

Titolo: Ruolo dell'ormone della crescita nel cancro al seno - Role of Growth Hormone in Breast Cancer

Codice: GH002

Autore Subramani et al

Data: 2017

Rivista: Endocrinology 158(6):1543–1555

Argomento: ormone della crescita (GH)

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1928>

URL: <https://academic.oup.com/endo/article/158/6/1543/3098660>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2021/01/12/gh002-subramani-et-al-2017/>

Parole chiave: GH, recettori, angiogenesi, apoptosi, segnalazione, chemioresistenza, oncogenesi, proliferazione, metastasi

Tumore: cancro al seno

Traduzione: pressoché totale, e fedele, eliminate o semplificate minime parti

Punti di interesse

Dati epidemiologici, preclinici e clinici indicano l'importanza dell'ormone della crescita (GH) e della sua segnalazione nello sviluppo, nella progressione e nelle metastasi del cancro al seno. Il GH infatti promuove la proliferazione, la sopravvivenza, l'angiogenesi, la migrazione, l'invasione, la chemioresistenza del tumore al seno. Il legame dell'ormone della crescita al recettore dell'ormone della crescita provoca l'attivazione di varie vie di trasduzione del segnale che sono vitali per la crescita e la sopravvivenza delle cellule. Nel complesso, i processi biochimici che si attivano con il legame del GH al suo recettore di membrana (segnalazione) avvengono tramite molte vie di trasduzione del segnale che sono essenziali per diversi processi che regolano la proliferazione, la sopravvivenza, il metabolismo cellulare ecc. L'alterazione della segnalazione dell'ormone della crescita provoca una disregolazione di varie vie, portando a patologie come il cancro. Sulla base dei dati disponibili, è chiaro che l'ormone della crescita svolge un ruolo importante nello sviluppo del cancro mammario supportando e / o migliorando l'angiogenesi del tumore. L'ormone della crescita umano autocrino è stato riconosciuto come un fattore oncogenico che promuove le cellule staminali del cancro al seno, che sono implicate nello sviluppo di metastasi metastasi. È stato dimostrato che l'ormone della crescita umano migliora la capacità di inizio del tumore, la migrazione e l'invasione delle cellule di cancro al seno. Pertanto, l'inibizione dell'ormone della crescita è una potenziale strategia terapeutica per prevenire l'inizio, la progressione e le metastasi del cancro al seno. L'ormone della crescita influenza la chemioresistenza alterando vari processi come l'efflusso di farmaci, la risposta allo stress ossidativo e l'apoptosi. L'ormone della crescita autocrino contribuisce allo sviluppo della chemioresistenza alterando varie proteine coinvolte nell'arresto della crescita e nel danno al DNA e anche regolando enzimi coinvolti nell'apoptosi indotta da stress ossidativo. Dato questo livello di influenza dell'ormone della crescita sul cancro al seno, questo ormone si candida come un potenziale bersaglio per il trattamento di questo tumore.

Traduzione articolo

Riassunto

Il cancro al seno è uno dei tumori più comuni diagnosticati nelle donne. Circa due terzi di tutti i tumori al seno diagnosticati sono classificati come dipendenti dall'ormone, il che indica che gli ormoni sono i fattori chiave che guidano la crescita di questi tumori al seno. Gli ormoni ovarici e ipofisari svolgono un ruolo importante nella crescita e nello sviluppo delle normali ghiandole mammarie e del cancro al seno. In particolare, l'effetto dell'ormone ovarico estrogeno ha ricevuto molta attenzione per quanto riguarda il cancro al seno. Anche gli ormoni ipofisari prolattina e l'ormone della crescita sono stati associati al cancro al seno. Sebbene il ruolo di questi ormoni ipofisari nel cancro al seno sia stato studiato, non è stato studiato a fondo. In questa revisione, tentiamo di raccogliere informazioni di base dalla maggior parte della letteratura attualmente disponibile per comprendere e dimostrare il significato dell'ormone della crescita nel cancro al seno. Sulla base della letteratura disponibile, è chiaro che l'ormone della crescita gioca un ruolo significativo nello sviluppo, nella progressione e nelle metastasi del cancro al seno influenzando l'angiogenesi del tumore, la staminalità e la chemioresistenza.

