

IL CANCRO: UNA SFIDA PER LA MEDICINA

LE CARATTERISTICHE DEL CANCRO

MUTAZIONI E CANCRO

IL CANCRO: UNA SFIDA APERTA PER LA MEDICINA

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.

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

PREVENZIONE e DIAGNOSI PRECOCE

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

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,...)

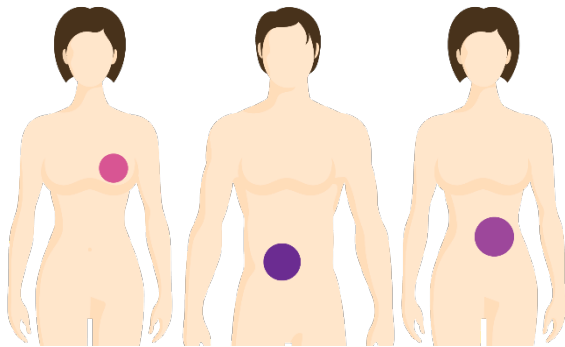
IL CANCRO: UNA SFIDA APERTA PER LA MEDICINA

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

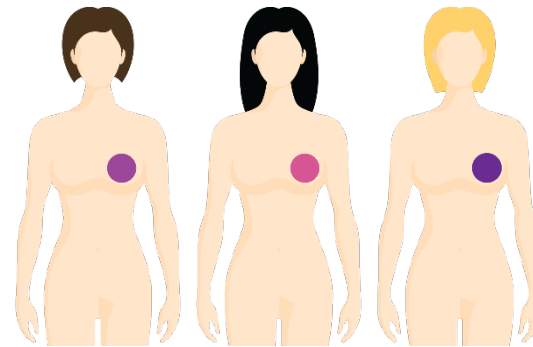
IL CANCRO: UNA SFIDA APERTA PER LA MEDICINA

- 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**

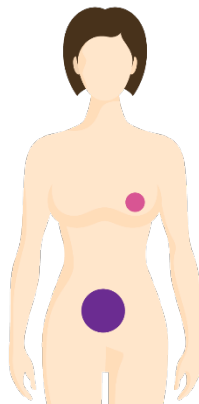
IL PROBLEMA DELL'ETEROGENEITÀ TUMORALE



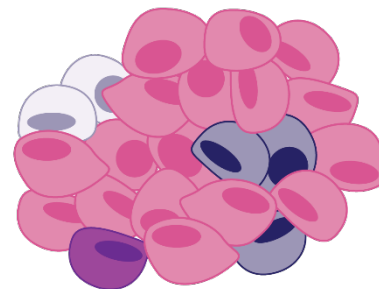
100 diversi tipi tumorali



Molti sottotipi tumorali



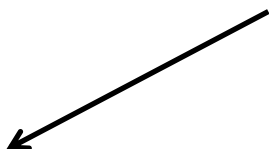
**Eterogeneità tra tumore
primario e metastasi**



**Eterogeneità
intratumorale**

IL RUOLO DELLA RICERCA BIOMEDICA

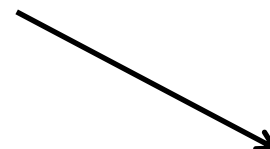
Ricerca biomedica finalizzata alla
comprensione dei meccanismi molecolari
dei tumori



**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

LE CARATTERISTICHE DEL CANCRO

THE HALLMARKS OF CANCER

**IL CANCRO È UNA MALATTIA PROGRESSIVA,
UN PROCESSO EVOLUTIVO guidato dalla SELEZIONE
CLONALE DI CELLULE PORTATRICI DI ALTERAZIONI
GENETICHE ED EPIGENETICHE.
che conferiscono
CARATTERISTICHE FENOTIPICHE VANTAGGIOSE**

