



ARTÍCULO ORIGINAL

## Metaloproteinasa 11, potencial marcador y diana molecular en cáncer de próstata avanzado y resistente a la castración. Estudio en cultivo de fibroblastos peritumorales

J.M. Fernandez-Gomez<sup>a,\*</sup>, N. Eiro<sup>b</sup>, J.J. García-Rodríguez<sup>a</sup>, A. Quintás-Blanco<sup>a</sup>,  
C. Gonzalez-Ruiz de León<sup>a</sup>, M.L. Perez de Haro<sup>a</sup> y F. Vizoso-Piñero<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>b</sup> Investigadora, Unidad de Investigación, Fundación Hospital de Jove, Gijón, Asturias, España

<sup>c</sup> Jefe de la Unidad de Investigación, Fundación Hospital de Jove, Gijón, Asturias, España

Recibido el 1 de diciembre de 2016; aceptado el 12 de diciembre de 2016

### PALABRAS CLAVE

Metaloproteinasas;  
Cáncer de próstata;  
Cultivo celular;  
Estroma

### Resumen

**Objetivo:** Analizar el comportamiento de la metaloproteasa 11 (MMP11) en fibroblastos cultivados procedentes de tumores prostáticos humanos con diferentes características clínico-patológicas.

**Material y métodos:** Para este estudio se analizaron muestras de biopsias de próstata obtenidas por vía transrectal de tumores con diferentes características, tratados o no con privación androgénica (PA). Tras la optimización del método de cultivo, se aislaron y cultivaron los fibroblastos para realizar el estudio (PCR) del ARNm de MMP11.

**Resultados:** Se estudiaron finalmente 37 casos: 5 muestras de hiperplasia benigna de próstata, 14 casos con neoplasias localizadas (7 de alto riesgo según la clasificación de D'Amico), 5 con tumores con metástasis óseas y 13 tratados con PA, de los que 6 cumplían los requisitos para ser definidos como resistentes a la castración. En los tumores sin PA, la expresión de MMP11 fue significativamente mayor ( $p=0,001$ ) en los fibroblastos de tumores de grados más altos. Se encontró una correlación significativa ( $p=0,001$ ) entre PSA y expresión de MMP11 fibroblástica y un aumento significativo de la expresión de MMP11 en los tumores metastásicos. En los tumores con PA se objetivó una expresión significativamente mayor de MMP11 en pacientes resistentes a la castración que en los sensibles a esta ( $p=0,003$ ).

**Conclusión:** En tumores de próstata avanzados o en fases de mayor agresividad tumoral, la producción de MMP11 por los fibroblastos resulta significativamente mayor que en tumores no metastásicos o en fases de sensibilidad a la PA.

© 2016 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jmfergomez@gmail.com](mailto:jmfergomez@gmail.com) (J.M. Fernandez-Gomez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2016.12.001>

0210-4806/© 2016 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Metalloproteinases;  
Prostate cancer;  
Cell cultures;  
Stroma

## Metalloproteinase 11, potential marker and molecular target in advanced and castration-resistant prostate cancer. Culture study of peritumoral fibroblasts

### Abstract

**Objective:** To analyze the expression of metalloproteinase 11 (MMP11) in cultured fibroblasts obtained from human prostate tumors with different clinical and pathological characteristics.

**Material and methods:** For this study we analyzed samples of transrectal prostate biopsies from tumors with different characteristics, treated with or without androgen deprivation (AD). After optimization of the culture method, fibroblasts were isolated and cultured to perform the study (PCR) of MMP11 mRNA.

**Results:** Finally, 37 cases were studied: 5 samples of benign prostatic hyperplasia, 14 cases with localized neoplasms (7 high-risk according to the D'Amico classification), 5 with metastatic tumors (bone metastases), and 13 treated with AD therapy, of which 6 fulfilled the requirements to be defined as resistant to castration. In tumors without AD therapy, MMP11 expression was significantly higher ( $P = .001$ ) in fibroblasts of higher grade tumors. A significant ( $P = .001$ ) correlation was found between PSA and expression of MMP11 in fibroblasts and a significant increase of MMP11 expression in metastatic tumors. In tumors with AD therapy, a significantly greater expression of MMP11 was observed in resistant to castration patients than in those sensitive to castration ( $P = .003$ ).

