

Titolo: Gli effetti dell'ormone della crescita sulla resistenza alla terapia nel cancro - The effects of growth hormone on therapy resistance in cancer

Codice: GH008

Autor: Basu e Kopchick

Data: 2019

Rivista: Cancer Drug Resistance 2:827-846

Argomento: ormone della crescita

Accesso libero: si

DOI: <http://dx.doi.org/10.20517/cdr.2019.27>

URL: <https://cdrjournal.com/article/view/3124>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2021/03/22/gh008-basu-e-kopchick-2019/>

Parole chiave: recettore dell'ormone della crescita, ormone della crescita, resistenza alla terapia, chemioresistenza

Tumore: n/a

Traduzione: tradotto l'intero articolo, semplificazioni abbondanti in tutte le sezioni riguardanti la biochimica della trasduzione del segnale, attivazione di fattori di trascrizione, attivazione genica.

Punti di interesse: L'ormone della crescita (GH) derivato dall'ipofisi e prodotto perifericamente è un mediatore cruciale della crescita longitudinale, dello sviluppo degli organi, della regolazione metabolica con effetti tessuto-specifici, sesso-specifici e età-dipendenti. Il GH e il suo recettore affine (GHR) sono espressi in diverse forme di cancro e sono stati convalidati come bersaglio anti-cancro attraverso un ampio corpo di analisi in vitro, in vivo ed epidemiologiche. Il presente articolo ha come scopo quello di presentare le conoscenze attuali circa i meccanismi molecolari alla base dell'azione del GH/GHR e soprattutto alla base della resistenza alle terapie convenzionali che i tumori sviluppano. Un volume significativo di ricerche in vitro, in vivo, su campioni clinici e meta-analisi retrospettiva su pazienti umani con eccesso di GH (acromegalia) e resistenza al GH (sindrome di Laron - LS) hanno stabilito che un GH paracrino / autocrino supporta l'oncogenesi e guida le neoplasie verso una maggiore malignità, la produzione di metastasi o recidive in più tessuti. Diversi tipi di tumori umani, inclusi i tumori della mammella, del colon, della tiroide, del sangue, della pelle, del pancreas, del fegato, dell'endometrio, dei reni, del polmone, dello stomaco, della glia, del timo e del cervello esprimono GHR [2]. In questi tumori il GH paracrino / autocrino induce processi classici come proliferazione, migrazione, invasione, angiogenesi [87], metastasi [65] e il blocco dell'apoptosi [88]. L'IGF1, uno dei principali effettori dell'azione del GH, è

importante nella progressione di specifiche cellule trasformate e nel guidare la resistenza alla terapia nel cancro.

Il GH/GHR è causa di sviluppo della resistenza alle terapie attraverso diversi meccanismi: 1) deregolamentazione dell'apoptosi, 2) promozione della transizione epitelio-mesenchimale, 3) regolamentazione dell'efflusso o sequestro di farmaci, 4) promozione della staminalità delle cellule tumorali, 5) resistenza da radioterapia diminuendo il danno al DNA, 6) influisce sul rimodellamento della matrice extracellulare, 7) regola cluster di microRNA coinvolti nella promozione della migrazione, l'invasione e l'EMT delle cellule tumorali e quindi nella promozione di metastasi, 8) promuove il metabolismo e quindi la disattivazione dei farmaci.

La resistenza alla terapia del cancro mediata dal GH è in funzione dell'iperattivazione del GHR dovuta all'aumento del GH autocrino / paracrino ed endocrino. Il corpo di evidenze esistente giustifica l'antagonismo del GHR come un approccio praticabile come monoterapia nel cancro. La raccolta delle informazioni di cui sopra garantisce l'antagonismo del GHR come strategia fondamentale per risensibilizzare i tumori resistenti a una serie di terapie anti-cancro. Finora, non esiste uno studio clinico progettato in modo appropriato che combini pegvisomant o qualsiasi agente che inibisce l'azione del GH con chemioterapia o radioterapia o terapia mirata o immunitaria. Attualmente esiste un significativo interesse farmaceutico nell'attenuazione dell'azione del GH, come risulta evidente dalle recenti strategie in fase di sviluppo o in fase di sperimentazione, tra cui agonisti SSTR, agonisti della dopamina, analoghi del GH, oligonucleotidi antisense, anticorpi monoclonali anti-GHR e anti-IGF1R e piccole molecole mirando a intercettare la segnalazione mediata da GH-GHR [4]. Mentre il processo di scoperta di nuove terapie è un compito arduo, il riposizionamento dei farmaci esistenti o la combinazione di farmaci meccanicamente rilevanti è stato identificato come una soluzione più immediata ed altamente efficace nell'affrontare la necessità di milioni di pazienti in tutto il mondo. Il razionale scientifico per combinare l'antagonismo GHR con i trattamenti anti-cancro esistenti, che presentiamo in questa recensione, appare consistente e studi sistematici in vivo che convalidano specificamente questo approccio dovrebbero aprire la strada a una sperimentazione clinica nell'immediato futuro

