

Titolo: "Il recettore β dell'acido retinoico modula il meccanosensing e l'invasione nelle cellule tumorali del pancreas tramite la catena leggera della miosina 2 - Retinoic acid receptor β modulates mechanosensing and invasion in pancreatic cancer cells via myosin light chain 2"

Codice: RET016

Autore: Mantellan et al.

Data: 2023

Rivista: *Oncogenesis* **12**, 23

Argomento: retinoidi

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41389-023-00467-1>

URL: <https://www.nature.com/articles/s41389-023-00467-1>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2024/03/01/ret016-mantellan-et-al-2023/>

Parole chiave: adenocarcinoma pancreas, retinoidi, ATRA, microambiente, contrattilità, meccanobiologia, invasività, metastasi

Tumore: tumore al pancreas

Traduzione: Tradotte le sezioni "Riassunto", "Introduzione" e "Discussione" in modo totale e fedele.

La sezione "Materiali e Metodi" non è stata tradotta. La sezione "Risultati" è stata tradotta ma con semplificazioni.

Punti di interesse: Nell'ultimo decennio, l'interazione biomeccanica tra la cellula tumorale e il microambiente tumorale ha guadagnato interesse come fattore che guida l'insorgenza e la progressione del cancro. L'adenocarcinoma pancreatico duttale (PDAC) è caratterizzato da un microambiente tumorale altamente rigido e fibrotico. Questo stroma aberrante è popolato da cellule stellate pancreatiche attivate (PSC), che rimodellano la matrice extracellulare (ECM) in un microambiente permissivo al cancro che promuove la transizione epitelio-mesenchimale, guida la migrazione delle cellule tumorali, aumenta la secrezione di metalloproteinasi della matrice, promuove la chemioresistenza. La sua rigidità è correlata al potenziale metastatico e alla risposta al trattamento. I recettori dell'acido retinoico RAR- α , RAR- β e RAR- γ sono i tre membri della sottofamiglia dei recettori nucleari dell'acido retinoico (RAR), che svolgono un'ampia varietà di ruoli nello sviluppo embrionale, nella morfogenesi e nella proliferazione. I RAR legano i loro corrispondenti nucleari, i recettori dei retinoidi X (RXR), per formare fattori di trascrizione eterodimerici che legano siti specifici su i geni bersaglio noti come elementi di risposta dell'acido retinoico (RARE). I dimeri RAR/RXR vengono attivati dal legame dei retinoidi, che innesca l'attivazione trascrizionale o la repressione dei geni bersaglio. Dei tre membri della famiglia, RAR- α è espresso in modo ubiquitario, mentre RAR- β e RAR- γ sono tessuto-specifici. È interessante notare che l'espressione di RAR- β viene persa o sottoregolata in una varietà di carcinomi, tra cui il cancro al seno, al polmone, al fegato e al pancreas. Questa disregolazione nell'espressione di RAR- β spesso accompagna le fasi iniziali del cancro e può essere concomitante con il suo sviluppo. I retinoidi sono stati esplorati come trattamento per il cancro in diversi contesti. Il trattamento con acido retinoico riduce la proliferazione e la crescita del tumore in una varietà di tumori, tra cui il

cancro del polmone, della mammella, del cavo orale e della pelle e l'acido retinoico all-trans (ATRA) è attualmente utilizzato come trattamento per la leucemia promielocitica acuta (APL). Sebbene il suo effetto antiproliferativo sia ben caratterizzato, questo gruppo di ricercatori ha recentemente dimostrato che l'attivazione di RAR- β tramite ATRA può regolare l'attività meccanica dei fibroblasti associati al cancro (CAF). Questi risultati posizionano RAR- β come un attore importante nella meccanobiologia del cancro e un bersaglio attraente per la terapia del cancro. In questo lavoro è studiato il meccanismo attraverso il quale RAR- β modula l'attività meccanica delle cellule tumorali.

È stato dimostrato che:

- 1) l'espressione di RAR- β è sottoregolata nei tessuti PDAC, una perdita correlata allo stadio del tumore ed è concomitante con un aumento dell'espressione della catena leggera della miosina 2 (MLC-2).
- 2) esiste una autoregolazione positiva di RAR- β , ovvero un aumento dell'espressione di RAR- β dopo il trattamento con retinoidi. L'espressione di RAR- β può essere ripristinata tramite l'attivazione di RAR- β .
- 3) L'attivazione di RAR- β sottoregola trascrizionalmente MLC-2, il componente regolatore principale del meccanismo contrattile dell'actomiosina. Riducendo l'espressione di MLC-2 l'acido retinoico tramite RAR- β diminuisce l'attività meccanica delle cellule PDAC, inclusa la generazione di forza di trazione e il meccanosensing, riduce la rigidità delle cellule tumorali andando a compromettere la loro capacità di invadere attraverso la membrana basale. Il trattamento con retinoidi diminuisce il potenziale invasivo delle cellule PDAC, indicando un suo potenziale ruolo nella prevenzione delle metastasi.

