

INVASIONE TUMORALE E METASTASI

DIFFERENZE TRA TUMORI BENIGNI E MALIGNI

TUMORI BENIGNI

Ben differenziati
(simili tessuto di origine)

Crescita lenta,
(figure mitotiche rare)

Non invasivi (gen.incapsulati)

Non metastatizzanti

TUMORI MALIGNI

Diversi gradi differenziamento
→ Anaplasia

Crescita veloce ma irregolare,
(figure mitotiche numerose e
anomale)

Localmente invasivi, infiltrano
tessuto normale

Metastatizzanti

CHE COS'E' LA METASTASI?

Meta = cambio
stasis = stato

Processo per cui una cellula tumorale:

1. Invade i tessuti circostanti e lascia il tumore primario
2. Si localizza in un organo distante
3. Si divide senza controllo all'interno di tale organo

METASTASI

- Impianti tumorali discontinui rispetto al tumore primario
- Indicano inequivocabilmente la **malignita'** di un tumore
- In circa il 30% dei tumori solidi sono presenti già alla diagnosi
- Riducono fortemente le possibilità di guarigione

LA DISSEMINAZIONE DEI TUMORI

**Il 90% delle morti per cancro
è dovuta alle metastasi**

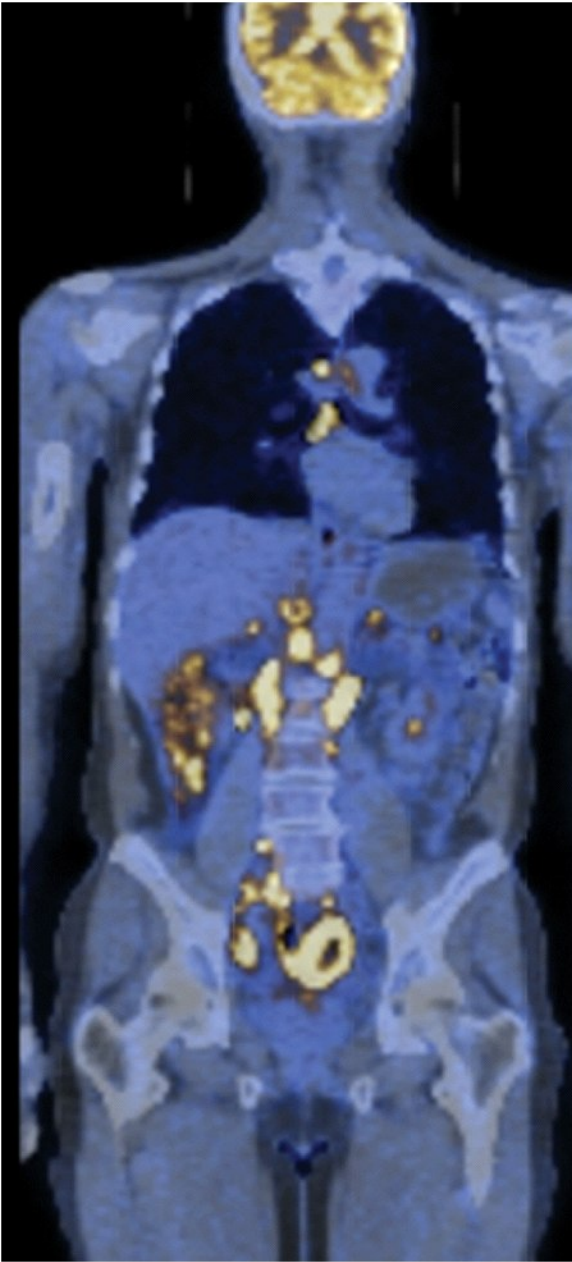


Figure 14.1 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

VIE DI DISSEMINAZIONE

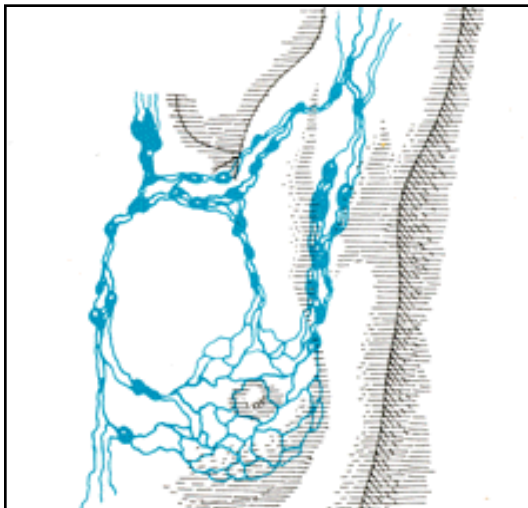
1. IMPIANTO DIRETTO IN UNA CAVITÀ DEL CORPO

Penetrazione di un “campo aperto” naturale
(Cavità peritoneale, pleurica, pericardica...)
Es. Carcinomi dell'ovaio

2. DISSEMINAZIONE PER VIA LINFATICA

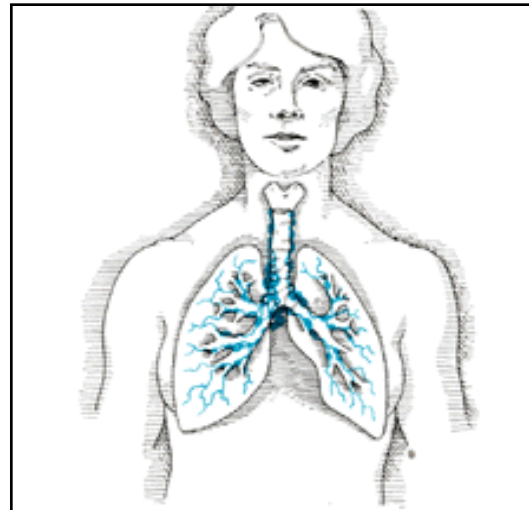
Via più comune per la disseminazione iniziale dei carcinomi

Carcinoma mammella



Linfonodi
Ascellari
toracici

Carcinoma polmone



Linfonodi
Tracheobronchiali
Peri-ilari
Mediastinici

Il coinvolgimento linfonodale segue la naturale via di drenaggio linfatico

VIE DI DISSEMINAZIONE

3. DISSEMINAZIONE PER VIA EMATICA

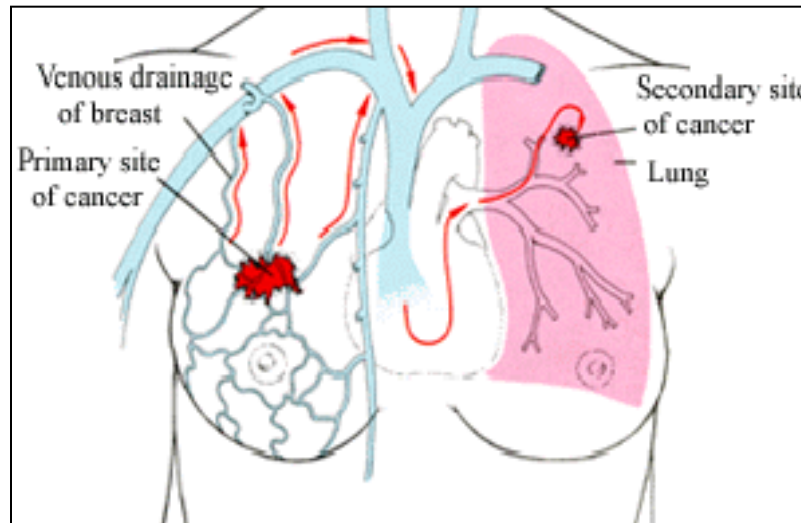
Via più comune per la disseminazione iniziale dei sarcomi

Le cellule neoplastiche sono trasportate nelle vene dal sangue che drena il sito primario di neoplasia

Sangue di area portale



Fegato



Sangue vene cave



Polmoni

LA CASCATA METASTATICA

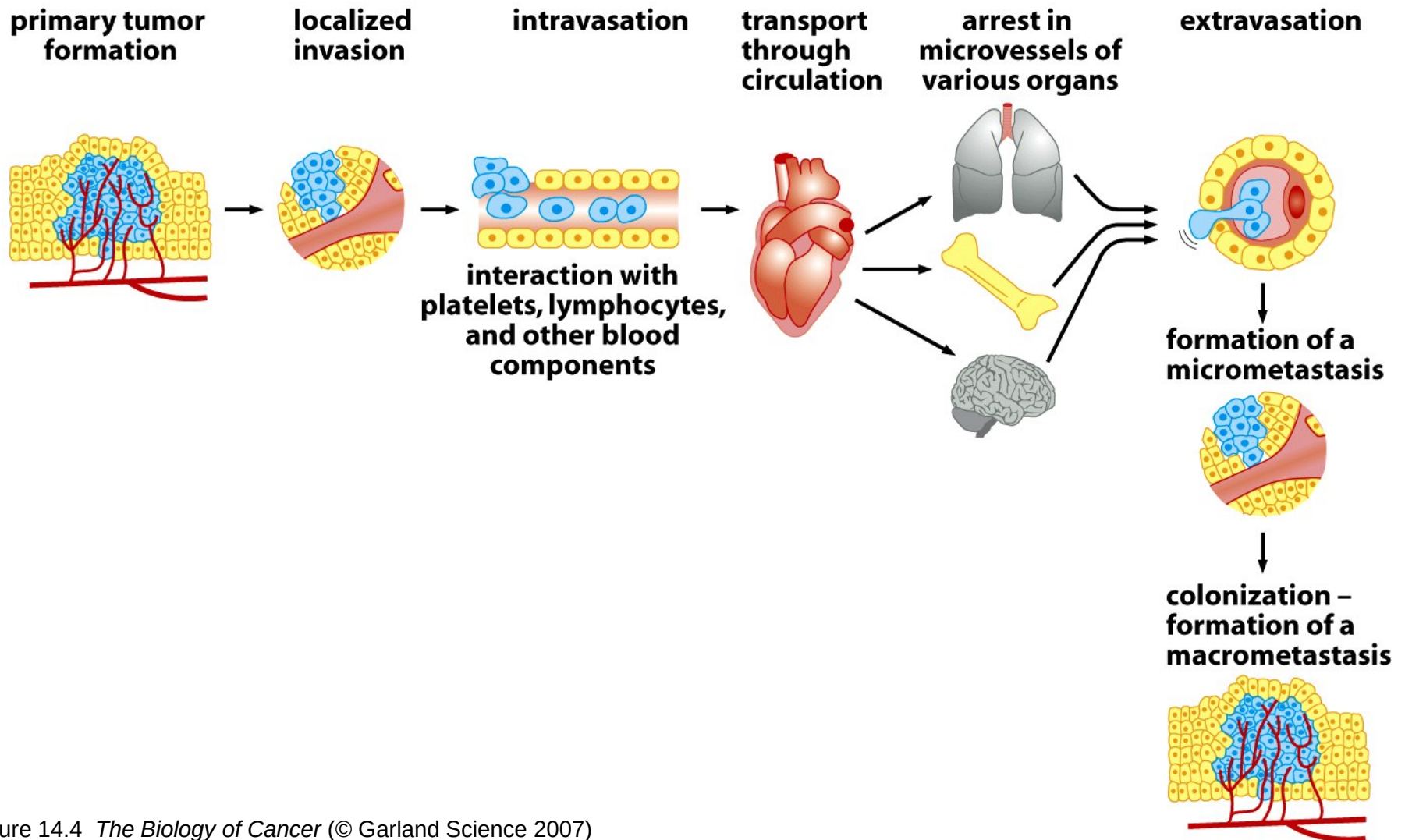


Figure 14.4 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

INVASIONE TUMORALE

Migrazione attiva di cellule tumorali dal tessuto di origine nei tessuti adiacenti

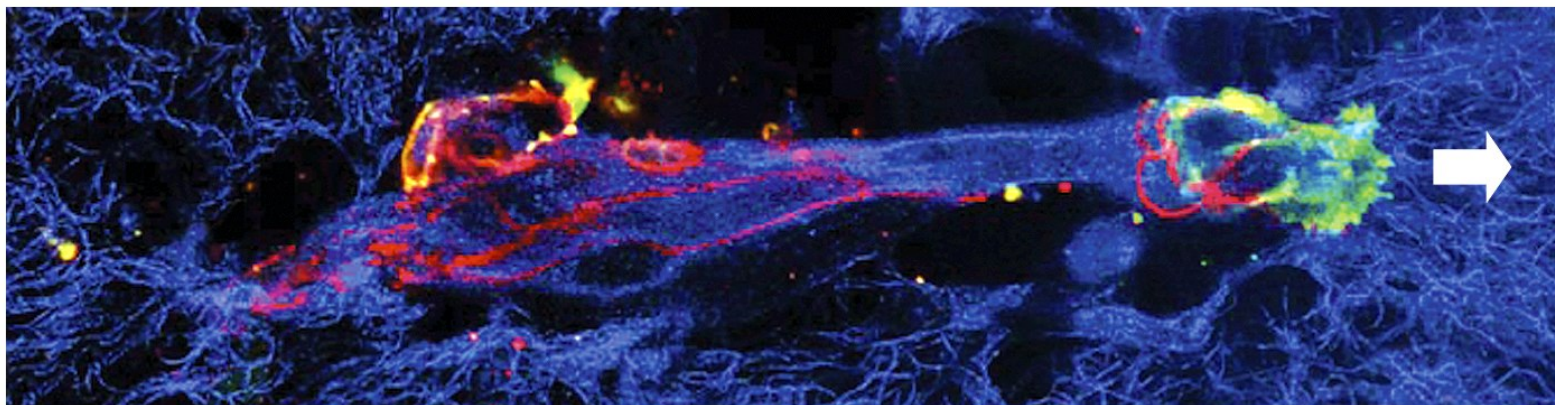
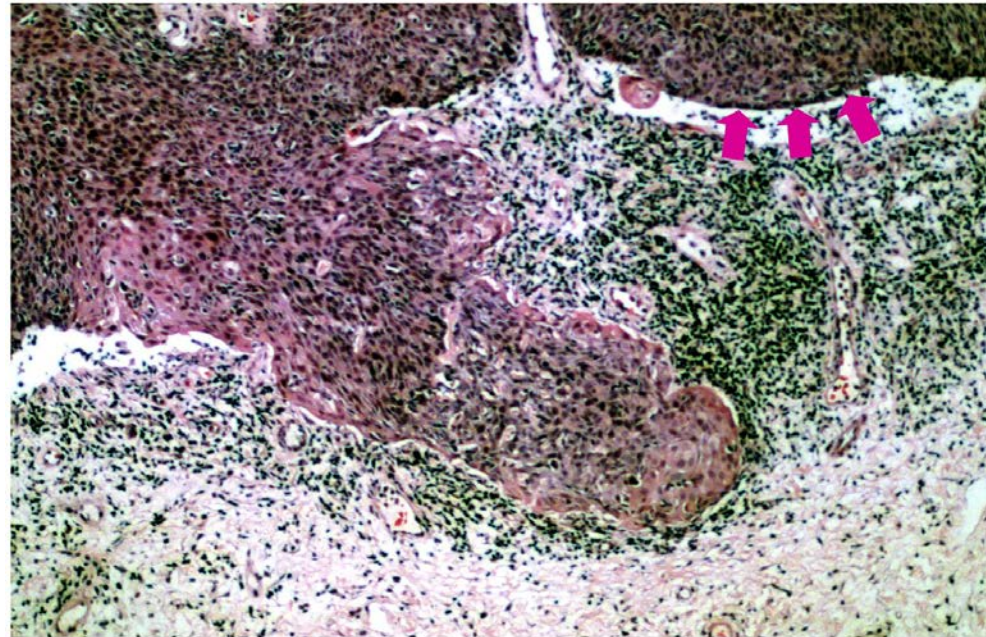
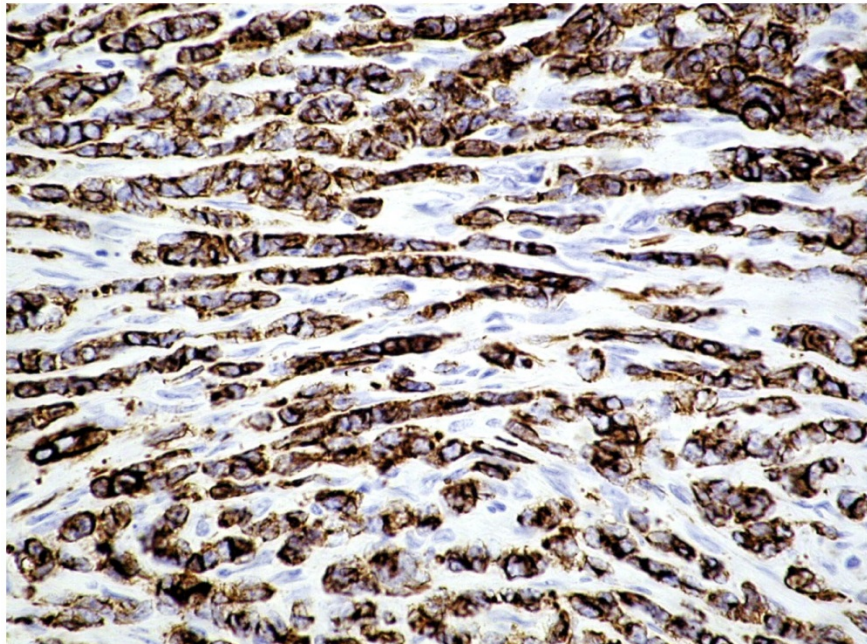
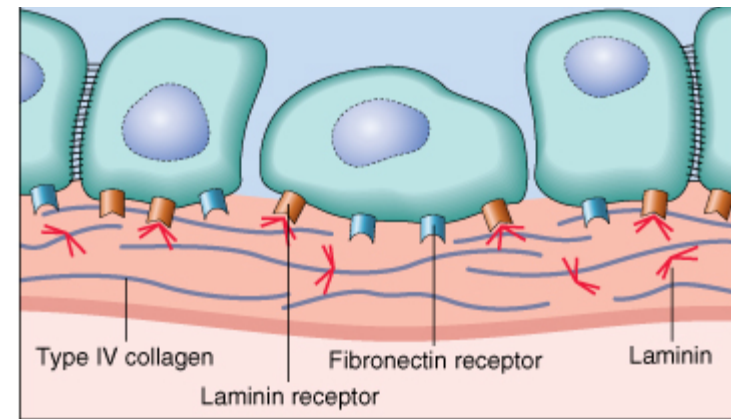
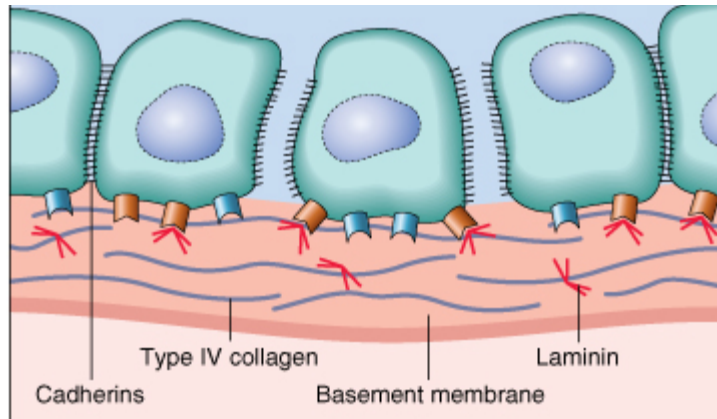


