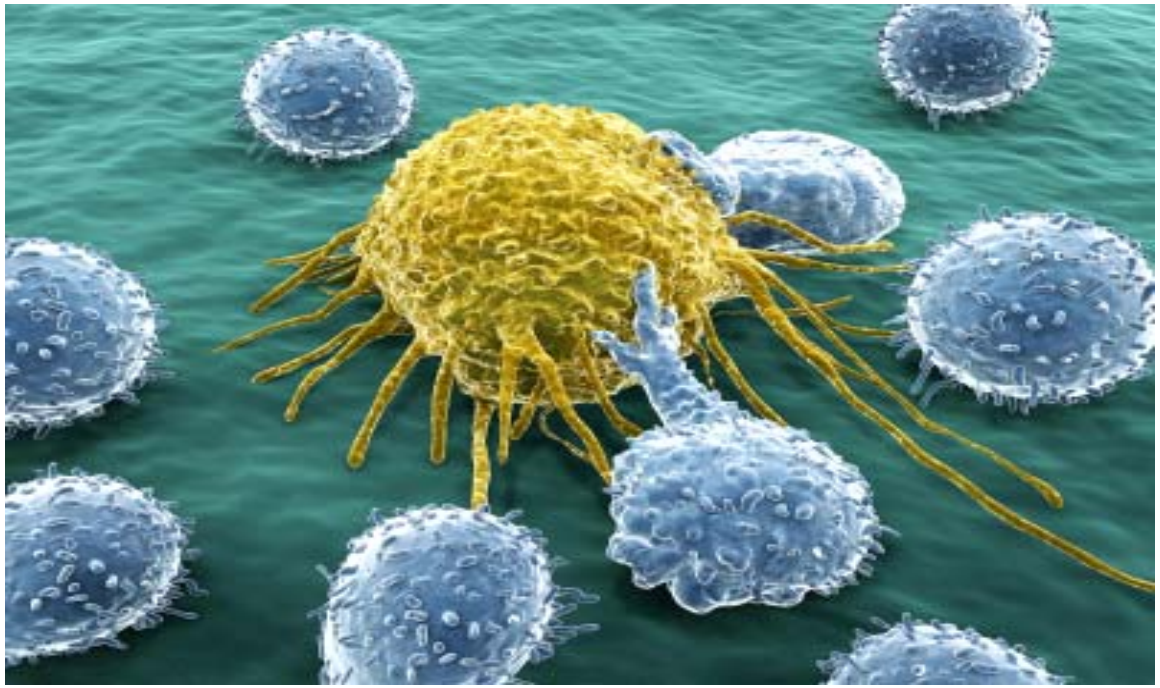
«La sola speranza di arrivare un giorno a controllare i tumori risiede nella maggiore comprensione delle cause e della patogenesi di questa malattia»



Oncologia

- Definizioni, e criteri di classificazione

Caratteristiche generali dei tumori benigni e maligni (differenziazione, tasso di crescita, invasione metastasi).

- Le basi molecolari della cancerogenesi

Il fenotipo tumorale maligno. Le alterazioni genetiche alla base dei tumori

- Le cause dei tumori

- Principali caratteristiche cliniche dei tumori

- **Definizioni, e criteri di classificazione**

  Caratteristiche generali dei tumori benigni e maligni (differenziazione, tasso di crescita, invasione metastasi)

definizione

- Una neoplasia è una massa di tessuto, composto da **cellule tumorali** e **stroma** (a sua volta composto da vari tipi cellulari e ECM), che cresce in modo anomalo, e determina una malattia sistemica.

- Le cellule tumorali sono caratterizzate da **alterazioni del controllo della crescita**, **della proliferazione e della differenziazione**, causate da **mutazioni genetiche multiple** e da **alterazioni epigenetiche**. Nel corso della malattia, le interazioni fra cellule tumorali e stroma si modificano, producendosi un microambiente favorevole alla crescita del tumore primario (**rimodellamento tessutale, invasione, angiogenesi**) e alla sua diffusione (**metastasi**).

criteri di classificazione

La massa tumorale ha due principali componenti:

1) **Parenchima** (cellule tumorali proliferanti)

2) **Stroma** (cellule e matrice extracellulare, vasi)

la classificazione dei tumori è su base istogenetica (componente parenchimale).

TESSUTO D'ORIGINE	BENIGNI	MALIGNI
Mesenchima		
-Connettivo e derivati	Fibroma Lipoma Condroma Osteoma	Fibrosarcoma Liposarcoma Condrosarcoma Osteosarcoma
-Endotelio e correlati		
Vasi sanguigni	Emangioma	Angiosarcoma
Vasi linfatici	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Sinovia		Sarcoma sinoviale
Mesotelio		Mesotelioma
Meningi	Meningioma	Meningioma invasivo
-Cellule del sangue e correlati		
Cellule ematopoietiche		Leucemie
Tessuti linfatici		Linfomi
-Tessuto muscolare		
M. lisci	Leiomioma	Leiomiosarcoma
M. striati	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma

TESSUTO D'ORIGINE	BENIGNI	MALIGNI
Epitelio		
-Squamoso stratificato	Papilloma a cell. squamose	Ca. epidermoide
-cellule basali dell'epidermide o annessi		Basalioma
Epitelio di rivestimento		
-ghiandole e dotti	Adenoma Papilloma Cistoadenoma	Adenocarcinoma Ca. papillare Cistoadenocarcinoma
-albero respiratorio		Ca. broncogeno Carcinoide bronchiale
Neuroectoderma	Nevo	Melanoma
Epitelio renale	Adenoma tubulare renale	Carcinoma renale
Epatociti	Adenoma epatico	Ca. epatocellulare
Epitelio tratto urinario	Pap. a cell. transizione	Ca. a cell. transizione
Trofoblasto	Mola idatiforme	Corioncarcinoma
Cellule germinali maschili		Seminoma Ca. embrionario

TESSUTO D'ORIGINE	BENIGNI	MALIGNI
TUMORI MISTI, DERIVANTI DA UN UNICO FOGLIETTO GERMINATIVO		
Gh. salivari	Adenoma pleiomorfico	Tumore misto maligno delle gh. salivari
Mammella	Fibroadenoma	Cistosarcoma filloide
Rene		Tumore di Wilms
TUMORI MISTI, DERIVANTI DA PIU' FOGLIETTI GERMINATIVI		
Cellule totipotenti delle gonadi o di resti embrionari	Teratoma (maturo) Cisti dermoide	Teratocarcinoma

Tumori benigni e tumori maligni

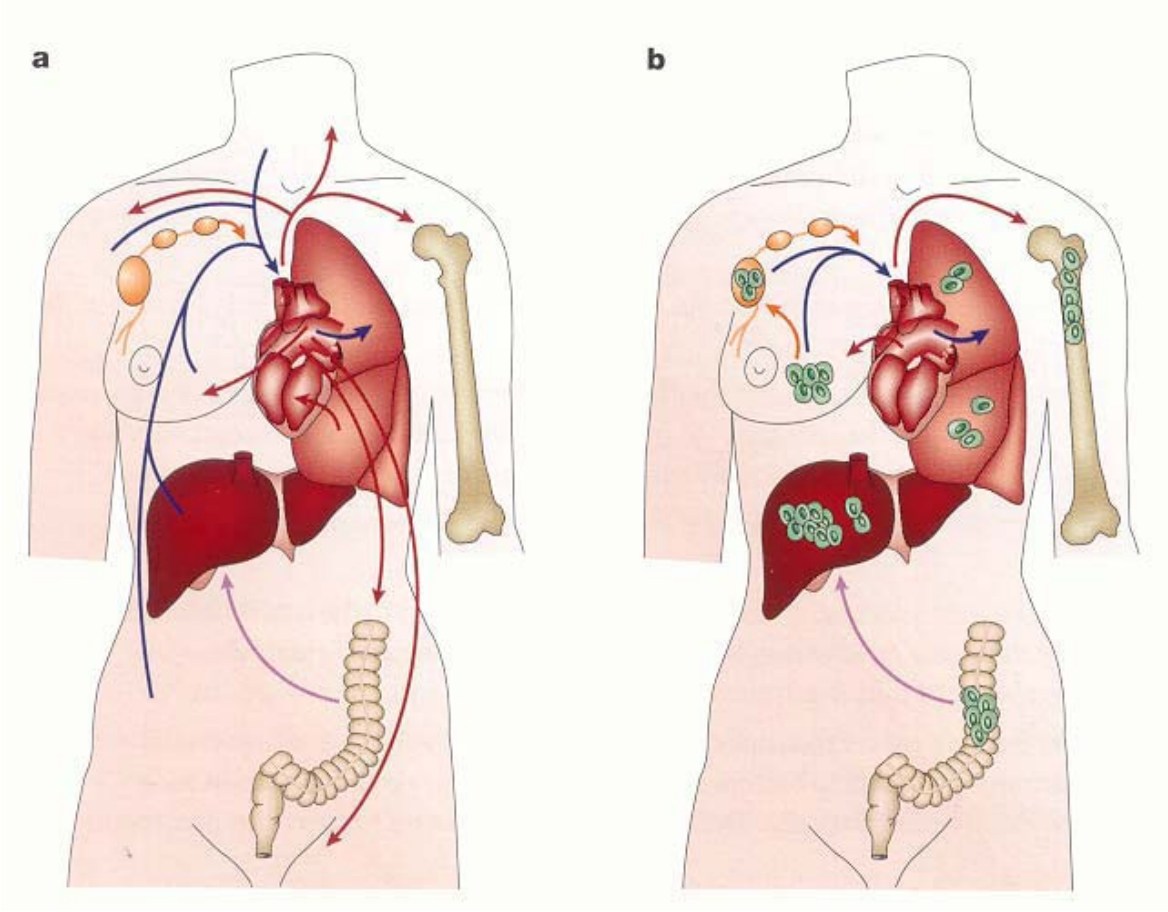
La distinzione fra tumori benigni e maligni ha essenzialmente valore clinico-prognostico, ed è basata sui seguenti parametri:

	Tumore benigno	**Tumore maligno**
Differenziazione e anaplasia	Cellule ben differenziate, uguali alle cellule normali	Cellule a vario grado di differenziazione, fino all' anaplasia
Tasso di crescita (tempo di raddoppiamento della massa)	Crescita lenta; in genere correla con la differenziazione	Crescita rapida; possibili variazioni della velocità; in genere correla con la differenziazione
Invasione *	Crescita localizzata, non invasiva, confini ben demarcati (capsula)	Crescita infiltrativa, invasiva, con alterazioni del tessuto circostante, confini scarsamente demarcati.
Metastasi *	No	Sì

* **Invasione e metastasi sono indici di malignità**

Vie di diffusione

Sistema circolatorio (a), e vie di diffusione linfatica ed ematogena (b)



Via linfatica= carcinomi (origine epiteliale)

Via ematogena= sarcomi (origine connettivale)

Mortalita' in Italia (uomini e donne, anno 2006) %

Malattie del sistema cardiocircolatorio	**39,4**
Tumori	**30,2**
Altre	**9,1**
Malattie del sistema respiratorio	**6,4**
Traumi e avvelenamenti	**4,3**
Malattie dell'apparato digerente	**4,1**
Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	**3,5**
Cause mal definite	**1,7**
Malattie infettive e parassitarie	**1,3**

Dati Istat

Tavola 4 - Mortalità per tumore in Italia per sesso, tutte le età, ripartizione geografica e tipo di tumore - Anno 1999
(valori assoluti e tassi standardizzati per età sulla popolazione mondiale, per 100.000 residenti)

