

Titolo: Prolattina: il terzo ormone nel tumore al seno - Prolactin: The Third Hormone in Breast Cancer

Codice: PRL016

Autore: Schuler e O'Leary

Data: 2022

Rivista: *Frontiers in Endocrinology* 13:910978

Argomento: prolattina

Accesso libero: sì

DOI/URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.910978>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2026/10/05/prl016-schuler-e-oleary-2022/>

PANORAMICA VIDEO (IA): <https://youtu.be/p1XW3LOKyF8>

Parole chiave: prolattina (PRL), recettore, isoforme, estrogeni, carcinoma mammario, HER2+, carcinoma mammario triplo negativo, fattore di trascrizione STAT5, microambiente tumorale, matrice extracellulare, angiogenesi

Tumore: carcinoma mammario

Traduzione: l'articolo è stato tradotto in tutte le sue parti, ma semplificandolo. È disponibile anche una traduzione letterale e fedele al testo.

Punti di interesse

Paragrafo 1 - Introduzione

1. **Ruolo fisiologico e ruolo oncogenico:** La prolattina lavora in sinergia con gli ormoni steroidei ovarici (estrogeni e progesterone) per regolare lo sviluppo e la differenziazione della ghiandola mammaria, per questo esiste un suo coinvolgimento diretto nello sviluppo del tumore al seno.
2. **Origine sistemica e sintesi locale:** I recettori della prolattina nel tessuto mammario sono esposti ad agonisti provenienti sia dalla circolazione sistemica (influenzata da farmaci antipsicotici o terapie ormonali) sia dalla produzione autocrina e paracrina locale all'interno del microambiente tumorale. L'agonista più importante è il GH o ormone della crescita, che come la PRL, può essere prodotto localmente dalle cellule del carcinoma mammario, e i recettori dell'hGH e della PRL possono eterodimerizzare.
3. **Impatto della Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) e fonti dell'ormone:** I livelli di prolattina circolante nelle donne non gravide presentano un'ampia variabilità e l'assunzione della Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) a base di estrogeni e progestinici in menopausa costituisce un fattore esogeno che innalza direttamente i livelli ematici di prolattina. I recettori della prolattina (PRLR) nel tessuto mammario risultano quindi esposti sia all'incremento sistemico causato dalla TOS (o da farmaci antipsicotici) sia alla produzione autocrina e paracrina locale all'interno della ghiandola e delle cellule tumorali.

4. **Duplicata natura biologica e influenza del microambiente:** Il recettore della prolattina è espresso in un'elevata percentuale di tumori mammari in diversi sottotipi. L'esito dell'attivazione del recettore varia da risposte pro-differenziative a risposte che promuovono l'aggressività tumorale, in base alle proprietà della cellula neoplastica e alle caratteristiche del microambiente.

Paragrafo 2 - Azioni della PRL nello sviluppo del carcinoma mammario

1. **Evidenze epidemiologiche e rischio di tumore ER+:** Ampi studi prospettici collegano livelli ematici più elevati di prolattina a un aumento del rischio di insorgenza del carcinoma mammario positivo al recettore dell'estrogeno (ER+), sia in pre- che in post-menopausa, con un effetto indipendente dai livelli di estrogeno. La prolattina è inoltre associata a un incremento della densità mammografica.
2. **Dato epidemiologico sulla pericolosità della TOS / MHT:** Nell'analisi della coorte EPIC, le donne in post-menopausa con livelli ematici elevati di prolattina che assumevano la Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) combinata (estrogeni + progestinici) hanno mostrato l'aumento più marcato e significativo dell'incidenza di carcinoma mammario ER+
3. **Modelli in vivo e caratterizzazione genomica:** I modelli di topi transgenici (in particolare il modello NRL-PRL, che simula la sintesi locale dell'ormone) dimostrano che la prolattina induce spontaneamente carcinomi mammari ER+ metastatici. L'analisi genomica di questi tumori rivela l'attivazione preferenziale di specifiche vie di segnalazione, unitamente a un microambiente tumorale caratterizzato da immunosoppressione.
4. **Espansione della gerarchia epiteliale e staminalità:** La prolattina agisce direttamente sull'epitelio mammario espandendo le popolazioni di cellule staminali e di progenitori luminali (ritenuti potenziali cellule d'origine di vari sottotipi tumorali) e interferendo con la normale maturazione cellulare guidata dagli ormoni steroidei attraverso la modulazione di specifici fattori.
5. **Sostegno alle lesioni precoci ed effetti sullo stroma:** L'ormone alimenta la crescita e la progressione delle lesioni preinvasive (come il carcinoma duttale in situ, DCIS) e condiziona le cellule non epiteliali del microambiente. In particolare, la prolattina influenza la risposta immunitaria locale, stimola la sintesi della matrice extracellulare e regola i processi di angiogenesi.
6. **Cooperazione sinergica con steroidi e fattori oncogenici:** La prolattina interagisce strettamente con estrogeni e progesterone (anche somministrati per la TOS) attraverso la regolazione reciproca dei recettori e la diafonia molecolare. Inoltre, la concomitanza di prolattina ed elementi oncogenici (come l'aumento di TGF-alfa, la perdita di p53 o mutazioni nel gene APC) riduce drasticamente i tempi di comparsa del tumore e promuove l'attivazione di ERa anche in assenza di ligando estrogenico, favorendo la resistenza ai trattamenti endocrini.

