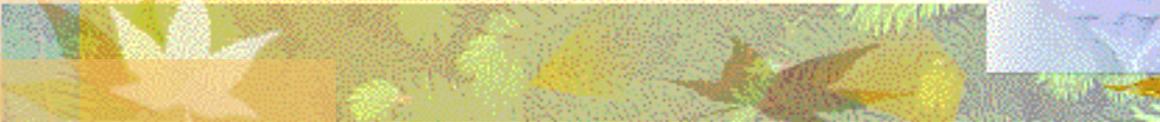




**CORSO INTEGRATO:
"PROBLEMI DI SALUTE III
(ONCOLOGICI)"**

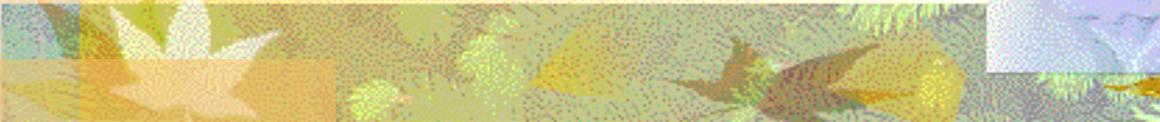
**Lezione n. 2:
Biologia dei tumori**

Franco Testore



Argomenti

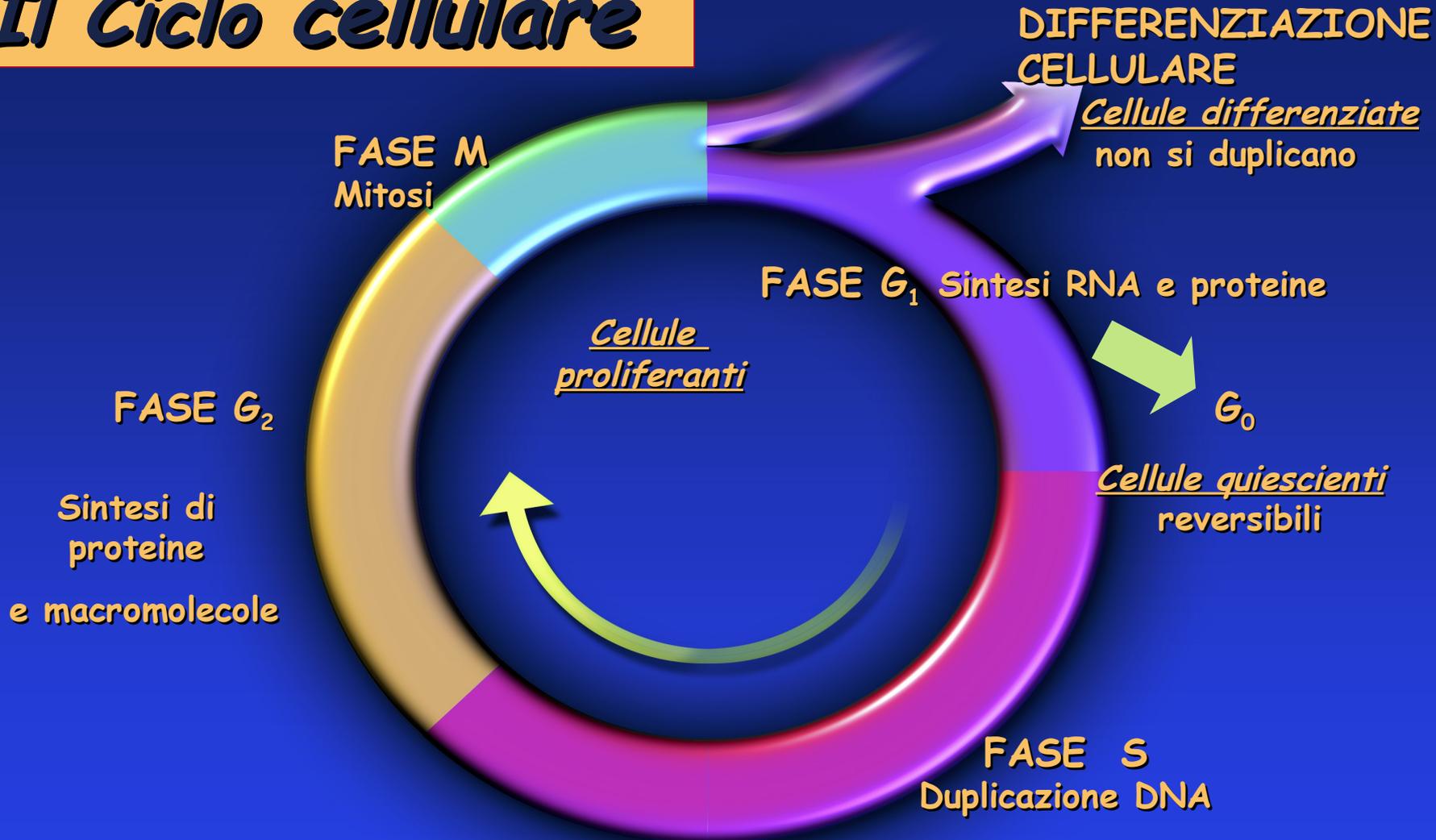
- **Principi di proliferazione cellulare**
 - **Meccanismi di regolazione della crescita e della proliferazione cellulare**
- **Cancerogenesi**
 - **Basi molecolari**
- **Processo di metastatizzazione**
 - **Angiogenesi**
 - **Patogenesi e sequenza del processo**



