

SOMMARIO

- **Sensibilizzazione delle cellule di mesotelioma alla chemioterapia a base di platino-dopo silenziamento di Glutathione-S-transferasi Π (GST Π)**
- **Effetto pro-tumorigenico della perdita del mir-145 nel Mesotelioma Pleurico Maligno**
- **CD74: Un nuovo fattore prognostico per pazienti con mesotelioma pleurico maligno.**

Sensibilizzazione delle cellule di mesotelioma alla chemioterapia a base di platino-dopo silenziamento di Glutathione-S-transferasi Π (GST Π)

*A cura della **Dott.ssa Elisa Paolicchi***

Razionale e obiettivi: Il mesotelioma è un tumore maligno derivante dalla pleura o peritoneo e ha diversi fenotipi: epitelioide (il più comune - 60-70%) sarcomatoide e misto. Ci sono prove di una relazione causale tra lo sviluppo del mesotelioma ed esposizione all'amianto e la sua incidenza si prevede in aumento in Europa, Giappone e Australia a causa dei tempi di latenza tra l'esposizione e l'espressione del tumore (30-40 anni). Il mesotelioma risponde poco alla chemioterapia standard (una combinazione di pemetrexed e cisplatino) usata in combinazione con anti-folati, analoghi nucleosidici e di topoisomerasi e gli inibitori mitotici per migliorare il tasso di risposta. La Glutathione-S-transferasi Π (GST Π) si trova espressa ad alti livelli nel mesotelioma, quindi attenuando i suoi livelli intracellulari si potrebbe fornire un mezzo di sensibilizzazione delle cellule di mesotelioma alla chemioterapia.

Disegno dello studio: Lo studio è stato eseguito su tre linee cellulari H226, 211H e H2452. I pellets delle cellule sono stati paraffinati e analizzati con immunistoichimica secondo il protocollo per calretinina, sinaptofisina, pancitocheratina, CK7, CK5/6, p63, TTF, CD56 e BerEP4. I saggi funzionali utilizzati sono stati quelli della crescita cellulare con MTT e il saggio di "colony forming". L'effetto del trattamento sui livelli intracellulari dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS) è stato misurato con il flu-

ocitometro con sonde fluorescenti come il Diidroetidio (DHE) e il 5,6-diclorometil-20,70-diclorodihidrofluoresceina diacetate, acetyl ester (H2DCFDA). L'attività e la concentrazione di GST è stata valutata con il "GST assay kit" con come substrato il lisato cellulare 1-chloro-2, 4-dinitrobenzene (CDNB). Il silenziamento di GST π è stato eseguito con una mix di shRNA, la variazione dell'espressione delle proteine GST π , JNK, phospho-JNK, p38, phospho-p38, ATF2 e phospho-ATF2 è stata valutata con western blot. Tutti i risultati sono stati analizzati con la regressione lineare e il t-test.

End point: Il silenziamento con "short hairpin RNA" (shRNA) potrebbe sensibilizzare le linee cellulari di mesotelioma al cisplatino/oxaliplatino. Cambiamenti nei livelli dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e l'attivazione della via molecolare JNK/p38 sono stati monitorati di seguito al trattamento farmacologico. E' stato studiato anche il ruolo di attivazione del fattore di trascrizione 2 (ATF2) poiché è stato ipotizzato che GST π può moderare l'attività di JNK attraverso l'interazione diretta con questo fattore di trascrizione.