Paragrafo 3 - Ruolo della PRL nei tumori mammari conclamati

1. **Difficoltà di studio del recettore della prolattina:** La rilevazione e la valutazione del recettore della prolattina nei tumori mammari presentano notevoli complessità a causa della presenza di diverse isoforme generate da splicing alternativo, come la forma lunga e la forma intermedia, che possiedono domini intracellulari distinti e differenti capacità di trasmissione del segnale. Gli studi sono stati storicamente ostacolati dalla limitata sensibilità e specificità degli anticorpi

impiegati, i quali variano a seconda che riconoscano il dominio extracellulare comune alle diverse varianti oppure i domini intracellulari specifici delle singole isoforme. A queste criticità metodologiche si aggiungono le discrepanze tra i livelli di trascritto genico e l'effettiva espressione proteica. Questi elementi possono spiegare le ampie variazioni riscontrate nella percentuale di tumori positivi al recettore (dall'83% a valori inferiori al 25%) e i dati spesso discordanti sul valore prognostico del recettore nei vari sottotipi tumorali.

2. **Espressione del recettore ed effetto delle diverse isoforme nei tumori stabiliti:** Il recettore della prolattina viene espresso in una percentuale compresa tra il 25% e l'83% nei vari sottotipi di carcinoma mammario, tra cui i tumori ER+, HER2+ e i tripli negativi. L'esito biologico della segnalazione dipende in modo critico dalle isoforme del recettore espresse, come la forma lunga o la forma intermedia; quest'ultima, altamente presente in un sottogruppo di tumori tripli negativi, inibisce la via pro-differenziativa di STAT5A ed è correlata a una maggiore probabilità di metastasi a distanza.
3. **Il modello NSG-Pro e l'impatto della prolattina nei tumori ER+:** L'impiego del modello murino NSG-Pro, che esprime prolattina umana a livelli fisiologici, dimostra che l'ormone aumenta di 15-20 volte il tasso di attecchimento dei xenotrapianti derivati da pazienti con tumori ER+, favorendo la disseminazione metastatica e la progressione della malattia. Negli xenotrapianti tradizionali i risultati sono apparsi più eterogenei, principalmente a causa delle marcate differenze tra le linee cellulari e della mancanza di un sistema immunitario funzionale nei topi immunocompromessi.
4. **Progressione e resistenza alle terapie endocrine e chemioterapiche:** L'interazione tra la prolattina, estrogeni e progesterone gioca un ruolo cruciale nella progressione tumorale e nel fallimento delle terapie oncologiche. L'esposizione prolungata alla prolattina ad estrogeni e progesterone promuove lo sviluppo della resistenza al tamoxifene e agli anti-estrogeni nei tumori ER+, inducendo l'attivazione del recettore dell'estrogeno alfa anche in assenza di ligando. Inoltre, la prolattina riduce l'efficacia di vari chemioterapici come doxorubicina, paclitaxel e cisplatino, stimolando proteine anti-apoptotiche e trasportatori di efflusso come ABCG2.
5. **Riprogrammazione delle vie di segnalazione da parte della matrice extracellulare:** La prolattina attiva sia la via canonica JAK2-STAT5A, associata a tumori meglio differenziati e a una maggiore sensibilità ai trattamenti, sia vie non canoniche come FAK, Src, AKT ed ERK1/2. Quando la matrice extracellulare diventa rigida e desmoplastica, il segnale della prolattina viene riprogrammato e spostato dalla via differenziativa JAK2-STAT5A verso la via FAK-Src-ERK1/2, trasformando la prolattina in uno stimolo pro-invasivo e potenziando ulteriormente la resistenza al tamoxifene.
6. **Nuove prospettive terapeutiche e vettorializzazione mirata:** Poiché l'inibizione della prolattina usata come monoterapia non ha mostrato una sufficiente efficacia nei primi trial clinici, la ricerca si sta orientando verso l'uso del recettore della prolattina come bersaglio specifico. Vengono attualmente sviluppati anticorpi coniugati a farmaci citotossici e anticorpi

bispecifici in grado di reclutare i linfociti T, sfruttando l'elevata espressione del recettore per veicolare terapie mirate direttamente sulle cellule tumorali.

