



Ekspresja receptorów hormonu dojrzewania pęcherzyków w naczyniach wewnątrzguzowych i komórkach nowotworowych — udział w progresji guzów i perspektywy zastosowania w diagnostyce i terapii raka

Marek Pawlikowski

Zakład Immunoendokrynologii, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Pawlikowski M. Expression of follicle stimulating hormone receptors in intra-tumoral vasculature and in tumoral cells — the involvement in tumour progression and the perspectives of application in cancer diagnosis and therapy.

Endokrynol Pol 2018; 69 (1): 192–195

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo dostępne w wersji pierwotnej na stronach 194–195

Streszczenie

W prawidłowych warunkach receptory hormonu dojrzewania pęcherzyków (FSHR, *follicle-stimulating hormone receptor*) podlegają ekspresji w warstwie ziarnistej (*zona granulosa*) pęcherzyków jajnikowych i komórkach Sertolego w jądrze. Ostatnio ektopowa ekspresja FSHR została odkryta w śródbłonkach wewnątrzguzowych naczyń krwionośnych, a także w komórkach nowotworowych wielu ludzkich nowotworów pozagonadowych (szczególnie w nowotworach gruczołów dokrewnych). Niniejsza praca omawia dane dotyczące występowania ekspresji FSHR w poszczególnych nowotworach, możliwy udział FSHR w progresji nowotworu, jej wykorzystanie w diagnostyce i potencjalną rolę w terapii. (Endokrynol Pol 2018; 69 (1): 196–198)

Słowa kluczowe: receptory hormonu dojrzewania pęcherzyków, ekspresja ektopowa, markery nowotworowe, progresja nowotworów, leczenie raka, antagoniści hormonu dojrzewania pęcherzyków

Wprowadzenie

Hormon dojrzewania pęcherzyków (FSH, folitropina) jest glikoproteinowym hormonem przysadki znanym jako jeden z głównych regulatorów układu reprodukcyjnego u ssaków. Działa on na komórki warstwy ziarnistej pęcherzyków jajnikowych i na komórki Sertolego w jądrze męskim, pobudzając ich czynność hormonalną, różnicowanie i proliferację komórkową. Działanie FSH zachodzi poprzez swoiste błonowe receptory (FSHR) obecne w tkankach docelowych. Najlepiej poznanym mechanizmem działania FSHR jest aktywacja cykazy adenylanowej, prowadząca do tworzenia cyklicznego adenozylo-3', 5'-monofosforanu (cAMP), jednak biorą tu także udział inne procesy [1]. Receptory hormonu dojrzewania pęcherzyków ulegają ekspresji także w guzach wywodzących się z gonad [2]. W ostatnich latach w wielu pracach donoszono

o ektopowej ekspresji FSHR w wewnątrznowotworowych naczyniach krwionośnych i/lub komórkach nowotworowych w nowotworach pozagonadowych. Obecna praca przeglądowa jest poświęcona wyżej wymienionym spostrzeżeniom, omawia także perspektywy ich zastosowania w diagnostyce i terapii onkologicznej.

Ekspresja FSHR w prawidłowych tkankach poza układem reprodukcyjnym

Stosunkowo niewiele doniesień wskazuje na ekspresję FSHR w prawidłowych tkankach poza układem reprodukcyjnym. Obecność FSHR opisano w monocytach krwi i osteoklastach [3]. Jest to zgodne z obserwacją, że FSH uwalnia interleukiny z monocytów *in vitro* [4]. Immunopozytywność dla FSHR wykryto także w korze i rdzeniu nadnerczy oraz przynadnerczowych gangliocytach współczulnych [5].



Marek Pawlikowski, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Dr. Sterlinga 1/3, 91-425 Łódź, tel.: 426644389, e-mail: marek.pawlikowski@umed.lodz

Ekspresja FSHR w wewnątrznowotworowych naczyniach krwionośnych

Radu i wsp. [6] jako pierwsi odkryli ekspresję FSHR w śródbłonkach wewnątrz- i okołoguzowych naczyń krwionośnych w wielu nowotworach, w tym w raku piersi, płuc, gruczołu krokowego, okrężnicy, żołądka, trzustki i nerek. Dalsze obserwacje dotyczyły innych nowotworów: łagodnych i złośliwych guzów kory nadnerczy, guzów chromochłonnych, gruczolaków przysadki [5], guzów neuroendokrynych [7] i mięsaków tkanek miękkich [8]. W przeciwieństwie do naczyń wewnątrz- i okołonowotworowych śródbłonki naczyń zlokalizowanych w tkankach nienowotworowych nie wykazują ekspresji FSHR. Pozwala to na przypuszczenie, że naczynia FSHR-pozytywne powstały w toku neoangiogenezy nowotworowej [9, 10]

