

Titolo: Ormone della crescita extra-pituitario - Extrapituitary growth hormone

Codice: GH001

Autore Harvey S.

Data: 2010

Rivista: Endocrine 38:335–359

Argomento: GH

Accesso libero: si

DOI: [10.1007/s12020-010-9403-8](https://doi.org/10.1007/s12020-010-9403-8)

URL: [https://www.researchgate.net/publication/47535488\\_Extrapituitary\\_growth\\_hormone](https://www.researchgate.net/publication/47535488_Extrapituitary_growth_hormone)

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2021/01/05/gh001-harvey-s-2010/>

Parole chiave: GH ipofisario, GH extra-ipofisario, Embriogenesi, Cancro Autocrino, Paracrino

Tumore: n/a

Traduzione: parziale, semplificata

#### Punti di interesse

Sebbene l'ormone della crescita (GH) secreto dalla ghiandola pituitaria agisca come un sistema endocrino per regolare la crescita, lo sviluppo e il metabolismo di molti tessuti bersaglio, un ampio corpo di letteratura dimostra che il GH è presente anche in molti tessuti extrapituitari, nei quali può agire come un fattore di crescita autocrino o paracrino. La produzione del GH autocrino è stata dimostrata in molti tumori, anche se non in tutti. Il GH autocrino nei tumori può promuovere la crescita cellulare, la sopravvivenza cellulare, la crescita indipendente dall'ancoraggio, la motilità, la trasformazione oncogena. La produzione del VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare), può essere aumentata dal GH autocrino. GH prodotto localmente e quello prodotto in modo esogeno dall'ipofisi, sembrano avere funzioni diverse per differenze di concentrazione e secrezione, e nelle differenze nella vicinanza e nella posizione del GHR. Il GH endogeno può, essere rilasciato più vicino ai GHR e a concentrazioni di microambiente più elevate rispetto al GH esogeno. Il GH endogeno può anche agire sui recettori intracellulari direttamente dopo la sintesi, in compartimenti non facilmente accessibili al GH esogeno. Le azioni differenziali del GH endogeno ed esogeno potrebbero anche riflettere differenze di composizione, poiché le varianti di GH nei tessuti extrapituitari differiscono da quelle nella ghiandola pituitaria e sono in gran parte isoforme submonomeriche. In sintesi, i ruoli funzionali per il GH extrapituitario sono stati chiaramente stabiliti sia in vivo che in vitro. Il GH dovrebbe quindi essere considerato, come l'IGF-1 e la prolattina, un fattore di crescita locale, oltre che un ormone endocrino.

#### Traduzione dell'articolo

##### Riassunto

**I somatotrofi ipofisari secernono l'ormone della crescita (GH) nel flusso sanguigno, per agire come un ormone nei siti recettoriali nella maggior parte, se non in tutti, i tessuti. Queste azioni endocrine del GH circolante vengono abolite dopo l'ablazione ipofisaria o l'ipofisectomia, indicando la sua fonte ipofisaria. L'espressione genica del GH, tuttavia, non è limitata alla ghiandola pituitaria, poiché si verifica nei tessuti neurale, immunitario, riproduttivo, alimentare e respiratorio e nei sistemi tegumentario, muscolare, scheletrico e cardiovascolare,**

**in cui il GH può agire localmente piuttosto che come endocrino. È probabile che queste azioni siano coinvolte nella proliferazione e differenziazione di cellule e tessuti prima dello sviluppo della ghiandola pituitaria. È anche probabile che completino le azioni endocrine del GH e probabilmente le mantengano dopo la senescenza ipofisaria e la somatopausa. Le azioni autocrine o paracrine del GH sono, tuttavia, talvolta mediate attraverso meccanismi di segnalazione diversi da quelli che mediano le sue azioni endocrine e questi possono promuovere l'oncogenesi. Il GH extra-pituitario può quindi avere un significato fisiologico e fisiopatologico.**

#### Introduzione

Sebbene l'ormone della crescita (GH) secreto dalla ghiandola pituitaria agisca come un sistema endocrino per regolare la crescita, lo sviluppo e il metabolismo di molti tessuti bersaglio, un ampio corpo di letteratura dimostra che il GH è presente anche in molti tessuti extrapituitari, nei quali può agire come un fattore di crescita autocrino o paracrino. Segue una revisione della letteratura sulla produzione extra-ipofisaria nei seguenti tessuti: nervoso, immunitario, riproduttivo, gastrointestinali, scheletrici, tegumentari, muscolare, respiratorio, cardiovascolare, embrionale e tumorale. Viene discussa la possibile rilevanza funzionale o fisiopatologica del GH extrapituitario.