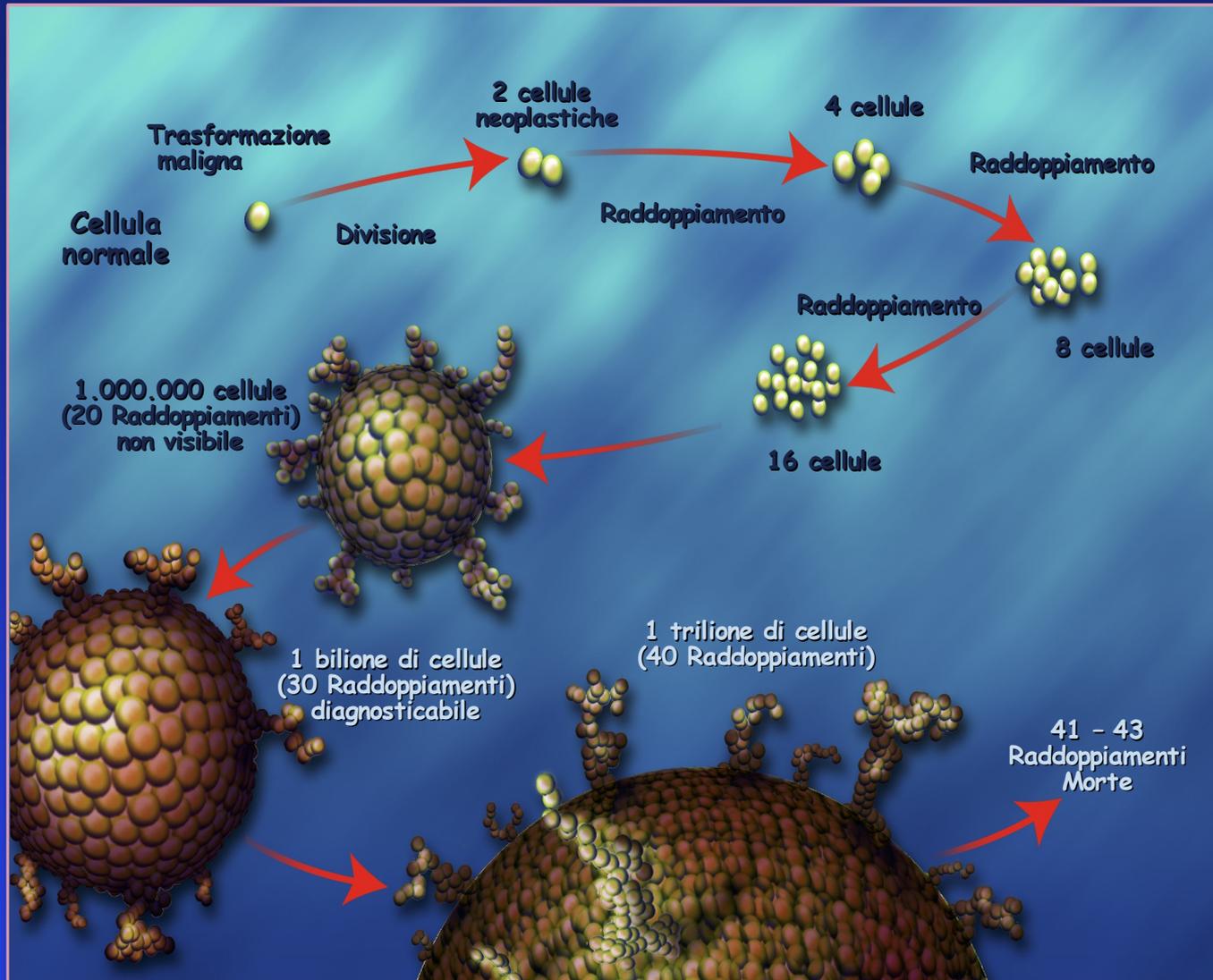
Argomenti

- **Principi di proliferazione cellulare**
 - **Meccanismi di regolazione della crescita e della proliferazione cellulare**
- *Cancerogenesi*
 - *Basi molecolari*
- *Processo di metastatizzazione*
 - *Angiogenesi*
 - *Patogenesi e sequenza del processo*

Il Ciclo cellulare



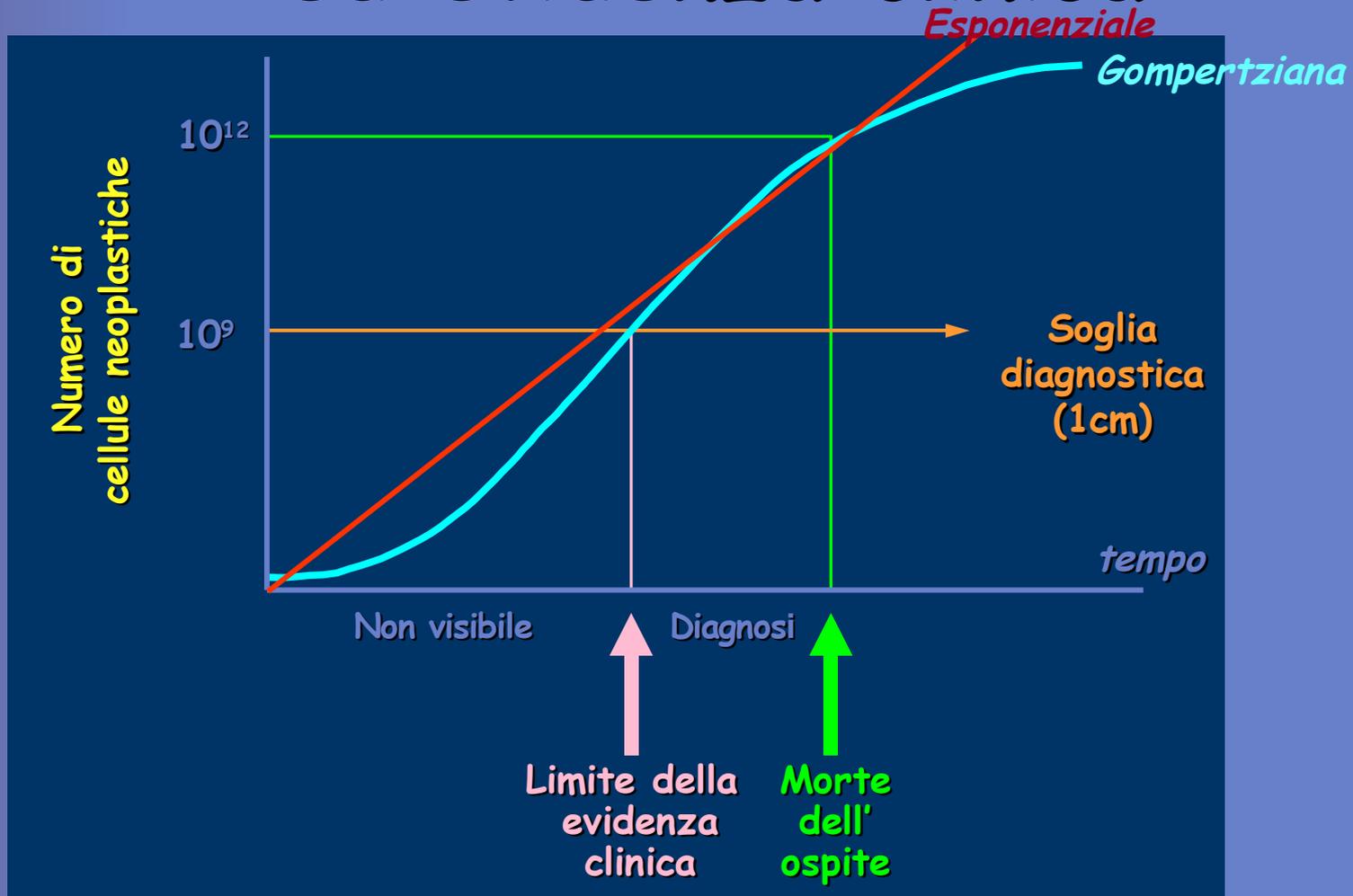
Raddoppiamento cellulare



Cinetica di crescita dei tessuti tumorali

- **Periodi di raddoppiamento:**
 - **Tempo minimo nel quale una popolazione cellulare si moltiplica una volta (+rapido: mucosa duodenale: 1,6 giorni)**
- **Nei tumori le cellule proliferanti sono una parte ridotta**
 - **Altre sono in G_0**
 - **Altre sono morte**
 - **Altre sono differenziate e non si replicano**
- **Crescita esponenziale: proliferazione continua (tumori sperimentali)**
- **Crescita gompertziana: proliferazione con decremento di crescita in funzione del tempo (tumori solidi umani)**

Crescita neoplastica ed evidenza clinica



Quiescienza delle cellule tumorali "cell dormancy"

- Le cellule neoplastiche possono rimanere quiescenti per anni
- Possibili meccanismi:
 - Arresto in G_0
 - La frequenza di morte cellulare bilancia la proliferazione
- L'uscita dallo stato di quiescienza è clinicamente rilevabile
come recidiva o progressione di
malattia