Meccanosensing: la capacità di percepire uno stimolo meccanico da parte delle cellule

Meccano-trasduzione: la capacità delle cellule di trasformare un segnale meccanico in una risposta biochimica

Stroma tumorale: microambiente tumorale, è l'ambiente cellulare e extracellulare attorno al quale si sviluppa un tumore. Comprende vasi sanguigni, matrice extracellulare, cellule immunitarie e connettivali come i fibroblasti.

Matrice extracellulare: la matrice in cui si trovano le cellule, è la componente non cellulare di un tessuto. Consiste di varie macromolecole come collagene, enzimi, glicoproteine, vescicole extracellulari etc. Costituisce un supporto strutturale e biochimico alle cellule.

Miosina: termine usato per indicare un gruppo di molecole coinvolte nella genesi della forza di trazione e del meccanismo contrattile insieme a filamenti di actina.

Traduzione articolo

Riassunto

L'adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC) è la forma più comune e letale di cancro del pancreas, caratterizzata da rimodellamento stromale, elevata rigidità della matrice e alto tasso metastatico. I retinoidi, composti derivati dalla vitamina A, hanno una storia di uso clinico nel cancro per i loro effetti antiproliferativi e di differenziazione e più recentemente sono stati esplorati come terapie anti-stromali nel PDAC per la loro capacità di indurre quiescenza meccanica nei fibroblasti associati al cancro. Qui, dimostriamo che il recettore β dell'acido retinoico (RAR- β) reprime trascrizionalmente l'espressione della catena leggera della miosina 2 (MLC-2) nelle cellule di cancro del pancreas. Essendo un componente regolatorio chiave del meccanismo contrattile della actomiosina, la sottoregolazione di MLC-2 determina una diminuzione della rigidità del citoscheletro e della generazione di forza di

trazione, una risposta ridotta agli stimoli meccanici tramite meccanosensing e una ridotta capacità di invasione attraverso la membrana basale. Questo lavoro evidenzia il potenziale dei retinoidi nel colpire i fattori meccanici del cancro al pancreas.

Introduzione

L'adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC), la forma più comune (90%) di cancro al pancreas [1], è un tumore maligno altamente aggressivo, essendo la terza causa principale di morte correlata al cancro negli Stati Uniti [2] e la settima a livello mondiale [3]. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni rimane basso (~10%) a causa della rapida progressione della malattia, del suo potenziale metastatico e della difficile diagnosi [2]. Questa prognosi infausta e l'inefficacia dei trattamenti classici richiedono nuove strategie terapeutiche per affrontare il peso del cancro al pancreas. Nell'ultimo decennio, l'interazione biomeccanica tra la cellula tumorale e il microambiente tumorale ha guadagnato interesse come fattore che guida l'insorgenza e la progressione del cancro [4]. Da un punto di vista biomeccanico, il PDAC è caratterizzato da un microambiente tumorale altamente rigido e fibrotico. Questo stroma aberrante, ricco di collagene, è popolato da cellule stellate pancreatiche attivate (PSC), che rimodellano la matrice extracellulare (ECM) in un microambiente permissivo al cancro [5, 6]. Questo microambiente, a sua volta, promuove la transizione epitelio-mesenchimale [7, 8], guida la migrazione delle cellule tumorali [9,10,11], aumenta la secrezione di metalloproteinasi della matrice [12,13,14], promuove la chemioresistenza [15], e la sua rigidità è correlata al potenziale metastatico e alla risposta al trattamento [7, 16]. La diafonia (o dialogo) bidirezionale tra le cellule tumorali e le cellule pancreatiche stellate attivate mantiene il microambiente tumorale, sostiene l'attivazione delle cellule pancreatiche stellate stesse e guida la malignità delle cellule tumorali [17].