Paragrafo 4 – Riepilogo dello studio

1. Solide evidenze epidemiologiche e sperimentali confermano che livelli elevati di prolattina aumentano il rischio di insorgenza del carcinoma mammario
2. L'ormone interagisce in modo complesso con estrogeni e progesterone
3. Indipendentemente dagli ormoni ovarici, la prolattina altera la gerarchia dell'epitelio mammario, espande le popolazioni di cellule progenitrici e favorisce la comparsa di anomalie duttali fino allo sviluppo di carcinomi metastatici aggressivi.
4. La prolattina agisce sulle cellule stromatiche e sul sistema immunitario. L'elevata espressione del suo recettore nelle lesioni precoci come il carcinoma duttale in situ suggerisce un suo coinvolgimento attivo fin dalle prime fasi del processo oncogenico.
5. Nei tumori già stabiliti, il ruolo della prolattina è più sfaccettato e condizionato dal contesto. La risposta delle cellule tumorali varia in base all'isoforma del recettore espressa, alle caratteristiche fisiche della matrice extracellulare e alla presenza di altri fattori di crescita.

Traduzione articolo

Riassunto

La prolattina agisce in sinergia con gli steroidi ovarici per orchestrare lo sviluppo mammario e la lattazione, processi che culminano nel nutrimento e in una serie di altri benefici, sempre più riconosciuti, per i neonati. Il suo ruolo centrale nella crescita e nel differenziamento dell'epitelio mammario suggerisce un suo coinvolgimento nel tumore al seno; tuttavia, è stato complesso definirne il contributo specifico, un passaggio essenziale per integrare tali conoscenze nelle strategie di prevenzione e trattamento. Ampi studi epidemiologici prospettici hanno associato un'elevata esposizione alla prolattina a un rischio maggiore di sviluppare la malattia, in particolare il tumore al seno ER-positivo nelle donne in post-menopausa. È risultato invece più arduo determinarne le azioni e le conseguenze cliniche in presenza di tumori già instaurati. In questa sede esaminiamo i dati sperimentali che indicano molteplici meccanismi attraverso i quali la prolattina potrebbe aumentare il rischio di tumore al seno. Valutiamo inoltre le evidenze relative al ruolo della prolattina e delle sue cascate di segnalazione a valle nella progressione della malattia e nella risposta alle terapie, discutendo infine come nuovi approcci stiano iniziando a chiarire i meccanismi biologici alla base dei risultati – apparentemente contrastanti – emersi dagli studi epidemiologici e sperimentali sugli effetti della prolattina nei diversi sottotipi di tumore al seno.

1 Introduzione

La prolattina coopera con gli ormoni steroidei ovarici, ossia estrogeni e progesterone, per coordinare lo sviluppo e la differenziazione della ghiandola mammaria necessari all'allattamento. I suoi ruoli essenziali in questi processi fisiologici hanno suggerito una sua implicazione diretta nello sviluppo del carcinoma mammario, in modo analogo a quanto riconosciuto per gli altri principali ormoni regolatori della ghiandola mammaria. Tuttavia, identificare con precisione le sue azioni nei diversi contesti clinici per sviluppare strategie di prevenzione o trattamento è risultato storicamente complesso.

I livelli circolanti di prolattina nelle donne non gravide variano notevolmente e possono essere incrementati da terapie ormonali sostitutive in menopausa o da farmaci antipsicotici che antagonizzano la dopamina. Oltre alla secrezione ipofisaria, la prolattina viene prodotta anche a livello locale all'interno della ghiandola mammaria, dalle stesse cellule di carcinoma mammario e dai fibroblasti stromatici stimolati da COX-2. A questo si aggiunge che l'ormone della crescita umano o GH agisce come potente agonista del recettore della prolattina e può essere anch'esso espresso localmente nel tumore. I recettori del GH e della prolattina possono interagire e formare degli eterodimeri. Di conseguenza, i recettori della prolattina nel tessuto mammario sono esposti ad agonisti provenienti sia dalla circolazione sistemica sia da fonti autocrine e paracrine locali.

Sebbene il recettore della prolattina sia espresso in un'ampia varietà di sottotipi tumorali, l'ormone può elicitare sia programmi di differenziazione cellulare sia risposte che favoriscono l'aggressività tumorale. L'obiettivo dell'articolo è riesaminare le evidenze epidemiologiche e sperimentali, mostrando come l'effetto finale della prolattina sia determinato dall'interazione tra le proprietà intrinseche delle cellule tumorali e le caratteristiche del microambiente circostante.

