

Genetica dei tumori

Si verificano in tutte le classi di vertebrati ed invertebrati

Sarcomi e carcinomi sono stati riscontrati in alcune mummie egiziane e vengono descritti nei papiri.

I Greci erano a conoscenza delle principali caratteristiche dei tumori e adottavano procedure curative chirurgiche radicali non troppo diverse delle attuali.

L'analogia tra tumore e granchio (cancro) è attribuibile a Galeno, che assimilava le zampe dell'animale ai vasi che irrorano il tumore.

-Tumore e neoplasia sono termini che di solito vengono usati in modo intercambiabile, per definire le forme sia benigne che maligne

Il termine tumore "TUMEFUZIONE" prende in considerazione l'aspetto macroscopico. Di solito il tumore si presenta come una massa rilevata sul sito anatomico di origine.

Il termine Neoplasia "Neoformazione" è sinonimo della precedente ma prende in considerazione più che l'aspetto esteriore della massa il contenuto della stessa "cellule non preesistenti cellule neoformate".

Cancro è un termine generico riservato alle forme maligne.

Cellule tumorali metastatiche sono invasive e possono diffondere.

Oncogenesi = processo di inizio dei tumori (cancro) in un organismo (*onkos = massa; genesis = generazione*)

Tumore = tessuto composto di cellule che deviano dal normale programma di divisione cellulare e differenziamento.

Tumore benigno = le cellule tumorali rimangono insieme in una massa singola e non invadono i tessuti circostanti - localizzati nel tessuto appropriato - compreso dentro una capsula fibrosa - facile da espianare chirurgicamente.

Tumore maligno = le cellule tumorali esprimono quantità di proteine del tessuto di origine, in un primo tempo sono incapsulate, poi alcune cellule acquistano la proprietà di riprodursi più rapidamente del normale e diffondere.

Metastasi = diffusione delle cellule tumorali maligne in tutto il corpo (generalmente attraverso il sistema circolatorio e linfatico)

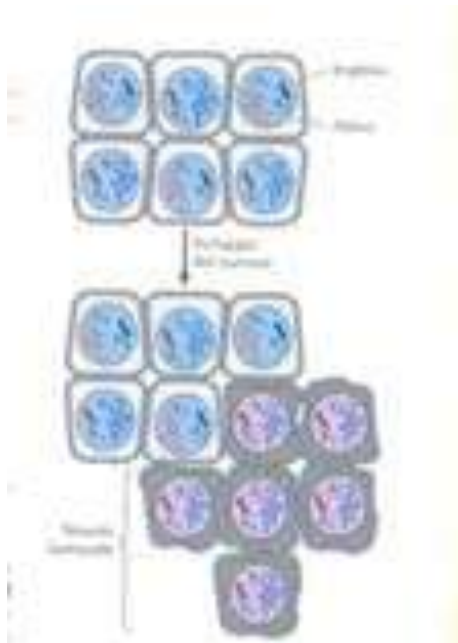
I tumori sono malattie genetiche non ereditarie

Solo alcuni tumori sono ereditari, in genere colpiscono in età infantile.
Un esempio è il retinoblastoma

BOVERI (1914): teoria cromosomica dell'origine del cancro

Le cellule tumorali sono cromosomicamente riarrangiate.

Ciascun tumore deriva da una sola cellula: **origine clonale**



Le cellule del tumore presentano tutte le stesse alterazioni, come dimostrato nel caso della leucemia mieloide cronica con traslocazione 9-22

I tumori rappresentano l'insieme di una popolazione di cellule somatiche dell'organismo avente quasi sempre un' origine monoclonale (costituita dalla progenie di una sola cellula che ha subito una serie di peculiari modificazioni genetiche) che presenta alterazioni proliferative e differenziative

1. PERDITA DEL CONTROLLO PROLIFERATIVO

(insensibilità ai meccanismi che regolano la sua attività)

2. PERDITA DEL CONTROLLO DEL POTENZIALE REPLICATIVO CELLULARE

(la cellula diventa immortale)

3. PERDITA DELLA CORRETTA INFORMAZIONE POSIZIONALE

(conseguenze sul differenziamento e proliferazione)

4. PERDITA DEL CONTROLLO DELLA DISTRIBUZIONE TERRITORIALE

(superamento dei limiti territoriali della popolazione di origine)

Tradizionalmente il cancro veniva considerato il risultato di una crescita cellulare incontrollata con una velocità di proliferazione maggiore rispetto a quella delle cellule normali.

