

Received: 26.09.2018
Accepted: 05.02.2019
Published: 08.05.2019

Rola prolaktyny oraz jej receptora w rozwoju nowotworów

The role of prolactin and its receptor in cancer development

Aleksandra Partyńska¹, Karolina Jabłońska¹, Katarzyna Nowińska¹, Piotr Dziegiel^{1,2}

¹Zakład Histologii i Embriologii, Katedra Morfologii i Embriologii Człowieka, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Zakład Biologii Człowieka, Katedra Kosmetologii, Wydział Fizjoterapii, Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Streszczenie

Prolaktyna (PRL) to hormon białkowy regulujący wiele procesów zachodzących w organizmie. Uczestniczy w rozwoju gruczołu piersiowego, regulacji gospodarki lipidowej, a także węglowodanowej. Ekspresję genu kodującego PRL zaobserwowano m.in. w przysadce, w gruczole piersiowym, komórkach układu immunologicznego oraz w tkance tłuszczowej. Stężenie PRL w surowicy krwi zależy od wielu czynników, takich jak pora dnia, płeć, poziom różnych hormonów i stres. W wyniku modyfikacji potranslacyjnych PRL powstają m.in. wazoinhibiny, o odmiennych właściwościach biologicznych od pierwotnego hormonu. Podwyższone stężenie prolaktyny w osoczu powoduje hiperprolaktynemię. Receptor prolaktyny (PRLR) znajduje się na powierzchni wielu komórek tkanek prawidłowych. Jego obecność jest także wykrywana w różnego typu komórkach nowotworowych. Zagadnienie roli PRL oraz receptora prolaktyny wydaje się istotne ze względu na ich udział w regulacji prawidłowych procesów metabolicznych organizmu i w procesie nowotworzenia. Wśród chorób, w których PRL czy PRLR mają wpływ na ich progresję, można wyróżnić raki: gruczołu piersiowego, stercza czy jelita grubego. Ze względu na ważną rolę prolaktyny i jej receptora w powstawaniu i progresji różnego typu nowotworów, cząsteczki te mogą być dobrym celem terapeutycznym. W artykule zebrano i usystematyzowano dotychczasowe wiadomości na temat potencjalnego udziału PRL i PRLR w rozwoju nowotworów.

Słowa kluczowe: prolaktyna • receptor prolaktyny • nowotwory

Summary

Prolactin (PRL) is a peptide hormone which regulates various processes in the body. It takes part in mammary gland development, regulation of lipid, and carbohydrate metabolism. Expression of a gene encoding PRL was observed in the pituitary gland, in the mammary gland, immune system cells, and adipose tissue. A serum level of PRL depends on many factors, for instance the time of day, sex, levels of various hormones, and stress. Posttranslational modifications result in the appearance of vasoinhibins, characterized by different biological features than in the primary hormone molecule. Elevated levels of prolactin in plasma are associated with hyperprolactinemia. Prolactin receptor (PRLR) is found on the surface of many cells of normal tissues. Its presence can also be detected in various types of cancer cells. The issue

of the roles of PRL and prolactin receptor (PRLR) is worthy of attention, because of their contribution to the regulation of normal metabolic processes and their part in cancer development. Among diseases in which PRL or PRLR have an influence on their progression, breast cancer, prostate cancer or colorectal cancer can be found. As prolactin and its receptor take part in cancer initiation and progression, these molecules have a potential to become a good therapeutic target. The aim of this review is to summarize and systemize the knowledge on the subject of the roles of PRL and PRLR in cancerogenesis.

Keywords: prolactin • prolactin receptor • cancer

GICID: 01.3001.0013.1939
DOI: 10.5604/01.3001.0013.1939
Word count: 3421
Tables: 3
Figures: 4
References: 89

Adres autorki: mgr Aleksandra Partyńska, Katedra Morfologii i Embriologii Człowieka, Zakład Histologii i Embriologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Chałubińskiego 6a, 50-368 Wrocław, e-mail: ola.partynska@onet.pl

Wykaz skrótów: **BMP-1** – białko morfogenetyczne kości (Bone Morphogenetic Protein); **bPRL** – wołowa prolaktyna (bovine prolactin); **CA9** – anhidraza węglanowa-9 (carbonic anhydrase 9); **CEA** – antygen rakowo-embryonalny (carcinoembryonic antigen); **ECD** – domena pozakomórkowa (extracellular domain); **EMT** – przejście nabłonkowo-mezenchymalne (epithelial-mesenchymal transition); **GH** – hormon wzrostu (growth hormone); **HDACs** – deacetylazy histonów (histone deacetylases); **hPRL** – ludzka prolaktyna (human prolactin); **HUVEC** – komórki śródbłonka ludzkiej żyły pępowinowej (human umbilical vein endothelial cells); **ICD** – domena wewnątrzkomórkowa (intracellular domain); **IL-8** – interleukina-8 (interleukin-8); **MIF** – czynnik hamujący migrację makrofagów (macrophage migration inhibitory factor); **MMPs** – metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (matrix metalloproteinases); **mPRL** – mysia prolaktyna (mouse prolactin); **NOD/SCID** – myszy z defektem immunologicznym (nonobese diabetic/severe combined immunodeficiency); **NSCLC** – niedrobnokomórkowy rak płuc (non-small cell lung cancer); **PL** – laktogen łożyskowy (lactal lactogen); **PRL** – prolaktyna (prolactin); **PRLR** – receptor prolaktyny (prolactin receptor); **rPRL** – szczurza prolaktyna (rat prolactin); **SAHA** – kwas suberanilohydroksamowy (suberoylanilide hydroxamic acid); **SCLC** – drobnokomórkowy rak płuc (small-cell lung cancer); **SHH** – białko Sonic Hedgehog (Sonic Hedgehog protein); **Stat** – czynniki transkrypcyjne Stat (signal transducers and activators of transcription); **TNBC** – potrójnie negatywny rak gruczołu piersiowego (triple-negative breast cancer); **TRU** – toczeń rumieniowaty układu.

WSTĘP

Prolaktyna (PRL) jest hormonem peptydowym powszechnie znanym ze stymulującej roli w procesie laktacji [7]. Nadmiar PRL we krwi (hiperprolaktynemia) jest częstą przyczyną występowania niepłodności kobiet [45]. PRL może również pełnić rolę w rozwoju tocznia rumieniowatego układowego (TRU), reumatoidalnego zapalenia stawów oraz stwardnienia rozsianego [60, 89]. Udział prolaktyny w rozwoju raka gruczołu piersiowego jest badany od wielu lat [33]. Podwyższone stężenia PRL we krwi odnotowano u chorych na raka płuc i trzustki [48]. Obecność PRL wykryto również w nowotworowych liniach komórkowych czerniaka, białaczki i niedrobnokomórkowego raka płuc [76].

PROLAKTYNA I RECEPTOR PROLAKTYNY

Prolaktyna jest kodowana przez gen *PRL*, który znajduje się na chromosomie 6 [6, 7]. Regulacja transkrypcji tego genu odbywa się z udziałem różnych promotorów: dystalnego i proksymalnego (ryc. 1). PRL jest wytwarzana głównie przez przysadkę mózgową (w komórkach zwanych laktotrofami), również przez endometrium, gruczoł piersiowy, stercz, komórki tkanki tłuszczowej i układu immunologicznego (pozaprzyśadkowa prolaktyna) [7, 8, 12, 28]. Ekspresja genu *PRL* w komórkach przysadki mózgowej regulowana jest przez promotor proksymalny, natomiast ekspresja prolaktyny pozaprzyśadkowej przez promotor dystalny [7].



Ryc. 1. Struktura genu kodującego prolaktynę (wg [7], zmodyfikowane)

PRL ma masę około 23 kDa; białko to poddawane jest różnym modyfikacjom potranslacyjnym, takim jak fosforylacja, czy też N-glikozylacja. Cięcie proteolityczne PRL powoduje powstanie fragmentów białkowych o odmiennych właściwościach biologicznych (np. wazoinhibiny) [7, 28]. Naturalnym inhibitorem wydzielania PRL z przysadki mózkowej jest dopamina, która oddziałuje na receptory dopaminy typu II [12, 60].

Hormon ten uczestniczy w rozwoju gruczołu piersiowego, metabolizmie lipidów, laktacji, regulacji ekspresji keratyn w mieszkach włosowych, regulacji układu immunologicznego [7, 12, 28, 66]. Stężenie prolaktyny jest zależne od pory dnia: najwyższe stężenie obserwuje się w nocy (45 ng/mL), a najniższe (5 ng/mL) w ciągu dnia [12]. Poziom prolaktyny w osoczu zależy także od płci. U kobiet fizjologiczne stężenie PRL wynosi do 20 ng/mL, u mężczyzn do 15 ng/mL [45, 60]. Znaczący wpływ na wydzielanie tego białka mają również stres i poziom estrogenów [12, 28].

Liczne badania wskazują na udział PRL w rozwoju nowotworów. Pewna część komórek nowotworowych charakteryzuje się syntezą prolaktyny [9, 47]. PRL może działać na komórki endokrynnie (prolaktyna wytwarzana przez przysadkę), parakrynnie oraz autokrynnie [22, 32, 70, 73]. Wyniki eksperymentów Nitze i wsp. wskazują, iż PRL prawdopodobnie nie działa w sposób autokrynnie na komórki raka gruczołu piersiowego, ale inni autorzy sugerują, że PRL, działając autokrynnie, promuje karcinogenezę [31, 42, 56, 68].