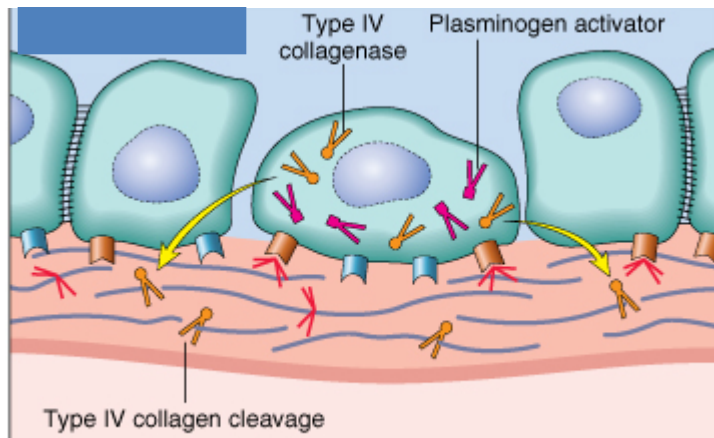
Figure 14.5a *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

INVASIONE: 4 STADI

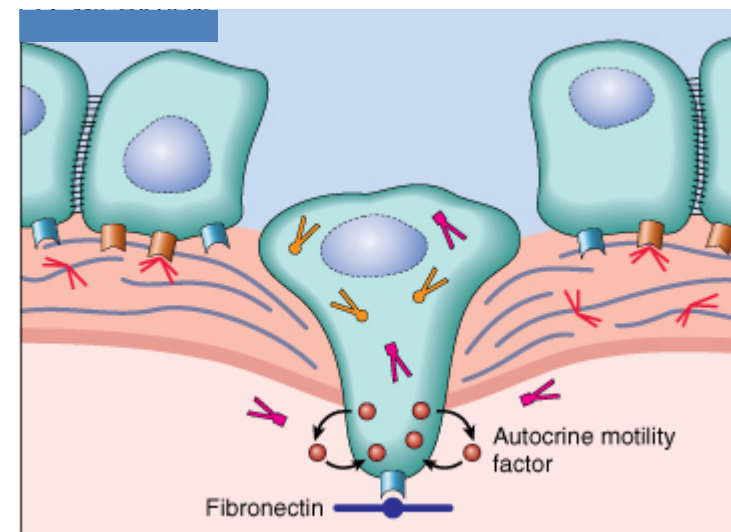
1. Perdita delle giunzioni intercellulari 2. Attacco alle componenti della matrice



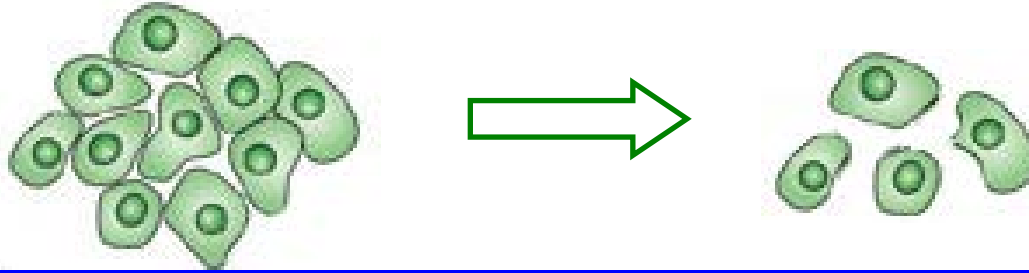
3. Degradazione della ECM



4. Migrazione

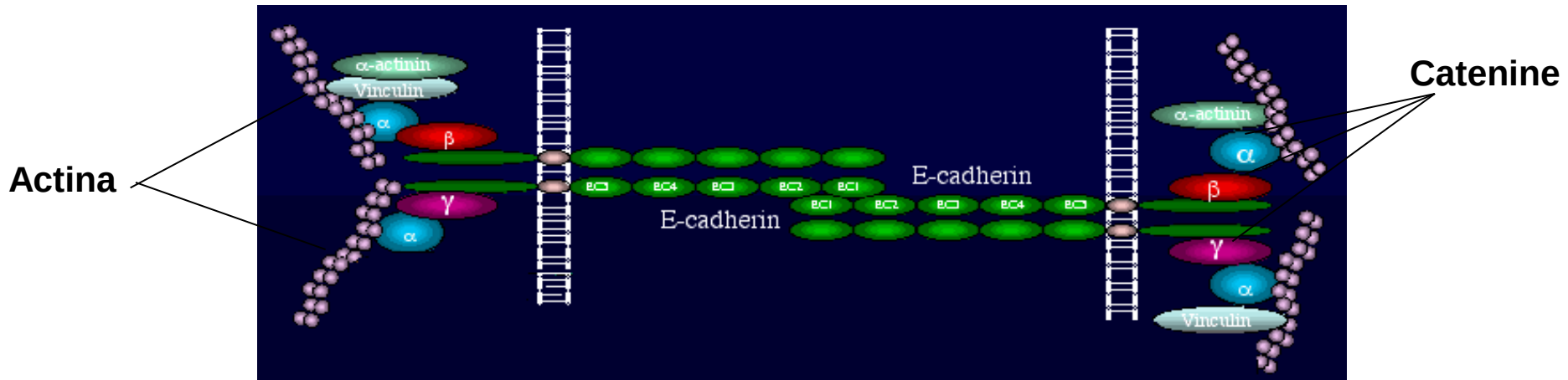


1° STADIO: DISTACCO DELLE CELLULE INVASIVE DALLA MASSA TUMORALE



CADERINE

- Glicoproteine transmembrana che mediano adesione intercellulare
- Caderine E mediano adesione omotipica di cellule epiteliali
- Segnalano tramite catenine che le ancorano al citoscheletro
- Ridotta espressione o espressione di forme mutate in tumori epiteliali: mammella, colon, prostata, stomaco, fegato, esofago, cute, rene, polmone
- Un allele mutato di CDH1 risulta nel cancro gastrico familiare



IL CAMBIO DI ESPRESSIONE DI CADERINA REGOLA L'INVASIVITA' TUMORALE

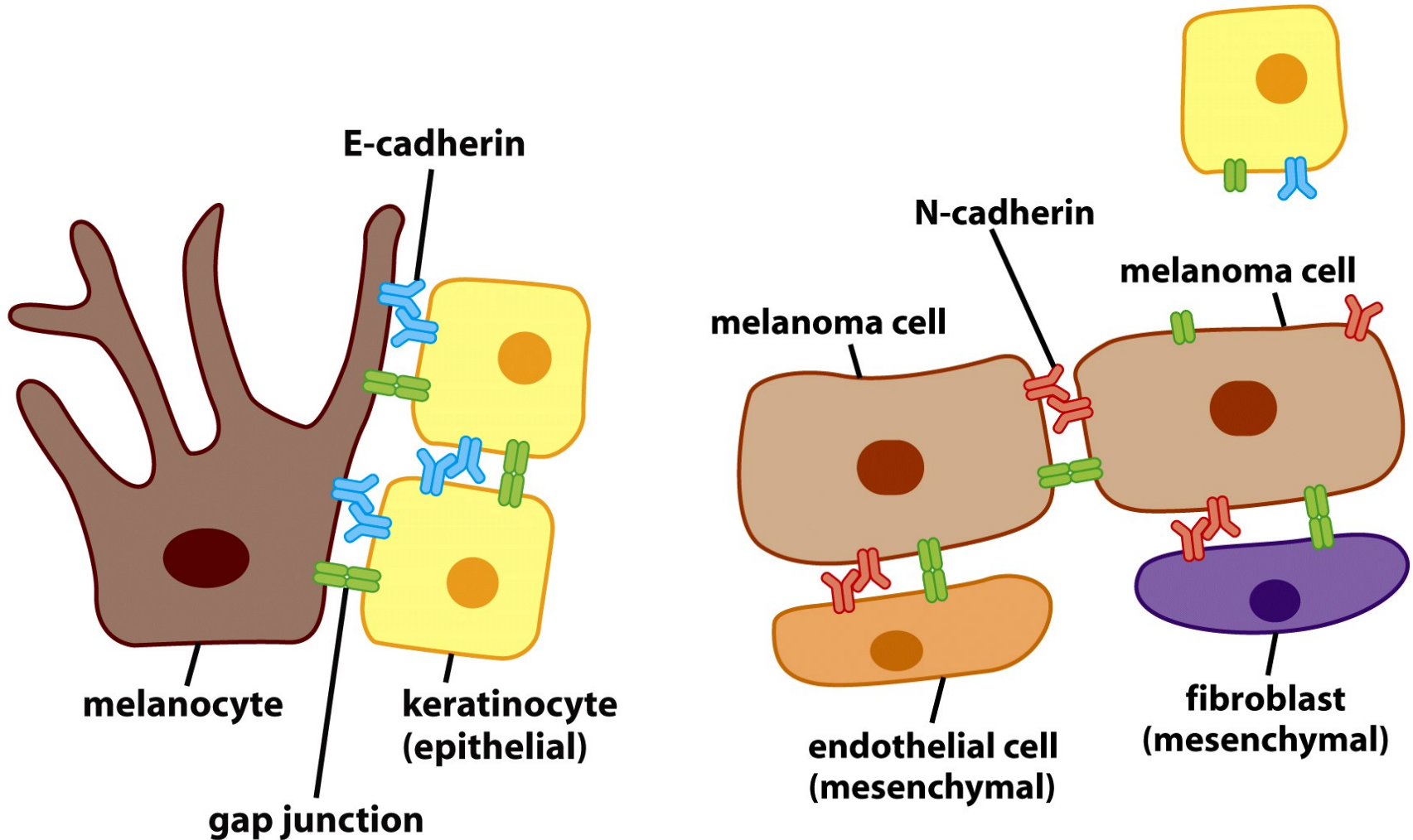
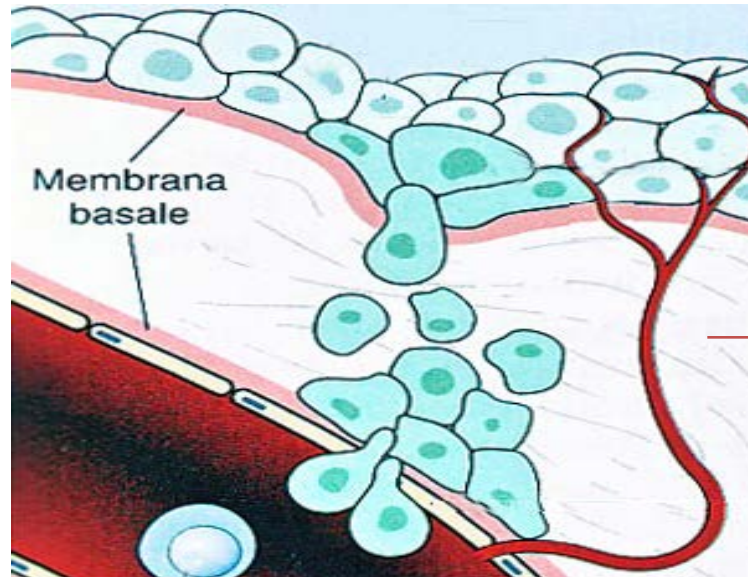


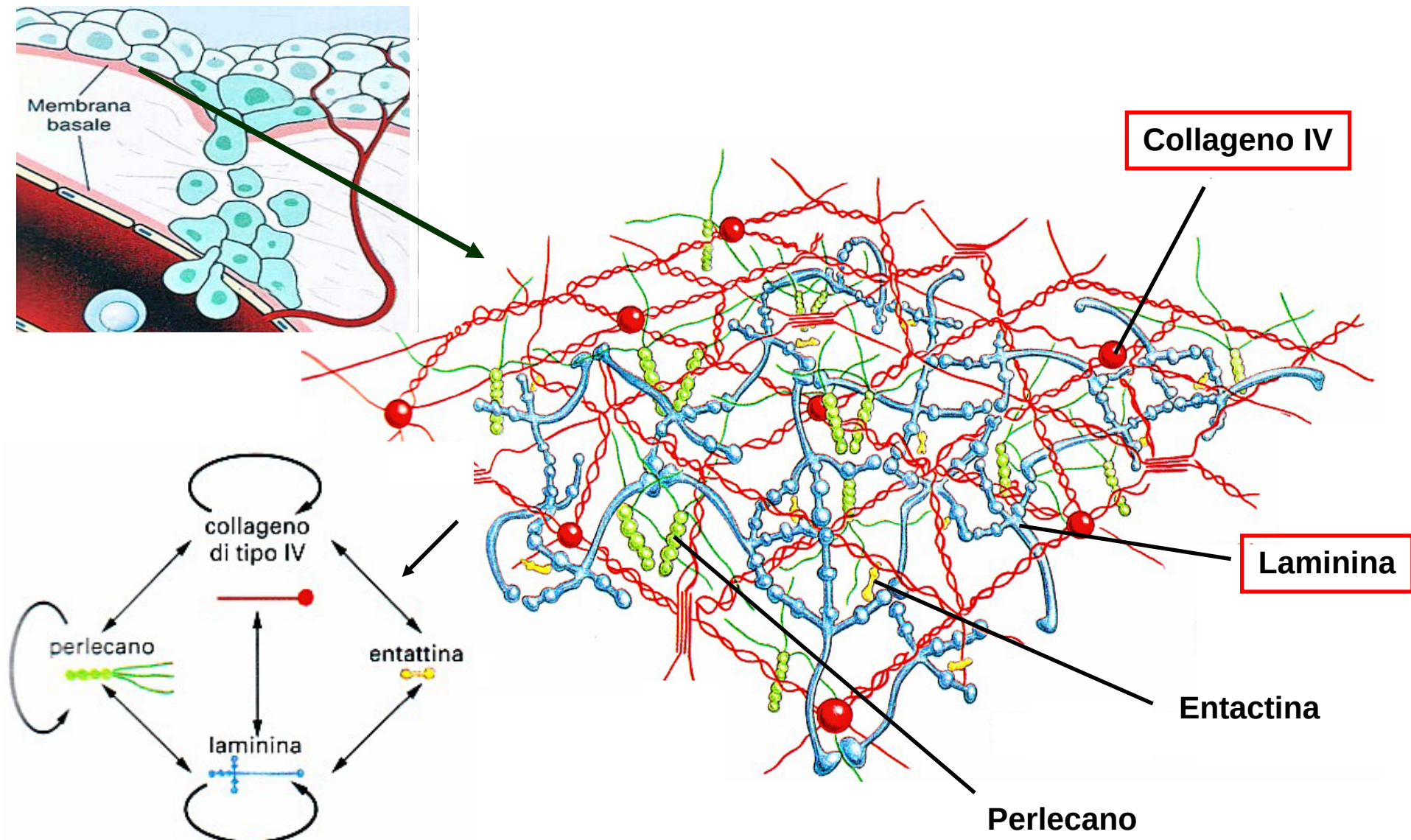
Figure 14.16a *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

