

introduzione

- leucemie - non considerabili tumori liquidi secondo nomenclatura inglese, ma devono essere definite Benignità o Malignità
 - MALIGNITA' - Espansione clonale di una classe di cellule (leucemie:linfociti). Potrebbe sembrare una cosa positiva, ma l'espansione di una popolazione cellulare blocca la crescita degli altri compartimenti
- neoplasie - malattie geniche, provocate da alterazioni geniche o ereditate da cellule germinali (in quel caso definibili genetiche)
- Differenza tra genico e genetico: se le mutazioni riguardano la linea germinale di un individuo, e si riprequotono su tutte le cellule del suo organismo definiremo l'anomalia come GENETICA, altrimenti, se riguarda solo una cellula somatica e le sue cellule figlie parleremo di anomalia GENICA
- alcune mutazioni possono indurre l'insorgenza di tumori (come la mutazione sul gene APC induce tumore al colon retto)
- neoplasie sono però generalmente ad origine multifattoriale, infatti influiscono
 - fattori ambientali
 - alimentazione
 - alterazioni geniche/genetiche
- neoplasia - ha autonomia replicativa, dato che il tumore cresce sfuggendo alla regolazione del ciclo cellulare.
- CICLO CELLULARE - coinvolto nell'espansione cellulare e quindi correlato alla tumorigenesi, influenzato particolarmente da 3 fattori:
 - PROTONCOGENI E ONCOGENI
 - ONCOSOPPRESSORI
 - GENI COINVOLTI NELL'APOPTOSI
- DIFFERENZA TRA (PROTO)ONCOGENI ED (PROTO)ONCOGENI: ONCOGENA è qualsiasi sostanza, o substrato biochimico in grado di indurre tumore (es. Papilloma Virus), ONCOGENE è un gene mutato che può indurre tumore. Quando questo gene è nella sua forma fisiologica è definito PROTONCOGENE
- PROTONCOGENE - geni che trascrivono per fattori di crescita, sono regolatori positivi del ciclo cellulare. protooncogeni regolati negativamente da ONCOSOPPRESSORI
- ONCOSOPPRESSORE - gene che trascrive per regolatori negativi del ciclo cellulare.
- è importante l'equilibrio tra protooncogene ed oncosoppressore per stabilire il corretto andamento del ciclo cellulare.

- IMPORTANTI FATTORI CORRELATI ALLA TUMORIGENESI SONO I GENI CHE REGOLANO L'APOPTOSI
 - TERAPIA antitumorale moderna: definita personalizzata, studiata sul paziente e sulla sua espressione genetica di particolari molecole e recettori.
 - terapia prevede combinazioni di farmaci dette combinazioni VERTICALI ed ORIZZONTALI a seconda della loro azione:
 - azione VERTICALE - agiscono su due tappe della stessa via metabolica
 - azione ORIZZONTALE - agiscono su due tappe di due diverse vie metaboliche delle quali la cellula necessita per iperproliferare (es. EGF-R bloccato con Cetuximab, induce la cellula a sviluppare un pathway alternativo per attivare Mek a valle, usiamo quindi degli inibitori di Mek insieme al Cetuximab)
 - P53 - oncosoppressore per eccellenza, 4 catene proteiche omodimeriche, definito guardiano del genoma, FA ECCEZIONE in quanto OMODIMERO!
 - detto oncosoppressore care-taker (gene curatore) in quanto regola il ciclo cellulare agendovi direttamente e provvede a ripararlo. in casi estremi innesca i pathways apoptotici
 - nel caso della mutazione di un solo allele solo nell'80% delle volte si svilupperà tumore; fino al momento in cui non si manifesta il tumore stesso ma si è a conoscenza della mutazione parleremo di SINDROME .
 - Generalmente due mutazioni non avvengono consecutivamente su uno stesso gene, in quanto una esclude l'altra, e sono dette MUTUAMENTE ESCLUSIVE
 - la neoplasia generalmente si crea da più mutazioni eventualmente su più geni
 - Generalmente un protooncogene ha bisogno di una sola mutazione su un solo allele per diventare oncogene, al contrario degli oncosoppressori che ne necessitano di due alleli mutati - ESCLUSO P53 che è un omodimero, perchè la mutazione di un solo allele indurrà la perdita di funzionalità di 2 catene su 4
 - la mutazione può essere verificata tramite METODI IMMUNOISTOCHEMICI, che utilizzano degli anticorpi per dei substrati noti (le eventuali proteine mutate).
 - NOTA BENE: oncosoppressore mutato perde funzione - protooncogene mutato acquisisce funzione
 - SEQUENZA ADENOMA CARCINOMA - passaggio da una neoplasia benigna a maligna
 - ADENOMA - neoplasia benigna, distinguibile per la presenza o meno di un peduncolo. Classificabile in precoce intermedio e tardivo a seconda del suo grado displasitico
 - CARCINOMA - neoplasia maligna di origine epiteliale che può insorgere a seguito dell'adenoma (non sempre, alcuni carcinomi nascono da adenomi)
 - SVILUPPO DEL CANCRO - processo multistadio: i tumori più indifferenziati hanno prognosi più infausta dei carcinomi differenziati
- adenoma
- il nome adenoma deriva dal fatto che il suo aspetto è simile a quello di una ghiandola
 - è un tumore benigno di origine epiteliale
 - non sostituisce i tessuti circostanti
 - circoscritto da una membrana detta capsula, di tipo fibroso, che gli impedisce di infiltrare e fare metastasi
 - può essere stadato a seconda dell'acquisizione di alcune mutazioni come
 - precoce
 - intermedio
 - tardivo
 - l'adenoma può essere peduncolato (anche detto sessile)
 - esempio di adenoma precoce è il polipo intestinale
 - forma di precancerosi con il quale si intende una MUTAZIONE IN OMOZIGOSI DI APC O FAP, un gene che codifica per la proteina APC complessata con GSK3, axina e betacatenina.
 - nel momento in cui la catenina si trova nel complesso può essere degradata nel proteasoma, ma nel momento in cui si ha la mutazione di APC non viene più mantenuta nel complesso e non viene degradata, andando ad avere funzioni di PROMOTORE
 - si ha l'induzione della sintesi di alcuni geni coinvolti nel ciclo cellulare

carcinoma

- tumore maligno di origine epiteliale
- NON POSSIAMO PARLARE DI CARCINOMA CEREBRALE IN QUANTO NON TROVIAMO CELLULE EPITELIALI IN QUELLA SEDE (parliamo di glioblastoma, neuroblastoma, neurilemmoma)
- la tumorigenesi è un processo multistadio in cui le cellule normali progrediscono verso la malignità con l'acquisizione di mutazioni a carico del patrimonio genetici
 - esempio: CANCRO COLON RETTO
 - mutazione a carico di APC - tumore benigno precoce
 - mutazione consecutiva a carico di k-ras - Tumore benigno intermedio
 - mutazione consecutiva di smad4 - Tumore benigno tardivo
 - mutazione a carico di p53 - passaggio a tumore maligno

modelli di tumorigenesi

- Modello stocastico - tutte le cellule che formano il tumore, se espantate e re impiantate sono in grado di generare tumore
- Modello gerarchico - solo alcune cellule che formano il tumore, all'apice di una "gerarchia" della popolazione genetica eterogenea del tumore, se espantate possono dare tumore una volta reimpiantate. Queste cellule vengono dette CELLULE STAMINALI TUMORALI
- alla base di tutti ci sono le mutazioni e le alterazioni epigenetiche. queste alterazioni comprendono metilazioni e acetilazioni del DNA e dei microRNA che vengono SILENZIATI da queste mutazioni.
 - ogni fattore regolatore dei microRNA o del DNA è considerato un oncogene o oncosoppressore

trasformazione tumorale

- le staminali tumorali non sono tutte in grado di dare trasformazione tumorale una volta in circolo
- MIGRAZIONE - capacità di diffondere in circolo
- HOMING - capacità di fare casa, stabilirsi e dare inizio ad un tumore in un nuovo ambiente
- TEORIA SEED and SOIL - le cellule si spostano in un altro sito e devono adattarsi per trovare quello che trovano nel nuovo ambiente ed utilizzarlo a loro vantaggio
- le cellule staminali sono presenti nel nostro organismo come cellule COMMISSIONATE, cioè capaci di differenziarsi verso una o più linee cellulari
- le cellule si dividono in:
 - stabili - cellule del fegato
 - labili - colon
 - perenni - cellule neuronali, che una volta divise vanno in invecchiamento e non vengono sostituite da staminali
- le cellule progenitrici (staminali) vengono stimulate a dividersi da segnali extracellulari o, tramite segnali che inibiscono il ciclo, le cellule già differenziate potrebbero de-differenziarsi ed acquisire capacità di autorinnovamento

caratteristiche peculiari

- tumore benigno
 - crescita lenta
 - capsulato
 - notevole differenziazione
 - sviluppo espansivo
 - non invasivo
 - recidiva assente se il tumore viene estratto con tutta la capsula
- tumore maligno
 - crescita rapida
 - non capsulato
 - differenziazione scarsa
 - sviluppo infiltrante
 - invasivo
 - recidiva possibile

PARTICOLARITA'

- Il CARCINOMA MIDOLLARE ATIPICO DELLA MAMMELLA è un tumore maligno anche se è parzialmente capsulato. la porzione non circondata da capsula ha capacità di infiltrare i tessuti circostanti
 - gli angiomi si comportano come tumori maligni perché si localizzano in una regione di spazio delimitato da pareti fisiche, e man mano che si espandono comprimono gli organi circostanti andando a lasciare un'impronta (MALACIA) che fa andare il tessuto in necrosi
 - UNA CRESCITA CELLULARE INCONTRAOLLATA è GENERALMENTE DETTA TRASFORMAZIONE. Parliamo di TUMORE solo se ci riferiamo ad una MASSA. Se si tratta di espansioni clonari del sistema periferico usiamo i termini di benignità e malignità
 - se una staminale inizia a fare tumore, la sua capacità di fare metastasi è INNATA
 - mutazioni a carico delle cellule germinali sono di tipo ereditario, e dunque si ripercuotono su tutte le cellule dell'organismo.
 - AUTONOMIA REPLICATIVA, deriva da:
 - riduzione o perdita della cellula di sottostare ai meccanismi di replicazione cellulare
 - riduzione o perdita della cellula di andare incontro a morte cellulare programmata
 - disequilibrio tra oncosoppressori e oncogeni dati da eventuali mutazioni o interventi esterni
 - Le molecole anti-apoptotiche, anche se possono comportarsi come proto-oncogeni è sbagliato categorizzarle come tali, in quanto rendono la cellula più longeva NON INFLUENZANDO IL CICLO CELLULARE
 - ONCOSOPPRESSORI - DUE TIPI:
 - GATE KEEPER - agiscono direttamente sul ciclo cellulare
 - CARE TAKER - azione indirizzata alla riparazione dei danni al DNA
 - la CANCEROGENESI è caratterizzata da 3 fasi:
 - Iniziazione
 - Acquisizione di una o più mutazioni che trasformano la cellula normale in NEOPLASTICA LATENTE (Latente perché il tumore non è ancora evidente e non si hanno informazioni circa le sue caratteristiche peculiari)
 - Promozione
 - Accumulo di ulteriori mutazioni e alterazioni genetiche e/o epigenetiche con il fine di aumentare la proliferazione.
 - il tumore diventa clinicamente evidente
 - Prograssione
 - comparsa di mutazioni genomiche che fanno acquisire alla cellula ulteriori funzioni:
 - perdita di adesività
 - migrazione ed eventualmente homing
 - La TUMORIGENESI si ferma alle prime due fasi di cui sopra
 - CANCRO - malattia genica delle cellule somatiche (secondo il modello gerarchico potrebbe essere anche a carico delle germinali es.: teratocarcinoma retroperitoneale)
 - teratocarcinoma retroperitoneale - caratterizzato da insulto a carico di cellule germinali che iniziano a differenziarsi in cellule di epidermide, unghia e peli
- traslocazioni cromosomiali
- i cariotipi delle cellule tumorali presentano anomalie sia nel numero che nella struttura cromosomica.
 - Esempio rilevante è il caso della TRASLOCAZIONE PHILADEPHIA, un frammento del CROMOSOMA 9 si sposta SUL CROMOSOMA 22
 - la troviamo nei linfomi, nei sarcomi e nelle leucemie oppure nel TUMORE DI BURKITT
 - TUMORE DI BURKITT: cosa succede?
 - traslocazione non reciproca del gene c-Myc (promotore) da cromosoma 8 su una regione (promotore forte) del cromosoma 2, 22 o 14. quando trasloca sotto un promotore forte diventa un ONCOGENE
 - dopo la traslocazione di c-Myc quest'ultimo diventa un oncogene perché viene IPERESPRESSO e non perché acquisisce mutazioni
 - Linfoma di Burkitt è diverso, in quanto può essere indotto dalla presenza di EBV, il quale si replica inserendo il dna virale nel dna della cellula, in loci che possibilmente vanno a rendere dei protoncogeni oncogeni. risultato: iperproliferazione Linfociti B

Mutazioni di oncosoppressori ed oncogeni	<ul style="list-style-type: none"> • Oncosoppressore deve perdere funzione per aversi proliferazione cellulare • oncogene deve acquisire funzione per aversi proliferazione cellulare. Il protooncogene può diventare oncogene anche quando viene iperespresso, se traslocato nei pressi di un promotore forte, e non ha alcuna mutazione. • Il protooncogene viene controregolato dall'oncosoppressore per mantenere lo status cellulare, determinando l'omeostasi cellulare. • attenzione - l'oncosoppressore deve subire una doppia mutazione su entrambi gli alleli che codificano per quella proteina.
teoria del secondo colpo di Knudson	<ul style="list-style-type: none"> • ipotesi descritta da George Knudson nel 1960, e pubblicata nel 1971. • alcune forme di tumore ereditario iniziano quando una cellula di un soggetto eterozigote con una mutazione terminale subisce un insulto tale da determinare una seconda mutazione conferendo al soggetto una proteina inefficiente. • non è detto che una mutazione sia somatica ed una germinale, infatti le mutazioni possono essere entrambe somatiche MA NON POSSONO MAI AVVENIRE CONTEMPORANEAMENTE. • gli oncosoppressori perdono funzionalità solo quando entrambi gli alleli sono mutati (eccezione invece per p53). • se la mutazione riguarda uno degli alleli l'oncogene non perde funzione, anche se questa mutazione può essere ereditata (mutazione germinale) • se durante la vita si ha una seconda mutazione somatica (secondo colpo di Knudson) l'oncosoppressore perde funzione. • ATTENZIONE - non necessariamente la doppia mutazione da origine a tumore, la cui patogenesi è spesso multifattoriale (es. accumulo di diverse mutazioni) • ATTENZIONE - p53 - fa eccezione perchè è un OMODIMERO (tetramero con catene uguali a due a due), un danno causa la perdita di almeno il 50% di funzionalità e quindi si perderà la possibilità di controllare i danni al dna.
p53 e sindrome di Li-Fraumeni	<ul style="list-style-type: none"> • LA SINGOLA MUTAZIONE DI p53 NON CAUSA TUMORE, COME DIMOSTRA LA SINDROME DI LI-FRAUMENI: mutazione germinale in eterozigosi di p53. • la mutazione viene acquisita sin dalla nascita, ma i tumori si sviluppano in un secondo tempo, dopo una seconda mutazione (secondo colpo) o, secondo altre teorie, secondo altre mutazioni su altri geni. • Sindrome di Li-Fraumeni: tumori che vanno da quello dello stomaco a ll'esofago, e al colon e alla mammella. E' molto grave, visto i molti tumori a cui si è predisposti. • p53 è una DNA BINDING PROTEIN che regola la trascrizione dei geni coinvolti nell'arresto della divisione cellulare per permettere la riparazione del DNA. • p53 è regolato da MDM2 e regola p21 • è definito guardiano del genoma perche riconosce cellule che hanno la possibilità di recuperare funzionalità sui criteri di REPARABILITA' DEL DANNO E DISPONIBILITA' DI ATP • risulta coinvolto in quasi tutti i tipi dei tumori: in molti tumori la mutazione terminale di p53 è il segno clinico di tumore conclamato • Mutazioni di p53: <ul style="list-style-type: none"> - inattivanti - determinano perdita di funzione - non inattivanti - che non determinano malattia perche non inducono perdita di funzione.