• In realtà la velocità di proliferazione della cellula tumorale non è aumentata, anzi può essere diminuita, ma la massa tumorale aumenta in quanto è aumentato il numero di cellule in proliferazione (frazione di crescita), cioè molte più cellule vengono generate rispetto a quelle che muoiono in un dato tempo.

• La trasformazione di una cellula da normale a cancerogena è dovuta all'alterazione dei normali meccanismi di regolazione del ciclo cellulare, cioè di quella batteria di geni coinvolti nella crescita e nel differenziamento della cellula. (proto-oncogeni e geni oncosoppressori)

Tradizionalmente il cancro veniva considerato il risultato di una crescita cellulare incontrollata con una velocità di proliferazione maggiore rispetto a quella delle cellule normali.

- ***In realtà la velocità di proliferazione della cellula tumorale non è aumentata, anzi può essere diminuita, ma la massa tumorale aumenta in quanto è aumentato il numero di cellule in proliferazione (frazione di crescita), cioè molte più cellule vengono generate rispetto a quelle che muoiono in un dato tempo.***

- ***La trasformazione di una cellula da normale a cancerogena è dovuta all'alterazione dei normali meccanismi di regolazione del ciclo cellulare, cioè di quella batteria di geni coinvolti nella crescita e nel differenziamento della cellula. (proto-oncogeni e geni oncosoppressori)***

La crescita del tumore richiede la formazione di nuovi vasi sanguigni

In assenza di supporto sanguigno per la fornitura di nutrimento un tumore può crescere al massimo di 106 cellule (ca 2mm).

A questo punto la divisione cellulare all'esterno del tumore è bilanciata dalla morte delle cellule al suo interno prive di nutrimento

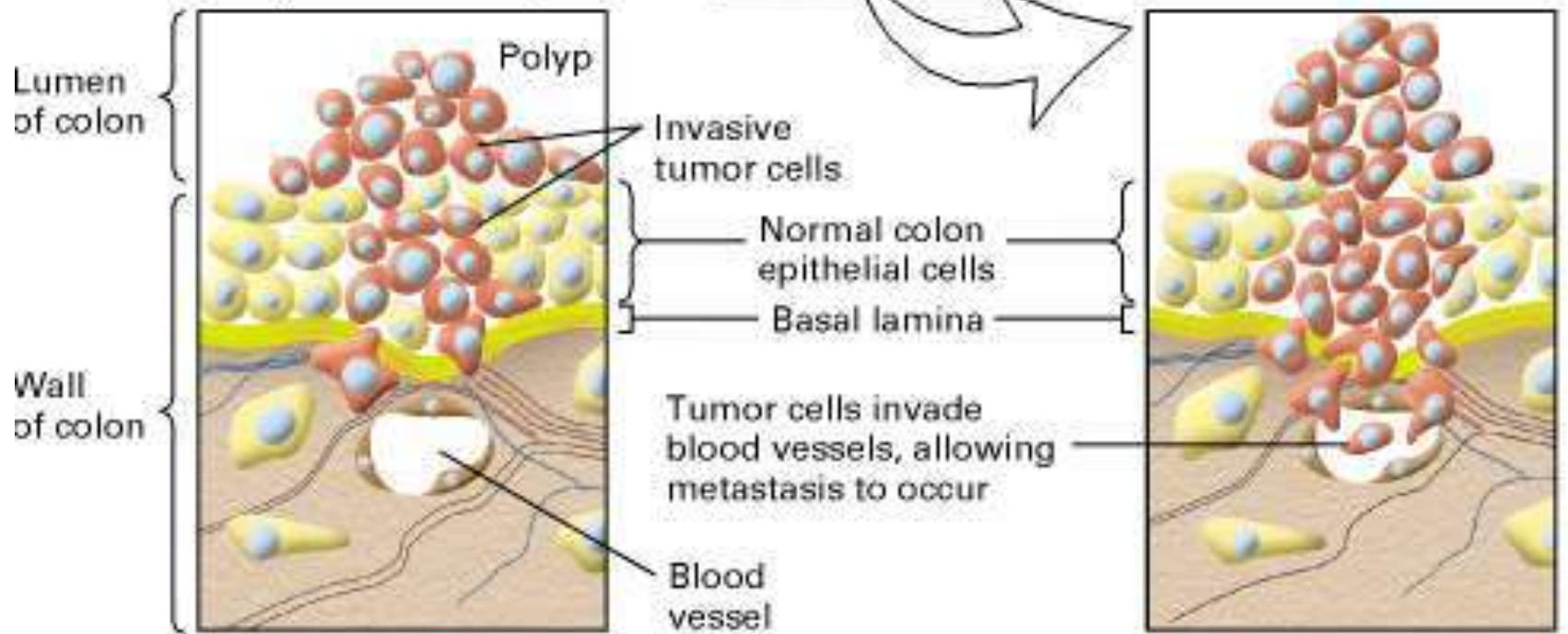
Alcuni tumori inducono la formazione di capillari attorno e dentro la loro massa permettendo una più consistente crescita , un processo chiamato angiogenesi.