2° STADIO: ADESIONE ALLA MATRICE EXTRACELLULARE

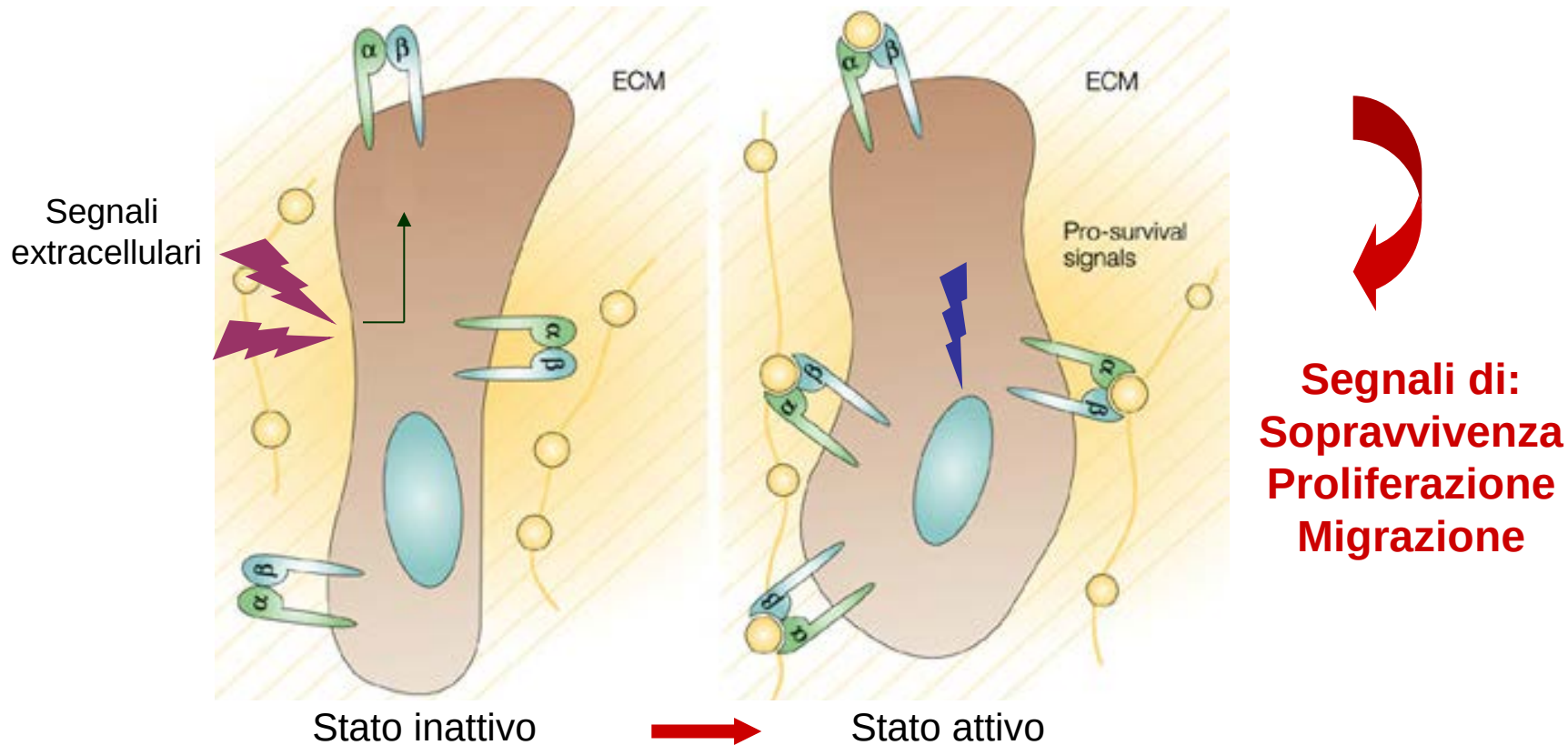


MOLECOLE DI ADESIONE PER LA MATRICE

MEMBRANA BASALE



MOLECOLE DI ADESIONE: LE INTEGRINE



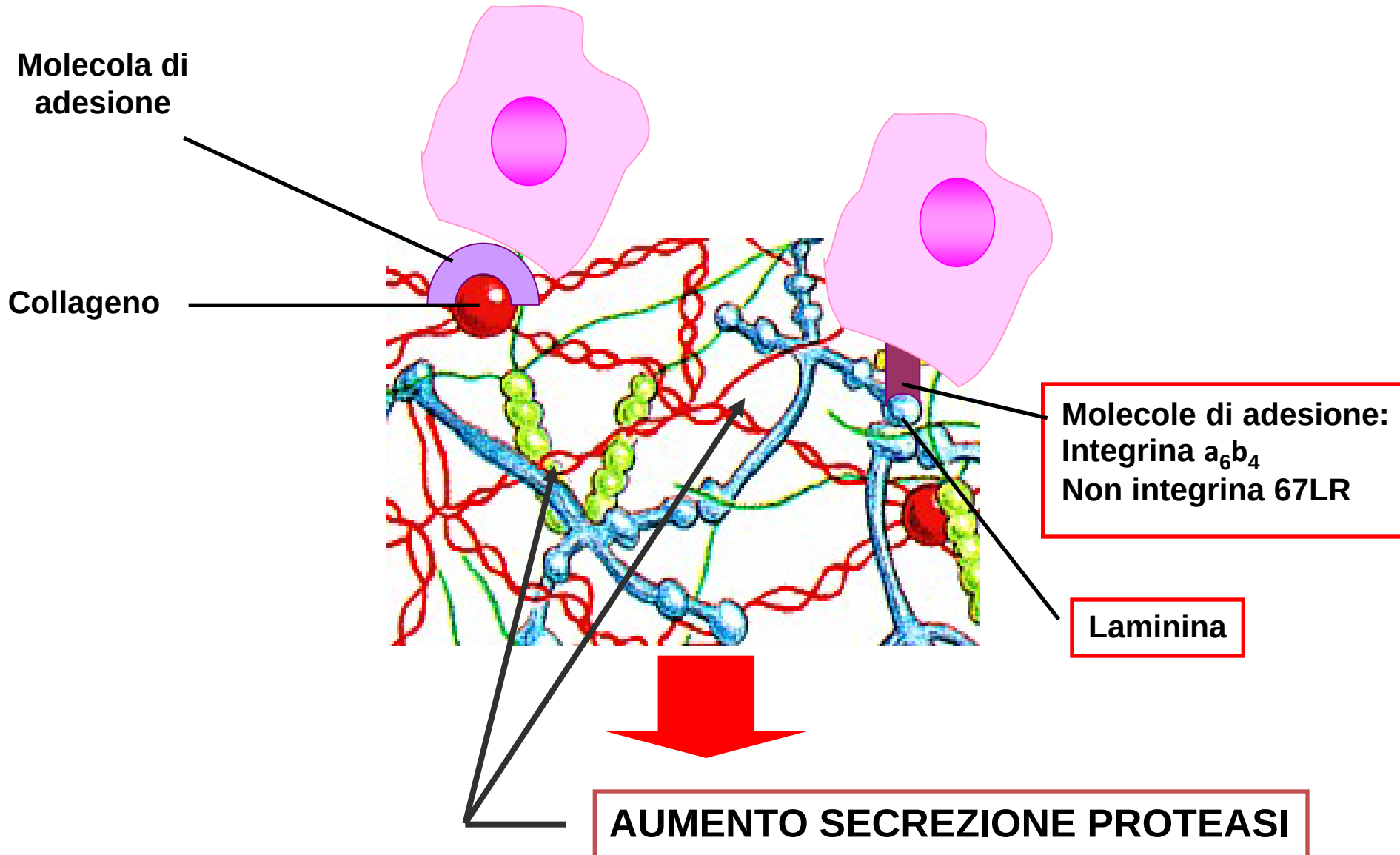
CELLULA TUMORALE

Perdita della **polarità** di espressione

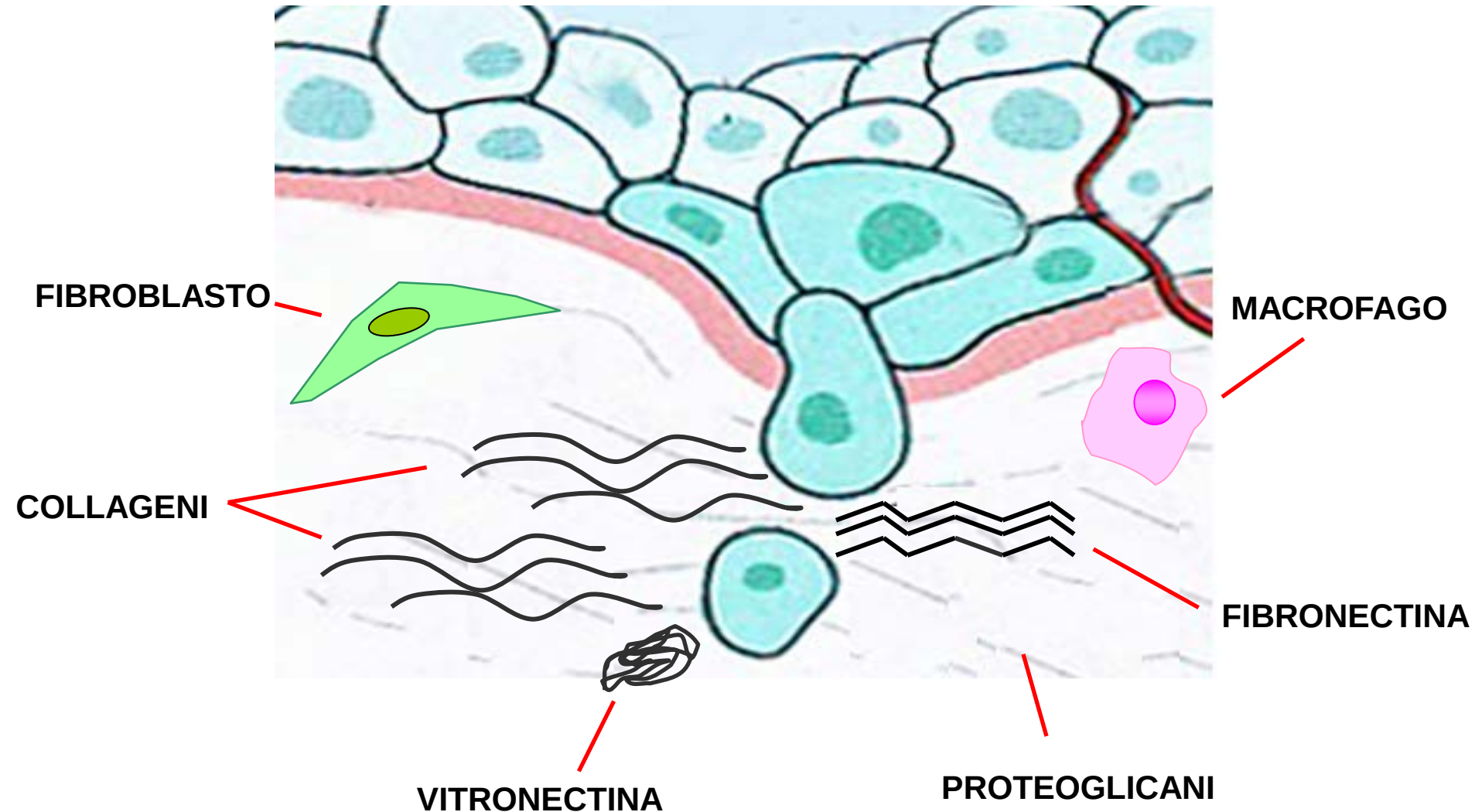
Espressione **aberrante**

Aumento dei livelli di espressione e dell'affinità: $\alpha_6\beta_4$ (laminina) $\alpha_v\beta_3$ (vitronectina)

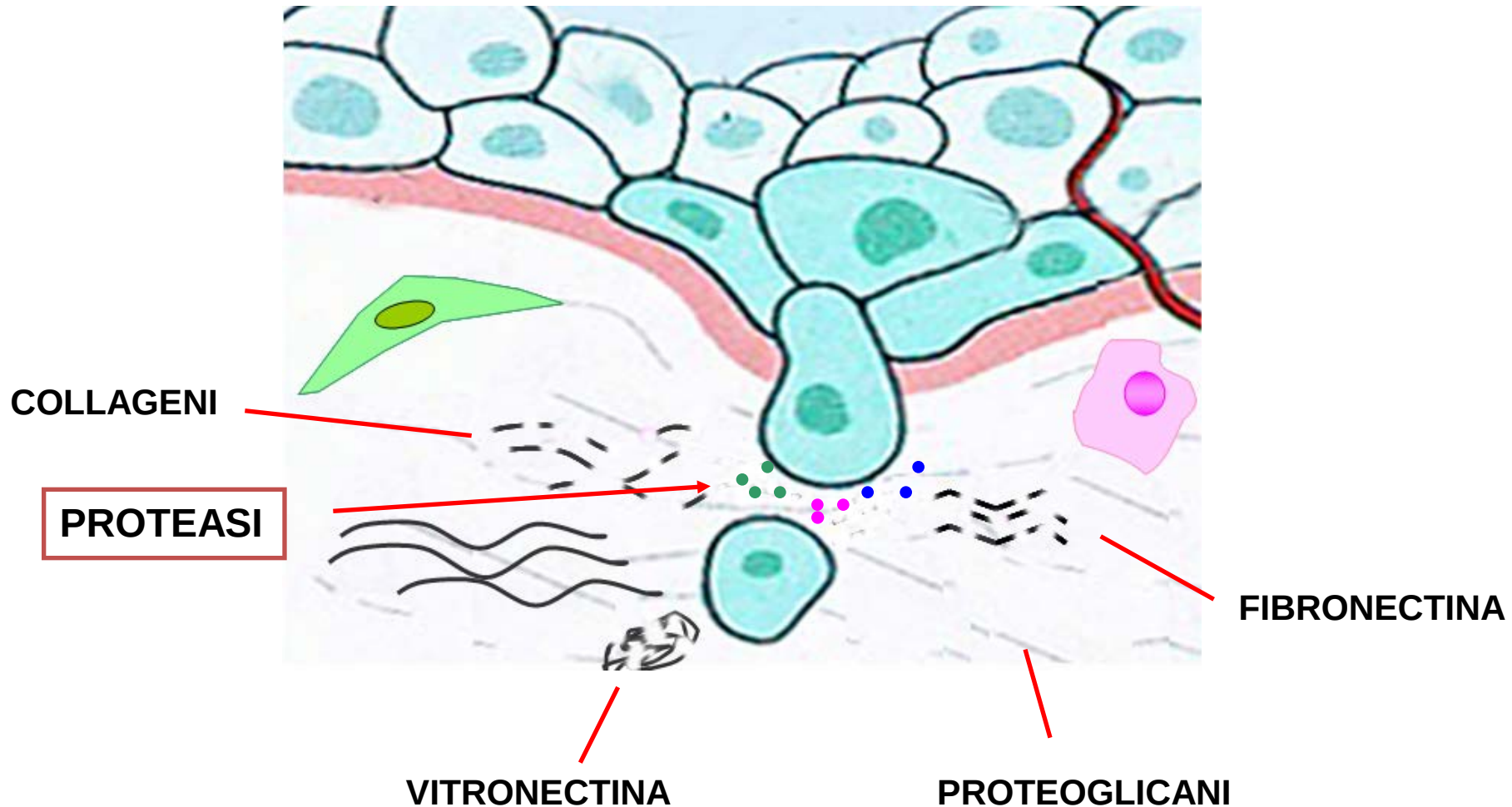
3° STADIO: DEGRADAZIONE DELLA MEMBRANA BASALE



3° STADIO: DEGRADAZIONE DELLA MEMBRANA BASALE



3° STADIO: DEGRADAZIONE DELLA MEMBRANA BASALE

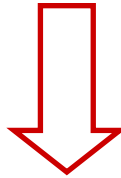


PROTEASI IMPLICATE NELL' INVASIONE TUMORALE

METALLOPROTEASI DELLA MATRICE (MMP)