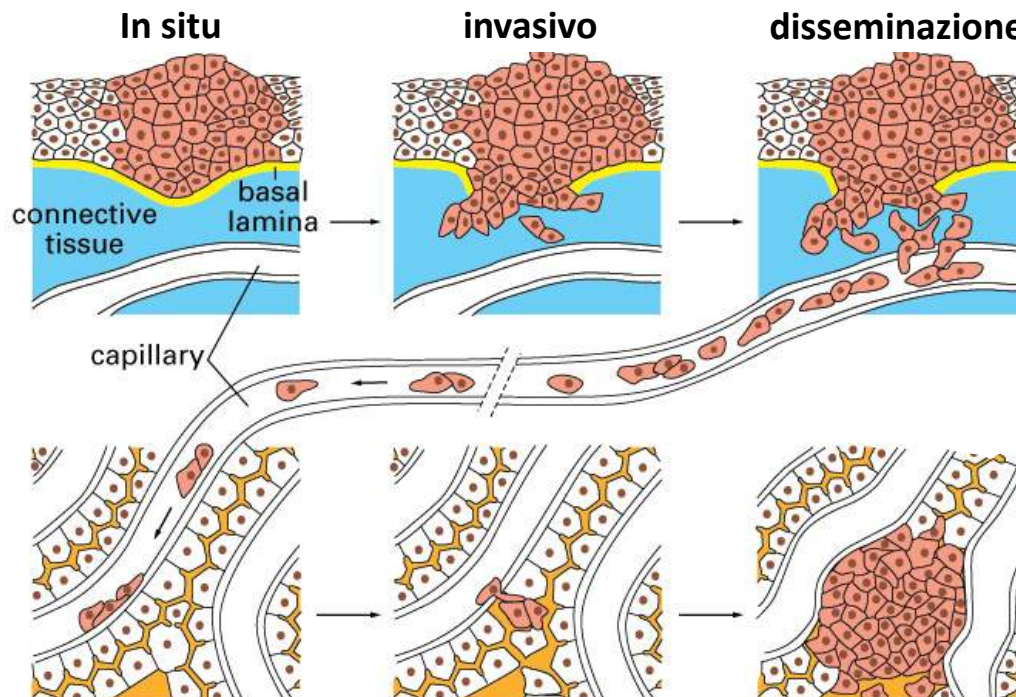
**La PRESSIONE SELETTIVA
fornita dai MECCANISMI ONCOSOPPRESSIVI intrinseci ed
estrinseci e dal MICROAMBIENTE TUMORALE
HA UN RUOLO CHIAVE NELL'EVOLUZIONE TUMORALE**

LA NATURA PROGRESSIVA DEL CANCRO

È una **MALATTIA PROGRESSIVA** che passa attraverso varie trasformazioni cellulari e periodi di latenza, talvolta lunghi

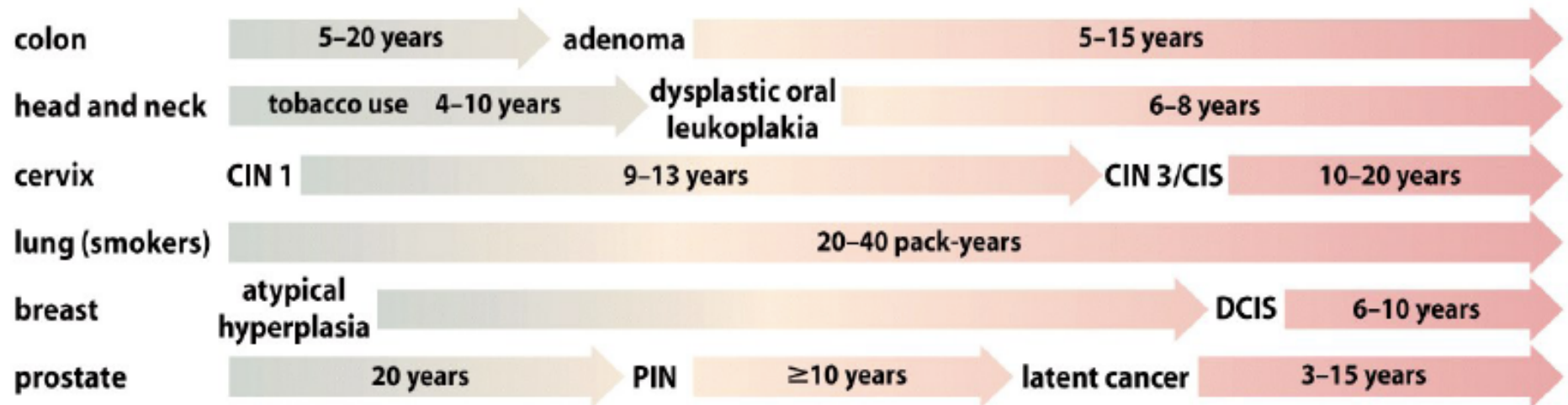
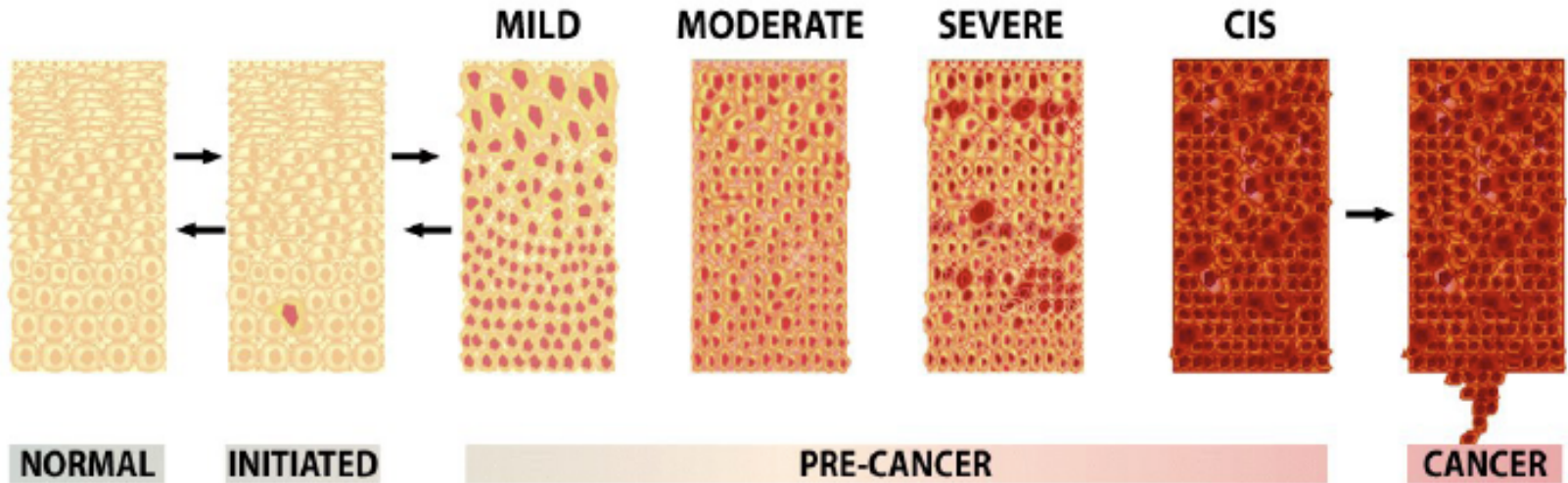
Nelle **FASI INIZIALI** si ha formazione di una **MASSA** che interferisce localmente con la funzionalità dell' organo

