

15. Settembre

Ossilipina 9S-HODE: uno scudo antitumorale delle “cellule magre”

*Dove vi è un difetto nella corazza,
la prudenza deve metterci il suo scudo.*

Cécile Fée

Pensieri, 1832

L'obesità è un importante fattore di rischio per il cancro al seno ed è associata a una malattia più aggressiva e a esiti clinici peggiori. Sebbene l'obesità alteri il microambiente tumorale del seno, i meccanismi attraverso i quali questi cambiamenti influenzano lo sviluppo del tumore rimangono poco chiari.

Gli adipociti sono abbondanti nel seno e secernono metaboliti e altre molecole di segnalazione che possono influenzare le cellule epiteliali e cancerose circostanti.

Nell'obesità, gli adipociti subiscono un profondo rimodellamento, che include cambiamenti nella composizione e nella secrezione dei lipidi.

I ricercatori del Department of Biochemistry, University of Utah



nel report

Curtin MC et al.

**Lean adipocyte oxylipin signaling restrains
breast cancer through ferroptosis.**

Science. 2026 Sep 10;393(6816):eaea4287.

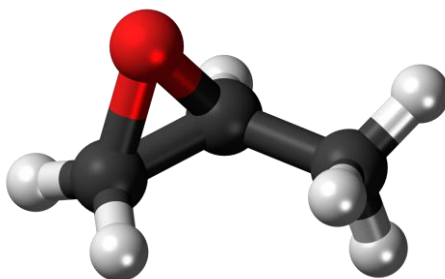
Hanno ipotizzato che gli adipociti producano mediatori lipidici che regolano la crescita tumorale e contribuiscono causalmente all'accelerazione del cancro al seno indotta dall'obesità.

Per verificare questa ipotesi, sono stati combinati modelli murini di obesità, colture primarie di adipociti, trascrittomica, lipidomica e modelli di cancro al seno derivati da pazienti, al fine di definire i meccanismi mediati dai lipidi che regolano il cancro al seno.

I ricercatori hanno scoperto che l'obesità potrebbe non svolgere un ruolo diretto nella promozione del cancro, ma piuttosto che il tessuto magro ha un effetto antitumorale nel seno. Più specificamente, gli adipociti derivati dal tessuto mammario magro secernono un **ossilipina chiamata 9S-HODE**, che sopprime la crescita delle cellule tumorali del seno, ma la produzione di questo lipide viene persa in presenza di obesità.

I **9S-HODE** (acido 9(S)-idrossi-10E,12Z-ottadecadienoico) è un'ossilipina, ovvero un metabolita bioattivo derivato dall'ossidazione degli acidi grassi polinsaturi. Nello specifico, viene sintetizzato a

partire dall'**acido linoleico** (un acido grasso essenziale ω -6) principalmente attraverso l'azione degli enzimi lipossigenasi (LOX). I ricercatori suggeriscono inoltre che la somministrazione di 9S-HODE potrebbe rappresentare una potenziale strategia terapeutica.



I risultati riportano che nei topi obesi, i tumori al seno crescono più rapidamente rispetto ai topi magri. Per identificare i meccanismi sottostanti, abbiamo esaminato gli effetti dei fattori secreti dagli adipociti di topi magri e obesi su modelli di tumore al seno murino e umano, rappresentativi di diversi sottotipi molecolari.

Il secretoma degli adipociti mammari di topi magri ha soppresso fortemente la crescita tumorale, mentre quello dei topi obesi non ha avuto lo stesso effetto. Il secretoma degli adipociti mammari di topi magri ha inibito la crescita delle cellule tumorali del seno inducendo la morte cellulare ferroptotica, **caratterizzata da danno ossidativo ai lipidi e aumento del ferro ferroso intracellulare.**

In linea con questo meccanismo, i tumori al seno di topi magri hanno mostrato un aumento dei marcatori di ferroptosi e l'inibizione farmacologica della ferroptosi ha accelerato selettivamente la crescita tumorale nei topi magri, ma non in quelli obesi.

Per identificare il fattore derivato dagli adipociti responsabile, sono stati combinati diversi approcci di deplezione lipidica con la lipidomica.

Queste analisi hanno identificato **l'ossilipina acido 9S-idrossiottadecadienoico (9S-HODE)** come altamente arricchita nei secretomi degli adipociti magri e nei cuscinetti adiposi mammari magri. **Il 9S-HODE** ha promosso la perossidazione lipidica, alterato l'omeostasi del ferro e indotto la ferroptosi nelle cellule e nei tumori del cancro al seno.