Receptor prolaktyny (PRLR) jest zaliczany do nadrodziny receptorów dla cytokin typu I [8, 26]. Gen ludzkiego receptora prolaktyny (*hPRLR*) jest umiejscowiony na chromosomie 5 [7]. PRLR występuje na powierzchni większości komórek prawidłowych, m.in. w wątrobie, w komórkach nabłonkowych gruczołu piersiowego, układu immunologicznego (monocytach, makrofagach, limfocytach T i B) [7, 60]. Ekspresję i udział receptora prolaktyny badano w wielu nowotworach i w komórkach linii nowotworowych. Za pomocą RT-qPCR wykazano obecność mRNA PRLR w narządach (macica, gruczoł piersiowy) oraz w liniach komórkowych raka gruczołu piersiowego (T47-D, BT483, BT474, MCF-7 i MDA-MB-134) [62].

PRLR jest zbudowany z trzech domen: zewnątrzkomórkowej (ECD - extracellular domain) wiążącej ligand, transmembranowej oraz wewnątrzkomórkowej (ICD - intracellular domain) bogatej w proliny [7, 10, 62]. Domena zewnątrzkomórkowa zawiera dwie poddomeny:

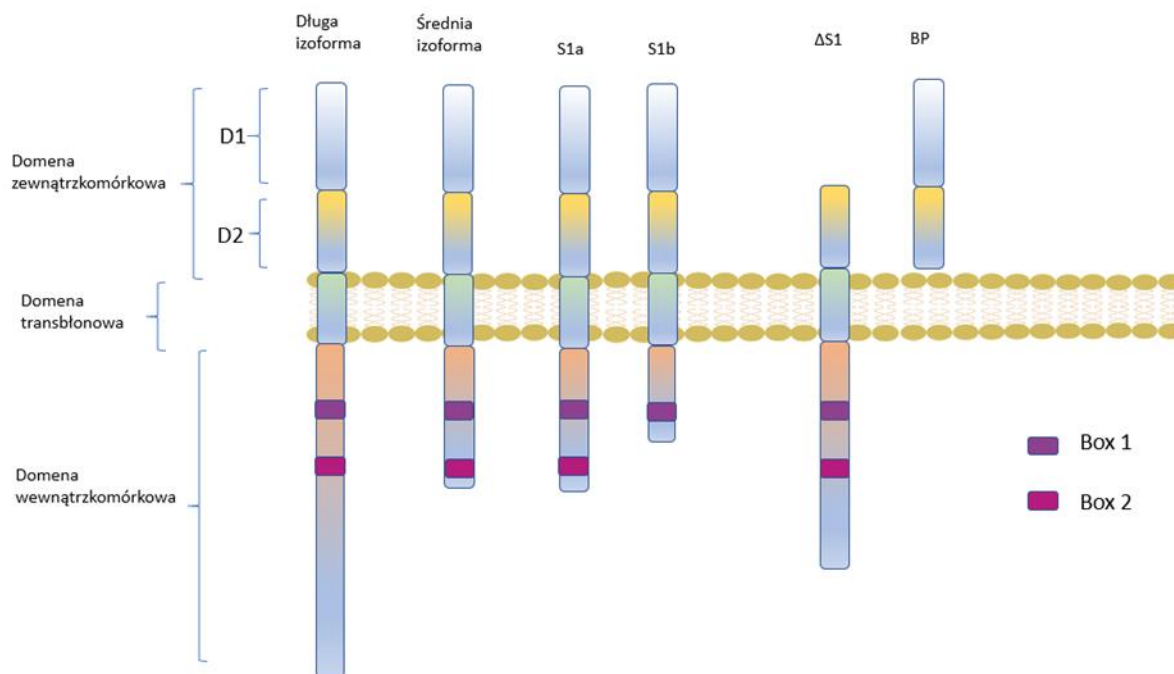
D1 oraz D2 [7]. Poddomeny te są odpowiedzialne za wiązanie ligandu oraz oddziaływanie między domenami ECD PRLR [7, 32]. W domenie wewnątrzkomórkowej znajdują się dwa konserwatywne rejony - Box 1 i Box 2. Ich rola polega na oddziaływaniu z cząsteczkami sygnałowymi [7].

W wyniku alternatywnego składania powstają izoformy PRLR: krótka (SF), średnia oraz długa (LF) (ryc. 2). Różnią się długością domeny ICD [7]. Izoforma średnia charakteryzuje się krótszą, w porównaniu do LF, domeną wewnątrzkomórkową [10]. Izoforma krótka (SF) receptora występuje w dwóch wariantach: S1a i S1b [54]. S1a ma w swojej strukturze Box 1 i Box 2, natomiast S1b nie ma rejonu Box 2 [29]. Istnieje również izoforma Δ S1, która jest pozbawiona poddomeny D1 znajdującej się w ECD oraz tzw. białko wiążące (BP) prolaktynę mające wyłącznie domenę zewnątrzkomórkową [7]. Białko BP jest obecne we krwi oraz powstaje w wyniku cięcia proteolitycznego długiej izoformy PRLR [7, 10].

Uważa się, że aktywowanie długich izoform receptora prowadzi do proliferacji komórek. Natomiast przyłączenie prolaktyny do krótkiej izoformy S1a i S1b hamuje proliferację [54, 88]. Na podstawie dotychczasowych badań linii komórkowych raka gruczołu piersiowego, zaobserwowano przewagę występowania długiej izoformy w stosunku do krótkiej. Sugeruje się, że ta zależność może mieć wpływ na progresję nowotworu [54]. Również Ginsburg i wsp. wnioskują, że zbadanie profilu ekspresji izoform PRLR może być kluczowe dla poznania ich roli w rozwoju raka gruczołu piersiowego [30]. Jak dotąd, rola poszczególnych izoform PRLR nie jest jednoznacznie określona [10].

Warto nadmienić, iż podczas planowania eksperymentu ważne jest to, iż *hPRLR* jest aktywowany przez prolaktynę ludzką (*hPRL*), szczurzą (*rPRL*), lecz nie przez myszą (*mPRL*) [7]. Częstym błędem popełnianym w badaniach z udziałem PRL jest zastosowanie w hodowli komórek prolaktyny wołowej (*bPRL*), będącej słabym agonistą *hPRLR*, co sprzyja selekcji komórek, które rosną niezależnie od obecności PRL [32, 85].

PRLR nie ma własnej aktywności kinazowej, lecz związany jest z niereceptorowymi kinazami Jak [7]. PRLR może być aktywowany przez PRL, hormon wzrostu (GH - growth hormone) oraz przez laktogen łożyskowy (PL - placental lactogen) [8]. Konsekwencją związania ligandu przez długą izoformę receptora jest jego dimeryzacja, transfosforylacja kinaz Jak2 oraz fosforylacja tyrozyn znajdujących się w domenie ICD PRLR (ryc. 3). Jak dotąd



Ryc. 2. Izoformy PRLR. Występujące izoformy PRLR to: izoforma długa (LF), średnia (IF) oraz krótka (SF), różniące się domeną ICD. Wśród izoformy krótkiej wyróżnia się warianty S1a oraz S1b. Wśród PRLR występuje również postać $\Delta S1$ (pozbawiona poddomeny D1 w ECD) oraz białko wiążące (BP) prolaktynę mające wyłącznie domenę ECD (wg [7], zmodyfikowane)

kontrowersyjne jest to, czy ligand wiążąc się do receptora powoduje jego dimeryzację, czy też ligand wiąże się do nieaktywnego dimeru receptorów [7, 8, 10]. Pojawienie się fosfotyrozyn w domenie wewnątrzkomórkowej PRLR jest kluczowe dla wiązania się czynników transkrypcyjnych Stat (signal transducers and activators of transcription) za pomocą domeny SH2 [28]. Dzięki temu może zajść ich fosforylacja przez kinazę Jak2. Czynniki Stat aktywowanymi przez prolaktynę są Stat 1, 3 i 5 [7, 26, 28, 41]. Po aktywacji Stat następuje ich homo- lub heterodimeryzacja. Wytworzone kompleksy są przenoszone do jądra komórkowego, gdzie regulują transkrypcję kontrolowanych przez siebie genów (np. białek mleka matczynego) przez wiązanie się do sekwencji GAS (gamma-interferon activation sequence) [7, 28, 84]. Wykazano, że aktywacja PRLR w komórkach nowotworowych pobudza różnorakie szlaki przekazywania sygnału odpowiedzialnych za przeżywalność i inwazyjność komórek nowotworowych [26, 37]. PRL aktywuje m.in. szlaki MAPK, PI3K i PKC, wpływając w ten sposób na proliferację oraz przeżywalność komórek [10, 26, 37].

Sygnalizacja szlaku PRLR jest regulowana poprzez białka SOCS (suppressors of cytokine signalling) [7, 28]. Białka te pojawiają się w komórkach zaraz po pobudzeniu PRLR i ich rola polega na wyciszeniu sygnału w wyniku wiązania się do kinazy Jak2 lub bezpośrednio do receptora [7, 28]. Innym przykładem białka blokującego transdukcję sygnału od PRLR jest CIS (cytokine-inducible SH2-containing protein) [28]. Dodatkowo wykazano, że PRL

indukuje aktywność promotora cykliny D1 w wyniku wiązania się do dystalnej sekwencji GAS w promotorze tej cykliny, co może mieć wpływ na proces kancerogenezy [11].

