

García Sánchez, Carmen María (1), Aguilera, Yolanda (1), Mellado-Damas, Nuria (1), Olmedo-Moreno, Laura (1), Panadero-Morón, Concepción (1), Capilla-González, Vivian(1,*)

(1)Departamento de Regeneración y Terapia Celular, Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER) - Universidad Pablo de Olavide -Universidad de Sevilla -CSIC, Sevilla, España

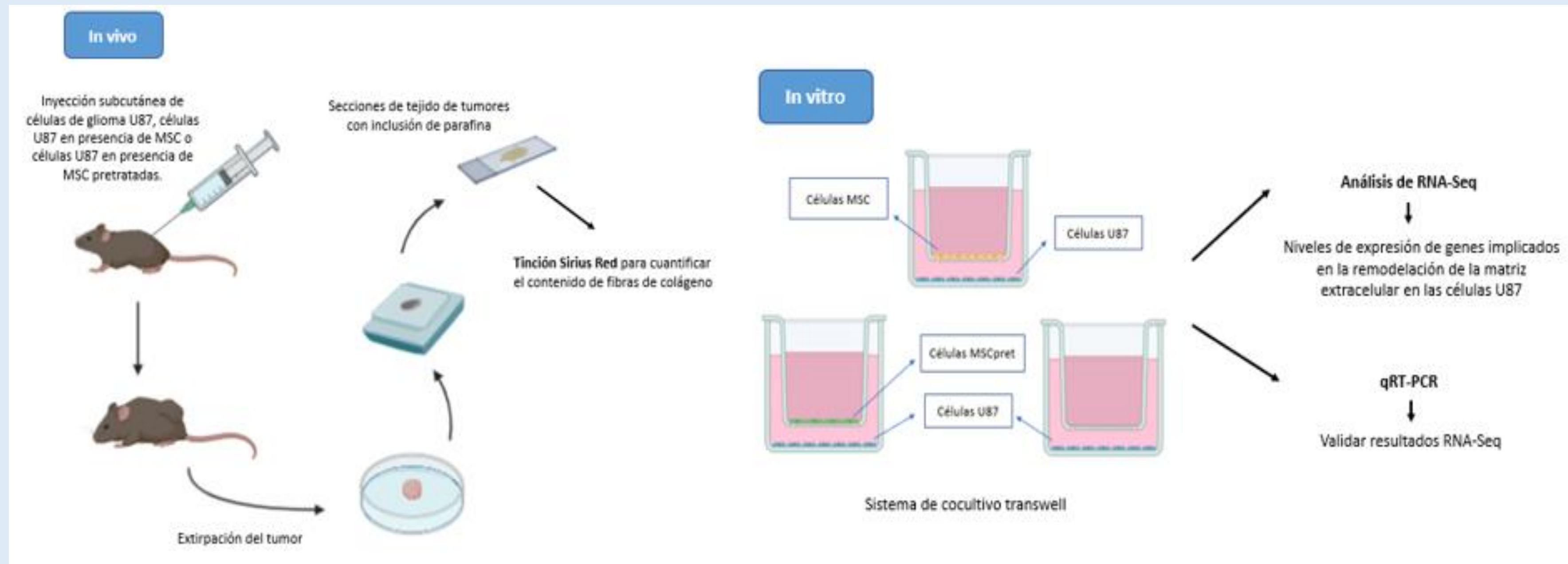
INTRODUCCIÓN

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral maligno más común que existe. Los pacientes que padecen esta neoplasia maligna tienen una tasa de supervivencia media de aproximadamente 12 meses. Los tratamientos actuales para GBM son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, pero estos tratamientos no ofrecen una solución definitiva. En este contexto, la terapia celular basada en células madre mesenquimales (MSC) ha surgido como una alternativa prometedora para mejorar la supervivencia de los pacientes.

OBJETIVO

El objetivo de nuestro estudio es investigar los mecanismos subyacentes por los cuales las MSC podrían ejercer efectos beneficiosos en el GBM, prestando especial atención a la remodelación de la matriz extracelular.

MÉTODOS



RESULTADOS

La cuantificación de la deposición de colágeno en tumores subcutáneos mostró una tendencia a disminuir en el grupo U87 + MSCpret. En el análisis de RNA-Seq, obtuvimos una lista de genes relacionados con la matriz extracelular con una expresión diferencial significativa (por ejemplo, Mmp28, Hyal1, Col24a1, Cemip, Eln). Los resultados de qRT-PCR mostraron una tendencia a reducir la expresión de genes relacionados con la remodelación de la matriz extracelular, como Mmp9, Mmp2, Timp1, Timp2 o Tgf- β , en el grupo U87 + MSCpret. Es de destacar que esta reducción en los niveles de expresión se volvió significativa para Timp1 ($p < 0,05$).