Introduzione

Il seno è un organo bersaglio multi-ormonale che subisce cambiamenti durante le fasi riproduttive sotto l'influenza di vari ormoni (1-5). È anche noto che gli ormoni influenzano sia lo sviluppo che la crescita dei tumori al seno (1-5). L'incidenza globale del cancro al seno è in aumento, con quasi 1,7 milioni di donne a cui è stata diagnosticata la malattia e 0,5 milioni di donne che soccombono alla malattia ogni anno. Si prevede che una donna su otto svilupperà il cancro al seno durante la vita nei paesi sviluppati (6). La maggior parte dei tumori al seno si sviluppa sporadicamente. Il cancro al seno non è una singola malattia, ma è un gruppo di malattie croniche. I pazienti con diagnosi di cancro al seno in una fase iniziale hanno una buona prognosi, ma questi pazienti hanno ancora un aumentato rischio di mortalità per i prossimi quattro decenni (7). Attualmente esistono diversi metodi di classificazione dei tumori al seno, che includono classificazioni istopatologiche, immunoistochimiche e molecolari. Vari test basati sull'espressione genica prognostica vengono utilizzati per determinare i sottotipi di cancro al seno (8, 9), come il Breast Cancer Index, EndoPredict, MammaPrint, Oncotype DX e PAM50 (10, 11). In generale, i tumori al seno sono principalmente classificati in base alla presenza o all'assenza di recettori ormonali. Una classificazione molto ampia li classificherebbe come cancro al seno positivo al recettore ormonale (dipendente dall'ormone) o cancro al seno negativo al recettore ormonale (indipendente dall'ormone). Gli ormoni che sono generalmente associati allo sviluppo e alla crescita di normali tumori al seno e al seno sono gli estrogeni e il progesterone. Sono stati condotti studi approfonditi per indagare il ruolo degli estrogeni nel cancro al seno. I tumori al seno positivi al recettore degli estrogeni hanno trattamenti mirati come il tamoxifene e gli inibitori dell'aromatasi (12). I dati clinici ed epidemiologici indicano che un'alta percentuale di donne in questi trattamenti sviluppa resistenza e sperimenta anche effetti collaterali indesiderati (13). Il ruolo degli ormoni ipofisari come la prolattina, l'ormone della crescita, l'ormone di rilascio dell'ormone della crescita e l'ormone di rilascio delle gonadotropine nel cancro al seno è stato studiato in una certa misura ma non in modo esaustivo come gli estrogeni. Gli ormoni ipofisari e i loro recettori potrebbero svolgere un ruolo terapeutico significativo nel cancro al seno da soli o in combinazione con le attuali modalità di trattamento standard. Nell'ultimo decennio, l'ormone della crescita ha guadagnato molta attenzione nello sviluppo, nella progressione e nelle metastasi del cancro. Qui proviamo a riassumere il ruolo dell'ormone della crescita nel cancro al seno con la letteratura disponibile.

Effetto dell'ormone della crescita sul normale sviluppo della ghiandola mammaria

La ghiandola mammaria subisce importanti cambiamenti dopo la nascita durante la pubertà, la gravidanza, l'allattamento e l'involutione (3-5). Inizialmente alla nascita, l'anlage mammaria è costituita da un condotto primario e da pochi condotti ramificati secondari. Fino alla pubertà, lo sviluppo della ghiandola mammaria nelle femmine e nei maschi è simile. Nelle femmine, durante la pubertà, si verifica un significativo sviluppo duttale in termini di allungamento duttale e ramificazione. La ghiandola mammaria subisce cambiamenti ciclici durante i cicli ovarici. La principale differenziazione e crescita lobulo alveolare della ghiandola mammaria si verifica durante la gravidanza e viene mantenuta durante l'allattamento. Dopo lo svezzamento, la ghiandola mammaria subisce un'involutione, risultando in una ghiandola che presenta principalmente dotti regrediti e poche strutture lobulo alveolari (3-5).

