

Aumento della risposta all'acido retinoico nelle cellule di carcinoma dei polmoni che sono insensibili nonostante la presenza di recettori beta (RAR) dell'acido retinoico mediante espressione dei recettori esogeni dei retinoidi, recettore alfa, RAR alfa e RAR gamma dei retinoidi X. *di Wan H, Hong WK, Lotan R.*

Fonte: *Cancer Res* 61(2):556-64.

ABSTRACT:

Si pensa che i recettori nucleari dell'acido retinoico (RARs) ed i recettori dei retinoidi X (RXRs) medino la maggior parte degli effetti dei retinoidi sulla crescita e sulla differenziazione delle cellule. Nonostante esprimano livelli abbondanti di mRNA di RAR beta, le cellule d'adenocarcinoma del polmone H1792 sono resistenti agli effetti inibitori della crescita dell'acido all trans retinoico, indicando che essi hanno un difetto nella segnalazione dei retinoidi. Per stabilire se l'infezione con recettori esogeni potesse ristabilire la risposta ai retinoidi, abbiamo infettato transitoriamente cellule H1792 con vettori di coespressione contenenti DCNcAs dell'antigene CD7 della superficie delle cellule e RAR alfa o RAR beta o RAR gamma o RXR alfa. Le cellule sono state poi trattate con i retinoidi ed incubate con 5'-bromo-2'-deossiuridina. Le cellule che esprimevano il recettore esogeno sono state identificate utilizzando anticorpi di CD7 e le cellule che sintetizzavano il DNA sono state identificate con anticorpi di anti-5'-bromo-2'-deossiuridina, anticorpi secondari a fluorescenza rossa e verde, rispettivamente. RXR alfa e RAR alfa hanno aumentato l'inibizione della crescita da parte dell'acido all trans retinoico o dell'acido retinoico 9-cis, mentre RAR gamma era meno efficace e RAR beta era inefficace. Gli effetti dei recettori infettati sono stati associati all'antagonismo dell'attività della proteina 1 attivatrice (AP-1). Studi di delezione di RXR alfa e punti mutanti indicano che la soppressione della crescita è: (a) dipendente dal legame intatto del DNA e dalle regioni di legame dei leganti ma non della regione terminale NH₂, che contiene una funzione di transattivazione indipendente dal legante; (b) dipendente dalla formazione omodimera di RXR e dalla transattivazione dell'elemento di risposta di RXR; e (c) associata all'antagonismo di Ap-1. Questi risultati dimostrano che i recettori infettati possono ristabilire la risposta ai retinoidi contrapponendosi ad AP-1 nelle cellule H1792.