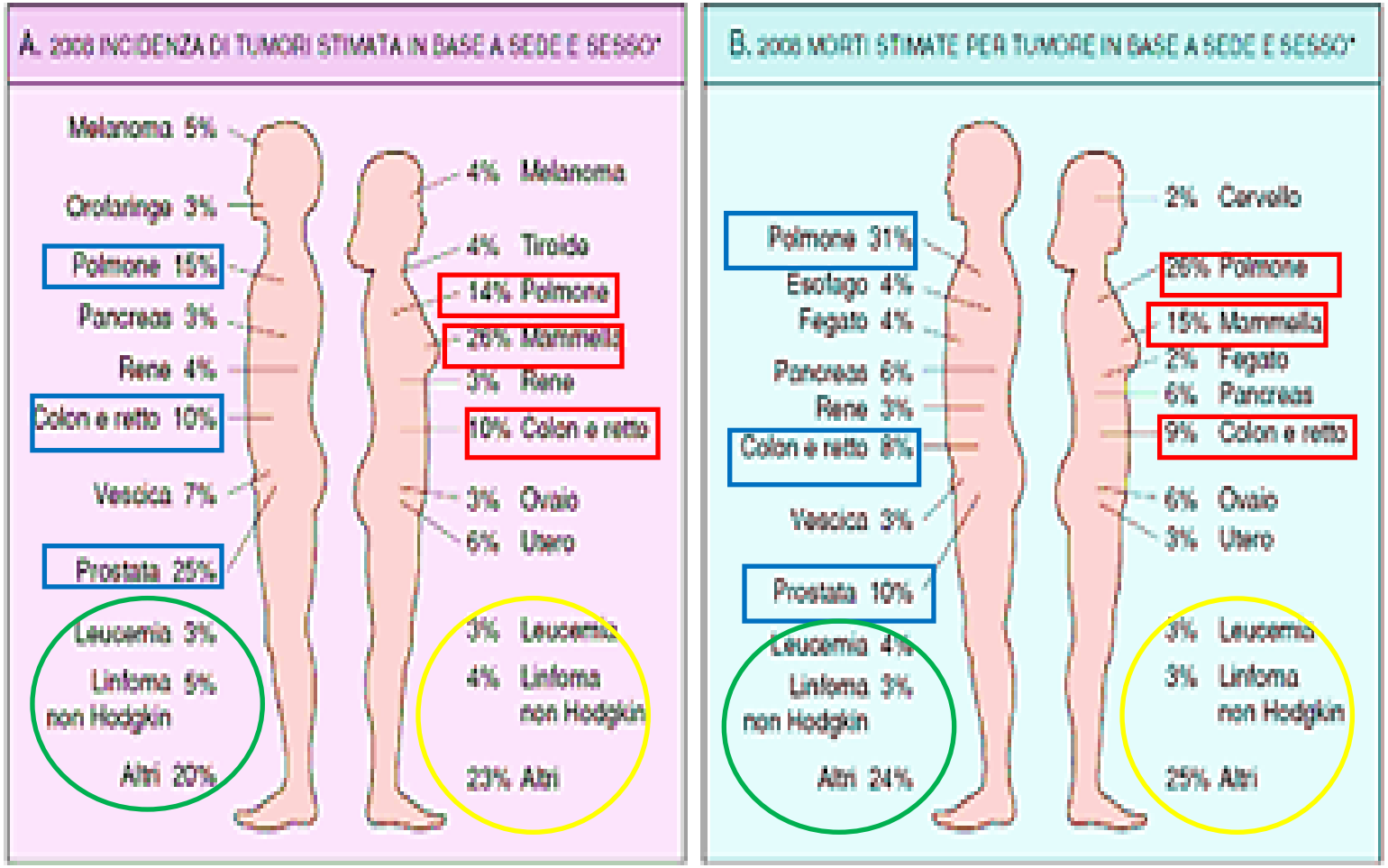
Maschi Tutte le età

TIPI DI TUMORE	Italia		Nord-ovest		Nord-est		Centro		Sud e Isole	
	Decessi	Tasso	Decessi	Tasso	Decessi	Tasso	Decessi	Tasso	Decessi	Tasso
Tutti i tumori	86.931	16,03	26.326	17,91	18.203	16,89	17.659	15,33	24.743	14,32
Cavo Orale	538	0,11	171	0,13	143	0,16	83	0,08	141	0,09
Esofago	1.678	0,33	605	0,43	493	0,50	272	0,25	308	0,19
Stomaco	6.519	1,17	1.932	1,28	1.405	1,23	1.574	1,32	1.608	0,92
Intestino	9.960	1,76	2.974	1,94	2.082	1,88	2.310	1,90	2.594	1,44
Pancreas	3.898	0,73	1.156	0,79	948	0,88	788	0,71	1.006	0,60
Fegato	4.021	0,76	1.319	0,91	869	0,83	600	0,54	1.233	0,74
Laringe	1.748	0,33	553	0,38	329	0,32	294	0,27	572	0,34
Polmoni	25.557	4,78	7.834	5,37	5.369	4,99	5.067	4,49	7.287	4,32
Prostata	6.970	1,07	1.972	1,16	1.364	1,05	1.437	1,01	2.197	1,04
Testicolo	75	0,02	21	0,02	15	0,02	9	0,01	30	0,02
Melanoma	732	0,16	237	0,19	152	0,17	178	0,19	165	0,11
Encefalo	1.470	0,34	399	0,34	299	0,37	316	0,36	456	0,32
Rene	1.991	0,38	625	0,43	457	0,43	458	0,41	451	0,28
Vescica	3.979	0,66	1.070	0,66	709	0,59	836	0,65	1.364	0,71
Hodgkin	195	0,04	53	0,04	33	0,03	33	0,04	76	0,05
Non Hodgkin	2.424	0,48	713	0,51	546	0,55	489	0,45	676	0,43
Leucemie	2.837	0,57	787	0,59	520	0,55	608	0,58	922	0,57

Femmine Tutte le età

TIPI DI TUMORE	Italia		Nord-ovest		Nord-est		Centro		Sud e Isole	
	Decessi	Tasso	Decessi	Tasso	Decessi	Tasso	Decessi	Tasso	Decessi	Tasso
Tutti i tumori	62.047	8,36	19.550	9,09	13.561	8,75	12.490	8,20	16.446	7,51
Cavo Orale	211	0,03	65	0,03	55	0,04	38	0,02	53	0,02
Esofago	482	0,06	187	0,09	119	0,07	86	0,06	90	0,04
Stomaco	4.676	0,53	1.450	0,57	1.053	0,55	1.135	0,61	1.038	0,41
Intestino	9.116	1,09	2.784	1,13	1.943	1,13	2.013	1,16	2.376	0,97
Pancreas	3.816	0,46	1.214	0,51	957	0,55	748	0,43	897	0,38
Fegato	1.840	0,23	583	0,24	411	0,24	296	0,18	550	0,23
Laringe	137	0,02	38	0,02	26	0,02	27	0,02	46	0,02
Polmoni	5.554	0,78	1.756	0,86	1.482	1,02	1.189	0,83	1.127	0,52
Mammella	10.924	1,71	3.604	1,94	2.357	1,79	2.034	1,59	2.929	1,53
Utero	2.269	0,32	597	0,28	411	0,28	436	0,29	825	0,39
Ovaio	2.773	0,43	876	0,47	597	0,45	551	0,41	749	0,38
Melanoma	620	0,11	183	0,11	135	0,11	145	0,12	157	0,09
Encefalo	1.207	0,22	370	0,25	237	0,21	244	0,23	356	0,21
Rene	1.029	0,14	387	0,18	231	0,13	220	0,15	191	0,09
Vescica	1.023	0,10	335	0,11	212	0,09	181	0,08	295	0,10
Hodgkin	186	0,03	44	0,03	33	0,03	40	0,03	69	0,03
Non Hodgkin	2.283	0,30	772	0,35	534	0,34	432	0,27	545	0,25
Leucemie	2.201	0,33	619	0,31	429	0,30	443	0,33	710	0,35

Incidenza e mortalità per cancro in funzione della sede di insorgenza e del sesso



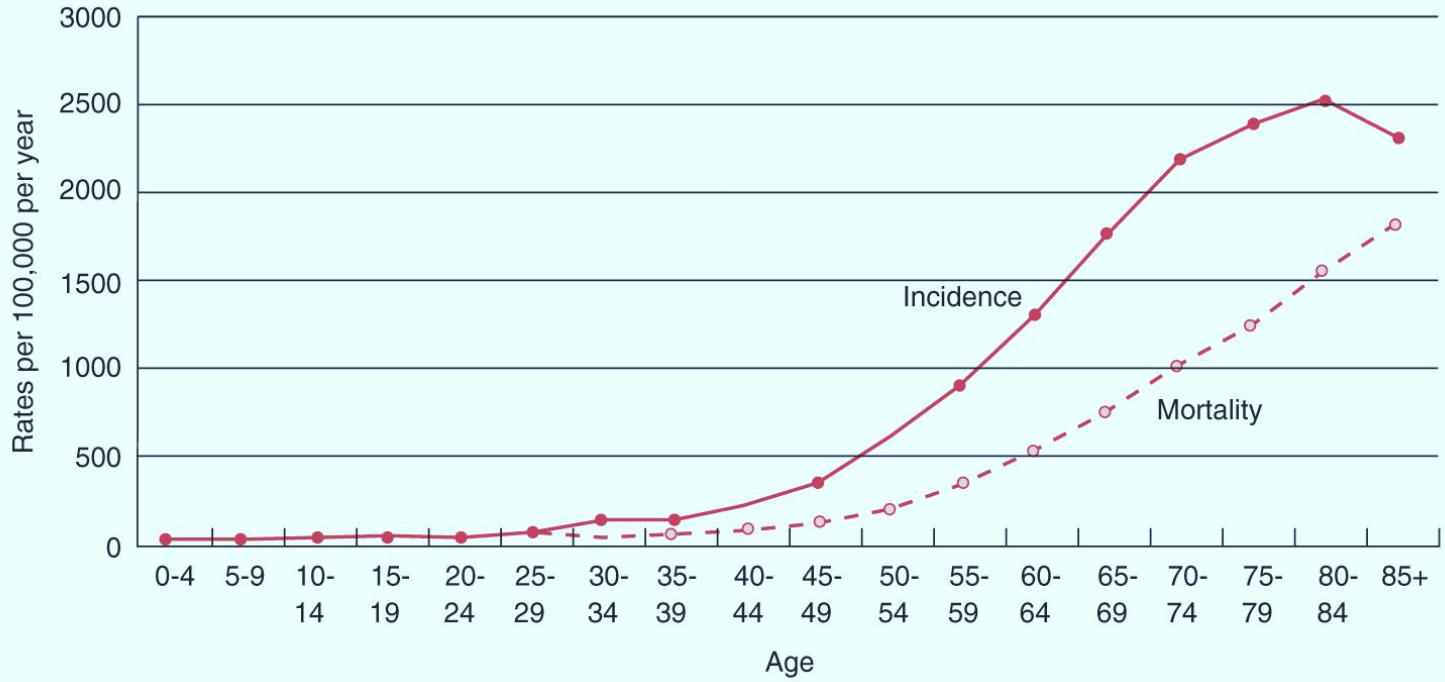


Figure 27-1 Age-specific incidence and mortality rates from all cancers combined, United States, 1994–1998.

Il cancro può essere considerato una malattia dell'invecchiamento: la probabilità di contrarre il cancro aumenta in maniera esponenziale con l'aumentare dell'età

