



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

«STUDIO DELLE INTERAZIONI FISICHE NELLE METASTASI: UNA VISIONE FISICA DEL CANCRO»
«INVESTIGATING PHYSICAL INTERACTIONS AND MECHANICAL FORCES IN METASTASIS»

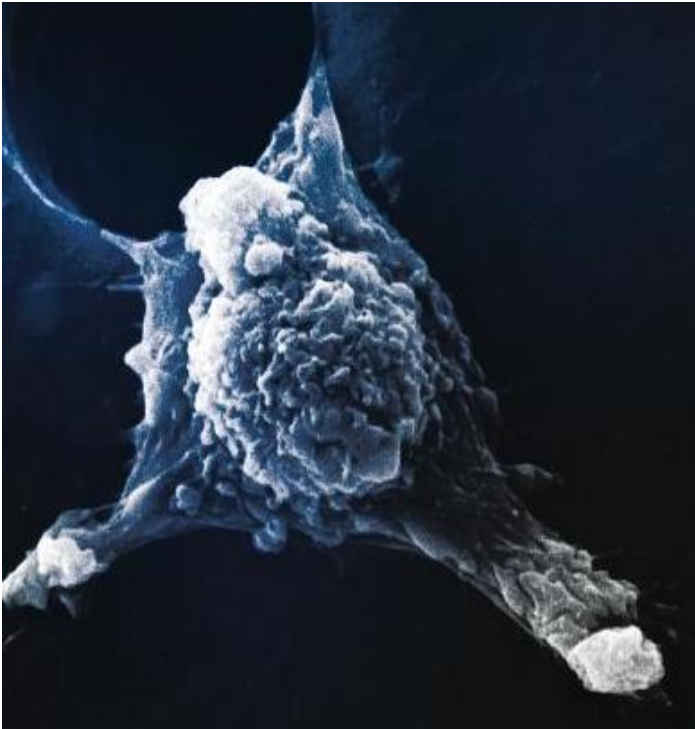
Tesi di Laurea di:
Valeria CIAVARELLA

Docente Referente:
Chiar.ma Prof.ssa
Maria Grazia ORTORE

