



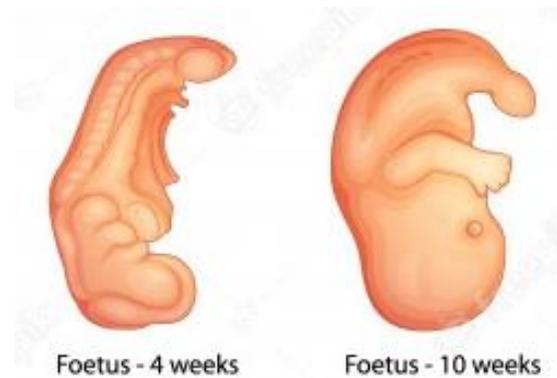
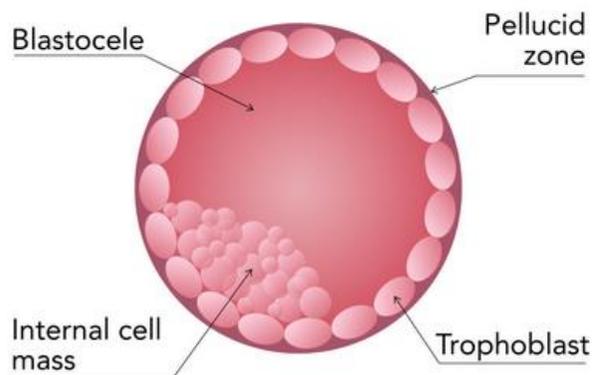
12. ONCOLOGIA

Seconda principale causa di mortalità dopo le malattie cardiovascolari, i tumori includono numerose condizioni patologiche distinte per patogenesi, storia naturale e prognosi.



Argomenti trattati. Definizione di tumore e natura del processo patologico. Le basi cellulari e molecolari della cancerogenesi. Il fenotipo cellulare tumorale: caratteristiche cellulari e molecolari. Le basi genetiche del fenotipo tumorale: mutazioni *driver* e *passenger*; oncogeni e geni oncosoppressori; principali tipologie di alterazioni genetiche; alterazioni epigenetiche. Le cause dei tumori: cancerogenesi da agenti chimici, fisici e biologici. Aspetti clinici delle malattie tumorali; principi di classificazione dei tumori (tumori benigni e maligni, classificazione istogenetica e molecolare); principi di stadiazione dei tumori; prevenzione dei tumori.

Nel corso del processo di ISTOGENESI, si formano i diversi tessuti in cui sono organizzate le cellule dell'organismo: **epiteliale** (di rivestimento, ghiandolare, sensoriale), **connettivo** (lasso, denso, adiposo, sangue, cartilagineo, osseo), **muscolare**, e **nervoso**.

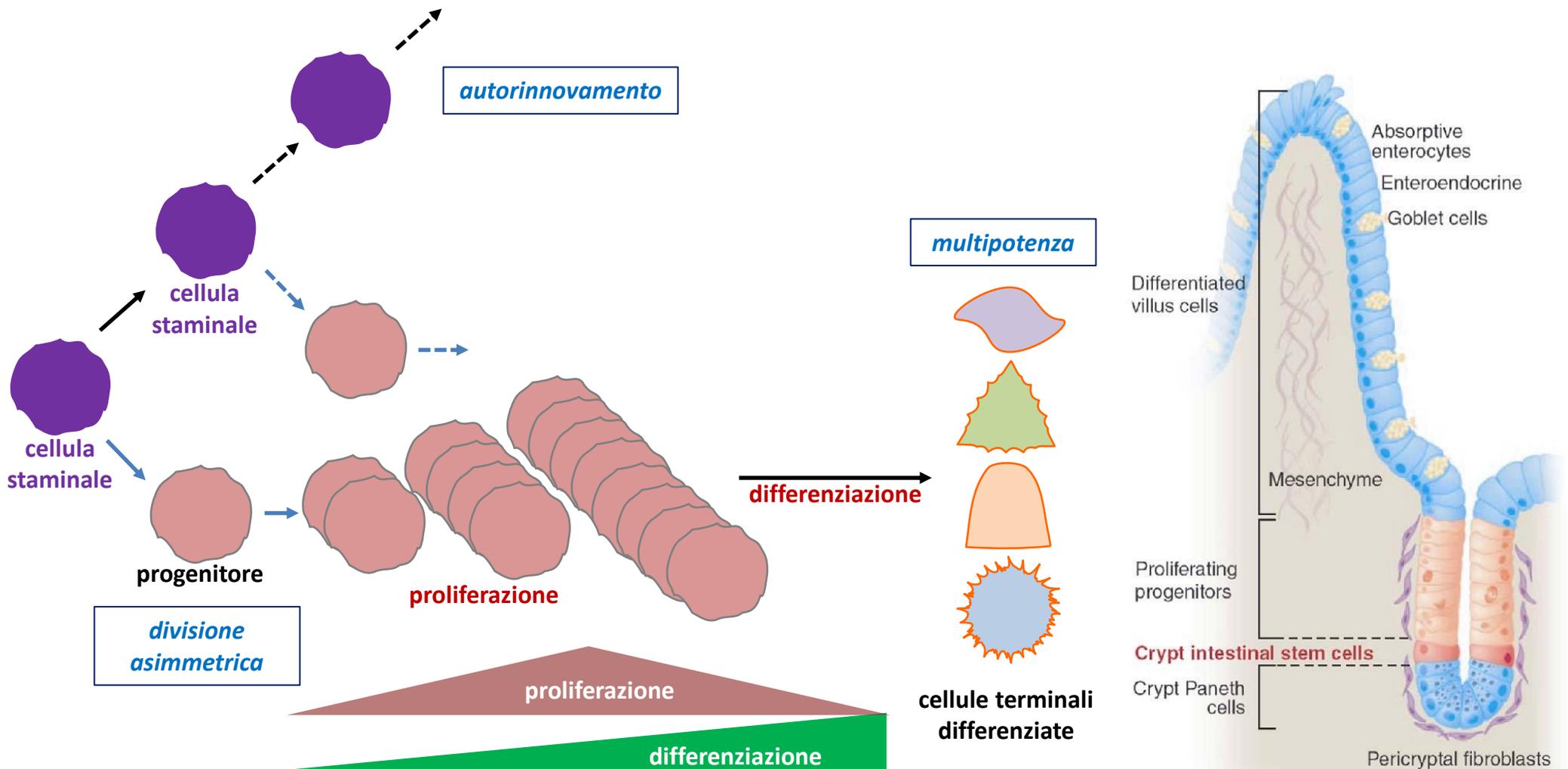


Dopo la fecondazione da parte dello spermatozoo, lo **zigote** (cellula uovo fecondata) si divide e, in pochi giorni produce una struttura formata da 64 cellule, detta **morula**. In quarta giornata, la penetrazione di fluido all'interno della morula ne determina la trasformazione in **blastocisti** (figura). Le cellule della massa interna della blastocisti sono le **cellule staminali embrionali «totipotenti»**, perché da esse avranno origine tutti i diversi tipi cellulari che compongono l'organismo.

Con lo sviluppo progressivo dell'embrione, dalle cellule staminali embrionali totipotenti, derivano cellule **staminali tessuto-specifiche «multipotenti»**, perché da esse deriveranno solo le cellule che compongono i diversi tessuti. Per tutta la durata della vita, a partire dal periodo fetale, le cellule staminali tessuto-specifiche rimangono al vertice dell'organizzazione gerarchica dei tessuti garantendone il rinnovamento e la riparazione.

Nell' organismo adulto, >200 tipi diversi di cellule, per un totale > 10¹⁴ cellule, sono organizzate nei diversi tessuti (insieme di cellule simili per morfologia e correlate funzionalmente).

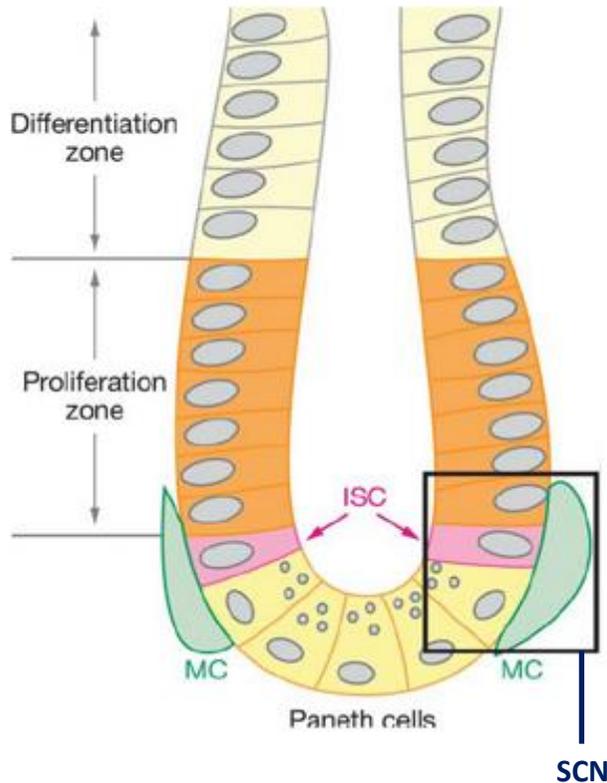
Caratteristiche della cellule staminali tessuto-specifiche e organizzazione gerarchica di un tessuto che si rinnova



La cellula staminale è capace di dividersi in modo asimmetrico, producendo un'altra cellula staminale (autorinnovamento) e una cellula progenitrice che prolifera e si differenzia nelle varie tipologie di cellule terminali differenziate che compongono il tessuto (multipotenza). Si noti che i processi cellulari di proliferazione e differenziazione sono contestuali, ma caratterizzati da una diversa cinetica. Le cellule terminali differenziate non proliferano più (senescenza replicativa), e hanno una durata di vita predeterminata.

Il destino di una cellula staminale che si divide: autorinnovamento o proliferazione/differenziazione?

Modello “stem cell niche”: un microambiente in cui specifici segnali molecolari regolano il destino delle cellule staminali.



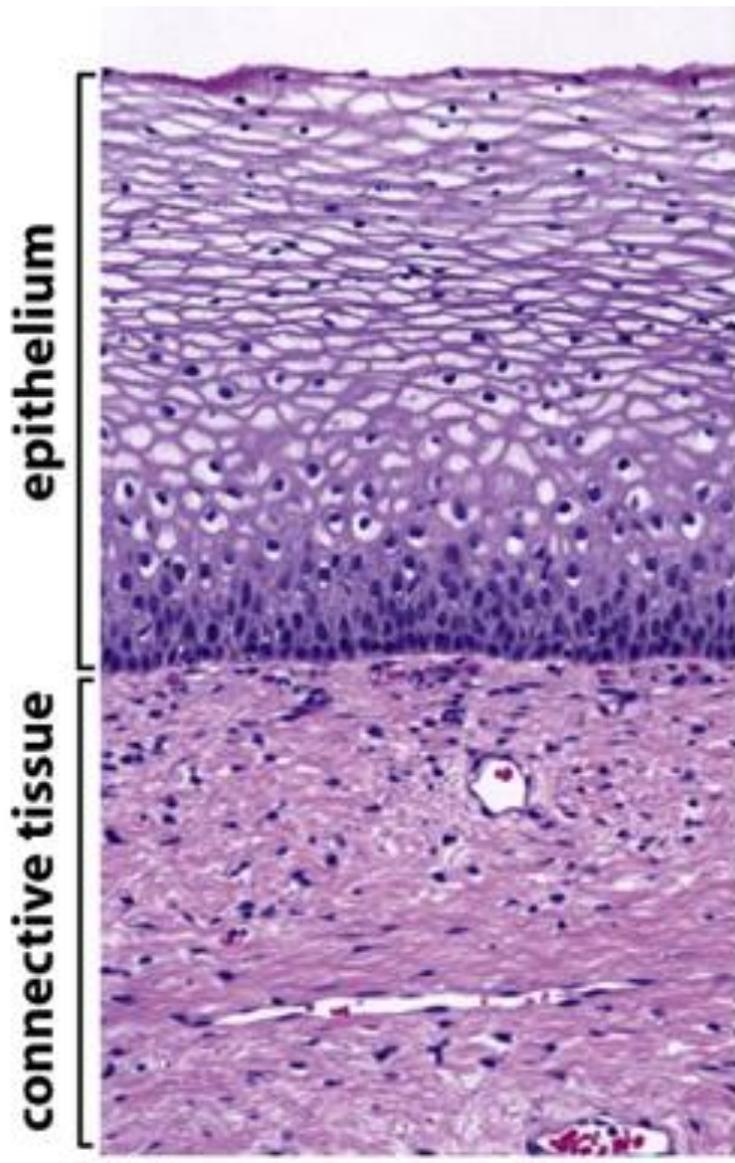
ISC, Intestinal stem cell; MC, mesenchymal cell; SCN, stem cell niche.

Le cellule di Paneth, alla base della cripta, producono segnali molecolari (ad es. Wnt) che operano in modalità iuxtacrina, cioè solo su cellule immediatamente adiacenti. Quando la SC si divide, una delle due cellule figlie risulta più lontana dalla cellula di Paneth, fuori dall'effetto di segnali iuxtacrini (quindi fuori dalla nicchia), e quindi avvia il processo che porterà alla proliferazione-differenziazione; al contrario, la SC figlia che rimane vicino alla cellula di Paneth (alla base della cripta) continua a ricevere segnali iuxtacrini e rimane nella sua condizione staminale (garantendo così la proprietà dell'autorinnovamento). Si noti che della nicchia SC fanno parte integrante anche cellule mesenchimali (fibroblasti): anch'esse partecipano alla regolazione della «stem cell niche».

Il modello «stem cell niche» propone il meccanismo alla base del rinnovamento tessutale. L'apoptosi è il meccanismo di morte con cui le cellule terminali differenziate sono eliminate dal tessuto.

NB: una cellula staminale nella sua nicchia si divide poco rispetto ad una cellula progenitrice che al contrario prolifera molto, dovendo popolare il tessuto delle cellule differenziate che lo compongono. Il basso tasso proliferativo protegge la SC dalle mutazioni associate a errori replicativi e quindi l'integrità genomica di una SC è più garantita. Qualora una mutazione dovesse accadere sulle cellule proliferanti, i suoi effetti sarebbero comunque contenuti perché tali cellule, dopo la differenziazione terminale, andranno in apoptosi.

Organizzazione «sociale» di un tessuto



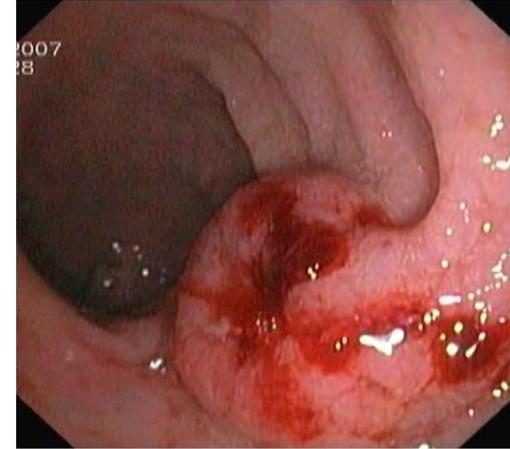
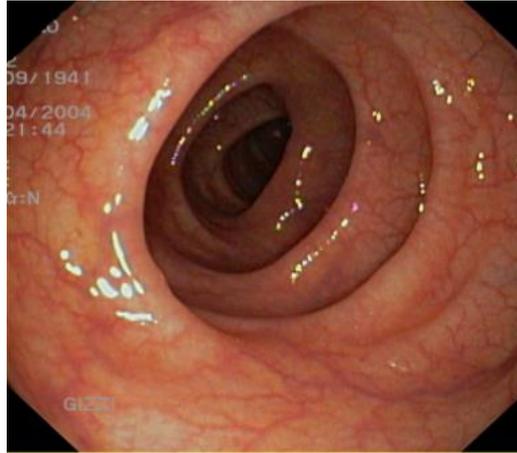
In ogni determinato momento, in un tessuto che si rinnova (come ad es. l'epitelio pavimentoso pluristratificato della cervice uterina, a sn), sono presenti cellule in varie condizioni morfo-funzionali: (i) cellule in attiva proliferazione (parte bassa dell'epitelio, al confine con il connettivo sottostante), (ii) cellule in varie fasi del processo di differenziazione (si noti la diversa morfologia cellulare dal basso verso la superficie), (iii) cellule terminali differenziate e (iv) cellule morenti/morte (strati più superficiali).



In un tessuto, il comportamento di ogni singola cellula ha delle implicazioni sociali, essendo coordinato con quello delle altre cellule al fine di garantire l'**omeostasi tessutale**:

- mantenimento della costanza numerica della popolazione cellulare (crescita-proliferazione, sopravvivenza-apoptosi)
- controllo dei processi differenziativi
- controllo dei processi di rinnovamento e riparazione tessutale.

tumore, neoplasia ■ Denominazione generale, include un ampio gruppo di malattie (ca. 200), caratterizzate dalla formazione di una massa anomala di tessuto in una determinata sede anatomica.



tessuto tumorale e cellule tumorali

Il **tessuto tumorale** è costituito da:

- **cellule tumorali**: cellule caratterizzate da alterazioni dei processi di crescita-proliferazione e differenziazione, a loro volta dovute all'acquisizione progressiva di molteplici alterazioni genetiche.
- **stroma**: vari tipi di cellule non tumorali, e ECM.

Il processo patologico responsabile della formazione del tessuto tumorale (**cancerogenesi o tumorigenesi**) si sviluppa progressivamente, nel corso di anni. Il processo è inizialmente locale (**tumore primario**), e successivamente sistemico (la principale manifestazione sistemica è legata al fatto che alcune cellule tumorali possono lasciare la sede di insorgenza e localizzarsi in sedi anatomicamente distanti (**metastasi**)).

Le interazioni fra cellule tumorali e stroma si modificano nel corso del processo patologico, generalmente favorendo:

- l'aumento delle dimensioni del tumore primario
- la diffusione a distanza delle cellule tumorali (**invasione e metastasi**).



Si ritiene che il processo patologico della tumorigenesi inizi in una singola cellula di un tessuto («trasformazione» di una cellula normale in cellula tumorale). Nella cellula trasformata e nella sua progenie si accumulano progressivamente varie alterazioni genetiche (nell'insieme, **genotipo tumorale**), responsabili delle modificazioni del comportamento biologico delle cellule tumorali (nell'insieme, **fenotipo tumorale**).

Tipicamente, il **genotipo tumorale** è caratterizzato da alterazioni di geni che codificano per proteine regolatrici operanti nei processi della crescita-proliferazione e della sopravvivenza-morte cellulare.



Come conseguenza, la combinazione fra (i) eccessiva crescita-proliferazione e (ii) prevalenza della sopravvivenza sulla morte cellulare produrranno una massa anomala di tessuto (**tessuto tumorale**) nella sede iniziale (citotipo/tessuto) del processo patologico (**tumore primario**).

Si ritiene che le molteplici alterazioni genetiche responsabili del **genotipo tumorale** vengano acquisite **progressivamente**.



Nel loro insieme, le alterazioni genetiche acquisite progressivamente dalle cellule tumorali conferiscono ad esse la capacità di eludere un numero sempre maggiore dei vincoli posti dall'omeostasi cellulare e tissutale. Con la progressione del processo patologico, le cellule tumorali:

- non rispetteranno i confini anatomici del tessuto d'origine (**invasione**)
- Si allontaneranno dal tumore primario e colonizzeranno altre sedi anatomiche (**metastasi**), rendendo il processo patologico particolarmente severo.

basi molecolari della cancerogenesi: principi fondamentali

- **I tumori sono malattie su base genetica, dovute a più mutazioni che si accumulano sul DNA in modo progressivo** (cicli successivi di mutazioni, ciascuna seguita da selezione naturale)
 - generalmente, le **mutazioni** (variazioni di sequenza del DNA) sono dovute a esposizione cronica ad **agenti mutageni** e all'**invecchiamento**.
 - spesso, in aggiunta alle mutazioni, sono presenti **alterazioni epigenetiche** (cambiamento della modalità di lettura).
- **I geni le cui alterazioni sono responsabili del fenotipo tumorale sono detti «geni tumore-associati» (cancer genes), e possono essere raggruppati in due principali classi funzionali:**

ONCOGENI. Forme alterate dei corrispondenti **proto-oncogeni** che, nella cellula normale, codificano per proteine che regolano positivamente i processi di crescita-proliferazione. Nella forma alterata, le proteine codificate dagli oncogeni (oncoproteine) sovra-regolano i processi di crescita-proliferazione (**guadagno di funzione**).

