

BASI DI MEDICINA MOLECOLARE

D.ssa Ambra Redaelli



® APEO tutti diritti reg. – riproduzione vietata

Sommario

Introduzione	1
Cos'è il cancro.....	2
La cellula, struttura e fisiologia	3
Anatomia cellulare	4
Membrana cellulare.....	4
Organuli cellulari	4
Mitocondri.....	5
Ribosomi.....	5
Reticolo endoplasmatico.....	5
Apparato di Golgi.....	6
Lisosoma.....	6
Nucleo.....	6
Il DNA o acido desossiribonucleico	7
Cromosomi.....	8
Gene.....	9
RNA o acido ribonucleico.....	10
Il ciclo cellulare	10
Sistema di controllo del ciclo cellulare.....	11
Fattori di crescita cellulare.....	11
Biochimica e biologia molecolare	13
Proteine.....	14
Sintesi delle proteine.....	14
Oncologia molecolare	15
Carcinogenesi.....	16
Le caratteristiche della cellula tumorale.....	16
Proliferazione indipendente dei segnali di crescita.....	17



Insensibilità ai fattori che bloccano la crescita.....	18
Evitare la morte cellulare programmata (apoptosi).....	19
Proliferare in modo illimitato.....	19
Promuovere l'angiogenesi.....	20
Promuovere la migrazione e l'invasione dei tessuti.....	20
Riprogrammare il metabolismo energetico.....	21
Sfuggire al sistema immunitario.....	21
Infiammazione.....	22
Instabilità genomica.....	23



BASI DI MEDICINA MOLECOLARE

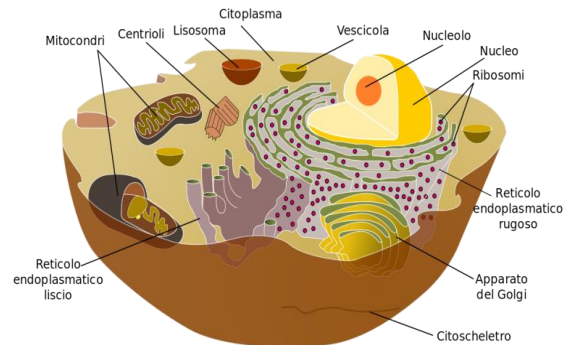
D.ssa Ambra Redaelli

INTRODUZIONE

Questa dispensa ha come obiettivo quello di portare a conoscenza dell'estetista, le problematiche cutanee a cui va incontro la persona affetta da tumore, al fine di svolgere il lavoro in modo competente, in assoluta tranquillità ed in totale sicurezza per la persona che desidera ricevere dei trattamenti estetici. Questa conoscenza e quindi preparazione, permette all'estetista un ruolo sociale significativo, in quanto diventa una figura importante nel migliorare la qualità di vita della persona in terapia oncologica e, volendo, nel diventare un punto di riferimento per il medico oncologo quando il paziente chiede di poter fare trattamenti estetici. L'obiettivo più importante è quello d'inserire l'estetista, quale figura preparata e professionale, nel progetto "qualità di vita del paziente oncologico", dove la malattia ha un percorso lungo e difficile ed una volta superata la fase acuta, rimane sempre una persona che necessita di particolari attenzioni. L'intervento estetico, ben studiato e personalizzato, può aiutare il paziente oncologico ad affrontare con una pelle più sana e quindi più forte la terapia medica e, in ultimo ma per nulla ultimo, ad affrontare con uno spirito diverso tutto il percorso oncologico.

Per conoscere e comprendere le caratteristiche della pelle nella persona in terapia oncologica, è assolutamente necessario conoscere il tumore, come nasce come si manifesta, quali cambiamenti comporta, e poi quali terapie vengono messe in atto e quindi le loro tossicità cutanee. Visto che il tumore è una malattia che nasce dentro la cellula e vede una vera e propria trasformazione della cellula stessa, il primo argomento che verrà trattato sarà l'anatomia e la fisiologia cellulare. Dopo aver appreso come è formata e come funziona la cellula, andremo a conoscerne i meccanismi biochimici e biologici, affronteremo la biologia molecolare e poi l'oncologia molecolare al fine di comprendere i cambiamenti molecolari che avvengono nella cellula tumorale.

Una volta compreso tutto ciò verranno analizzate le terapie oncologiche mediche e quindi i loro effetti collaterali nello specifico la tossicità cutanea.



Suspendisse potenti.



® APEO tutti diritti reg. – riproduzione vietata

In ultimo verranno presi in esame i singoli trattamenti estetici e personalizzati alla persona in terapia oncologica.

CHE COS'È IL CANCRO

Quando si parla di “cancro” di “neoplasia” o più genericamente di “tumore” ci si riferisce a un insieme molto eterogeneo di circa 200 malattie caratterizzate da un'alterata crescita cellulare, al di fuori dei normali meccanismi di controllo di cui l'organismo sano dispone, che può iniziare da un'unica cellula progenitrice oppure da numerose anomalie genetiche, funzionali e morfologiche. È ormai noto che il cancro origina da un accumulo di mutazioni, cioè di alterazioni di geni che regolano la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule, la loro adesione e la loro mobilità. Dopo il processo di carcinogenesi iniziale si ha una fase di progressione in cui le cellule anonime sono in grado di moltiplicarsi e di modificarsi ancora di più, per quanto riguarda la differenziazione e la funzione, dalle cellule originarie. Si potrebbe semplificare questi concetti dicendo che ad un certo punto una cellula “impazzisce” perde alcune sue funzioni, caratteristiche ne acquisisce delle altre e comincia a moltiplicarsi al di fuori di ogni regola. Nascono così masse, aggregati cellulari che interferiscono con le normali funzioni dell'organo e dell'apparato in cui risiedono, queste cellule possono anche migrare verso organi a distanza (metastasi) e minacciare la vita dell'intero organismo.

Oggi si riconoscono tra le cause di cancro una combinazione di diversi fattori interni ed esterni. Fattori INTERNI sono propri delle cellule dell'organismo, in alcuni casi trasmissibili geneticamente, e sono: mutazioni genetiche, ormoni, funzionalità dell'apparato immunitario. Fattori ESTERNI legati all'ambiente (inquinamento, prodotti chimici, agenti infettivi, radiazioni) ed allo stile di vita delle persone (alimentazione, fumo, stile di vita)

È un processo progressivo che dal suo inizio biologico può impiegare tempi diversi per manifestarsi (a volte più veloci a volte meno) ed è combattuto molto spesso con successo dai sistemi di difesa dell'organismo (sistemi di riparazione del genoma, sistema immunitario).

Il processo di carcinogenesi iniziale e di progressione tumorale può portare a diversi tipi di lesioni finali, alcune di queste vengono dette benigne perché meno aggressive e destinate a rimanere localizzate, incapaci di migrare e dare metastasi. Altre vengono definite maligne ed identificate come cancro, perché sono in grado di invadere e distruggere le strutture adiacenti e diffondere a distanza, colonizzando altri organi e apparati fino a determinare anomalie dell'organismo incompatibili con la vita.

La medicina dispone oggi di strumenti mirati e specifici per i vari percorsi e le varie lesioni danno origine e progressione al cancro, strumenti che vanno dalla prevenzione alla diagnosi precoce alla terapia con un miglioramento mirato alla prognosi ed un'attenzione sempre più alla qualità di vita del paziente.

Per conoscere e soprattutto comprendere come una cellula può mutare in senso neoplastico, è importante conoscerla, e soprattutto conoscere i meccanismi biologici, i meccanismi molecolari che ne gestiscono la vita e la salute. Le scienze che studiano tutto ciò sono: la Biochimica e la Biologia Molecolare, da queste poi si passa all'Oncologia Molecolare che ci permetterà di comprendere i bersagli molecolari delle terapie



oncologiche e quindi anche la loro tossicità visto che vanno a colpire anche meccanismi di cellule sane come quelle cutanee.

Inizieremo dalla conoscenza della struttura cellulare e la sua fisiologia, passeremo alla biologia cellulare ossia la comprensione dei meccanismi molecolari per arrivare all'oncologia molecolare.

LA CELLULA, STRUTTURA E FISIOLOGIA

La cellula è la più piccola unità vivente capace di vita propria se messa nelle condizioni di poter ricevere ossigeno, sostanze nutrienti e poter eliminare le sostanze prodotte attraverso i processi metabolici.

Per far ciò la cellula possiede una membrana semipermeabile che lascia passare solo alcune sostanze, ed all'interno ha una serie di strutture, organuli, che elaborano le sostanze ricevute e ne ricavano costituenti strutturali ed energetici. Tutto questo lavoro che la cellula compie si chiama metabolismo ed i vari processi metabolici che lo compongono vengono attuati dai singoli organuli. Un vero e proprio laboratorio biochimico in cui si svolge un lavoro di squadra gestito e programmato dal nucleo cellulare che custodisce il DNA, il codice genetico, nel quale è scritto tutto ciò che la cellula deve fare e quindi come deve essere e come deve funzionare. Le cellule sono simili ma non sono tutte uguali, sono simili in quanto tutte hanno la stessa struttura (membrana, organuli, citoplasma, nucleo) ma differiscono per forma, grandezza, rapporti e funzioni specializzate che sono alla base della costituzione dei tessuti e degli organi. Attraverso il proprio metabolismo la cellula dà origine, costruisce e mantiene i tessuti e gli organi di cui fa parte, è responsabile della struttura e delle funzioni dei tessuti e degli organi dell'intero organismo.