Questo processo, non completamente noto, si attua attraverso alcuni passaggi:

- **degradazione della lamina basale di un capillare vicino**
- **migrazione delle cellule endoteliali che rivestono il capillare dentro il tumore**
- **divisione di queste cellule endoteliali e formazione di una nuova membrana basale attorno al nuovo capillare**

A carcinoma (malignant tumor) develops

The cancer metastasizes (spreads to other tissues)



ONCOGENI

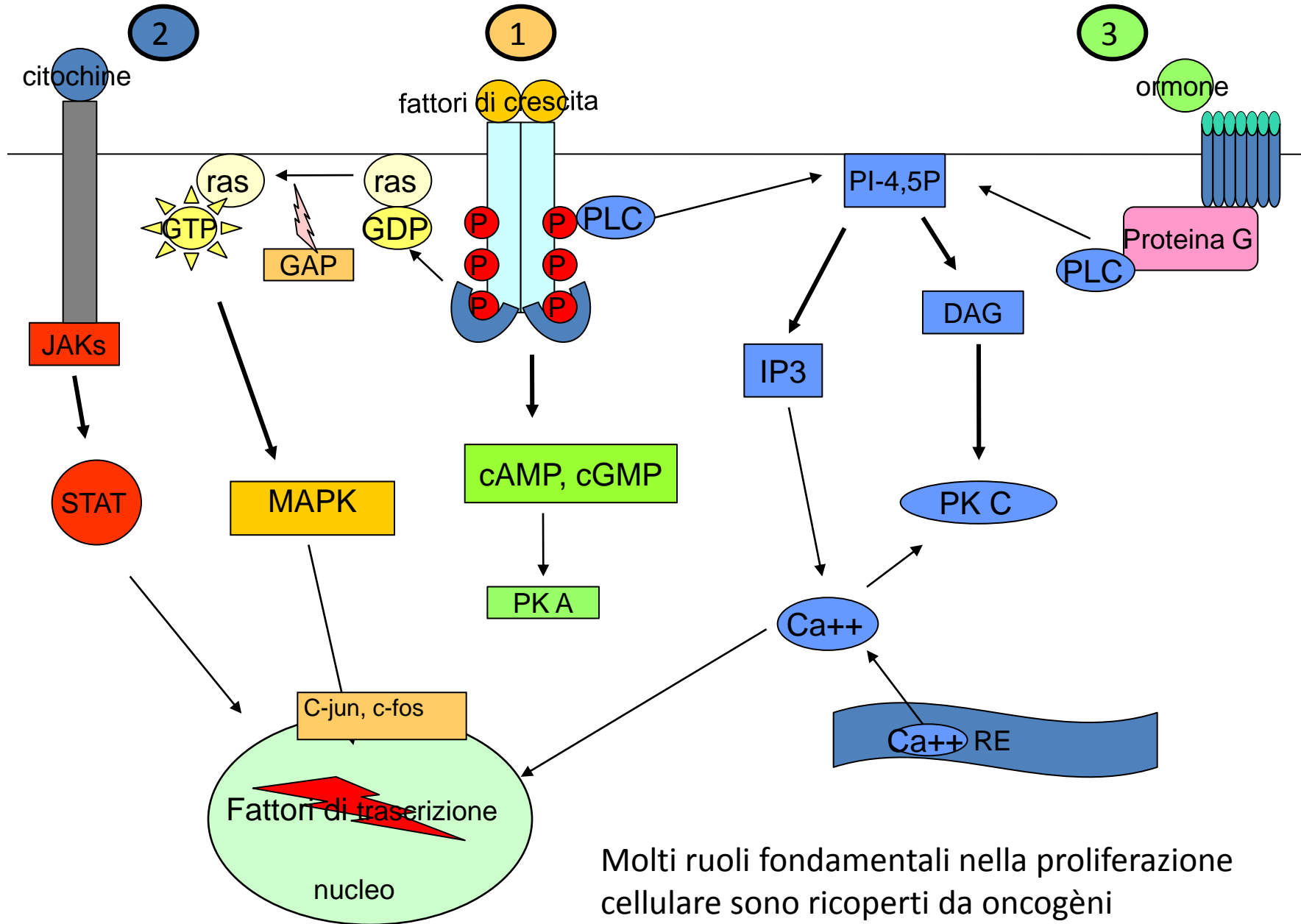
ONCOGENE E' UN GENE CHE CODIFICA UNA PROTEINA (ONCOPROTEINA) CHE STIMOLA LA PROLIFERAZIONE CELLULARE INCONTROLLATA.

