

LEZIONE 2: LA NATURA DEL CANCRO

QUESTIONARIO sulle CONOSCENZE DI BASE

(Moodle2)

1. PRINCIPI DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE: fattori di crescita, recettori, vie di trasduzione
2. RTK, RAS-MAPK
3. WNT PATHWAY
4. REGOLAZIONE DEL CICLO CELLULARE (FASI, COMPLESSI CICLINE/CDK)
5. TELOMERI E IMMORTALIZZAZIONE
6. SENESCENZA CELLULARE
7. LA RISPOSTA AL DANNO AL DNA
8. L'ONCOSOPPRESSORE p53
9. REGOLAZIONE DELL'APOPTOSI (BCL2 FAMILY, CASPASI)

IL CANCRO: UNA SFIDA PER LA MEDICINA

LE CARATTERISTICHE DEL 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, profilassi (vaccino HPV, vaccino HBV).**

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 (POLMONE, 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**



5x1000
X AIRC = RICERCA

20 maggio 2014

Redazione

AIRC

COS'È IL 5X1000

I PROGRAMMI SPECIALI

LE STORIE

BUONE NOTIZIE

CONTATTI

Metastasi: al via sei nuovi programmi speciali

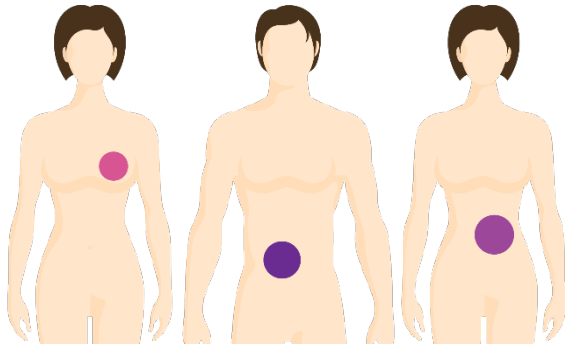
CONDIVIDI



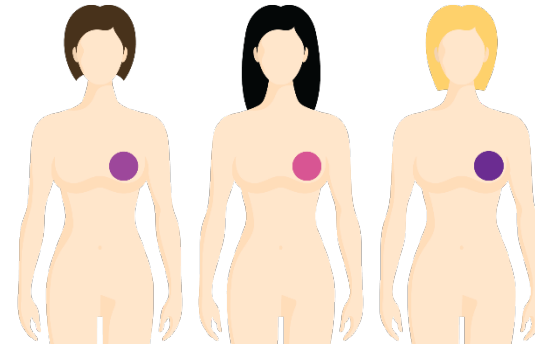
Oltre 14 milioni di euro di investimento all'anno per 7 anni, con più di 200 scienziati al lavoro in tutta Italia.