GENI ONCOSOPPRESSORI. Codificano per proteine che, nella cellula normale, regolano negativamente i processi di crescita-proliferazione. Nella cellula tumorale, l'alterazione di geni oncosoppressori determina la perdita della funzione delle proteine da essi codificate (**perdita di funzione**).

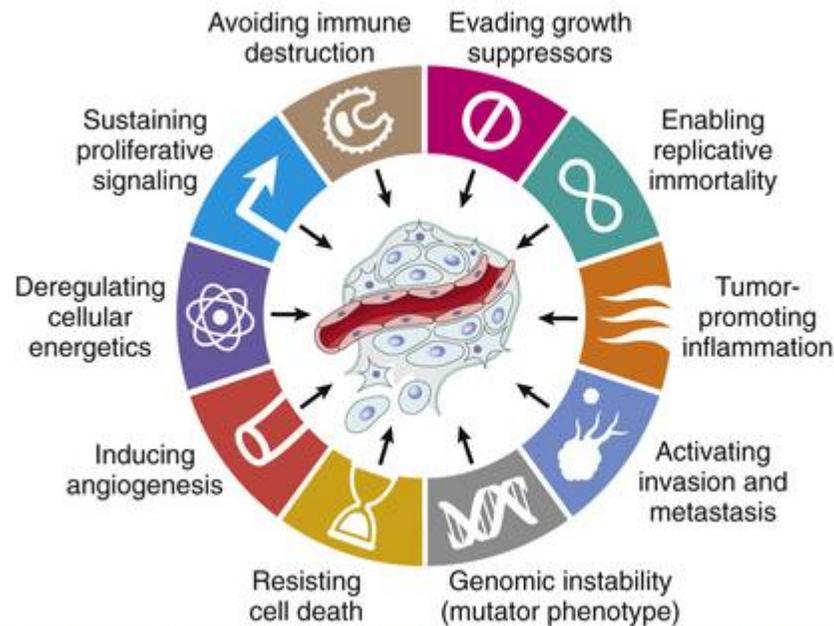
Altre classi funzionali di rilievo, comunque rientranti nelle due precedenti

- **geni implicati nella regolazione dell'apoptosi.** Geni che codificano per proteine con azione anti-apoptotica, o pro-apoptotica (nella cellula normale, possono essere considerati rispettivamente proto-oncogeni e oncosoppressori).
- **geni implicati nel mantenimento della stabilità genomica (ad es. riparazione del DNA).** Nella cellula normale, i prodotti influenzano il tasso mutazionale globale del genoma. **[1]**
- **geni che regolano le interazioni fra cellule tumorali e cellule dello stroma** (cellule dell'immunità, cellule vascolari, etc..).

[1] Le alterazioni di geni i cui prodotti sono implicati nei sistemi di riparazione del danno del DNA o nel mantenimento della fedeltà replicativa (stabilità genomica) sono ritenuti di particolare importanza nella cancerogenesi: infatti un'alterata funzione determina una condizione di instabilità che accelera la velocità di acquisizione delle alterazioni genetiche delle cellule tumorali.

Caratteristiche biologiche delle cellule tumorali (fenotipo tumorale)

Nella cancerogenesi, le cellule trasformate acquisiscono progressivamente varie caratteristiche di comportamento che nell'insieme testimoniano la loro crescente capacità di eludere i vincoli dell'omeostasi cellulare e tissutale.



Hallmarks of cancer. (Modified from Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation, *Cell* 144:646, 2011.)

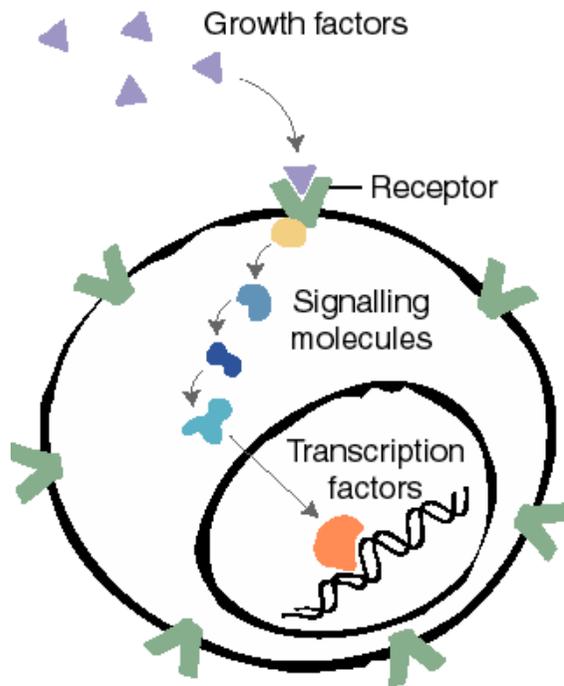
caratteristiche «fondamentali»

1. capacità di mantenere cronicamente una condizione di crescita/proliferazione
2. capacità di eludere i segnali di inibizione della crescita/proliferazione
3. capacità di resistere alla morte cellulare (apoptosi)
4. capacità di replicarsi in modo illimitato
5. capacità di indurre/sostenere l'angiogenesi nel tessuto tumorale
6. capacità di invadere i tessuti adiacenti e di metastatizzare in sedi lontane
7. capacità di riprogrammare il metabolismo energetico
8. capacità di eludere la risposta immunitaria

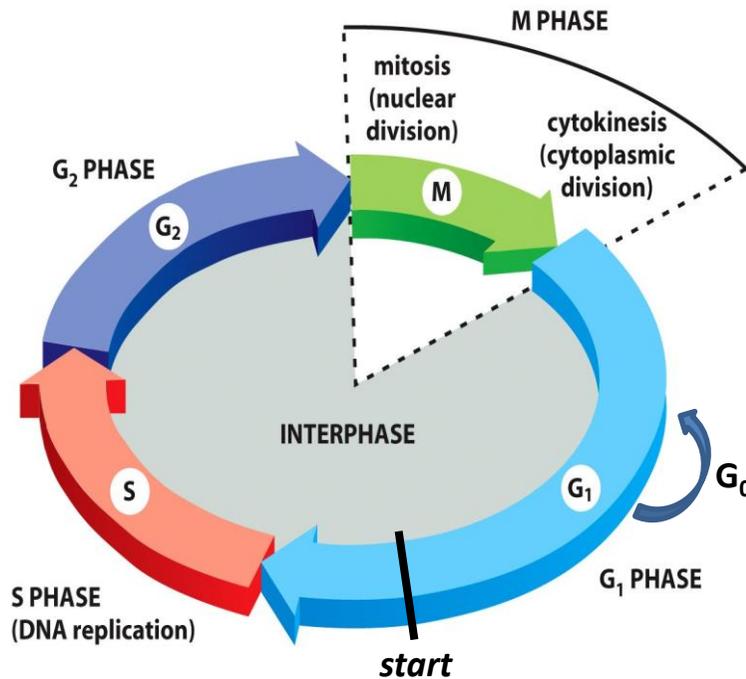
caratteristiche «abilitanti» (favoriscono l'acquisizione delle caratteristiche fondamentali).

9. instabilità genomica
10. infiammazione cronica

Crescita e proliferazione cellulare, fasi del ciclo cellulare.



Una cellula prolifera quando fattori di crescita (mitogeni) rilasciati in genere da altre cellule (stromali) sono legati da recettori di membrana. Da tale interazione parte una cascata di eventi di segnalazione che nell'insieme regolano la crescita e la proliferazione cellulare.

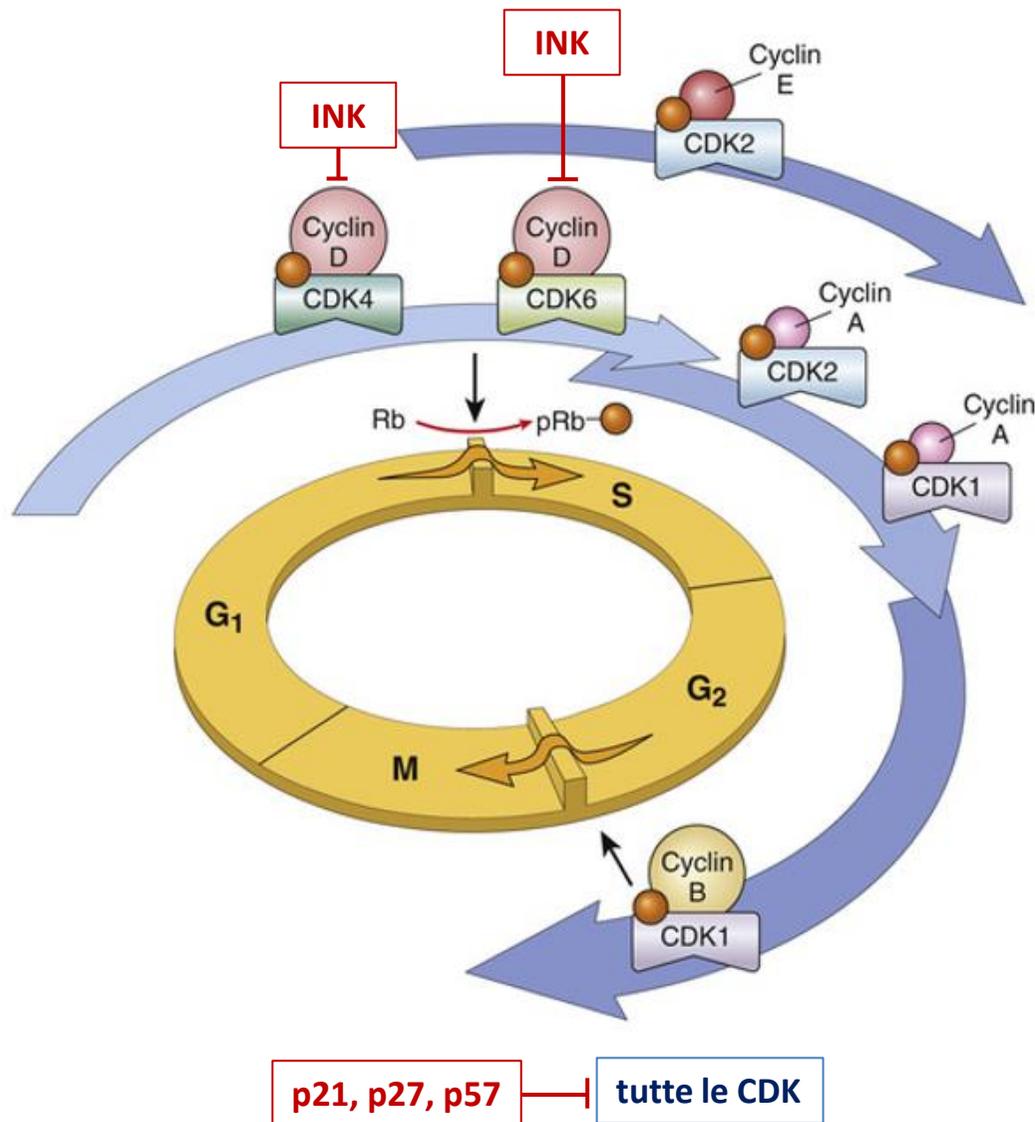


Fasi del ciclo cellulare. **G1** e **G2**: fasi di **crescita cellulare** e di **monitoraggio** di segnali intra- ed extracellulari. **S**, **duplicazione del DNA**: elicasi e polimerasi. **M**, **segregazione cromosomica** (organizzazione del fuso mitotico, separazione dei cromatidi, citochinesi).

G1 ha lunghezza variabile: in funzione delle condizioni esterne e dei segnali che vengono dalle altre cellule, la cellula decide se progredire nel ciclo oppure uscirne e mettersi in una condizione specializzata di riposo (**G0**) per un tempo variabile (gg, mm, o anche anni). In presenza di appropriati segnali di crescita-proliferazione, la cellula in fase G1 iniziale (o in **G0**) procede in G1 fino al punto **start** (o punto di restrizione), dopo il quale progredisce in S (anche in assenza di segnali di crescita).

G2 è una fase di crescita a lunghezza variabile (sintesi di proteine, lipidi, aumento della massa mitocondriale, etc.)

Il ciclo cellulare e la regolazione della sua progressione: Cicline, CDK (kinasi ciclino-dipendenti), e CDKi (inibitori di CDK).



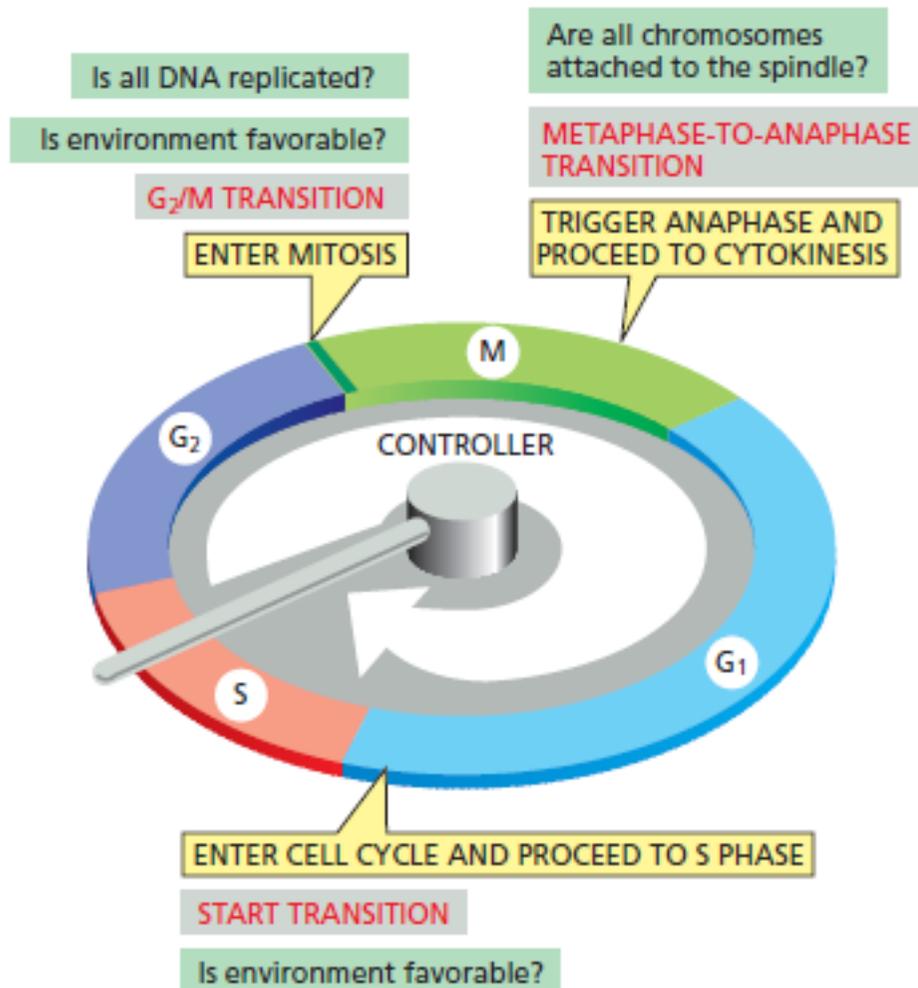
- La progressione del ciclo è guidata dalle **cicline** (proteine regolatrici, prodotte e degradate in modo ciclico) e dalle **CDK (kinasi ciclino-dipendenti)** ad esse associate.
- Le CDK sono prodotte costitutivamente, e la loro attività dipende dalla formazione di complessi con le cicline.
- La sintesi transitoriamente aumentata di una determinata ciclina fa aumentare l'attività kinasica del partner CDK appropriato, e quando la ciclina è degradata l'attività CDK si riduce.

Le frecce mostrano la fasi del ciclo in cui distinti complessi ciclina/CDK sono attivi:

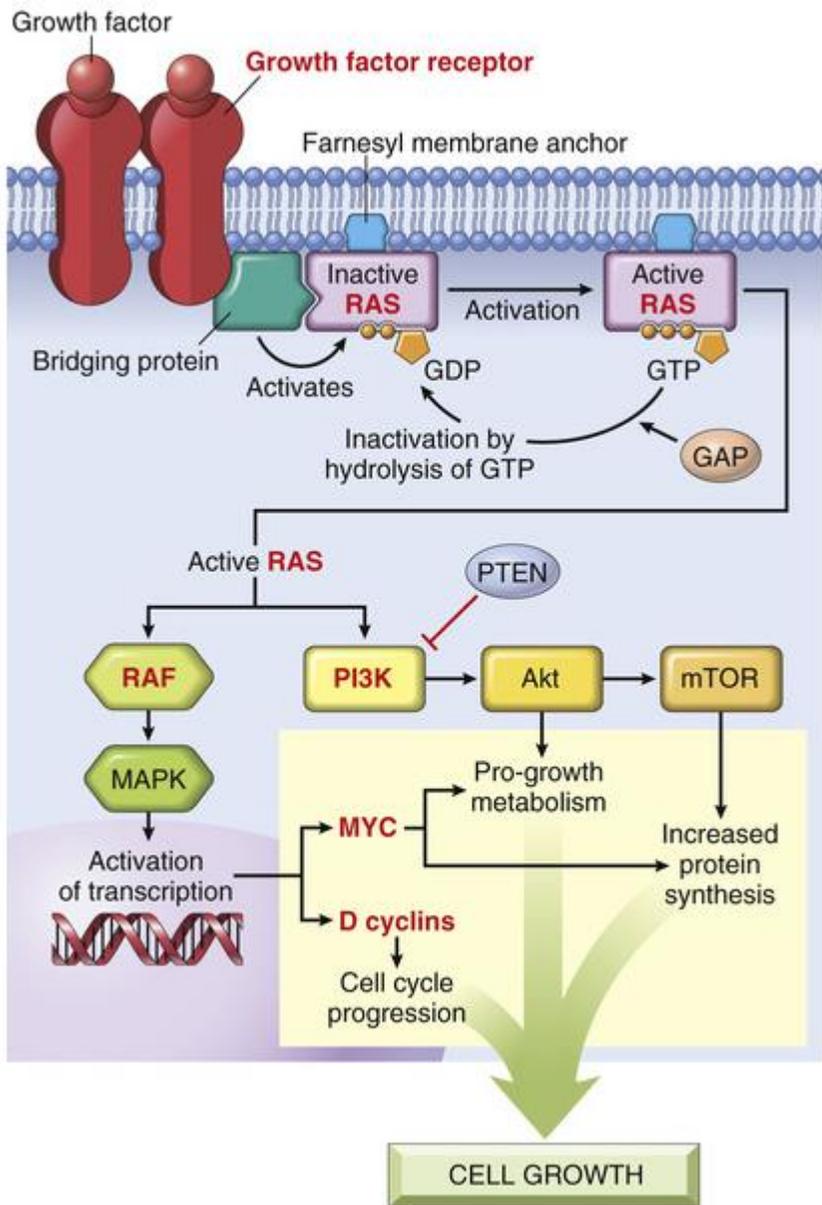
- **fase G₁:** D-CDK4, D-CDK6, e E-CDK2; E-CDK2 si aggiunge al punto start (transizione G₁/S, via fosforilazione di Rb).
- **fase S:** A-CDK2, e A-CDK1.
- **fase G₂ e transizione G₂/M:** B-CDK1.

Due famiglie di **CDKi** inibiscono le CDK e la progressione del ciclo: le proteine **INK** (P15, P16, p18 e P19) inibiscono D-CDK4 e D-CDK6; le proteine p21, p27 e p57 inibiscono tutte le CDK.