ROLA PRL I PRLR W ROZWOJU NOWOTWORÓW

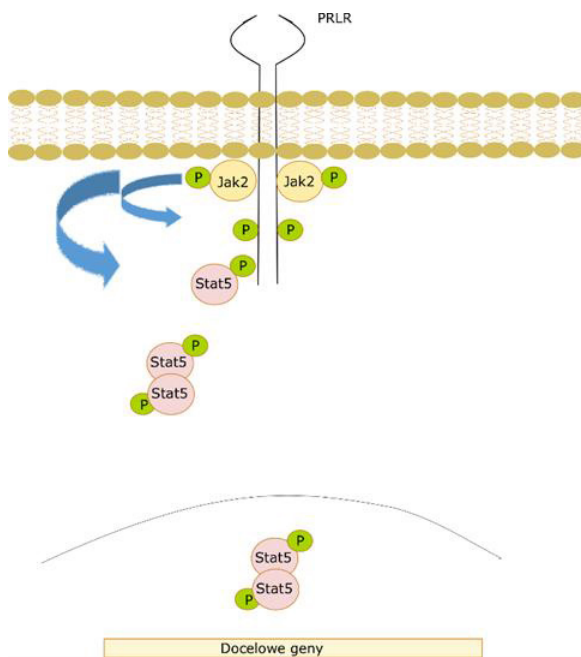
Ekspresja PRL i PRLR w różnych nowotworach

Wyniki badań dotyczące udziału ekspresji hormonu PRL jak i jego receptora w rozwoju nowotworów są zróżnicowane. W wielu badaniach przedstawiono, że PRL (tabela 1) i PRLR (tabela 2) mają wpływ na różnorakie procesy zachodzące w komórkach oraz wykazują związek z czynnikami kliniczno-patologicznymi w różnych typach nowotworów.

Rak gruczołu piersiowego

Dotychczasowe badania *in vitro* oraz *in vivo* poświęcone ocenie roli PRL i jej receptora w raku gruczołu piersiowego są wysoce niejednoznaczne. Wskazuje się na promujące proces nowotworowy działanie PRL lub PRLR, podczas gdy inni badacze przedstawiają działanie obniżające potencjał inwazyjny komórek nowotworowych [39, 46, 51].

U kobiet z dużym stężeniem PRL w osoczu zaobserwowano prawie dwukrotnie większe ryzyko zachorowania na ten typ nowotworu [39]. Przeprowadzone ekspery-



Ryc. 3. Szlak sygnalizacyjny długiej izoformy PRLR (wg [7, 28], zmodyfikowane)

menty wykazały, że PRL może mieć wpływ na pojawienie się chemiooporności komórek raka gruczołu piersiowego przez stymulację aktywności S-transferazy glutationu [46].

Badania na mikromacierzach tkankowych uwidaczniają, że w potrójnie negatywnym raku gruczołu piersiowego (TNBC- triple-negative breast cancer) ekspresja PRLR jest obecna w około 2% badanych przypadków. Pacjenci,

u których ekspresja PRLR była powyżej mediany, charakteryzowali się lepszym AEFS (any-event free survival, przeżycie wolne od zdarzeń) [51].

Rak jelita grubego

Obecność receptora prolaktyny w pierwotnych rakach jelita grubego wykazali m.in. Harbaum i wsp. [40]. Wskazali, że wysoki poziom ekspresji PRLR u pacjentów z tym rakiem jest związany z progresją choroby [40].

Zwiększoną ilość mRNA PRLR odnotowano zarówno w guzach jelita grubego, jak również w liniach komórkowych tego nowotworu (HCT116, HT29 i DLD1) [55]. Analiza wydzielanych czynników do pożywki hodowlanej wykazała, że PRL jest uwalniana przez komórki w różnych ilościach, w sposób zależny od typu badanej linii komórkowej [55].

Badania wykazują potencjalną możliwość zastosowania prolaktyny wraz z CEA (carcinoembryonic antigen, antygen karcynoembrionalny) i IL-8 (interleukin 8, interleukina 8) jako biomarkerów raka jelita grubego [52]. Wykonane pomiary wskazują, że poziom prolaktyny w osoczu wzrasta wraz ze stadiem (od A do C) zaawansowania nowotworu wg klasyfikacji Duke'a [52]. Analizy innej grupy badawczej także potwierdzają podwyższone stężenia PRL w surowicy osób z rakiem jelita grubego w porównaniu do osób zdrowych [5].

Rak stercza

Obecność PRL wykryto w większości przypadków raka prostaty opornego na leczenie hormonalne oraz w przerzutach tego nowotworu [22]. Ekspresja PRL w badanych próbach pochodzących od pacjentów oraz w liniach komórkowych raka prostaty zachodzi

Tabela 1. Wpływ PRL na procesy komórkowe oraz rozwój wybranych typów nowotworów

Typ nowotworu	Linia komórkowa	Liczba pacjentów	Obecność PRL	Zależność	Referencja
Rak gruczołu piersiowego	-	306	Poziom PRL w osoczu	Korelacja wysokiego poziomu PRL z większym ryzykiem zachorowania na raka	[39]
-	Rak gruczołu piersiowego: MDA-MB-468	-	Inkubacja komórek z PRL	Wzrost poziomu S-transferazy glutationu	[46]
-	Rak gruczołu piersiowego: m.in. T47-D, MDA-MB-134 i BI549	-	Analiza ekspresji mRNA Bax i Bcl-2 w komórkach po inkubacji z PRL i G126R	Mniejszy stosunek Bax/Bcl-2 w komórkach traktowanych PRL	[63]

Typ nowotworu	Linia komórkowa	Liczba pacjentów	Obecność PRL	Zależność	Referencja
-	Rak gruczołu piersiowego: SKBR3	-	Analiza poziomu Hsp90α pod wpływem zadziałania PRL	Wzrost poziomu Hsp90α	[64]
-	Rak jelita grubego: HCT116, HT29, SW480 i DLD1	-	Analiza sekrecji PRL przez komórki	Komórki wydzielają PRL w różnych ilościach	[55]
Rak prostaty	-	116 i 181	Analiza ekspresji PRL w guzach nowotworowych	Ekspresja PRL w większości przypadków guzów opornych na leczenie hormonalne oraz w większości przerzutów	[22]
-	Rak prostaty: LNCaP	-	Analiza poziomu oraz ekspresji na poziomie mRNA karboksypeptydazy D po inkubacji z PRL	Wzrost poziomu i ekspresji mRNA karboksypeptydazy D	[81]
-	Rak prostaty: PC-3, 22Rv1, MDA-PCa2b	-	Analiza poziomu NO po inkubacji z PRL	Wzrost poziomu NO	[81]
Rak płuca	-	293	Analiza przeżyć pacjentów, u których w guzach występowała lub nie występowała ekspresja PRL	Pacjenci, u których w guzach wykazano ekspresję PRL charakteryzowali się krótszymi przeżyciami	[47]
-	Drobnokomórkowy rak płuca: H146, H524 i H69	-	Analiza ekspresji mRNA PRL	Obecność mRNA dla PRL w analizowanych liniach komórkowych	[47]
-	Drobnokomórkowy rak płuca: H146, H524 i H69	-	Analiza ekspresji mRNA PRL po inkubacji z SAHA (inhibitor HDAC)	Zmniejszenie ilości mRNA dla PRL	[47]

Bax- Apoptosis regulator BAX, białko Bax; Bcl-2- B-cell lymphoma 2, Apoptosis regulator Bcl-2, białko z rodziny Bcl-2; HDAC- histone deacetylase, deacetylaza histonów; Hsp90α-Heat shock protein-90 α, białko szoku cieplnego 90 α; NO-nitric oxide, tlenek azotu; PRL-prolactin, prolaktyna; SAHA- suberoylanilide hydroxamic acid, kwas suberanilohydroksamowy.

z udziałem zarówno promotora proksymalnego (charakterystycznego dla prolaktyny przysadkowej), jak i dystalnego [22].

Badania immunohistochemiczne Thomas i wsp. wskazują, że receptory androgenów oraz PRLR występują licznie w łagodnych i złośliwych nowotworach stercza [80]. Inne doświadczenia opisywane przez tego autora obrazują, że inkubacja komórek linii LNCaP w obecności PRL w stężeniu 10 ng/mL zwiększa progresję komórek nowotworowych. Jest to wynik zwiększenia ilości karboksypeptydazy D, enzymu biorącego udział w wytwarzaniu tlenku azotu (NO), który jest odpowiedzialny za angiogenezę i progresję nowotworu [81]. Stymulujące działanie PRL na wytwarzanie NO wykazano również w liniach raka stercza PC-3, 22Rv1, MDA-PCa2b [81]. Badania sprawdzające stężenie prolaktyny w surowicy wykazały, że u pacjentów z rakiem stercza występował obniżony poziom prolaktyny, w porównaniu do osób bez tego typu nowotworu [27].

Rak płuca

Uważa się, że PRL może być potencjalnym dodatkowym biomarkerem raka płuc w surowicy wraz z czynnikiem MIF (macrophage migration inhibitory factor) i trombospondyną [57]. Grupa pacjentów z rakiem płuc wykazująca ekspresję PRL charakteryzowała się krótszym czasem przeżycia [47]. Wyniki badań Le Bescont i wsp. wykazały także, że w raku płuc nie występuje zależność między ekspresją PRL a przeżywalnością [47]. Natomiast Seipel i wsp. wykazali występowanie PRL w gruczolakorakach płuc, jednak badania wykonano w bardzo małej grupie obejmującej jedynie 7 przypadków tego nowotworu [72].