2 Azioni della PRL nello sviluppo del carcinoma mammario

2.1 Studi epidemiologici

Numerosi studi epidemiologici hanno esaminato la relazione tra i livelli di PRL circolante e lo sviluppo del carcinoma mammario [meta-analisi e revisione (32)]. Ampi studi prospettici hanno associato livelli più elevati di PRL circolante – pur rimanendo entro l'intervallo di normalità – a un rischio maggiore di carcinoma mammario esprimente il recettore degli estrogeni alfa (ER+) sia in donne in post-menopausa (16, 33) che in pre-menopausa (34, 35, 36). Inoltre, studi epidemiologici hanno collegato la PRL alla densità mammografica (34, 37, 38), un importante fattore indipendente di aumento del rischio di carcinoma mammario (39, 40). L'inclusione della PRL nei modelli di previsione del rischio ne migliora l'efficacia (34, 41). Di contro, i livelli ridotti di PRL riscontrati nelle donne che hanno partorito rispetto alle nullipare potrebbero contribuire alla protezione a lungo termine conferita dalla gravidanza (16, 18, 34, 42).

2.2 Studi sperimentali.

2.1 Modelli *in vivo*

Gli studi sui modelli animali *in vivo* hanno chiarito i meccanismi con cui la prolattina favorisce lo sviluppo del tumore al seno.

I primi esperimenti sui roditori utilizzavano trapianti di ipofisi per aumentare la prolattina nel sangue, dimostrando che questo ormone agisce in combinazione con il progesterone per stimolare la formazione di tumori mammari.

Successivamente, lo sviluppo di topi geneticamente modificati ha permesso di analizzare gli effetti della prolattina separatamente dagli ormoni ovarici. Un modello fondamentale è il topo NRL-PRL, che produce prolattina direttamente all'interno dell'epitelio mammario, riproducendo la sintesi locale dell'ormone osservata nella ghiandola mammaria umana. In questi animali, la prolattina locale attiva contemporaneamente diverse vie di segnalazione molecolare (pSTAT5, pERK1/2 e pAKT), provocando dapprima anomalie dei dotti ed iperplasie. Con l'avanzare dell'età, le femmine sviluppano spontaneamente carcinomi metastatici positivi al recettore dell'estrogeno (ER+) che, pur mantenendo recettori estrogenici funzionanti, diventano gradualmente indipendenti dagli estrogeni per la propria crescita, modellando la resistenza alle terapie ormonali.

L'analisi genomica di questi tumori ha evidenziato forti analogie con i tumori ER+ aggressivi umani: circa l'80% dei tumori mostra alterazioni o attivazioni nella via di segnalazione Ras (inclusi mutazioni o amplificazioni del gene Kras), il restante 20% dei tumori presenta un'attivazione della

via PI3K/AKT. Il microambiente tumorale appare immunosoppresso, caratterizzato da un basso numero di linfociti T citotossici infiltranti e da una ricca presenza di macrofagi.

2.2.2 Azioni dirette sull'epitelio mammario

Diversi studi condotti sia in vitro su cellule tumorali sia in vivo su modelli murini dimostrano che la prolattina stimola direttamente la proliferazione e il ricambio delle cellule epiteliali. Questo processo altera la struttura e l'organizzazione epiteliale, agendo sia in modo autonomo sia in combinazione sinergica con gli ormoni ovarici.

Nel modello murino NRL-PRL, la produzione locale di prolattina aumenta l'attività delle cellule staminali e progenitrici epiteliali, attenuando al contempo le reti regolatorie che guidano la normale differenziazione. Nelle femmine prive di ovaie, l'ormone incrementa i progenitori luminali, mentre in presenza di estrogeni e progesterone espande i progenitori bilineari e stimola la staminalità attraverso la via di segnalazione Wnt. Inoltre, la prolattina contrasta i processi di maturazione luminale guidati dagli steroidi ovarici, un fenomeno associato alla riduzione dell'espressione di fattori specifici.

Poiché le cellule staminali e i progenitori luminali sono ampiamente riconosciuti come le potenziali cellule d'origine di diversi sottotipi di carcinoma mammario, la capacità della prolattina di espandere e mantenere queste popolazioni cellulari rappresenta un meccanismo chiave attraverso cui l'ormone favorisce l'insorgenza del tumore.

2.2.3 Effetti sulle cellule non epiteliali

Diversi tipi cellulari non epiteliali esprimono il recettore della prolattina, inclusi i componenti del sistema immunitario, le cellule vascolari e i fibroblasti stromatici.

La prolattina è in grado di influenzare la presenza e la funzione delle cellule immunitarie innate e adattative, agendo sia direttamente su di esse sia indirettamente attraverso la modulazione della secrezione di citochine epiteliali. In vitro, l'attivazione dei linfociti mostra una risposta bimodale in base alla concentrazione dell'ormone, suggerendo che la prolattina prodotta localmente possa regolare l'infiammazione e la tolleranza immunitaria, creando un microambiente permissivo per lo sviluppo tumorale.

Oltre agli effetti sul sistema immunitario, la prolattina stimola la produzione dei componenti della matrice extracellulare sia da parte delle cellule epiteliali sia delle cellule bersaglio stromatiche, contribuendo all'aumento della densità mammografica e alla fibrosi mediata dai macrofagi. Infine, l'ormone partecipa alla regolazione dell'angiogenesi: mentre la proteina integra promuove la vascolarizzazione, i suoi frammenti derivanti da taglio proteolitico, chiamati vaso-inibine, esercitano un effetto contrario inibendo la formazione di nuovi vasi.