La cellula svolge un lavoro interno per mantenere sé stessa ed un lavoro rivolto all'esterno per mantenere il tessuto di cui fa parte. Un lavoro per sé costante e continuo che consiste nel mantenere sé stessa in uno stato di equilibrio strutturale, attraverso processi di autoriparazione, ed in equilibrio energetico attraverso la produzione di ATP, ed un lavoro rivolto all'esterno attraverso la produzione di sostanze, per lo più proteine, che vanno a comporre il tessuto e l'organo che la inglobano.

La cellula è un sistema dinamico, auto-regolato, e dotato di un corredo di sistemi di segnalazione cellulare (intra ed inter cellulare) atti a sostenere le principali funzioni della cellula stessa:

- **Omeostasi cellulare** ossia il mantenimento delle condizioni necessarie alla sopravvivenza dell'organismo
- **Funzioni dinamiche** della cellula: crescita, differenziazione, divisione cellulare e morte cellulare
- **Coordinazione con altre cellule** per svolgere funzioni multicellulari: tessutali, d'organo e sistemiche. Per le funzioni multicellulari sistemiche vengono coinvolti ormoni (sistema endocrino) e neurotrasmettitori (sistema nervoso)



ANATOMIA CELLULARE

Tutte le cellule hanno una membrana che le protegge e le delimita e ne permette i rapporti con l'ambiente esterno e ne preserva il potenziale elettrico. All'interno della membrana c'è il citoplasma, un gel salino nel quale sono immersi gli organuli, diverse proteine filamentose che formano il citoscheletro (una sorta di "scheletro cellulare" che fa da impalcatura e dà forma alla cellula), e il nucleo sede degli acidi nucleici DNA ed RNA.

MEMBRANA CELLULARE

È un sottile rivestimento semipermeabile che delimita la cellula ed è formata da un doppio strato di fosfolipidi nel quale sono inserite numerose molecole proteiche e glicoproteiche che possono spostarsi liberamente all'interno della membrana stessa. Nel doppio strato fosfolipidico (bilayer fosfolipidico) i fosfolipidi hanno la parte idrofobica (non lega con l'acqua) rivolta verso l'interno della cellula e la parte idrofilica (lega con l'acqua) rivolta verso l'esterno della cellula. Le macromolecole proteiche possono avere funzione di canali o pompe che trasportano molecole all'interno o all'esterno della cellula o possono funzionare come recettori, proteine che permettono alla cellula di rispondere prontamente ai segnali (spesso ormonali) provenienti dall'esterno. Questa funzione di comunicazione della membrana cellulare permette lo scambio di informazioni tra l'ambiente intra ed extracellulare, sia l'interazione fisica con le strutture extracellulari circostanti. L'abbondante numero di enzimi (proteine) legati alla membrana cellulare sono coinvolti nella produzione di messaggeri intracellulari, ossia enzimi che sono all'interno della cellula e permettono la trasmissione dell'informazione dall'esterno all'interno della cellula. Informazioni che la cellula farà proprie mettendo in atto delle reazioni interne che porteranno alla produzione di risposte, sottoforma di produzione di sostanze necessarie all'ambiente extracellulare e quindi al tessuto.

CITOPLASMA E CITOSCHELETRO

Gel composto da acqua, sali minerali, ioni, zuccheri e proteine. Contiene il citoscheletro, un'intelaiatura formata da proteine fibrose, conferisce alla cellula la forma e permette gli spostamenti degli organuli cellulari e ne coordina le funzioni biologiche. Nel citoplasma si svolgono tutte le principali attività della vita cellulare: metabolismo, respirazione cellulare, movimenti della cellula, assorbimento, sintesi, apoptosi, fagocitosi.

ORGANULI CELLULARI

All'interno della cellula svolgono differenti funzioni che permettono la vita della cellula stessa.



MITOCONDRI

Il mitocondrio è l'organulo addetto alla respirazione cellulare, utilizzando ossigeno e derivati del metabolismo proteico, lipidico e glucidico, produce ATP la molecola energetica della cellula e dell'intero organismo. Il mitocondrio contiene un proprio DNA ed è costituito da due membrane: una esterna ed una interna quella interna suddivisa in creste (pieghe) mitocondriali che contengono molecole fondamentali per la produzione di ATP. Oltre alla **produzione di energia (ATP)** il mitocondrio svolge altre importantissime funzioni: interviene nell'**apoptosi** (morte cellulare programmata che contribuisce al mantenimento del numero di cellule di un sistema); **regola il ciclo cellulare**, interviene nella **sintesi dell'eme, del colesterolo ed è responsabile della produzione del calore.**

RIBOSOMI

Sono gli organuli cellulari responsabili della sintesi proteica. *La loro funzione è quella di sintetizzare le proteine leggendo le informazioni contenute nell'RNA messaggero (mRNA).* Il ribosoma è formato da due subunità una più grande ed una più piccola, formate da RNA ribosomiale e da proteine, che vengono assemblate. Le singole molecole di rRNA (RNA ribosomiale) vengono sintetizzate nel nucleolo del nucleo e sempre nel nucleolo vengono assemblate le due unità ribosomiali. Dal nucleo le subunità si spostano nel citoplasma passando attraverso i pori nucleari dove si legano a formare il ribosoma funzionante. *Le due subunità del ribosoma operano assieme per tradurre un RNA messaggero (mRNA) in una catena polipeptidica (insieme di aminoacidi che forma la proteina) durante la sintesi proteica.* Nel citoplasma i ribosomi possono essere liberi oppure associati alla membrana del reticolo endoplasmatico rugoso. I ribosomi liberi nel citoplasma hanno il compito di sintetizzare proteine che verranno rilasciate ed utilizzate nel citoplasma o nella parte interna della membrana citoplasmatica. I ribosomi legati alle membrane del nucleo cellulare o del reticolo endoplasmatico ruvido, sintetizzano e rilasciano proteine all'interno della membrana nucleare e del reticolo endoplasmico dove poi saranno condotte alla loro destinazione finale che può essere intrao extra-cellulare.

RETICOLO ENDOPLASMATICO

È presente in tutte le cellule la sua funzione primaria è quella di sintetizzare proteine o lipidi che devono essere portati fuori dalla cellula o in altri comparti o organuli cellulari. Altra importante funzione del reticolo endoplasmatico è quella di suddividere la cellula in tanti comparti così da separare le reazioni chimiche che avvengono dentro la cellula. Infatti è importante che alcune reazioni non vengano in contatto tra loro altrimenti genererebbero sostanze letali per la cellula e quindi la sua morte.

Il reticolo endoplasmatico è formato da una serie di membrane che si raccolgono a formare delle sacche, che si trovano tra la membrana cellulare o citoplasmatica a quella nucleare. Ci sono due tipi di reticolo: quello liscio e quello ruvido, quello liscio è composto solo da membrane senza ribosomi ed è deputato alla sintesi di lipidi, quello ruvido ha le membrane ricoperte da ribosomi ed è deputato alla sintesi di proteine che poi vengono portate all'Apparato di Golgi che le organizza per veicarle fuori dalla cellula.



APPARATO DI GOLGI

Formato da una serie di membrane, come la membrana cellulare, che racchiudono delle sacche. La sua funzione è quella di raccogliere, rielaborare, selezionare ed esportare le secrezioni proteiche e lipidiche prodotte dai reticoli endoplasmatici rugoso e liscio, indirizza ed etichetta le vescicole contenenti i prodotti del reticolo endoplasmatico verso la loro destinazione che può essere quello di uscire dalla cellula ed andare in altri organi. L'apparato di Golgi è responsabile dell'esportazione di queste proteine, ed è anche coinvolto nell'immagazzinamento di altre proteine fino a quando non devono essere utilizzate od espulse dalla cellula.

LISOSOMA

Nella cellula sono presenti molti lisosomi, sono vescicole che contengono al loro interno enzimi litici, sono responsabili della degradazione di molecole estranee e macromolecole entrate nella cellula, ed anche di macromolecole endocellulari degenerate. Il lisosoma è l'organulo che distrugge altri organuli degenerati, brucia sostanze nutrienti ed elimina le sostanze tossiche. I lisosomi attuano l'apoptosi ossia la morte cellulare programmata.

IL NUCLEO

Il nucleo è il componente essenziale della cellula, contiene il DNA e l'RNA ed è il centro di controllo che programma e coordina tutte le attività cellulari. Il suo compito è quello di contenere gli acidi nucleici (DNA e RNA) permettere la duplicazione del DNA e la trascrizione e maturazione dell'RNA. È formato da tre componenti: la membrana, la cromatina e il nucleoli

La membrana nucleare delimita il nucleo, all'interno vi è il nucleolo, a volte più di uno, nello spazio tra nucleolo e membrana nucleare vi è il nucleoplasma, simile al citoplasma in cui vi è la cromatina (DNA despiralizzato) o i cromosomi (DNA spiralizzato) a seconda della fase di vita in cui si trova la cellula. La membrana nucleare in realtà è composta da due membrane concentriche, formate da fosfolipidi e proteine. Tra le due membrane vi è uno spazio, una cisterna perinucleare che è in continuità con il reticolo endoplasmatico ruvido (RER). In alcuni punti le due membrane si fondono, questi punti vengono detti pori nucleari in realtà sono dei fori il cui scopo è quello di permettere il passaggio delle molecole dal citoplasma al nucleoplasma.