Il sistema endocrino gioca un ruolo importante nello sviluppo della ghiandola mammaria. Gli ormoni ovarici estrogeni e progesterone svolgono un ruolo chiave nello sviluppo delle normali ghiandole mammarie (1, 2). Oltre agli ormoni ovarici, anche gli ormoni ipofisari come l'ormone della crescita e la prolattina svolgono un ruolo importante nell'influenzare la crescita della ghiandola mammaria e nel processo di allattamento (3-5). In precedenza è stato dimostrato che negli animali ovariectomizzati, l'estradiolo potrebbe ripristinare la crescita delle ghiandole mammarie, ma la sostituzione degli estrogeni non era efficace nel ripristinare lo sviluppo delle ghiandole mammarie negli animali ovariectomizzati e ipofisectomizzati (3, 5, 14, 15). Inoltre, utilizzando topi ipofisectomizzati e ovariectomizzati, è stato dimostrato che l'ormone della crescita da solo era in grado di indurre lo sviluppo duttale mammario e questo effetto era maggiore quando l'ormone della crescita e l'estrogeno venivano somministrati insieme (16-18). Inoltre, utilizzando preparati puri di ormone della crescita, prolattina e lattogeno placentare, è stato dimostrato che l'ormone della crescita era efficace nel promuovere la crescita mammaria, mentre la prolattina e il lattogeno placentare non avevano alcun effetto (17, 19). Inoltre, l'abbattimento del recettore dell'ormone della crescita ha provocato una ridotta crescita della ghiandola mammaria, evidenziata da uno sviluppo ritardato dei dotti e da una ridotta ramificazione laterale (20, 21). In particolare, è stato anche dimostrato che l'ormone della crescita influisce sullo sviluppo lobulo alveolare (22). La somministrazione dell'ormone della crescita a ratti e topi con deficit di ormone della crescita ha ripristinato la crescita della ghiandola mammaria. D'altra parte, l'inibizione dell'ormone della crescita ha influenzato negativamente la crescita delle ghiandole mammarie (23). Inoltre, è stato dimostrato che anche l'ormone della crescita autocrino influenza la crescita delle ghiandole mammarie (24, 25). L'RNA messaggero (mRNA) e l'espressione proteica dell'ormone della crescita si osservano principalmente nelle cellule luminali e mioepiteliali mammarie (26-29). L'espressione dell'ormone della crescita e del suo recettore è elevata durante la pubertà e la sovraespressione dell'ormone della crescita porta a uno sviluppo precoce della ghiandola mammaria (30, 31). Nel complesso, tutti questi risultati dimostrano l'importanza dell'ormone della crescita nello sviluppo della ghiandola mammaria.

Meccanismo d'azione dell'ormone della crescita

L'ormone della crescita è principalmente sintetizzato e secreto dall'ipofisi anteriore in risposta all'ormone di rilascio dell'ormone della crescita ipotalamico. L'ormone della crescita insieme al lattogeno placentare e alla prolattina appartiene alla famiglia degli ormoni peptidici evolutivamente correlati. Tra questi membri della famiglia, la prolattina ipofisaria è stata ampiamente studiata. È stato dimostrato che la prolattina è coinvolta in vari processi fisiologici e patologici, incluso lo sviluppo di normali tumori al seno (32). Il lattogeno placentare umano, un altro membro della famiglia dell'ormone della crescita / prolattina, è spesso espresso nei carcinomi mammari (35). Il ruolo preciso del lattogeno placentare prodotto localmente nei tumori al seno non è completamente

compreso, ma si prevede che serva come biomarcatore del cancro al seno. È interessante notare che il lattogeno placentare umano non viene rilevato nel siero di pazienti con malattia mammaria benigna o nel siero di donne normali, mentre è frequentemente rilevato nel siero di alcune pazienti con cancro al seno (36, 37). Al contrario, è stato riportato che i sieri di pazienti affette da cancro al seno non presentavano livelli rilevabili di lattogeno placentare umano (38). In altre specie come pecore, roditori e pesci, sono considerati anche fattori come la proteina deciduale simile alla prolattina (39), la proliferina (40), il peptide correlato alla proliferina (41, 42) e la somatolattina (43, 44), membri di questa famiglia di ormoni peptidici. È stato suggerito che la proliferina sia un regolatore autocrino dell'angiogenesi perché migliora la formazione del tubo e le capacità invasive delle cellule endoteliali. Questo effetto proangiogenico della proliferina è mediato da STAT5 (45, 46). D'altra parte, la proteina correlata alla proliferina inibisce la proliferazione, la motilità e la tumorigenicità del carcinoma delle cellule gastriche (42). La somatolattina è un membro della famiglia dell'ormone della crescita / prolattina, che è sintetizzata e secreta dalla ghiandola pituitaria dei pesci teleostei (47). Utilizzando esperimenti in vitro e in vivo, è stato dimostrato che la somatolattina svolge un ruolo nella steroidogenesi (48), nella maturazione gonadica (49), nelle risposte allo stress (50), nel metabolismo dei lipidi (51) e nelle funzioni immunitarie (52). Questi risultati indicano che l'ormone della crescita, la prolattina e gli altri membri di questa famiglia svolgono un ruolo importante nei processi biologici vitali.

