



LAUREA MAGISTRALE BIOLOGIA MOLECOLARE E APPLICATA- Curriculum Biosanitario e della Nutrizione

Corso di ONCOLOGIA

13 dicembre 2019

CELLULE STAMINALI TUMORALI

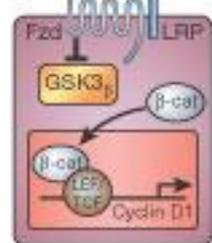
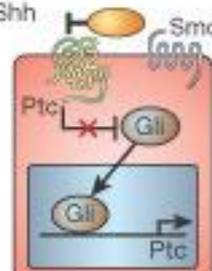
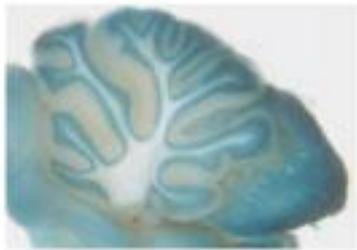
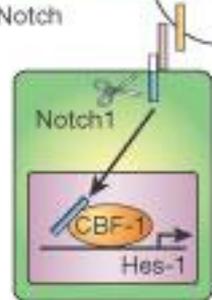
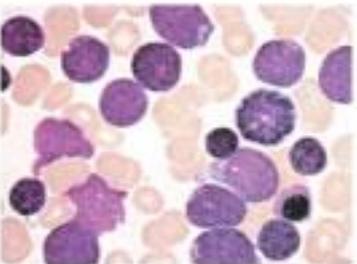
Cellule staminali

- Capacità di **dividersi** indefinitamente (“self-renewal”)
- Possono **differenziarsi** in cellule “mature”
- **Plasticità**: le cellule staminali di un tessuto possono dare origine anche a cellule mature di altri tessuti

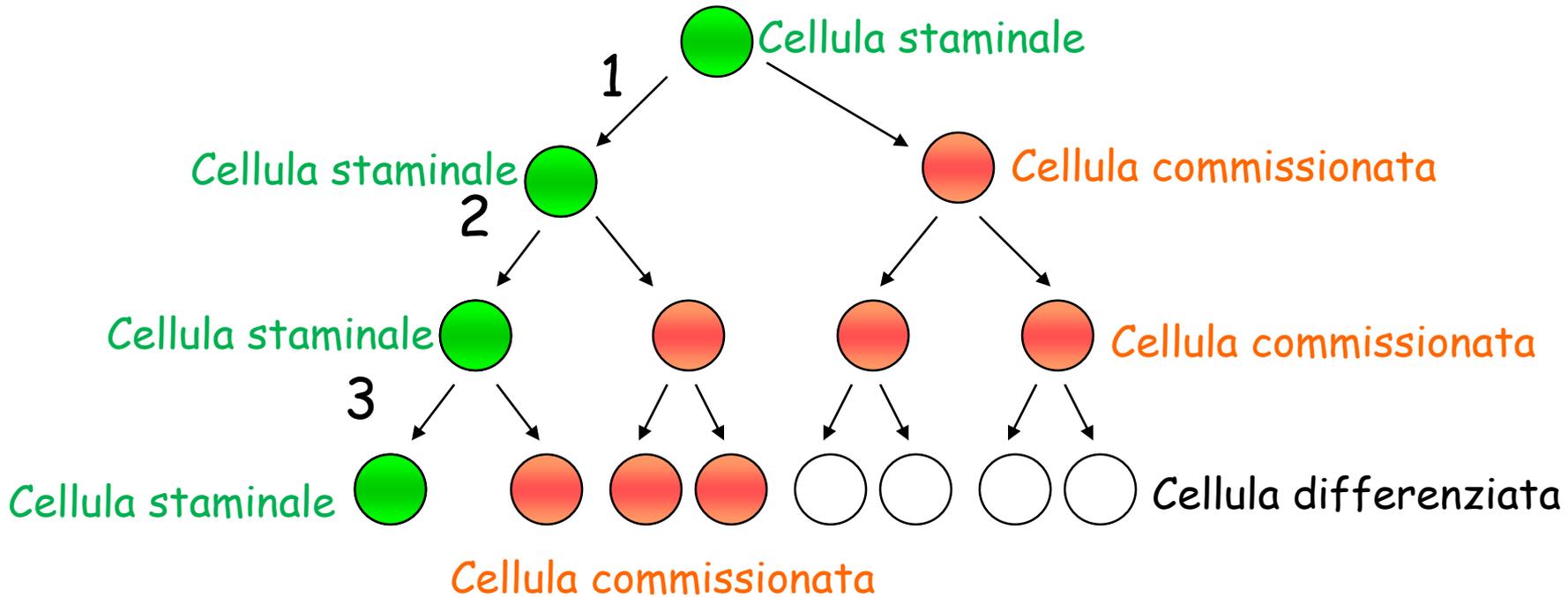
Cellule staminali e cellule tumorali

- Il tumore è costituito da cellule con una capacità di auto-rinnovamento indefinita
- La comprensione dei meccanismi di auto-rinnovamento delle cellule staminali può aiutarci a comprendere il tumore
- Ipotesi: le cellule tumorali capaci di auto-rinnovamento utilizzano i sistemi presenti nelle cellule staminali. Dimostrazione indiretta: diversi pathway associati all'oncogenesi sono coinvolti nell'auto-rinnovamento delle cellule staminali

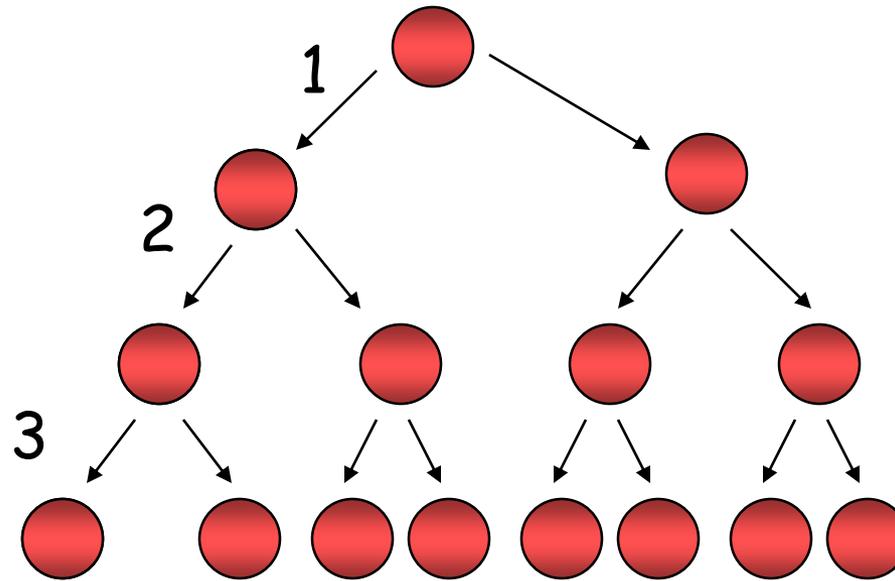
- **Notch:** l'attivazione di questa via segnalatoria é associata ad un aumento della popolazione delle cellule staminali
- **Shh:** popolazioni arricchite di cellule staminali umane rispondono *in vitro* a Shh con un aumentato auto-rinnovamento
- **Wnt:** la sua attivazione espande la popolazione di cellule staminali, mentre la sua soppressione ne inibisce la proliferazione

	Stem/progenitor cell self-renewal			Tumorigenesis	
<p>Wnt</p> 	Haematopoietic	Epidermal	Gut	<p>Colon carcinoma</p> <p>Epidermal tumours</p>	
<p>Shh</p> 	Haematopoietic	Neural	Germ line	<p>Medulloblastoma</p> <p>Basal cell carcinoma</p>	
<p>Notch</p> 	Haematopoietic	Neural	Germ line	<p>Leukaemia</p> <p>Mammary tumours</p>	