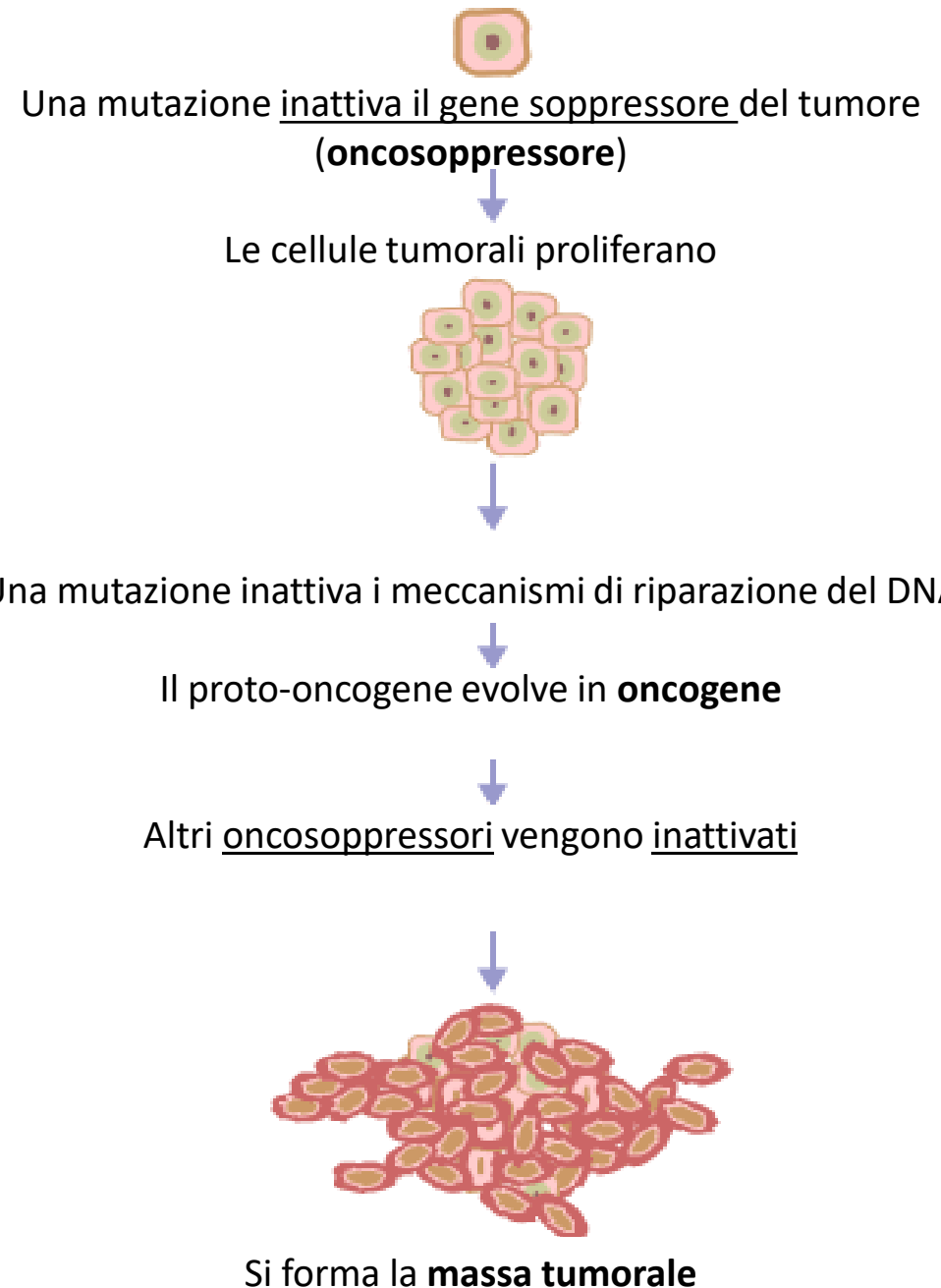
Sessione di febbraio 2021
Anno Accademico 2019/2020

L'ONCOGENESI E LA PROGRESSIONE TUMORALE

Talvolta, alcune cellule in divisione si discostano dal loro programma genetico normale e danno origine a masse di tessuto neoplastico: l'**ONCOGENESI** è quindi il risultato di numerose mutazioni.