Risultati: In primo luogo, i tumori originati dalle linee cellulari sono stati caratterizzati dalle attuali tecniche immunoistochimiche utilizzati in patologia chirurgica. Tutte e tre le linee cellulari erano positive per la calretinina e pancitocheratina ma negative per BerEP4; la linea H2452 è risultata positiva anche per la trombomodulina. H226 e H2452 sono risultate positive per il CD7. Nessuna linea ha espresso la sinaptofisina (carcinoma polmonare a piccole cellule), la TTF (tumori polmonari epiteliali) o il p63 (carcinoma a cellule squamose). I risultati supportano l'origine cellulare mesoteliale per tutte e tre le linee cellulari. L'effetto del cisplatino e oxaliplatino è stato misurato dai saggi di crescita cellulare e "colony formation" e il silenziamento ha mostrato diminuzioni significative della concentrazione inibente (IC50) di entrambi i farmaci. Livelli di ROS sono stati poi monitorati a seguito del trattamento ed è stato trovato che l'unico farmaco che aumentava sostanzialmente i ROS era il cisplatino. Il trattamento con cisplatino in combinazione il silenziamento di GST π di entrambe le linee cellulari, mostrano significativi aumenti nel grado di fosforilazione di JNK (principalmente JNK1), p38 e ATF2 rispetto alle linee cellulari parentali. E' anche evidente che l'aumento della fosforilazione di p38 viene osservata a concentrazioni di cisplatino più basse nelle cellule 211H/G8 che sono più sensibili al cisplatino. Il trattamento con Oxaliplatino ha prodotto minimi/inosservabili effetti. Il trattamento con N-acetil cisteina, ha inibito la fosforilazione di JNK e p38; la fosforilazione di AFT2 è diminuita leggermente nelle cellule 211H più sensibili.

Discussione: Recenti studi hanno descritto GST π e il suo ruolo nella resistenza ai farmaci. Recentemente, nuovi inibitori specifici per GST π (Principalmente NBDHEX) hanno dimostrato di avere una significativa attività citotossica in diverse linee cellulari tra cui il mesotelioma. Nel 1996, il

cDNA antisense per GST π è stato visto capace di sensibilizzare una linea cellulare di carcinoma del colon resistente all'adriamicina, cisplatino, melfalan e etoposide. I recenti progressi tecnologici (packaging siRNA into lipid nanoparticles) hanno portato a significativi diminuzioni della proteina bersaglio. Quindi la terapia antisense può avere un ruolo potenziale nella chemioterapia del cancro (aggirando la resistenza ai farmaci) e questa è anche la logica di questo studio. Uno studio recente ha dimostrato che la co-distribuzione di nanoparticelle di siRNA e un profarmaco cisplatino ha prodotto un'aumento della morte delle cellule tumorali rafforzando l'ipotesi di questo studio. Questo studio ha dimostrato che il silenziamento di GST π in due linee cellulari mesoteliali ha aumentato la sensibilizzazione al cisplatino e l'attivazione delle vie JNK/p38 e ATF2. Un lavoro precedente ha dimostrato che il cisplatino può attivare la via JNK in cellule HT116 (cellule di carcinoma del colon) attraverso la generazione di ROS. La iperregolazione di ATF2 nei melanomi, carcinomi mammari e della testa e del collo sembrava correlare con una prognosi infausta. Inizialmente si credeva che ATF2 principalmente agisse attraverso la via p38, ma sono stati riportati in una linea cellulare di cancro al seno effetti anche sulla via molecolare di JNK. GST π può interagire con la forma fosforilata di JNK1; l'interazione con JNK non fosforilata può avvenire solo se è presente ATF2, GST π può anche interagire direttamente con ATF2. Il lavoro qui presentato ha dimostrato che i livelli di GST π nelle cellule di mesotelioma possono alterare i livelli di ROS e l'attivazione delle vie di p38e e JNK in seguito al trattamento con cisplatino. La via molecolare di JNK potrebbe essere attenuata dall'interazione diretta di GST π con p-JNK e la fosforilazione del fattore di trascrizione ATF2, sebbene anche la via di p38 sembra svolgere un ruolo. Infine, l'aumentata sensibilità dell'oxaliplatino dopo silenziamento di GST π è stata trovata non correlare con l'attivazione di JNK/p38; un risultato inatteso dato che il suo meccanismo d'azione è diverso e poco conosciuto. L'Oxaliplatino è più efficace nel trattamento del cancro al colon rispetto al cisplatino ma forma meno addotti del DNA rispetto al cisplatino nelle linee cellulari di carcinoma del colon. Le vie molecolari della riparazione del DNA, non possono spiegare la differenza nella citotossicità tra oxaliplatino e cisplatino nelle diverse linee cellulari. Inoltre, l'oxaliplatino potrebbe interagire direttamente con proteine nucleari intracellulari, quindi la frazione idrofoba potrebbe interagire con le tasche idrofobiche delle proteine in contrapposizione con il farmaco più idrofilo, cisplatino.