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

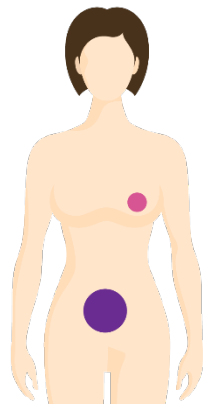
IL PROBLEMA DELL'ETEROGENEITÀ TUMORALE



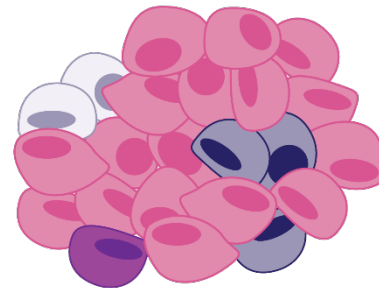
100 diversi tipi tumorali



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**

LE CARATTERISTICHE DEL CANCRO

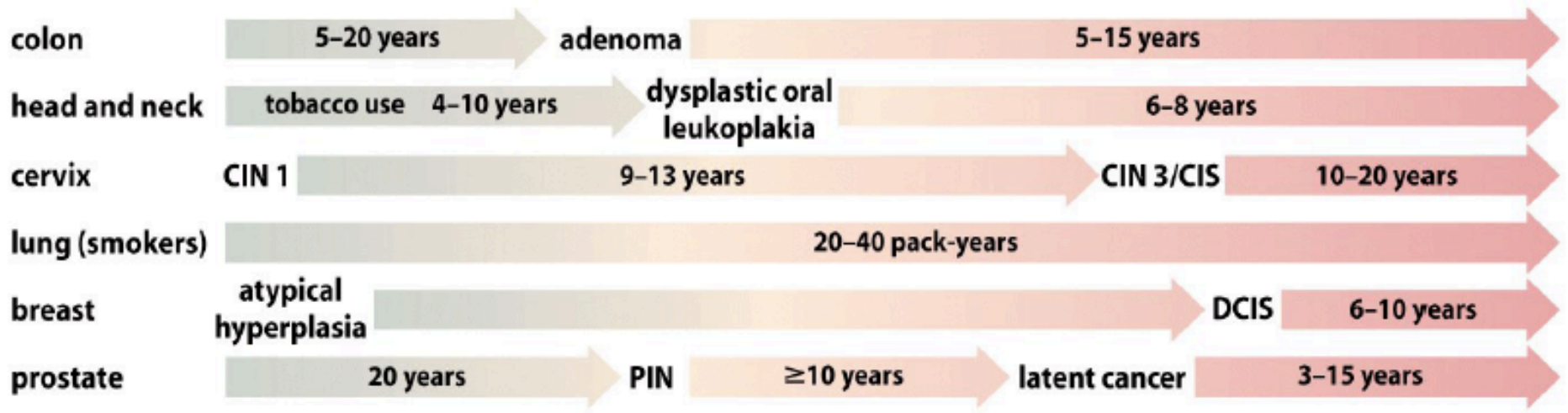
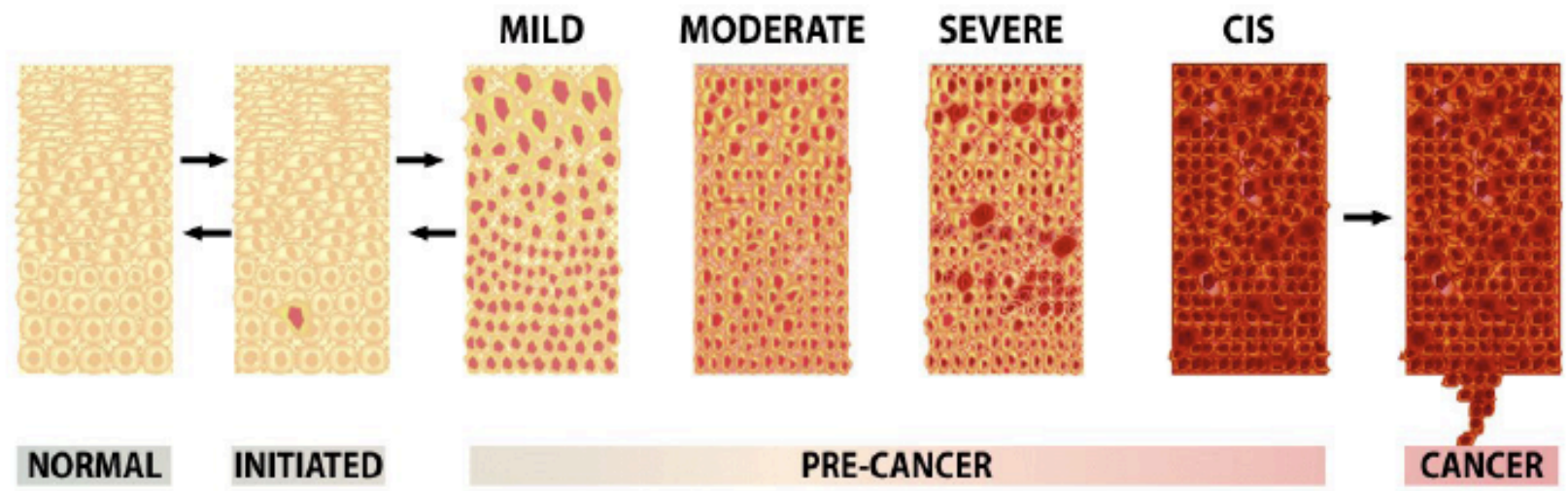
THE HALLMARKS OF CANCER