TESSUTO NORMALE

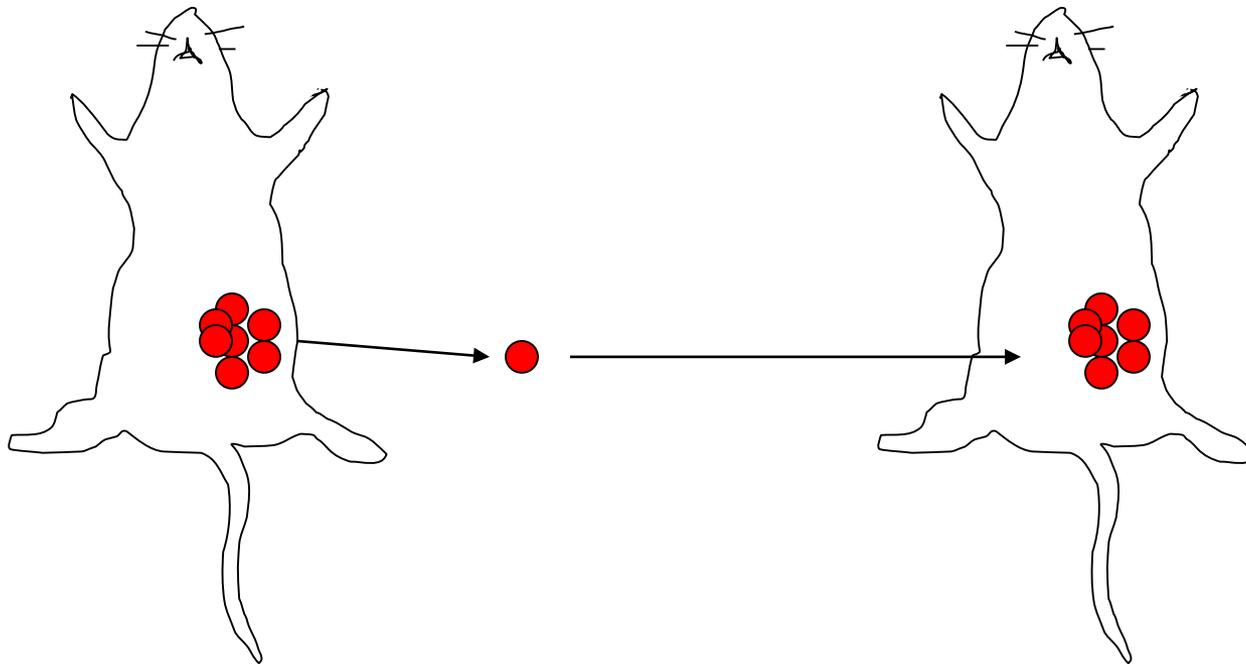


TESSUTO TUMORALE

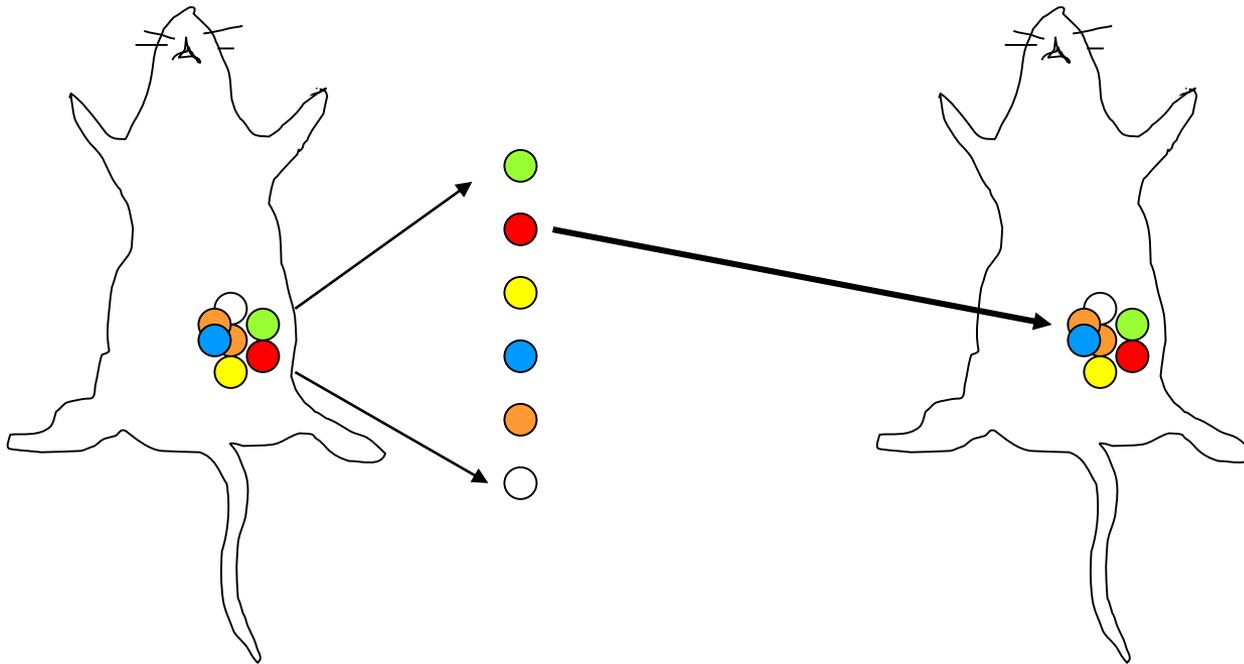


- 1.) Clonalità
- 2.) Immortalità
- 3.) Divisione simmetrica

Modello tumorale non staminale: ogni cellula può generare un nuovo tumore



Modello tumorale con staminali: Poche cellule possono generare un nuovo tumore

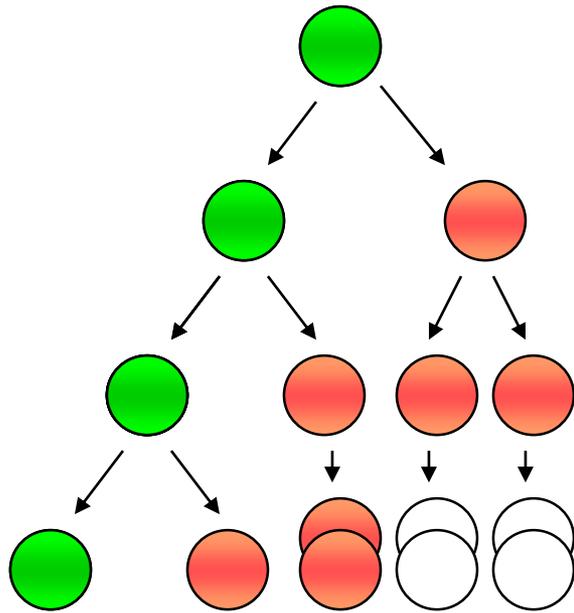


Teoria delle cellule staminali tumorali

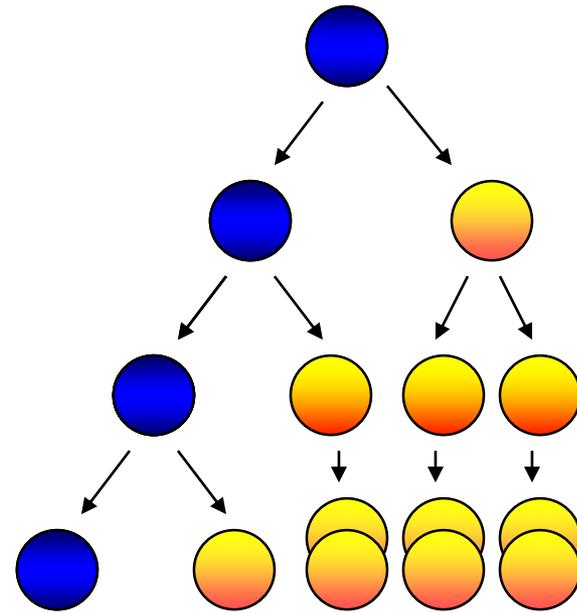
Solo una piccola frazione di cellule tumorali può generare tumori