Conclusioni: *Recentemente, nuovi metodi di rilascio dei siRNA (nanoparticelle) hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre i livelli delle proteine bersaglio nell'uomo compresi i geni coinvolti nella resistenza ai farmaci. Questo approccio potrebbe essere promettente nel sensibilizzare i tumori cisplatino-resistenti alla chemioterapia.*

Parole chiave: Mesotelioma, Cisplatino, Glutathione S Transferase Π
Riferimento Bibliografico: Chen J et al. 2014. Biochem Biophys Res Commun. 2014 Apr 25;447(1):77-82.

Effetto pro-tumorigenico della perdita del mir-145 nel Mesotelioma Pleurico Maligno

A cura della Dott.ssa Ombretta Melaiu

Razionale e obiettivi: La necessità di identificare bio-marcatori rilevanti per la diagnosi precoce e la stratificazione dei pazienti con mesotelioma pleurico maligno (MPM) ha spinto gli autori ad investigare sul ruolo dei microRNA. Questi sono corti filamenti di RNA non codificante, in grado di modulare l'espressione di uno specifico gene, bloccando così la sintesi della corrispondente proteina. Numerose evidenze sperimentali suggeriscono un ruolo attivo dei microRNA nell'oncogenesi, sia come oncosoppressori che come oncogeni. Nello specifico, gli autori, dopo un'attenta selezione, hanno focalizzato la loro attenzione sul mir-145, la cui espressione è risultata molto più bassa nei tessuti e linee cellulari di mesotelioma rispetto ai controlli. È stato visto che uno dei bersagli di tale micro-RNA è OCT4, gene frequentemente trovato sovra-espresso in tumori scarsamente differenziati che sembra sostenere i processi di iniziazione, proliferazione aberrante e chemioresistenza. Disegno dello studio: Per lo screening dei micro-RNA differenzialmente espressi è stato utilizzato un totale di 35 tessuti di mesotelioma e 26 tessuti di controllo, comprese cisti mesoteliali. I saggi in vitro, per la valutazione dell'effetto del mir-145, sono stati eseguiti su quattro linee cellulari di mesotelioma (HEK293, MSTO-211H, NCI-H28 e NCI-H2052) ed una linea cellulare di mesotelio sano utilizzata come controllo (HMC), tutte cresciute in atmosfera umidificata al 5% di CO₂. Ciascuna linea cellulare è stata trattata con un agente che antagonizza l'azione del mir-145 (mir-145 agonista). Successivi esperimenti hanno invece previsto la trasfezione delle cellule con un agente che mima l'azione del mir-145 (mir-145 mimic), insieme ad un vettore di espressione del gene OCT4. I test fenotipici eseguiti a seguito delle trasfezioni sono un saggio di vitalità cellulare; un saggio clonogenico, per valutare la formazione di colonie; test di migrazione per valutare la capacità migratoria delle cellule tumorali trattate; l'annessina V per testare l'attività apoptotica; ed infine l'analisi del ciclo cellulare con citofluorimetria a flusso. Tali prove sono state inoltre eseguite anche in combinazione con il pemetrexed, uno degli agenti chemioterapici usati in prima linea per i pazienti affetti da MPM. Infine, i test tumorigenici sono stati condotti in vivo, dopo iniezione di 3 milioni di cellule MSTO-211H in topi nudi di 5 settimane.

End point: Investigare se specifici microRNA possano consentire la distinzione tra mesotelioma maligno e lesioni mesoteliali benigne.

Risultati: Degli 887 micro-RNA umani analizzati, mir-145 è stato quello che ha mostrato il più alto livello di down-regolazione nell'MPM (indipendentemente dal tipo istologico), rispetto al mesotelio sano. Tale down-regolazione è stato dimostrato essere causata dalla iper-metilazione del promotore e suggerisce un suo potenziale ruolo come oncosoppressore.