**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**

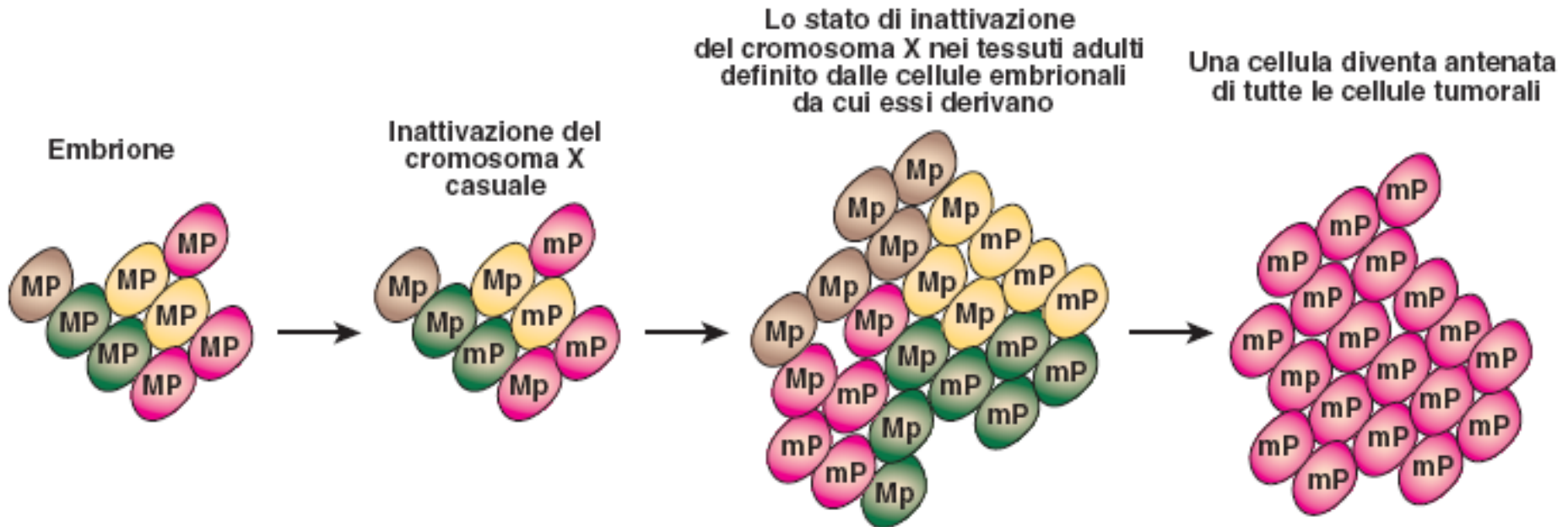
La PRESSIONE SELETTIVA

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

UN PROCESSO A PIU' STADI

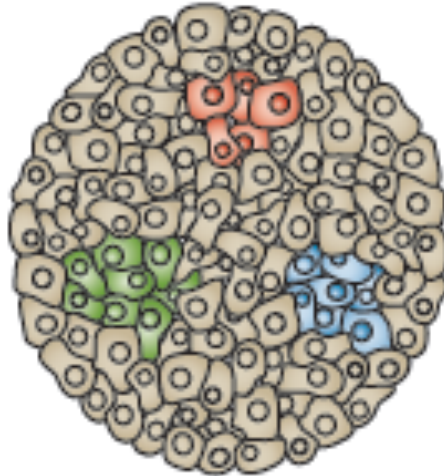


I TUMORI HANNO ORIGINE CLONALE

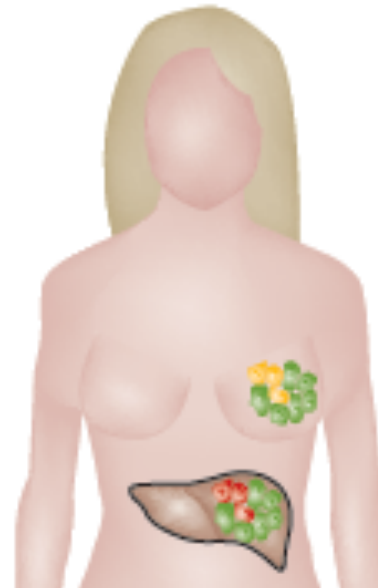