Oncogeni

- oncogene cellulare è un gene che codifica per una oncoproteina che stimola la proliferazione cellulare incontrollata attraverso un controllo positivo sul ciclo cellulare.
- i geni progenitori inalterati vanno sotto il nome di proto-oncogeni. se questi ultimi subiscono una mutazione dominante diventano oncogeni.
- l'attivazione degli oncogeni corrisponde ad un'acquisizione di funzione dei proto-oncogeni (gain of function) che andrà ad aumentare la proliferazione.
- gli oncogeni sono i contro regolatori dei geni oncosoppressori, che esercitano un controllo negativo sulla progressione del ciclo cellulare e di riparazione di eventuali danni al DNA.
- l'iniziazione di un tumore si potrebbe avere in seguito ad un insulto su un protooncogene, come ad esempio una mutazione puntiforme. la promozione e la progressione del tumore è data da mutazioni successive SU ULTERIORI GENI.
- NON POSSIAMO AVERE MUTAZIONI SU GENI CHE AGISCONO SULLO STESSO PATHWAY - DETTE MUTAZIONI MUTUALMENTE ESCLUSIVE
- Per dare inizio ad un tumore la cellula ha bisogno di più mutazioni.
- tra i meccanismi di attivazione a carico dei proto-oncogeni possiamo annoverare inizialmente una MUTAZIONE, o una AMPLIFICAZIONE o una TRASLOCAZIONE.
 - MUTAZIONE - mutazione puntiforme
 - AMPLIFICAZIONE - overespressione di alcuni geni
 - TRASLOCAZIONE - Esempio come nel Linfoma di Burkitt, in cui c-Myc trasloca sotto un promotore forte e risulta costitutivamente attivato
- Amplificazione - una cellula può contenere più copie del gene, e quindi della proteina riferendosi al sovrannumero di copie di DNA o RNA
- Traslocazioni (esempio Bcr-Abl nel cromosoma philadelphia, 9-22)
 - Bcr-Abl Traslocazione reciproca 9-22. il cromosoma 22 è il cromosoma philadelphia quando è definito "meno" perchè gli manca del materiale
 - Abl trasloca dal 9 al 22. Esistono due regioni: una Minor ed una Major e codificano per una proteina più piccola e per una più grande, comunque entrambe coinvolte in forme di leucemie croniche
- a livello cellulare è necessaria una sola mutazione a carico dei protooncogeni che venotrasformati in oncogeni da ndoil via ad una cellula tumorale
- la traslocazione che interessa il LINFOMA DI BURKITT può essere preceduta da una infezione da EBV e riguarda i cromosomi 8-14

Protooncogeni

- Sia le molecole che i recettori possono essere considerati protooncogeni (esempio EGF-R che controllano la proliferazione cellulare).
- Se subiscono mutazione, o se sono direttamente coinvolti, i recettori possono mandare segnali di continua di proliferazione.
- Ciò accade nel polmone, in cui in terapia si usano degli inibitori delle chinasi (PAM INIBITORS) che vanno a forsorilare ed inibire le molecole a valle del recettore. Qui non è efficace utilizzare inibitori dei recettori mutati (Vemurafenib) dato che andrebbero a bloccare l'azione specifica, e non le molecole che ci interessano a valle, per inibire il ciclo cellulare e fermare la proliferazione.
- NEL TUMORE DEL COLON, NEL QUALE è COINVOLTO EGF-R-1. Si usa CETUXIMAB per inibire il legame di EGF con il recettore.
- CETUXIMAB: anticorpo neutralizzante che impedisce il legame tra ligando e recettore
- può essere comunque utile bloccare anche il recettore oltre alle molecole a valle perche il recettore stesso attiva più vie per trasdurre lo stesso segnale (utilizzo di una terapia verticale)

Classificazione protooncogeni

- fattori di crescita come PDGF
- recettori come EGF-R (anche detto ERBB2, se amplificato a valle stimola a cascata Ras, Raf e quindi Mek che nel nucleo induce l'attivazione di E2f con azione positiva sulla progressione del ciclo cellulare)
- Fattori di trascrizione, proteine nucleari che si legano a fattori nucleari come Myc
- Elementi regolanti la progressione del ciclo cellulare come MDM2, Cyclina D e p53
- RICORDA: oncogene è un protooncogene che ha subito una mutazione ed è stato quindi attivato. I protooncogeni agiscono sul ciclo cellulare agendo sulla fase G2 o M, inducendo la proliferazione oppure agiscono sulla fase G0e G1 facendo uscire la cellula dalla quiescenza.

EGFR (ErbB1-4)

- EGFR - (ErbB1-4)
 - ErbB2 presenta dominio extracellulare, uno transmembrana ed uno intracitoplasmatico, costituito da una GTPasi, che quando verrà attivata andrà ad attivare a cascata Src-Ras-Raf-Mek-Erk e arriverà al nucleo.
 - si credeva fosse implicato principalmente nel tumore alla mammella, ma è stato scoperto che è coinvolto nel tumore al colon e al polmone
 - Attivazione costitutiva di EGFR - Nella proteina wild-tipe abbiamo una Val alla posizione #664, che viene sostituita dalla glutammina, che con i suoi residui amminici attiva costitutivamente la porzione tirosin-chinasica
 - Forma Virale di EGFR - detta v-Erb (v per viral) è rappresentata dal recettore in forma troncata e costitutivamente attiva anche se non riconosce il suo ligando.
 - Terapia Mirata - Per evitare la costitutiva attivazione del recettore si usano anticorpi monoclonali; gli anticorpi riconoscono la porzione ricca in cisteina, ovvero quella extracellulare. questi anticorpi devono essere assunti giornalmente, e questa terapia raggiunge quindi costi altissimi, oltre che stimolare la creazione di pathways alternativi per l'attivazione di chinasi a valle.
 - La mutazione di ErbB2 è rara, è più frequente invece l'amplificazione genica e l'iperespressione. Nella terapia al giorno d'oggi si usa un anticorpo monoclonale che riconosce la porzione ricca in cisteina del recettore (Trastuzumab) a cui è coniugato un chemioterapico (emtansina). Quindi, nel momento in cui si ha l'internalizzazione del recettore a cui è adeso l'anticorpo coniugato al chemioterapico abbiamo induzione della morte della cellula che a livello di organismo si può tradurre come una chemioterapia mirata alle cellule con ErbB2 mutato.
- un altro recettore molto importante con funzione protoncogenica è IGFR1R, un recettore per l'insulina, i recettori Efrina a1 e b1 (intensamente espressi dalle cellule inizianti tumore CD133(+))

Myc e regolazione apoptosi

- gli oncogeni Myc e Ras una volta attivati sono importanti nel ciclo cellulare.
- Myc è direttamente coinvolto nella regolazione dell'apoptosi
 - ErbB3 una volta fosforilato dimerizza con EGFR2, attivando la subunità catalitica
 - si ha l'inizio di reazioni a cascata che coinvolgono Mek a valle, responsabile di proliferazione e differenziazione
 - Si ha l'attivazione di Myc dalla cascata trasduzionale
 - Myc fosforila BAD (pro-apoptotico), che sarebbe andato ad eterodimerizzare con Bcl-2
 - Bcl-2 ha un effetto anti-apoptotico che viene bloccato dalla dimerizzazione con BAD; dato che non si ha la dimerizzazione è favorita la sopravvivenza cellulare
 - la cellula ha ottenuto l'autonomia replicativa
- La mancata attivazione di p53 comporta la mancanza di repressione di Bcl-2 (anti-apoptotico) e quindi non si può avere l'inattivazione del fattore pro-apoptotico BAD

Bcr/Abl

- Abl da protoncogene diventa oncogene per una traslocazione che determina l'attivazione costitutiva di una tirosin chinasi.
- ABL - sito sul cromosoma 9
- BCR - (Break cluster region) funge da promotore, sito sul cromosoma 22, suddivisibile in una regione major ed una minor.
- Se Abl trasloca nella regione Major di BCR si ha la sintesi di una proteina "Philadelphia" di circa 200kDa, se trasloca nella regione minor la proteina sarà di circa 170kDa

apoptosi e morte cellulare programmata

- APOPTOSI - morte finalizzata, fenomeno irreversibile indotta da una via intrinseca od estrinseca.
 - può avvenire in seguito a interazioni con fattori di crescita, ipossia, shock, danno al DNA o infezione virale.
 - se non vi è energia sufficiente per portare a termine l'apoptosi la cellula va in necrosi
- Generalizzando si può attuare tramite 2 meccanismi
 - basato su molecole leganti i recettori di morte
 - Fas/Fas-l
 - TNFR1/TNF
 - DR3/Apo3L
 - DR4 TRAIL-L/TRAIL
 - DR5 TRAIL-L/TRAIL
 - basato sulla PERFORINA
 - prodotta dai NK, quando la perforina si lega al suo recettore (lo stesso del G6PD) e penetra all'interno della cellula.
 - una volta internalizzata permette l'uscita dei granzimi dal reticolo
 - i granzimi attivano la via estrinseca dell'apoptosi attraverso la molecola FADD, molecola adattatrice, che adatta il proprio dominio di morte al recettore a cui si lega e alla pro-caspasi 8. dopo il triplo legame la pro-caspasi 8 diviene caspasi 8 (caspasi = cisteina aspartasi)
 - esistono dei meccanismi di tutela, rappresentati dalla proteina FLIP, che inibisce la caspasi 8 e ricopre un ruolo importante nel preservare i linfociti periferici.
 - la caspasi 8 può attivare la caspasi 3 (via intrinseca) oppure si continua verso la cascata di reazione attraverso Bid (via estrinseca)
 - Bid si lega alla superficie dei mitocondri dove attiva l'apoptosoma (caspasi 9+citocromo C)
 - Apoptosoma attiva caspasi 3, che induce attivazione dell'endonucleasi 1
- MORTE CELLULARE PROGRAMMATA - eseguita dai linfociti T
- altri tipi di morte cellulare:
 - Necrosi
 - senescenza
 - autofagia
 - catastrofe embriotica

Differenza tra Leucemia Acuta e Cronica

- Cronica: espansione del clone cellulare differenziato che sta a valle dell'ematopoiesi in grado di espletare funzionamento cellulare (leucemia cronica mieloide o linfoide)
 - esito meno infausto rispetto all'acuta, in quanto le cellule già differenziate possono lavorare
- Acuta: espansione clonale a monte con proliferazione di BLASTI che non sono in grado di espletare la funzione.
 - Patologia Cronica si può ACUTIZZARE, essendo DAPPRIMA PERIFERICA E POI CENTRALE
- perché prima periferica e poi centrale?
 - l'espansione clonale all'inizio blocca la produzione di altre cellule. nel midollo osseo si collocano le cellule staminali mesenchimali e i progenitori delle cellule del sangue. Vi sono pure i macrofagi e le cellule in fase di maturazione.
 - nella parte centrale troviamo le cellule più mature mentre nella parte periferica quelle meno mature.
 - il numero di elementi corpuscolati nel sangue è dato dall'interazione tra macrofago e cellule in maturazione: a seconda della quantità di cellule in apoptosi che vengono fagocitate dal macrofago quest'ultimo invia segnali chimici indicativi della quantità di cellule che necessitano di essere prodotte
 - l'acutizzazione centrale avviene nel momento in cui a livello periferico viene bloccato il compartimento centrale perché prende il sopravvento il clone espanso. "il macrofago non invierà altri segnali di produzione cellulare"
- ACUTIZZAZIONE PERIFERICA: clone che si espande in periferia, che inibisce a livello centrale la messa in circolo di altre componenti essenziali.
- ACUTIZZAZIONE CENTRALE: dopo l'inibizione delle componenti essenziali e la presenza di un solo clone iniziano ad essere immesse in circolo dai centri delle cellule non mature, o addirittura si perde la produzione di alcune linee cellulari, con conseguente aumento della proporzione della presenza del clone mutato, con il blocco del midollo e acutizzazione della patologia

Oncosoppressori

- tumor suppressor genes, le cui mutazioni sono di tipo recessivo e danno problemi solo quando si ha una mutazione su entrambi gli alleli.
- riconosciamo:
 - geni direttamente coinvolti nella crescita cellulare (RB1) la cui mutazione può essere ereditata su un solo allele
 - geni coinvolti nell'inibizione della crescita (contatto cellula cellula)
 - geni coinvolti nella riparazione dei danni al DNA e al mantenimento dell'integrità genomica (BRCA1 BRCA2, coinvolti nel carcinoma della mammella e dell'ovaio)
- le mutazioni degli oncosoppressori ha un effetto recessivo a livello cellulare; serve una doppia mutazione su entrambi gli alleli per perdere la funzione del prodotto genetic.
- gli oncosoppressori POSSONO ESSERE SUDDIVISI IN:
 - CARETAKERS - Coinvolti nella riparazione del DNA, o MMR coinvolti nei processi di Mismatch repair
 - p53 - Li Fraumeni
 - MSH2 MLH1 - Sindrome di Lynch (cancro colon non poliposico)
 - BRCA1, 2 - cancro mammario e ovarico
 - XPA-XPG - xeroderma pigmentoso
 - ATM - atassia telgectasia
 - GATEKEEPERS - Il nome significa che "tengono aperto il cancello" e agiscono direttamente sul ciclo cellulare regolando la proliferazione cellulare, ad esempio RB o p53
 - Rb - retinoblastoma
 - APC - Poliposi Familiare
 - VHL - Von Hippel Lindau
 - p16 - melanoma familiare
 - PTCH - sindrome di Gorlin
- ATTENZIONE PER LE PROPRIETA' DI P53 LO POSSIAMO PORRE A CAVALLO TRA CARETAKERS E GATEKEEPERS
- Gli oncosoppressori perdono la loro funzione perdendo l'eterozigosità. è stato visto anche il silenziamento per metilazione (alterazione epigenetica)

azione molecolare oncosoppressori

- P53 viene attivata per la riparazione del DNA in seguito a danno genotossico, cioè un danno procurato direttamente sugli acidi nucleici.
- tutti i danni che avvengono fuori dal nucleo sono detti non genotossici.
- in seguito ad un danno genotossico abbiamo le seguenti fasi:
 - Attivazione di ATM
 - Attivazione a valle di CHK2 (induce fosforilazione di p53)
 - Attivazione di p21 e BAX per iniziare la riparazione del DNA
 - p53 diventa attivo e stabile.
- p53 è un vero e proprio fattore trascrizionale che regola l'espressione di geni regolatori del ciclo come p21, ck1, che prevengono l'entrata del ciclo cellulare in fase S per favorire la riparazione del DNA prima della duplicazione.
- dopo una mutazione p53 perde funzionalità ed è in grado di indurre tumore
 - se la mutazione è germinale si avrà la sindrome di Li-Fraumeni (sarcomi ossi, leucemie, carcinomi colon)
- dopo l'attivazione di p53 si può andare in contro alla riparazione del DNA o all'apoptosi a seconda della quantità di ATP disponibile. La necrosi è meno dispendiosa come metodo di morte cellulare, ma dura di più. Al contrario, l'apoptosi che è un processo di compartimentalizzazione del DNA dura molto poco (90 min max)
- p53 attiva p63 e p73.
 - inducono l'attivazione di p21
 - oppure BAX, CUMA, NOXA (via intrinseca dell'apoptosi)

Retinoblastoma

- APLOINSUFFICIENZA - riduzione del 50% della funzione genica che determina fenotipo anomalo.
Esempio Rb1
 - la mutazione di questo gene in eterozigosi può essere ereditata a livello germinale. in quel caso tutte le cellule presentano quella mutazione. secondo la teoria del secondo colpo, con la seconda mutazione di tipo somatico si ha la manifestazione della patologia con l'insorgenza di sindromi come la FAP (poliposi adenomatosa familiare) o BRCA (cancro alla mammella).
 - E' importante sapere che il gene per Rb1 è su cromosoma 13. in una piccola percentuale di pazienti la mutazione è ereditaria ed è dovuta ad una delezione o una mutazione puntiforme.
 - Rb1 è espresso in molti tessuti oltre che nella retina. la perdita di Rb1 da inizio a tumori soltanto nella retina. la perdita di funzione negli altri tessuti non da tumore. Si possono riscontrare eventualmente tumori secondari e il tumore primario progredisce.
 - Rb1 è un GENE GATEKEEPER che agisce direttamente sul ciclo cellulare. infatti, l'iperfosforilazione di Rb1 durante la fase G1 invia segnali che invitano la cellula alla PROGRESSIONE DEL CICLO.
- ERGO:
 - IPERFOSFORILAZIONE DI BR1: PROGRESSIONE CICLO
 - IPOFOSFORILAZIONE DI BR1: ARRESTO DEL CICLO
- La Regolazione di Rb1 è mediata da molte molecole in particolare da alcune:
 - Rb1 è regolata negativamente dal 3 molecole correlate tra loro: da P21 che regola positivamente CDK4/6 che regolano positivamente la ciclina D1.
 - ATTENZIONE SE P21 è ATTIVATA DA P53 allora P21 avrà funzione di regolatore positivo di di Rb1 in quanto andrà ad INIBIRE CDK 4/6
 - MDM2 regola negativamente P53 (effetto negativo su Rb1)
- Rb ha come PRODOTTO DI REGOLAZIONE E2f
- Nel momento in cui Rb è iperfosforilato, per cui perde il 50% della sua funzione, E2f acquisisce la possibilità di accedere al nucleo e può regolare positivamente il ciclo cellulare
- E2f è un protooncogene, e Rb1 è il suo controregolatore.
- Tra i controregolatori di E2f vi sono anche Mdm2, Cdk 4/6, che non possiamo considerare oncosoppressori perché le loro funzioni principali vertono su altri fronti.