Meccanismi di regolazione

MICROAMBIENTE

SUPERFICIE
CELLULARE

CITOPLASMA

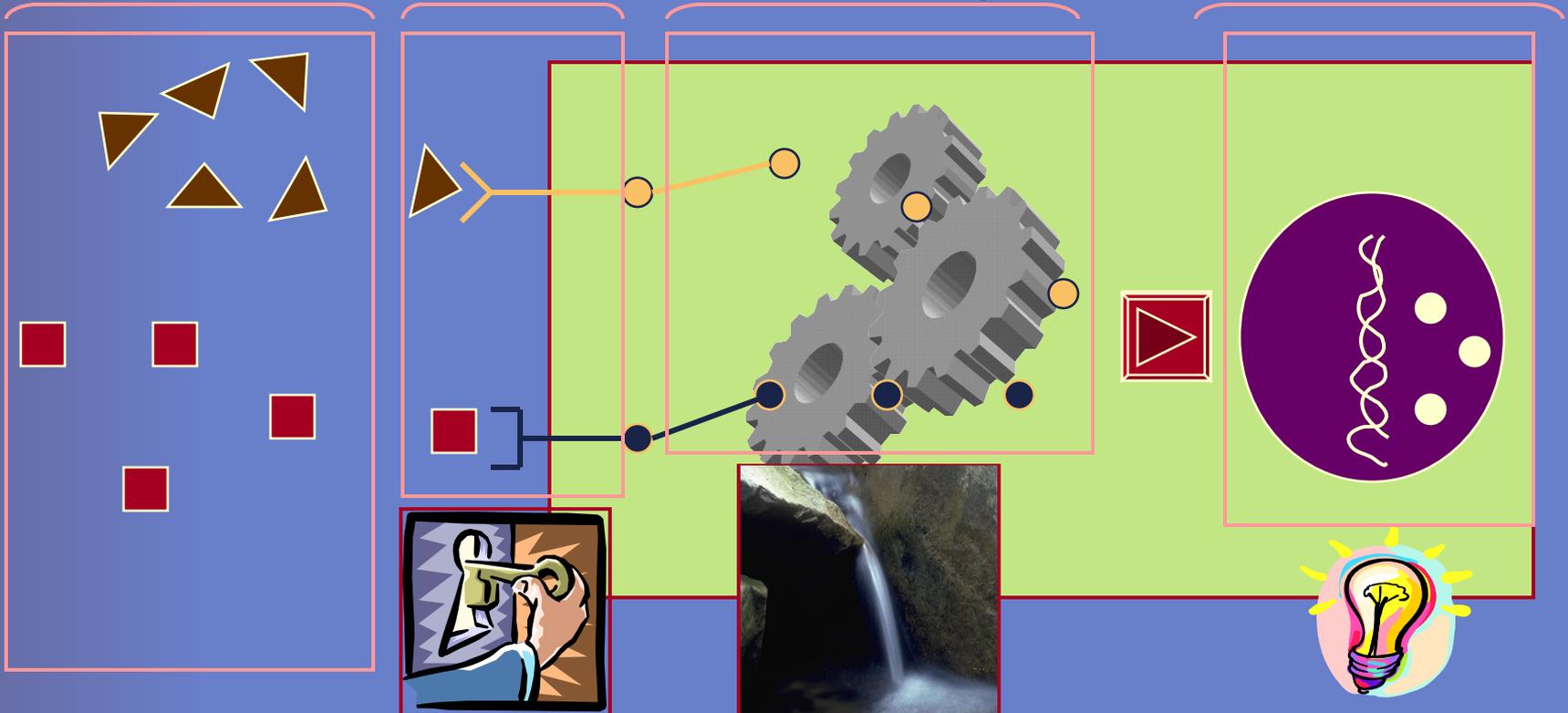
NUCLEO (DNA)

Fattori di crescita

Recettori

Trasduttori di segnale

Fattori trascrizionali



Definizioni

- **Fattori di crescita (GFs)**

Gruppo di polipeptidi in grado di modulare la funzione cellulare e di esercitare una azione regolatrice, specifica, nella crescita delle cellule bersaglio

- **Recettori**

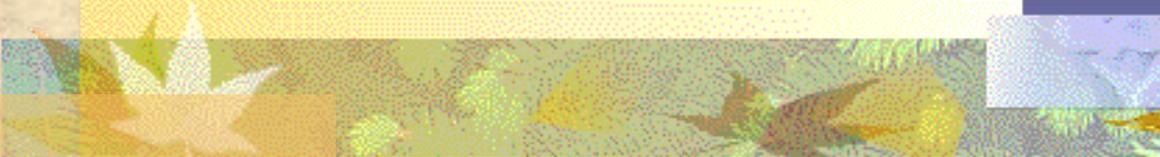
Molecole glicoproteiche della membrana cellulare in grado di agire come "trasformatori-transduttori" dell'informazione dall'ambiente esterno all'interno della cellula

Possiedono tirosino-chinasi con attività di fosforilazione

Sono specifici per un tipo di informazione (> del GF)

- **Secondi messaggeri**

Proteine citoplasmatiche attivate dal recettore attivato, che trasmettono il segnale al nucleo



Argomenti

- Principi di proliferazione cellulare
 - Meccanismi di regolazione della crescita e della proliferazione cellulare
- **Cancerogenesi**
 - **Basi molecolari**
- Processo di metastatizzazione
 - Angiogenesi
 - Patogenesi e sequenza del processo



