

Neoplasia (o tumore)

Si definisce Neoplasia:

"...una massa anormale di tessuto la cui crescita supera quella dei tessuti normali e progredisce anche dopo la cessazione degli stimoli che l'hanno evocata" .

L'elemento cruciale di tutte le neoplasie è la refrattarietà agli stimoli predisposti al controllo della crescita.

Neoplasia: classificazione

Neoplasie Benigne

- Proliferazione cellulare circoscritta

Neoplasie Maligne

- Proliferazione cellulare incontrollata
- Invasione del tessuto sano circostante
- Possibilità di metastatizzare

Neoplasia: classificazione

TABELLA 6-1. CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI

Tessuto d'origine	Benigni	Maligni
<i>Semplici (composti da un solo citotipo neoplastico)</i>		
<u>Tumori di derivazione mesenchimale</u>		
Tessuto connettivo e derivati	Fibroma Lipoma Condroma Osteoma	SARCOMI Fibrosarcoma Liposarcoma Condrosarcoma Osteosarcoma
Endoteli e tessuti correlati	Emangioma	Angiosarcoma
Vasi ematici	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Vasi linfatici		Sinovioma (sinoviosarcoma)
Sinoviale		Mesotelioma
Mesoteli		Meningioma invasivo
Rivestimenti meningei	Meningioma	
Cellule del sangue e correlate		Leucemia
Cellule emopoietiche		Linfomi maligni
Tessuto linfoidi		
Muscoli		Leiomioma
Legni	Leiomioma	Rabdomiosarcoma
Strati	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
<u>Tumori di derivazione epiteliale</u>		
Pavimentoso pluristratificato	Papilloma squamoso	CARCINOMI Carcinoma squamoso o epidermoide
Cellule basali della cute o annessi	Adenoma	Carcinoma basocellulare
Epitelio di rivestimento di ghiandole o doti	Papilloma	Adenocarcinoma
	Cistoadenoma	Carcinoma papillare
		Cistoadenocarcinoma
Apparato respiratorio		Carcinoma broncogeno
Neuroectoderma	Nevo	"adenoma" bronchiale
Epitelio renale	Adenoma tubulare renale	Melanoma maligno
Epatociti	Adenoma epatico	Carcinoma renale
Epitelio transizionale delle vie urinarie (urotelio)	Papilloma transizionale	Epatocarcinoma
Epitelio placentare	Mola vescicolare	Carcinoma transizionale
Epitelio testicolare (cellule germinali)		Coriocarcinoma
		Seminoma
		Carcinoma embrionale
<i>Misti (composti da più di un citotipo neoplastico, di solito derivati da un foglietto embrionale)</i>		
Ghiandole salivari	Tumore misto (o adenoma pleomorfo)	Tumore misto maligno
Mammella	Fibroadenoma	Cistosarcoma filloide maligno
Albizzio renale		Tumore di Wilms (o nefroblastoma)
<i>Composti (composti da più citotipi neoplastici derivati da più foglietti embrionali) cellule totipotenti nelle gonadi od in residui embrionali</i>		
	Teratoma maturo, cisti dermoide	Teratoma immaturo, teratocarcinoma

Neoplasia: classificazione

A seconda che il tumore si sia sviluppato mantenendo le stesse caratteristiche della cellula originale o che sia andato incontro ad una "differenziazione divergente"

Tumori Semplici

Tumori Misti

Teratomi: originano da cellule totipotenti dell'ovaio e del testicolo (o da residui di cellule embrionali) caratterizzati da più citotipi neoplastici.

Caratteristiche delle Neoplasie

Differenziazione e Anaplasia:

- Le neoplasie benigne sono composte da cellule ben differenziate. Le maligne presentano in maniera variabile un fenotipo indifferenziato (anaplastiche):
 - nuclei grandi ed ipercromatici
 - rapporto nucleo/citoplasma 1:1 (norm 1:4 - 1:6)
 - formazione di cellule giganti plurinucleate
 - crescita disordinata (perdita della polarità)
- La perdita di differenziazione è progressivamente accompagnata dall'alterazione funzionale del tessuto neoplastico.

NB: **Displasia:** proliferazione disordinata non neoplastica.

Caratteristiche delle Neoplasie

Tasso di crescita:

- spesso più rapido nei tumori maligni !!! (con le dovute eccezioni come i leiomiomi dell'utero: tumori benigni della muscolatura liscia ad elevata proliferazione estrogeno-dipendente);
- la trasformazione neoplastica va spesso di pari passo con il tasso di crescita;
- tumori maligni ad elevato tasso di crescita vanno incontro a processi necrotici a causa di un insufficiente apporto ematico

Caratteristiche delle Neoplasie

Invasione Locale:

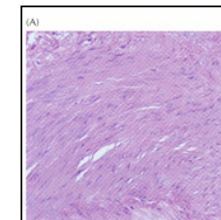
- una neoplasia benigna rimane localizzata nella sede di origine...e spesso (nei fibromi e adenomi) si espande lentamente sviluppando una pseudocapsula fibrosa che la separa dal tessuto circostante;

Metastasi:

- caratteristica principale per distinguere un tumore maligno (importanti eccezioni: basalioma della cute e la maggior parte dei tumori primitivi del SNC).
- Generalmente più un tumore è anaplastico e voluminoso e più alta sarà la probabilità che abbia metastatizzato.

Caratteristiche delle Neoplasie

Tessuto normale



Sarcoma uterino

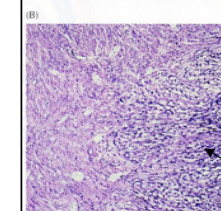


Figure 15.1
A malignant tumor of the uterus
Micrographs of normal uterus (A) and a section of a uterine sarcoma (B). Note that the cancer cells (darkly stained) have invaded the surrounding normal tissue. (Cecil Fox/Molecular Histology Inc.)