Popolazione cellule cancerose

- La maggior parte dei tipi di cancro sembra derivare da una singola cellula mutante che agisce da precursore da cui originano tutte le altre cellule tumorali.
- tramite divisioni cellulari le cellule figlie possono acquistare nuove mutazioni e comportamenti diversi, acquisendo in ultima istanza maggiore resistenza alla morte cellulare.
- il tumore è quindi CARATTERIZZATO DA ETEROGENEITA' CELLULARE. LE CELLULE SONO TUTTE DIVERSE DA LORO, ED IL LORO COMPORTAMENTO VARIA IN BASE AL NUMERO DI DIVISIONI ED AL LIBELLO DI PROLIFERAZIONE.
- Vi sono nel tumore delle ZONE DI NECROSI nelle regioni più profonde.
 - in passato si pensava che fossero segno della risposta immunitaria dell'ospite (NK)
 - indice di necrosi è indice di progressione della malattia, e di velocità di crescita tumorale
 - un tumore che cresce velocemente ha bisogno di molto più ossigeno.
 - se il tumore cresce velocemente le cellule non hanno il tempo di adattarsi all'apporto di ossigeno.
- GENERALMENTE LE CELLULE HANNO 4 STADI DIFFERENZIATIVI:
 - cellule staminali
 - quiescenti non proliferano, e rimangono in fase g0 e g1
 - progenitori
 - precursori
 - cellule differenziate
 - solitamente non proliferano a meno che non subiscano una mutazione
- UN TUMORE PROVIENE DA UNA MUTAZIONE DELLE CELLULE DIFFERENZIATE CHE DETERMINA IPERPROLIFERAZIONE ED AUTONOMIA REPLICATIVA FINO ALLA FORMAZIONE DI UNA MASSA CHE PROCEDENDO CON LE DIVISIONI PORTA A:
 - perdita di omogeneità della popolazione
 - perdita delle sembianze della cellula differenziata di origine
 - acquisizione di ulteriori mutazioni
- si può notare una certa somiglianza istologica che non è parallela a quella genetica, la cui diversità conferisce loro RESISTENZA AI FARMICI , CRESCITA INCONTROLLATA.

- oggi si parla di TERAPIE TARGET o INDIVIDUALIZZATE O PERSONALIZZATE (in genere anche chiamate terapie biologiche)
- vengono classificate in base alle molecole espresse dalle cellule tumorali.
 - terapia INDIVIDUALIZZATA - terapia specifica per un solo paziente, per quel particolare tumore con quel comportamento biologico e quelle caratteristiche molecolari non applicabile ad altri tumori con caratteristiche simili.
 - si effettua su campione biotico in capsula di Petri con terreno di coltura contenente EGF e FGF. in questo modo si selezionano le cellule che resistono al farmaco: vengono poste in numero non inferiore a 16 cellule in una piastra di 280 pozzetti con farmaci singoli o combinazioni. in questo modo si noterà a quali composti le cellule sono più sensibili. Il test è positivo quando la mortalità supera il 60% dopo che è stato effettuato almeno 3 volte.
 - le cellule sopravvissute sono teoricamente in grado di resistere ai farmaci e dare recidiva. per provare se ci sarà recidiva queste cellule vengono re-implantate in un topo da laboratorio: se si ha recidiva nella cavia la si avrà nel paziente.
 - i test continuano sulle eventuali recidive finché non si trova una terapia che COLPISCA LE CELLULE STAMINALI TUMORALI, che sono le più resistenti e capaci di ricominciare un tumore e fare metastasi
 - terapia PERSONALIZZATA - detta TERAPIA TARGET si basa sull'inibizione delle molecole espresse dalle cellule tumorali (recettore per gli estrogeni che è iperespresso nelle cellule tumorali)
 - lo svantaggio è che deve essere fatta quotidianamente per evitare che la cellula tumorale sviluppi resistenza al farmaco tramite la creazione di nuovi pathways metabolici.
- per verificare se un anticorpo reagisce con il substrato che si vuole colpire è necessaria una reazione IMMUNOISTOCHEMICA
- la TERAPIA GENERALIZZATA, BASATA SULL'USO DI CHEMIOTERAPICI, oggi è usata ben poco perché di poco effetto in quanto i farmaci non agiscono selettivamente sulle cellule tumorali ma sul ciclo cellulare riconoscendo tutte le cellule iperproliferanti (e quindi anche i linfociti, per cui si ha linfopenia e si necessita di camere sterili durante le fasi di terapia chemioterapica)
- altri tipi di terapie:
 - terapia NEOADIUVANTE - si effettua prima dell'intervento chirurgico su un tumore allo scopo di rimpicciolirlo
 - terapia ADIUVANTE - si effettua dopo l'intervento chirurgico di asportazione della massa per impedire la progressione (particolarmente necessaria per i tumori maligni, i quali, non avendo limiti definiti, potrebbero non essere completamente asportati chirurgicamente)
 - terapia NON ADIUVANTE - si effettua circa 30gg dopo l'intervento chirurgico con funzione di terapia target

Terapia

Target-Personalizzata

- Si tende ad utilizzare la terapia target al giorno d'oggi perché il comportamento biologico di un tumore è diverso rispetto ad un altro tumore apparentemente uguale sia dal punto di vista dell'istotipo che fenotipico.
 - Un modello utile per testare l'efficacia dei farmaci della terapia target è il MODELLO PRECLINICO ANIMALE, in cui si impiegano animali da laboratorio con cellule immortalizzate
 - ci sono due modi per allestire questi modelli animali:
 - Prendere cellule immortalizzate e stabilizzarle nel tempo in vitro: attraverso il prelievo di cellule tumorali del pz, e la successiva digestione enzimatica (collagenasi, ialuronidasi) delle stesse per liberarle dallo stroma e dal sistema immunocompetente. si usano modelli animali perché le cellule in vitro, in condizioni non naturali, cambiano profondamente, non risultando più utili per fare esperimenti attendibili.
 - oppure si prendono cellule tumorali del pz e si trapiantano nel topo geneticamente modificato per non sviluppare il sistema immunitario. in questo caso avremo un tumore che origina al tumore del pz che cresce in maniera fenotipicamente molto simile a quella del tumore originario.
 - naturalmente devono venire impiantate delle cellule staminali, cioè cellule inizianti tumore nell'uomo, che abbiamo scoperto essere le cellule che esprimono CD133 (+), responsabili della recidiva e della malattia minima residua.
 - ESEMPIO DI MALATTIA MINIMA RESIDUA: MELANOMA
 - è il tumore più semplice da operare, al momento della rimozione si va ad effettuare l'ALLARGATA, cioè andiamo a rimuovere tessuto 1 CM OLTRE I CONFINI DELLA LESIONE APPARTENENTE. Se non riusciamo ad asportare totalmente il tumore dopo diversi anni può ricomparire il melanoma nella stessa sede, o anche a distanza facendo metastasi.
 - la RECIDIVA è possibile perché le cellule in questione hanno già preso il circolo e sono capaci di ri-iniziare il tumore.
 - ATTENZIONE:
 - cellule CD133(+) se impiantate in animale da laboratorio crescono anche se somministrate in piccolissime quantità
 - cellule CD133(-) se impiantate in animale da laboratorio NON crescono anche se somministrate in grandissime quantità
 - Terapie Target usate oggi:
 - Cetuximab - Riconosce EGFR-1
 - panitumumab - " "
 - Trastuzumab - Riconosce EGFR-2
 - Pertuzumab - Simile a trastuzumab, impedisce l'eterodimerizzazione di EGFR-2
 - queste terapie devono essere somministrate giornalmente causa la durata dell'emivita dell'anticorpo, di conseguenza sono molto pratiche e risultano poco funzionali
 - in più le capacità di adattamento tumorale riescono ad aggirare in breve tempo questi rimedi, di conseguenza quando la staminale tumorale inizia a differenziarsi in altre cellule che non esprimono i recettori target per i farmaci monoclonali riescono ad evadere dalla terapia.
 - al giorno d'oggi è più conveniente utilizzare terapie combinatorie, che vedono l'uso di più farmaci contemporaneamente atti a bloccare una o più vie metaboliche essenziali per le cellule tumorali
- classificazione dei tumori
- Per fare prognosi è necessaria la CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE
 - classificazione ISTOGENETICA - considera il tessuto dal quale il tumore ha origine, in base al quale si va alla ricerca di un tipo molecolare del tumore
 - classificazione secondo CRITERIO PROGNOSTICO - in base al comportamento biologico del tumore se ne determina la prognosi
 - classificazione secondo BENIGNITA'/MALIGNITA'
 - classificazione per ESPRESSIONE MOLECOLARE

Tumore benigno e maligno

- i tumori BENIGNI si caratterizzano dal suffisso OMA (osteOMA, fibrOMA)
- il termine ADENOMA deve essere seguito dal tipo cellulare interessato, ed indica un TUMORE DI ORIGINE ghiandolare differenziato. se si tratta di un tumore MALIGNO lo si chiama ADENOCARCINOMA.
- SI USA IL TERMINE ANAPLASTICO PER INDICARE LA GRANDE DIFFERENZIAZIONE CHE LO RENDE DIVERSO DAL TESSUTO ORIGINALE
- a seconda dell'organo colpito gli adenomi possono essere MACRO o MICROFOLLICOLARI
- a seconda delle loro capacità biologiche possono essere definiti FUNZIONALI O NON FUNZIONALI o IPERFUNZIONALI (tumore di Plummer, iperproduzione di ormoni tiroidei e ipertiroidismo)
- i tumori MALIGNI hanno il suffisso SARCOMA nel caso in cui originino da tessuto muscolare, cartilagineo o osseo - osteosarcoma, fibrosarcoma, condrosarcoma -(originanti dal foglietto embrionale mesodermico)
- per i tumori di tessuti che non originano dal foglietto mesodermico, ed indicano tumori di ORIGINE EPITELIALE si usa il termine CARCINOMA
- Non possiamo chiamare carcinoma un glioblastoma perché quest'ultimo è di origine ectodermica.
- differenza principale tra tumore benigno/maligno:
 - il primo rimane ben delimitato
 - il secondo si infiltra in maniera non limitata
- PRECANCEROSI - tumore benigno a rischio di evoluzione in malignità
 - esempio: polipo intestinale - se APC è mutato in eterozigosi siamo davanti ad una FAP, da tenere sotto controllo.
- POLIPO: struttura macroscopicamente approssimabile ad una protuberanza che aderisce alla superficie epiteliale per mezzo di un peduncolo e poi si espande. il polipo può essere:
 - TELENGECTASICO - se i vasi dello stroma sono molto dilatati
 - ADENOMATOSO - se origina dall'epitelio di rivestimento ed è ricco di ghiandole che si aprono direttamente in superficie

Classificazione FAB

- vale per le LEUCEMIE MIELOIDI E LINFOIDI
 - M0 - leucemia che coinvolge cellule completamente indifferenziate
 - M1 - leucemie mieloblastica indifferenziata, quando coinvolge delle staminali pluripotenti che daranno origine a cellule del tessuto mieloide
 - M2 - mieloblastica differenziata, quando le cellule coinvolte hanno intrapreso una via differenziativa
 - M3 - promielocitica, leucemia che coinvolge cellule progenitrici dei mielociti
 - M4 - mielo-monocitica, le cellule coinvolte sono ancora bipotenti
 - M5 - monocitica
 - M6 - eritroblastica
 - M7 - megacariocitica
- tra le M7 e M5 non c'è molta differenza, a parte che una produce piastrine e l'altra monociti

Linfomi

- il linfoma è una malattia neoplastica del tessuto linfoide perché origina dai linfociti b
- il linfoma di Burkitt ha molti tratti in comune con le leucemie, solo che la sede di origine della patologia è diversa.
- per le leucemie si parla di MALIGNITA' mentre per i linfomi di TUMORI
 - i linfomi si presentano in forma di MASSE DISTINTE IN UN TESSUTO LINFOIDE PERIFERICO
 - le leucemie si caratterizzano da un interessamento del midollo osseo, per la presenza in circolo di ingenti quantità di cellule tumorali e per la mancanza di una massa distinta localizzata.
- linfoma: la terza neoplasia più frequente
- nel 5% dei casi sono maligni
- quinta causa di morte per cancro

Classificazione linfomi WHO

- WHO propone 5 grandi categorie per inquadrare i disordini neoplastici linfoidi
- 1. neoplasie dei precursori dei linfociti B
 - linfoma linfoblastico dei precursori B
- 2. Neoplasie dei Linfociti B maturi
 - leucemia linfatica cronica, cioè che interessa un'espansione con blocco differenziativo a monte e non a valle
 - neoplasie delle plasmacellule - noti anche come plasmocitomi o mielomi multipli. sono un gruppo eterogeneo di neoplasia della linea maturativa B perché ci possono essere tanti tipi di plasmocitoma dato che diversi cloni cellulari possono secernere diversi anticorpi clonali. per ogni clone di plasmocitoma potrei avere anticorpi che si comportano diversamente.
 - DX: radiografia su ossa piatte del cranio rivela caratteristica conformazione a CARTA GEOGRAFICA data da infiltrazione di cellule che formano masse mal delineate
- 3. Neoplasie dei precursori dei linfociti T
 - leucemia o linfoma linfoblastico dei precursori T
- 4. Neoplasie dei linfociti T e NK maturi
- 5. Linfoma di Hodgkin
 - cellularità mista, ricco di linfociti, deplezione linfocitaria
 - a prevalenza linfocitaria nodulare

Linfoma Hodgkin e non Hodgkin

- Linfoma di Hodgkin - linfoma maligno con caratteristica proliferazione di due possibili cloni cellulari con caratteristiche citologiche maligne o benigne.
 - può avere sede infonodale, ma generalmente ha altra origine primitiva
- Linfoma non di Hodgkin - è SEMPRE MALIGNO con localizzazione primitiva nei linfonodi, in cui raramente compaiono cellule in sede extranodale.
- bisogna caratterizzare il clone in espansione e capire se è benigno o maligno tramite CARATTERIZZAZIONE DEGLI IMMUNOFENOTIPI:
 - Cellule di Reed- Sternberg: CD45(-), CD15 (+), CD30 (+), EMA (-), CD40(+)
 - Cellule del linfoma di Hodgkin: CD45(+), CD15 (-), CD30 (-), EMA (+), CD40(+)

Tumori del sistema melanoforo

- Possono essere distinti in benigni e maligni
- quelli benigni sono detti NEVI. A seconda delle strutture dell'epidermide interessate riconosciamo:
 - Nevi Giunzionali - I melanociti si espandono prevalentemente in corrispondenza nella giunzione tra epidermide e derma, tendendo a migrare verso il derma.
 - Nevi Nevocellulari - Comunemente detto NEO, riguarda solamente un'espansione delle cellule che si arricchiscono di melanina perché acquisiscono una mutazione che conferisce loro tale capacità. non tende a migrare verso il derma
- la distinzione tra giunzionale e nevocellulare è importante nel momento in cui si va a fare la mappa nevica del paziente, per capire in quale regione (derma o epidermide) si trova l'accumulo di melanina.
- nello strato basale dell'epidermide possiamo trovare cellule staminali e quindi NON dovrebbero esserci cellule ricche di melanina. Se vi fosse un alto grado di proliferazione queste cellule potrebbero assumere una mutazione facendo assumere carattere di tumore maligno alla lesione diventando MELANOMA.
- bisogna attenzionare particolarmente il nevo nevocellulare. quello giunzionale non desta preoccupazione
- MELANOMI - derivano dai melanociti, e possono formarsi non solo su preesistenti nevi, ma anche in zone dell'organismo sprovviste e mai controllate
- è difficile stabilire la malignità di un nevo dai suoi margini, per cui si prendono in considerazione i canoni ABCD
- ABCD
 - Asimmetria
 - Bordo
 - Colore
 - Diametro

tumori di origine placentare o embriolane

- Originano in condizioni fisiologiche. alcuni derivano dal trofoblasto (mola vescicolare e corioepitelioma), altri sono definiti teratomi, che derivano dalle cellule embrionali pluripotenti.
- i teratomi sono maggiormente localizzati nella zona retroperitoneale.
- a livello delle creste genitali, dove è avvenuta la discesa degli ovai o dei testicoli., possono permanere delle staminali che possono dare origine a divisioni asimmetriche che portano ad autorinnovamento.
- sono definiti tumori "brutti di vedere" perchè essendo coistituiti da cellule staminali pluripotenti possono andare a ridefinire i tre foglietti embrionali, e quando un insulto arriva a queste cellule, queste si espandono dando origine in maniera disorganizzata ad un tumore nel quale si possono sviluppare capelli ed unghie.
- i TERATOMI sono tumori benigni, capsulati anche se possono essere molto differenziati.
- quando parliamo di tumori maligni li definiamo TERATOCARCINOMI (molto aggressivo, può dare metastasi).
- quando troviamo una massa a livello testicolare o ovarico è probabile che sia un teratocarcinoma più che un teratoma.
- la presenza di capelli ed unghie è caratteristica di malignità
- ATTENZIONE: SOSTANZA TERATOGENA NON E' UNA SOSTANZA CHE DA ORIGINE A TERATOMI. I teratogeni sono come gli oncogeni.