Cellula neoplastica dotata di pseudopodi

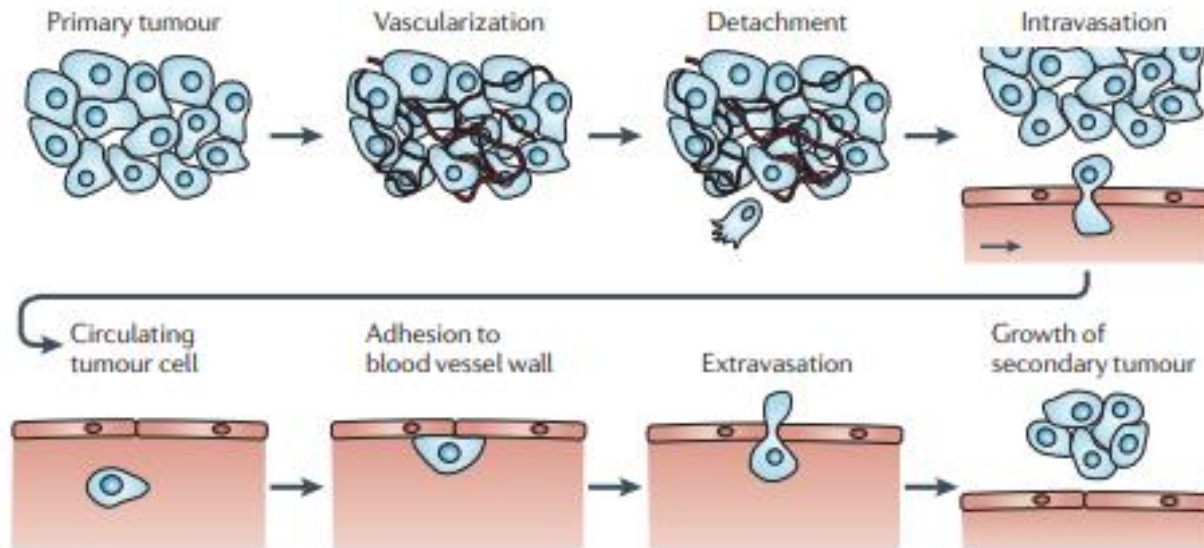


PROGRESSIONE TUMORALE



METASTATIZZAZIONE DEL TUMORE

In questo processo la cellula deve acquisire delle proprietà specifiche (e quindi specifiche mutazioni) che le consentano di muoversi, invadere la matrice extracellulare, farsi strada tra le cellule endoteliali che rivestono i vasi, sopravvivere in condizioni di distacco dal substrato e, una volta arrivata nella nuova sede tissutale, adattarsi ad una nuova condizione ambientale.

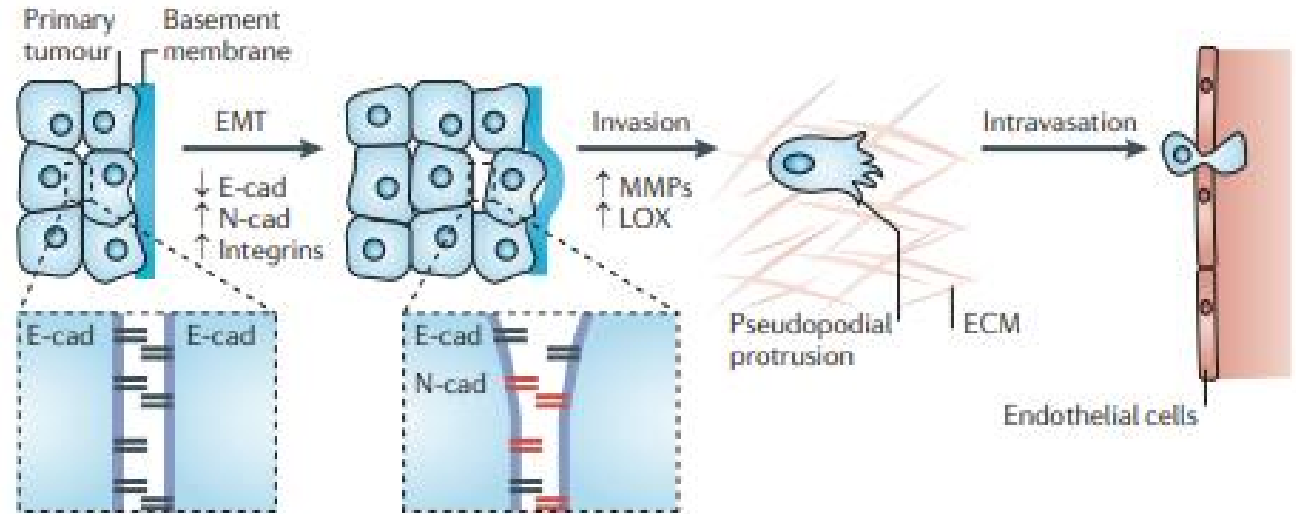


Il processo metastatico

- **Distacco** delle cellule tumorali dalla massa tumorale primaria
- **Intravasazione** nel sistema circolatorio e linfatico
- **Adesione** alle pareti dei vasi sanguigni
- **Extravasazione**
- **Colonizzazione** di un nuovo tessuto con crescita e formazione del tumore secondario

INTERAZIONI FISICHE DURANTE LA FASE DI INVASIONE

La fase di distacco ricorda il processo di **transizione epitelio-mesenchimale dell'embriogenesi (EMT)**:



La fisica dell'invasione e dell'intravasazione

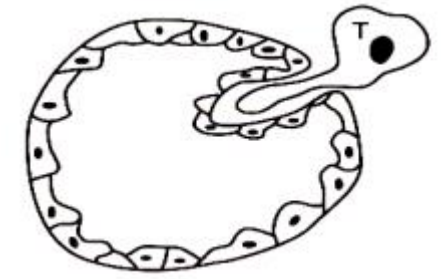
- perdita di E-caderina (molecola di adesione intercellulare) e aumento di **integrine** e **N-caderina**
- cambiamenti morfologici: le cellule da epiteliali cuboidali diventano mesenchimali
- acquisizione del fenotipo mobile tramite **aderenze focali, lamellipodi, filopodi, fibre di stress**
- contatto con la matrice extracellulare (ECM)
- espressione di **metalloproteasi della matrice (MMPs)** che promuovono la digestione delle proteine della ECM, in particolare laminina e collagene delle membrane basali








INTRAVASAZIONE

RUOLO DELLA MECCANICA CELLULARE NELL'INTRAVASAZIONE

Le cellule tumorali vanno incontro a profonde trasformazioni morfologiche, guidate da rimodellamenti del citoscheletro, che le rendono capaci di penetrare attraverso le giunzioni cellulari endoteliali.



Intravasazione

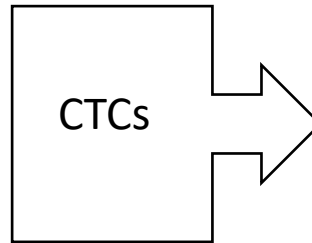
CITOPLASMA		Più fluido ; si comporta come materiale elastico ad alte velocità di deformazione e come materiale viscoso a basse velocità di deformazione
NUCLEO		La sua elasticità è dovuta alla presenza di una lamina nucleare sottostante all'involucro nucleare, dall' organizzazione della cromatina e dal complesso LINC che mette in comunicazione nucleo e citoscheletro
		La comunicazione è garantita dalle interazioni tra proteine contenenti il dominio SUN (SUN1 e SUN2) e proteine contenenti il dominio KASH (nesprina-2 e nesprina-3).
CITOSCHELETRO		Meno organizzato
ECM		Meno rigida e presenza di un flusso interstiziale

LO SFORZO DI TAGLIO E IL SISTEMA CIRCOLATORIO

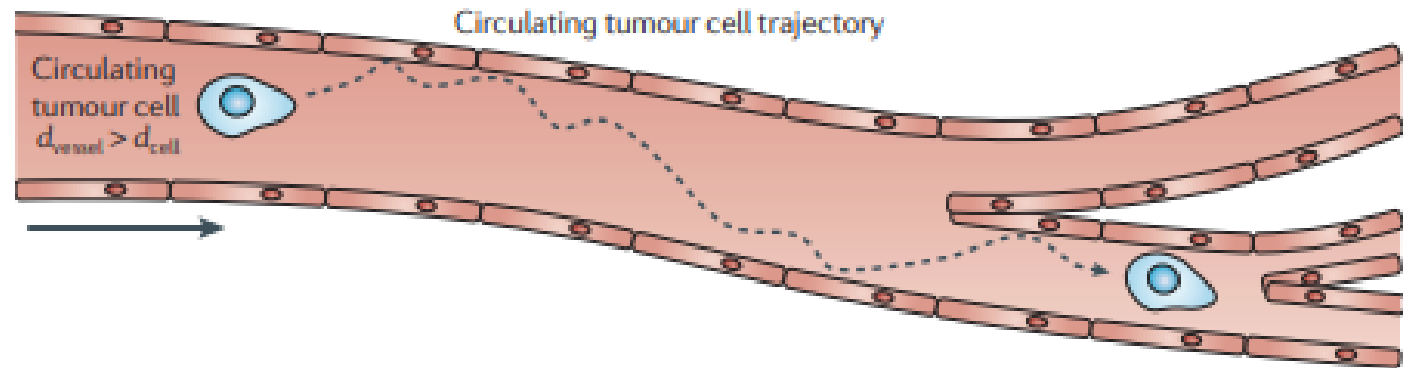
Forze emodinamiche

Stress immunologico

Collisioni con altre cellule



Superano, talvolta sfruttano, lo **sforzo di taglio** (definito come prodotto tra viscosità del fluido e velocità di taglio) e l'**immunosorveglianza** per aderire all'endotelio vascolare di organi distanti.