SERIN-PROTEASI

CATEPSINE

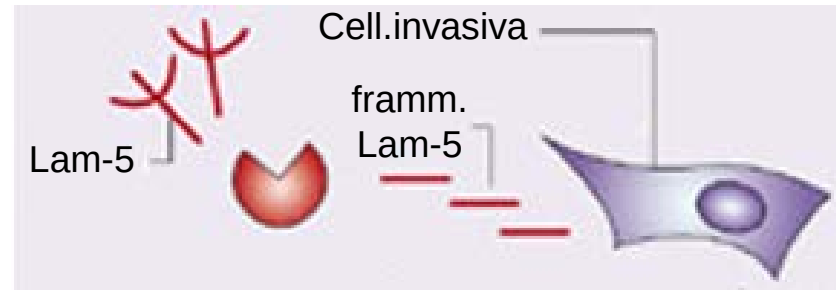


PROTEOLISI LOCALIZZATA

FUNZIONI DELLE MMP

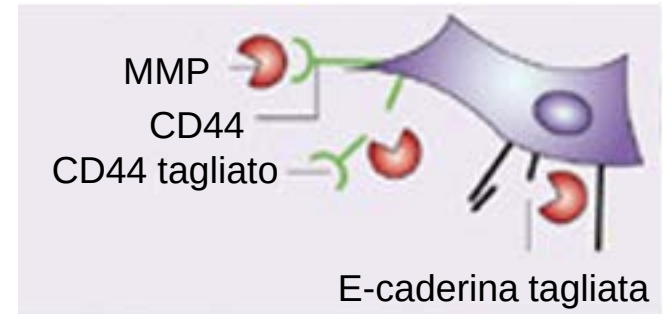
su ECM

- degradazione
- generazione di nuovi frammenti **chemotattici** (collagene IV e laminina5)



su MOLECOLE DI ADESIONE CELLULARE

- degradazione di E-caderine e CD44



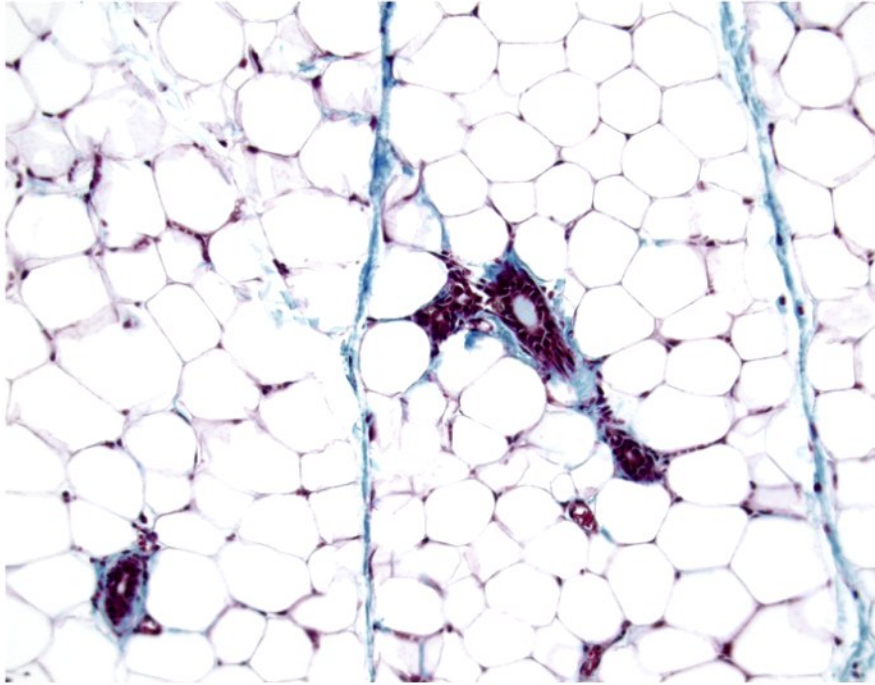
Le MMP sono incrementate nella maggior parte dei tumori umani; in particolare la MMP-2 e la MMP-9

Comunque la maggior parte delle MMPs è prodotta non dalle cellule tumorali, ma dallo stroma associato al tumore

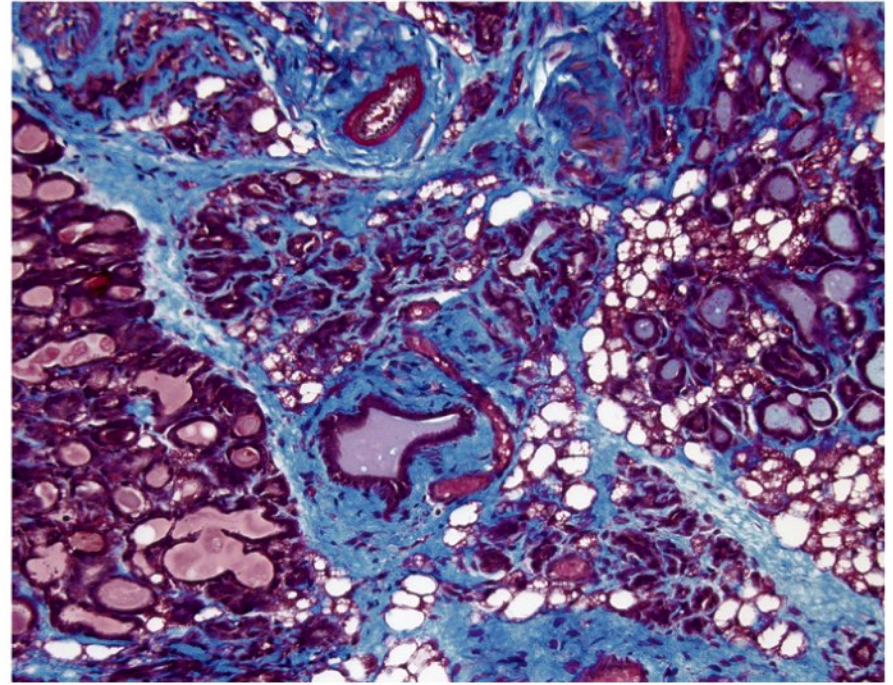
Correlazione positiva con invasione e metastasi (MMP-9)

Modelli animali confermano il coinvolgimento delle MMP nell'invasione

L'ESPRESSIONE ECTOPICA DI MMP-3 INDUCE PROGRESSIONE TUMORALE MAMMARIA



normal breast



+ ectopic MMP-3

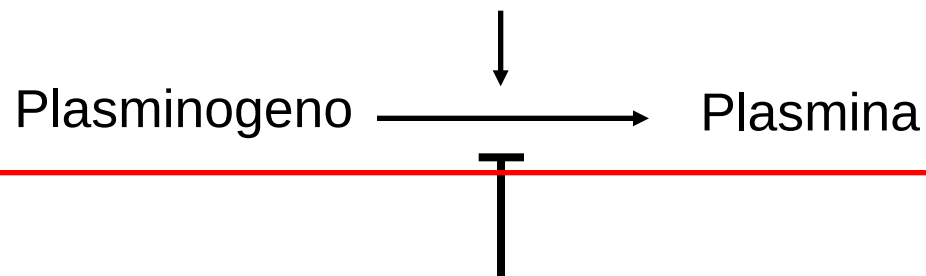
SERIN-PROTEASI

Zimogeni attivati da rimozione di peptide N-terminale



Attivatori del Plasminogeno

Urochinasasi (uPA), tipo tissutale (tPA)



Inibitori specifici di uPA, tPA: **PAI-1, PAI,2**

Inibitori di Plasmina: α 2-macroglobina, α 2-antiplasmina

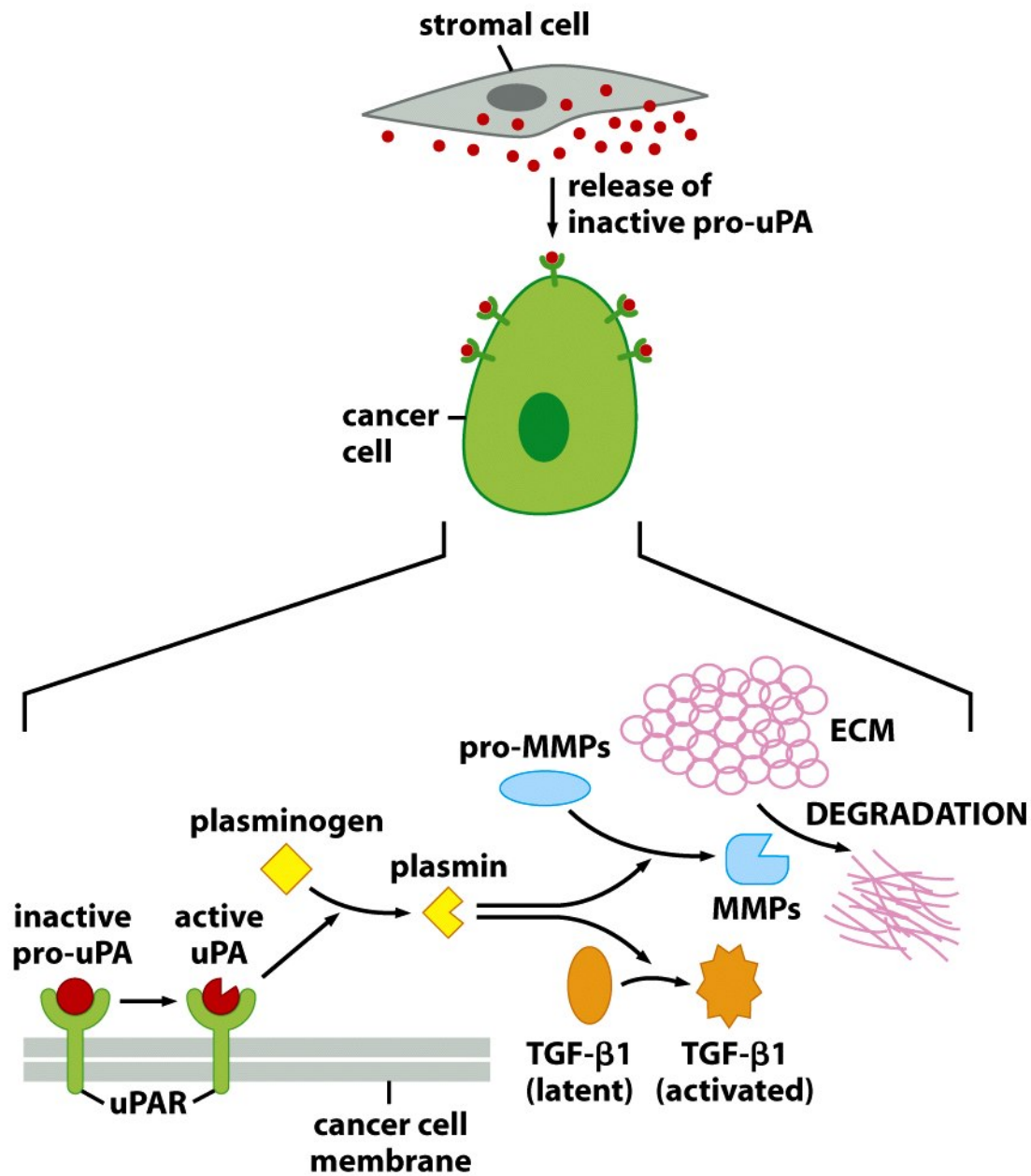
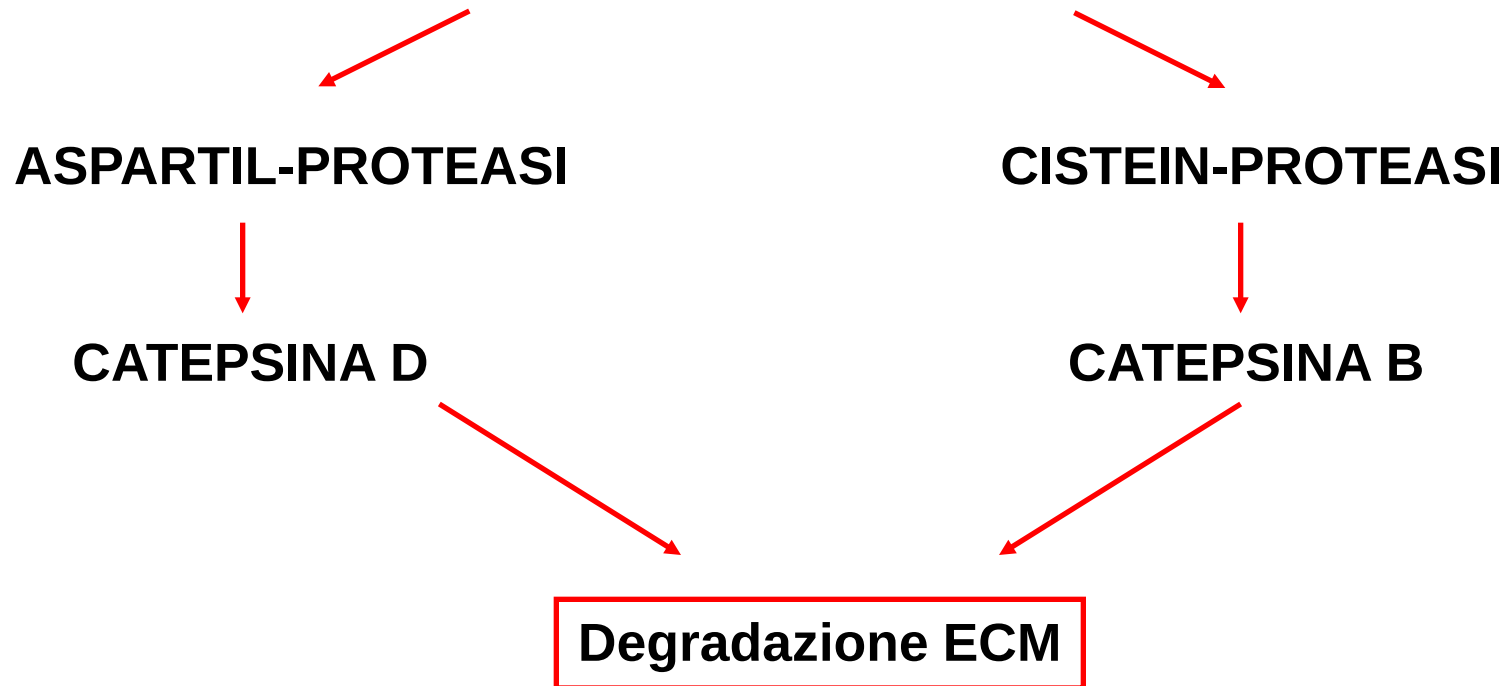


Figure 14.34 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

CATEPSINE

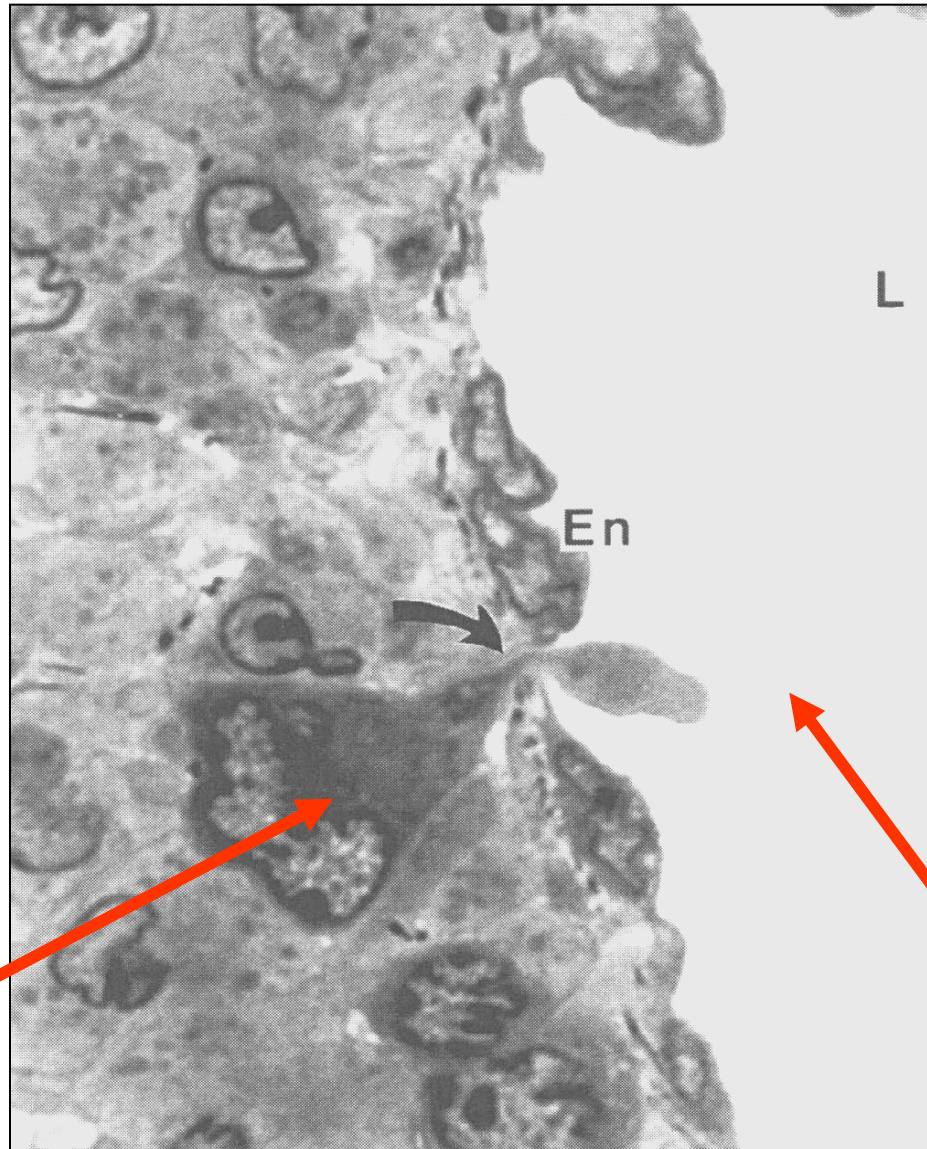
Proteasi lisosomiali attive in ambiente acido