La cromatina è una struttura complessa formata da DNA e proteine, grazie alla presenza di proteine particolari, gli istoni, il DNA può essere complessato a formare la cromatina. Nello specifico la cromatina è formata da DNA avvolto su gruppi di proteine dette Istoni (proteine basiche), a formare un nucleosoma, e da proteine non istoniche (acide), poi questa struttura viene ripiegata più e più volte. Il DNA che ha una lunghezza pari a circa 2 metri, deve essere assemblato all'interno del nucleo della cellula che è grande circa 10-15µm di diametro, nonostante questa estrema compattezza, il DNA deve essere velocemente accessibile per permettere l'interazione con le proteine che regolano le funzioni di: replicazione, riparazione, ricombinazione. L'organizzazione dinamica della struttura cromatinica influenza tutte le



funzioni del genoma. Le funzioni della cromatina sono: impacchettamento del DNA, rafforzare il DNA per permetterne la mitosi, prevenire i danni al DNA, controllare la replicazione del DNA e l'espressione del gene.

Il Nucleolo Non è precisamente un organulo interno al nucleo ma una zona all'interno del nucleo particolarmente ricca di DNA, RNA e proteine, è responsabile della sintesi di RNA ribosomiale (rRNA). Il nucleolo può essere unico o più d'uno specialmente nelle cellule che presentano un'elevata attività di sintesi proteica, quindi è fondamentale per la sintesi proteica. Inoltre il nucleolo sembra avere un ruolo centrale anche nel trasferimento dell'RNA messaggero (mRNA) dal nucleo al citoplasma

IL DNA o ACIDO DESOSSIRIBONUCLEICO

È un acido nucleico che contiene le informazioni genetiche necessarie alla biosintesi di RNA e proteine. Il DNA è un polimero organico composto da unità ripetute dette *nucleotidi* tutti i nucleotidi sono composti da tre componenti fondamentali:

- un gruppo fosfato
- il deossiribosio (zucchero pentoso)
- la base azotata che si lega al deossiribosio con un legame N-glicosidico

Le basi azotate che possono essere utilizzate per formare il nucleotide

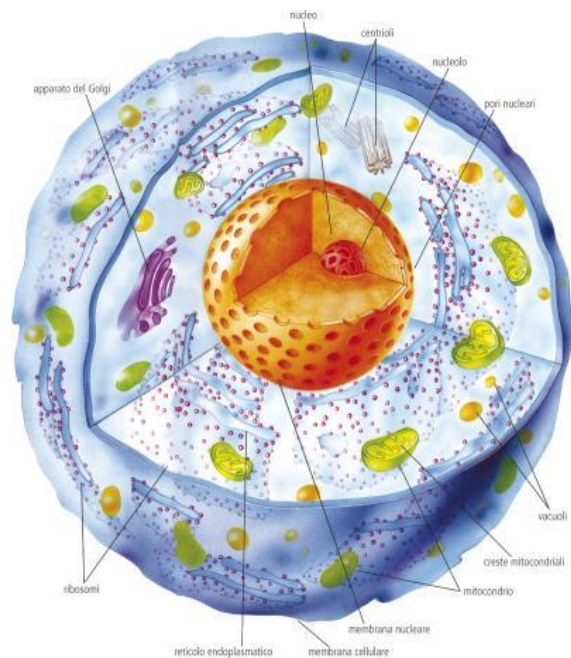
da inserire nella molecola di DNA sono:

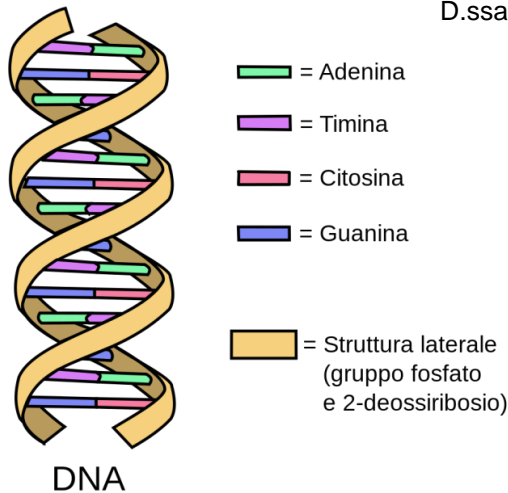
le basi azotate per il DNA sono: *Adenina, Guanina, Citosina, Timina (AGCT)*.

Il DNA è formato da due catene polinucleotidiche (AGCT) antiparallele spiralizzate. Le catene s'intrecciano tra loro a formare una doppia elica. Ogni nucleotide è formato da uno scheletro laterale, formato

dal fosfato e dallo zucchero desossiribosio, e da una base azotata legata allo zucchero. La doppia elica del DNA è stabilizzata dai legami che s'instaurano tra le basi azotate presenti sulle due catene. La base presente su una catena forma un legame con la base posta sul filamento opposto, i legami avvengono sempre tra Adenina e Timina (legame AT) e tra Guanina e Citosina (GC). L'ordine e la disposizione dei nucleotidi costituisce l'informazione genetica, che è tradotta con il codice genetico negli aminoacidi corrispondenti. La sequenza aminoacidica prodotta, detta polipeptide, forma le proteine.

La sintesi proteica è il processo di **traduzione** genetica ed è possibile solo in presenza di una molecola intermedia di RNA che è generata con il processo di **trascrizione**. La trascrizione è il processo mediante il quale le informazioni contenute nel DNA vengono trascritte in una molecola complementare di RNA, è un

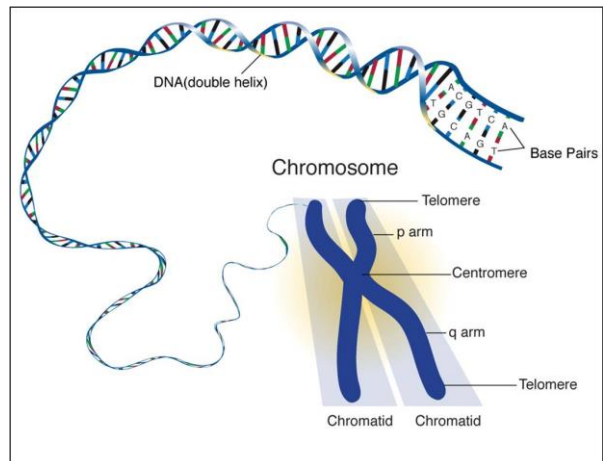




trasferimento dell'informazione genetica dal DNA all'RNA. Nel caso in cui il DNA codifica per una proteina, la trascrizione è l'inizio del processo che porta, attraverso la produzione di un m RNA, alla sintesi di peptidi o proteine funzionali. La sintesi delle proteine o traduzione, avviene nel citoplasma e segue delle fasi ben precise: il DNA nel nucleo fa da stampo per la formazione dell'RNA messaggero (mRNA), mediante il processo di trascrizione. In questo modo la sequenza dei nucleotidi nell'mRNA è complementare a quella del DNA con l'unica differenza di avere la base azotata Uracile (U) al posto della Timina (T).

CROMOSOMI

Come già detto il DNA, che è lungo più di 2 metri, è contenuto nel nucleo cellulare che ha una dimensione di 10-15 μm , ciò è possibile grazie all'organizzazione del DNA che legandosi a proteine istoniche e non istoniche si compatta e forma la cromatina. La cromatina non è una cosa diversa dal DNA ma è costituita da una serie di filamenti di DNA e proteine. Durante la mitosi la cromatina si condensa a formare i **cromosomi**, ogni cromosoma ha una forma ad X ed è costituito da due filamenti, cromatidi, distinti di DNA molto condensato. In tutte le cellule somatiche del corpo umano vi sono 46 cromosomi. Durante la divisione cellulare i cromatidi di ciascun cromosoma andranno uno in una cellula figlia e l'altro nell'altra. Ogni cellula figlia sintetizzerà nuovo DNA sulla base dei cromatidi ricevuti. Le regioni di DNA alle estremità del cromosoma formano i *telomeri*, sono costituiti da sequenze di DNA molto ripetitive e non codificano per proteine, la loro funzione è quella di proteggere il cromosoma, un cromosoma danneggiato può attaccarsi ad altri e dare luogo alle mutazioni cromosomiche. Ogni singolo cambiamento nella sequenza del DNA costituisce una mutazione e può causare una conseguente alterazione nella sequenza degli aminoacidi di una proteina o nella regolazione della sua espressione che potrebbe dare conseguenze patologiche o potrebbe causare la predisposizione ad alcune malattie. Le mutazioni che possono avvenire sono principalmente di due tipi:



- 1) modificazioni del numero di cromosomi ad esempio nella sindrome di Down le cellule hanno 47 cromosomi, vi è un cromosoma in più nella coppia 21 che ha quindi tre cromosomi.
- 2) modificazioni della struttura del cromosoma o aberrazioni (rottura e ripiegamento) e possono avvenire su un solo cromosoma o su più cromosomi.

Alterazioni su un solo cromosoma:

- **Delezione:** cancellazione di una parte di materiale cromosomico
- **Deficienza:** perdita di piccolissime parti di cromosoma
- **Duplicazione:** si ripete un pezzo di cromosoma
- **Inversione:** cromosoma di forma normale ma con sequenza genica modificata

Alterazioni a livello di più cromosomi

- **Traslocazione semplice:** sul cromosoma s'inserisce un frammento diverso che si è staccato dal cromosoma di appartenenza
- **Traslocazione doppia:** scambio di frammenti cromosomici tra due cromosomi
- **Traslocazione multipla:** trasferimento di più frammenti tra più cromosomi
- **Inserzione:** dopo frammentazione di tre cromosomi avviene uno scambio di frammenti tra cromosomi non omologhi.

