

Titolo: "Effetti antitumorali dell'acido retinoico all-trans sul cancro ovarico sieroso - Anti-tumour effects of all-trans retinoid acid on serous ovarian cancer"

Codice: RET017

Autore: Lokman et al.

Data: 2019

Rivista: *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* **38**, 10

Argomento: retinoidi

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-018-1017-7>

URL: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-018-1017-7>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2024/04/23/ret017-lokman-et-al-2019/>

Parole chiave: ATRA, acido retinoico, annessina, plasmina, plasminogeno, apoptosi, invasività, metastasi, cancro ovarico

Tumore: cancro ovarico

Traduzione: la sezione "Riassunto" è stata tradotta in modo totale e fedele, come la sezione "Background". La sezione "Metodi" è stata presentata in modo estremamente semplificata e schematica, la sezione "Risultati" non è stata tradotta. La sezione "Discussione" è stata tradotta tutta ma con alcune semplificazioni.

**Punti di interesse:** Il cancro ovarico è classificato come la quinta causa principale di morte per cancro nelle donne ed è anche la neoplasia ginecologica più letale nel mondo sviluppato.

Nonostante i miglioramenti nella chirurgia e nei trattamenti sistemici, inclusa un'ampia gamma di nuove chemioterapie e terapie mirate, il tasso di sopravvivenza non è cambiato considerevolmente negli ultimi 20 anni. Sono quindi urgentemente necessarie terapie mirate a livello molecolare più efficaci per migliorare la sopravvivenza.

Il cancro ovarico ha la predisposizione a metastatizzare attraverso l'invasione del mesotelio che riveste gli organi all'interno della cavità peritoneale, e che media l'invasione locale e la metastasi agli organi e alle strutture addominali. Per identificare nuovi bersagli terapeutici coinvolti nelle metastasi del cancro ovarico, questo team di ricercatori ha studiato l'interazione tra cancro ovarico e cellule peritoneali avendo già osservato che l'annessina A2 è sovraregolata dalle interazioni tra cancro ovarico e cellule peritoneali.

L'annessina A2, una proteina fosfolipidica multifunzionale che lega il calcio, è coinvolta nella via di attivazione del plasminogeno. L'annessina A2 esiste sia come monomero che come complesso di 4 monomeri (eterotetramero). Il monomero di annessina A2 è una proteina intracellulare, mentre il complesso eterotetramero, costituito da due subunità di monomeri di annessina A2 e due subunità indicate con la sigla S100A10, è localizzato sulla membrana plasmatica. Esistono prove emergenti che mostrano un ruolo importante dell'eterotetramero nel sistema attivatore del plasminogeno. L'interazione tra l'annessina A2, S100A10 e l'attivatore tissutale del plasminogeno media la conversione del plasminogeno in plasmina. La plasmina facilita la degradazione della matrice extracellulare (ECM), l'attivazione della metalloproteinasi della matrice (MMP), la transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) e l'angiogenesi. Tutto questo è alla base della migrazione e

dell'invasione delle cellule tumorali.

Studi precedenti di questo gruppo di ricercatori hanno riportato che l'annessina A2 svolge un ruolo importante nell'invasione e nelle metastasi del cancro ovarico e una maggiore espressione sia dell'annessina A2 che di S100A10 è associata a scarsi risultati del cancro ovarico sieroso.

Lo scopo di questo studio era quello di studiare un inibitore della via di segnalazione dell'annessina A2, l'acido all-trans retinoico (ATRA), per la sua efficacia nell'inibire la sopravvivenza e l'invasione delle cellule sierose del cancro ovarico. ATRA è un metabolita attivo della vitamina A ed è stato dimostrato che è utile nell'indurre la differenziazione e nel promuovere l'apoptosi delle cellule leucemiche e nel migliorare i sintomi del sanguinamento inibendo la produzione di plasmina e diminuendo l'espressione sia di annessina A2 che di S100A10. La sua tossicità sistemica è relativamente bassa e c'è un grande interesse nell'espansione dell'uso terapeutico dell'ATRA in altri tipi di cancro.

Questo studio ha valutato gli effetti di ATRA sull'espressione dell'annessina A2 e S100A10, sull'attivazione della plasmina e sulla capacità di ATRA di inibire la sopravvivenza e l'invasione delle cellule sierose del cancro ovarico. È anche stato utilizzato per la prima volta un test di espanto di tessuto ex vivo per valutare la risposta al trattamento ATRA nei tumori ovarici sierosi.

