

CARACTERIZACIÓN DE MICROVESÍCULAS Y EXOSOMAS COMO VEHÍCULOS DEL MENSAJE INVASIVO EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL TIROIDEO

DELLA VEDOVA, Ana Belén; REMEDI, María Mónica; BRAVO MIANA, Rocío del Carmen; MASINI, Ana María; PELLIZAS, Claudia; DONADIO, Ana Carolina.

Departamento de Bioquímica Clínica. Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI-CONICET). Facultad de Ciencias Químicas, UNC.

El microambiente tumoral está formado por células estromales como fibroblastos (Fb), células endoteliales, células inmunes, embebidas en una matriz proteica extracelular (MEC), en estrecha y activa interacción con la célula neoplásica. Las células malignas promueven su propio desarrollo, progresión y metástasis a través de la modulación de su microambiente. Tradicionalmente las metaloproteinasas (MMPs), producidas por la célula tumoral y otras células del huésped, han sido asociadas a la invasión y modulación del microambiente tumoral. Sin embargo, cada vez más evidencias posicionan a vesículas extracelulares, como microvesículas (MVs) y/o exosomas (Exo) producidas por células del tumor, como moduladores del microambiente tumoral (1). CD147 es una proteína de membrana, con un amplio rango de funciones en salud y enfermedad humana, activamente involucrada en la secreción y activación de MMPs. CD147 se describió en MVs aisladas de líneas celulares tumorales de ovario, pulmón, en líneas celulares y células de pacientes con Mieloma Múltiple y cáncer de mama, y participando en la interacción célula tumoral-estroma y comunicación intercelular.

El Cáncer de Tiroides (CT) es la enfermedad maligna del sistema endócrino con mayor prevalencia. Aunque la tasa de mortalidad por cáncer tiroideo es relativamente baja, la tasa de recurrencia o persistencia de la enfermedad es alta, asociándose a mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes. La contribución del microambiente tumoral en la progresión del CT no ha sido profundamente explorada, sin embargo, utilizando un modelo experimental de Carcinoma Papilar Tiroideo progresivo se evidenció el reclutamiento de Fb, la deposición de colágeno I y la remodelación de la MEC como elementos claves en la progresión tumoral (2). El objetivo de nuestro trabajo es caracterizar eventos bioquímicos y moleculares comprometidos en la progresión de neoplasias tiroideas y su modulación por componentes normales del estroma.

Utilizando un modelo in vitro de interacción célula tiroidea-estroma, por medio del co-cultivo de células tumorales (TPC-1, carcinoma papilar; 8505c carcinoma anaplásico), no tumorales (N-ThyOri) y Fb normales como célula representativa del estroma, se estudió el impacto de esta interacción en la expresión de CD147 (por citometría de flujo e inmunofluorescencia) en las células co-cultivadas y en medios condicionados (MCs), MVs y/o Exo, obtenidos de los co-cultivos, a través de ensayos de western blot.

Resultados previos muestran que la interacción Fb-célula tumoral tiroidea promueve la secreción de proMMP9, proMMP2 y la activación de MMP2 a MCs. A su vez, factores solubles presentes en MCs del co-cultivo célula tumoral-Fb aumentan el porcentaje de células tumorales tiroideas con fenotipo migratorio, manifestado por la presencia de filopodios y/o lamelipodios, evento no observado en células tiroideas no tumorales. La interacción célula tiroidea-Fb aumentó la expresión de CD147 en Fb, independientemente de la célula tiroidea utilizada en los co-cultivos; no modificó la expresión total de este antígeno en las células tiroideas, cambiando en cambio su distribución en membrana celular en células TPC-1 y 8505c co-cultivadas. El análisis de MCs obtenidos de los co-cultivos evidenció la presencia de MVs y EXo, con un aumento de la expresión de CD147 en MVs y Exo obtenidas del co-cultivo TPC-1-Fb y 8505c-Fb, sin cambios significativos al utilizar células N-ThyOri en los co-cultivos. No pudo evidenciarse CD147 en forma soluble en los MCs. Los resultados obtenidos sugieren que CD147 podría tener un rol activo en eventos de comunicación intercelular en el microambiente tumoral tiroideo, estimulando la liberación de MMPs por células de este entorno y la consecuente migración e invasión celular.

1- Tkach M & Théry C. Cell, 2016. 164: 1226-32.

2- Jolly LA y col. Cancer Res, 2016. 76: 1804-13.