I recettori dell'acido retinoico RAR- α , RAR- β e RAR- γ sono i tre membri della sottofamiglia dei recettori nucleari dell'acido retinoico (RAR), che svolgono un'ampia varietà di ruoli nello sviluppo embrionale, nella morfogenesi e nella proliferazione [18]. I RAR legano i loro partner di trascrizione, i recettori dei retinoidi X (RXR), per formare fattori di trascrizione eterodimerici che legano siti specifici su geni bersaglio noti come elementi di risposta dell'acido retinoico (RARE) [19]. I dimeri RAR/RXR vengono attivati dal legame dei retinoidi, le forme attive della vitamina A, che innescano l'attivazione trascrizionale o la repressione dei geni bersaglio. Dei tre membri della famiglia, RAR- α è espresso in modo ubiquitario, mentre RAR- β e RAR- γ sono tessuto-specifici [20]. È interessante notare che l'espressione di RAR- β viene persa o sottoregolata in una varietà di carcinomi, tra cui il cancro al seno [21, 22], al polmone [23, 24], al fegato [25] e al pancreas [26, 27], tra gli altri. Questa disregolazione nell'espressione di RAR- β spesso accompagna le fasi iniziali del cancro e può essere concomitante con il suo sviluppo [28].

I retinoidi sono stati esplorati come trattamento per il cancro in diversi contesti. Il trattamento con acido retinoico riduce la proliferazione e la crescita del tumore in una varietà di tumori, tra cui il cancro del polmone, della mammella, del cavo orale e della pelle [22, 29, 30], e l'acido retinoico all-trans (ATRA) è attualmente utilizzato come trattamento per la leucemia promielocitica acuta (APL) [31]. La segnalazione dei retinoidi sottoregola anche i geni dipendenti dal fattore di risposta del siero (SRF) [32], che includono diverse proteine citoscheletriche [33], il fattore di crescita del tessuto connettivo [34] e diversi microRNA [35]. Sebbene il suo effetto antiproliferativo sia ben caratterizzato, il nostro gruppo ha recentemente dimostrato che l'attivazione di RAR- β tramite ATRA può regolare l'attività meccanica dei fibroblasti associati al cancro (CAF) [11, 25]. Questi risultati posizionano RAR- β come un attore importante nella meccanobiologia del cancro e un bersaglio attraente per la terapia del cancro. Tuttavia, il meccanismo attraverso il quale RAR- β modula l'attività meccanica delle cellule tumorali rimane inesplorato.

Qui, indaghiamo il meccanismo di mecano-regolazione da parte dei retinoidi nelle cellule tumorali

del pancreas. Innanzitutto, dimostriamo che l'espressione di RAR- β è sottoregolata nei tessuti PDAC, una perdita correlata allo stadio del tumore ed è concomitante con un aumento dell'espressione della catena leggera della miosina 2 (MLC-2), ma può essere ripristinata tramite l'attivazione di RAR- β . Abbiamo esplorato ulteriormente questo meccanismo e scoperto che l'attivazione di RAR- β sottoregola trascrizionalmente MLC-2, il componente regolatore principale del meccanismo contrattile dell'actomiosina. Utilizzando tecniche specifiche e microscopia a forza atomica, dimostriamo che la repressione di MLC-2 dipendente da RAR- β diminuisce l'attività meccanica delle cellule PDAC, inclusa la generazione di forza di trazione e il meccanosensing, riduce la rigidità delle cellule tumorali e compromette la loro capacità di invadere attraverso la membrana basale. Insieme, i nostri risultati gettano nuova luce sul potenziale dei retinoidi come farmaci meccanomodulanti nel cancro del pancreas.

Risultati

1) L'espressione di RAR- β è ridotta nell'adenocarcinoma duttale pancreatico

È stato ipotizzato che il recettore β dell'acido retinoico (RAR- β) agisca come un soppressore del tumore [38, 39]. La sua perdita è associata a una prognosi sfavorevole nel cancro del colon-retto [40] e la sua espressione è disregolata o soppressa in diversi tipi di cancro tra cui il cancro del polmone, della cervice e della mammella [20]. Qui, abbiamo analizzato l'espressione di RAR- β nell'adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC) e nei microarray di tessuti sani (TMA). I tessuti sani mostravano un'elevata espressione di RAR- β , ma questa espressione era significativamente ridotta nei tessuti PDAC e adiacenti al PDAC, con una riduzione del $\sim 70\%$ nell'espressione tra tessuto sano e PDAC. Allo stesso modo, abbiamo osservato una correlazione tra la perdita dell'espressione di RAR- β e lo stadio del tumore. Insieme, questi risultati suggeriscono che la perdita dell'espressione di RAR- β è associata alla progressione del PDAC e allo sviluppo del fenotipo maligno, in linea con i rapporti precedenti [38, 41].