In questo studio è stato dimostrato che il trattamento con ATRA: 1) ha inibito la sopravvivenza cellulare in 3 linee cellulari di cancro ovarico sieroso, 2) ha ridotto la proliferazione delle cellule tumorali ovariche sierose primarie derivate dall'ascite della paziente, 3) ha inibito la produzione di plasmina nelle cellule OAW28 4) ha ridotto l'espressione di S100A10 e la localizzazione sulla membrana di S100A10 e annessina A2 nelle cellule OAW28 ma non nelle cellule OV-90, 5) ha inibito l'invasione cellulare sia in linee cellulari di OAW28 che di OV-90, 6) ha aumentato l'apoptosi e diminuito la proliferazione nei tessuti di cancro ovarico sieroso di alto grado ex vivo e 7) ha ridotto i livelli di proteina S100A10 ma non l'annessina A2 nei tessuti di cancro ovarico sieroso di alto grado ex vivo.

Differenti effetti sulle linee cellulari diverse possono essere attribuite all'attivazione di via di segnalazione diverse. Inoltre vanno tenute in considerazione anche 1) le proprietà farmaceutiche di ATRA, che potrebbero essere migliorate con formazioni oleosolubili di ATRA per migliorare l'efficacia della somministrazione, 2) la durata delle somministrazioni che potrebbe essere fondamentali nel determinare effetti diversi in linee cellulari diverse.

I risultati del presente studio dimostrano che ATRA ha attività antitumorale sulle linee cellulari di cancro ovarico sieroso in vitro e ha ridotto significativamente la proliferazione e aumentato l'apoptosi nei tessuti di cancro ovarico sieroso di alto grado ex vivo. Insieme, i risultati indicano che ATRA ha un potenziale promettente come nuova terapia contro il cancro ovarico sieroso di alto grado.

Traduzione articolo

## Riassunto

### Background

**L'annessina A2 è aumentata nel cancro ovarico sieroso e svolge un ruolo essenziale nell'invasione e nelle metastasi del cancro ovarico. In combinazione con S100A10, l'annessina A2 svolge un ruolo importante nel sistema attivatore del plasminogeno che regola la produzione di plasmina. Lo scopo di questo studio era di indagare la potenziale utilità dell'acido retinoico all-trans (ATRA), un inibitore della via di segnalazione dell'annessina A2-**

## **S100A10, come nuova terapia contro il cancro ovarico sieroso.**

### **Metodi**

**In questo studio abbiamo determinato gli effetti del trattamento con ATRA (1-5  $\mu\text{M}$ ) sull'espressione di annessina A2 e S100A10, sull'attivazione della plasmina e sulla capacità di ATRA di inibire la sopravvivenza, la motilità e l'invasione delle cellule sierose del cancro ovarico in vitro. Abbiamo anche utilizzato un test di espianto di tessuto ex vivo per valutare la risposta al trattamento ATRA nei tumori ovarici sierosi. I tessuti di cancro ovarico sieroso crioconservati sono stati coltivati su spugne di gelatina per 72 ore con ATRA (1  $\mu\text{M}$ ). Gli effetti sull'apoptosi e sulla proliferazione sono stati valutati mediante immunistochemica utilizzando anticorpi rispettivamente contro la caspasi 3 o il Ki67 scisso.**

### **Risultati**

**La sopravvivenza delle cellule sierose di cancro ovarico (OVCAR-3, OV-90 e OAW28) è stata significativamente ridotta dal trattamento con ATRA (1-5  $\mu\text{M}$ ). ATRA (1  $\mu\text{M}$ ) ha anche ridotto significativamente la proliferazione (positività Ki67,  $p = 0,0034$ ), i livelli di proteina S100A10 ( $p = 0,0273$ ) e aumentato l'apoptosi cellulare (positività caspasi-3 scissa,  $p = 0,0024$ ) nei tessuti sierosi di cancro ovarico utilizzando l'ex test di espianto di tessuto in vivo. Nelle cellule OAW28, la ridotta sopravvivenza cellulare dopo il trattamento con ATRA è stata associata a una riduzione dei livelli di mRNA e proteina di S100A10, localizzazione della membrana di S100A10 e annessina A2, generazione di plasmina, motilità e invasione. Al contrario, ATRA ha inibito la sopravvivenza e l'invasione delle cellule OV-90 ma non ha influenzato l'attivazione della plasmina o l'espressione di S100A10 e annessina A2 o la localizzazione della membrana.**

