



ARTÍCULO ORIGINAL

Vías relacionadas con IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) y promoción de dieta alta en grasas en la progresión del cáncer de próstata en ratones TRAMP (Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate)



H. Xu, H.W. Jiang* y Q. Ding

Departamento de Urología, Hospital Huashan, Universidad Fudan, Shanghai, PR China

Recibido el 30 de abril de 2014; aceptado el 14 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 28 de octubre de 2014

PALABRAS CLAVE

Dieta alta en grasa;
Factor de crecimiento tipo insulina;
Cáncer de próstata;
TRAMP

Resumen

Introducción: Nuestro objetivo fue investigar el papel de las vías relacionadas con IGF-1 en la promoción de dieta alta en grasas (DAG) de la progresión del cáncer de próstata en ratones TRAMP.

Métodos: Los ratones TRAMP fueron divididos aleatoriamente en 2 grupos: el grupo DAG y el grupo de dieta normal. Los ratones TRAMP de ambos grupos fueron sacrificados y se tomaron muestras en las semanas 20, 24 y 28, respectivamente. Los niveles séricos de insulina, IGF-1 e IGF-2 se probaron mediante ELISA. El tejido prostático de los ratones TRAMP se utilizó tanto para tinción H-E como para tinción inmunohistoquímica de proteínas de la vía relacionadas con IGF-1, incluyendo IGF-1R α , IGF-1R β , IGFBPs y AKT.

Resultados: La mortalidad de los ratones TRAMP del grupo DAG fue significativamente más alta que la del grupo de dieta normal (23,81% y 7,14%, $p=0,035$). La incidencia de tumores de los ratones TRAMP de DAG a la semana 20 fue significativamente mayor que en el grupo de dieta normal (78,57% y 35,71%, $p=0,022$). El nivel sérico de IGF-1 de los ratones TRAMP de DAG fue significativamente mayor que el de los ratones TRAMP de dieta normal. El nivel sérico de IGF-1 tendió a aumentar con la edad de los ratones TRAMP de DAG. Los ratones TRAMP de DAG tenían una tasa de tinción positiva más elevada de IGF-1R α , IGF-1R β , IGFBP3 y AKT que los ratones TRAMP de dieta normal.

Conclusiones: La vía relacionada con IGF-1 ejerció un papel importante en la promoción de la dieta de alto contenido en grasa del desarrollo y la progresión del CaP de ratón TRAMP.

© 2014 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: haowen.jiang@126.com (H.W. Jiang).

KEYWORDS

High-fat diet;
Insulin like growth
factor;
Prostate cancer;
TRAMP

Insulin-Like growth factor 1 related pathways and high-fat diet promotion of transgenic adenocarcinoma mouse prostate (TRAMP) cancer progression

Abstract

Introduction: We aimed to investigate the role of IGF-1 related pathway in high-fat diet (HFD) promotion of TRAMP mouse PCa progression.

Methods: TRAMP mice were randomly divided into two groups: HFD group and normal diet group. TRAMP mice of both groups were sacrificed and sampled on the 20th, 24th and 28th week respectively. Serum levels of insulin, IGF-1 and IGF-2 were tested by ELISA. Prostate tissue of TRAMP mice was used for both HE staining and immunohistochemical staining of IGF-1 related pathway proteins, including IGF-1R α , IGF-1R β , IGFBPs and AKT.

Results: The mortality of TRAMP mice from HFD group was significantly higher than that of normal diet group (23.81% and 7.14%, $p = .035$). The tumor incidence of HFD TRAMP mice at 20th week was significantly higher than normal diet group (78.57% and 35.71%, $p = .022$). Serum IGF-1 level of HFD TRAMP mice was significantly higher than that of normal diet TRAMP mice. Serum IGF-1 level tended to increase with HFD TRAMP mice's age. HFD TRAMP mice had higher positive staining rate of IGF-1R α , IGF-1R β , IGFBP3 and Akt than normal diet TRAMP mice.