Tessuto tumorale in rapida espansione...
...potenziali metastasi!

Metastasi:

Il processo di metastatizzazione si verifica con varie modalità "di percorso":

- per contiguità;
- per via celomatica (cavità peritoneale, pleurica, ovarica)
- per via linfatica (...carcinomi);
- per via ematica (...sarcomi)
- per via canalicolare (attraverso il dotto di una ghiandola esocrina:)

Il Cancro è una Malattia...

- dei **geni** - le lesioni di particolari geni (proto-oncogeni e geni oncosoppressori) sono causa del cancro;
- dei **tessuti** - il tumore si sviluppa attraverso vari stadi (progressione neoplastica) che sovvertono gradualmente l'organizzazione del tessuto. La malignità coincide con l'invasività e la metastasi;
- della **cellula** - il tumore si sviluppa da una singola cellula che inizia a proliferare fuori controllo (processo microevolutivo clonale).

Neoplasie: Principi generali

- il cancro scaturisce da modificazioni genetiche non letali che possono essere trasmesse alle cellule figlie;
- la maggior parte dei tumori ha uno sviluppo clonale (originante da una singola cellula mutata);
- una singola mutazione non sembra però essere sufficiente a sviluppare una neoplasia...
- ...l'accumulo di mutazioni nella stessa cellula "Progressione Tumorale" porta allo sviluppo neoplastico.

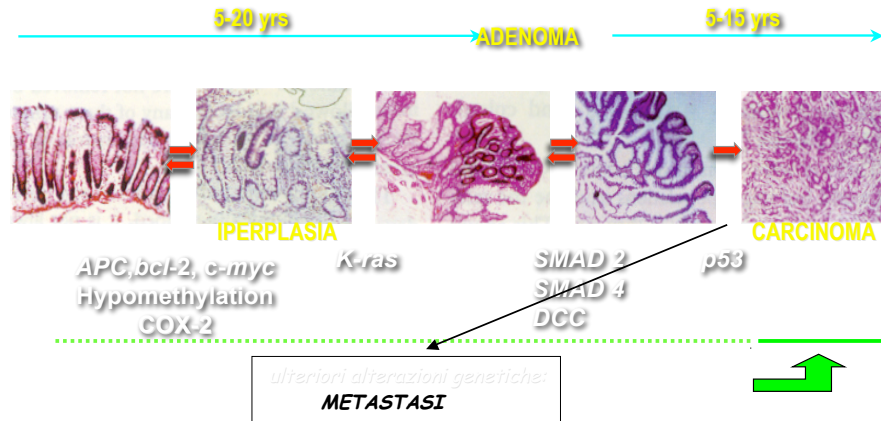
PROGRESSIONE TUMORALE

per progressione s'intende:

"comparsa di modificazioni qualitative stabili ed irreversibili in uno o più caratteri di un tumore in accrescimento".

Ogni tipo di tumore analizzato sino ad ora rivela multiple alterazioni genetiche coinvolgenti sia l'attivazione di oncogeni che la perdita di geni oncosoppressori.

La Progressione del Colon Carcinoma



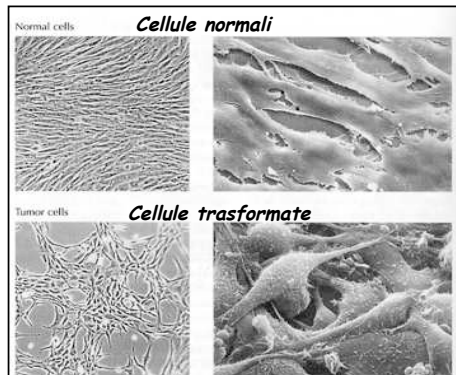
Non è ancora chiaro quale evento predispone una cellula trasformata ad acquisire ulteriori caratteristiche geno-fenotipiche. Si sostiene che la trasformazione possa indurre una "instabilità genetica" che rende la cellula suscettibile di altre mutazioni.

Acquisizioni Fenotipiche

- Modificazione delle proprietà antigeniche (perdita di antigeni di istocompatibilità, acquisizione di neo-antigeni);
- Aumento della velocità di accrescimento;
- Diminuzione dei segni morfologici di differenziazione (perdita della funzione secerne o della capacità di sintetizzare pigmento...);
- Cambiamento delle caratteristiche metaboliche;
- Indipendenza dal controllo ormonale (o da altri stimoli estrinseci...a causa della perdita dei recettori specifici);
- Perdita della farmaco-sensibilità;
- Capacità di infiltrare e metastatizzare.

Acquisizioni Fenotipiche

- Perdita dell' "inibizione da contatto"



Le Cause Ambientali ...