➢ Le basi molecolari della cancerogenesi

Il fenotipo tumorale maligno

Le alterazioni genetiche alla base dei tumori

Schema di organizzazione gerarchica del rinnovamento tissutale

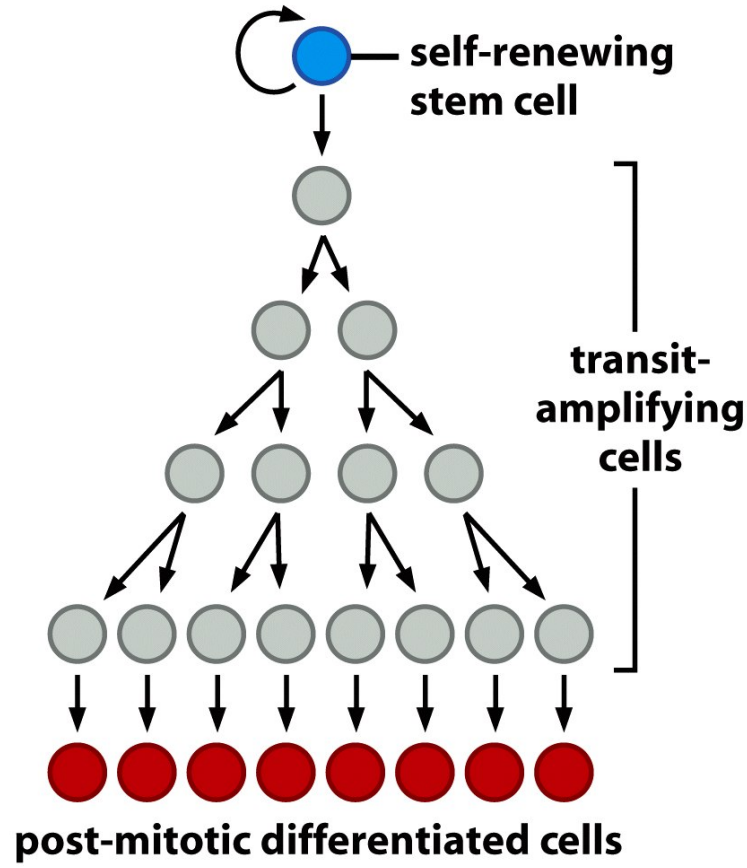
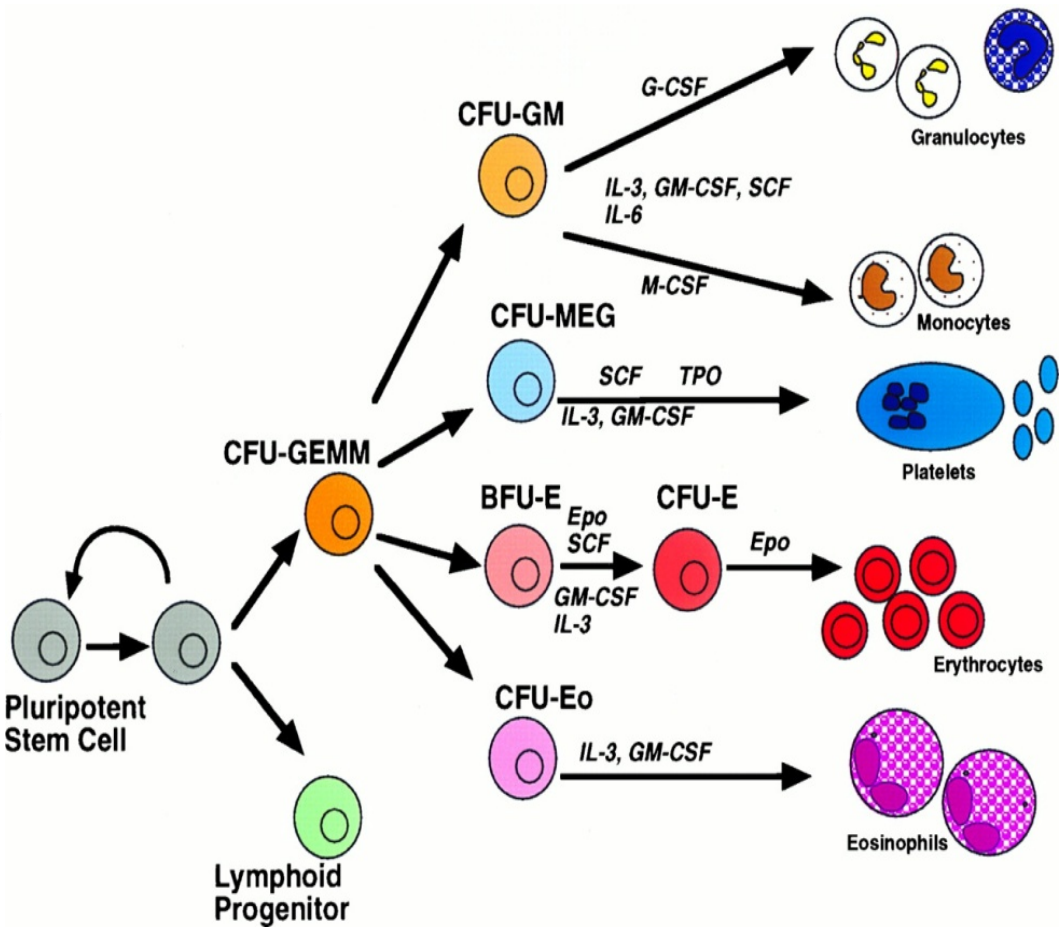
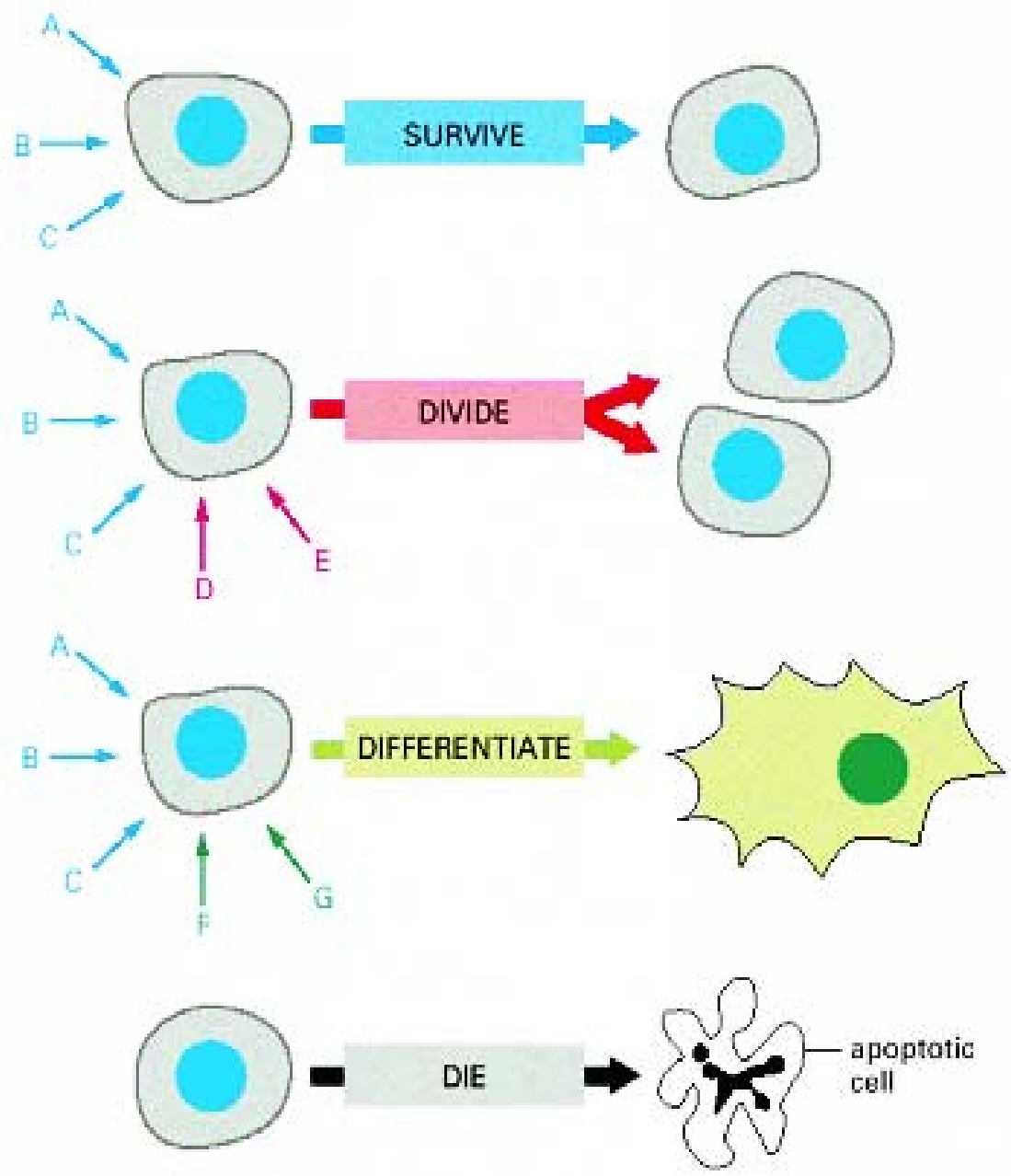


Figure 11-16b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

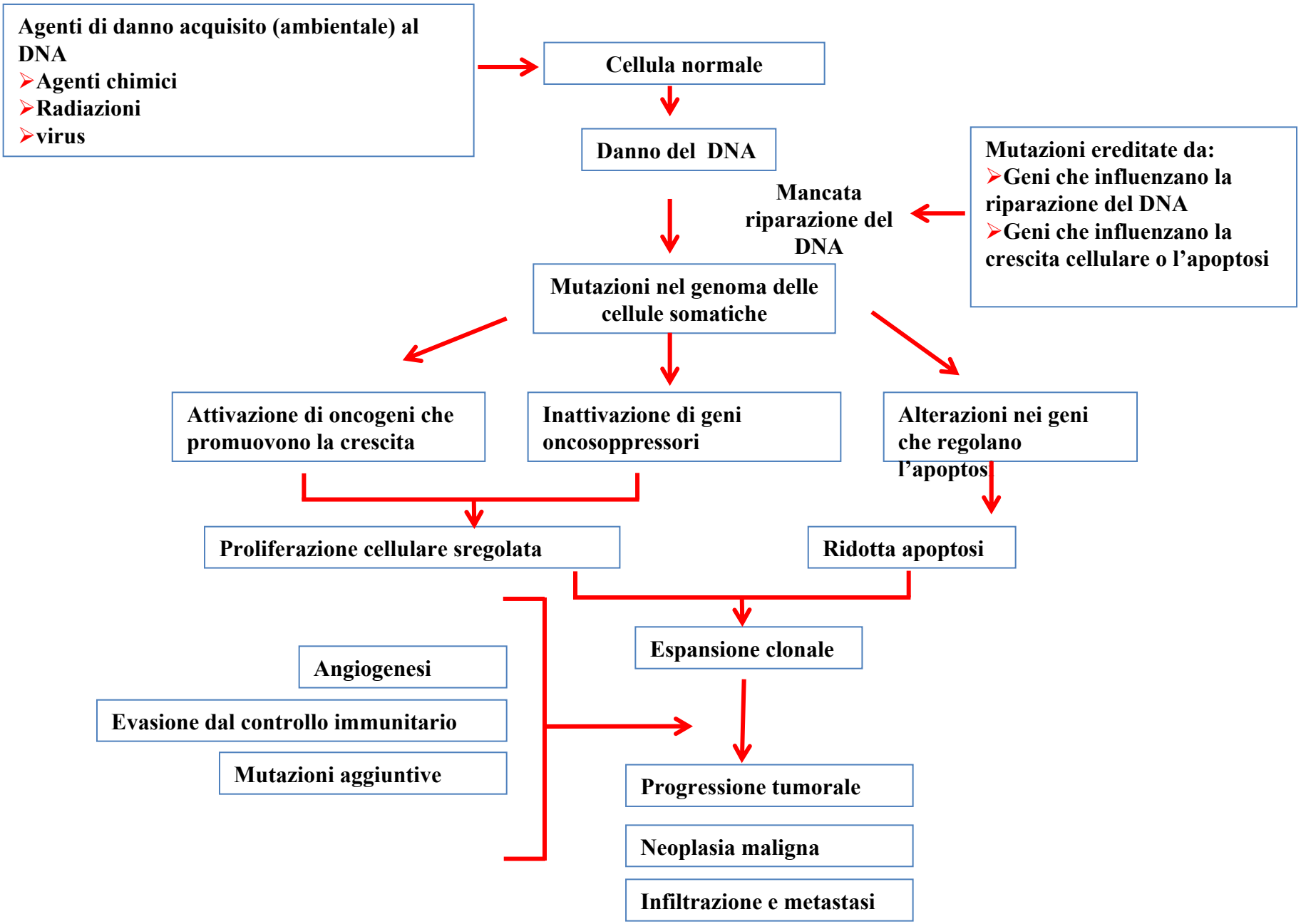


Cellule ematiche

I possibili destini evolutivi di una cellula

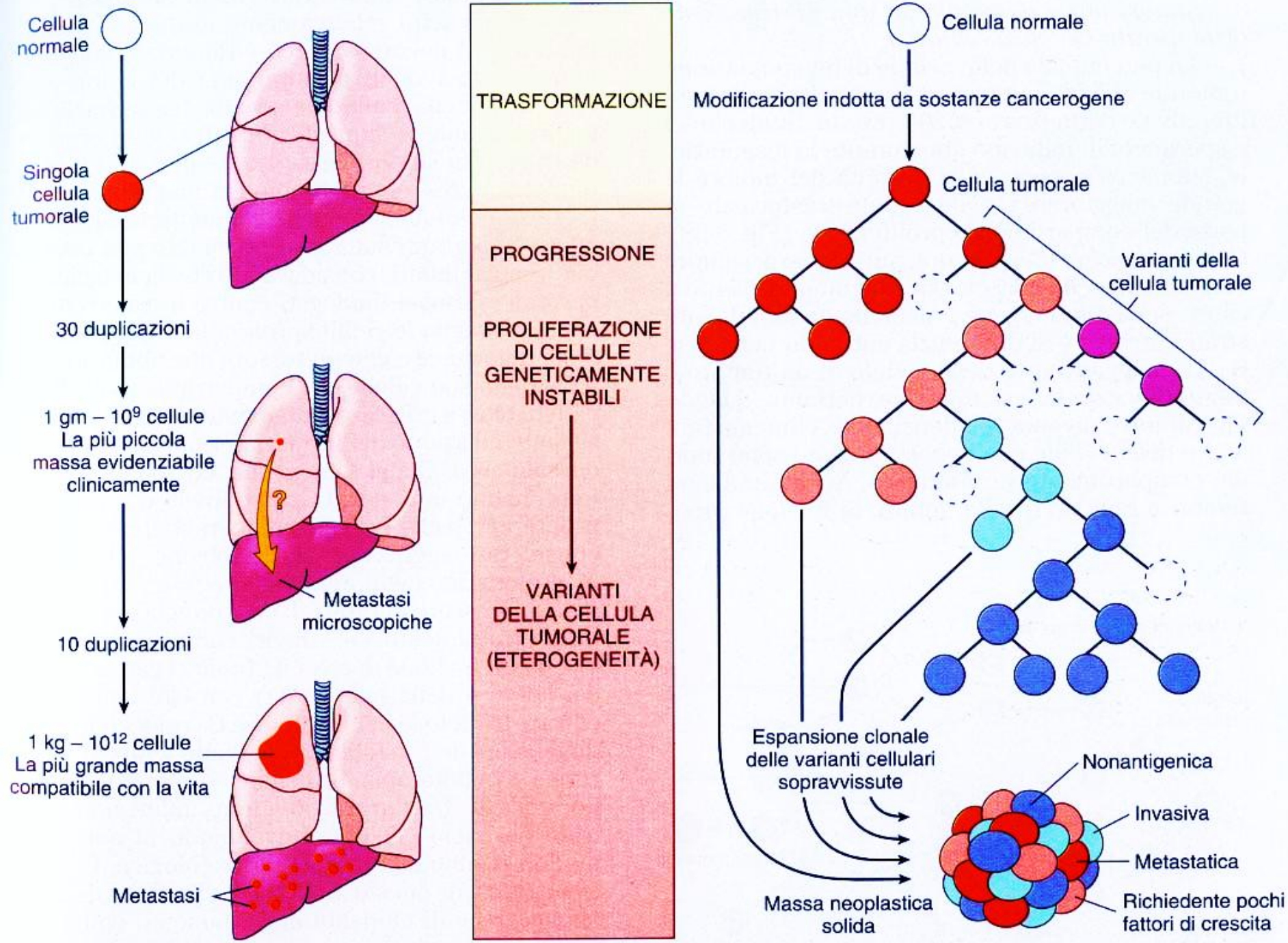


Schema generale degli eventi alla base della cancerogenesi



Le basi molecolari dei tumori - I principi fondamentali

- l'**espansione clonale di una singola cellula** è all'origine della massa tumorale. Con la progressione della malattia, la massa tumorale risulta composta da una popolazione eterogenea di cellule tumorali, e dallo stroma.
- un'**alterazione genetica non letale (mutazione)**, **acquisita** (in cellule somatiche, da cause ambientali esogene ed endogene) o **ereditaria** (in cellule germinali, da cause ambientali e stocastiche) rappresenta l'evento molecolare alla base del processo di cancerogenesi. Una singola alterazione genetica non è (in genere) sufficiente a determinare la malattia.
- **alterazioni genetiche multiple modificano il fenotipo delle cellule tumorali** in relazione a: proliferazione e morte cellulare, potenziale replicativo, integrità del genoma, e interazioni con il microambiente (invasione, angiogenesi e metastasi).
- **le alterazioni genetiche sono localizzate in più classi di geni tumore-associati (*cancer-associated genes*): i) proto-oncogeni** (che promuovono la crescita), **ii) geni oncosoppressori** (che inibiscono la crescita), **iii) geni che regolano l'apoptosi** (che possono comportarsi da oncogeni o da oncosoppressori), e **iv) geni della riparazione del DNA** (che influenzano il tasso mutazionale globale del genoma, ed eventualmente la riparazione di oncogeni, di oncosoppressori, e di geni dell'apoptosi). Di recente, sono state evidenziate **v) alterazioni epigenetiche** (metilazione del DNA, modificazioni degli istoni, RNA non codificanti) capaci di indurre cambiamenti stabili dell'espressione di geni tumore-associati.