Riassunto/Abstract

L'ormone della crescita (GH) derivato dall'ipofisi e prodotto perifericamente è un mediatore cruciale della crescita longitudinale, dello sviluppo degli organi, della regolazione metabolica con effetti tessuto-specifici, sesso-specifici e età-dipendenti. Il GH e il suo recettore affine (GHR) sono espressi in diverse forme di cancro e sono stati convalidati come bersaglio anti-cancro attraverso un ampio corpo di analisi in vitro, in vivo ed epidemiologiche. Tuttavia, i meccanismi molecolari alla base dell'azione del GH nella prognosi del cancro e nella risposta terapeutica sono stati scarsamente considerati fino a tempi recenti. Questa revisione mette insieme gli aspetti critici nella resistenza alle terapie mediata da GH-GHR in diversi tipi di cancro, fornendo le implicazioni terapeutiche basate sulla nostra attuale comprensione di questi effetti.

Introduzione

Lo sviluppo della resistenza alla terapia è una delle sfide più difficili nella gestione della malattia. Da un lato, mentre gli scienziati approfondiscono la comprensione della malattia per identificare una cura, dall'altra c'è lo sviluppo della resistenza verso una terapia specifica. Il cancro causa il numero massimo di morti dei nostri tempi, secondo solo alle malattie cardiovascolari. Quasi tutti i nostri organi sono suscettibili a trasformazioni neoplastiche non solo per alterazioni genetiche o epigenetiche, ma anche per complesse interazioni con le cellule non cancerose del microambiente tumorale. Queste cellule trasformate possono progredire collettivamente verso uno stato di malignità, seguito da metastasi e successivamente morte. Attualmente, la lotta contro i tumori è dotata di più metodi di rilevamento e di più modalità di terapia che utilizzano chirurgia, radioterapia, chemioterapia, terapie mirate, immunoterapie e combinazioni di queste, portando a un calo del 26% dei tassi di morte per cancro negli Stati Uniti dal 1991. Tuttavia, nonostante questo miglioramento positivo nel trattamento, ci sono stati 1.735.350 nuovi casi di cancro, 609.640 decessi correlati al cancro e una spesa nazionale di 147,3 miliardi di dollari per la cura del cancro negli Stati Uniti nel 2017 (programma SEER, National Cancer Institute, www.cancer.gov). Per più di cento altri paesi e nello scenario globale, le statistiche sono significativamente peggiori. Pertanto, esiste ancora un "necessità permanente" per decifrare e superare l'ostacolo della refrattarietà alla terapia nel cancro, un processo multifattoriale con diversi meccanismi sottostanti [1]. Un numero crescente di ricerche sembra indicare che l'interazione dell'ormone della crescita (GH) / recettore dell'ormone della crescita (GHR) potrebbe fornire un valido indizio per una soluzione [2–4]. In questa revisione abbiamo analizzato collettivamente studi sull'azione del GH nel cancro e abbiamo tentato di chiarire il ruolo recentemente compreso del GH nel guidare la resistenza tumorale a diversi trattamenti anti-cancro.

Azione GH-GHR

Il GH è un regolatore centrale dello sviluppo dei tessuti e degli organi, con effetti anabolici e catabolici in modo dipendente dal tipo di tessuto [5]. A livello centrale, il GH viene secreto come ormone peptidico in circolazione, dalle cellule somatotropiche dell'ipofisi anteriore in modo pulsatile, sotto il controllo diretto delle proiezioni neuronali ipotalamiche [6]. La secrezione di GH è principalmente modulata positivamente dall'ormone di rilascio dell'ormone della crescita (GHRH), dalla grelina [7,8] e negativamente dalla somatostatina (SST), dagli acidi grassi liberi e dal fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF1) [4], inoltre in misura limitata dalle catecolamine [9-12]. Dopo il rilascio, il GH può legarsi al GHR pre-dimerizzato presente sulle superfici cellulari [13-15], attivando una cascata di reazioni biochimiche (segnali), in modo specifico per tessuto e cellula [16-19]. L'interazione GH-GHR è cruciale per la crescita longitudinale promuovendo lo sviluppo di ossa, cartilagine e muscoli e per raggiungere una capacità riproduttiva ottimale [20] mediante effetti mediati direttamente dal GH o tramite la produzione stimolata da GH di IGF1, il marker surrogato dell'azione del GH. È importante sottolineare che il GH ha anche un ruolo profondo nell'omeostasi metabolica di tutto il corpo in virtù dei suoi effetti critici sulla produzione e sul turnover di carboidrati, lipidi e proteine [21-23] nel fegato, nel tessuto adiposo (AT) e nei muscoli [24] così come in altri organi come i reni, il pancreas, il cervello, il cuore, la pelle e le cellule immunitarie