Per questo, gli autori hanno ipotizzato che l'incremento forzato dei livelli di mir-145 può costituire una valida strategia per contrastare alcune delle caratteristiche maligne del MPM. A seguito della trasfezione con un agente agonista del mir-145, è stato osservato, sia con il test di vitalità cellulare che con quello clonogenico, una forte diminuzione della crescita cellulare; inoltre estremamente diminuite erano anche la migrazione e l'invasione delle cellule tumorali trasfettate con il micro-RNA in analisi. Per valutare se gli effetti del micro-RNA riscontrati in vitro fossero riproducibili anche in vivo, gli autori hanno utilizzato topi SCID in cui sono state iniettate le cellule MSTO-211H trasfettate sia con il mir-145, che con quello di controllo prima dell'iniezione. È stata osservata una significativa inibizione della crescita tumorale nei topi trapiantati con le cellule trasfettate con il mir-145 agonista. È stato inoltre dimostrato che la over-espressione del mir-145 porta le cellule di mesotelioma a senescenza. Come step successivo, gli autori hanno indagato quali prodotti genici mediano gli effetti biologici del mir-145. Analisi in silico hanno mostrato che il mir-145 presenta numerosi targets; tra questi, di rilievo è il gene OCT4, in quanto già ampiamente dimostrato che alti livelli di questo gene sono implicati nella resistenza al pemetrexed nelle cellule di MPM. La forzata espressione del mir-145 induce una down-espressione di OCT4. Questo ha fatto ipotizzare che bassi livelli endogeni del mir-145 correlino in vivo con un'aumentata espressione di OCT4. Questi dati sono poi stati confermati attraverso esperimenti di immuno-istochimica che hanno messo in rilievo l'elevata espressione di OCT4 nell'89% dei casi di MPM, aventi il mir-145 fortemente down-regolato. D'altro canto, l'espressione esogena "forzata" di OCT4 attenua in modo significativo l'effetto del mir-145 mimic sulla clonogenicità delle cellule trasfettate, nonché sulla senescenza. È stato inoltre visto che cellule di MPM trasfettate con mir-145 mimic e trattate con pemetrexed esprimevano bassi livelli di OCT4.

Discussione: La down-regolazione del mir-145 porta chiaramente a dei vantaggi pro-tumorigenici per le cellule di mesotelioma. Infatti, la proliferazione, la crescita clonale e la migrazione delle cellule di MPM sono significativamente ridotte a seguito della trasfezione con il mir-145 mimic. Tutto questo, dimostrato per la prima volta, mostra come un singolo micro-RNA può influire su molteplici pathways, agendo su caratteristiche chiave per una neoplasia. Tra queste, la transizione epiteliale-mesenchimale e la chemioresistenza sono tra le più importanti per lo sviluppo del mesotelioma. È stato visto che mir-145 presenta numerosi targets coinvolti nei meccanismi di cancerogenesi. Sebbene sia molto probabile che più meccanismi concorrano negli effetti anti-cancro, ottenibili con la sovra-espressione del mir-145, gli autori suggeriscono la down-regolazione di OCT4 come il principale. Infatti questa ristora parzialmente la clonogenicità delle cellule, mentre riduce il numero di cellule in senescenza. L'induzione di cellule chemioresistenti è l'effetto di cisplatino

e pemetrexed, che a lungo termine, limita la loro efficacia in vivo. La chemioresistenza è alimentata da citochine e fattori di crescita secreti dalle cellule di MPM in senescenza, in risposta alla chemioterapia. Tali cellule presentano livelli molto alti del gene OCT4 e del suo bersaglio ZEB1, geni fondamentali per la staminalità e la transizione epiteliale- mesenchimale. E' stato infatti dimostrato che il trattamento con pemetrexed induce l'espressione di OCT4, ed aumenta il numero di cellule positive per OCT4, le quali potrebbero costituire un meccanismo di progressione tumorale. Il trattamento con il mir-145 può, almeno in parte, contrastare questo fenomeno, data la sua capacità di regolare negativamente l'espressione OCT4 nei campioni trattati con pemetrexed. Una questione rimasta senza risposta in questo studio è capire se il mir-145 agisce da solo o in collaborazione con altri micro-RNA. Infatti nello screening iniziale è stato visto che l'espressione di altri 5 micro-RNA era in linea con quella del mir-145, suggerendo così la possibilità da parte di questi ultimi di agire su pathways convergenti e fondamentali per la transizione epiteliale-mesenchimale.