#### GH nei tumori

L'espressione dell'ormone della crescita e / o del GHR (recettore per il GH) è correlata allo sviluppo del tumore in alcuni, ma non in tutti i tessuti [240], in cui il GH autocrino è stato implicato nella trasformazione neoplastica [241].

#### GH autocrino nel carcinoma endometriale

L'adenocarcinoma dell'endometrio umano, ad esempio, è caratterizzato da una sovraregolazione dell'espressione di GH [109], che si ritiene promuova la proliferazione cellulare e riduca l'adesione cellula-cellula, consentendo alle singole cellule di staccarsi dalla loro architettura madre. Nel cancro dell'endometrio, il GH autocrino può riflettere la sua produzione locale da parte del GHRH endometriale, poiché il cancro dell'endometrio è regredito dagli antagonisti del GHRH [242], sebbene ciò possa verificarsi anche attraverso azioni dell'antagonista indipendenti dal GH [243]. Si ritiene inoltre che il GH autocrino aumenti il potenziale oncogenico in vitro e in vivo delle cellule di carcinoma endometriale.

L'espressione forzata di hGH (human GH) nelle linee cellulari di carcinoma endometriale ha aumentato il loro numero di cellule attraverso una maggiore progressione del ciclo cellulare e una diminuzione della morte cellulare per apoptosi. Inoltre, l'espressione autocrina di hGH ha promosso la crescita indipendente dall'ancoraggio e una maggiore migrazione e invasione cellulare in vitro.

#### GH autocrino nel tumore al pancreas, colon-retto e timo

L'espressione dell'mRNA dell'ormone della crescita è similmente sovraregolata negli adenomi delle cellule delle isole primarie umane rispetto al tessuto pancreatico normale, e i livelli di mRNA di GH sono più alti nelle metastasi [170]. I tumori del colon-retto sono stati anche attribuiti all'azione autocrina / paracrina del GH che può agire come un potente mitogeno o fattore anti-apoptotico nelle cellule epiteliali del colon in rapido rinnovamento [244]. Allo stesso modo, si ritiene che l'espressione del gene GH nelle cellule epiteliali del timo sia coinvolta nell'induzione del timoma [245].

#### GH autocrino nei tumori alla prostata

La ricerca di GH e mRNA di GH nelle linee cellulari della prostata [134, 247] ha similmente suggerito il coinvolgimento del GH autocrino / paracrino nella tumorigenesi della prostata. Come nell'endometrio, la produzione di GH in queste cellule può essere regolata dal GHRH attraverso i recettori GHRH, poiché esprimono l'mRNA del GHRH e l'mRNA del recettore GHRH [249] e l'antagonista del GHRH sopprime la crescita del cancro prostatico [250]. Il GH può agire localmente nelle cellule prostatiche poiché esprimono anche il gene GHR [247].

#### GH autocrino nei tumori del sangue

Poiché il GH e il suo recettore sono presenti nelle cellule immunitarie, anche il GH immunitario è stato implicato nello sviluppo della leucemia e del linfoma [251].

È stato anche riscontrato che il GH endogeno nelle stesse cellule linfocitarie migliora la produzione di ossido nitrico (NO), molto probabilmente da un meccanismo che ha coinvolto un aumento della sintesi di ossido nitrico sintasi e un aumento nel trasporto di arginina, portando a una maggiore sopravvivenza cellulare [254]. La sovraespressione di GH in queste cellule di linfoma si traduce anche in una diminuzione della produzione di superossido ( $O_2^-$ ) che le protegge anche dall'apoptosi [254].