4° STADIO: MIGRAZIONE

**Cellula di Ca mammario:
attraversamento
dell'endotelio vascolare
attraverso le giunzioni
cellulari**

Cellula cancerosa

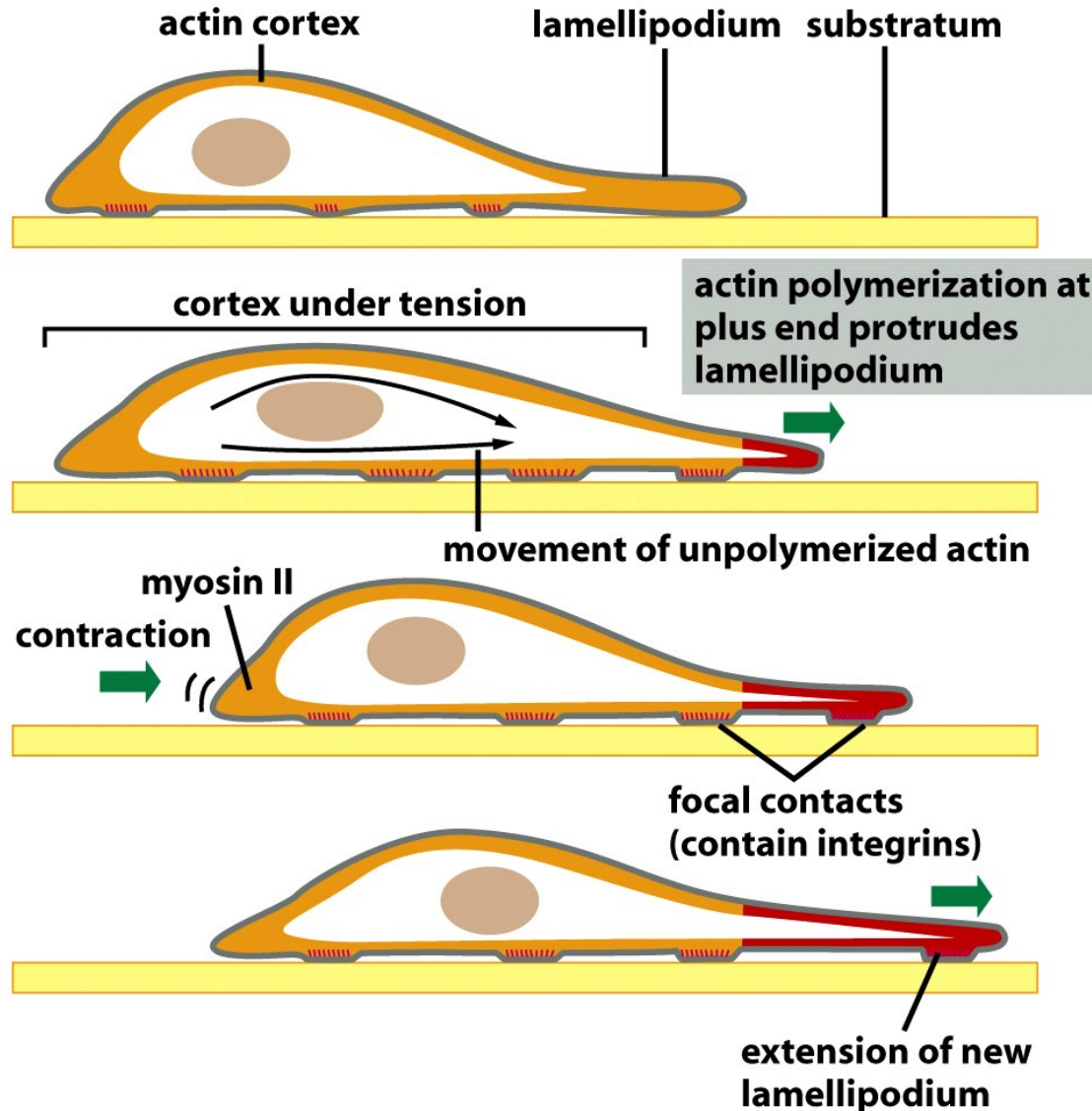


Vaso

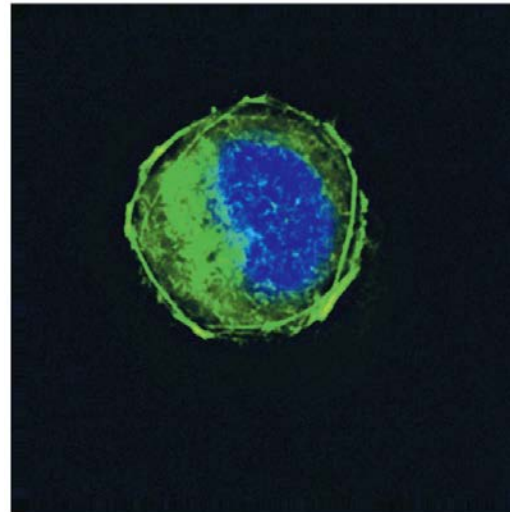
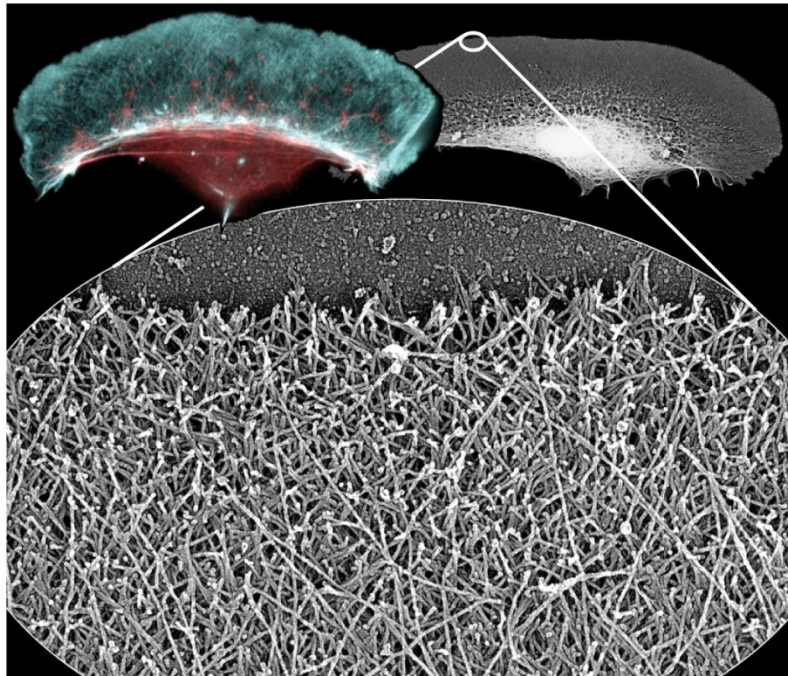
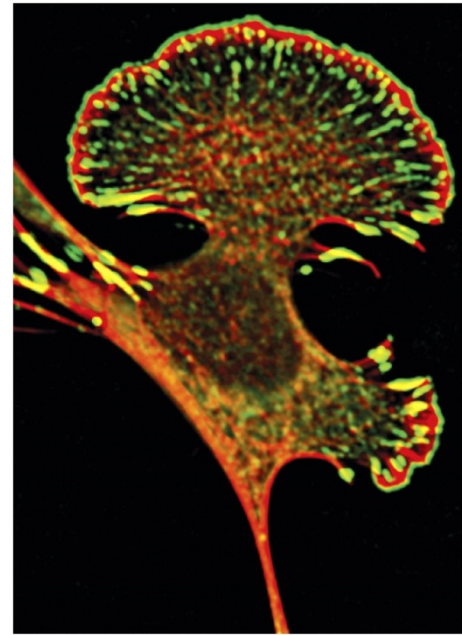
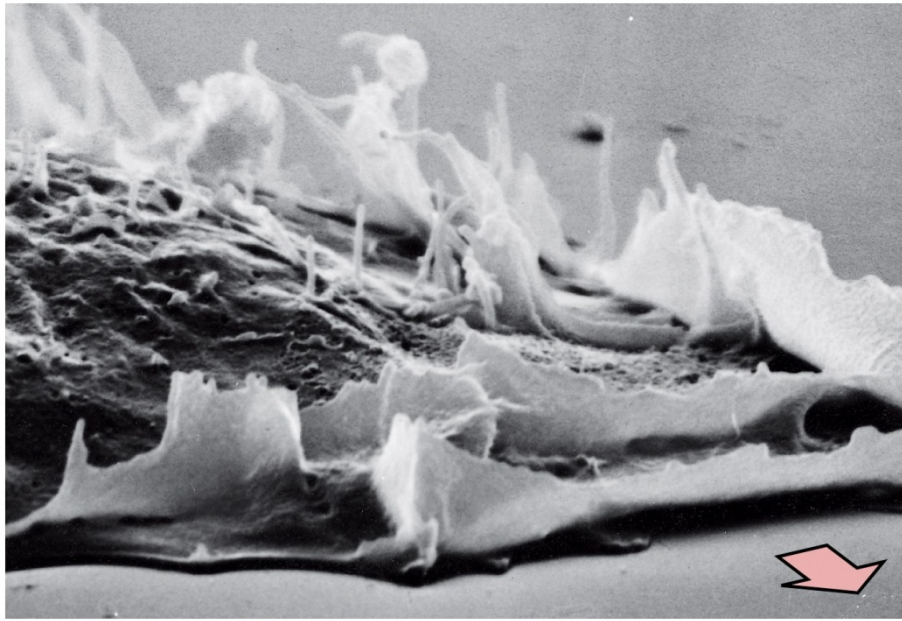
MIGRAZIONE CELLULARE

- Richiede la continua ristrutturazione del citoscheletro di actina in diverse parti della cellula
- Richiede la costruzione e la contemporanea distruzione delle strutture di attacco all'ECM delle cellule migranti
- La cellula innanzitutto estende il suo citoplasma nella direzione del movimento formando una protusione della superficie cellulare chiamata LAMELLIPODIO
- Nello stesso momento, proteasi digeriscono selettivamente l'ECM lungo la "leading edge" della cellula migrante
- Mentre tutto ciò procede la cellula attiva integrine e forma nuovi punti di attacco tra il lamellipodio e l'ECM al leading edge e rompe le adesioni al "trailing edge"
- Si libera così citoplasma e membrana plasmatica per lo spostamento al leading edge.

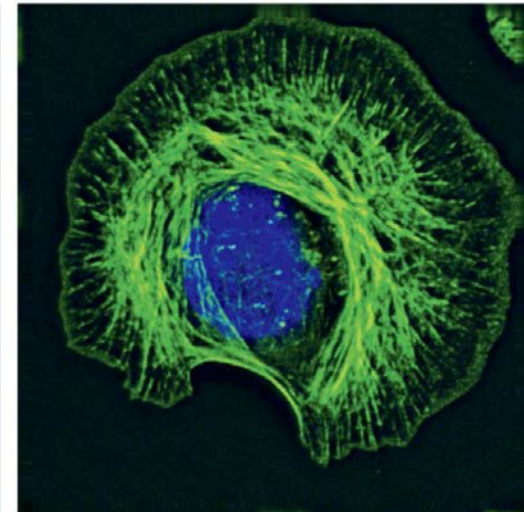
LOCOMOZIONE DELLE CELLULE SU UN SUBSTRATO SOLIDO



LAMELLIPODIA



control



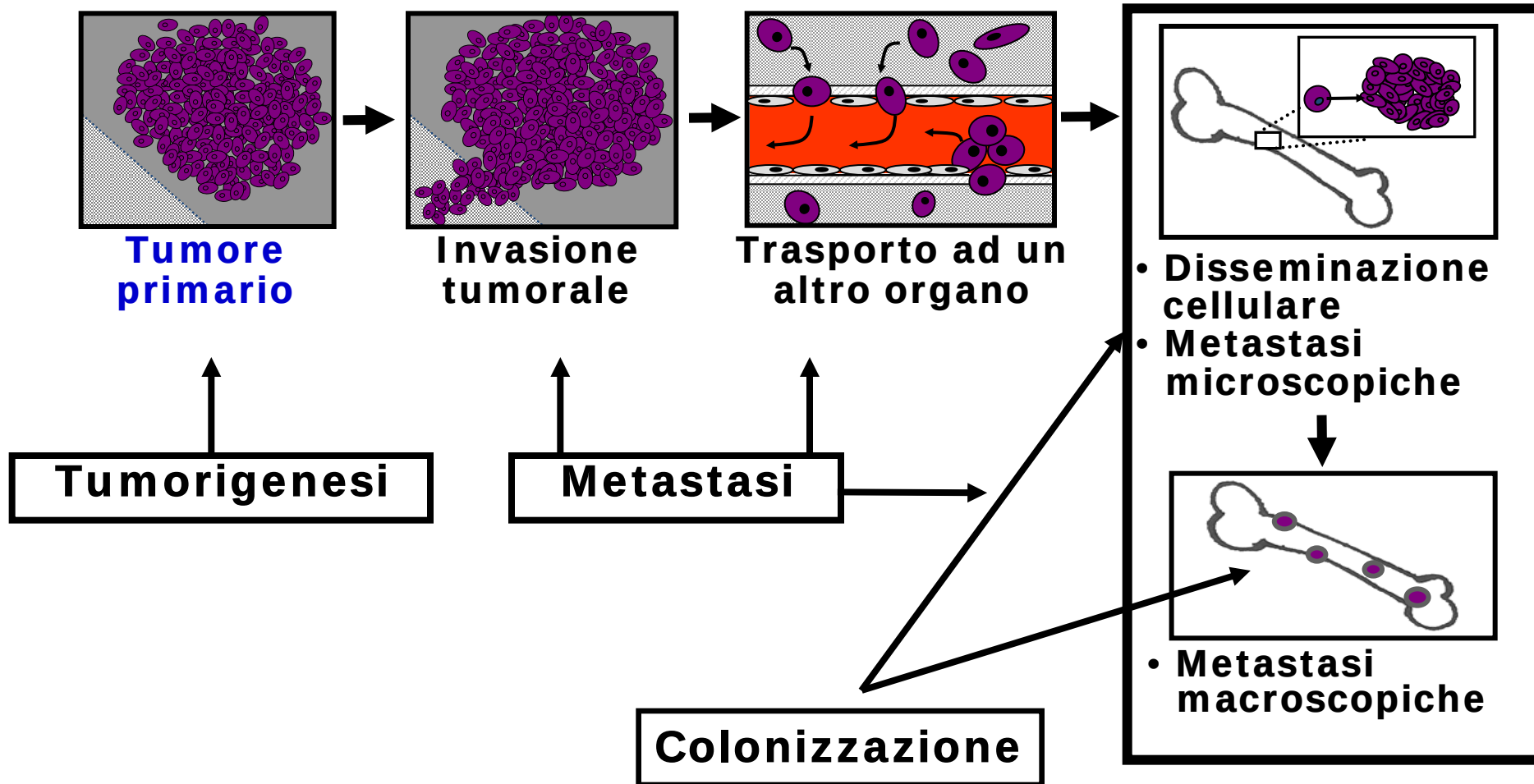
+ heregulin

Figure 14.36a *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007).

