

Prof. F. Mantovani

**Dipartimento di Scienze della Vita
Università di Trieste**

FMANTOVANI@UNITS.IT

CONTENUTI

Il corso si prefigge di fornire conoscenze avanzate e aggiornate sui **meccanismi molecolari alla base della tumorigenesi e della progressione tumorale** e sugli **approcci sperimentali** che ne hanno consentito la scoperta.

Il corso si prefigge inoltre di spiegare le recenti strategie per lo sviluppo di **trattamenti antitumorali di precisione** che hanno come bersagli i sopracitati meccanismi.

METODI DIDATTICI

Lezioni teoriche del docente

e **seminari di esperti** invitati dal docente:

Dott.ssa A. **Rustighi** (LNCIB): Le cellule staminali del cancro.

Dott.ssa F. **Benvenuti** (ICGEB): Immunologia e immunoterapia del cancro.

CONTENUTI

1. Introduzione. Prospettiva storica. Gli **elementi** caratteristici del cancro.
I **geni** del cancro: mutazioni geniche e alterazioni epigenetiche.
2. I meccanismi alla base dell'**indipendenza proliferativa** nel cancro.
L'immortalizzazione cellulare.
4. Origini e ruoli dell'**instabilità genomica** nei tumori.
5. **Le risposte oncosoppressive intrinseche**: la senescenza cellulare e l'apoptosi.
Ruoli oncosoppressivi e ruoli oncogenici dei diversi tipi di morte cellulare.
6. I **virus oncogeni**. I meccanismi della trasformazione virale.
8. **Le cellule staminali tumorali**. **L'eterogeneità intratumorale** nella progressione neoplastica.
9. Alterazioni del **metabolismo cellulare** nel cancro.
10. La **cascata di invasione-metastasi**. Le fasi di disseminazione, dormienza e colonizzazione metastatica.
11. Il **microambiente** tumorale; ruoli dell'ipossia, della matrice extracellulare e della meccano-trasduzione nel cancro.
Le cellule del microambiente tumorale e la segnalazione mediante mediatori solubili.
13. **Immunologia e immunoterapia** del cancro.
14. **Le terapie antitumorali di precisione**.

PREREQUISITI

Lo studente deve possedere **conoscenze di base** su:

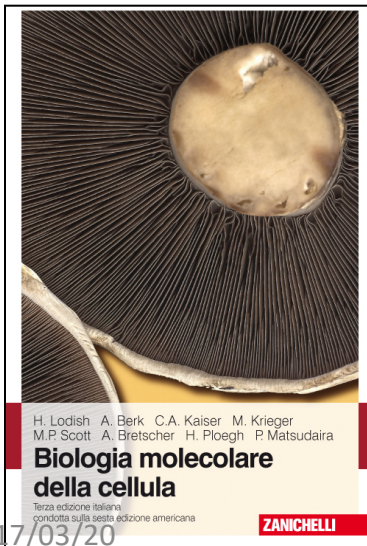
- **struttura** e organizzazione della cellula eucariotica
- Lesioni del DNA e **mutazioni**, regolazione epigenetica
- **metabolismo** cellulare
- principi della **segnalazione** cellulare
- meccanismi che controllano **proliferazione**, differenziamento, e **morte** cellulare

TESTI PER IL RIPASSO DEI PREREQUISITI



ALBERTS B., JOHNSON A., LEWIS J., RAFF M.,
ROBERTS K., WALTER P.

BIOLOGIA MOLECOLARE DELLA CELLULA

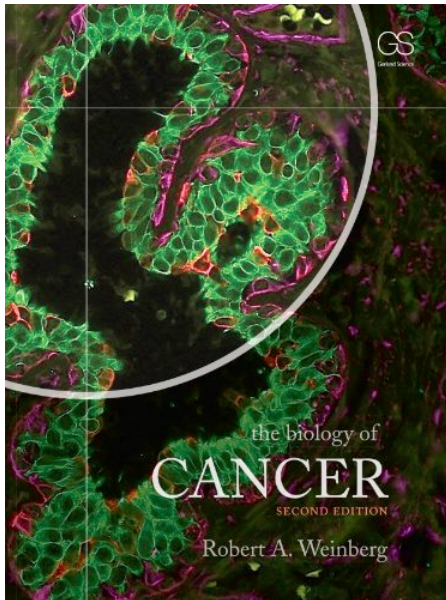


Harvey Lodish, A Berk, C.A. Kaiser, M. Krieger,
M.P. Scott, A. Bretscher, P. Ploegh, Paul Matsudaira

Biologia molecolare della cellula

TESTI CONSIGLIATI

The Biology of Cancer (R. Weinberg)
seconda edizione inglese
disponibile presso la Biblioteca
tecnico-scientifica.



Biologia Molecolare del Cancro
(L Pastorino)



Slides delle lezioni (Streams/ Moodle)

Approfondimento: Pdf articoli (Moodle)

MODALITA' D'ESAME

Esame scritto su tutti gli argomenti del corso, della durata di 2 ore costituito da domande di verifica con **risposta aperta**.

Lo studente è tenuto a scegliere 4-5 domande a cui rispondere tra più domande proposte. Tutte le domande hanno uguale peso nella valutazione.

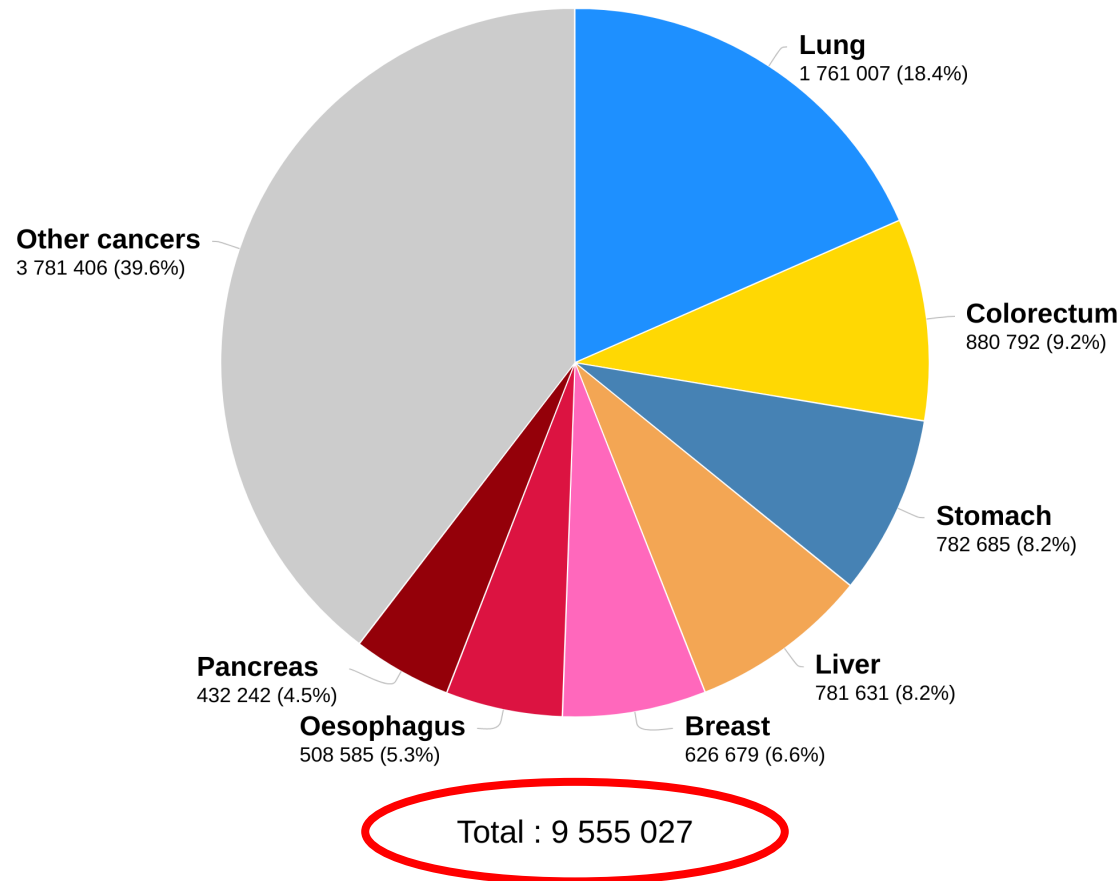
Durante il corso verrà spiegata agli studenti la modalità d'esame, in particolare la **necessità di analizzare correttamente il testo delle domande** e saranno indicate le tecniche per organizzare risposte puntuali ed esaustive.