Ekspresja FSHR w komórkach nowotworowych

Dane na temat ekspresji FSHR w komórkach guzów nowotworowych nowotworów pozagonadowych są raczej skąpe. Już w 1998 roku Dirhofer i wsp. [11] wykazali obecność FSH (*follicle stimulating hormone*, hormon dojrzewania pęcherzyków), LH (*luteinizing hormone*, hormon luteinizujący) oraz ich receptorów w raku gruczołu krokowego. Rok później Ben-Josef i wsp. [12] donieśli o ekspresji FSHR w liniach komórkowych raka prostaty (PC, *prostate cancer*) i DU-145. Dalsze badania, posługujące się immunohistochemią i metodą PCR (*polymerase chain reaction*, reakcja łańcuchowa polimerazy), wykazały obecność silnej ekspresji FSHR w wycinkach raka prostaty [12], jednakże słabszą ekspresję obserwowano także w materiale pochodzącym z prawidłowej prostaty i łagodnego przerostu gruczołu. Tak więc ekspresja FSHR w PC nie może być uważana w ścisłym znaczeniu tego słowa jako ektopowa. Ci sami autorzy potwierdzili ekspresję FSHR w androgenoniezależnej linii PC, ale nie w linii androgenowrażliwej (LNCaP) [13]. Dalsze badania wykazały ekspresję w komórkach nowotworowych innych, głównie endokrynych nowotworów, łagodnych i złośliwych nowotworów kory nadnerczy, guzów chromochłonnych, gruczolaków przysadki [5], guzów neuroendokrynych [7, 14] i raków tarczycy [15].

Receptor hormonu dojrzewania pęcherzyków i progresja nowotworów

Receptor hormonu dojrzewania pęcherzyków, podobnie jak pozostałe hormony glikoproteinowe przysadki, należy do nadrodziny białek podobnych do czynników wzrostowych [16, 17]. W swoich klasycznych

strukturach „docelowych” — komórkach warstwy ziarnistej i komórkach Sertolego — wywiera on efekt wzrostowy [18]. W niezmiennym nowotworowo jajnika FSH zwiększa także wydzielanie czynnika wzrostu śródbłonek naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), prowadząc do zwiększonej angiogenezy [18]. Podobny efekt wykazano odniesieniu do proliferacji komórek raka jajnika sk-OV-3 [19]. Hormon dojrzewania pęcherzyków hamuje także apoptozę komórek raka jajnika przez regulację „w górę” (*up-regulation*) *surwiwiny* oraz regulację „w dół” (*down-regulation*) genu programowanej śmierci 6 (PDCD-6) i receptora śmierci 5 (DR-5) [20]. Lokalizacja FSHR w wewnątrzguzowych mikronaczyniach sugeruje jego związek z neoangiogenezą nowotworową. Na korzyść tego przypuszczenia przemawia obserwacja, że gęstość FSHR-pozytywnych mikronaczyń w raku nerki pozwala przewidywać efekt terapeutyczny sunitinibu, anty-angiogenego inhibitora receptorów kinazy tyrozynowej [21].

Ekspresja FSHR: marker złośliwości?

Jeśli FSHR może pośredniczyć w efektach FSH na progresję nowotworów, rodzi się pytanie, czy ekspresja tych receptorów jest skorelowana z większym stopniem złośliwości. Odpowiedź wydaje się twierdząca. W niektórych tkankach ekspresja FSHR jest obecna w złośliwych, a nie w łagodnych nowotworach. Przykładowo w tarczycy immunopozytywność dla FSHR występuje w rakach pęcherzykowych, co nie zdarza się w łagodnych gruczolakach pęcherzykowych ani w nienowotworowych pęcherzykach tarczycy [15]. Immunopozytywność dla FSHR obserwuje się w złośliwych mięsach tłuszczowych (liposarcoma), lecz nie w łagodnych tłuszczakach ani w normalnej tkance tłuszczowej [8].

