

Bologna , 8 – 9 Maggio 2004



Matrice extracellulare : spunti di riflessione in oncologia

Farinelli Marcello

Divisione di Medicina Riabilitativa La Colletta ASL 3 Genovese

Centro di Bioingegneria , Università di Genova , DIST

Unità Operativa di Diagnostica Biomeccanica



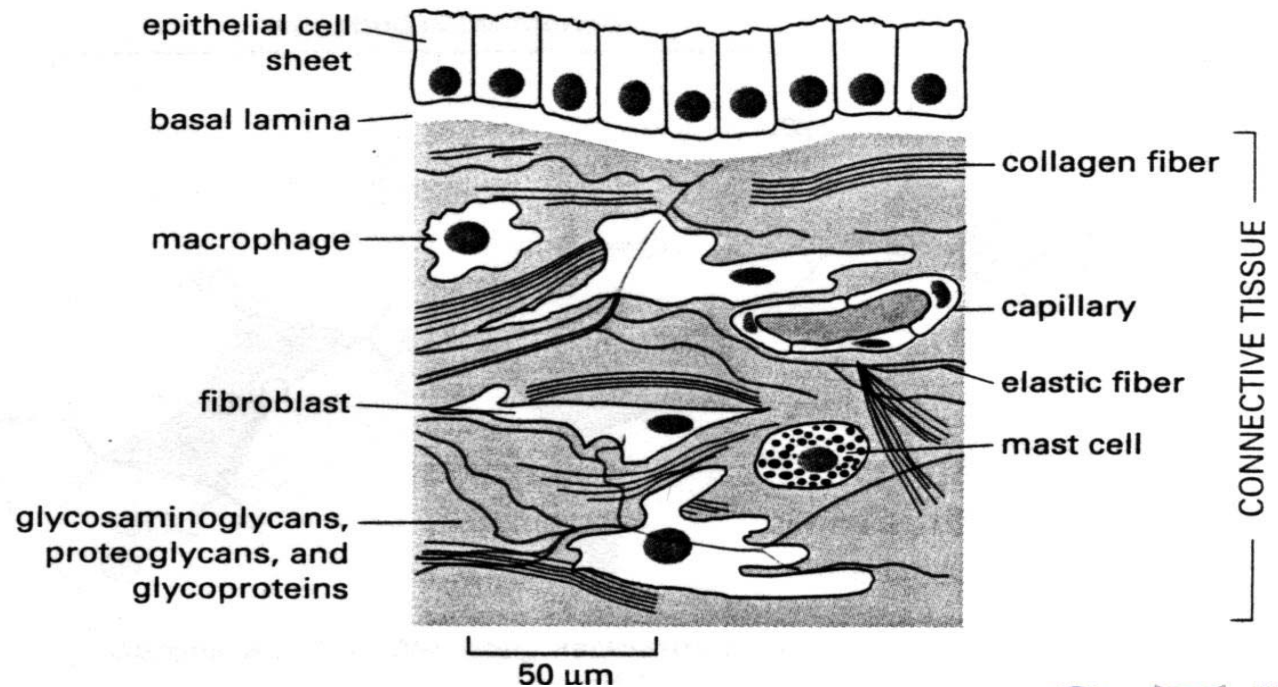
LA MATRICE EXTRACELLULARE : un intricato network di macromolecole

“Molecular biology of the cell”

Alberts et al. Garland Publishing - New York, London

“Extracellular matrix , anchor and adhesion proteins”

T.Kreis and R.Vale Sambrook e Tooze Publications – Oxford University Press – New York



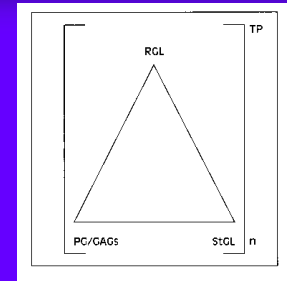
Matrice extracellulare (6525 papers)

in passato : "funzione di sostegno nei confronti dei tessuti "

attualmente : "funzione di regolazione " per il comportamento, lo sviluppo , la migrazione della cellula

- Supporto informativo d'insuperabile efficienza
- Una struttura ubiquitaria e dinamica ad alta vibrazione elettromagnetica per la caratteristica polarità dei suoi componenti soggetta a continue variazioni
- di costante elettrica
- di pH
- di viscosità (sol/gel)

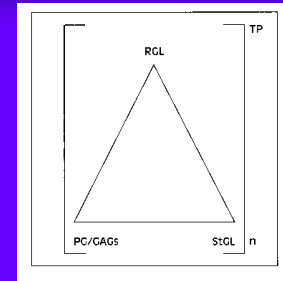
IL MATRISOMA polimorfismo e ridondanza



Elemento poligonale reticolare costituito da quattro macromolecole

- Proteoglicani e Glicosaminoglicani (PGs /GAGs)
- Glicoproteine strutturali (StGL)
- Glicoproteine Reticolari o di Adesione (RGL)
- Componenti proteiche variabili (TP) quali citochine , fattori della crescita , metaboliti e cataboliti , ormoni , proteasi ecc...legate TRANSITORIAMENTE ed in grado di influenzare la strutturazione o la destrutturazione del Matrisoma stesso

IL MATRISOMA



La parentesi ennesima indica la struttura ripetitiva ,
autosimile dei matrisomi della sostanza fondamentale

L'ultrastruttura dei costituenti la sostanza
fondamentale può essere pertanto definita
"reticolare"

L'elevato polimorfismo dei PGs/GAGs , le notevoli
oscillazioni nella loro microcomposizione le loro
innumerevoli possibilità combinatorie forniscono alla
sostanza fondamentale un amplissimo spettro
adattativo "Ridondanza" alla contingente situazione
metabolica , sia fisiologica che patologica