PROGRESSIONE: il tessuto tumorale diviene progressivamente più alterato, si instaura la cascata di **INVASIONE/METASTASI** associata a **morbilità e mortalità della malattia**

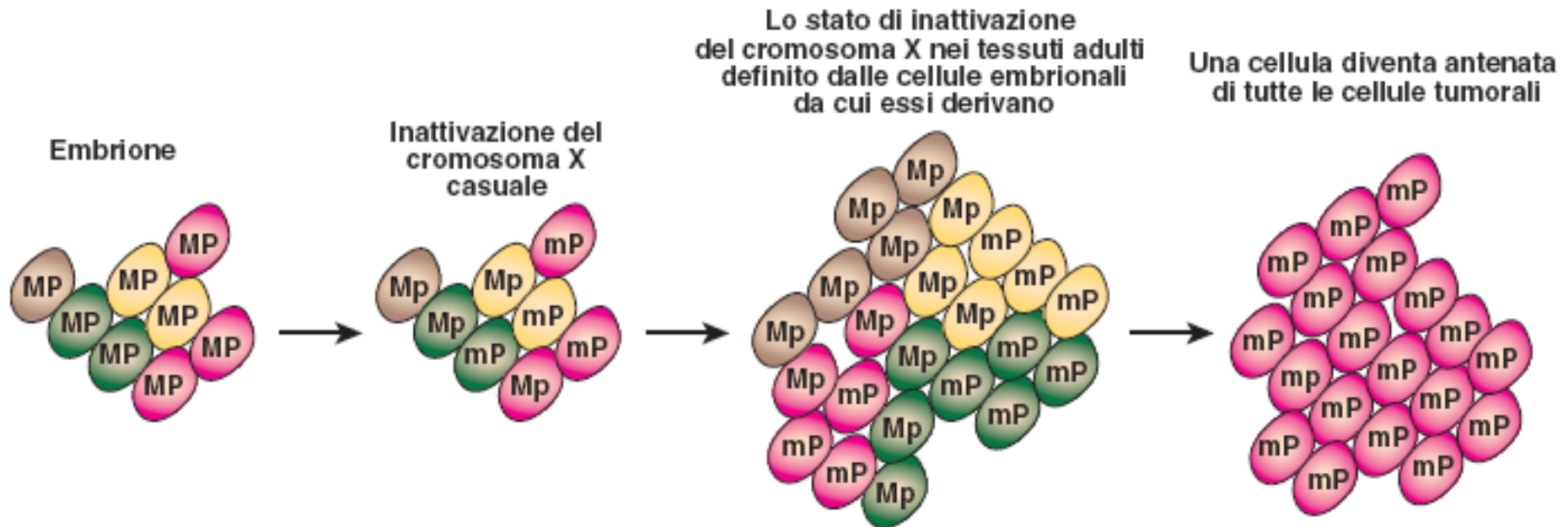


metastasi

UN PROCESSO A PIU' STADI

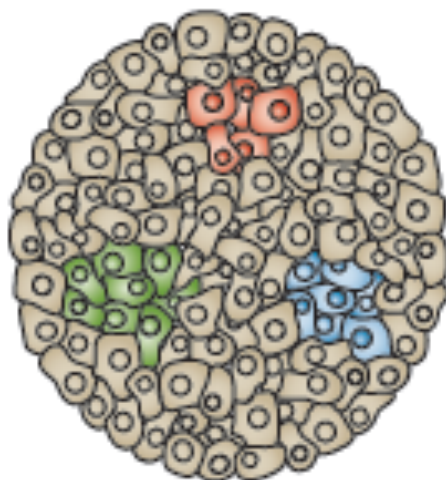


I TUMORI HANNO ORIGINE CLONALE

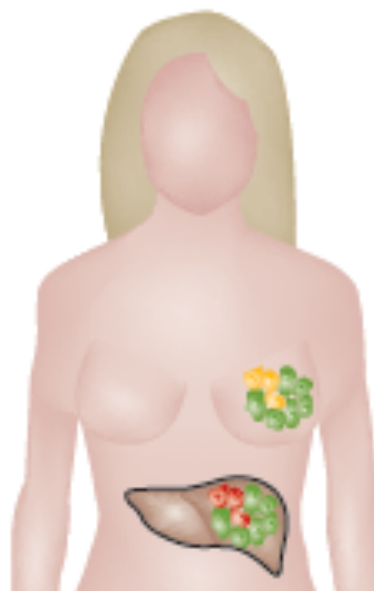


TUTTAVIA PRESENTANO ETEROGENEITÀ

**ETEROGENEITÀ INTRATUMORALE
(TUMORE PRIMARIO)**



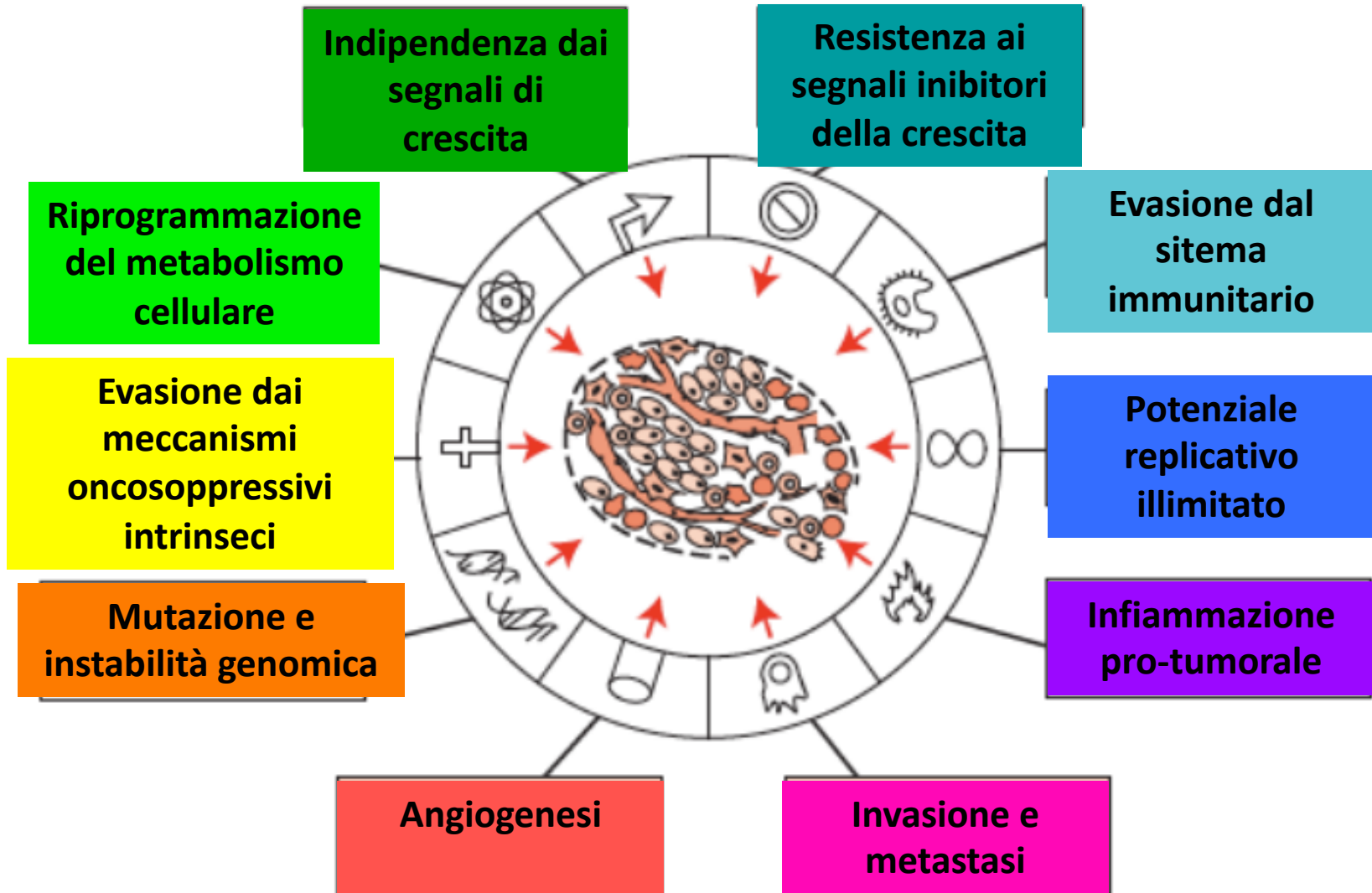
**ETEROGENEITÀ TRA TUMORE
PRIMARIO E METASTASI**



**CIÒ AVVIENE PERCHÈ DIVERSE CELLULE TUMORALI
ACQUISISCONO ALTERAZIONI DIVERSE CHE NE
DETERMINANO LE CARATTERISTICHE FENOTIPICHE**

**I FENOTIPI CHE SUBISCONO SELEZIONE POSITIVA
DURANTE L'EVOLUZIONE TUMORALE
sono definiti
CARATTERISTICHE (HALLMARKS) DEL CANCRO**

GLI HALLMARKS DEL CANCRO



Indipendenza dai segnali di crescita:

Le cellule normali necessitano di segnali mitogenici per proliferare

Le cellule tumorali sono largamente indipendenti dalla normale segnalazione mitogenica

Resistenza ai segnali inibitori della crescita

Le cellule normali rispondono ai segnali citostatici per mantenere l'omeostasi

Le cellule tumorali sono resistenti ai segnali citostatici

Potenziale replicativo illimitato

Le cellule normali hanno un meccanismo che ne limita il numero massimo di divisioni = senescenza replicativa

Le cellule tumorali mantengono la lunghezza dei propri telomeri acquisendo un potenziale replicativo illimitato