Tramite il sito Moodle del corso, al termine di ogni argomento verranno inoltre forniti agli **studenti test di autovalutazione per la preparazione dell'esame**.

PERCHÈ STUDIAMO IL CANCRO?

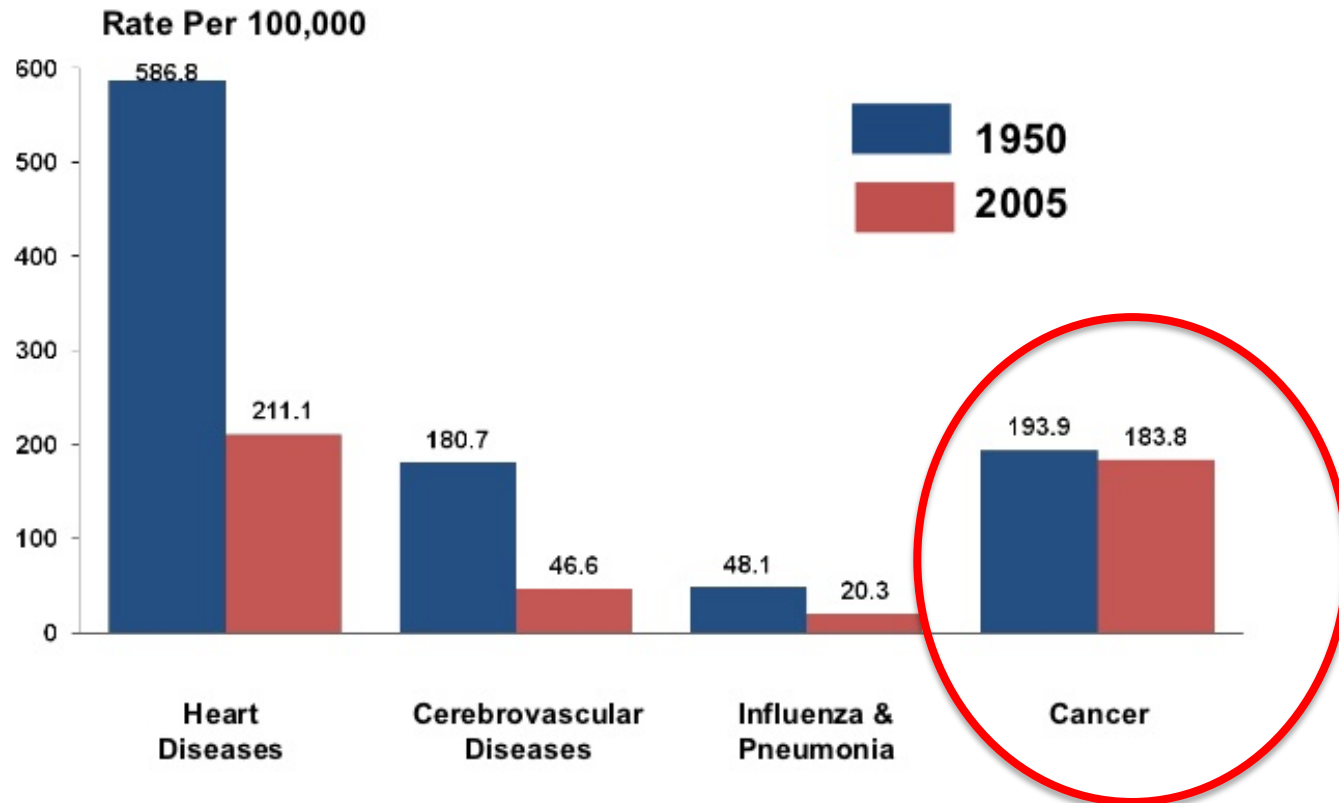
PERCHÈ STUDIAMO IL CANCRO?

Estimated number of deaths in 2018, worldwide, all cancers, both sexes, all ages



IL CANCRO È UNA DELLE PRINCIPALI SFIDE DELLA MEDICINA MODERNA

Change in the US Death Rates* by Cause,
1950 & 2005



* Age-adjusted to 2000 US standard population.

Sources: 1950 Mortality Data - CDC/NCHS, NVSS, Mortality Revised.

2005 Mortality Data: US Mortality Data 2005, NCHS, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.

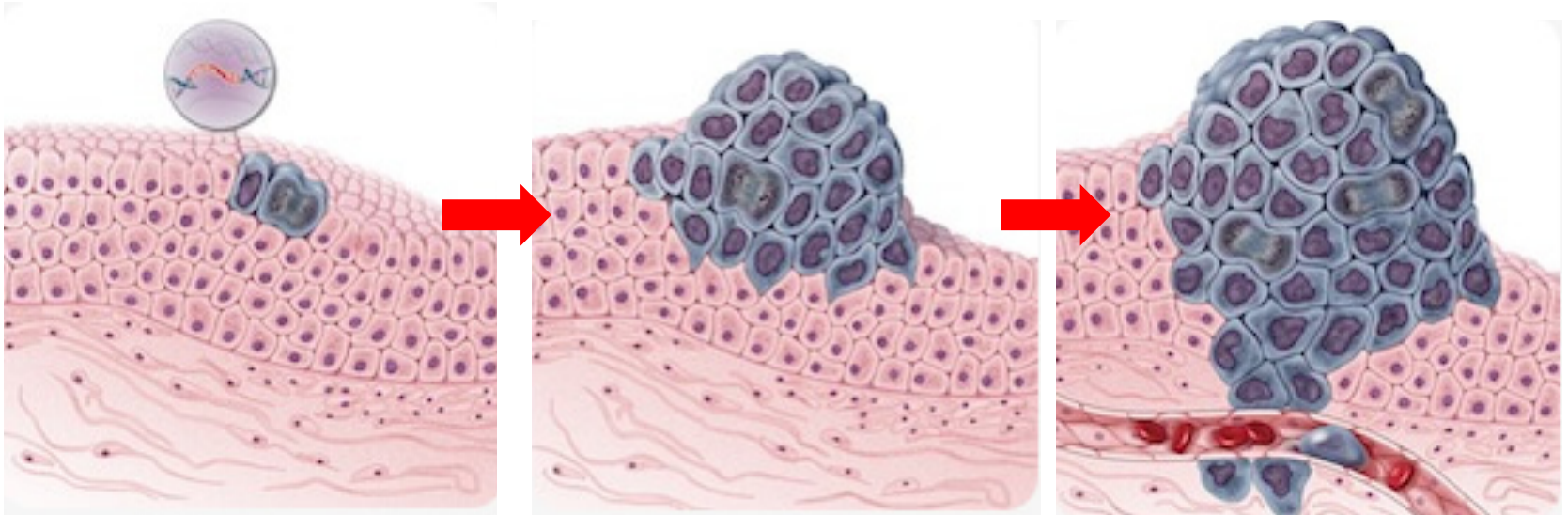
IL CANCRO È UNA DELLE PRINCIPALI SFIDE DELLA MEDICINA MODERNA

CAUSE:

- **INCOMPLETA COMPrensione DELLA BIOLOGIA TUMORALE (in particolare dei processi che causano mortalità= METASTASI E CHEMIORESISTENZA)**
- **INSUFFICIENTE EFFICACIA delle TERAPIE DISPONIBILI per vari tipi di tumori (RECIDIVE, METASTASI)**
- **TOSSICITA' delle terapie**
- **fenomeni di RESISTENZA ai farmaci**

