

***Tumore* (gonfiore) o *neoplasia* (nuova crescita):**

*popolazione cellulare di nuova formazione che ha preso origine quasi sempre da una sola cellula somatica dell'organismo, colpita da una serie sequenziale di alterazioni genomiche (mutazioni, tipo epigenetico,etc.) trasmissibili alla progenie cellulare

*effetti fenotipici: comparsa di funzioni abnormali, perdita o riduzione di altre funzioni

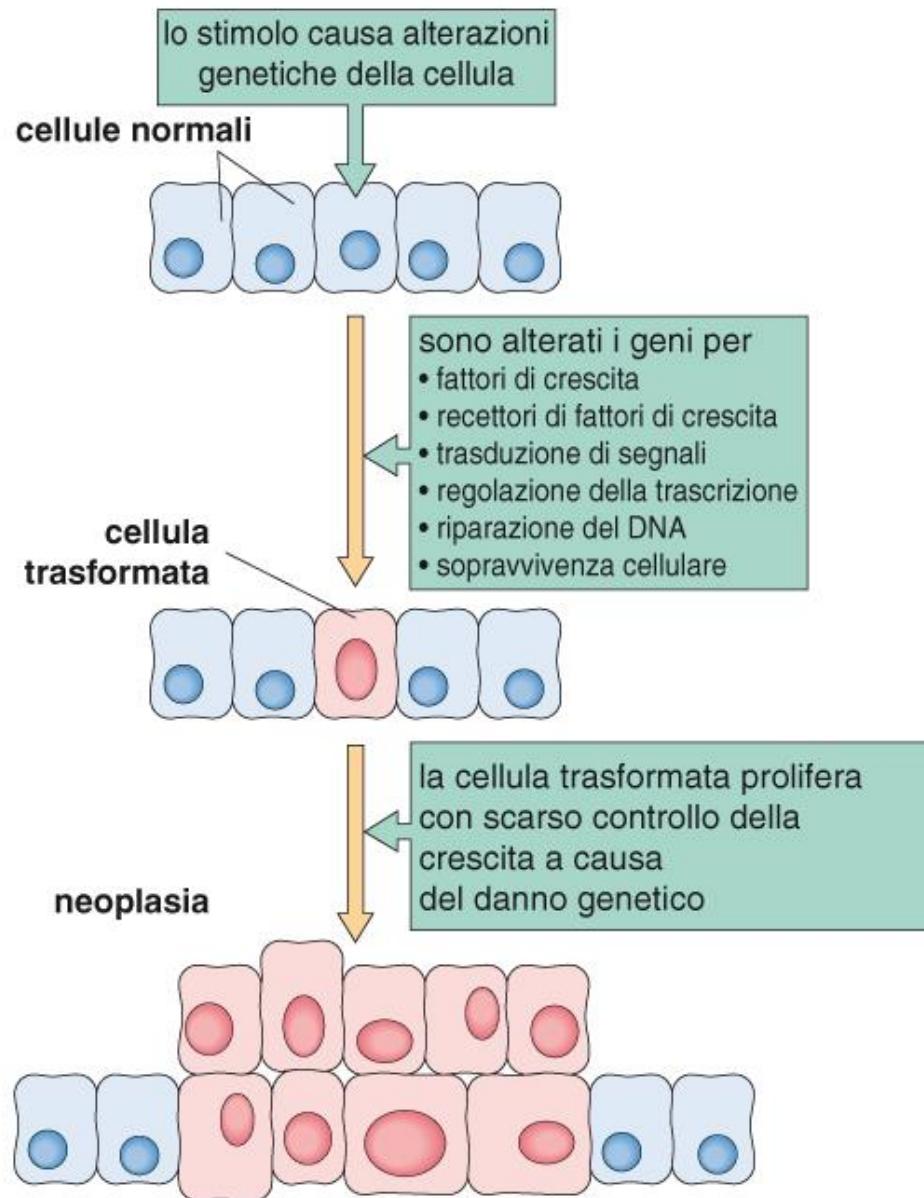
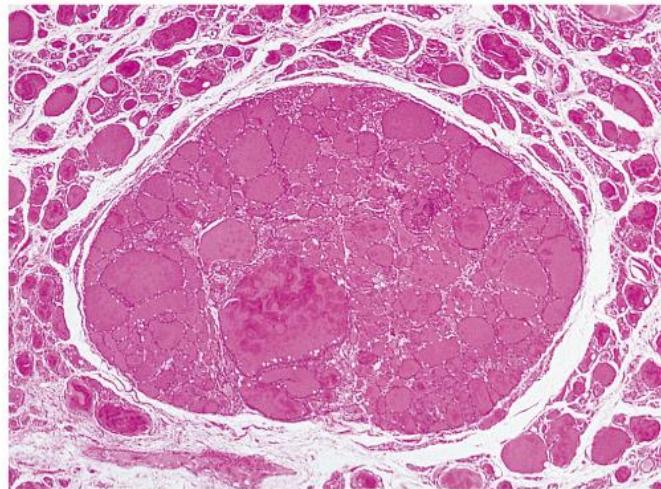


Fig. 6.5 Aspetti istologici delle neoplasie

	Benigne	Maligne
<i>Comportamento</i>	Solo crescita espansiva; si accresce localmente	Crescita espansiva e invasiva; può metastatizzare
<i>Istologia</i>	Assomiglia alle cellule di origine (ben differenziato)	Mostra mancanza di differenziamento cellulare
	Poche mitosi	Molte mitosi, alcune delle quali di forma anormale
	Rapporto nucleo/citoplasmatico normale o lievemente aumentato	Rapporto nucleo/citoplasmatico elevato
	Le cellule hanno aspetto uniforme in tutto il tumore <i>Non recidivano</i>	Le cellule variano per forma e dimensioni (pleomorfismo cellulare) e/o i nuclei variano per forma e dimensioni (pleomorfismo nucleare) <i>Possibilità della recidiva</i>

Neoplasia benigna della ghiandola della tiroide

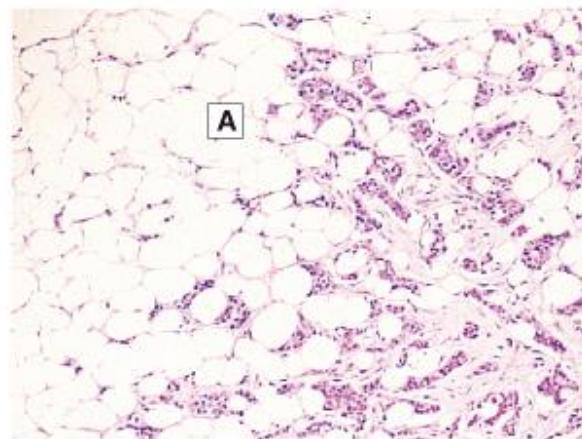


A. Stevens, J. Lowe, I. Scott

Patologia, terza edizione

Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

Margine di un tumore maligno della mammella



A. Stevens, J. Lowe, I. Scott

Patologia, terza edizione

Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

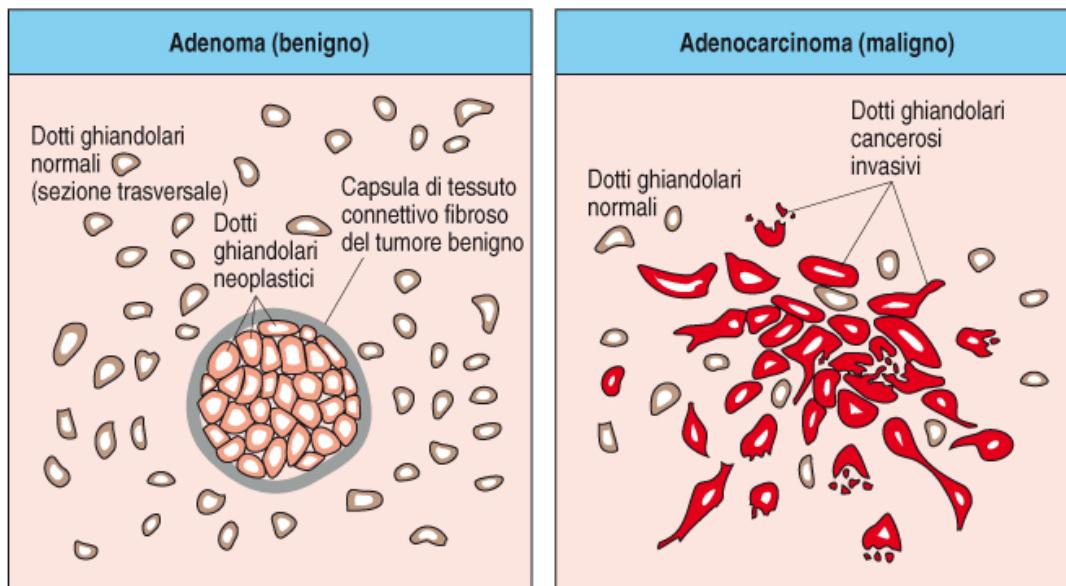


Figura 16.1 Le differenze fra neoplasie benigne e maligne derivate dallo stesso tessuto. Il diagramma illustra dei carcinomi mammari. Adenoma è il nome dato ai tumori benigni del tessuto ghiandolare; i tumori maligni dei tessuti ghiandolari sono definiti adenocarcinomi.



Criteri di classificazione dei tumori

Prognostico: benigno o maligno

Istogenetico: tessuto di origine

Eccezioni: tumori definiti sulla base dell'organo e non del tessuto (es. epatoma, timoma); tumori definiti sulla base dello studioso che lo ha identificato per primo (es. linfoma di Hodgkin, sarcoma di Ewing)

Classificazione dei tumori sulla base del tessuto di origine

- ❖ Epiteliali
- ❖ Del tessuto connettivo e muscolo
- ❖ Dei tessuti emopoietici
- ❖ Del sistema nervoso
- ❖ Dei melanociti
- ❖ Di origine placentare ed embrionale

Eziologia e Patogenesi dei tumori:

Cause esogene o ambientali

- agenti chimici (composti chimici)
- agenti fisici (es. radiazioni)
- agenti biologici (virus oncogeni ed un solo batterio -*Helicobacter pylori*)

Cause endogene

- mutazioni trasmesse dai genitori alla prole
- mutazioni per errori nella duplicazione del DNA
- squilibri ormonali
- agenti mutageni che non vengono neutralizzati (ROS)

* tutti gli agenti cancerogeni agiscono inducendo alterazioni a carico del DNA

Cancerogenesi:

Iniziazione:

trasformazione della cellula somatica normale in cellula neoplastica latente priva dell'autonomia moltiplicativa

Promozione:

Formazione di un clone di cellule portatrici delle stesse alterazioni genomiche della cellula iniziata, che si rende clinicamente manifesto quando raggiunge una determinata massa

Progressione:

Ulteriore accumulo di mutazioni nel genoma della popolazione neoplastica (ad es. quelle responsabili del fenotipo invasivo e metastatico).

Concetto del tumore come entità dinamica.

Gradazione (grading): gravità delle caratteristiche istologiche e citologiche

Parametri: grado di differenziazione, frequenza di mitosi, pleomorfismo cellulare e nucleare, etc.