- un elevato numero di cellule è necessario per lo sviluppo di tumori in modelli murini di xenotrapianto
- 1/1000- 1/5000 cellule (derivanti da tumori del polmone, neuroblastoma, tumori dell'ovaio, tumori della mammella) formano colonie in soft agar o *in vivo*

Tessuto normale



Tumore

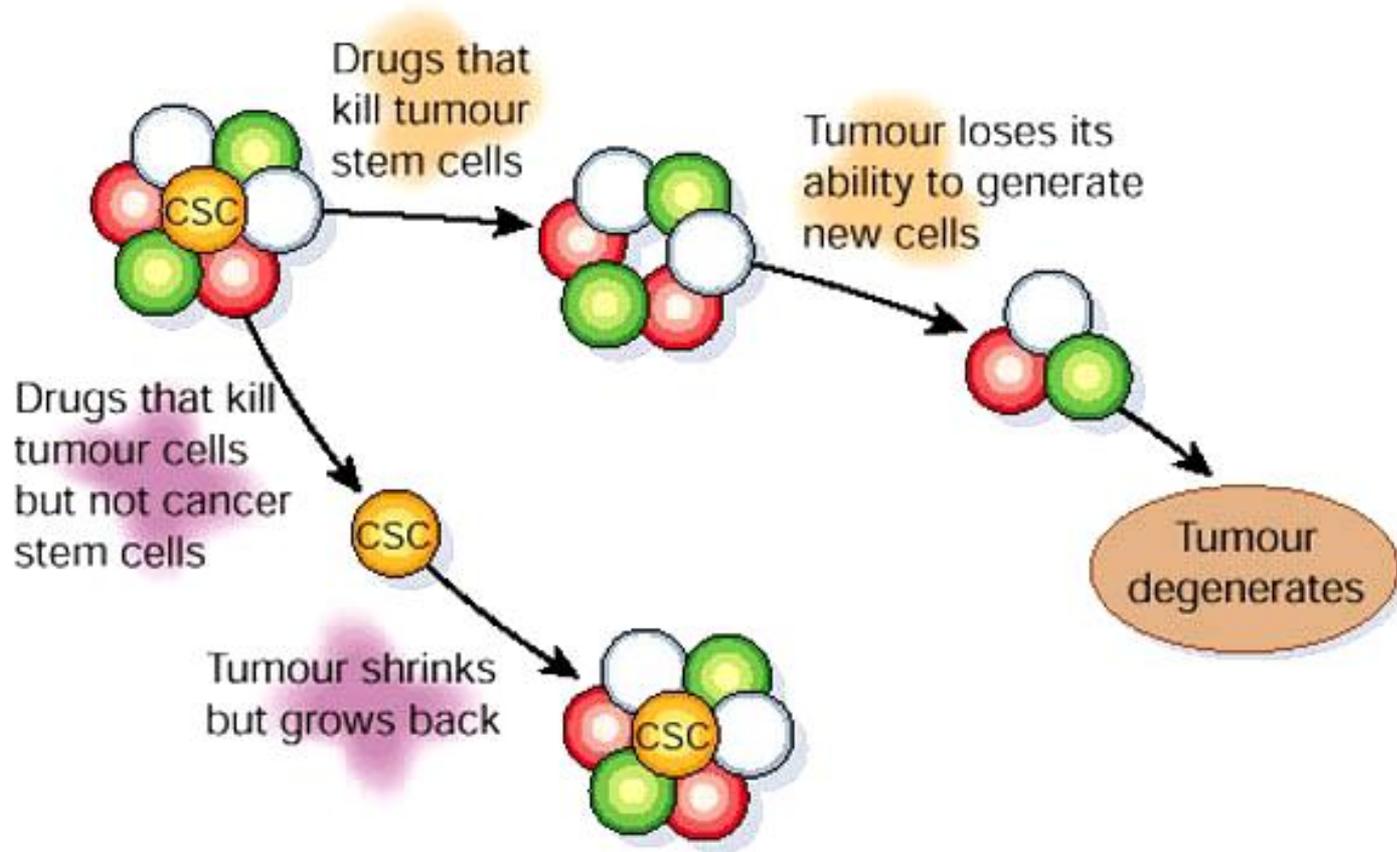


-  Adult stem cell = undifferentiated
-  Transit amplifying cell
-  Normal differentiated cell

-  Tumor stem cell = tumorigenic
-  Non-tumorigenic cell

La popolazione tumorale é eterogenea, e spesso contiene cellule a diversi stadi di differenziamento (seppure anomali): data la clonalitá dei tumori, questo dato implica che la progenie delle cellule tumorali si diversifica (“differenzia”)