Il controllo della corretta progressione del ciclo cellulare è effettuato in specifici checkpoint



- L'ordinata progressione delle diverse fasi del ciclo cellulare è controllata da specifici meccanismi molecolari (**checkpoints**) che operano a livello delle **transizioni di fase**.
 - **G₁/S:** procedere/non procedere alla fase S
 - **G₂/M:** completamento della duplicazione del DNA, integrità del DNA.
 - **Metafase/anafase:** completamento dell'attacco dei cromosomi al fuso.
- Sui checkpoints convergono segnali molecolari che testimoniano il completamento dei processi relativi a ciascuna specifica fase del ciclo, nonché segnali ambientali.
- Eventuali anomalie, a livello dei checkpoint, determineranno l'attivazione di CDKi, e la conseguente inibizione di CDK interromperà la progressione del ciclo.
- L'interruzione della progressione del ciclo darà alla cellula il tempo necessario per l'opportuna risposta come, ad esempio, la DDR (DNA damage response) nel caso di un danno del DNA o la UPR (unfolded protein response) nel caso di stress del reticolo endoplasmico.



1. capacità di mantenere cronicamente una condizione di crescita-proliferazione (autosufficienza dei segnali di crescita)

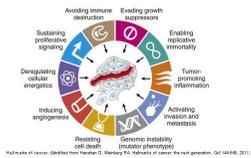
cause: alterazioni genetiche a carico di proto-oncogeni che, attivati in oncogeni, producono proteine che favoriscono in modo anomalo i processi di crescita-proliferazione (in rosso nella fig. a sn):

meccanismi possibili:

- **produzione autonoma di GF e GFR (stimolazione autocrina)**
- **stimolazione della produzione di GF da parte delle cellule stromali**
- **aumento dell'espressione di GFR**
- **modificazione strutturale dei GFR, e avvio del segnale in modalità ligando-indipendente**
- **attivazione costitutiva di componenti a valle della via di trasduzione del segnale ***

*** Si noti che in questo caso non si ricapitola completamente il segnale GF.**

Regolazione della crescita-proliferazione. Normalmente, un fattore di crescita (GF) attiva transitoriamente lo specifico recettore (GFR), così avviando a cascata l'attivazione di molecole di segnalazione che determinano la regolazione dell'espressione genica finalizzata a produrre le proteine necessarie al ciclo cellulare e alla divisione. In parallelo, viene regolata l'espressione delle proteine che supportano le necessarie regolazioni metaboliche.



2. capacità di eludere i segnali di inibizione della crescita/proliferazione

Nella cellula normale, la crescita-proliferazione è regolata negativamente da segnali di inibizione della crescita, codificati da geni oncosoppressori.

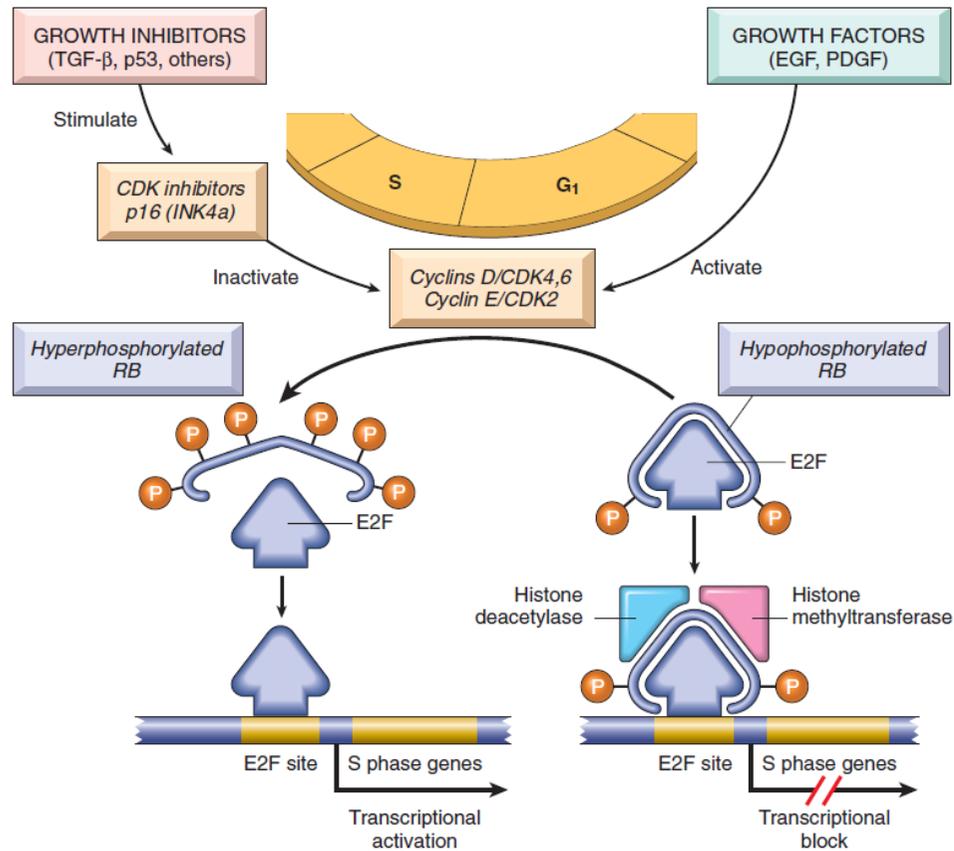
- segnali che favoriscono l'uscita in G0
- segnali differenziativi
- segnali di senescenza
- segnali pro-apoptotici

cause: alterazioni genetiche a carico di geni oncosoppressori, la cui normale funzione risulta compromessa.

meccanismi possibili:

- alterazioni vie RB e p53 (integrazione proliferazione, differenziazione e apoptosi)
- alterazioni dei meccanismi di inibizione da contatto
- alterazioni della via TGF β

RB regola il checkpoint G1/S

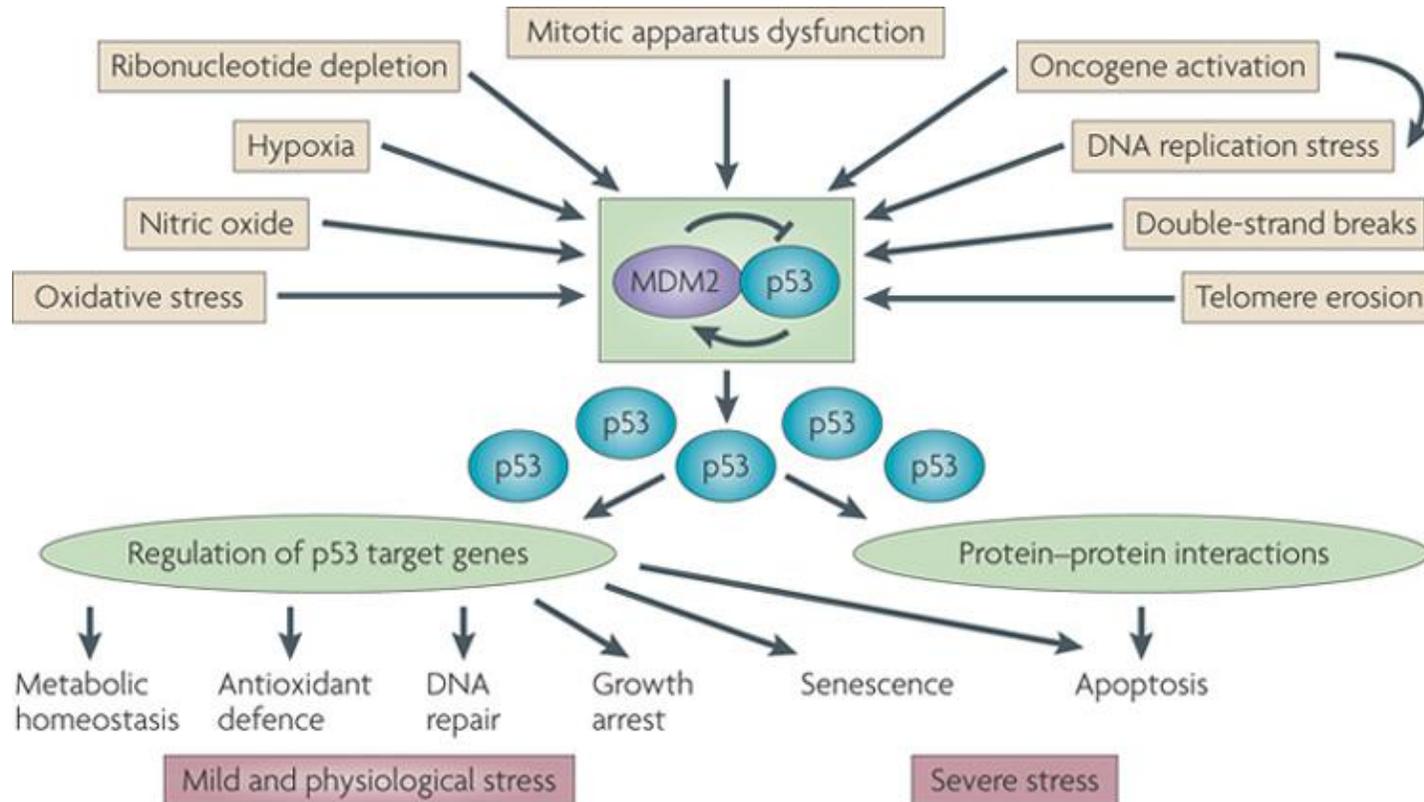


La perdita del controllo della progressione del ciclo è una tipica caratteristica delle cellule tumorali. Per quanto riguarda la funzione RB, almeno uno dei quattro protagonisti chiave (CDKi, ciclina D, CDK4, e Rb) risulta alterato nella maggior parte dei tumori umani.

Alterazioni di RB nelle cellule tumorali

1. perdita di RB (di entrambi gli alleli) per mutazione
2. alterazioni di geni che controllano la funzione di RB
 - 2.1. iperespressione della ciclina D (per amplificazione o traslocazione)
 - 2.2. attivazione mutazionale di CDK4
 - 2.3. inattivazione mutazionale di CDKi (inibitori delle CDK)

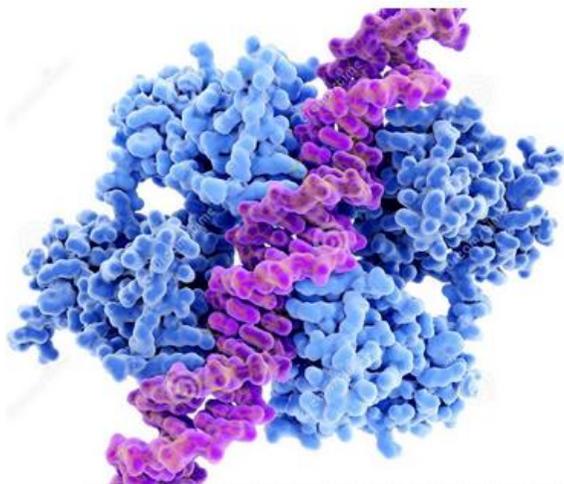
Nella cellula normale, la proteina p53 risponde a varie tipologie di stress principalmente regolando l'espressione genica, e influenzando vari processi biologici: arresto della progressione del ciclo, apoptosi, senescenza replicativa, riparazione del DNA, modificazioni metaboliche.



Nature Reviews | Cancer

Su p53 convergono segnali da vari sensori di condizioni di stress e anomalie di funzionamento di sistemi intracellulari (ad es. danno al genoma, quantità subottimali di nucleotidi, e/o di segnali che promuovono la crescita, glucosio, ossigeno). Dall'integrazione di tali segnali, p53 può determinare vari effetti, che variano a seconda del tipo cellulare, e dell'entità dell'anomalia (severità e persistenza).

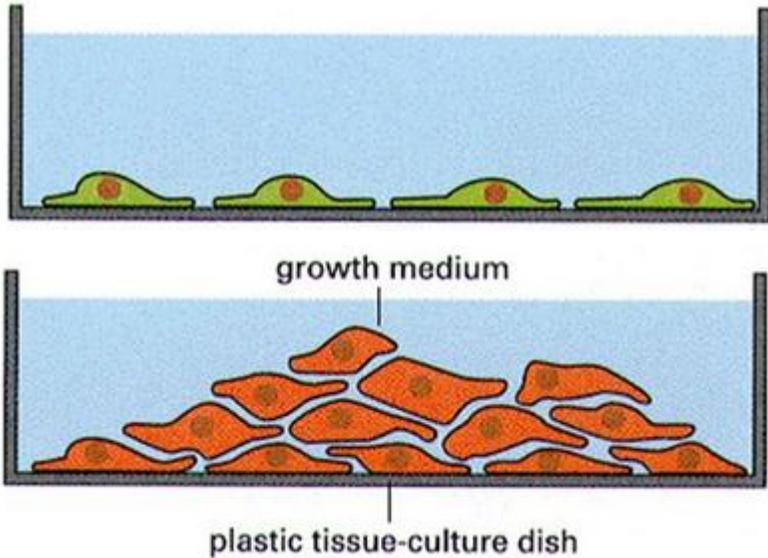
Nella maggior parte dei tumori umani, p53 è inattivata.



Meccanismo di inattivazione di p53	Conseguenze dell'inattivazione	tumori
Mutazioni della sequenza DBD*	P53 non riconosce le appropriate sequenze di DNA e non attiva la corrispondente trascrizione.	colon, mammella, polmone, SNC, pancreas, stomaco, esofago, e altri.
Delezione del dominio COO-terminale	Mancata formazione dei tetrameri p53	occasionale, in tumori di varie sedi
Amplificazione di MDM2	Aumentata stimolazione della degradazione di p53	sarcomi, SNC
Infezione virale	Proteine virali si legano a p53, inattivandola o favorendone la degradazione	cervice uterina, fegato, linfomi
Delezione di p14ARF	Incapacità di inibire MDM2 e mancata stabilizzazione di p53	mammella, SNC, polmone, e altri casi con p53wt
Delocalizzazione di p53 nel citoplasma	Mancanza della funzione di p53 (che opera nel nucleo)	mammella, neuroblastoma

*DBD, DNA binding domain

alterazioni dei meccanismi di inibizione da contatto

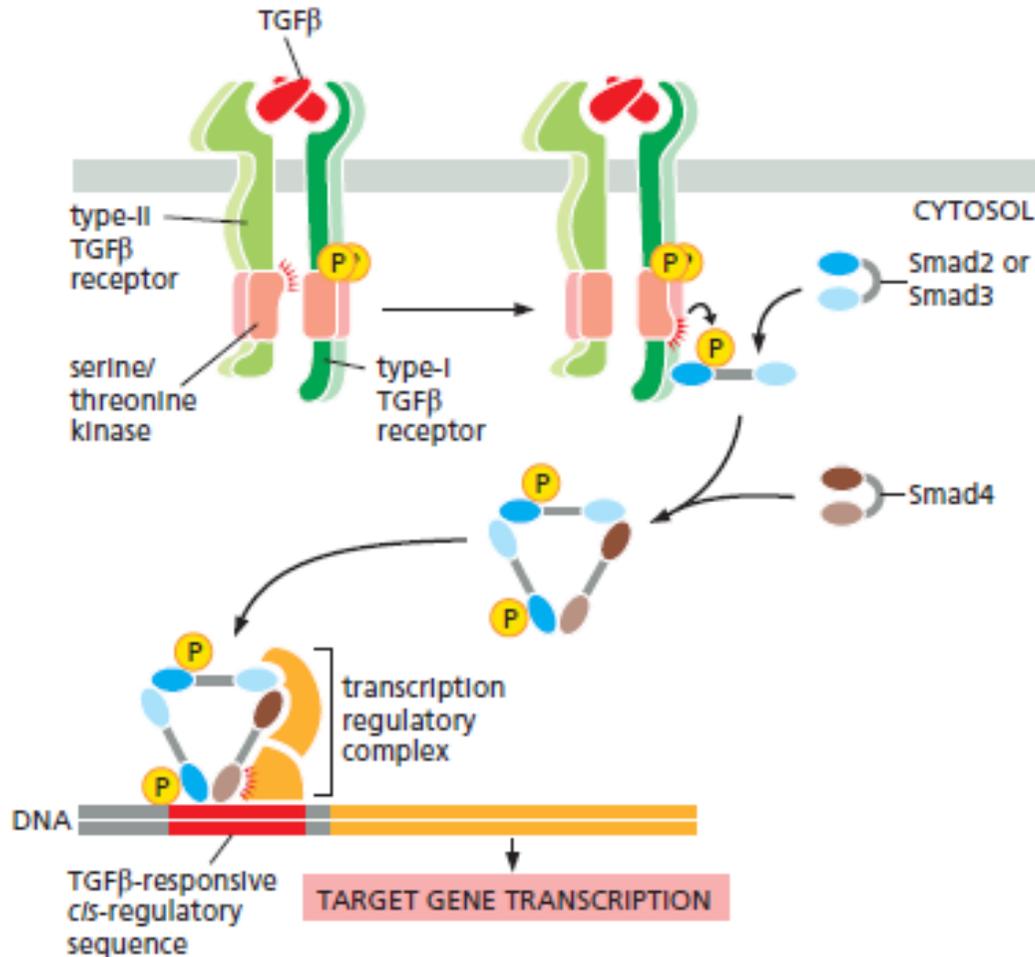


Messe in coltura in appropriate condizioni, le cellule normali proliferano fino a occupare tutta la superficie disponibile (confluenza), e ciò determina l'interruzione della proliferazione (**inibizione da contatto**).

In analoghe condizioni, le cellule tumorali continuano a proliferare.

I meccanismi molecolari alla base dell'inibizione da contatto sono numerosi e complessi, e ancora poco conosciuti.

La via TGF β



In condizioni normali, il segnale TGF β inibisce la proliferazione cellulare.

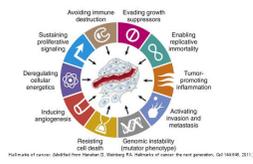
Il legame di un dimero TGF β determina l'assemblaggio del recettore tetrameric TGF β R, e la successiva fosforilazione di molecole Smad. Il complesso trimetric Smad trasloca nel nucleo e modifica l'attività di fattori di trascrizione, determinando:

- attivazione trascrizionale di CDKi
- repressione di MYC, CDK2, CDK4, cicline A ed E (proteine che promuovono la crescita-proliferazione).