Cellula normale
Singola cellula tumorale
30 duplicazioni
1 gm – 10^9 cellule
La più piccola massa evidenziabile clinicamente
?
Metastasi microscopiche
10 duplicazioni
1 kg – 10^{12} cellule
La più grande massa compatibile con la vita
Metastasi
TRASFORMAZIONE
PROGRESSIONE
PROLIFERAZIONE DI CELLULE GENETICAMENTE INSTABILI
VARIANTI DELLA CELLULA TUMORALE (ETEROGENEITÀ)
Cellula normale
Modificazione indotta da sostanze cancerogene
Cellula tumorale
Varianti della cellula tumorale
Espansione clonale delle varianti cellulari sopravvissute
Massa neoplastica solida
Nonantigenica
Invasiva
Metastatica
Richiedente pochi fattori di crescita

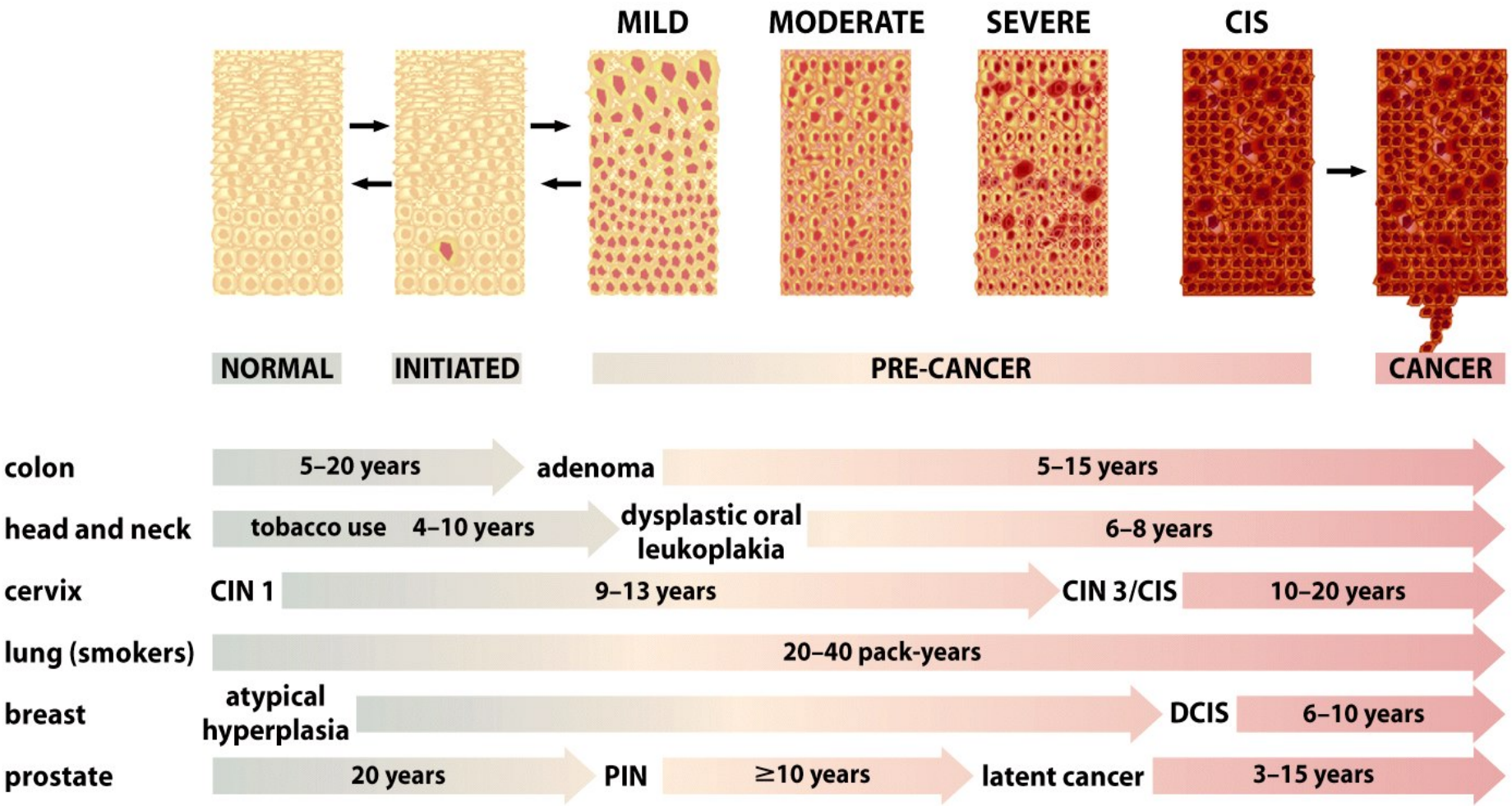


Figure 11-7 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

CIN = neoplasia intracervicale intraepiteliale **CIS** = carcinoma in situ

DCIS = carcinoma duttale in situ **PIN** = neoplasia intraepiteliale prostatica

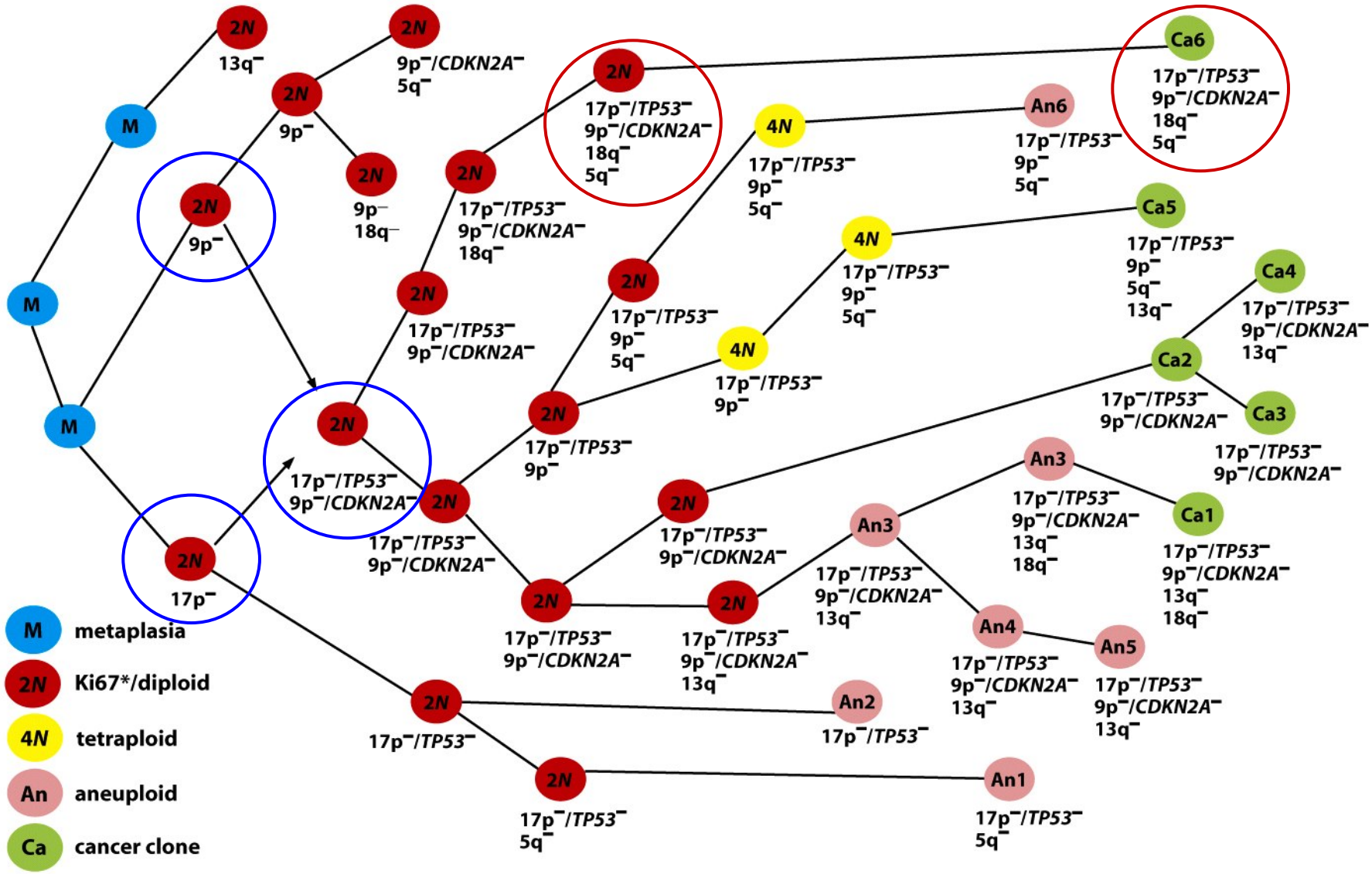


Figure 11-11b The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Riassumiamo

- Una alterazione iniziale su una singola cellula genera una popolazione clonale di cellule caratterizzate da una anomalia lieve (tale da non determinare morte cellulare). In tale popolazione, cicli successivi di cambiamenti ereditari casuali seguiti da selezione naturale fanno emergere cellule che si replicano senza controllo e colonizzano altri tessuti.

- Ad ogni ciclo di cambiamento ereditario, una singola cellula della popolazione acquisisce un cambiamento addizionale (mutazionale o epigenetico) che le conferisce un vantaggio selettivo sulle cellule vicine (migliore capacità di utilizzazione delle risorse) e quindi di sopravvivenza e proliferazione nel microambiente.

- I discendenti della cellula che meglio si adatta continuano a dividersi, diventando alla fine il clone dominante nella lesione che si sviluppa. I tumori crescono ad intermittenza, quando le cellule in cui intervengono cambiamenti ereditari aggiuntivi e vantaggiosi prevalgono e proliferano. La progressione quindi include una quota consistente di casualità e dura parecchi anni.

http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/Census/

	"Cancer genes"	Tutti i geni umani
	457	~25.000
Totali	457	
Amplificazioni	15	
Mutazioni con frameshift	88	
Grandi delezioni	34	
Mutazioni missenso	126	
Mutazioni nonsenso	85	
Altre mutazioni	20	
Mutazioni di splicing	53	
Traslocazioni	315	
Mutazioni somatiche	415	
Mutazioni della linea germinale	75	