2.2.4 Contributo alla crescita delle lesioni precoci

Queste azioni della PRL sull'epitelio mammario e, potenzialmente, su altre cellule stromali potrebbero favorire lo sviluppo di carcinomi mammari. Inoltre, tali attività alimenterebbero le lesioni precoci indipendentemente dall'evento iniziale. Molte lesioni umane di carcinoma duttale in situ esprimono infatti il recettore della prolattina, e l'impiego di antagonisti del recettore si è dimostrato efficace nel ridurre la capacità di formazione di mammosfere nei campioni primari di queste lesioni precoci.

Nei modelli animali, l'innalzamento dei livelli sistemici di prolattina favorisce lo sviluppo di tumori indotti da carcinogeni o da alterazioni genetiche come la mancanza di p53. Al contrario, la soppressione genetica della prolattina o del suo recettore rallenta sensibilmente la crescita delle

lesioni preinvasive. Inoltre, l'uso di farmaci antipsicotici che aumentano i livelli ematici di prolattina antagonizzando la dopamina accelera la tumorigenesi nei modelli sperimentali e si associa a un aumento significativo del rischio di carcinoma mammario nelle pazienti. L'insieme dei dati clinici e sperimentali dimostra quindi come la prolattina svolga un ruolo chiave nel sostenere la progressione e la crescita delle lesioni precancerose.

2.2.5 Interazione con altri fattori

2.2.5.1 Estrogeni e progesterone

Nei pazienti, la PRL agisce in sinergia con altri ormoni e fattori potenzialmente cancerogeni, oltre che nel contesto della disregolazione di molteplici vie di segnalazione man mano che la malattia progredisce. Prima della menopausa la prolattina interagisce con gli steroidi ovarici naturali, mentre dopo la menopausa questa interazione prolunga i suoi effetti nelle donne che assumono la terapia ormonale sostitutiva. Nello studio della coorte EPIC, le donne in post-menopausa con livelli ematici più elevati di prolattina che utilizzavano una terapia ormonale combinata di estrogeni e progestinici hanno registrato l'aumento più significativo dell'incidenza del carcinoma mammario positivo al recettore dell'estrogeno. L'estrogeno agisce anche in modo autonomo nelle donne in post-menopausa, sia attraverso terapie a base di soli estrogeni sia mediante la sintesi estrogenica extra-ovarica. La prolattina coopera con l'estrogeno attraverso molteplici meccanismi molecolari, tra cui la regolazione reciproca all'aumento dei rispettivi recettori e il dialogo delle vie di segnalazione a valle. Nei modelli animali la somministrazione supplementare di estrogeni accelera lo sviluppo dei tumori indotti dalla prolattina, e l'attivazione di vie di segnalazione come pAKT e pERK1/2 da parte della prolattina può stimolare il recettore dell'estrogeno alfa anche in assenza del suo ligando. Per quanto riguarda il progesterone, al di fuori della gravidanza e dell'allattamento esso regola reciprocamente i recettori della prolattina e collabora

2.2.5.2 Altri fattori oncogeni

La prolattina prodotta localmente mostra una potente collaborazione con diverse altre vie oncogeniche e fattori di crescita. Negli studi condotti incrociando i topi NRL-PRL con altri modelli murini di cancro mammario, la presenza simultanea di alti livelli di prolattina e di alterazioni come l'aumento di TGF-alfa, la perdita del gene soppressore tumorale p53 o l'incremento del segnale Wnt causato da mutazioni riduce drasticamente i tempi di comparsa del tumore e ne aumenta l'incidenza. Oltre ad accelerare lo sviluppo del carcinoma, la prolattina condiziona profondamente le caratteristiche biologiche delle neoplasie risultanti e le loro future risposte ai trattamenti.

La combinazione tra prolattina e TGF-alfa mantiene costantemente attive le cascate di segnalazione ERK1/2 e AKT. Questo stimolo prolungato è in grado di attivare il recettore dell'estrogeno alfa anche in assenza del suo ligando estrogenico, costituendo uno dei principali meccanismi alla base della resistenza ai farmaci anti-estrogenici nei tumori mammari positivi al recettore dell'estrogeno. Al contrario, nelle linee cellulari mammarie non tumorali la prolattina e il fattore di crescita epidermico EGF possono esercitare effetti opposti tra loro, dimostrando che il fenotipo e lo stato della cellula bersaglio sono determinanti nel guidare l'esito finale delle interazioni molecolari.

