

# ESTROGEN RECEPTOR B ACTIVATION IMPAIRS MITOCHONDRIAL OXIDATIVE METABOLISM AND AFFECTS MALIGNANT MESOTHELIOMA CELL GROWTH IN VITRO AND IN VIVO

## ABSTRACT

Estrogen receptor (ER)-b has been shown to possess a tumor suppressive effect, and is a potential target for cancer therapy. Using gene-expression meta-analysis of human malignant pleural mesothelioma, we identified an ESR2 (ERb coding gene) signature.

High ESR2 expression was strongly associated with low succinate dehydrogenase B (SDHB) (which encodes a mitochondrial respiratory chain complex II subunit) expression. We demonstrate that SDHB loss induced ESR2 expression, and that activated ERb, by over-expression or by selective agonist stimulation, negatively affected oxidative phosphorylation compromising mitochondrial complex II and IV activity. This resulted in reduced mitochondrial ATP production, increased glycolysis dependence and impaired cell proliferation.

The observed in vitro effects were phenocopied in vivo using a selective ERb agonist in a mesothelioma mouse model. On the whole, our data highlight an unforeseen interaction between ERb-mediated tumor suppression and energy metabolism that may be exploited to improve on the therapy for clinical management of malignant mesothelioma.

## ABSTRACT

L'attivazione del recettore b degli estrogeni altera il metabolismo ossidativo mitocondriale ed influenza la crescita delle cellule di mesotelioma maligno in vitro e in vivo. Il recettore estrogenico b (ER)-b ha dimostrato di possedere un effetto oncosoppressivo e di essere un potenziale target per la terapia antitumorale.

L'alta espressione di ESR2 sembrerebbe fortemente associata ad una bassa espressione della succinato deidrogenasi B (SDHB)

Gli autori hanno dimostrato che bassi livelli di SDHB inducevano l'espressione di ESR2 ed attivavano Erb, tramite l'over-espressione o la stimolazione selettiva agonista, alterando in modo negativo la fosforilazione ossidativa, compromettendo l'attività del complesso mitocondriale II e IV.

Questo comportava una ridotta produzione di ATP mitocondriale, un incremento della

dipendenza glicolitica e un aumento della proliferazione cellulare.

Gli effetti osservati in vitro sono stati "fenocopiati" in vivo usando un agonista Erb selettivo in un modello murino di mesotelioma.

Questi dati evidenziano un'azione imprevista tra la soppressione tumorale mediata da Erb e il metabolismo energetico che potrebbe essere sfruttata per migliorare l'approccio terapeutico e la gestione clinica del mesotelioma pleurico maligno.