

17.Luglio

Un meccanismo "antimetastasi" dell'adipocita

*Non sai mai quanto sei forte
fino a quando essere forte è la sola scelta che hai.*
Cayla Mills

Poiché l'incidenza del cancro al seno continua ad aumentare a livello globale e la progressione verso la malattia metastatica rimane la principale causa di morte.

Solo nel 2020 sono stati diagnosticati in tutto il mondo circa 645.000 casi di carcinoma mammario in premenopausa e 1,4 milioni in postmenopausa, con oltre 130.000 e 490.000 decessi verificatisi rispettivamente in ciascun gruppo in menopausa.

Heer E et al [Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study](#). *Lancet Glob Health*. 2020 Aug;8(8):e1027-e1037.

La metastasi è un processo a più fasi, che inizia con il passaggio da un *carcinoma duttale* non invasivo a un *fenotipo invasivo nel sito primario*.

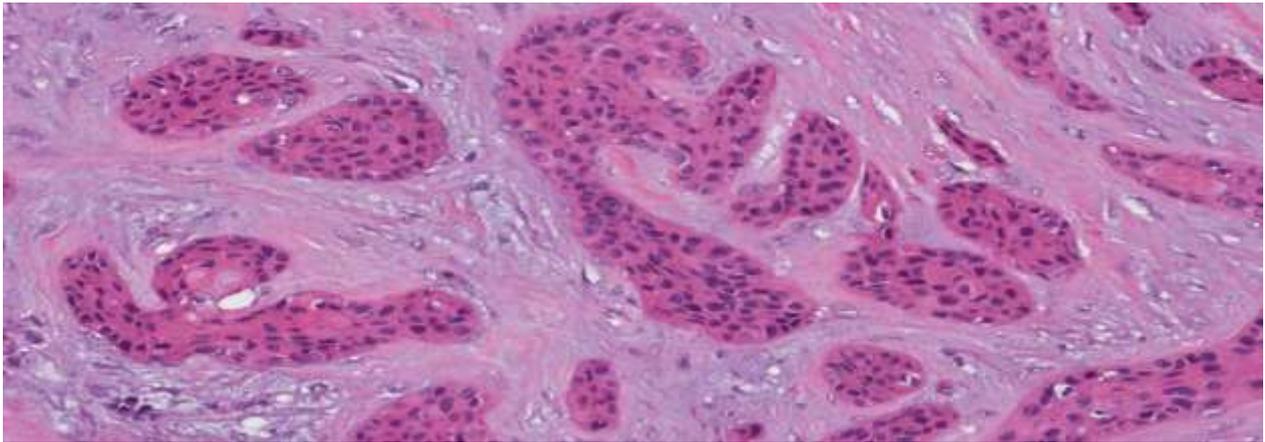
Il team di **Valentina Assi** del *Center for Cancer Prevention, Wolfson Institute of Preventive Medicine del Queen Mary University of London*



ha identificato *driver* sia intrinseci che estrinseci delle cellule tumorali, in cui la segnalazione reciproca tra l'ambiente extracellulare e il tumore porta a una progressione concomitante delle cellule stromali e tumorali verso uno stato di malattia aggressiva

Assi V et al [Clinical and epidemiological issues in mammographic density](#). *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Dec 6;9(1):33-40. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.173. PMID: 22143145.

Lo stroma della ghiandola mammaria sana ha una matrice extracellulare ad alta densità mammografia dominata da un'abbondanza di adipociti. Al contrario, il microambiente del carcinoma mammario è caratterizzato da un elevato grado di desmoplasia (crescita della componente fibrosa) e da un ridotto numero e dimensione degli adipociti adiacenti al tumore. La composizione tissutale del seno umano è unica, con strutture ghiandolari circondate da abbondanti adipociti e bassa rigidità tissutale. Al contrario, la **desmoplasia** (aumento della deposizione di ECM) e il successivo irrigidimento del microambiente tumorale svolgono un ruolo chiave nell'aggressività del cancro al seno