3 Ruolo della PRL nei tumori mammari conclamati

A differenza dei solidi dati epidemiologici che supportano un ruolo della PRL nello sviluppo del tumore mammario, in particolare dei tumori ER+, il suo ruolo nei tumori già insorti è oggetto di ricerca e dibattito. Gran parte della discussione verte sull'entità dell'espressione del PRLR nel parenchima tumorale – includendo i sottotipi di tumore mammario e le isoforme di PRLR coinvolte

– e, aspetto fondamentale, sulla questione se la PRL alimenti l'aggressività tumorale o favorisca un fenotipo più differenziato.

3.1 Recettori della PRL nei tumori mammari clinici

Attraverso processi di splicing alternativo vengono generate isoforme di PRLR caratterizzate da domini intracellulari distinti e, di conseguenza, da diverse capacità di trasduzione del segnale. L'isoforma di PRLR "lunga" (a lunghezza intera) è la più studiata, ma, come indicato di seguito, è stata documentata anche l'espressione dell'isoforma "intermedia" nei tumori mammari. L'omo- ed etero-dimerizzazione di queste isoforme di PRLR influenza non solo il repertorio delle potenziali vie di segnalazione, ma anche la stabilità dei recettori stessi. Tali isoforme hanno ulteriormente complicato la rilevazione del PRLR nei vari sottotipi di tumore mammario, un'operazione già resa difficile dai limiti di specificità e sensibilità degli anticorpi storicamente disponibili. Tuttavia, numerosi studi recenti hanno riportato l'espressione della proteina PRLR in tumori mammari ER+, HER2+ e tripli-negativi (TNBC), in netto contrasto con il legame epidemiologico esistente tra PRL e sviluppo esclusivo di tumori mammari ER+. La proporzione di tumori che esprimevano PRLR all'interno di ciascun sottotipo variava in base alla coorte esaminata, all'anticorpo utilizzato [ovvero anticorpi diretti contro il dominio extracellulare comune alla maggior parte delle isoforme di PRLR (119–121), contro il dominio intracellulare dell'isoforma "lunga" a lunghezza intera o contro il dominio intracellulare specifico dell'isoforma "intermedia"] e ad altre differenze metodologiche. Alla luce di tali variabili, non sorprende che la percentuale di tumori mammari esprimenti PRLR sia risultata variabile tra il 25% e l'83%. Sebbene l'espressione del PRLR fosse indipendente dallo stato del recettore degli estrogeni (ER), i livelli di PRLR risultavano più elevati nei tumori ER+. Alcuni di questi studi hanno rilevato la massima espressione di PRLR nei tumori più differenziati, in pazienti con una sopravvivenza libera da metastasi più lunga. Per contro, Shemanko e colleghi hanno osservato che livelli più elevati della proteina PRLR nel tumore erano correlati a un tempo più breve per la comparsa di metastasi ossee, un dato coerente con la differenziazione degli osteoclasti indotta dalla PRL osservata in ambito sperimentale.

Sebbene, nel complesso, i tumori mammari triplo-negativi (TNBC) esprimessero livelli inferiori di PRLR — rilevati mediante un anticorpo diretto contro il dominio intracellulare della forma "lunga" del recettore — un sottogruppo di tali tumori presentava livelli più elevati di PRLR. È emerso che questo sottogruppo di TNBC era caratterizzato da un maggior grado di differenziazione, avvalorando l'ipotesi che la PRL promuova un programma di differenziazione in questi tumori. È interessante notare, tuttavia, che un team di ricercatori ha segnalato come l'isoforma "intermedia" del PRLR — non rilevabile con l'anticorpo utilizzato nello studio citato in precedenza — fosse quella maggiormente espressa nei TNBC. Inoltre, analizzando il database TCGA, hanno riscontrato che i tumori caratterizzati da un elevato rapporto tra i trascritti dell'isoforma "intermedia" e quelli dell'isoforma "lunga" del PRLR erano associati a una maggiore probabilità di metastasi a distanza. A livello sperimentale, gli eterodimeri formati da queste isoforme del PRLR risultavano più stabili e meno capaci di attivare la via di segnalazione STAT5. I TNBC clinici sono estremamente eterogenei; nel loro insieme, questi studi suggeriscono che diversi sottogruppi di TNBC possano rispondere alla PRL in modo assai differente.

3.2 Studi sperimentali basati su xenotrapianti

Gli studi in vivo condotti con modelli di xenotrapianto hanno affrontato la complessità legata al fatto che la prolattina di topo interagisce scarsamente con il recettore umano della prolattina. Per superare questo limite, è stato creato il modello murino NSG-Pro, in cui il gene della prolattina murina è stato sostituito da quello umano. In questo modello, i xenotrapianti derivati da pazienti con

tumori estrogeno-positivi mostrano un tasso di attecchimento da quindici a venti volte superiore, oltre a una maggiore diffusione metastatica e allo sviluppo di resistenza alle terapie anti-estrogeniche, evidenziando l'importanza della prolattina nei tumori estrogeno-positivi.