Trasformazione neoplastica

Esemplificazione delle basi genetiche
della trasformazione neoplastica

Protooncogene

Trasformazione neoplastica



Trasformazione neoplastica

Esemplificazione delle basi genetiche
della trasformazione neoplastica

Protooncogene

**Oncogene
attivato**

- + *Mutazioni*
- + *Traslocazioni*
- + *Amplificazioni*

Trasformazione neoplastica



- + Mutazioni
- + Traslocazioni
- + Amplificazioni

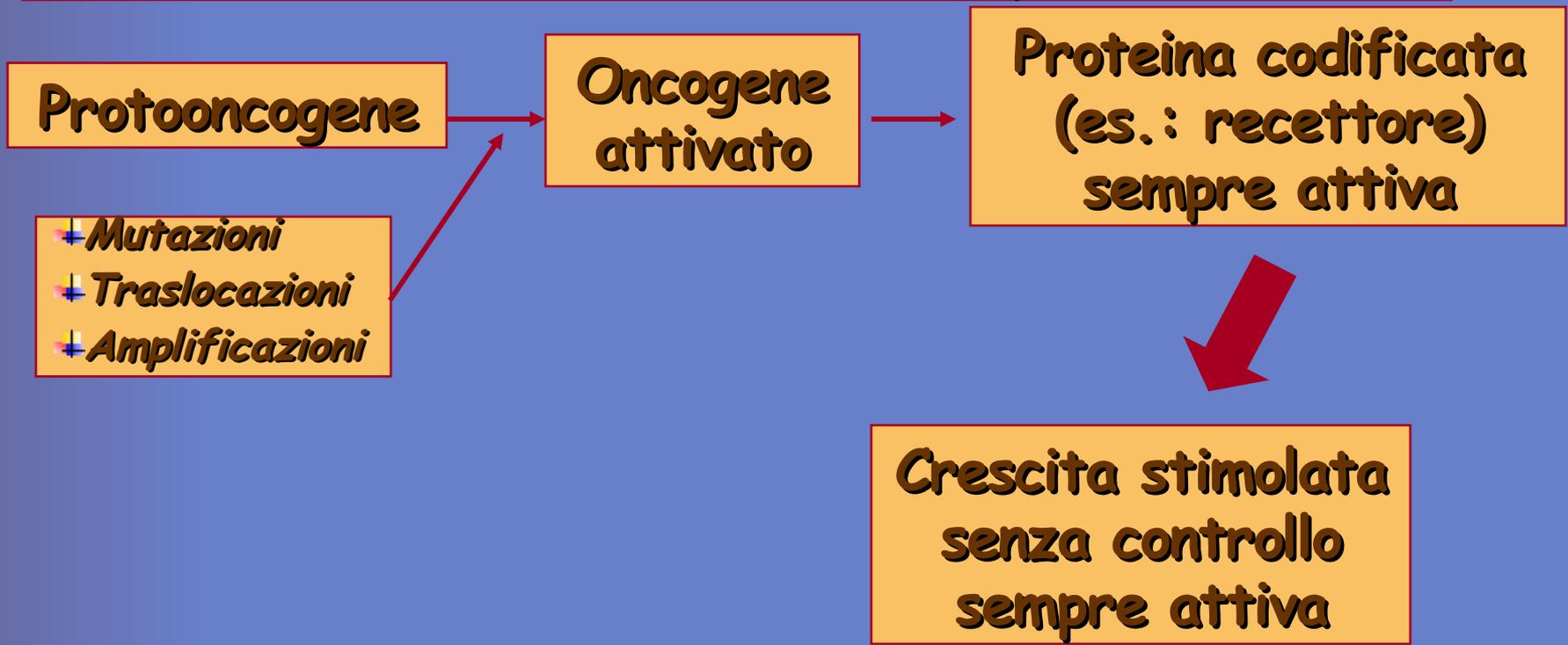


Oncogene
attivato



Trasformazione neoplastica

Esemplificazione delle basi genetiche della trasformazione neoplastica



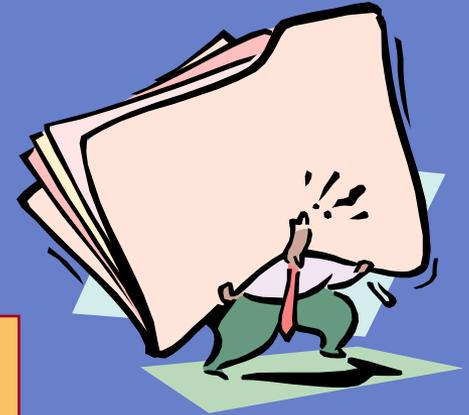
Trasformazione neoplastica



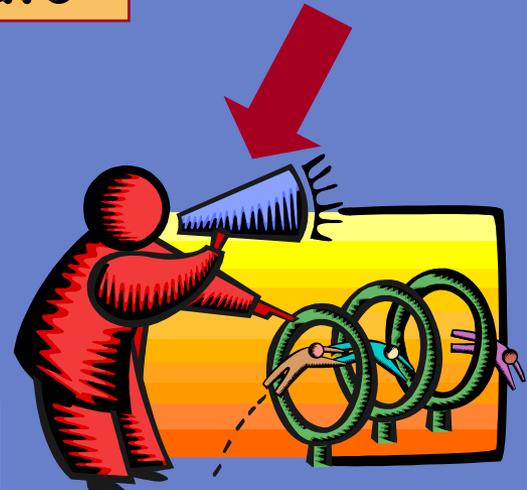
- + Mutazioni
- + Traslocazioni
- + Amplificazioni