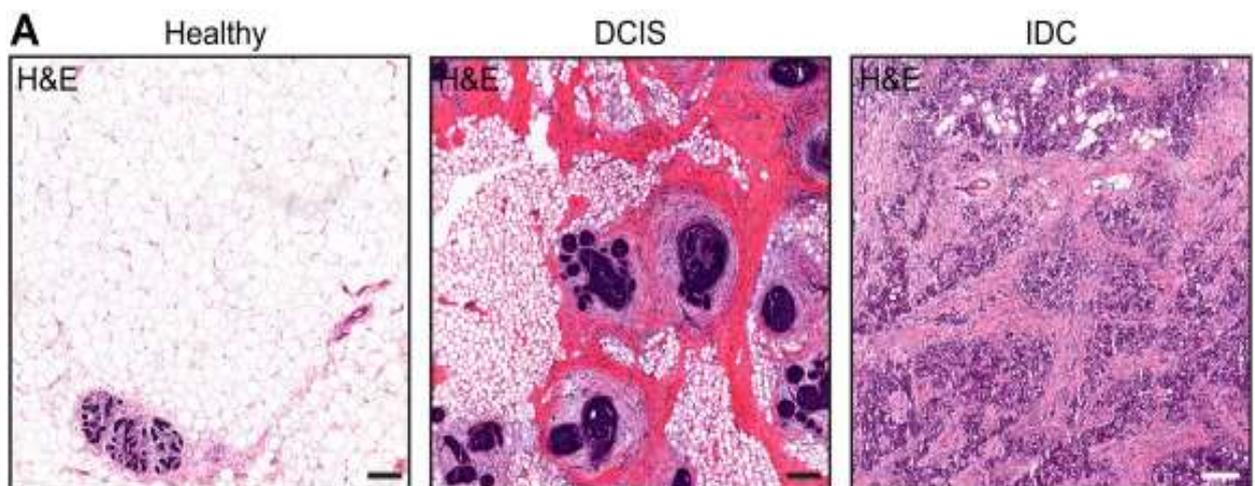
*Bochet L et al. [Adipocyte-derived fibroblasts promote tumor progression and contribute to the desmoplastic reaction in breast cancer](#). *Cancer Res.* 2013 Sep 15;73(18):5657-68.*

Il team Australiano coordinato da **Michael Papanicolau** del The Garvan Institute of Medical Research and The Kinghorn Cancer Centre, Sydney, NSW, Australia. ha dimostrato che i cambiamenti nella composizione e nell'architettura dell'ECM mammario (matrisoma) durante lo sviluppo del cancro al seno supportano la progressione invasiva e la perdita di questo ECM può comportare il ritorno a uno stato di malattia meno aggressivo

Sebbene l'importanza dell'ECM sia chiara, il legame stabilito tra l'aumento della densità mammaria e un rischio più elevato di sviluppo del cancro al seno non è riuscito, finora, ad affrontare il ruolo degli adipociti nel contenere la malattia Il tessuto adiposo è un importante organo endocrino e la secrezione di fattori adipocrici svolge un ruolo chiave nell'omeostasi tissutale

*Duong MN et al. [The fat and the bad: Mature adipocytes, key actors in tumor progression and resistance](#). *Oncotarget.* 2017 May 20;8(34):57622-57641.*

In particolare, i processi attraverso i quali i tumori sono in grado di sopraffare i meccanismi omeostatici volti al loro contenimento rimangono poco esplorati.



Pochi giorni fa il team dei ricercatori finlandesi del *Turku Bioscience Centre, University of Turku*
Coordinati da **James RW Conway**



nel report

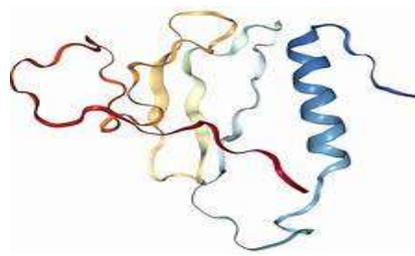
*Conway JRW, Dinç DD, Follain G, Paavolainen O, Kaivola J,
Boström P, Hartiala P, Peuhu E, Ivaska J.*

**IGFBP2 secretion by mammary adipocytes
limits breast cancer invasion.**

Sci Adv. 2023 Jul 14;9(28):eadg1840.