Analiza próbek krwi pacjentów z zaawansowanym (przerzutującym) niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonym Nivolumabem wykazała, iż u większości z nich (77%) pojawiła się hiperprolaktynemia [13]. Prawie u wszystkich pacjentów z podwyższonym poziomem prolaktyny następowała progresja choroby [13]. Powyższe wyniki klasyfikują PRL jako negatywny czynnik predykcyjny

Tabela 2. Wpływ PRLR na procesy komórkowe oraz rozwój wybranych typów nowotworów

Typ nowotworu	Linia komórkowa	Liczba pacjentów	Obecność PRL/PRLR	Zależność	Referencja
Rak gruczołu piersiowego potrójnie negatywny	-	43	Analiza ekspresji PRLR (badania na mikromacierzach tkankowych)	Obecność PRLR w małej liczbie przypadków (ok.2%)	[51]
Rak jelita grubego	-	350	Analiza ekspresji PRLR (badania na mikromacierzach tkankowych)	Korelacja wysokiej ekspresji PRLR z krótszym czasem wolnym od progresji choroby	[40]
Rak jelita grubego	-	Analiza ekspresji genów w guzach (panel firmy Origene)	Analiza poziomu mRNA PRLR	Podwyższony poziom mRNA dla PRLR	[55]
-	Rak jelita grubego: HCT116, HT29 i DLD1	-	Analiza poziomu mRNA PRLR	Podwyższony poziom mRNA dla PRLR	[55]
Rak prostaty	-	113	Analiza ekspresji receptorów androgenów i PRLR	Wysoka ekspresja receptorów dla androgenów i PRLR	[80]
-	Rak prostaty: CWR22Rv/ LNCaP	-	Zastosowanie antysensownego oligonukleotydu wobec Stat5a/b	Pojawienie się cech apoptozy	[22, 23]

PRLR-prolactin receptor, receptor prolaktyny; Stat5a/b- czynnik transkrypcyjny Stat 5a/Stat 5b .

niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów leczonych Nivolumabem [13]. Seder i wsp. wykazali, iż ocena poziomu prolaktyny oraz 6 innych cząsteczek w surowicy może być pomocna w klasyfikowaniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których może nastąpić nawrót choroby, po usunięciu guza o wielkości mniejszej niż 4 cm i brakiem przerzutów do węzłów chłonnych w czasie resekcji guza [71].

RECEPTORY PROLAKTyny JAKO CEL TERAPEUTYCZNY

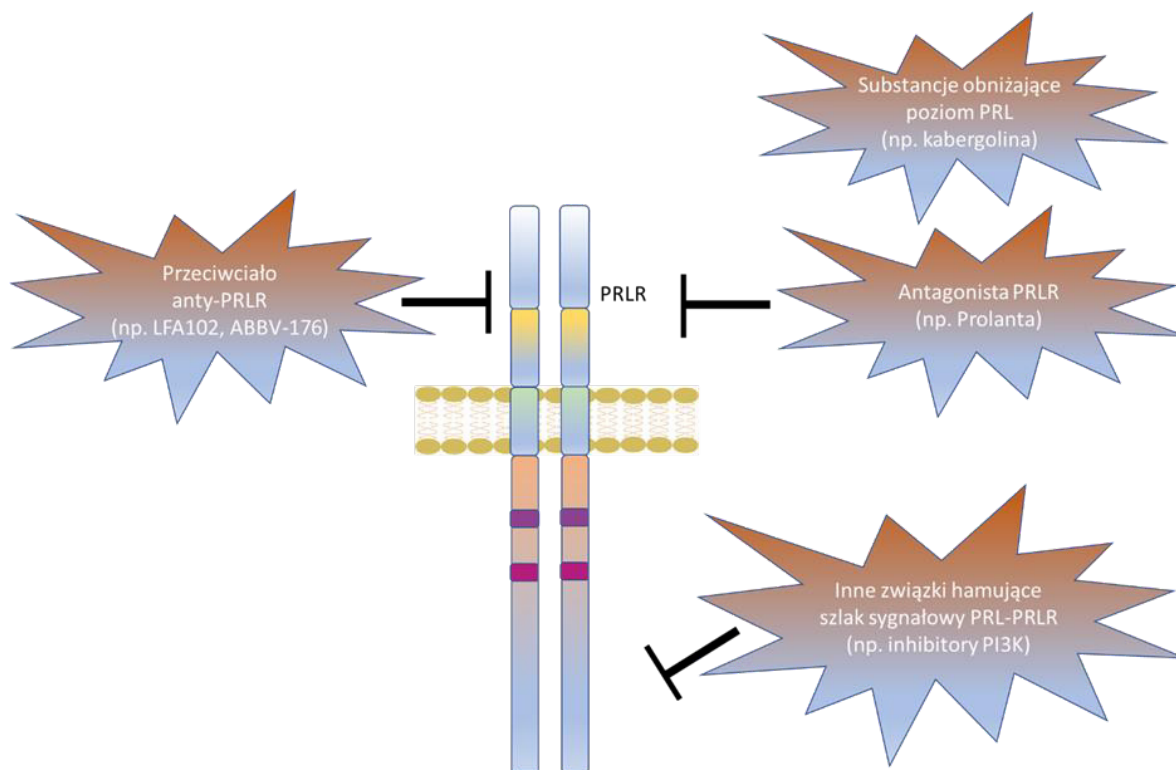
Receptor prolaktyny jest potencjalnym celem terapeutycznym ze względu na obserwowaną nadekspresję genu *PRLR* w komórkach nowotworowych w porównaniu do tkanki prawidłowej [82, 88]. Inhibitorem PRLR jest m.in. przeciwciało LFA102 [25, 26, 32]. Wiąże się ono do poddomeny D2 receptora, która jest odpowiedzialna za jego dimeryzację [26]. Badania komórek raka gruczołu piersiowego wykazały, że zwiększone ilości Stat5a w jądrze komórkowym (czynnik transkrypcyjny aktywowany po pobudzeniu PRLR) są związane z lepszym rokowaniem w przypadkach tego nowotworu [61].

Obiecującym inhibitorem PRLR jest oligomer nukleotydów - SMO (splice-modulating oligomers). Oligomer ten ma blokować składanie między 9 intronem, a 10 egzonom pre-mRNA długiej izoforny receptora prolaktyny. Zastosowanie SMO obniża stężenie mRNA dla długiej postaci PRLR oraz zmniejsza liczbę przerzutów do płuc w modelach mysiego i ludzkiego raka gruczołu piersiowego [88].

Znanym antagonistą PRLR jest również związek G129R-hPRL, w którym glicyna w pozycji 129 została zastąpiona arginina [32, 82]. Konkuruje z PRL o miejsce wiązania na receptorze, lecz nie powoduje jego aktywacji [32]. G129R-hPRL zmodyfikowano w celu uzyskania działania antynowotworowego. Modyfikacje polegały na połączeniu go z endostatyną, IL-2 lub PE₃₈KDEL (cytotoksyna) [32, 82]. Podawanie kompleksu G126R-PE₃₈KDEL zmniejszało rozmiar guza nowotworowego w porównaniu z kontrolą, u myszy stanowiących model allografty raka gruczołu piersiowego [82].

Zagadnieniem wartym uwagi są także wyniki grupy Andreev i wsp. [4]; zbadali zastosowanie biswoistego przeciwciała (HER2xPRLR bsADC) skierowanego wobec PRLR i HER2 w raku gruczołu piersiowego. Przeciwciało było sprzężone z DM1 (inhibitor polimeryzacji tubuliny) [4]. Zastosowanie skoniugowanego biswoistego przeciwciała w komórkach BT-483 zwiększało procent komórek z zahamowanym cyklem komórkowym w porównaniu do komórek, które były traktowane przeciwciałem anty-HER2 skoniugowanym z DM1 (HER2 ADC) lub przeciwciałem anty-PRLR połączonym z tym samym związkiem (PRLR ADC) [4]. Jednoczesna inkubacja komórek linii T47D/HER2 (nadekspresjonujące HER2) z HER2xPRLR bsAb (biswoiste przeciwciało niesprężone z inhibitorem) wraz z HER2 ADC, zmniejszała procent żywych komórek, w porównaniu do komórek traktowanych samym HER2 ADC [4].

Potencjalnymi związkami antynowotworowymi wydają się zatem przeciwciała anty-PRLR, antagoniści PRLR,



Ryc. 4. Metody hamowania szlaku sygnalizacyjnego PRL-PRLR

cząsteczki hamujące aktywację, dimeryzację i wiązanie do DNA Stat5a/b oraz związki hamujące cząsteczki sygnałowe aktywowane przez PRL [4, 23, 32], (ryc. 4, tabela 3). Przykłady badań klinicznych sprawdzających zastosowanie związków hamujących szlak przekazywania sygnału aktywowanego przez PRL przedstawiono w tabeli 3.