LE SMALL GTPasi DELLA FAMIGLIA RHO IMPLICATE NELLA MOTILITA' CELLULARE

- Il management della forma e della motilità cellulare è sotto il controllo di un gruppo di proteine Ras-correlate appartenenti alla famiglia Rho
- Le proteine Rho, come Ras, agiscono come interruttori molecolari; sono funzionalmente attive quando legano il GTP e ritornano inattive quando idrolizzano il GTP legato a GDP
- Più di 20 membri della famiglia Rho sono stati scoperti in cellule umane
- Come le proteine Ras, le proteine Rho hanno un gruppo lipidico che le lega alla membrana plasmatica
- Essi sono divisi in 3 sottofamiglie:
 - proteine Rho
 - proteine Rac
 - Cdc42

IL PROCESSO DI FORMAZIONE DELLE METASTASI



LE MAGGIORI VIE DI CIRCOLAZIONE DEL SANGUE NEL CORPO

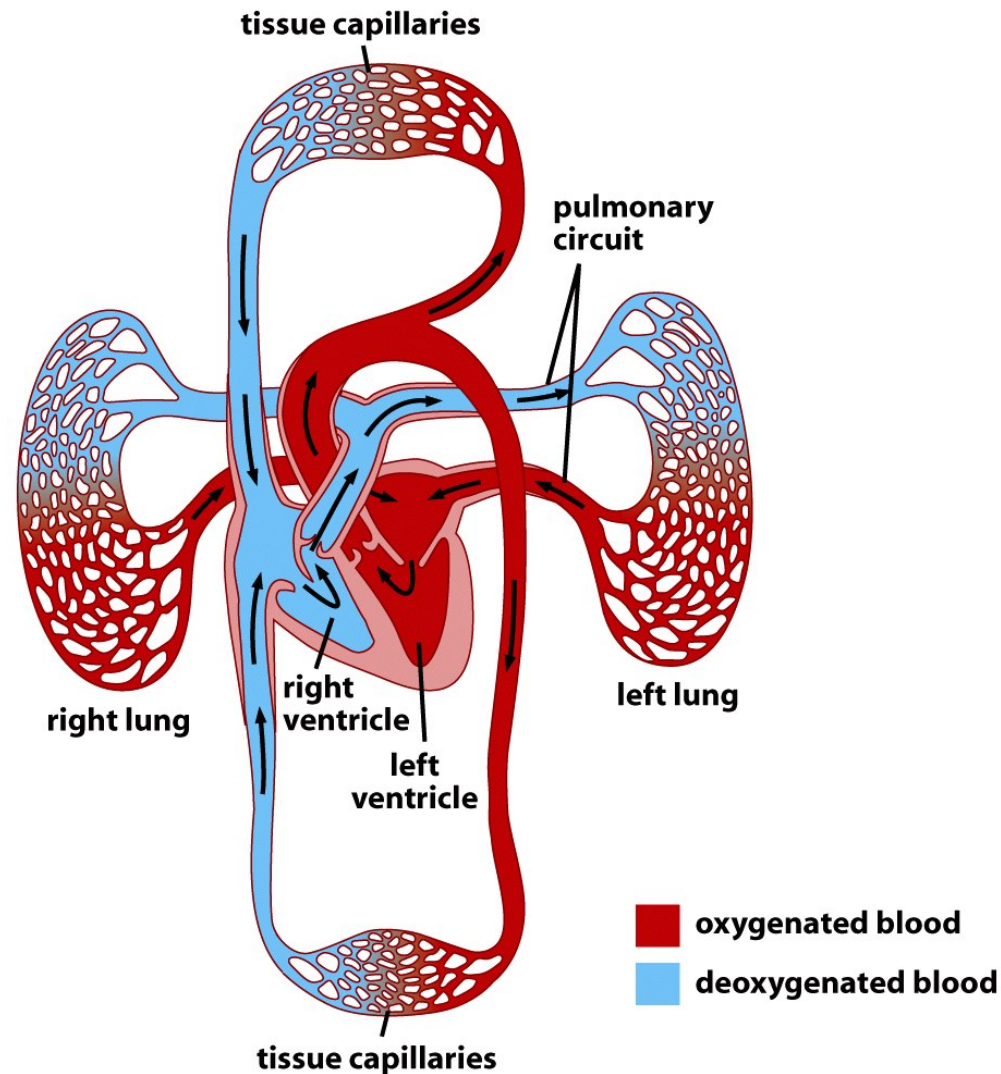
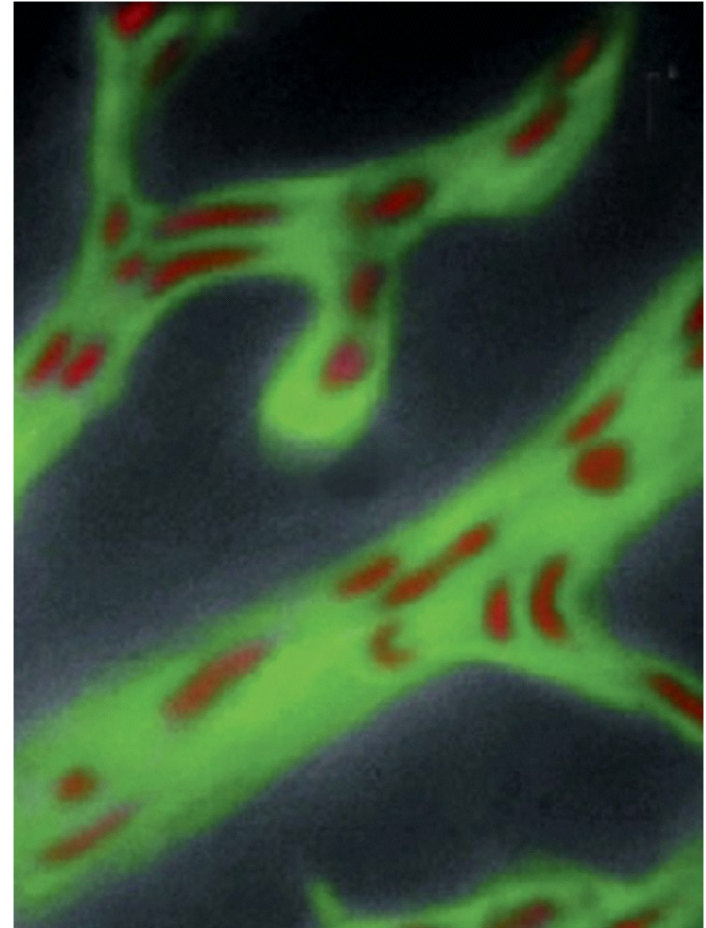
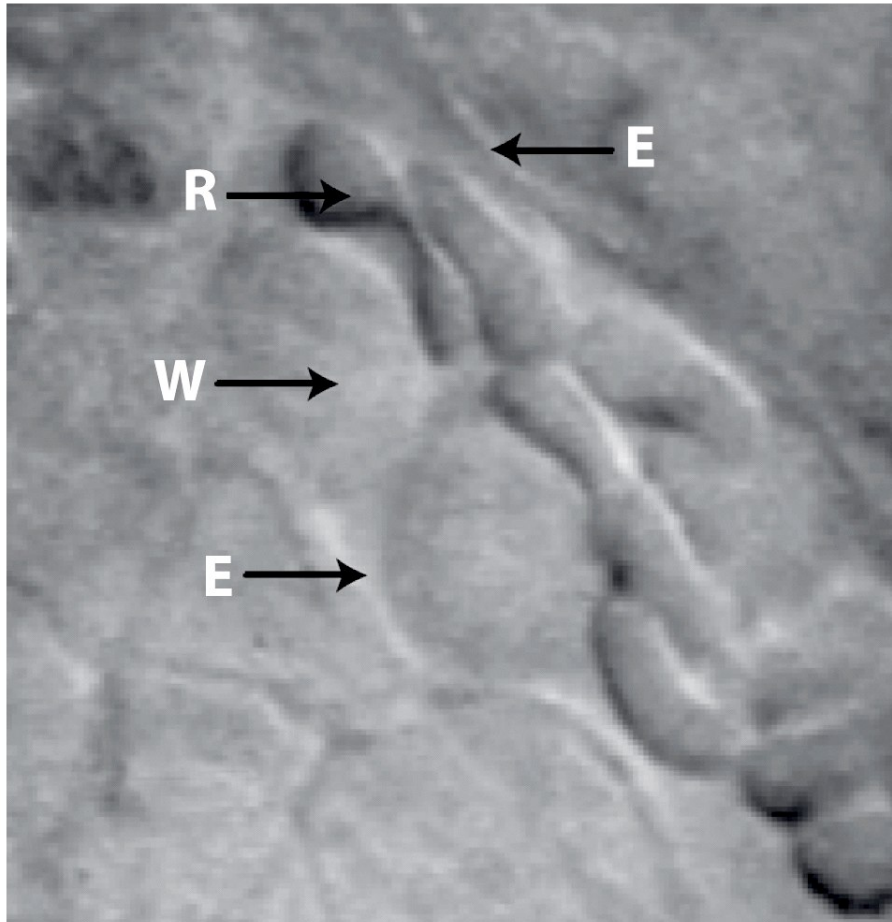


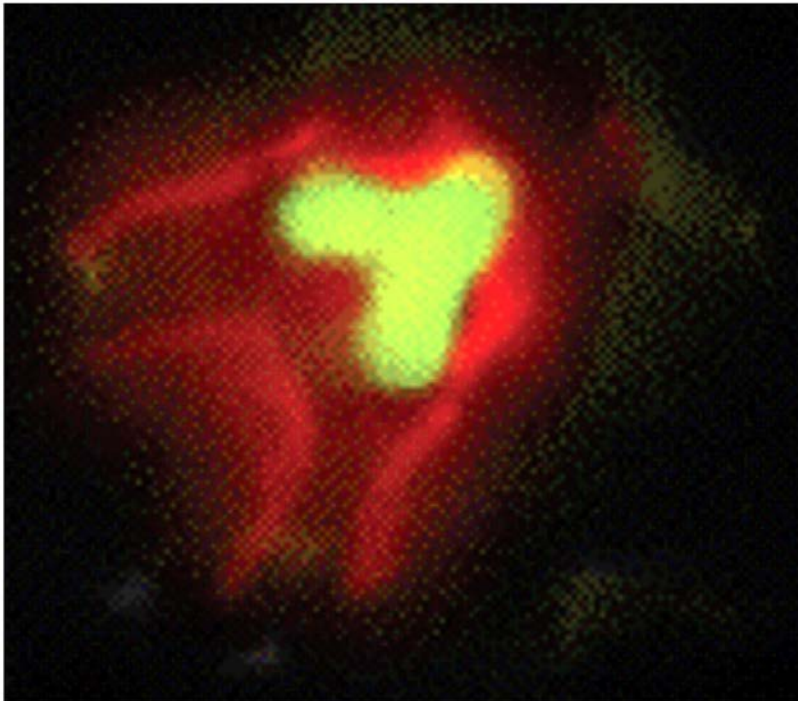
Figure 14.6 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

PASSAGGIO ATTRAVERSO I CAPILLARI



Alcune cellule tumorali possono passare oltre il polmone perché perdono citoplasma oppure usano gli shunt artero-venosi

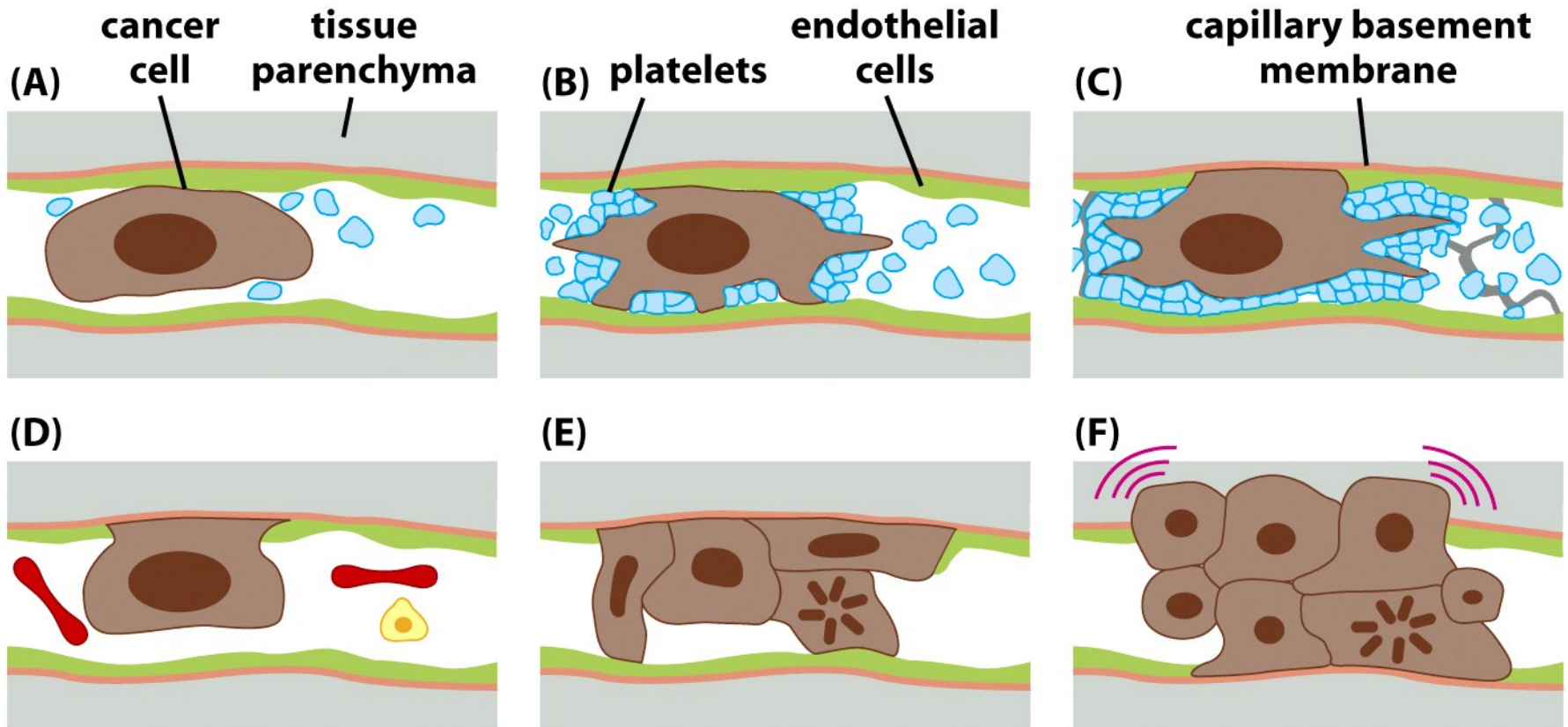
CELLULE CANCEROSE CHE CRESCONO NEL LUME DI UN VASO



Una volta passato il filtro polmonare, le cellule tumorali diffondono nell'organismo e usano le integrine per aderire alla parete vasale delle ARTERIOLE per poi attraversarla in un processo chiamato extravasazione. Oppure crescono all'interno del lume del vaso.

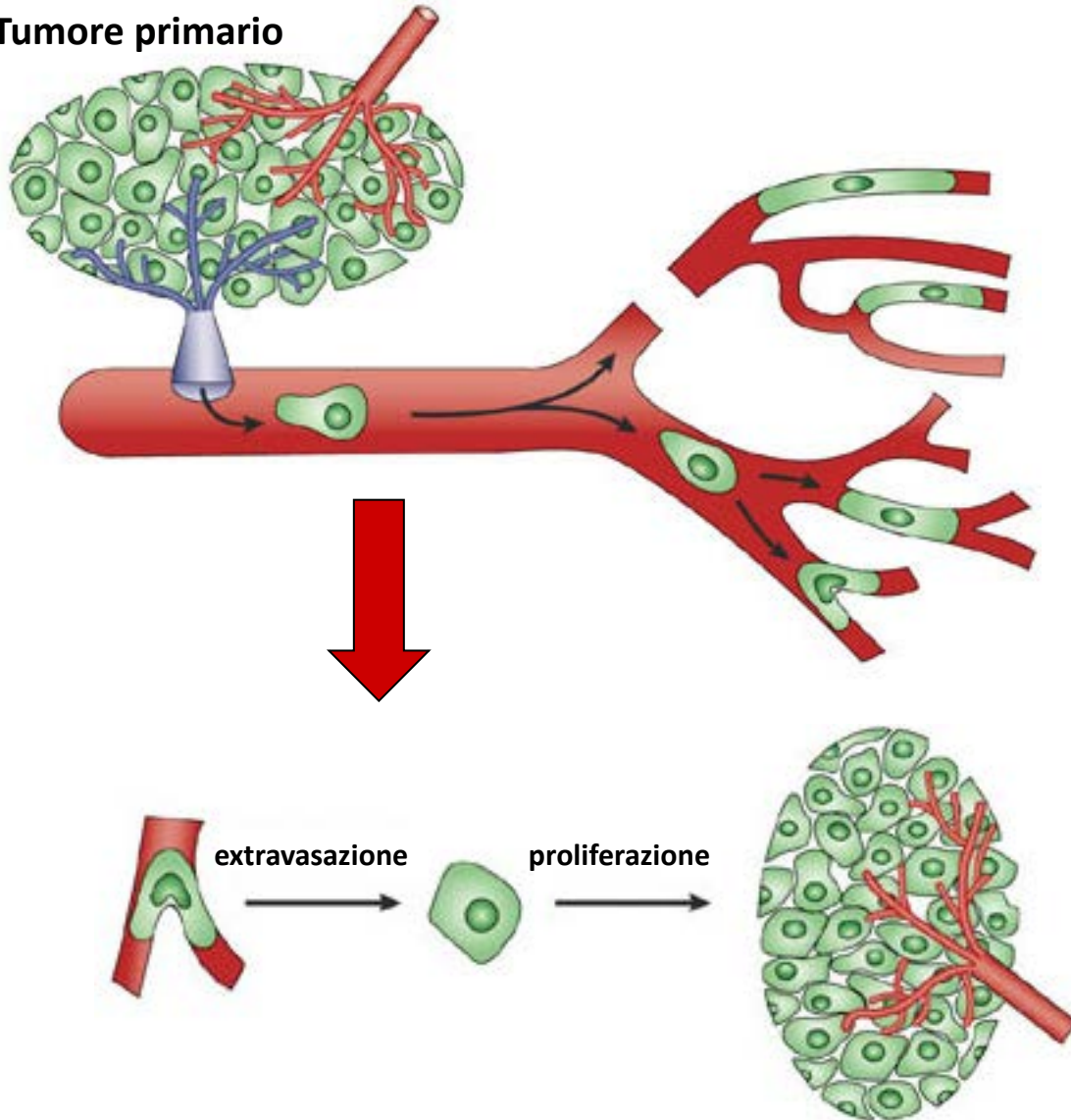
L'extravasazione richiede ore ed è guidata o dalla forza bruta della massa tumorale che spinge nel parenchima e distrugge le cellule endoteliali e i periciti oppure dalla digestione della matrice operata dalla PLASMINA del coagulo che si forma sulle cellule cancerose.