### **Conclusioni**

**Questi risultati suggeriscono che l'ATRA inibisce la proliferazione e l'invasione del cancro ovarico sieroso attraverso meccanismi sia dipendenti da S100A10 che indipendenti da S100A10. I nostri risultati mostrano che ATRA ha un potenziale promettente come nuova terapia contro il cancro ovarico sieroso che merita un'ulteriore valutazione.**

### **Background**

Il cancro ovarico è classificato come la quinta causa principale di morte per cancro nelle donne ed è anche la neoplasia ginecologica più letale nel mondo sviluppato [1, 2]. Nonostante i miglioramenti nella chirurgia e nei trattamenti sistemici, inclusa un'ampia gamma di nuove chemioterapie e terapie mirate, il tasso di sopravvivenza non è cambiato considerevolmente negli ultimi 20 anni [2]. Fino al 75% delle donne viene diagnosticato in stadio avanzato (stadio III e IV) e si prevede che ci saranno circa 22.440 nuovi casi e 14.080 decessi dovuti al cancro ovarico nel 2017 negli Stati Uniti [2]. Attualmente, il tasso di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è solo del 29% in stadio avanzato, con il 52% dei decessi che si verificano nelle donne di età pari o superiore a 60 anni [2]. Sono quindi urgentemente necessarie terapie mirate a livello molecolare più efficaci per migliorare la sopravvivenza.

Il cancro ovarico ha la predisposizione a metastatizzare attraverso l'invasione del mesotelio che riveste gli organi all'interno della cavità peritoneale, e che media l'invasione locale e la metastasi agli organi e alle strutture addominali come l'intestino e l'omento [3,4,5]. Per identificare nuovi bersagli terapeutici coinvolti nelle metastasi del cancro ovarico, il nostro laboratorio ha studiato l'interazione tra cancro ovarico e cellule peritoneali utilizzando la proteomica [6, 7]. Mediante spettrometria di massa è stato identificato che l'annexina A2 è sovraregolata dalle interazioni tra cancro ovarico e cellule peritoneali [8, 9].

L'annexina A2, una proteina fosfolipidica multifunzionale che lega il calcio, è coinvolta nella via di attivazione del plasminogeno [7, 8]. L'annexina A2 esiste sia come monomero che come eterotetramero noto come AII<sub>t</sub> [7, 10]. Il monomero di annexina A2 è una proteina intracellulare da 38 kDa, mentre il complesso eterotetramero AII<sub>t</sub> è costituito da due subunità di monomeri di

annessina A2 e due subunità di S100A10 (noto anche come p11) è localizzato sulla membrana plasmatica [7, 11]. Esistono prove emergenti che mostrano un ruolo importante dell'eterotetramero AIIIt nel sistema attivatore del plasminogeno [7, 12,13,14]. L'interazione tra l'annessina A2, S100A10 e l'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) media la conversione del plasminogeno in plasmina che facilita la degradazione della matrice extracellulare (ECM), l'attivazione della metalloproteinasi della matrice (MMP), la transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) e l'angiogenesi, portando ad un aumento della migrazione e dell'invasione delle cellule tumorali [8, 15, 16].

I nostri studi precedenti hanno riportato che l'annessina A2 svolge un ruolo importante nell'invasione e nelle metastasi del cancro ovarico [8] e una maggiore espressione sia dell'annessina A2 che di S100A10 è associata a scarsi risultati del cancro ovarico sieroso [9]. Lo scopo di questo studio era di studiare un inibitore della via di segnalazione dell'annessina A2, l'acido all-trans retinoico (ATRA), per la sua efficacia nell'inibire la sopravvivenza e l'invasione delle cellule sierose del cancro ovarico.

