

# Il microambiente tumorale

**Prof. Paolo Bossi**

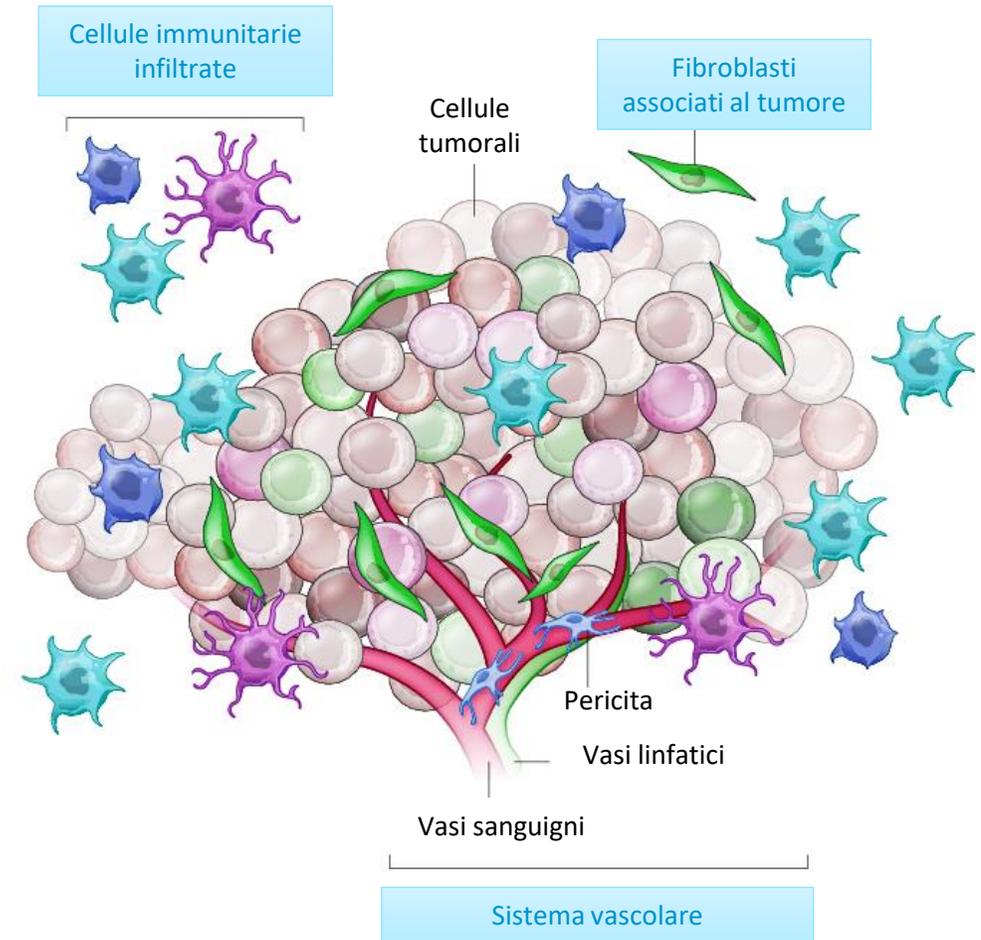
Professore Associato di Oncologia Medica – Università di Brescia



# Cos'è il microambiente tumorale?

Si tratta di un complesso sistema che interagisce strettamente con le cellule tumorali e che si può dividere nelle seguenti componenti:

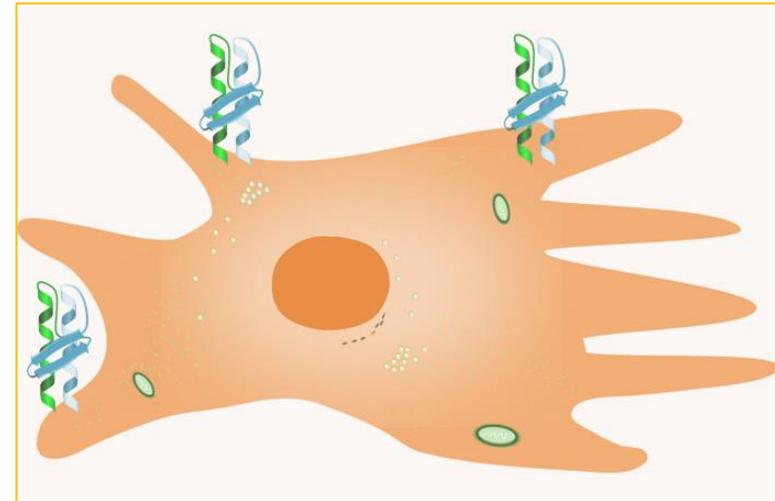
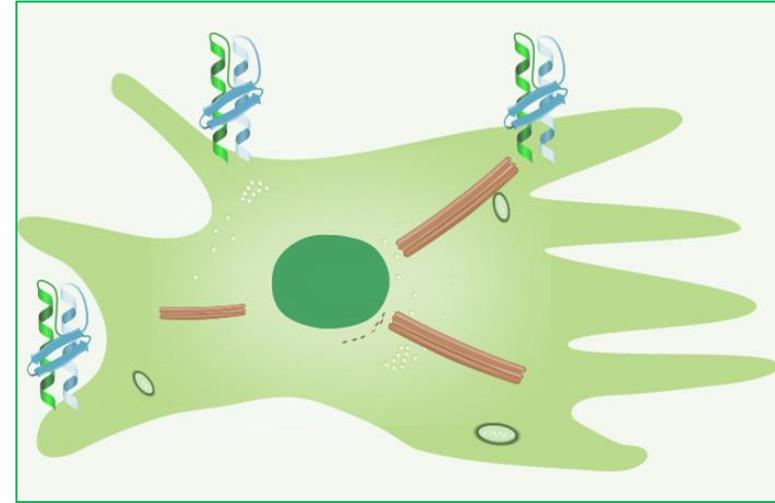
- **fibroblasti**
- **sistema vascolare**
- **cellule del sistema immunitario**