Bologna , 2004



LAMINA BASALE



LAMINA BASALE

È strutturata secondo il principio del Matrisoma e contiene un collagene specifico (tipo IV) e due particolari proteine reticolari (laminina ed entactina)

È prodotto comune delle cellule e dell'ambiente extracellulare

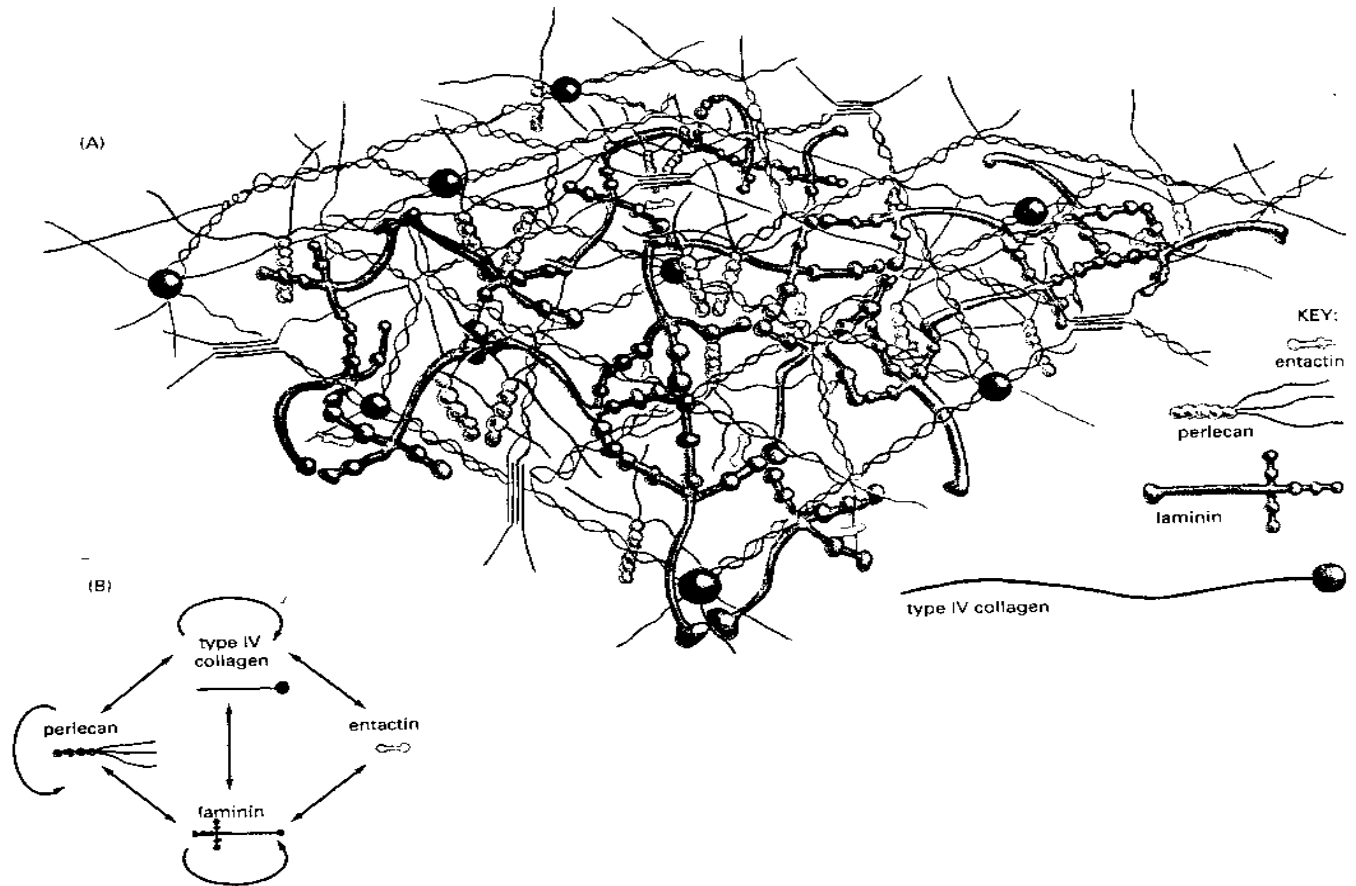
regola mediante cambiamenti nella disposizione dei suoi PGs/GAGs il pool di ioni sulla superficie cellulare adiacente

fà da mediatrice tra sostanza fondamentale e gli aggregati cellulari

Immagazina vit C intercettatore extracellulare di radicali

oltre alla funzione di filtro molecolare trasmette i ritmi metabolici dei rispettivi aggregati cellulari alla sostanza fondamentale "entrainment" (trascinamento)

