

L'ENZIMA DETOSSIFICANTE ALDH3A1 CONTROLLA LA TUMORIGENESI IN CELLULE DI MELANOMA E DI CARCINOMA POLMONARE METASTATICO

Donnini S., Terzuoli E., Giachetti A., Ziche M.

Dipartimento scienze della vita, Università di siena, Siena, Italia

Le aldeidi deidrogenasi (ALDH) comprendono una famiglia di isoenzimi che proteggono le cellule dagli effetti citotossici delle aldeidi catalizzando l'ossidazione nei loro corrispondenti acidi carbossilici. Molti studi suggeriscono un'associazione funzionale nei tumori fra l'iper-attivazione delle aldeidi deidrogenasi, la staminalità e la tumorigenesi. Tra le varie isoforme delle aldeidi deidrogenasi, l'ALDH3A1 possiede molteplici funzioni, è altamente espressa in alcuni tumori umani, e recentemente, è stata dimostrata una stretta correlazione tra sua attivazione nelle cellule staminali del cancro al seno e la formazione di metastasi. L'obiettivo del nostro studio è stato duplice: valutare se l'attività dell'ALDH3A1 contribuisse a modulare il fenotipo staminale e quello immunosoppressivo nelle cellule di melanoma e carcinoma polmonare metastatico.

Le cellule di melanoma metastatico BRAF WT (WM266-4) e di carcinoma metastatico polmonare (HCC4006) presentano un'elevata espressione di ALDH3A1. L'inibizione farmacologica dell'ALDH3A1 con Cb7 riduce significativamente la crescita cellulare e la capacità clonogenica dei due modelli in studio. Usando l'assay delle tumorsfere per studiare la staminalità cellulare, abbiamo osservato un'aumentata espressione di ALDH3A1 dalla prima alla terza generazione. Il trattamento con Cb7 riduce drasticamente il numero e la dimensione delle tumorsfere, e riduce l'espressione di marker di staminalità, quali CD133, Nanog, Sox2 e Oct4, sia nelle WM266-4 che delle HCC4006, indicando che l'attività di ALDH3A1 correla con la capacità proliferativa, il potenziale clonogenico, ed il fenotipo staminale dei due modelli cellulari. Poiché la staminalità gioca un ruolo chiave nelle fasi iniziali di evasione delle cellule tumorali dal controllo del sistema immune, abbiamo valutato il coinvolgimento di ALDH3A1 nel modulare l'espressione/rilascio di proteine o citochine coinvolte nel fenomeno di "immunoescape". Il trattamento con Cb7 delle WM266-4 e HCC4006 riduce l'espressione di PDL-1 ed il rilascio delle citochine immunosoppressive (IL6 e IL 13) mentre aumenta quello delle citochine immunostimolatrici (IL12 e IFN γ).

In conclusione, i dati dimostrano l'esistenza di una correlazione funzionale fra l'attività della ALDH3A1 nelle cellule tumorali, l'acquisizione del fenotipo staminale e l'attivazione del fenomeno della immunosorveglianza tumorale, suggerendo che l'ALDH3A1 possa rappresentare sia un marker di malignità che target farmacologico.