TABELLA 6-3. TUMORI OCCUPAZIONALI

Agenti o gruppi di agenti	Localizzazioni tumorali provate	Tipo di uso o esposizione
Arsenico e suoi composti	Pulmone, cute, angiosarcoma	Prodotti di fusione dei metalli. Componenti di leghe, strumenti elettrici e semiconduttori, medicinali ed erbicidi, fungicidi e cibo per animali
Asbesto	Pulmone, mesotelioma, tratto gastro-intestinale (esofago, stomaco, colon)	Un tempo usato per molte applicazioni per la resistenza al fuoco, al calore ed alla frizione; si trova ancora in costruzioni, tessuti resistenti al fuoco, nei materiali di frizione (ad esempio pastiglie dei freni), sotto i rivestimenti dei soffitti o le mattonelle dei pavimenti
Benzene	Leucemia, m. di Hodgkin	Principale componente degli oli leggeri. Sebbene il suo uso come solvente sia scoraggiato, esistono molte applicazioni, nella stampa, nella litografia, pitture, gomma, pulitura a secco, adesivi e ricoperture e detergenti. In precedenza largamente usato come solvente e fumigante
Berillio e suoi composti	Pulmone	Propulsione dei missili e dei veicoli spaziali. Indurente per leghe di metalli leggeri, in particolare per applicazioni aerospaziali e reattori nucleari
Cadmio e suoi composti	Prostata	L'uso comprende i pigmenti gialli ed i sali di fosforo. Si trova nelle saldature. Usato nelle batterie e come lega per placcare e rivestire metalli
Composti del cromo Ossido di etilene	Pulmone Leucemie	Componente di leghe metalliche, pitture, pigmenti e conservanti. Agente per la maturazione di frutta e noci. Usato come propellente di razzi e nella sintesi chimica, in fumiganti per derrate alimentari e per tessuti e per sterilizzare strumenti medici
Composti del nichel	Naso, pulmone	Placcature con nichel. Componente di leghe ferrose, ceramiche e batterie. Nelle saldature ad arco dell'acciaio inossidabile
Radon e suoi prodotti di decadimento	Pulmone	Dal decadimento di materiali contenenti uranio. Può essere un serio pericolo in cave e miniere sotterranee
Cloruro di vinile	Angiosarcoma, fegato	Refrigerante. Monomero per polimeri vinilici. Adesivo per sostanze plastiche. In passato usato come propellente gassoso "inerte" nei contenitori pressurizzati

Modificato da Stellman JM, Stellman SD. Cancer and workplace. CA 46:70, 1996

The Scientist

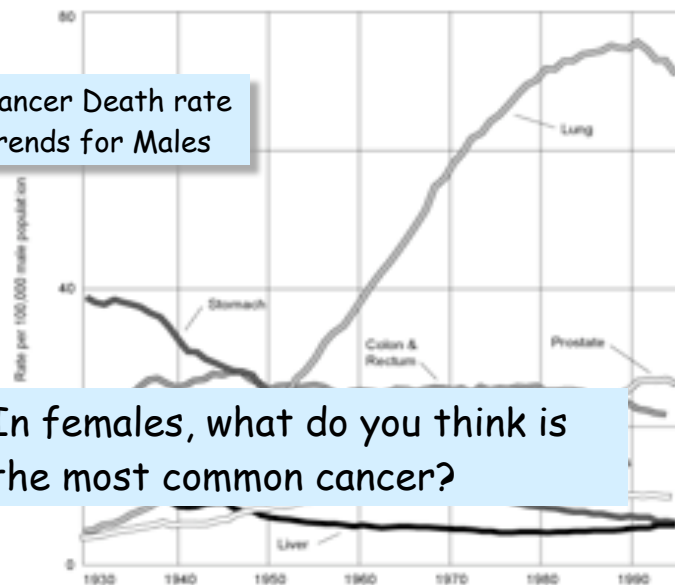


One out of three Americans now living will eventually get cancer.

In males, what do you think is the most common cancer?

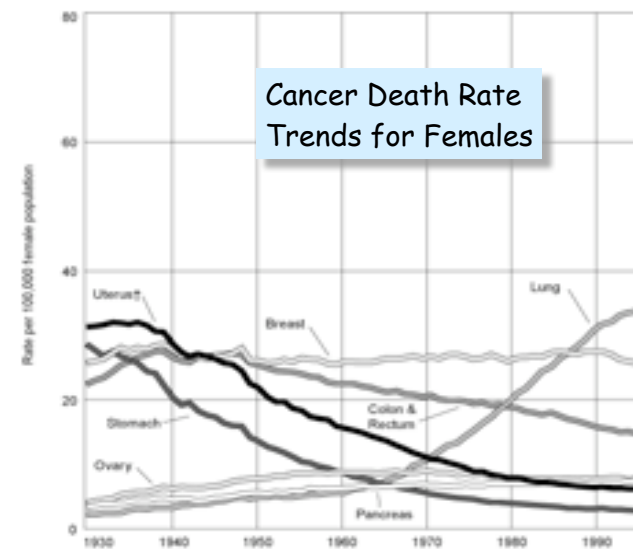


Cancer Death rate trends for Males



In females, what do you think is the most common cancer?

Cancer Death Rate Trends for Females



What causes cancer?



Tobacco smoke, which contains the following:

Lung, oral cavity, larynx, esophagus, stomach, pancreas, others

Aminostilbene, arsenic, benz[a]anthracene, benz[a]pyrene, benzene, benzo[b]fluoranthene, benzo[c]phenanthrene, benzo[*k*]fluoranthene, cadmium, chrysene, dibenz[*a,c*]anthracene, dibenz[*a,h*]fluoranthene, dibenz[*a,h*]acridine, dibenz[*a,i*]acridine, dibenz[*c,g*]carbazone, *N*-dibutyl nitrosamine, 2,3-dimethylchrysene, indeno[1,2,3-*c,d*]pyrene, 5-methylchrysene, 5-methylfluoranthene, α -naphthylamine, nickel compounds, *N*-nitrosodimethylamine, *N*-nitrosomethylethylamine, polonium-210, *N*-nitrosodiethylamine, *N*-nitrosomocotine, *N*-nitroscabazine, *N*-nitropiperidine

Mutazioni funzionali del gene p53

Chemical carcinogen

Genetica delle Neoplasie

Le Lesioni Genetiche del Cancro

- **Micro-modificazioni:**
 - delezione, sostituzione etc. di una singola base.
- **Macro-modificazioni:**
 - Delezione, riduplicazione, traslocazione;
 - Attivazione, amplificazione e riarrangiamento genico;
 - Variazione del numero dei cromosomi ed aumento del contenuto nucleare di DNA.