Oncogene
attivato

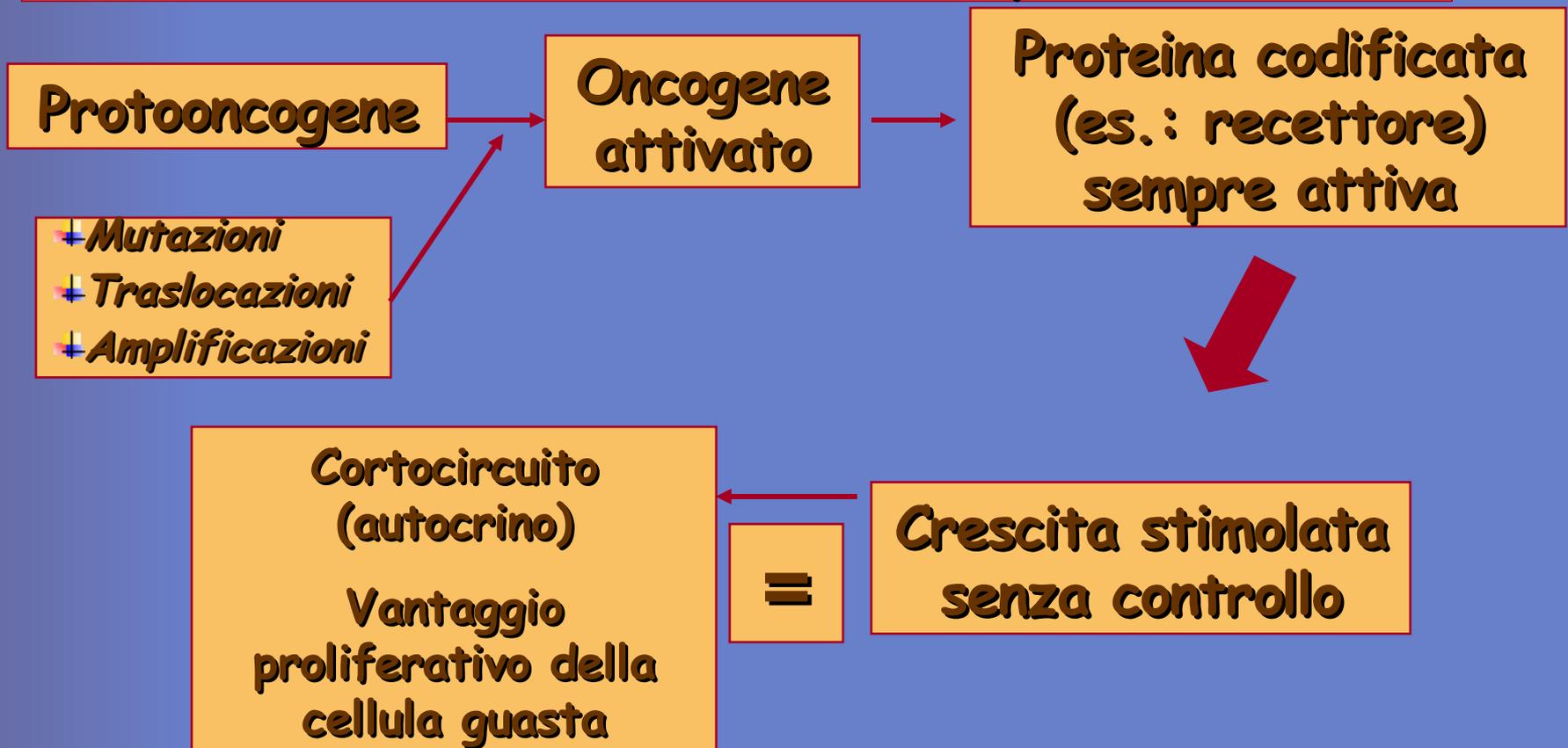


Proteina codificata
sempre attiva



Trasformazione neoplastica

Esemplificazione delle basi genetiche della trasformazione neoplastica



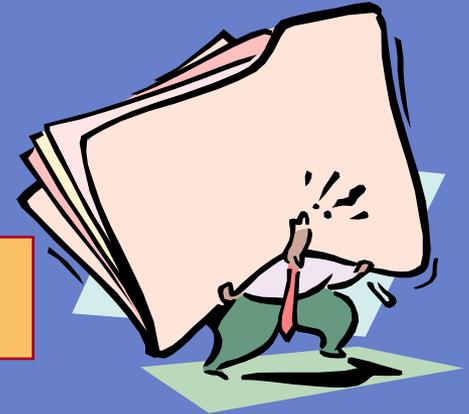
Trasformazione neoplastica



- + Mutazioni
- + Traslocazioni
- + Amplificazioni



Oncogene attivato



Crescita senza controllo

=



Proteina codificata sempre attiva

Definizioni

- **Protooncogeni**

- Geni che codificano proteine coinvolte nel controllo della crescita cellulare:
 - Fattori di crescita
 - Recettori per fattori di crescita
 - Trasduttori del segnale a livello citoplasmatico
 - Proteine nucleari coinvolte nella trascrizione del DNA
 - Proteine coinvolte nell'apoptosi

- **Oncogeni**

- Versione attivata (alterata) del protooncogene

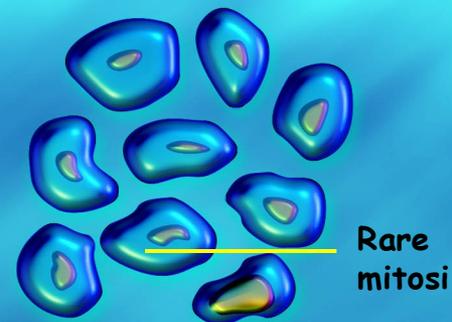
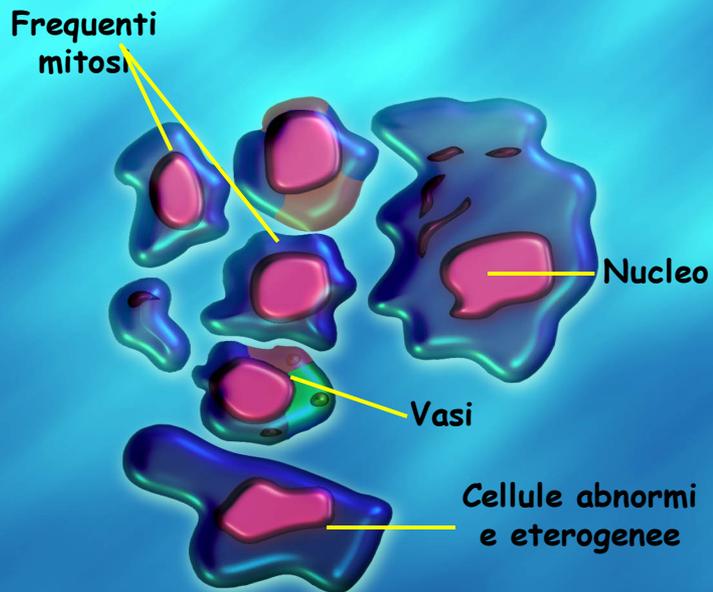
- **Geni oncosoppressori**

- Geni che codificano proteine la cui funzione normale è di inibire la crescita cellulare

Caratteristiche delle cellule neoplastiche diverse da quelle delle cellule normali

CELLULE TUMORALI

CELLULE NORMALI



- Perdita dell'inibizione da contatto
- secrezione fattori di crescita (GFs)
- espressione oncogeni e geni onco-soppressori
- Neovascolarizzazione

- Espressione oncogeni è rara
- Intermittente e coordinata secrezione di GFs
- Presenza di geni onco-soppressori

Definizioni

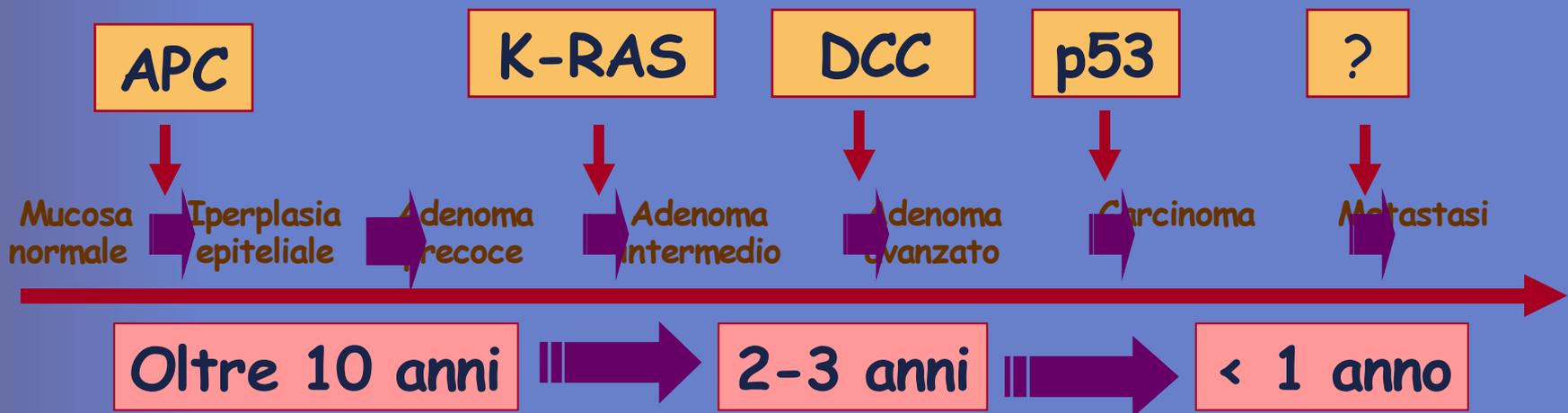
● Cancerogenesi

- iniziazione: evento primario della trasformazione tumorale in cui avvengono alterazioni irreversibili del patrimonio genetico (agenti carcinogeni: ambientali, virali)
- promozione: alterazione, reversibile, della regolazione della proliferazione (agente co-carcinogeni: ormoni)
- progressione: assunzione della capacità invasiva e di metastatizzazione

● Cancerogenesi multifasica ("multistep carcinogenesis")

- Lo sviluppo di una neoplasia necessita di molte alterazioni genetiche

Modello di tumorigenesi per carcinoma del colon



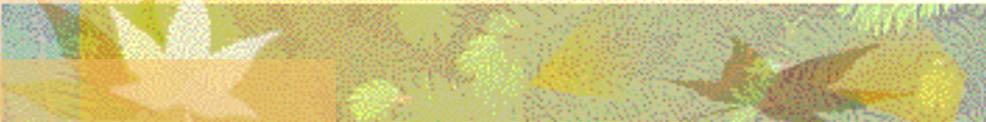
Geni (e proteine codificate) alterati:

APC: "adenomatous polyposis coli" (oncosoppressore)

K-RAS: trasduttore di segnale (oncogene)

DCC: "deleted in colon cancer" (codifica x ?)