Conclusioni: *In conclusione, nel presente lavoro è stato discusso l'utilizzo del mir-145 per discriminare i tessuti di mesotelioma dalle lesioni mesoteliali benigne. Inoltre si sono fornite evidenze circa la possibile interazione tra il mir-145 ed il gene OCT4 nella trasformazione fenotipica delle cellule di MPM.*

Parole chiave: mesothelioma; OCT4; mir-145; mesothelial cysts; chemoresistance; senescence

Riferimento Bibliografico: Cioce M et al. Oncogene. 2013 Nov 21; doi: 10.1038/onc.2013.476.

CD74: Un nuovo fattore prognostico per pazienti con mesotelioma pleurico maligno.

A cura della Dott.ssa Elisa Barone

Razionale e obiettivi: La citochina proinfiammatoria MIF (Fattore inibitorio di migrazione) è rilasciata da diversi tipi cellulari ed è coinvolta in molte malattie infiammatorie e autoimmuni. Oltre ad avere un ruolo nell'infiammazione, molte evidenze mostrano che MIF ha un ruolo importante nel promuovere la tumorigenesi. Il fattore inibitorio della migrazione è over-espresso in diversi tumori maligni, come il cancro al seno, al colon e al pancreas, il melanoma, il glioblastoma multiforme e l'adenocarcinoma del polmone. MIF aumenta la crescita tumorale favorendo la proliferazione delle cellule tumorali e bloccando l'apoptosi; dopo il legame con CD74, esso attiva il pathway fosfoinositol-3-chinasi (PI3K/Akt). Recentemente è stato osservato che l'overespressione di MIF è associata al processo di transizione da epiteliale a mesenchimale (EMT) in cui le cellule perdono molecole chiave di adesione cellulare quali l'E-caderina acquisendo un'incontrollata motilità cellulare e un potenziale metastatico. MIF e il suo recettore CD74 sono stati proposti come target terapeutici ed in particolare MIF è stato proposto come fattore prognostico in diversi tipi di cancro ma non ancora nel mesotelioma pleurico maligno (MPM). L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare il valore prognostico di MIF nel MPM. A tal scopo è stata studiata l'espressione di MIF e di CD74 insieme alla calretinina in campioni di mesotelioma pleurico maligno, correlando i loro livelli di espressione con parametri clinici, in particolare con l'indice di sopravvivenza (OS).

Disegno dello studio: È stata valutata l'immunoreattività di MIF, CD74 e calretinina in 352 campioni tissutali di pazienti a cui era stato diagnosticato il mesotelioma pleurico maligno tra il 1975 e il 2004. La classificazione del sottotipo istologico è stata effettuata secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO 2004) da un esperto pneumologo; il sottotipo epitelioide era rappresentato dal 35% della coorte di pazienti dello studio, il sarcomatoide dal 13% mentre il bifasico dal 52%. Un'attenta valutazione istologica dei campioni ha condotto all'identificazione delle aree adatte alla costruzione del tissue microarray (TMA) dal quale sono state ricavate le sezioni di tessuti da sottoporre ad immunistochimica al fine di individuare l'espressione degli antigeni calretinina, MIF e CD74. Le sezioni di TMA sono state incubate con gli anticorpi primari anti-MIF, anti-calretinina e anti-CD74; successivamente la rivelazione per la calretinina è stata eseguita usando un anticorpo secondario biotinilato mentre per MIF e CD74 è stato utilizzato un anticorpo secondario coniugato alla perossidasi di rafano (horseradish peroxidase, HRP). L'analisi immunistochimica è stata condotta da due istopatologi che non erano a conoscenza dei dati clinici dei pazienti. Per ogni campione tumorale sono stati valutati da uno a quattro punti diversi. L'espressione proteica è stata valutata semiquantitativamente us-