Mod da fig. 1 Junttila MR, et al. Nature 2013

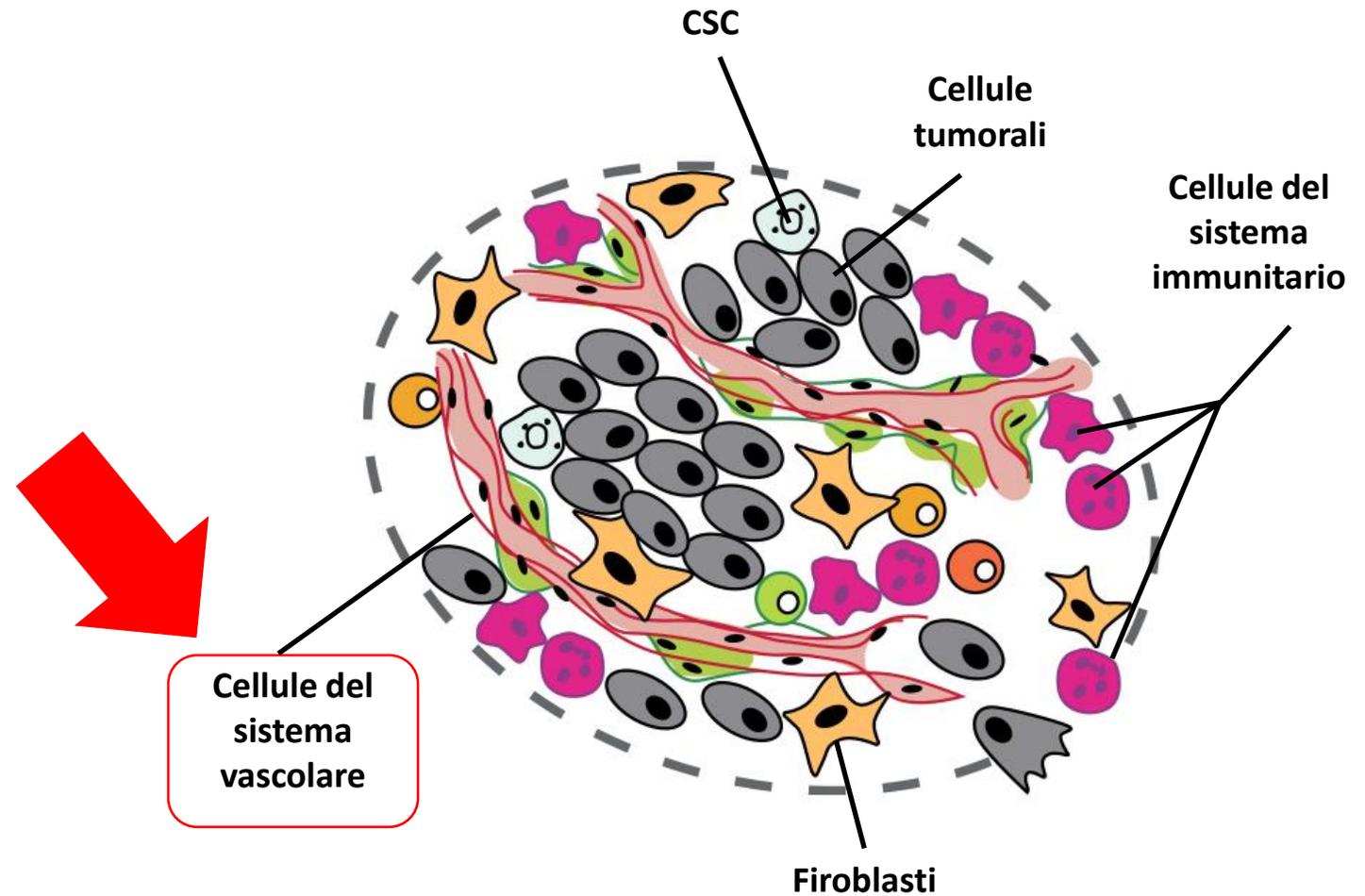
# I fibroblasti

- Sono **cellule di derivazione mesenchimale** che permettono di mantenere la struttura dei tessuti
- Sebbene i normali fibroblasti siano di protezione contro i tumori, i «**cancer associated fibroblasts (CAF)**» agiscono in modo opposto, **favorendo la proliferazione tumorale.**



# Sistema vascolare

- Il **network di vasi** che crescono intorno al tumore costituiscono il sistema vascolare.
- Lo sviluppo di neovasi (**angiogenesi**) permette di creare un **ambiente favorevole alla crescita tumorale**.
- Sono **fattori prognostici negativi**: la densità microvascolare e l'espressione del **ligando VEGFa**, che **promuove la neoangiogenesi**.

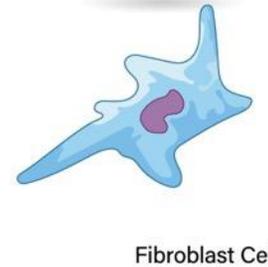
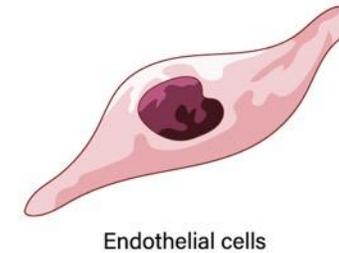
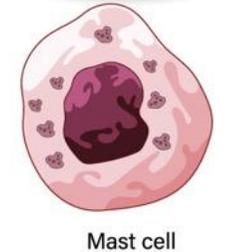
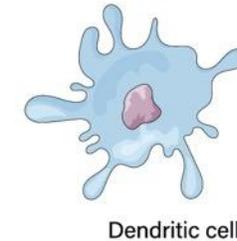
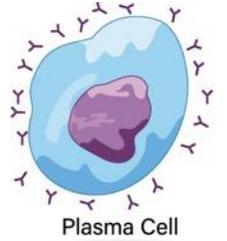
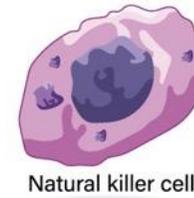
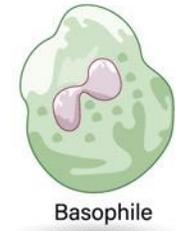


Mod. da fig. 4 Hanahan D, cell. 2011

# Cellule del sistema immunitario

- Sono preposte a proteggere da agenti esterni o da alterazioni delle normali cellule
- L'attività protettiva del sistema immune, sia innato, sia adattativo, può essere bloccata da meccanismi repressivi, che permettono così la crescita tumorale

**La modulazione del sistema immunitario è una chiave per la risposta tumorale e per la sinergia di diversi trattamenti oncologici.**



# Perché è così importante il microambiente tumorale?

**L'interazione tra tumore e microambiente è molto stretta:** sin dallo sviluppo iniziale del tumore i segnali tra i due ambienti è molto stretta

**Il microambiente tumorale regola la crescita del tumore, la sua differenziazione, la capacità invasiva e la metastatizzazione**