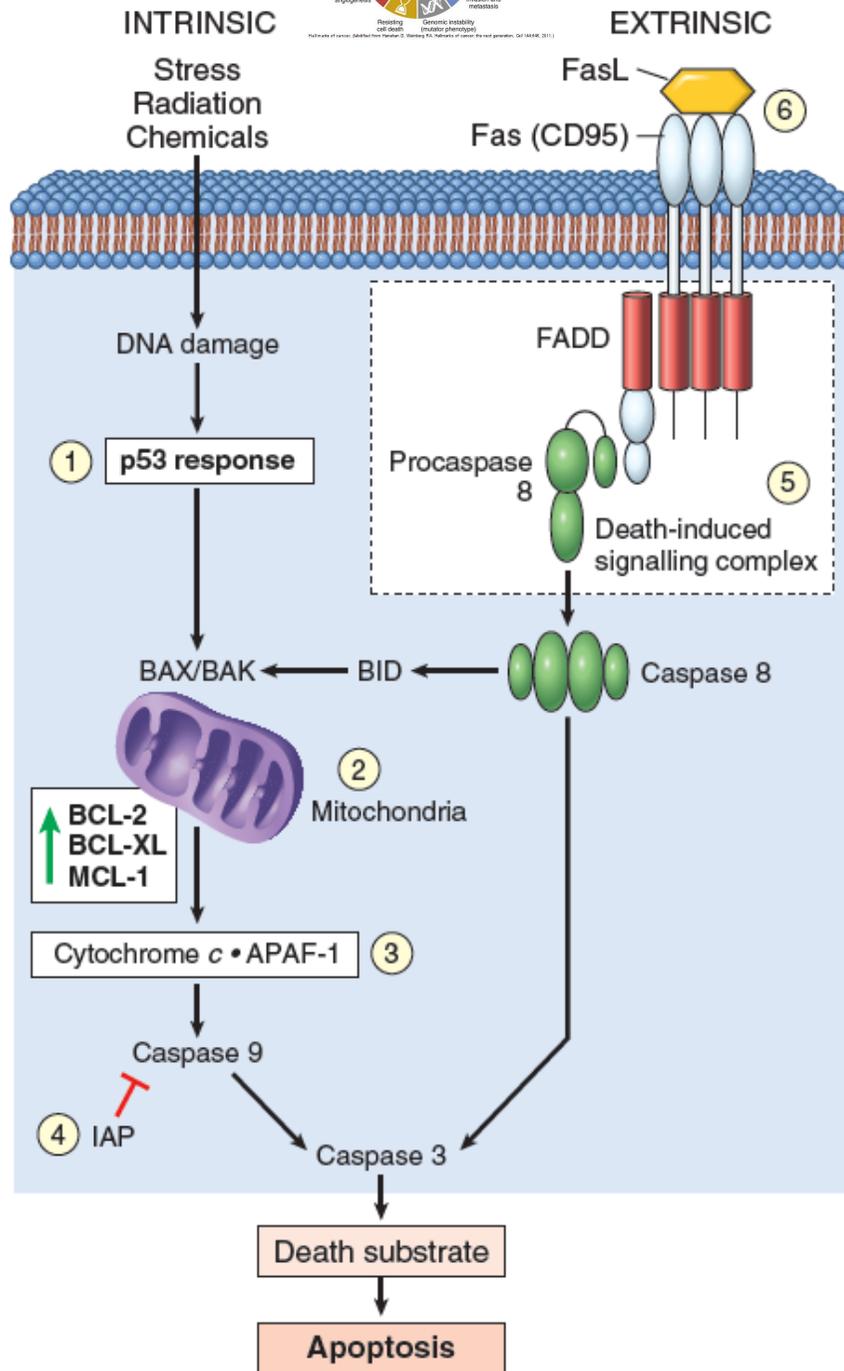
In molti tumori, la via TGF β è alterata a causa di:

- alterazione del recettore TGF β R
- alterazioni di componenti smad

-In molti casi però, pur conservandosi il segnale TGF β , l'efficacia della via è compromessa da alterazioni a valle della via TGF β (ad es. inattivazione di CDKi, iperespressione di MYC).



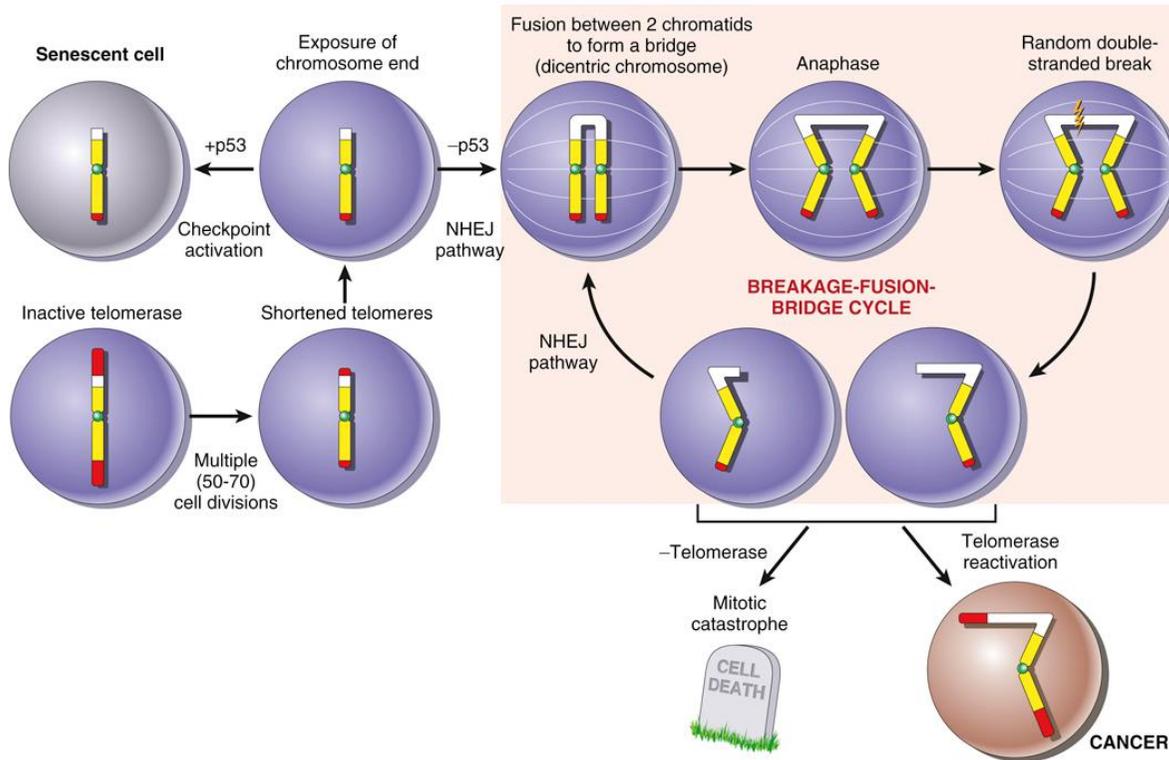
3. capacità di resistere alla morte cellulare (apoptosi)



Le cellule tumorali possono eludere l'apoptosi a seguito di:

- (1) Perdita della funzione p53, con conseguente riduzione di proteine pro-apoptotiche (BAX).
- (2) Sovreregolazione di proteine anti-apoptotiche (BCL2, BCL-XL, e MCL-1) e inibizione di MOMP.
- (3) Perdita di APAF-1 (mancata formazione della piattaforma di attivazione della procaspasi 9).
- (4) Sovreregolazione delle proteine IAP (inhibitors of apoptosis protein).
- (5) Ridotta formazione del complesso DISC.
- (6) Ridotta espressione del recettore Fas (CD95).

4. capacità di replicarsi in modo illimitato



Il progressivo accorciamento dei telomeri associato al numero delle divisioni produce estremità cromosomiche “nude”, rilevate come DNA DSBs. In cellule con p53 integro, ciò determina l’induzione della senescenza replicativa. In mancanza di p53, la replicazione cellulare continua e le estremità dei cromosomi possono fondersi per azione del sistema NHEJ (nonhomologous end joining). I risultanti cromosomi dicentrici possono facilmente rompersi, avviando così un ciclo denominato breakage-fusion-bridge (che naturalmente produce alterazioni genetiche). Quando questo ciclo si ripete più volte, il risultato sarà la catastrofe mitotica e la morte cellulare. Se però la cellule riesprime la telomerasi può interrompere il ciclo (e conservare le alterazioni acquisite durante il periodo di instabilità genomica).

Dall’85% al 95% dei tumori sovra-regolano la telomerasi con meccanismi non del tutto chiariti: il più delle volte, mutazioni nel promotore di TERT (subunità della telomerasi); nel 5-15% dei casi, ALT (alternative lengthening of telomeres) su base ricombinazionale.

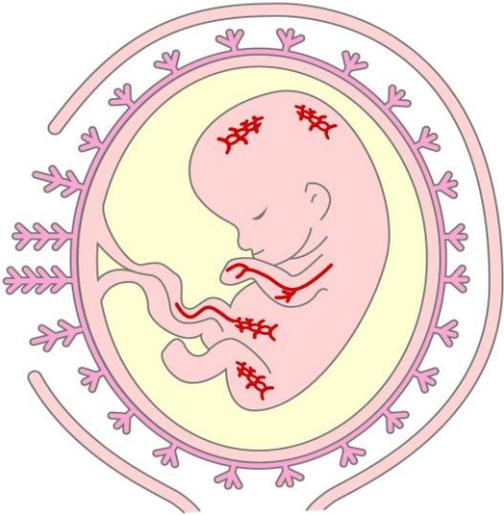
Il potenziale replicativo illimitato, caratteristica delle cellule tumorali, è una proprietà verosimilmente legata a tre fattori interconnessi:

1. Capacità di eludere il processo di senescenza. Dopo un certo numero di replicazioni, la cellula normale smette di dividersi e comincia ad invecchiare (senescenza replicativa). I meccanismi molecolari coinvolti sono l'attivazione di p53 e di INK (p16), forse come risposta all'accumulo progressivo di danno sul genoma. L'azione di p16 è almeno in parte legata al mantenimento della funzione RB. Nella gran parte dei tumori, tuttavia, il checkpoint G1/S è malfunzionante, e quindi la cellula tumorale elude la senescenza.

2. Capacità di eludere la crisi mitotica. Potrebbe conseguire alla riacquisizione della capacità di esprimere la telomerasi, oppure al fatto che il processo di cancerogenesi riguarda una cellula staminale (che esprime costitutivamente la telomerasi).

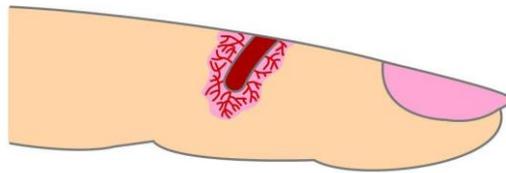
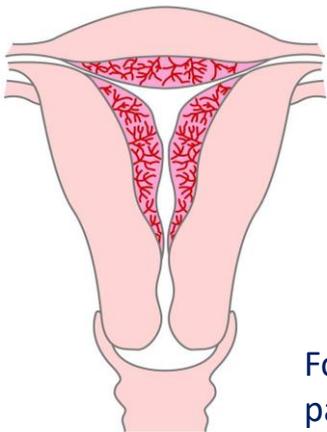
3. Autorinnovamento. Si ritiene che la massa delle cellule che costituiscono un tumore venga alimentata da una «**cellula staminale tumorale**», che potrebbe derivare dalla trasformazione di una cellula staminale normale, o dalla trasformazione di una cellula progenitrice che riacquista il carattere di staminalità (ovvero di autorinnovarsi). La cellula staminale tumorale ha bassa attività proliferativa, ed è caratterizzata sia dalla capacità di autorinnovarsi sia di produrre cellule progenitrici ad alta attività proliferativa.

vasculogenesi e angiogenesi



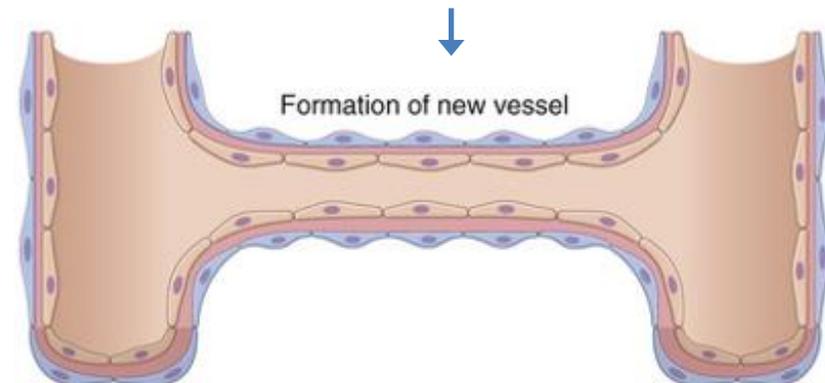
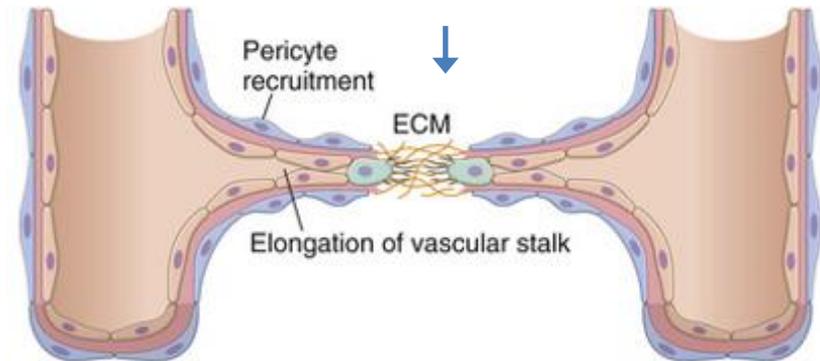
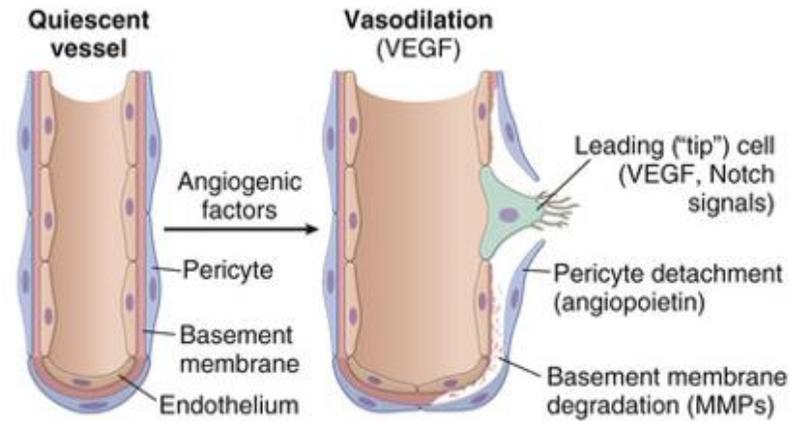
Vasculogenesi

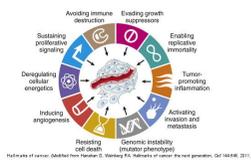
Formazione di nuovi vasi a partire da progenitori circolanti di cellule endoteliali.



Angiogenesi

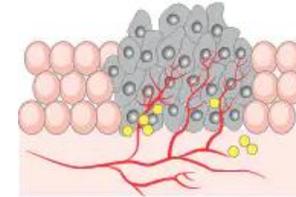
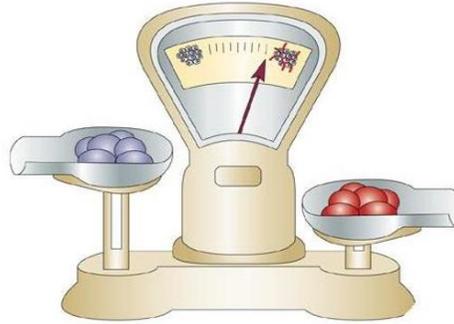
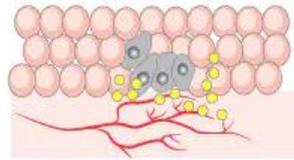
Formazione di nuovi vasi a partire dalla microcircolazione esistente.





5. capacità di indurre e sostenere l'angiogenesi

Un tumore con una massa di diametro 1-2 mm non può crescere ulteriormente senza acquisire la capacità di indurre e sostenere l'angiogenesi.



Inibitori

- Angiostatina (proteolisi del plasminogeno)
- Endostatina (proteolisi del collageno)
- Trombospondina (piastrine, granuli α)
- ...

Attivatori

- VEGF
- FGF
- Proteasi (rilascio di FGF da ECM)
- ...



Angiogenesi nel microambiente tumorale: lo *switch* angiogenico

una massa tumorale di 1-2 mm può rimanere piccola anche per anni (dormienza), fino a quando l'attività delle cellule tumorali, di quelle infiammatorie, e dello stroma non determini un'aumentata produzione locale di fattori pro-angiogenici e/o a una diminuita produzione di fattori antiangiogenici.

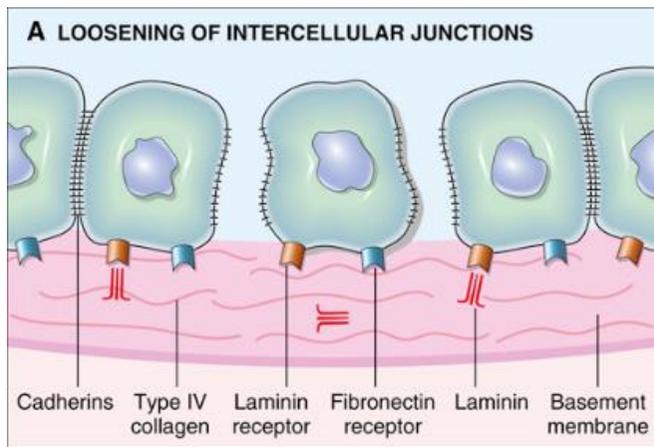
Le cellule tumorali possono:

-produrre VEGF e FGF (ipossia \rightarrow HIF1)

-inattivare p53 (p53 normale sovraregola gli inibitori dell'angiogenesi (THBS nei granuli α delle piastrine) e sottoregola VEGF)

-attivare RAS e MYC (sovraregolano VEGF)

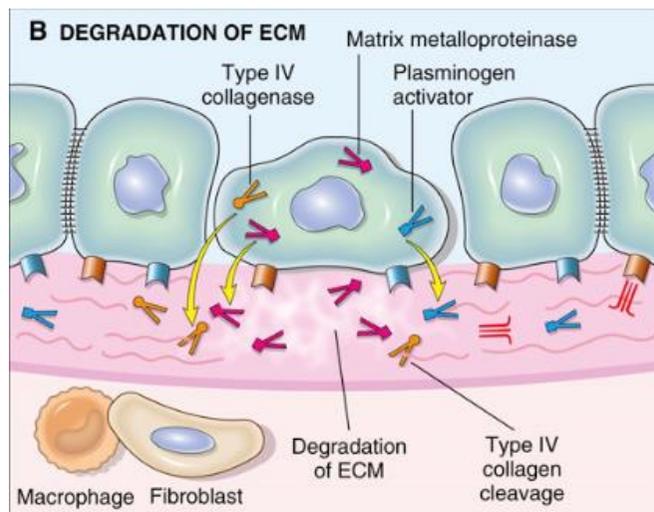
All'angiogenesi possono anche contribuire cellule di derivazione midollare (cellule della linea mieloide, progenitori vascolari).



Invasione della membrana basale (tessuto epiteliale) da parte delle cellule tumorali.

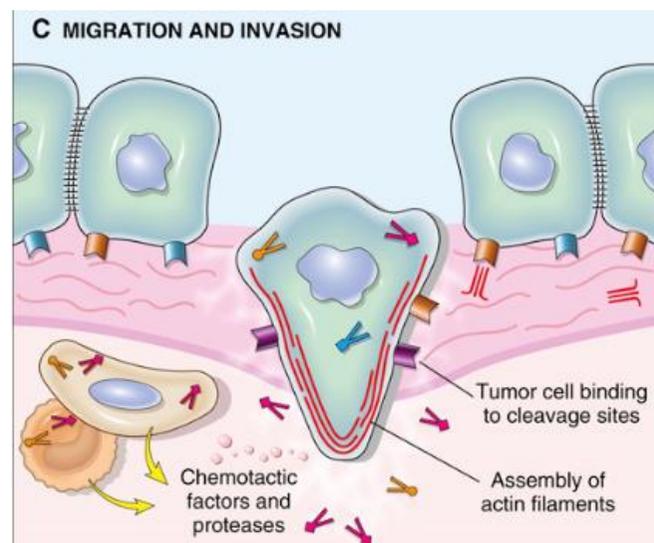
(A) L'architettura del tessuto epiteliale è mantenuta dalle adesioni intercellulari (E-caderine) e dalle interazioni con la BM (NB: la porzione citoplasmatica delle E-caderine lega la β -catenina, rappresentando così un segnale di inibizione della crescita).

In molti carcinomi, la funzione delle E-caderine è alterata (inattivazione mutazionale) o resa ininfluente (attivazione della β -catenina), o soppressa da fattori di trascrizione inibenti → indebolimento delle connessioni intercellulari.