#### GH autocrino nel tumore al seno

È ben noto che la ghiandola mammaria è un sito extrapituitario di espressione di GH e che il GH mammario è un fattore di crescita autocrino che promuove lo sviluppo del cancro [119, 240]. Nei cani, il progesterone induce la sintesi del GH nelle ghiandole mammarie normali e tumorali, nelle quali viene espresso anche il GHR [134]. Si ritiene che l'azione autocrina o paracrina del GH nella ghiandola mammaria canina sia diretta o mediata attraverso l'IGF-1 [120, 121].

L'espressione di GH mammario nell'uomo è più bassa nei tessuti normali, più alta nei tessuti iperplastici e più alta nei tumori metastatici [122].

I meccanismi autocrini o paracrini dell'azione del GH nelle cellule di cancro al seno (cellule MCF-7) sono stati ampiamente determinati da Lobie ed essenzialmente il GH autocrino promuove la crescita cellulare, può indurre un cambiamento nella morfologia cellulare, in concerto con una maggiore motilità e l'acquisizione di capacità invasive [123, 138]. Questa trasformazione metastatica riflette la rottura dei contatti cellulari.

Il VEGF (fattore di crescita endoteliale vascolare) è un regolatore critico dell'angiogenesi e l'espressione di VEGF-A è notevolmente aumentata dal GH autocrino nelle cellule del tumore al seno.

La produzione autocrina di GH nelle cellule epiteliali umane immortalate aumenta quindi la proliferazione e protegge dall'apoptosi e promuove la morfogenesi acinosa mammaria anormale, la trasformazione oncogena e la formazione di tumori in vivo. Il potenziale oncogenico e metastatico della produzione forzata di GH autocrino è in netto contrasto con il GH esogeno, che non supporta né la formazione di tumori né l'invasione da parte delle cellule epiteliali mammarie umane; sebbene promuova la proliferazione e la diffusione delle cellule epiteliali mammarie [258, 260]. Il GH esogeno, tuttavia, non può imitare l'effetto protettivo del GH autocrino contro l'apoptosi derivante dalla sospensione del siero [260]. Questo effetto selettivo del GH endogeno può riflettere il maggiore aumento della trascrizione genica mediata da STAT5 indotta dal GH autocrino rispetto al GH esogeno [259]. Anche il GH autocrino (ma non il GH esogeno) inibisce l'espressione del gene PTGF-b [270]. Gli studi suggeriscono che esiste una differenza tra GH endogeno ed esogeno nei meccanismi di segnalazione del GH. Questa possibilità è supportata dal fatto che l'analisi microarray di 19.000 geni umani ha identificato un sottoinsieme di 305 geni che rispondevano in modo differenziale al GH esogeno ed endogeno, così come 167 geni che erano regolati in comune [272]. Alcuni dei geni regolati in modo differenziale erano per i fattori che promuovono la sopravvivenza cellulare, la crescita indipendente dall'ancoraggio, la motilità e la trasformazione

oncogena [273, 274].

Poiché il GH autocrino è più oncogeno del GH esogeno (ipofisario), il targeting selettivo del GH autocrino può quindi fornire un approccio terapeutico per prevenire l'estensione metastatica del carcinoma mammario umano [273, 274].

Di conseguenza, poiché si è scoperto che la produzione autocrina di GH aumenta la capacità antiossidante delle cellule di carcinoma mammario e protegge dall'apoptosi indotta da stress ossidativo l'antagonismo del GH autocrino è stata proposta come regime terapeutico per il carcinoma mammario [266, 267].

Le azioni differenziali del GH endogeno ed esogeno possono riflettere differenze di concentrazione e secrezione, poiché il GH endocrino viene secreto episodicamente come bolo, mentre si pensa che il GH endogeno venga rilasciato continuamente a basse concentrazioni [268]. Il GH endogeno può, tuttavia, essere rilasciato più vicino ai GHR e a concentrazioni di microambiente più elevate rispetto al GH esogeno. Il GH endogeno può anche agire sui recettori intracellulari direttamente dopo la sintesi, in compartimenti non facilmente accessibili al GH esogeno. Infatti, van den Eijnden e Strous [277] hanno dimostrato che il GH autocrino si lega al recettore GH immediatamente dopo la sintesi nel reticolo endoplasmatico e che questo facilita la maturazione del GHR.