LA NATURA DEL CANCRO

LA NATURA DEL CANCRO



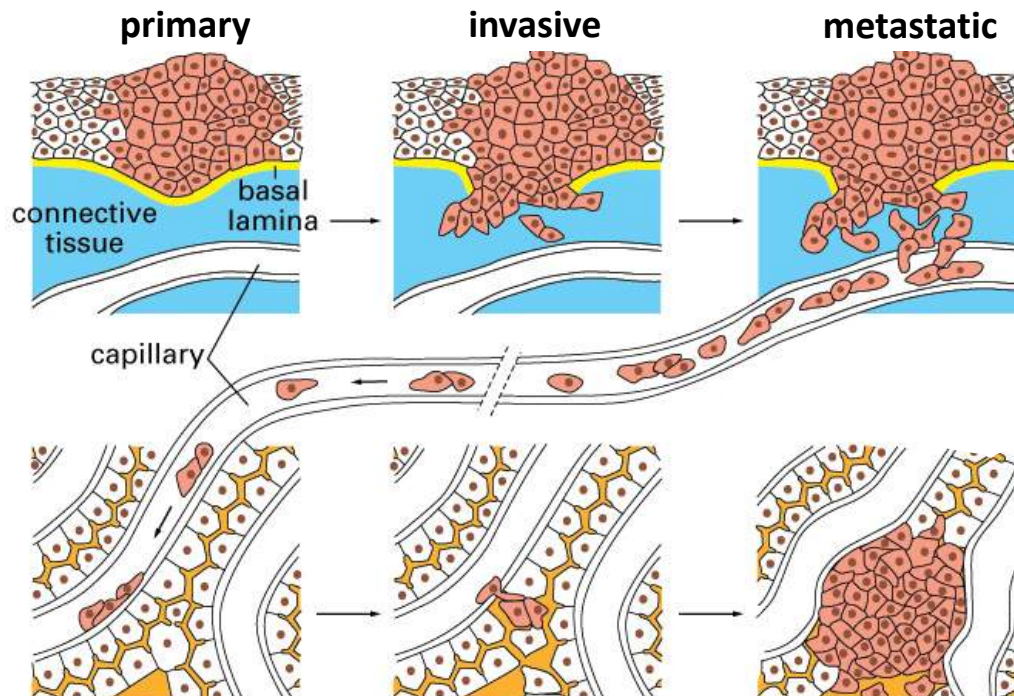
Il cancro è una malattia nella quale le cellule sovvertono le proprie regole di comportamento: crescono senza controllo, invadono e colonizzano i tessuti normali alterandone la funzionalità.

LA NATURA DEL CANCRO

MALATTIA PROGRESSIVA che passa attraverso varie trasformazioni cellulari e talvolta lunghi periodi di latenza

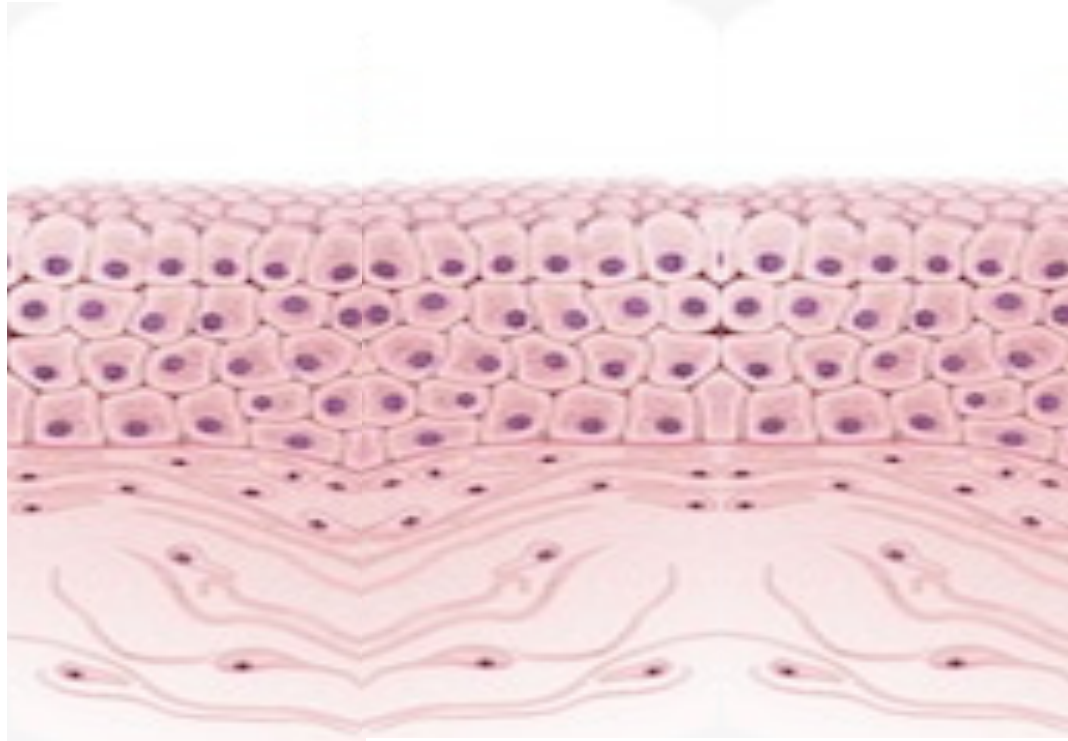
FASI INIZIALI: formazione di una **MASSA** che interferisce localmente con la funzionalità di un organo

PROGRESSIONE: l'instaurarsi della cascata di **INVASIONE/METASTASI** si associa a **morbilità e mortalità della malattia**



metastasis

IL CONTROLLO DELL'OMEOSTASI TISSUTALE

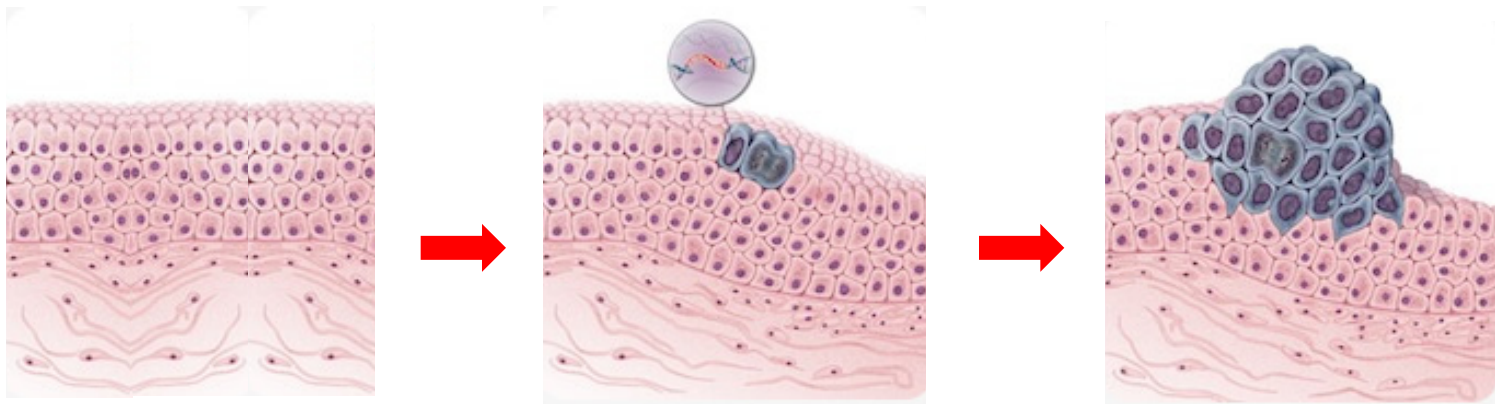


I normali processi di rinnovamento tissutale dipendono dalla proliferazione controllata di cellule progenitrici in risposta a stimoli fisiologici

LA PERDITA DEL CONTROLLO SULLA CRESCITA E PROLIFERAZIONE CELLULARE È ALLA BASE DEL CANCRO

Alterazioni patologiche del normale comportamento cellulare

- indipendenza dagli stimoli proliferativi
- insensibilità ai segnali inibitori della crescita



Portano alla formazione di una massa cellulare = iperplasia

ALTERAZIONI DELLA CRESCITA CELLULARE

Atrofia

Decrescita della massa tissutale e delle dimensioni delle cellule.

Esempi: atrofie muscolari

Ipertrofia

Aumento delle dimensioni cellulari (NON del numero).

Esempi: Ipertrofia cardiaca è il risultato di una risposta adattativa del cuore, messa in atto per compensare la funzione di aree muscolari prive di capacità contrattile.