Stadiazione (staging): stadio di sviluppo in cui il tumore si trova al momento della diagnosi (eventualmente a quello dell'intervento chirurgico)

Parametri: **T** (estensione del tumore), **N** (invasione dei linfonodi), **M** (presenza di metastasi)

Gradazione (grading):

G1: cellule molto differenziate

G2: differenziazione di medio grado

G3: differenziazione di basso grado

G4: cellule indifferenziate

G5: cellule il cui grado di differenziazione non è definibile

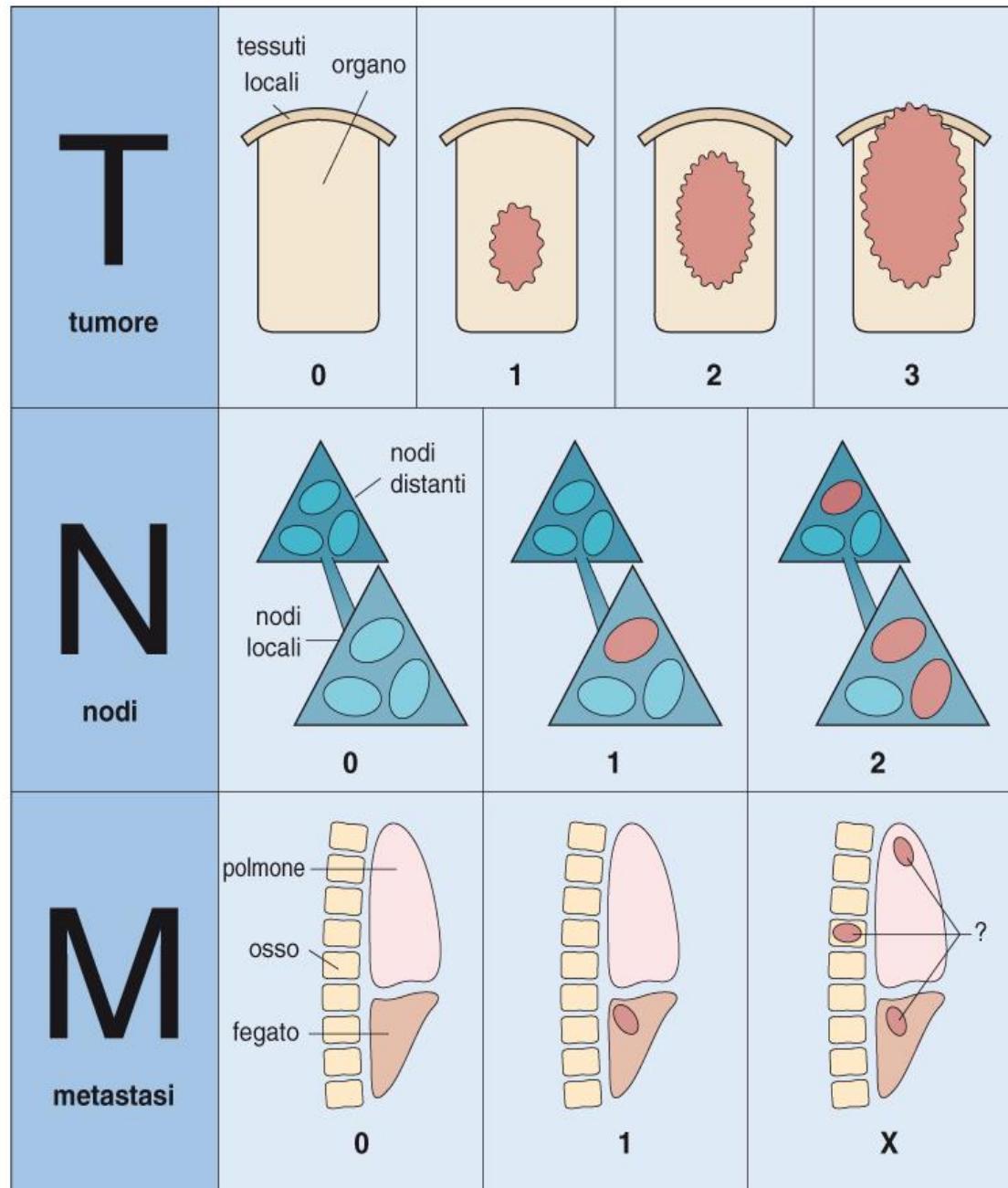
Stadiazione (staging): stadio TNM

T0= lesione in situ, T1, T2, T3, T4= tumori di dimensioni crescenti

N0= assenza di coinvolgimento linfonodale, N1, N2, N3= interessamento di un numero crescente di linfonodi

M0= assenza di metastasi a distanza, M1, M2= presenza di metastasi a distanza di numero crescente

Stadiazione e (staging)



Caratteristiche dei tumori maligni

*Differenziazione e anaplasia

*Origine clonale /eterogeneità genetica

*Tasso di crescita

*Immortalità (cellule staminali tumorali, CSC e cellule che iniziano il tumore, T-IC)

*Invasione locale

*Mestastatizzazione

METAPLASIA

Un tipo cellulare differenziato viene sostituito da un tipo cellulare differente (può regredire rimuovendo la causa irritante)

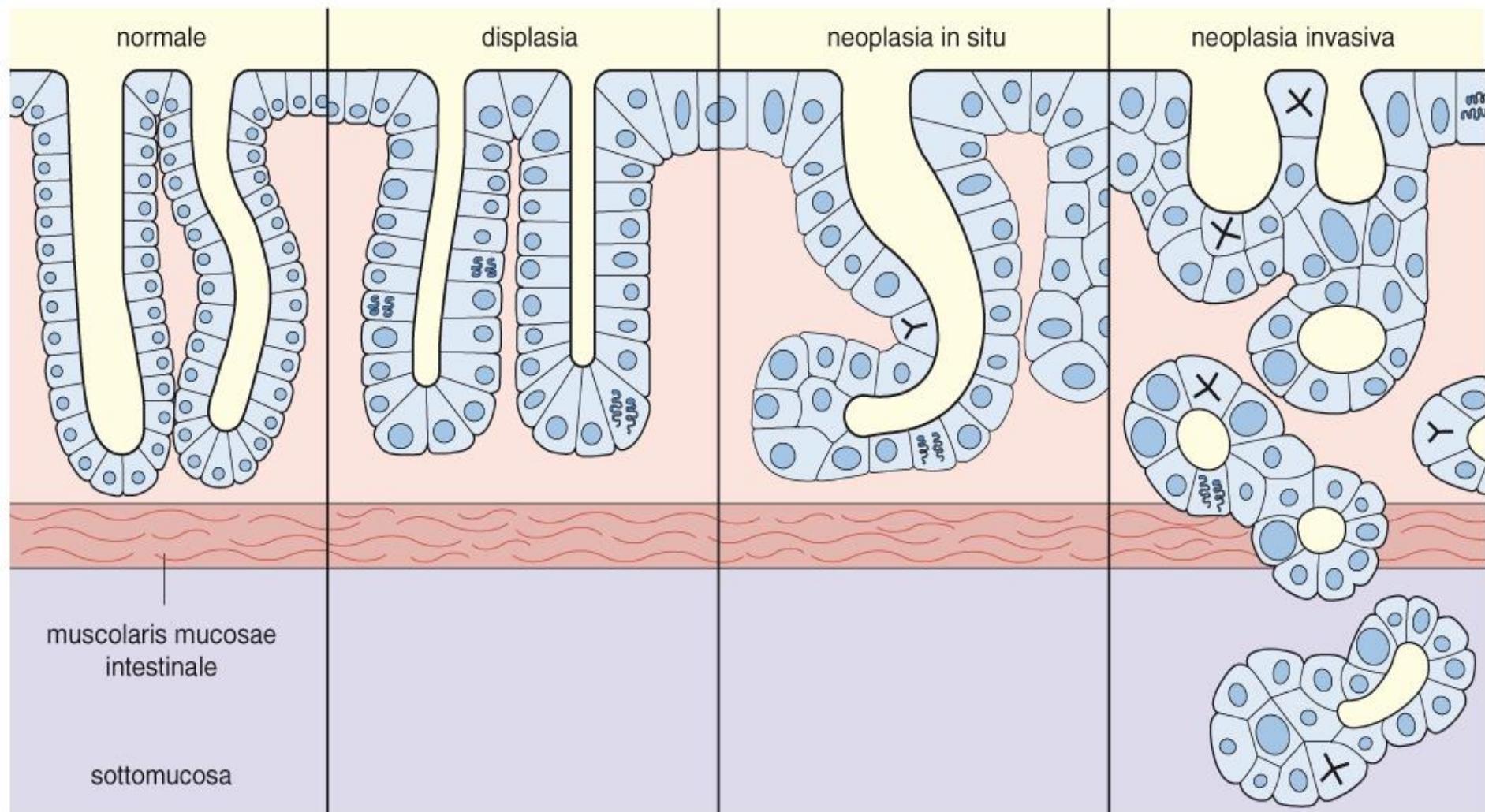
DISPLASIA

Perdita di uniformità delle singole cellule e dell' orientamento architettonico cellulare (tipica di lesioni pre-cancerose e cancerose).

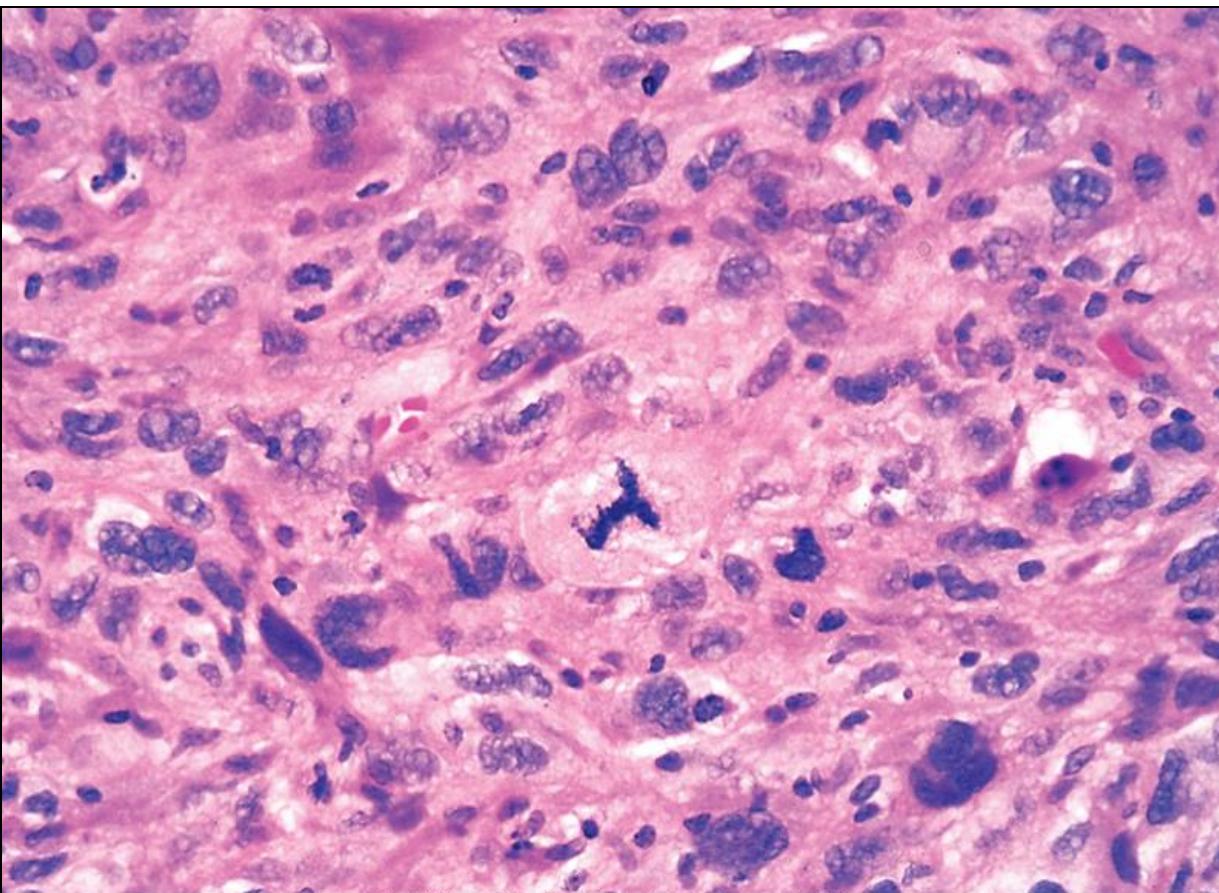
ANAPLASIA

Mancanza di differenziazione (tipica dei tessuti tumorali)

Progressione della displasia a neoplasia



ANAPLASIA



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Cellule e nuclei di diversa forma e dimensioni. La cellula centrale ha un fuso mitotico anomalo