Questo meccanismo spiega anche perché gli antagonisti del GHR a volte sono inefficaci nel bloccare le azioni del GH autocrino [241, 278]. Le azioni differenziali del GH endogeno ed esogeno potrebbero anche riflettere differenze di composizione, poiché le varianti di GH nei tessuti extrapituitari differiscono da quelle nella ghiandola pituitaria e sono in gran parte isoforme submonomeriche [36, 40, 75, 76].

Si pensa anche che il GH autocrino agisca attraverso i recettori nucleari. Infatti, la progressione del carcinoma cervicale uterino nelle donne è stata anche correlata con la comparsa del GHR nel nucleo delle cellule cancerose [279], e l'espressione del GHR nucleare è similmente un marker di tumorigenesi in altre cellule cancerose [241, 280]. Si ritiene che il targeting nucleare del recettore GH induca la proliferazione cellulare, un arresto proliferativo disregolato e un'induzione della progressione del ciclo cellulare, attraverso una maggiore espressione delle proteine legate alla proliferazione Survivin e Mybbp [280]. Anche il targeting nucleare del recettore GH da parte del GH autocrino e la disregolazione della progressione del ciclo cellulare sono associati all'espressione della disaderina, che destabilizza i contatti cellulari a base di caderina, portando alla trasformazione oncogena [280, 281].

## Conclusione

L'immunoreattività dell'ormone della crescita, rilevata mediante ELISA, analisi radioimmunologica, immunocitochimica o western blotting, è presente in molti tessuti extrapituitari. Sebbene questa immunoreattività sia spesso a concentrazioni in tracce [166, 167], in molti studi è a concentrazioni maggiori di quelle nel plasma sanguigno [75, 76, 282]. È anche presente nei tessuti avascolari (p. Es., Nelle cellule della granulosa dell'ovaio [84]) o fisicamente separati dal sangue da sistemi di barriera (p. Es., Nei tessuti cerebrali [16] e nei tessuti testicolari [76, 164]) e quindi improbabile derivante dalla circolazione.

Il GH extra-pituitario è presente anche nello sviluppo precoce, prima della presenza di GH nella ghiandola pituitaria o nella circolazione generale [15, 18]. È presente anche negli adulti dopo la senescenza da GH ipofisaria, quando i livelli di GH in circolazione sono bassi o non rilevabili [283-285]. È quindi probabile che la presenza di GH nei tessuti extrapituitari rifletta la sua produzione locale.

La possibilità che GH extrapituitario sia prodotto localmente è supportata dalla dimostrazione che la sintesi de novo di GH è stata dimostrata in alcuni tessuti extrapituitari, ad esempio, nelle cellule linfocitarie [286], nelle cellule testicolari [287] e nella ghiandola salivare [177].

In sintesi, è ormai ben stabilito che le frazioni GH autentiche sono presenti in molti tessuti extrapituitari in cui vengono prodotte.

Sebbene sia improbabile che il GH extrapituitario abbia importanza biologica quando presente in tracce, la produzione locale di GH in alcuni tessuti extrapituitari (p. Es., Nel sistema immunitario e nervoso) è significativa e con contenuti e concentrazioni paragonabili a quelli della ghiandola pituitaria [ 282]. Tuttavia, si ritiene che il GH extra-pituitario, nella maggior parte dei casi, non contribuisca al pool di GH nella circolazione sistemica, poiché è ben stabilito che il GH nella circolazione sistemica è in gran parte derivato da somatotrofi ipofisari, poiché le concentrazioni sieriche di GH non sono rilevabili o appena rilevabili dopo ipofisectomia. L'espressione di GH mammario può, tuttavia, contribuire alla circolazione delle concentrazioni di GH e avere azioni endocrine che possono essere di rilevanza fisiologica e patologica. Infatti, la sovraespressione di GH nella ghiandola mammaria è responsabile di elevate concentrazioni plasmatiche di GH nei cani che vanno in bicicletta, poiché le loro concentrazioni di GH circolanti sono soppresse dalla mammectomia piuttosto che dall'ipofisectomia [292]. Questa sovraespressione del GH mammario è anche responsabile dell'induzione di uno stato di tipo acromegalico nelle femmine [120, 121] e può indurre ipertrofia endometriale [125].