Per quanto riguarda le linee cellulari tumorali umane stabilizzate, i risultati degli studi sono apparsi più contraddittori. In alcune linee cellulari la prolattina stimola una crescita e una disseminazione più rapide, mentre in altre l'esposizione all'ormone riduce lo sviluppo del tumore e le metastasi. Inoltre, l'eliminazione del recettore della prolattina mediante editing genetico ha portato in certi contesti a tumori meno differenziati e più aggressivi, indicando che in determinate cellule il recettore può svolgere un ruolo favorevole o pro-differenziativo.

Queste divergenze derivano dalle profonde differenze tra le linee cellulari impiegate, dai diversi livelli di immunosoppressione dei topi e dalle tecniche usate per modulare l'ormone. Gli esperimenti condotti in modelli immunocompetenti suggeriscono che il blocco della prolattina possa ridurre la comparsa di metastasi, evidenziando come l'assenza di un sistema immunitario funzionale rappresenti uno dei limiti principali dei modelli tradizionali di xenotrapianto.

3.3 Interazioni della PRL con altri approcci terapeutici

Il paragrafo 3.3 esamina le interazioni della prolattina con le principali opzioni terapeutiche, in particolare con le terapie anti-estrogeniche e la chemioterapia. Nei tumori al seno positivi al recettore dell'estrogeno, la prolattina coopera con l'estrogeno e, sebbene nelle fasi iniziali possa sostenere la risposta ai trattamenti endocrini, l'esposizione prolungata all'ormone favorisce lo sviluppo della resistenza al tamoxifene. Questo fenomeno è legato all'attivazione del recettore dell'estrogeno in assenza del suo ligando e al potenziamento delle vie di segnalazione dei fattori di crescita. L'inibizione simultanea della prolattina e dell'aromatasi ha mostrato di ridurre in modo cooperativo la crescita tumorale, mentre nei tumori diventati resistenti al tamoxifene si riscontra un'elevata espressione del trasportatore di amminoacidi LAT1, regolato dalla prolattina.

La prolattina interagisce in modo significativo anche con i segnali promossi dai fattori di crescita come HER2, suggerendo l'utilità di strategie terapeutiche combinate. Negli studi in vitro condotti su diverse linee cellulari tumorali, la prolattina riduce l'efficacia di vari agenti chemioterapici, tra cui doxorubicina, paclitaxel e cisplatino, promuovendo la chemioresistenza. Questo effetto protettivo per le cellule tumorali viene mediato da diversi meccanismi molecolari, tra cui l'aumento dell'espressione di proteine anti-apoptotiche, l'attivazione del trasportatore di resistenza ai farmaci ABCG2 e lo stimolo dell'enzima glutatione-S-trasferasi.

Infine, poiché i bloccanti della prolattina usati come monoterapia non hanno mostrato un'efficacia sufficiente nei primi trial clinici, la ricerca si è orientata verso l'uso del recettore della prolattina come bersaglio per la somministrazione mirata di altri agenti terapeutici. Vengono attualmente sviluppati anticorpi coniugati a farmaci citotossici e anticorpi bispecifici in grado di reclutare e attivare i linfociti T citotossici direttamente contro le cellule tumorali, sfruttando la presenza diffusa del recettore della prolattina nei diversi sottotipi di carcinoma mammario.

3.4 Segnali attivati dalla PRL.

3.4.1 Via canonica JAK2-STAT5

Come descritto in precedenza, la maggior parte degli studi ha esaminato l'esito complessivo di tutti i segnali attivati dalla PRL in diversi contesti di carcinoma mammario. Tuttavia, è noto da tempo che la PRL può attivare molteplici cascate di segnalazione, con esiti potenzialmente differenti. La via JAK2-STAT5A media la proliferazione e il differenziamento indotti dalla PRL, processi essenziali per una lattazione efficace. Quando la prolattina attiva questa via, la proteina STAT5A si lega a specifiche regioni regolatrici del DNA, promuovendo il rimodellamento della cromatina e

l'espressione di geni tessuto-specifici. Sebbene una sovraespressione artificiale di STAT5A possa indurre tumori nei modelli animali, nei pazienti affetti da carcinoma mammario un'elevata attività di STAT5A è associata a tumori meglio differenziati e a una prognosi più favorevole. Nei modelli sperimentali, l'attivazione di STAT5A favorisce infatti risposte pro-differenziative e aiuta a contenere l'espansione di popolazioni di cellule progenitrici.

Al contrario, la proteina omologa STAT5B mostra un comportamento opposto e meno favorevole. STAT5B non è associata a prognosi migliori e, negli studi in vitro, promuove caratteristiche tumorali più aggressive attraverso l'attivazione di geni bersaglio differenti e una diversa regolazione da parte degli estrogeni. L'esito biologico della prolattina attraverso la via canonica dipende quindi in modo critico dall'isoforma di STAT5 prevalentemente attivata.