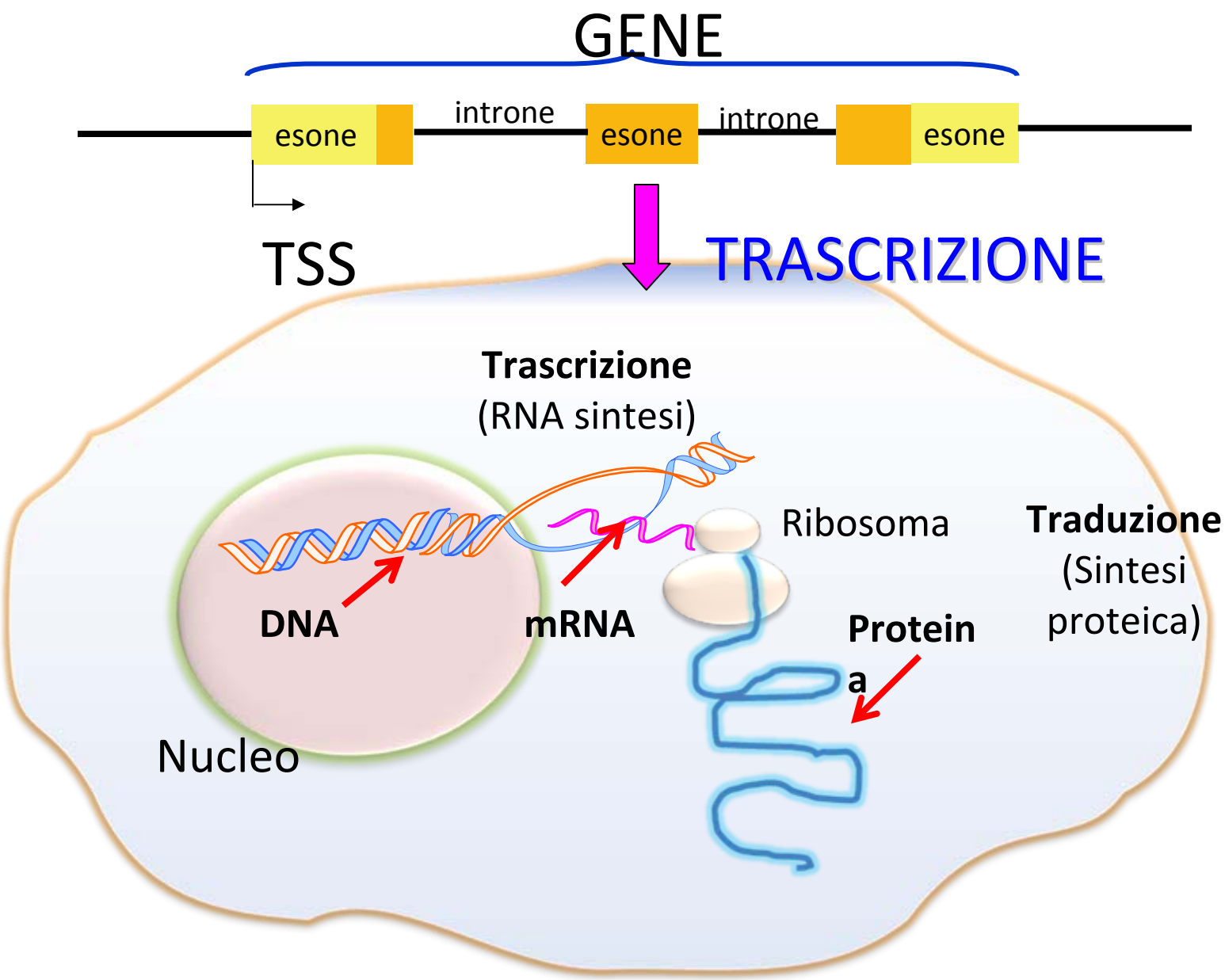
Dati aggiornati 2011

Caratteristiche biologiche delle cellule tumorali: il fenotipo tumorale maligno

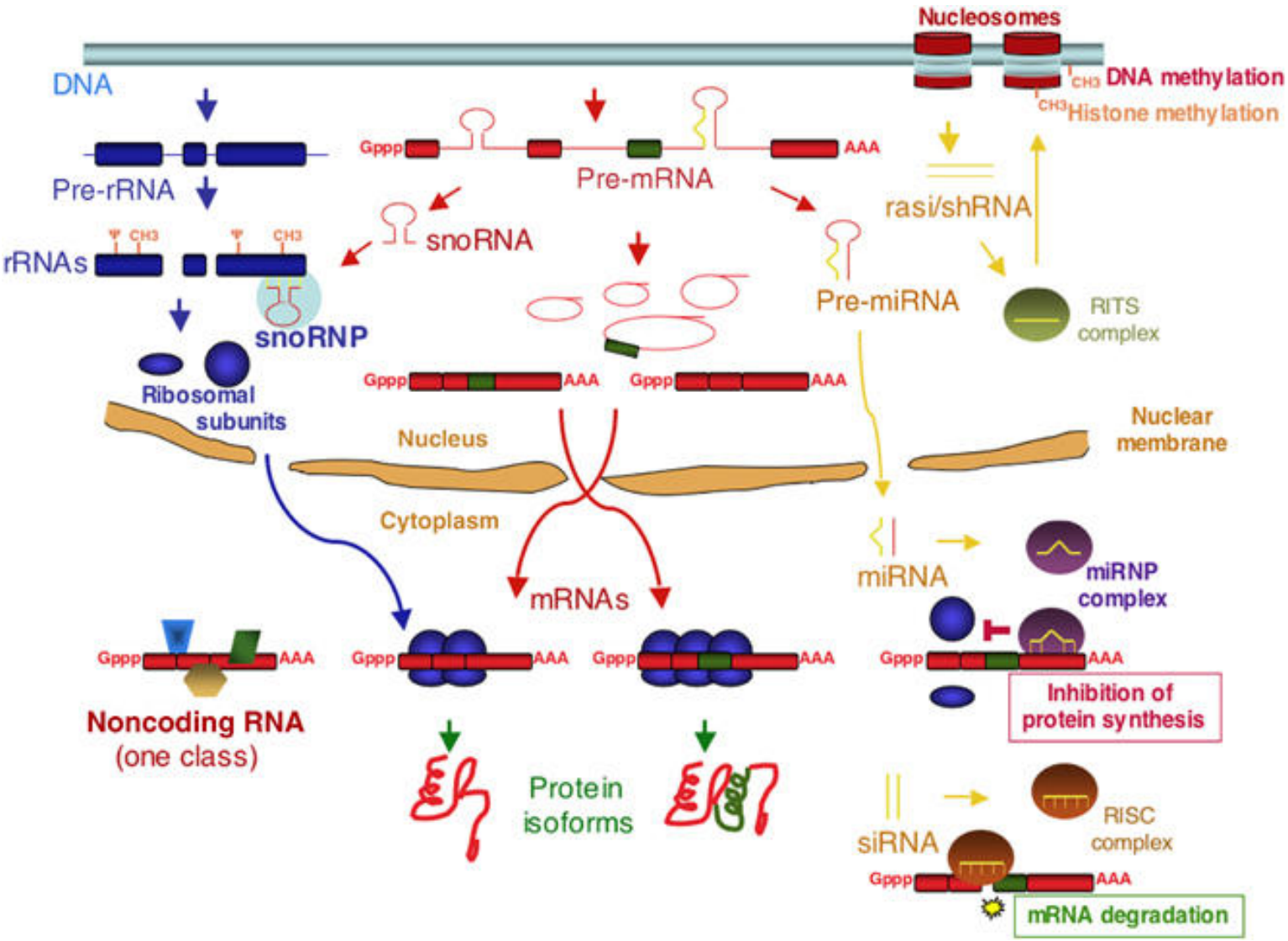
- Alterazioni nella progressione del ciclo cellulare e della differenziazione
- Alterazioni dell'apoptosi
- Aumento della durata della vita, e della capacità replicativa
- Aumento della capacità di mobilizzazione delle risorse
- Modificazioni delle interazioni tumore-stroma: invasione, angiogenesi
- Metastasi

- Alterazioni nella progressione del ciclo cellulare e della differenziazione

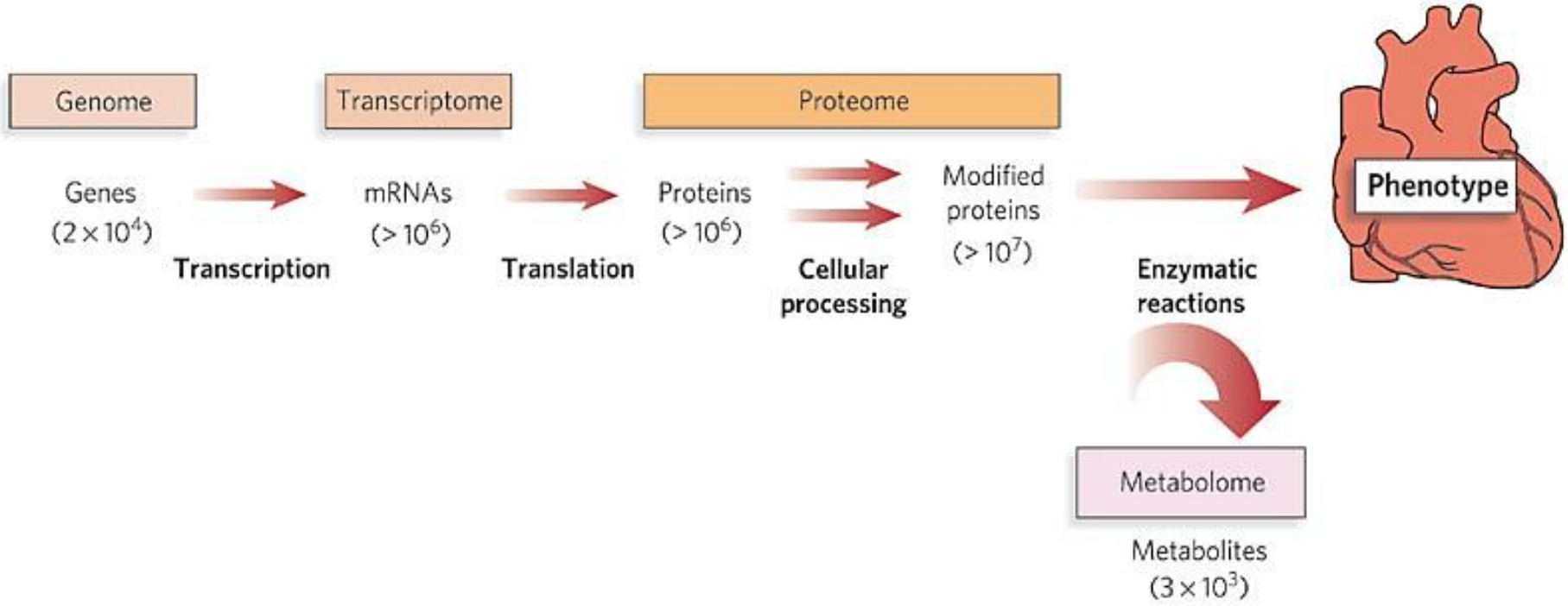
Dogma centrale della biologia molecolare: un gene… una proteina



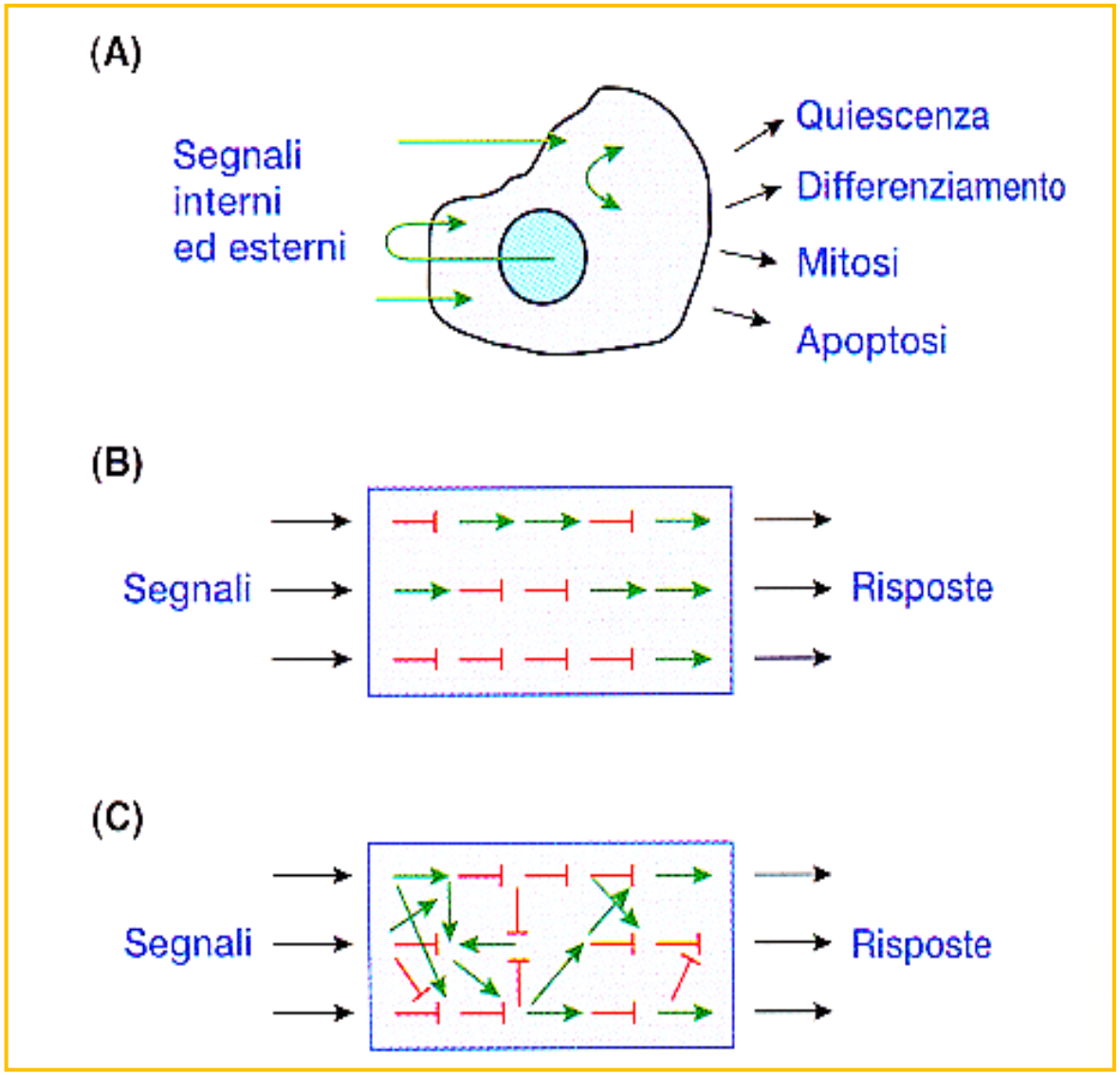
Panoramica della trascrittomica eucariotica