Implicazioni Terapeutiche



Le cellule staminali tumorali sono più resistenti alle terapie antitumorali

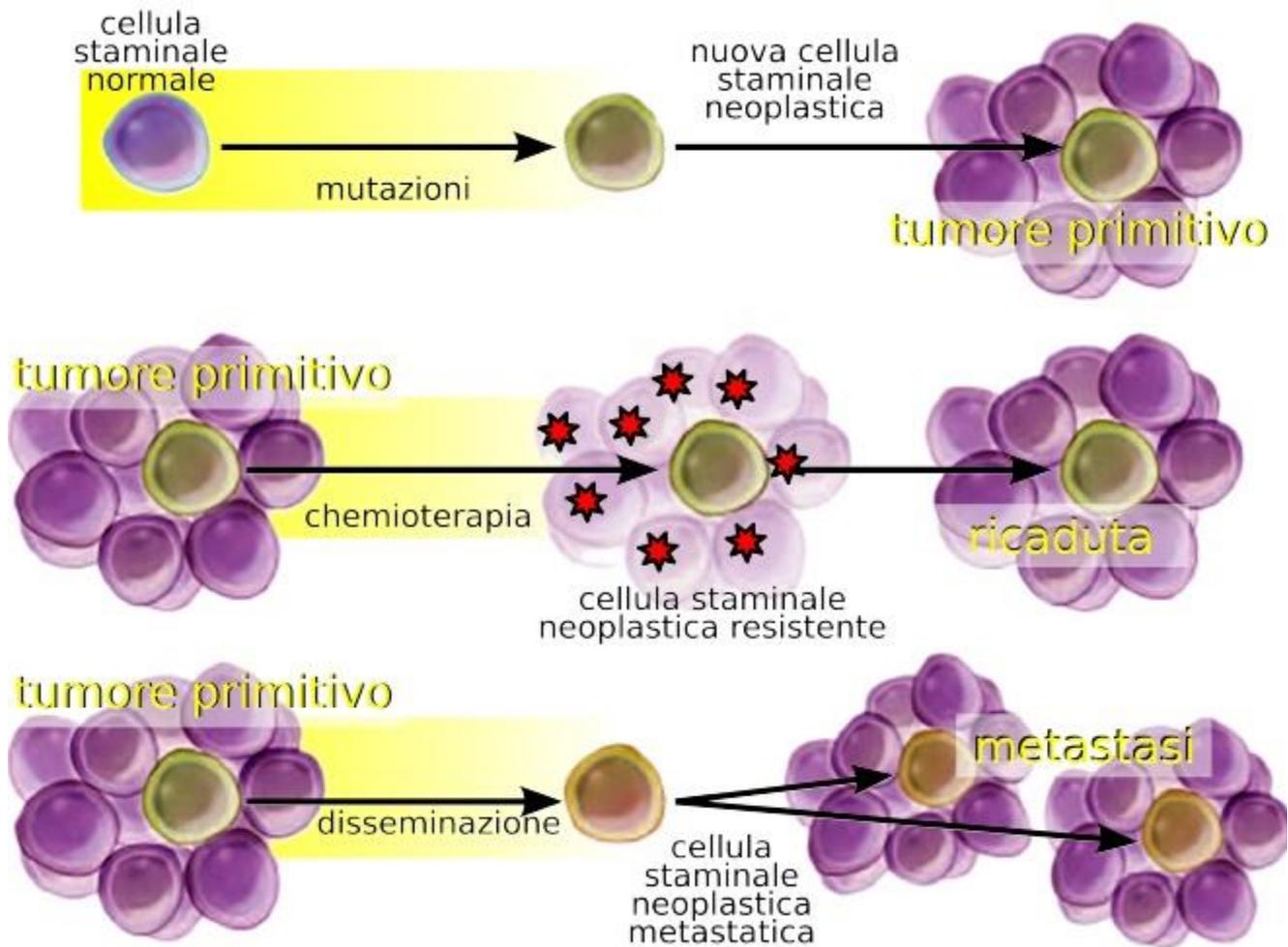
nature

Vol 444 | 7 December 2006 | doi:10.1038/nature05236

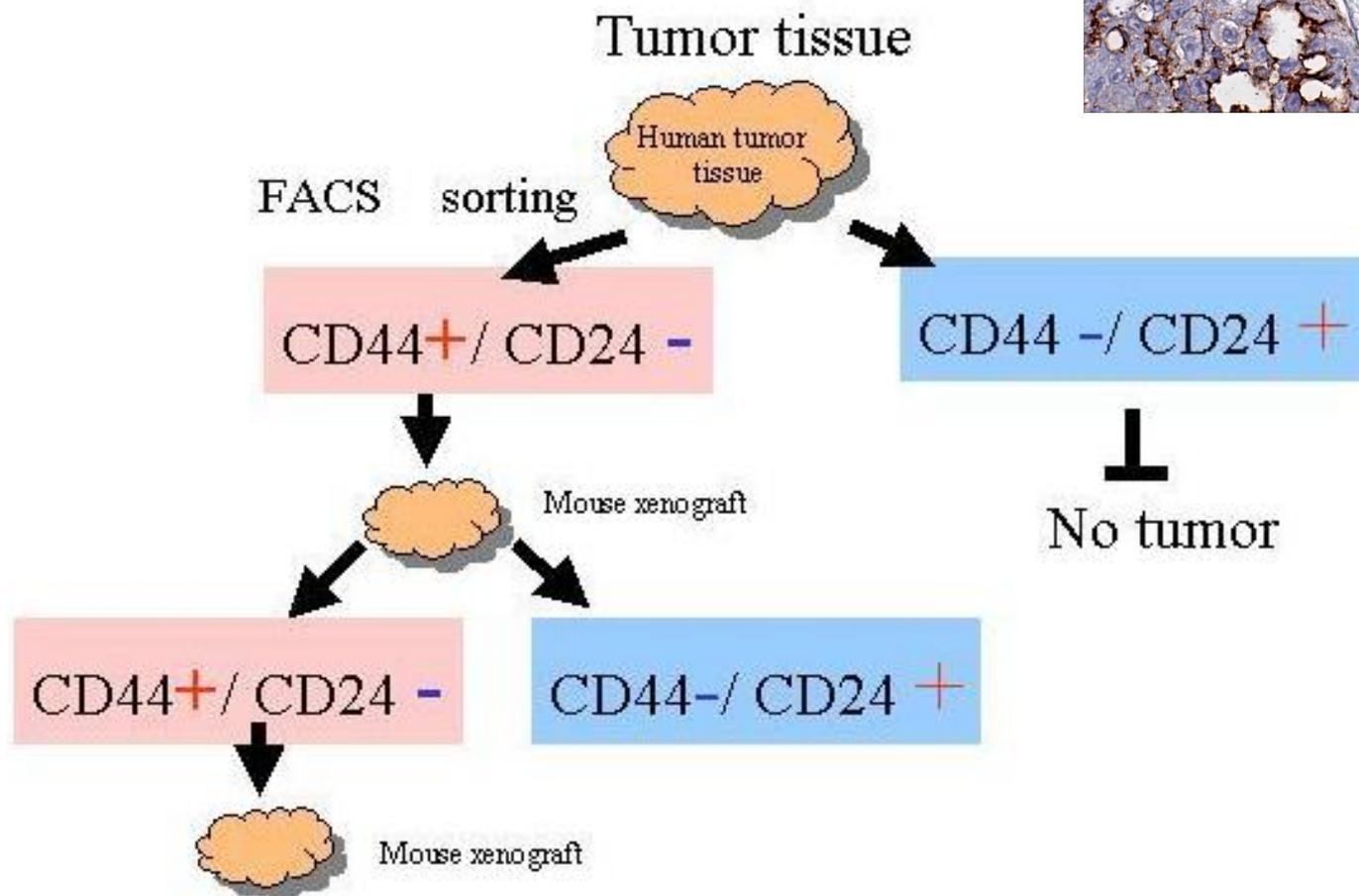
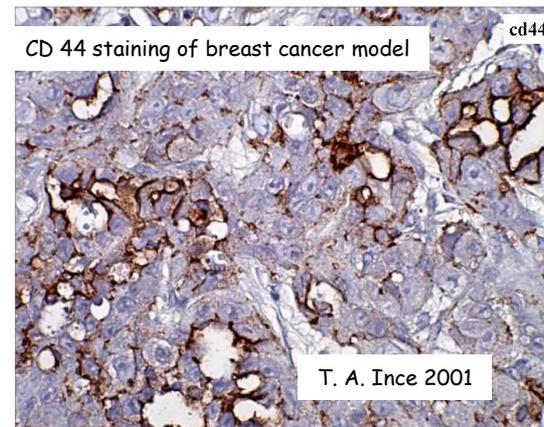
LETTERS

Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response

Shideng Bao^{1,2}, Qiulian Wu^{1,2}, Roger E. McLendon^{2,3}, Yueling Hao^{1,2}, Qing Shi^{1,2}, Anita B. Hjelmeland^{1,2}, Mark W. Dewhirst⁴, Darell D. Bigner^{2,3} & Jeremy N. Rich^{1,2,5,6}



Caratterizzazione cellule staminali tumorali



EFFETTI LOCALI ed ORMONALI

Comportamento dei tumori

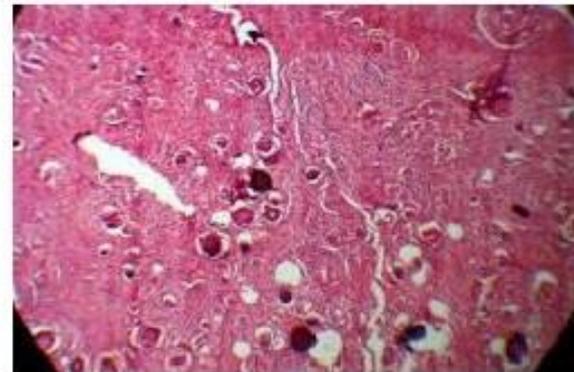
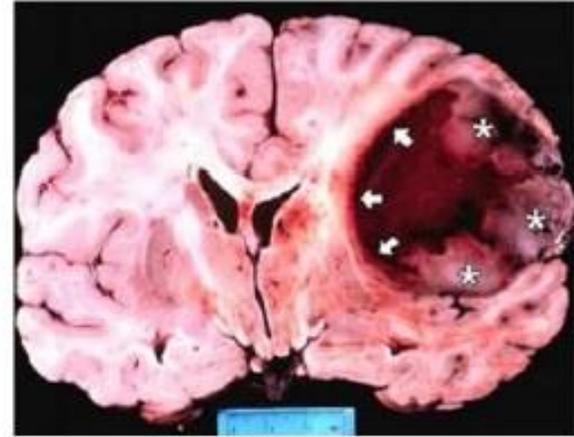
- Gli effetti finali dei tumori maligni sono determinati dal comportamento biologico delle cellule neoplastiche che lo formano, tra cui le proprietà più importanti sono la capacità di invadere e di metastatizzare.
- Quindi, gli effetti clinici che si osservano nei soggetti con tumori sono attribuibili alla loro **ubicazione, al tipo di cellula di origine ed al suo comportamento.**
- Gli effetti possono essere:
 - ✓ Locali
 - ✓ Metabolici (sia tumore specifici che non-specifici)

Effetti locali dei tumori

- I tumori maligni esercitano effetti locali attraverso la **compressione e spostamento** dei tessuti adiacenti e attraverso la **distruzione** dei tessuti per una invasione vera e propria.
- I tumori maligni su superfici mucose sono spesso ulcerate. Il sangue può fuoriuscire da queste lesioni, questo può comportare la perdita di sangue occulto nel caso di tumori gastrointestinali, che può essere una causa molto importante di **anemia**.
- Superfici ulcerate anche esporre il paziente al rischio di **infezione**.