P53: fattore trascrizionale (oncosoppressore)



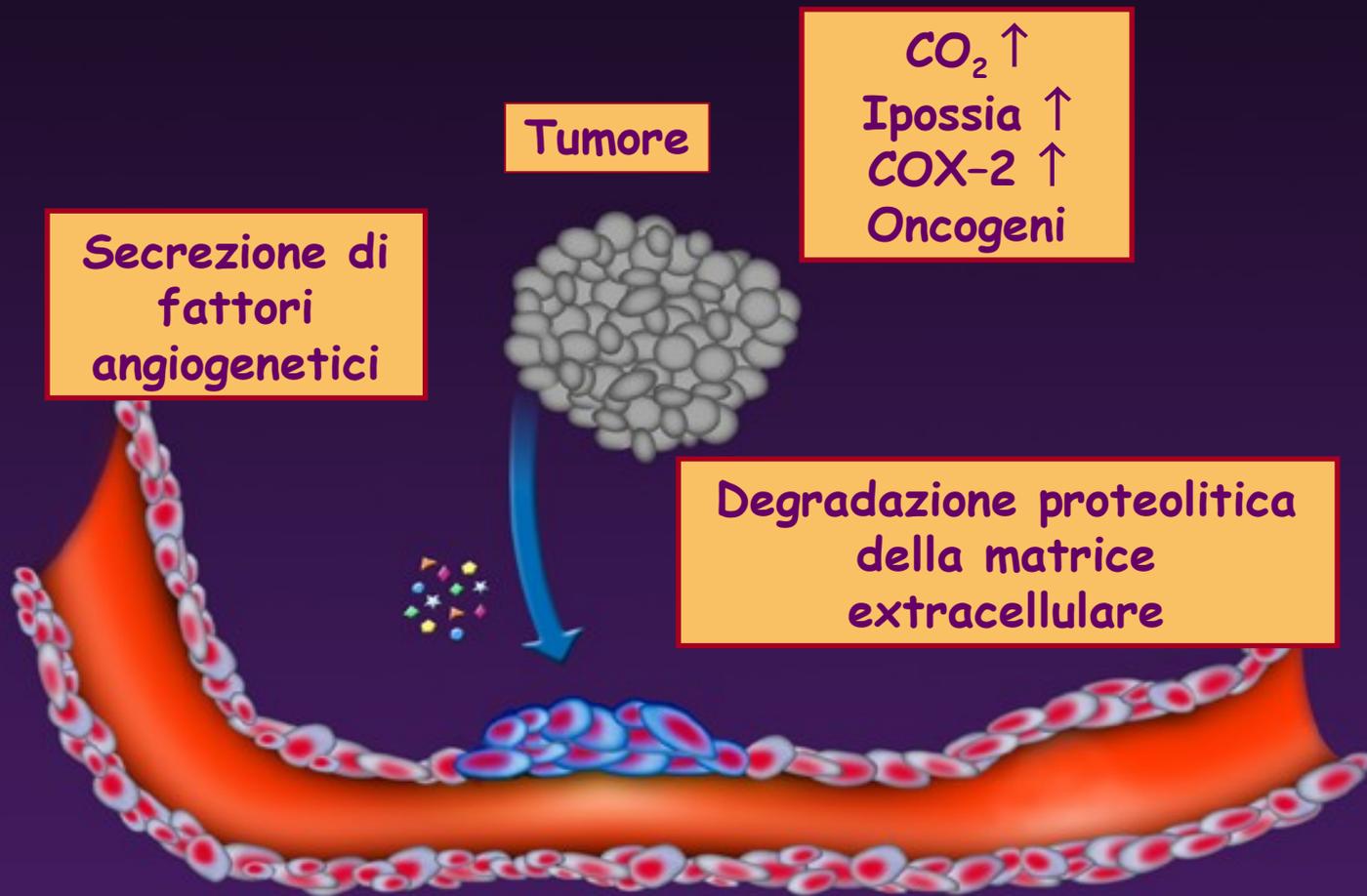
Argomenti

- Principi di proliferazione cellulare
 - Meccanismi di regolazione della crescita e della proliferazione cellulare
- Cancerogenesi
 - Basi molecolari
- **Processo di metastatizzazione**
 - **Angiogenesi**
 - **Patogenesi e sequenza del processo**

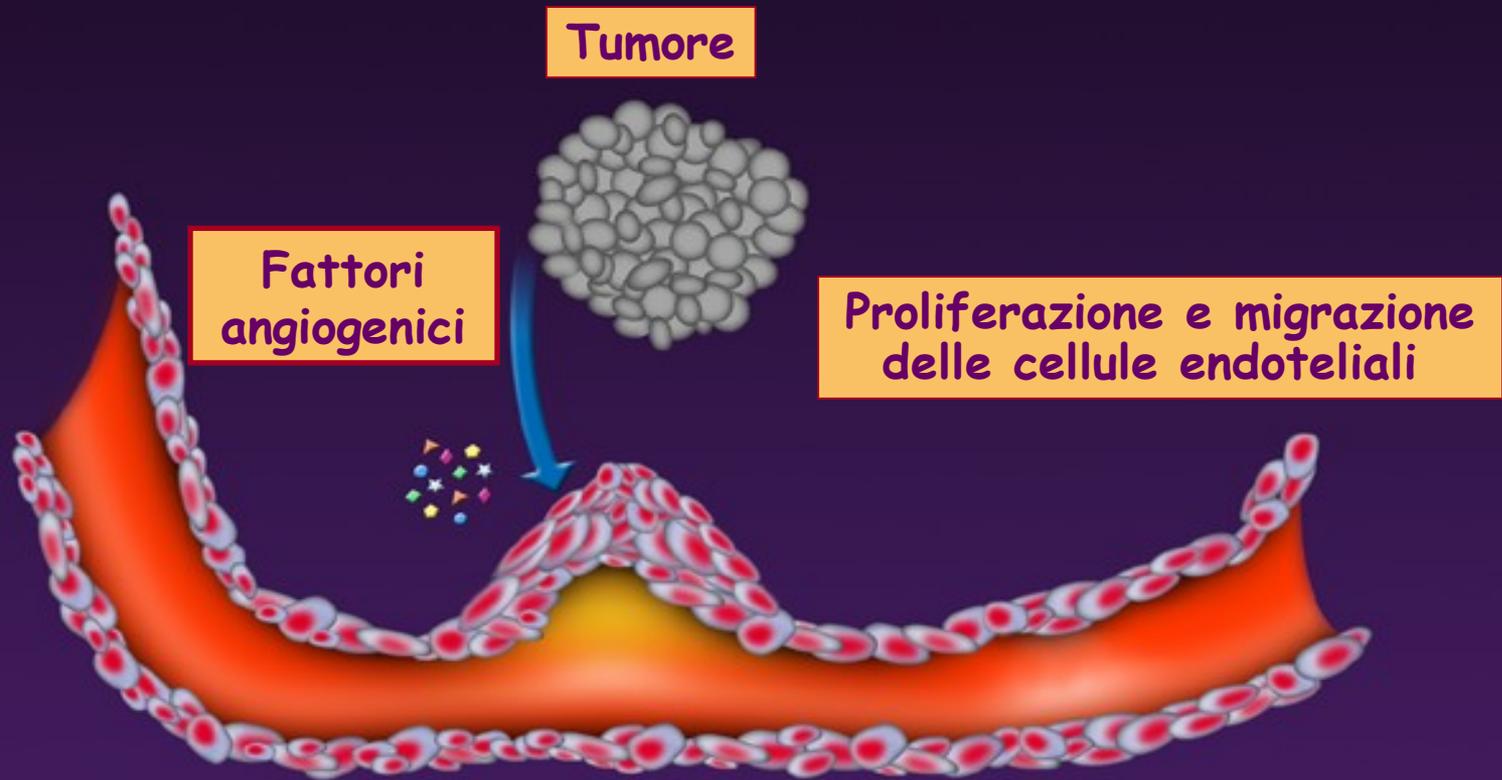
Angiogenesi

- ✦ **Strutturazione di un network capillare dal tessuto contiguo dell'ospite**
- ✦ **Il processo origina dalle cellule endoteliali del microcircolo**
- ✦ **Mediato da numerose molecole rilasciate delle cellule tumorali e dell'ospite:**
 - ✦ **fibroblastic growth factor (FGF)**
 - ✦ **vascular endothelial growth factor (VEGF)**
 - ✦ **vascular permeability factor (VPF),**
 - ✦ **angiogenina**
 - ✦ **epidermal growth factor (EGF)**