Conclusions: IGF-1 related pathway played an important role in high-fat diet promotion of TRAMP mouse PCa development and progression.

© 2014 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es uno de los tumores malignos diagnosticados con mayor frecuencia entre los hombres en todo el mundo¹. Mientras tanto, la incidencia y la mortalidad del CaP varían de un lugar a otro. Estados Unidos o Europa parecen tener relativamente mayor incidencia y mortalidad de CaP que Asia, incluyendo China, Japón y Corea¹. La diferencia puede en parte deberse al polimorfismo genético en el receptor de andrógenos y enzimas de la ruta del metabolismo de andrógenos². La incidencia de CaP de los inmigrantes asiáticos en Estados Unidos es también mayor que la de los asiáticos nativos. Otro fenómeno interesante que también se revela es que la diferencia en la incidencia de CaP entre los nativos americanos y los inmigrantes asiáticos se hace más pequeña, reflejando los posibles cambios de estilo de vida y los factores de riesgo ambientales en los inmigrantes asiáticos. Además, se observó una rápida tendencia creciente de la incidencia de CaP en Asia según la investigación epidemiológica reciente³. Tomando en consideración la occidentalización de los hábitos, tanto de estilo de vida como de la dieta en Asia, todos estos datos sugieren que el estilo de vida o los factores ambientales pueden contribuir también al desarrollo y progresión del CaP. La alta ingesta de calorías, especialmente la dieta alta en grasa, es una de las principales características del estilo de vida occidental. El aumento de la ingesta de grasa ha sido considerado como una de las principales causas del incremento en la incidencia y la mortalidad del CaP^{4,5} y la razón de la mayor incidencia de CaP en los países occidentales.

Algunos investigadores han tratado de investigar la relación entre la dieta alta en grasas (DAG) y el CaP. Varios estudios epidemiológicos han identificado asociación débil y positiva entre la ingesta de grasa total y el riesgo de CaP, en particular en el CaP avanzado^{4,6-9}. También se observó un

efecto facilitador de una DAG sobre la progresión del CaP en ratas y en modelos de roedores con células transplantadas de CaP humano¹⁰⁻¹⁴, pero pocos aclararon su mecanismo potencial.

Numerosos mecanismos podrían contribuir al desarrollo y la progresión del CaP. Se han realizado varios experimentos para investigar el efecto de una dieta alta en grasas (DAG) en el desarrollo del CaP. La DAG puede contribuir a trastornos metabólicos, como la obesidad, diabetes y resistencia a la insulina^{15,16}, lo que indica que la DAG se asocia con vías relacionadas con la insulina. Se dice que la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina son responsables del aumento de riesgo de CaP¹⁷⁻¹⁹. El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) es un factor de crecimiento peptídico y un potente mitógeno para el crecimiento de líneas celulares de CaP humano. Se encuentra que IGF-1 desempeña un papel importante en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación, así como la apoptosis^{20,21} a través de la unión al receptor de IGF-1 (IGF-1R) y la activación de las vías PI3K/AKT y RAS/RAF/activada por proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK)²²⁻²⁵. La bioactividad de IGF-1 está regulada por las concentraciones séricas de las diversas proteínas de unión de IGF (IGFBP), de las cuales IGFBP-3 es la predominante.

Las concentraciones elevadas de IGFBP-3 se traducirían en IGF-1 inferior libre. Se informó de que la alta concentración, tanto de insulina como de IGF-1, estaba asociada con un aumento de la incidencia de CaP²⁶⁻²⁸. También se encontró que IGFBP-3 se asocia negativamente con la incidencia de CaP²⁹. Estos indican que las vías relacionadas con IGF-1 pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo y la progresión del CaP.

El adenocarcinoma de próstata de ratón transgénico (TRAMP) es uno de los modelos mejor caracterizados para CaP. TRAMP logra asemejarse al desarrollo y progresión del CaP en humanos³⁰. El modelo TRAMP se generó utilizando la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3843244>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3843244>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)