L'autoregolazione positiva di RAR- β , ovvero un aumento dell'espressione di RAR- β dopo il trattamento con retinoidi, è stata precedentemente segnalata nell'uomo, nei topi e nei ratti [42, 43, 44, 45]. Qui, abbiamo ipotizzato che il trattamento con retinoidi potrebbe ripristinare la segnalazione RAR- β nelle cellule tumorali del pancreas. A tal fine, abbiamo trattato le cellule di una linea cellulare maligna del PDAC, con l'agonista selettivo RAR- β . I risultati indicano che l'autoregolazione di RAR- β da parte dei retinoidi può ripristinare la segnalazione dei retinoidi nelle cellule PDAC.

2) RAR- β regola la trascrizione della catena leggera della miosina MLC-2

Quando attivato dai retinoidi, RAR- β nel nucleo forma un complesso di trascrizione eterodimerico (RAR- β /RXR). Questo complesso di trascrizione regola l'espressione dei geni bersaglio legandosi a specifiche sequenze chiamate elementi di risposta dell'acido retinoico (RARE). I retinoidi hanno un effetto pleiotropico su una varietà di programmi cellulari, dalla proliferazione e metabolismo dei lipidi [46] alla regolazione del sistema immunitario [47] o del citoscheletro [32]. Il nostro gruppo ha precedentemente studiato l'effetto dell'ATRA come meccanomodulatore nei fibroblasti associati al cancro [11, 25].

La catena leggera della miosina MLC-2 è un componente regolatore fondamentale del meccanismo dell'actomiosina. La fosforilazione di MLC-2 modula la generazione di forza da parte della miosina II non muscolare, l'apparato contrattile primario nelle cellule tumorali, ed è quindi associata alla regolazione della migrazione, dell'invasione e del meccanosensing delle cellule tumorali. MLC-2 è sovraregolato in diversi tipi di cancro, tra cui il melanoma [48], il carcinoma epatocellulare [25], il carcinoma esofageo a cellule squamose [49] e il PDAC [50], rendendolo un'importante prognosi e un bersaglio terapeutico nella biomeccanica del cancro [51]. L'analisi del sito di legame del fattore di trascrizione ha identificato presunti RARE su più isoforme MLC-2. L'analisi dell'espressione di

MLC-2 nel cancro PDAC ha confermato un aumento di 2,5 volte dell'espressione di MLC-2 nel PDAC.

I risultati di questo studio indicano che i retinoidi sottoregolano trascrizionalmente l'espressione di MLC-2 tramite RAR- β , quindi indicano un meccanismo di meccanomodulazione dipendente dall'acido retinoico tramite RAR- β .

3) L'attivazione di RAR- β inibisce la generazione della forza di trazione, la rigidità del citoscheletro e il meccanosensing, cioè la capacità di risposta delle cellule a stimoli di tipo meccanico. MLC-2 è un regolatore fondamentale dell'organizzazione e della contrattilità dell'actomiosina, che governa la capacità della cellula di generare forze e di interagire meccanicamente con il proprio microambiente. Un meccanismo dinamico e funzionale dell'actomiosina è fondamentale affinché le cellule tumorali possano migrare e invadere altri tessuti, rispondere a segnali meccanici e rimodellare il loro microambiente. Sulla base della precedente scoperta che RAR- β sottoregola trascrizionalmente la catena leggera della miosina MLC-2, abbiamo deciso di valutare l'effetto dell'attivazione di RAR- β sull'attività meccanica delle cellule PDAC, inclusi contrattilità, meccanosensing e rigidità citoscheletrica.

Con opportune tecniche è stato studiato l'effetto di RAR- β sulla generazione della forza di trazione dimostrando che l'attivazione di RAR- β diminuisce la contrattilità cellulare attraverso la sottoregolazione di MLC-2, in linea con il ruolo di quest'ultimo come regolatore della contrattilità dell'actomiosina.

La rigidità citoscheletrica è un altro indicatore dell'attività biomeccanica che dipende dalla regolazione del citoscheletro dell'actomiosina. La capacità di riorganizzare dinamicamente il citoscheletro in risposta al cambiamento del microambiente è fondamentale nella migrazione delle cellule tumorali ed è correlata al potenziale invasivo [54]. Abbiamo analizzato la rigidità del citoscheletro dimostrando che l'attivazione di RAR- β provoca una riduzione, dipendente da MLC-2, della rigidità corticale.