TUTTAVIA PRESENTANO ETEROGENEITÀ

**ETEROGENEITÀ INTRATUMORALE
(TUMORE PRIMARIO)**



**ETEROGENEITÀ TRA TUMORE
PRIMARIO E METASTASI**



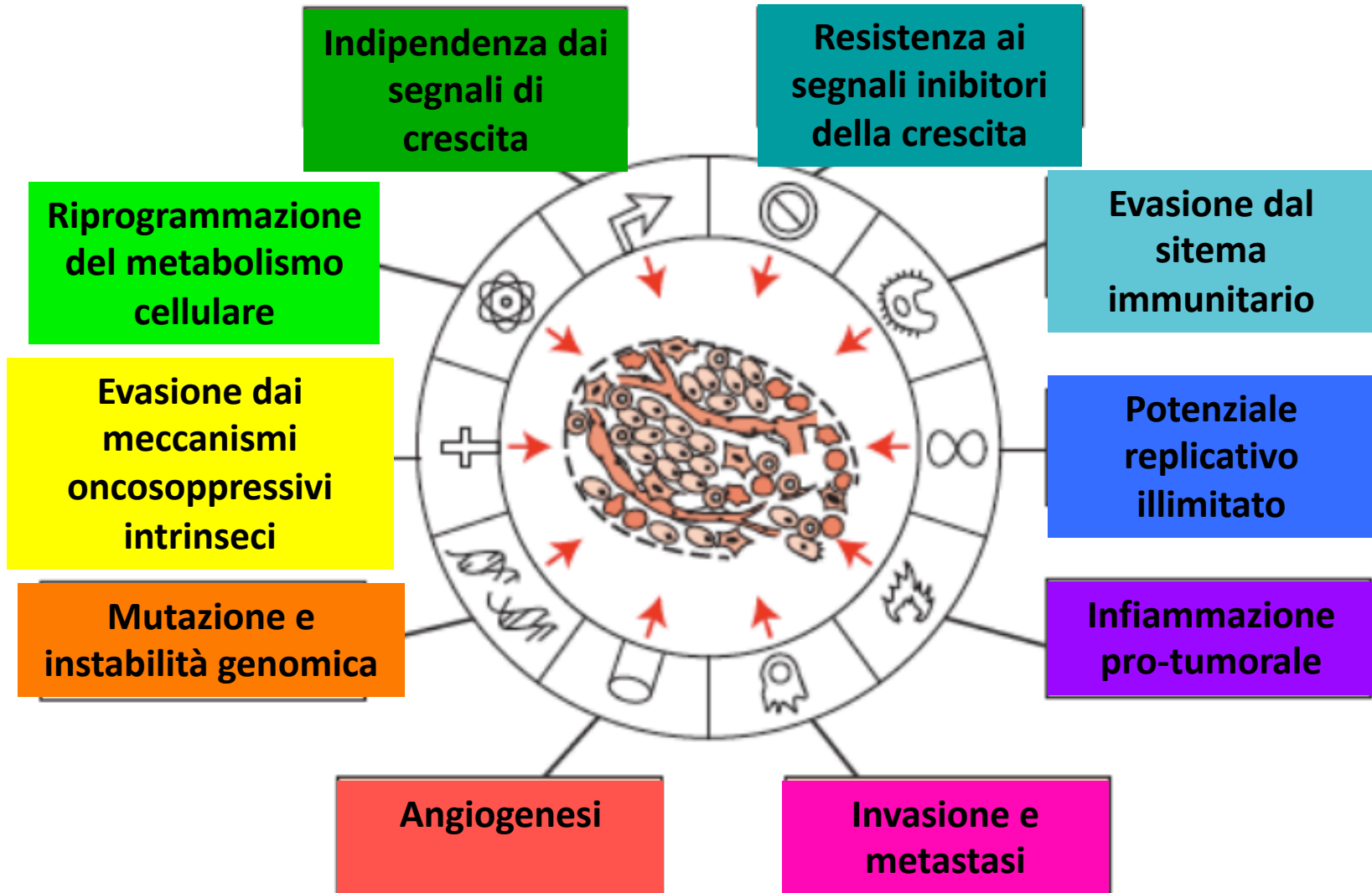
**CIÒ AVVIENE PERCHÈ DIVERSE CELLULE TUMORALI
ACQUISISCONO ALTERAZIONI DIVERSE CHE NE
DETERMINANO LE CARATTERISTICHE FENOTIPICHE**