3.4.2 Altre cascate di segnalazione

La PRL può inoltre attivare altre cascate di segnalazione, note come vie non canoniche, che includono le chinasi della famiglia Src, la via AKT e le MAP chinasi. L'attivazione di queste vie dipende anche dalle specifiche isoforme del recettore della prolattina presenti sulla cellula tumorale; ad esempio, quando l'isoforma lunga del recettore forma un eterodimero con l'isoforma intermedia, l'attivazione della via differenziativa JAK2 e STAT5 viene bloccata, lasciando invece intatta la segnalazione attraverso le vie AKT e MAP chinasi.

Le cascate di AKT e delle MAP chinasi sono direttamente collegate alla progressione e all'aggressività di diverse forme tumorali. Nei tumori al seno positivi al recettore dell'estrogeno, queste vie non canoniche possono stimolare il recettore dell'estrogeno alfa anche in assenza dell'ormone estrogeno, contribuendo in modo significativo allo sviluppo della resistenza ai farmaci anti-estrogenici. Inoltre, queste segnalazioni rappresentano punti chiave di cooperazione con altri fattori oncogenici, come i fattori di crescita, potenziando reciprocamente i loro stimoli proliferativi.

3.4.3 Le caratteristiche della matrice extracellulare modificano i segnali avviati dalla PRL nelle cellule tumorali ER+ e alterano la sensibilità agli anti-estrogeni

Le proprietà fisiche della matrice extracellulare, in particolare la sua rigidità e la densità delle fibre di collagene, modificano profondamente il tipo di segnale trasmesso dalla prolattina nelle cellule di carcinoma mammario positivo al recettore dell'estrogeno.

Quando la matrice extracellulare è morbida, la prolattina attiva prevalentemente la via canonica JAK2 e STAT5A, che favorisce la differenziazione cellulare e mantiene la sensibilità del tumore ai farmaci anti-estrogenici come il tamoxifene. Tuttavia, quando il microambiente tumorale diventa rigido e denso, un fenomeno noto come desmoplasia, la prolattina sposta il proprio segnale verso i complessi di adesione focale, attivando le chinasi FAK, SRC ed ERK1/2.

Questo cambiamento nella cascata di segnalazione aumenta la capacità invasiva e la mobilità delle cellule tumorali, stimola il riordinamento delle fibre di collagene e promuove la diffusione metastatica. Inoltre, la rigidità della matrice potenzia la cooperazione tra la prolattina e gli estrogeni, favorendo lo sviluppo della resistenza al tamoxifene. In questo modo, le caratteristiche fisiche dello stroma riprogrammano l'effetto della prolattina, trasformando uno stimolo pro-differenziativo in uno pro-aggressivo.

4 Riepilogo e direzioni future

Forti dati epidemiologici collegano livelli elevati di prolattina circolante a un maggior rischio di carcinoma mammario positivo al recettore dell'estrogeno, un dato ampiamente confermato dai

modelli sperimentali. Indipendentemente dagli ormoni ovarici, la prolattina altera la gerarchia dell'epitelio mammario, espande le popolazioni di cellule progenitrici e favorisce la comparsa di anomalie duttali fino allo sviluppo di carcinomi metastatici aggressivi. L'ormone interagisce in modo complesso con estrogeni e progesterone, cooperando con essi ma anche contrastando la differenziazione cellulare guidata dagli steroidi. Inoltre, la prolattina agisce sulle cellule stromatiche e sul sistema immunitario, mentre l'elevata espressione del suo recettore nelle lesioni precoci come il carcinoma duttale in situ suggerisce un suo coinvolgimento attivo fin dalle prime fasi del processo oncogenico.

Nei tumori già stabiliti, il ruolo della prolattina appare più sfaccettato e fortemente condizionato dal contesto. La risposta delle cellule tumorali varia in base all'isoforma del recettore espressa, alle caratteristiche fisiche della matrice extracellulare e alla presenza di altri fattori di crescita. Nei tumori estrogeno-positivi, la prolattina può attivare programmi di differenziazione protettivi mediati da STAT5A oppure promuovere l'invasività e la resistenza ai farmaci anti-estrogenici, mentre nei tumori tripli negativi e HER2-positivi esistono sottogruppi distinti con comportamenti biologici differenti.

Per superare le limitazioni dei modelli tradizionali, la ricerca futura si avvarrà di strumenti avanzati come il modello murino NSG-Pro per identificare biomarcatori predittivi ed esplorare l'impatto della prolattina sull'immunità tumorale. Infine, lo sviluppo di inibitori a piccole molecole, di anticorpi neutralizzanti e di tecnologie mirate contro specifiche isoforme del recettore permetterà di chiarire le azioni di questo ormone e di integrare le sue vie di segnalazione nelle strategie di prevenzione e terapia personalizzata.