Effetti locali

- Tumori benigni o maligni all'interno del cranio possono causare **danni a causa dello spazio ristretto e delle strutture anatomiche delicate** → possibilità di vari tipi di disfunzioni cerebrali



meningioma

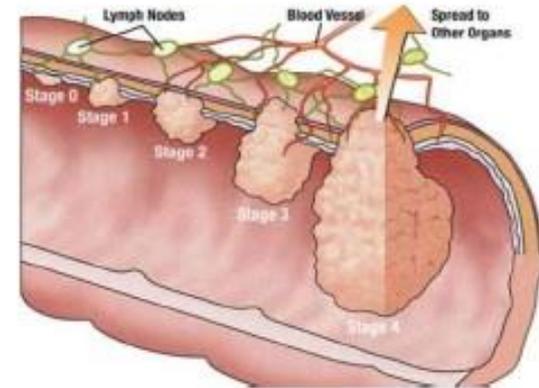
Effetti locali

- Tumori benigni o maligni che interessano la **parete di un organo cavo** possono provocare:
 - 1) occlusione del lume;
 - 2) ulcerazione della superficie, con conseguente **sanguinamento e/o infezione.**

Ematuria: manifestazione tipica dei tumori dell'apparato urinario.

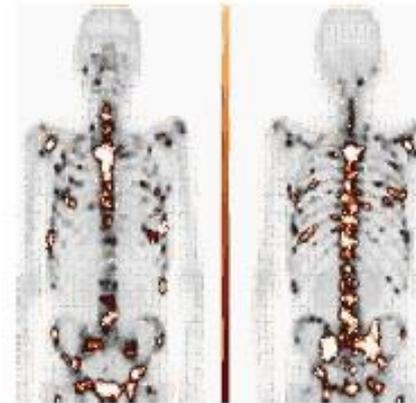
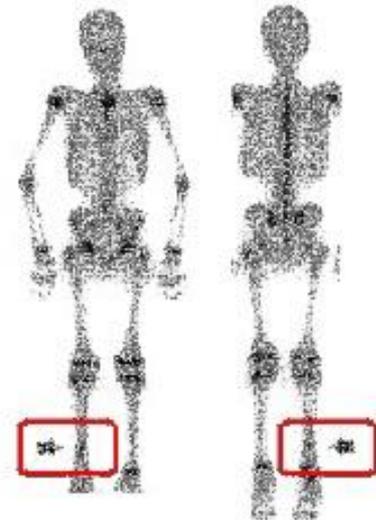
Melena: caratteristica dei tumori gastrointestinali.

- 3) perforazione



Effetti locali

- I tumori dell'osso (osteosarcomi, mieloma multiplo, leucemie) o le metastasi ossee (es. da ca mammario), possono provocare
 - 1) distruzione della matrice ossea (osteolisi) per rilascio di sostanze con attività osteolitica, quali IL-1, IL-6, TNF- α
ipercalcemia e comparsa di fratture patologiche ;
 - 2) anemia, leucopenia o piastrinopenia per distruzione dei precursori emopoietici



Effetti locali

- **Dolore** (anche se inizialmente i tumori dei visceri e del cervello non provocano dolore)
- **Perdita di funzioni** sensoriali o motorie, per compressione o distruzione di nervi
- **Edema** per ostruzione di vasi venosi o linfatici.
- **Reazione infiammatoria.**
- **Febbre.** Frequente presentazione iniziale di alcuni tumori (linfomi di Hodgkin, carcinomi renali ed osteosarcomi), non imputabile a concomitante malattia infettiva. Rilascio di pirogeni da parte del tumore o delle cellule infiammatorie infiltranti il tumore. La febbre scompare dopo trattamento del tumore e ricompare in caso di recidiva

Effetti locali

I tumori **maligni** possono provocare infiniti danni locali:

- per es. nell'addome possono ridurre gli organi ad un'unica massa solida,
- erodere od occludere qualsiasi tratto dell'intestino,
- portare alla formazione di fistole tra intestino e cute, vescica e retto, o tra qualsiasi altro organo cavo

Effetti metabolici tumore-specifici

- I tumori endocrini ben differenziati spesso conservano le proprietà funzionali del tessuto di origine. Dal momento che tali tumori l'attività delle cellule è relativamente autonomi e non controllata dai processi di feedback tipici del controllo della produzione dell'ormone, gli effetti clinici più comuni sono:
 - *Tireotossicosi da un adenoma tiroideo
 - *Sindrome di Cushing da un adenoma corticosurrenale
 - *Iperparatiroidismo da un adenoma delle paratiroidi.

- A volte le conseguenze metaboliche di un tumore sono impreviste: carcinomi del polmone a piccole cellule possono comunemente secernere ACTH e ADH, anche se questo raramente dà luogo a conseguenze clinicamente significative.

Effetti ormonali

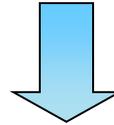
- Tumori **benigni** (ben differenziati) delle ghiandole endocrine possono manifestarsi con **produzione eccessiva** di ormone
es. un adenoma delle cellule del Langherans di diametro inferiore ad 1 cm può provocare iperinsulinemia tale da portare a morte per ipoglicemia
- Viceversa, tumori che insorgono (maligni o benigni) o che metastatizzano (maligni) in una ghiandola endocrina possono provocare la **distruzione della rimanente ghiandola** e quindi l'insorgenza di deficit endocrini

Effetti metabolici non-specifici

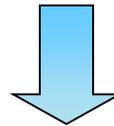
- I tumori maligni disseminati sono comunemente associati a **perdita di peso** malgrado una apparente nutrizione adeguata. Lo stato catabolico clinico di un paziente malato di cancro, con grave perdita di peso e debolezza è noto come **cachessia** e si pensa sia mediata da fattori umorali derivati dal tumore che interferiscono con il metabolismo delle proteine.
- La cachessia può verificarsi anche abbastanza presto nel corso della malattia, in particolare in pazienti con carcinoma del polmone. La perdita di peso può anche essere causata da interferenze con l'alimentazione a causa, ad esempio, di ostruzione esofagea, dolore o malattia depressiva.
- **Neuropatie e miopatie** sono spesso associate con la presenza di neoplasie maligne, in particolare con carcinoma del polmone. Una tendenza alla **trombosi venosa** è associata alla produzione di muco da parte di adenocarcinomi, in particolare del pancreas. Danno glomerulare può derivare da **deposizione di immunocomplessi**, in cui c'è il riconoscimento di un antigene tumorale.

CACHESSIA NEOPLASTICA

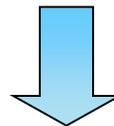
danno CACHESSIA



progressivo e rapido DECADIMENTO DELL'ORGANISMO
(solitamente in fase terminale)