**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/vasculogenesi) 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

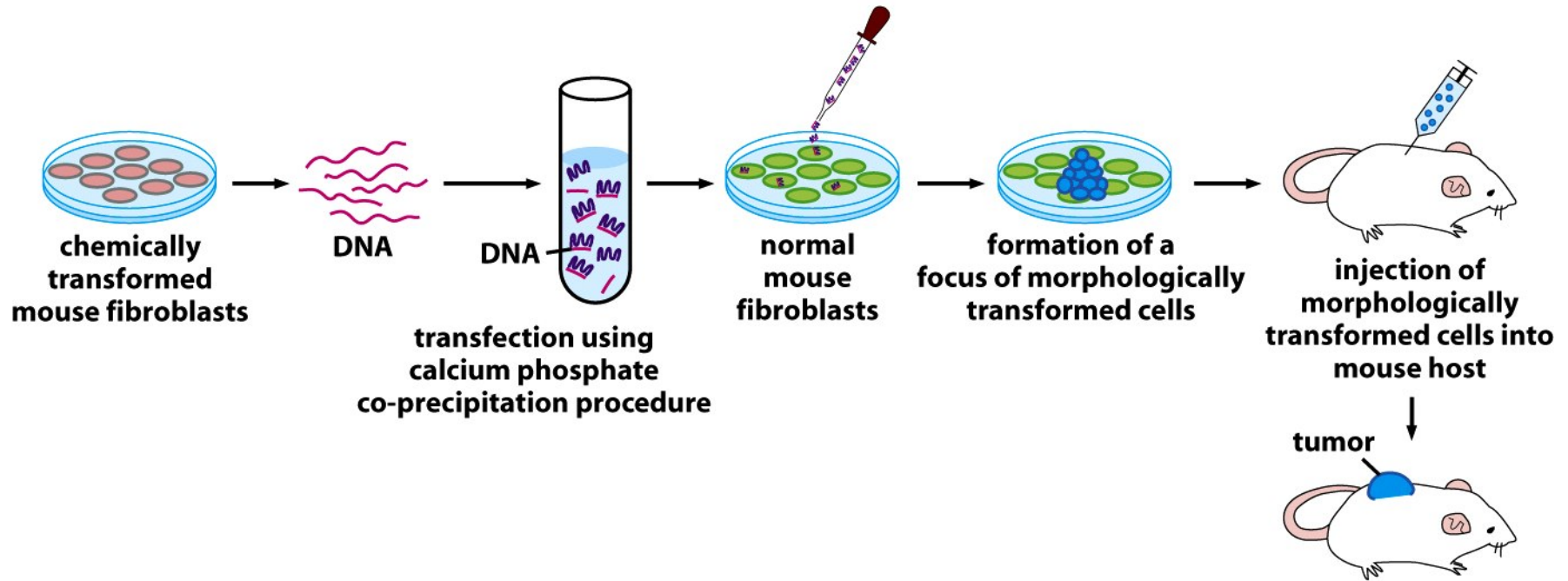
Inflammatione pro-tumorale

Cellule normali non stimolano infiammazione tissutale