Evasione dai meccanismi oncosoppressivi intrinseci: senescenza (replicativa e OIS) e morte cellulare

Le cellule normali sono eliminate dal pool replicativo in seguito a danni estesi al DNA

Le cellule tumorali evadono la senescenza e la morte cellulare

Mutazione e instabilità genomica

Le cellule normali possiedono diversi meccanismi che ne assicurano la stabilità del genoma

Le cellule tumorali presentano diverse alterazioni in questi meccanismi e presentano genomi instabili

Angiogenesi

L'architettura vascolare è costante nei tessuti normali

Le cellule tumorali inducono la formazione di nuovi vasi (angiogenesis/vasculogenesis) per soddisfare la necessità di ossigeno e per disseminare nell'organismo

Evasione dal sistema immunitario

La sorveglianza immunitaria rappresenta un meccanismo oncosoppressivo estrinseco: il SI riconosce e elimina le cellule tumorali

Cellule tumorali eludono o interferiscono con la risposta immune per evadere e sfruttare la risposta immune

Riprogrammazione del metabolismo cellulare

La proliferazione cellulare è associata a un' aumentata richiesta energetica e di precursori per generare biomassa

Le cellule tumorali riprogrammano il metabolismo del glucosio e dei lipidi per soddisfare queste necessità ricavandone vantaggi selettivi

Invasione e metastasi

Le cellule normali generalmente non migrano a meno che non sia necessario alla loro funzione