Genetica delle Neoplasie

Target Genetici delle Mutazioni

Possono dividersi in tre categorie:

- **Proto-Oncogeni** - promuovono la crescita cellulare (è sufficiente un solo allele mutato per avere una proliferazione incontrollata).
- **Geni Oncosoppressori** - inibiscono la crescita cellulare (è richiesta una mutazione su entrambi gli alleli per avere un effetto sulla proliferazione).
- **Geni per il DNA-repair** - riparano i danni al DNA (necessaria una mutazione su entrambi gli alleli)
- **Geni che regolano l'apoptosi** - regolano il processo di "suicidio" cellulare (il cancro è raro grazie anche a questo meccanismo).

Evidenze Genetiche della Cancerogenesi

- L'introduzione di geni (oncogeni attivati) in cellule normali induce la trasformazione delle stesse: perdita di inibizione da contatto e proliferazione incontrollata;
- Topi transgenici o knock-out sviluppano neoplasie ad elevata incidenza;
- Aumentato rischio di sviluppare una neoplasia di tipo familiare (mutazione di BRCA-1 e 2 è stata correlata ai tumori della mammella e dell'ovaio a caratteristica familiare);
- Ereditabilità di mutazioni genetiche di un singolo allele predispongono la progenie allo sviluppo della neoplasia (gene Rb nel retinoblastoma).

La scoperta dei Proto-Oncogeni

DNA Related to the Transforming Gene(s) of Avian Sarcoma Viruses Is Present in Normal Avian DNA
 Dominique Stehelin, Harold E. Varmus, J. Michael Bishop and Peter K. Vogt
 Department of Microbiology, University of California, San Francisco (DS, HEV, and JMB) and Department of Microbiology, University of California, Los Angeles (PKV)
Nature, Volume 260, 1976, pages 170-173

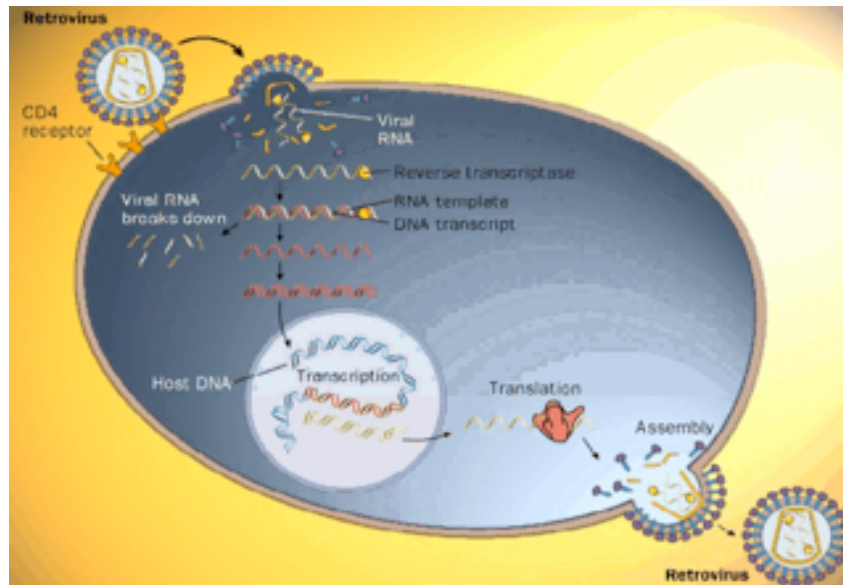
1976...

I virus... "shuttles" per gli oncogeni



...oggi

Oncogene	Virus	Species
abl	Abelson leukemia	Mouse
akt	AKT8 virus	Mouse
cbf	Cas NS-1	Mouse
crk	CT10 sarcoma	Chicken
erbA	Avian erythroblastosis-E54	Chicken
erbB	Avian erythroblastosis-E54	Chicken
ets	Avian erythroblastosis-E26	Chicken
fes	Gardner-Arntstein sarcoma	Cat
fgf	Gardner-Rasheed feline sarcoma	Cat
frs	McDonough feline sarcoma	Cat
fas	FBJ murine osteogenic sarcoma	Mouse
fps	Fujinami sarcoma	Chicken
jun	Avian sarcoma-17	Chicken
kit	Hardy-Zuckerman feline sarcoma	Cat
maf	Avian sarcoma AS42	Chicken
mos	Moloney sarcoma	Mouse
mpf	Myeloproliferative leukemia	Mouse
myb	Avian myeloblastosis	Chicken
myc	Avian myelocytomatosis	Chicken
qjn	Avian sarcoma 31	Chicken
raf	3611 murine sarcoma	Mouse
rasH	Harvey sarcoma	Rat
rasK	Kirsten sarcoma	Rat
rel	Reticuloendotheliosis	Turkey
ros	UR2 sarcoma	Chicken
sea	Avian erythroblastosis-S13	Chicken
sis	Simian sarcoma	Monkey
ski	Avian SK	Chicken
src	Rous sarcoma	Chicken
yex	Y73 sarcoma	Chicken



ONCOGENI

I **Proto-oncogeni** sono geni normali che controllano numerosi processi biologici cellulari quali la crescita, la divisione ed il differenziamento. Gli **Oncogeni** sono la versione opportunamente mutata dei proto-oncogeni che codificano per:

- Fattori di Crescita (e Recettori degli stessi);
- Trasduttori del Segnale (ras);
- Fattori di Trascrizione Nucleari (myc);
- Cicline e Chinasi Cicline-Dipendenti (cdk4)....