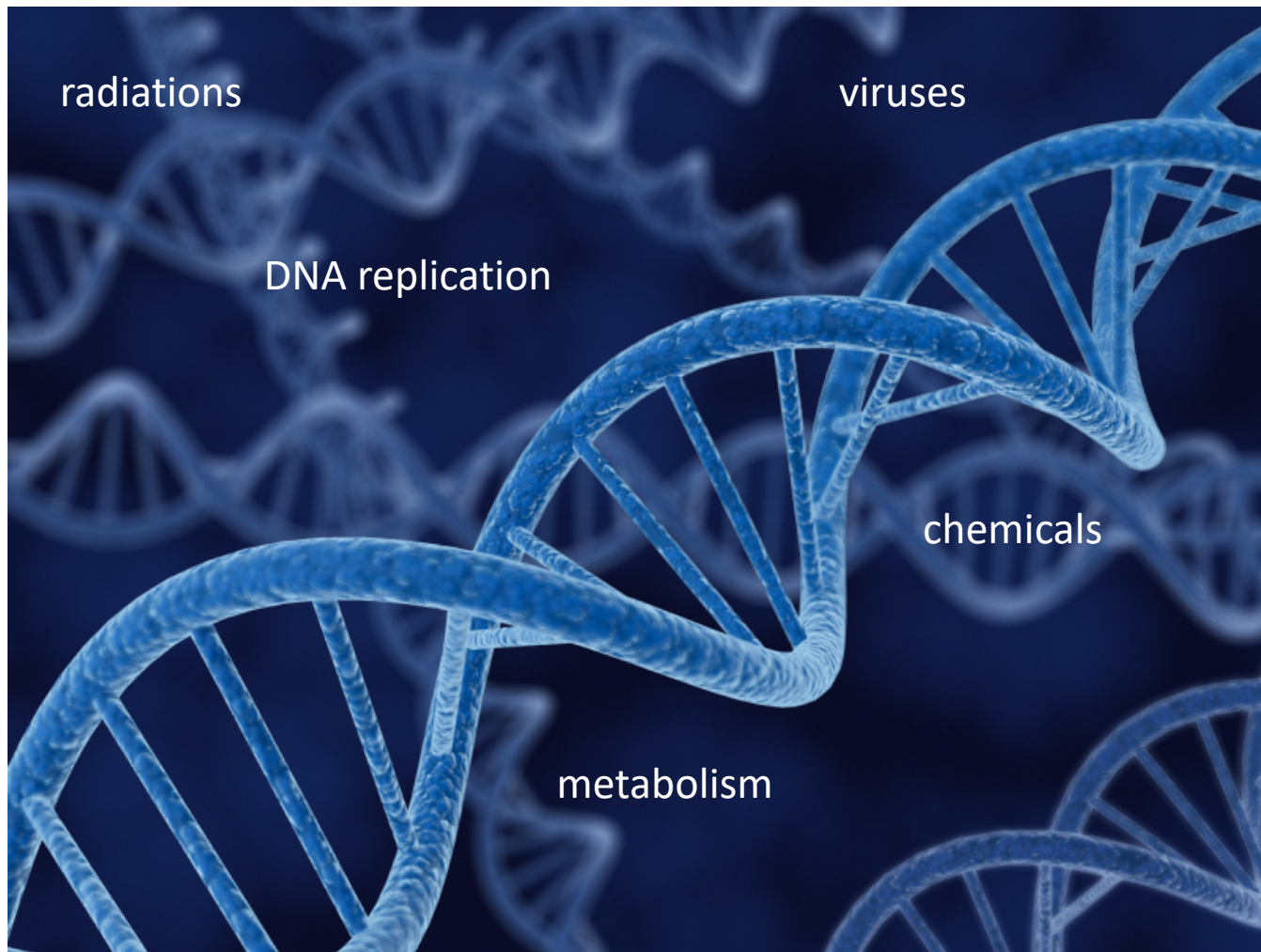
Cellule tumorali promuovono e beneficiano degli effetti mutagenici e mitogenici dei processi di infiammazione cronica,

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).