Tumori del SN

- Sono tumori che originano da
 - cellule embrionali
 - medulloblastoma
 - spongioblastoma
 - gliomatosi
 - cellule nervose
 - retinoblastoma
 - neuroblastoma
 - astrociti
 - astrocitoma (diffuso o pleomorfo)
 - oligodendroglioma
 - gliomi
 - ependimociti
 - ependimomi
 - cellule di Schwann o oligodendrociti
 - neurilemmomi
 - Neuromi
 - Schwannomi
 - neurofibromi
 - cellule meningeae
 - Meningiomi (benigno)
 - sarcomi meningei (Maligno - perchè nelle meningi c'è anche una componente connettivale!)

Gradazione tumorale

- **GRADAZIONE:** parametro di malignità e di prognosi, viene valutata in un tumore identificando le caratteristiche di differenziamento cellulare.
 - La gradazione si articola in 4 punti: GRADO 1: Tumori molto differenziati -> Grado 4: Tumori non differenziati
- più una cellula è indifferenziata più è aggressiva perché TENDE AD ACQUISIRE CARATTERISTICHE MESENCHIMALI e MIGRATORIE che la portano a fare METASTASI
 - ATTENZIONE! - Se non per tumori che si localizzano in sedi vitali, di per sé il tumore non porta a morte. non esiste la diagnosi di morte per tumore.
 - Tumore polmonare - morte per tamponamento cardiaco:
 - appena il tumore primario o secondario infila il soggetto non riesce più a scambiare ossigeno e quindi si andrà in alcalosi metabolica, apnea e tamponamento cardiaco (il polmone non riesce a prendere il sangue che perviene dai vasi arteriosi)
 - il 90% dei tumori portano alla morte per le metastasi. In caso di tumore al colon, se non ci fossero metastasi si potrebbe asportare tutto l'intestino ed unire direttamente i due estremi del tubo digerente (considerando le conseguenti problematiche di malassorbimento e malnutrizione)
- la gradazione è importante perché definire il grado di somiglianza della cellula tumorale con una mesenchimale può dare idea della progressione della malattia e della prognosi.
- TUTTI I TUMORI NON PORTANO A MORTE, AD ECCEZIONE DI QUELLI POLMONARI E CEREBRALI
 - QUESTI ULTIMI, ANCHE SE NON FANNO METASTASI POSSONO PORTARE A MORTE IL PAZIENTE
- il glioblastoma può avere metastasi nello stesso organo, ed è un tumore molto aggressivo.

Stadiazione tumorale

- **STADIAZIONE:** indice di invasività che valuta l'aggressività di un tumore e lo stadio di sviluppo di un tumore al momento della dx.
- La stadiazione viene fatta con la classificazione TNM (Tumor-Nodes-Metastasis)
- E' essenziale CONOSCERE L'INDICE DI PROLIFERAZIONE (CHE NON VIENE VALUTATO NELLA GRADAZIONE O NELLA STADIAZIONE)
- lo stadio di sviluppo del tumore viene valutato seguendo parametri quali:
 - entità della diffusione locale del tumore primitivo
 - coinvolgimento linfonodale
 - presenza di metastasi
- E' IMPORTANTE NOTARE SE IL TUMORE INVADE LA MUSCOLARI MUCOSAE PERCHÉ CONTIENE DEI VASI SANGUIGNI, IL PRINCIPALE MEZZO DI DIFFUSIONE NELL'ORGANISMO
- **STADIAZIONE:**
 - STADIO 0
 - Tumore in situ senza coinvolgimenti linfonodali o metastasi
 - STADIO 1- (T1-T2, N0, M0)
 - Tumore che ha invaso il versante interno della Muscularis, non coinvolgendo linfociti e non dando metastasi (T1-T2, N0, M0)
 - STADIO 2a - (T3, N0, M0)
 - STADIO 2b - (T4a, N0, M0)
 - STADIO 2c - (T4b, N0, M0)
 - STADIO 3 - Inizia il COINVOLGIMENTO di altre strutture
 - STADIO 3a - (T1-T2, N1, M0)
 - STADIO 3b - (T3-T4a, N1, M0; T2-T3, N2a, m0; T1-T2, N2b, M0)
 - STADIO 3c - (T4a, N2a, M0; T3-T4a, N2b, M0; T4b, N1-N2, M0)
 - STADIO 4 - Inizia la PROGRESSIONE
 - STADIO 4a - (Qualsiasi T, qualsiasi N, M1a)
 - STADIO 4b - (Qualsiasi T, qualsiasi N, M1b)

Classificazione TNM

- Classificazione TNM
- T: INDICE DI INVASIONE, non di grandezza. INVASIONE: estensione con continuità tra varie strutture
 - Tis - Tumore in situ - non è arrivato ad invadere neanche la Muscularis mucosae
 - Tx - Presenza di Metastasi Anaplastiche (indifferenziate a tal punto da non poter capire il tessuto d'origine), non individuabile lesione primitiva
 - T0 - Presenza di Metastasi, non individuabile lesione primitiva
 - T1 - Tumore che ha invaso non arrivando ancora alla Muscularis mucosae
 - T2 - Tumore che ha invaso la sottomucosa arrivando alla Muscularis mucosae
 - T3 - Tumore che ha invaso lo strato della Muscularis Mucosae
 - T3a - Ha raggiunto lo strato interno della Muscularis
 - T3b - Ha raggiunto lo strato esterno della Muscularis
 - T4a - Tumore che ha già invaso la sierosa
 - T4b - Tumore che ha superato la sierosa e invaso gli organi vicini
- N: INDICE DI INVASIONE DEI LINFONODI
 - N1 - Coinvolgimento da 1 a 3 linfonodi locoregionali
 - N1a - 1 linfonodo
 - N1b - 2/3 linfonodi
 - N1c - deposito di cellule tumorali nel grasso perilinfonodale, linfonodo non ancora coinvolto
 - N2 - coinvolgimento di 4 linfonodi locoregionali
 - N2a - da 4 a 6 linfonodi
 - N2b - 7 linfonodi
- M: PRESENZA DI METASTASI
 - M1 - Presenza di metastasi
 - M1a - Metastasi che coinvolgono linfonodi o organi a distanza
 - M1b - Metastasi che coinvolgono linfonodi a distanza o organi a distanza o disseminate nel peritoneo
 - Mx - Non si trovano metastasi, si sospettano per la disfunzione dell'organo e per insicurezza non si vuole classificare M0

Classificazione di Dukes

- E' una vecchia classificazione che si faceva per i TUMORI DI INTESTINO E COLON, ancora oggi utilizzata per questi ultimi.
- La classificazione di Dukes non contempla le metastasi
- E' una stadiazione che si fa in base a 4 stadi:
 - A - Tumore interessa solo epitelio e sottomucosa senza infiltrare la Muscularis mucosae
 - B - Infiltrazione interessa la Muscularis mucosae e la sierosa
 - C - Infiltrazione supera le due tonache ed invade tessuti limitrofi
 - D - Invasione interessa anche i linfonodi locoregionali

Diagnosi Citologica

- La diagnosi citologica della vagina si può fare con la colorazione PAP (Papanicolau), perché si è visto che i tumori all'ovaio, prossimi al muso di tinca, riversano cellule, ossia invadono quella che è la parete della vagina. con lo striscio vaginale si possono trovare queste cellule.
- A seconda della colorazione delle cellule possiamo distinguere i diversi livelli di displasia.
- DISPLASIA: lesione più o meno differenziata, possono essere indicate come precancerose se sono severe. La FAP nel caso di displasia severa può essere inquadrata come carcinoma in situ.
- Nel caso della diagnosi del tumore della cervice uterina la maggior parte dei citopatologi ha suddiviso le varie forme di displasia e di carcinomi come appartenenti alla progressione di gravità di un'unica condizione nosografica: Cervical Intraepithelial neoplasia (CIN), suddivisa in 3 forme:
 - C1 - Displasia con grad di differenziamento Lieve
 - C2 - Displasia con grad di differenziamento Moderato
 - C3 - Displasia con grad di differenziamento Severo

Altre tecniche di diagnosi fenotipica

- Classificazioni:
 - istochimica, basata sulla colorazione che permette di evidenziare nucleo e citoplasma
 - immunohistochimica, basata sull'utilizzo di anticorpi monoclonali che reagiscono molecole tipiche del tumore
 - analisi citofluorimetriche, che evidenziano il contenuto della cellula, lo stato di aggregazione del DNA e quindi la fase del ciclo cellulare
- Tecniche di Biologia Molecolare:
 - FISH - Utilizzata per lo studio dell'alterazione genomica e dell'espressione genica per diagnosticare alcuni tumori causati anche da virus, quale EBV,
 - PCR - reazione polimerasica a catena, sfruttata per diagnosticare la presenza di molecole tipiche di alcuni tumori

duplicazione cellule tumorali e staminali

- DUPLICAZIONE CELLULARE PUO' AVVENIRE IN DUE MANIERE:
 - DIVISIONE SIMMETRICA - Una cellula madre da origine a due cellule figlie uguali, identiche con la stessa capacità di autorinnovamento. Serve per aumentare il pool delle staminali
 - DIVISIONE ASIMMETRICA - una cellula madre da origine a due cellule figlie di cui una è uguale alla cellula madre ed una è diversa. Serve per il differenziamento (progenitore in caso di una divisione delle staminali)
- la divisione simmetrica avviene solitamente solo nelle staminali normali, e raramente nelle staminali tumorali
- la divisione asimmetrica avviene spesso nelle staminali tumorali, continuano a far divisioni simmetriche o asimmetriche iniziano ad espandersi in maniera esponenziale.
- le cellule staminali che si perpetuano nel tempo attraverso divisioni asimmetriche prima proliferano, poi si differenziano e poi, le fasi di proliferazione sono troppo veloci si ha LA NECROSI perche il SISTEMA DI IRRORAZIONE DEL TUMORE E' TROPPO LENTO RISPETTO ALLA PROLIFERAZIONE.

Differenze e proprietà cellule tumorali

- in vitro il tumore maligno e quello benigno sono citologicamente molto simili.
- caratteristiche delle cellule tumorali:
 - aumento della basofilia
 - mitosi anomala
 - forma e dimensione variata
 - Endomitosi - si trovano delle cellule all'interno di altre cellule. definite cellule cannibali, anche se non si tratta di cannibalismo cellulare, ma di una mitosi così rapida che non si completa con la totale divisione cellulare aumentata
 - iperploidia
 - cromatina granulare
 - attiva proliferazione
 - anaplasia morfologia - il tumore differisce dal tessuto di origine per caratteristiche citologiche
 - irrorazione vascolare - albero vascolare del tumore maligno completamente diverso da quello del tumore benigno
 - crescita disorganizzata - si distingue molto facilmente dato che si perde l'inibizione da contatto, e si acquisisce la possibilità di staccarsi dal tumore primitivo e migrare per dare metastasi
 - mancanza o alterazione di molecole strutturali e di adesione - Esempio: integrine, fibronectine, collagene o proteine giunzionali (aumentata capacità di far migrazione e aumentato movimento). Le cellule tumorali si muovono formando delle cosiddette PLACCHE FOCALI, che conferisce loro un movimento simile a quelli di un millepiedi. La placca focale è determinata da fattori chinasi detti FAK che mediano l'adesione ed il rilascio alla matrice basale per favorire il movimento.
 - focolai di necrosi- disposti distalmente al torrente sanguigno più vicino

classificazione ed organizzazione tumorale	<ul style="list-style-type: none"> • Un tumore può ricevere nutrimento anche per diffusione, riuscendo anche ad adattarsi ad ambienti senza ossigeno. • possono organizzarsi in <ul style="list-style-type: none"> - cordoni - formazioni cilindriche che si accrescono attorno ad un vaso - noduli - gruppi di cellule circondate da vasi • Le cellule tumorali hanno un'elevata mobilità e chemiotatticità • in oltre hanno un'aumentata sensibilità all'interazione: le cellule che si aggregano alla matrice, la oltrepassano e si riversano nei vasi. • le cellule tumorali tendono a rilasciare enzimi litici e metalloproteasi per farsi strada nello stroma • subiscono anche delle importanti alterazioni biochimiche: • hanno un'aumentato bisogno di asparagina, a loro utile per incrementare il metabolismo. l'asparagina serve al tumore come importante fonte energetica • il paziente con tumore si presenta CACHETTICO, risulta dimagrito ed ha dolore muscolare (dato dall'aumento del metabolismo del lattato ed un aumento delle transchetolasi). • l'acido lattico è aumentato dai tumori anche in aerobiosi, per cui l'ipossia è uno dei sistemi per per indurre decremento della proliferazione.
caratteristiche molecolari tumorali	<ul style="list-style-type: none"> • le cellule tumorali hanno dei segnali di attivazione cellulare che permettono la loro crescita. ad esempio nel tumore della mammella si ha l'espressione del recettore EGF-2, che invia un segnale di attivazione per il pathway RAS-RAF-MEK, che arrivando al nucleo induce la proliferazione tramite l'attivazione del promotore E2f. • le cellule tumorali iperesprimono molecole antiapoptotiche, riuscendo ad evadere dall'apoptosi
tappe evolutive del tumore	<ul style="list-style-type: none"> • 1. Acquisizione autonomia replicativa (non hanno bisogno di cooperazione per replicare) • 2. Evasione dall'apoptosi (perdita di p53) • 3. Acquisizione di replicazione illimitata (diversa dall'autonomia replicativa, data dal cambiamento dell'azione delle telomerasi) • 4. Angiogenesi (acquisita tramite la produzione di citochine mitogenetiche, che determinano la formazione di nuovi vasi per fornire ossigeno e nutrimento) • 5. Riduzione/perdita della capacità di differenziarsi (con conseguente perdita delle proteine di adesione, e distacco dalla m. basale) • Altre caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> - silenziamento oncosoppressori - acetilazione che destabilizza gli istoni aumentano la trascrizione genica e la proliferazione
Meccanismi Riparazione DNA	<ul style="list-style-type: none"> • BER - riparazione per escissione di nucleotidi <ul style="list-style-type: none"> - la base codificata viene rimossa da glicosilasi specifiche che lasciano un sito basico "ap-site" riconosciuto da una endonucleasi (ref1) che crea un legame nel filamento di DNA. - Si ha l'intervento di alcune PARP (poli ADP ribosio polimerasi) - Glicosilasi lascia il sito Ap, si lega al Filamento di DNA - PARP si lega a proteine come p53 e si attiva - Ap-site è carico di elementi con cariche negative sulle proteine legate al DNA, facilitando il mantenimento dell'elica aperta - la massiva presenza di PARP spinge la cellula verso l'apoptosi - se la crisi cellulare è troppo elevata la cellula sarà spinta alla necrosi • NER - riparazione per escissione di nucleotidi <ul style="list-style-type: none"> - questo tipo di riparazione interviene in caso di danni che inducano grosse distorsioni della doppia elica - p53 è essenziale sia per la riparazione NER che per l'apoptosi indotta da NER • MMR - Intervento del Mismatch Repair <ul style="list-style-type: none"> - interviene nel caso in cui vi siano accoppiamenti scorretti delle basi o errori della dna polimerasi - il complesso riconosce MMR, recluta delle proteine (msh1,6) e queste riparano indirettamente l'errore. - lo stesso complesso può servire da meccanismo di rilevazione del danno causato da agenti alculanti ed indurre apoptosi - Alterazioni di questi meccanismi causano il cancro non poliposico del colon (sindrome di Lynch)