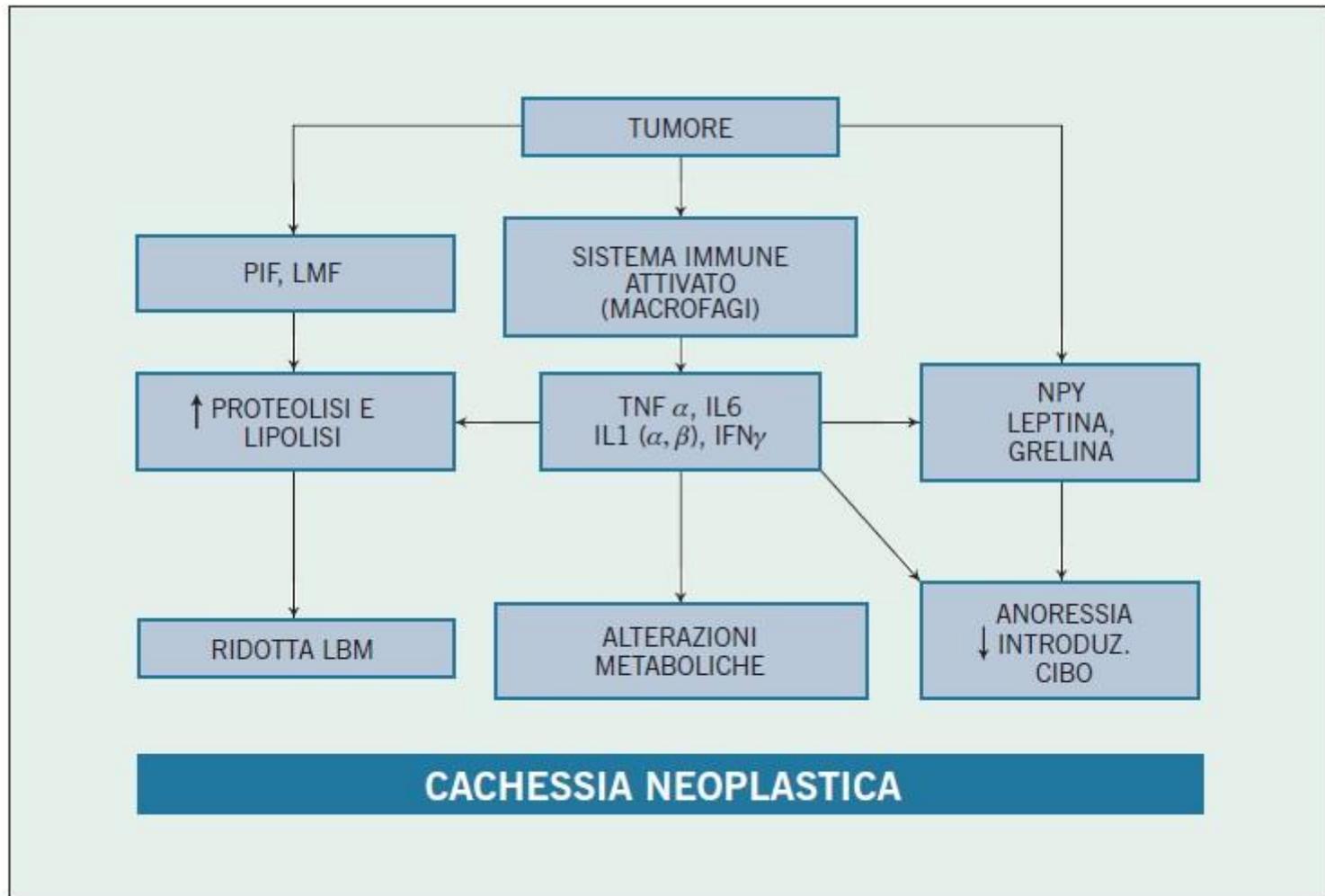


enorme CALO di PESO



squilibrio IDROMINERALE e IPOALBUMINEMIA

CACHECTINA = $TNF\alpha$ → CACHESSIA NEOPLASTICA



SINDROMI PARANEOPLASTICHE

Sindromi paraneoplastiche

- Alcuni tumori possono provocare effetti che non sono spiegabili solo sulla base del tipo di tumore, della sua localizzazione o sulla presenza di metastasi.
- Tali effetti, che prendono il nome di **sindromi paraneoplastiche**, si verificano nel ~10% dei pz neoplastici
- Vanno valutate attentamente in quanto:
 - possono rappresentare il **segnale della presenza** di una neoplasia occulta
 - possono essere responsabili di **sintomi clinici importanti** che possono anche compromettere la vita del paziente
 - generalmente scompaiono se il tumore viene rimosso o distrutto e il loro **monitoraggio** può essere importante ai fini del controllo dell'insorgenza di recidive o metastasi

IMPORTANTI perché:

- Possono determinare una urgenza vitale
- Possono ridurre la qualità di vita dei pazienti

Ma soprattutto perché:

- ***Nei due terzi dei casi esse compaiono PRIMA che la neoplasia sottostante sia stata diagnosticata***
- ***Il loro riconoscimento precoce può potenzialmente portare ad una diagnosi in stadio precoce e curabile***
- ***Regrediscono se la neoplasia viene asportata o “curata” e ricompaiono in caso di recidiva che permettono pertanto di riconoscere precocemente***

- Incidenza variabile: 8-15-30% a seconda della letteratura

Aumenta in modo rilevante se comprendiamo manifestazioni di ordine generale:

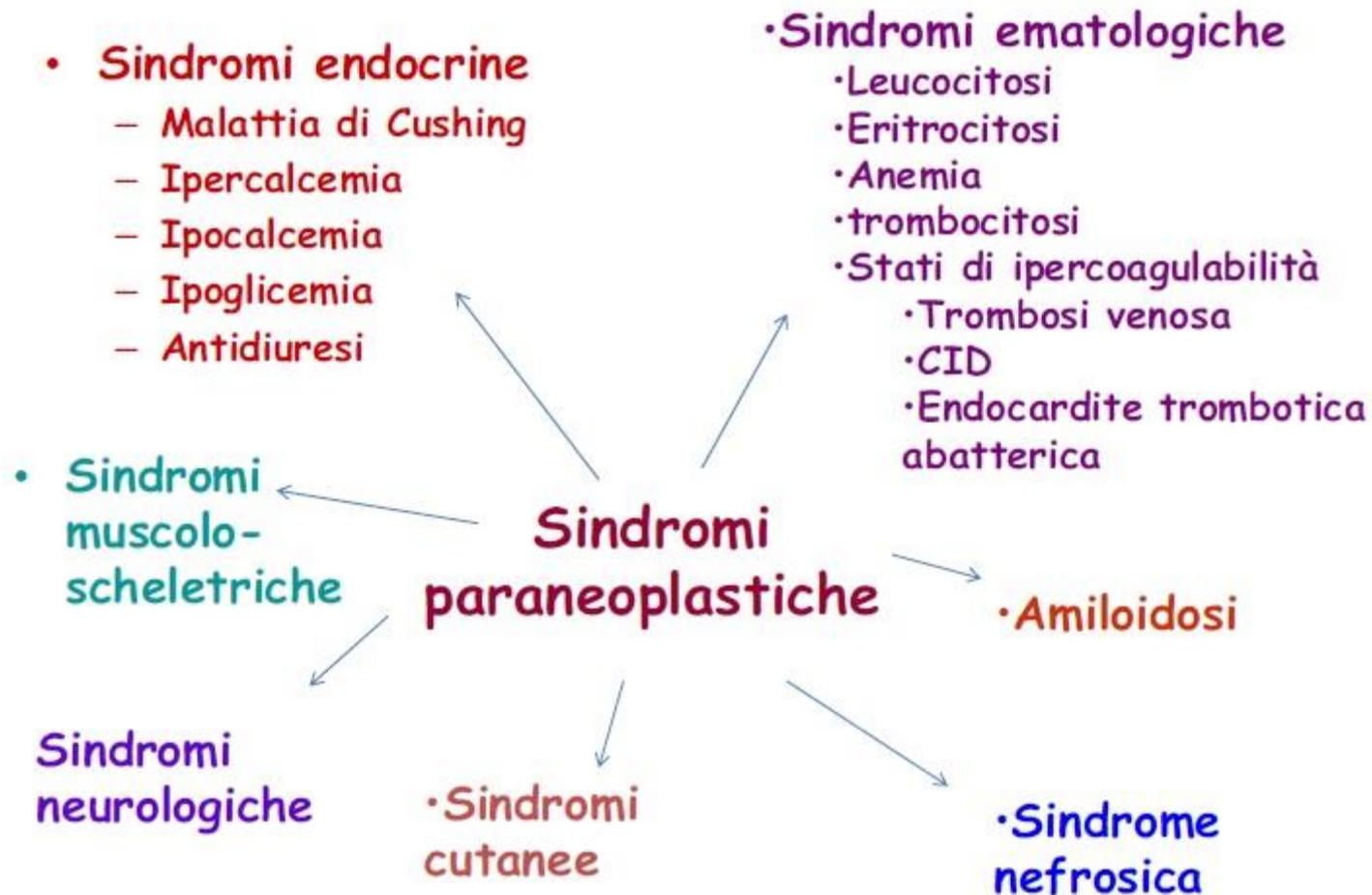
- **calo ponderale,**
- **sindrome anoressia-cachessia,**
- **Febbre**

da ritenersi in senso stretto paraneoplastiche in quanto espressione dell'azione a distanza che il tumore esercita sull'ospite