Tuttavia, si ritiene che la maggior parte del GH extrapituitario non contribuisca al pool di GH sistemico, ed è quindi improbabile che sia coinvolto nella funzione endocrina e quindi con la crescita di tutto il corpo durante lo sviluppo [18, 19]. È quindi improbabile che una carenza di GH extrapituitario si traduca in un fenotipo nano (il segno caratteristico della produzione di GH ipofisario o della segnalazione di GH ipofisaria carente). Le carenze nella produzione o nell'azione del GH extrapituitario possono, tuttavia, provocare disfunzioni fisiologiche, dimostrando l'importanza funzionale del GH extrapituitario come regolatore autocrino o paracrino. I ruoli funzionali per il GH extrapituitario sono stati chiaramente dimostrati dalle risposte abrogate che si verificano quando la sintesi o la secrezione di GH extrapituitaria è bloccata.

Anche le azioni funzionali autocrine o paracrine del GH extrapituitario sono state ampiamente dimostrate dal blocco della produzione di GH e / o dall'azione del GH nelle cellule non ipofisarie in vitro e dall'espressione forzata di geni GH eterologhi in linee cellulari di carcinoma. Questi studi hanno anche dimostrato che alcune delle azioni autocrine o paracrine del GH extrapituitario sono dissimili dalle azioni endocrine del GH ipofisario (esogeno). Questa differenza è probabilmente dovuta alle differenze nella concentrazione di GH o nei modelli di secrezione di GH e nelle differenze nella vicinanza e nella posizione del GHR. I meccanismi di segnalazione utilizzati dal GH nelle cellule di carcinoma possono anche differire da quelli nelle cellule non carcinomatose e promuovere l'oncogenesi [241]. In sintesi, i ruoli funzionali per il GH extrapituitario sono stati chiaramente stabiliti sia in vivo che in vitro. Il GH dovrebbe quindi essere considerato, come l'IGF-1 [301, 302] e la prolattina [303], un fattore di crescita locale, oltre che un ormone endocrino.

### Prospettiva

Poiché tutte le cellule di un individuo hanno lo stesso genoma, tutte le cellule hanno il potenziale per esprimere gli stessi geni. L'espressione extrapituitaria del gene GH non è quindi una stranezza ed è coerente con l'espressione diffusa di altri ormoni ipofisari (p.es., l'espressione extrapituitaria della prolattina nella placenta, utero, ovaio, testicolo, ghiandola mammaria, prostata, cervello, tessuto adiposo, tessuto immunitario e pelle [304] e nei tessuti cancerosi [305]). È anche coerente con il verificarsi di sindromi ormonali ectopiche [306-308], fenomeni di permeabilità genica [309] e la ricerca di proteine in posizioni "aberranti" [310]. Inoltre, sebbene si pensasse che l'espressione ipofisaria del GH fosse dovuta all'espressione specifica dell'ipofisi del suo fattore di trascrizione pit-1, ora è noto che pit-1 è espresso in modo simile in molti tessuti extrapituitari [311]. Non è quindi sorprendente che l'espressione di GH sia diffusa e in molti tessuti, sebbene l'espressione di GH non sia dipendente dal pit-1 in tutti i tessuti [311]. L'espressione di GH nei tessuti ipofisari ed

extrapituitari può quindi essere regolata in modo differenziale.

L'importanza del GH extrapituitario come fattore di crescita locale è, tuttavia, difficile da valutare, vista la pleora di altri autocrini / paracrini coinvolti nella crescita e nel metabolismo [19] e l'esistenza di vie compensatorie che possono mantenere l'omeostasi in assenza di qualsiasi fattore. Sono quindi necessarie ulteriori ricerche sul significato fisiologico del GH extrapituitario.