Iperplasia

Aumento del numero di cellule

Esempi: iperplasia prostatica

Metaplasia

Sostituzione di un tipo cellulare con un altro

Esempi: enfisema polmonare

Displasia

Formazione di cellule anomale

Esempi: displasia della cervice uterina in seguito a infezione da HPV

Neoplasia

Una massa anormale di tessuto che cresce in eccesso ed in modo scoordinato rispetto ai tessuti normali, e che persiste in questo stato dopo la cessazione degli stimoli che hanno indotto il processo

Esempi: tumori

LA NATURA DEL CANCRO

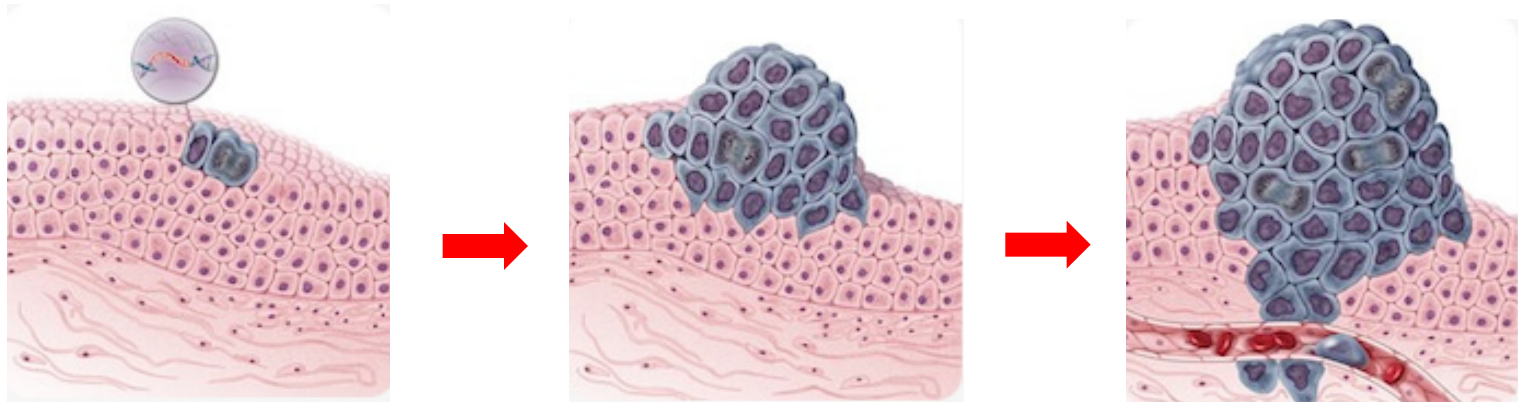
Tumore benigno

- ♦ Le cellule mantengono ancora le caratteristiche delle cellule normali da cui derivano
- ♦ Localizzati unicamente nei tessuti di origine
- ♦ Presenza di una capsula fibrosa delimitante che lo rende facilmente eradicabile
- ♦ La presenza della massa può interferire con la normale funzionalità dei tessuti

Tumore maligno

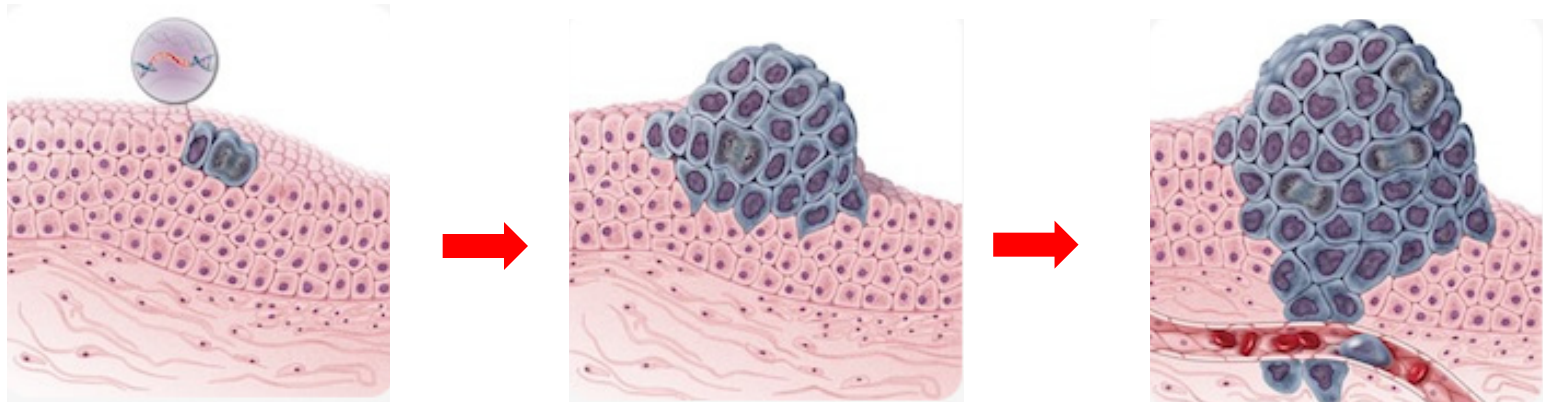
- ♦ Le cellule possono essere molto diverse da quelle normali da cui derivano e tendono a perdere le caratteristiche di differenziazione
- ♦ Le cellule hanno un maggiore "indice proliferativo" (il tumore presenta un alto numero di cellule in divisione)
- ♦ Può invadere il tessuto circostante; le cellule entrano nel sistema circolatorio e colonizzano altri tessuti, dando origine a metastasi

**LA PROGRESSIONE MALIGNA è ASSOCIATA ALLA COMPARSA
DI PROGRESSIVE ALTERAZIONI DEL COMPORTAMENTO
CELLULARE**

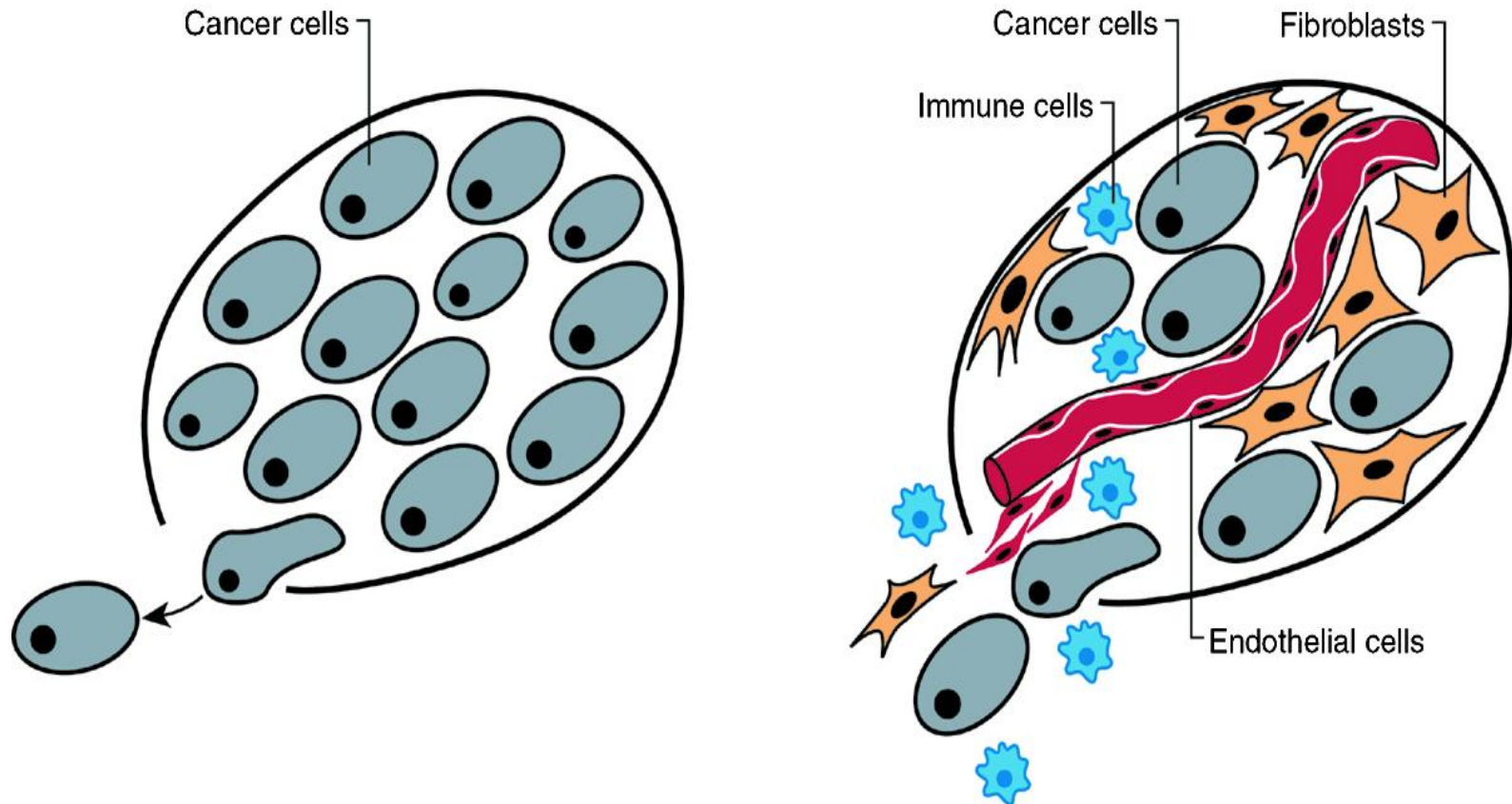


**IL CANCRO È UN PROCESSO EVOLUTIVO GUIDATO
DALLA SELEZIONE CLONALE DI CELLULE PORTATRICI
DI ALTERAZIONI GENETICHE CHE CONFERISCONO
LORO CARATTERISTICHE FENOTIPICHE VANTAGGIOSE**