Pelosof e Gerber, Paraneoplastic Syndromes, an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proc. 2010

- SP neurologiche (10%)
- SP reumatologiche-osteoarticolari (15%)
- SP dermatologiche (15%)
- SP ematologico vascolari (15%)
- SP nefrologiche (5%)
- **SP endocrino-metaboliche (40%)**

M. Grandi et Al.: Le sindromi paraneoplastiche endocrino-metaboliche; 2009: Italian Journal of Medicine



Sindromi endocrine

- **Produzione ectopica di ormoni**, in seguito a de-repressione dei geni codificanti la loro biosintesi.
- **Le sostanze prodotte ectopicamente da tumori sono proteine o ormoni peptidici**,
non esiste la produzione ectopica di tiroxine
la sintesi di ormoni steroidei è eccezionale
- la sintesi di ormoni proteici prevede generalmente la conversione di precursori in proormoni e quindi in ormoni attivi: spesso il tumore produce precursori inattivi biologicamente, definiti sostanze ormono-simili, che possono richiedere una successiva attivazione o che possono non produrre alcun effetto clinico evidente.
- Un singolo tumore (es. ca broncogeno a piccole cellule) può secernere diversi tipi di ormoni

Secrezione ectopica di ACTH

- Sindrome paraneoplastica frequente
- Secrezione di ormone adrenocorticotropo (ACTH) da parte di ca polmonari a piccole cellule, ca midollari della tiroide
- L'ACTH provoca incremento della produzione di glucocorticoidi da parte della corticale del surrene (iperfunzione surrenalica ACTH-dipendente o malattia di Cushing).
- I pz tumorali hanno anche elevati livelli serici del precursore dell'ACTH, la prooppiomelanocortina (POMC) che non si riscontra in caso di iperproduzione ipofisaria di ACTH.
- L'ablazione del tumore porta alla guarigione; la ricomparsa della sindrome indica la presenza di recidive.
- Se il paziente non può essere operato si somministrano farmaci bloccanti la sintesi di cortisolo.

Caratteristiche della malattia di Cushing

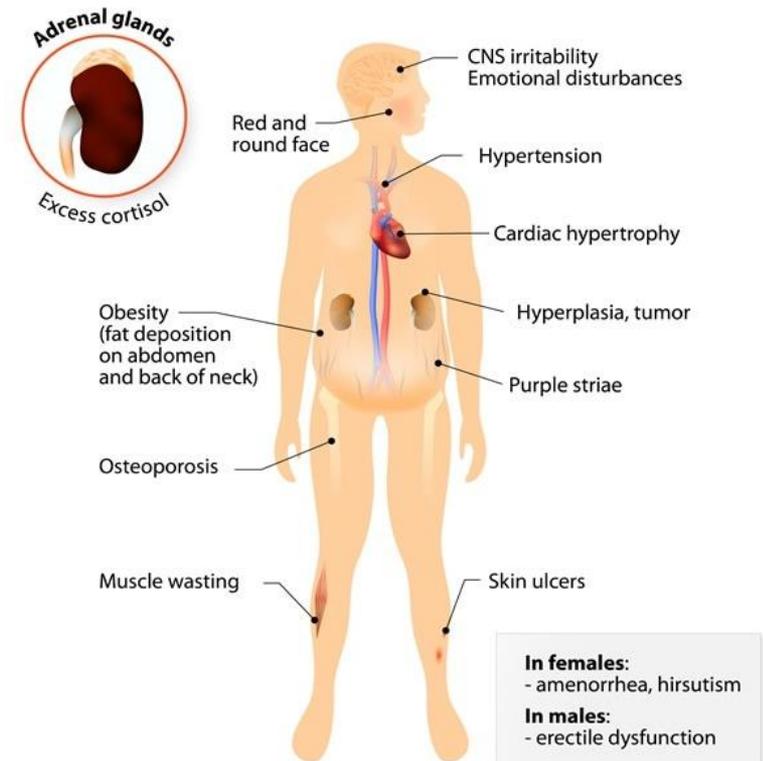
Dipendono da

- grado e durata dell'eccesso di corticosteroidi
- livello degli androgeni surrenalici e dei mineralcorticoidi.

Obesità: insorgenza graduale di obesità del volto (facies a luna piena), del dorso (gibbo a dorso di bufalo) del tronco e dell'addome.

- **Caratteri sessuali secondari:** le donne tendono ad essere virilizzate con aumento della peluria al volto ed oligomenorrea
- **Apparato muscolo-scheletrico:** aumentato riassorbimento osseo che porta ad **osteoporosi** con possibili fratture (vertebrali, costali, ossa lunghe). La muscolatura va incontro a degrado (miopatia steroidea) con **debolezza muscolare**.

SYMPTOMS of Cushing's syndrome



Ipercalcemia neoplastica

L'ipercalcemia accompagna molti tipi di tumori. Può avere diverse origini tra cui

- **Distruzione ossea da tumori primitivi dell'osso**, quali osteosarcomi, leucemie, mieloma multiplo
- **Metastasi ossee osteolitiche** da tumori mammari, polmonari, melanomi, neuroblastoma
- **Sindrome paraneoplastica** conseguente alla secrezione da parte di alcuni tumori di una molecola correlata al paratormone, chiamata **proteina correlata all'ormone paratiroideo (PTHrP)**.

Ipercalcemia paraneoplastica

- La PTHrP viene prodotta in piccole quantità anche da tessuti normali quali cheratinociti, muscolo, osso e ovaio.
- La PTHrP **condivide con il PTH diverse funzioni biologiche** legandosi agli stessi recettori sugli osteoclasti e a livello del tubulo renale
- I tumori più comunemente implicati sono il **ca broncogeno squamocellulare**, ca renali, mammari ed ovarici.
- I livelli di PTHrP si riducono dopo trattamento anti-tumorale.
- L'ipercalcemia che provoca **poliuria, polidipsia con danno renale**, può essere fatale e necessita di un trattamento adeguato con **idratazione abbondante**;
- Può richiedere l'intervento con farmaci inibenti l'attività osteoclastica (**difosfonati**).

Ipocalcemia paraneoplastica

Complica **metastasi osteoblastiche** da tumori polmonari, della mammella e della prostata

Frequente nel ca midollare della tiroide secernente **calcitonina**

Ipoglicemia

Associata a sarcomi, carcinomi epatici e tumori del corticosurrene.

È associata alla produzione di **IGF-I e IGF-II**, dotati di attività insulino-simile, ma non sopprimibile da anticorpi anti-insulina.

L'ipoglicemia si riduce dopo asportazione del tumore.

Antidiuresi

Produzione di **ADH**, prevalentemente da tumori polmonari a piccole cellule, ma anche da ca di prostata, tratto gastrointestinale, pancreas, timomi, linfomi.

Può verificarsi ritenzione di acqua tale da provocare una **intossicazione da acqua** con alterazione delle condizioni mentali, convulsioni, coma fino alla morte.