ATRA è un metabolita attivo della vitamina A che è attualmente utilizzato come trattamento primario per i pazienti con leucemia promielocitica acuta (APL) [17]. L'APL è un sottotipo distinto di leucemia mieloide acuta che esprime l'oncoproteina del recettore alfa dell'acido retinoico della leucemia promielocitica (PML-RAR-alfa) ed è caratterizzata da gravi emorragie derivanti dall'aumentata produzione di plasmina [17,18,19,20]. È stato dimostrato che ATRA è utile nell'indurre la differenziazione e nel promuovere l'apoptosi delle cellule leucemiche e nel migliorare i sintomi del sanguinamento inibendo la produzione di plasmina e diminuendo l'espressione di annessina A2 e S100A10 [21,22,23]. A causa della sua tossicità sistemica relativamente bassa, c'è un grande interesse nell'espansione dell'uso terapeutico dell'ATRA in altri tipi di cancro [24,25,26]. Sebbene gli effetti dell'ATRA sulla proliferazione e sull'apoptosi del cancro ovarico siano stati precedentemente studiati [27,28,29,30,31], ad oggi non sono stati riportati dati sugli effetti dell'ATRA sull'espressione dell'annessina A2 e dell'S100A10 nelle cellule del cancro ovarico sieroso. Questo studio ha valutato gli effetti di ATRA sull'espressione dell'annessina A2 e S100A10, sull'attivazione della plasmina e sulla capacità di ATRA di inibire la sopravvivenza e l'invasione delle cellule sierose del cancro ovarico. Abbiamo anche utilizzato per la prima volta un test di espianto di tessuto ex vivo per valutare la risposta al trattamento ATRA nei tumori ovarici sierosi.

## Metodi

### Coltura cellulare

Le linee cellulari di cancro ovarico sieroso COV362, COV318 e OAW28 sono state acquistate dalla European Collection of Cell culture (ECCC, Cell Bank Australia) nel novembre 2014. Tutte le linee cellulari sono state coltivate con antibiotici e mantenute a 37 °C in un ambiente con CO<sub>2</sub> al 5% e controllate di routine per la contaminazione da micoplasma.

Le cellule di cancro ovarico primario sono state derivate da ascite raccolta da pazienti con cancro ovarico sieroso in stadio avanzato come descritto in precedenza [32]. Tutte le cellule primarie sono state coltivate in terreno avanzato integrato con 4 mM L-glutamina, 10% FCS (Sigma Aldrich) e antibiotici.

Le colture cellulari sono state trattate con ATRA e studiate con : saggio di sopravvivenza cellulare e di attivazione della plasmina, saggio motilità cellulare e invasione, estrazione dell'RNA e PCR quantitativa in tempo reale, western blotting (per lo studio delle proteine), immunocitochimica.

Nei saggi di espianto di tessuto ex vivo i tessuti ovarici sierosi crioconservati in azoto liquido sono stati scongelati, sezionati in pezzi da 1 mm<sup>3</sup> ed espantati su spugne dentali in gelatina immerse in terreni specifici. Gli espianti di tessuto sono stati incubati con terreno di controllo o ATRA (1 μM)

in un'atmosfera umidificata a 37 °C contenente il 5% di CO<sub>2</sub>, raccolti e fissati con formalina al 10% dopo 72 h di trattamento. Gli effetti di ATRA sulla proliferazione e sull'apoptosi nei tessuti espianati sono stati valutati mediante immunistochimica.

