



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze Biologiche

LA MECCANICA NEL MICROAMBIENTE TUMORALE

The mechanical microenvironment in cancer: How physics affects tumours

COME LA FISICA INFLUENZA I TUMORI

Anika Nagelkerke, Johan Bussink, Alan E. Rowan, Paul N. Span

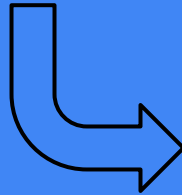
Docente referente:
Prof.ssa Orto Maria Grazia

Tesi di laurea di:
Brucchi Giulia

Sessione straordinaria supplementare maggio 2023
Anno accademico 2021-2022

L'AMBIENTE TUMORALE DAL PUNTO DI VISTA CHIMICO-FISICO

Il microambiente tumorale è costituito da particolari componenti chimici, come l'ossigeno e i vari nutrienti, e le cellule che ne fanno parte ricevono dall'ambiente che le circonda anche stimoli fisici.



Questi stimoli influenzano la genesi, la progressione e le varie caratteristiche che contraddistinguono i tessuti tumorali sotto numerosi punti di vista.

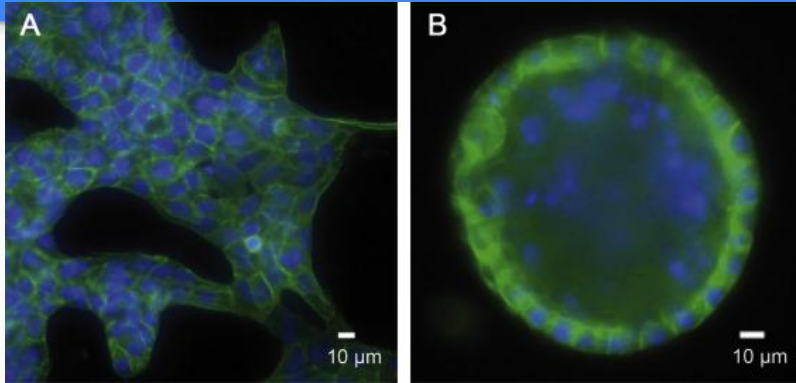
INTRODUZIONE

> Le cellule tumorali presentano diverse caratteristiche che le distinguono dalle cellule sane, queste caratteristiche sono:

1. Infinita proliferazione
2. Formazione di metastasi
3. Riprogrammazione del metabolismo energetico
4. Evasione del sistema immunitario dell'ospite
5. Promozione dell'infiammazione nell'ospite
6. Instabilità del genoma

>In particolare in questo articolo viene approfondita la caratteristica *rigidità del microambiente tumorale*

La rigidità della matrice influenza la morfologia delle cellule e il loro comportamento.

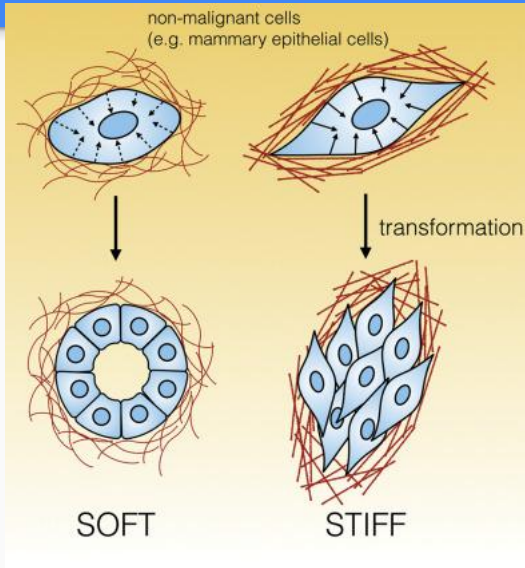


Esempio di come la rigidità del substrato influenza il comportamento e la morfologia delle cellule: le cellule epiteliali mammarie, se coltivate su substrati di polistirene, crescono in strati regolari, mentre se coltivate su substrati più morbidi come matrici di membrana basale, si organizzano in caratteristiche strutture acinose.

La rigidità del substrato influenza anche le interazioni tra cellule.

Ad esempio su superfici rigide i fibroblasti migrano lontani l'uno dall'altro e adottano una morfologia più allungata, mentre su substrati più morbidi le cellule si uniscono a formare strutture simili a tessuti in cui le cellule hanno una forma rotondeggiante.

Il substrato influenza anche la regolazione della crescita cellulare e l'apoptosi. I fibroblasti coltivati su substrati rigidi presentano un'augmentata sintesi del DNA e una ridotta apoptosi.



progressione
e risposta
terapeutica

Transizione EM



Processo attraverso il quale cellule epiteliali si allontanano dalle cellule circostanti e acquisiscono caratteristiche mesenchimali



Nelle cellule tumorali, l'acquisizione di caratteristiche mesenchimali porta a comportamenti invasivi.
Substrati più morbidi inibiscono la transizione al fenotipo mesenchimale in molti tipi di cellule.