WPŁYW NISKIEGO pH MIKROŚRODOWISKA GUZA NA SZLAK SYGNAŁOWY PROLAKTYNY

Macierz pozakomórkowa w guzach nowotworowych cechuje się niskim pH. Wynika to z metabolizmu komórek nowotworowych, w których obserwowany jest efekt Warburga [86]. Niskie pH pozakomórkowe spowodowane jest wydzielaniem przez komórki kwasu mlekowego oraz usuwaniem na zewnątrz protonów. W zakwaszaniu środowiska pozakomórkowego bierze udział również anhidraza węglanowa 9 (CA9 - carbonic anhydrase 9) katalizująca powstawanie jonu wodorowęglanowego HCO_3^- z wody i dwutlenku węgla. pH w komórkach nowotworowych ma wartości zbliżone do tych, jakie występują w prawidłowych komórkach (7,0-7,4). W macierzy pozakomórkowej wynosi 6,7-7,0 [24, 78]. Niższe pozakomórkowe pH promuje rozwój oraz inwazyjność komórek nowotworowych [78]. Badania Yanga i wsp. wykazały, że pozakomórkowe pH o wartości 6,8 zaburza aktywację szlaków sygnałowych aktywowanych oddziaływaniem PRL na PRLR [87]. pH o tak niskiej wartości w liniach komórkowych raka gruczołu piersiowego

poddanych działaniu PRL wpływało na zahamowanie fosforylacji Stat5 oraz innych cząsteczek sygnałowych takich jak ERK 1/2 [87].

ROLA PROLAKTYNY I JEJ POCHODNYCH W PROCESIE ANGIOGENEZY

Cięcie proteolityczne PRL powoduje powstanie cząsteczek o wspólnej nazwie: wazoinhibiny [14, 15]. Wazoinhibiny to heterogenna grupa, do której oprócz N-końcowych fragmentów PRL należą także fragmenty hormonu wzrostu i laktogenu łożyskowego. Charakteryzują się właściwościami hamującymi rozwój naczyń krwionośnych. Fragmenty o różnej długości są generowane na skutek różnej swoistości proteaz. PRL ulega cięciu przez katepsynę D, MMPs (matrix metalloproteinases, metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej) i BMP-1 (bone morphogenetic protein, białko morfogenetyczne kości) [14, 15].

PRL i jej pochodne (wazoinhibiny) regulują m.in. rozwój naczyń krwionośnych, inwolucję gruczołu piersiowego, czy też sekrecję w przysadce mózgowej [15, 83]. PRL może brać udział w procesie angiogenezy bezpośrednio przez oddziaływanie na komórki śródbłonna, bądź też pośrednio przez wpływ na ekspresję VEGF i innych czynników proangiogennych [15, 75]. Reuwer i wsp. zaobserwowali, że zastosowanie PRL w dawce 10 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ u kurzych zarodków powodowało zwiększenie gęstości naczyń krwionośnych [67]. PRL w stężeniach 100 $\mu\text{g}/\text{L}$

Tabela 3. Przykładowe badania kliniczne związków hamujących szlaki przekazywania sygnałów aktywowanych przez PRL

Nazwa badania klinicznego	Badany związek	Funkcja związku	Status badania (na dzień 26.11.2018)	Nazwa sponsora	Numer badania ClinicalTrials.gov	Referencja
Badanie sprawdzające bezpieczeństwo, farmakokinetykę oraz właściwości antynowotworowe ABBV-176 u osób z zaawansowanymi litymi guzami, które prawdopodobnie ekspresjonują PRLR	ABBV-176	Przeciwciało anty-PRLR skoniugowane ze związkiem	przerwane	AbbVie	NCT03145909	[1, 16]
I faza badań klinicznych LFA102 u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wykazującym ekspresję PRLR i opornym na kastrację; lub u pacjentów z przerzutującym rakiem gruczołu piersiowego wykazującym ekspresję PRLR	LFA102	Przeciwciało anty-PRLR	zakończone	Novartis Pharmaceuticals	NCT01338831	[3, 19]
Badanie Prolanta w nawracającym lub przewlekłym raku jajnika	Prolanta™	Analog PRL (zmiana jednego aminokwasu w sekwencji) będący antagonistą PRLR	rekrutacja	Oncolix, Inc.	NCT02534922	[21]
Kabergolina w przerzutującym raku gruczołu piersiowego	Cabergoline (kabergolina)	Obniżenie poziomu PRL we krwi, agonista receptora dopaminy typu II	aktywny	Northwestern University	NCT01730729	[17]
Coplanlisib (BAY 80-6946) w skojarzeniu z Gemcytabiną i Cisplatyną w zaawansowanym raku dróg żółciowych	Coplanlisib (z Cisplatyną)	Inhibitor PI3K	rekrutacja	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute	NCT02631590	[18, 50]
Inhibitor PI3K- BKM120, karboplatyna i pemetreksd disodowy w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc w IV stadium zaawansowania	BKM120	Inhibitor PI3K	zakończone	City of Hope Medical Center	NCT01723800	[20]

i wyższych powodowała zwiększenie proliferacji komórek śródłonka linii 2H11 i HUVEC [67]. Stężenie PRL 1000 µg/L skutkowało wzrostem migracji tych komórek [67].

WPŁYW PRL/PRLR NA APOPTOZĘ

PRL reguluje również ekspresję genów, takich jak *Bcl-2* i *Bax* kontrolujących proces apoptozy (odpowiednio białko antyapoptotyczne i proapoptotyczne) [63]. W komórkach linii raka gruczołu piersiowego (m.in. T47-D, MDA-MB-134

i BI549) wykazano mniejszy stosunek mRNA *Bax* do *Bcl-2* po ich inkubacji z hPRL, w porównaniu do inkubacji z hPRL-G129R [63]. W linii SKBR3 zaobserwowano wpływ PRL na poziom białka opiekuńczego Hsp90A, chroniącego komórki przed apoptozą [64]. Inkubacja tych komórek z PRL zwiększała ekspresję Hsp90A [64]. Wykazano również, w modelu allograficznym myszy, że pozbawienie genu kodującego PRLR w komórkach nabłonka gruczołu piersiowego ekspresjonujących SV40T (simianvirus 40 T-antigen) spowalniało proces formowania guzów nowotworowych [59]. Zastosowany model badawczy raka gru-

czołu piersiowego wykorzystujący komórki nabłonkowe ekspresjonujące antygen T wirusa SV40 służy do indukcji procesu nowotworzenia oraz jest ludzkim modelem tej choroby [10, 35, 44, 53, 59, 74].

Obecność w komórkach linii CWR22Rv antysensownego oligodeoksynukleotydu wobec Stat5a/b powodowało zmniejszenie ekspresji Stat5a/b oraz pojawienie się w tych komórkach cech typowych dla apoptozy [22]. Dagvadorj i wsp. wskazują, że zastosowanie w komórkach raka prostaty LNCaP antysensownego oligodeoksynukleotydu lub siRNA skierowanego przeciw Stat5a/b także wywołuje apoptozę [23]. Na przeżywalność oraz proliferację komórek raka stercza mają wpływ białka Bcl-XL i cyklina D, których ekspresja jest także regulowana przez Stat5a/b [23]. Zmniejszenie poziomów białek Bcl-XL oraz cykliny D w wyniku zastosowania antysensownych oligonukleotydów wobec Stat5a/b być może jest wytłumaczeniem pojawienia się cech apoptotycznych w badanych komórkach [23].

Le Bescont i wsp. wykazali ekspresję PRL w liniach komórkowych SCLC-drobnokomórkowego raka płuca: H146, H524 i H69 [47]. mRNA PRL obecne w tych liniach komórkowych było pozbawione na 5' końcu fragmentów, które zawierają odcinek kodujący kodon start i peptyd sygnałowy. Pod wpływem SAHA (suberonylanilide hydroxamic acid - kwas suberanylohydroksamowy; inhibitor HDACs-deacetylazy histonów [34, 47]) w tych komórkach dochodziło do zmniejszenia ekspresji mRNA PRL [47]. Wyciszenie ekspresji PRL (przez zastosowanie siRNA) w powyższych liniach komórkowych raka płuca oraz ich inkubacja z aktywną prolaktyną A nasilała apoptozę tych komórek [47].

WPŁYW PRL/PRLR NA PRZEJŚCIE NABŁONKOWO-MEZENCHYMALNE I INWAZYJNOŚĆ

Nouhi i wsp. wskazują, że PRL, oddziałując na PRLR, może hamować inwazyjność oraz regulować proces przejścia nabłonkowo-mezenchymalnego (EMT), dzięki któremu komórki nabywają zdolności do migracji [58]. Wykazano także, iż aktywacja PRLR w komórkach linii MDA-MB-231 (transfekowanej wektorami kodującymi PRLR/Jak2) obniżała ich potencjał inwazyjny, podczas gdy zablokowanie funkcji PRL (przez zastosowanie inhibitora kinazy Jak2-AG490) w komórkach T47D, powodowało wzrost inwazyjności tych komórek. Następnym zastosowaniem AG490 w komórkach T47D była aktywacja szlaków promujących przerzutowanie - w tym przypadku szlaku MAPK i TGFβ [58]. Zaobserwowano, że podawanie prolaktyny myszom NOD/SCID (nonobese diabetic/severe combined immunodeficiency, myszy z defektem immunologicznym) z wszczepionymi komórkami MDA-MB-453 skutkowało brakiem progresji nowotworu [51]. Eksperymenty wykonane przez Hachima i wsp. również wykazują, że większość analizowanych przypadków inwazyjnego raka gruczołu piersiowego charakteryzowała się brakiem ekspresji PRLR [36]. Te wyniki sugerują funkcjonowanie PRLR jako supresora procesu nowotworzenia.

