

COMUNICAZIONI CARCINOMA DELLA PROSTATA - RICERCA DI BASE

C171

RUOLO DELL'INTERAZIONE TRA FIBROBLASTI STROMALI E CELLULE DI CARCINOMA PROSTATICO NELL'ACQUISIZIONE DI UN FENOTIPO METASTATICO

S. Serni, E. Giannoni, L. Calorini, L. Masieri, M. Lanciotti, A. Minervini, A. Lapini, M. Carini, P. Chiarugi. (Firenze)

SCOPO DEL LAVORO:

Il microambiente tumorale o "stroma reattivo" svolge un ruolo fondamentale nella progressione tumorale e nell'acquisizione di un fenotipo metastatico. In particolare, i fibroblasti attivati (miofibroblasto MF) caratterizzati dall'espressione ex novo della proteina alfa SMA (smooth muscle actin) sembrano potenziare l'aggressività e la capacità metastatica delle cellule tumorali. Scopo del nostro studio è stata l'analisi dell'interazione biunivoca tra fibroblasti e cellule di carcinoma prostatico nell'acquisizione da parte delle cellule tumorali di un fenotipo aggressivo metastatico.

MATERIALI E METODI:

Sono state eseguite colture di fibroblasti e rispettivamente cellule epiteliali prostatiche non trasformate (PNT 1) coltivate in terreno RPMI e cellule di carcinoma prostatico (PC 3) coltivate in terreno DMEM, per osservare le interazioni tra le varie cellule poste direttamente a contatto. Dopo 24h i due tipi cellulari sono stati separati sfruttandone i diversi tempi di riadesione alla piastra.

Per il test tridimensionale di migrazione delle cellule sono state impiegate delle camere di Boyden riempite nella parte inferiore con terreno DMEM 4500 (chemoattrattante). Le cellule migrate, presenti nei pori del filtro, fissate e colorate, sono state contate al microscopio. L'invasione cellulare è stata valutata sempre con una camera di Boyden con filtro contenente matrigel che mima la composizione della matrice extracellulare.

RISULTATI:

Tra i fibroblasti attivati dalle cellule di carcinoma prostatico abbiamo isolato, oltre ai miofibroblasti, fibroblasti alfa SMA negativi (PC AF), dotati di una notevole capacità di potenziare la migrazione e l'invasività delle PC3. Gli effetti indotti da MF e PCAF sulle capacità invasive delle PC3 sono risultati diversi: mentre gli MF inducono una invasività mediata dal sistema uPA/uPAR, i PC AF promuovono una invasività metalloproteasi (MMP) dipendente. IL 6 è risultata il fattore di induzione della transdifferenziazione dei fibroblasti in PC AF. I nostri risultati mostrano come i fibroblasti attivati determinino un aumento della invasività da parte delle PC3, mentre non risultano avere effetto sulla tumorigenesi. In colture primarie di fibroblasti di origine prostatica, questi possono essere attivati sia da TGF beta in MF, sia in misura maggiore da IL6 in PC AF. L'analisi dei cancer associated fibroblasts (CAF) ci ha consentito di confermare il loro ruolo di facilitatori dell'invasività delle cellule tumorali.

MESSAGGIO CONCLUSIVO:

Alla luce dei risultati ottenuti si evidenzia l'esistenza di una cooperazione biunivoca tra fibroblasti e cellule di carcinoma prostatico, attuata con modalità IL6 o TGF beta dipendente, nel promuovere un fenotipo aggressivo metastatico. Infatti le PC3 inducono una attivazione di fibroblasti, con o senza espressione di alfa SMA, tramite la produzione di TGF beta o IL6. A loro volta questi fibroblasti attivati incrementano l'aggressività delle PC3 inducendone un fenotipo pro invasivo mediante il sistema uPA/uPAR o MMP dipendente.