LAMINA BASALE





Bologna , 2004

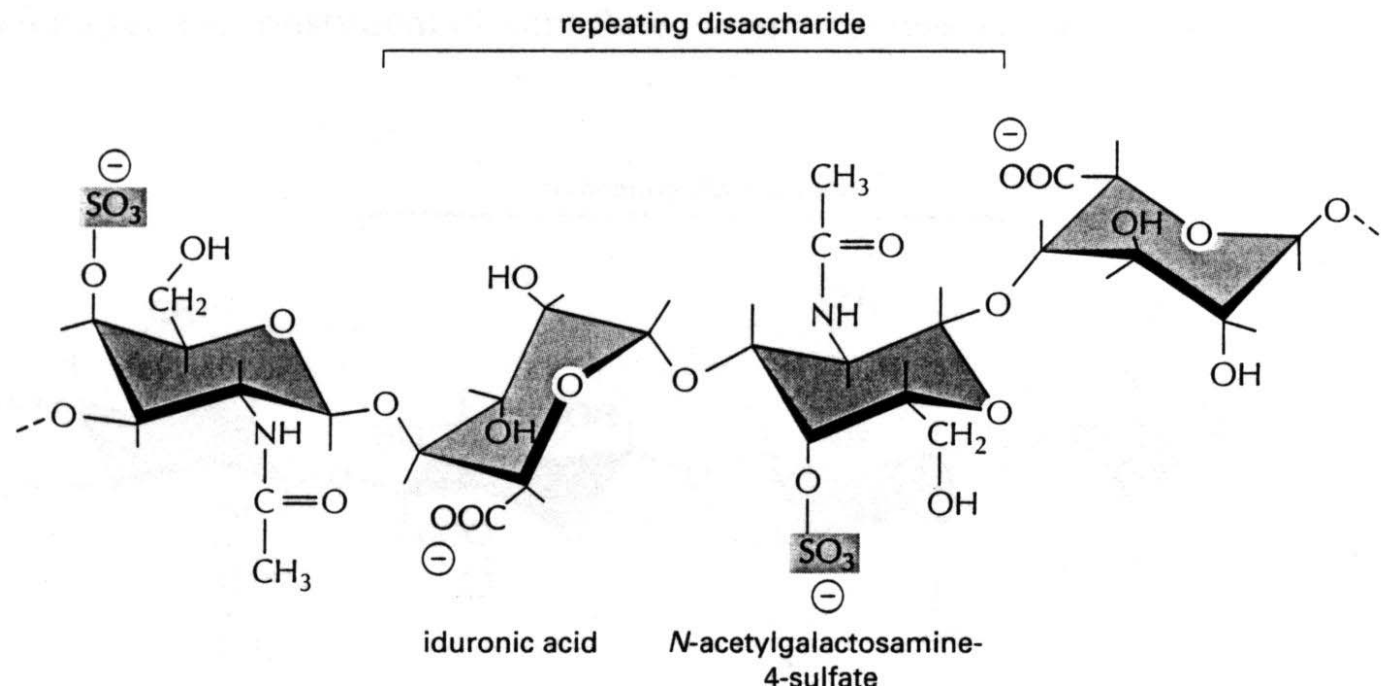


GLICOSOAMINOGLICANI



GLICOSAMINOGLICANI

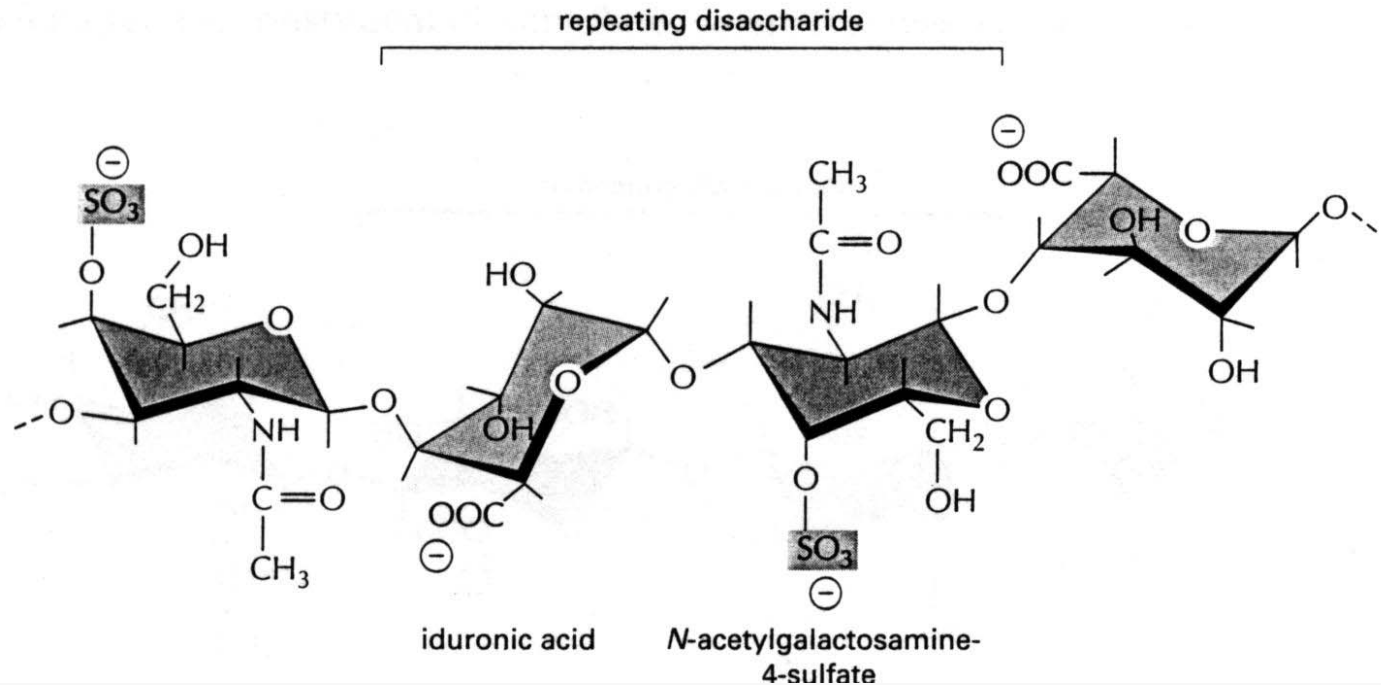
Sono catene di polisaccaridi costituite dalla ripetizione del Disaccaride che contiene sempre un Aminozucchero (N-Acetyl glucosammina ed N-Acetyl galattosammina) spesso solforato