[23]. Il GH scompone i lipidi [25,26], blocca la degradazione delle proteine, aumenta la gluconeogenesi e la produzione di proteine (23), aumenta la ritenzione idrica e modula i livelli di albumina e transtiretina nel corso della vita umana [27]. In età adulta, in seguito alla maturità sessuale, livelli elevati di GH portano a insulino-resistenza, ridotta resistenza allo stress e invecchiamento accelerato [28-30]. Una serie di studi che coprono diversi decenni su pazienti umani e modelli animali hanno evidenziato che un'interruzione congenita dell'azione del GH può portare a un effetto protettivo da diabete, cancro e declino fisiologico associato all'invecchiamento, compresa la cognizione [2,31-36]. D'altra parte, la condizione di eccesso di GH, principalmente a causa di un adenoma ipersecretivo ipofisario, e nota come acromegalia [50], se non trattata nei bambini porterà a una condizione di crescita longitudinale non regolata con conseguente gigantismo. Tuttavia, nella maggior parte dei pazienti l'acromegalia insorge in età adulta ed è accompagnata da un aumento del rischio di ictus [51], un'incidenza significativamente più alta di neoplasie benigne e maligne del colon-retto e della tiroide [52-55], insulino-resistenza e diabete, nefropatia diabetica [56-58] e fallimenti multiorgano che portano a una durata della vita significativamente ridotta [59]. Il GH è stato un argomento di intensa ricerca sulla salute umana nel secolo scorso. Diverse revisioni sopra citate discutono in modo elaborato la struttura, l'attivazione, la trasduzione del segnale e gli effetti metabolici del GH sulla salute e sulla malattia in diversi tessuti. In questa recensione, ci concentriamo esclusivamente sul ruolo unico del GH-GHR nella resistenza alla terapia del cancro.

GH-GHR nel cancro

Un volume significativo di ricerche in vitro, in vivo, su campioni clinici e meta-analisi retrospettiva su pazienti umani con eccesso di GH (acromegalia) e resistenza al GH (sindrome di Laron - LS) hanno stabilito che un GH paracrino / autocrino supporta l'oncogenesi e guida le neoplasie verso una maggiore malignità, la produzione di metastasi o recidive in più tessuti [2,3,63]. A questo proposito rimandiamo i lettori a una serie di revisioni che evidenziano la comprensione sistematica dei dettagli generali e molecolari di come le cellule cancerose GHR-positive sfruttano gli effetti versatili dell'azione del GH [2-4,64-69].

L'associazione tra il trattamento del GH e l'incidenza del cancro in pazienti che non producono GH rimane poco chiara e ampiamente dibattuta [70]. Alcuni studi indicano un rischio elevato di tumori ossei, altri indicano un rischio di linfoma di Hodgkin e meningioma [71, 72, 73]. D'altra parte, anche l'associazione tra il rischio di cancro nei pazienti umani con eccesso di GH / acromegalia non è stata chiara. Un fattore di confusione in questo caso sono le variazioni negli interventi medici di normalizzazione dell'IGF1 (chirurgia, inibitori del GHR, analoghi della somatostatina) a cui i partecipanti allo studio sono stati sottoposti prima dello studio [2]. Tuttavia, una serie di recenti meta-analisi retrospettive su larga scala rivelano un rapporto di incidenza nettamente più elevato per più tumori in questi pazienti [52,78].

Diversi tipi di tumori umani, inclusi i tumori della mammella, del colon, della tiroide, del sangue, della pelle, del pancreas, del fegato, dell'endometrio, dei reni, del polmone, dello stomaco, della ghiandola, del timo e del cervello esprimono GHR [2]. In questi tumori il GH paracrino / autocrino induce

processi classici come proliferazione, migrazione, invasione, angiogenesi [87], metastasi [65] e il blocco dell'apoptosi [88]. L'IGF1, uno dei principali effettori dell'azione del GH, è importante nella progressione di specifiche cellule trasformate e nel guidare la resistenza alla terapia nel cancro [89, 90]. Sebbene diverse revisioni abbiano descritto gli effetti dell'azione del GH sulla prognosi e la progressione del cancro, il ruolo unico e i dettagli molecolari dell'azione del GH-GHR nel promuovere la resistenza dei tumori alla terapia non sono stati rivisti. Qui, ci concentreremo esclusivamente sul coinvolgimento del GH, del GHR e dei meccanismi di segnalazione nello sviluppo della resistenza alle terapie.