Se le mutazioni avvengono nelle cellule germinali si hanno gravi conseguenze nella formazione del bambino che nasce ad esempio (malformazioni, palatoschisi...). Se le mutazioni avvengono in cellule somatiche possono portare alla malattia neoplastica.

GENE

Il gene è l'unità ereditaria e consiste in una sequenza di DNA che contiene tutte le informazioni necessarie per la produzione di una proteina. I geni sono contenuti ed organizzati all'interno dei cromosomi. I geni dirigono lo sviluppo fisico e comportamentale di un essere vivente in quanto codificano per proteine e macromolecole coinvolte nei processi biochimici e metabolici della cellula. I geni, che sono la parte codificante del DNA (ossia hanno l'informazione per la formazione delle proteine), insieme alla parte non codificante formano il GENOMA, ossia tutto l'insieme delle informazioni necessarie per la vita dell'organismo. Il genoma è custodito nel nucleo di ciascuna cellula, per semplificare si potrebbe paragonare il genoma ad un libro di ricette da cucina, contiene 23 ricette (i cromosomi), ciascuna ricetta è scritta con un numero di lettere che vanno da 48 a 250 milioni (i nucleotidi A,C,G,T) senza spazi che le separino. Per poter costruire i piatti bisogna poter leggere il libro e comprenderne la sequenza delle lettere. Nel 2003 è stata pubblicata la sequenza del genoma, ossia la lettura del libro.



RNA o ACIDO RIBONUCLEICO

È un polimero ottenuto dalla polimerizzazione di ribonucleotidi è molto simile al DNA, è anch'esso formato da una catena polinucleotidica contenente 4 nucleotidi. Le differenze con il DNA sono:

- Lo zucchero è il ribosio e non il desossiribosio
- Al posto della base timina c'è la base uracile quindi le basi sono (A,G,C,U)
- Ha un unico filamento, un'unica elica e non a doppia

Le molecole di RNA vengono sintetizzate attraverso il processo **di trascrizione del DNA** dove un filamento di DNA viene copiato nel corrispondente filamento di RNA.

Vi sono diversi tipi di RNA:

- mRNA (RNA messaggero) che contiene l'informazione per la sintesi delle proteine
- rRNA (RNA ribosomiale che entra nella struttura dei ribosomi
- tRNA (RNA transfer) necessario per la traduzione nei ribosomi

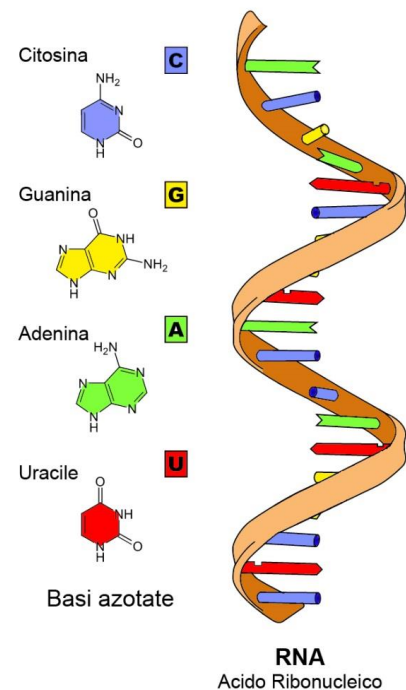
Sull'mRNA viene trascritta l'informazione genetica che poi nel citoplasma darà origine alla formazione delle proteine. L'mRNA ha la forma di un filamento sul quale sono presenti triplette di nucleotidi dette (*codoni*) un nuovo filamento di RNA si forma per trascrizione dal DNA, quindi la sequenza base del filamento di mRNA è complementare a quella del filamento del DNA dal quale è stato copiato. Quando l'mRNA ha trasmesso l'informazione si scompone nei nucleotidi che lo costituivano.

L' RNA transfer riconosce la tripletta di nucleotidi (codone) trasportata dall'mRNA che corrisponde ad un aminoacido, e trasferisce ai ribosomi i vari aminoacidi che uniti tra loro formeranno le proteine.

L'rRNA ribosomiale nel citoplasma forma con le proteine i ribosomi, sui quali avverrà poi la sintesi proteica.

IL CICLO CELLULARE

Il ciclo cellulare è un processo geneticamente controllato, formato da eventi coordinati e dipendenti tra loro dai quali dipende la corretta proliferazione delle cellule eucariote. Il ciclo cellulare è controllato da eventi molecolari ordinati e direzionali: ogni processo è la diretta conseguenza del precedente. Dalla divisione cellulare mitosi M nascono due cellule figlie ognuna delle quali intraprenderà una fase G1 in cui vi è una sintesi proteica con aumento della massa cellulare, e poi una fase S di sintesi di DNA dove il genoma viene duplicato, ed una fase G2 di sintesi proteica. Per evitare che avvengano degli errori, nel ciclo cellulare sono presenti dei punti di controllo nei passaggi tra G1/S e tra S/G2. Alcune cellule come quelle nervose e quelle dei muscoli striati smettono di dividersi rimangono in uno stato quiescente detto G0 per tutta la vita. Le cellule che invece non si duplicano più per invecchiamento o per danneggiamento sono dette cellule senescenti. L'equilibrio tra la proliferazione e la morte cellulare



programmata (APOPTOSI) garantisce l'integrità degli organi e dei tessuti.

Le cellule di mammifero sono in grado di dividersi, quindi entrare in mitosi, per un **numero limitato di volte**, (**vedremo che una delle caratteristiche delle cellule tumorali è quello di perdere questa caratteristica e di dividersi in modo illimitato**), circa 60-70 volte dopo di che le cellule non si dividono più ed entrano in una fase di senescenza, le cellule senescenti sono ancora vitali ma non si dividono più. Il numero delle divisioni cellulari è rappresentato dai **Telomeri** che svolgono un ruolo di contatori e di protezione del DNA. I telomeri si trovano nella parte terminale dei cromosomi, ogni volta che la cellula si divide i telomeri si accorciano. Nelle cellule germinali, e solo in questo tipo di cellule, esiste una proteina la *Telomerasi*, in grado di riallungare i telomeri. Nella maggioranza delle cellule la telomerasi è molto ridotta, per cui man mano che le cellule si dividono i telomeri si accorciano fino a quando la cellula raggiunge il limite delle divisioni possibili (60-70), ed entra quindi in senescenza.

SISTEMA DI CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE

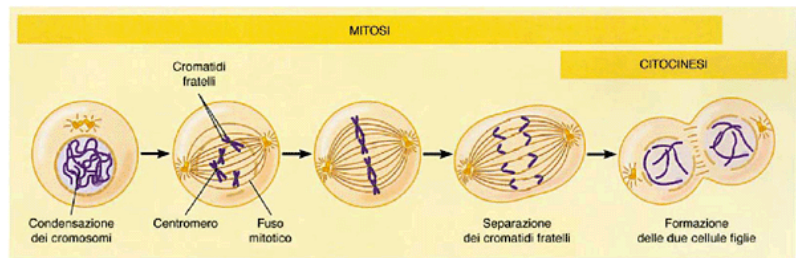
È costituito da una serie di proteine, *chinasi ciclina-dipendenti* o *CDK*, che regolano l'entrata della cellula nei diversi stadi del ciclo cellulare, ha tre punti fondamentali in cui interviene: alla fine della fase G1, alla fine della fase G2 prima dell'inizio della mitosi, e all'interno della mitosi tra metafase ed anafase.

FATTORI DI CRESCITA CELLULARE

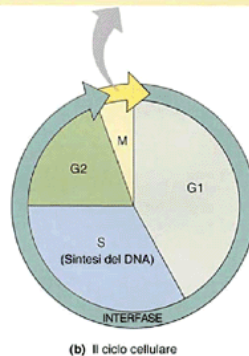
Ai fini di questa dispensa è importante comprendere quali sono i fattori che spingono la crescita cellulare, visto

che una delle prime differenze tra una cellula sana ed una neoplastica è la crescita incontrollata, detta anche crescita "impazzita". Abbiamo visto che esistono sistemi di controllo di tutte le fasi del ciclo cellulare ed abbiamo visto che questi sistemi di controllo sono delle proteine, nello specifico delle chinasi, e che sono dentro la cellula. Ora bisogna comprendere quando una cellula inizia la sua duplicazione e perché, cosa spinge una cellula a moltiplicarsi andiamo quindi a conoscere i **fattori di crescita** (in inglese **Growth factor**)

I fattori di crescita sono proteine che sono in grado di stimolare la proliferazione ed il differenziamento cellulare. Sono delle molecole segnale che vengono utilizzate nella comunicazione tra le cellule, ad



(a) La fase M (mitotica)