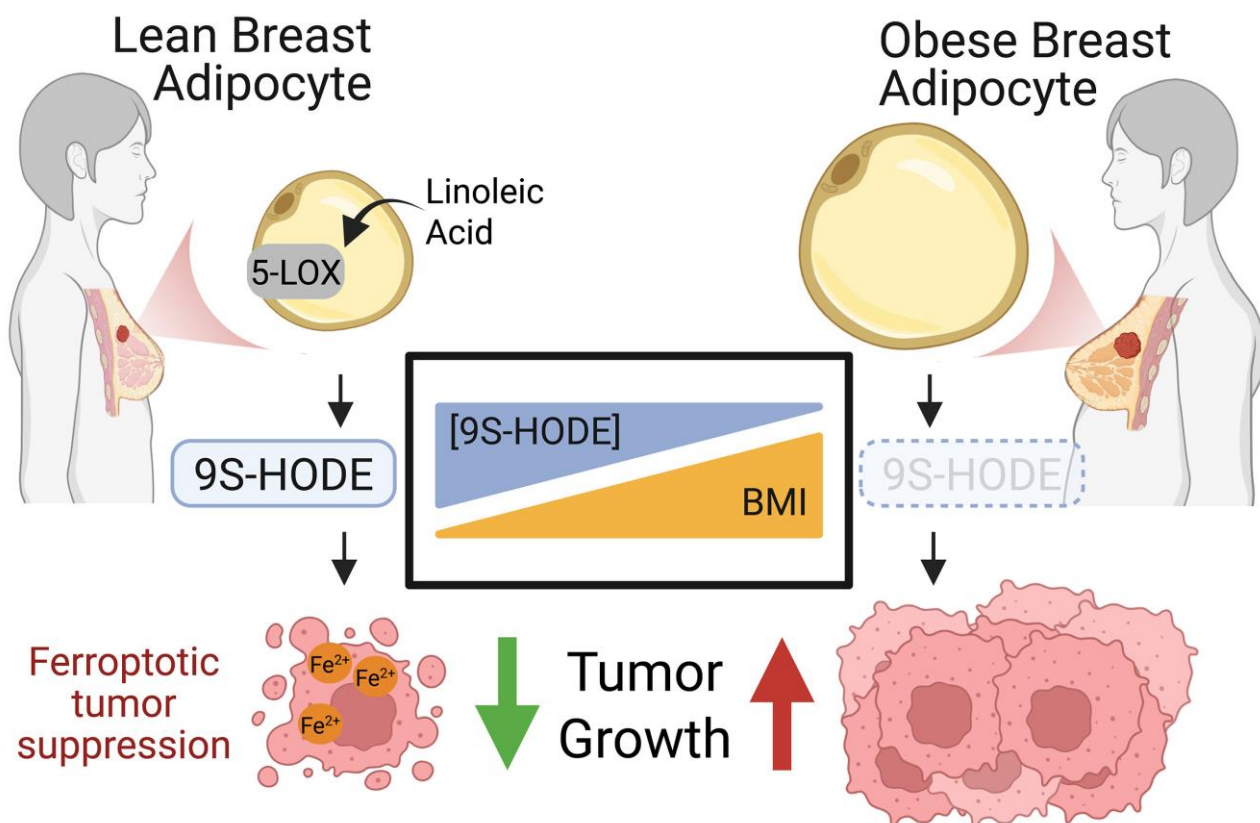
Le ossilipine strettamente correlate, tra cui **13S-HODE e 9R-HODE**, non presentavano questa attività. Comparativamente, le cellule epiteliali mammarie non tumorigeniche erano resistenti al 9S-HODE grazie alla formazione di goccioline lipidiche dipendente dalla diacilglicerolo aciltransferasi (DGAT), che tamponava lo stress da perossidazione lipidica.

L'inibizione dell'attività della lipossigenasi degli adipociti ha successivamente ridotto la produzione di 9S-HODE negli adipociti mammari e accelerato la crescita tumorale, mentre il ripristino del 9S-HODE nei topi obesi ha indotto ferroptosi e soppresso la crescita tumorale.

Nel tessuto adiposo mammario umano, i livelli di **9-HODE** erano inversamente correlati all'indice di massa corporea e il **9S-HODE** ha soppresso la crescita di organoidi di cancro al seno derivati da pazienti.

Gli adipociti mammari secernono l'**ossilipina 9S-HODE**, che sopprime la crescita del cancro al seno inducendo la ferroptosi. L'obesità interrompe questo segnale lipidico soppressivo del tumore, riducendo così lo stress ferroptotico e promuovendo la progressione tumorale.

Questi risultati identificano la perdita della segnalazione mediata dalla **9S-HODE** derivata dagli adipociti come un meccanismo che collega l'obesità al cancro al seno e supportano il ripristino di questa via di segnalazione come potenziale strategia terapeutica.



La proteina 9S-HODE, secreta dagli adipociti mammari, sopprime il cancro al seno.

Gli adipociti mammari nei topi e negli individui magri producono e secernono alti livelli di 9-HODE in modo dipendente dalla 5-lipossigenasi (5-LOX). Il 9S-HODE sopprime la crescita tumorale alterando l'omeostasi del ferro intracellulare e inducendo la ferroptosi. Nell'obesità, i livelli di 9-HODE nel seno sono ridotti, diminuendo così lo stress ferroptotico e, di conseguenza, promuovendo una crescita accelerata del tumore al seno. BMI, indice di massa corporea. [Figura creata con BioRender.com]

In sintesi

L'obesità aumenta il rischio di cancro al seno e l'aggressività del tumore, tuttavia i meccanismi alla base di questa associazione rimangono poco chiari. In questo lavoro, identifichiamo una via di segnalazione lipidica soppressiva del tumore in cui gli adipociti mammari secernono l'ossilipina 9S-idrossiottadecadienoico (9S-HODE). Il 9S-HODE induce la ferroptosi nelle cellule tumorali del seno alterando l'omeostasi del ferro. Gli adipociti nel tessuto mammario obeso producono meno 9S-HODE e i tumori nei topi obesi mostrano una ridotta ferroptosi. Di conseguenza, l'inibizione della ferroptosi accelera la crescita tumorale nei topi magri e il ripristino del 9S-HODE sopprime la crescita tumorale nei topi obesi. Negli esseri umani, il contenuto di 9S-HODE nella ghiandola mammaria è inversamente correlato all'indice di massa corporea e il 9S-HODE inibisce la

crescita di organoidi di cancro al seno derivati da pazienti. Questi risultati identificano la perdita di 9S-HODE derivato dagli adipociti come un meccanismo attraverso il quale l'obesità promuove il cancro al seno e suggeriscono che il ripristino della segnalazione lipidica che induce la ferroptosi potrebbe rappresentare una strategia terapeutica.