Negli esseri umani, il gene dell'ormone della crescita si trova sul braccio lungo del cromosoma 17 ed è lungo circa 3000 nucleotidi (53). L'ormone della crescita si ottiene dalla sua proteina precursore mediante la rimozione del terminale amminico, che si traduce in una proteina di 191 aminoacidi con un peso molecolare di 22 kDa. Una variante di 20 kDa dell'ormone della crescita è presente anche a causa dello splicing alternativo e rappresenta dal 5% al 10% dell'ormone della crescita totale secreto (54, 55). Il recettore dell'ormone della crescita è un recettore legato alla membrana che appartiene alla superfamiglia dei recettori delle citochine di classe I (56). In precedenza, si credeva che il legame dell'ormone della crescita al suo recettore provocasse la dimerizzazione del recettore, ma ora è stato dimostrato che l'ormone della crescita si lega al recettore omodimero preesistente ed esercita le sue azioni. È stato dimostrato che il legame dell'ormone della crescita al recettore omodimero riallinea l'orientamento dei due recettori sopra la membrana cellulare e cambia anche l'orientamento dei domini transmembrana (57, 58). L'ormone della crescita si lega anche ai recettori della prolattina (59, 60). Inoltre, vi sono prove esaurienti che le azioni dell'ormone della crescita sono mediate attraverso varie vie di segnalazione a valle. Il legame dell'ormone della crescita al recettore dell'ormone della crescita provoca l'attivazione di varie vie di trasduzione del segnale che sono vitali per la crescita e la sopravvivenza delle cellule.

Il gene che codifica per tutte e tre le regioni del recettore dell'ormone della crescita è presente nel cromosoma 5 (68, 70). È stato dimostrato che i polimorfismi del recettore dell'ormone della crescita influiscono sui suoi processi a valle. Nel complesso, la segnalazione dell'ormone della crescita / recettore dell'ormone della crescita è mediata attraverso molte vie di trasduzione del segnale vitale che sono essenziali per la proliferazione cellulare, la sopravvivenza, il metabolismo, ecc. L'alterazione della segnalazione dell'ormone della crescita provoca una disregolazione di varie vie, portando a patologie come il cancro.

Effetto dell'ormone della crescita sulla carcinogenesi mammaria

La carcinogenesi mammaria è un processo a più fasi. Inizialmente inizia come iperplasia mammaria dove le cellule epiteliali mammarie proliferanti riempiono il lume duttale o lobulare. La fase successiva dello sviluppo è la formazione del carcinoma duttale in situ o del carcinoma lobulare in situ. A seguito di ulteriore proliferazione, migrazione e invasione, diventa localmente invasivo e infine metastatico. Negli esseri umani, il cancro al seno è principalmente classificato in base alla

presenza o all'assenza del recettore degli estrogeni, del recettore del progesterone e del recettore del fattore di crescita epidermico 2 umano (HER2) (75-77). I tumori al seno che sono negativi per tutti i suddetti recettori sono classificati come il cancro al seno triplo negativo.

I dati epidemiologici dimostrano che GH / IGF-1 è direttamente e positivamente associato ad un aumento del rischio di cancro al seno (80-85). Due meta-analisi hanno suggerito che livelli aumentati di IGF-1 sono associati ad un aumento del rischio di cancro al seno (84, 86), mentre un'altra meta-analisi ha trovato solo un'associazione marginale tra i livelli di IGF-1 e il rischio di cancro al seno (87). I dati sperimentali suggeriscono anche che la riduzione della segnalazione di GH / IGF-1 influisce negativamente sullo sviluppo della ghiandola mammaria e sulla tumoregenesi mammaria (88). Recentemente, utilizzando nuove tecniche di sequenziamento dell'RNA su 50 tumori della ghiandola mammaria, è stato riportato che l'attivazione cronica di IGF1R ha portato ad un aumento della progressione del tumore mammario, con conseguente diminuzione della latenza del tumore mammario (89).

In precedenza, è stato osservato che circa il 40% delle pazienti affette da cancro al seno aveva livelli aumentati di ormone della crescita sierico (90), mentre un altro studio non ha osservato alcun cambiamento nei livelli sierici di ormone della crescita in pazienti con carcinoma mammario in premenopausa (91). Questa differenza potrebbe essere dovuta al metodo di raccolta e analisi del campione. Ma l'aumento osservato dell'ormone della crescita nelle pazienti con cancro al seno potrebbe essere una conseguenza della formazione del cancro al seno o potrebbe essere una forza trainante per lo sviluppo del cancro al seno. Le cellule epiteliali mammarie umane normali esprimono il gene dell'ormone della crescita umano, mentre nei disturbi proliferativi della ghiandola mammaria è espresso anche nello stroma mammario. Inoltre, l'aumento dell'espressione genica dell'ormone della crescita umano è positivamente associato alle cellule di cancro mammario metastatico (27). L'espressione dell'ormone della crescita umano è stata correlata positivamente con le metastasi dei linfonodi, lo stadio del tumore, lo stato del recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano e l'indice proliferativo nel cancro al seno (85). È stato anche dimostrato mediante immunocistochemica che il 90% delle lesioni in situ di carcinoma duttale esprime il recettore dell'ormone della crescita (92).