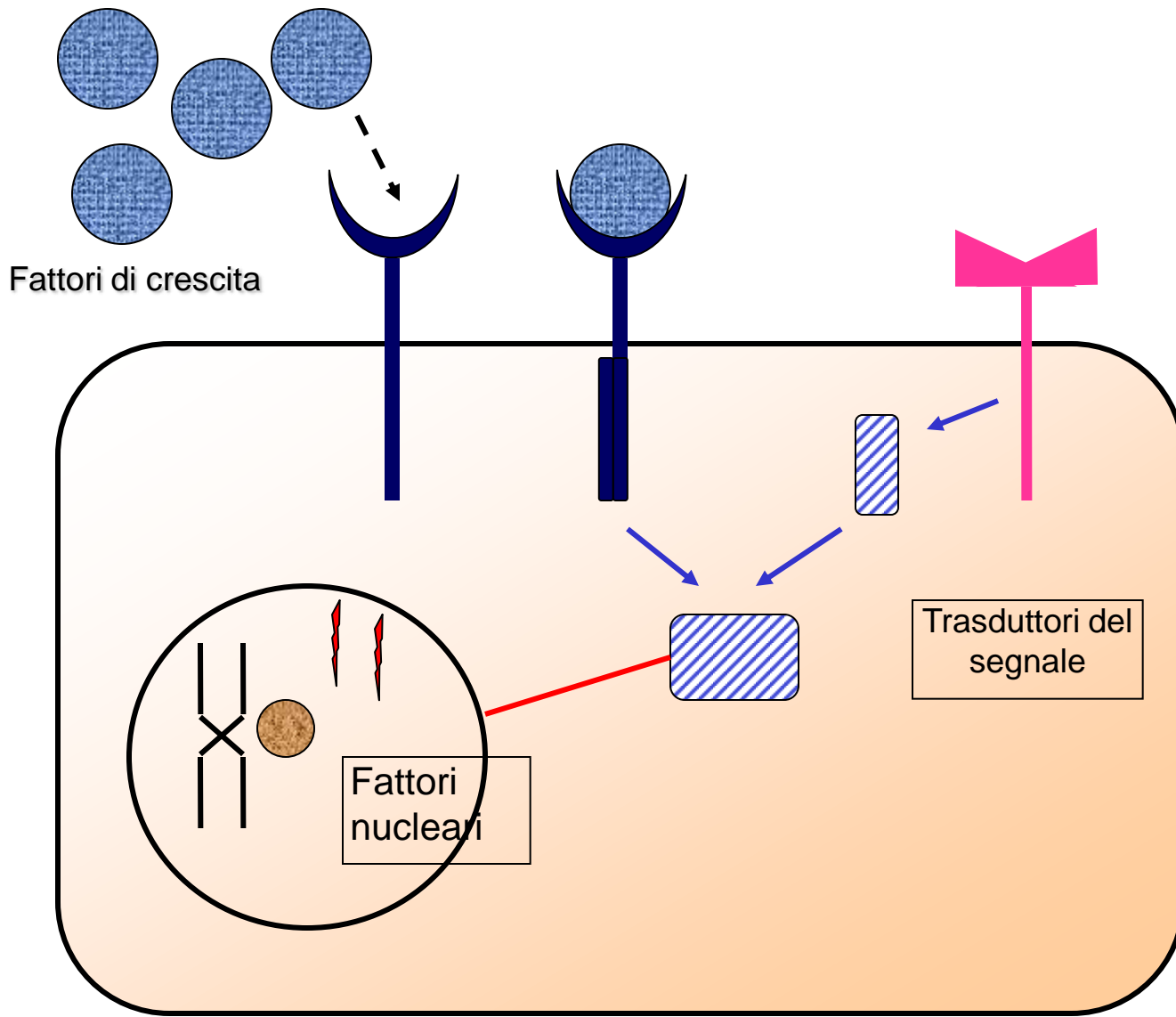
GLI ONCOGENI DERIVANO DA NORMALI GENI CELLULARI, CODIFICANO MOLECOLE CRITICHE (E ALTAMENTE REGOLATE) CHE PARTECIPANO ALLA CRESCITA CELLULARE.

GENI PROGENITORI INALTERATI VANNO SOTTO IL NOME DI PROTO-ONCOGENI. PROTEINE CODIFICATE DAI PROTO-ONCOGENI FUNZIONANO IN TUTTI I COMPARTIMENTI SUB-CELLULARI INCLUDENDO IL NUCLEO, CITOPLASMA E SUPERFICIE CELLULARE.

Esercitano la loro funzione in molti processi intracellulari come chinasi, fattori di crescita, recettori dei fattori di crescita, trasduttori associati alla membrana o fattori trascrizione.

PROLIFERAZIONE CELLULARE





Normali funzioni dei proto-oncogeni

**LA CONVERSIONE DI UN PROTO-ONCOGENE AD ONCOGENE PUO' AVVENIRE
ATTRAVERSO DIVERSI MECCANISMI CHE VANNO DA DRAMMATICHE ALTERAZIONI
CROMOSOMICHE A SOTTILI MUTAZIONI PUNTIFORMI.
OGNI CASO L'EFFETTO FINALE E' "GAIN -OF-FUNCTION"**

- **AUMENTO DELL'ESPRESSIONE DEL GENE PRODOTTO (effetto di enhancers)**
- **CAMBIAMENTO DELLA STRUTTURA DELLA PROTEINA PRODOTTA**

**UN GENE E' DEFINITO PROTO-ONCOGENE SE LA SUA FORMA MUTATA PUO'
TRASFORMARE FIBROBLASTI IMMORTALIZZATI IN CULTURA.**

**Tuttavia alcuni oncogeni possono esercitare la loro azioni dopo il processo di
trasformazione "aumentando la progressione neoplastica).**