adattamento tumorale

- La vita delle cellule è legata alla lunghezza dei telomeri e quindi alla funzione delle telomerasi: le cellule tumorali sfuggono ai controlli fisiologici e contengono un maggior numero di telomeri, che assicurano loro una vita più lunga
- è importante conoscere ciò che determina l'adattamento e l'aumento di un tessuto stabile
 - aumento delle dimensioni cellulari (ipertrofia)
 - aumento del numero delle cellule (iperplasia)
- in un tumore è importante correlare l'aumento di grandezza dell'organo con l'ipertrofia o con l'iperplasia
- al contrario si possono avere
 - riduzione delle dimensioni delle cellule (atrofia)
 - riduzione del numero di cellule (aplasia)
- le cellule staminali non risentono dei chemioterapici perché hanno alta capacità di riparazione del DNA
- l'aplasia midollare può essere un'evoluzione della leucemia mieloide cronica. Quando diventa acuta, le cellule tumorali bloccano il resto dell'emopoiesi mandando il midollo in aplasia.
- cause di ipertrofia/iperplasia:
 - aumento pressione a livello cardiaco: ispessimento del miocardio
 - aumento stimolazione ormonale: ipertrofia organi bersaglio
 - fattori meccanici cutanei (trazione)
 - squilibrio catabolismo/anabolismo
- si parla di ipertrofia falsa quando essa è dovuta ad EDEMA o RISTAGNO SANGUIGNO
- RICORDA: le cellule possono essere suddivise in:
 - labili
 - stabili
 - perenni
- le cellule sono soggette a diversi tipi di segnali che possono essere:
 - anti apoptotici
 - segnali autocrini
 - segnali paracrini
 - segnali endocrini
 - fattori di crescita (GH, VEGF, IGF) I fattori di crescita che vengono utilizzati da parte delle cellule tumorali sfruttano la via dei recettori tirosin chinasi
- cause di atrofia/aplasia
 - ridotta funzione
 - ridotto apporto calorico
 - ridotta stimolazione ormonale
 - ridotta irrorazione o apporto di ossigeno
 - compressione (malacia)
 - malattie febbrili o autoimmuni prolungate
- cellule staminali, suddivisibili in:
 - totipotenti - embrionali da cui originano i gli annessi embrionali
 - pluripotenti - da cui nascono i 3 foglietti embrionali
 - mesoderma - ossa, cartilagine, adipociti e sangue
 - ectoderma - nervi, cheratinociti, oligodendrociti
 - endoderma - fegato, polmone, tratto gastro intestinale
 - multipotenti - da cui originano cellule che derivano da un foglietto

metaplasia e
anaplasia

- METAPLASIA: attivazione di geni costitutivamente repressi. Es: Metaplasia squamosa o cornea del polmone
 - metaplasia ghiandolare - trasformazione di epitelii di rivestimento in epitelii ghiandolari
 - metaplasia ossea - comparsa di tessuto osseo al posto del connettivo
- ANAPLASIA: regressione della differenziazione cellulare, avviene solo nei tumori maligni. **
Tumore maligno: tumore indifferenziato **
- marcatori di malignità cellulare:
 - lunga sopravvivenza
 - instabilità genica
 - induzione di neoangiogenesi
 - invadere e dare metastasi.
- quando il tumore raggiunge certe dimensioni la fornitura di nutrienti e ossigeno diventa insufficiente. si può avere lo sviluppo di fenotipi che riescono a sopperire all'ipossia con lo sviluppo di metabolismi che utilizzino l'acido lattico per arrivare all'apporto energetico necessario oppure che riescono a sviluppare processi angiogenesi
- ATTEZIONE: i vasi che si formano sono comunque fenestrati, e quindi è favorito l'attraversamento per diapedesi di cellule tumorali
- per l'angiogenesi interviene VEGF
 - in ipossia si attiva il fattore HIF che permette la produzione di VEGF e quindi l'angiogenesi.
 - p53, quando è mutato favorisce la sintesi di VEGF
- Le funzioni di VEGF sono:
 - aumento della permeabilità dei vasi
 - inibisce l'apoptosi attivando molecole anti-apoptotiche
 - aumenta la proliferazione
 - favorisce invasione e migrazione
 - stimola il reclutamento di progenitori delle cellule endoteliali

terminologia della
crescita tumorale

- Angiogenesi tumorale: indotta dai progenitori o da cellule endoteliali che migrano in sede tumorale. Recentemente scoperto che alcune cellule tumorali possono dedifferenziarsi e evolvere in cellule endoteliali tumorali.
- crescita tumorale: alterazione genetica o epigenetica che genera una cellula di iniziazione con una o più mutazioni tali da farle acquisire autonomia replicativa. quando il tumore inizia ad essere manifesto ed evidente si ha la promozione attraverso fenomeni di neo vascolarizzazione. la progressione della malattia porta alla formazione di una massa neoplastica a distanza in un organo o distretto diverso da quello originario, chiamata METASTASI (autotrapianto spontaneo delle cellule neoplastiche distaccate dal tumore primitivo)
- NEOPLASIA - TUMORE differenza: Tumore significa massa, il termine neoplasia significa nuova iperproduzione, cioè aumento delle cellule.
- Tumore primitivo: tumore di origine che raggiunge con varie modalità sedi e distretti distaccati dando origine a tumori secondari
- Le metastasi identificano inequivocabilmente un tumore maligno

cascata
metastatica

- LE VIE DI DIFFUSIONE SONO:
 - diffusione per continuità o contiguità seguendo vie di minore resistenza
 - impianto diretto in cavità o superfici (pleura, peritoneo) che possono indurre lesioni secondarie su organi a contatto con l'organo primario
 - disseminazione per via linfatica (tumore mammella)
 - disseminazione per via ematica
- il tipo di diffusione può spiegare le preferenze per i distretti di formazione delle metastasi (teoria seed and soil)
- secondo questa teoria esiste un terreno prediletto da alcuni tipi di cellule tumorali, esempio è il tumore al colon, in cui il primo distretto d'elezione è il fegato e poi il polmone (attraverso la cava superiore dal fegato le metastasi raggiungono il polmone, mentre attraverso le vene mesenteriche dal colon raggiungono il fegato)
- mentre il tumore alla mammella da metastasi ossee, esso predilige disseminazione linfatica

alterntive vie di penetrazione in circolo	<ul style="list-style-type: none"> • infiltrazione diretta da parte del tumore • invasione da parte di singole cellule • rilascio all'interno di lacune vascolari prive di rivestimento endoteliale (la maggior parte di neovascolarizzazione tumorale data da richiamo dei precursori dal midollo osseo inducono una angiogenesi di tipo fenestrato senza lamina • diapidesi inversa • penetrazione nei vasi linfatici
sedi di impianto tumorale	<ul style="list-style-type: none"> • mammella e prostata: ossa • polmone: tutti i distretti • colon retto: prima fegato e poi polmone • testicolo: polmone e/o fegato • ovaio: cavità addominale, peritoneo e diaframma
Meccanismi di adesione cellulare	<ul style="list-style-type: none"> • coinvolte sono le caderine, il collagene di tipo IV e la membrana basale • le caderine sono una famiglia di proteine appartenenti alla stessa famiglia delle occludine, e tentono adese le cellule tra loro. la cellula tumorale, se perde la capacità di espressione di queste proteine perde sia il contatto con le altre cellule che la sua morfologia strutturale, assunto una forma allungata che le da una maggiore potenzialità di migrazione. • la perdita di queste proteine rende i tumori molto più aggressivi e molto più capaci di arrivare in circolo. • nella MEMBRANA BASALE riscontriamo la lamina che si lega a proteine del varsante basale di molte cellule. tra le proteine che mediano questo legame troviamo le N-CAM e le Mucin-like CAMSs, insieme alle integrine con le fibronectine. • i processi di metastasi iniziano con la MIGRAZIONE, proseguono con l'INVASIONE ed in fine con la PROLIFERAZIONE nel distretto • le integrine si legano a parte della matrice cellulare, e presentano delle catene beta con la porzione COOH terminale ed un dominio ricco di cisteina. si legano alla matrice extracellulare attivando un segnale a livello del citoscheletro. nel momento in cui non si legano più l'actina del citoscheletro rimane dispersa e la cellula assume una forma diversa da quella che avrebbe la cellula se legata alla matrice • la cellula tumorale, una volta raggiunta la sua individualità dal tessuto cellulare circostante riesce a muoversi come un MILLEPIEDI, grazie alla continua formazione di una placca focale di adesione FAK, formata la quale, la porta avanti o indietro. • una importante molecola che induce la sopravvivenza cellulare è PIK3, che è coinvolta sia nella proliferazione che nella sopravvivenza cellulare • se il segnale di queste molecole viene spento le cellule muoiono senza poter dare metastasi. • PTEN è un fattore oncosoppressivo che regola negativamente la proliferazione cellulare, se perde di funzionalità si ha iperproliferazione incontrollata • le cellule tumorali, per sfuggire al legame con la membrana basale possono acquisire la capacità di utilizzare degli enzimi che degradano la matrice extracellulare: <ul style="list-style-type: none"> - metalloproteasi <ul style="list-style-type: none"> • sono delle endopeptidasi con multidominio calcio-zinco divisi in gelatinasi, collagenasi, stromelisine e metalloproteinasi di membrana - serinoproteasi - proteinasi di membrana varie • fisiologicamente esistono delle proteine delle TIMPs che sono controregolatori delle metallo proteasi; le cellule tumorali possono perdere la capacità di esprimere le TIMPs • quando invadono la membrana basale, le cellule tumorali utilizzano delle stromelisine, secrete dalle cellule ed attivate dall'ambiente della membrana basale stessa • esistono delle famiglie di molecole dette CHEMIOATTRATTANTI, tra cui il HGF (fattore di crescita epatico) che se legano dei recettori possono indurre le cellule tumorali a dare metastasi. il recettore per HGF è detto Met, quest'ultimo è stato scoperto a Torino e chiamato così proprio perché il legame con il suo ligando induce la cellula a fare metastasi. • la sede di metastasi è quindi indotta dalla sensibilità delle cellule di quel particolare tumore ai chemioattrattanti tipici di alcuni tessuti

Cellule staminali tumorali

- Cellule staminali: non specializzate, possono dividersi dando origine ad una staminale e ad una cellula progenitrice (divisione asimmetrica).
- possono originare da
 - cellule staminali normali per alterazioni geniche o epigenetiche
 - cellule progenitrici differenziate, che si dedifferenziano grazie ad alterazioni che inducono attivazioni di oncogeni e alla perdita di funzione oncosoppressice. questo, portando all'espressione di molecole del pattway di WNT, induce la capacità di distaccarsi dalla membrana basale, e indurre l'autorinnovamento. tutti questi processi inducono il dedifferenziamento.
- possono esservi anche casi di divisione simmetrica (generazione di due cellule figlie uguali alla cellula madre)
- generalmente le staminali danno divisioni asimmetriche per mantenere il pool staminale.
- nel momento in cui il compartimento proliferativo si trova in debito, le cellule iniziano a ricorrere a divisioni simmetriche.
- in genere 8 cellule su 10 fanno divisione asimmetrica, 2 su 10 si dividono simmetricamente
- i tumori generalmente sono caratterizzati da cellule che fanno più divisioni simmetriche rispetto a cellule che intraprendono divisioni asimmetriche.
- la crescita tumorale reale è data comunque da quella piccola percentuale di cellule che si dividono asimmetricamente, cioè quei progenitori in fase proliferativa.
- Una volta che il progenitore passa dall'essere clonogenico a non clonogenico si iniziano a susseguire divisioni simmetriche che fanno nascere precursori e cellule differenziate, inducendo crescita tumorale.
- COSA PORTA UN PROGENITORE DALL'ESSERE CLONOGENICO A NON CLONOGENICO?
 - negli ambienti proliferativi come le nicchie staminali delle cripte di Lieberkun sia le cellule staminali che le progenitrici clonogeniche rilasciano dei fattori che creano un microambiente particolare. questi fattori possono essere rappresentati da Noggin, una molecola che viene rilasciata in quel dato microambiente e che funge da controregolatore della molecola Bmp (Bmp indurrebbe differenziamento)
 - nel momento in cui Noggin non venisse più introdotto nel microambiente Bmp non sarebbe controregolato ed indurrebbe differenziamento (da progenitore clonogenico a non clonogenico)
- N.B.: maggiore è il numero di progenitori non clonogenici in differenziamento maggiore è la velocità di crescita tumorale

Cellule staminali tumorali 2

- cellule staminali suddivisibili in: totipotenti, pluripotenti, multipotenti
- le cellule staminali del sangue sono multipotenti perché possono dare origine a tutti gli elementi del sangue.
- le cellule multipotenti sono cellule staminali del sangue e si trovano nel midollo ed in numero ridotto in circolo. sono cellule ancora immature ed in grado di differenziarsi per fornire continuamente al sangue le cellule che ricambiano quelle che vanno naturalmente in necrosi.
- Caratteristiche delle cellule staminali tumorali:
 - quiescenza - insulti genetici permettono di acquisire l'AUTORINNOVAMENTO (perpetuarsi nel tempo attraverso divisioni asimmetriche e simmetriche)
 - sviluppo di MDR - Multi Drug Resistance data da iperattivazione di pompe ABC
 - Elevata attività di molecole anti apoptotiche - Bcl6
 - alta capacità di riparazione del DNA - è una proprietà delle staminali che viene persa con il progredire del differenziamento
- Fitness Cellulare: capacità di una staminale di sopperire, o di spegnere l'attività di una cellula vicina che ha subito l'insulto. Affinchè si manifesti la malattia, e non possa intervenire efficacemente il fitness cellulare le mutazioni devono avvenire in più staminali.
- MARKERS delle CELLULE STAMINALI :
 - ematopoietiche normali - CD34(+) CD38(+) Thy1(+) c-kit(+) IL-3R alpha(-)
 - ematopoietiche tumorali - CD34(+) CD38(+) Thy1(-) c-kit(-) IL-3R alpha(+)
 - Thy1 è una proteina di membrana che si trova nelle cellule embrionali, la cui perdita è sintomo di differenziamento
 - mammella normali CD44(+) CD24(-) ESA(-)
 - mammella Tumorali CD44(+) CD24(-) ESA(-) CD43(-) CD3(-)
 - cervello tumorali e normali CD133(+)
 - polmone tumorali CD133(+)
 - pelle tumorali CD20(+) CD271(+)
 - prostata CD44+ CD133+
 - Colon tumorali CON CARATTERISTICHE METASTATICHE CD133(+) CD44v6(+) (fattore di splicing alternativo di CD44) Lgr5+

Auto rinnovamento - Self renewing

- WNT (leggasi wint) e BMI-1
- Meccanismo di funzionamento di WNT (vedi flou rosa 1a)
- BMI-1 controlla negativamente le molecole INK4a (una volta bloccata blocca CDK4 e ciclina D) e ARF (blocca MDM2), cosicché BMI-1 controlli l'apoptosi, la proliferazione e la sopravvivenza
- WNT è coinvolto nell'auto-rinnovamento di
 - staminali epiteliali intestinali
 - staminali dei cheratinociti
 - progenitori del cervelletto
 - staminali del SNC

cellule staminali pluripotenti

- dai mieloblasti traggono origine:
 - promielociti - danno origine a: granulociti neutrofili eosinofili e basofili
 - monoblasti - danno origine ai monociti
 - linfoblasti - danno origine ai linfociti
 - eritroblasti - danno origine agli eritrociti
- la cellula mieloide da origine a tutte le cellule di cui sopra, quindi quando si parla di leucemia mieloide si può parlare di una malignità che vede un'espansione clonale di una delle popolazioni cellulari di cui sopra.
- le staminali pluripotenti possono essere ottenute tramite diversi metodi:
 - direttamente dagli embrioni umani allo stato di blastocisti
 - dai feti ottenuti da gravidanze interrotte (permesso in Italia)
- la Clonazione terapeutica è una tecnica che consiste nel prendere una comune cellula uovo rimuovendo il nucleo e mettendo all'interno di essa il nucleo di una cellula staminale pluripotente.
- dalle staminali opportunamente manipolate con terreni di coltura e fattori di crescita possiamo dare origine a diversi tipi cellulari diversi fra loro,