### Discussione

L'ATRA è utilizzato clinicamente per migliorare i sintomi emorragici nei pazienti con leucemia promielocitica acuta (APL) [20]. C'è stato un grande interesse nell'espansione dell'uso terapeutico dell'ATRA ad altri tumori a causa della sua bassa tossicità [37, 38]. In questo studio mostriamo che il trattamento ATRA: 1) ha inibito la sopravvivenza cellulare in 3 linee cellulari di cancro ovarico sieroso (OVCAR-3, OAW28 e OV-90), 2) ha ridotto la proliferazione delle cellule tumorali ovariche sierose primarie derivate dall'ascite della paziente, 3) ha inibito la produzione di plasmina da parte delle cellule OAW28 ma non OV-90 o OVCAR-3, 4) ha ridotto l'espressione di S100A10 e la localizzazione sulla membrana sia di S100A10 che dell'annessina A2 nelle cellule OAW28 ma non nelle cellule OV-90, 5) ha inibito l'invasione cellulare sia in linee cellulari di OAW28 che di OV-90, 6) ha aumentato l'apoptosi e diminuito la proliferazione nei tessuti di cancro ovarico sieroso di alto grado ex vivo e 7) ha ridotto i livelli di proteina S100A10 ma non l'annessina A2 nei tessuti di cancro ovarico sieroso di alto grado ex vivo. Insieme, i nostri risultati indicano che ATRA ha un potenziale promettente come nuova terapia contro il cancro ovarico sieroso di alto grado. L'ATRA si è rivelato efficace nell'inibire la sopravvivenza cellulare di oltre il 20% in 2 delle 5 linee cellulari di cancro ovarico sieroso (OVCAR-3, OV-90) ed è stato molto efficace nell'aumentare l'apoptosi e nel diminuire la proliferazione nei tessuti sierosi di cancro ovarico nel saggio di espianato di tessuto ex vivo. Questi risultati sono supportati da precedenti studi in vitro sul cancro ovarico che hanno dimostrato che il trattamento con ATRA ha inibito la crescita o la progressione del ciclo cellulare di una serie di linee cellulari di cancro ovarico tra cui ES2, A2780, CP70, OVCAR-3, MDAH-2774, CAO3 e HOC-7. [27,28,29,30,31, 39]. Wu et al. (1997) e Soprano et al. (2006) hanno dimostrato che ATRA (da 10<sup>-6</sup> a 10<sup>-10</sup> M) inibiva la progressione del ciclo cellulare allo stadio G1 del ciclo cellulare nelle cellule CAO3 ma non aveva alcun effetto su una linea cellulare di cancro ovarico altamente invasiva, SKOV-3 dopo 7 - 15 giorni di trattamento ATRA [28, 31]. Krupitza et al. (1995) hanno mostrato che gli effetti del solo ATRA (da 40 a 140 nm) hanno indotto l'apoptosi delle cellule HOC-7 e una diminuzione della vitalità cellulare [29]. Allo stesso modo, Karabulut et al. (2010) hanno mostrato che ATRA (10µM) ha soppresso la crescita cellulare e aumentato l'apoptosi cellulare in due linee cellulari di cancro ovarico (OVCAR-3 e MDAH-2774) [27].

Un recente studio in più di 30 tipi di tumore ha identificato una firma genetica ATRA-21 che ha il potenziale per essere utilizzata per prevedere la risposta all'ATRA nei singoli pazienti [26]. La firma del gene ATRA-21 ha identificato correttamente l'APL come il sottotipo di leucemia più sensibile a rispondere al trattamento ATRA, ma ha anche identificato pazienti con punteggi di previsione di sensibilità elevati con molti altri tipi di tumore che potrebbero trarre beneficio dal trattamento ATRA [26]. È interessante notare che fino al 29% (117/402) dei pazienti con carcinoma sieroso ha mostrato un punteggio di previsione di sensibilità elevata (> 0,266) simile ai pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) [26]. Il punteggio di previsione della sensibilità utilizzando la firma ATRA-21 era significativamente correlato alla risposta ATRA nel progetto Genomic Drug Sensitivity Cancer (GDSC).

Abbiamo scoperto che due linee di cellule sierose di cancro ovarico (COV362 e COV318) erano resistenti al trattamento ATRA, come altre cellule tumorali ovariche (SKOV-3 e CP70) [28, 39]. Sebbene non sia chiaro il motivo per cui le linee cellulari di cancro ovarico siano resistenti al trattamento con ATRA, il nostro studio suggerisce che la resistenza al trattamento con ATRA non dipende dall'espressione di RARA (recettore dell'acido retinoico alfa), ANXA2 o S100A10 poiché tutte le linee cellulari di cancro ovarico sieroso esprimono livelli simili di mRNA di questi geni.



Inoltre, la risposta al trattamento con ATRA non è associata al potenziale invasivo delle cellule di cancro ovarico sieroso poiché la sopravvivenza sia della linea cellulare di cancro ovarico sieroso meno invasivo (OVCAR-3, OAW28) che di quella più altamente invasiva (OV-90) è stata inibita da ATRA trattamento.

Uno studio recente ha riportato che le linee cellulari di cancro ovarico con un elevato rapporto di proteine leganti i lipidi intracellulari, coinvolte nel rilascio dell'acido retinoico dal citoplasma al nucleo [36], presentavano una crescita inibita dal trattamento con ATRA (7  $\mu$ M) per 7 giorni [40]. I nostri risultati dimostrano gli effetti antiproliferativi dell'ATRA nelle cellule OAW28 che mostravano il rapporto di proteine leganti i lipidi intracellulari più alto concordano con questi risultati, tuttavia, ma non è così invece nelle cellule OV-90 che mostravano questo rapporto più basso. La risposta al trattamento ATRA nelle cellule OV-90 può dipendere dall'espressione di diverse vie di segnalazione [28, 39].