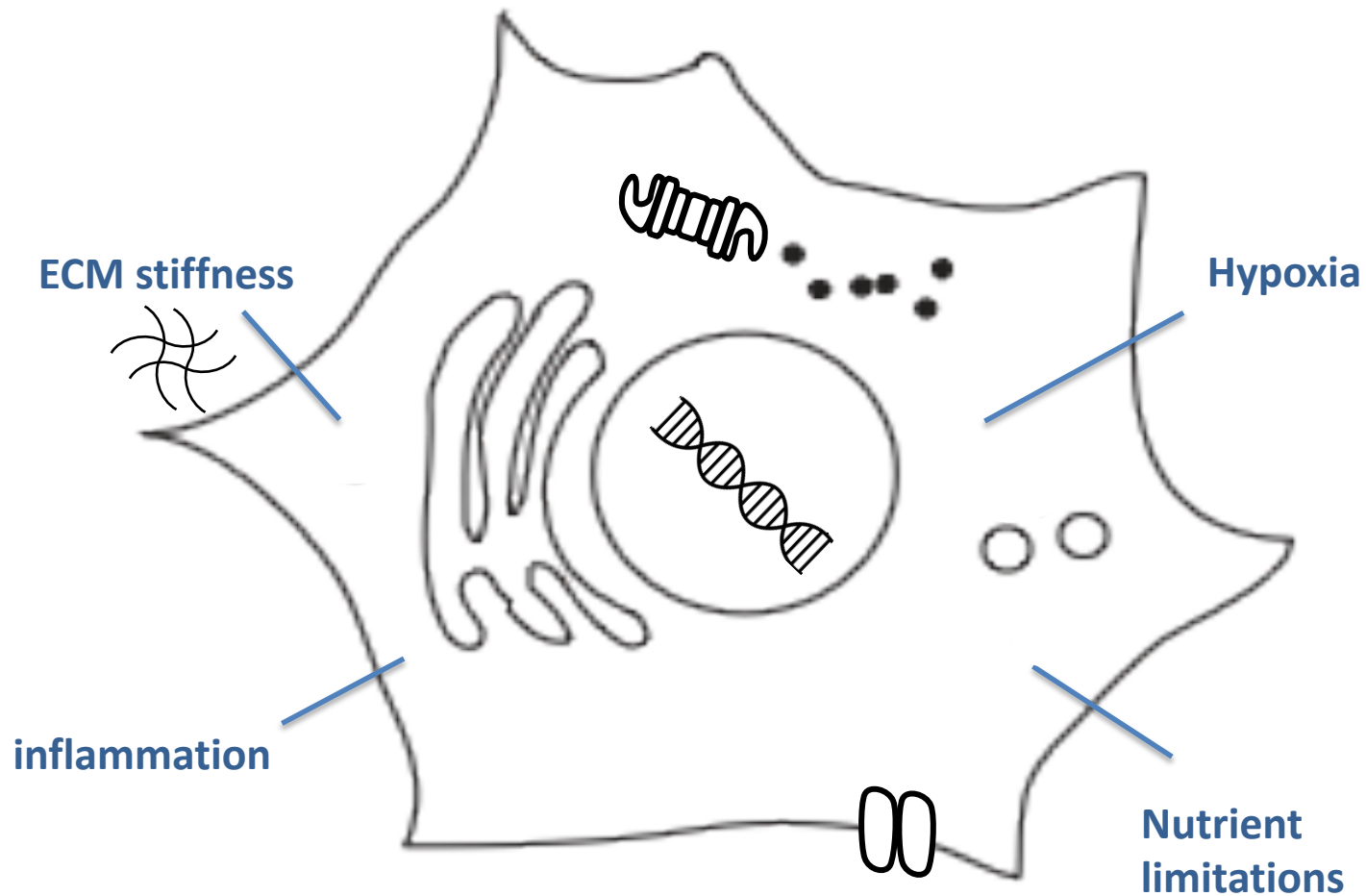
ANCHE IL MICROAMBIENTE TUMORALE HA UN RUOLO CHIAVE NELL'EVOLUZIONE NEOPLASTICA



IL MICROAMBIENTE TUMORALE: TUMORI COME ORGANI



Le cellule tumorali sono esposte a un microambiente ostile



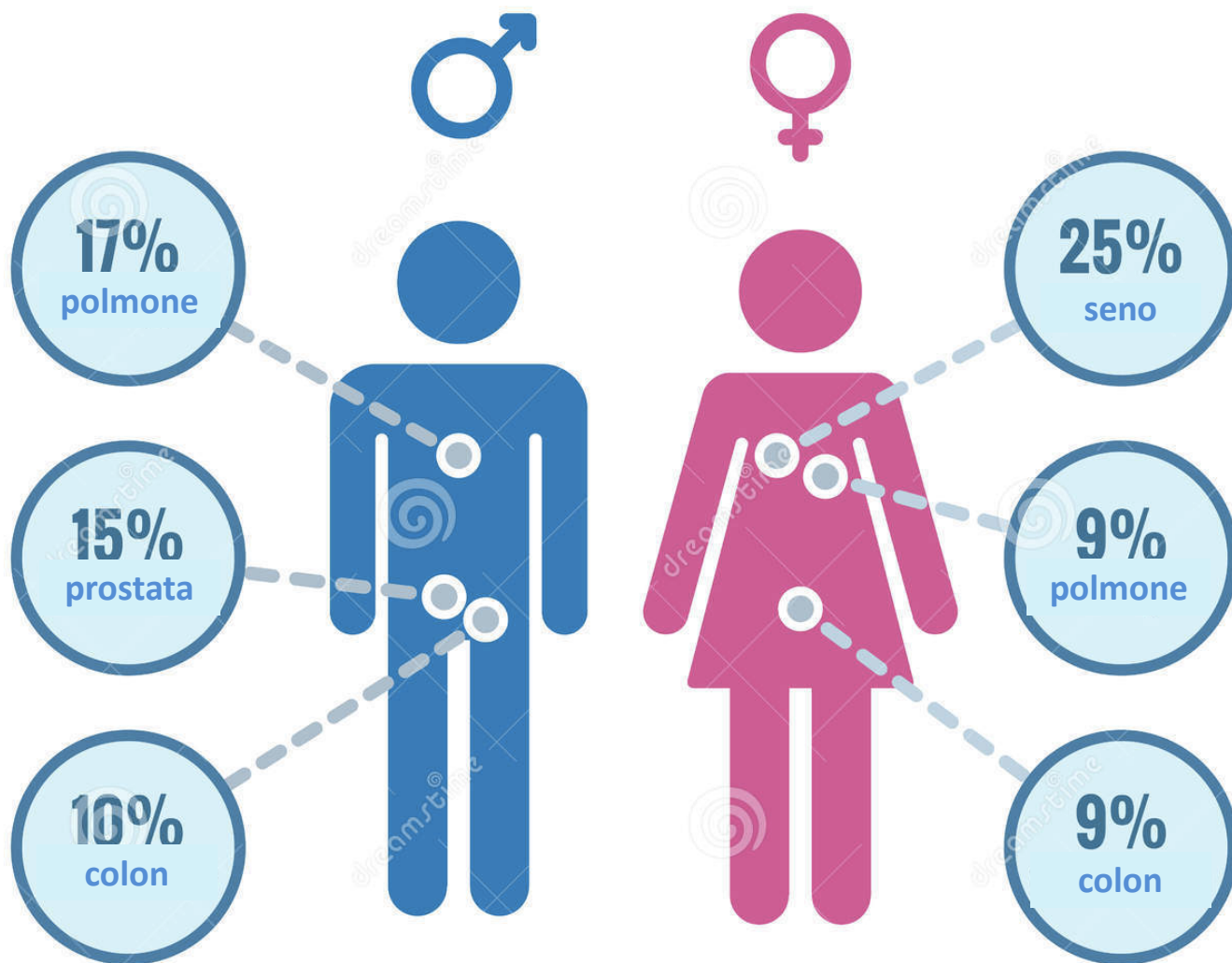
CLASSIFICAZIONE TUMORALE

Usiamo una sola parola, ma parliamo di almeno 100 malattie



Il cancro è un problema complesso che si manifesta in **tanti tumori** diversi a seconda dell'organo colpito, delle cellule e delle molecole coinvolte.