Il livello alterato dell'ormone della crescita è associato all'altezza di un individuo. L'altezza è considerata un fattore di rischio per il cancro negli esseri umani. È stato osservato che le donne alte hanno un rischio maggiore di sviluppare il cancro al seno (93-95). Un'associazione diretta tra l'aumento della statura degli adulti e l'aumento del rischio di cancro è stata implicata in vari organi come il seno, l'ovaio, la prostata, il colon-retto e il melanoma (96-102). Uno studio prospettico condotto nel Regno Unito ha dimostrato una chiara associazione tra l'aumento dell'altezza e il rischio di cancro per ogni 10 cm di altezza guadagnati rispetto all'altezza "normale". Questo rischio di cancro associato all'altezza non è stato influenzato da nessuno dei fattori di confusione, come donne di diversi gruppi socioeconomici, assunzione di alcol, indice di massa corporea, attività fisica, età al menarca, parità, età al primo parto, stato della menopausa e uso di contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva (95). Una meta-analisi dei dati ottenuti da 159 potenziali coorti utilizzando 5.216.302 donne, inclusi 113.178 eventi, ha fortemente suggerito che l'altezza dell'adulto è un fattore di rischio per il cancro al seno. È stato anche suggerito che i fattori genetici e le vie biologiche che incidono sull'altezza dell'adulto hanno svolto un ruolo importante nell'eziologia del cancro al seno (103). In generale, negli acromegalici è stata osservata una sovrarappresentazione di disturbi maligni (104). Inoltre, alcuni studi indicano che la malignità si verifica solo in organi specifici come il seno e il colon (105, 106). I risultati dello studio di coorte di nascita nel Regno Unito del 1946 hanno dimostrato che le ragazze alte a 7 anni di età avevano un rischio più elevato di cancro al seno più tardi nella vita (107). La crescita più rapida durante l'adolescenza ha aumentato il rischio di cancro al seno in premenopausa del 30% e di cancro al seno in postmenopausa del 40% (108). Al contrario, alcuni studi hanno anche osservato nessuna

differenza nell'incidenza del cancro tra acromegalici rispetto alle popolazioni normali (109). L'aumento del peso alla nascita è considerato un fattore di rischio indipendente che può essere associato a un aumento del rischio di cancro al seno nelle donne (110, 111). Inoltre, il rischio di sviluppare il cancro al seno è anche positivamente associato all'altezza in diversi stadi di sviluppo (97, 107, 111). La velocità con cui una ragazza cresce tra i 4 ei 7 anni e l'altezza a 8 anni è positivamente correlata al rischio di cancro al seno (107). Nei pazienti con sindrome di Laron, dove il recettore dell'ormone della crescita non è funzionante, non si osserva alcuna incidenza di cancro al seno (112).

I modelli animali sono stati ampiamente utilizzati per studiare l'effetto dell'ormone della crescita in vari processi cellulari coinvolti nello sviluppo del cancro mammario. In generale, vengono utilizzati tre approcci principali per determinare il ruolo degli ormoni nella carcinogenesi mammaria. Per studiare il ruolo dell'ormone della crescita nella carcinogenesi mammaria, sono stati utilizzati i tre seguenti approcci. Il primo approccio consiste nello studiare l'effetto della somministrazione di ormone della crescita esogeno sulla carcinogenesi mammaria (113). Il secondo approccio sta studiando l'effetto della soppressione dell'ormone della crescita nella carcinogenesi mammaria utilizzando inibitori specifici dell'ormone della crescita (23, 114), e il terzo approccio sta utilizzando modelli murini transgenici per comprendere il significato dell'ormone della crescita nella carcinogenesi mammaria (115-117). Noi (113) e altri (118, 119) abbiamo dimostrato il significato dell'ormone della crescita nella carcinogenesi mammaria utilizzando ratti nani spontanei, che hanno una mutazione puntiforme nel gene dell'ormone della crescita che lo rende non funzionale e con conseguente livelli non rilevabili di ormone della crescita in circolazione. La somministrazione del cancerogeno chimico N-metil-N-nitrosourea a ratti nani spontaneamente non ha provocato la formazione di tumori mammari, mentre la somministrazione esogena dell'ormone della crescita ai ratti nani esposti al carcinogeno ha determinato un'incidenza molto elevata di tumori mammari (22, 113). Questi risultati sono stati confermati anche utilizzando un altro modello di carcinogenesi mammaria indotta da un altro agente chimico cancerogeno (dimetilbenzantracene) (118). Inoltre, anche i tumori mammari ben consolidati in questi ratti sono regrediti dopo la sospensione del trattamento con ormone della crescita esogeno (118). Utilizzando altri modelli animali, in cui la segnalazione dell'ormone della crescita è stata interrotta, è stato ulteriormente dimostrato che la carcinogenesi mammaria è influenzata dall'ormone della crescita (65, 66). Al contrario, è stato osservato che la somministrazione dell'ormone della crescita a pazienti ipopituitari non ha aumentato il rischio di cancro. Questo risultato potrebbe essere dovuto al breve periodo di follow-up di soli 3,7 anni, mentre uno studio di follow-up a più lungo termine fornirebbe prove più convincenti (120).