Malattia minima residua	<ul style="list-style-type: none"> • la cellula staminale è solitamente quiescente con un ciclo in fase G0 o G1. • i chemioterapici non possono riconoscerle per ucciderle perché riconoscono solo cellule a rapido turnover, con rapida proliferazione • le staminali quindi permangono quando il tumore, in seguito ad una terapia chemioterapica, viene debellato. esse costituiscono la malattia minima residua. • MALATTIA MINIMA RESIDUA: intervallo di tempo che intercorre fra l'apparente scomparsa del tumore e la ricomparsa dello stesso. • viene così definita per la quantità minima di cellule che residuano capaci di ricominciare il processo tumorigenico (esempio è il melanoma, che può ricomparire dopo 20 anni) • qualsiasi fattore può far uscire queste cellule dalla dormienza (UV o altro stress) • la malattia minima residua è data dalle cosiddette "cellule che sostengono il tumore" (possono dare metastasi e non rispondono alla terapia).
progenitori clonogenici e non	<ul style="list-style-type: none"> • le cellule staminali si specializzano dando origine ai progenitori, detti anche cellule di transito, esse poi si specializzano in cellule differenziate. • i progenitori fanno parte del compartimento proliferativo e si differenziano in progenitori clonogenici e non clonogenici. • PROGENITORE NON CLONOGENICO: DIVISIONE SIMMETRICA E COMINCIA AD ESPRENDERE IL COMPARTIMENTO DEI PRECURSORI, CHE POI DARANNO ORIGINE ALLE CELLULE MATURE. • una cellula differenziata terminalmente può essere: <ul style="list-style-type: none"> - labile - perenne • nel momento in cui si ha la necessità di aumentare un pool cellulare si hanno due compartimenti da poter scegliere per proliferare: <ul style="list-style-type: none"> - cellule staminali quiescenti - cellule staminali attivate • esistono in oltre <ul style="list-style-type: none"> - compartimento proliferativo di progenitori clonogenici multipotenti - progenitori clonogenici di linea ristretta - progenitori non clonogenici - precursori
proprietà delle cellule tumorali	<ul style="list-style-type: none"> • a seconda del tipo di insulto e del tipo di proliferazione indotta dallo stesso possiamo avere un tumore benigno o maligno, in entrambi i casi con proliferazione incontrollata e dettata da qualcosa che l'abbia fatta scaturire (fattore iniziante, può anche essere infiammazione cronica) • Esempio classico è il neurinoma di Morton, in cui si ha la correlazione fra il processo infiammatorio cronico di un nervo ed il tumore. si determina inizialmente una fibrosi cicatriziale intorno al nervo, che continua a crescere grazie al rilascio di specifiche citochine. • proprietà della cellula tumorale: <ul style="list-style-type: none"> - capacità di divisione simmetrica e asimmetrica - alta attività telomerasica - proliferazione illimitata • RICORDA: una cellula staminale tumorale reimpiantata in un altro tessuto (anche di un altro organismo) può dare origine ad un tumore. • il tumore che origina da quella cellula può essere diverso da quello del tessuto originario • le cellule staminali tumorali non rispondono alla normale terapia chemioterapica • sono in grado di procurare recidiva • sono in grado di procurare ricorrenza • sono in grado di dare metastasi

modelli di replicazione tumorale	<ul style="list-style-type: none"> • 1937 - esperimento di morton: una singola cellula elucemica era in grado di trasmettere una malattia sistemica. • 1960 - una cellula non leucemica sempre tumorale se rtrapiantata in un altro organismo non era in grado di generare sempre tumore • 1997 - esperimento di Dick nell'animale fu dimostrato che solo una piccola popolazione di cellule tumorali può indurre un tumore in un animale trapiantato • I modelli di replicazione sono due: • MODELLO STOCASTICO <ul style="list-style-type: none"> - tutte le cellule che caratterizzano un tumore nella loro eterotipità soo capaci di sostenere la crescita del tumore - la capacità metastatica non è innata nelle cellule ma viene acquisita nel tempo dalla cellula con l'accumulo delle mutazioni • MODELLO GERARCHICO <ul style="list-style-type: none"> - solo una piccola sottopopolazione di cellule sarebbe in grado di sostenere la crescita tumorale (20%) - CD133+
Tipi di Immuno compromissione	<ul style="list-style-type: none"> • Modello NOD/SCID <ul style="list-style-type: none"> - SCID - è un acronimo che significa immunodeficienza combinata severa, per le cellule Be T - NOD - fattore incrociato, deficiente in NK e complemento • Modello NSG (NOD/SCID gamma) <ul style="list-style-type: none"> - soggetto knock-out per IL-2 (servirebbe a promuovere la proliferazione cellulare)
cancro al cervello	<ul style="list-style-type: none"> • nel cervello le CD133 sono espresse sia dai progenitori che dalle staminali, e sono in grado di generare tumore • le CD133 cerebrali, anche se hanno caratteristiche staminali sono in grado di indurre tumori seriali
Nicchia staminale	<ul style="list-style-type: none"> • Nelle cripte di Lieberkun vi sono delle cellule staminali, intervallate da cellule di Paneth a due a due. • queste cripte hanno funzione e morfologia di ghiandole, le cui cellule più profonde contano le staminali, mentre le celule che sono più vicine al lume sono sempre pi differenziate, e vengono continuamente esfoliate al passaggio fecale. motivo per cui la riserva di staminali è essenziale per garantire un efficace turnover. • le cellule germinali prima di differenziarsi si evolvono in progenitori (cellule colonnari). • la differenziazione avviene grazie a molecole dissolte nel microambiente cellulare controllato da fattori intracellulari (WNT, BMP) • La nicchia staminale potrebbe essere presente nei tumori secondo il modello gerarchico, e le terapie usate fin oggi non sono sicuramente efficaci perchè i chemioterapici vanno a colpire solo le cellule a rapido turnover, e sappiamo che le staminali (che mantengono la possibilità di autorinnovare il tumore) sono in fase G1-G0, e quindi non sono riconoscibili • terapie innovative puntano sull'uso di anticorpi specifici che riconoscano le cellule staminali tumorali e che si legano al recettore della cellula impedendone la differenziazione e/o inducendone l'apoptosi. • per il tumore alla mammella si utilizza il tamoxifene, che legando il recettore per gli estrogeni induce morte cellulare
Differenza tra recidiva e ricorrenza	<ul style="list-style-type: none"> • Recidiva: apparente scomparsa del tumore • Ricorrenza: non c'è stata la scomparsa, ma si è avuta una costante persistenza

Cancro alla mammella

- cellule staminali della mammella danno origine a tre tipi cellulari:
 - mioepiteliali
 - luminali duttali
 - luminali alveolari
- la disposizione di queste cellule varia dalla nullipara rispetto alla donna in gravidanza, in pre allattamento o in una donna anziana.
- e' essenziale conoscere queste cellule e la loro idposizione per vapire le varianti di tumori alla mammella
- CELLULE CHE NELLA MAMMELLA DANNO TUMORI SERIALI:
 - popolazione CD44+ CD29- (se sono CD44+ CD29+ non danno tumoree)
- TUMORE SERIALE: indotto da cellule che possono dare tumore una volta impiantate in un animale, e se espantate e ri impiantate in un secondo animale danno di nuovo tumore, non necessariamente uguale al primo
- Il tumore seriale può essere indotto in base al grado di differenziazione delle cellule del primo espianto, a costituire un "Tumore" sono comunque cellule della classe dei progenitori
- tumore che colpisce prevalentemente le donne (98%)
- quando colpisce un uomo si tratta quasi sicuramente di un tumore ereditario che coinvolge una mutazione di BRCA1; molto aggressivo si deve intervenire subito con intervento chirurgico chemio e radioterapia
- particolarmente aggressiva
- incidenza particolare da 0 a 74 anni per l'elevata esposizione ad agenti chimici
- il tumore al seno colpisce una donna su 8 ed è il tumore più diffuso per il sesso femminile (29% dei tumori che colpiscono le donne)
- causa primaria di mortalità per tumore nel sesso femminile (16%)
- prevenzione e diagnosi precoce riducono sensibilmente le percentuali di rischio
- screening mammografici possono ridurre di molto la mortalità: se il tumore precocemente individuato è di diametro inferiore al centimetro o è nell'ordine di millimetri la possibilità di guarigione si attesta a circa il 90%
- ATTENZIONE: GRANDEZZA DEL TUMORE è INDICE INDIRETTO DI INVASIVITA' VASCOLARE - piccoli tumori è meno probabile abbiano già invaso il lume vascolare sanguigno

- Fattori di rischio:
 - Età
 - Familiarità
 - Storia riproduttiva
 - Minore esposizione agli estrogeni e maggiore al progesterone riduce la possibilità di insorgenza di tumore al seno, per cui donne con più gravidanze sono meno a rischio
 - Età della prima gravidanza
 - Obesità
 - mammella costituita al 90% da adipe, costituito a sua volta da precursori di ormoni. si ha un aumento dell'esposizione agli ormoni di queste regioni e si ha induzione della crescita cellulare, e della possibilità di indurre tumore
 - Cattiva alimentazione
 - Radioterapia
 - Menarca Precoce/menopausa tardiva
- ANALISI LINFONODO SENTINELLA: il linfonodo sentinella è il primo linfonodo che appare marcato da sostanza radioattiva nel paziente affetto da tumore
 - si inietta sostanza radioattiva nel paziente, si individua il linfonodo, si segna sulla superficie con inchiostri indelebili e viene estratto chirurgicamente, analizzato dall'anatomopatologo attraverso sezioni criostate e colorate con ematossilina eosina per osservare la compromissione data dalla presenza di cellule tumorali. se la compromissione è avvenuta l'esame è detto positivo, e si procede alla ricerca di altri linfonodi per capire il grado di invasione
- l'analisi del linfonodo sentinella è importante per predire la progressione tumorale
- la compromissione dei linfonodi del cavo ascellare non è indice prognostico, ma indice di migrazione tumorale
- 80-90% tumori alla mammella sono sporadici, 10% ereditari, 15-20% familiari
- Tumori sporadici:
 - tasso di insorgenza aumenta fino ai 50 anni, diminuisce dopo i 60 con la menopausa, dato che il principale fattore di rischio è dato dall'esposizione agli estrogeni
- Tumori ereditari:
 - Geni coinvolti: Brca1 (cromosoma 17) e 2 (cromosoma 13). Sono oncosoppressori, malattia insorge dopo seconda mutazione (Knudson)
- Tumori familiari
 - familiarità comporta predisposizione a contrarre il tumore in quanto in famiglia sono presenti con una certa frequenza fattori di rischio
- Donne portatrici:
 - 55% di soggetti con tumore ereditario su Brca1 può sviluppare tumore ovarico
 - 25% di soggetti con tumore ereditario su Brca2 può sviluppare tumore ovarico
- Le mutazioni di Brca sono mutualmente esclusive
- Anche se si ha una mutazione di Brca non è detto che sia ereditaria, nel caso in cui non lo sia le percentuali di cui sopra non sono valide
- per capire se la mutazione su brca è ereditaria deve essere stata una mutazione in una cellula germinale, e quindi deve essere presente in tutte le cellule dell'organismo: per la diagnosi si fa un prelievo ed un'analisi del DNA dei linfociti ematici
- mutazione di brca solo 80% di possibilità sia data da mutazioni ereditarie
- nel tumore ereditario la mutazione è in omozigosi

- brca1 e 2 sono chiamati così per l'ordine in cui sono stati scoperti, sono entrambi controllati da CHK2, ATR e ATM e svolgono funzioni di riparo del DNA e regolano la trascrizione del ciclo cellulare
- Brca2 svolge indirettamente funzioni di riparazione del DNA, in quanto è un gatekeeper e non un caretaker, perchè la sua funzione risiede nell'attivazione di RAD51 (riparatore diretto del DNA)
- per verificare se una cellula è capace o meno di riparare il DNA si fa il TEST COMET, comunque sempre prima della somministrazione di una terapia genotossica come la chemioterapia.
 - test comet: prelevare cellule tumorali, trattarle con cistral, raccogliere la cromatina e controllare questa.
 - se la cromatina forma una forma di cometa la cellula è sensibile al chemioterapico cistral
 - se la cromatina rimane integra la cellula riesce a non risentire dell'insulto genotossico del cistral per la presenza di pompe di efflusso
- 85-95% di mutazioni in Brca è puntiforme
 - mutazioni non sense, missense o frameshift
- 5-15% possono essere riarrangiamenti genomici di grandi dimensioni
 - traslocazioni - fratture e spostamento di frammenti di cromosomi che si rompono formando nuovi cromosomi
 - amplificazioni . il processo di replicazione del DNA viene compromesso e una regione di un cromosoma può venire copiata più volte, dando più copie di vari geni localizzati nella zona di cromosoma amplificato. non bisogna confondere l'amplificazione con l'attivazione, in quanto la prima può dare casi di attivazione (linfoma di Burkitt), ma non sono in diretta conseguenza.
 - se un oncogene è compreso nella regione amplificata si può avere crescita cellulare sregolata (oncogene myc)
 - inversione - mutazione dovuta all'inversione di orientamento di una versione di cromosoma che da un'inversione dell'ordine dei geni
 - aneuploidia - perdita o guadagno di interi cromosomi, a causa di problemi di divisione. le cellule cancerose sono spesso aneuploidi
 - mutazioni epigenetiche - mutazioni che non variano la sequenza di DNA, ma che ne variano l'espressione. quindi si tratta di metilazione e acetilazione degli istoni e del dna
 - Metilazione - aggiunta di gruppi metilici CH₃ a dei nucleotidi inducono una inattivazione di una regione di DNA
 - acetilazioni - mutazioni in cui le proteine dell'istone che lega il dna si modificano per aggiunta di COCH₃ che non inducono uno spegnimento del gene ma una influenza negativa o positiva della trascrizione

- Classificazione Istopatologica
 - Carcinoma
 - Carcinoma duttale in situ (non invade lo strato mioepiteliale della sottomucosa, e vi si trovano cellule proprie della mammella)
 - Carcinoma invasivo
 - Carcinoma lobulare
 - Carcinoma mucinoso
 - Carcinoma tubulare (a seconda della morfologia che assume)
 - Carcinoma papillare (a seconda della morfologia che assume)
- Classificazione per grading
 - G0 - molto differenziato, simile alla cellula sana
 - G1 - molto differenziato
 - G2 - media differenziazione
 - G3 - bassa differenziazione
 - G4 - completamente indifferenziata
 - ATTENZIONE - la presenza di cellule indifferenziate è contemplata solo nel modello gerarchico, per quanto riguarda il modello stocastico potremmo parlare di cellule transdifferenziate
- Classificazione TNM basato sulla dimensione del tumore
 - T1(a-b-c)- tra 1 e 20 mm
 - T2 -tra 20 e 50mm
 - T3 -maggiore di 5cm
 - T4a - estensione che può coinvolgere il muscolo pettorale

Cancro alla
mammella -
Prognosi
molecolare

- Posti dagli esiti prognostici più favorevoli a quelli più infausti
- Luminal A+
 - ER+ (recettore estrogeni) PR+ Her2- Ki67 low (Ki67 indice di attiva proliferazione)
- Luminal B+
 - ER+ (recettore estrogeni) PR+/- Her2- Ki67 high
- Luminal B+ Her2+
 - l'espressione di her2 contraddistingue dagli altri luminal le cellule positive a questi fattori di prognosi
- Her2+
 - simile al luminal B Her2+, ma non ha i recettori per gli estrogeni
- Basal
 - ER- PR- Her2- CK5/14/18+
- Normal like
 - ER- PR- Her2- CKs-
- Claudin low
 - supernegative, non esprime citocheratine, ne Her2, ne ESA, ne la claudina. Esprimono CD10 CK14 CD44 CD24, sono difficili da individuare e uccidere.

Cancro al polmone

- Tumore maligno di origine epiteliale che parte dai BRONCHI E DAL PARENCHIMA
- rappresenta il 95% delle neoplasie polmonari maligne
- neoplasia più diagnosticata al mondo
- principale causa di morte per neoplasia in entrambi i sessi
- maggiore incidenza in paesi sviluppati
- nelle donne più cresce più la mortalità che l'incidenza
- aumento di incidenza negli anziani (70 anni)
- SOPRAVVIVENZA A CINQUE ANNI 10-15%
- Epidemiologia
 - incidenza M 15% F 5%
 - mortalità M 28% F 10%
 - al nord incidenza ridotta del 3%
- Fattori di rischio ENDOGENI - predisposizione genetica
- Fattori di rischio ESOGENI
 - fumo di sigaretta (causa di insorgenza all'80% M e 70% F) - il rischio diminuisce del 50% dopo 10 anni di sospensione del fumo
 - fumo passivo (1,5)
 - esposizioni occupazionali (cromo, nichel, asbesto)
 - radiazioni ionizzanti
 - inquinamento atmosferico
 - virus
 - malattie polmonari
- carcinoma polmonare è sinonimo di carcinoma bronchiale, anche se in meno del 10% dei casi origina dalla regione bronchioalveolare

Carcinoma
polmonare nel non
fumatore (NS)

- 10-15% di tutti i carcinomi insorge nei non fumatori
- maggior numero di pazienti di sesso femminile
- percentuale di adenocarcinomi maggiore
- è un tumore multifattoriale

Cancro al polmone
- fumo di sigaretta

- i principali componenti dell'inalato fumo di sigaretta sono l'ossido di carbonio CO e l'acido cianidrico HCN.
- HCN a forti dosi risulta velenoso perchè acquisisce capacità disaccoppianti e inibisce la respirazione cellulare
- CO, prodotto dalla combustione dei nitrati che sono nelle foglie di tabacco, interferisce con il trasporto di O₂ nel sangue
- sono anche contenuti ossidi di azoto, aldeidi e fenoli, che hanno un'azione irritante sulle mucose respiratorie inducendo TOSSE E CATARRO e anche sulle congiuntive provocando LACRIMAZIONE E ARROSSAMENTO
- La nicotina contenuta agisce creando dipendenza, è usato come farmaco nell'asma bronchiale perchè ha funzioni broncodilatatrici. determina un'alterazione della fisiologia del sistema nervoso perchè altera la trasmissione degli impulsi attraverso un'azione sui gangli del simpatico. è facilmente assorbita e una volta in circolo i suoi principali bersagli sono il cervello, le surrenali il fegato e l'apparato broncopulmonare
- le aldeidi esercitano un'attività inibitrice della mucosa dell'apparato respiratorio, impedendo la funzionalità ciliare e favorendo la deposizione di sostanze corpuscolate nelle porzioni profonde dell'albero respiratorio.
- dalla combustione del tabacco si formano altre sostanze come il benzopirene, il quale all'interno delle cellule viene attivato dal citocromo C450 in una molecola altamente cancerogena detta BPDE BENZO-A-PIRENE-7,8-DIOL-9,10-EPOSSIDO, che si lega ai centri nucleofili del DNA inducendo formazioni di accoppiamenti errati G:A e inducendo mutazioni GC>TA.