PRL bierze udział w regulacji inwazyjności komórek nowotworowych gruczołu piersiowego, lecz mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie został w pełni wyjaśniony [37]. Badanie przeprowadzone przez Plotnikova i wsp. wykazuje, że komórki MCF10Δp53 (wyciszona ekspresja p53) mające zmutowaną postać PRLR (nieulegającą ubikwitynacji), cechuje większa inwazyjność oraz zwiększony poziom wydzielanego MMP-9, podczas gdy wyciszenie ekspresji PRLR w komórkach T47D zmniejszało migrację i wydzielanie MMP-9 [65].

W badaniach inwazyjności wskazuje się również na potencjalny udział kinazy PAK1. Działanie PRL powoduje aktywację PAK1 poprzez fosforylację przez kinazę Jak2 [37]. PAK1 bierze udział w regulacji inwazyjności komórek raka gruczołu piersiowego oraz w wielu procesach komórkowych, takich jak proliferacja, migracja komórkowa i przejście EMT [37]. PAK1 może regulować funkcje komórkowe w dwojaki sposób: w wyniku kinazowej aktywności bądź też przez oddziaływanie z innymi białkami [37]. Aktywacja kinazy PAK1, w wyniku inkubacji komórek raka gruczołu piersiowego TMX2-28 (wariant linii MCF-7 charakteryzujący się dużą inwazyjnością) z PRL, prowadzi do zwiększenia ich inwazyjności [69]. Inwazyjność komórek raka gruczołu piersiowego po stymulacji PRL może być regulowana przez PAK1 wskutek fosforylacji filaminy A (białko oddziałujące z aktyną) oraz przez udział PAK1 w modyfikacji kompleksów adhezyjnych [37, 38]. Dalsze doświadczenia tej grupy badawczej ujawniają, że inwazyjność linii komórkowych raka gruczołu piersiowego może być również regulowana poprzez fosforylację kortaktyny, białka biorącego udział w organizacji cytoszkieletu [38]. Wykazano, iż w fosforylacji tego białka uczestniczy kinaza Src [38].

Badania potwierdzające udział PRLR w procesie przerzutowania raka gruczołu piersiowego zostały też przeprowadzone przez innych badaczy [77]. Wykazano, że wysoka ekspresja PRLR w komórkach raka gruczołu piersiowego związana jest z szybszym czasem powstania przerzutów do kości [77].

Najnowsze badania Talati i wsp. wskazują, że Stat5a/b w komórkach raka stercza jest również odpowiedzialny za inicjowanie przejścia EMT [79]. Wykazano, że nadekspresja aktywnej krótkiej izoformy PRLR - ΔS2 S1b w komórkach linii PC-3 obniża ich zdolność do migracji [43]. Stosowanie antagonistów PRLR oraz zahamowanie funkcji cząsteczek aktywowanych w wyniku pobudzenia PRLR przez prolaktynę wydaje się dobrym celem terapeutycznym w raku stercza [22, 49].

Abdelbaset-Ismail i wsp. opisują ekspresję PRLR w grupie tylko ośmiu pacjentów z NSCLC oraz w wybranych liniach komórkowych NSCLC i SCLC [2]. Stymulacja linii komórkowych CRL 2062 i CRL 5853 prolaktyną zwiększała potencjał proliferacyjny komórek. Inkubacja z różnymi stężeniami PRL powodowała wzrost inwazyjności komórek w zależności od zastosowanych stężeń hormonu i typu badanych linii komórkowych [2]. W przy-

padku linii A549, stopień inwazji był proporcjonalny do zastosowanego stężenia PRL [2]. W linii HTB177 nie stwierdzono takiej zależności [2].

PODSUMOWANIE

Ludzka prolaktyna oraz receptor prolaktyny biorą udział w regulacji wielu prawidłowych procesów zachodzących w organizmie. Obecnie, większość badaczy skupia się jednak na zrozumieniu ich roli w procesie kancerogenezy. Dotychczasowe dane literaturowe wskazują, że PRL i jej receptor mogą działać w dwojaki sposób.

W przypadku raka gruczołu piersiowego, wykazują działanie promujące proces nowotworzenia, ale mogą również działać hamująco na progresję guza i być pozytywnymi czynnikami prognostycznymi. Natomiast w raku stercza i płuca, prolaktyna wydaje się działać stymulująco na ich rozwój. Brak spójnych danych eksperymentalnych zachęca do dalszych badań nad prolaktyną i jej receptorem PRLR stanowiącym potencjalny cel terapeutyczny.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abbvie. <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline/abbv-176.html> (26.11.2018)
- [2] Abdelbaset-Ismael A., Pedziwiatr D., Schneider G., Niklinski J., Charkiewicz R., Moniuszko M., Kucia M., Ratajczak M.Z.: Pituitary sex hormones enhance the pro metastatic potential of human lung cancer cells by downregulating the intracellular expression of heme oxygenase. *Int. J. Oncol.*, 2017; 50: 317-328
- [3] Agarwal N., Machiels J.P., Suárez C., Lewis N., Higgins M., Wisinski K., Awada A., Maur M., Stein M., Hwang A., Mosher R., Wasserman E., Wu G., Zhang H., Zieba R. i wsp.: Phase I study of the prolactin receptor antagonist LFA102 in metastatic breast and castration-resistant prostate cancer. *Oncologist*, 2016; 21: 535-536
- [4] Andreev J., Thambi N., Perez Bay A.E., Delfino F., Martin J., Kelly M.P., Kirshner J.R., Rafique A., Kunz A., Nittoli T., MacDonald D., Daly C., Olson W., Thurston G.: Bispecific antibodies and antibody-drug conjugates (ADCs) bridging HER2 and prolactin receptor improve efficacy of HER2 ADCs. *Mol. Cancer Ther.*, 2017; 16: 681-693
- [5] Basu A., Seth S., Chauhan A.K., Bansal N., Arora K., Mahaur A.: Comparative study of tumor markers in patients with colorectal carcinoma before and after chemotherapy. *Ann. Transl. Med.*, 2016; 4: 71
- [6] Baza NCBI: PRL prolactin [Homo sapiens (human)] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5617> (22.08.2018)
- [7] Ben-Jonathan N., Hugo E.: Prolactin (PRL) in adipose tissue: Regulation and functions. W: *Recent Advances in Prolactin Research, Advances in Experimental Medicine and Biology*, t. 846. red.: M. Diakonova, Springer Int, 2015, 1-35
- [8] Ben-Jonathan N., LaPensee C.R., LaPensee E.W.: What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr. Rev.*, 2008; 29: 1-41
- [9] Bhatavdekar J.M., Patel D.D., Vora H.H., Shah N.G., Chikhlikar P.R., Ghosh N.: Prolactin as a local growth promoter in patients with locally advanced tongue cancer: GCRI experience. *Head Neck*, 2000; 22: 257-264
- [10] Binart N.: Prolactin. W: *The Pituitary*. red.: S. Melmed, t. 5. Academic Press Elsevier, 2017, 129-161
- [11] Brockman J.L., Schroeder M.D., Schuler L.A.: PRL activates the cyclin D1 promoter via the Jak2/Stat pathway. *Mol. Endocrinol.*, 2002; 16: 774-784
- [12] Bukowska A., Peptońska B.: Praca w nocy a prolaktyna jako czynnik ryzyka raka piersi. *Med. Pr.*, 2013; 64: 245-257
- [13] Caponnetto S., Iannantuono G., Barchiesi G., Magri V., Gelibter A., Cortesi E.: Prolactin as a potential early predictive factor in metastatic non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *Oncology*, 2017; 93: 62-66
- [14] Clapp C., Aranda J., Gonzales C., Jezierski M.C., Martínez de la Escalera G.: Vasoinhibins: endogenous regulators of angiogenesis and vascular function. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2006; 17: 301-307
- [15] Clapp C., Thebault S., Macotela Y., Moreno-Carranza B., Triebel J., Martínez de la Escalera G.: Regulation of blood vessels by prolactin and vasoinhibins. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2015; 846: 83-95
- [16] Clinical Trials. A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics and Anti-Tumor Activity of ABBV-176 in Subjects With Advanced Solid Tumors Likely to Express Prolactin Receptor (PRLR). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03145909?term=prlr&cond=cancer&rank=1> (26.11.2018)
- [17] Clinical Trials. Cabergoline in Metastatic Breast Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730729?term=prolactin&cond=cancer&rank=4> (26.11.2018)
- [18] Clinical Trials. Copanlisib (BAY 80-6946) in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Cholangiocarcinoma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631590> (26.11.2018)
- [19] Clinical Trials. Phase I Study of LFA102 in Patients With Prolactin Receptor-positive Castration-resistant Prostate Cancer or Prolactin Receptor-positive Metastatic Breast Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01338831?term=prlr&cond=cancer&rank=2> (26.11.2018)
- [20] Clinical Trials. PI3K Inhibitor BKM120, Carboplatin, and Pemetrexed Disodium in Treating Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01723800?term=pi3k+inhibitor&cond=cancer&rank=1> (26.11.2018)
- [21] Clinical Trials. Study of Prolanta™ in Recurrent or Persistent Epithelial Ovarian Cancer (ProlantaOC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02534922?term=prlr&cond=cancer&rank=3> (26.11.2018)
- [22] Dagvadorj A., Collins S., Jomain J.B., Abdulghani J., Karras J., Zellweger T., Li H., Nurmi M., Alanen K., Mirtti T., Visakorpi T., Bubendorf L., Goffin V., Nevalainen M.T.: Autocrine prolactin promotes prostate cancer cell growth via Janus kinase-2-signal transducer and activator of transcription-5a/b signaling pathway. *Endocrinology*, 2007; 148: 3089-3101
- [23] Dagvadorj A., Kirken R.A., Leiby B., Karras J., Nevalainen M.T.: Transcription factor signal transducer and activator of transcription 5 promotes growth of human prostate cancer cells in vivo. *Clin. Cancer Res.*, 2008; 14: 1317-1324
- [24] Damaghi M., Wojtkowiak J.W., Gillies R.J.: pH sensing and regulation in cancer. *Front. Physiol.*, 2013; 4: 370
- [25] Damiano J.S., Rendahl K.G., Karim C., Embry M.G., Ghodussi M., Holash J., Fanidi A., Abrams T.J., Abraham J.A.: Neutralization of prolactin receptor function by monoclonal antibody LFA102, a novel potential therapeutic for the treatment of breast cancer.