EXTRAVASASAZIONE

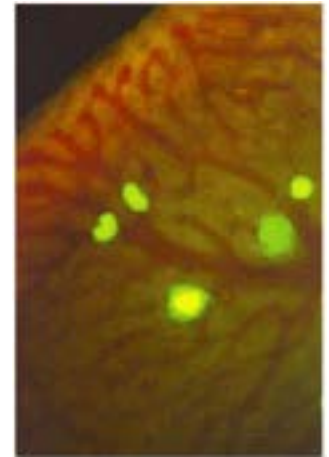


ARRESTO DELLE CELLULE TUMORALI NEI SITI SECONDARI

Tumore primario



Fegato



ALCUNI TIPI DI CANCRO TENDONO A MIGRARE IN ORGANI SPECIFICI

Carcinoma della prostata



Osso

Cancro a piccole cellule del polmone



Cervello

Carcinoma della mammella



osso, fegato

cervello polmoni

Carcinoma del colon-retto



fegato

IPOSTESI SULLA MIGRAZIONE PREFERENZIALE DELLE CELLULE METASTATICHE

S. Paget “Seed and Soil Hypothesis”, 1889

Ipotesi seme-terra

Le cellule cancerose formano metastasi nei siti in cui trovano condizioni favorevoli come i SEMI che crescono meglio su SUOLI ospitali

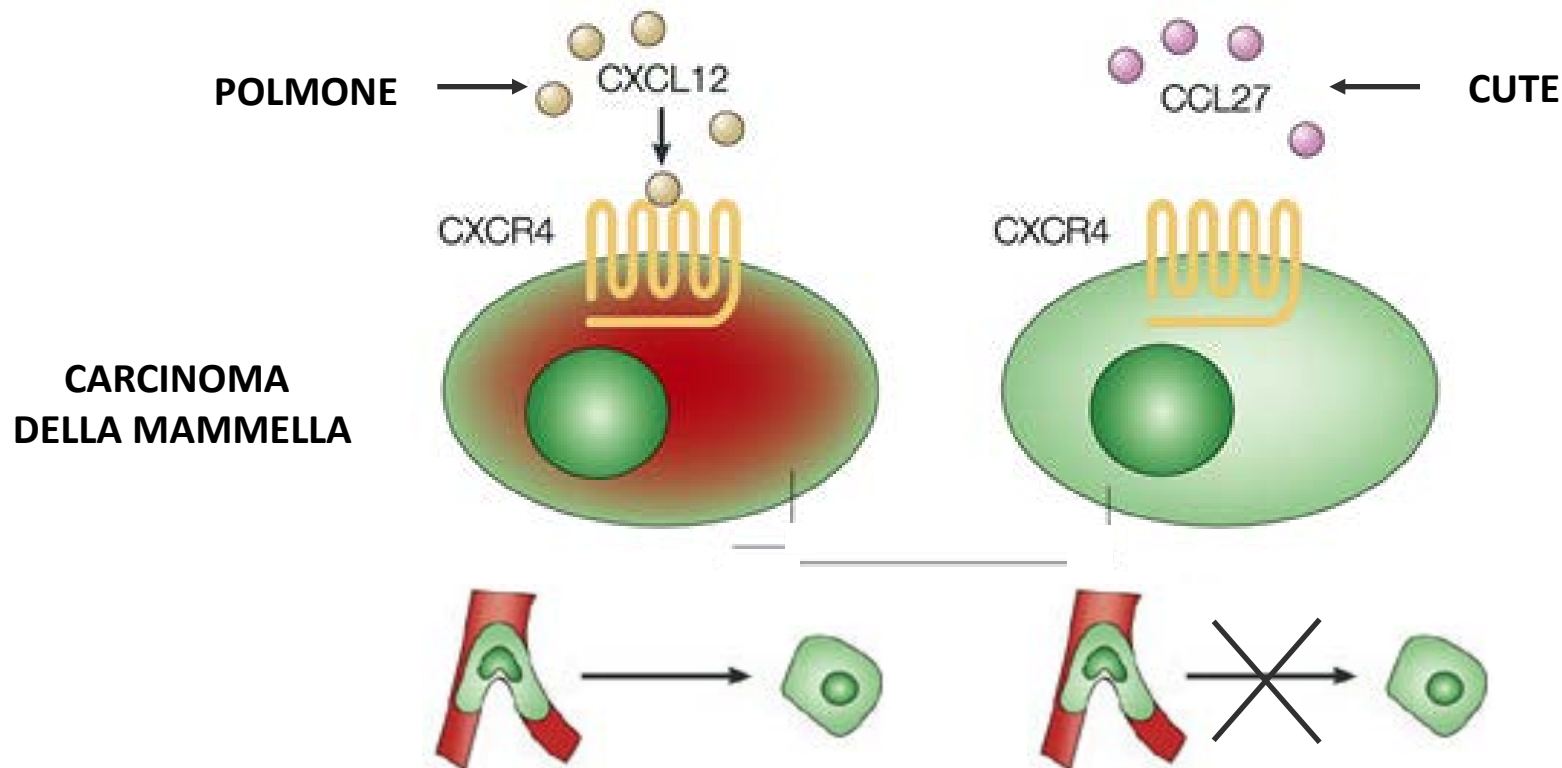
J. Ewing, 1920

Ipotesi anatomica

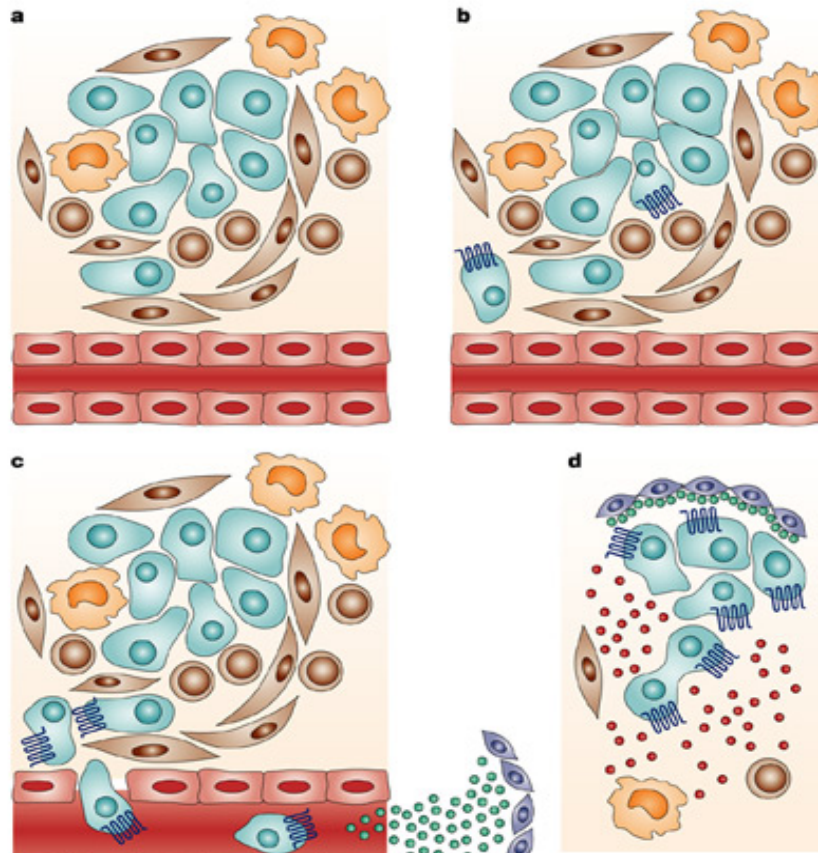
Le cellule cancerose formano metastasi nei siti in cui sono condotte dal sistema circolatorio (ematico o linfatico) e dove restano bloccate per motivi meccanici

CHEMOKINE

- Superfamiglia di piccole proteine (8-10 kDa)
- Inducono movimento direzionale di cellule bersaglio
- L'espressione di recettori di chemochine specifiche è aumentata in vari carcinomi e influenza la localizzazione della metastasi



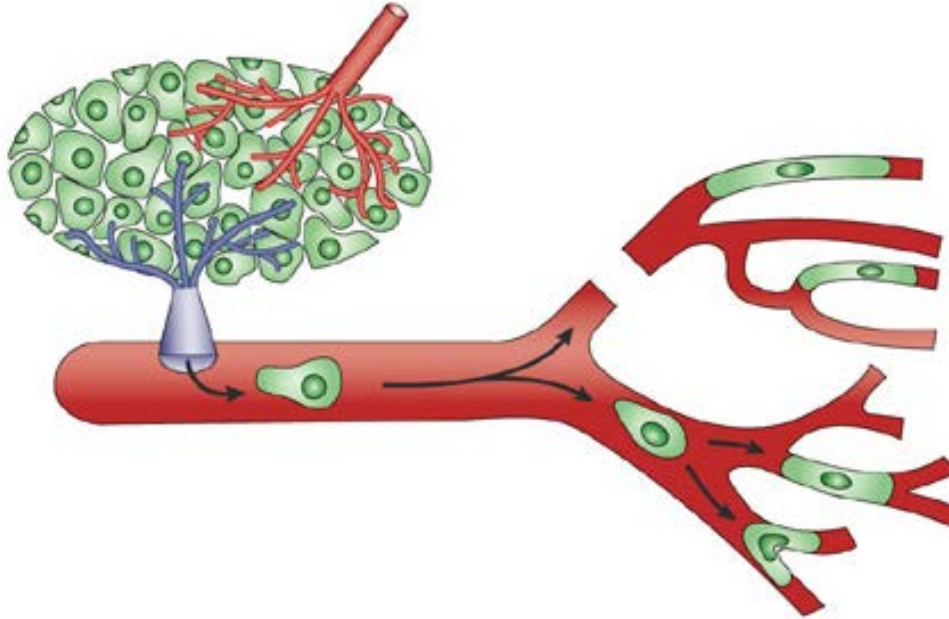
RUOLO DEI RECETTORI PER CHEMOCHINE NELLA DIFFUSIONE METASTATICA



- **CXCR4** è espresso da più di 23 tipi di tumore umano
- La sua espressione è positivamente correlata con l'incidenza di metastasi
- E' indotto da fattori ambientali quali: Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF, ipossia, estrogeni).