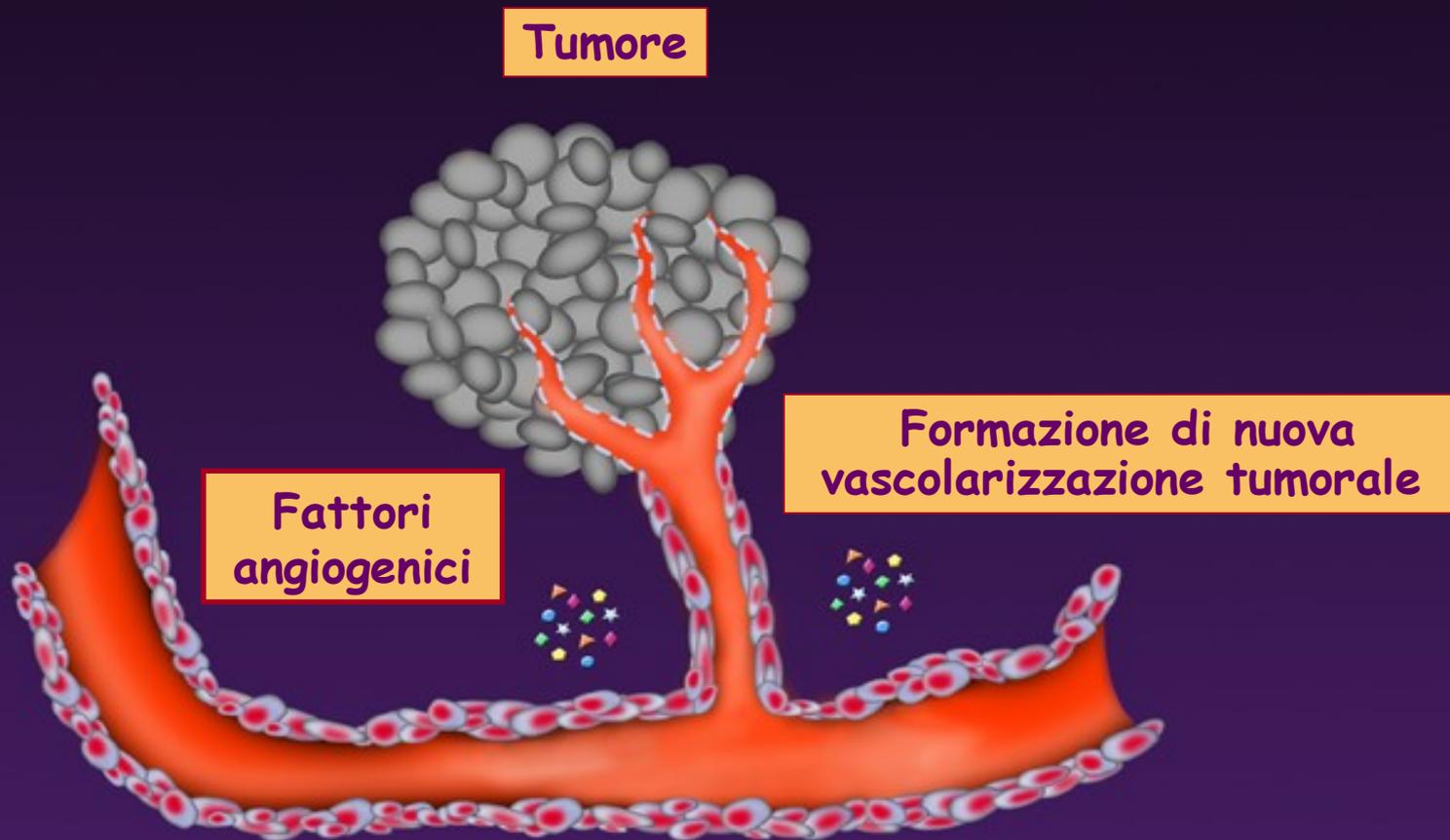
Angiogenesi



Angiogenesi

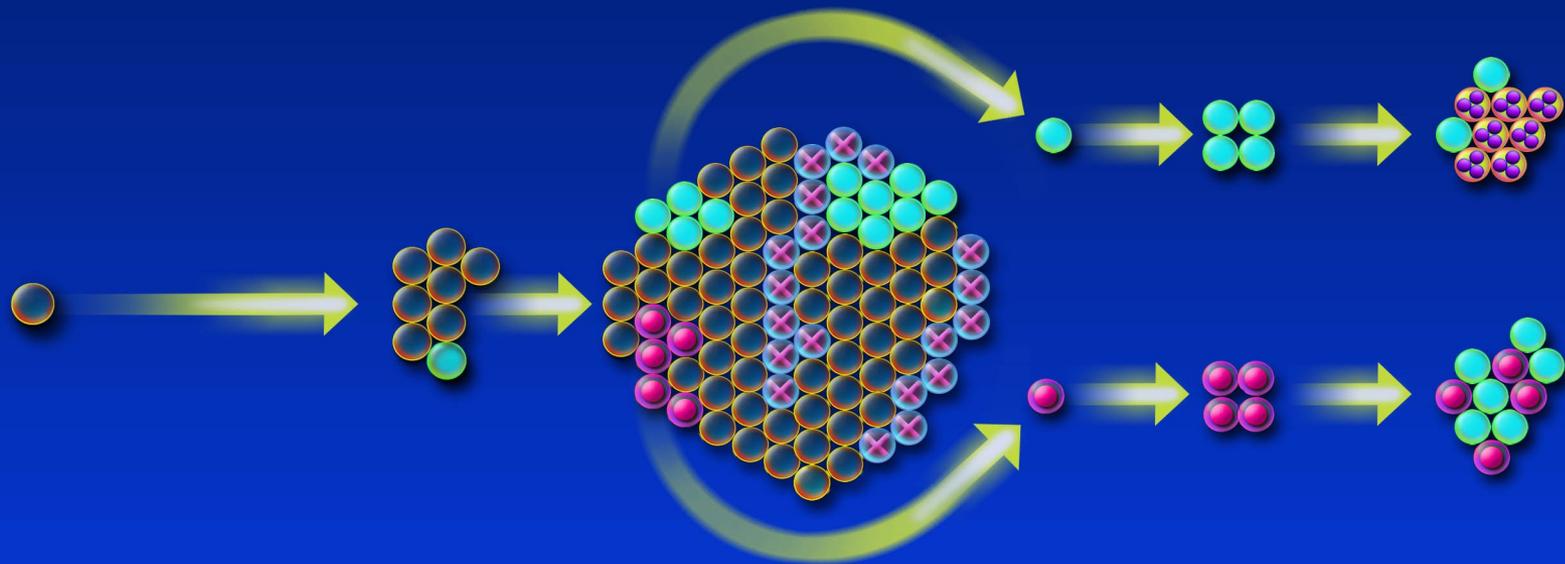


Angiogenesi



Processo di metastatizzazione

Eterogeneità cellulare tumorale



Neoplasia primitiva

Metastasi

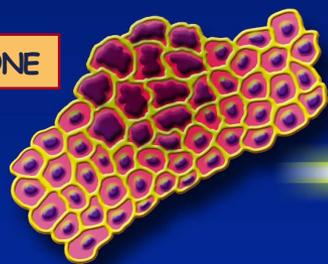
TRASFORMAZIONE

PROGRESSIONE

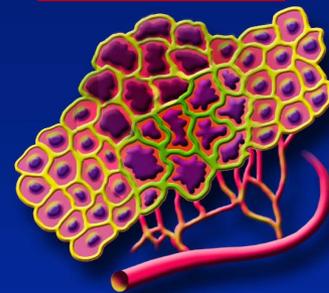
METASTASI

Patogenesi

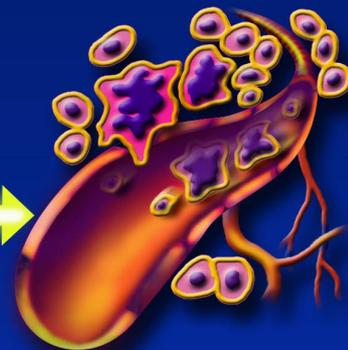
TRASFORMAZIONE



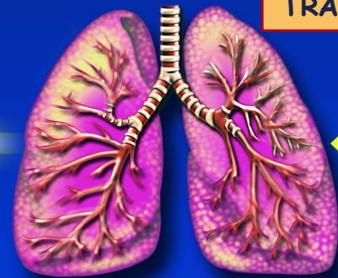
ANGIOGENESI



MOTILITA' & INVASIONE



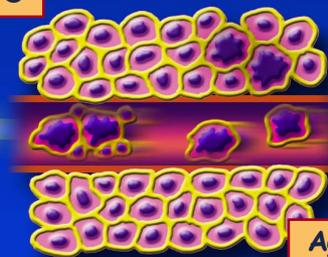