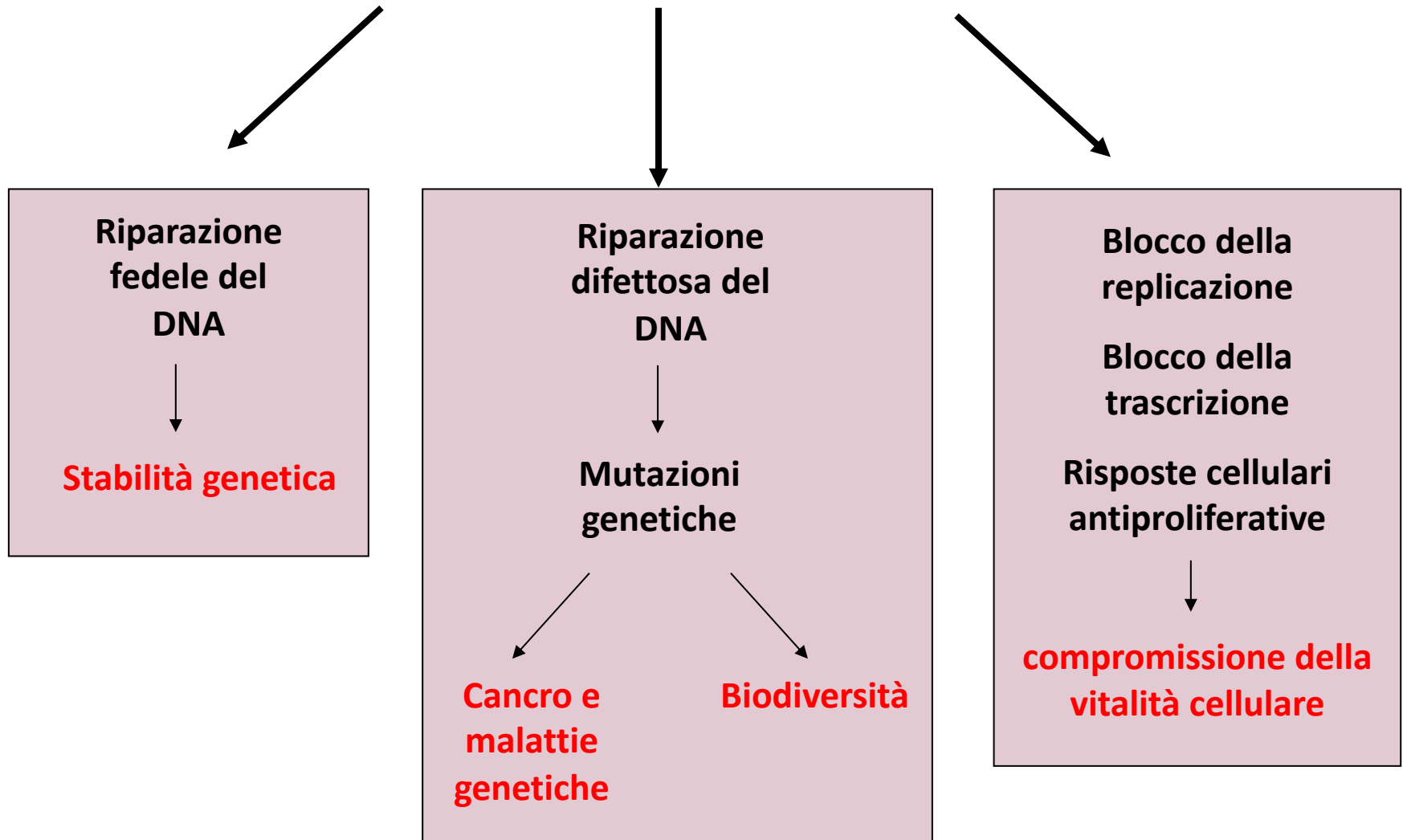
2) Cambiamenti chimici spontanei:
Deaminazione
Depurinazione
Ossidazione

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**