

[Oncogene](#). 2007 Jun 7;26(27):4018-24.

Modelli epigenetici del promoter del recettore dell'acido retinoico beta2 (RAR-beta2) nelle cellule dei carcinomi tiroidei resistenti all'acido retinoico.

[Cras A](#), [Darsin-Bettinger D](#), [Balitrand N](#), [Cassinat B](#), [Soulié A](#), [Toubert ME](#), [Delva L](#), [Chomienne C](#).

Università Denis Diderot, Istituto Universitario d'Ematologia, Parigi, Francia.

Il trattamento con acido retinoico (AR) è efficace nel ripristinare l'uptake dello iodio radioattivo nelle metastasi in una piccola parte di pazienti con cancro tiroideo. Al fine di trovare markers predittivi di risposta all'acido retinoico abbiamo usato due linee cellulari, FTC133 e FTC238, con bassa espressione del RAR-beta ma che differivano nella loro risposta all'acido retinoico. Noi segnaliamo che in entrambe le linee cellulari, le vie di trasmissione del segnale dell'AR sono funzionali, tramite la transattivazione di un promoter esogeno del RAR-beta2 efficace in presenza di concentrazioni farmacologiche di AR tutto-trans (ATRA), che risulta aumentata nelle cellule FTC238 resistenti all'AR dopo espressione ectopica del RAR-beta, suggerendo l'esistenza di un promoter endogeno difettoso del RAR-beta2 in queste cellule. Ulteriori analisi dimostrano che mentre il promotore del RAR-beta2 si trova in uno stato permissivo non-metilato in entrambe le linee cellulari FTC133 e FTC238, questo non è riuscito a legarsi alle forme acetilate degli istoni H3 o H4 nelle cellule FTC238 durante il trattamento con Acido Retinoico. L'incubazione con un inibitore della istone deacetilasi, solo o in combinazione con l'AR, ha ripristinato i livelli di acetilazione degli istoni e ha riattivato il RAR-beta e l'espressione genica del marker di differenziazione, il simporter Na⁺/I⁻. Di conseguenza, i modelli di modificazione delle proteine istone potrebbero spiegare la refrattarietà all'AR nei pazienti con carcinomi tiroidei differenziati e suggerire un potenziale beneficio della combinazione della terapia trascrizionale e di differenziazione.

PMID: 17213810 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Oncogene](#). 2007 Jun 7;26(27):4018-24.

Epigenetic patterns of the retinoic acid receptor beta2 promoter in retinoic acid-resistant thyroid cancer cells.

[Cras A](#), [Darsin-Bettinger D](#), [Balitrand N](#), [Cassinat B](#), [Soulié A](#), [Toubert ME](#), [Delva L](#), [Chomienne C](#).

Université Denis Diderot-Paris, Institut Universitaire d'Hématologie, Paris, France.

Treatment with retinoic acid (RA) is effective to restore radioactive iodine uptake in metastases of a small fraction of thyroid cancer patients. In order to find predictive markers of response, we took advantage of two thyroid cancer cell lines, FTC133 and FTC238, with low RA-receptor (RAR)beta expression but differing in their response to RA. We report that in both cell lines, RA signalling pathways are functional, as transactivation of an exogenous RARbeta2 promoter is effective in the presence of pharmacological concentrations of all-trans RA, and enhanced in RA-resistant FTC238 cells after ectopical expression of RARbeta, suggesting a defective endogenous RARbeta2 promoter in these cells. Further analyses show that whereas the RARbeta2 promoter is in an unmethylated permissive status in both FTC133 and FTC238 cells, it failed to be associated with acetylated forms of histones H3 or H4 in FTC238 cells upon RA treatment. Incubation with a histone deacetylase inhibitor, alone or in combination with RA, restored histone acetylation levels and reactivated RARbeta and differentiation marker Na⁺/I⁻ symporter gene expression. Thus, histone modification patterns may explain RA-refractoriness in differentiated thyroid cancer patients and suggest a potential benefit of combined transcriptional and differentiation therapies.

PMID: 17213810 [PubMed - indexed for MEDLINE]