Caratteristiche dei tumori maligni

*Differenziazione e anaplasia

*Origine clonale /eterogeneità genetica

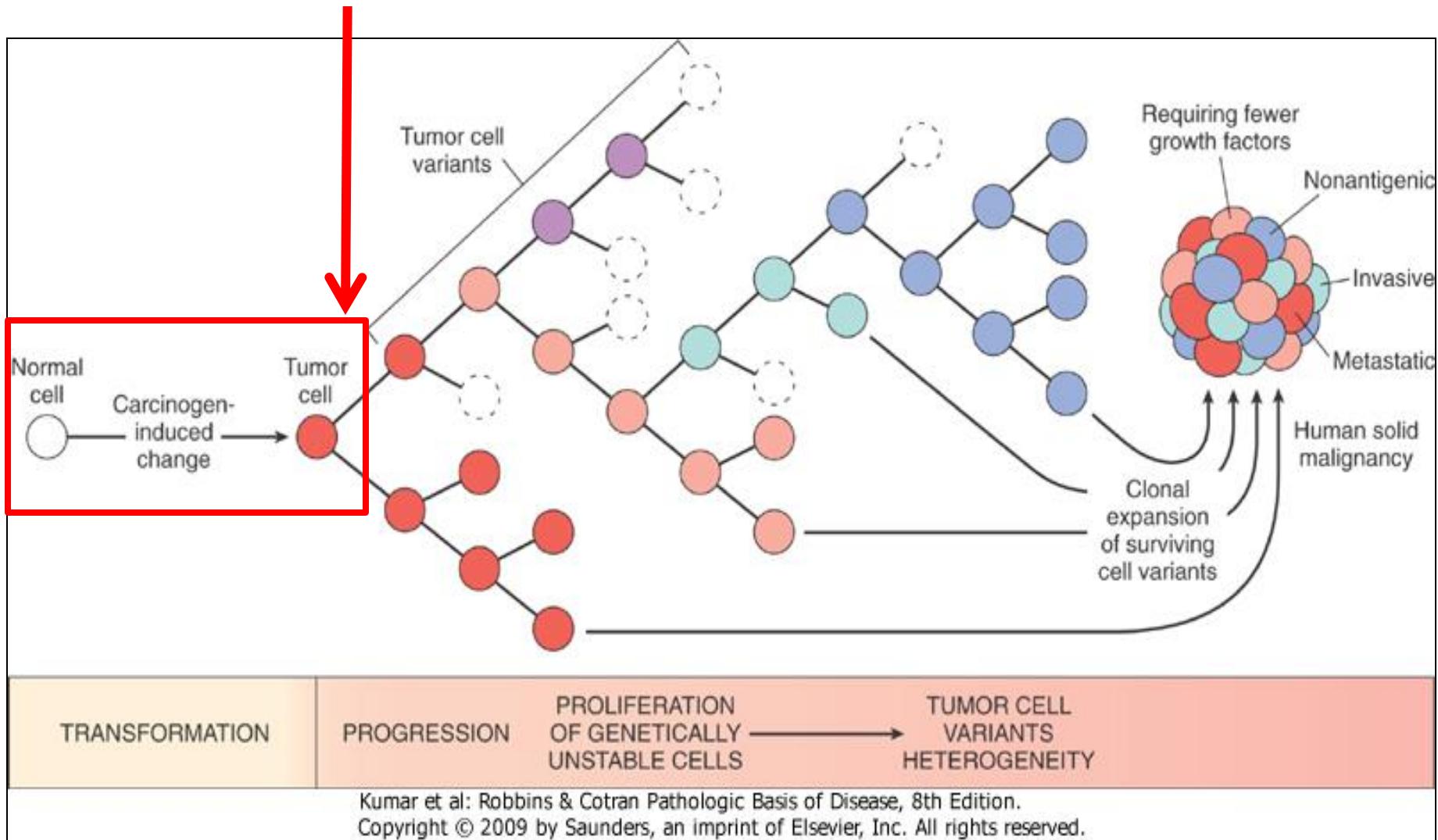
*Tasso di crescita

*Immortalità (cellule staminali tumorali, CSC e cellule che iniziano il tumore, T-IC)

*Invasione locale

*Mestastatizzazione

I tumori hanno origine monoclonale!



Caratteristiche dei tumori maligni

*Differenziazione e anaplasia

*Origine clonale /eterogeneità genetica

*Tasso di crescita

*Immortalità (cellule staminali tumorali, CSC e cellule che iniziano il tumore, T-IC)

*Invasione locale

*Mestastatizzazione

La proliferazione delle cellule neoplastiche:

****autonomia proliferativa***

-grazie alla produzione autocrina di fattori di crescita sono indipendenti dai segnali di crescita inibitori e regolatori che possono provenire dall'ambiente circostante

-la proliferazione incontrollata è inoltre sostenuta da meccanismi di **escaping apoptotico** che hanno un ruolo molto importante sia per l'iniziazione che per la progressione tumorale

Caratteristiche dei tumori maligni

*Differenziazione e anaplasia

*Origine clonale /eterogeneità genetica

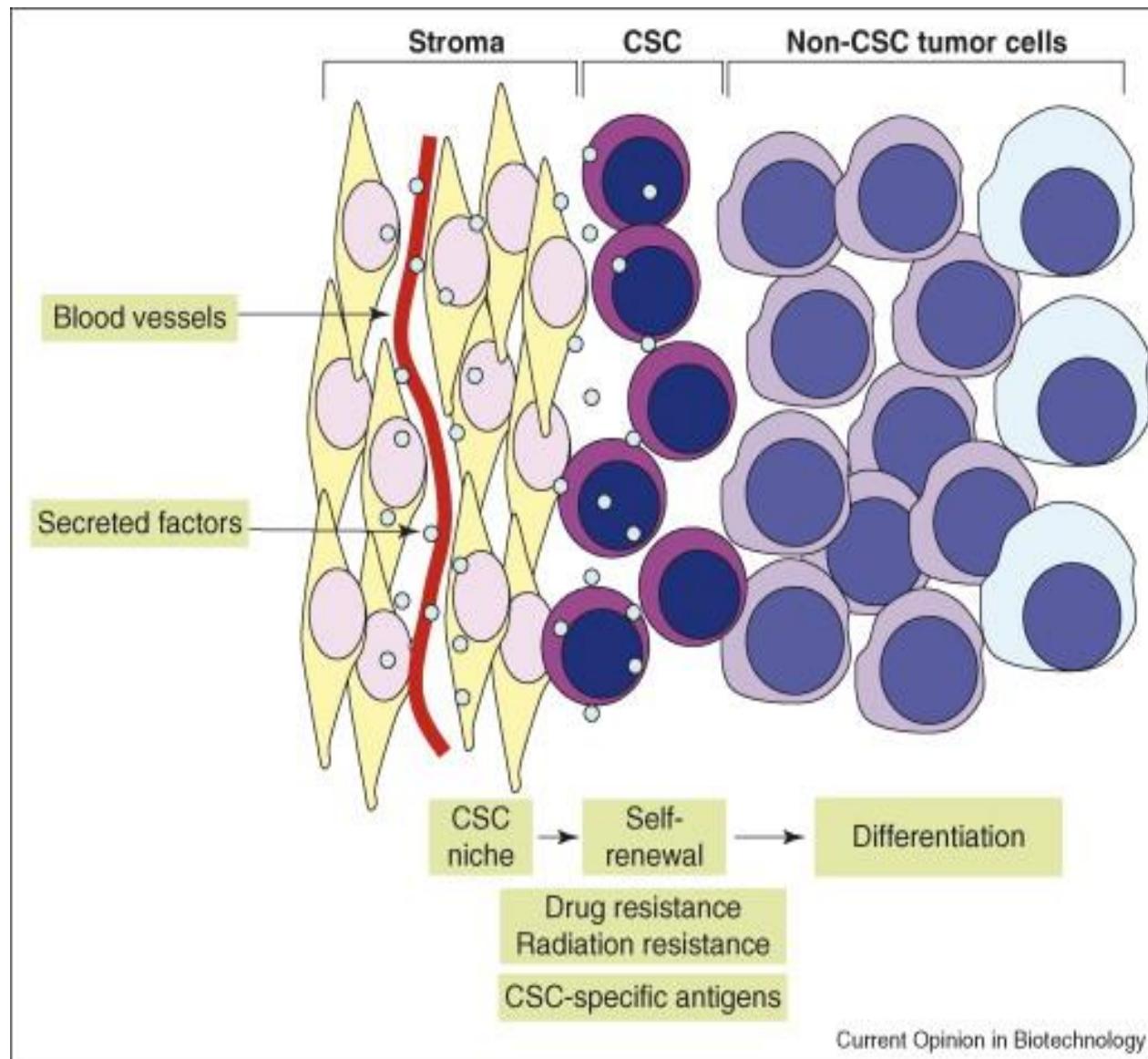
*Tasso di crescita

*Immortalità (cellule staminali tumorali, CSC e cellule che iniziano il tumore, T-IC)

*Invasione locale

*Mestastatizzazione

Cellule staminali tumorali: self-renewal e differenziazione

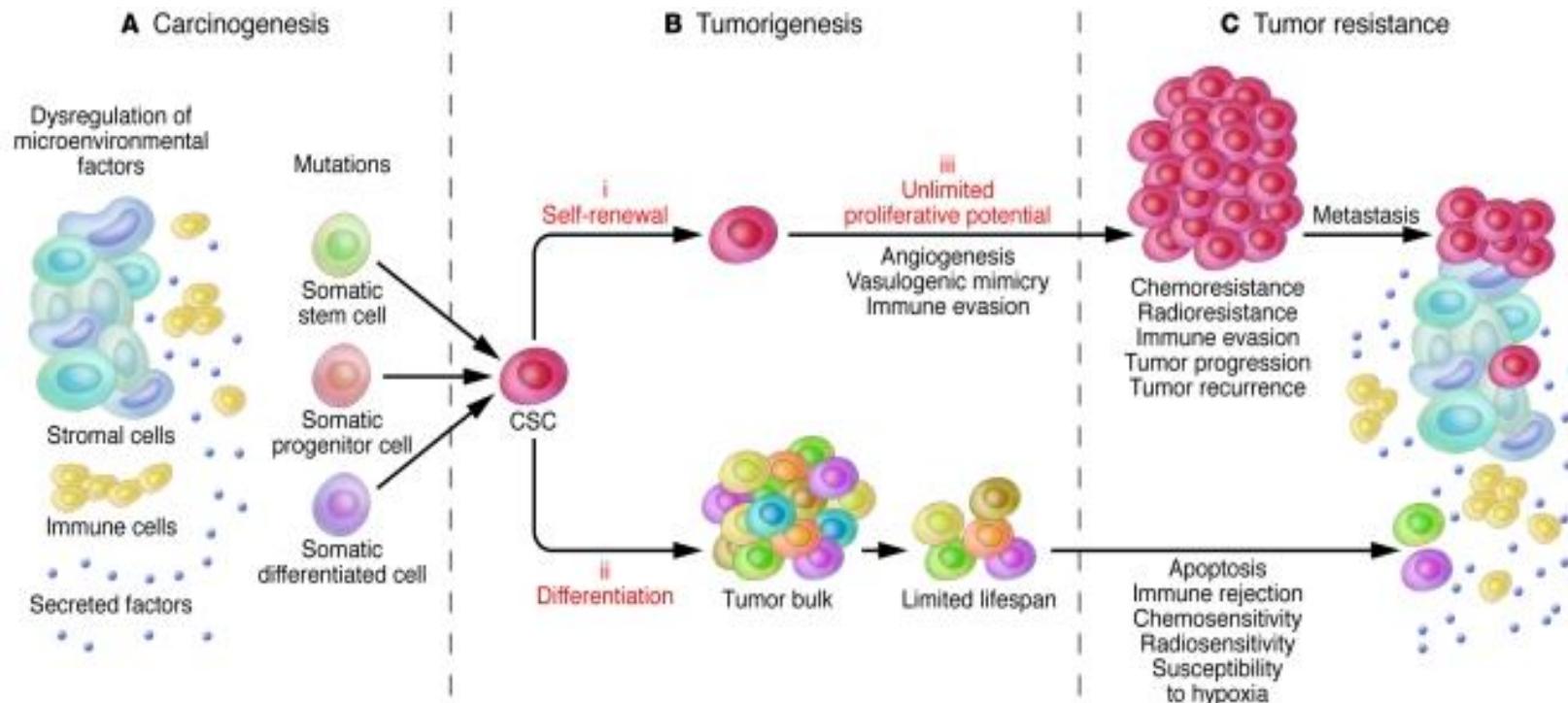


Ailles LE, Weissman IL. Cancer stem cells in solid tumors.
Curr Opin Biotechnol. (2007)18:460-6.

Cancer Stem Cells origin

- Adult or Embryonic Stem Cells that turn malignant?
- Malignant Cells that display “stem-like” property?

Cancer Stem Cells origin

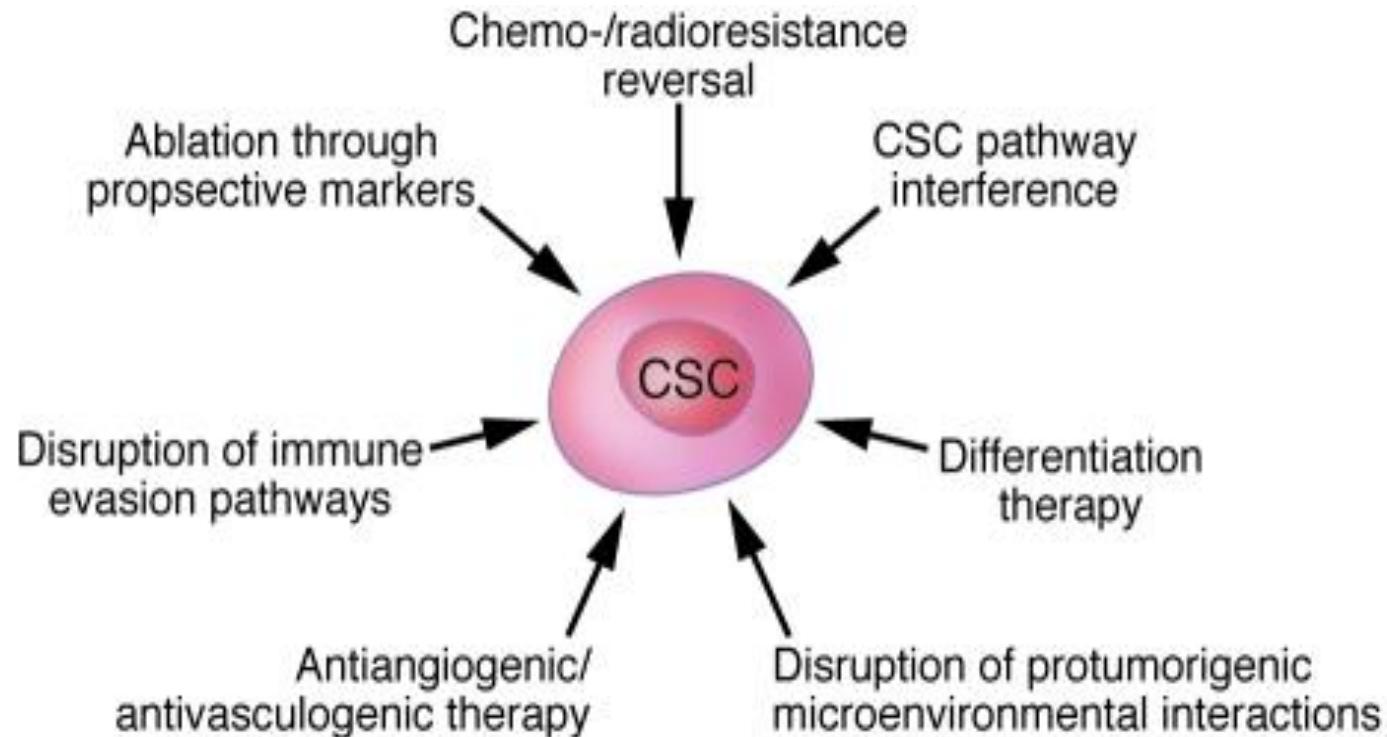


Frank NY, Schatton T, Frank MH
The therapeutic promise of the cancer stem cell concept.
J Clin Invest. (2010)120:41-50

Cancer Stem Cell Niche?