**Angiogenesi e risposta immunitaria sono strettamente legate.**

# Quale ruolo per le terapie?

---

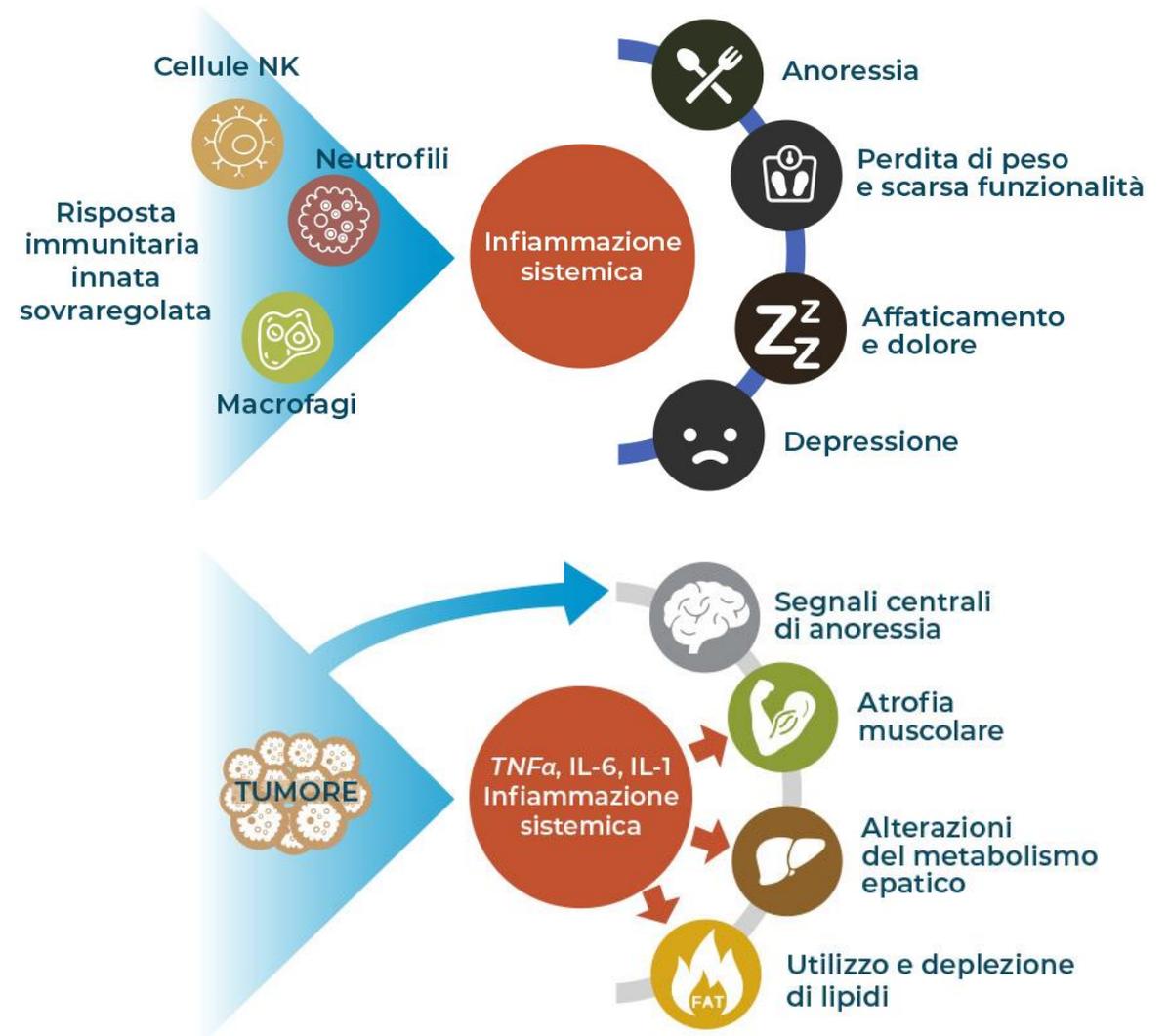
## Microambiente tumorale come potenziale biomarker

- **diagnostico**: dal tipo di microambiente si può meglio caratterizzare la tipologia di tumore
  - **prognostico**: la composizione e tipologia del microambiente determinano l'aggressività del tumore stesso e possono offrire parametri per la prognosi
  - **predittivo**: le diverse componenti del microambiente possono influenzare la risposta al trattamento
- 