ando il metodo dell'histoscore (HS). L'HS totale per ogni campione (somma dell'HS di quattro punti diversi) varia da 0 a 1200. I punteggi ottenuti sono stati sottoposti ad analisi statistica. Inoltre è stata effettuata un'analisi di quattro sottogruppi selezionati dalla coorte totale: nessuna espressione HS=0, livello d'espressione 0; bassa espressione $0 < HS \leq 400$, livello 1; espressione media $400 \leq HS \leq 800$, livello 2; alta espressione $800 \leq HS \leq 1200$, livello 3. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando le curve di Kaplan-Meier per la correlazione del tempo di sopravvivenza, oltre ad altri dati clinici di questi pazienti quali l'età, il sesso e il sottotipo istologico, con i livelli d'espressione di calretinina, MIF e CD74. L'analisi di regressione multipla è stata usata per valutare l'associazione tra la sopravvivenza e l'espressione di calretinina, MIF e CD74 considerando anche età e sesso dei pazienti.

End point: Valutare il ruolo prognostico di MIF e del suo recettore CD74 nel mesotelioma pleurico maligno attraverso l'analisi immunohistochimica su TMA associata a dati clinici quali età, sesso e sottotipo istologico.

Risultati: La calretinina è risultata espressa nel 77% dei pazienti della coorte studiata, in particolare il 46% è stato classificato come livello d'espressione 2 e 3 (medio-alto). MIF era espresso nel 95% dei campioni e il 66% apparteneva ai gruppi di classificazione 2 e 3. Per quanto riguarda CD74 il 98% dei campioni era positivo, di questi il 60% è stato classificato nei livelli d'espressione 2 e 3. L'espressione della calretinina è risultata dipendente dall'istotipo: tumori epitelioidei e bifasici hanno mostrato più alti livelli d'espressione rispetto ai sarcomatoidi. Mentre per quanto riguarda MIF e CD74 sono stati osservati livelli d'espressione simili in tutti i tipi istologici di mesotelioma (epitelioide, sarcomatoide, bifasico). Alti livelli d'espressione di calretinina e CD74, ma non quelli di MIF, sono stati positivamente associati ad una maggiore sopravvivenza; mentre la mancata espressione di calretinina e CD74 è risultata associata a una sopravvivenza significativamente inferiore. L'espressione delle tre proteine è stata valutata anche a livello stromale: l'espressione a questo livello era molto bassa o assente se confrontata all'espressione presente nel tessuto tumorale e non correla con la sopravvivenza dei pazienti. L'espressione di MIF nelle cellule stromali dei campioni tumorali era maggiore nei tumori epitelioidei e bifasici rispetto ai sarcomatoidi, mentre i livelli d'espressione delle altre due proteine erano indipendenti rispetto al tipo istologico. In studi precedenti gli stessi campioni erano stati saggiati per marcatori putativi di EMT quali periostina, podoplanina e PTEN; per valutare se la calretinina, CD74 e MIF erano associati a questi marcatori è stata effettuata un'analisi di correlazione. La maggior parte dei marcatori erano positivamente correlati l'uno all'altro eccetto che per la periostina che ha mostrato una correlazione negativa.

Discussione: Il complesso recettore/ligando CD74/MIF contribuisce alla carcinogenesi in diversi modi. In alcuni tumori (gastrico, epatocellulare, prostata, ovaio, seno, colon e carcinoma del polmone a piccole cellule) alti livelli di MIF e/o di CD74 correlano con una prognosi negativa. Al contrario,