**Gli oncogeni agiscono in concerto con altri geni alterati "onco-soppressori" e "geni
coinvolti nella riparazione del DNA", geni "onco-soppressori" e "geni coinvolti nella
riparazione del DNA" sono classificati come mediatori negativi della carcinogenesi.**

Mutazioni con acquisto di funzione convertono proto-oncogeni in oncogeni

Es. gene ras (**proto-oncogene che codifica una proteina della trasduzione del segnale intracellulare**) e rasD (oncogene, codifica una oncoproteina che fornisce un eccessivo o non controllato segnale che promuove la crescita)

Tre meccanismi principali:

- Mutazioni puntiformi in un proto-oncogene che risulta in un prodotto proteico costituzionalmente attivante
- duplicazione genica localizzata (amplificazione genica) di un segmento di DNA che include un proto-oncogene, comportando alla sovra espressione della proteina codificata.
- traslocazione cromosomica che portano un gene regolatore della crescita sotto il controllo di un promoter differente e che causa una espressione inappropriata del gene.

Le mutazioni con acquisto di funzione **agiscono con eredità dominante;**

nel senso che la mutazione ad uno solo dei due alleli è sufficiente a determinare un cancro.

Mutazioni con perdita di funzione in geni soppressori di tumore

Proteine intracellulari come la p16 inibitrice di ciclin-kinasi, che regola o inibisce la progressione ad uno stadio specifico del ciclo cellulare.

Recettori per ormoni secreti (es. Fattore b della crescita di derivazione tumorale)
Receptors for secreted hormones (e.g., Tumor derived growth factor b) che inibiscono la proliferazione cellulare.

Proteine *checkpoint-control* che arrestano il ciclo cellulare se il DNA è danneggiato o i cromosomi sono anormali.

Proteine che promuovono l'apoptosi

Enzimi che partecipano al riparo del DNA.

Mutazioni oncogeniche con perdita di funzione in geni soppressori di tumore agiscono recessivamente.

Oncogeni isolati da virus oncogeni ad RNA

- **Oncogene - un gene che codifica per una proteina la cui funzione ABNORME risulta nella trasformazione di una cellula normale in una cellula tumorale**
- **Identificazione degli oncogeni:**
 - a) **Studi sul DNA pro-virale dei virus oncogeni ad RNA (retrovirus)**
 - **Con l'identificazione dei geni che trasformano cellule in colture e/o causano tumori in animale**
 - b) **Studi sul DNA di tumori umani (non di origine virale)**
- **Il primo oncogene virale, v-src, fu identificato nel virus del sarcoma di Rous**
- **Eliminando src dal genoma virale scompare la capacità di indurre tumore**