SONO NOTI PIÙ DI 100 TIPI TUMORALI



BIG KILLERS: incidenza e mortalità

Cases

14.1 million

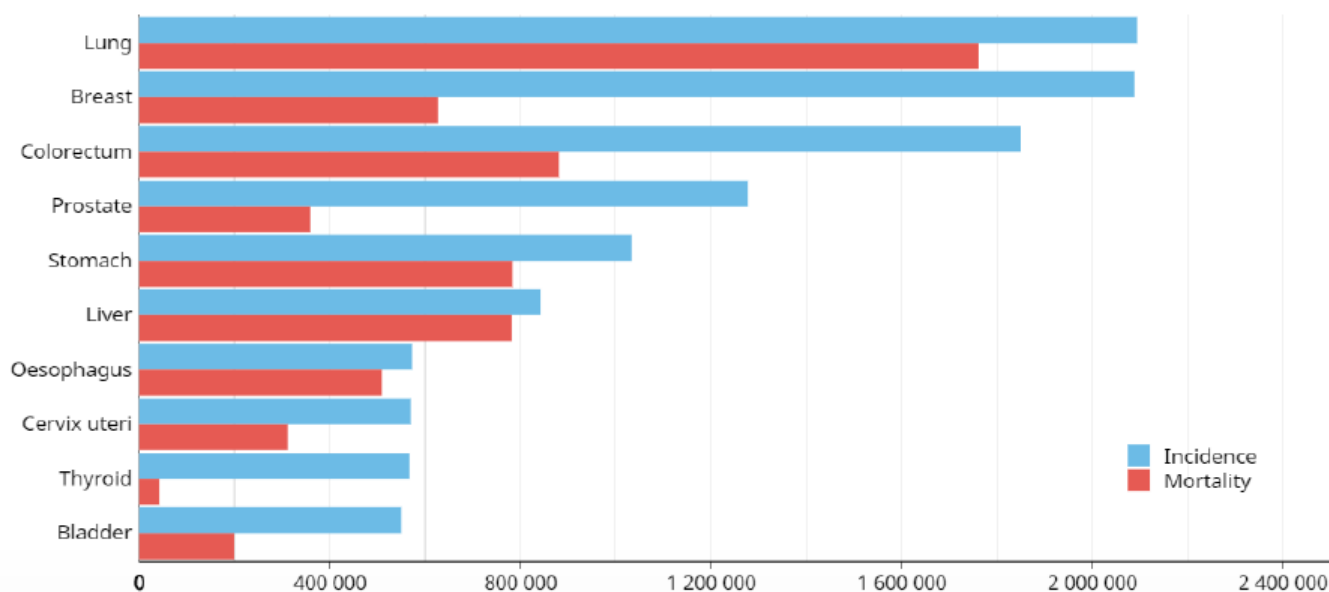


Deaths

8.2 million



Estimated number of incident cases and deaths worldwide, both sexes, all ages



CLASSIFICAZIONE TUMORALE

- Tipo istologico
- Grado tumorale
- Stadiazione o classificazione TNM (tumori maligni)

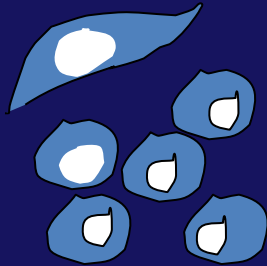
♦ **TABELLA 19.2**

Classificazione delle neoplasie

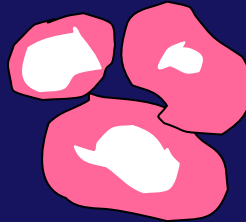
Tessuti di derivazione	Tumori benigni	Tumori maligni
Tessuti mesenchimali non linfo-emopoietici	Fibroma Lipoma Condroma Angioma Leiomioma	Fibrosarcoma Liposarcoma Condrosarcoma Osteosarcoma Angiosarcoma
Tessuti mesenchimali linfo-emopoietici		Mieloma Malattia di Hodgkin Linfoma non Hodgkin Leucemia linfatica Leucemia mieloide
Tessuti epiteliali	Papilloma Adenoma	Carcinoma papillare Carcinoma spinocellulare Carcinoma basocellulare Adnocarcinoma Carcinoma indifferenziato
Tessuti nervosi	Glioma Neurinoma	Glioblastoma Neuroblastoma Retinoblastoma
Tessuto produttore di melanina	Nevo melanocitico	Melanoma

CLASSIFICAZIONE DEL GRADO TUMORALE

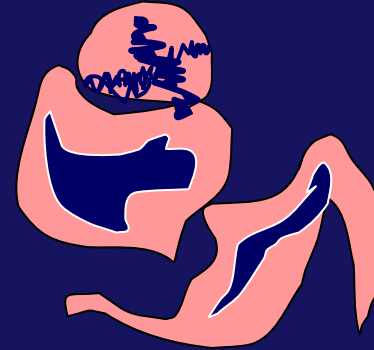
Basata su caratteristiche MORFOLOGICHE (citologiche e istologiche)