Acquisizione della malignità



Le proprietà meccaniche del microambiente tumorale determinano il comportamento delle cellule.
Es: cellule epiteliali mammarie di murino. Le cellule di murino mostrano, in matrici più dense e rigide, un fenotipo più invasivo.

Autofagia



Per le cellule tumorali l'autofagia rappresenta un meccanismo di resistenza alle terapie in quanto permette alle cellule di riciclare il proprio materiale citoplasmatico garantendo la disponibilità di nutrienti.



Le cellule che si trovano su substrati più rigidi, infatti, hanno un'aumentata autofagia

Risposta terapeutica

Il microambiente meccanico ha effetti anche sulla risposta delle cellule tumorali alle terapie.

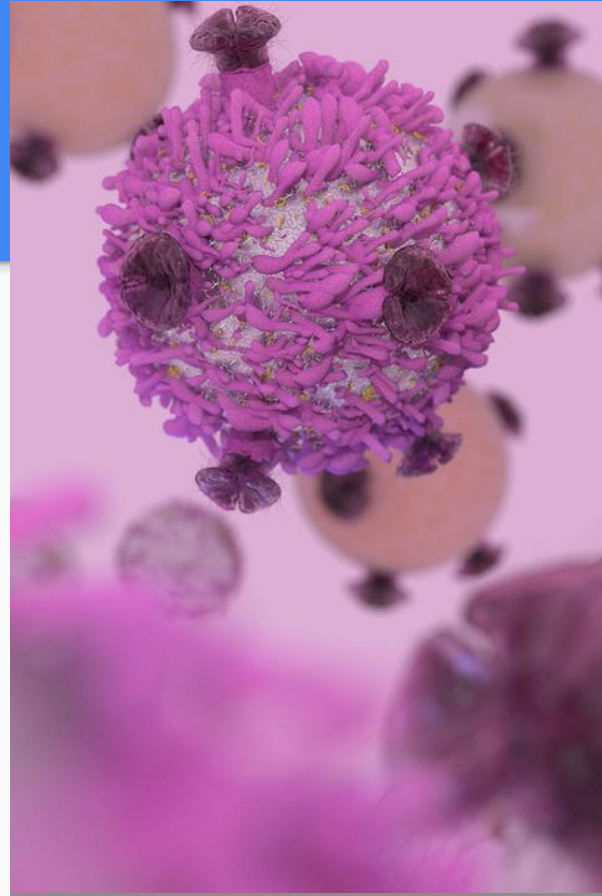


E' stato osservato che substrati rigidi conferiscono resistenza ad alcuni chemioterapici.

Sistema Immunitario

Potrebbe esserci una connessione tra microambiente meccanico, trasformazione maligna e infiltrazione e attivazione cellule immunitarie.

Le cellule immunitarie infiltranti il tumore tendono a prevalere nelle regioni del tumore più invasive e rigide.



Meccanotrasduzione

Le cellule sono capaci di ricevere informazioni dall'ambiente esterno e tradurre queste informazioni in segnali interni attraverso un processo chiamato segnalazione outside-in.

La risposta delle cellule è dettata dalle proprietà meccaniche del tessuto



L'attivazione delle molecole che intervengono nella cascata di segnali durante la segnalazione outside-in varia in base agli stimoli del microambiente meccanico.

Soppressori tumorali e oncogeni

La meccanica dei tessuti influenza la carcinogenesi, l'espressione di geni oncosoppressori, oncogeni e miRNA.

Substrati rigidi favoriscono l'induzione di oncogeni, e riducono l'espressione degli oncosoppressori.

YAP e TAZ

Le proteine YAP e TAZ trasmettono segnali meccanici.

Tra le funzioni di YAP e TAZ troviamo l'attività delle GPTasi della famiglia Rho e la tensione sul citoscheletro della cellula.