La somministrazione di somatostatina, un inibitore dell'ormone della crescita, ha ridotto la carcinogenesi mammaria abbassando i livelli dell'ormone della crescita (121). La somministrazione di pegvisomant, inibitore antagonista dell'ormone della crescita, blocca il recettore dell'ormone della crescita e il recettore del fattore di crescita 1 insulino-simile nella ghiandola mammaria. Ritarda la crescita del dotto mammario e ne diminuisce la ramificazione. Inoltre, è stato dimostrato che l'antagonista del recettore dell'ormone della crescita umano B2036 inibisce fortemente gli effetti proliferativi e morfologici dell'ormone della crescita umano autocrino (122). Questi risultati sottolineano il significato dell'ormone della crescita e della sua segnalazione a valle nel cancro al seno (123).

Utilizzando i topi *lit / lit*, che hanno una mutazione puntiforme del gene dell'ormone di rilascio dell'ormone della crescita (GHRH), è stato chiaramente dimostrato che l'ormone della crescita è essenziale per lo sviluppo del cancro mammario (124). I modelli murini transgenici geneticamente modificati ci hanno aiutato enormemente a comprendere il significato di vari fattori coinvolti nello sviluppo del cancro mammario, inclusa l'importanza dell'ormone della crescita. Inoltre, è stato

anche dimostrato che l'inibizione della segnalazione dell'ormone della crescita potrebbe essere una potenziale strategia di trattamento per i tumori mammari negativi ai recettori degli estrogeni (115). I topi transgenici che sovraesprimono un gene dell'ormone della crescita mostrano un'elevata incidenza di tumori mammari spontanei (126), mentre i topi transgenici che sovraesprimono un antagonista dell'ormone della crescita sono refrattario alla carcinogenesi mammaria (117). Tutti questi risultati dimostrano chiaramente il ruolo chiave svolto dall'ormone della crescita nello sviluppo del cancro al seno.

Ruolo dell'ormone della crescita nell'angiogenesi

La ricerca preclinica e clinica ha dimostrato che l'angiogenesi è un passaggio fondamentale richiesto per la crescita del cancro e le metastasi (127). Il processo di angiogenesi non è ancora completamente compreso. Una delle teorie più accettate è che le cellule tumorali secernono alcuni fattori solubili che attraggono i vasi sanguigni vicini per formare rami verso il cancro, fornendo infine alle cellule tumorali i nutrienti necessari e influenzando anche le metastasi (128). L'ormone della crescita autocrino migliora l'angiogenesi nella tumorigenesi mammaria (129). È stato anche dimostrato che la somministrazione dell'ormone della crescita migliora la funzione cardiaca (131–133). Nei pazienti con deficit di ormone della crescita, la somministrazione di ormone della crescita ha salvato anomalie microvascolari (135). L'ormone della crescita influenza vari fattori angiogenici come i fattori di crescita vasculo-endoteliale, la trombospondina 1, i fattori di crescita dei fibroblasti e il protossido di azoto endoteliale sintasi (134). Promuove anche la migrazione delle cellule endoteliali e la formazione di tubi. Inoltre, è stato riportato che l'ormone della crescita aumenta i livelli di mRNA e proteine del fattore di crescita vasculo-endoteliale. Al contrario, l'ormone della crescita inibisce il livello di trombospondina, che è un fattore antiangiogenico (136, 137). I livelli di VEGF-A sono aumentati dall'espressione dell'ormone della crescita umano autocrino / paracrino nelle cellule di carcinoma mammario. Si ritiene che questo aumento di VEGF-A promuova l'angiogenesi tumorale e la linfangiogenesi, con conseguente aumento della densità microvascolare (129). Sulla base dei dati disponibili, è chiaro che l'ormone della crescita potrebbe svolgere un ruolo importante nello sviluppo del cancro mammario supportando e / o migliorando l'angiogenesi del tumore.