DISACCARIDE

La presenza di un residuo carbossilico o sulfidrilico conferisce alla subunità disaccaridica carica elettrica negativa e capacità quindi di legare acqua, cationi, citochine, ioni, fattori di crescita, cataboliti, ormoni ioni metallici

Cariche Elettriche negative



GLICOSOAMINOGLICANI

Vengono distinti in base :

- al tipo di legame tra i residui stessi
- al numero e localizzazione dei gruppi sulfidrilici
- agli zuccheri residui

Si presentano sotto quattro forme :

- 1) HA (Ac. Ialuronico)
- 2) CS (Condroitinsolfato)/DS (Dermatansolfato)
- 3) KS (Keratansolfato)
- 4) HS (Heparansolfato / Eparina)



Bologna , 2004

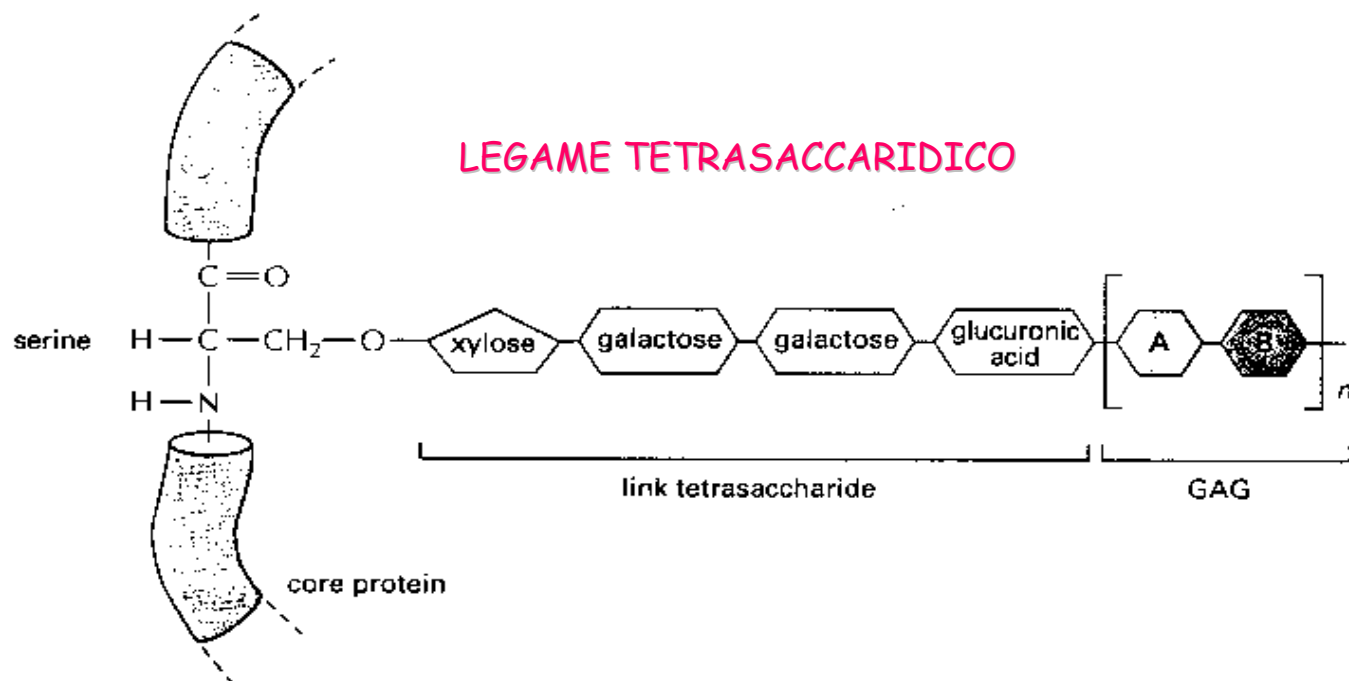


PROTEOGLICANI



PROTEOGLICANI (PGs)

Il legame covalente tra i GAGs e alcuni protidi da luogo alla formazione di biopolimeri di variabile dimensione che risultano distinguibili in base al loro scheletro proteico e localizzazione tissutale.



PROTEOGLICANI (PGs)

PGs extracellulari partecipano in misura determinante alla formazione della matrice extracellulare

Macromolecolari : Aggrecano, Versicano ...

Micromolecolari : Decorina, Biglicano ,Fibromodulina

PGs di superficie cellulare come il Sindecano che ha una proteina centrale che attraversa la membrana della cellula . Il dominio extracellulare è caratterizzato da catene di condroitinsolfato ed eparansolfato, il dominio intracellulare interagisce con l'actina del citoscheletro.

PGs intracellulari si trovano nei granuli di secrezione dei mastociti , trombociti ed NK cells

PROTEOGLICANI

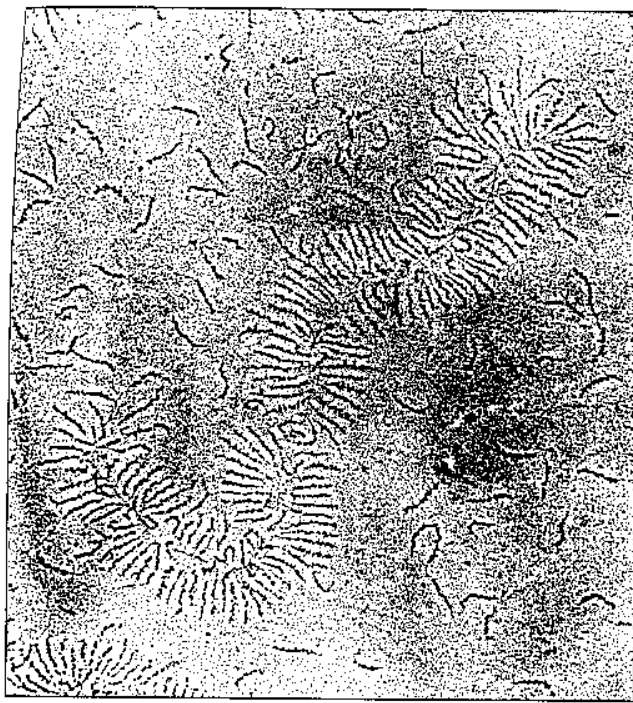
DECORIN
(MW ~ 40,000)