Il movimento delle cellule tumorali è implicato nella disseminazione e metastasi

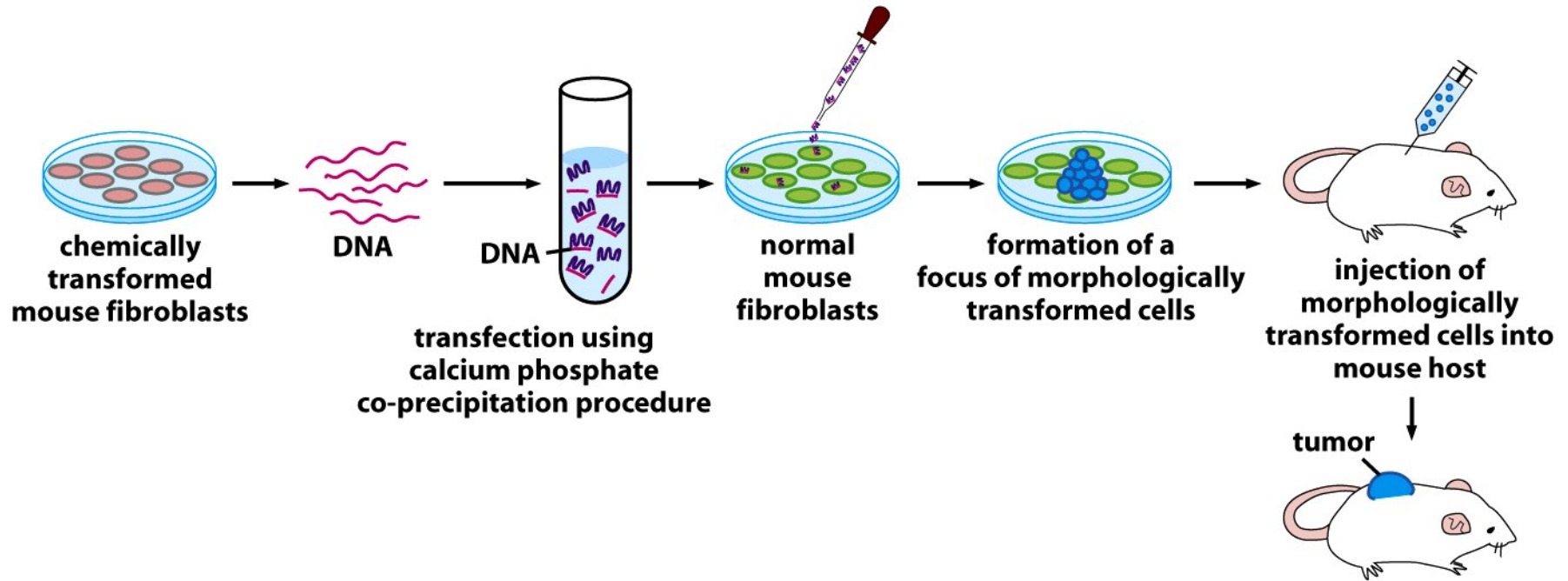
Infiammazione pro-tumorale

Cellule normali non stimolano infiammazione tissutale

Cellule tumorali promuovono e beneficiano degli effetti mutagenici e mitogenici dei processi di infiammazione cronica,

MUTAZIONI E CANCRO

IL CANCRO È CAUSATO DA ALTERAZIONI DEL DNA