Cancro al polmone
- quadri di CP

- Macroscopicamente distinguiamo
 - tumori centrali e tumori in prossimità dell'ilo (70-80%)
 - tumori periferici (più differenziati, adenocarcinomi) (20-30%)
 - tumori che si sviluppano nel contesto del parenchima o multifocali (2.5%)
- Distinzione istologica
 - tumori a piccole cellule SCLC
 - tumori non a piccole cellule NSCLC
- Classificazione isotipica
 - CARCINOMA SPINOCELLULARE - così detto perchè presenta delle perle cornee che ricorda l'epidermide
 - ADENOCARCINOMA - di cui esistono 4 sottotipi tra cui il carcinoma bronchioalveolare
 - CARCINOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE
 - CARCINOMA ANAPLASTICO A PICCOLE CELLULE (MICROCITOMA)

Cancro al polmone
- Carcinoma
spino-cellular

- fa parte dei non small cell cancer
- è un tumore maligno di origine EPITELIALE
- cellule con nucleo piccolo e citoplasma bianco con membrana addensata rossa (eosina)
- cellule epiteliali che formano dei ponti e delle squame (da cui il nome spino-cellulare o squamocellulare)
- TRE ASPETTI CARATTERIZZANTI
 - cheratinizzazione citoplasmatica
 - formazione di perle cornee
 - presenza di ponti intercellulari
- si presenta principalmente nelle regioni ilari

- Cancro al polmone - adenocarcinoma
 - fa parte dei tumori non a piccole cellule
 - frequente nell'epitelio dei bronchi di calibro inferiore
 - più periferico rispetto a quello spinocellulare
 - ci sono casi che prevedono coinvolgimenti pleurici e tramite toracocentesi riesco a fare diagnosi di adenocarcinoma.
 - **ATTENZIONE:** non si riscontrano fattori eziologici come il fumo perchè la frequenza di incidenza è molto simile sia nei fumatori che nei non fumatori
 - istologicamente caratterizzata da strutture
 - tubulari
 - acinose
 - papillari
 - caratterizzato in oltre dalla produzione di muco
 - adenocarcinoma suddivisibile in 4 tipi (prognosi peggiore dal primo verso l'ultimo):
 - bronchioalveolare
 - acinoso
 - papillare
 - mucinoso
- Cancro al polmone CAGC
 - due varianti:
 - a cellule giganti
 - a cellule chiare (**ATTENZIONE, QUESTA RICHIEDE DX DIFFERENZIALE CON METASTASI POLMONARE DA CARCINOMA RENALE e capire se si tratta di un tumore primario o secondario**)
- Cancro al polmone - CAPC
 - citoplasma quasi assente
 - caratteristica delle cellule del microcitoma è la somiglianza morfologica con i linfociti
 - **PROGNOSI MOLTO INFAUSA** (7 settimane per quello diffuso, 14 per quello emitoracico)
 - è una malattia **SISTEMICA** per la sua velocità di metastatizzazione.
 - colpisce anche i non fumatori, nel caso in cui il soggetto colpito sia fumatore la velocità di evoluzione risulta più elevata
 - è sensibile a radioterapia e chemioterapia, la quale prolunga remissioni e **SOPRAVVIVENZA SE DX MOLTO PRECOCE**
- Cancro al polmone - carcinoide
 - neoplasia a **BASSA AGGRESSIVITA**
 - tumore di origine neuroendocrina
 - si presenta in età giovane
 - le forme periferiche sono asintomatiche
 - la guarigione si può raggiungere tramite intervento chirurgico
- Cancro al polmone - Alterazioni istologiche
 - stimolo oncogeno da un'alterazione reversibile, si ha una iperplasia epiteliale, e un epitelio metaplastico
 - alterazione displasica irreversibile
 - carcinoma in situ

Cancro al polmone
- stadiazione

- La sopravvivenza è correlata inversamente all'estensione anatomica del polmone
- stadiazione:
- fattore T precedentemente illustrato, rapportato al tumore polmonare
 - Tx: non ci sono cellule tumorali riscontrabili ed il tumore non può essere localizzabile
 - T0: il tumore non c'è
 - T1: fino a 3 cm circondato da pleura polmonare o viscerale
 - T2: superiore a 3 cm, estensione in un bronco lobare, o in un bronco principale a più di 2 cm dalla carena. invade la pleura viscerale. provoca atelettasia o polmonite ostruttiva
 - T3: di ogni dimensione che induce atelettasia, a meno di 2 cm dalla carena senza interessare la stessa. invade direttamente strutture adiacenti come
 - parete toracica
 - pleura mediastinica, diaframma, pericardio ma senza coinvolgimento cardiaco
 - T4: Invasione diretta di:
 - mediastino
 - cuore
 - vasi
 - trachea
 - vertebre (prende il nome di tumore di Pancoast)
 - esofago
 - nervo vago
 - carena
 - n. laringeo ricorrente
 - induce versamento pleurico maligno, ostruzione della cava superiore con sindrome mediastinica. localizzazioni tumorali presenti sulla superficie della pleura parietale o viscerale senza diretta invasione pleurica
- fattore N, stadiazione linfonodale
 - N1: metastasi ai linfonodi ilari e peribronchiali omolaterali al tumore
 - N2: metastasi ai linfonodi mediastinici superiori, o paratracheali superiori, o pre/retrotracheali o paratracheali inferiori
 - N3: linfonodi mediastinici controlaterali al tumore polmonare, linfonodi ilari controlaterali, linfonodi scalenici o sovraclavari (il paziente lamenta dolore sovraclavare)
- fattore M, metastasi
 - Mx
 - M0
 - M1: presenza di metastasi in organi a distanza che possono essere:
 - linfonodi cervicali 15-60%
 - SNC 20-30%
 - corioide 5%
 - surrene 22%
 - rene 15%
 - fegato 35%
 - cuore e pericardio 20%
 - ossa 25%

Cancro al polmone
- momenti critici

- alterazioni portano all'autosufficienza dei segnali di crescita
- evasione dalla morte cellulare programmata
- insensibilità ai segnali che inibiscono la crescita cellulare
- potenziale replicativo illimitato
- attività neoangiogenetica
- invasione tissutale e metastatizzazione

EGFR

- la famiglia dei recettori per i fattori di crescita dell'epidermie comprende molecole recettoriali di membrana ad attività tirosin chinasi (HER1 -> 4). EGFR ha un ruolo chiave nella determinazione del comportamento della cellula maligna in varie neoplasie umane perché causa:
 - induzione proliferazione cellulare
 - diminuzione apoptosi
 - aumento motilità cellulare
 - angiogenesi
- EGFR ha un dominio extracellulare, uno transmembrana ed uno intracellulare ad attività tirosinchinasi.
- i recettori che conosciamo sono 4 HER1, 2, 3 e 4 chiamati anche erbB1, erbB2, erbB3, erbB4.
 - sono recettori che legano ligandi SPECIFICI
- I ligandi di EGFR possono essere RGF, TGF alfa, b-cellulina, anfireguline e HB-EGF. CONVIENE QUINDI andare a bloccare il recettore piuttosto che bloccare tutte queste molecole.
- EGFR è espresso in diversi tumori solidi, nel tumore del colon-retto, nel tumore al polmone, nei tumori di testa e collo, nei tumori gastrici
- egfr per essere attivato deve eterodimerizzarsi in seguito a stimolazione da legame con un ligando.
- la funzione fisiologica di EGFR principale è quella di Ras. Ras è un ONCOGENE, che nel momento in cui viene mutato attiva questa via costitutivamente (INUTILE andare a bloccare il recettore con anticorpi monoclonali)
- il risultato dell'attivazione data da Ras è l'attivazione della serina/treonina chinasi raf, che induce espressione di varie proteine nucleari, inclusa la ciclina D1

EGFR nella cancerogenesi polmonare

- viene iperespresso nel 43-89% dei tumori polmonari
- mutazioni attivanti di EGFR determinano l'amplificazione di EGFR
- l'over espressione dei ligandi di EGFR crea un loop autocrino-paracrino che causa crescita incontrollata
- mutazioni di effetto delle mutazioni di EGFR non è ancora nota.
- le cellule che presentano egfr mutato vanno incontro a massiva apoptosi sotto l'azione di farmaci inibitori della via di segnale Akt e STAT-mediata
- gli anticorpi anti EGFR sono CETUXIMAB E PANITUMUMAB, il primo di parziare origine murina, il secondo totalmente umano

Tumori del colon retto

- occupa il secondo posto come tipologia di neoplasia preceduto da tumore ai polmoni nell'uomo e alla mammella nella donna
- 3% tumori ereditari, quasi tutti gli altri sono sporadici
- tasso di metastatizzazione
 - 10 al 50% dei casi di tumore sporadico
 - 1% poliposi familiare
 - 2% ereditario
- il tumore al colon si presenta con due forme ereditarie principali: poliposi adenomatosa familiare (FAP) e cancro colonrettale non poliposico ereditario (HNPCC)
- esiste una forma che si presenta nello 0.1% dei casi in cui il soggetto porta una mutazione di tipo germinale su APC. questa mutazione non dà la sindrome poliposica
- FAP è una forma ereditaria di tumore caratterizzata da una mutazione in omozigosi in APC, mutazione di tipo germinale che porta alla formazione del polipo.
- la diagnosi di FAP è semplice, il tratto autosomico dominante è raro ed è data da una mutazione su APC (locus 5q21)
- per capire se una poliposi è di origine sporadica o ereditaria basta analizzare la mutazione di APC che deve essere presente in tutte le altre cellule
- HNPCC è anche della SINDROME DI LYNCH. Con sindrome non poliposica intendiamo che i polipi sono in numero inferiore ma sono comunque presenti, particolarmente nella parte del colon di dx
- HNPCC è determinata da un difetto germinale in eterozigosi di geni oncosoppressori caretaker
- DOMANDA: pervenite nel colon ascendente (DX) un tumore maligno. cosa può essere?
 - 90% tumore sporadico maligno
 - evoluzione di FAP se ritrovati tra i 100/1000 polipi
 - evoluzione di una sindrome di Lynch

FAP	<ul style="list-style-type: none"> • da 100 a 1000 polipi che si sviluppano maggiormente nella parte sx del trasverso • aspetti fenotipici associati <ul style="list-style-type: none"> - polipi allo stomaco e al duodeno - ipertrofia congenita dell'epitelio pigmentato della retina • N.B.: APC è un gene oncosoppressore che regola direttamente il ciclo cellulare <ul style="list-style-type: none"> - cisti epidermoidi nel 2-3% dei casi - anomalie dentali, osteomi (tumori ossei benigni) - epatoblastomi in età pediatrica • LA FAP è UNA CONDIZIONE PRECANCEROSA CHE PORTO ALLO SVILUPPO DI CARCINOMI ENTRO 43 ANNI • FAP si presenta con una incidenza di circa 8/10 nati • la Diagnosi è semplice (contare i polipi -.-)
Adenoma del Colon	<ul style="list-style-type: none"> • neoplasia benigna che si distingue per la presenza o meno di un peduncolo sessile • può essere classificato in precoce intermedio e tardivo • può evolvere in carcinoma del colon, che è una neoplasia maligna che insorge in seguito ad un particolare tipo di adenoma • i processi di formazione del carcinoma del colon possono essere illustrati tramite il MODELLO DI FEARON E VOGELSTEIN
Modello di Fearon e Vogelstein (Stocast.)	<ul style="list-style-type: none"> • epitelio normale che subisce un insulto da una mutazione in omozigosi di APC o WNT (sono mutualmente esclusive) diventando prima iperplastico e successivamente induce la formazione di un ADENOMA PRECOCE • il susseguirsi di un'altra mutazione a carico di altri due geni mutualmente esclusivi, K-RAS o V-RAF porta alla formazione di un ADENOMA INTERMEDIO • la perdita successiva del braccio lungo del cromosoma 18 (18q) che codifica per il mismatch repair MMR induce la formazione di un ADENOMA TARDIVO, che ha le stesse caratteristiche sia in una forma ereditaria di HNPCC che in una forma avanzata di FAP • in oltre si assiste alla perdita di Smad4 (oncosoppressore) e DCC (il cui acronimo significa deleted in colon cancer) • successivamente quando si ha una perdita di funzione di P53 e BAX e del recettore 2 dell'insulina l'adenoma tardivo passa ad uno stato di CARCINOMA, PER POI INDURRE METASTASI
Funzione dei geni MMR	<ul style="list-style-type: none"> • coinvolti nella riparazione di errori di appaiamento. • MSH1 coinvolti nella riparaizione della rottura a doppio filamento e della ricombinazione
Modello di cancerogenesi per il mod. Gerarchico	<ul style="list-style-type: none"> • le cellule staminali nel fondo delle cripte subiscono insulti tali da fa assumere loro autonomia replicativa e capacità di differenziarsi in progenitori e successivamente in cellule mature dando origine a popolazioni eterogenee del tumore. • queste cellule hanno insita una caratteristica, in quanto derivate da staminali, cioè quella di fare EMT: EPITELIAL-MESENCHIMAL TRANSITION, che favorisce la formazione di metastasi

Il gene APC

- Il gene APC, 5q21 (cromos. 5, braccio lungo, banda 21) è un gene la cui trasmissione è autosomica dominante, ed è implicato nella trasduzione del segnale di proliferazione del pathway indotto da WNT
- inoltre ha influenze su:
 - mediazione adesione cellulare
 - stabilizzazione citoscheletro
 - possibile regolazione ciclo cellulare
- FUNZIONE DI APC:
 - quando WNT è presente la b-catenina va nel nucleo ed il complesso b-catenina/TCF avvia la trascrizione di MYC, Ciclina D1, MDR1 ecc
 - in assenza di WNT b-catenina rimane nel citoplasma e viene degradata
 - mutazioni di APC inducono b-catenina ad andare nel nucleo anche senza l'intervento di WNT
- proteina APC
 - nella regione centrale lega la beta catenina, l'axina ecc..
 - nella regione terminale troviamo i siti di legame con i microtubuli
 - APC normalmente medierebbe la formazione del legame della b-catenina al complesso APC-axina-GSK3B-GSK3B e l'ubiquitinazione della b-catenina stessa
 - una proteina troncata perde funzione ed ecco che l'attivazione della via del segnale di WNT non può più fosforilare la b-catenina per degradingarla
 - b-catenina non degradabilizzata e quindi stabilizzata va nel nucleo espletando la funzione di promotore
- la non funzionalità di APC determina un accumulo citoplasmatico di b-catenina che entrano nel nucleo promuovendo continuamente la trascrizione di geni come c-myc, -ciclina d1

HNPCC - Sindrome di Lynch

- più comune forma di cancro ereditario (80%)
- predisposizione alla formazione di tumore color rettale
- possono comparire anche tumori in stomaco utero, vie biliari ed urinarie
- DIAGNOSI COMPLESSA perché mancano caratteristiche fenotipiche che permettono di distinguere le neoplasie HNPCC dai comuni carcinomi al colon retto sporadici
- causato da mutazioni su geni MSH2 E MSH6 (locus 2p15-p22) MLH1(3p21.3 cromosoma 3 braccio corto banda 21 regione 3), PMS1 (2q31) e PMS2 (7q11)
- il tumore si manifesta quando vi sono i CRITERI DI AMSTERDAM

Criteri di Amsterdam per HNPCC

- almeno tre parenti con carcinoma del colon retto documentato istologicamente
- almeno due generazioni successive affette, almeno un individuo con dx di carcinoma colonrettale prima dei 50 anni
- prevalente localizzazione nel colon dx (cieco, ascendente, trasverso e flessure) e tendenza a sviluppare più di un tumore colonrettale
- frequente associazione a carcinomi sincroni dell'endometrio, dello stomaco, dell'apparato urogenitale (specie uretere) e dell'ovaio nello stesso paziente o in un familiare

