

Abstract 5

RUOLO DELLE CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI NEI PAZIENTI CON FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

Bonifazi M., Mei F., Gasparini S., Zuccatosta L., Costarelli G.*, Di Vincenzo M., Caffarini M., Refai M., Salati M., Mattioli--Belmonte M., Orciani M.

Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche ~ Ancona ~ Italy

introduzione:

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia cronica caratterizzata dall'attivazione dei fibroblasti, dall'accumulo di matrice extracellulare (ECM) e dall'infiammazione alveolare diffusa. È stato osservato che un microambiente patologico può influenzare le cellule circostanti, in particolare le cellule staminali mesenchimali (MSCs), che potrebbero essere in grado di sostenere l'infiammazione del microambiente ed influenzare le cellule circostanti. L'obiettivo di questo studio è quello di identificare il ruolo che le MSCs svolgono nell'onset e nel mantenimento dell'IPF, studiando l'influenza che queste hanno sul microambiente circostante.

metodi:

In questo studio monocentrico in vitro, il tessuto polmonare di quattro pazienti affetti da IPF e di quattro pazienti con parenchima polmonare sano (sottoposti a lobectomia per adenocarcinoma) sono stati utilizzati per effettuare colture cellulari. Le cellule derivate dai campioni IPF sono state denominate IPF-MSCs, mentre le altre sono servite come controlli (C-MSCs). Le MSCs sono state caratterizzate e confrontate in base all'espressione di molecole relative all'ECM, all'infiammazione e ad altre vie interdipendenti come l'ipossia e lo stress ossidativo. Successivamente, sono state co-coltivate tra di loro e con i fibroblasti polmonari normali (NHLF) per testare gli effetti del cross-talking cellulare. È stato inoltre indagato il ruolo delle cellule senescenti, caratterizzate da un arresto irreversibile del ciclo cellulare, ma allo stesso tempo metabolicamente attive. Queste cellule portano allo sviluppo di un profilo secretorio pro-infiammatorio dinamico che può influenzare la senescenza e la proliferazione delle cellule vicine.

risultati e conclusione:

I risultati hanno mostrato che il microambiente patologico modifica le caratteristiche delle MSCs: le IPF-MSCs, rispetto alle C-MSCs, esprimono livelli più elevati di molecole relative all'ECM, all'infiammazione, allo stress ossidativo e all'ipossia; in particolare, quando co-coltivate con C-MSCs e NHLF, le IPF-MSCs sono in grado di indurre un fenotipo patologico nei tipi cellulari circostanti. È stato dimostrato che le IPF-MSCs avevano un ritmo significativamente più lento di proliferazione rispetto alle C-MSCs; inoltre, le IPF-MSCs inducevano una minore proliferazione di NHLF dopo 72 ore di co-cultura. Per quanto riguarda l'aspetto di modulazione del microambiente, le IPF-MSCs presentano generalmente un'espressione e una secrezione di citochine infiammatorie significativamente più elevate rispetto alle C-MSCs e alle NHLF; le co-culture con IPF-MSCs sono state in grado di indurre un forte aumento della loro espressione/secrezione sia in C-MSCs che in NHLF. I risultati sopradescritti hanno mostrato la possibile influenza delle MSCs sul microambiente circostante e su quattro pathways: infiammazione, stress ossidativo, ipossia ed espressione di molecole della matrice extracellulare. Un ulteriore dato è la maggior espressione di geni legati alla senescenza nelle IPF-MSCs, a testimonianza del ruolo del microambiente. Le cellule senescenti potrebbero essere in grado

di influenzare le cellule circostanti attraverso il fenotipo secretivo associato alla senescenza (citochine proinfiammatorie, profibrotiche e rimodellanti lo stroma). In conclusione, nell'IPF il microambiente patologico influisce sulle MSCs che, a loro volta, possono modulare il comportamento di altri tipi cellulari favorendo la progressione dell'IPF.