TSH/IGF-1 Receptor Cross Talk in Graves' Ophthalmopathy Pathogenesis

Krieger CC, Place RF, Bevilacqua C, Marcus-Samuels B, Abel BS, Skarulis MC, Kahaly GJ, Neumann S, Gershengorn MC

J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jun;101(6):2340-7. doi: 10.1210/jc.2016-1315. Epub 2016 Apr 4.

RIASSUNTO

CONTEXT: The TSH receptor (TSHR) is considered the main target of stimulatory autoantibodies in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy (GO); however, it has been suggested that stimulatory IGF-1 receptor (IGF-1R) autoantibodies also play a role.
OBJECTIVE: We previously demonstrated that a monoclonal stimulatory TSHR antibody, M22, activates TSHR/IGF-1R cross talk in orbital fibroblasts/preadipocytes obtained from patients with GO (GO fibroblasts [GOFs]). We show that cross talk between TSHR and IGF-1R, not direct IGF-1R activation, is involved in the mediation of GO pathogenesis stimulated by Graves' autoantibodies.
DESIGN/SETTING/PARTICIPANTS: Immunoglobulins were purified from the sera of 57 GO patients (GO-Igs) and tested for their ability to activate TSHR and/or IGF-1R directly and TSHR/IGF-1R cross talk in primary cultures of GOFs. Cells were treated with M22 or GO-Igs with or without IGF-1R inhibitory antibodies or linsitinib, an IGF-1R kinase inhibitor.
MAIN OUTCOME MEASURES: Hyaluronan (hyaluronic acid [HA]) secretion was measured as a major biological response for GOF stimulation. IGF-1R autophosphorylation was used as a measure of direct IGF-1R activation. TSHR activation was determined through cAMP production.
RESULTS: A total of 42 out of 57 GO-Ig samples stimulated HA secretion. None of the GO-Ig samples exhibited evidence for IGF-1R autophosphorylation. Both anti-IGF-1R antibodies completely inhibited IGF-1 stimulation of HA secretion. By contrast, only 1 IGF-1R antibody partially blocked HA secretion stimulated by M22 or GO-Igs in a manner similar to linsitinib, whereas the other IGF-1R antibody had no effect on M22 or GO-Ig stimulation. These findings show that the IGF-1R is involved in GO-Igs stimulation of HA secretion without direct activation of IGF-1R.
CONCLUSIONS: IGF-1R activation by GO-Igs occurs via TSHR/IGF-1R cross talk rather than direct binding to IGF-1R, and this cross talk is important in the pathogenesis of GO.

COMMENTO

Il trattamento dell'orbitopatia basedowiana (GO) è gravato da notevoli difficoltà in parte dovute all'inadeguata comprensione della patogenesi dell'OB. A oggi è noto che gli anticorpi anti recettore del TSH svolgono un ruolo importante nella patogenesi della GO, che vi è una iperproduzione di acido ialuronico nei tessuti extraoculari e che vi è un'infiammazione a carico dei muscoli extraoculari. Vi sono evidenze anche per un ruolo dell'IGF-1, ma il suo meccanismo di azione non è ancora chiaro.
L'interazione tra i recettori accoppiati a proteine G e quelli con attività tirosino-chinasica è ben nota. Recentemente è stata dimostrata l'azione sinergica del recettore del TSH (TSH-R) con quello dell'IGF-1 (IGF-1R) nell'aumentare la secrezione di acido ialuronico da parte dei fibroblasti orbitari (GOFs) isolati dai pazienti con GO. Tale osservazione, insieme con altre evidenze, ha suggerito che l'IGF-1R e anticorpi diretti verso l'IGF-1R siano coinvolti nella patogenesi della GO. Tuttavia la presenza di anticorpi che si legano e stimolano l'IGF-1R nel siero di pazienti con GO è controversa. E' stato documentato che il blocco di IGF-1R da parte di uno specifico inibitore o anticorpo monoclonale (teprotumumab) riduce parzialmente la produzione di acido ialuronico da

parte dei GOFs indotta dal TSH e da un anticorpo monoclonale stimolante il TSH (M22), tuttavia essi non sono in grado di attivare direttamente l'IGF-1R. E' stata, pertanto, postulata l'ipotesi di un cross talk tra l'IGF-1R e il TSH-R che rappresenta l'oggetto del presente studio.
Gli autori hanno impiegato colture primarie di GOFs per testare la capacità di due anticorpi bloccanti l'IGF-1R di inibire la secrezione di acido ialuronico, come risposta alla stimolazione con M22, e hanno osservato che solo uno degli anticorpi esercitava un effetto sul cross talk IGF-1R/TSHR. In seguito, gli autori hanno purificato le immunoglobuline (Igs) dai sieri di 57 pazienti con OB (50 da Mainz, Germania e 7 dall'NIH, USA) e non è stato identificato alcun anticorpo stimolante l'IGF-1R, sebbene le Igs ottenute sono risultate in grado di attivare il cross talk IGF-1R/TSHR. La conclusione è stata, pertanto, che l'attivazione dell'IGF-1R occorre attraverso il cross talk TSHR/IGF-1R, in seguito all'interazione con TSH-R, e non tramite il legame e l'attivazione dell'IGF-1R, e che tale cross talk e' importante per la patogenesi della GO.
L'immediata ricaduta clinica e' che, nonostante il TSH-R sembri essere il bersaglio principale delle Igs sieriche dei pazienti con GO, e' possibile che un piu' efficace approccio medico al trattamento del GO sia rappresentato da una terapia combinata con antagonisti del TSH-R e dell'IGF-1R, che permetterebbero di ridurre ciascuna dose e il rischio di effetti collaterali.
A tal proposito si e' recentemente concluso un trial clinico che ha impiegato un anticorpo monoclonale bloccante l'IGF-1R (teprotumumab) per il trattamento della GO, i cui risultati saranno fondamentali per confermare l'utilita' nella pratica clinica dell'IGF-R come bersaglio terapeutico.

Tania Pilli
U.O.C. Endocrinologia
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
Viale Bracci 1, Siena, 53100
E-mail: t.pilli.e@ao-siena.toscana.it