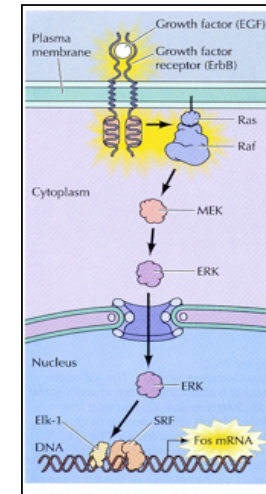
...in pratica tutte le tappe del controllo della **proliferazione cellulare !!!**

ONCOGENI nei Tumori Umani

Table 15.4 Representative Oncogenes of Human Tumors

Oncogene	Type of cancer	Activation mechanism
<i>abl</i>	Chronic myelogenous leukemia, acute lymphocytic leukemia	Translocation
<i>bcl-2</i>	Follicular B-cell lymphoma	Translocation
<i>E2A/pbx1</i>	Acute lymphocytic leukemia	Translocation
<i>erbB-2</i>	Breast and ovarian carcinomas	Amplification
<i>gip</i>	Adrenal cortical and ovarian carcinomas	Point mutation
<i>gli</i>	Glioblastoma	Amplification
<i>gsp</i>	Pituitary and thyroid tumors	Point mutation
<i>hox-11</i>	Acute T-cell leukemia	Translocation
<i>lil</i>	Acute T-cell leukemia	Translocation
<i>c-myc</i>	Burkitt's lymphoma	Translocation
<i>c-myc</i>	Breast and lung carcinomas	Amplification
<i>L-myc</i>	Lung carcinoma	Amplification
<i>N-myc</i>	Neuroblastoma, lung carcinoma	Amplification
<i>PML/RARα</i>	Acute promyelocytic leukemia	Translocation
<i>PRAD1</i>	Parathyroid adenoma	Translocation
<i>PRAD1</i>	Breast carcinoma	Amplification
<i>rasH</i>	Thyroid carcinoma	Point mutation
<i>rasK</i>	Colon, lung, pancreatic, and thyroid carcinomas	Point mutation
<i>rasN</i>	Acute myelogenous and lymphocytic leukemias, thyroid carcinoma	Point mutation
<i>ret</i>	Thyroid carcinoma	DNA rearrangement

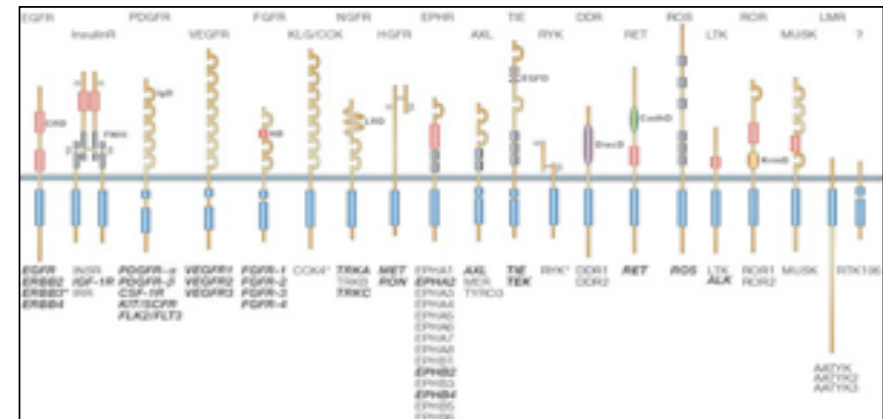
Proliferazione cellulare (dal recettore...al nucleo)



I Recettori dei Fattori di Crescita

- La comune alterazione genetica che coinvolge questa classe di geni è l'amplificazione del DNA o la over-espressione;
- L'esempio tipico è la famiglia di proto-oncogeni erb (Epidermal Growth Factor-Receptors o EGF-R);
- L'over-espressione di questi geni è riscontrabile in numerosi tumori.

I Recettori dei Fattori di Crescita

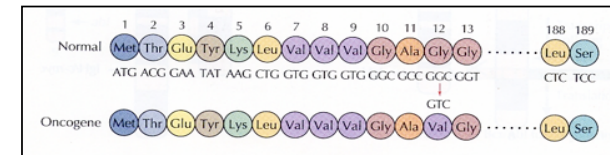


I Recettori ERB

- Famiglia di tre tipi di recettori (erb-B1, 2 e 3);
- Erb-B1 e 3 sono over-espressi senza amplificazione genica in una varietà di tumori (polmone, vescica e mammella);
- Erb-B2 (Her-2-neu) è invece amplificato ed i suoi livelli di espressione risultano molto utile per la prognosi ed il trattamento terapeutico;
- Il tutto si traduce in aumentato segnale proliferativo.

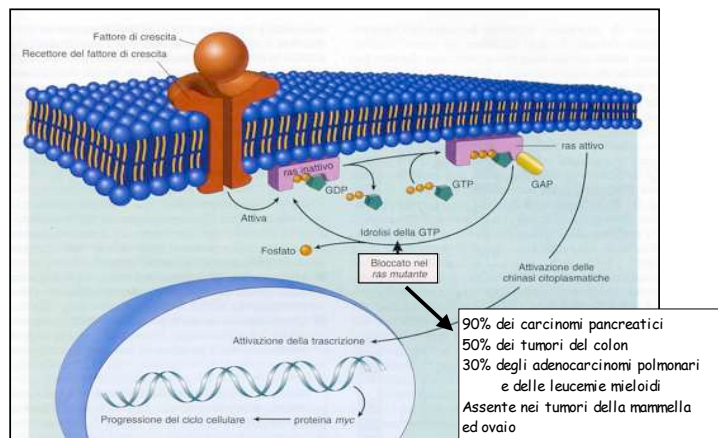
Il Gene Ras

- Ras codifica per una proteina ad attività GTP-asica;
- L'attività della proteina RAS è parte integrante della trasduzione del segnale proliferativo dalla membrana al nucleo;
- Sono state riscontrate mutazioni puntiformi del gene Ras proprio nella sequenza codificante per il dominio ad attività GTP-asica.