## Microambiente tumorale come potenziale target terapeutico

# Stretta correlazione tra malnutrizione, infiammazione e immuno-deflessione

- Esiste una **correlazione stretta tra malnutrizione, infiammazione e riduzione di efficacia delle risposte del sistema immunitario**.
- **L'infiammazione sistemica sia un punto chiave**, causata sia dal tumore stesso, sia da una condizione di malnutrizione (vedi figura).
- Questo porta a **ridurre l'efficacia del sistema immunitario** e a generare un'alterazione in senso soppressivo della risposta immune nel microambiente tumorale.



Mod. da Arends J, et al. Clin Nutr. 2017; 36:1187-1196.

# É possibile modulare il microambiente tumorale attraverso una migliore nutrizione?

- **Modelli preclinici** rafforzano il concetto che il ruolo della nutrizione sia importante nel modificare il microambiente tumorale.
- **Sono necessari studi clinici** che provino in vivo questa possibile modulazione, per poter procedere con eventuali successive studi interventistici.

# E' possibile modulare il microambiente tumorale attraverso immunonutrizione?



Original article

Preoperative oral immunonutrition in gastrointestinal surgical patients: How the tumour microenvironment can be modified

Alessia D'Ignazio <sup>a,\*</sup>, Pawel Kabata <sup>b</sup>, Maria Raffaella Ambrosio <sup>a</sup>, Karol Polom <sup>b</sup>, Luigi Marano <sup>a</sup>, Luigi Spagnoli <sup>a</sup>, Alessandra Ongaro <sup>a</sup>, Linda Pieretti <sup>a</sup>, Daniele Marrelli <sup>a</sup>, Ivano Biviano <sup>a</sup>, Franco Roviello <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Università degli Studi di Siena, Siena, Italy

<sup>b</sup> Uniwersytet Gdański, Gdańsk, Poland

Uno **studio clinico pilota** che, anche se su un numero limitato di pazienti con tumore gastrico e coloretale, ha fornito interessanti dati, relativamente alla **modulazione del microambiente tumorale con immunonutrizione enterale**.

Clin Nutr ESPEN. 2020; 38: 153-159.

## METODI

- Valutazione dell'immunofenotipo delle cellule del microambiente tumorale sulla biopsia preoperatoria e sul pezzo operatorio dopo la somministrazione ai pazienti oncologici di 7 giorni di Impact Oral
- Confronto non randomizzato tra 16 pazienti trattati con immunonutrizione e 8 pazienti non trattati

## RISULTATI

- Nel confronto tra analisi sul pezzo bioptico e pezzo operatorio nei pazienti che hanno ricevuto immunonutrizione si rileva che:
  - **Incremento di linfociti T citotossici e T-helper**
  - **Riduzione di linfociti T-exhausted and T-regolatori**
  - **Polarizzazione dei macrofagi M1 (immunostimolanti)**
  - **Attivazione delle Antigen-Presenting Cells (APC)**
- Nel gruppo non sottoposto a immunonutrizione non si sono verificate modifiche significative nei parametri soprariportati.

## COMMENTI

- Si tratta certamente di uno **studio interessante**, anche se con i limiti di bassa numerosità e non randomizzazione.
- Permette però di **formulare ipotesi di studio** che necessitano di essere verificate in **coorti di pazienti più ampie**.
- Sarà così possibile **avviare trials clinici** atti a verificare il possibile **impatto della immunonutrizione sull'outcome dei pazienti oncologici sottoposti a diversi trattamenti**.

Clin Nutr ESPEN. 2020; 38: 153-159.

# TAKE HOME MESSAGE

- **Il microambiente tumorale è molto importante nell'approccio alla malattia oncologica.**
- **Il microambiente tumorale rappresenta un elemento diagnostico, prognostico e predittivo, oltre che un possibile target terapeutico.**
- **Dati preclinici** indicano la possibile modulazione del microambiente tumorale come **elemento chiave nelle terapie oncologiche.**
- **Dati preliminari** sulla **modifica dell'immunofenotipo** del microambiente tumorale **dopo una immunonutrizione enterale** in pazienti con **tumore del tratto gastroenterico.**
- Sono necessari **studi a conferma e sviluppo** di queste interessanti ipotesi.