GH-GHR NELLO SVILUPPO DELLA RESISTENZA ALLE TERAPIE

Deregolamentazione dell'apoptosi

Il ruolo mitogenico e anti-apoptotico del GH come fattore di crescita è noto. Infatti, il trattamento con GH nei bambini con deficit di GH (D) riduce l'apoptosi della popolazione di cellule ematopoietiche (91). Le chemioterapie come la doxorubicina e le radiazioni inducono la morte cellulare infliggendo un danno significativo al DNA in modo selettivo nelle cellule altamente proliferative del corpo, portando all'apoptosi o alla senescenza. Un ruolo critico nella riparazione del danno al DNA e nell'impegno cellulare verso l'apoptosi, è svolto dalla proteina p53 (gene TP53), una proteina oncosoppressore e una delle proteine più studiate nella ricerca sul cancro [92,93]. La p53 funzionale può portare alla senescenza inducendo un arresto del ciclo cellulare. D'altra parte, il danno al DNA induce l'attivazione della p53 per indurre l'apoptosi. L'inizio e la progressione del cancro sono spesso accompagnati da una proteina mutante p53 con perdita di funzione, mentre sono anche note mutazioni con guadagno di funzione di p53 oncogeno aberrante, specialmente nelle neoplasie ematologiche [94]. Già nel 2004, è stato riportato che i linfomi a cellule T EL4 con sovraespressione di GH avevano un'apoptosi ridotta [95]. E' stata descritto un meccanismo di controllo a feedback tra GH e proteina p53, a seguito di un danno al DNA [96-98]. E' stato infatti dimostrato che il danno al DNA e l'induzione dell'apoptosi tramite p53 portano all'espressione di GH in vitro in colture ipofisarie, in campioni di adenoma ipofisario umano e in vivo nei topi [98]. Chesnokova et al. [98], hanno dimostrato che la proteina p53 ha siti di legami nel DNA e che induce la trascrizione e produzione del GH [98]. Quindi la proteina p53 stimola la produzione di GH, che ha un effetto sia autocrino / paracrino che intracrino (effetto all'interno della cellula stessa dove è prodotto) [98-100]. È interessante notare che questo GH indotto da p53 successivamente sembra esercitare un effetto anti-apoptotico, mediante il blocco dell'attivazione di p53. Chesnokova et al. [96], hanno anche descritto questa inibizione a feedback di p53 da GH, in un elegante studio sullo sviluppo di neoplasie del colon [96]. È stato scoperto che il GH sopprime l'attivazione di p53 nelle cellule del colon in coltura, nei tessuti del colon in vivo, mentre sovraregola la transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) [96]. Così il GH prodotto localmente, in risposta al danno al DNA indotto dalla terapia, promuove chiaramente un "ambiente favorevole alla crescita neoplastica" salvando le cellule dalla senescenza, proteggendole dall'apoptosi, in cui p53 è un bersaglio centrale dell'oncogenicità indotta dal GH e della resistenza alla terapia (96, 97, 98, 102)

Diversi altri studi forniscono un supporto definitivo all'effetto anti-apoptotico dell'azione del GH nel cancro. Studi di Zatelli e colleghi avevano riportato che l'apoptosi indotta dalla chemioterapia era bloccata dal GH - un effetto invertito dall'antagonista del GHR, pegvisomant, nelle cellule di carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) [103]. I loro studi hanno anche scoperto che nel TNBC, il GH induceva resistenza ai farmaci indipendentemente dall'IGF1, ma sopprimendo l'apoptosi [104]. In un recente studio dello stesso gruppo, è stato riscontrato che il GH conferisce chemioresistenza da doxorubicina, paclitaxel e cisplatino nell'adenocarcinoma endometriale umano [105]. Questo vantaggio di sopravvivenza dei tumori conferito dal GH per eludere i danni al DNA causati dalle terapie ed evitare l'apoptosi, è stato riportato anche nel cancro del pancreas [107] e nel cancro al seno [108-110]. Pertanto, sembra esserci un consenso sugli effetti anti-apoptotici del GH che è sfruttato dalle cellule tumorali proliferative; mentre i dettagli degli eventi molecolari che convergono all'effetto della fuga dalla morte cellulare stanno ancora emergendo, ma si stanno accumulando.

Transizione epitelio-mesenchimale (EMT)

L'EMT è un processo biologico coinvolto in diversi contesti cellulari come lo sviluppo degli organi (EMT di tipo 1), la rigenerazione dei tessuti / guarigione delle ferite (EMT di tipo 2) ed eventi neoplastici osservati nelle cellule tumorali (EMT di tipo 3). Diverse revisioni eccellenti hanno descritto a fondo gli aspetti versatili dell'EMT in tutti i contesti di cui sopra, incluso il cancro [111-115]. Attualmente, è ben stabilito che l'EMT è un momento critico della sopravvivenza del tumore alle terapie e un determinante nella formazione di metastasi [113,114,116-118]. Nel cancro, una frazione delle cellule tumorali altamente proliferanti subisce EMT, quando provocata da cambiamenti mutazionali e aumento del danno al DNA causati dalle terapie. Il processo di EMT è regolato da fattori di crescita che portano alla trascrizione di geni responsabili del "passaggio" dell'identità cellulare da "epiteliale" a quello di "mesenchimale". Attraverso un'elaborata riprogrammazione dell'espressione genica e della riorganizzazione del citoscheletro, le cellule perdono le loro giunzioni aderenti, depolarizzano e assumono la forma del fuso e secernono enzimi proteolitici per scomporre la matrice extracellulare (ECM) e attivare induttori più potenti di EMT come il fattore trasformante beta TGF β [112]. Questo cambiamento nel fenotipo è accompagnato dall'acquisizione di maggiori proprietà invasive, maggiore capacità di eliminazione di farmaci, acquisizione di marcatori di cellule staminali [116] e resistenza all'apoptosi [111,112]. Negli ultimi anni, il processo EMT è stato trovato più strettamente legato alle metastasi chemioresistenti rispetto alle metastasi non chemioresistenti. In numerosi studi indipendenti recenti è stato riscontrato che i geni attivati nella EMT sono determinanti per la resistenza sia alla chemioterapia che alla radioterapia nei tumori ovarico [120], nasofaringeo [121], gastrointestinale [122] e polmonare [123,124]. Il processo di EMT nelle cellule tumorali sembra quindi essere avviato da una sfida terapeutica, catalizzata da fattori di crescita favorevoli. Diversi studi hanno riportato che il GH è un potente induttore dell'EMT nel tumore e nelle cellule normali, sia direttamente che tramite effettori secondari come IGF1 e TGF β (rivisto in [65]).