- ❖ Does cancer stem cell niche exist?
- ❖ What are the signaling cross-talks between CSC and their niches?
- ❖ Diversity of niches for different type of cancer and their metastases in different niches?
- ❖ Can we model CSC niche in vitro?
- ❖ Diverse CSCs and their niches in the same patient initiate different metastasis, and responsible for different sensitivity to treatments?

Cellule staminali tumorali: bersagli per terapie più efficaci



Frank NY, Schatton T, Frank MH

The therapeutic promise of the cancer stem cell concept.

J Clin Invest. (2010)120:41-50

Cellule staminali tumorali o cellule che iniziano il tumore?

cellule staminali normali:

- tutte **geneticamente identiche**
- fine **controllo** di self-renewal e differenziazione

cellule staminali tumorali:

- **eterogenità genetica**
- **disregolazione** di self-renewal e differenziazione

è corretto l'uso del termine “Cellule staminali tumorali”?

Caratteristiche dei tumori maligni

*Differenziazione e anaplasia

*Origine clonale /eterogeneità genetica

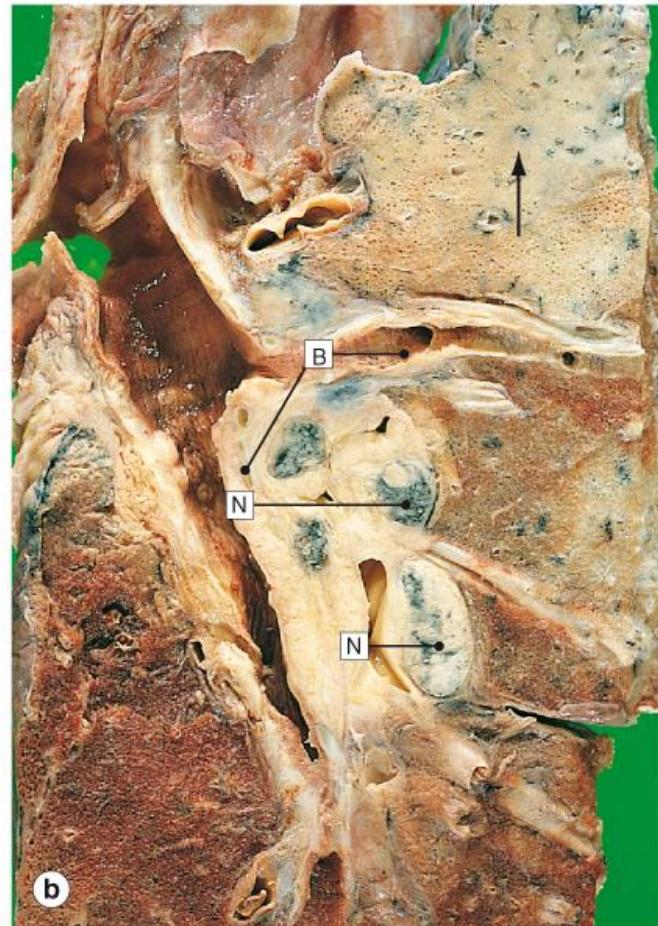
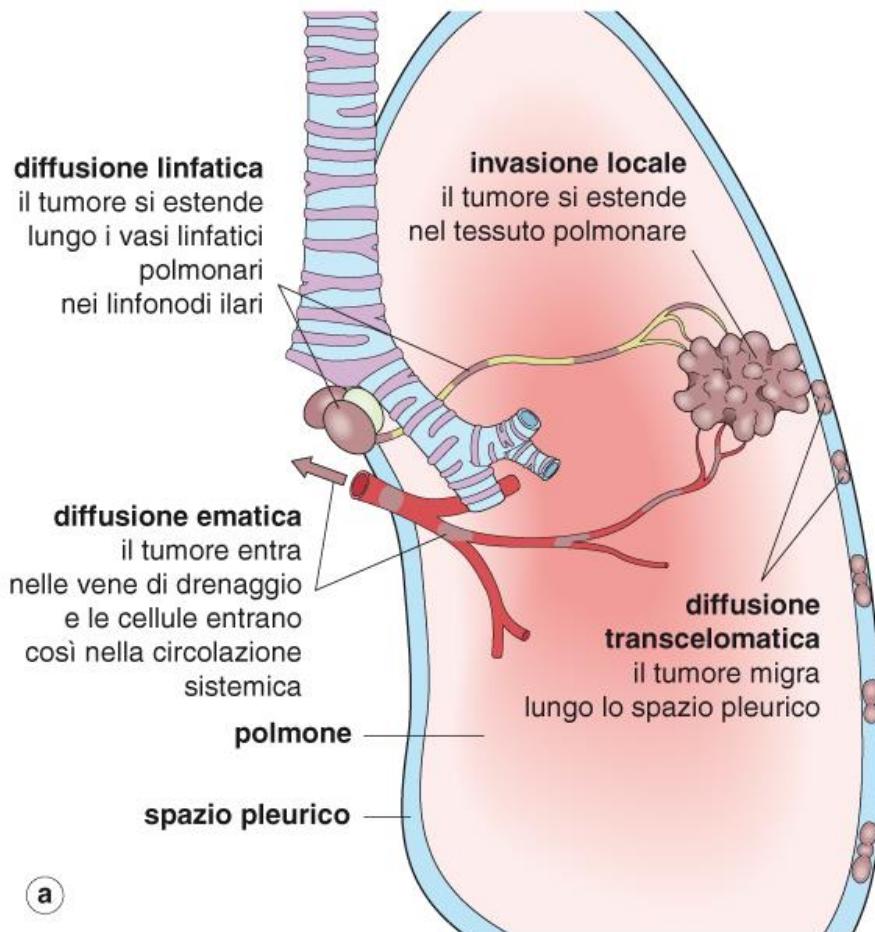
*Tasso di crescita

*Immortalità (cellule staminali tumorali, CSC e cellule che iniziano il tumore, T-IC)

*Invasione locale

*Mestastatizzazione

Principali vie di diffusione del tumore



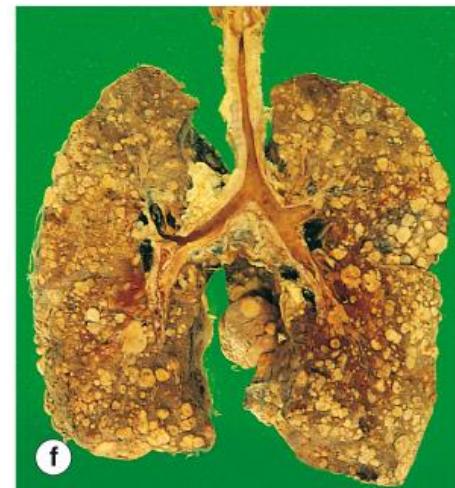
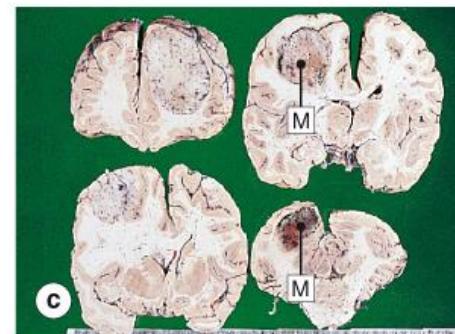
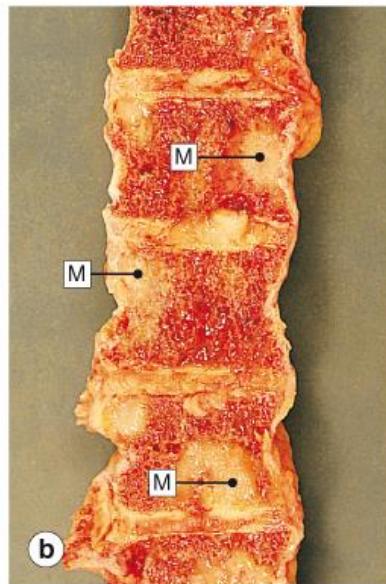
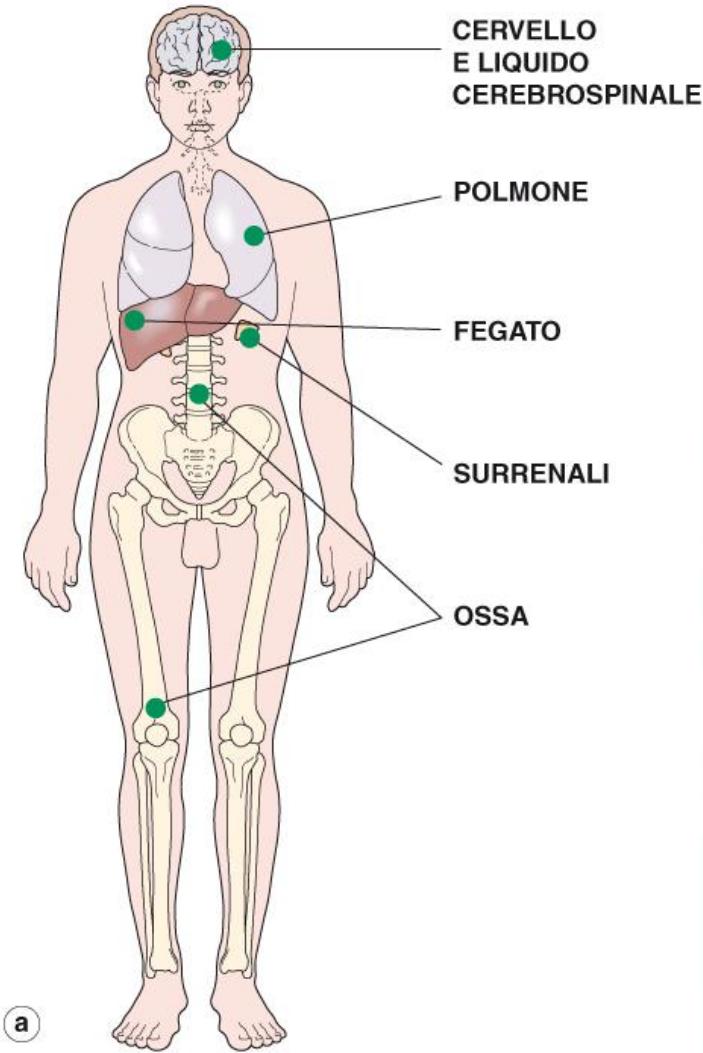
CAUSE PRINCIPALI DI MORTE PER CANCRO:

- Invasività a livello locale
- Mestastasi a distanza
- Cachessia
- Sindromi paraneoplastiche (raramente)

SINDROMI PARANEOPLASTICHE (nel 10% dei pazienti con tumori maligni):

- Endocrinopatie
- Sindromi del sistema nervoso e muscolare
- Malattie dermatologiche
- Alterazioni ossee, articolari, e dei tessuti molli
- Alterazioni vascolari ed ematologiche
- Altri