Hanno identificato un meccanismo mediante il quale **gli adipociti mammari forniscono una barriera alla progressione invasiva del cancro** ed attraverso un intervento terapeutico basato su anticorpi, suggeriscono possibili percorsi per la introduzione di questo meccanismo in un contesto clinico.

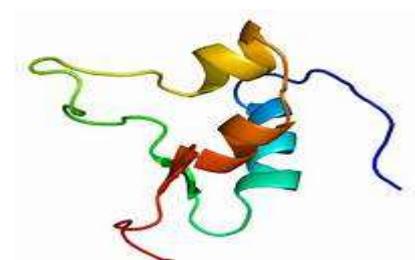
Anno inoltre di dimostrato che gli adipociti mammari sani sono in grado di frenare l'invasione del cancro al seno attraverso la secrezione di **IGFBP2**, un *fattore adipocrino anti-invasivo*.



IGFBP2

Una ghiandola mammaria umana sana è ricca di adipociti che esprimono **IGFBP2** e che **l'IGFBP2** secreto dai normali adipociti derivati dai tessuti blocca efficacemente l'invasione del cancro al seno.

Il meccanismo anti-invasivo agisce interferendo/bloccando la segnalazione autocrina proinvasiva **dell'IGF-II** da parte delle cellule tumorali, pertanto **IGFBP2** che agisce come un sequestratore stromale **dell'IGF-II**.



IGF-II.

L'azione dell'IGFBP2 potrebbe essere imitata in modo efficiente con un anticorpo neutralizzante l'IGF-II, il che implica importanti implicazioni cliniche e terapeutiche dirette della nostra scoperta.

A proposito di IGFBP2 era noto che

è stato identificato come parte di uno screening per fattori anti-invasivi, in cui sono state applicate proteine ricombinanti esogene per invadere le cellule del cancro al seno MM231.

è coinvolto nelle malattie metaboliche

Allard JB et al C. [IGF-Binding Proteins: Why Do They Exist and Why Are There So Many?](#) *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Apr 9;9:117.

è associato a un ridotto rischio di diabete, svolgendo un ruolo protettivo contro l'insulino-resistenza e l'obesità

Wittenbecher C et al [Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 2 \(IGFBP-2\) and the Risk of Developing Type 2 Diabetes](#). *Diabetes*. 2019 Jan;68(1):188-197.

Il diabete e l'obesità sono associati ad un aumentato rischio di progressione del cancro al seno, così come al tessuto adiposo disfunzionale

Almekinders MMM et al. [Grand Challenge PRECISION Consortium; Desmedt C, Wesseling J. Breast adipocyte size associates with ipsilateral invasive breast cancer risk after ductal carcinoma in situ](#). *NPJ Breast Cancer*. 2021 Mar 22;7(1):31.

Oggi sappiamo che IGFBP2

è in grado di legare e sequestrare IGF-II,

che impedisce la segnalazione autocrina delle cellule del cancro al seno e limita la loro progressione verso la malattia invasiva.

Tuttavia, il ruolo di IGFBP2 negli adipociti mammari disfunzionali e il legame con il cancro non è chiaro, poiché è stato associato sia alla progressione che alla soppressione del tumore

Pollak M. [The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update](#). *Nat Rev Cancer*. 2012 Feb 16;12(3):159-69.

è stato riportato che l'IGFBP2 applicato in modo esogeno inibisce la crescita del tumore in vitro e in vivo che è in linea con l'inibizione dell'IGF-II che sopprime la crescita di xenotrapianti di cancro al seno

Tominaga K et al. [Addiction to the IGF2-ID1-IGF2 circuit for maintenance of the breast cancer stem-like cells](#). *Oncogene*. 2017 Mar 2;36(9):1276-1286.

Il gruppo finlandese non è riuscito a osservare alcun effetto mediato da IGFBP2 o anti-IGF-II sulla proliferazione cellulare e abbiamo rilevato solo robuste proprietà anti-invasive in vari modelli sperimentali.