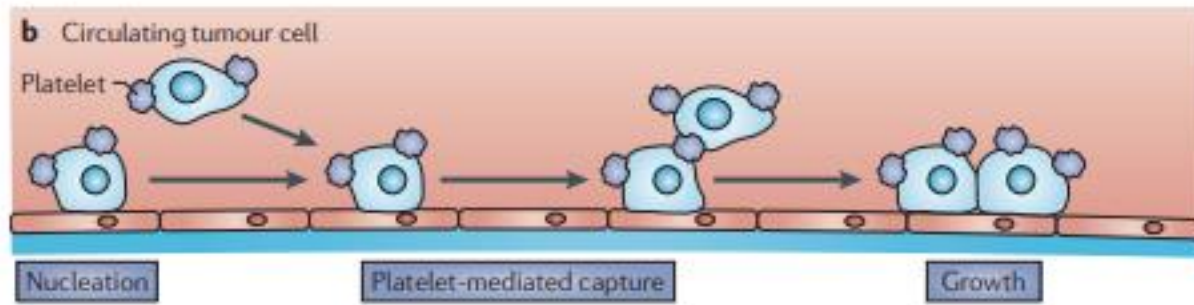
L'arresto di cellule tumorali circolanti

FLUSSO DI TAGLIO

- moto rototraslatorio** (rotazione + traslazione)
- orientazione** associata alle interazioni «recettore-ligando» per l'adesione
- deformazione** delle CTCs
- emarginazione** verso le pareti vascolari

EXTRAVASAZIONE DI CELLULE TUMORALI CIRCOLANTI

Prima di uscire dal sistema circolatorio, la CTC deve arrestarsi e legarsi ad un vaso sanguigno: ciò può avvenire attraverso 2 meccanismi detti **occlusione fisica** e **adesione**.



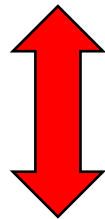
Extravasazione delle CTCs associate a piastrine

- **OCCLUSIONE FISICA:** Se $d_{\text{vaso}} < d_{\text{cellula}}$, l'arresto si verifica per intrappolamento meccanico; specialmente in capillari e vasi con diametro $< 10\mu\text{m}$
- **ADESIONE:** Se $d_{\text{vaso}} > d_{\text{cellula}}$, la CTC deve prima aderire all'endotelio del vaso con specifici legami. La probabilità di arresto, in un vaso con diametro maggiore di quello della cellula, è \propto a $f \cdot t$ (dove f = frequenza di collisione tra i recettori di membrana e i ligandi dell'endotelio, mentre t = tempo di residenza) e raggiunge valori più alti a valori intermedi di sforzo di taglio. La forza totale di adesione dipende invece dalla tensione di legame tra recettori e ligandi e dal numero di legami «recettore-ligando» coinvolti.