IL CANCRO È CAUSATO DA ALTERAZIONI DEL DNA



INDOTTE DA FATTORI INTRINSECI ED ESTRINSECI

Lesioni del DNA: le cause

spontanee

1) La replicazione stessa:
inserzione di un nucleotide errato
(causa un “mismatch”)
Inserzione di nucleotidi in più
(inserzione) o in meno (delezione).

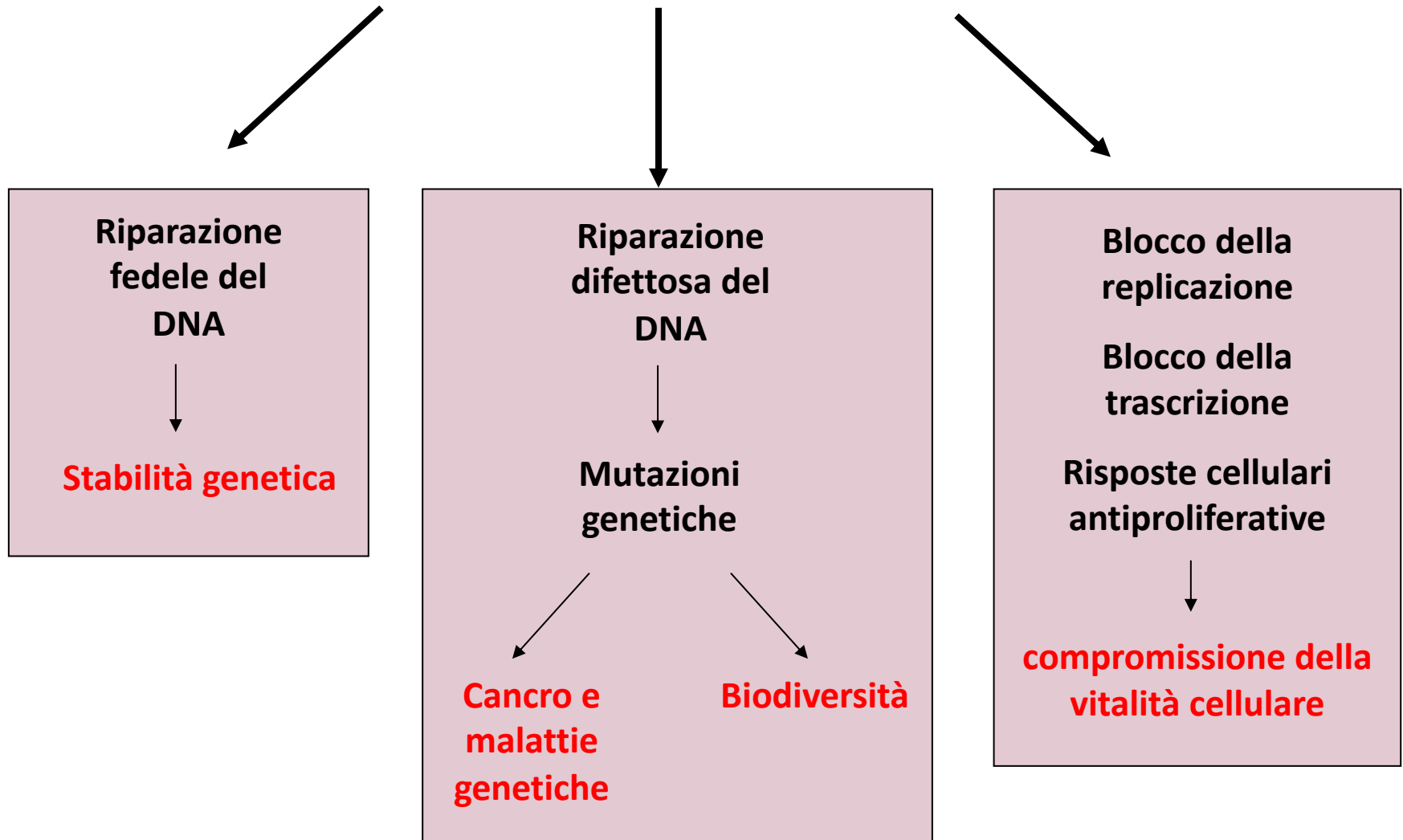
2) Cambiamenti chimici spontanei:
Deaminazione
Depurinazione
Ossidazione