Studi elaborati da noi e da altri hanno identificato un'associazione diretta di GH ed EMT in tumori umani che esprimono il GHR [2,65]. Una serie di lavori precedenti e in corso del gruppo di Peter

Lobie hanno descritto le potenti proprietà di guida del cancro del GH autocrino / paracrino. Il suo gruppo ha dimostrato che GH stimolava la transizione EMT e l'acquisizione di un aumentato potenziale invasivo e migratorio e la resistenza all'apoptosi. È stato inoltre scoperto che il GH autocrino / paracrino attiva la cascata EMT nelle cellule tumorali umane del colon-retto [131], nell'adenocarcinoma duttale pancreatico (107) e nel melanoma umano [132]. Il blocco della segnalazione del GH mediante abbattimento del GHR ha invertito gli effetti [132]. Nel cancro dell'endometrio l'antagonista del recettore GHR inibisce anche l'EMT indotto da GH, l'invasione tumorale e la crescita cellulare [133].

Efflusso di farmaci (pompe di efflusso multi-farmaco / trasportatori ABC)

Una moltitudine di studi ha implicato l'azione del GH in cellule tumorali con resistenza intrinseca o acquisita alla chemioterapia come cisplatino, doxorubicina, paclitaxel, ciclofosfamide (CTX), mitomicina-C (MMC) e altri; tuttavia, il coinvolgimento di pompe di efflusso multi-farmaco che attraversano la membrana cellulare o trasportatori ABC non è stato molto studiato, almeno fino a poco tempo fa. La famiglia dei trasportatori ABC ha 48 membri, classificati in sette gruppi in base a somiglianze di sequenza e coinvolti nell'efflusso di sostanze estranee (xenobiotici) e macromolecole biologiche come peptidi e lipidi dal compartimento citoplasmatico della cellula [134 -136]. Eccellenti revisioni hanno approfondito il meccanismo d'azione, i sottotipi, le funzioni molecolari, le specificità del substrato e il ruolo nella salute e nella malattia dei trasportatori ABC, specialmente nel cancro [134,137-142]. Negli ultimi 30 anni, numerosi studi hanno stabilito che i trasportatori ABC sono uno dei principali determinanti del fallimento della chemioterapia antineoplastica. Farmaci anti-cancro come doxorubicina, cisplatino, paclitaxel, 5-FU, metotrexato, etoposide, tamoxifene, MMC, vinblastina e molti altri vengono rimossi in modo efficiente e rapido dal citoplasma delle cellule tumorali, in seguito all'afflusso, riducendo così la ritenzione del farmaco e l'efficacia [134]. Inoltre, specialmente nel melanoma, i trasportatori ABC svolgono un ruolo vitale nel sequestro del farmaco all'interno delle vescicole intracellulari come i melanosomi - un processo che protegge ulteriormente il tumore dall'azione del farmaco [144,145]. Diversi autori, in diverse tipologie di tumori hanno evidenziato il legame tra GH e resistenza con riduzione dell'apoptosi, a volte invertita con l'uso del pegvisomant, un antagonista del recettore del GH (146, 104, 105, 147). Il primo indizio che il GH agisce attraverso la sovraregolazione diretta dell'espressione dei trasportatori ABC nel conferire questa chemioresistenza nei tumori è venuto dal nostro studio sul melanoma umano [2,132,148]. Abbiamo osservato che doxorubicina, cisplatino, paclitaxel, oridonina e vemurafenib, in quattro diverse linee cellulari di melanoma umano, in presenza di GH sovraesprimono i trasportatori ABC in modo differenziale. In effetti, il solo trattamento prolungato con GH ha reso le cellule di melanoma resistenti alla chemioterapia. Il blocco del GHR ha invertito questi effetti, aumentando la ritenzione del farmaco, sensibilizzando così i tumori del melanoma a basse dosi di chemioterapia [148]. Un altro studio molto recente su cellule di carcinoma mammario negativo al recettore degli estrogeni, il silenziamento del GHR ha effettivamente soppresso la pompa di efflusso multi-farmaco ABC e risensibilizzato i tumori all'agente anti-cancro [149], fornendo così ulteriori prove all'induzione mediata da GHR dell'efflusso del farmaco tramite la sovraespressione del trasportatore ABC. Il silenziamento del GHR sembrava aumentare