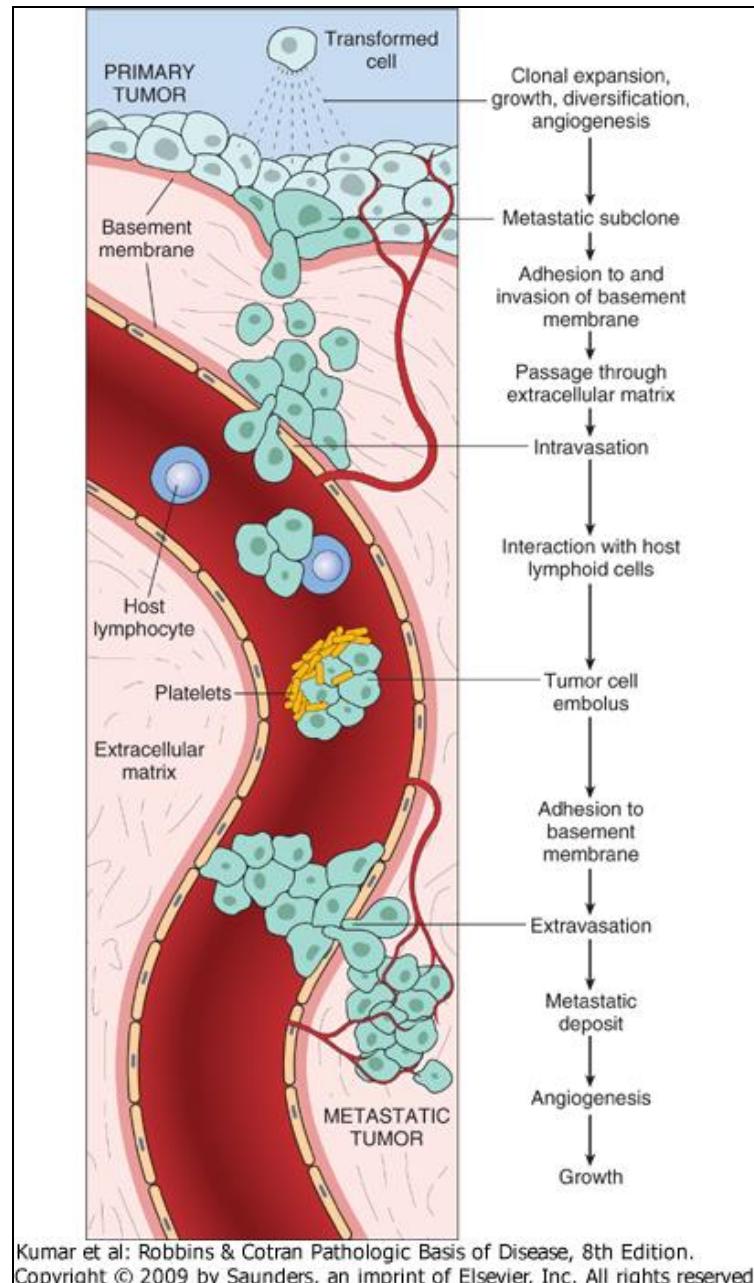
ESEMPI DI METASTASI



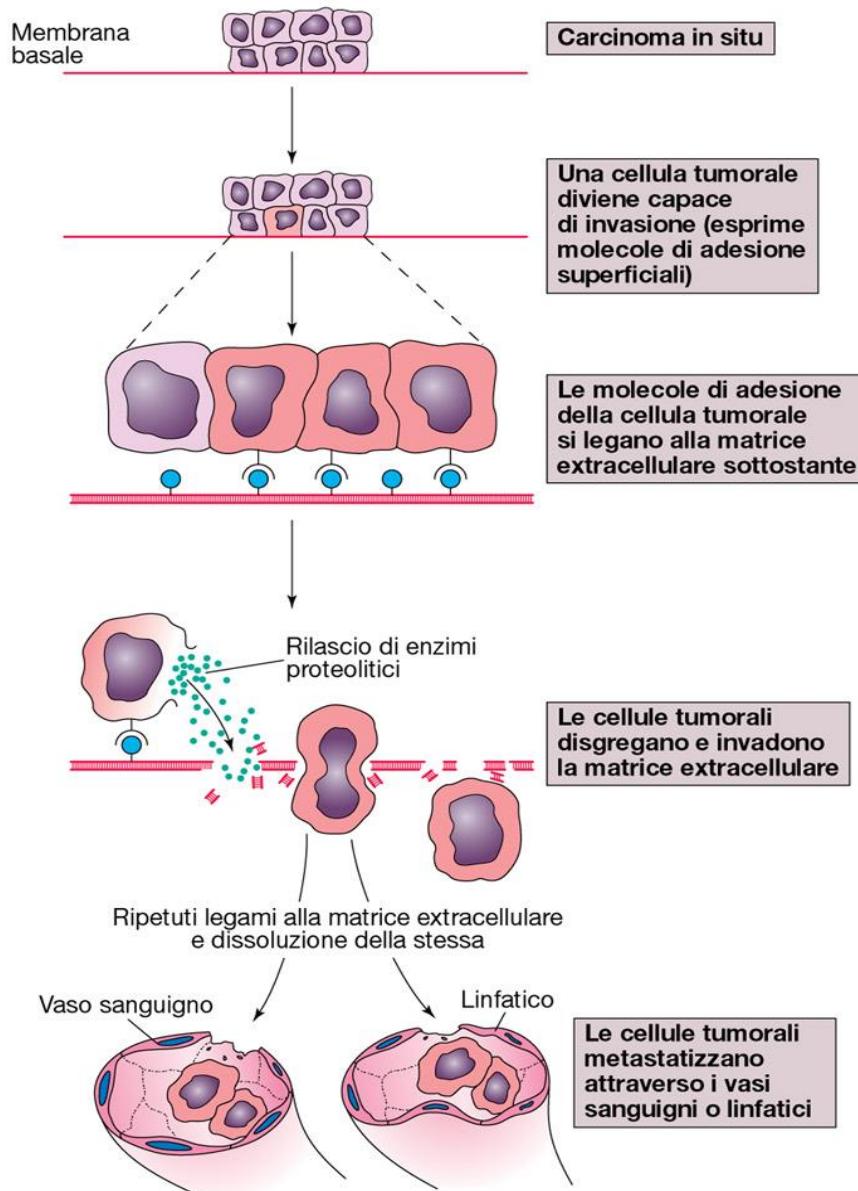
ASPETTI CLINICI DELLE METASTASI

- Determinano compressione meccanica → occlusione/rottura vasi/ischemia/ablazione endocrina/effetti neurologici
- Infarto d'organo → insufficienza d'organo
- Reattività tessuto osseo di tipo osteolitico-osteoblastico e fratture
- Istologia e citologia riflettono il tumore primario ma con maggiore indice mitotico e minor grado differenziativo (anaplasia frequente)
- Micrometastasi locali – metastasi linfonodali latenti
- Metastasi silenti – latenza dovuta a blocco dell'angiogenesi
- Versamenti pleurici/peritoneali
- Squilibri metabolici (metastasi epatiche)
- Squilibri endocrini → sindrome paraneoplastica sistemica/ insufficienza respiratoria/ aritmie cardiache

TAPPE SEQUENZIALI DELLA CASCATA METASTATICA



INVASIVITA' E INGRESSO NEI VASI SANGUIGNI E LINFATICI



INVASIVITA' LOCALE

- I fase: infiltrazione locale
- II fase: distruzione e sostituzione del tessuto infiltrato
- III fase: organizzazione tissutale della massa infiltrante - fase vascolare

FENOTIPO INVASIVO

- Modificazione caratteristiche adesive
- Acquisizione motilità-chemiotassi
- Produzione enzimi litici
- Produzione di un proprio stroma e di vasi neoformati

Modificazione adesività cellulare

Modifica di recettori transmembrana:

Integrine aumentano

- Mediano l'adesione cellula-matrice extracellulare e l'adesione eterotipica cellula-cellula (*fibronectina-laminina*)
- Controllano la segnalazione intracellulare con attivazione dell'espressione genica
- Adesione di integrine con ligando specifico attiva la produzione di enzimi litici

Caderine e Catenine diminuiscono o scompaiono

- Mediano l'adesione omotipica cellula-cellula
- Controllano l'organizzazione tissutale

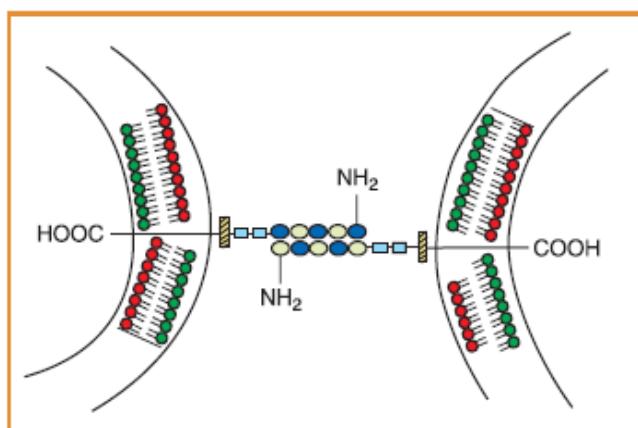
Superfamiglia immunoglobuline neoespressione

- ICAM1 (adesione intercellulare)

■ Tabella 26.1 - Esempi di specificità di legame delle integrine.

Integrine	Ligandi
$\alpha_2\beta_3$	Laminina, collageno
$\alpha_3\beta_1$	Laminina, collageno, fibronectina
$\alpha_4\beta_1$	V-CAM, fibronectina
$\alpha_5\beta_1$	Fibronectina
$\alpha_6\beta_3$	Numerose proteine dell'ECM, metalloproteasi-2
$\alpha_1\beta_2$	ICAM

Integrine



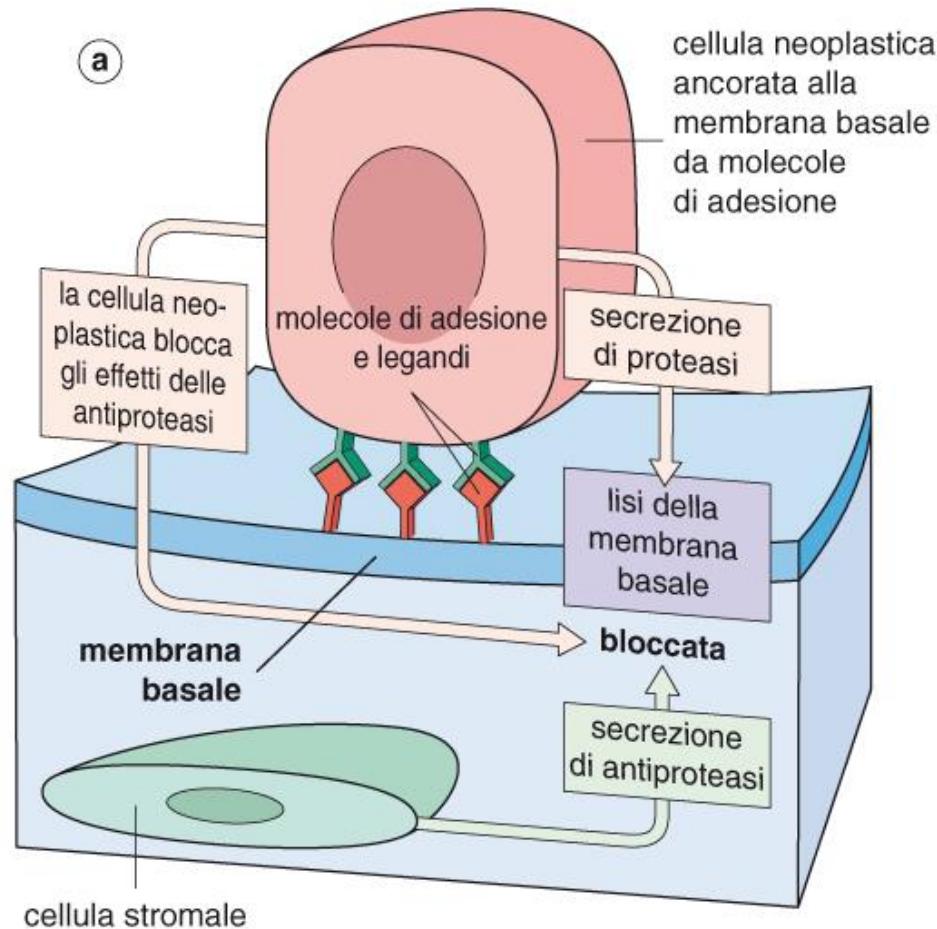
Molecole di adesione (famiglia CAM)

Modificazione nell'espressione delle molecole di adesione nelle cellule tumorali portano a:

- Alterazioni della adesività omotipica
- Alterazioni della adesività con molecole dell'ECM
- Alterazioni nella trasduzione dei segnali

AZIONE DELLE PROTEASI

La lisi della membrana basale avviene per secrezione di proteasi e per inibizione degli inibitori della proteasi



Enzimi proteolitici

Modificazione nel microambiente tumorale dell'equilibrio tra attivatori ed inibitori dell'attività proteolitica

Collagenasi specifiche extracellulari:

Metallo-proteasi – MMP (matrix metalloproteases)

Attivatore plasminogeno - PA

Catepsine

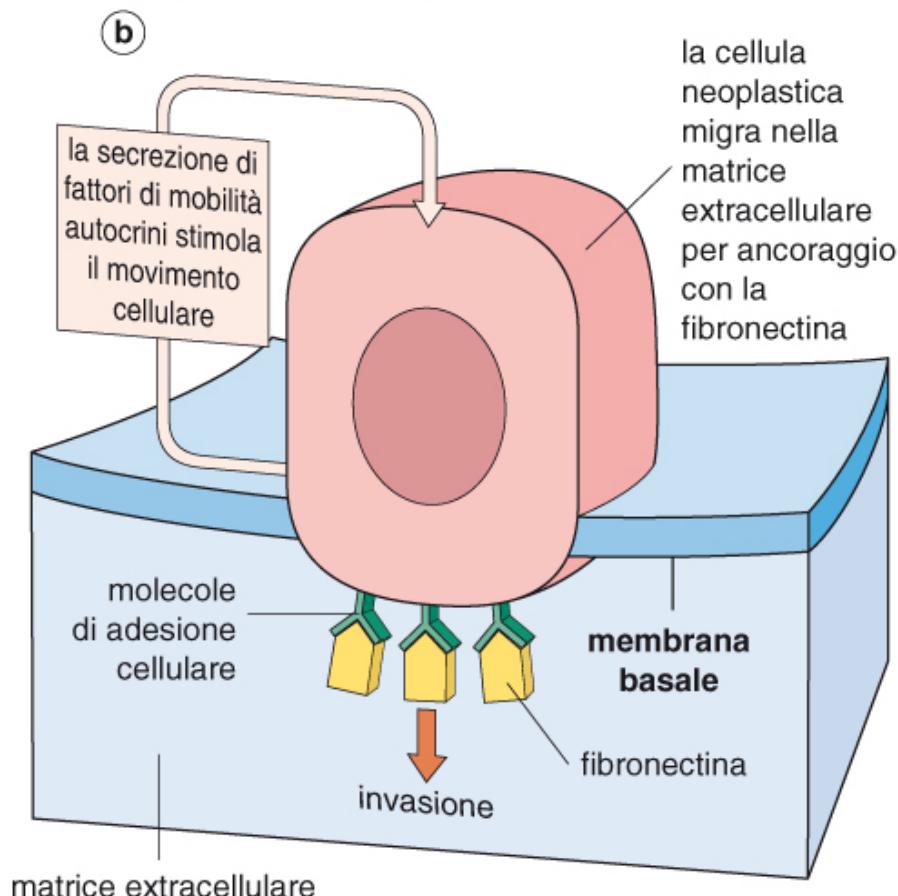
- MMP prodotte in forma inattiva. Attivate da altri enzimi e da PA
- Inattivate da inibitori specifici plasmatici e tissutali
- Interazioni integrina-ligando attivano la trascrizione di geni per MMP

Inibitori delle collagenasi:

TIMP (tissue inhibitors of metalloproteases)

MIGRAZIONE

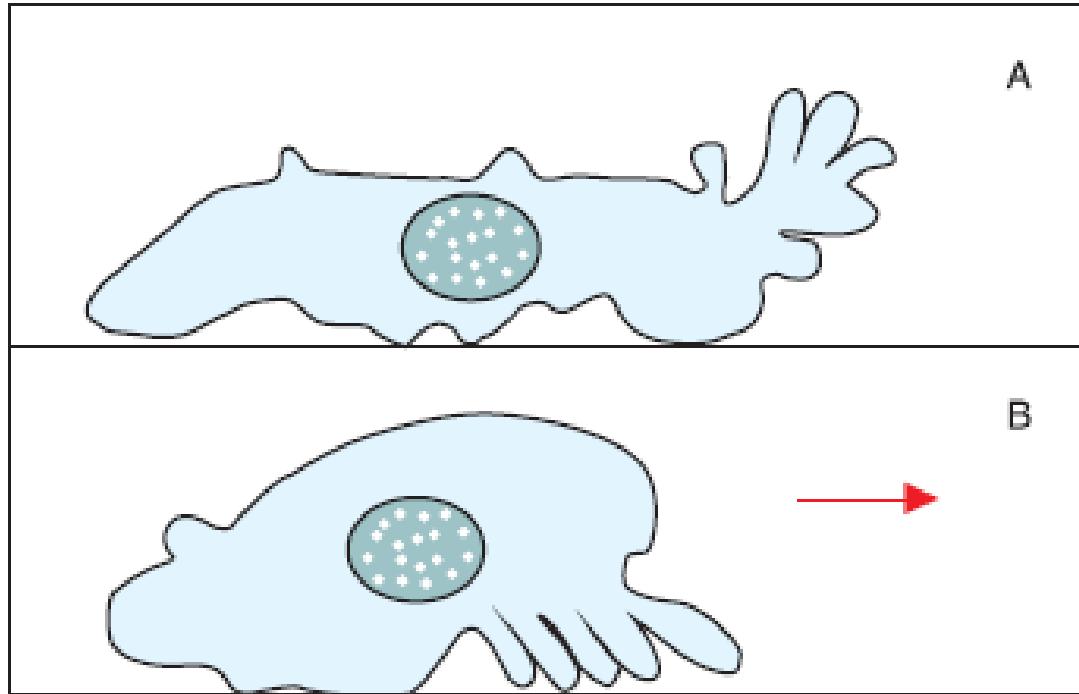
La migrazione delle cellule è stimolata da fattori di mobilità autocrini e ancoraggio della cellula a molecole della matrice extracellulare



Motilità-Chemiotassi

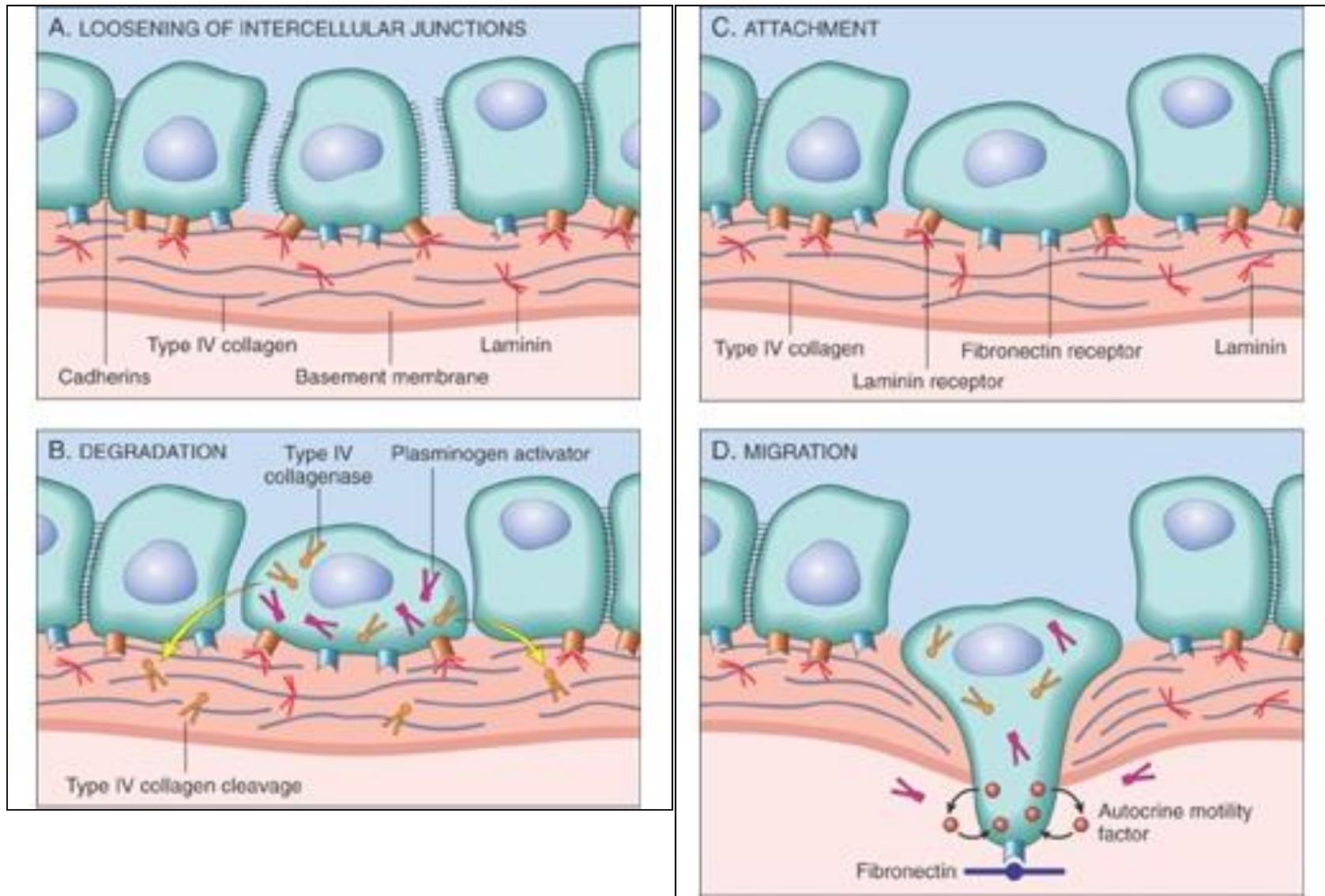
- Produzione di fattori di motilità autocrini
- Prodotti di degradazione della matrice (glicoproteine fibronectina e laminina) assumono ruolo di fattori chemiotattici
- Adesione alla matrice extracellulare e/o alle cellule endoteliali mediata da integrine/lectine/glicoproteine di superficie cellulare
- Crescita indipendente dall'ancoraggio
- Perdita dell'anoikis (apoptosi indotta da perdita di adesione)
- Modifiche citoscheletro → formazione di **pseudopodi** → movimento ameboide
- Movimento direzionale mediato da placca focale di adesione
- **Placca focale di adesione** →
proteina di matrice extracellulare-integrina-actinina-actina(citoscheletro)-mediatori intracitoplasmatici

MIGRAZIONE DELLE CELLULE NEOPLASTICHE

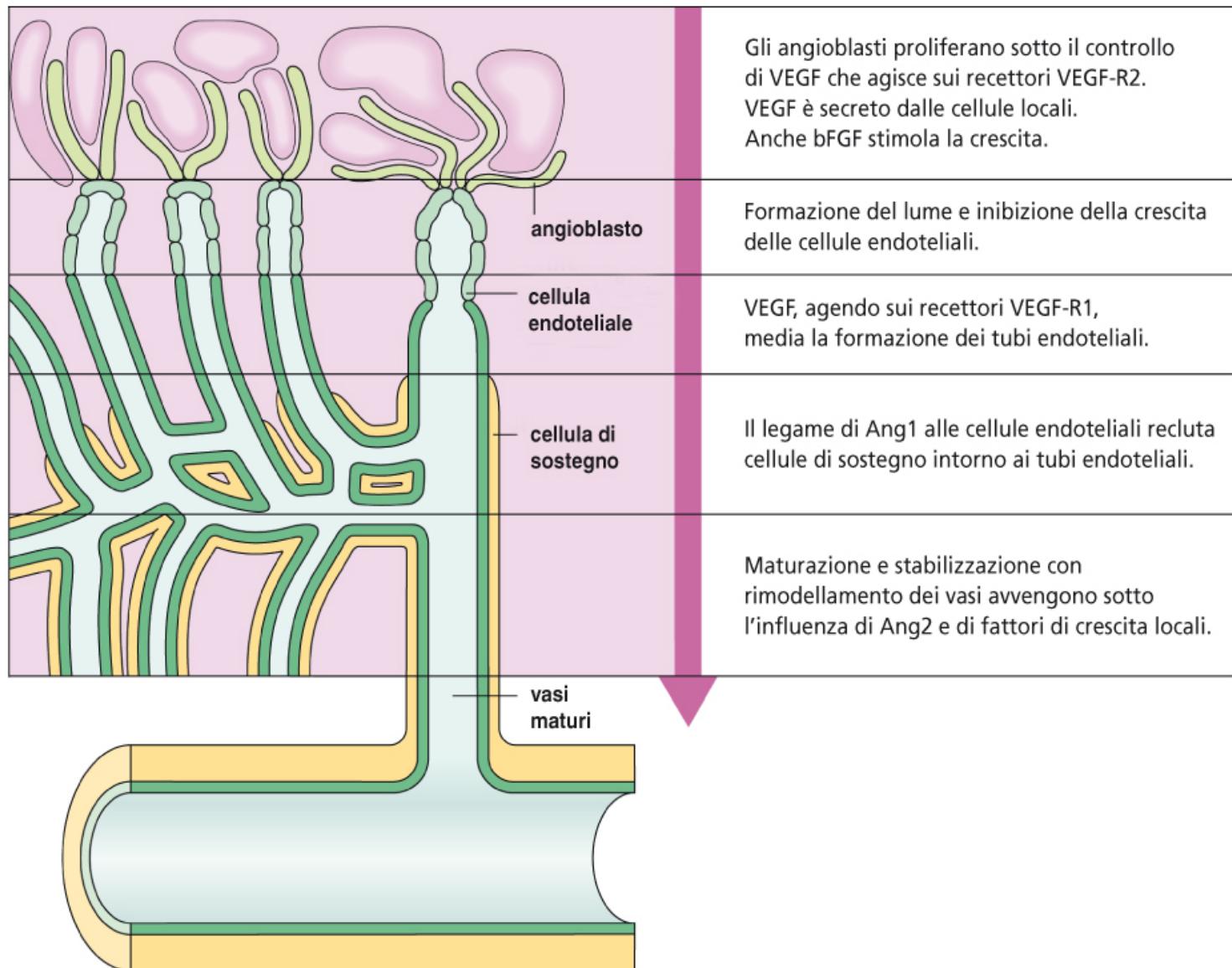


■ Figura 26.6 - Locomozione delle cellule neoplastiche.