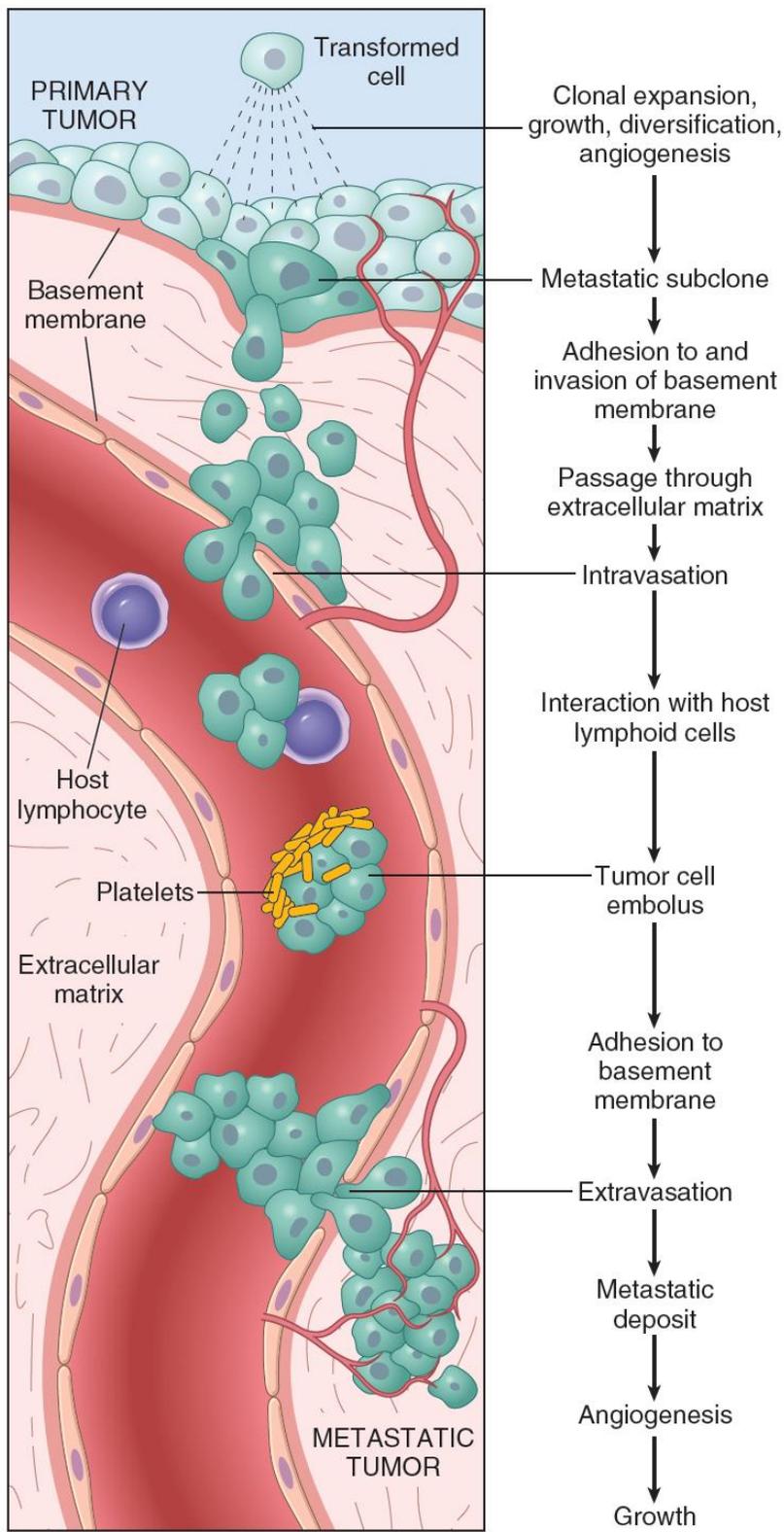
(B) Le cellule tumorali producono enzimi proteolitici (MMPs, catepsina, uPA), o ne inducono la produzione nelle cellule stromali. Ciò aumenta la degradazione della BM e della ECM e produce più effetti interconnessi: (i) modificazione delle interazioni con la BM e perdita della polarità; (ii) facilitazione della motilità (ad es., il taglio di collagene IV e laminina della BM da parte di MMP2 e MMP9 genera siti per recettori di adesione delle cellule tumorali; (iii) rilascio di molecole con azione biologica associate alla ECM (ad es. la MMP9, tagliando il collagene tipo IV, determina il rilascio di VEGF pro-angiogenico).

In molti carcinomi, il livello di espressione di enzimi degradativi supera quello degli inibitori.

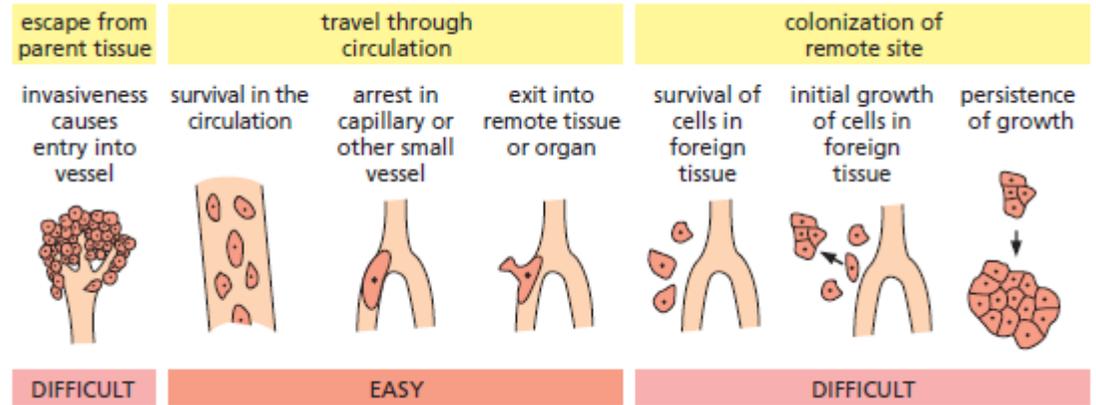


(C) La motilità attraverso la BM e la ECM è un fenomeno complesso che coinvolge più gruppi di segnali molecolari e recettori cellulari che alla fine agiscono sul citoscheletro delle cellule tumorali. **Nell'insieme, la motilità delle cellule tumorali è notevolmente influenzata dalle cellule stromali:** (i) citochine da esse derivanti possono guidarne il movimento (ad es. HGF/SCF -hepatocyte growth factor/scatter factor- agisce su recettori espresso dalle cellule tumorali sul fronte di invasione); (ii) alcuni prodotti di taglio della ECM, e alcuni fattori di crescita, come IGF -insulin-like growth factor- hanno azione chemiotattica.

Le proprietà descritte in A-C sono a volte denominate collettivamente programma EMT (epithelial-mesenchymal transition): perdita delle giunzioni aderenti e cambiamento della morfologia cellulare (poligonale/epiteliale → affusolato/fibroblastico; espressione di metalloproteinasi della matrice, aumentata motilità, resistenza all'apoptosi).

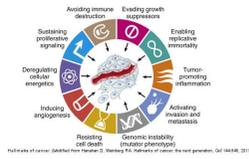


Le varie fasi del processo di metastatizzazione per via ematogena



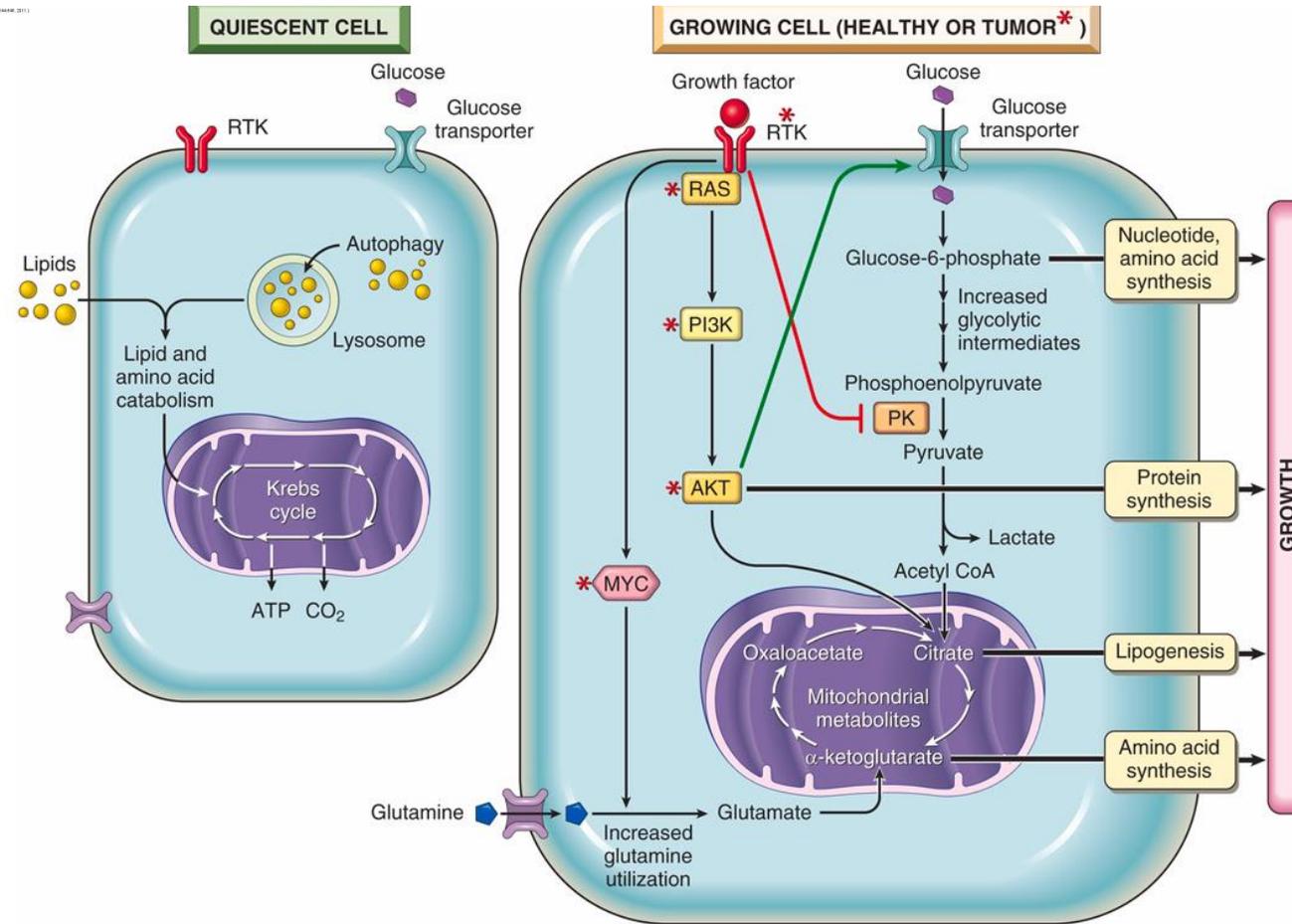
Il processo di metastatizzazione: fasi e ostacoli.

- Studi sperimentali basati sull'uso di cellule marcate indicano che il processo avviene in fasi distinte, ognuna con un certo livello di difficoltà (rappresentato dal numero di cellule che muoiono nel processo).
- È nelle fasi sopra indicate come difficoltose che le cellule dei tumori più aggressivi hanno maggiore successo. È opinione generale che la capacità di allontanarsi dal tessuto d'origine e quella di sopravvivere e crescere in una nuova sede siano le proprietà fondamentali del processo di metastatizzazione.
- Le alterazioni genetiche che influenzano il processo di metastatizzazione verosimilmente riguardano proprietà cellulari sia intrinseche sia estrinseche (interazioni con altre cellule, ad es. vascolari, immunitarie).



7. capacità di riprogrammare il metabolismo energetico

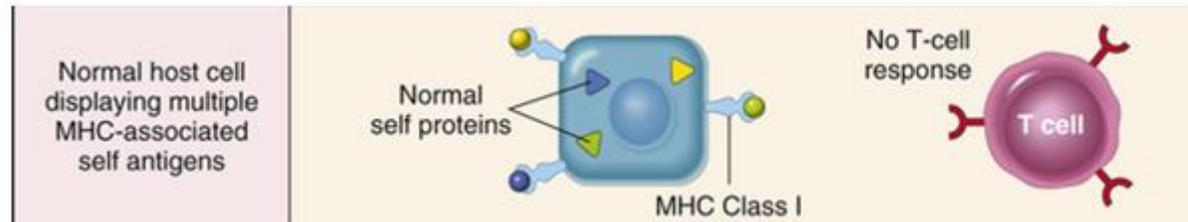
Una cellula normale quiescente (a dx) regola il suo metabolismo per la produzione di ATP via OXPHOS; in condizioni normali, alcuni intermedi del ciclo TCA possono essere deviati dall'ossidazione e impiegati per la sintesi di macromolecole ai fini del normale mantenimento (non mostrato). In condizioni di privazione di nutrienti, la cellula può ottenere substrati da inoltrare nel ciclo TCA dall'attivazione dell'autofagia.



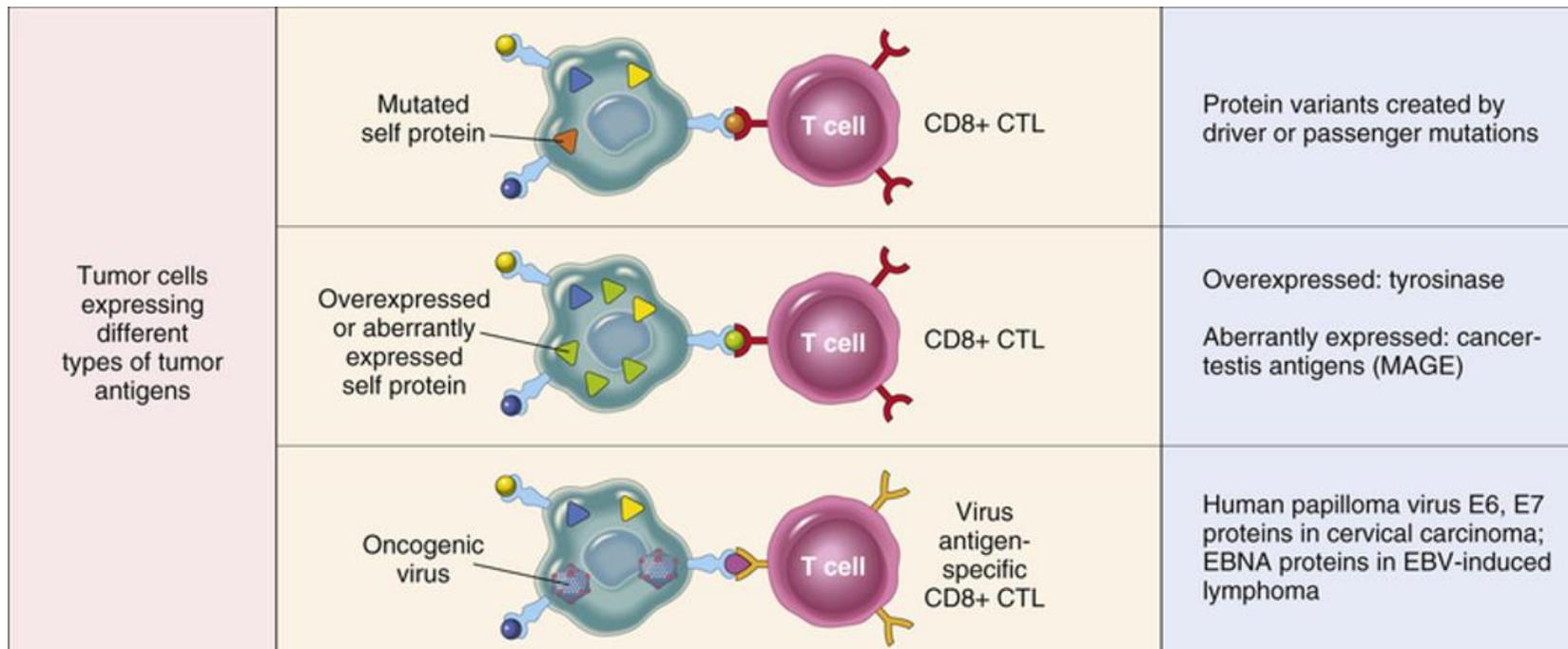
Una cellula in crescita, sia normale che tumorale (sopra), orienta il metabolismo ai fini della crescita attuando una «glicolisi aerobica con un pizzico di OXPHOS». Questa riprogrammazione del metabolismo (**effetto Warburg**) avviene a valle di (i) GFR (oltre che inoltrare al nucleo il segnale di crescita, GFR sovraregola la captazione di glucosio e inibisce la PK determinando un accumulo a monte di intermedi glicolitici da usare nella sintesi di nucleotidi e aminoacidi); (ii) RAS (l'attivazione di PI3K/Akt sovraregola sia trasportatori di glucosio sia enzimi glicolitici, orienta lo spostamento di intermedi TCA ai fini della lipogenesi, e promuove la sintesi proteica); (iii) MYC (promozione di varie reazioni anaboliche, fra cui uptake e utilizzazione mitocondriale di glutamina). **Nella cellula normale, la regolazione in modalità Warburg si interrompe al termine della fase di crescita. Nella cellula tumorale, tale regolazione metabolica diventa persistente, a causa di alterazioni di oncogeni (asterischi) o di oncosoppressori (non mostrati).**

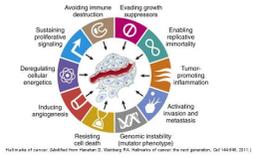
La risposta immunitaria nei confronti delle cellule tumorali

Le cellule normali non inducono la risposta immunitaria



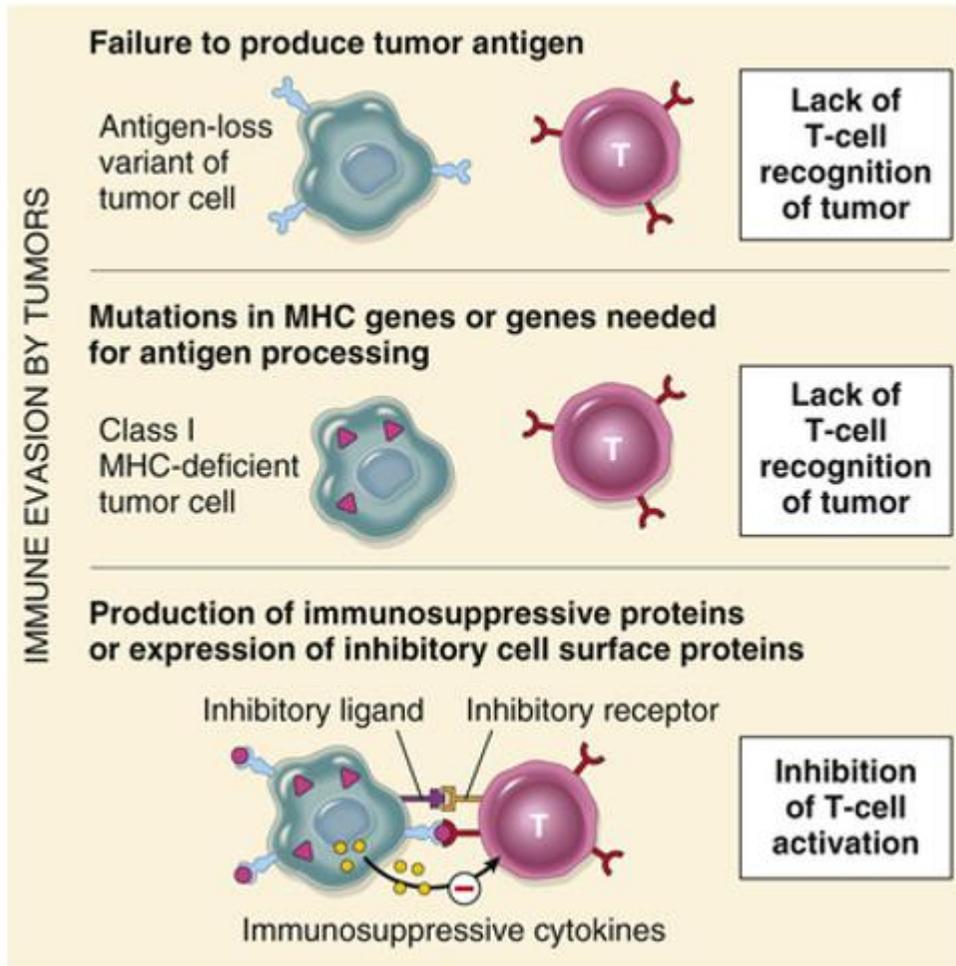
Al contrario, le cellule tumorali possono esprimere vari antigeni che, riconosciuti da cellule T CD8⁺, ne determinano l'attivazione in CTL.