Mol. Cancer Ther., 2013; 12: 295-305

- [26] Damiano J.S., Wasserman E.: Molecular pathways: Blockade of the PRLR signaling pathway as a novel antihormonal approach for the treatment of breast and prostate cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2013; 19: 1644-1650
- [27] Duarte M.F., Luis C., Baylina P., Faria M.I., Fernandes R., La Fuente J.M.: Clinical and metabolic implications of obesity in prostate cancer: is testosterone a missing link? *Aging Male*, 2018; 24: 1-13
- [28] Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G.: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev.*, 2000; 80: 1523-1631
- [29] Gadd S.L., Clevenger C.V.: Ligand-independent dimerization of the human prolactin receptor isoforms: Functional implications. *Mol. Endocrinol.*, 2006; 20: 2734-2746
- [30] Ginsburg E., Alexander S., Lieber S., Tarplin S., Jenkins L., Pang L., Heger C.D., Goldsmith P., Vonderhaar B.K.: Characterization of ductal and lobular breast carcinomas using novel prolactin receptor isoform specific antibodies. *BMC Cancer*, 2010; 10: 678
- [31] Ginsburg E., Vonderhaar B.K.: Prolactin synthesis and secretion by human breast cancer cells. *Cancer Res.*, 1995; 55: 2591-2595
- [32] Goffin V., Touraine P.: The prolactin receptor as a therapeutic target in human diseases: browsing new potential indications. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2015; 19: 1229-1244
- [33] Goffin V., Touraine P., Pichard C., Bernichtein S., Kelly P.A.: Should prolactin be reconsidered as a therapeutic target in human breast cancer? *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1999; 151: 79-87
- [34] Grabarska A., Łuszczki J.J., Nowosadzka E., Gumbarewicz E., Jeleniewicz W., Dmoszynska-Graniczka M., Kowalczyk K., Kupisz K., Polberg K., Stepulak A.: Histone deacetylase inhibitor SAHA as potential targeted therapy agent for larynx cancer cells. *J. Cancer*, 2017; 8: 19-28
- [35] Green J.E., Shibata M.A., Yoshidome K., Liu M.L., Jorczyk C., Anver M.R., Wigginton J., Wiltrout R., Shibata E., Kaczmarczyk S., Wang W., Liu Z.Y., Calvo A., Couldrey C.: The C3(1)/SV40 T-antigen transgenic mouse model of mammary cancer: ductal epithelial cell targeting with multistage progression to carcinoma. *Oncogene*, 2000; 19: 1020-1027
- [36] Hachim I.Y., Hachim M.Y., Lopez V.M., Lebrun J.J., Ali S.: Prolactin receptor expression is an independent favorable prognostic marker in human breast cancer. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*, 2016; 24: 238-245
- [37] Hammer A., Diakonova M.: Tyrosyl phosphorylated serine-threonine kinase PAK1 is a novel regulator of prolactin-dependent breast cancer cell motility and invasion. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2015; 846: 97-137
- [38] Hammer A., Laghate S., Diakonova M.: Src tyrosyl phosphorylates cortactin in response to prolactin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2015; 463: 644-649
- [39] Hankinson S.E., Willett W.C., Michaud D.S., Manson J.E., Colditz G.A., Longcope C., Rosner B., Speizer F.E.: Plasma prolactin levels and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1999; 91: 629-634
- [40] Harbaum L., Pollheimer M.J., Bauernhofer T., Kornprat P., Lindtner R.A., Schlemmer A., Rehak P., Langner C.: Clinicopathological significance of prolactin receptor expression in colorectal carcinoma and corresponding metastases. *Mod. Pathol.*, 2010; 23: 961-971
- [41] Hennighausen L., Robinson G.W., Wagner K.U., Liu W.: Prolactin signaling in mammary gland development. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 7567-7569
- [42] Howell S.J., Anderson E., Hunter T., Farnie G., Clarke R.B.: Prolactin receptor antagonism reduces the clonogenic capacity of breast cancer cells and potentiates doxorubicin and paclitaxel cytotoxicity. *Breast Cancer Res.*, 2008; 10: R68
- [43] Huang K.T., Walker A.M.: Long term increased expression of the short form 1b prolactin receptor in PC-3 human prostate cancer cells decreases cell growth and migration, and causes multiple changes in gene expression consistent with reduced invasive capacity. *Prostate*, 2010; 70: 37-47
- [44] Hudson A.L., Colvin E.K.: Transgenic mouse models of SV40-induced cancer. *ILAR J.*, 2016; 57: 44-54
- [45] Kałużny M., Bolanowski M.: Hiperprolaktynemia: przyczyny, objawy kliniczne i możliwości terapeutyczne. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 20-27
- [46] LaPensee E.W., Schwemberger S.J., LaPensee C.R., Bahassi E.M., Afton S.E., Ben-Jonathan N.: Prolactin confers resistance against cisplatin in breast cancer cells by activating glutathione-S-transferase. *Carcinogenesis*, 2009; 30: 1298-1304
- [47] Le Bescont A., Vitte A.L., Debernardi A., Curtet S., Buchou T., Vayr J., de Reynies A., Ito A., Guardiola P., Brambilla C., Yoshida M., Brambilla E., Rousseaux S., Khochbin S.: Receptor-independent ectopic activity of prolactin predicts aggressive lung tumors and indicates HDACi-based therapeutic strategies. *Antioxid. Redox Signal.*, 2015; 23: 1-14
- [48] Levina V.V., Nolen B., Su Y., Godwin A.K., Fishman D., Liu J., Mor G., Maxwell L.G., Herberman R.B., Szczepanski M.J., Szajnik M.E., Gorelik E., Lokshin A.E.: Biological significance of prolactin in gynecologic cancers. *Cancer Res.*, 2009; 69: 5226-5233
- [49] Liao Z., Nevalainen M.T.: Targeting transcription factor Stat5a/b as a therapeutic strategy for prostate cancer. *Am. J. Transl. Res.*, 2011; 3: 133-138
- [50] Liu N., Rowley B.R., Bull C.O., Schneider C., Haegebarth A., Schatz C.A., Fracasso P.R., Wilkie D.P., Hentemann M., Wilhelm S.M., Scott W.J., Mumberg D., Ziegelbauer K.: BAY 80-6946 is a highly selective intravenous PI3K inhibitor with potent p110 α and p110 δ activities in tumor cell lines and xenograft models. *Mol. Cancer Ther.*, 2013; 12: 2319-2330
- [51] López-Ozuna V.M., Hachim I.Y., Hachim M.Y., Lebrun J.J., Ali S.: Prolactin pro-differentiation pathway in triple negative breast cancer: impact on prognosis and potential therapy. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 30934
- [52] Mahboob S., Ahn S.B., Cheruku H.R., Cantor D., Rennel E., Fredriksson S., Edfeldt G., Breen E.J., Khan A., Mohamedali A., Mukhtadir M.G., Ranganathan S., Tan S.H., Nice E., Baker M.S.: A novel multiplexed immunoassay identifies CEA, IL-8 and prolactin as prospective markers for Dukes' stages A-D colorectal cancers. *Clin. Proteomics*, 2015; 12: 1-12
- [53] Maroulakou I.G., Anver M., Garrett L., Green J.E.: Prostate and mammary adenocarcinoma in transgenic mice carrying a rat C3(1) simian virus 40 large tumor antigen fusion gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994; 91: 11236-11240
- [54] Meng J., Tsai-Morris C.H., Dufau M.L.: Human prolactin receptor variants in breast cancer: Low ratio of short forms to the long-form human prolactin receptor associated with mammary carcinoma. *Cancer Res.*, 2004; 64: 5677-5682
- [55] Neradugomma N.K., Subramaniam D., Tawfik O.W., Goffin V., Kumar T.R., Jensen R.A., Anant S.: Prolactin signaling enhances colon cancer stemness by modulating Notch signaling in a Jak2-STAT3/ERK manner. *Carcinogenesis*, 2014; 35: 795-806
- [56] Nitze L.M., Galsgaard E.D., Din N., Lund V.L., Rasmussen B.B., Berchtold M.W., Christensen L., Panina S.: Reevaluation of the proposed autocrine proliferative function of prolactin in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2013; 142: 31-44
- [57] Nolen B.M., Langmead C.J., Choi S., Lomakin A., Marrangoni A., Bigbee W.L., Weissfeld J.L., Wilson D.O., Dacic S., Siegfried J.M., Lokshin A.E.: Serum biomarker profiles as diagnostic tools in lung cancer. *Cancer Biomark.*, 2012; 10: 3-12
- [58] Nouhi Z., Chughtai N., Hartley S., Cocolakis E., Lebrun J.J., Ali S.: Defining the role of prolactin as an invasion suppressor hormone in breast cancer cells. *Cancer Res.*, 2006; 66: 1824-1832