RIASSUNTO DELLE TAPPE DI INVASIVITA' LOCALE



ANGIOGENESI



METASTASI

Distacco di cellule neoplastiche dalla massa primitiva ed organizzazione di una nuova massa tumorale in sedi più o meno distanti

DISSEMINAZIONE EMATICA

- invasione capillare di singole cellule
- infiltrazione diretta della massa tumorale
- caduta di cellule in lacune vascolari senza endotelio

DISSEMINAZIONE LINFATICA

- capillare linfatico afferente → assenza membrana basale
- linfonodo → istiocitosi dei seni linfatici

DISSEMINAZIONE TRANSCELOMATICA

- liquido pleurico
- liquido peritoneale → versamento/ascite/sferoidi metastatici

DISSEMINAZIONE PER CONTIGUITÀ

METASTASI PER VIA EMATICA

- Invasione locale
- Infiltrazione vascolare attraverso l'endotelio
- Disseminazione vascolare
- Arresto nel microcircolo
- Superamento dell'endotelio con fuoriuscita dal vaso
- Sopravvivenza e proliferazione nel nuovo tessuto
- Organizzazione tissutale con nuovo stroma
- Neoangiogenesi

SELETTIVITÀ'

*ORGANO-SPECIFICA
METASTASI*

DELLA

- Disseminazione via sistema portale → fegato
- Disseminazione via vena cava → polmone
-
-
- Osso
- Cervello

Ipotesi

di

seleattività

1. base anatomica di emodinamica: organo drenante
2. richiesta specifici fattori trofici/chemiotattici
3. presenza di specifici recettori per molecole adesive

ESEMPI DI METASTASI PREFRENZIALI ORGANO-SPECIFICHE

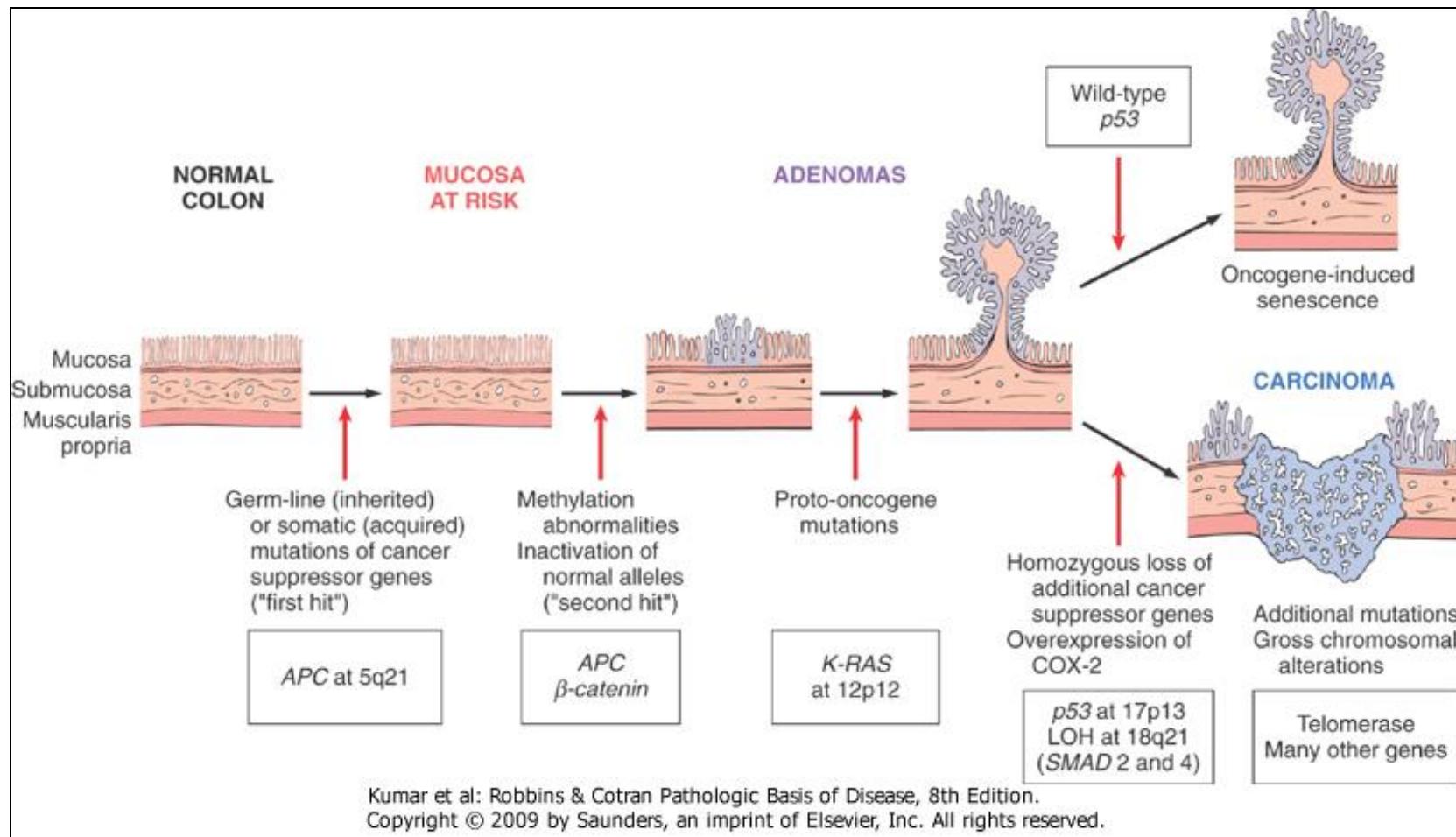
■ **Tabella 26.2 - Tumori che specificatamente metastizzano in determinati organi.**

Tumore primario	Sede metastatica
Carcinoma renale a cellule chiare	Polmoni, scheletro, surreni
Carcinoma della prostata	Scheletro
Microcitoma	Encefalo, fegato, midollo osseo
Melanoma cutaneo	Fegato, encefalo
Melanoma oculare	Fegato
Neuroblastoma	Fegato, surreni
Carcinoma mammario	Scheletro, encefalo, surreni, polmoni, fegato
Carcinoma follicolare della tiroide	Scheletro, polmoni

*I TUMORI MALIGNI INSORGONO
IN CONSEGUENZA DI UNA SERIE
DI EVENTI:*

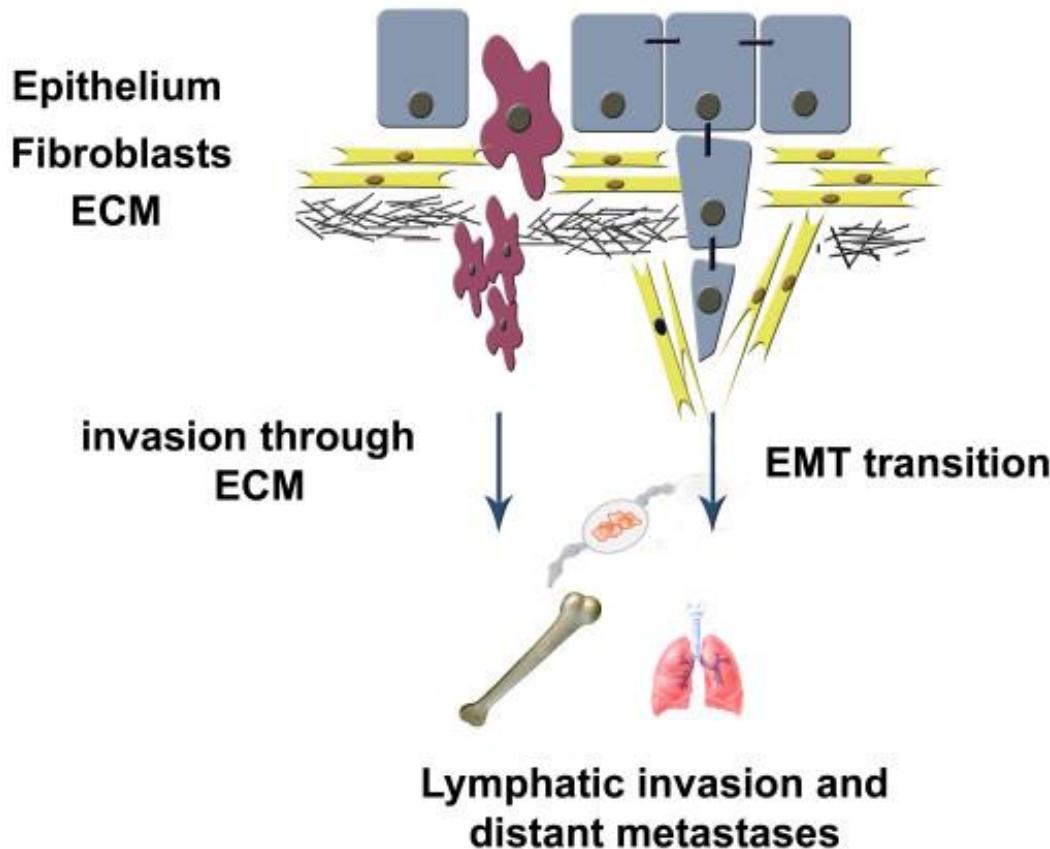
CONCETTO DI CANCEROGENESI
MULTIFASICA

ESEMPIO DI CANCEROGENESI MULTIFASICA: CANCRO DEL COLON



*L'INSORGENZA DI METASTASI E'
LA TAPPA FINALE?*

SCHEMA DEL PROCESSO DI METASTATIZZAZIONE



[Kraljevic Pavelic S](#), [Sedic M](#), [Bosnjak H](#), [Spaventi S](#), [Pavelic K](#).

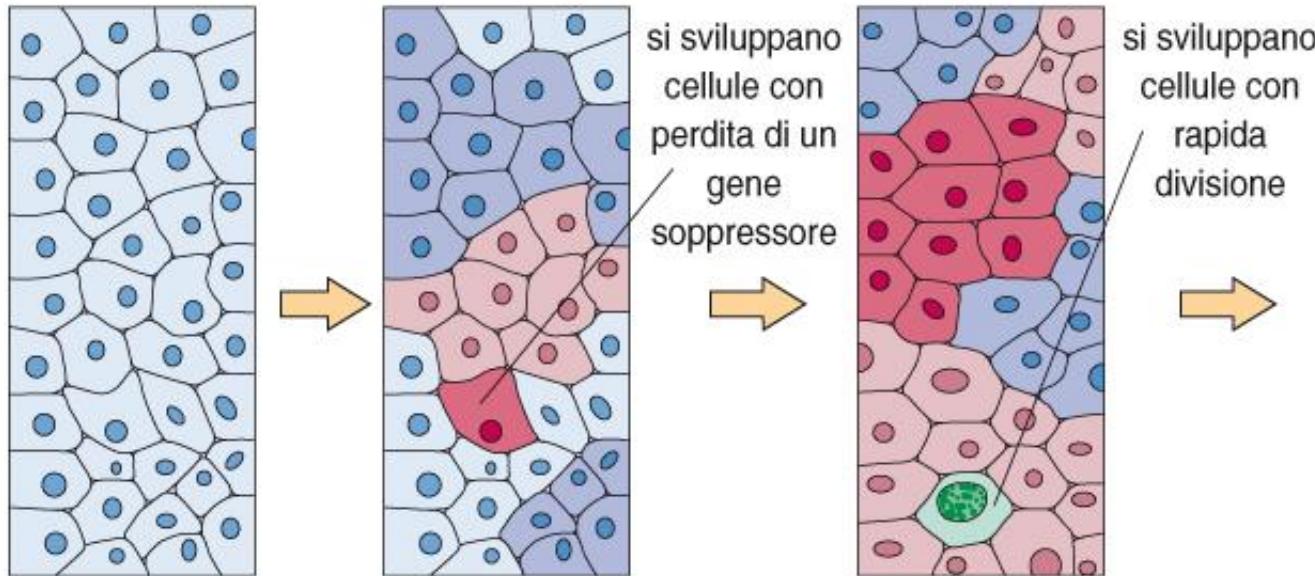
Metastasis: new perspectives on an old problem.