(b) Il ciclo cellulare

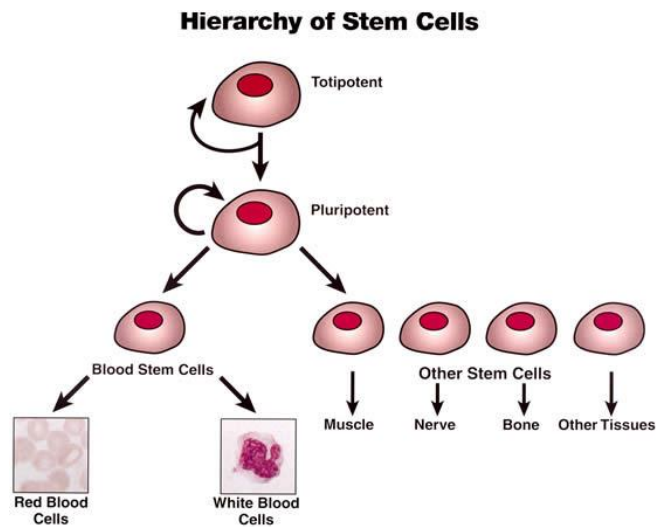
Ciclo cellulare



esempio: citochine (molecole che entrano nel processo dell'infiammazione) o ormoni che si legano a recettori specifici presenti sulle membrane cellulari. I recettori di membrana sono delle proteine (come verrà descritto più avanti nel paragrafo che riguarda le proteine) che si trovano tra i fosfolipidi della membrana cellulare e come tali sono formate da catene di aminoacidi. Queste proteine hanno un sito dove gli aminoacidi vengono letti e riconosciuti dal corrispondente sito della proteina Fattore di Crescita, il legame tra la proteina recettore e la proteina fattore di crescita dà il via alle reazioni intracellulari volute dal fattore di crescita ossia la moltiplicazione della cellula. Per fare un esempio semplificato e chiarificatore, immaginiamo il recettore come una sorta di porta il sito per il legame è la serratura della porta e il fattore di crescita è la chiave che apre la porta. La chiave ha la stessa, anzi precisissima, conformazione della serratura. La comunicazione cellulare avviene proprio in questo modo attraverso il legame recettore e proteine esterne che vengono prodotte anche in organi e tessuti diversi da quelli dove risiede la cellula che viene stimolata a svolgere un certo lavoro (esempio migliore è il sistema ormonale e nervoso).

La funzione principale dei fattori di crescita è il controllo esterno del ciclo cellulare, spingono la cellula ad entrare dalla fase G₀ di quiescenza alla fase G₁ di crescita. I fattori di crescita hanno anche altre azioni, riassumendo tutte le funzioni dei fattori di crescita abbiamo:

- **Crescita cellulare (passaggio dalla fase G₀ alla fase G₁)**
- **Inizio della mitosi**
- **Sopravvivenza cellulare**
- **Migrazione cellulare**
- **Differenziamento cellulare**



È molto importante che la proliferazione (divisione cellulare), il differenziamento e la maturazione della cellula avvengano contemporaneamente, infatti una proliferazione separata dal differenziamento è quello che avviene nella cellula tumorale e che dà inizio alla carcinogenesi.

I fattori di crescita oggi noti sono parecchi, di questa dispensa citiamo quelli che maggiormente interessano per la comprensione della terapia oncologica e della sua tossicità cutanea:

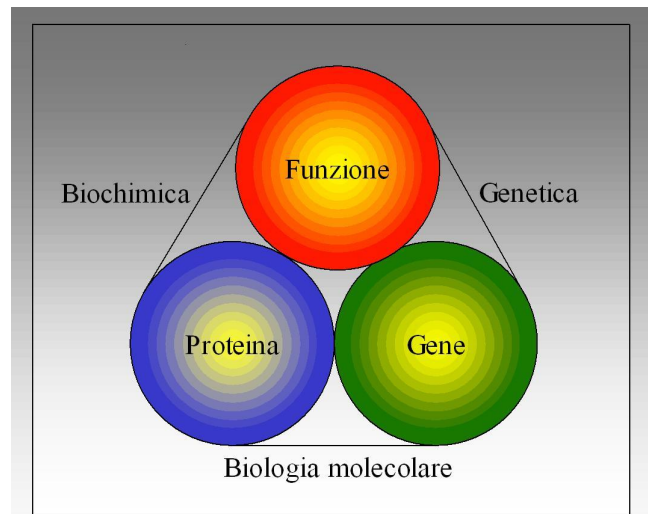
- **Fattore di crescita dell'epidermide o Epidermal Growth Factor (EGF)** induce la mitosi cellulare e viene anche chiamato fattore di crescita dell'epitelio. Si lega al recettore EGFR noto anche come ERB-B1
- **Fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF)** interviene nell'infiammazione e nell'angiogenesi. Questo fattore induce un aumento della permeabilità dei capillari sanguigni, dando luogo alla formazione di edema.
- **Fattori di crescita trasformanti TGF- α e TGF- β** , anche se hanno lo stesso nome hanno recettori diversi e meccanismi d'azione diversi. Il TGF- α è prodotto dai macrofagi, dai cheratinociti, dai fibroblasti e da alcuni neuroni. Nei tessuti epiteliali induce proliferazione e differenziazione. Il TGF- α o il suo recettore sono presenti in numero elevatissimo in molte neoplasie maligne. TGF- β blocca la crescita cellulare in quanto stimola l'aumento dei fattori che inibiscono le CDK (chinasi ciclina dipendente) che controllano i vari passaggi del processo mitotico (vedi sopra il ciclo cellulare).

BIOCHIMICA e BIOLOGIA MOLECOLARE

La biochimica cellulare studia le reazioni chimiche che danno origine alla vita, studia la struttura e le trasformazioni dei componenti delle cellule in particolare: proteine, carboidrati, lipidi, acidi nucleici ed altre macromolecole. La biologia molecolare è una scienza che analizza in modo approfondito i meccanismi fondamentali della vita, studia gli esseri viventi a livello dei meccanismi molecolari concentrandosi in particolare sullo studio dei processi di replicazione, trascrizione e traduzione del DNA e sulle interazioni tra DNA e proteine. Visto che il risultato della traduzione del DNA è la sintesi proteica, si può vedere come il confine tra le due scienze sia molto esiguo.

Nel contesto di questa breve dispensa, che deve darci le basi per comprendere le trasformazioni

della cellula neoplastica e i bersagli della terapia oncologica per arrivare a comprenderne la tossicità



cutanea, andremo a comprendere principalmente le proteine, nello specifico la sintesi proteica, e lo stretto e fondamentale rapporto con gli acidi nucleici DNA ed RNA.

PROTEINE

Le proteine sono macromolecole biologiche formate da una o più catene di aminoacidi, sono dei polipeptidi con più di 90-100 aminoacidi. Gran parte delle proteine sono gli *enzimi* che hanno la funzione di catalizzare le reazioni biochimiche, altre sono strutturali e meccaniche come il collagene nel tessuto connettivo e l'actina e la miosina nel muscolo, altre sono mediatori, recettori, nella trasmissione dei segnali inter e intracellulari, nella risposta immunitaria, nei meccanismi di adesione cellulare e nel ciclo di divisione cellulare.

Le proteine si differenziano per la sequenza di aminoacidi che le compongono, sequenza che è scritta nella sequenza nucleotidica dei geni. Il codice genetico specifica 20 aminoacidi. La sequenza aminoacidica determina anche la forma della proteina, le proteine sono attive solo nella loro forma nativa. Le proteine si differenziano per la loro forma e per la loro funzione. Se classificate per la loro forma vi sono: proteine fibrose (collagene, cheratina, elastina), globulari; se classificate per la loro funzione vi sono: proteine strutturali (collagene, elastina), proteine di trasporto (globulina, proteine di membrana cellulare); gli enzimi che sono proteine catalitiche, accelerano la velocità delle reazioni biochimiche. ***Le proteine svolgono inoltre la regolazione dell'espressione dei geni, la duplicazione, la trascrizione e la traduzione del DNA.***

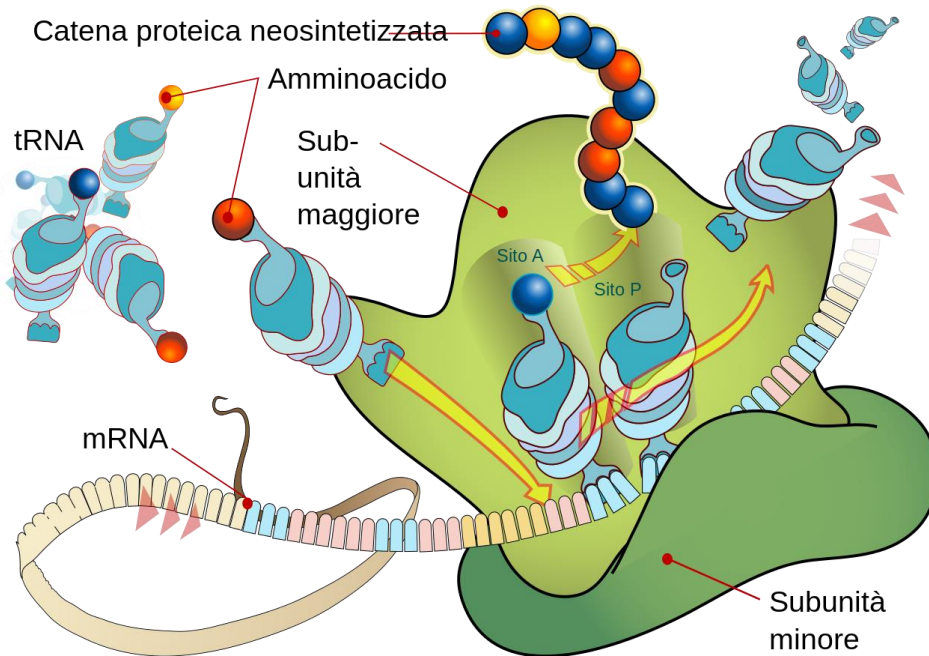
SINTESI DELLE PROTEINE

Le proteine si formano unendo in catene polipeptidiche gli aminoacidi scelti seguendo le indicazioni codificate nei geni. Ogni proteina possiede una propria sequenza aminoacidica che deriva dalla sequenza nucleotidica del gene che la codifica. Il codice genetico è formato da triplette di nucleotidi dette codoni ed ogni combinazione di tre nucleotidi designa un aminoacido ad esempio il codone AUG (adenina, uracile, guanina) è il codice per l'aminoacido metionina. I geni, sequenza di DNA che contiene tutte le informazioni necessarie per la produzione di una proteina, vengono prima trascritti in pre-mRNA e poi in mRNA (RNA messaggero), tutto ciò avviene nel nucleo poi l'mRNA viene traslocato nel citoplasma precisamente nel ribosoma dove avviene la traduzione del messaggio in codice del DNA, ossia si leggono le triplette dei codoni e si prendono gli aminoacidi indicati dalla triplette e si legano con legami peptidici, questo processo di traduzione del DNA altro non è che la sintesi proteica. L'mRNA viene caricato nel ribosoma vengono letti tre nucleotidi per volta accoppiando il corrispondente tRNA che porta l'aminoacido corrispondente al codone letto. L'informazione fluisce sempre dagli acidi nucleici alle proteine e non viceversa, la direzione è sempre dal DNA all'RNA alle proteine.