Il meccanosensing è la capacità delle cellule di percepire e rispondere a segnali meccanici. Come la generazione della forza di trazione, il meccanosensing necessita di un meccanismo di actomiosina intatto che possa riorganizzarsi dinamicamente in risposta agli stimoli meccanici. I segnali meccanici, inclusa la rigidità del substrato, svolgono un ruolo importante nel dirigere la migrazione e l'invasione delle cellule tumorali e sono quindi una delle forze trainanti della progressione del cancro al pancreas. Qui abbiamo valutato l'effetto della segnalazione RAR- β sul meccanosensing e i risultati sono indicativi di una stretta correlazione tra segnalazione di RAR- β e meccanosensing. Quest'ultimo è compromesso in caso di presenza e attività di RAR- β , mentre il blocco di questo recettore ripristina la capacità di percepire gli stimoli da parte delle cellule di linee tumorale di PDAC, in funzione della trascrizione della catena leggera della miosina.

4) L'attivazione di RAR- β ostacola l'invasione delle cellule tumorali di tessuti

Il primo passo nel viaggio metastatico è la rottura della membrana basale (BM), un complesso doppio strato proteico simile a un foglio che fornisce l'ancoraggio alla superficie basale delle cellule epiteliali e promuove la polarità apico-basale. Il processo di transizione epitelio-mesenchimale che accompagna la progressione del cancro è caratterizzato da una perdita di polarità cellulare, da giunzioni cellula-cellula e da un aumento della mobilità cellulare. Recentemente abbiamo riportato che la membrana basale del PDAC differisce nella struttura e nella composizione da quella del pancreas sano [53], determinando un'interazione meccanica anormale tra le cellule tumorali e la membrana basale che promuove la rottura della membrana basale o la trasmigrazione.

La capacità di violare la barriera iniziale posta dalla membrana basale consente alle cellule tumorali di invadere i tessuti vicini ed è quindi un indicatore chiave di malignità e un bersaglio terapeutico critico nella prevenzione delle metastasi. Studiando l'effetto dell'attivazione di RAR- β sulla

capacità invasiva delle cellule tumorali attraverso la regolazione dell'attività di RAR- β , e quindi attraverso la sovraregolazione o sottoregolazione di MLC_2 abbiamo dimostrato cambiamenti, in positivo o in negativo rispettivamente, del potenziale invasivo in linee cellulare di cancro al pancreas.

Discussione

I retinoidi, le forme attive della vitamina A, sono una famiglia di composti con effetti pleiotropici sulle cellule, che agiscono attraverso i fattori di trascrizione attivati dal ligando, appartenenti alla famiglia dei recettori dell'acido retinoico (RAR). La perdita dell'espressione di RAR, in particolare di RAR- β , è associata a una varietà di tumori [29, 38], che ne hanno spinto l'uso nel trattamento del cancro, in particolare per la leucemia promielocitica acuta (APL) [31]. Qui, riportiamo che l'espressione di RAR- β è ridotta nell'adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC) e la sua sottoregolazione (minor espressione) è correlata allo stadio del tumore, indicando RAR- β come un bersaglio interessante nel PDAC.

È stato precedentemente dimostrato che i retinoidi inibiscono la crescita cellulare e inducono l'apoptosi in diverse linee cellulari PDAC da soli o in combinazione con gemcitabina [55,56,57]. Qui abbiamo scoperto che, quando attivato dai retinoidi, RAR- β sottoregola l'espressione di MLC-2, modulando a sua volta la contrattilità dell'actomiosina, la formazione di fibre da stress e la rigidità corticale. La generazione di forza da parte dell'actomiosina governa la capacità delle cellule di agire come un mecano-sensore del loro substrato ed è un fattore chiave nella migrazione mesenchimale e ameboidale nel cancro [58] (Fig. 5). Questi risultati posizionano RAR- β come regolatore della biomeccanica del cancro, basandosi sul suo ruolo precedentemente stabilito come inibitore della crescita cellulare e un attraente bersaglio terapeutico nel cancro.