Tuttavia i risultati ribadiscono un ruolo antitumorale per IGFBP2 extracellulare secreto e sottolineano l'importanza di differenziare tra pool intracellulari ed extracellulari quando si studiano gli IGFBP.

Mentre l'interruzione della funzione adiposa sana supporta la progressione del cancro al seno e l'invasione locale nel tessuto cooptato, gli approcci per recuperare o ripristinare questo tessuto adiposo potrebbero aiutare a frenare la progressione del cancro al seno prima della malattia invasiva. È già stato dimostrato che l'aumentata plasticità delle cellule del cancro al seno che

subiscono una transizione epiteliale-mesenchimale può essere sfruttata per transdifferenziarle in adipociti

*Ishay-Ronen Deta et al. [Gain Fat-Lose Metastasis: Converting Invasive Breast Cancer Cells into Adipocytes Inhibits Cancer Metastasis](#). *Cancer Cell*. 2019 Jan 14;35(1):17-32.e6.*

Ciò rappresenta un'entusiasmante opportunità per il ripristino di **IGFBP2** nel microambiente del cancro per contenere ulteriormente il tumore primario. Inoltre, poiché alti livelli di **IGF2** sono stati collegati a una prognosi peggiore nel carcinoma mammario e ribadendo che **IGF-II** guida la segnalazione autocrina proinvasiva nelle cellule del cancro al seno, questo apre una nuova strada per l'intervento terapeutico attraverso l'esaurimento dell'**IGF-II**.

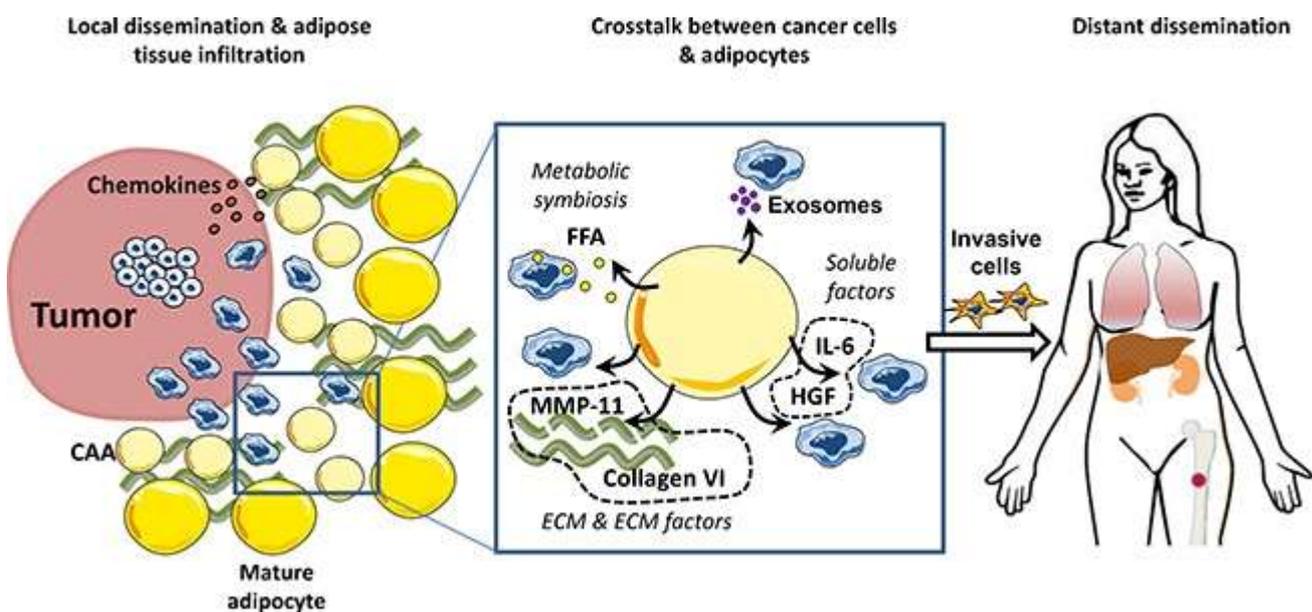
In questo modo, questo lavoro focalizza l'attenzione sul tessuto stromale sano nel contenimento del tumore e supporta ulteriori indagini sugli **IGFBP** in questo processo in altri sottotipi di cancro. Data l'abbondanza di adipociti nel seno sano, questo lavoro conferma il loro ruolo centrale nella soppressione della progressione del cancro e può spiegare il legame tra aumento della densità mammaria e prognosi peggiore.