**Conclusion:** In advanced prostate tumors or in stages of increased tumor aggressiveness, the production of MMP11 by fibroblasts is significantly greater than in non-metastatic tumors or in AD sensitive tumors.

© 2016 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

En las sociedades occidentales la neoplasia prostática es la más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en varones. La aparición del PSA produjo una disminución de la mortalidad por este tumor, pero la aplicación masiva y desordenada de políticas de cribado basadas en el PSA ha dado lugar a un importante sobrediagnóstico y sobretratamiento, dado que no es un marcador específico de cáncer ni permite una predicción del comportamiento de este tumor<sup>1,2</sup>. La heterogeneidad clínica e histopatológica y la diferente agresividad del cáncer de próstata hacen necesaria la identificación de marcadores que permitan definir, junto con factores clinicopatológicos u otros marcadores, la presencia de un tumor potencialmente letal, y una estrategia terapéutica y de seguimiento fiable.

El diagnóstico en la práctica diaria se realiza mediante la biopsia prostática, que va incorporando técnicas progresivamente más fiables de detección del foco tumoral<sup>3</sup>, lo que constituye una fuente de potenciales marcadores tisulares. Actualmente, el factor pronóstico tisular más importante es el grado de Gleason, si bien existe cierta variabilidad en su interpretación. Además, se han demostrado porcentajes de infragradación significativos al comparar la muestra de la biopsia con la pieza de prostatectomía, lo que se ha relacionado con un muestreo insuficiente de la glándula durante la biopsia<sup>4,5</sup>.

Tradicionalmente, la búsqueda de marcadores tisulares se ha centrado en las células tumorales generalmente epiteliales; sin embargo, en los últimos años se ha dado mayor importancia al papel del estroma peritumoral. Se reconoce una urgente necesidad de entender las diferencias entre el microambiente tumoral y el normal o benigno, y los factores implicados en la transición hacia un ambiente tumoral. En

este sentido, se ha publicado que el estroma reactivo y los miofibroblastos resultantes, similares a los descritos en el proceso de curación de las heridas, pueden tener un papel central en la carcinogénesis prostática<sup>6</sup>.

La degradación del colágeno estromal es un paso inicial de la invasividad neoplásica, cuyos principales efectores son las metaloproteinasas (MMP). La metaloproteinasas 11 (MMP11) o estromalisina 3 tiene como sustratos los colágenos tipo IV, V, IX y X, la laminina, la elastina, la fibronectina, la caseína y proteoglicanos. Durante la tumorigénesis, favorece la supervivencia de las células cancerosas en el microambiente del estroma por la disminución de la apoptosis y la necrosis<sup>7</sup>. Además, la sobreexpresión de la MMP11 se ha asociado con una mayor agresividad tumoral y un pronóstico desfavorable en el cáncer de mama<sup>8-11</sup>. Se ha encontrado expresada frecuentemente en los fibroblastos estromales que rodean a las células epiteliales malignas, lo que evidencia una promoción de la tumorigénesis de una manera paracrina, asociándose además con un perfil de expresión elevado de moléculas relacionadas con el proceso inflamatorio y con un peor pronóstico en el cáncer de mama<sup>12</sup>. Además, se ha demostrado una sobreexpresión de MMP11 en áreas que rodean a diversos tumores de mal pronóstico en diversas localizaciones, como en cáncer de esófago, colorrectal, oral, cutáneo, tiroideo, ovárico, etc. Recientemente, empleando técnicas inmunohistoquímicas se ha relacionado una mayor expresión estromal de MMP11 con un aumento de la recidiva bioquímica tras prostatectomía radical<sup>13</sup>.

Los modelos de cultivo celular *in vitro* de muestras obtenidas de tumores humanos son esenciales para definir los mecanismos de iniciación y desarrollo del cáncer, y, de esta manera, poder establecer estrategias diagnósticas y predictivas, así como regímenes terapéuticos específicos<sup>14</sup>.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8769234>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8769234>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)