Alterazione dei geni nel ciclo cellulare

Ciclina D

Amplificazione genica

Carcinomi testa e collo

Carcinomi esofago

Carcinomi vescica

Carcinomi mammella

Ciclina E

Iperespressione della proteina

Carcinomi mammella, colon,
stomaco

Inattivazione o assenza RB

Retinoblastoma, microcitoma,
melanomi

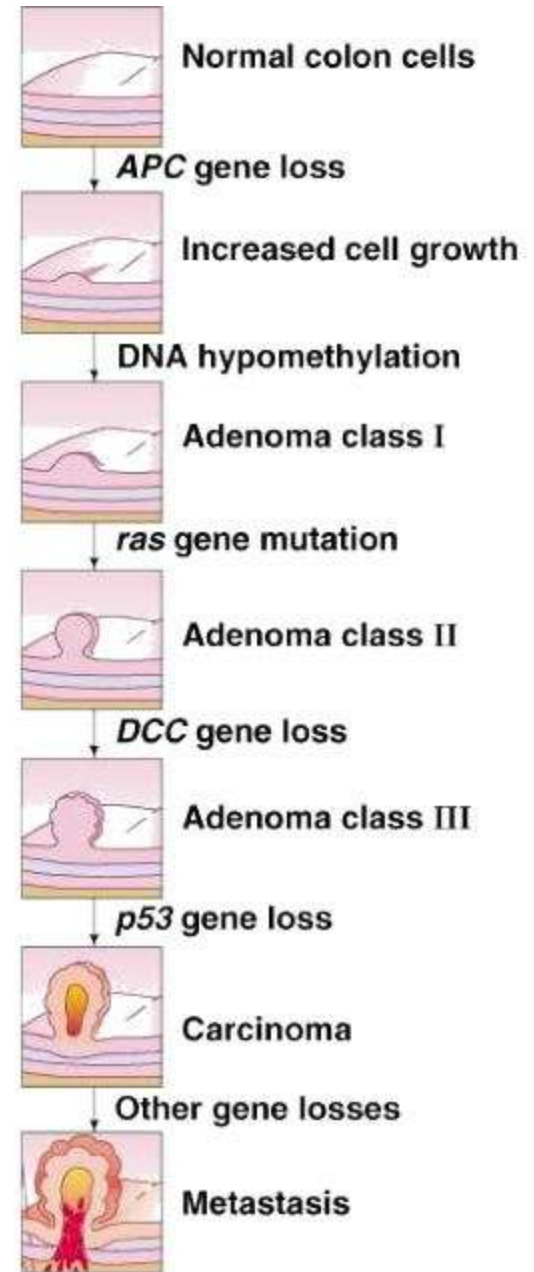
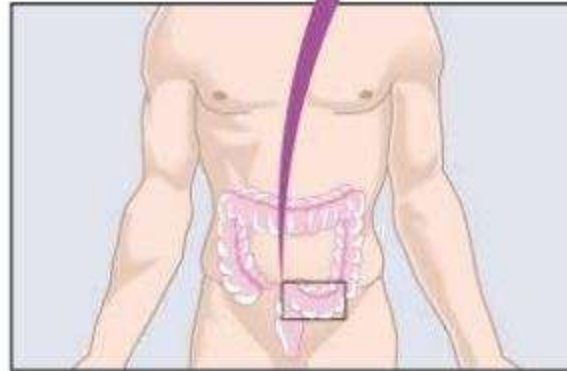
Sporadica in differenti tumori