contemporaneamente l'apoptosi indotta da farmaci e ridurre la vitalità cellulare, la migrazione e le proprietà di invasione delle cellule di cancro al seno in vitro e in vivo [149]. Per inciso, Wu et al. [150] ha riferito che la prolattina (PRL), un altro membro della famiglia di citochine di tipo 1 simile nella struttura al GH, conferiva anche resistenza al docetaxel tramite sovraregolazione del trasportatore ABCG2 nelle cellule di cancro al seno umano. Il ruolo recentemente identificato dell'azione del GH nella regolazione dei trasportatori ABC è una scoperta significativa.

Cellule staminali tumorali

Le cellule staminali tumorali (CSC) sono una sottopopolazione della massa tumorale caratterizzata da proprietà simili alle cellule staminali di auto-rinnovamento, estrema resistenza alle sfide terapeutiche, alto grado di invasività, capacità di sopravvivenza potenziate e capacità di differenziarsi in tumori resistenti a trattamenti aggressivi [161,162]. Le CSC assomigliano a cellule staminali adulte quiescenti, in grado di evitare la chemioterapia che colpisce principalmente la popolazione altamente proliferante della massa tumorale e sono responsabili della dormienza del tumore, dell'inevitabile recidiva del tumore dopo una terapia iniziale di successo e delle metastasi [161-163]. Le CSC sovraesprimono le pompe di efflusso multi-farmaco, hanno un'elevata propensione a subire EMT e sono resistenti all'apoptosi [161,163] - proprietà catalizzate dall'interazione GH-GHR sui tumori come discusso sopra. In modo rilevante, gli agonisti del GHRH hanno stimolato l'auto-rinnovamento e la sopravvivenza delle cellule staminali cardiache, tramite una sovraregolazione del GH [164]. Anche la PRL, ha un potenziale oncogenico comparabile al GH in più tipi di cancro, ha mostrato un effetto regolatorio simile nelle cellule staminali adulte [165] e nelle CSC della prostata [166] e del colon-retto [167].

La plasticità fenotipica simile a quella delle CSC indotta da GH è stata osservata per la prima volta in cellule di cancro al seno che esprimono GH in modo autocrino (MCF7-hGH) da Lobie e colleghi [125,168], ed è stato effettivamente riscontrato che il GH è coinvolto nell'acquisizione della staminalità nel cancro al seno. Ricerca indipendente di Lombardi et al. [169] hanno mostrato l'espressione di GHR in un sottogruppo di epitelii mammari umani normali che co-esprimevano marcatori di cellule staminali [169]. Un'ulteriore stimolazione con progesterone ha indotto la secrezione di GH da epitelii mammari normali, che a sua volta ha indotto la proliferazione di cellule staminali mammarie GHR positive [169]. In modo simile, il legame tra GH autocrino e marcatori di staminalità in cellule tumorali, è stato dimostrato in altri tipi di cancro come il colon-retto [131], nelle cellule di carcinoma epatocellulare umano. Collettivamente, questi risultati stabiliscono una proprietà di promozione del GH della staminalità nel cancro, in tumori con sovraespressione di GHR.

Resistenza alla radioterapia

Le radiazioni ionizzanti (IR) come i raggi X e i raggi γ sono convenienti e uno dei trattamenti più ampiamente utilizzati per il cancro come terapia monomodale o in combinazione con chirurgia e chemioterapia; è ampiamente utilizzato anche per la gestione della malattia nei pazienti oncologici

guariti [171]. Il trattamento IR blocca la crescita del tumore inducendo apoptosi, necrosi, necroptosi, catastrofe mitotica, autofagia o senescenza, infliggendo danni estesi al DNA sotto forma di rotture a singolo e doppio filamento, reticolazione DNA-proteina e aumentando transitoriamente i livelli di specie reattive dell'ossigeno citotossiche (ROS) [171,172]. Sebbene l'IR sia utile per la cessazione della crescita del tumore in caso di cancro della laringe, nasofaringeo, della pelle, dell'utero, della testa e del collo, della prostata e della mammella, la radioterapia è inefficace anche contro il cancro della vescica, il glioblastoma e i tumori dei tessuti molli come carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato (NSCLC) a causa della loro resistenza intrinseca all'IR. Anche nei tumori che rispondono all'IR, è comune una rapida recidiva e una resistenza acquisita all'IR [172-174]. Sono noti molteplici meccanismi di sviluppo della resistenza alla radioterapia e includono: (1) adattamento alle radiazioni tramite aumento degli enzimi antiossidanti e inibizione dell'apoptosi; (2) riparazione intensa del danno al DNA (3) rilascio di citochine infiammatorie che a loro volta aumentano l'invasione del tumore e le metastasi; (4) maggiore adesione cellulare (5) attivazione del fattore 1 α inducibile dall'ipossia e stimoli pro-angiogenici (6) fibrosi del microambiente tumorale e morte delle cellule immunitarie che consentono la tolleranza immunitaria e l'invasione del tumore. Il GH da solo, così come il suo effettore primario IGF1, hanno un effetto significativo sulla resistenza IR e sul recupero post-IR [176,177].

