

Titolo: Il recettore dell'ormone della crescita promuove la progressione del cancro al seno attraverso la via di segnalazione BRAF / MEK / ERK - Growth hormone receptor promotes breast cancer progression via the BRAF/MEK/ERK signaling pathway

Codice: GH009

Autore: Zhu et al.

Data: 2020

Rivista: FEBS Open Bio 10(6):1013-1020

Argomento: ormone della crescita

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12816>

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262926/>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2021/03/22/gh009-zhu-et-al-2020/>

Parole chiave: apoptosi, via di segnalazione BRAF / MEK / ERK, cancro al seno, ciclo cellulare, recettore del GH (GHR)

Tumore: tumore al seno

Traduzione: tradotto solo le sezioni introduzione, discussione e conclusioni, con semplificazioni soprattutto nella sezione "discussione" dove vengono trattate in modo specifico le via di trasduzione del segnale.

Punti di interesse: L'attivazione del recettore del GH, il GHR, attraverso vie specifiche di segnalazione, induce proliferazione cellulare, duplicazione del DNA, blocco dell'apoptosi e chemioresistenza. Il presente studio getta maggiore luce sulle vie di trasduzione di segnale che possono essere attivate per l'induzione di queste funzioni.

Riassunto/Abstract

Il recettore dell'ormone della crescita (GHR), un membro della famiglia dei recettori delle citochine di classe I, svolge un ruolo chiave nella progressione del cancro. Recentemente, il GHR è stato segnalato per essere associato allo sviluppo del cancro al seno, ma il meccanismo molecolare del GHR in questa neoplasia non è completamente compreso. Per indagare su questo problema, abbiamo inibito stabilmente il GHR nelle linee cellulari di cancro al seno, in cui abbiamo osservato una riduzione della proliferazione cellulare, la crescita del tumore e l'induzione dell'apoptosi e arrestato l'arresto del ciclo cellulare alla transizione di fase G1-S. Inoltre, il silenziamento del GHR ha soppresso i livelli proteici del proto-oncogene B-Raf, della serina / treonina chinasi (BRAF), della protein chinasi attivata dal mitogeno (MEK) e delle protein chinasi regolate extracellularmente (ERK). Questi risultati suggeriscono che GHR può mediare la progressione delle cellule mammarie e l'apoptosi attraverso il controllo del ciclo cellulare attraverso la via di segnalazione BRAF / MEK / ERK.

Introduzione

Il cancro al seno è il tumore più comune nelle donne e la seconda causa di morte per cancro. Sebbene la diagnosi precoce e il trattamento prevenivano la progressione del cancro e riducono i suoi tassi di morbilità negli ultimi decenni, il tasso di sopravvivenza è ancora basso nei paesi meno sviluppati. Il cancro al seno è una malattia eterogenea che ha una risposta variabile al trattamento e le differenze nella prognosi ne bloccano la gestione [1]. Una terapia mirata è una strategia di trattamento efficace. I marcatori ben noti per il cancro al seno includono il recettore del fattore di

crescita epidermico umano 2, la via di segnalazione della rapamicina, il fattore di crescita endoteliale vascolare, il recettore del fattore di crescita epiteliale, la poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP) e la chinasi ciclina-dipendente 4 / 6 (CDK 4/6) [2]. Tuttavia, devono ancora essere scoperti nuovi candidati per la terapia mirata del cancro al seno. L'ormone della crescita, un ormone peptidico prodotto nella ghiandola pituitaria anteriore, induce la divisione cellulare, la rigenerazione e la crescita [3,4]. Si lega prima ai dimeri preformati del recettore dell'ormone della crescita (GH) e quindi provoca un cambiamento conformazionale, attivando ulteriormente vie di segnalazione GHR, e inducendo la sintesi del fattore di crescita insulino simile I (IGF-I) nel fegato [8-10]. L'effetto del sistema GH / IGF-1 sulla progressione del cancro recentemente è stato al centro di molto interesse. La disregolazione dell'asse GH / IGF1 aumenta l'effetto sinergico di GH e IGF-1 sulla promozione della proliferazione cellulare incontrollata, del movimento cellulare e dell'angiogenesi, nonché sull'aumento del rischio di neoplasia [11].

