

INTRACELLULAR LACTATE-MEDIATED INDUCTION OF ESTROGEN RECEPTOR BETA (ERB) IN BIPHASIC MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA CELLS

Arcangela G. Manente^{1,*}, Giulia Pinton^{1,*}, Sara Zonca¹, Michele Cilli², Maurizio Rinaldi¹, Antonio Daga², Stefan Nilsson^{3,4}, Laura Moro¹

1 Department of Pharmaceutical Sciences, University of Piemonte Orientale "A. Avogadro", 28100 Novara, Italy

2 IRCCS San Martino-IST, 16132 Genova, Italy

3 Karo Bio AB, Novum, S-141 57 Huddinge, Sweden

4 Department of Biosciences and Nutrition, Karolinska Institutet, Novum, S-141 57 Huddinge, Sweden

*These authors have contributed equally to this work

Correspondence to: Laura Moro, e-mail: moro@pharm.unipmn.it

Keywords: biphasic pleural mesothelioma, lactate, estrogen receptor beta, targeted therapy

Received: March 16, 2015 Accepted: June 26, 2015 Published: July 09, 2015

ABSTRACT

Biphasic malignant pleural mesothelioma (MPM) is the second most common histotype of MPM. It is histologically characterized by the concomitant presence of epithelioid and sarcomatoid features, the latter associated with worse prognosis.

In this report we describe that silencing of AKT1 in spindle-shaped biphasic MPM cells promotes the shift toward an epithelioid phenotype. Furthermore, AKT1 silencing resulted in decreased expression of the lactate/H⁺ symporter MCT4 and its chaperone CD147/Basigin, and in the induction of estrogen receptor β (ER β) expression.

We provide evidence that ER β expression is induced by increased intracellular lactate concentration.

Spheroid culturing and tumor growth of ER β negative biphasic MPM in nude mice resulted in the induction of ER β expression and response to the selective agonist KB9520. In both models, the treatment with the ER β agonist results in reduced cell proliferation, decreased expression of MCT4 and CD147/Basigin and increased acetylation and inactivation of AKT1. Collectively, in

response to metabolic changes, ER β expression is induced and exerts an anti-tumor effect through selective agonist activation. The possibility to reverse the more aggressive biphasic mesothelioma histotype by targeting ER β with a selective agonist could represent a new effective treatment strategy.

INDUZIONE INTRACELLULARE LATTATO-MEDIATA DEL RECETTORE DEGLI ESTROGENI BETA (ER β) IN CELLULE MALIGNI DI MESOTELIOMA PLEURICO BIFASICO

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) bifasico è il secondo più comune istotipo di MPM. È istologicamente caratterizzato dalla presenza concomitante di caratteristiche epitelioide e sarcomatoidi, queste ultime associate ad una prognosi peggiore.

In questo studio si dimostra che il silenziamento di AKT1 nel MPM bifasico con cellule a forma di fuso promuove lo shift verso un fenotipo epitelioide.

Inoltre, il silenziamento AKT1 porta ad una diminuzione dell'espressione del lattato/H⁺ symporter MCT4 e della sua chaperone CD147/Basigin, ed induce l'espressione del recettore β degli estrogeni (ER β).

Con questo lavoro si fornisce la prova che l'espressione di ER β è indotta da un aumento della concentrazione del lattato intracellulare.

La coltura di sferoidi tumorali e la crescita di MPM bifasici ER β -negativi bifasica in topi nudi comporta l'induzione dell'espressione di ER β ed induce una risposta all'agonista selettivo KB9520. In entrambi i modelli, il trattamento con l'agonista ER β comporta una ridotta proliferazione cellulare, una diminuita espressione di MCT4 e CD147/Basigin ed un aumento dell'acetilazione e dell'inattivazione di AKT1.

In risposta ai cambiamenti metabolici, viene indotta l'espressione di ER β che esercita un effetto anti-tumorale attraverso l'attivazione dell'agonista selettivo. La possibilità di invertire l'istotipo più aggressivo del mesotelioma bifasico colpendo ER β con un agonista selettivo potrebbe rappresentare una nuova efficace strategia di trattamento.