8. capacità di eludere la risposta immunitaria

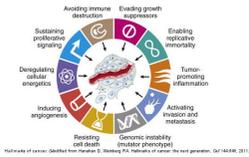
Le cellule tumorali possono eludere la risposta immunitaria in vari modi:



-selezionando varianti che non esprimono l'antigene originariamente riconosciuto dal sistema immunitario.

-alterando i processi legati al processamento e presentazione dell'antigene (cellule tumorali difettive nel sistema MHC classe I).

-producendo citochine immunosoppressive, e/o esprimendo sulla propria superficie proteine in grado di inibire la risposta delle cellule T.



9. instabilità genomica

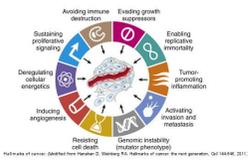


Le cellule tumorali accumulano alterazioni genetiche con più alta velocità rispetto alle cellule normali. I meccanismi molecolari implicati sono di varia natura (mutazionali ed epigenetici) e tipologia:

- **Difetti nei sistemi di riparazione del danno sul DNA (DNA mismatch, dsb- e ssb-repair, escissione di base, escissione di nucleotidi)**
- **Difetti nei sistemi di mantenimento della fedeltà replicativa**

Implicazioni dell'instabilità genomica

- **In presenza di un'alterazione strutturale non riparata del DNA, una cellula normale (p53 funzionante) risponde allo stress interrompendo la replicazione e/o attivando l'apoptosi. Al contrario, una cellula tumorale con alterazioni p53 potrà sopravvivere (pur in presenza di un maggiore livello di stress), e la replicazione in presenza di alterazioni strutturali del DNA introduce mutazioni con più facilità .**
- **Da un punto di vista evolutivistico, l'instabilità genomica è un vantaggio per la cellula tumorale, direttamente dipendente dall'aumento del numero di varianti e quindi dall'aumentata probabilità di generare cloni capaci di superare i vincoli dell'omeostasi cellulare e tessutale.**



10. infiammazione cronica

- **Ad un esame istologico standard, in alcuni tumori sono evidenti numerose cellule dell'immunità innata e adattativa, che riflettono una condizione di infiammazione cronica simile a quelle di tessuti non tumorali.**

Interpretazione tradizionale: il quadro infiammatorio è legato alla risposta immunitaria finalizzata all'eliminazione delle cellule tumorali.

- **Usando tecniche più sofisticate, si è riscontrato che virtualmente in tutti i tumori sono presenti cellule dell'immunità in numero variabile (da poche cellule, visualizzabili solo con specifiche tecniche, a molte, evidenti già con colorazioni istochimiche standard).**

2000-oggi: sono emersi numerosi indizi che suggeriscono che l'infiammazione può paradossalmente promuovere la tumorigenesi e la progressione, favorendo l'acquisizione delle «caratteristiche fondamentali» da parte delle cellule tumorali.

In particolare, le cellule del sistema innato (MØ) possono alimentare il microambiente tumorale con:

- **fattori di crescita, capaci di sostenere la proliferazione**
- **fattori di sopravvivenza, capaci di limitare la morte cellulare**
- **fattori pro-angiogenici**
- **enzimi di rimodellamento della matrice (facilitanti angiogenesi, invasione, e metastasi)**
- **segnali di attivazione EMT**
- **ROS, attivamente mutageni**

Il riscontro che in alcuni casi l'infiammazione sia evidente già nelle fasi più iniziali della tumorigenesi, e sia capace di accelerarne lo sviluppo è a sostegno di un suo ruolo prevalentemente pro-tumorigenico.

Eventi molecolari della cancerogenesi: le mutazioni genetiche

- Le alterazioni mutazionali delle cellule tumorali sono di vario tipo, dalle mutazioni puntiformi (che interessano singoli nucleotidi, come mismatch e indel) ad anomalie strutturali di maggiori dimensioni a volte tanto grandi da determinare alterazioni della struttura dei cromosomi visibili al MO.
- **In base agli effetti sul processo di cancerogenesi, le mutazioni presenti nelle cellule tumorali sono classificate in due distinte categorie funzionali:**

mutazioni «driver»

Mutazioni a carico dei geni tumore-associati, contribuiscono all'acquisizione delle caratteristiche fenotipiche tumorali, e quindi allo sviluppo/progressione di un tumore.

Ad oggi, studiando >28000 campioni di 66 istotipi tumorali, sono stati identificati > 560 geni tumore-associati con mutazioni driver (Nat Rev Cancer. 2020;20:555-72).

mutazioni «passenger»

Mutazioni casuali, diffuse in tutto il genoma delle cellule tumorali, generalmente molto più numerose delle mutazioni driver. Dovute anch'esse all'instabilità genetica, non hanno un ruolo tumorigenico diretto. Tuttavia, la stessa presenza di varianti genetiche potrebbe conferire un vantaggio evolutivo alla popolazione delle cellule tumorali (ad esempio, una mutazione passenger potrebbe conferire resistenza ad un farmaco antitumorale).

International Cancer Genome Consortium Data Portal—a one-stop shop for cancer genomics data

Junjun Zhang¹, Joachim Baran¹, A. Cros¹, Jonathan M. Guberman¹, Syed Haider², Jack Hsu¹, Yong Liang¹, Elena Rivkin¹, Jianxin Wang¹, Brett Whitty¹, Marie Wong-Erasmus¹, Long Yao¹ and Arek Kasprzyk^{1,*}

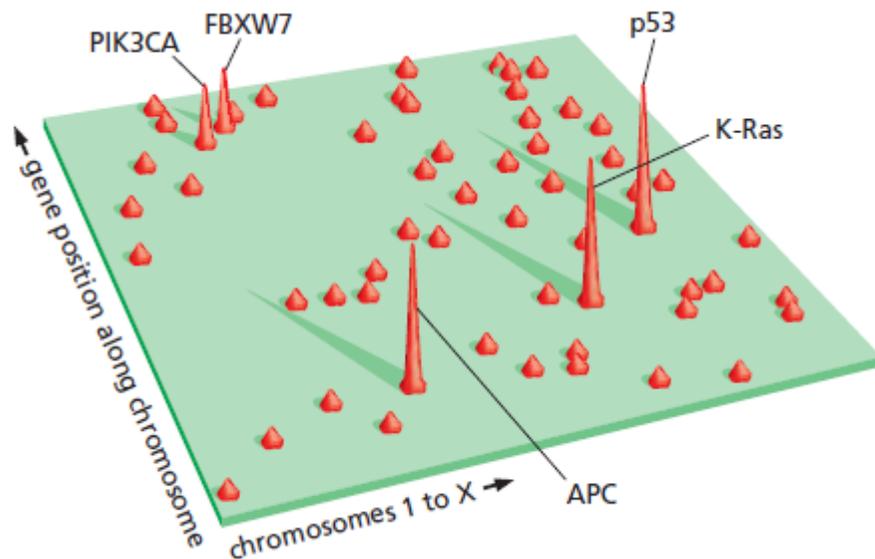
¹Ontario Institute for Cancer Research, Toronto, Ontario M5G 0A3, Canada and ²Computer Laboratory, University of Cambridge, Cambridge CB3 0FD, UK

*Corresponding author: Tel: 647 258 4321; Email: arek.kasprzyk@gmail.com

Submitted 14 April 2011; Revised 11 May 2011; Accepted 17 May 2011

Si ritiene che in un determinato istotipo tumorale ci siano 40-100 alterazioni mutazionali in geni codificanti per proteine, e che 8-15 di queste siano mutazioni driver.

Carcinoma coloretale: spettro mutazionale. Sul piano sono rappresentati da sn a dx i 22 autosomi e il cromosoma X (asse x). La localizzazione sul cromosoma di ciascun gene mutato è mostrata dalla posizione del relativo picco (asse y). L'altezza di ogni picco (asse z) rappresenta la frequenza con cui il gene è mutato nei campioni esaminati. In base all'analisi della frequenza delle mutazioni riscontrate, quelle indicate dai picchi più alti e intermedi (n=5) sono considerate mutazioni driver nel carcinoma del colon-retto, mentre i picchi più bassi (n=53) rappresentano mutazioni passenger.



FBXW7: subunità di un complesso ubiquitino-ligasi (target probabile: ciclina E).

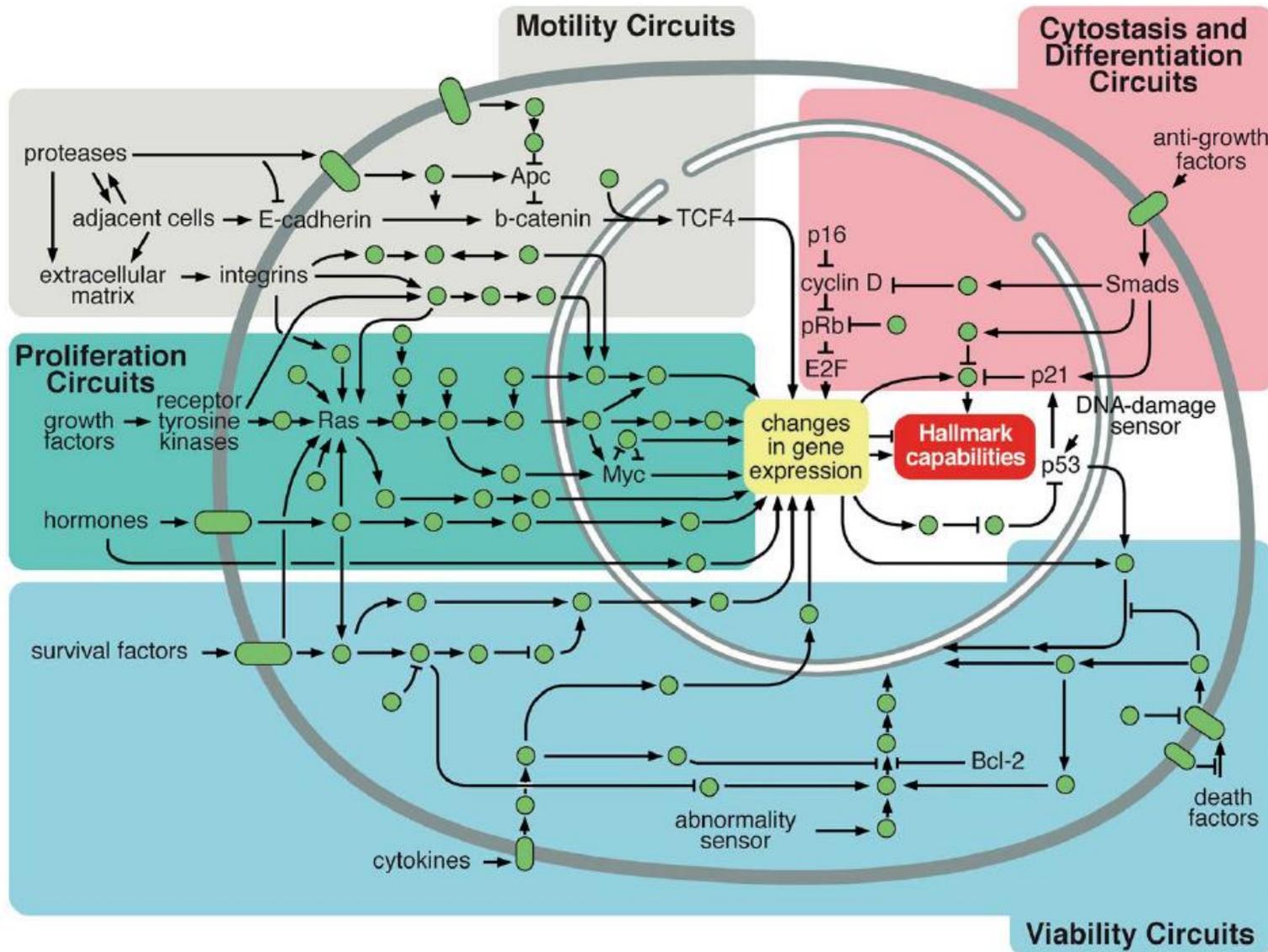
PIK3CA: subunità catalitica della PI3K

APC: inibitore della via Wnt; coinvolto anche in adesione/migrazione, attivazione trascrizionale, e apoptosi.

K-Ras: GTPasi attivata da GFR

P53: proteina che risponde a varie tipologie di stress cellulare

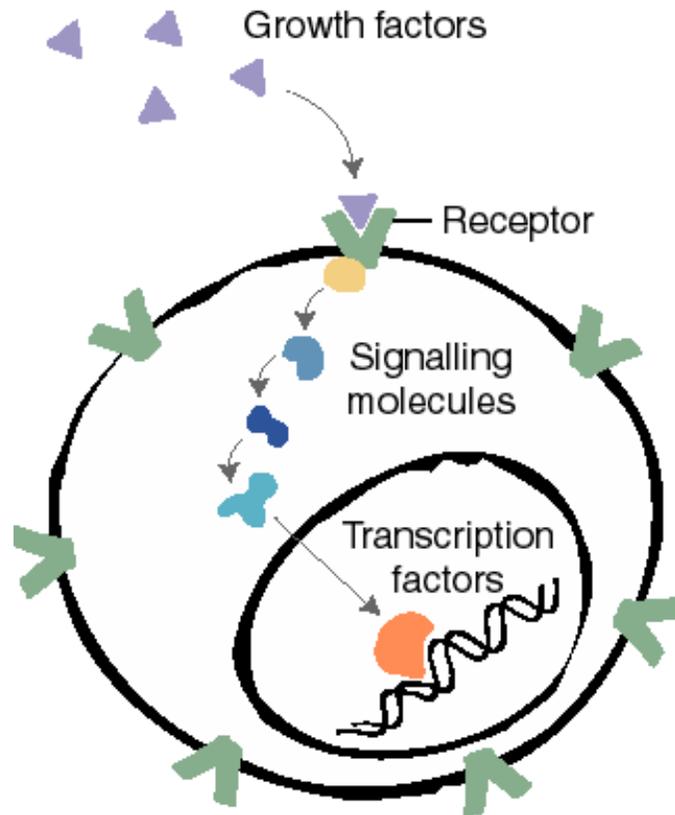
Oltre che considerare individualmente le singole mutazioni driver, è importante valutarne la collocazione nelle vie di segnalazione implicate nei processi di sopravvivenza-morte, crescita-proliferazione, motilità, senescenza e differenziazione: si noti come tali vie di segnalazione possono essere rappresentate come distinti circuiti fra loro integrati.



Alterazioni genetiche nei tumori (principali tipi)

alterazione	meccanismi/conseguenze	esempi
MUTAZIONI PUNTIFORMI	<ul style="list-style-type: none">▪ sostituzione di base, frameshift, etc., da errori replicativi o riparazione errata di danno del DNA	<ul style="list-style-type: none">▪ RAS (ca pancreas, 80%; ca colon, 45%): la mutazione determina la riduzione dell'attività GTPasica.
ALTERAZIONI STRUTTURALI		
traslocazioni	<ul style="list-style-type: none">▪ spostamento di proto-oncogeni dalla normale posizione e iperespressione dovuta al passaggio sotto il controllo di un promotore forte.▪ produzione di geni di fusione e di proteine chimeriche.	<ul style="list-style-type: none">▪ t(8:14); MYC, spostato sul 14 sotto il controllo del promotore del gene delle catene pesanti delle Ig (linfoma di Burkitt).▪ t(14:18); BCL2, spostato sul 18 sotto il controllo di un promotore di geni per Ig (linfomi a cellule B).▪ t(9:22); la fusione BCR-ABL produce una tirosina kinasi attiva (leucemia mieloide cronica).
delezioni	<ul style="list-style-type: none">▪ perdita di TSG, a cui si aggiungono mutazioni inattivanti nell'allele residuo.	<ul style="list-style-type: none">▪ 13q14 (RB)▪ 17p (p53)
amplificazioni	<ul style="list-style-type: none">▪ duplicazioni di materiale genetico (DNA copy number variations) dovute a errori nella duplicazione e/o riparazione, con conseguente iperespressione.	<ul style="list-style-type: none">▪ MYC (neuroblastoma)▪ ERBB2 (carcinoma mammario)
aneuploidia	<ul style="list-style-type: none">▪ variazioni del n. di cromosomi, non più un multiplo di 23, per errori nella segregazione mitotica.	<ul style="list-style-type: none">▪ molto comune nei carcinomi

Come si classificano gli oncogeni



CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE DEGLI ONCOGENI

- **fattori di crescita** (ad es. PDGF, FGF, IGF-I, HGF)
- **recettori per fattori di crescita** (ad es. erbB, erbB2)
- **proteine di trasduzione del segnale** (ad es. abl, ras)
- **fattori di trascrizione** (ad es. myc)
- **regolatori negativi dell'apoptosi** (ad es. bcl-2)

Come si classificano i geni oncosoppressori

geni che controllano negativamente la proliferazione

molecole di superficie

TGF β -R: gene per recettore di TGF β , che determina un aumento dell'espressione di p16 con conseguente inibizione di D/cdk.

Caderine: Glicoproteine di adesione intercellulare (cellule epiteliali).

molecole di trasduzione del segnale

APC (poliposi adenomatosa del colon; la proteina codificata da APC è coinvolta nella trasduzione del segnale inibendo beta catenina; senza APC i livelli di beta catenina aumentano, la proteina trasloca nel nucleo e c'è un aumento della proliferazione).

NF1 (neurofibromatosi tipo 1); è una GTPase activating protein che converte ras da attivo in inattivo.

molecole di regolazione del ciclo e della trascrizione

Rb (vedi), **p16** (CDKi)

geni che controllano sistemi di riparazione del DNA

Mutazioni ereditarie che diminuiscono la capacità di riparazione del DNA sono associate a rischio oncogeno: **XP** (Xeroderma pigmentosum e NER); **HNPCC** (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer, riparo mismatch); **BRCA1** e **BRCA2** (difetti multipli della riparazione, **NHEJ**, **ricombinazione omologa**).

geni che controllano molecole di regolazione dell'apoptosi

p53, e altri geni pro-apoptotici

EPIGENETICA: l'insieme delle modificazioni chimiche ereditabili del genoma capaci di modificare l'espressione dei geni e quindi il comportamento funzionale.

MECCANISMI EPIGENETICI DI REGOLAZIONE DELL'ESPRESSIONE GENICA

I. rimodellamento della cromatina

-Metilazione degli istoni (metil-transferasi, enzimi demetilanti, proteine che legano DNA metilato)

Specifici enzimi "writers" metilano residui di lisina e arginina, e attivano o reprimono la trascrizione in funzione dei residui metilati.

-Acetilazione (HAT) e deacetilazione (HDAC) degli istoni

L'acetilazione di residui di lisina tende ad aprire la cromatina e a promuovere la trascrizione.

-Fosforilazione degli istoni

La fosforilazione di residui di serina può favorire o reprimere la trascrizione.

-Metilazione del DNA (metil-transferasi, enzimi demetilanti, proteine che legano DNA metilato)

Alti livelli di metilazione del DNA nelle sequenze di regolazione reprimono la trascrizione.

-Fattori di organizzazione della cromatina

Proteine che legano regioni non codificanti, coordinano le relazioni topografiche fra promoter e enhancer.

II. RNA non codificanti (ncRNA)

-miRNA (microRNA)
-lncRNA (long non coding RNA)

Ci sono vari tipi di ncRNA (rRNA, tRNA, RNA come componenti di enzimi); i lncRNA sono implicati in processi trascrizionali e post-trascrizionali. I miRNA appaiandosi a mRNA ne determinano la degradazione.

modificazioni epigenetiche nelle cellule tumorali

meccanismi epigenetici

modificazioni riscontrate nelle cellule tumorali

metilazione del DNA

IPO- E IPERMETILAZIONE GLOBALE
espressione genica alterata in più geni

IPERMETILAZIONE LOCALE DI PROMOTORI DI TSG
inattivazione trascrizionale di TSG

istoni

-MODIFICAZIONI ISTONICHE (ad es., ipoacetilazione e ipermetilazione di H3 e H4) sono frequentemente associate all'ipermetilazione di promotori di TSG.