Ruolo dell'ormone della crescita nella staminalità

La teoria delle cellule staminali tumorali ampiamente accettata propone che il cancro abbia origine nelle cellule progenitrici o nelle cellule staminali. Esistono diverse teorie che sono state proposte per spiegare l'origine delle cellule staminali tumorali. La teoria del "posizionamento errato delle cellule somatiche" afferma che le cellule staminali tumorali potrebbero originarsi da un errato posizionamento delle cellule staminali somatiche de novo (138). Un'altra teoria propone che una regolazione impropria e / o mutazioni possano trasformare normali cellule staminali in cellule staminali cancerose (139). Inoltre, i dati indicano anche che la differenziazione delle cellule progenitrici comuni porta alla formazione di differenti lignaggi intratumorali (140, 141). È stato dimostrato che l'ormone della crescita influenza il numero di cellule staminali mammarie e aumenta il rischio di cancro al seno (142, 143). È stato dimostrato che le cellule staminali e le prime cellule progenitrici esprimono il recettore dell'ormone della crescita. È stato suggerito che l'asse GH / IGF-1 sia un regolatore principale del numero di cellule staminali in vari organi compreso il seno (143). Sulla base dei dati limitati disponibili, è chiaro che l'ormone della crescita promuove la staminalità delle cellule staminali del cancro al seno.

Ruolo dell'ormone della crescita nella chemioresistenza

Uno dei metodi standard di trattamento di vari tumori è la chemioterapia. È noto che diversi pazienti affetti da cancro rispondono inizialmente alla chemioterapia, ma in seguito sviluppano

chemioresistenza (148). Lo sviluppo della chemioresistenza porta alla recidiva del cancro e provoca la morte a causa del fallimento della chemioterapia (149–151). I pazienti affetti da cancro mostrano una resistenza intrinseca o acquisita ai farmaci chemioterapici. La chemioresistenza di solito segue l'esposizione a farmaci citotossici e provoca lo sviluppo di tumori aggressivi, che non rispondono a nessun trattamento. Ci sono diversi fattori che influenzano lo sviluppo della chemioresistenza, che includono meccanismi di efflusso di farmaci, vie di trasduzione del segnale alterate, fattori genetici, capacità alterata di metabolizzare farmaci, ecc. (152, 153). A questo proposito, l'ormone della crescita che ha la capacità di stimolare la carcinogenesi mammaria influenzando la proliferazione, la sopravvivenza e lo staminalità delle cellule tumorali è stato anche associato alla promozione della chemioresistenza. L'ormone della crescita influenza la chemioresistenza alterando vari processi come l'efflusso di farmaci, la risposta allo stress ossidativo e l'apoptosi. L'ormone della crescita autocrino contribuisce allo sviluppo della chemioresistenza alterando varie proteine coinvolte nell'arresto della crescita e nel danno al DNA (GADD 153 / CHOP) (154). L'ormone della crescita influenza anche la chemioresistenza regolando catalasi, glutamincisteina sintetasi, glutatione perossidasi e superossido dismutasi 1, che sono tutti coinvolti nell'apoptosi indotta da stress ossidativo (155). Nel complesso, la segnalazione dell'ormone della crescita / recettore dell'ormone della crescita gioca un ruolo importante nell'indurre la chemioresistenza, favorendo la crescita metastatica (114, 156, 157).

Ruolo dell'ormone della crescita nelle metastasi

Il processo mediante il quale le cellule tumorali si diffondono dal sito di origine a diversi organi attraverso vasi sanguigni e linfatici e formano una nuova colonia è chiamato metastasi. La maggior parte dei tumori al seno esprime l'ormone della crescita e i recettori dell'ormone della crescita, ma i tumori al seno metastatici hanno la massima espressione (27). La transizione epiteliale-mesenchimale è considerata una fase essenziale per le metastasi (158, 159). L'acquisizione delle caratteristiche mesenchimali migliora la capacità delle cellule tumorali di migrare e invadere (159-161). La transizione epiteliale-mesenchimale aiuta anche le cellule tumorali a sviluppare resistenza agli *anoikis* (forma di morte cellulare programmata) e ad acquisire una crescita indipendente dall'ancoraggio. È stato dimostrato che l'ormone della crescita umano autocrino facilita la transizione da epitelio a mesenchimale nelle cellule di cancro al seno epitelioide, che si traduce in un fenotipo invasivo (147, 162). La segnalazione dell'ormone della crescita promuove la transizione epiteliale-mesenchimale influenzando diversi geni coinvolti in questo processo e svolge anche un ruolo importante nel promuovere la crescita indipendente dall'ancoraggio delle cellule di cancro al seno (163, 164). L'ormone della crescita umano autocrino è stato stabilito come un fattore oncogenico che promuove le cellule staminali del cancro al seno, che sono state implicate per svolgere un ruolo importante nelle metastasi. È stato dimostrato che l'ormone della crescita umano migliora la capacità di inizio del tumore, la migrazione e l'invasione delle cellule di cancro al seno. Pertanto, l'inibizione dell'ormone della crescita è una potenziale strategia terapeutica per prevenire l'inizio, la progressione e le metastasi del cancro al seno.