Come detto le proteine svolgono funzione strutturale, immunitaria, trasporto (di membrana, di ossigeno, lipidi, di minerali) di identificazione dell'identità genetica, ormonale, enzimatica, contrattile, energetica. Le proteine hanno nella loro struttura dei siti di legame che permettono l'interazione con altri tipi di molecole



dette ligandi, questi legami sono alla base della maggior parte delle interazioni presenti nella cellula. Un esempio sono i legami tra anticorpi (proteine) e gli antigeni (ligandi). Mutazioni del sito del legame, dovute a mutazioni della sequenza aminoacidica per errore nella traduzione o per alterazione del codone del DNA determinano malfunzionamento o interruzione del legame proteico, nell'esempio anticorpo-antigene porterebbe ad un malfunzionamento del sistema immunitario. Per gli enzimi, che sono la maggiorparte delle proteine, il ligando prende il nome di substrato, se vi è una modificazione del sito di legame tra enzima e substrato non avviene la reazione chimica gestita da quell'enzima e ciò porterebbe a gravi conseguenze, in base alle reazioni biochimiche bloccate, ricordo che anche gli acidi nucleici vengono formati per azione di enzimi come le polimerasi.



ONCOLOGIA MOLECOLARE

È la scienza che studia le variazioni in senso oncologico di tutti i meccanismi molecolari all'interno della cellula. Studia in particolare le mutazioni dei geni e le nuove caratteristiche che questi geni mutati causano nella cellula. L'oncologia molecolare consente diagnosi precoci di alcuni tumori, individua stati di predisposizione ereditaria, individua terapie mirate ai meccanismi cellulari compromessi. La conoscenza dei meccanismi molecolari alla base dello sviluppo della crescita e della diffusione del cancro ha permesso



di sviluppare terapie mirate che agiscono in modo selettivo sui processi cellulari, queste terapie si chiamano “terapie a bersaglio molecolare”.

CARCINOGENESI

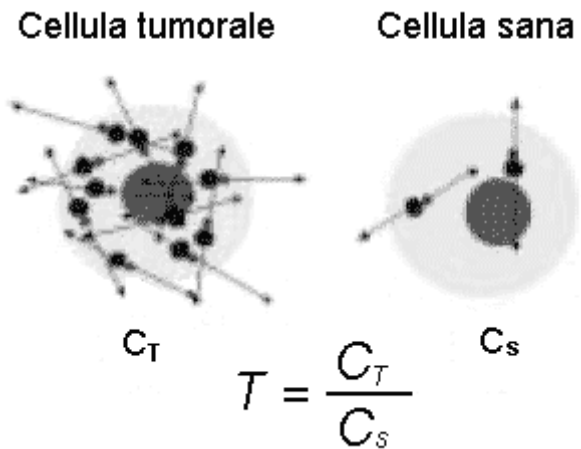
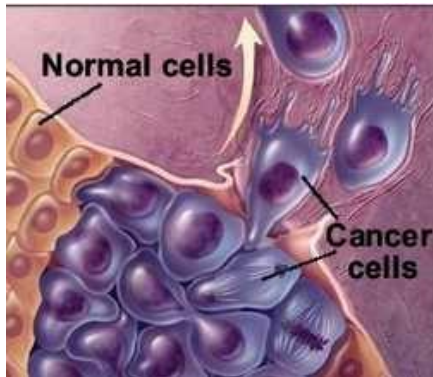
È la formazione del cancro, o meglio il processo di trasformazione di una cellula normale in cellula cancerosa. La cellula tumorale è una cellula completamente diversa da una cellula sana, è una cellula nella quale sono avvenute mutazioni strutturali e funzionali e quindi è una cellula con caratteristiche completamente nuove. La cellula tumorale ha perso l'equilibrio tra proliferazione, differenziazione e morte programmata. Nel DNA avvengono delle mutazioni che portano alla distruzione dell'ordine dei processi che regolano la vita cellulare. Ecco perché si dice che la cellula tumorale è “impazzita” perché è uscita dagli schemi che ne regolano la vita.

La mutazione del DNA, più precisamente dei geni che controllano la divisione cellulare, la morte cellulare, e la riparazione del DNA stesso, altera l'equilibrio tra proliferazione e morte cellulare, questo porta ad una divisione cellulare incontrollata ed alla formazione del tumore.

LE CARATTERISTICHE DELLA CELLULA TUMORALE

- Proliferazione indipendente dai segnali di crescita
- Insensibilità ai fattori che bloccano la crescita cellulare
- Evitare la morte programmata (apoptosi)
- Proliferare in maniera illimitata
- Promuovere l'angiogenesi
- Promuovere l'invasione dei tessuti
- Riprogrammare il metabolismo energetico
- Sfuggire al sistema immunitario
- Infiammazione
- Instabilità genomica





PROLIFERAZIONE INDIPENDENTE DEI SEGNALI DI CRESCITA

Le cellule tumorali utilizzano strategie per crescere indipendenti da ciò che l'ambiente esterno indica alle cellule di fare. Ogni cellula per proliferare ha bisogno di stimoli provenienti dall'ambiente esterno, alcuni promuovono la divisione cellulare altri la bloccano ed è dall'equilibrio di questi stimoli che la cellula comprende se ci sono le condizioni ideali per crescere. i segnali proliferativi possono essere:

- **fattori di crescita esterni,**
- **molecole della matrice extracellulare,**
- **molecole che permettono l'adesione cellulare**

La cellula capta tutti questi segnali attraverso i recettori presenti sulla membrana. Come detto sopra i recettori sono proteine ed hanno la funzione simile a delle "antenne", ossia recepiscono dei segnali. I recettori hanno una parte che sta all'esterno della cellula ed una parte all'interno. La parte esterna presenta il sito specifico per recepire il segnale detto ligando, la parte intracellulare trasmette il segnale all'interno della cellula. Il legame recettore-ligando attiva il recettore che trasferisce all'interno della cellula il segnale attraverso l'attivazione di una serie di proteine, una reazione a catena che porta il segnale al nucleo dove avviene l'attivazione di un gruppo di geni che stimolano la cellula a dividersi.

La cellula tumorale è in grado di proliferare anche in assenza di segnali di crescita, ed utilizza diverse strategie:

a) Autofattori di crescita autostimolano ed alimentano la propria crescita in quanto producono da sole i fattori di crescita che rilasciano all'esterno, questi vanno a stimolare i recettori;

b) Aumentano il numero di recettori presenti sulla membrana in questo modo anche una piccola quantità di ligando stimola una crescita cellulare;



- c) Variazione del tipo di recettori presenti sulla membrana** la cellula così amplia il repertorio di segnali proliferativi che può leggere e quindi attivare la propria crescita;
- d) Rendere il recettore sempre attivo**, sempre in stato di allerta, mutando la sua parte intracellulare, così facendo il recettore è attivo, segnala all'interno della cellula anche in assenza del ligando ossia del segnale esterno.
- e) Stimolazione da parte della cellula tumorale delle cellule del microambiente circostante a produrre fattori di crescita di cui la cellula tumorale necessita per dividersi**

INSENSIBILITÀ AI FATTORI CHE BLOCCANO LA CRESCITA

Le cellule tumorali sono in grado di crescere anche in assenza di fattori che ne bloccano la crescita, esse crescono in modo indipendente da ciò che l'ambiente segnala di fare. Come detto sopra ogni cellula riceve dall'ambiente esterno stimoli che ne stimolano la crescita e altri che la bloccano. Come abbiamo visto il ciclo cellulare diviso in fasi G1, S, G2, M nel quale sono presenti dei punti di controllo (checkpoint) soprattutto tra G1/S e tra G2/M ed all'interno della fase M (mitosi). Se le condizioni esterne non sono ideali per la crescita oppure se la cellula rileva qualche problema interno il ciclo cellulare si blocca fino a quando il problema non viene risolto. Il blocco consiste nella fase G0 dove la cellula è vitale ma è in una fase quiescente, è una condizione reversibile, se le condizioni tornano alla normalità la cellula può rientrare nel ciclo.