Mutazione p53

In più del 50% dei tumori

Modello di Bert
Vogelstein per il cancro
colorettale
OMIM-175100

Tumor suppressor
genes: *APC*, *DCC*, *p53*
Oncogene: *ras*



II PROCESSO MULTIFASICO DEL CARCINOMA DEL COLON

Box 1 | Histopathology of colorectal cancer

Intestinal epithelial crypts



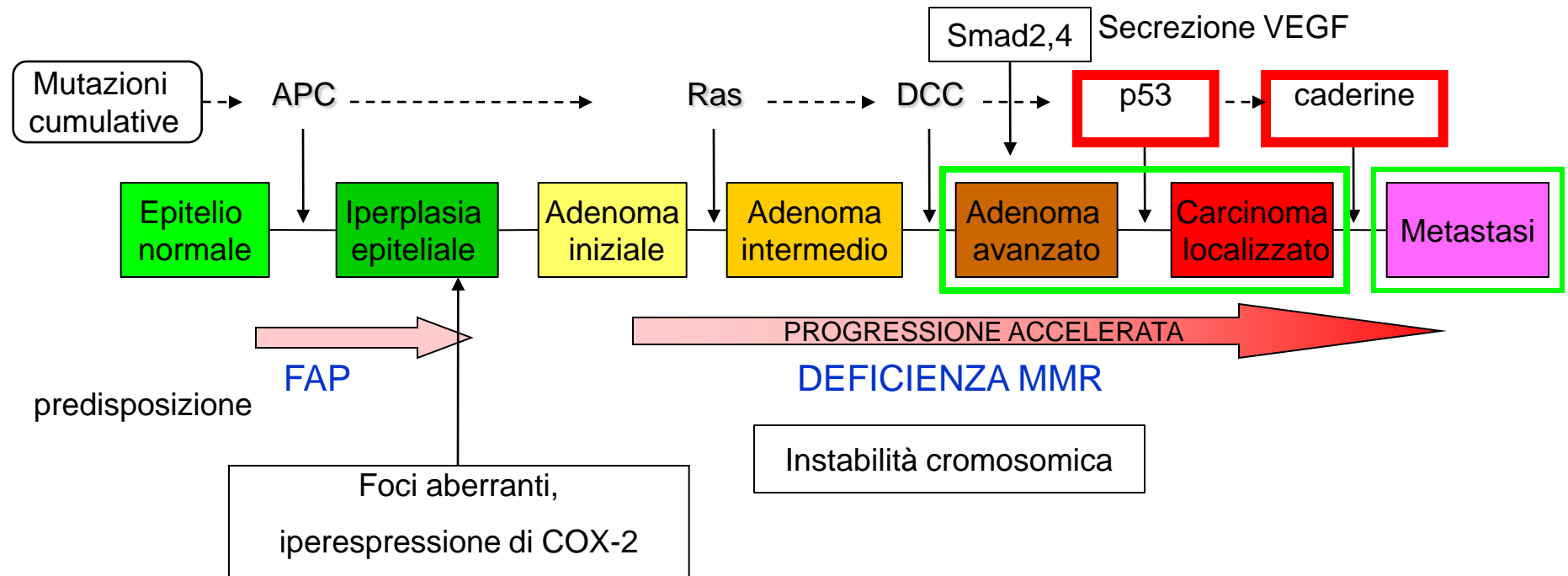
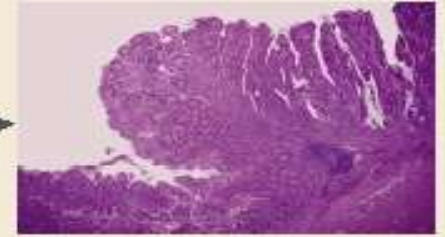
Aberrant crypt focus



Adenoma



Carcinoma



MMR = defective mismatch repair

Alterazione nella riparazione degli appaiamenti scorretti nel DNA

FAP= poliposi adenomatosa familiare

“L’ipotesi più probabile, allo stato attuale delle conoscenze, è che le vere responsabili del fenomeno di diffusione delle metastasi siano le *cellule staminali* contenute nel tumore” .

“Certamente intervengono anche altri fattori, come la capacità di staccarsi dal tessuto di origine, di penetrare in altri, di far crescere intorno a sé una rete di nuovi vasi sanguigni, ma tutto questo non basterebbe a far nascere una metastasi se non ci fossero cellule staminali capaci di crescere illimitatamente e di resistere alle aggressioni esterne. Comprese, purtroppo, molte forme di chemio e di radioterapia”.

D’altra parte, le cellule staminali non fanno che rispondere al loro compito naturale: **per costituire una riserva in grado di sostituire altre cellule danneggiate devono essere per forza più resistenti e mobili**. Una dote che si rivolta contro l’organismo quando, invece di contribuire alla crescita dell’embrione o alla riparazione dei tessuti, le cellule staminali sono coinvolte nel cancro.

Ultimamente questa teoria ha avuto nuova conferma da un lavoro di ricercatori dell’IEO, dell’IFOM e dell’Università degli studi di Milano, pubblicato su *Cell*. Gli studiosi milanesi coordinati da Pier Paolo Di Fiore e Pier Giuseppe Pelicci hanno identificato un marcatore specifico per le cellule staminali nel tumore del seno e dimostrato che dal loro numero dipende l’aggressività della malattia. “Non è un caso” aggiunge Comoglio, “che in un melanoma circa la metà delle cellule siano staminali, mentre in altri tumori che danno meno facilmente metastasi questa componente è in una percentuale inferiore al cinque per cento”.