-ALTERAZIONI DI ENZIMI DI MODIFICAZIONE DEGLI ISTONI sono state descritte in tumori ematologici e solidi.

miRNA*

i **PROFILI DI ESPRESSIONE DEI miRNA** delle cellule tumorali sono diversi da quelli delle cellule normali, e sono diversi fra differenti tipi di tumore.

* Si noti che i miRNA sono solo un esempio di numerosi tipi di RNA non codificante implicati nel controllo dell'espressione genica.

Modificazioni epigenetiche e tumorigenesi

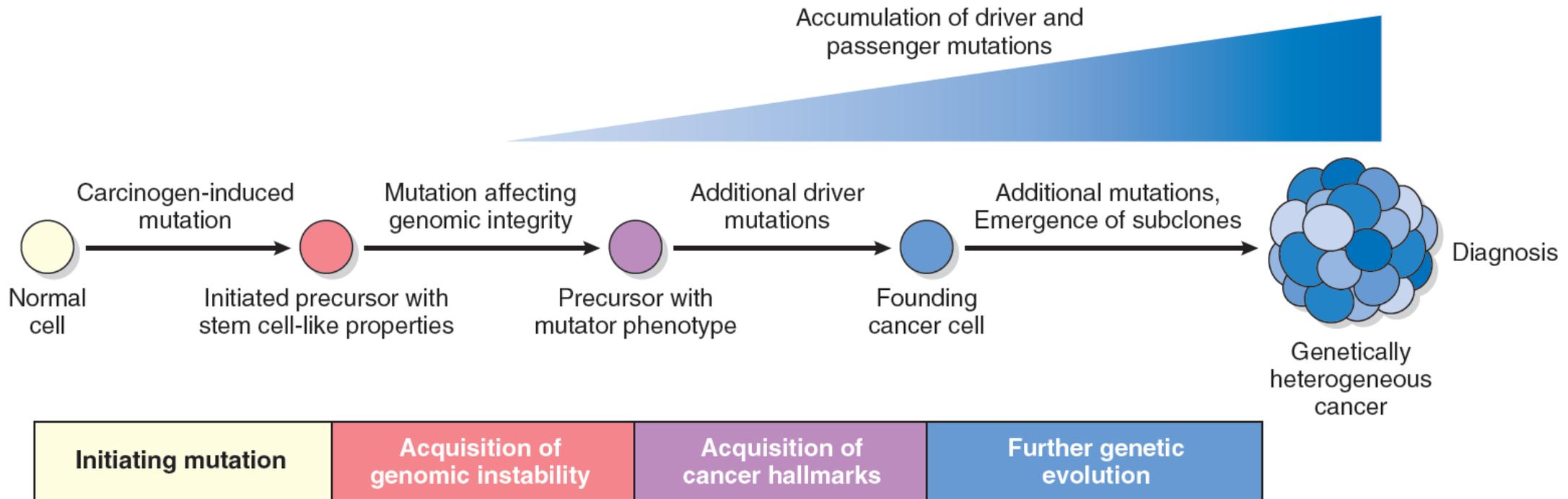
Una modificazione epigenetica può essere cronologicamente la prima causa del processo di cancerogenesi, ovvero l'evento iniziante?

- ***L'idea maggiormente condivisa è che, in relazione al tipo di cancro, il primo evento sia rappresentato da una mutazione (primo hit genetico), seguita da modificazioni epigenetiche (secondo hit epigenetico).***
- ***In alternativa, modificazioni epigenetiche associate all'età (o ad altro) creano le condizioni per cui gli agenti ambientali siano più dannosi (ruolo iniziante), oppure rilasciano la soppressione della progressione.***

Quale ruolo possono avere le modificazioni epigenetiche nella progressione?

Le modificazioni epigenetiche possono influenzare i cambiamenti associati all'acquisizione di motilità, invasione, metastasi. Si ritiene che tali eventi, come anche l'angiogenesi, siano maggiormente controllabili da modificazioni epigenetiche piuttosto che da mutazioni.

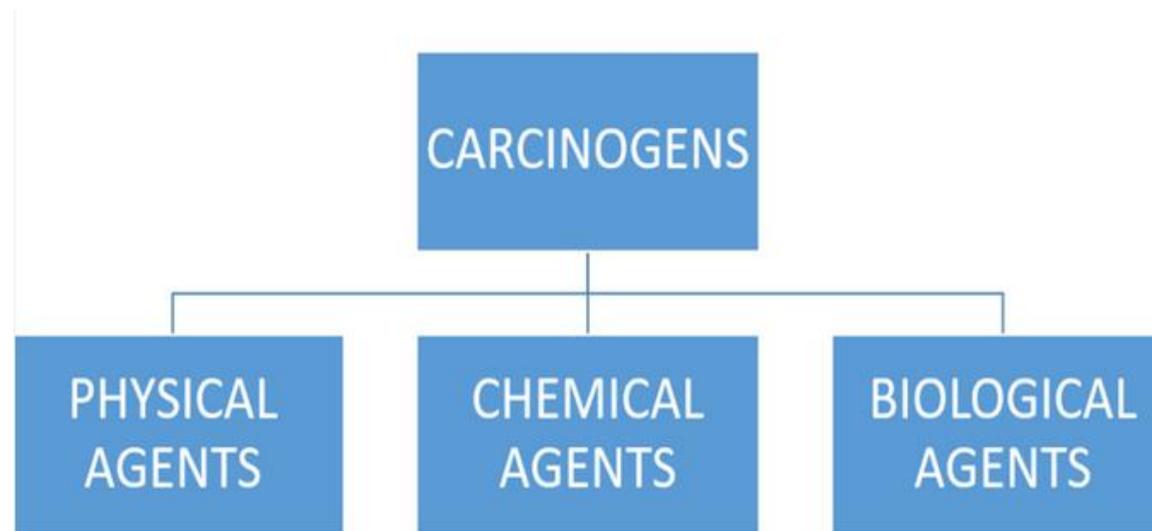
cancerogenesi e progressione (modello)



Lo schema illustra un modello di acquisizione graduale di mutazioni «driver», responsabili del fenotipo tumorale, e di mutazioni «passenger», senza conseguenze fenotipiche.

- Si noti come, nel modello proposto, l'acquisizione (i) di proprietà staminali (autorinnovamento) e (ii) della instabilità genomica siano le alterazioni iniziali che portano alla formazione della **cellula tumorale originaria (founding cancer cell)**, da cui poi deriverà con l'acquisizione di mutazioni aggiuntive, sia driver che passenger, una popolazione tumorale eterogenea.

Le cause dei tumori: gli agenti cancerogeni e le loro interazioni cellulari



Tradizionalmente, gli agenti cancerogeni sono classificati in

- **cancerogeni chimici** (suddivisi in «diretti» e «indiretti»)
- **cancerogeni fisici**
- **cancerogeni biologici**

Cancerogeni chimici

Cancerogeni chimici diretti Molecole che interagiscono direttamente con il DNA, come gli **agenti alchilanti** quali ad es. β -propiolattone, dimetilsolfato, diepossibutano, ciclofosfamide (e altri farmaci antitumorali), e **agenti acetilanti** come l'acetilimidazolo.

Cancerogeni chimici indiretti (procancerogeni)

Molecole che interagiscono con il DNA solo dopo attivazione metabolica

-**Idrocarburi aromatici policiclici ed eterociclici** (benzoantracene, benzopirene, dibenzoantracene, metilcolantrene, dimetil benzoantracene)
-**Ammine aromatiche, ammidi, azocomposti** (naftilammina, benzidina, acetilamminofluoruene, dimetilamminoazobenzene)



Cancerogeni naturali

Aflatossina B1 (da *Aspergillus flavus*), responsabile di epatocarcinoma in associazione sinergica con il virus HBV).

altri agenti chimici cancerogeni

Asbesto



Cloruro di vinile

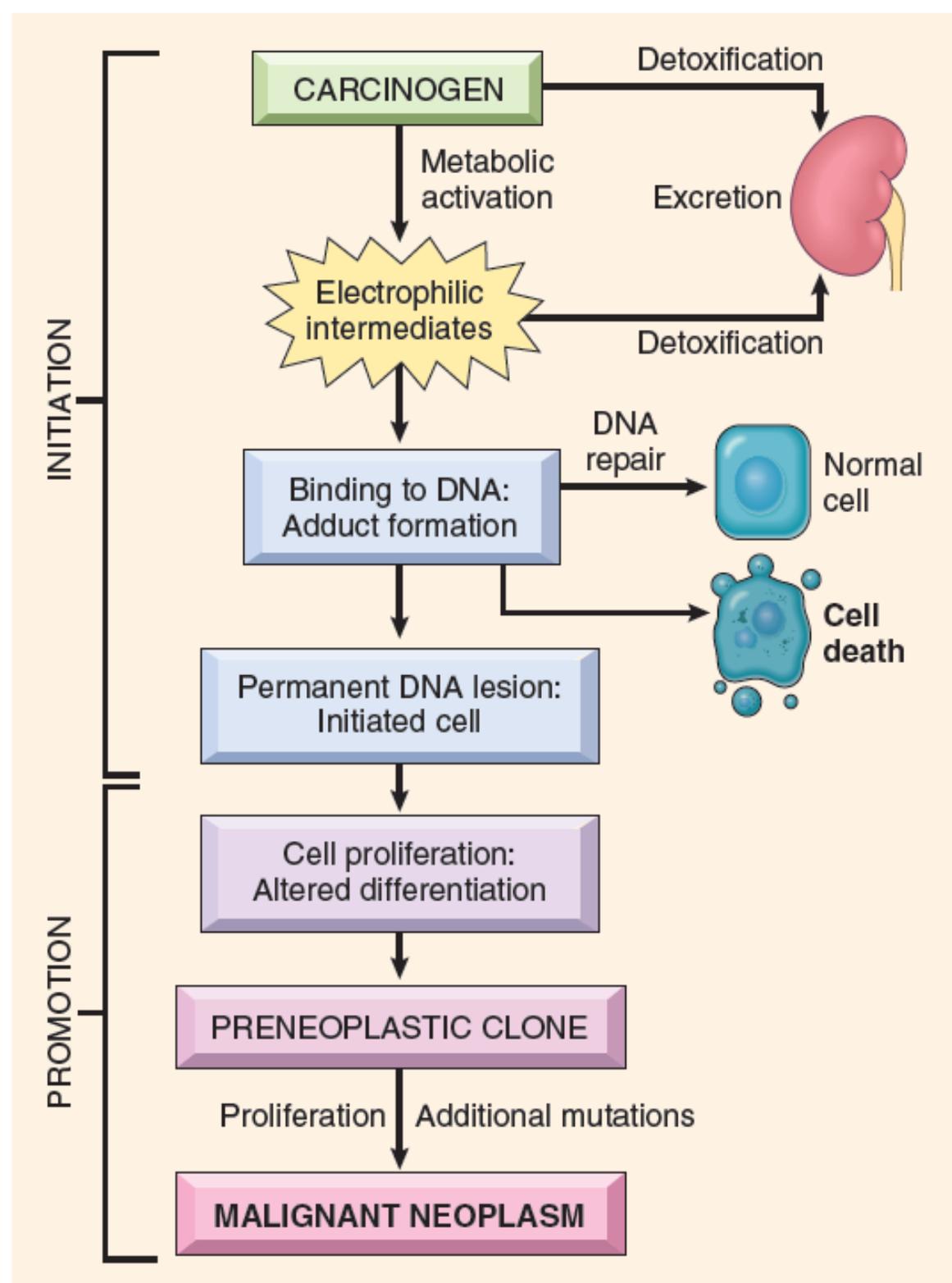


Cromo, nickel, e altri metalli pesanti



Insetticidi (aldrina, dieldrina, clordano)

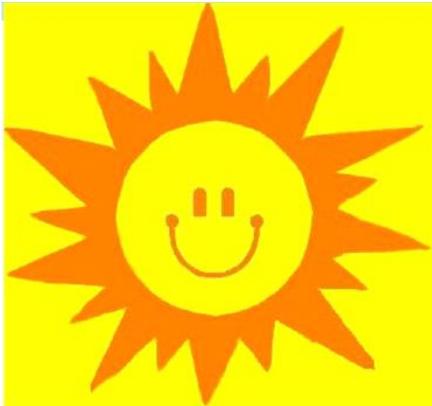




Schema generale degli eventi cellulari e molecolari nel processo di cancerogenesi chimica (cancerogeni indiretti)

Cancerogeni fisici

Radiazioni eccitanti (ultraviolette): responsabili di tumori cutanei



I parametri che influenzano il rischio di sviluppare tumori cutanei sono:

-lunghezza d'onda

-UVA (320-400 nm)

-**UVB (280-320 nm)**

-**UVC (200-280 nm)**

-intensità dell'esposizione

-quantità di melanina cutanea

-latitudine

Meccanismo molecolare: Varie alterazioni strutturali delle basi azotate del DNA

Cancerogeni fisici

Radiazioni ionizzanti: radiazioni elettromagnetiche (raggi X e γ) e corpuscolari (particelle α , β , protoni, neutroni) causano sia tumori del sistema emopoietico sia tumori solidi.



Principali evidenze epidemiologiche

- tumori cutanei nel personale di radiologia (prima delle misure di radioprotezione)
- tumori polmonari in addetti a miniere, in particolare di materiale radioattivo
- leucemie e tumori solidi nei sopravvissuti ai bombardamenti atomici della II guerra mondiale
- leucemie e tumori solidi in esposti a fallout accidentali

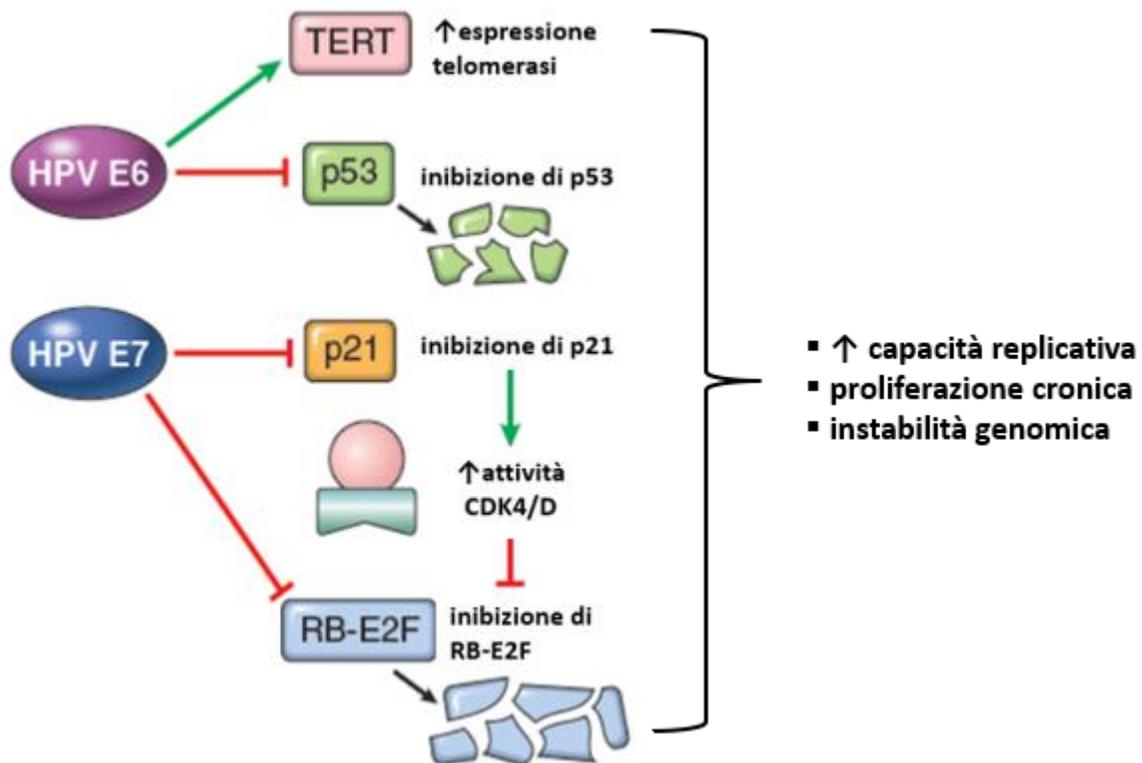
Meccanismo molecolare: azione diretta e indiretta (radiolisi dell'acqua) con alterazioni strutturali dello scheletro zucchero-fosfato del DNA (ssb e dsb).

Cancerogeni biologici

- Virus a DNA**
- Papillomavirus (HPV, carcinoma della cervice uterina)
 - Herpes virus (virus di Epstein Barr, linfoma; KSHV, sarcoma di Kaposi)
 - virus epatite B (HBV, epatocarcinoma)

Meccanismo molecolare:

- il genoma virale si associa stabilmente con il genoma della cellula ospite; nel processo di integrazione geni virali implicati nel ciclo replicativo vengono interrotti.
- I prodotti di geni virali trascritti nelle fasi iniziali dell'infezione (early genes) interferiscono con i normali processi cellulari, e favoriscono il processo di cancerogenesi.



Effetti trasformanti delle proteine E6 ed E7 prodotte da HPV (HPV16, HPV18).

Nell'insieme, le cellule infette sono più suscettibili a sviluppare le alterazioni genetiche che conferiscono il fenotipo tumorale maligno. Nello sviluppo del carcinoma della cervice, hanno importanza patogenetica il fumo, le coinfezioni microbiche, le modificazioni ormonali, e le deficienze dietetiche.

Virus a RNA -HTLV-1 (Human T cell leukemia virus), endemico in Giappone.
Unico retrovirus implicato nella cancerogenesi umana. Come HIV, HTLV-1 ha tropismo per le cellule T CD4+, e l'infezione si trasmette prevalentemente per via sessuale. Dopo una lunga latenza (10-20 anni), nell'1% degli infetti si sviluppa una leucemia.

Meccanismo molecolare:

- Il gene virale tax attiva la trascrizione di geni dell'ospite, fra cui vari GFs e GM-CSF che, stimolando la proliferazione in modo autocrino e paracrino, facilitano il processo di trasformazione tumorale.

Caratteristiche cliniche dei tumori

-principi di classificazione

-inquadramento clinico (grading e stadiazione)

-prevenzione

Principi di classificazione

classificazione clinico-prognostica

- **tumori benigni:** le cellule tumorali hanno acquisito solo parzialmente le caratteristiche fenotipiche tumorali (asportazione della massa → guarigione).
- **tumori maligni:** le cellule tumorali hanno acquisito le caratteristiche fenotipiche tumorali più aggressive, cioè la capacità di invadere altri tessuti e di metastatizzare (quadro clinico invariabilmente severo).

classificazione istogenetica

Basata sull'identificazione e caratterizzazione morfologica del tessuto in cui le cellule tumorali hanno avuto origine, e sull'architettura del tessuto tumorale: include ca. 200 distinti istotipi tumorali.

classificazione molecolare

Basata sull'identificazione molecolare delle alterazioni genetiche responsabili del fenotipo tumorale, completa la classificazione istogenetica, ed è alla base della *medicina di precisione*, o *medicina personalizzata*.

Tumori benigni e tumori maligni: classificazione con implicazioni prognostiche, basata su 4 criteri.

Prognosi: previsione sul decorso/esito di una malattia, basata sulla conoscenza della sua «storia naturale».

	differenziazione cellulare	tasso di crescita (massa tumorale)	invasione	metastasi
benigno	Cellule tumorali ben differenziate, uguali alle corrispondenti cellule normali.	Crescita lenta	Crescita della massa tumorale localizzata nei confini del tessuto d'origine (assenza di invasione); possibile presenza di capsula fibrosa peritumorale.	assenti
maligno	Cellule tumorali con vario grado di differenziazione, da ben differenziate fino all'anaplasia.	Crescita rapida, con possibili variazioni della velocità. In genere correla con la differenziazione.	Crescita invasiva della massa tumorale, con mancato rispetto dei confini anatomici del tessuto d'origine; confini del tumore scarsamente demarcati.	presenti

NB: presi singolarmente, i criteri di differenziazione e tasso di crescita possono non essere sufficienti a identificare un tumore come benigno o maligno.