Se le condizioni di blocco non vengono tolte, la cellula può attivare diversi programmi: **a) differenziamento terminale** la cellula passa dalla fase G0 a quella di differenziamento terminale dove la cellula non si divide più ma svolge le funzioni per le quali è stata programmata ciò avviene nella normalità nelle cellule neuronali, muscolari dove le cellule non si dividono più.

I segnali che bloccano la crescita cellulare sono di vario tipo: **a) fattori solubili; b) molecole della matrice extracellulare; c) molecole presenti sulla superficie di cellule vicine che intervengono nei meccanismi di adesione cellula-cellula.** La cellula sana possiede dei sensori esterni (recettori) o interni capaci di percepire questi segnali antiproliferativi, e di veicarli al nucleo ed al DNA dove i geni possono elaborare la risposta. Le risposte possono essere diverse: entrare nella fase di quiescenza; G0, oppure entrare nel differenziamento terminale, oppure entrare nella senescenza, oppure nell'apoptosi o morte programmata.

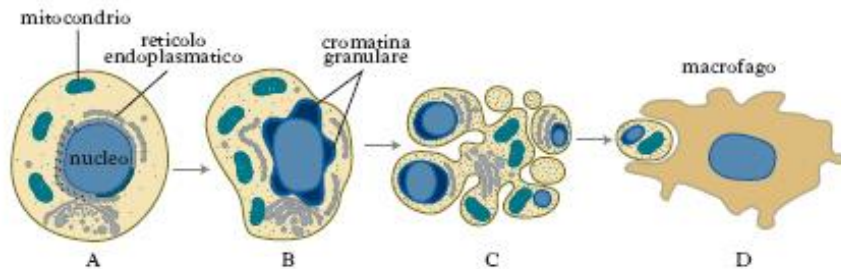
Le cellule tumorali sono insensibili ai fattori che bloccano la crescita cellulare utilizzano diverse strategie per non ascoltare i segnali che dicono alla cellula di non dividersi, le strategie che le cellule mettono in atto per non ascoltare i segnali che bloccano la crescita sono: a) modificano i sensori intra ed extracellulari (recettori), c) mutano le molecole che portano il segnale al nucleo) mutazioni delle proteine che regolano il passaggio da una fase all'altra del ciclo cellulare permettendo alla cellula di dividersi anche quando non dovrebbe, per esempio quando vi sono danni al DNA.



EVITARE LA MORTE CELLULARE PROGRAMMATA (APOPTOSI)

L'apoptosi è un fenomeno molto importante per la vita dell'organismo e permette lo sviluppo dell'embrione e dopo la nascita garantisce l'omeostasi dei tessuti garantendo l'eliminazione dai tessuti di cellule vecchie o danneggiate per permetterne la nascita di nuove. L'apoptosi è causata da diversi fattori, vi sono fattori Esterni alla cellula che segnalano anomalie nel tessuto: mancata adesione cellula-cellula, mancata adesione tra la cellula e matrice extracellulare; fattori Interni alla cellula: danni al DNA, riduzione della concentrazione di ossigeno, riduzione dei segnali proliferativi. I segnali di stress (anomalie intra o extracellulari) vengono raccolti da particolari molecole i sensori che li convogliano agli effettori che danno il via all'apoptosi. L'apoptosi è un fenomeno che avviene con reazioni sempre uguali indipendentemente dallo stimolo che la provoca. Vi è un danno mitocondriale al quale segue la liberazione di molecole che vanno a danneggiare tutti gli organuli cellulari e quindi la cellula viene poi inglobata, fagocitata da cellule specifiche. il processo di morte cellulare programmata avviene in un tempo sempre uguale che va dai 30 secondi a 120 secondi

La cellula tumorale è in grado di bloccare l'apoptosi modificando i sensori degli stress.



PROLIFERARE IN MODO ILLIMITATO

Le cellule tumorali sono in grado di proliferare in modo illimitato, cioè non si fermano alle 60-70 volte (vedi spiegazione sopra, nella descrizione del ciclo cellulare) e non entrano in senescenza, ciò è possibile in quanto le cellule tumorali tengono alto il numero delle telomerasi, le proteine che permettono l'allungamento dei telomeri. In questo modo i telomeri non si accorciano e le cellule rimangono sempre giovani.



PROMUOVERE L'ANGIOGENESI

Le cellule tumorali per crescere hanno bisogno di ossigeno e nutrienti, sostanze che vengono portate dal sangue, quindi mettono in atto dei meccanismi per favorire la crescita di nuovi vasi sanguigni ossia l'angiogenesi. L'angiogenesi è regolata da un fine equilibrio tra fattori che la promuovono e da fattori che la inibiscono, in condizioni fisiologiche di salute l'angiogenesi è inibita, grazie ad una stimolazione e produzione di fattori che la inibiscono. Le cellule tumorali sono invece in grado di promuovere l'angiogenesi creando nuovi vasi sanguigni che portano ossigeno e nutrienti all'interno del tumore stimolandone la crescita. L'angiogenesi tumorale avviene già nelle fasi precoci della formazione tumorale, le cellule tumorali rilasciano nell'ambiente fattori che stimolano la nascita di nuovi vasi che si allacciano, si integrano con i vasi sanguigni già esistenti, soddisfacendo così le maggiori richieste di ossigeno e nutrimento delle cellule tumorali in proliferazione. La rete vascolare tumorale è molto intricata e distorta rispetto a quella fisiologica ed è soggetta a micro emorragie locali. I tumori promuovono l'angiogenesi alterando l'equilibrio tra fattori che inibiscono e fattori che promuovono l'angiogenesi a favore di questi ultimi.

PROMUOVERE LA MIGRAZIONE E L'INVASIONE DEI TESSUTI

Le cellule tumorali sono capaci di migrare, invadere i tessuti e formare le metastasi ossia di tumori a distanza. Il processo è molto complesso e viene definito: ***cascata d'invasione e metastasi***.

La cascata comprende diversi passaggi, ad esempio nei tumori di tipo epiteliale si hanno i seguenti passaggi: 1) invasione locale: le cellule tumorali proliferano ed iniziano ad invadere il tessuto attraverso la membrana basale. 2) ingresso nei vasi Dopo aver superato la membrana basale le cellule tumorali arrivano ai vasi sanguigni e linfatici attraversano la parete dei vasi ed entrano nel torrente circolatorio; 3) uscita dai vasi ad un certo punto le cellule tumorali riattraversano la membrana basale dei vasi ed entrano nei tessuti di organi anche molto lontani dal tessuto d'origine del tumore; 4) microcolonizzazione (metastasi): fuori dai vasi le cellule tumorali formano dei piccoli noduli, iniziano a proliferare nel tessuto di arrivo; 5) neoangiogenesi e formazione delle masse metastatiche: le cellule aumentate di numero promuovono l'angiogenesi, la formazione di nuovi vasi sanguigni porta nutrimento alle cellule tumorali ad un ulteriore aumento di cellule tumorali e quindi alla formazione di massa metastatiche.

Strategie delle cellule tumorali per aumentare la propria motilità e la propria capacità d'invasione.

Nel caso di tumori epiteliali, ad esempio, le cellule tumorali mettono in atto le seguenti strategie: A) attivano il processo di transizione epiteliale –mesenchimale (EMT): le cellule prima perdono le giunzioni cellula-cellula, poi assumono una forma più allungata che le agevola nel movimento e rilasciano enzimi litici che degradano la matrice extracellulare creando spazio alla cellula tumorale e favorendone il movimento. B) invasione collettiva: noduli di cellule cancerogene si spostano in massa invadendo i tessuti adiacenti. C) movimento ameboide, le cellule si spostano nella matrice extracellulare senza degradarla.



RIPROGRAMMARE IL METABOLISMO ENERGETICO

Per vivere la cellula necessita di energia, energia chimica che va sotto il nome di ATP, che in condizioni normali ricava dal glucosio. Il glucosio viene ossidato nel citoplasma con la produzione di piruvato, quest'ultimo viene poi ossidato completamente nel mitocondrio (la "centrale energetica cellulare") con la produzione di ATP. Questa via di ossidazione del glucosio e poi del piruvato è molto redditizia in termini energetici perché per ogni molecola di glucosio ossidata si producono 36 molecole di ATP. Quando non c'è ossigeno, ossia in condizioni anaerobiche, la cellula ossida il glucosio in piruvato e poi in lattato (il piruvato non entra nel mitocondrio sarebbe inutile perché non c'è ossigeno e i processi mitocondriali non potrebbero avvenire). Questa via di produzione dell'energia, con la produzione del lattato finale, è meno redditizia di quella mitocondriale, infatti per ogni molecola di glucosio ossidata vengono prodotte solo 2 molecole di ATP a fronte delle 36 con la via mitocondriale.

Le cellule tumorali sono in grado di riprogrammare il metabolismo energetico, le cellule tumorali anche in presenza di ossigeno preferiscono la glicolisi anaerobica. Questa via di produzione ha sicuramente una minor resa energetica perché produce meno ATP ma produce un elevato numero di molecole necessarie per la crescita della cellula. Nei tessuti tumorali le cellule possono essere divise in due gruppi in base al tipo di metabolismo energetico. Questa caratteristica viene detta complementarità metabolica, un gruppo di cellule utilizza glucosio e produce ATP e lattato quest'ultimo viene poi captato da un altro gruppo di cellule che ossida completamente il lattato con produzione di energia. Quali siano i meccanismi molecolari per cui la cellula tumorale riesce a riprogrammare il proprio metabolismo energetico non è ancora noto e quindi difficile trovare strategie terapeutiche per bloccarlo.