La resistenza all'ATRA può anche essere il risultato di uno scarso rilascio di ATRA nelle cellule tumorali ovariche a causa della sua elevata natura lipofila o della durata del trattamento [41, 42]. È interessante notare che, sebbene in studi precedenti non siano stati riscontrati effetti del trattamento con ATRA sulla proliferazione cellulare e sull'apoptosi delle cellule SKOV-3 [28, 39], un recente studio di Narvekar et al. (2014) ha dimostrato che le proprietà farmaceutiche di ATRA potrebbero essere migliorate da trasportatori nanostrutturati di olio polimerico nelle cellule SKOV-3 [41]. Le molecole di trattamento ATRA solubili in olio permeano facilmente attraverso la membrana cellulare, inducendo la morte cellulare per apoptosi e un effetto antitumorale a lungo termine nelle cellule SKOV-3 [41]. Le formazioni oleosolubili di ATRA possono migliorare l'efficacia della somministrazione di ATRA nelle cellule di cancro ovarico e dovrebbero essere ulteriormente valutate. Più recentemente Young et al. (2015) hanno dimostrato che un trattamento di 3 giorni con ATRA (10  $\mu$ M) non ha influenzato la proliferazione delle linee cellulari di cancro ovarico (A2780 e CP70), tuttavia, un trattamento ATRA più lungo per 28 giorni è stato efficace nell'inibire la crescita del tumore A2780 in vivo utilizzando xenotrapianti di topo [42]. Gli studi futuri dovrebbero anche considerare tempi di trattamento più lunghi per valutare l'efficacia del trattamento ATRA.

Il trattamento con ATRA per 6 giorni ha ridotto significativamente l'espressione di S100A10 ma non di ANXA2 nella linea cellulare OAW28. Abbiamo anche scoperto che il trattamento con ATRA ha ridotto significativamente i livelli di proteina S100A10 ma non ANXA2 nel test di espianto ex vivo. È probabile che i livelli ridotti della proteina S100A10 inibiscano l'assemblaggio dell'eterotetramero di annessina A2 (AIIt) nella membrana cellulare. Diversi altri studi dimostrano che il trattamento con ATRA (1  $\mu$ M) riduceva l'espressione sulla superficie cellulare di S100A10 in misura maggiore rispetto all'annexina A2 in diverse cellule leucemiche e in linee cellulari di cancro al seno [21, 43, 44]. I nostri risultati supportano queste osservazioni e suggeriscono che ATRA agisce prevalentemente su S100A10 nella via di attivazione del plasminogeno nelle cellule sierose di cancro ovarico.

L'invasione delle cellule OAW28 e OV-90 è stata inibita dal trattamento ATRA. Questi risultati concordano con i risultati di altri studi su linee cellulari di cancro ovarico [42] e nel cancro al seno [45]. È interessante notare che ATRA ha inibito la sopravvivenza e l'invasione delle cellule OV-90 ma non ha influenzato l'espressione dell'annexina A2 o S100A10 o la generazione di plasmina in queste cellule. Al contrario gli effetti di ATRA nelle cellule OAW28 sulla sopravvivenza cellulare, sulla motilità e sull'invasione sono stati associati con effetti sull'espressione di S100A10 e sull'attivazione della plasmina. I nostri risultati suggeriscono che l'ATRA agisce prevalentemente per ridurre i livelli di proteina S100A10 e la produzione di plasmina nelle cellule OAW28, tuttavia gli effetti dell'ATRA nelle cellule OV-90 sembrano essere indipendenti dai suoi effetti sulla via di attivazione del plasminogeno. È probabile che l'ATRA agisca attraverso un percorso alternativo

nelle cellule OV-90 e richiede ulteriori indagini.

### Conclusione

In conclusione, ATRA ha attività antitumorale sulle linee cellulari di cancro ovarico sieroso in vitro e ha ridotto significativamente la proliferazione e aumentato l'apoptosi nei tessuti di cancro ovarico sieroso di alto grado ex vivo. ATRA ha un potenziale promettente come nuova terapia contro il cancro ovarico e dovrebbe essere ulteriormente valutato.