ARRESTO DELLE CELLULE TUMORALI NEI SITI SECONDARI

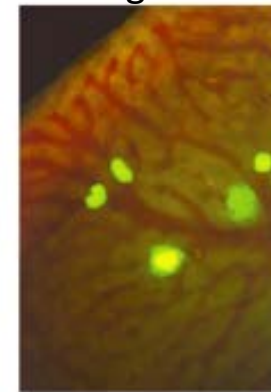
Tumore primario



Muscolo

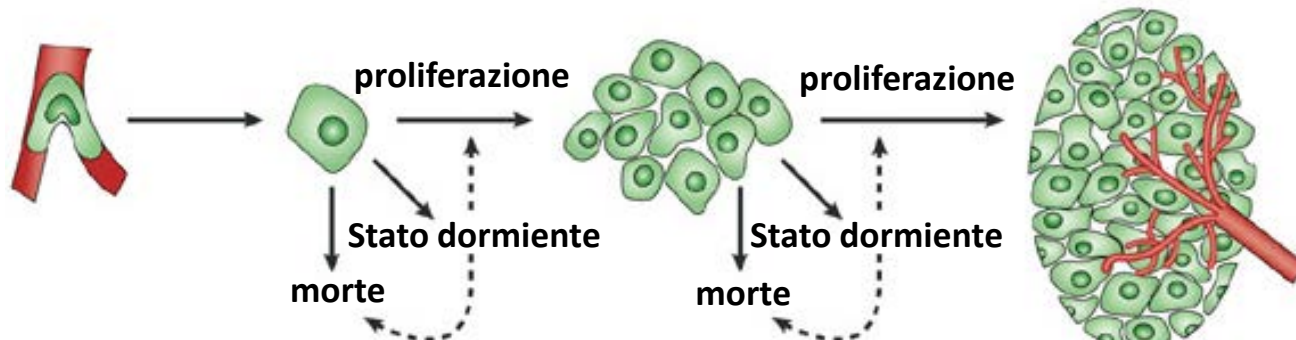


Fegato

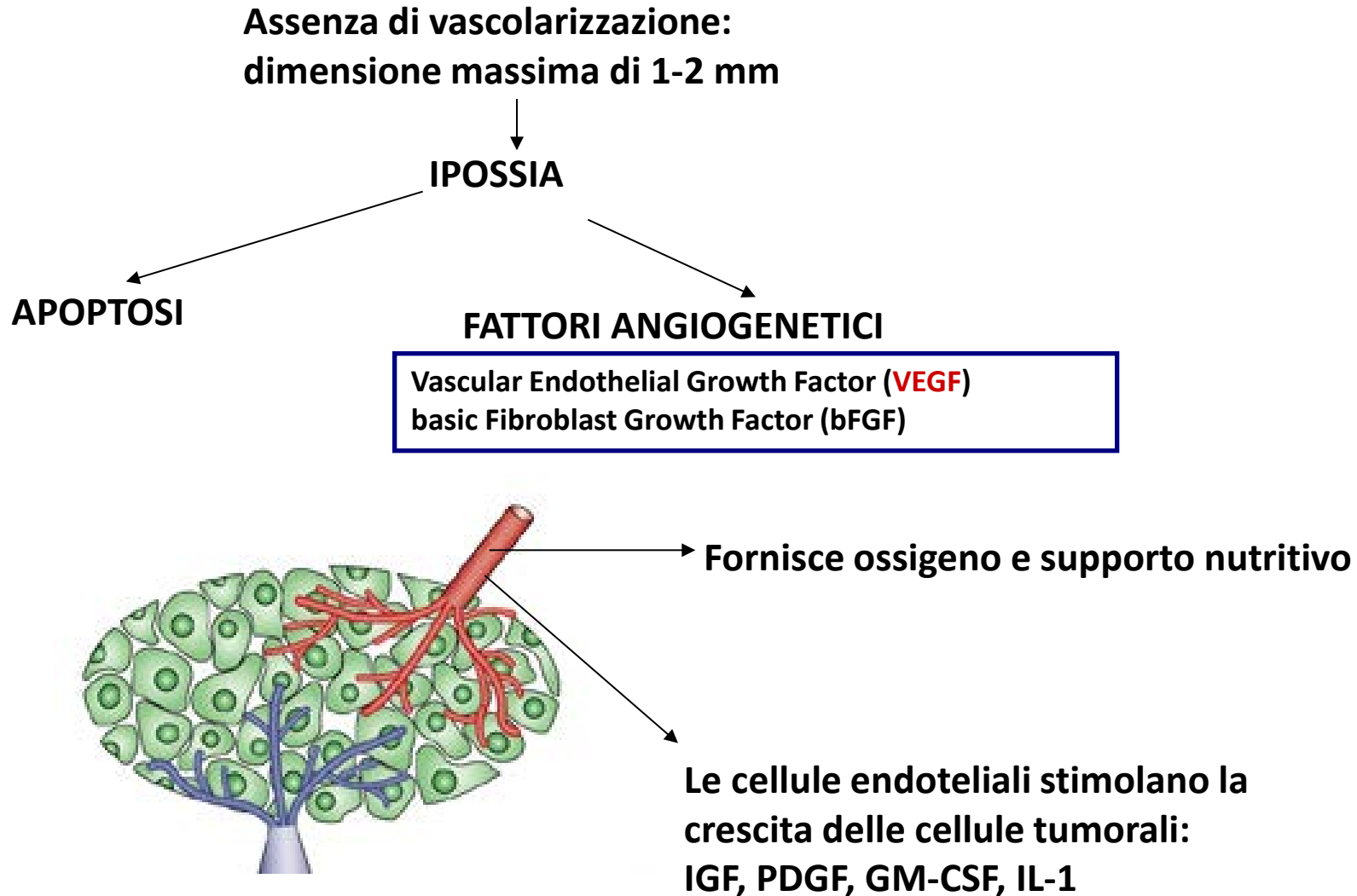


MICROMETASTASI

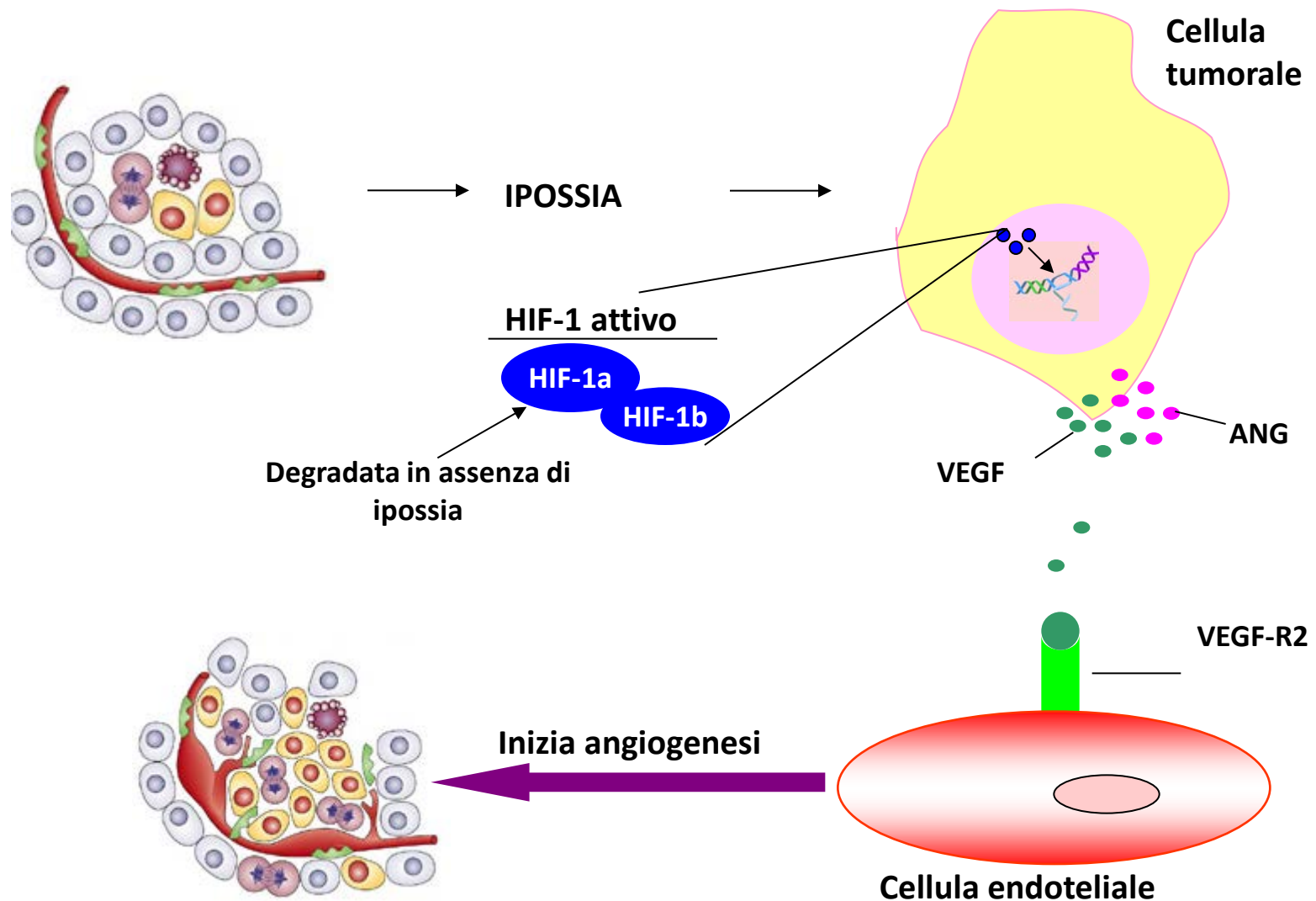
METASTASI



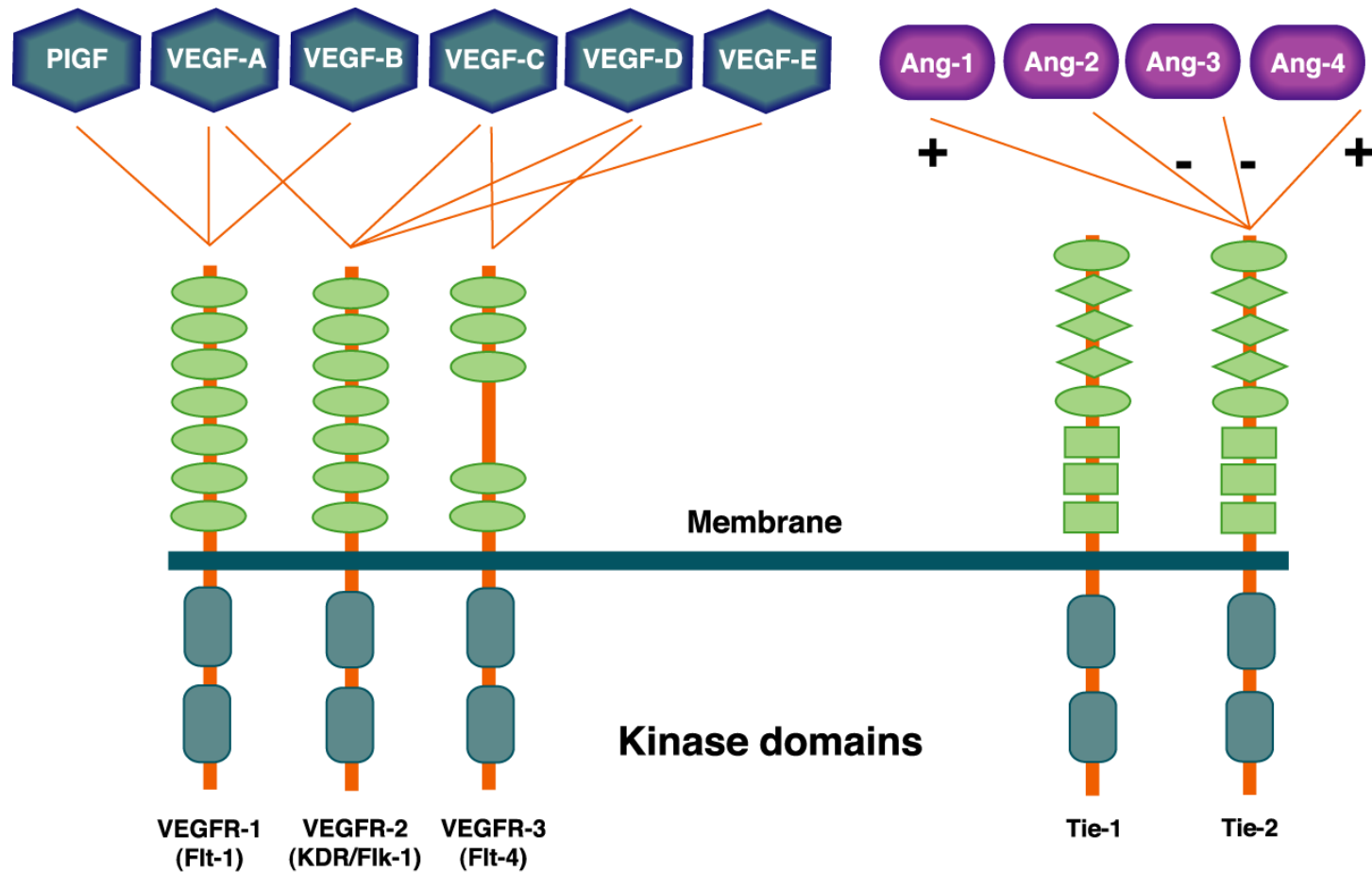
ANGIOGENESI



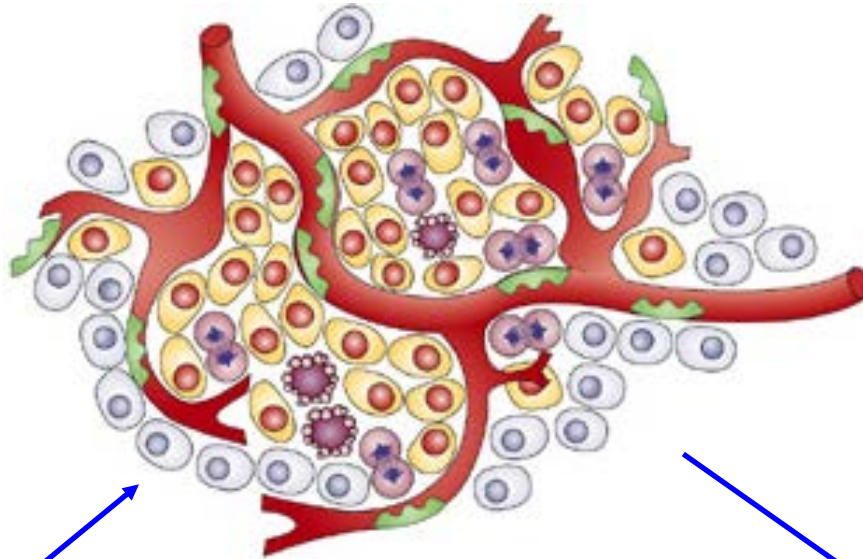
L'IPROSSIA STIMOLA PRODUZIONE DI VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)



VEGF E ANGIOPOIETINE: LIGANDI E RECETTORI



ANGIOGENESI TUMORALE



**Formazione dei
nuovi vasi e
Vascolarizzazione del
tumore**

**Vasi dilatati e circonvoluti
Maggiori fenestrature
Maggior permeabilità vascolare
Membrana basale a volte incompleta
Periciti scarsi
Presenza di cellule tumorali**

NEL PROCESSO METASTATICO L'EQUILIBRIO TRA FATTORI ANGIOGENETICI E FATTORI ANGIOSTATICI E' SBILANCIATO

FATTORI

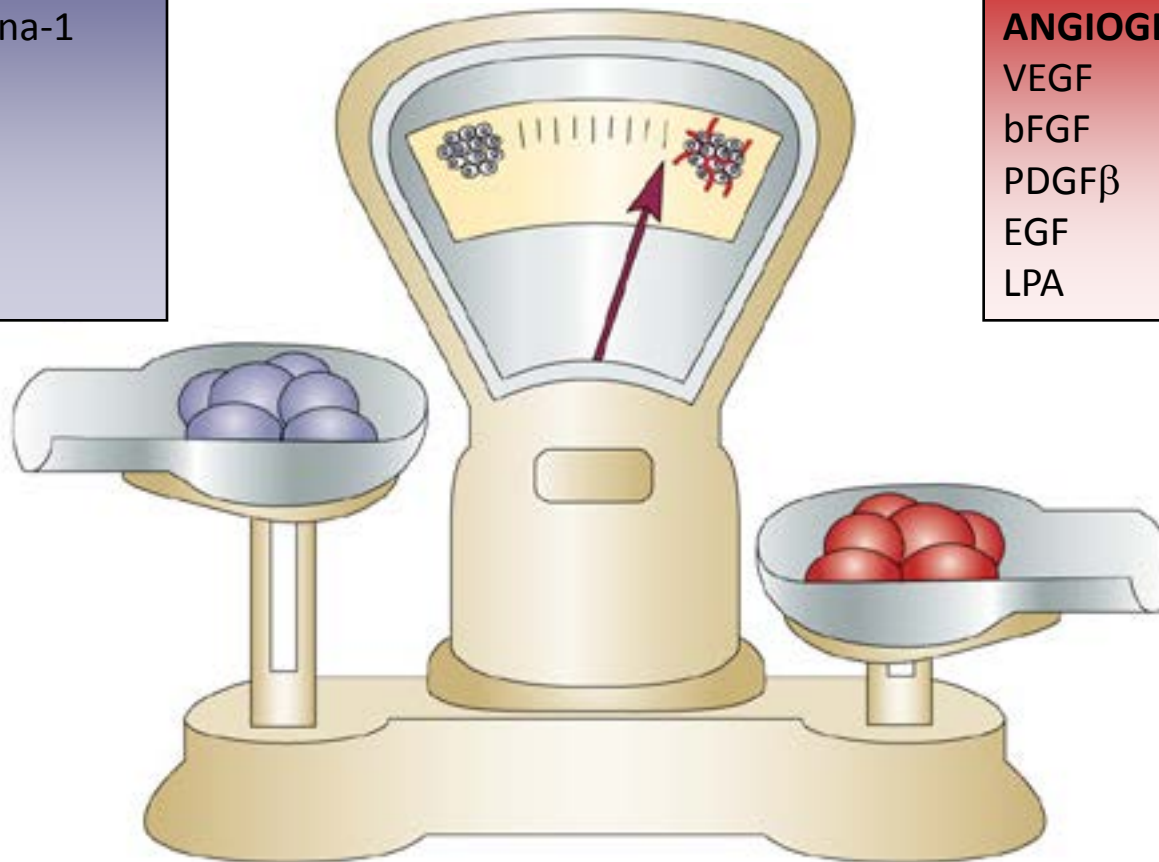
ANGIOSTATICI:

Trombospondina-1
Statine
Angiostatina
Endostatina
Canstatina
Tumstatina

FATTORI

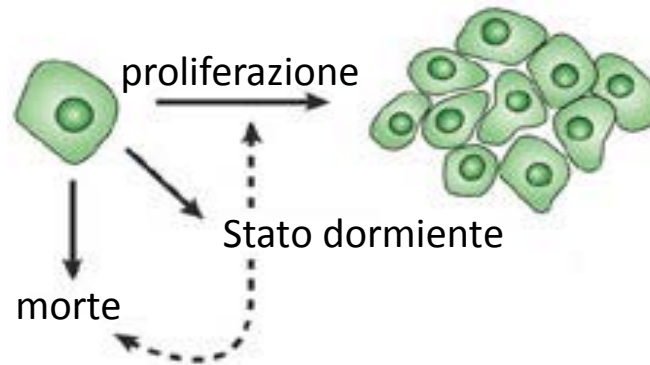
ANGIOGENETICI:

VEGF
bFGF
PDGF β
EGF
LPA



CRESCITA NEL SITO METASTATICO: INTERAZIONE CON IL MICROAMBIENTE

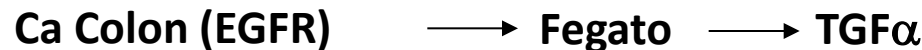
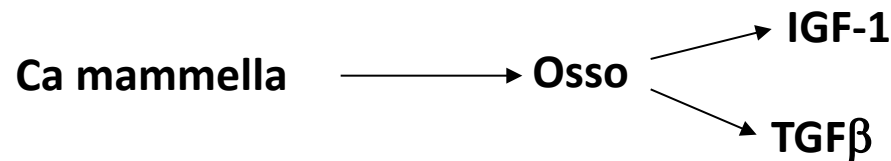
IL MICROAMBIENTE DELL'ORGANO BERSAGLIO
CONTRIBUISCE ALLA SOPRAVVIVENZA DELLE CELLULE
MEDIANTE PRODUZIONE DI FATTORI DI CRESCITA E
CHEMOCHINE



IL DIALOGO DELLA CELLULA METASTATICA CON IL MICROAMBIENTE
DELL'ORGANO BERSAGLIO INFLUISCE SULLO SVILUPPO DELLA
METASTASI

CRESCITA NEL SITO METASTATICO: INTERAZIONE CON IL MICROAMBIENTE

1. Interazioni adesive con la matrice: **CD44**
2. Secrezione da parte del microambiente dell'organo bersaglio di specifici **fattori di crescita** ed espressione dei relativi **recettori** sulle cellule tumorali:



3. Stato di **p53**: diversa dipendenza dall'angiogenesi
4. Attivazione di oncogeni: **RAS** **MAPK**