SFUGGIRE AL SISTEMA IMMUNITARIO

Le cellule tumorali sono in grado di sfuggire al sistema immunitario. Il sistema immunitario ha un ruolo fondamentale:

- 1) E' coinvolto nella difesa dell'organismo da agenti esterni patogeni come batteri e virus;
- 2) E' coinvolto nell'omeostasi dei tessuti.

- 1) **Funzione di difesa dell'organismo da agenti patogeni.** La presenza di microorganismi patogeni nell'organismo viene rilevata da due tipi di cellule i **macrofagi ed i linfociti B**. I **macrofagi** che hanno dei recettori specifici sulla loro membrana che riconoscono l'estraneo, lo legano, lo inglobano e poi lo degradano. Alla fine di questo processo i macrofagi espongono sulla loro membrana di superficie parti del patogeno. Le altre cellule in grado di riconoscere i patogeni sono i Linfociti B, anch'essi, come i macrofagi, hanno dei recettori di superficie che riconoscono il patogeno, lo inglobano, lo degradano ed espongono sulla loro superficie parte del patogeno. I macrofagi ed i linfociti dopo aver riconosciuto il patogeno ed averlo processato, attivano i **linfociti T helper** che producono citochine queste stimolano i linfociti B a trasformarsi in plasmacellule ed a produrre anticorpi specifici che saranno in grado di riconoscere il patogeno anche in infezioni future. La produzione di citochine da parte dei linfociti T helper attiva le cellule T citotossiche che



riconoscono ed eliminano le cellule infettate dal patogeno impedendo la propagazione dell'infezione.

- 2) **Funzione nell'omeostasi tessutale del sistema immunitario** in quanto è coinvolto nell'eliminazione dei detriti cellulari e di tutte quelle cellule che l'organismo percepisce come anomale ad esempio quando una cellula ha subito un danno nel suo DNA espone sulla sua membrana delle proteine che segnala un'anomalia, i linfociti Natural Killer sono in grado di riconoscere questi segnali e di eliminare le cellule danneggiate prima che accumulino troppi danni e sia troppo tardi.

Le cellule tumorali sono in grado di sfuggire a questi controlli del sistema immunitario, oggi si conoscono due meccanismi grazie ai quali le cellule sono in grado di evitare i controlli del sistema immunitario:

1) Non espongono sulla loro superficie i fattori che segnalano un danno al DNA, così i Natural killer non le riconoscono e le distruggono.

2) Rilasciano fattori che impediscono alle cellule del sistema immunitario di avvicinarsi alle cellule tumorali per distruggerle. In questo modo le cellule continuano ad accumulare danni al DNA e a procedere nella trasformazione neoplastica. Quali siano i meccanismi molecolari per cui la cellula tumorale riesce a sfuggire al sistema immunitario non è ancora noto e quindi difficile trovare strategie terapeutiche per bloccarlo.

INFIAMMAZIONE

L'infiammazione è un processo fisiologico che il nostro organismo mette in atto per difenderci, ma processi infiammatori prolungati possono portare le cellule ad acquisire dei cambiamenti, delle mutazioni e quindi una trasformazione neoplastica. I danni al nostro organismo possono essere: di tipo chimico, ad esempio sostanze che respiriamo, tocchiamo o mangiamo; di tipo fisico ad esempio le radiazioni; di tipo biologico ad esempio un'aggressione da parte di un organismo patogeno. L'infiammazione ha due obiettivi rimuovere la causa del danno ed avviare il processo di riparazione, il processo dell'infiammazione è guidato dal sistema immunitario le cui cellule accorrono nel sito del danno e svolgono le loro funzioni. Durante il processo infiammatorio le cellule del sistema immunitario producono una serie di sostanze per favorire la rigenerazione dei tessuti. Queste sostanze sono: fattori di crescita, fattori che stimolano l'angiogenesi, enzimi litici che modificano la matrice extracellulare, fattori che stimolano la migrazione epiteliale mesenchimale. Inoltre le cellule del sistema immunitario generano radicali liberi che possono danneggiare il DNA.

Tutte queste sostanze promuovono: la proliferazione cellulare, la neoangiogenesi e la migrazione cellulare, azioni importantissime per la riparazione tessutale, ma se queste azioni si perpetuano nel tempo come avviene nell'infiammazione cronica, tutto ciò diventa pericoloso proprio perché l'infiammazione sostiene tutti quei processi (proliferazione cellulare, neoangiogenesi, migrazione cellulare) che caratterizzano le cellule tumorali. Se a tutto ciò aggiungiamo il danno al DNA dai radicali liberi prodotti nell'infiammazione il



quadro per lo sviluppo tumorale è completo. Quindi l'infiammazione locale cronica è molto pericolosa ai fini dello sviluppo dei tumori.

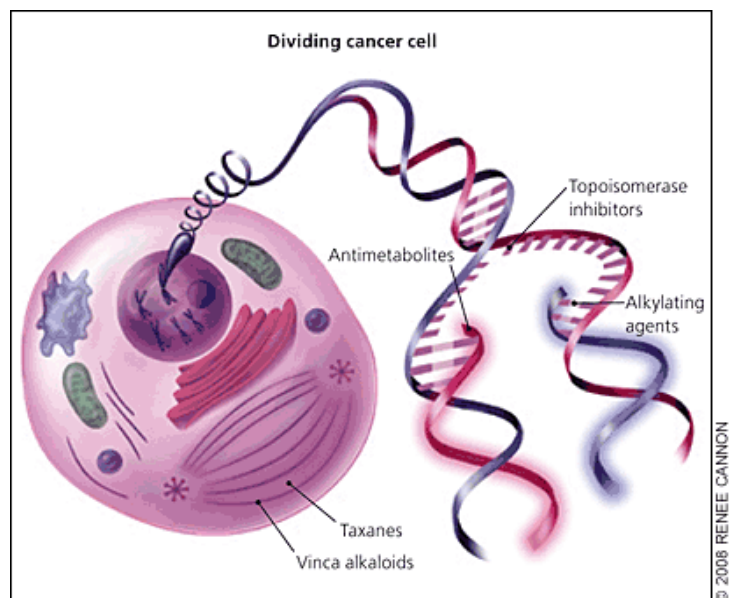
INSTABILITÀ GENOMICA

L'instabilità genomica è una caratteristica che accomuna tutte le cellule tumorali. Il DNA contiene tutte le informazioni che indicano alle cellule quale programma svolgere, ed è importante che nel tempo le informazioni del DNA non si alterino altrimenti la cellula non riuscirebbe più a portare avanti il proprio programma di vita. I danni al DNA possono essere causati da agenti esterni o interni alla cellula, quelli da agenti esterni possono essere: di tipo chimico, fisico (radiazioni), o biologico (alcuni virus); quelli da agenti interni alla cellula possono derivare dal metabolismo cellulare come i radicali liberi o da eventi specifici come la replicazione del DNA, che determina per brevi periodi di tempo la rottura del filamento del DNA. Gli agenti sia endogeni che esogeni producono mutazioni nel DNA e quindi modificano il suo messaggio. Il fenomeno delle mutazioni del DNA è un fenomeno molto raro che avviene una volta ogni 100 milioni di nucleotidi, questo grazie a sistemi di controllo intracellulari. Infatti nella cellula vi sono dei "guardiani molecolari", complessi di proteine, capaci di riconoscere un danno al DNA ed altre capaci di ripararlo. I guardiani molecolari sono i responsabili dell'integrità del genoma.

Le cellule tumorali hanno una forte instabilità genomica, il DNA muta più frequentemente perché i guardiani molecolari non sono più in grado di riconoscere il danno o di ripararlo. Le mutazioni si accumulano e le cellule iniziano a svolgere funzioni diverse da quelle originarie e si formano così cellule diverse all'interno dei tessuti che hanno un vantaggio selettivo, possono proliferare di più, migrare di più o svolgere programmi come l'angiogenesi.

L'accumulo di mutazioni provoca instabilità genomica e favorisce la nascita di nuove cellule variate.

La conoscenza delle caratteristiche delle cellule tumorali e soprattutto dei meccanismi molecolari che determinano queste nuove caratteristiche ha permesso e permetterà sempre di più nel futuro di avere nuovi farmaci e nuove strategie per sconfiggere il cancro. Alla Chemioterapia, alla terapia immunosoppressiva ed alla terapia ormonale, negli ultimi anni si è associata la terapia molecolare con farmaci mirati a determinati meccanismi molecolari intracellulari la Target Therapy. Quest'ultima utilizza farmaci e strategie che



agiscono su molecole e sistemi intracellulari, farmaci molecolari, “targhettizzati” su specifiche molecole, mirati a contrastare l'azione di specifici fattori di crescita, come per esempio farmaci che hanno come bersaglio il recettore **EGFR**, andando così a contrastare il **Fattore di crescita dell'epidermide o Epidermal Growth Factor**, oppure farmaci che contrastano la neoangiogenesi attraverso un'azione negativa sul fattore VEGF. Tutti i farmaci chemioterapici e soprattutto la targhet therapy hanno come bersaglio le nostre cellule e quindi hanno elevate tossicità soprattutto verso i tessuti epiteliali. Nello specifico i farmaci della **Targhet therapy**, che hanno come bersaglio il recettore EGFR, svolgono un ruolo importantissimo nella tossicità cutanea. Vi è infatti una tossicità cutanea che coinvolge quasi il 100% dei pazienti in terapia oncologica.