ARRESTO NEL LETTO CAPILLARE



ADERENZA



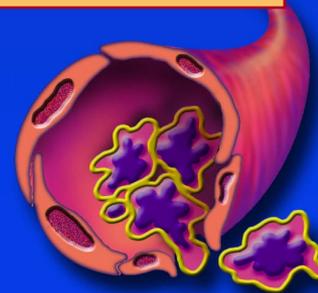
TRASPORTO



EMBOLI

Aggregati multicellulari con linfociti e piastrine

PASSAGGIO EXTRAVASALE NEI PARENCHIMI



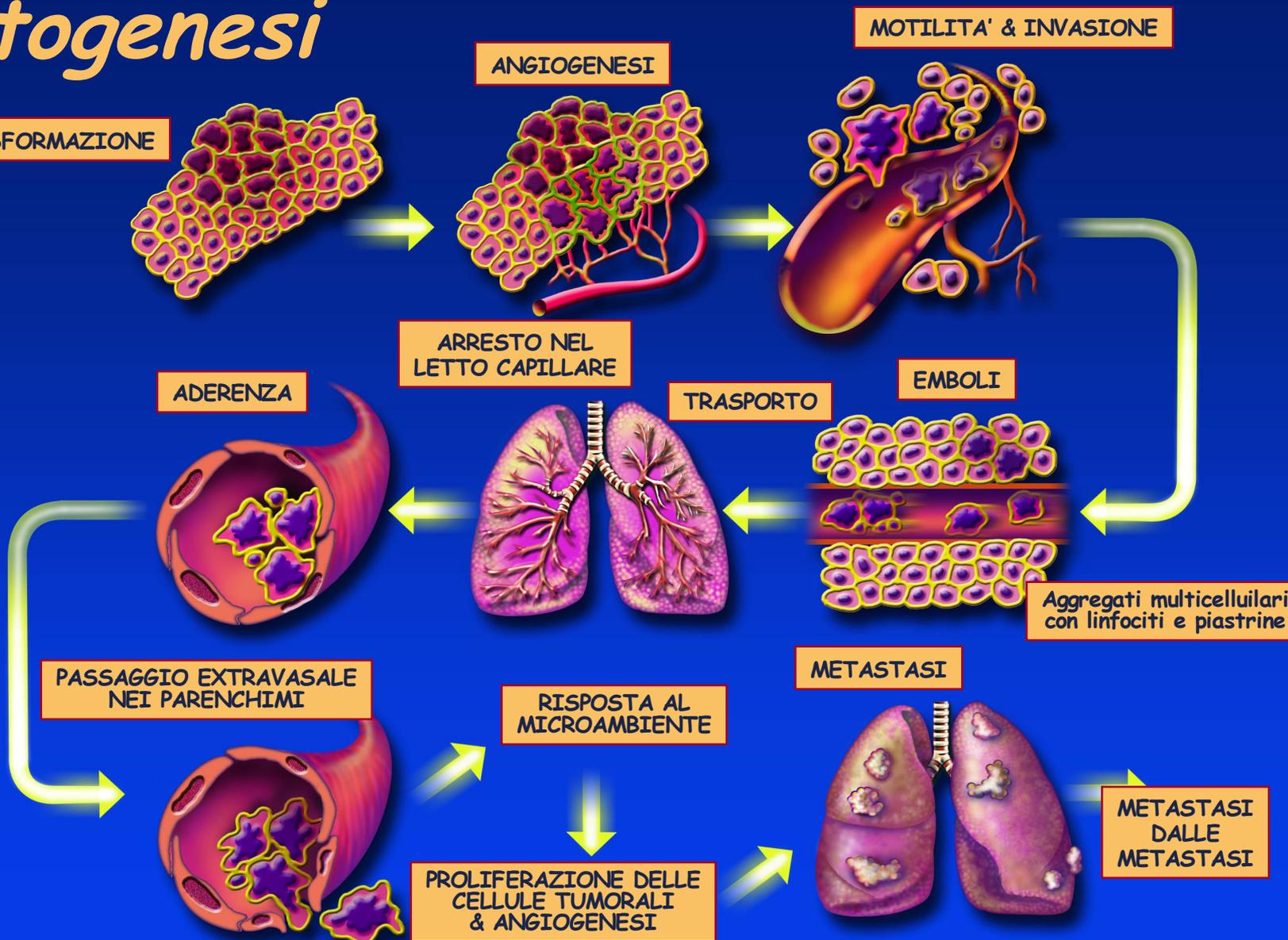
RISPOSTA AL MICROAMBIENTE

PROLIFERAZIONE DELLE CELLULE TUMORALI & ANGIOGENESI

METASTASI



METASTASI DALLE METASTASI





Fattori dell'ospite che influenzano il processo di metastatizzazione

Fattori anatomici

**Microambiente
dell'organo**

Fattori angiogenici

Risposta immunitaria



**Ma la storia
non finisce
qui...**