Il Gene Ras

- Il risultato di questa mutazione è la produzione di una proteina RAS costitutivamente attiva



Fattori di Trascrizione: il gene myc

- myc è l'esecutore nucleare dei segnali di proliferazione provenienti dalla membrana e trasdotti al nucleo;
- nel nucleo Myc dimerizza con Max, interagisce con il DNA e attiva la trascrizione di geni importanti per la proliferazione cellulare;
- L'eterodimero Mad/Max compete per le stesse sequenze di DNA e reprime la trascrizione;
- Il giusto equilibrio tra repressione ed attivazione è la chiave di una normale attività replicativa.

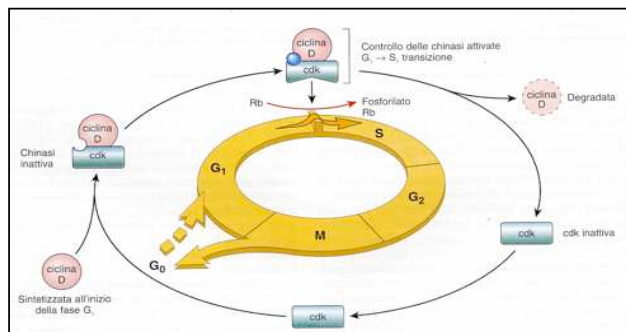
Fattori di Trascrizione: il gene myc

- L'amplificazione genica e la conseguente over-espressione di myc altera questo equilibrio in favore della proliferazione incontrollata;
- Questa alterazione genetica è coinvolta nello sviluppo di neoplasia del polmone, del colon e della mammella;
- Una rara traslocazione cromosomica t(8;14) inoltre è capace di trasferire il gene myc sotto il controllo trascrizionale del gene delle immunoglobuline costitutivamente attivo (Ig/myc - Chr.14 - linfoma di Burkitt).

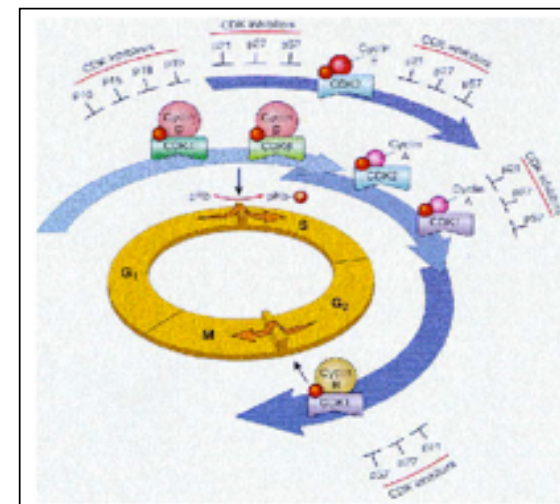
Le Cicline e le Chinasi Cicline-Dipendenti (CDKs)

- La progressione attraverso le fasi del ciclo è controllata dalle CDKs attivate dal legame con le cicline;
- Le CDKs regolano la fosforilazione di importanti proteine bersaglio (pRb) e vengono espresse in forma inattiva;
- Molte cicline invece vengono espresse in determinate fasi del ciclo cellulare;
- Il sistema è estremamente controllato: le CDKs sono normalmente sotto il controllo di numerosi fattori (p16, p21, p27);
- Amplificazioni geniche delle cicline, perdita degli inibitori e di pRb porta ad una drammatica deregolazione del ciclo cellulare.

Le Cicline e le Chinasi Cicline-Dipendenti (CDKs)



Le Cicline e le Chinasi Cicline-Dipendenti (CDKs)



GENI ONCO-SOPPRESSORI

• I geni **onco-soppressori** sono geni normali che interrompono la divisione ed il ciclo cellulare agendo in diversi punti chiave di tali processi.

Codificano per:

- Fattori che inibiscono la crescita (e Recettori degli stessi BRCA-1 e suo recettore ad esempio);
- Molecole che Regolano l'Adesione Cellulare (DCC e APC);
- Regolatori della Trasduzione del Segnale (NF1 come disattivatore di RAS);
- Regolatori del Ciclo Cellulare (p21, p16 come inibitori delle cicline);
- Regolatori dell'apoptosi (bcl-2 vs. bax e bad)

GENI ONCO-SOPPRESSORI

Gli onco-soppressori sono detti "recessivi" in quanto è richiesta una doppia mutazione (mutazione in entrambi gli alleli) affinché si possa perdere la loro funzione oncosoppressoria.

Geni ONCO-SOPPRESSORI nei Tumori Umani

Gene	Type of cancer
<i>APC</i>	Colon/rectum carcinoma
<i>BRCA1</i>	Breast and ovarian carcinomas
<i>BRCA2</i>	Breast carcinoma
<i>DCC</i>	Colon/rectum carcinoma
<i>DPC4</i>	Pancreatic carcinoma
<i>INK4</i>	Melanoma, lung carcinoma, brain tumors, leukemias, lymphomas
<i>NF1</i>	Neurofibrosarcoma
<i>NF2</i>	Meningioma
p53	Brain tumors; breast, colon/rectum, esophageal, liver, and lung carcinomas; sarcomas; leukemias and lymphomas
Rb	Retinoblastoma; sarcomas; bladder, breast, and lung carcinomas
<i>VHL</i>	Renal cell carcinoma
<i>WT1</i>	Wilms' tumor

Rb e **p53** sono i due prototipi di geni onco-soppressori.