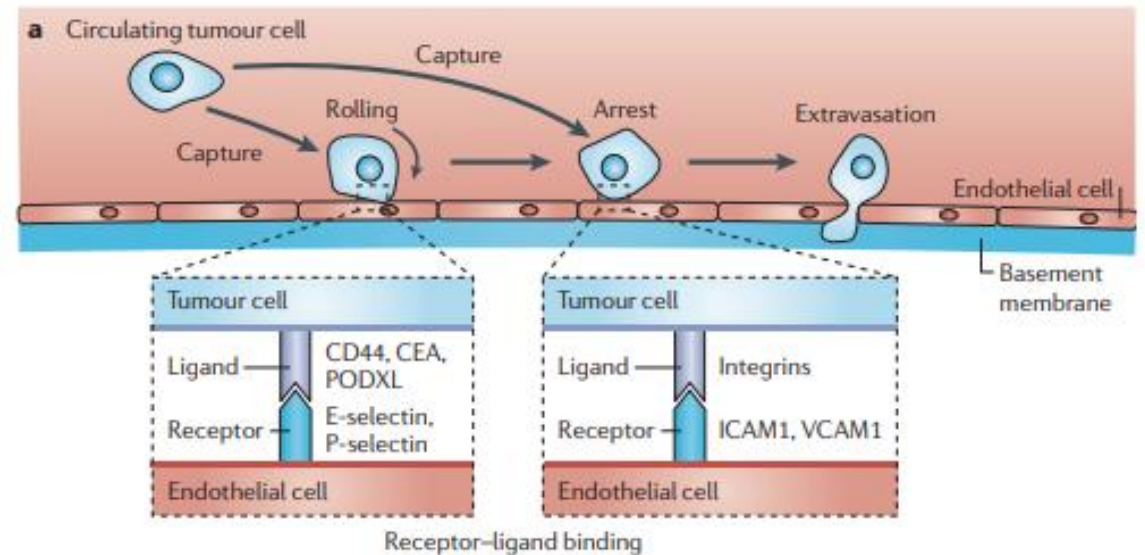
NATURA DELLE INTERAZIONI «RECETTORE-LIGANDO» NELL' ADESIONE DELLE CTCs

Le CTCs possono sfuggire al sistema immunitario associandosi alle **piastrine**, le quali:

- ✓ Facilitano l'adesione cellulare alle pareti dei vasi
- ✓ Mascherano e proteggono le CTCs dai meccanismi di immunosorveglianza
- ✓ Rilasciano composti bioattivi come VEGF (fattore di crescita dell'endotelio vascolare) che promuovono l'**iperpermeabilità vascolare** e quindi l'**extravasazione** e l'**angiogenesi**



Le CTCs possono mimare il comportamento dei neutrofili attraverso legami mediati da **selectine** e tramite il rotolamento seguito da una forte adesione all'endotelio.



Interazioni «recettore-ligando»

Le CTCs esprimono sulla loro superficie glicoproteine sialofucosilate come **CD44**, **CEA** (antigene carcino-embrionale) e **PODXL** (podocalixina) che sono riconosciute dalle **E-selectine** e **P-selectine**; oppure **integrine** che vengono riconosciute dalle **ICAM1** e **VCAM1** delle cellule endoteliali.

LOCALIZZAZIONE DEI SITI METASTATICI

Esistono 2 modelli che spiegano la localizzazione (non casuale) delle metastasi



Ipotesi «seme e suolo»:

La cellula tumorale metastatizza siti in cui il **microambiente** è favorevole



Ipotesi meccanica:

La localizzazione del sito metastatico è influenzata dal **flusso sanguigno** e dal **microambiente**

Poiché arresto, extravasazione e colonizzazione avvengono in serie, secondo l'ipotesi meccanica, la probabilità che la metastasi si formi in uno specifico sito è: $P \propto P_t \cdot P_{e,i} \cdot P_{c,i}$ dove:

- P_t = probabilità di incontrare un vaso con diametro minore del diametro cellulare,
- $P_{e,i}$ = probabilità di extravasazione,
- $P_{c,i}$ = probabilità di colonizzazione.

Le ultime 2 dipendono dal microambiente.

Invece, secondo l'ipotesi «seme e suolo» $P \propto P_{a,i} \cdot P_{e,i} \cdot P_{c,i}$ dove:

- $P_{a,i}$ = probabilità che una collisione porti al sito i di adesione

CONCLUSIONI

- Le interazioni fisiche delle cellule del cancro con i vari microambienti incontrati durante il processo metastatico hanno un ruolo centrale nella diffusione del cancro.
- Le forze meccaniche modulano la motilità delle cellule nella matrice extracellulare durante l'invasione e nel sistema vascolare durante l'intravasazione ed extravasazione.
- Il flusso di taglio nel sistema vascolare definisce la traiettoria delle cellule tumorali circolanti e regola l'adesione alle pareti dei vasi sanguigni.
- Le emergenti intuizioni sul ruolo dei processi fisici e meccanici delle metastasi potranno contribuire allo sviluppo di nuovi approcci per la diagnosi e il trattamento del cancro.

“The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis” di Denis Wirtz, Konstantinos Konstantopoulos and Peter C. Searson, Nature Reviews Cancer volume 11, pages 512–522(2011)