L'effetto del GH sulle cellule tumorali ha rispecchiato le osservazioni con cellule non tumorali. Studi di Lobie, Perry e colleghi hanno chiaramente dimostrato che il GH conferisce radioresistenza alle cellule tumorali. Le cellule di cancro al seno trattate con GH così come le cellule di cancro dell'endometrio hanno mostrato un danno al DNA marcatamente ridotto e una sopravvivenza clonogenica aumentata dopo irradiazione [177]. Le cellule tumorali del colon-retto umane che esprimono GHR pretrattate con diverse dosi di hGH ricombinante, hanno mostrato un aumento dose-dipendente nella sopravvivenza post-irradiazione e hanno mostrato un danno al DNA ridotto [184]. Gli effetti sono stati nuovamente soppressi in caso di esposizione a un anticorpo anti-GHR [184]. Un altro studio su pazienti affetti da cancro umano, ha esaminato campioni di biopsia preoperatoria e post-irradiazione in 98 pazienti con cancro del retto e ha scoperto che una maggiore espressione di GHR era associata a una scarsa risposta al trattamento IR e ha postulato che l'antagonismo con GHR può effettivamente migliorare la sensibilità del cancro del retto alla terapia IR [186]. Nel complesso, questi risultati rafforzano il fatto che l'azione del GH è protettiva contro la radioterapia nei tumori umani e che l'antagonismo funzionale del GH utilizzando un antagonista del GHR aiuta a sensibilizzare il cancro al trattamento IR.

Meccanismi che si sovrappongono all'azione del GH e alla resistenza alla terapia del cancro

a) Rimodellamento della matrice extra cellulare (ECM): EMC è composta da circa 300 proteine tra cui collagene, proteoglicani e glicoproteine. L'ECM è una struttura di supporto essenziale non cellulare altamente dinamica all'interno dei tessuti [187]. L'ECM subisce un rimodellamento sotto forma di sintesi, assemblaggio, degradazione, ri-assemblaggio e modifica chimica. La disregolazione nel rimodellamento della ECM porta a stati patologici ed esacerba la progressione della malattia

come nel cancro [187]. L'aumento della segnalazione mediata dal collagene di tipo IV ha aumentato drasticamente le metastasi epatiche in più tipi di tumore, specialmente quelli con un'espressione di IGF1R notevolmente più alta [188]. Sebbene la deposizione di collagene sembri essere utile nel limitare le metastasi, l'aumento del collagene è correlato all'aumento dei fattori angiogenici (VEGF) e infiammatori (Fattore trasformante β - TGF β) [190]. Il collagene-I è ora noto per causare una riattivazione metastatica attraverso una via di segnalazione specifiche [192]. Inoltre, si è scoperto che una sovraregolazione fino a 50 volte nell'espressione di un certo numero di geni del collagene è associata alla resistenza ai farmaci nelle cellule di cancro ovarico [193]. La degradazione attiva di collagene ed elastine da parte delle enzimi proteolitici della matrice (MMP) rilascia segnali angiogenici come VEGF e attiva citochine immunomodulatrici e apoptotiche come TGF β che aiutano nella depolarizzazione delle cellule tumorali e nell'inizio della trasformazione epitelio-mesenchimale (EMT) [187,190]. Questi sono i segni distintivi delle prime metastasi di un tumore in crescita aggressiva. Pertanto, un aumento della deposizione di collagene e una maggiore degradazione del collagene sono metodi fondamentali di rimodellamento dell'ECM [190]. Il GH è noto per sovraregolare sia la sintesi del collagene [194] che per aumentare l'espressione degli enzimi MMP degradanti del collagene e attivanti il fattore di crescita trasformante TGF [107,133] nei tumori. Nessuno studio ha esaminato la relazione diretta tra deposizione di collagene, degradazione e resistenza alla terapia da GH, sebbene l'azione del GH periferico possa avere una profonda influenza intorno al microambiente tumorale dei tumori GHR-positivi e delle cellule normali che esprimono GHR nell'ambiente immediato. Le scoperte future a questo proposito possono essere preziose dal punto di vista clinico della fibrosi e del cancro.