Nonostante il potenziale dei retinoidi come farmaci antitumorali, la loro applicazione clinica è stata limitata dalla chemioresistenza del tumore. La resistenza ai retinoidi è stata osservata in alcune linee cellulari PDAC, così come in altri tipi di cancro, e potrebbe essere associata a una carenza della proteina cellulare legante l'acido retinoico 2 (CRABP2) [55, 59], che è coinvolta nella trasporto intracellulare dell'acido retinoico [60,61,62]. La perdita dell'espressione di RAR- β è stata proposta anche come meccanismo di chemioresistenza, che è spesso attribuito a cambiamenti epigenetici (metilazione) nel promotore di RAR- β , che portano al suo silenziamento [55, 59]. In questo contesto, l'autoregolazione positiva mediante la segnalazione RAR- β che abbiamo osservato nelle cellule PDAC potrebbe essere essenziale per il successo dei retinoidi aumentando la sensibilità del PDAC al trattamento. Sono necessari ulteriori studi in futuro per investigare i meccanismi di trasporto e la biodisponibilità dei retinoidi al fine di progettare strategie terapeutiche efficaci.

Ancora più importante, nonostante gli sforzi di ricerca, i marcatori predittivi di resistenza e risposta ai retinoidi rimangono sfuggenti. Ciò è particolarmente importante alla luce dei potenziali effetti avversi del trattamento con retinoidi. Ad esempio, l'isoforma RAR- β 4 è stata associata al carcinoma esofageo [63], mentre il paralogo RAR- γ promuove la tumorigenesi nel PDAC ed è associato a una prognosi sfavorevole [64], indicando la necessità di strategie terapeutiche che sono altamente specifici. Inoltre, è stato scoperto che diverse proteine di trasporto dell'acido retinoico sono correlate con l'aumento della motilità e dell'invasione delle cellule del cancro del pancreas, tra cui CRABP2 [65] e FABP5 [62], mentre CRABP1 è correlato con una prognosi peggiore nel cancro al seno [66]. Questi risultati evidenziano la necessità di una libreria completa di marcatori predittivi della risposta dei retinoidi al fine di sviluppare strategie accurate di stratificazione dei pazienti. Negli ultimi anni, è stato messo a fuoco il ruolo dei segnali meccanici, come la rigidità dei tessuti, nella progressione del cancro [4, 67]. I fibroblasti associati al cancro (CAF), come le cellule pancreatiche stellate (PSC), sviluppano e mantengono il microambiente aberrante che guida la progressione del PDAC, caratterizzato da un'eccessiva deposizione, rimodellamento e rigidità della matrice extracellulare (ECM). Le terapie antistromali che mirano a ridurre la matrice extracellulare

del tumore, tuttavia, si sono rivelate inefficaci, provocando in alcuni casi tumori più aggressivi [68, 69]. Il ruolo dello stroma nella progressione del tumore è complesso e cambia lungo l'evoluzione spaziotemporale del cancro, spingendo allo sviluppo di nuove terapie che modulano o riprogrammano la diafonia tra cellule tumorali e fibroblasti associati al cancro [70,71,72]. Il nostro gruppo e altri hanno precedentemente dimostrato che i retinoidi possono riprogrammare meccanicamente le cellule pancreatiche stellate (PSC) per inibire il rimodellamento della matrice [11, 73,74,75, 76]. Il trattamento con retinoidi potrebbe quindi agire in sinergia per modulare l'attività meccanica sia delle cellule tumorali che dei fibroblasti associati al cancro (CAF), mirando direttamente all'interazione meccanica tra le cellule tumorali e il loro microambiente.

Qui abbiamo osservato che il trattamento con retinoidi diminuisce il potenziale invasivo delle cellule PDAC, indicando un potenziale ruolo nella prevenzione delle metastasi. La formazione di metastasi è un processo complesso a più fasi che coinvolge la migrazione delle cellule tumorali, l'intravasazione e la colonizzazione di tessuti distanti, che si basano sulla rapida riorganizzazione dell'actomiosina [77]. La contrattilità cellulare regola anche la secrezione delle metalloproteinasi della matrice [12], necessarie per rimodellare la matrice extracellulare. Inoltre, i retinoidi possono regolare l'attività meccanica delle cellule stellate epatiche, il che può ostacolare lo sviluppo della nicchia premetastatica nel fegato, il sito metastatico primario per il PDAC [25, 78]. Questi risultati suggeriscono che prendere di mira l'asse RAR- β /MLC-2 potrebbe essere una strategia convincente per compromettere le metastasi del cancro e posiziona questo percorso come un attore importante nelle terapie volte a modulare meccanicamente il tumore e il suo microambiente. Saranno necessari studi futuri utilizzando modelli animali per chiarire gli effetti sistemici dei retinoidi e per comprendere l'interazione tra i loro effetti meccanomodulatori e antiproliferativi.