Il GHR, un membro della famiglia dei recettori delle citochine di classe I, esiste come dimero costitutivo nella membrana cellulare [9]. È noto che GHR è coinvolto nella regolazione della crescita. Altre importanti funzioni biologiche includono la regolazione del metabolismo e il controllo dei processi fisiologici nei sistemi epatobiliare, cardiovascolare, renale, gastrointestinale e riproduttivo [11]. Il GHR è ampiamente distribuito in vari tipi di cellule normali e tumorali con diversi livelli di espressione e svolge un ruolo importante nella progressione del cancro [15]. Inoltre, è anche coinvolto nello sviluppo e nella progressione del cancro al seno perché la sua espressione è aumentata nel cancro al seno rispetto al tessuto normale adiacente [16]. Uno studio precedente ha dimostrato che la carenza di GHR si traduce in un ridotto rischio di morte per cancro, suggerendo che il GHR può essere utilizzato come bersaglio terapeutico per il trattamento del cancro [17]. Il silenziamento del GHR inibisce anche la chemioresistenza indotta dal GH nelle cellule di cancro al seno con recettore per gli estrogeni positivo [18]. Inoltre, si è scoperto che la sovraespressione di GHR aumenta la chemioresistenza e le metastasi del carcinoma mammario negativo al recettore degli estrogeni [19]. Questi rapporti suggeriscono che il GHR potrebbe essere un potenziale bersaglio terapeutico per il cancro al seno e la chemioresistenza indotta dal GH. Per indagare il meccanismo molecolare del GHR nel cancro al seno, questo studio ha valutato le funzioni biologiche del GHR nel cancro al seno in vitro e in vivo ed ha esplorato le vie di segnalazione di questo recettore. I nostri risultati hanno mostrato che la riduzione del GHR ha portato all'inibizione della proliferazione delle linee cellulari del cancro al seno e della crescita del tumore, all'induzione dell'apoptosi cellulare e all'arresto del ciclo cellulare nella transizione di fase G1 – S. Tutti questi cambiamenti potrebbero essere dovuti all'inibizione della via di segnalazione BRAF / MEK / ERK causata dal silenziamento di GHR.

Discussione

È stato riportato che il GHR, un membro della famiglia dei recettori delle citochine di classe I, è associato allo sviluppo e alla progressione del cancro al seno [16,18,19]. Qui, abbiamo tentato di trovare un meccanismo alla base dell'influenza del GHR sulla progressione del cancro al seno. I nostri dati hanno mostrato che la carenza di GHR ha inibito in modo significativo le linee cellulari di cancro al seno e la crescita del tumore e ha indotto l'aumento dell'apoptosi cellulare. Il silenziamento del GHR ha inibito l'attivazione della via di segnalazione BRAF / MEK / ERK, che potrebbe essere uno dei meccanismi alla base dell'inibizione della progressione del cancro al seno causata dalla soppressione del GH. In dettaglio, il GHR era altamente espresso nei tessuti tumorali di pazienti con cancro al seno e linee di cancro al seno rispetto ai soggetti di controllo normali, il che è coerente con uno studio precedente [16]. Il GHR carente ovviamente ha inibito la proliferazione cellulare nelle linee cellulari del cancro al seno utilizzate nel nostro studio, così come la crescita tumorale nei modelli con xenotrapianto. Inoltre, abbiamo ulteriormente dimostrato che la carenza di GHR nelle linee cellulari ha causato un aumento dell'apoptosi. Le cellule di cancro al

seno sono state accumulate nella fase G1 del ciclo cellulare e poi improvvisamente diminuite nella fase S a causa dell'inibizione di GHR, indicando che la carenza di GHR ha impedito la progressione della fase G1-S. L'inibizione del GHR ha stimolato i livelli proteici del poli-ADP-ribosio polimerasi (PARP) scisso, un abbondante enzima legante il DNA che rileva e segnala le rotture del filamento di DNA. Questi risultati hanno rivelato che la carenza di GHR ha inibito la proliferazione cellulare mediante diversi meccanismi, tra cui l'induzione dell'apoptosi, il blocco del ciclo cellulare e la soppressione della replicazione del DNA. Risultati simili sono stati ottenuti da Kaulsay et al. [21] e Pawlowski et al. [22].

Conclusione

Sulla base dei risultati presentati in precedenza, concludiamo che GHR media la progressione delle cellule di cancro al seno e l'apoptosi attraverso il controllo del ciclo cellulare nella transizione di fase G1-S come regolatore della via di segnalazione BRAF / MEK / ERK. Questi risultati forniscono nuove informazioni sui ruoli del GHR nel cancro al seno.