b) Meccanismi epigenetici mediati da microRNA: ampiamente conservati tra le specie, i microRNA (miRNA) sono una famiglia di sequenze di RNA non codificanti a filamento singolo di 20-25 nucleotidi di lunghezza. Regolano quasi la metà di tutte le espressioni proteiche a livello post-trascrizionale [195]. In cellule di cancro al seno MCF-7 che esprimono GH autocrino, Zhu, Lobie e colleghi hanno identificato il cluster di miRNA soggetto a regolazione del GH [196]. Questi miRNA hanno fortemente promosso la migrazione, l'invasione e l'EMT delle cellule tumorali e promosso metastasi [195].

c) Metabolismo dei farmaci: la famiglia di enzimi del citocromo-P450 (CYP) può metabolizzare un'ampia gamma di farmaci chemioterapici tra cui doxorubicina, CTX e altri e quindi svolgere un ruolo critico nella resistenza ai farmaci antitumorali [200]. Alcuni studi indicano che il GH pulsatile può indurre e modulare l'espressione di questi enzimi [202, 203,204]. Attualmente non ci sono investigazioni dirette sulla relazione diretta tra l'asse GH-GHR e le variazioni nell'espressione o attività del CYP, durante il trattamento farmacologico nel cancro.

In aggiunta a quanto sopra, un importante metodo di metabolismo dei farmaci nei pazienti umani è causato dal microbioma intestinale [205]. Un volume crescente di ricerche ha iniziato a rendere i ricercatori consapevoli del ruolo che il microbiota intestinale esercita nel determinare l'efficacia di diverse classi di farmaci, comprese le terapie antitumorali [206,207]. La definizione del microbioma buono rispetto a quello cattivo nel contesto di diversi tipi di cancro [208,209] viene gradualmente chiarita; mentre non sappiamo ancora come l'eccesso, il deficit o la resistenza di GH influenzi il microbiota intestinale [210] e la sua risposta nel cancro e in altre malattie. Questa area di ricerca

inesplorata può fornire indizi vitali non solo per la terapia del cancro, ma anche per disfunzioni metaboliche come obesità, insulino-resistenza e patologie gastrointestinali.

Conclusioni

La nostra attuale conoscenza della resistenza alla terapia del cancro mediata dal GH è in funzione dell'iperattivazione del GHR dovuta all'aumento del GH autocrino / paracrino ed endocrino. Il corpo di evidenze esistente giustifica l'antagonismo del GHR come un approccio praticabile come monoterapia nel cancro [211]. Tuttavia, l'identificazione di una dipendenza da GH di tumori umani GHR-positivi nel guidare un fenotipo radio e chemio-resistente distinto è unica e clinicamente rilevante. Pegvisomant, come esempio esistente di un antagonista del GHR, può essere combinato con specifici approcci terapeutici anti-cancro per migliorare l'efficacia del trattamento. La raccolta delle informazioni di cui sopra garantisce l'antagonismo del GHR come strategia fondamentale per risensibilizzare i tumori resistenti a una serie di terapie anti-cancro. Finora, non esiste uno studio clinico progettato in modo appropriato che combini pegvisomant o qualsiasi agente che inibisce l'azione del GH con chemioterapia o radioterapia o terapia mirata o immunitaria. In un rapporto del 2015, un paziente maschio di 72 anni con acromegalia e precedente storia di cancro del colon-retto è stato diagnosticato un cancro al seno [212]. A seguito di nessuna risposta dalla chirurgia ipofisaria o dai trattamenti con analoghi della SST, è stato sottoposto a pegvisomant che ha normalizzato con successo i suoi livelli di IGF1. Dopo un intervento chirurgico al cancro al seno, la paziente ha interrotto il trattamento con pegvisomant, contrariamente al consiglio medico. Successivamente è stato rilevato con due metastasi polmonari e IGF1 sierico elevato ed è stato rimesso in terapia con pegvisomant e tamoxifene. In 4 mesi l'IGF1 si è nuovamente normalizzato, la lesione metastatica nel polmone sinistro si è ridotta e un follow-up di 24 mesi ha mostrato un'ulteriore riduzione del tumore secondario e una metastasi stabilizzata [212]. Attualmente esiste un significativo interesse farmaceutico nell'attenuazione dell'azione del GH, come risulta evidente dalle recenti strategie in fase di sviluppo o in fase di sperimentazione, tra cui agonisti SSTR, agonisti della dopamina, analoghi del GH, oligonucleotidi antisense, anticorpi monoclonali anti-GHR e anti-IGF1R e piccole molecole mirando a intercettare la segnalazione mediata da GH-GHR [4]. Mentre il processo di scoperta di nuove terapie è un compito arduo, il riposizionamento dei farmaci esistenti [213] o la combinazione di farmaci meccanicamente rilevanti [214] è stato identificato come una soluzione più immediata ed altamente efficace nell'affrontare la necessità di milioni di pazienti in tutto il mondo [215]. Il rationale scientifico per combinare l'antagonismo GHR con i trattamenti anti-cancro esistenti, che presentiamo in questa recensione, appare consistente e studi sistematici in vivo che convalidano specificamente questo approccio dovrebbero aprire la strada a una sperimentazione clinica nell'immediato futuro.