Sindromi neurologiche

- Frequentemente associate a tumori polmonari.
- Reazioni immunologiche contro cellule tumorali necrotiche con produzione di anticorpi cross-reagenti con componenti delle cellule nervose.
- Si può avere perdita di neuroni con danni diversi a seconda del distretto colpito:
 - Interessamento cerebrale: demenza, degenerazione cerebellare, neurite del nervo ottico
 - Danno nel midollo spinale: lesione motoria, caratterizzata da riduzione della forza, solitamente agli arti inferiori, ad andamento progressivo.
 - Interessamento dei nervi periferici neuropatia periferica motoria e/o sensoriale caratterizzata da debolezza distale, deperimento e perdita del sensorio

Sindromi muscolo-scheletriche

- Pz affetti da dermatomiosite o polimiosite mostrano una **incidenza di tumori di 5-7 volte superiore** a quella della popolazione generale. Disturbo muscolo-cutaneo e neoplasia si presentano generalmente a meno di un anno l'uno dall'altro.
- **Sindrome miastenica di Lambert-Eaton**
Può comparire associata a tumori polmonari.
Autoanticorpi cross-reagenti con canali del calcio presenti nelle terminazioni nervose motorie (pre-sinaptiche).
La ridotta concentrazione intracellulare di calcio provoca il rilascio di un numero minore di vescicole in risposta ad ogni potenziale d'azione pre-sinaptico.
Si presenta con affaticamento e debolezza dei muscoli prossimali degli arti e del tronco.

Sindromi ematologiche

- **Granulocitosi, eosinofilia o trombocitosi** possono presentarsi associate a diversi tipi di tumori che secernono i corrispondenti **CSF**.
- **Eritrocitosi**, con aumento dell'Hct, provocata da rilascio di **Eritropoietina** da alcuni tumori (polmone e rene).
- **Anemia emolitica microangiopatica**: formazione di frammenti eritrocitari (**schistociti**) in circolo in seguito al passaggio degli eritrociti in **capillari ostruiti da micro-emboli di cellule neoplastiche**.
- **Anemia sideropenica**. Tra i fattori responsabili vi possono essere:
 - **depauperamento delle riserve di ferro** dell'organismo (es. per emorragie)
 - Riduzione della eritropoiesi per **diminuzione del ferro plasmatico da parte di citochine** (es. TNF- α)

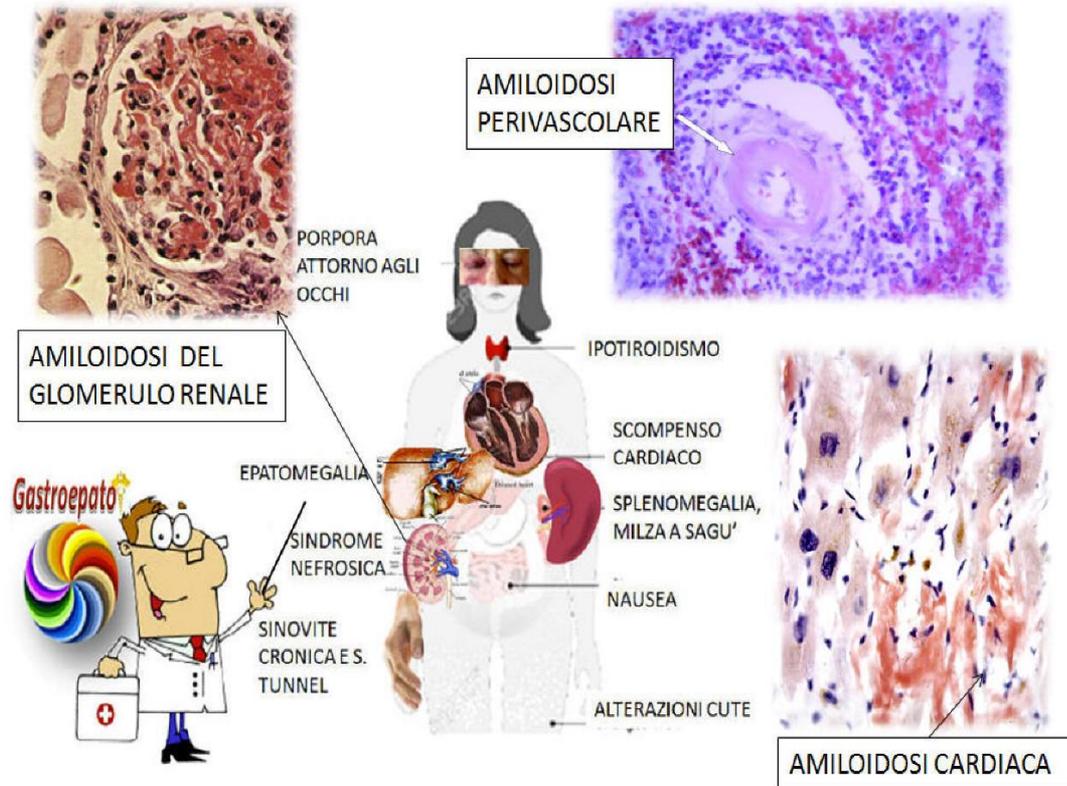
Stati di ipercoagulabilità

- In un elevato numero di pz neoplastici sono state osservate alterazioni del sistema della coagulazione, quali **riduzione del tempo di coagulazione** (Quick)
- Tali alterazioni possono essere dovute a:
 - **Aumentata produzione di piastrine (trombocitosi)** da fattori rilasciati dalle cellule tumorali (es. CSF)
 - **attivazione delle piastrine** da parte di prodotti tumorali (es. ADP)
 - **rilascio di fattore tissutale** o di altre **sostanze con attività tromboplastinica** da parte del tumore
- Queste alterazioni spiegano le **complicanze trombotiche o emorragiche** da consumo che si verificano in molti pz oncologici.

Stati di ipercoagulabilità

- Le principali manifestazioni cliniche sono
 - **Sindrome di Trousseau**, frequente in ca di pancreas, tratto digerente e polmone: comparsa di **trombosi venose multiple** in assenza di fattori predisponenti quali immobilizzazione a letto o vene varicose.
 - **CID**, frequente in adenocarcinomi e leucemia promielocitica
 - **endocardite trombotica abatterica**, caratterizzata dalla presenza di **masserelle di piastrine e fibrina sui foglietti delle valvole cardiache**, in particolare in pz con carcinomi avanzati: da queste possono originare **emboli** che possono raggiungere cervello, reni o altri organi

AMILOIDOSI SISTEMICA

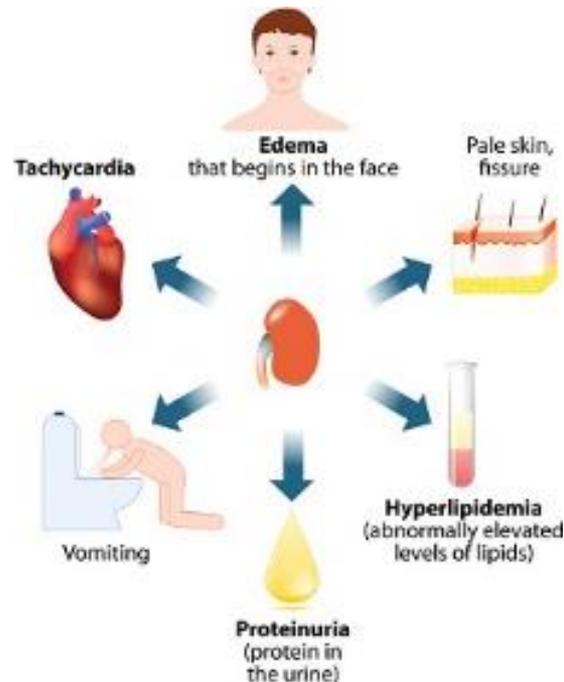


Circa il 15% dei casi di amiloidosi si osservano in associazione a tumori (mieloma multiplo e carcinomi renali, oltre ad altri tumori solidi e linfomi).
Associata a prognosi infausta.

Sindrome nefrosica

Danno renale nei pazienti oncologici può verificarsi per:

- **danno glomerulare da immunocomplessi** costituiti da antigeni tumorali complessati con anticorpi
- **calcificazione** del parenchima renale in caso di grave ipercalcemia
- **occlusione dei tubuli** da parte di agglomerati di immunoglobuline nel mieloma multiplo.



Sindromi cutanee

Acantosis nigricans

- **iperpigmentazione grigio-nerastra con ipercheratosi verrucosa** che si presenta simmetricamente sulle ascelle e su altre superfici flessorie.
- In più della metà dei casi indica la presenza di un **tumore maligno**, soprattutto del tratto gastroenterico