W gruczolakach przysadki ekspresja FSHR przeważa w inwazyjnych i intensywnie proliferujących guzach [22]. Tak więc immunohistochemia FSHR może odgrywać dodatkową rolę w badaniu histopatologicznym. Ponadto, ponieważ jedna z izoform FSHR jest rozpuszczalna i wykrywalna w surowicy krwi (FSHR-4), oznaczanie jej może być użyteczne jako surowiczy marker nowotworowy. Inne potencjalne zastosowanie FSHR diagnostyce nowotworów (być może bardziej obiecujące) to możliwość wykrywania *in vivo* lokalizacji ognisk nowotworowych za pomocą badania radioreceptorowego. Metoda ta została zaproponowana ostatnio przez Xu i wsp. [23]. Cytowani autorzy zastosowali β FSH 33–53 (sekwencja aminokwasowa YTRDLVYKDPARPKIQKTCTF), złączoną z koniugatem maleimide-NOTA i znakowaną [18 F] fluorkiem glinu jako radiotracerem.

Inhibicja lub destrukcja FSHR i ich możliwa rola w leczeniu nowotworów wykazujących ekspresję FSHR

Dalszym zagadnieniem do omówienia jest to, czy ekotopowa ekspresja FSHR w wielu nowotworach złośliwych u ludzi może być wykorzystana jako nowy punkt docelowy w terapii onkologicznej. Wobec faktu, że FSHR są zaangażowane w proces progresji nowotworów, ich inhibicja lub destrukcja może wywierać dobroczynne skutki. Lista antagonistów FSHR — tak peptydowych, jak i niepeptydowych — jest dość szeroka ze względu na poszukiwania niesteroidowych środków antykoncepcyjnych dla kobiet i mężczyzn [24–30]. Jeden ze znanych antagonistów FSHR, suramina, był sugerowany jako lek w zaawansowanym PC [31]. Leczenie antagonistami FSHR jest także proponowane w nabłonkowym raku jajnika [32]. Pozytywne efekty Degarelixu — antagonisty receptorów gonadoliberyny — w leczeniu raka okrężnicy uważane są za skutek obniżenia stężenia FSH [33]. Inną możliwością jest destrukcja unaczynienia guza nowotworowego poprzez toksyczne ligandy FSHR. Mogłyby to być efektem połączenia litycznego peptydu Hecate z fragmentami FSH. Hecate jest analogiem głównego składnika jadu pszczoły — melityny — który wybiórczo uszkadza komórki nowotworowe. Już obecnie peptyd ten jest łączony z fragmentami β -podjednostki gonadotropiny kosmówkowej i próbowany w rakach wykazujących ekspresję receptorów LH/HCG [34–37]. Możliwości terapii tego rodzaju w przypadku ekspresji FSHR są ograniczone przez ryzyko trwałego uszkodzenia nienowotworowych struktur wykazujących ekspresję FSHR, jak na przykład komórek warstwy ziarnistej jajnika u kobiet w wieku rozrodczym i komórek Sertolego w jądrze męskim. Możliwe byłoby

także uszkodzenie innych normalnych tkanek poza układem reprodukcyjnym, które wykazują ekspresję FSHR (jak powyżej). Ostatnio zaproponowano i wypróbowano w leczeniu raka jajnika wyrefinowaną metodę immunoterapii z użyciem przetworzonych ludzkich limfocytów T wyposażonych w immunoreceptory anty-FSHR [38]. Rzecz oczywista, próby kliniczne z zastosowaniem antagonistów FSHR muszą być poprzedzone badaniami przedklinicznymi w celu rozwiązania szeregu problemów (charakterystyka czynnościowa i molekularna ekotopowych FSHR, bezpieczeństwo stosowania itd.).

Wnioski

Receptory hormonu dojrzewania pęcherzyków — dobrze znane jako warunkujące efekty działania folitropiny (FSH) na gonady żeńskie i męskie — podlegają także ekspresji w nowotworach gonad oraz nowotworach pozagonadowych. Ich ekspresję stwierdzono w śródbłonkach wewnątrz- i okołoguzowych naczyń krwionośnych, lecz nie w naczyniach oddalonych od ognisk nowotworowych (z wyjątkiem naczyń wewnątrzgonadowych oraz żyły pępkowej). W szeregu nowotworów, głównie wywodzących się z gruczołów dokrewnych, ekspresję FSHR stwierdzono także w komórkach nowotworowych. Z uwagi na to, że w gonadach FSHR pośredniczą między innymi w pobudzaniu wzrostu komórkowego i neoangiogenezie, można przypuszczać, że podobne efekty mogą także zachodzić w tkankach nowotworowych. Ekspresja FSHR może być potencjalnie wykorzystana w medycynie praktycznej jako marker złośliwości nowotworów. Ponadto, ponieważ liczne substancje o aktywności antagonistów FSHR są już znane, usprawiedliwione są próby ich zastosowania w terapii nowotworów.