

[Br J Cancer](#). 2007 Jun 4;96(11):1675-83.

Un target molecolare nel metabolismo dell'acido retinoico nel neuroblastoma: il ruolo dell' inibitore del CYP26, il R116010 in vitro e in vivo.

[Armstrong JL](#), [Taylor GA](#), [Thomas HD](#), [Boddy AV](#), [Redfern CP](#), [Veal GJ](#).

Università di Newcastle, Istituto Settentrionale per la Ricerca sul Cancro, Scuola di Medicina, Framlington Place, U.K.

L'isomerizzazione del acido-retinoico-13-cis (AR13cis) in acido-retinoico-tutto-trans (ATRA) è ampiamente approvata come un meccanismo chiave sottostante alle proprietà cliniche favorevoli dell'AR13cis. Siccome il metabolismo intracellulare dell'ATRA da parte del CYP26 potrebbe portare ad una resistenza clinica all'AR13cis, un aumento dell'efficacia si potrebbe ottenere attraverso la modulazione di questa via metabolica. Noi abbiamo valutato l'effetto di dell'inibitore del CYP26, il R116010, sul metabolismo dei retinoidi nelle linee cellulari di neuroblastoma in un modello xenografico. Nelle cellule del neuroblastoma che mostravano alti livelli di induzione del CYP26 in risposta all'ATRA, il R116010 ha selettivamente inibito il metabolismo dell'ATRA. In aggiunta, il knockdown del CYP26 mediato dal RNA breve interferente (siRNA) ha selettivamente aumentato i livelli di ATRA e l'espressione dei marker genetici retinoidi-responsivi è stata potenziata dal R116010. Il trattamento dei rati xenografi portatori di SH-SY5Y con AR-13-cis (100 mg kg⁻¹) ha rivelato alti livelli di ATRA antitumorali (16%) dopo 6 ore, nonostante che in queste condizioni i livelli plasmatici di ATRA rappresentassero soltanto l'1% dei retinoidi totali. La co-somministrazione di R116010 e AR-13-cis in questo modello di ratto ha dato come risultato aumenti significativi delle concentrazioni di ATRA e AR-13-cis. Inoltre, il R116010 ha indotto una significativa diminuzione dei livelli di metaboliti 4-oxo nei tessuti epatici dopo la co-somministrazione di R116010 e AR-13-cis. Questi dati suggeriscono per il futuro un potenziale notevole degli inibitori del CYP26 nel trattamento del neuroblastoma col'AR-13-cis.

PMID: 17486130 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Br J Cancer](#). 2007 Jun 4;96(11):1675-83. Epub 2007 May 8.

Molecular targeting of retinoic acid metabolism in neuroblastoma: the role of the CYP26 inhibitor R116010 in vitro and in vivo.

[Armstrong JL](#), [Taylor GA](#), [Thomas HD](#), [Boddy AV](#), [Redfern CP](#), [Veal GJ](#).

Newcastle University, Northern Institute for Cancer Research, Paul O'Gorman Building, Medical School, Framlington Place, Newcastle Upon Tyne, NE2 4HH, UK.

Isomerisation to all-trans-retinoic acid (ATRA) is widely accepted as the key mechanism underlying the favourable clinical properties of 13-cis-retinoic acid (13cisRA). As intracellular metabolism of ATRA by CYP26 may result in clinical resistance to 13cisRA, an increase in efficacy may be achieved through modulation of this metabolic pathway. We have evaluated the effect of the CYP26 inhibitor R116010 on retinoid metabolism in neuroblastoma cell lines and a xenograft model. In neuroblastoma cells, which showed a high level of CYP26 induction in response to ATRA, R116010 selectively inhibited ATRA metabolism. In addition, siRNA-mediated knockdown of CYP26 selectively increased ATRA levels and the expression of retinoid-responsive marker genes was potentiated by R116010. Treatment of mice bearing SH-SY5Y xenografts with 13cisRA (100 mg kg⁻¹) revealed substantial levels (16%) of intratumoral ATRA after 6 h, despite plasma ATRA levels representing only 1% total retinoids under these conditions. Co-administration of R116010 with 13cisRA in this mouse model resulted in significant increases in plasma ATRA and 13cisRA concentrations. Furthermore, R116010 induced significant decreases in levels of 4-oxo metabolites in hepatic tissue after co-administration with either ATRA or 13cisRA. These data suggest considerable potential for CYP26 inhibitors in the future treatment of neuroblastoma with 13cisRA.

PMID: 17486130 [PubMed - indexed for MEDLINE]