L'aumento della complessità informativa dal genoma al trascrittoma del proteoma

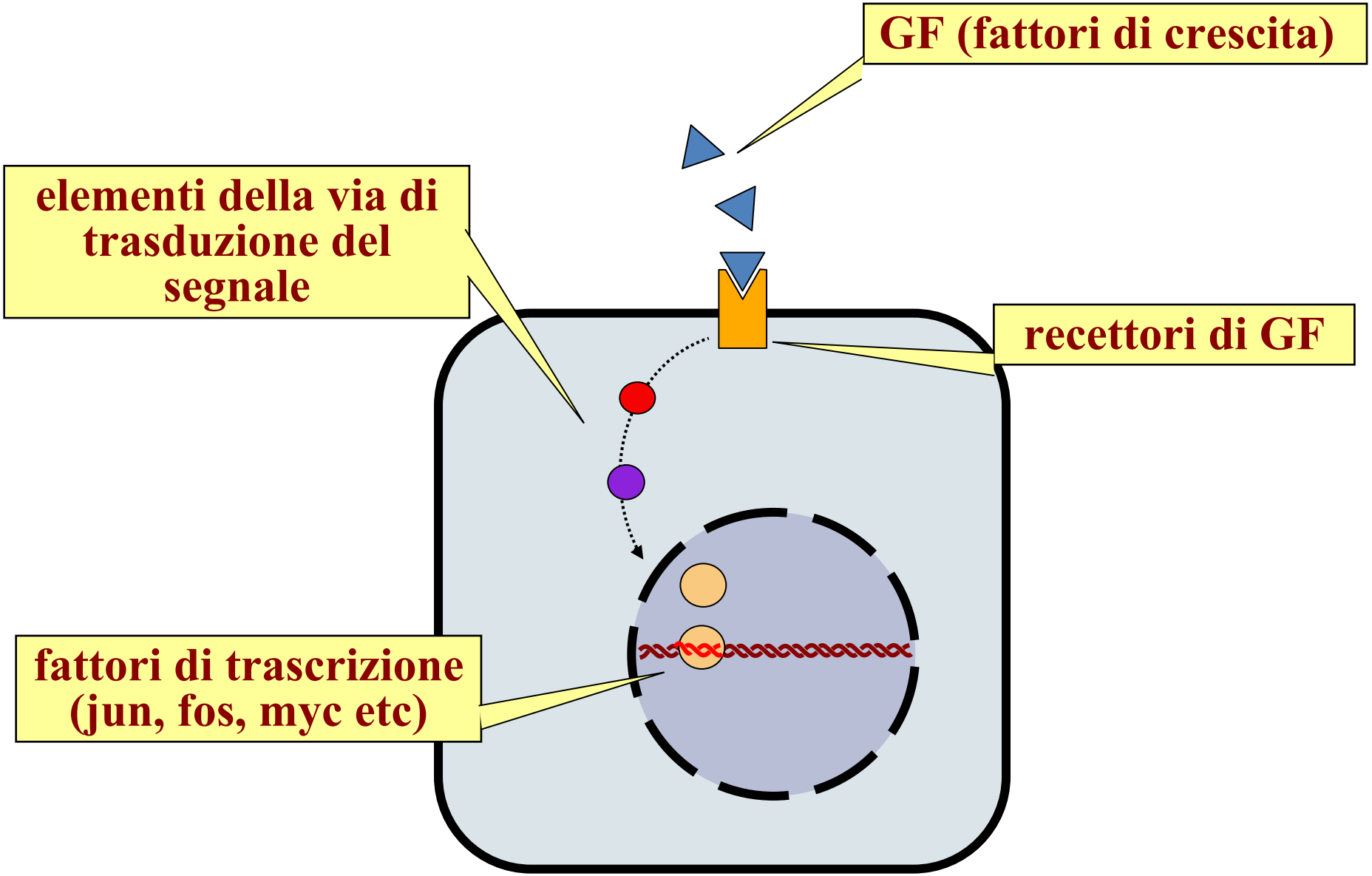


Nature **451,** 949-952 (2008) doi:10.1038/nature06802.



Il destino evolutivo di una cellula è determinato da una complessa rete di interazioni

Trasduzione del segnale



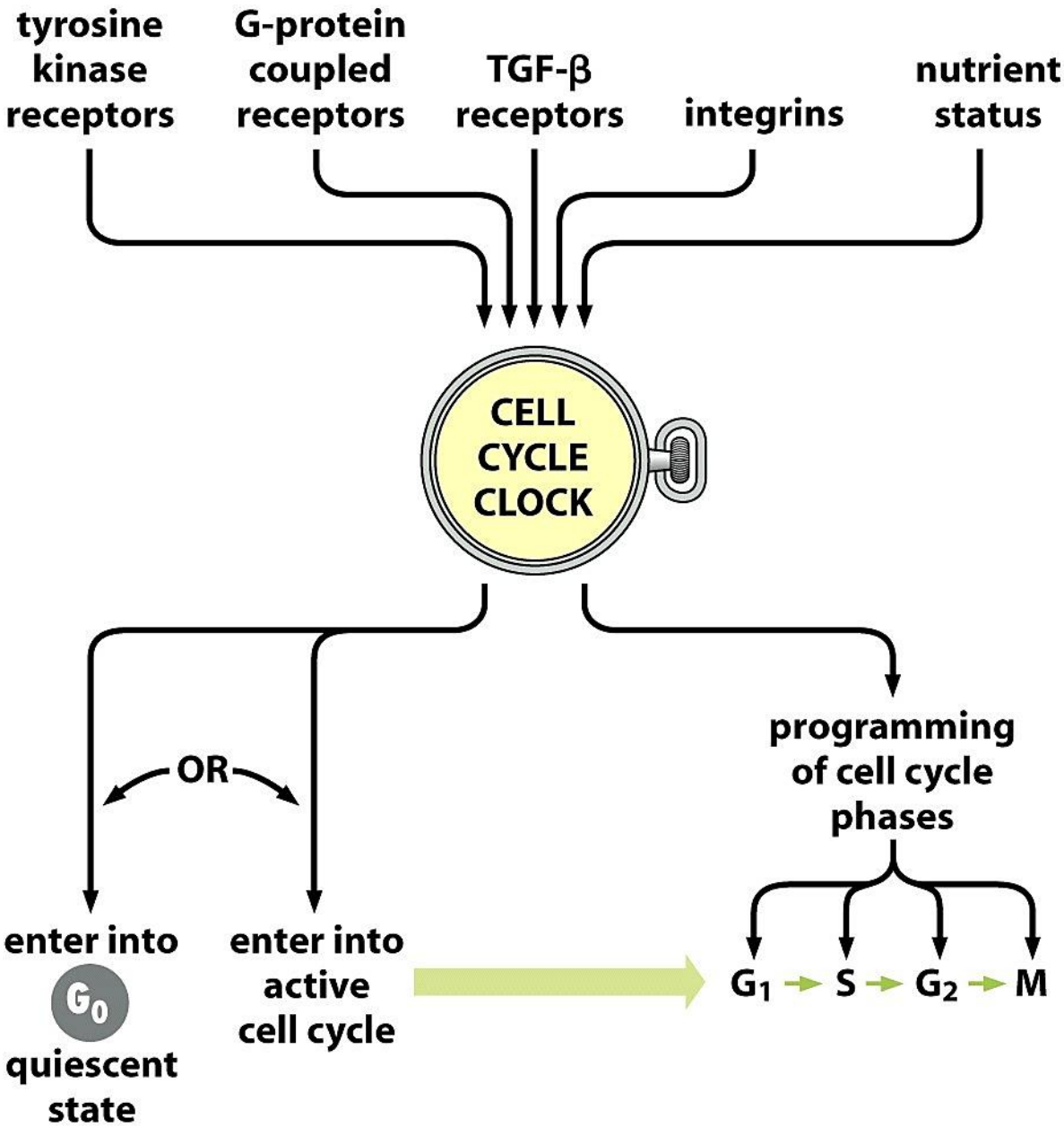


Figure 8.1 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

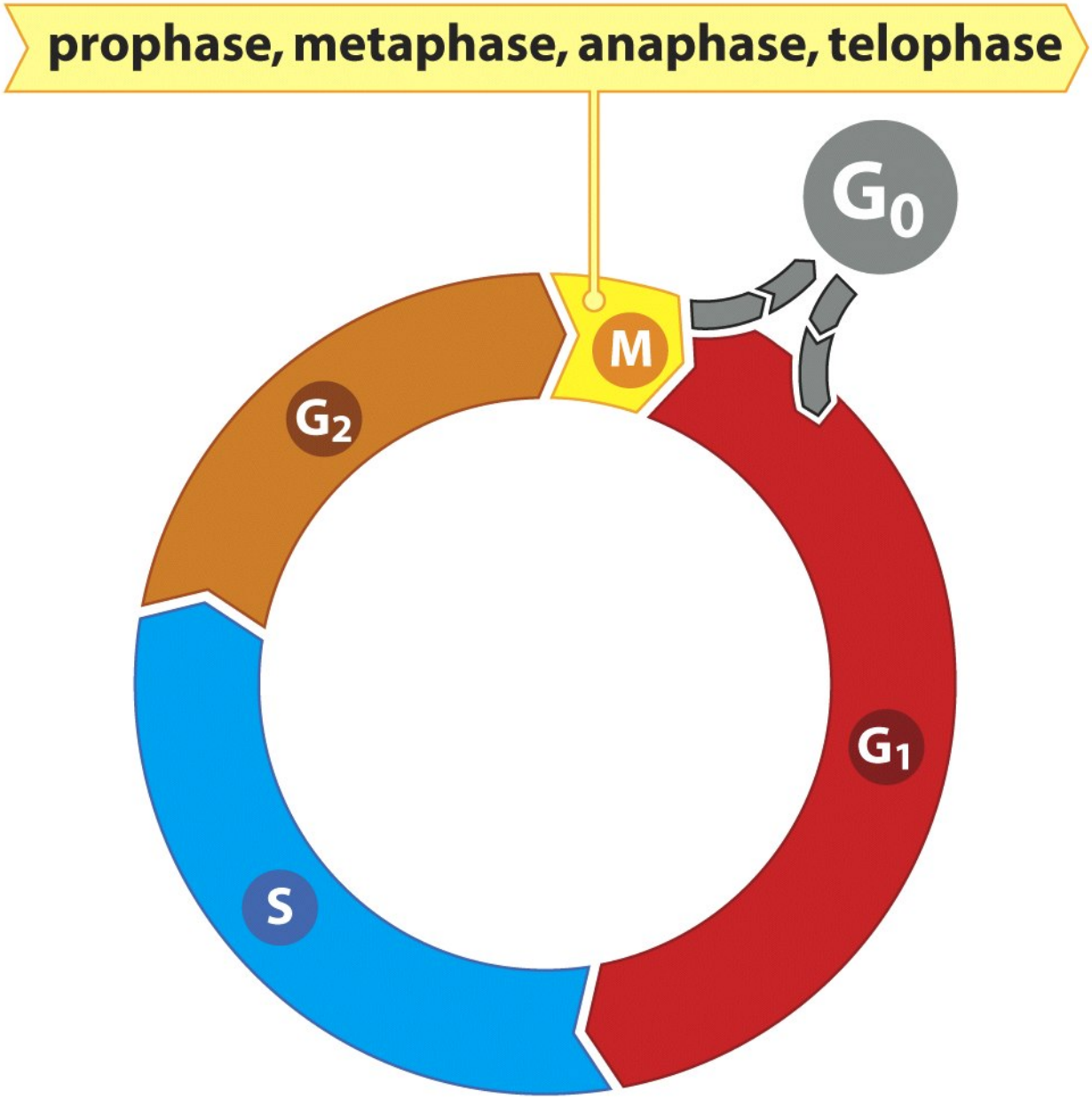


Figure 8.3b *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

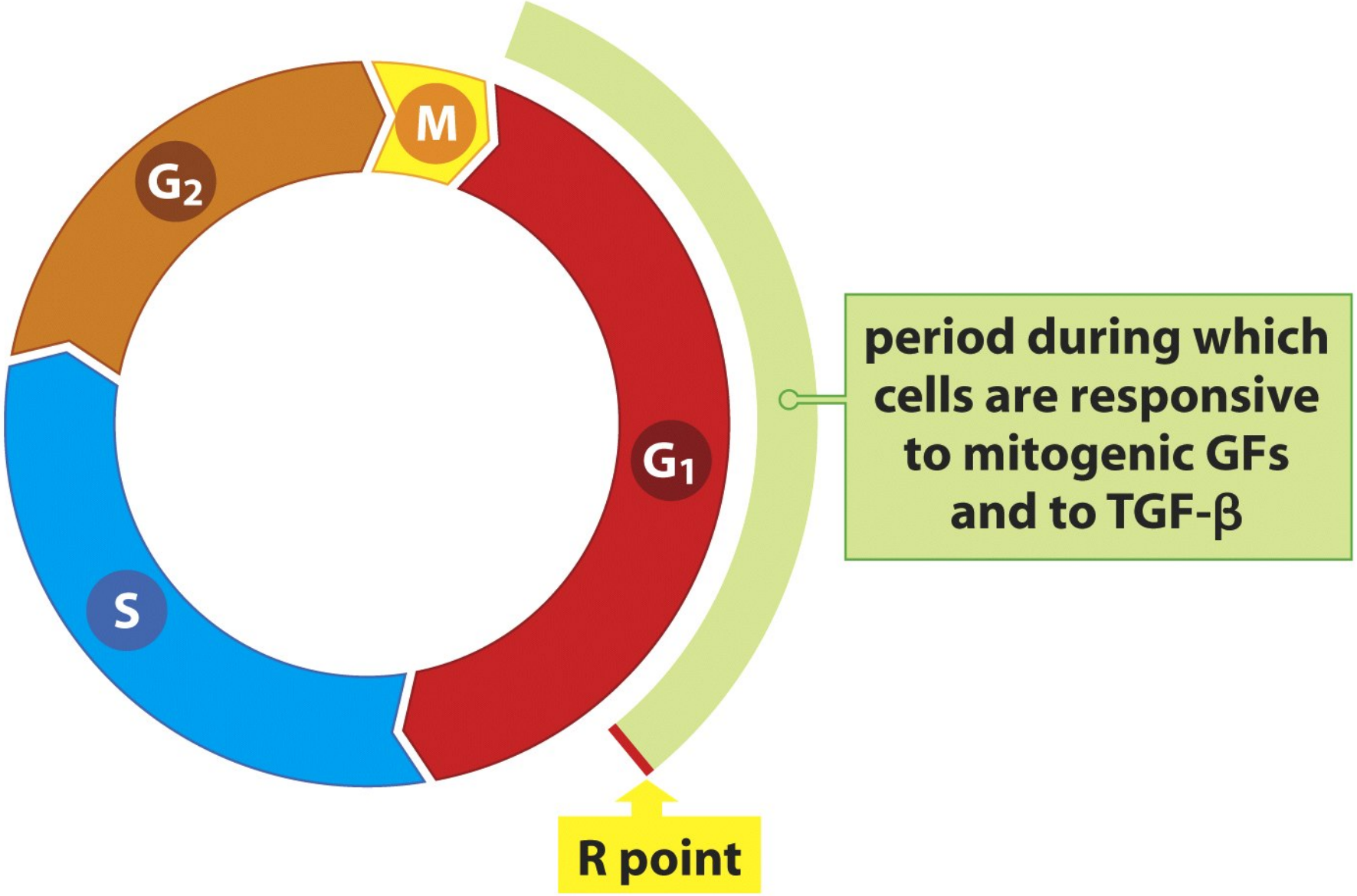


Figure 8.6 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Progressione del ciclo cellulare