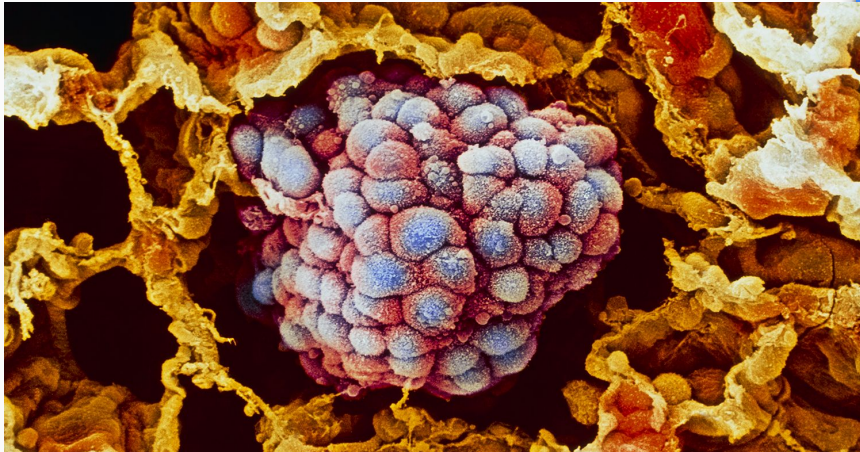
YAP e TAZ sono attive solo in ambienti rigidi, e promuovono comportamenti aggressivi nelle cellule del tessuto epiteliale mammario.

Il contributo dell'adesione non specifica tra cellule

Le forze di adesione non specifica si basano su caratteristiche fisiche e chimiche della matrice, e sono controllate dalle forze di van der Waals delle glicoproteine con il substrato, e dalle interazioni idrofobiche o idrofile.

Le cellule tumorali sono capaci di alternare le forze di adesione non specifica, permettendo il movimento, l'invasione e la formazione di metastasi.

Perchè i tumori sono rigidi?



Spesso i tessuti tumorali sono molto più rigidi dei tessuti sani, la causa di questa rigidità in realtà è un **insieme di fattori**.

- Il **citoscheletro** delle cellule tumorali, presenta cambiamenti drastici che vanno ad influire sulle proprietà meccaniche del tessuto.
- L'incontrollata proliferazione cellulare, l'**alta densità cellulare** di questi tessuti crea una pressione sulle aree circostanti che rende il tumore rigido.
- La **matrice extracellulare** contribuisce alla rigidità del tumore nell'insieme e è soggetta a un massivo riarrangiamento durante la tumorigenesi. Nei tumori, infatti, avviene un aumento nella deposizione di collagene, la proteina più abbondante nella matrice extracellulare.
- Un ultimo fattore che contribuisce alla rigidità dei tumori è la pressione del **fluido interstiziale**.

Considerazioni finali

Le proprietà meccaniche del microambiente cellulare possono influenzare la trasformazione di cellule normali in cellule tumorali, dirigere gli eventi di segnalazione intracellulare e influenzare l'efficacia delle terapie.

Riconoscere l'importanza del microambiente meccanico apre nuove porte non solo per nuovi approcci terapeutici, ma anche per nuovi strumenti di screening e diagnostica.

La maggior parte del lavoro descritto ad oggi in letteratura sulla segnalazione intracellulare, risposta terapeutica e tumorigenesi in risposta alla meccanica del microambiente è stata condotta studiando cellule coltivate su superficie piatte, a due dimensioni.

A livello fisiologico qualunque tipo di cellula incontra un ambiente a 3 dimensioni. Le forze interne ed esterne agiscono in modo diverso su superfici a due o tre dimensioni.

E' importante per le future ricerche concentrarsi su questo aspetto dello studio del microambiente cellulare.

E' importante comunque ricordare che interferire con la meccanica dei tumori potrebbe avere effetti collaterali indesiderati. Nel complesso, essendo la meccanica dei tumori una caratteristica così distintiva, dovremmo considerare l'idea di sfruttarla nella prevenzione e nel trattamento dei tumori.

RIASSUNTO

Le cellule del microambiente tumorale sono caratterizzate da componenti chimici ma ricevono anche stimoli fisici. La diversa rigidità dei nostri tessuti fornendo diversi tipi di stimoli influenza il comportamento e la morfologia cellulare.

Nel microambiente tumorale questa influenza viene riscontrata in diversi processi che caratterizzano le cellule che lo compongono. Su substrati rigidi sono favoriti quei processi che permettono alle cellule tumorali di invadere i tessuti sani e resistere al sistema immunitario dell'ospite o alle terapie.

Alcuni dei processi favoriti da un microambiente tumorale rigido sono: la transizione da fenotipo epiteliale a mesenchimale, l'autofagia, l'infiltrazione di cellule immunitarie, l'attivazione di coattivatori che promuovono comportamenti aggressivi nelle cellule.

L'ambiente tumorale risulta più rigido dei tessuti sani a causa di diversi fattori come i cambiamenti nel citoscheletro, l'alta densità cellulare, la matrice ricca di collagene e la pressione del fluido interstiziale.

Le proprietà meccaniche del microambiente cellulare hanno una grande influenza su molti processi che coinvolgono la trasformazione di cellule sane in cellule tumorali, l'invasione dei tessuti sani e la resistenza alle terapie, per questo motivo approfondire la caratteristica rigidità dei tumori può permettere di acquisire nuove informazioni essenziali per la prevenzione e la cura del cancro.