AGGREGAN
(MW ~ 3×10^6)

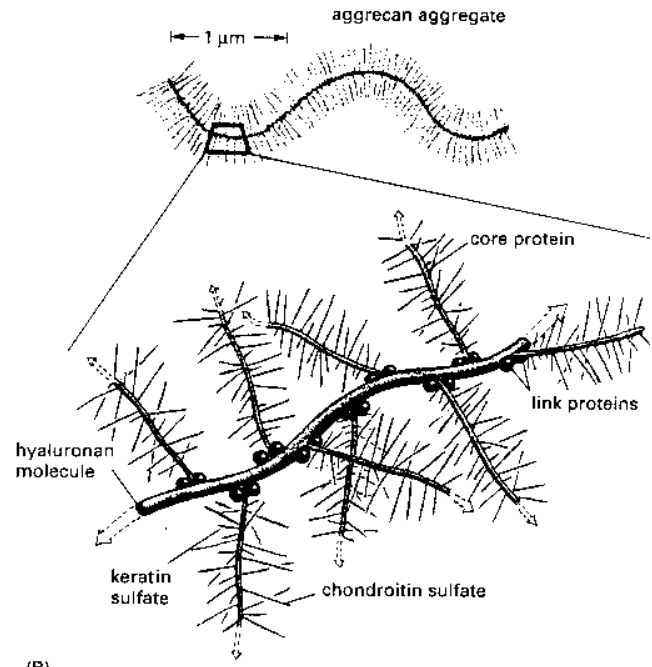
RIBONUCLEASE
(MW ~ 15,000)



short, branched oligosaccharide side chain
polypeptide chain



(A)



(B)

Tabella 7: Quadro sinottico dei proteoglicani più importanti

Proteoglicano	Catene laterali (numero per molecola)	Peso mo molecolare (in Dalton)	Tessuti, cellule	Localizzazione subcellulare
Versicano	Condroitinsolfato (20-25)	~1000	Matrice extra-cellulare, parete di vasi sanguigni	Lega acido ialuronico e fibrille di collageno
Aggrecano	Condroitinsolfato (ca. 100) Cheratansolfato (ca. 30)	>2500	Cartilagine (50 mg/cmc)	Lega acido ialuronico e collageno tipo II
Sindecano	Eparansolfato (3) Cheratansolfato (1) Dermatansolfato (1) Codroitinsolfato (1)	~160 ~300 ~150	Membrana di cellule epitelliali	Proteoglicano integrato in membrana
Fibromodulina	Cheratansolfato (4)	~59	Matrice extracellulare	Lega fibrille di collageno
Decorina	Condroitinsolfato (1)	100-250	Matrice extracellulare	Lega fibrille di collageno
Biglicano	Cheratansolfato (2)	200-350	Matrice extracellulare	Matrice pericellulare
Perlecano	Eparansolfato (3)	400-500	Lamina basale	Lega laminina e collageno tipo IV
PG della membrana basale (HSPG)	Eparansolfato (4)		Lamina basale	Lega laminina
Fibroglicano	Eparansolfato (3)	~48	Membrana cellulare di fibroblasti	Proteoglicano di superficie cellulare
Glipicano	Eparansolfato (4)	~56	Membrana di cellule endoteliali, epitelliali e muscolari lisce	Eparansolfato- proteoglicano legato a glicosil-fosfatidil- inositolo
Serglicano	Eparina (ca. 15)	~150-1000	All'interno di mastociti	In granuli di m...



Bologna , 2004



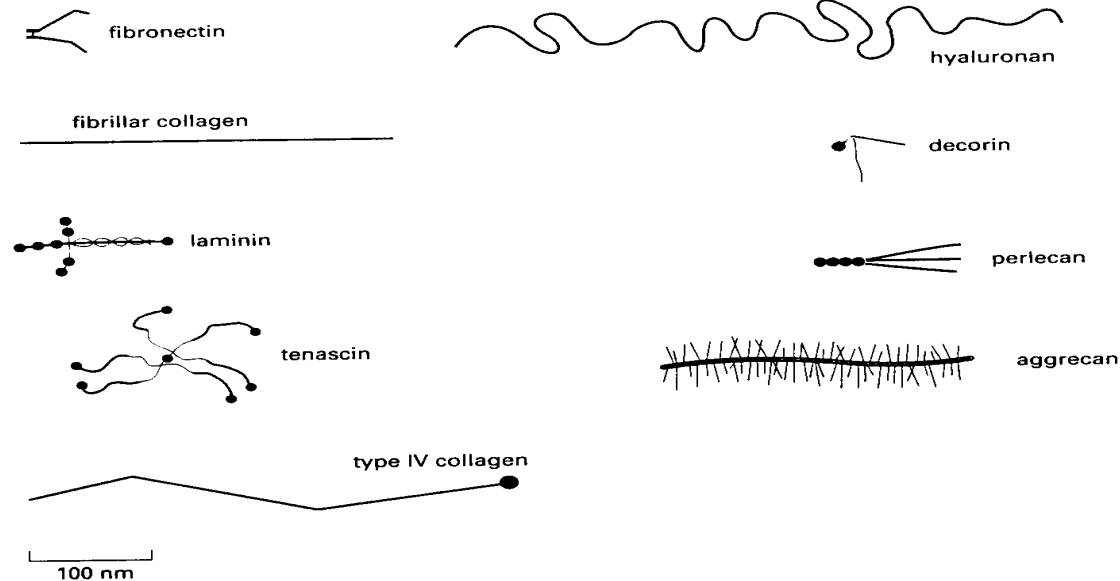
GLICOPROTEINE



GLICOPROTEINE

- strutturali
- di adesione (reticolari)