	Genes con expresión diferencial significativa								
U87+MSC vs U87+MSC pret	Hyal1	Mmp28	Col24A1	Spint1	Cemip	Col11A1	Eln	Papln	Elane
U87 vs U87+MSC	Col24A1	Col11A1	Cemip	Eln	Papln	Mmp28			
U87 vs U87+MSC pret	Elane	Spint1	Cemip	Eln	Hyal1	Mmp28			

Tabla 1. Lista de genes relacionados con la remodelación de la matriz extracelular que presentan un nivel de expresión diferencial significativo obtenida en el análisis de RNA-Seq.

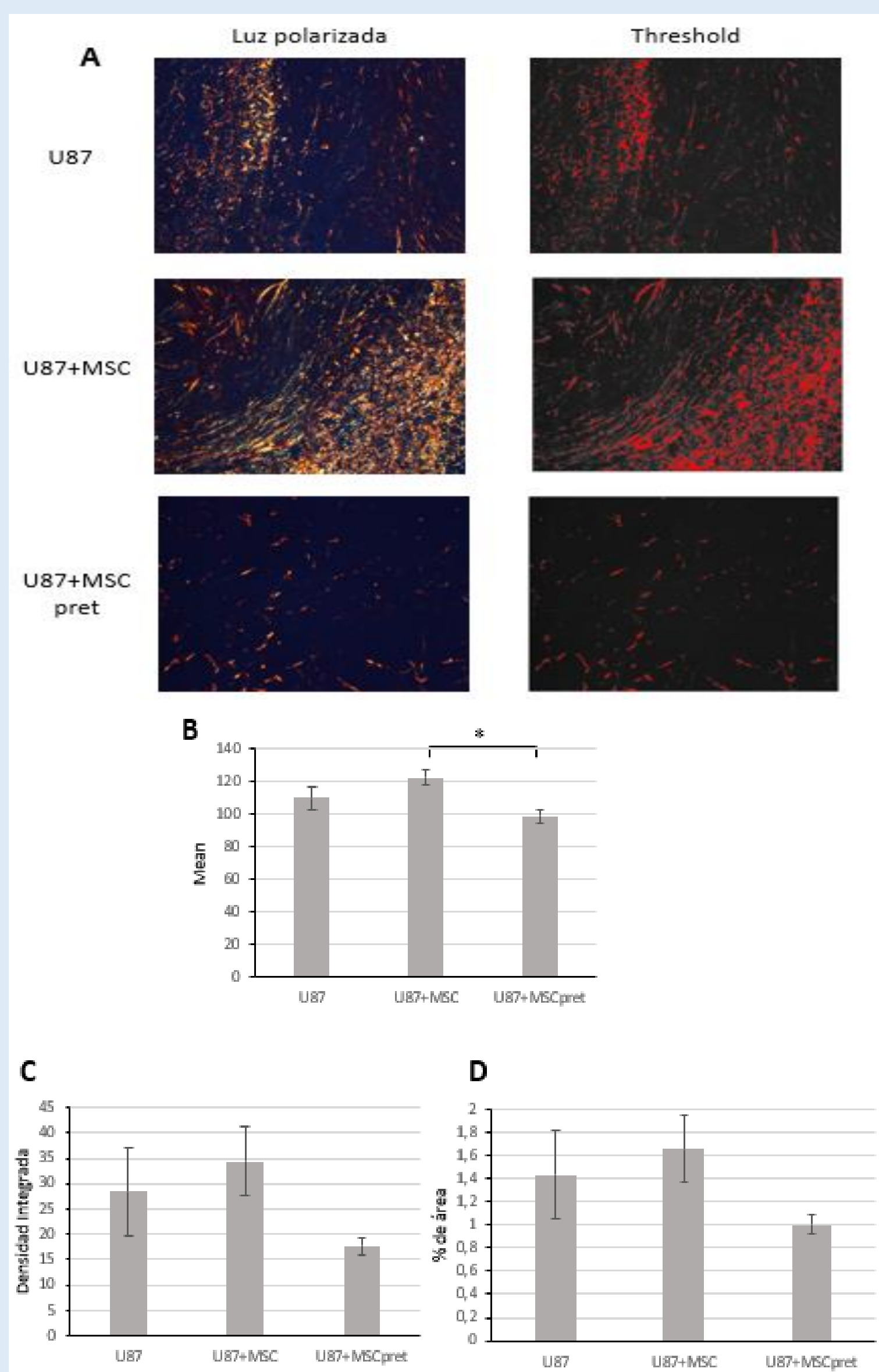


Figura 1. Fotografías representativas y cuantificación de la tinción Sirius Red de los cortes de tumor. (A) Imágenes de microscopía de luz polarizada y del Threshold representativas de la tinción de Sirius Red de los tres grupos de ratones estudiados. Se observó una tendencia a disminuir el cúmulo de colágeno en el grupo U87 + MSCpret. Cuantificación del contenido de colágeno por la tinción de Sirius Red basada en los parámetros Mean gray value (B), Integrated density o densidad integrada (C) y Area fraction o porcentaje de área de colágeno (D). Los datos corresponden a la media \pm SEM; $n = 5$ en cada grupo. Para la comparación se usó la prueba T; $p < 0,05$.