nel carcinoma nasofaringeo, nel carcinoma a cellule squamose del collo e della testa e nel cancro al seno, pazienti con più alti livelli citoplasmatici di MIF hanno avuto una miglior prognosi. Dall'altro lato è stato osservato che la stimolazione esogena con MIF in linee cellulari di cancro al seno ha determinato un aumento della proliferazione cellulare e dell'invasione locale, suggerendo quindi che il contributo di MIF e di CD74 alla carcinogenesi sembra variare in base al tipo di cancro e allo stadio della malattia. Questo potrebbe essere spiegato dai differenti pathway attivati da questo complesso recettore/ligando. Il legame di MIF a CD74 può condurre ad un aumento della proliferazione cellulare, ad un decremento dell'apoptosi e ad un'aumento della migrazione cellulare quando il complesso attiva il pathway PI3K/Akt. Ma il complesso può attivare anche il pathway AMPK con decremento della proliferazione cellulare, della vitalità cellulare e del potenziale metastatico di cellule tumorali considerando inoltre che l'inattivazione di questo pathway contribuisce alla carcinogenesi nei focolai epatici nodulari. Peraltro una più bassa espressione di AMPK è risultata essere associata ad un fenotipo cellulare indifferenziato e ad una peggior prognosi. Al contrario pazienti con alti livelli d'espressione di AMPK hanno mostrato una miglior prognosi nel carcinoma all'ovaio e nel cancro del polmone a piccole cellule. Il contributo di ognuno di questi pathway potrebbe variare in base al diverso tipo cellulare e allo stato di differenziazione delle cellule. Studi recenti hanno dimostrato che l'attivazione del pathway AMPK mediata da MIF/CD74 inibisce la transizione epiteliale-mesenchimale e sopprime la proliferazione cellulare e la migrazione delle cellule tumorali. I dati di questo studio indicano che MIF e il suo recettore CD74 sono espressi nel MPM e che CD74 è un fattore prognostico indipendente positivo. Durante il processo di tumorigenesi del MPM, le cellule epiteliali maligne cambiano progressivamente il loro fenotipo in un fenotipo mesenchimale. Sulla base dei risultati ottenuti la tumorigenesi del MPM potrebbe essere caratterizzata dai seguenti passaggi: in un primo step l'espressione di calretinina, podoplanina e PTEN diminuisce, successivamente CD74 e MIF diminuiscono ed infine l'espressione di periostina aumenta. Questi geni, oltre ai marcatori utilizzati di routine per la diagnosi, potrebbero aiutare i patologi in una migliore caratterizzazione istologica dell'MPM e i clinici nell'identificazione di pazienti con prognosi peggiore.

Parole chiave: mesothelioma pleurico maligno; CD74; MIF; calretinina; prognosi; EMT; tissue microarray.

Riferimento Bibliografico: Otterstrom C et al. British Journal of cancer. 2014 Apr 15; 110(8):2040-6; doi: 10.1038/bjc.2014.117

Conclusioni: *Concludendo l'elevata espressione di CD74 è un fattore prognostico indipendente per prolungata sopravvivenza nei pazienti con mesotelioma.*

NEWSLETTER GRUPPO ITALIANO MESOTELIOMA (GIMe)

<http://www.gime.it/>

<https://www.facebook.com/pages/GIME-Mesotelioma-Luciano-Mutti/457987864331790?ref=nf>

Direttore: Prof. Luciano Mutti (Direttore del Dipartimento di Medicina Generale e del Laboratorio di Oncologia Clinica, Vercelli/ Ospedale di Borgosesia)

Coordinatrici: Dott.ssa Ombretta Melaiu (Università di Pisa) Dott.ssa Elisa Paolicchi (Università di Pisa)

Web editor: Lillo Mendola

Hanno contribuito a questo numero:

Dott.ssa Ombretta Melaiu (Università di Pisa) Dott.ssa Elisa Paolicchi (Università di Pisa) Dott.ssa Elisa Barone (Università di Pisa)

Supervisione Prof. Luciano Mutti (Direttore del Dipartimento di Medicina Generale e del Laboratorio di Oncologia Clinica, Vercelli/ Ospedale di Borgosesia)

Contatti: luciano.mutti@hotmail.it,
ombretta.melaiu@for.unipi.it
elisa.paolicchi@for.unipi.it

DISCLAIMER – Leggere attentamente

Gli autori e redattori della newsletter del Gruppo Italiano Mesotelioma sono Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Nulla su <http://www.gime.it/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti del GIMe, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. Il gruppo italiano mesotelioma, i suoi Soci od altre parti ad esso connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate.

Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "GIMe" senza precedente autorizzazione scritta del Gruppo Italiano Mesotelioma.

Sostieni il Gruppo Italiano Mesotelioma (GIMe)!

Il GIMe è un'associazione senza scopo di lucro, sostienilo con il tuo 5 per mille dell'IRPEF per destinare tali fondi a Borse di studio e di ricerca per giovani ricercatori.