Cancerogenesi: processo multifasico

- Mutazioni inattivanti nel gene APC
- Ipometilazione DNA
- Mutazioni Attivanti k-ras inducono replicazione cellulare fuori controllo
- perdita di 18q e inattivazione del gene oncosoppressore DCC
- perdita di p53 che consente la perdita del controllo del ciclo cellulare e l'induzione dell'apoptosi in cellule tumorali (o la necrosi)
- SEQUENZA ADENOMA-CARCINOMA: dati a favore
 - stessa distribuzione anatomica
 - all'interno dei carcinomi sono osservate aree adenomatose
 - età media di insorgenza di adenomi precede di 10 anni formazione CCR
 - pazienti con FAP fanno aumentare CCR
 - eliminazione dei polipi riduce l'incidenza di CCR

RAS e K-RAS

- attivazione di Ras è accelerata dal fattore di scambio dei nucleotidi guaninici GEF il quale si lega a Ras permettendo il rilascio di GTP.
- Ras+GTP attiva RAF, poi MEK e MapKinasi/ERK ed il pathway degli EGF
- in soggetti con Kras mutato non possiamo dare terapia con inibitori di EGFR perché l'attivazione è a valle del recettore

DCC	<ul style="list-style-type: none"> • gene che codifica per una proteina transmembrana coinvolta nell'adesione cellulare. • opera in un complesso recettoriale attivato da NETRINA1 • la concentrazione di netrina 1 diminuisce dal basso verso l'alto nelle cripte di lieberkun • In presenza di ligando, in profondità nelle cripte, dove vi sono cellule staminali, la proteina Dcc attiva la via di trasduzione del segnale che permette, attraverso la via delle map chinasi, la sopravvivenza cellulare • in assenza di ligando man mano che si procede verso la parte superiore della cripta, Dcc non è inattivo, ma induce segnale di morte cellulare mediata dalle caspasi • QUINDI con la perdita di Dcc non si ha più la morte cellulare all'apice delle cripte.
proteina p53 nel CCR	<ul style="list-style-type: none"> • p53 regola geni come p21 e RB. • mutazioni di p53 sono state descritte nel 50% dei CCR • mutazioni della linea germinale del gene p53 sono associati alla sindrome di Li Fraumeni • la proteina p53 è rapidamente indotta da DANNI AL DNA, regola la progressione del ciclo cellulare attivando la trascrizione dell'inibitore della Cdk • perdita di p53 impedisce l'arresto del ciclo ed aumenta la frequenza di mutazioni
Leucemia mieloide cronica	<ul style="list-style-type: none"> • malattia mieloproliferativa • aumento di proliferazione di cellule mieloidi, nello specifico dei granulociti. • è detta cronica in quanto c'è un aumento del pool del clone differenziato che sta a valle dell'ematopoiesi. • nelle prime fasi la malattia è asintomatica • la proliferazione può avvenire, oltre che a livello periferico, anche a livello splenico ed epatico • rappresenta il 20% di tutte le leucemie dell'età adulta • è una malattia rara, asintomatica nell'80% dei casi • DX: casuale, attraverso un esame emocromocitometrico si vede l'aumento dei bianchi, e si troverà l'espansione clonale con una moderata anemia. sono sintomi generali che possono non far pensare ad una leucemia. • quando in più si andrà a vedere una iperplasia mieloide di tipo midollare con aumento delle c. mieloidi nel midollo osseo e le piastrine risulteranno ridotte la diagnosi sarà più accertata
Leucemia mieloide cronica - Patogenesi	<ul style="list-style-type: none"> • 3 fasi: <ul style="list-style-type: none"> - cronica - dura da 1 a 5 anni, moderato aumento dei bianchi, marcata anemia e trombocitemia - accelerata - fase di trasformazione, peggioramento anemia, trombocitosi, aumento dei blasti - blastica (detta anche acuta) si possono trovare blasti pure in circolo caratterizzati da alterazioni e anomalie cromosomiche come trisomia 8,9,19,21. è la fase terminale, dura fino a 6 mesi • BASI MOLECOLARI • scoperta nel 1960 perchè i pazienti con questo tipo di leucemia presentavano il cromosoma 22 più corto (Philadelphia) • fu il primo esempio di alterazione cromosomica che induce cancro e non sindromi • il cromosoma philadelphia è il marcatore caratteristico della leucemia mieloide (95%) ed è dato da uno scambio reciproco tra il cromosoma 9 ed il 22 • la traslocazione 9-22 è una traslocazione di materiale genetico tra due cromosomi, in particolare dei geni per una chinasi che si mettono sotto un promotore forte, il Bcr (break point cluster region, nel cromosoma 9) e permette l'espressione del gene Abl (per una proteina chinasi appunto) • la proteina Bcr/Abl è una proteina ibrida ed ha una attività tirosin chinasi costitutivamente attivata, in grado di fosforilare numerosi bersagli inducendo la continua attivazione patologica di molte attività specialmente di tipo proliferativo • MECCANISMO D'AZIONE DI BCR/ABL <ul style="list-style-type: none"> - dimerizzazione mediata da Bcr/Abl - attivazione segnale della tirosin chinasi (autofosforilazione secondaria in seguito a dimerizzazione) - fosforilazione dei substrati che vengono fosforilati a valle - attivata la proliferazione - nel momento in cui si ha l'attivazione costitutiva si ha la perdita di adesione della cellula alla matrice del midollo osseo e si può arrivare alla formazione di metastasi

Leucemia mieloide
cronica - Terapia

- si usava il busulfano fino agli anni 80 + il trapianto di midollo. il paziente aveva comunque una aspettativa di vita aumentata di soli 4-5 anni
- si è poi iniziata ad utilizzare una terapia a base di interferone alfa ed un chemioterapico, l'arabinoside, con risposte citogenetiche fino al 50% più rilevanti della vecchia terapia. questa terapia induceva una remissione di breve durata e poi una ricorrenza. tra l'altro questa terapia si dimostrava non efficace in fase intermedia ed acuta
- la sopravvivenza a 9 anni è molto bassa (60 mesi circa). in più il trapianto più guarire il 60% dei pazienti in fase cronica, nonostante la mortalità da trapianto sia molto alta, attestata attorno al 20%, con recidive di circa il 30%
- TIPI DI RISPOSTE ALLA TERAPIA
- risposta patologica completa (normalizzazione dei valori all'esame)
- risposta citogenetica maggiore (con cellule positive al cromosoma philadelphia)
- risposta citogenetica completa (scomparsa cellule con cromosoma philadelphia)
- risposta molecolare maggiore (rapporto Bcr/Abl)
- risposta molecolare completa (rapporto Bcr/Abl negativa o =0)
- il trapianto non è la prima soluzione alla quale si ricorre oggi a causa dell'alta percentuale di insuccesso e recidiva, come è stato abbandonato un approccio con l'interferone, preferendo una via di inibizioni delle tirosin-chinasi

Leucemia mieloide
cronica - Imatinib

- farmaco antitumorale
- molto efficace, utilizzabile solo con alcuni e pochi tipi di tumore, tipo la LMC e tumori gastrointestinali di origine stromale
- Imatinib induce risposta citogenetica maggiore ed ematologica completa
- il meccanismo d'azione spiega impedendo che l'ATP si leghi inattivando la tirosina chinasi
- in nome commerciale dell'imatinib è Gleevec, inibisce l'attività tirosin chinasi della proteina di fusione bloccando il sito di legame con l'ATP.
- si ha arresto proliferativo e induzione dell'apoptosi delle cellule con il cromosoma philadelphia
- la sopravvivenza con imatinib a 54 mesi è al 90%, tuttavia questo farmaco non è in grado di guarire dalla malattia
- le cellule staminali philadelphia+ quiescenti non vengono eliminate, al contrario di quelle periferiche.
- quindi l'imatinib è un farmaco da prendere tutta la vita, fatta eccezione per le donne che vogliono avere figli, perchè il farmaco ostacolerebbe lo sviluppo embrionale
- FALLIMENTO TERAPEUTICO DI IMATINIB
- si possono sviluppare fenomeni di resistenza e di tossicità
 - resistenza primaria
 - resistenza secondaria - perdita della risposta alla terapia, pertanto amplificazione di Bcr/Abl, alterazione dell'assorbimento del metabolismo dell'imatinib, mutazioni su Bcr/Abl che inducono scarsa compliance alla terapia
- vi sono dei farmaci come Dasatinib e Nilotinib che hanno un'azione molto simile all'imatinib, che riescono ad espletare anche in caso di ulteriori mutazioni di Bcr/Abl. i soggetti che non rispondono più ad imatinib rispondono ad elevate percentuali a questi farmaci

Leucemia
promielocitica
acuta

- leucemia mieloide di tipo3
- con promielocitica si intende che l'espansione clonale è a carico della linea mieloide che sta a monte
- l'espansione clonale quindi coinvolge cellule che non sono ancora differenziate sufficientemente per svolgere correttamente il loro compito
- tra le neoplasie del sangue è la più maligna e la più grave.
- nella LPA si evidenziano scambi di materiale genetico tra il cromosoma 15 ed il 17
- il protocollo terapeutico per questa malattia è stato posto e scoperto da Pier Giuseppe Pellicci

LPA - Patogenesi

- insorge maggiormente nei giovani
- ha un decorso iperacuto
- si presenta innanzi tutto con una pancitopenia (riduzione di tutti gli elementi del sangue periferico che lasciano il posto ad elementi promielocitici)
- le cellule che proliferano lo fanno a scapito degli altri elementi. si sviluppa una grave sindrome emorragica dovuta ad una grave ipofibrinogenemia, determinata da una fibrinolisi data da fattori escreti dalle cellule malate
- i fattori secreti dalle cellule matalate determinano CID
- segno prognostico della LPA è la SINDROME EMORRAGICA, che risultando in emorragie cerebrali può essere fatale
- LPA presenta scambio di materiale genetico tra 15 e 17. è caratterizzata più che da una mutazione genica da una ALTERAZIONE GENETICA DATA DA UNA TRASLOCAZIONE RECIPROCA BILANCIATA
- BASI MOLECOLARI DELLA PATOGENESI
- nel cromosoma 15 troviamo il locus PML, mentre nel 17 abbiamo il locus RAR (recettore per l'acido retinoico)
- normalmente il recettore alfa dell'acido retinoico è come una bilancia con i co repressori che reprimono l'effetto dell'acido retinoico. quando i co repressori si legano ai recettori, la trascrizione viene bloccata. in presenza di acido retinoico i corepressori si allontanano poichè si lega molto avidamente al recettore alfa, e determina la sintesi dei geni per l'acido retinoico
- in assenza di co repressori che vengono scacciato la trascrizione viene attivata.
- la fusione tra PML e RARalfa si ha la stabilizzazione dei legami con i co repressori, bloccando la trascrizione. le cellule si fermano a uno stadio maturativo precoce
- in presenza di acido retinoico si ha il distacco dei co-repressori perche PML stabilizza il loro legame con RARalfa
- il senso della somministrazione dell'acido retinoico è questa: allontanare i corepressori ed attivare la trascrizione dei geni per la maturazione della cellula mieloide. in presenza di un espansione clonale di tipo primielocitico, aggiungendo acido retinoico mettiamo le cellule in condizioni di differenziarsi.

LPA- Dx

- dato il decorso iperacuto è fondamentale una diagnosi più precoce possibile
- per dx si utilizza l'anticorpo anti-PML in una FISH che riconosce le particolari gralunarietà nucleari delle cellule mieloidiin attiva proliferazoine.

LPA - Terapia

- protocollo terapeutico di Pelicci - molto smeplice
- prima fase (prima del 1987): combinazione di Antraciclina+Ara-C
 - decessi in induzione 15-20%
 - resistenza alla terapia 20%
 - remissione completa 65%
 - sopravvivenza nel lungo termine 30%
- seconda fase (dopo il 1987): si scopre il ruolo dell'acido retinoico tutto trans (ATRA), derivato dalla vitamina A
 - Cronistoria
 - 1970 - si ritiene che una cellula neoplastica non possa tornare indietro e differenziarsi in modo normale
 - 1980 - primi tentativi di terapia differenziante, in cui alcuni riercatori francesi dimostrano la ri-differenziazione di cellule tumorali
 - si riesce a prendere le cellule tumorali facendo esplicare a loro la funzione che avevano prima della trasformazione
 - al paziente viene quindi somministrata una grande quantità di vitamina A
 - 22 remissioni su 23 casi di pazienti con LPA trattati con 45mg di acido retinoico /m² di pelle
 - ATRA da solo non da recidive precoci - ATRA + chemioterapico da recidive precoci
- TRIOSSIDO DI ARSENICO (ATO)
 - l'arsenico in piccole concentrazioni blocca la proteina di fusione (PML) e permette a RARalfa di legarsi anche a dosi fisiologiche di a.retinoico.
 - la terapia di ATO+ATRA ha una notevole efficacia
 - ATO non si sa come esplichi il suo effetto, ma porta alla morte le cellule che presentaon PML e RAR alfa uccidendo solo le cellule malate
- ATRA+Chemio: 86% sopravvivenza 60 mesi
- ATRA+ATO: 97.1% sopravvivennza 60 mesi
- ATO non ha tossicità che potrebbe portare ad aplasia midollare

Tumori del pancreas

- pancreas suddivisibile in testa collo e corpo
- 84% esocrino, 2% endocrino, il restante formato da dotti vasi e connettivo
- si osservano NEOPLASIE EPITELIALI ED ENDOCRINE
- NEOPLASIE EPITELIALI
 - solide (99%)
 - cistiche (1%), metastatizzano nel 25% dei casi
- NEOPLASIE ENDOCRINE
 - insulinoma
 - lipoma
 - glucagonoma
 - somatostatina
 - gastrinoma
- i tumori al pancreas sono la 5 causa per morte per neoplasie, 3 nei maschi dopo carcinoma polmonare e al colon.
- è più frequente nei maschi tra la 4a e la 7a decade di vita
- riscontrato maggiormente nei paesi industrializzati
- FATTORI PREDISPONENTI
 - Dieta iperlipidica
 - tabagismo
 - abuso di caffè decaffeinato (tricloroetilene usato per l'estrazione della caffeina)
- INDICATORI GENETICI
 - MUTAZIONI IN K-RAS
 - MUTAZIONE DEL GENE P16 (non inibisce ulteriormente la proliferazione cellulare)
- ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI
 - al 90% origine duttale, 10% origine insulare (non perché origini dalle insule pancreatiche ma perché va a formare strutture insule nel parenchima)
 - esistono 20 isotipi, ma nel 95% dei casi si parla di adenocarcinoma e nel 5% di carcinoma a cellule acinose, a cellule giganti, epidermoide, di sarcoma o cistoadenoma
 - secondo l'OMS POSSONO ESSERE DISTINTE:
 - NEOPLASIE BENIGNE
 - tra le lesioni benigne ci sono il cistoadenoma sieroso, che si divide in mucinoso, intraduttale e maturo.
 - NEOPLASIE BORDERLINE
 - le lesioni borderline hanno una displasia moderata sotto forma di cisti con secreto mucinoso
 - LESIONI PRECANCEROSE
 - LESIONI MALIGNE
 - adenocarcinoma duttale
 - cistoadenocarcinoma sieroso
 - cistoadenocarcinoma mucinoso
 - carcinoma intraduttale
 - carcinoma acinale
 - tumore solido pseudopapillare
 - pancreatoblastoma

Adenocarcinoma
duttale

- il più frequente tumore del pancreas
- incidenza maggiore in nord america
- colpisce soggetti con più di 60 anni con affezioni pancreatiche pregresse o croniche, diabete mellito, o esposti a radiazioni o solventi industriali
- la pancreatite ereditaria e la sindrome di Lynch aumentano molto lo sviluppo del carcinoma pancreatico
- 2 volte su 3 le lesioni sono nella testa
- nel 20% dei casi si hanno tumori a sede multipla
- il GRADING SI BASA SU 3 GRADI
 - G1 - tumore ben differenziato, ha strutture duttali e ghiandolari di medie dimensioni
 - G2 - si ha un tumore moderatamente differenziato con strutture similduttari di morfologia variabile
 - G3 - il tumore è scarsamente differenziato, ha cellule irregolari e di piccole dimensioni
- CARATTERI IMMUNOISTOCHEMICI
 - marker positivi per citocheratine 7,8,18 e DUPAN-2
 - in particolare le cellule tumorali esprimono le apomucine MUC1 e MUC5AC
- ALTERAZIONI MOLECOLARI
 - attivazione mutazionale dell'oncogene K-ras
 - inattivazione dei geni oncosoppressori p16, p53, SMAD4
- FARMACO D'ELEZIONE: GEMCITABINA. E' un farmaco genotossico che agisce attraverso i ROS. Si sviluppa resistenza ed il paziente non può sopravvivere.



vivere
medicina