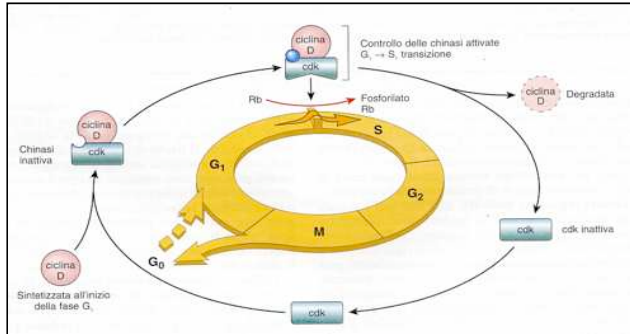
Geni ONCO-SOPPRESSORI nei Tumori Umani

Localizzazione subcellulare	Gene	Funzione	Tumori associati a mutazioni somatiche	Tumori associati a mutazioni ereditarie
Superficie cellulare	DCC	Interazioni intracellulari	Carcinomi del colon, stomaco, pancreas, prostata	Non noti
Sotto la membrana	E-caderina APC	Adesione cellulare Interazioni intercellulari (?)	Carcinoma dello stomaco, colon, pancreas	Non noti Adenomatosi familiare del colon. Carcinoma del colon
Citoscheletro	NF-1 NF-2	Trasduzione di segnali Non nota	Schwannomi Schwannomi e meningiomi	Neurofibromatosi tipo I e sarcomi Neurofibromatosi tipo II, schwannomi e meningiomi dell'acustico
Nucleo	<i>Rb</i> p53 WT-1 p-16	Regolazione del ciclo cellulare Regolazione del ciclo cellulare e dell'apoptosi Trascrizione nucleare Regolazione del ciclo cellulare	Retinoblastoma, osteosarcoma, carcinomi della mammella, del colon e dello stomaco La maggior parte dei tumori umani Tumore di Wilms Tumori del pancreas e dell'esofago	Retinoblastoma, osteosarcoma Sindrome di Li Fraumeni, carcinomi e sarcomi multipli Tumore di Wilms Melanoma maligno
Non nota	BRCA-1*	Inibitore di crescita	?	Carcinoma della mammella femminile e dell'ovaio
Non nota	BRCA-2	?	?	Carcinomi della mammella maschile e femminile

Rb e **p53** sono i due prototipi di geni onco-soppressori.

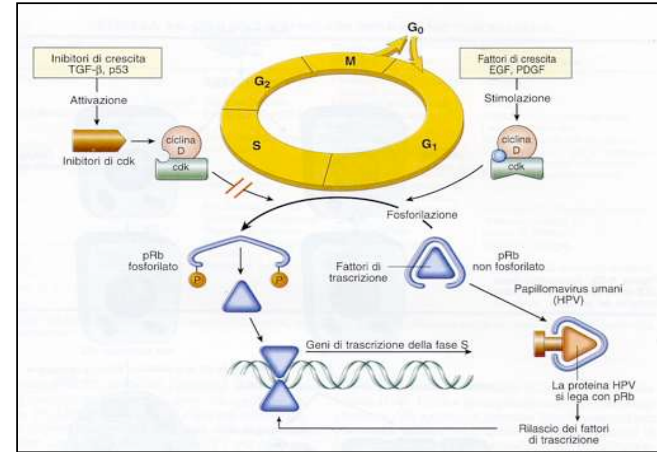
Il Gene del Retinoblastoma (Rb)

Il primo gene onco-soppressore ad essere identificato. La fosforilazione di pRb risulta essere un evento chiave per la progressione del ciclo cellulare .



Il Gene del Retinoblastoma (Rb)

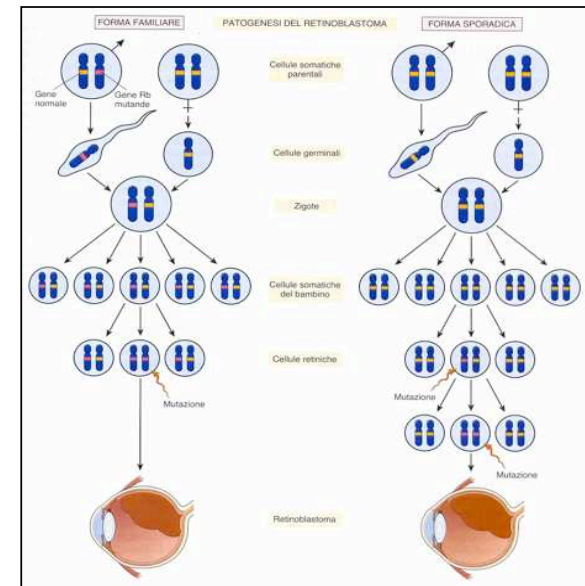
La sua forma attiva (non fosforilata) sequestra fattori di trascrizione importanti per la transizione G1 - S .