In queste molecole prevale la porzione proteica; contengono circa 1 - 10% di zuccheri sotto forma di catene oligosaccaridiche corte e ramificate. Accanto ad una catena principale di mannosio ed N-Acetyl glicosamina contengono gli oligosaccaridi galattosio , fucosio e spesso Ac. Sialico.



GLICOPROTEINE STRUTTURALI

Collagene (10.072 papers)

Al momento se ne contano una quindicina ; è per quantità e qualità la glicoproteina più importante della sostanza fondamentale : oltre alla storica funzione di sostegno è implicato nell'adesione e divisione cellulare , esercita un'azione chemiotattica su macrofagi e fibrociti, Il Tipo V è esclusivo della MB e viene facilmente attaccato da collagenasi tumorali

Elastina (262 papers)

E' un polimero insolubile prodotto dai fibroblasti e dalle cellule muscolari lisce ; ha un'emivita molto lunga (circa la metà della vita di un individuo) ed insieme al collagene svolge principalmente funzione di sostegno.

GLICOPROTEINE DI ADESIONE (reticolari)

Sono componenti primordiali della sostanza fondamentale, contengono come elemento strutturale più importante la sequenza di aminoacidi arginina-glicina-ac.aspartico(modulo RGD), mediante la quale si legano ai recettori dell'adesione cellulare (Integrine)

- influenzano il citoscheletro
- ancorano le cellule nella sostanza fondamentale
- rendono possibile l'adesione intercellulare
- aiutano le cellule migranti a trovare la loro strada influenzando sul loro citoscheletro attraverso la membrana

GLICOPROTEINE DI ADESIONE (reticolari)

Fibronectina (4083 papers)

Rappresentata da un dimero a forbice le cui due estremità presentano ciascuna un'affinità per la matrice (collagene) e per la membrana cellulare

- E' sintetizzata da tutte le cellule escluse quelle tumorali
- E' coinvolta in tutti i processi di crescita, di differenziazione e di movimento cellulare
- Media l'adesione della cellula alla membrana basale prevenendo la migrazione cellulare (inibizione da contatto che le cellule tumorali hanno perso)
- Intercollega le macromolecole della ECM l'una con l'altra e con la superficie delle cellule

GLICOPROTEINE DI ADESIONE (reticolari)

Laminina (3750)

E' costituita da un braccio lungo e tre braccia corte con le parti finali globulari

E' limitata alle membrane basali

Non è prodotta dai fibroblasti ma dalle cellule epiteliali e del muscolo striato

Ha funzione di fattore di crescita per le fibre nervose

Partecipa all'adesione , alla differenziazione e alla migrazione cellulare

GLICOPROTEINE DI ADESIONE (reticolari)

Vitronectina

Trombospondina

Tenascina

Nidogeno

Epinectina

Osteopontina

Condronectina

Osteonectina

Molecole di Adesione

Al momento oltre 100 molecole per l'adesione ,
il riconoscimento ed il contatto molecolare sono
stata individuate