- [59] Oakes S.R., Robertson F.G., Kench J.G., Gardiner-Garden M., Wand M.P., Green J.E., Ormandy C.J.: Loss of mammary epithelial prolactin receptor delays tumor formation by reducing cell proliferation in low-grade preinvasive lesions. *Oncogene*, 2007; 26: 543-553
- [60] Parada-Turska J., Targońska-Stepniak B., Majdan M.: Prolaktyna w układowych chorobach tkanki łącznej. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 278-285
- [61] Peck A.R., Witkiewicz A.K., Liu C., Klimowicz A.C., Stringer G.A., Pequignot E., Freydn B., Yang N., Ertel A., Tran T.H., Gironde M.A., Rosenberg A.L., Hooke J.A., Kovatich A.J., Shriver C.D. i wsp.: Low levels of Stat5a protein in breast cancer are associated with tumor progression and unfavorable clinical outcomes. *Breast Cancer Res.*, 2012; 14: R130
- [62] Peirce S.K., Chen W.Y.: Quantification of prolactin receptor mRNA in multiple human tissues and cancer cell lines by real time RT-PCR. *J. Endocrinol.*, 2001; 171: R1-R4
- [63] Peirce S.K., Chen W.Y.: Human prolactin and its antagonist, hPRL-G129R, regulate bax and bcl-2 gene expression in human breast cancer cells and transgenic mice. *Oncogene*, 2004; 23: 1248-1255
- [64] Perotti C., Liu R., Parusel C.T., Böcher N., Schultz J., Bork P., Pfitzner E., Groner B., Shemanko C.S.: Heat shock protein-90-alpha, a prolactin-STAT5 target gene identified in breast cancer cells, is involved in apoptosis regulation. *Breast Cancer Res.*, 2008; 10: R94
- [65] Plotnikov A., Varghese B., Tran T.H., Liu C., Rui H., Fuchs S.Y.: Impaired turnover of prolactin receptor contributes to transformation of human breast cells. *Cancer Res.*, 2009; 69: 3165-3172
- [66] Ramot Y., Bíró T., Tiede S., Tóth B.I., Langan E.A., Sugawara K., Foitzik K., Ingber A., Goffin V., Langbein L., Paus R.: Prolactin - a novel neuroendocrine regulator of human keratin expression in situ. *FASEB J.*, 2010; 24: 1768-1779
- [67] Reuwer A.Q., Nowak-Sliwinska P., Mans L.A., Van Der Loos C.M., Von Der Thüsen J.H., Twickler M.T., Spek C.A., Goffin V., Griffioen A.W., Borenszajn K.S.: Functional consequences of prolactin signaling in endothelial cells: a potential link with angiogenesis in pathophysiology? *J. Cell. Mol. Med.*, 2012; 16: 2035-2048
- [68] Reynolds C., Montone K.T., Powell C.M., Tomaszewski J.E., Clevenger C.V.: Expression of prolactin and its receptor in human breast carcinoma. *Endocrinology*, 1997; 138: 5555-5560
- [69] Rider L., Oladimeji P., Diakonova M.: PAK1 regulates breast cancer cell invasion through secretion of matrix metalloproteinases in response to prolactin and three-dimensional collagen IV. *Mol. Endocrinol.*, 2013; 27: 1048-1064
- [70] Rose-Hellekant T., Arendt L.M., Schroeder M.D., Gilchrist K., Sandgren E.P., Schuler L.A.: Prolactin induces ER alpha-positive and ER alpha-negative mammary cancer in transgenic mice. *Oncogene*, 2003; 22: 4664-4674
- [71] Seder C.W., Arndt A.T., Jordano L., Basu S., Fhied C.L., Sayidine S., Chmielewski G.W., Gallo K., Liptay M.J., Borgia J.A.: Serum biomarkers may prognosticate recurrence in node-negative, non-small cell lung cancers less than 4 centimeters. *Ann. Thorac. Surg.*, 2017; 104: 1637-1643
- [72] Seipel A.H., Samaratunga H., Delahunt B., Wiklund P., Clements M., Egevad L.: Immunohistochemistry of ductal adenocarcinoma of the prostate and adenocarcinomas of non-prostatic origin: a comparative study. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.*, 2016; 124: 263-270
- [73] Shemanko C.S.: Mammary epithelial stem and progenitor cells and the prolactin pathway. *Front. Biosci.*, 2008; 13: 3940-3950
- [74] Shibata M.A., Jorczyk C.L., Liu M.L., Yoshidome K., Gold L.G., Green J.E.: The C3(1)/SV40 T antigen transgenic mouse model of prostate and mammary cancer. *Toxicol. Pathol.*, 1998; 26: 177-182
- [75] Skalba W., Lemm M., Witek A.: Rola przysadkowej i pozaprzysadkowej prolaktyny w rozrodcie i onkologii. *Ann. Acad. Med. Siles.*, 2016; 70: 46-50
- [76] Sustarsic E.G., Junnila R.K., Kopchick J.J.: Human metastatic melanoma cell lines express high levels of growth hormone receptor and respond to GH treatment. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2013; 441: 144-150
- [77] Sutherland A., Forsyth A., Cong Y., Grant L., Juan T.H., Lee J.K., Klimowicz A., Petrillo S.K., Hu J., Chan A., Boutillon F., Goffin V., Egan C., Tang P.A., Cai L. i wsp.: The role of prolactin in bone metastasis and breast cancer cell-mediated osteoclast differentiation. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2016; 108: djv338
- [78] Swietach P., Vaughan-Jones R.D., Harris A.L.: Regulation of tumor pH and the role of carbonic anhydrase 9. *Cancer Metastasis Rev.*, 2007; 26: 299-310
- [79] Talati P.G., Gu L., Ellsworth E.M., Gironde M.A., Trerotola M., Hoang D.T., Leiby B., Dagvadorj A., McCue P.A., Lallas C.D., Trabulsi E.J., Gomella L., Aplin A.E., Languino L., Fatatis A. i wsp.: Jak2-Stat5a/b signaling induces epithelial-to-mesenchymal transition and stem-like cell properties in prostate cancer. *Am. J. Pathol.*, 2015; 185: 2505-2522
- [80] Thomas L.N., Merrimen J., Bell D.G., Rendon R., Too C.K.: Prolactin- and testosterone-induced carboxypeptidase-D correlates with increased nitrotyrosines and Ki67 in prostate cancer. *Prostate*, 2015; 75: 1726-1736
- [81] Thomas L.N., Morehouse T.J., Too C.K.: Testosterone and prolactin increase carboxypeptidase-D and nitric oxide levels to promote survival of prostate cancer cells. *Prostate*, 2012; 72: 450-460
- [82] Tomblyn S., Springs A.E., Langenheim J.F., Chen W.Y.: Combination therapy using three novel prolactin receptor antagonist-based fusion proteins effectively inhibits tumor recurrence and metastasis in HER2/neu transgenic mice. *Int. J. Oncol.*, 2009; 34: 1139-1146
- [83] Triebel J., Bertsch T., Bollheimer C., Rios-Barrera D., Pearce C.F., Hüfner M., Martínez de la Escalera G., Clapp C.: Principles of the prolactin/vasoinhibin axis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2015; 309: R1193-R1203
- [84] Urbaniak A., Jabłońska K., Podhorska-Okołów M., Ugorski M., Dziegieł P.: Prolactin-induced protein (PIP)-characterization and role in breast cancer progression. *Am. J. Cancer Res.*, 2018; 8: 2150-2164
- [85] Utama F.E., Tran T.H., Ryder A., LeBaron M.J., Parlow A.F., Rui H.: Insensitivity of human prolactin receptors to nonhuman prolactins: Relevance for experimental modeling of prolactin receptor-expressing human cells. *Endocrinology*, 2009; 150: 1782-1790
- [86] Warburg O., Wind F., Negelein E.: The metabolism of tumors in the body. *J. Gen. Physiol.*, 1927; 8: 519-530
- [87] Yang N., Liu C., Peck A.R., Gironde M.A., Yanac A.F., Tran T.H., Utama F.E., Tanaka T., Freydn B., Chervoneva I., Hyslop T., Kovatich A.J., Hooke J.A., Shriver C.D., Rui H.: Prolactin-Stat5 signaling in breast cancer is potently disrupted by acidosis within the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res.*, 2013; 15: R73
- [88] Yonezawa T., Chen K.H., Ghosh M.K., Rivera L., Dill R., Ma L., Villa P.A., Kawaminami M., Walker A.M.: Anti-metastatic outcome of isoform-specific prolactin receptor targeting in breast cancer. *Cancer Lett.*, 2015; 366: 84-92
- [89] Zhornitsky S., Johnson T.A., Metz L.M., Weiss S., Yong V.W.: Prolactin in combination with interferon-β reduces disease severity in an animal model of multiple sclerosis. *J. Neuroinflammation*, 2015; 12: 55

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.