Classificazione dei tumori su base istogenetica

tumori che originano in tessuti di derivazione mesenchimale (tessuto connettivo embrionale)

benigni

maligni

connettivo e derivati

tessuto fibroso

fibroma

fibrosarcoma

tessuto adiposo

lipoma

liposarcoma

tessuto cartilagineo

condroma

condrosarcoma

tessuto osseo

osteoma

osteosarcoma

tessuto muscolare

muscolo liscio

leiomioma

leiomiosarcoma

muscolo striato

rabdomioma

rabdomiosarcoma

endotelio e correlati

vasi sanguigni

emangioma

emangiosarcoma

vasi linfatici

linfangioma

linfangiosarcoma

sinovia

-

sarcoma sinoviale

meningi

meningioma

meningioma invasivo

sangue e correlati

cellule ematopoietiche

-

leucemie

tessuti linfatici

-

linfomi

Classificazione dei tumori su base istogenetica

tumori che originano in tessuti di derivazione epiteliale	benigni	maligni
epitelio squamoso stratificato	papilloma a cellule squamose	carcinoma epidermoide
cellule basali dell'epidermide	-	carcinoma a cellule basali
epitelio di rivestimento (ghiandole e dotti)	adenoma papilloma cistoadenoma	adenocarcinoma carcinoma papillare cistoadenocarcinoma
epitelio di rivestimento albero respiratorio	-	carcinoma broncogeno carcinoide bronchiale
neuroectoderma	nevo	melanoma
epitelio renale	adenoma tubulare renale	carcinoma renale
epatociti	adenoma epatico	epatocarcinoma
epitelio urinario	papilloma a cellule di transizione	carcinoma a cellule di transizione
mesotelio	-	mesotelioma

caratteristiche cliniche dei tumori (benigni e maligni)

localizzazione

- compressione e distruzione di strutture adiacenti
- ostruzione (ad es. intestino)

attività funzionale

- produzione di ormoni (tumori benigni del sistema endocrino)
- produzione di ormoni e sostanze ormono-simili (tumori maligni non endocrini)

ulcerazioni, infezioni secondarie, sanguinamento

facilmente determinate dalla crescita invasiva e distruttiva della massa tumorale

cachessia tumorale

- calo ponderale progressivo (massa muscolare e grasso)
- anoressia
- anemia
- astenia
- segni sistemici dell'inflammazione (ad es. proteine della fase acuta)

sindromi paraneoplastiche

segni e sintomi (endocrini, neuromuscolari, dermatologici, osteo-articolari, vascolari) non facilmente riferibili al tumore in base alla sede anatomica e all'istotipo.

dolore

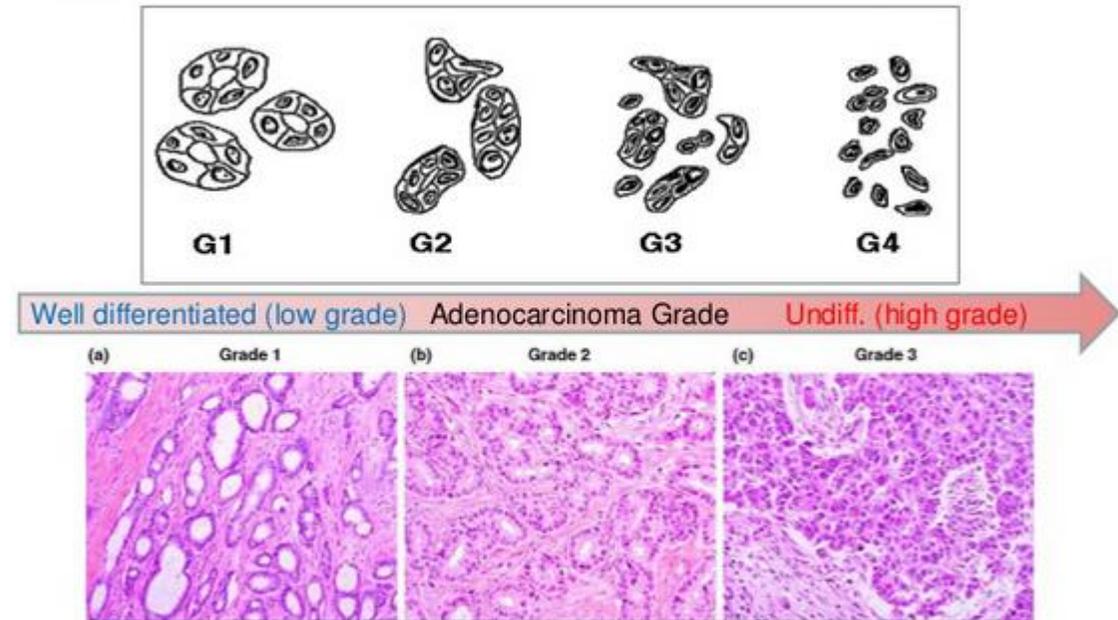
variamente presente in tutte le condizioni tumorali

Inquadramento clinico del paziente: grading e stadiazione

grading (grado): valutazione semi-quantitativa della differenziazione di un tumore maligno.

- Basato sul grado di differenziazione delle cellule tumorali, sul numero di mitosi e sulle caratteristiche dell'architettura del tessuto tumorale
- Espresso come **grado I-IV**, in correlazione alla crescenti anomalie morfologiche cellulari e modificazioni dell'architettura.

Ogni forma di neoplasia ha parametri di grading specifici, ma in generale si giudica quanto le cellule tumorali e l'architettura del tessuto assomigli (o non assomigli) alla controparte normale.



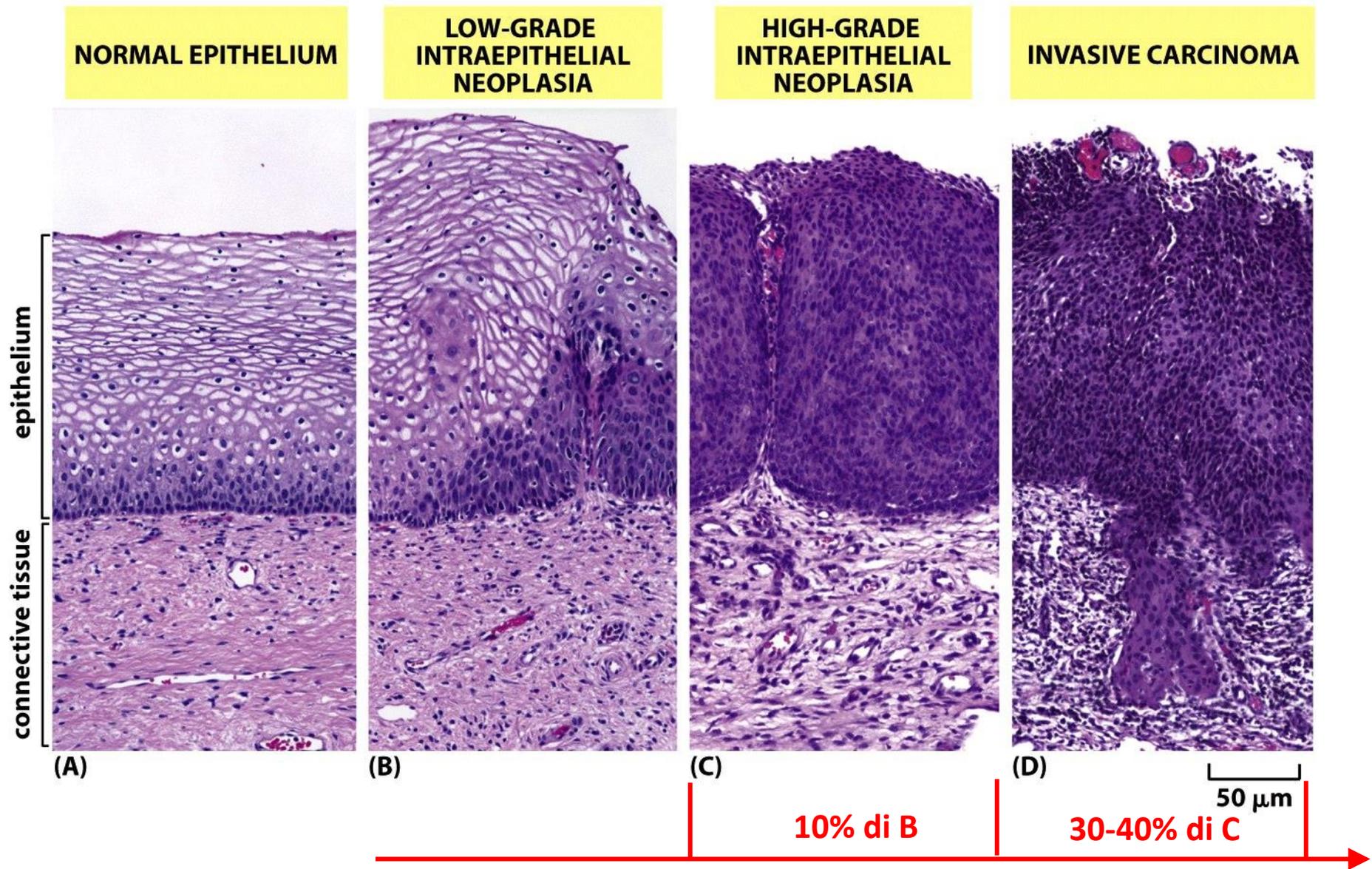
stadiazione: valutazione della diffusione locale e sistemica della malattia.

- I criteri utilizzati si basano sulle **dimensioni della lesione primaria**, sulla **diffusione verso i linfonodi regionali**, e sulla presenza o meno di **metastasi ematogene**.
- **TNM** (metodologia più diffusa)
 - **T**, dimensioni/estensione del tumore primario; **T0** = in situ; **T1-T4** (dimensioni/estensione crescenti).
 - **N**, linfonodi; **N0** = nessun linfonodo; **N1-N3** = coinvolgimento crescente di linfonodi e stazioni linfonodali regionali.
 - **M**, metastasi; **M0** = assenza di metastasi ematogene; **M1** (a volte M2) presenza di metastasi ematogene (con eventuali giudizi sul numero).

NB: La stadiazione è al momento la migliore e più affidabile premessa per la scelta della miglior forma di terapia.

«L'aggressività» di un tumore dipende dalla variabile combinazione di tre caratteristiche clinico-biologiche: alta capacità proliferativa delle cellule tumorali, alto potenziale metastatico delle cellule tumorali, e resistenza alla terapia.

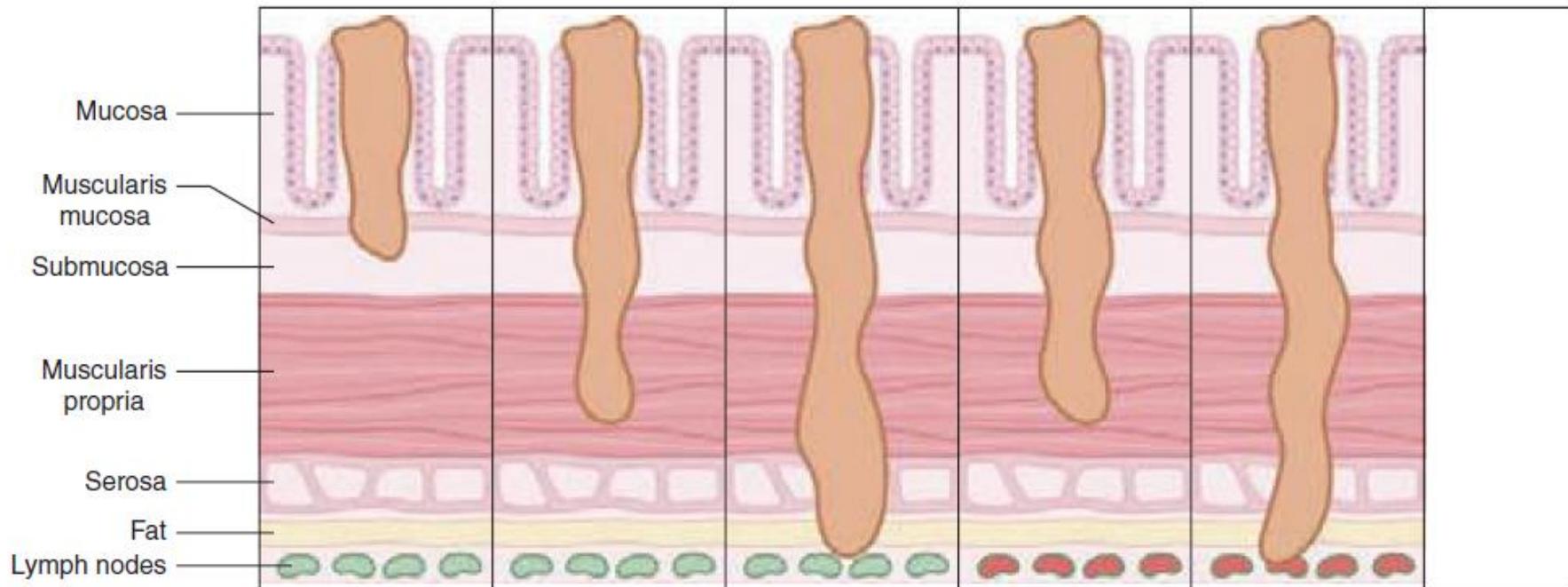
Carcinoma della cervice uterina



Carcinoma del colon-retto: stadiazione e implicazioni prognostiche

Staging of colorectal cancer

Stage	I		II	III		IV
	T1	T2	T3	N1	N2	M
Extent of tumor	No deeper than submucosa	Not through muscularis	Through muscularis	1-3 lymph node metastases	≥4 lymph node metastases	Distant metastases
5-year survival	>95%	>90%	70-85%	50-70%	25-60%	<5%
Stage at presentation	Colon	23%	31%	26%		20%
	Rectal	34%	25%	26%		15%



La prevenzione dei tumori

- **Prevenzione primaria:** individuazione (ed eliminazione) delle cause; basata su indagini epidemiologiche (registri di morbilità e mortalità) e di laboratorio (test di mutagenesi, test di cancerogenesi).

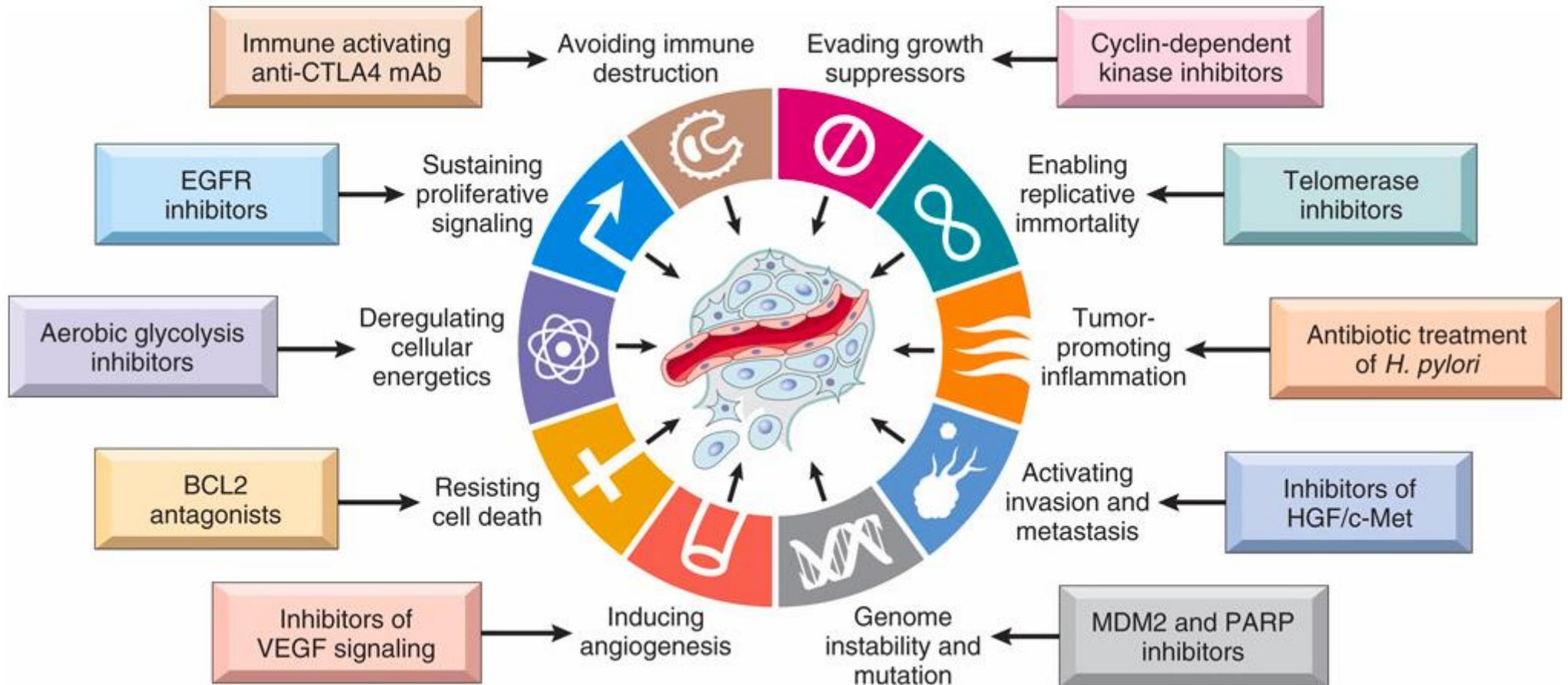
- **Prevenzione secondaria:** diagnosi precoce, ovvero diagnosi in assenza di sintomi (o con sintomi e segni generici); basata su indagini epidemiologiche, diagnosi di laboratorio, e procedure medico-chirurgiche. Prevenzione secondaria di tumori dell'apparato genitale femminile (mammella, cervice), di tumori gastrointestinali (anemia ipocromica).

- **Prevenzione terziaria:** prevenzione e/o individuazione tempestiva della ripresa di malattia; basata su procedure medico-chirurgiche).

Materiale integrativo

- ricerca e sviluppo di nuovi farmaci sulla base della capacità di inibire il fenotipo tumorale
- domande d'esame

Il fenotipo tumorale e le strategie di sviluppo dei farmaci antitumorali (phenotypic drug discovery)



V. Oncologia (domande d'esame)

1. I geni tumore-associati (cancer genes): principali classi e caratteristiche generali.
2. Alterazioni genetiche nei tumori: definizione, principali tipi e meccanismi.
3. Proto-oncogeni e oncogeni: definizioni, meccanismi di attivazione, e criteri di classificazione.
4. Principali meccanismi epigenetici di regolazione dell'espressione genica e ruolo nella cancerogenesi.
5. Nel processo di cancerogenesi, le mutazioni responsabili del genotipo tumorale vengono acquisite progressivamente. Commentare, e discutere il significato delle mutazioni driver e passenger.
6. Le cellule tumorali sono capaci di mantenere una condizione proliferativa cronica: definire questa proprietà, i meccanismi responsabili e le possibili cause.
7. Le cellule tumorali hanno capacità replicativa illimitata: definire questa proprietà e illustrarne i possibili meccanismi.
8. Resistenza delle cellule tumorali all'apoptosi: significato e implicazioni; principali meccanismi molecolari.
9. RB e la via RB: funzioni cellulari normali, alterazioni tumorali e conseguenze.
10. p53 e la via p53: funzioni cellulari normali, alterazioni tumorali e conseguenze.
11. Fenotipo tumorale: caratteristiche generali e ruolo delle cosiddette caratteristiche abilitanti.
12. Ruolo dell'infiammazione nella determinazione del fenotipo tumorale.
13. Instabilità genomica e fenotipo tumorale.
14. Invasione e formazione di metastasi: definizioni e meccanismi.
15. Cancerogenesi chimica: evidenze epidemiologiche, agenti e meccanismi.
16. Cancerogenesi da agenti fisici: evidenze epidemiologiche, agenti e meccanismi.
17. Cancerogenesi da agenti biologici: evidenze epidemiologiche, agenti e meccanismi.
18. Principi generali di prevenzione dei tumori
19. La prevenzione primaria dei tumori
20. Principi di classificazione dei tumori, e inquadramento clinico del paziente.