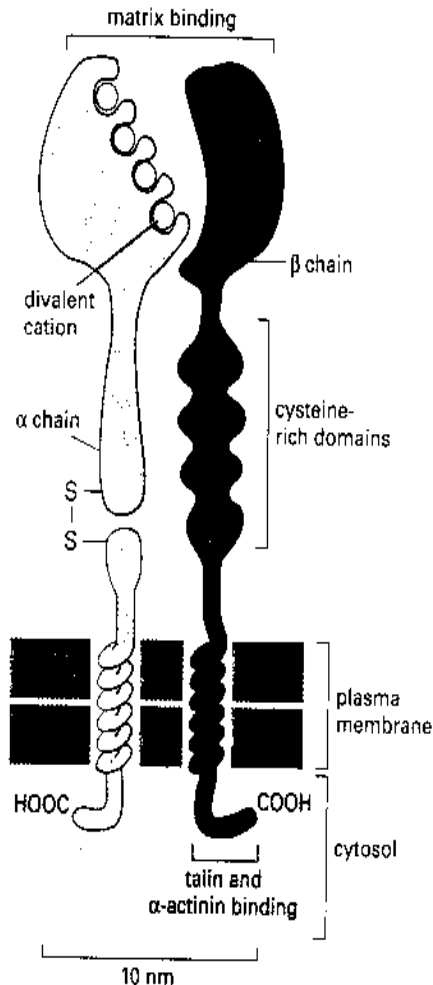
Immunoglobuline

Caderine

Integrine

Selectine

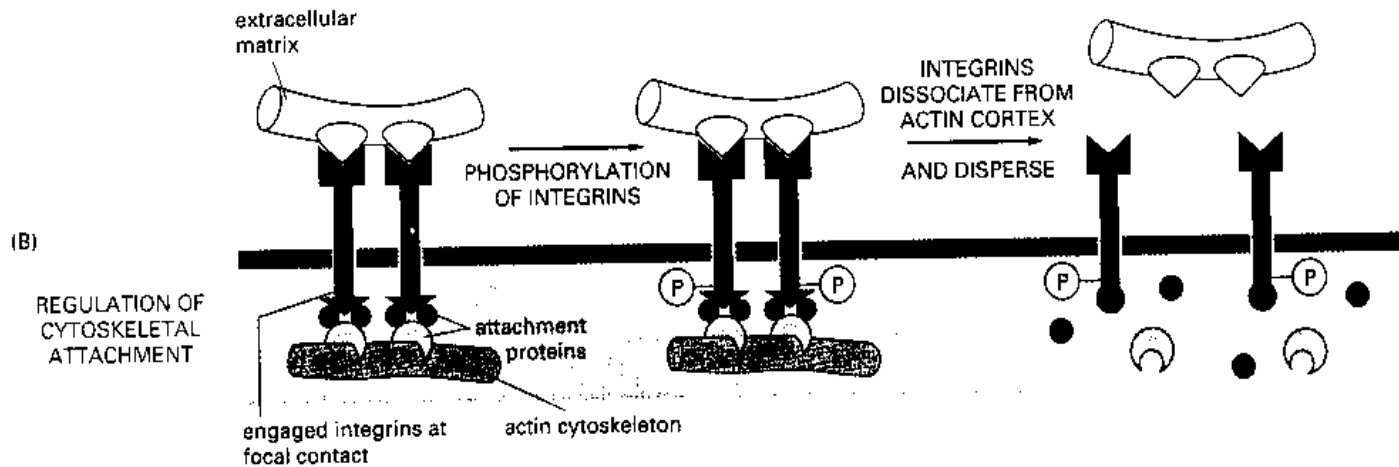
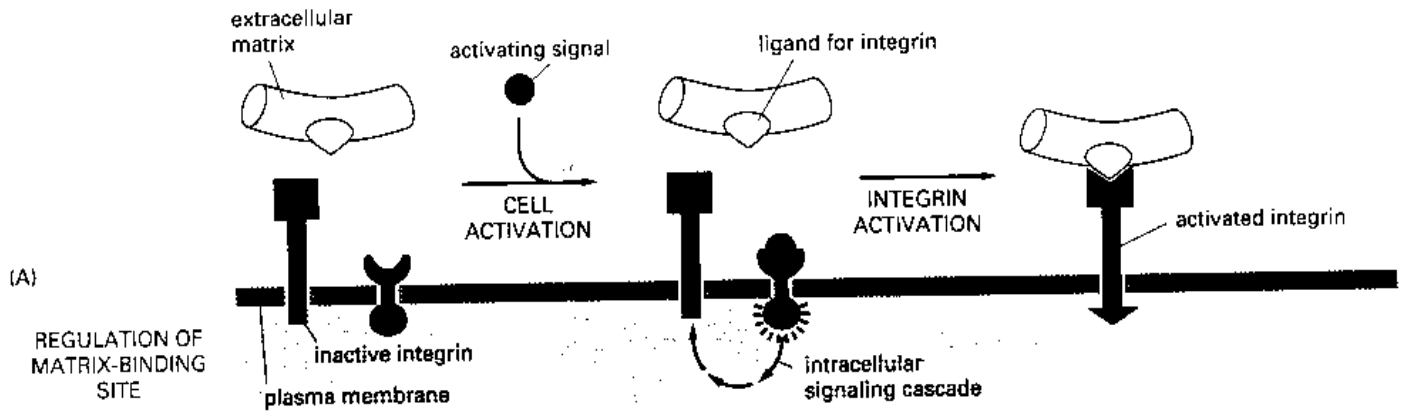
LE INTEGRINE (6170 papers)



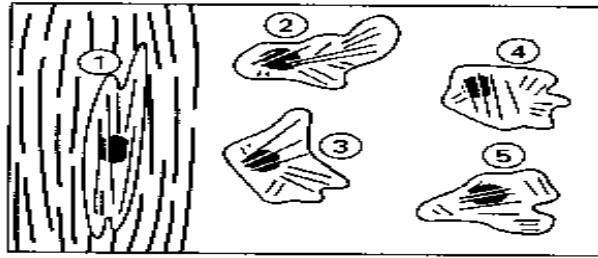
Sono glicoproteine di membrana la cui funzione principale è quella di permettere alla cellula di legarsi alla matrice extracellulare ed interagire con essa.

Sono formate da due subunità (alfa e beta) in grado di legarsi a glicoproteine della matrice come la laminina, la fibronectina, il collagene

LE INTEGRINE



LE INTEGRINE



orientation of cytoskeleton in cell ①
orients the assembly of secreted extra-
cellular matrix molecules in the vicinity



the oriented extracellular matrix reaches
cells ② and ③ and orients the
cytoskeleton of those cells



