

Le isoforme del recettore CD44 e i loro interattomi: effetti sul melanoma

Il mio progetto si propone di chiarire gli effetti dell'interazione tra le isoforme del recettore CD44 e i principali interattori sulle caratteristiche del melanoma, con particolare attenzione all'effetto dell'interazione con importanti ligandi tra cui l'acido ialuronico. L'abilità delle cellule di melanoma di migrare e diffondersi oltre il sito primario del tumore è fortemente potenziata dall'espressione di molecole di superficie, che mediano le interazioni cellula-cellula e cellula-matrice extracellulare. Tra queste, CD44, il principale recettore di superficie per l'acido ialuronico, gioca un ruolo cruciale nell'invasione e nei processi metastatici, in diverse neoplasie umane incluso il melanoma. Crescenti evidenze suggeriscono che CD44 sia estensivamente overespresso in numerosi tipi di tumore e che correli con un comportamento biologico aggressivo e con un'infausta prognosi. CD44 è coinvolto nel processo di transizione epitelio-mesenchima in melanoma, come in molti altri tumori, ed è riconosciuto come marker per cancer stem cells nel tumore allo stomaco e al seno; è anche coinvolto nella resistenza a farmaci e resistenza a radioterapia e chemioterapia in diversi tipi di tumore. In melanoma le isoforme di CD44 più interessanti sono CD44t6 e CD44t7, ma numerose altre combinazioni di esoni varianti sono possibili e la loro presenza è attestata nei pazienti. Tutte le isoforme di CD44 possiedono nella regione extracellulare un dominio per il legame con l'acido ialuronico; il legame ha come conseguenza una trasduzione del segnale che coinvolge molteplici pathway, tra cui i pathway di BRAF, MAPK/ERK, WNT. La maggior parte degli studi recenti sostiene che i tumori che esprimono particolari isoforme di CD44 siano più aggressivi e che presentino quindi caratteristiche, tipiche dei tumori, più esacerbate, in confronto a tumori che esprimono solo l'isoforma più abbondante detta CD44standard. Tuttavia, è stato poco studiato il contributo nel melanoma dell'interazione tra specifiche isoforme di CD44 e i loro naturali interattori, che non si limitano all'acido ialuronico. In questo progetto abbiamo incluso lo studio di osteopontine, versicani e alcune metalloproteasi di matrice. Gli aspetti che il progetto intende esplorare riguardano l'effetto delle interazioni di questi ligandi con specifiche isoforme di CD44 sui cambiamenti morfologici delle cellule e cambiamenti nei principali pathway di trasduzione del segnale. Verrà saggiata la capacità di proliferazione, di migrazione, di invasione di queste cellule. Se questi saggi daranno risultati significativi, si procederà con saggi in vivo per osservare il contributo al fenomeno della metastatizzazione. Il modello sperimentale include le linee cellulari di melanoma umano A375, CHL1, 501mel, già utilizzate in più studi, e le linee cellulari IGR37 e IGR39, rispettivamente melanoma primario e metastatico di un paziente, di più recente disponibilità. Se i dati iniziali saranno promettenti, includeremo biopsie da paziente per analisi immunostochimiche. Con queste indagini auspico di identificare un ruolo in melanoma per l'interazione tra specifiche isoforme del recettore CD44 e i suoi principali interattori, con la possibilità di aprire così la strada a terapie mirate, oppure all'utilizzo di questi biomarker come precoci indicatori di aggressività del melanoma.

CD44 isoforms and their interactomes: effects on melanoma

My project aims to clarify the role of specific ligand-CD44 isoforms interactions and the effects of these interactions on the characteristic features of melanoma, with particular interest to the effects of the interaction with important ligands, including hyaluronic acid. The ability of melanoma cells to migrate and spread beyond the primary site of the tumor is strongly enhanced by the expression of surface molecules, which mediate cell-cell and cell-extracellular matrix interactions. Among these, CD44, the main surface receptor for hyaluronic acid (HA), plays a crucial role in invasion and metastatic processes, in various human cancers including melanoma. Growing evidence suggests that CD44 is extensively overexpressed in numerous types of cancer and that it correlates with aggressive biological behavior and a poor prognosis. CD44 is involved in the epithelial-mesenchymal transition process in melanoma, as in many other cancers, and is recognized as a marker for cancer stem cells in gastric and breast cancer; it is also involved in drug resistance and resistance to radiotherapy and chemotherapy in different types of cancer. In melanoma the most interesting CD44 isoforms are CD44t6 and CD44t7, but numerous other combinations of variant exons are possible and their presence is attested in patients. All CD44 surface receptors have in the extracellular region a binding domain for HA; the binding results in a signal transduction involving multiple pathways, including the pathways of BRAF, MAPK/ERK, WNT. Most recent studies argue that tumors expressing particular isoforms of CD44 are more aggressive and therefore exhibit characteristics, typical of tumors, more exacerbated, compared to tumors that express only the more abundant isoform, namely CD44standard. However, the contribution of specific CD44 isoforms and their natural interactors, which are not limited to hyaluronic acid, has been little studied in melanoma. In this project we have included the study of osteopontins, versicans and few matrix metalloproteases. The aspects that the project intends to explore concern the effects of the interactions of these ligands with specific CD44 isoforms on the morphological changes of the cells and changes in the main signal transduction pathways. The proliferation, migration and invasion capacity of these cells will be evaluated. If these assays give significant results, we will proceed with in vivo assays to observe the contribution to metastases. The experimental model includes the human melanoma cell lines A375, CHL1, 501mel, already used in multiple studies, and the IGR37 and IGR39 cell lines, respectively primary and metastatic melanoma of a patient, of more recent availability. If the initial data are promising, we will include patient biopsies for immunohistochemical assays. With these investigations, I hope to identify a role in melanoma for the interaction between specific isoforms of the CD44 receptor and its main interactors, with the possibility of paving the way for targeted therapies or the use of these as early indicators of melanoma aggression capacity.