indotte

**Agenti fisici e chimici
(causano cambiamenti chimici
e/o rotture):**

- radiazioni ionizzanti (raggi X, raggi gamma, raggi cosmici)
- agenti chimici mutageni

Possibili conseguenze dei danni al DNA

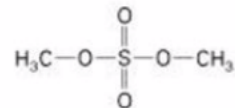
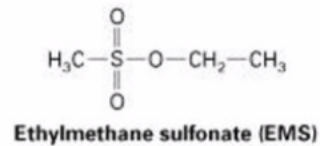
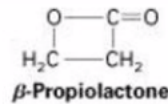


**Mutazioni a carico dei sistemi di riparazione possono essere ereditate:
Sindromi genetiche di predisposizione a diversi tipi tumorali**

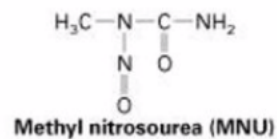
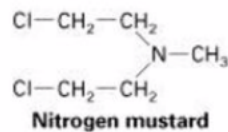
I carcinogeni chimici

<https://slideplayer.it/slide/12268795/>

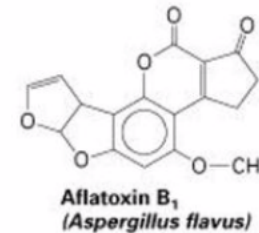
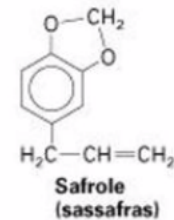
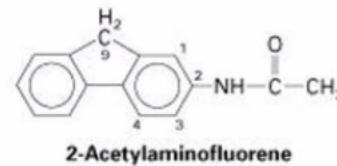
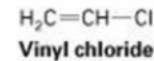
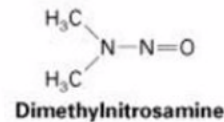
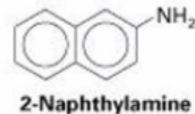
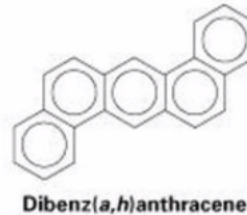
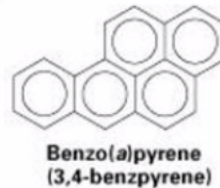
DIRECT-ACTING CARCINOGENS