low grade

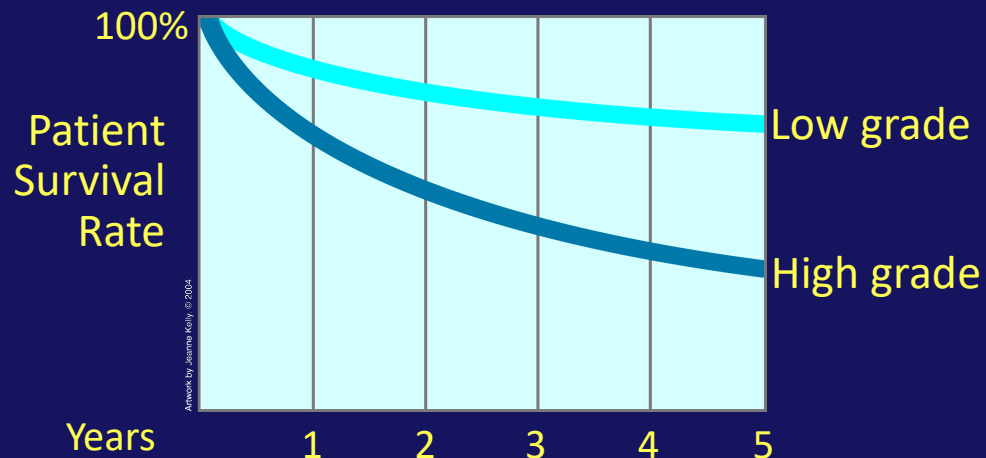


moderate



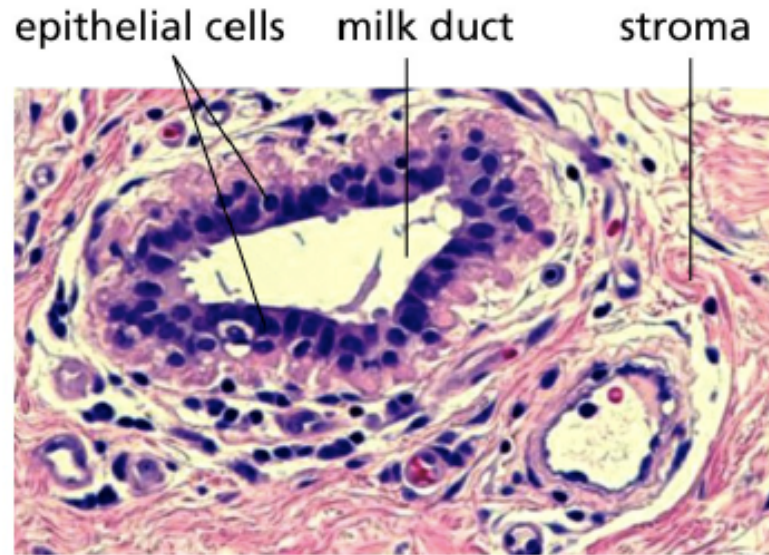
high

General Relationship Between
Tumor Grade and Prognosis

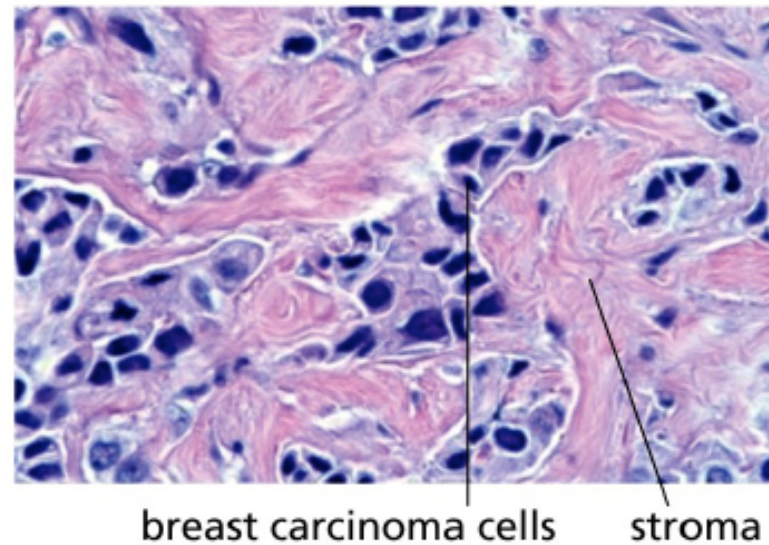


GRADO: alterazioni dell'organizzazione tissutale

normale



tumorale

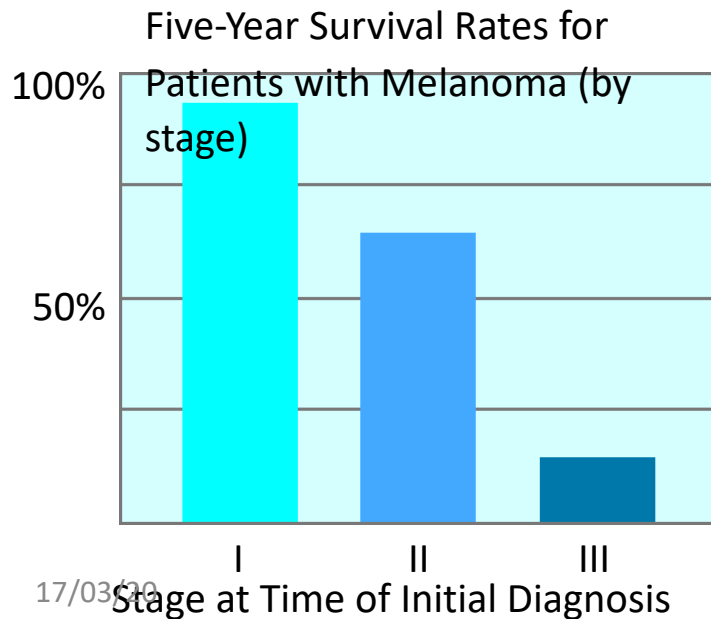
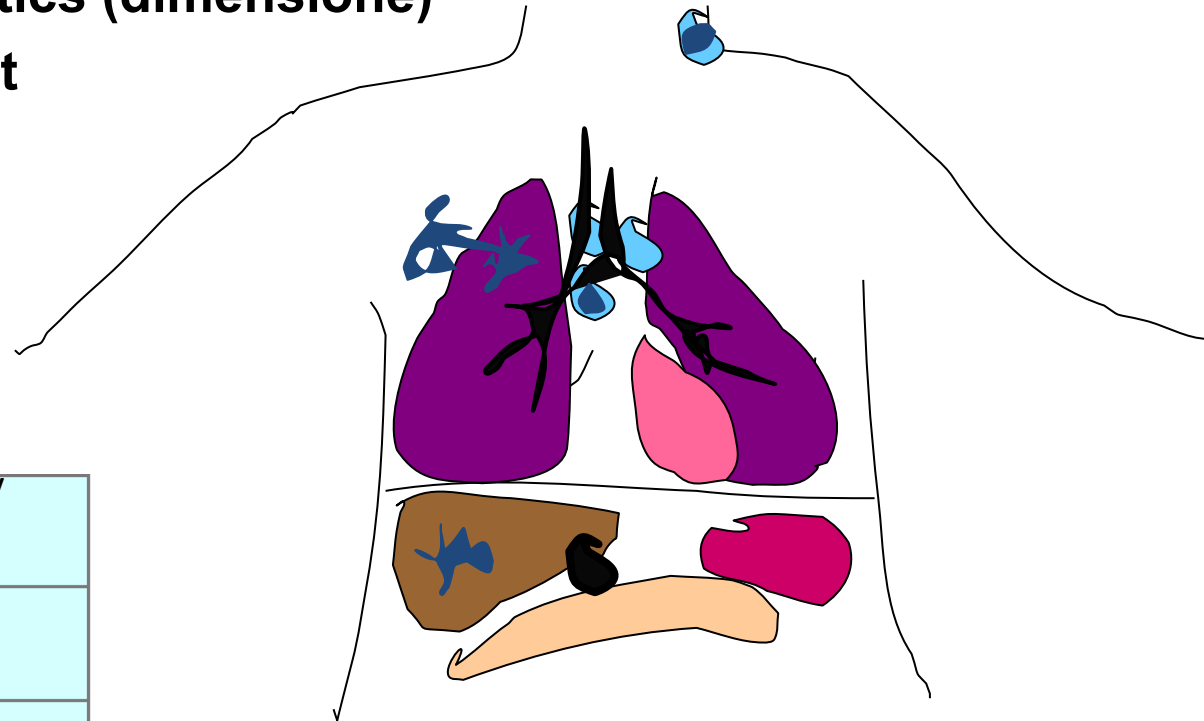


CLASSIFICAZIONE DELLO STADIO TUMORALE TNM: stato di avanzamento della malattia

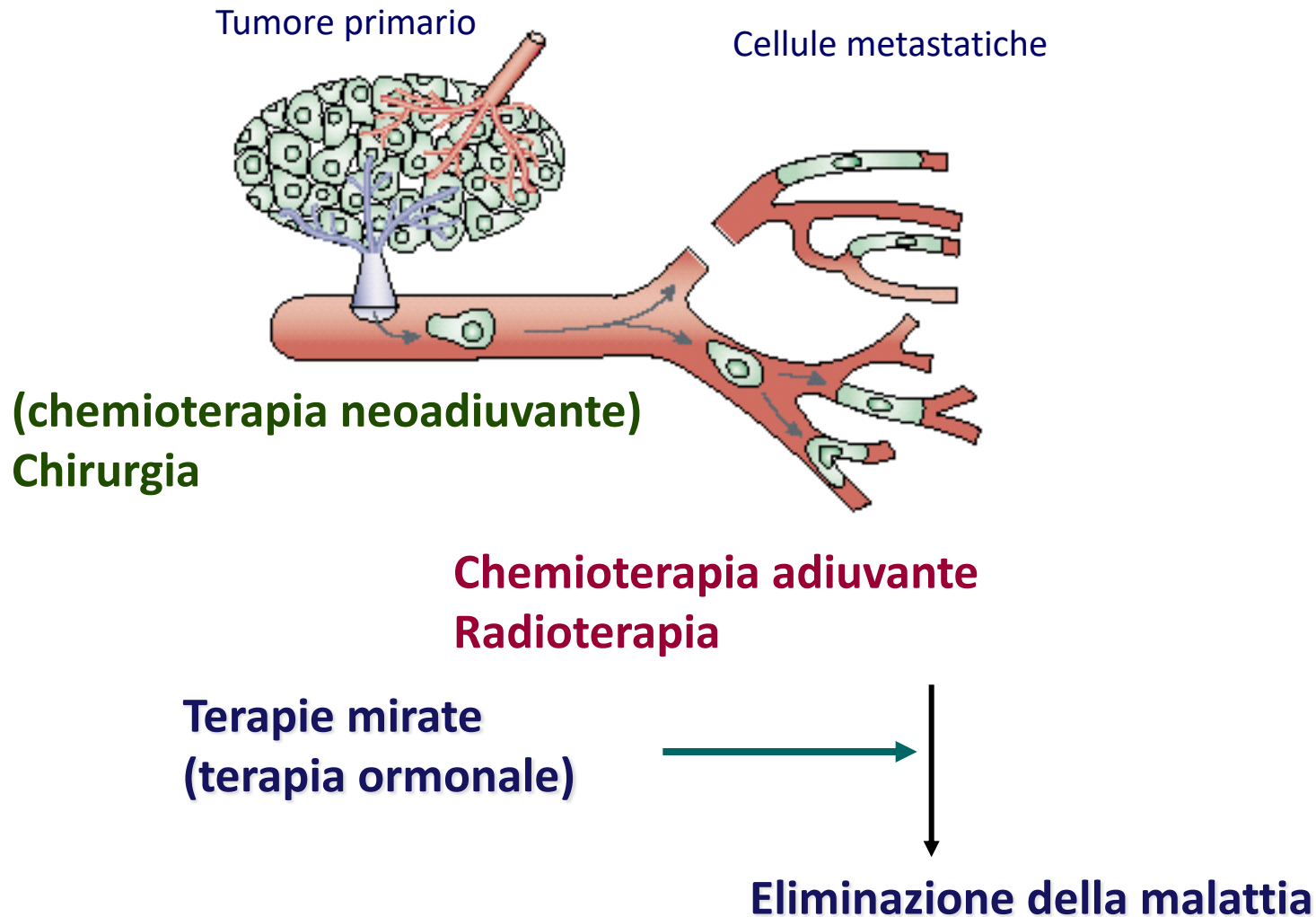
T Tumor characteristics (dimensione)