Il Gene del Retinoblastoma (Rb)

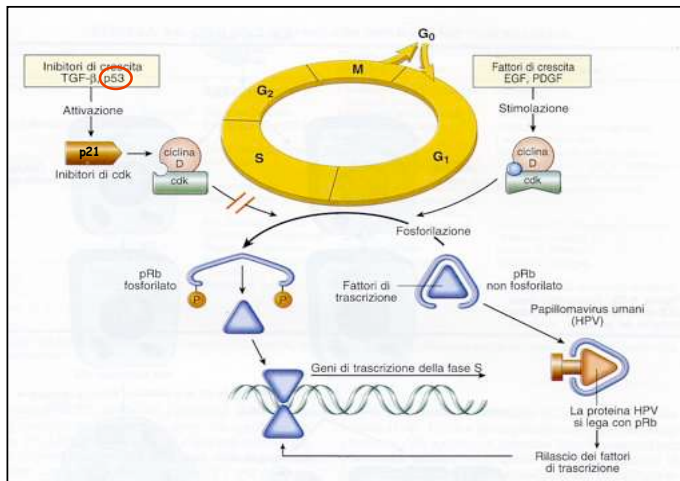
Il gene Rb è coinvolto in una patologia infantile rara detta Retinoblastoma (60% dei casi casuale - 40% familiare):

- sono necessarie due mutazioni del gene Rb (inattivazione di entrambi gli alleli - Chr. 13) per produrre il retinoblastoma;
- nei casi familiari i bambini ereditano solo una copia difettiva del gene Rb, l'altro gene muta casualmente nella linea somatica;
- in rarissimi casi si osserva la perdita funzionale di entrambi gli alleli nella linea somatica.



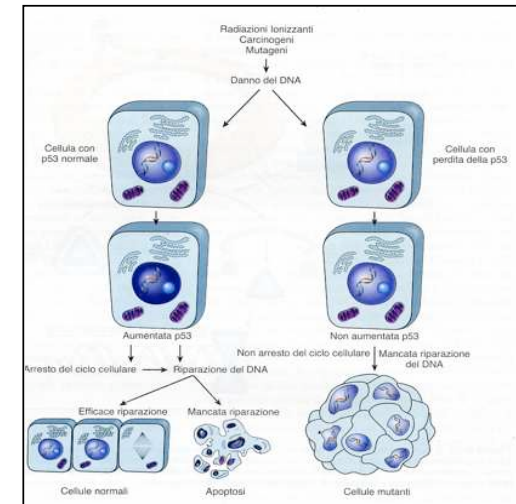
Il Gene p53

Anche p53 ha la capacità di inibire la progressione del ciclo cellulare



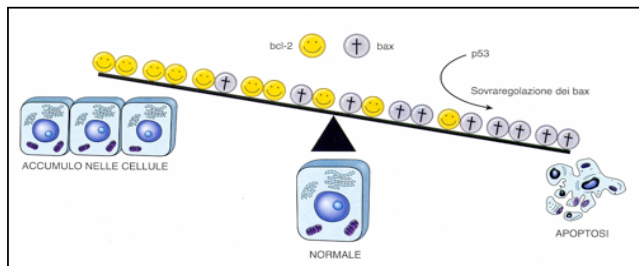
Il Gene p53

Perché è utile bloccare il ciclo cellulare???



Geni che regolano l'Apoptosi

• Bcl-2 è capace d'inibire l'attività pro-apoptotica di bax eterodimerizzando con esso.



Geni che regolano l'Apoptosi

- Over-espressione di bcl-2 è riscontrabile in diverse forme tumorali;
- 80% dei linfomi follicolari da linfociti B vede coinvolto bcl-2 in una traslocazione cromosomica che lo porta sotto il promotore delle Ig (Chr. 14)
- L'aumento dell'espressione di bcl-2 probabilmente favorisce la trasformazione neoplastica aumentando la sopravvivenza delle cellule.

Neoplasie ereditarie

TABELLA 6-4. NEOPLASIE EREDITARIE E CONDIZIONI PRENEOPLASTICHE

Malattia	Ereditarietà	Caratteristiche
<i>Neoplasie ereditarie</i>		
Retinoblastoma	AD	Spesso bilaterale, predisposizione ad un secondo tumore, in specie osteosarcoma
Poliposi multipla familiare del colon	AD	Polipi adenomatosi multipli e adenocarcinomi del colon
Neoplasia endocrina multipla I	AD	Adenomi ipofisari, paratiroidei e delle isole pancreatiche
Neoplasia endocrina multipla II	AD	Carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma e neoplasie delle paratiroidi
Neurofibromatosi tipo I (malattia di von Recklinghausen)	AD	Gliomi del cervello e del nervo ottico, neuroma dell'acustico, meningioma, feocromocitoma
Tumore di Wilms	AD	Tumore di Wilms del rene; altre malformazioni congenite
Sindrome di Li Fraumeni	AD	Multiple: mammella, colon, sarcomi
<i>Condizioni preneoplastiche ereditarie</i> (contenute ripartizione del DNA, instabilità cromosomica)		
Xeroderma pigmentoso	AR	Carcinoma cutaneo basocellulare e squamoso, melanoma maligno in pazienti esposti a luce UV
Sindrome di Bloom	AR	Leucemie acute, vari tipi di carcinoma
Assettia di Fanconi	AR	Leucemie acute, carcinomi squamosi ed epatocarcinomi
Atassia teleangiectasica	AR	Leucemia acuta, linfoma, tumore mammario nella donna
<i>Sindromi da immunodeficienza</i>		
Agammaglobulinemia legata a X	XR	Linfomi e leucemie
Sindrome di Wiskott-Aldrich	XR	Leucemie acute e linfomi
Sindrome linfoproliferativa legata a X	XR	Risposta anormale all'EBV, linfomi immunoblastici B indotti dal virus EB

AD = autosomico dominante

AR = autosomico recessivo

XR = recessivo sul cromosoma X

Durante il corso di una vita, andiamo incontro a circa 10^{15} divisioni cellulari; l'intrinseca frequenza di errore della DNA polimerasi è di 1 su 10^{10} paia di basi (per un genoma di 10^9 bp) quindi 1 errore ogni 10 divisioni.

Il carico di mutazioni in una vita è di circa 10^{14} (100.000 miliardi)