Ormone della crescita come bersaglio terapeutico

I dati sperimentali e clinici dimostrano chiaramente il coinvolgimento della segnalazione dell'ormone della crescita e del recettore dell'ormone della crescita nell'inizio, nella progressione e nelle metastasi del cancro al seno. Diversi decenni fa, è stata eseguita l'ipofisectomia per trattare i tumori mammari metastatici, che hanno portato a una drastica regressione dei tumori mammari metastatici (165). Sulla base di queste osservazioni, si pensava che l'ormone della crescita ipofisario e la prolattina fossero coinvolti nella patogenesi del cancro al seno (166, 167). È stato riportato che l'espressione dell'ormone della crescita umano nel carcinoma mammario predice in modo efficiente l'esito di sopravvivenza delle pazienti con cancro al seno (85). L'ormone della crescita umano

autocrino promuove la neovascolarizzazione (147). Gli esperimenti sugli animali hanno dimostrato un ruolo vitale per l'ormone della crescita ipofisario nell'inizio e nella progressione del tumore mammario. Questi risultati suggeriscono che l'inibizione sistemica e / o locale dell'ormone della crescita potrebbe portare a migliori risultati di sopravvivenza ed essere utile nel trattamento del cancro al seno. Pegvisomant, un inibitore del recettore dell'ormone della crescita, ha dimostrato di possedere proprietà antitumorali contro i modelli di cancro al seno. Esistono anche diversi ligandi del recettore della somatostatina, come octreotide, lanreotide, pasireotide, somatoprim, ecc., Che inibiscono la secrezione dell'ormone della crescita (168). Questi farmaci sono usati per trattare l'acromegalia e potrebbero potenzialmente avere un impatto significativo sui tumori al seno. Gli inibitori dell'ormone della crescita insieme alle terapie standard potrebbero aiutare a ridurre il peso del cancro al seno.

Gli studi suggeriscono che l'ormone della crescita e le sue molecole di segnalazione a valle potrebbero agire come bersagli terapeutici per il cancro al seno. Per sviluppare tali strategie, è necessario comprendere diversi aspetti dell'influenza dell'ormone della crescita sul cancro al seno, ad esempio quando nel processo di sviluppo del cancro al seno è coinvolto l'ormone della crescita. Se l'inibizione dell'ormone della crescita dopo l'instaurarsi del cancro al seno riduce la crescita, è necessario determinare il tempo, la durata e la dose ottimali del trattamento. Innanzitutto, è importante sapere in che modo l'ormone della crescita influisce in modo specifico sullo sviluppo e sulle metastasi del cancro al seno. Successivamente, è altrettanto importante conoscere il momento specifico in cui l'ormone della crescita influisce sul cancro al seno. Entrambi questi aspetti devono essere chiaramente compresi prima di considerare l'ormone della crescita come obiettivo terapeutico. Si spera che a queste domande venga data risposta utilizzando la tecnologia attualmente disponibile e modelli animali avanzati per sviluppare l'ormone della crescita come potenziale bersaglio terapeutico.

Conclusione

I dati epidemiologici, preclinici e clinici indicano il significato dell'ormone della crescita e della sua segnalazione, nello sviluppo, nella progressione e nelle metastasi del cancro al seno promuovendo la proliferazione, la sopravvivenza, l'angiogenesi, la migrazione, l'invasione, la chemioresistenza e la staminalità del cancro al seno. Dato questo livello di influenza dell'ormone della crescita sul cancro al seno, si presenta come un potenziale bersaglio per il trattamento di questo tumore. In conclusione, l'inibizione dell'ormone della crescita individualmente o in combinazione con trattamenti standard potrebbe rivelarsi utile per i pazienti con cancro al seno che attualmente non hanno alcuna opzione di trattamento mirato.