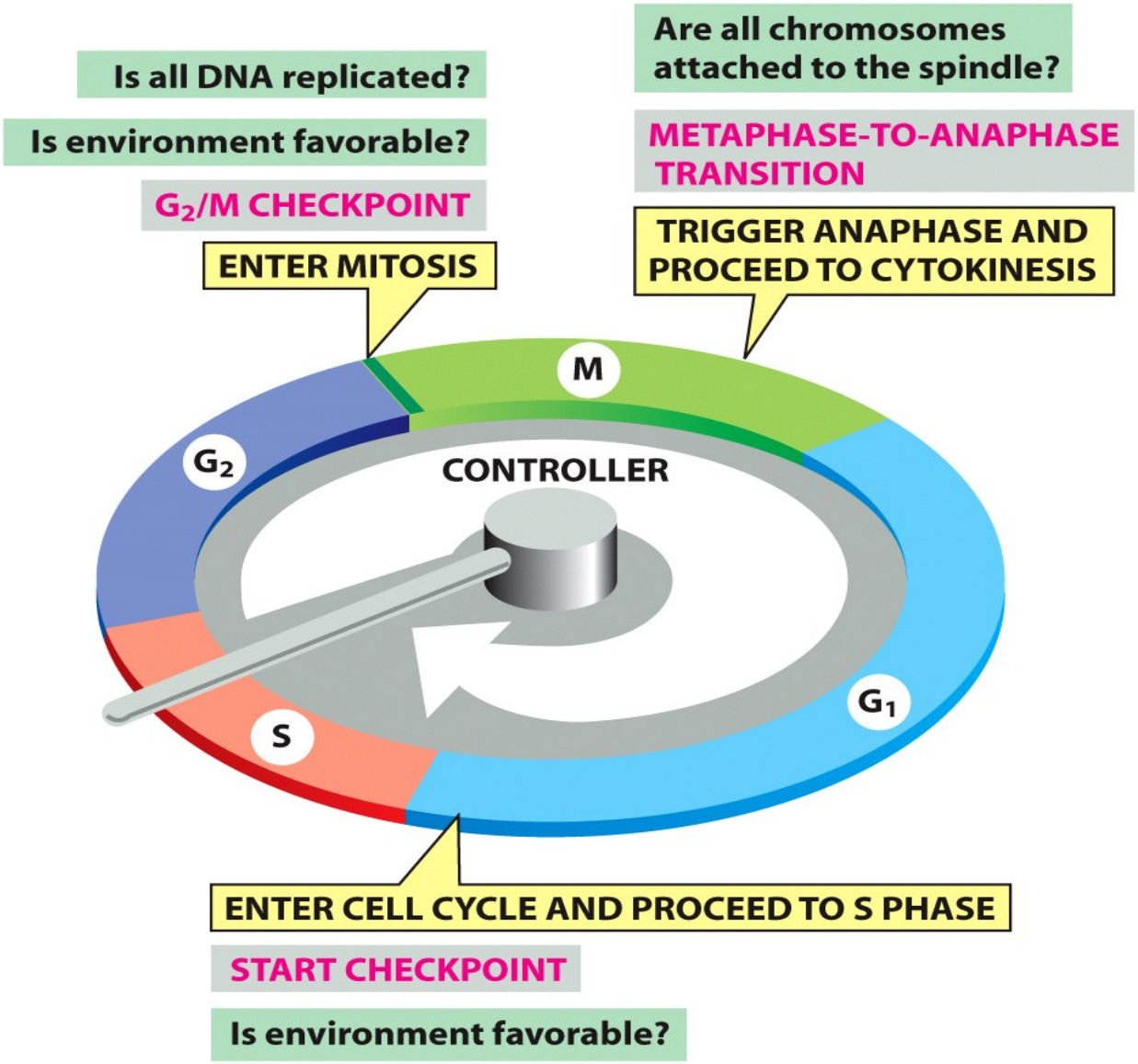
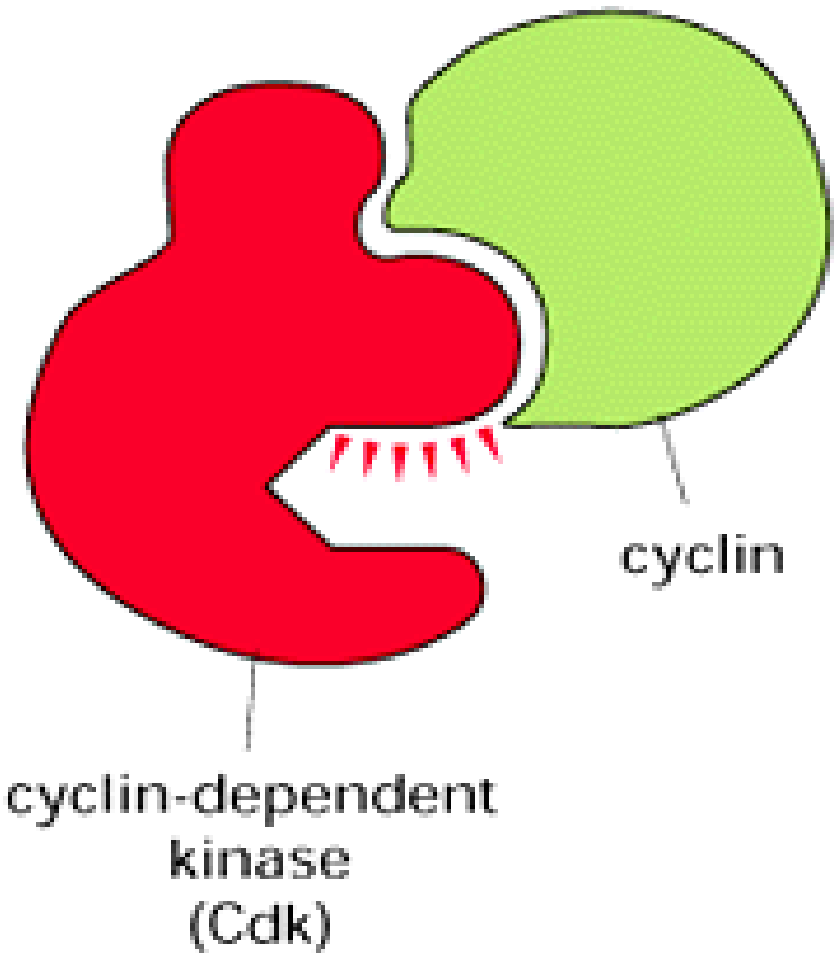


Figure 17-14 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

I due componenti principali del sistema di controllo del ciclo cellulare



Il complesso ciclina/Cdk ha una attività kinasica, in assenza di ciclina, Cdk è inattiva

Progressione delle cicline nel ciclo cellulare

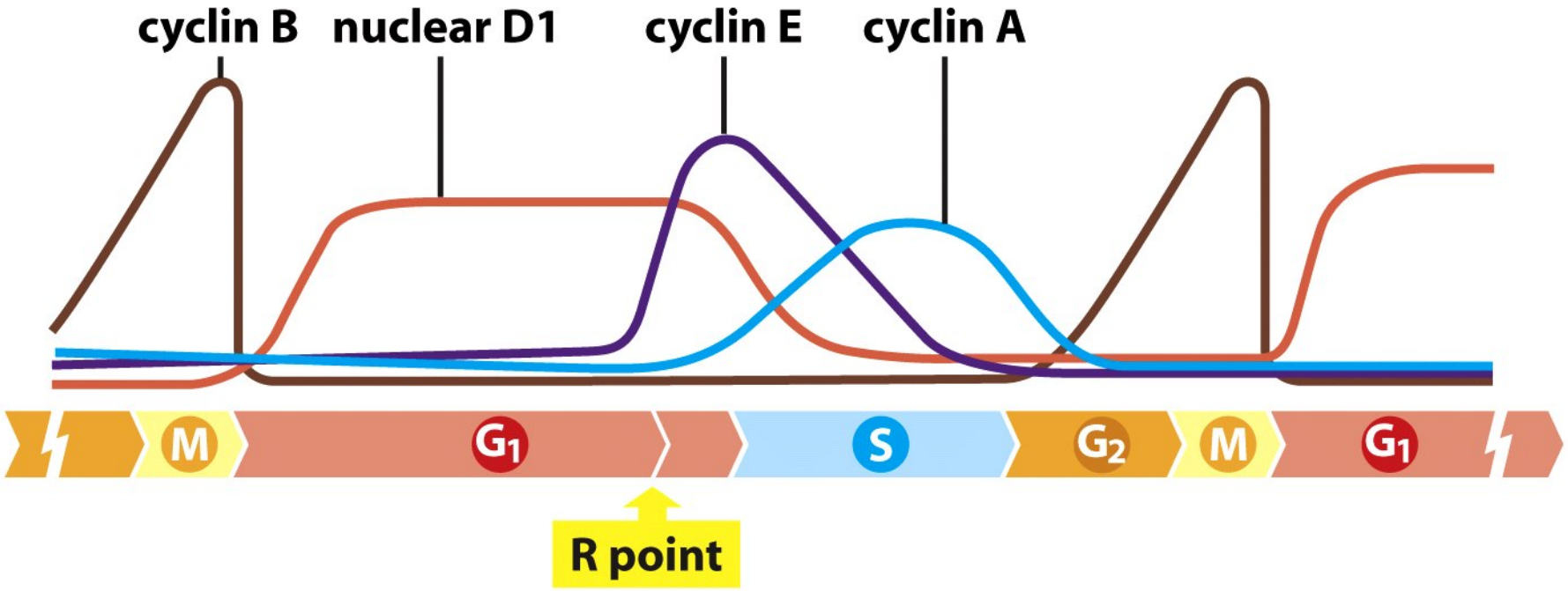


Figure 8.10 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Come i complessi CDK-ciclina promuovono la progressione del ciclo cellulare

Fosforilazione di specifici substrati

- Componenti del ciclo cellulare stesso (Es. proteine di controllo: p27)