Il grasso e il cattivo: adipociti maturi, attori chiave nella progressione e nella resistenza del tumore

Il punto di vista del

Dipartimento di Oncologia/CHUV-UNIL, Biopole 3, Epalinges, Svizzera.

Prove crescenti hanno sollevato il ruolo importante degli adipociti come attore attivo nel microambiente tumorale. In molti tumori gli adipociti sono in stretto contatto con le cellule tumorali. Secernono vari fattori che possono mediare effetti locali e sistemici. Il crosstalk tra adipociti e cellule tumorali porta a cambiamenti fenotipici e funzionali di entrambi i tipi di cellule, che possono ulteriormente migliorare la progressione del tumore. Inoltre, l'obesità, che è associata ad un aumento della massa adiposa e ad un'alterazione del tessuto adiposo, è stata riconosciuta come un fattore di rischio per l'incidenza del cancro e la mortalità correlata al cancro. In questa recensione, riassumiamo i meccanismi del crosstalk tra adipociti e cellule tumorali sia in condizioni obese che magre, nonché il suo impatto sulla crescita delle cellule tumorali, l'invasione locale, la diffusione metastatica e la resistenza ai trattamenti.



Gli adipociti promuovono l'invasione e la metastasi del tumore

La secrezione di citochine e chemochine da parte degli adipociti maturi favorisce l'homing delle cellule tumorali nel tessuto adiposo circostante. Una volta che il tessuto adiposo è stato invaso, si instaura una diafonia tra le cellule tumorali e gli adipociti maturi che subiscono cambiamenti fenotipici verso un fenotipo di adipociti associati al cancro (CAA). La loro capacità di secernere fattori solubili, esosomi e componenti della matrice extracellulare stimola le proprietà invasive delle cellule tumorali. Queste cellule invasive possono entrare nel flusso sanguigno e colonizzare organi distanti compreso l'osso che è anche un organo ricco di adipociti.

Duong MN et al. ***The fat and the bad: Mature adipocytes, key actors in tumor progression and resistance.*** Oncotarget. 2017 May 20;8(34):57622-57641.

Work in progress, to be continued



La donna della domenica

Una donna di 74 anni con diabete di tipo 2, ipertensione e iperlipidemia riporta 2 giorni di fastidio toracico intermittente a riposo. La sua frequenza cardiaca iniziale è di 120 battiti al minuto e la sua pressione sanguigna è di 100/80 mm Hg.

Un elettrocardiogramma rivela una tachicardia sinusale con depressioni laterali del tratto ST di 1 mm durante un episodio di dolore toracico, che si risolve con nitroglicerina sublinguale. Viene iniziata la terapia antiplastrica e antitrombotica.

test di laboratorio danno i seguenti risultati:

Valore paziente Intervallo di riferimento

Isoenzima creatina chinasi MB (ng/mL)	13	0-7
Creatina chinasi totale (U/litro)	200	40-150
Troponina T (ng/mL) (saggio di 4a generazione)	2.0	0-0.03
Creatinina (mg/dL)	0.9	0.6-1.1

il suo punteggio di rischio GRACE 2.0 è 155 e il suo punteggio TIMI è 5.

Quale delle seguenti strategie di gestione è più appropriata?

1. Angiografia coronarica ritardata (dopo 24 ore ma entro 72 ore)
2. Angiografia coronarica immediata e intervento (entro 2 ore dal primo contatto medico)
3. Terapia antiplastrica e antitrombotica continua senza angiografia coronarica
4. Angiografia coronarica precoce e intervento (entro 12-24 ore)
5. Terapia antiplastrica e antitrombotica continua per 48 ore, seguita da angiografia coronarica entro 3-5 giorni

Dopo Vilnius



L'europa si prepara ad un possibile conflitto nucleare