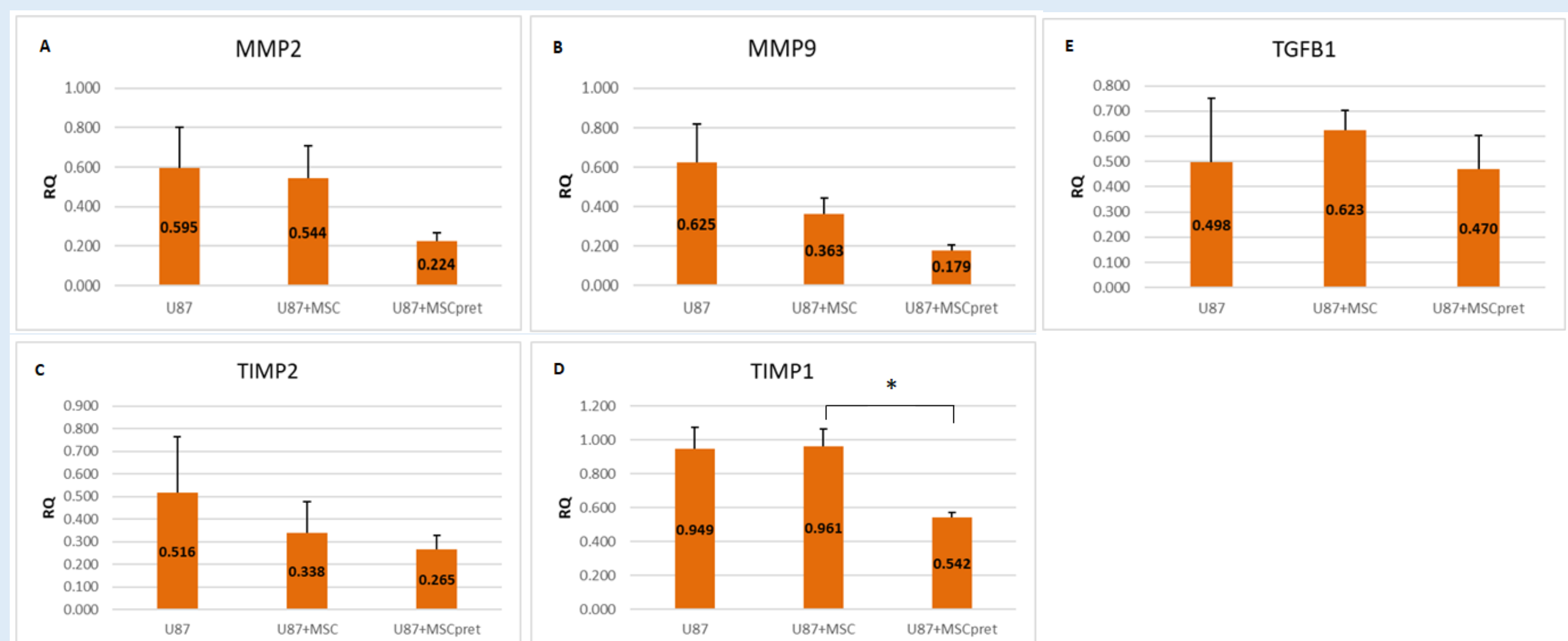


Figura 2. Representación gráfica del nivel expresión de genes específicos obtenido por qRT-PCR de cada grupo experimental. (A) Nivel de expresión del gen Mmp2, (B) Mmp9, (C) Timp1, (D) Timp2 y (E) Tgf- β . Se observó una tendencia a disminuir la expresión de los genes. Los datos corresponden a la media \pm SEM; $n = 3$. Para la comparación se usó la prueba T; $p < 0,05$.

CONCLUSIONES

Las MSC pretratadas previenen la acumulación de colágeno en el GMB utilizando modelos in vivo, que se asocia con tumores menos invasivos. In vitro, identificamos que la expresión de proteínas de la matriz extracelular tendía a disminuir en las células GBM cuando se cocultivaban con MSC pretratadas, lo que sugiere que estas células pueden reducir la tumorigénesis alterando la remodelación de la matriz extracelular.

REFERENCIAS

- Bryukhovetskiy I, Bryukhovetskiy A, Khotimchenko Y, Mischenko P. Novel cellular and post-genomic technologies in the treatment of glioblastoma multiforme (Review). *Oncol Rep.* 2016 Feb 1;35(2):639–48.
- Ho IAW, Toh HC, Ng WH, Teo YL, Guo CM, Hui KM, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells suppress human glioma growth through inhibition of angiogenesis. *Stem Cells.* 2013 Jan;31(1):146–55.
- Hatherell K, Couraud PO, Romero IA, Weksler B, Pilkington GJ. Development of a three-dimensional, all-human in vitro model of the blood-brain barrier using mono-, co-, and tri-cultivation Transwell models. *J Neurosci Methods.* 2011 Aug 15;199(2):223–9.