- **pRB: substrato critico**

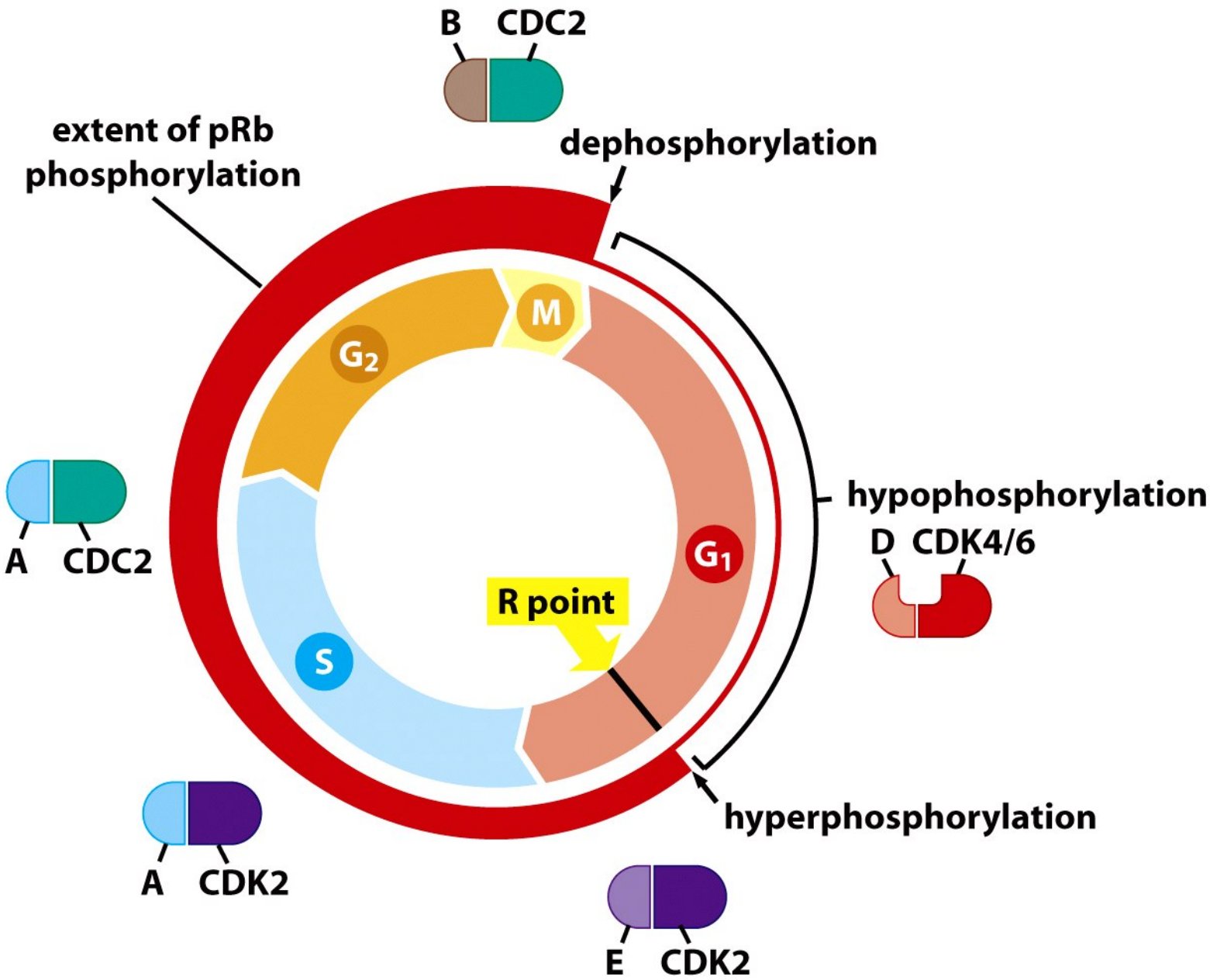
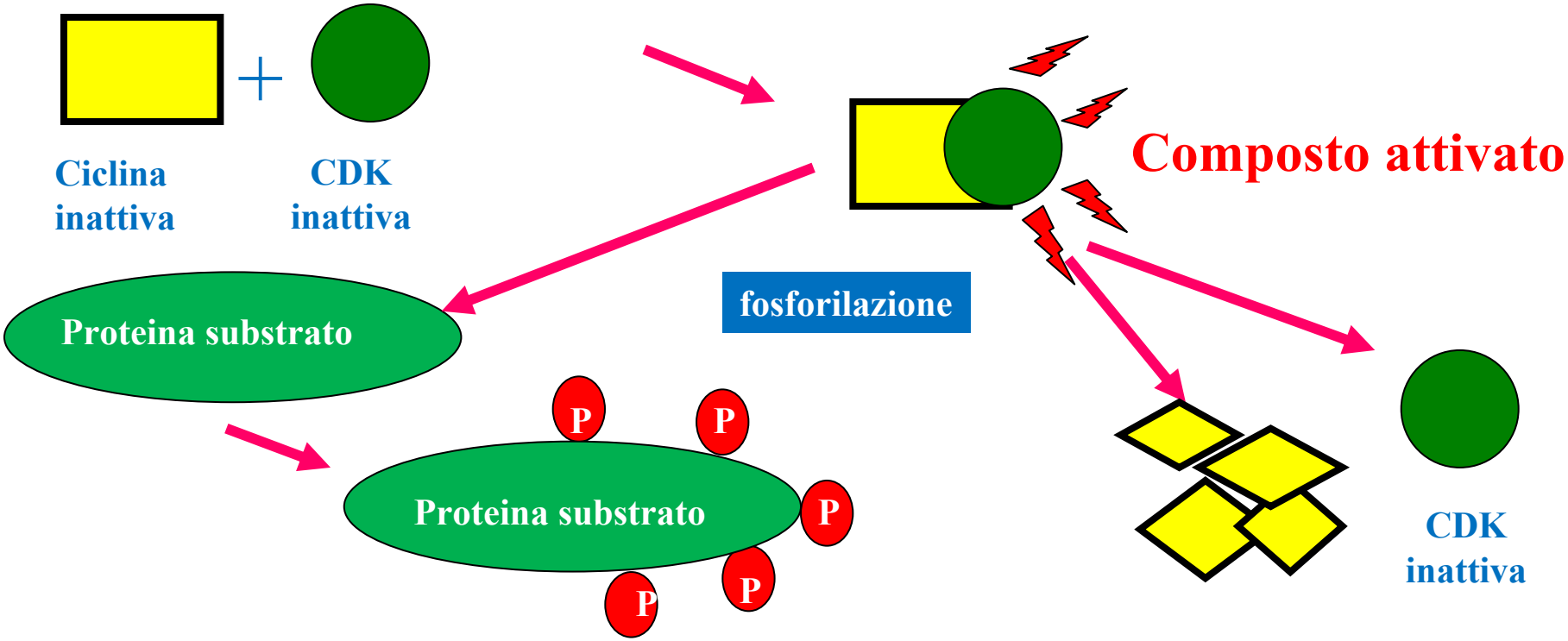


Figure 8.19 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Meccanismo di attivazione delle cicline

CDK = Kinasi Dipendente da Ciclina



Esempi di proteine substrato : lamine nella membrana nucleare, proteine istoniche, proteina Rb…

Ciclina legata dalla ubiquitina e degradata nel proteasoma a livello del citoplama

Inattivazione delle cicline

Famiglie di inibitori

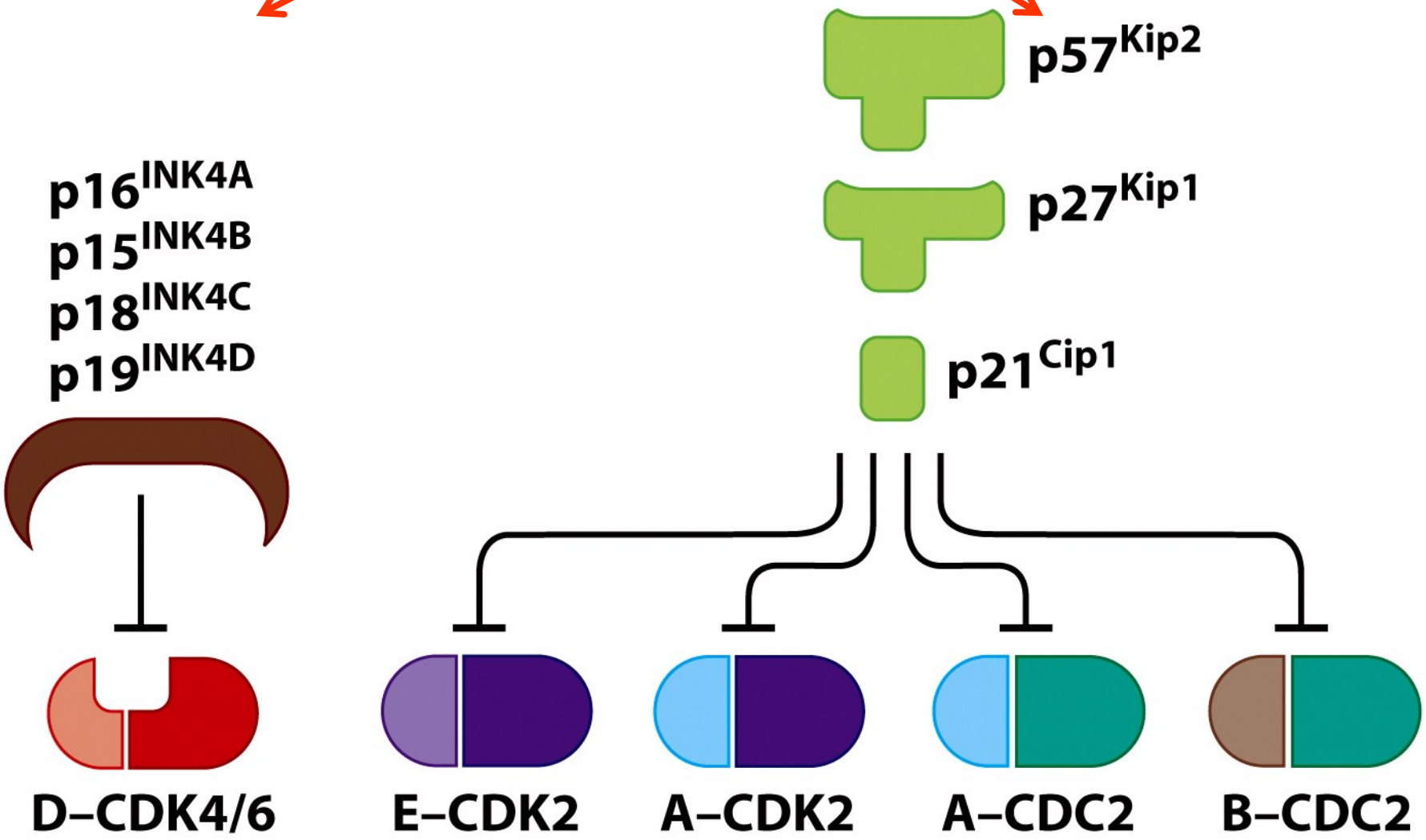


Figure 8.13a *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Controllo della proliferazione cellulare : TGFβ

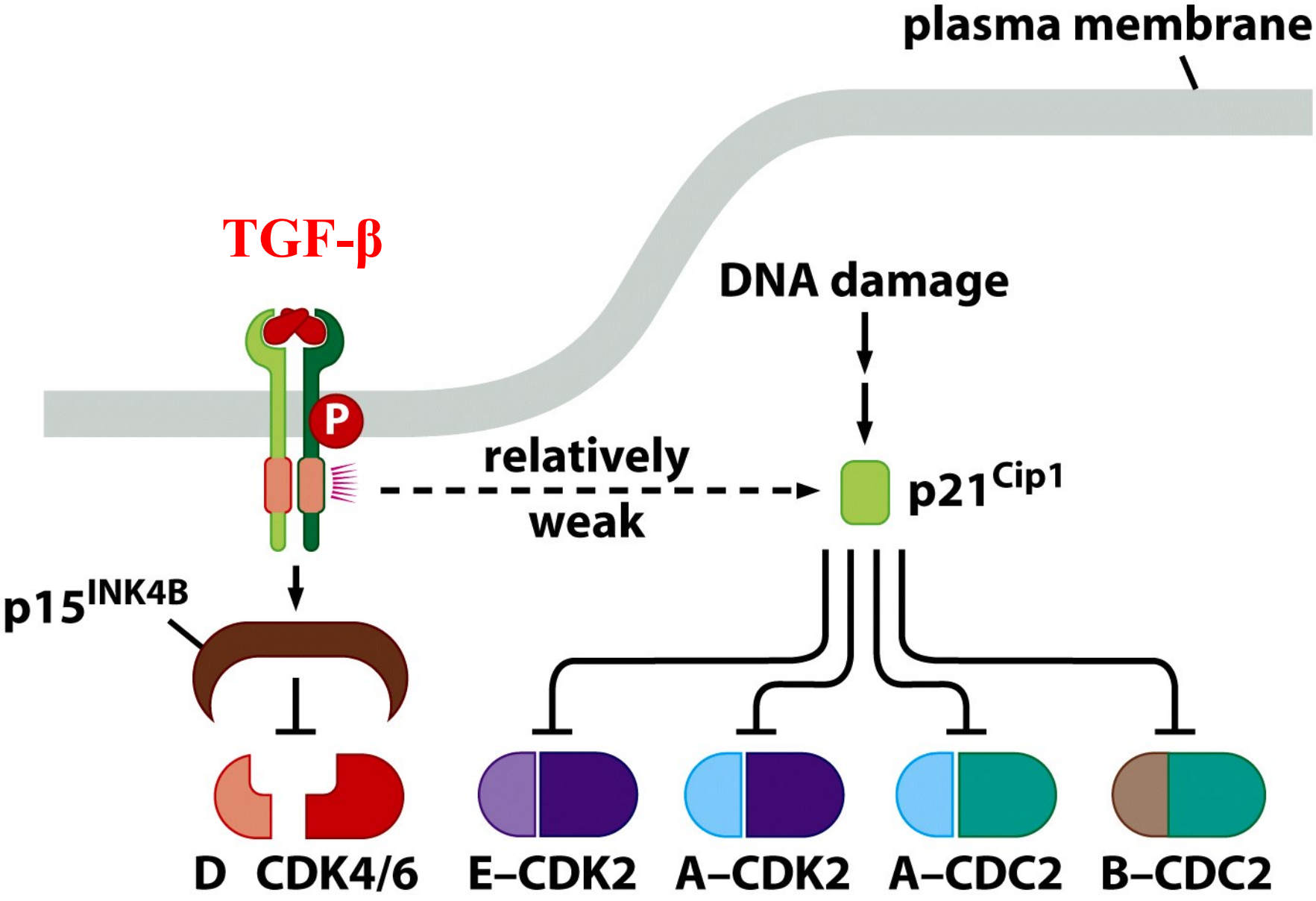


Figure 8.14a *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)