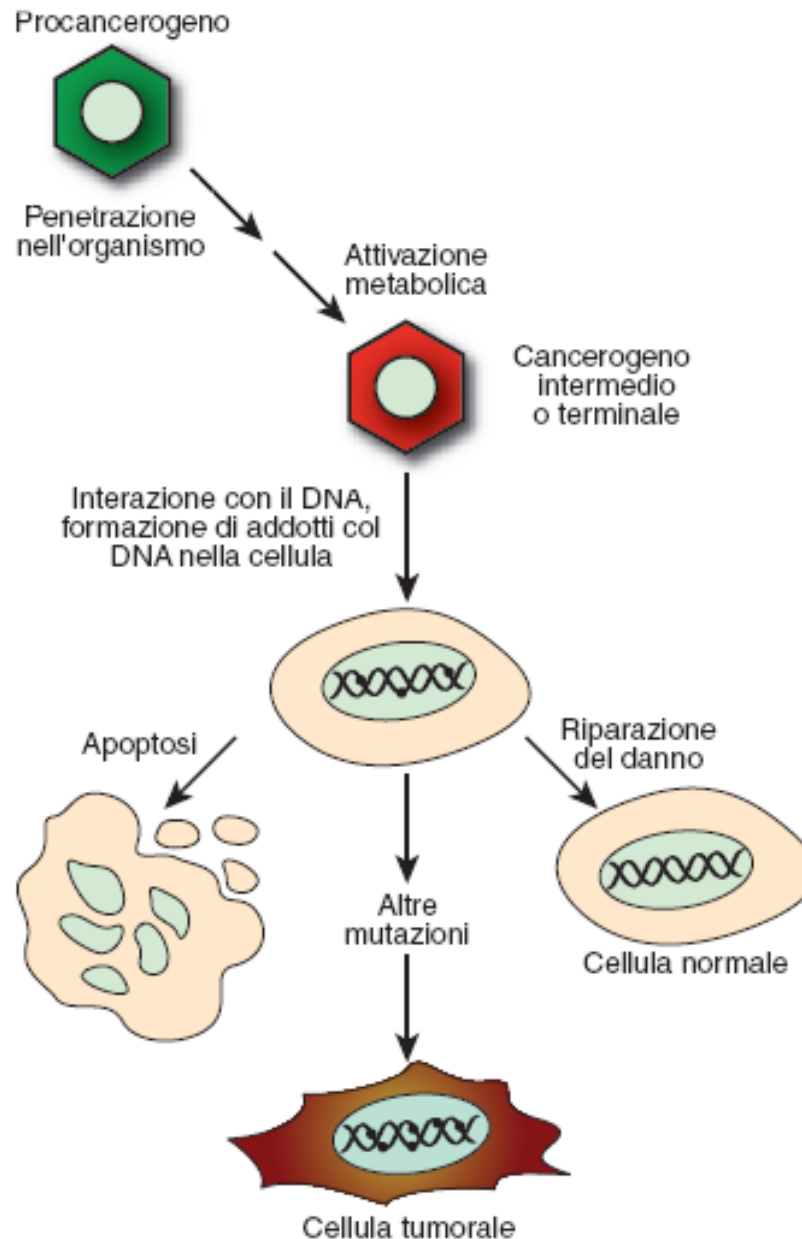
Dimethyl sulfate (DMS)



INDIRECT-ACTING CARCINOGENS



Carcinogeni chimici ad azione indiretta



o senescenza

FATTORI CHE AUMENTANO IL RISCHIO DI CANCRO



Radiazioni



Invecchiamento



Inquinamento



**Ambiente
(raggi UV)**



**Malattie
(infiammazione)**



Ereditarietà



**Occupazione
(asbesto)**



Alcol



fumo



fumo passivo

Alimentazione (aflatossina, nitrati...)

LIFESTYLE

	Sufficiente evidenza nell'uomo	Limitata evidenza nell'uomo
Agenti chimici e composti		
Formaldeide	Leucemie, nasofaringe	Cavità nasali e seni paranasali
Benzene	Leucemie	
Agenti occupazionali		
Alluminio	Polmone, vie urinarie	
Alcool isopropilico	Cavità nasali e seni paranasali	
Metalli		
Cromo	Polmone	Cavità nasali e seni paranasali
Nichel	Polmone, cavità nasali e seni paranasali	
Polveri e fibre		
Asbesto	Laringe, polmone, mesotelioma, ovaio	Colon-retto, faringe, stomaco
Polveri di cuoio, polveri di legno	Cavità nasali e seni paranasali	
Radiazioni		
Radon 222	Polmone	Leucemia
Radio 226 e radio 228	Ossso, processo mastoide, seni paranasali	
Agenti biologici		
Virus Epstein-Barr	Linfomi, nasofaringe	Carcinoma linfocitico, stomaco
Virus epatite B, C	Carcinoma epatocellulare	Colangiocarcinoma
HSV	Sarcoma di Kaposi e linfoma non-Hodgkin	
Papillomavirus 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cervice	
Helicobacter pylori	Linfoma, stomaco	
HIV-1	Ano, cervice, occhio (congiuntiva), linfoma di Hodgkin, sarcoma di Kaposi, linfoma non-Hodgkin	Fegato, pene, pelle (non melanoma), vagina, vulva
Abitudini personali		
Alcool	Mammella, colon-retto, laringe, fegato, esofago, cavità orale, faringe	Pancreas
Fumo di tabacco	Leucemia mieloide, cervice, colon-retto, rene, laringe, fegato, polmone, cavità nasali e seni paranasali, esofago, cavo orale, ovaio, pancreas, faringe, stomaco, uretere, vescica; in figli di fumatori: epatoblastoma	Mammella; in figli di fumatori: leucemia
Farmaci		
Ciclosporina	Linfomi non-Hodgkin, cute, altre sedi	
Estrogeni in menopausa	Endometrio, ovaio	Mammella
Contraccettivi con estrogeni e progesterone	Mammella, cervice, fegato	
Estrogeni e progesterone in menopausa	Mammella, endometrio	

TABELLA 2. Agenti cancerogeni per l'uomo e relativi tumori associati. IARC, 2011 (modificata da: Coglian VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst 2011; 103 (24):1827-39. doi: 10.1093/jnci/djr483. Epub 2011 Dec 12).