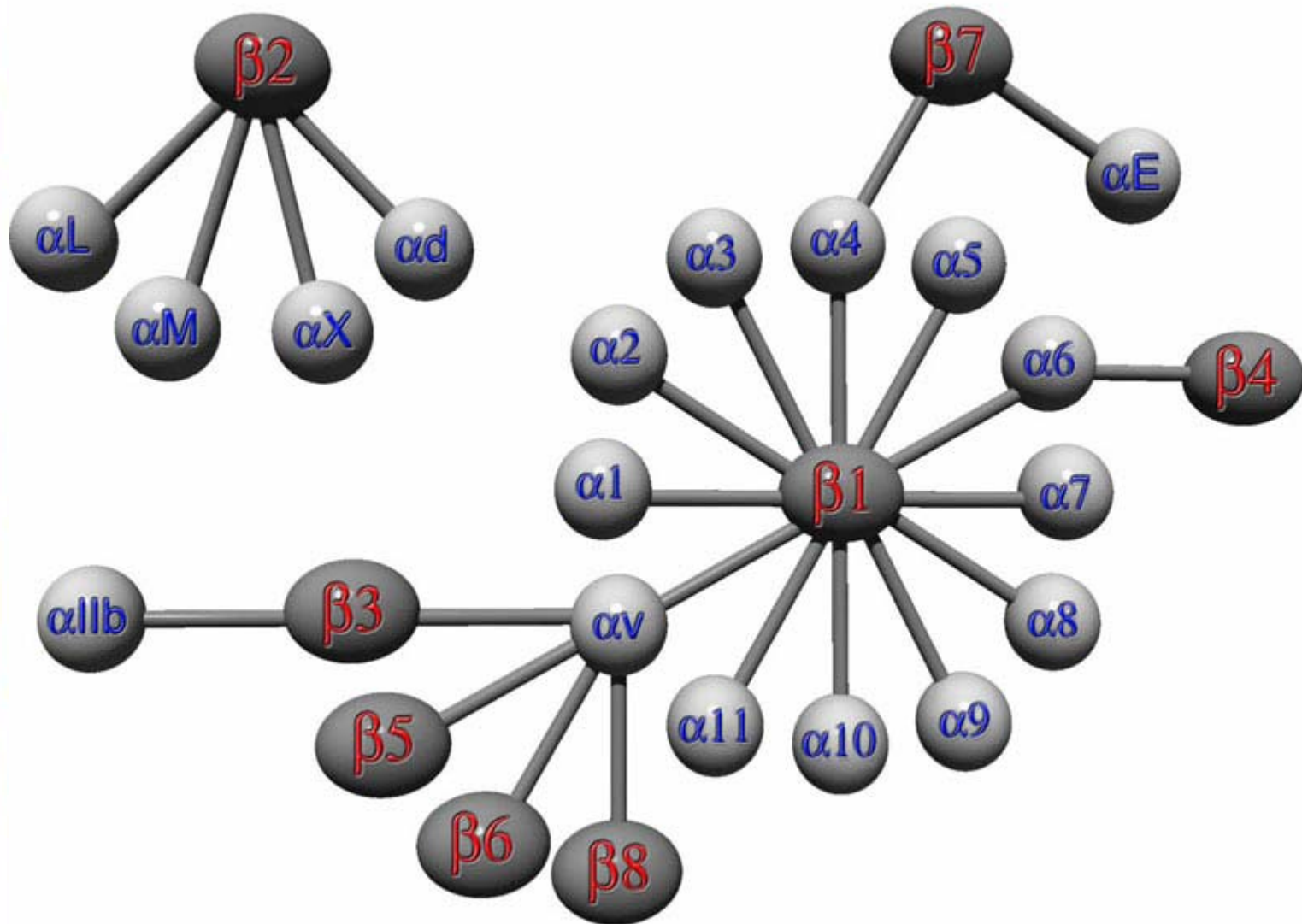
cells ② and ③ now secrete an oriented
matrix in their vicinity; in this way the
ordering of cytoskeletons is propagated
to cells ④ and ⑤

Studi recenti hanno
dimostrato che le integrine
condizionano il comportamento
di cellule in coltura e ne
influenzano :

la forma ,
la polarità
il movimento
il metabolismo
lo sviluppo

LE INTEGRINE

COMBINAZIONI DIMERICHE



LE INTEGRINE

Alcuni esempi di ruolo nel controllo della crescita della neoplasia e nel comportamento invasivo e metastatico

Alfa5beta1

protegge la cellula dalla degenerazione tumorale induce l'espressione genica per specifica metalloproteasi

Beta1

impedisce la Apoptosi

Alfavbeta3

svolge inportante ruolo nell'angiogenesi (vedi blocco dellangiogenesi con l'uso di mAbs anti alfavbeta3) e correla con la malignità del melanoma

AlfaLbeta2

Elevati livelli di espressione nel linfoma correlano con elevato potere metastatico

Alfa2beta1

Bassi livelli di espressione in tumori epiteliali correlano con l'alta invasività

Cancerogenesi ed integrine

Mediano l'adesione stabile e/o la migrazione verso componenti della ECM

Cambiamenti del loro livello di espressione potrebbero contribuire all'invasione neoplastica

Trasmettono segnali intracellulari che regolano il differenziamento e la proliferazione

Trasducono i segnali dalla ECM alle cellule influenzando l'espressione di alcuni geni in senso positivo e negativo

Rafforzano i segnali differenziativi che la cellula riceve da molecole solubili (citochine , fattori di crescita...); la perdita di alcune integrine durante la trasformazione tumorale priva le cellule neoplastiche della capacità di rispondere a segnali differenziativi indotti dalla matrice e trasdotti dai recettori integrinici

Possono intervenire nei fenomeni angiogenetici dei tumori



Proc. Natl. Acad Sci USA vol 79,4672-4676.August 1982

Lumen formation by epithelial cell lines in response to collagen overlay : a morphogenetic model in culture

H. Glenn Hall, Deborah A. Farson and Mina J. Bissell
Laboratory of cell Biology , Berkeley Laboratory – Univesity California

Int. J. Cancer 2003 Dec 10; 107(5):688-95

Tumor reversion: correction of malignant behavior by microenvironmental cues

Kenny PA , Bissell Mina J.
Life Sciences Division, Lawrence Berkeley National Laboratory , Berkeley USA

LA MATRICE EXTRACELLULARE : un intricato network di macromolecole