N Nodal involvement

M Metastasis



OPZIONI TERAPEUTICHE STANDARD



IL CANCRO È UNA DELLE PRINCIPALI SFIDE DELLA MEDICINA MODERNA

- **SPECIFICI TIPI TUMORALI, PRIMA LETALI, SONO OGGI CURABILI GRAZIE A TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE (INTELLIGENTI)**
- **tuttavia i “BIG KILLERS” rimangono in gran parte PROBLEMI IRRISOLTI (nonostante la diminuzione della mortalità)**

CAUSE:

- **INCOMPLETA COMPrensione DELLA BIOLOGIA TUMORALE (in particolare METASTASI E CHEMIORESISTENZA)**
- **INSUFFICIENTE EFFICACIA delle TERAPIE DISPONIBILI per vari tipi di tumori (RECIDIVE, METASTASI)**
- **fenomeni di RESISTENZA ai farmaci**
- **TOSSICITA' delle terapie**

LA GUERRA AL CANCRO

1971: THE CANCER ACT



...We are here today for the purpose of signing the cancer act of 1971.

I hope that in the years ahead that we may look back on this day and this action as being the most significant action taken during this Administration. It could be, because when we consider what cancer does each year in the United States, we find that more people each year die of cancer in the United States than all the Americans who lost their lives in World War II...

Dunn J Natl Cancer Inst, 2002

Richard Nixon,
Remarks on Signing the National Cancer Act of 1971

I RISULTATI DELLA GUERRA AL CANCRO

Grazie alle conquiste della ricerca:

nel periodo 2004-2013, il tasso di mortalità è diminuito dell'**11% negli uomini** e del **5,9% nelle donne**.

Le possibilità di sopravvivenza sono aumentate soprattutto tra gli individui di mezza età **grazie alla diagnosi precoce**.

Secondo l'**Organizzazione mondiale per la sanità (OMS)**: **almeno un terzo dei tumori è potenzialmente evitabile** grazie alla prevenzione primaria e secondaria.

I RISULTATI DELLA GUERRA AL CANCRO

L'ASPETTATIVA DI VITA per i pazienti è MIGLIORATA GLOBALMENTE, grazie a:

CAMPAGNE DI PREVENZIONE e DIAGNOSI PRECOCE

- es. Tumori gastrici: conservazione del cibo, infezioni da H. pylori
- Programmi di screening per cancro alla mammella, cervice e colon

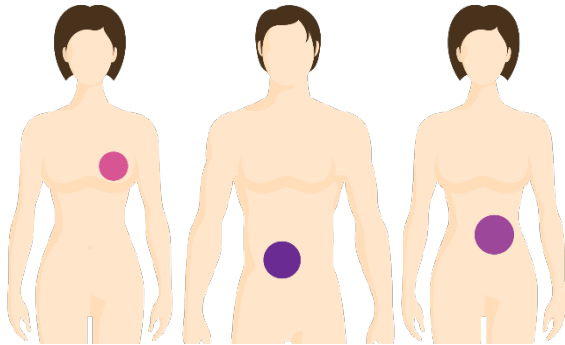
DIAGNOSI MOLECOLARE e TERAPIE PERSONALIZZATE (a bersaglio molecolare) che hanno reso completamente curabili alcuni tipi tumorali (es. CML) e migliorato l'aspettativa di vita per molti altri (es. seno ER+ o HER2+, melanoma, mieloma multiplo,...)

TUTTAVIA, AD OGGI DIVERSI TUMORI AGGRESSIVI RIMANGONO UNA SFIDA LARGAMENTE IRRISOLTA (TNBC, OVARIO, PANCREAS, FEGATO...)

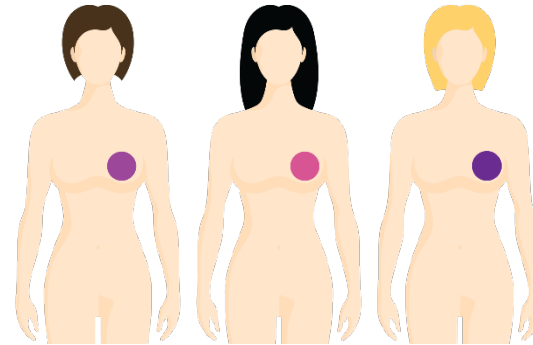
PERCHÈ LA GUERRA AL CANCRO NON È ANCORA VINTA

- LA **CONOSCENZA** DELLA BIOLOGIA TUMORALE, E SOPRATTUTTO DEI MECCANISMI DELLA **METASTASI** È ANCORA INCOMPLETA
- **L'ETEROGENEITÀ** TUMORALE RAPPRESENTA UNA DIFFICOLTÀ PER LA **DIAGNOSI** E LA **TERAPIA**
- LE TERAPIE (SIA STANDARD CHE MIRATE) NON HANNO SUFFICIENTE EFFICACIA NEL **PREVENIRE/CURARE RECIDIVE E METASTASI**
- LE TERAPIE CONVENZIONALI PRESENTANO IMPORTANTI **EFFETTI COLLATERALI**
- SI VERIFICANO FREQUENTEMENTE FENOMENI DI **RESISTENZA ALLE TERAPIE**

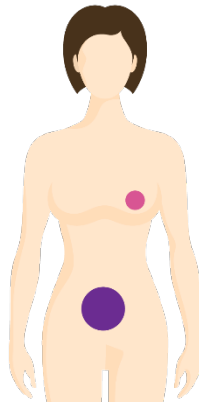
IL PROBLEMA DELL'ETEROGENEITÀ TUMORALE



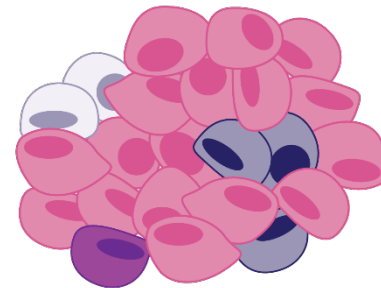
100 diversi tipi tumorali



Molti sottotipi tumorali



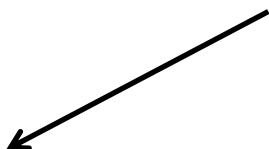
**Eterogeneità tra tumore
primario e metastasi**



**Eterogeneità
intratumorale**

IL RUOLO DELLA RICERCA BIOMEDICA

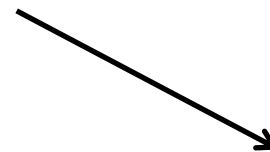
Ricerca biomedica finalizzata alla
comprensione dei meccanismi molecolari
dei tumori



**Migliorare
la diagnosi**



**Predire la risposta
alle terapie standard**



**Sviluppare
terapie mirate**

Metastasi: al via sei nuovi programmi speciali

CONDIVIDI



Oltre 14 milioni di euro di investimento all'anno per 7 anni, con più di 200 scienziati al lavoro in tutta Italia.

AIRC presenta oggi il nuovo Programma Speciale 5 per mille dedicato allo studio delle metastasi che, con un finanziamento di circa 14 milioni