Mol Cancer. 2011 Feb 22;10:22.

TAPPE DELLA METASTATIZZAZIONE

- Metastasi è un processo inefficiente con efficienza $< 10^{-7}$
- Penetrazione nel vaso del microcircolo
- Superamento della risposta immunitaria anti-neoplastica → *cellule NK / citolisi complemento mediata*
- Resistenza fisica al flusso circolatorio e formazione di emboli metastatici
- Passaggio attraverso cuore e compressione
- Passaggio negli alveoli polmonari con esposizione a concentrazioni tossiche di O₂
- Marginazione nei vasi del microcircolo e formazione trombo con piastrine/fibrina
- Proliferazione e fibrinolisi → nodulo metastatico
- Organizzazione tissutale della massa metastatica

Modello classico. L'instabilità genetica favorisce l'insorgenza di mutazioni. Alcune cellule del tumore primario accumulano mutazioni fino a sviluppare la capacità di dare metastasi

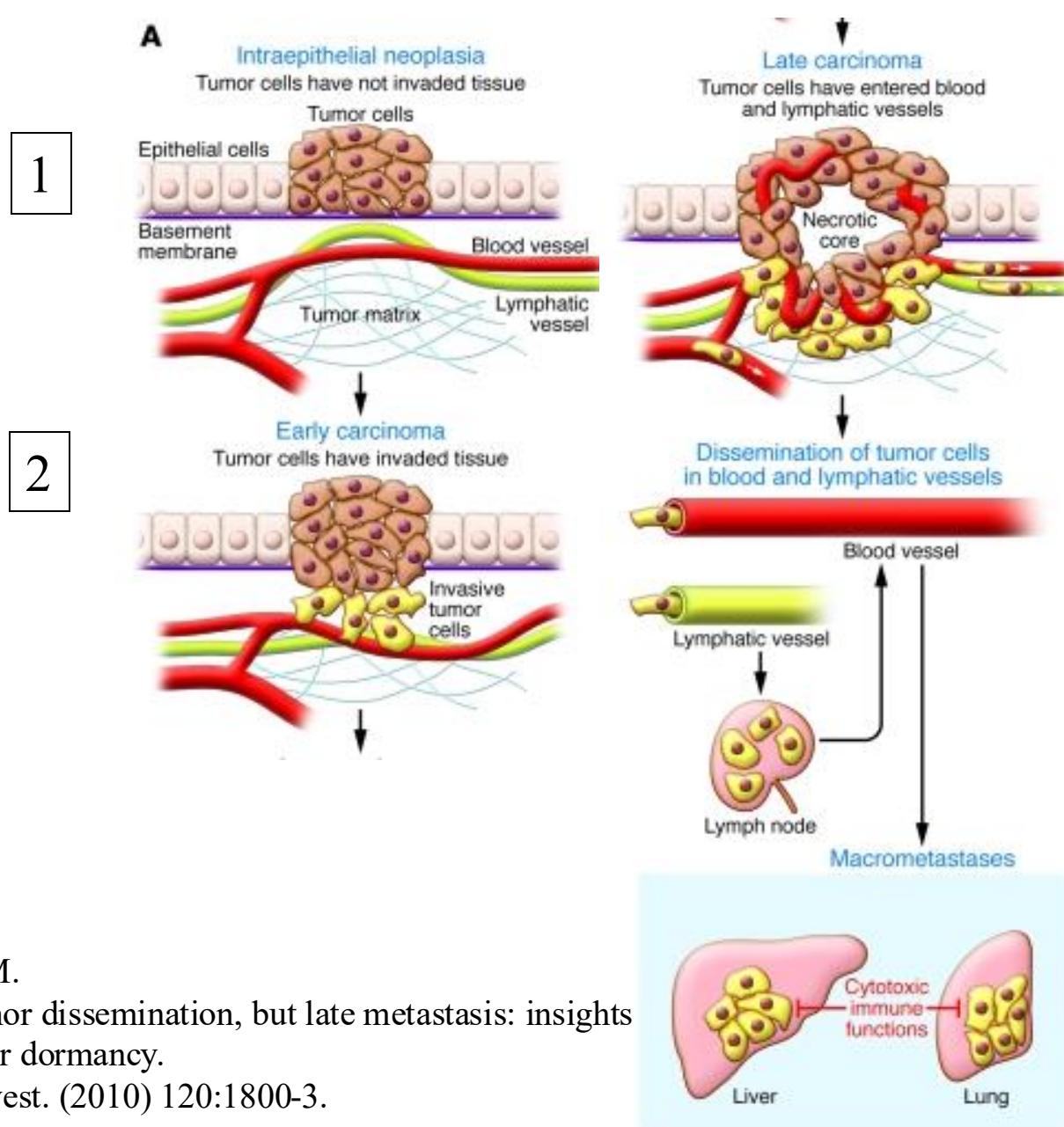


negli stadi più precoci, tutte le cellule neoplastiche hanno la stessa anormalità genetica

le mutazioni somatiche continuano e portano all'espressione di altri oncogeni o alla perdita di geni soppressori

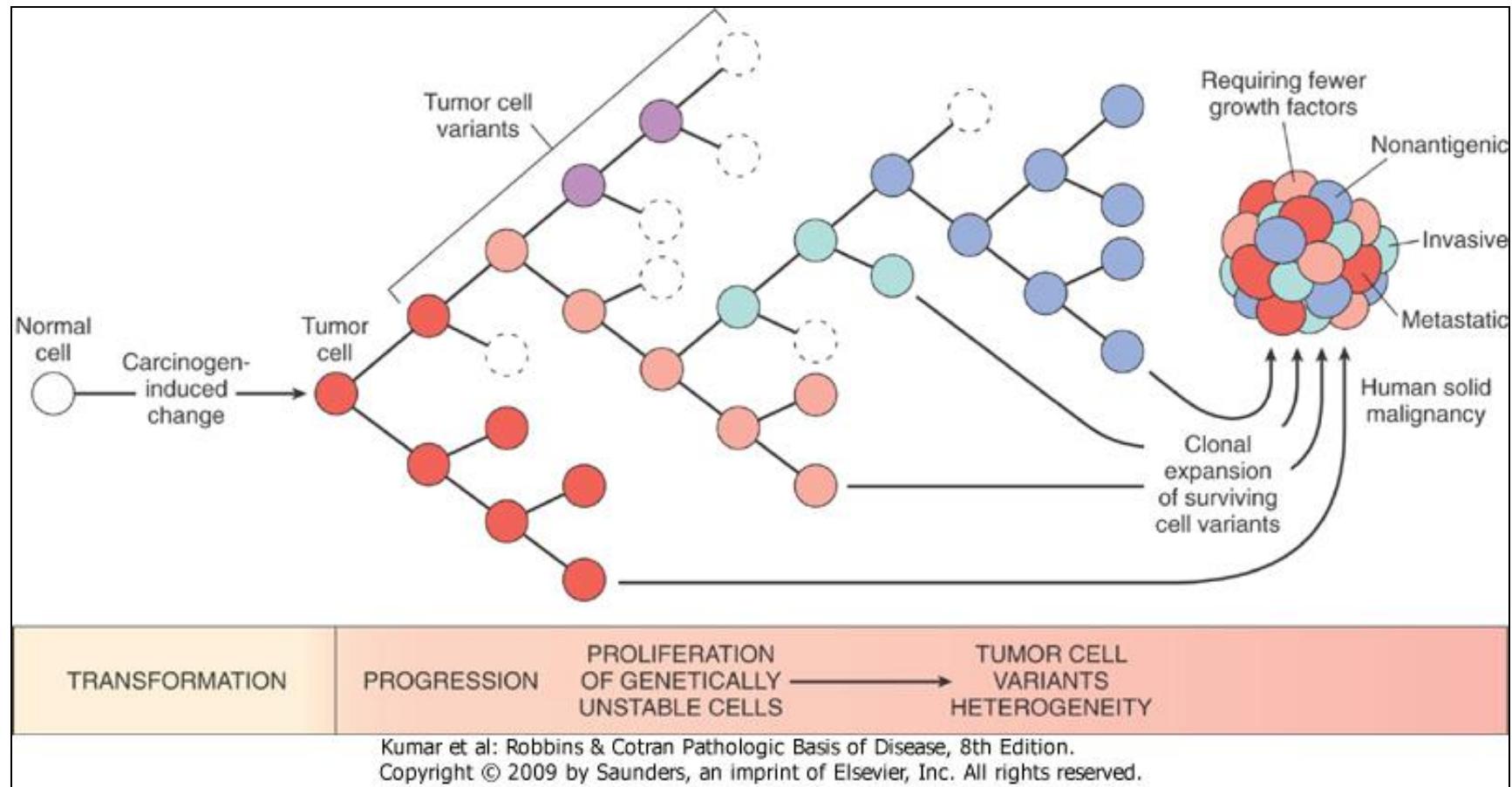
si sviluppano cellule con diverso assetto genetico. Alcune cellule sviluppano la capacità di dare metastasi, altre hanno capacità di proliferazione cellulare più elevate

Modello classico

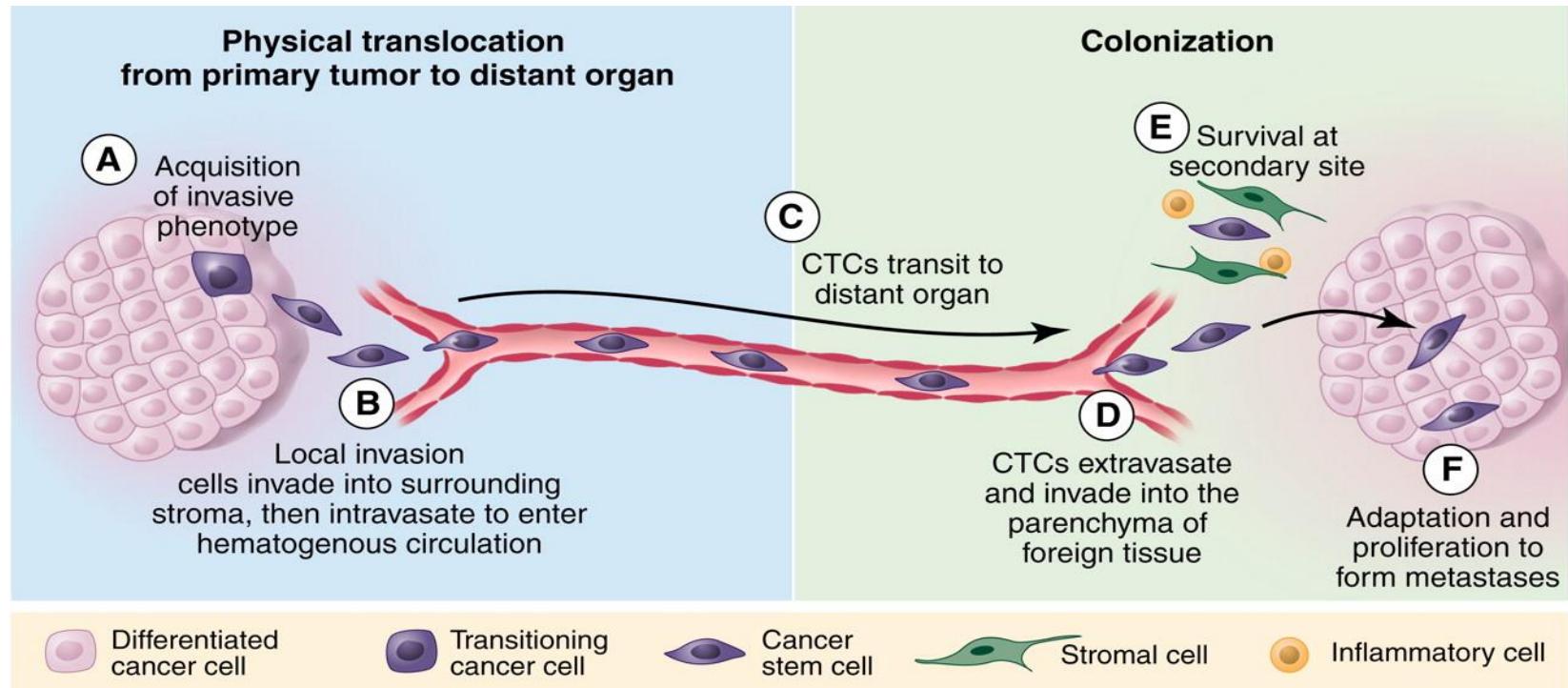


5=
macrometastasi

La metastatizzazione è un evento precoce?



Una visione moderna del processo di metastatizzazione (2011)

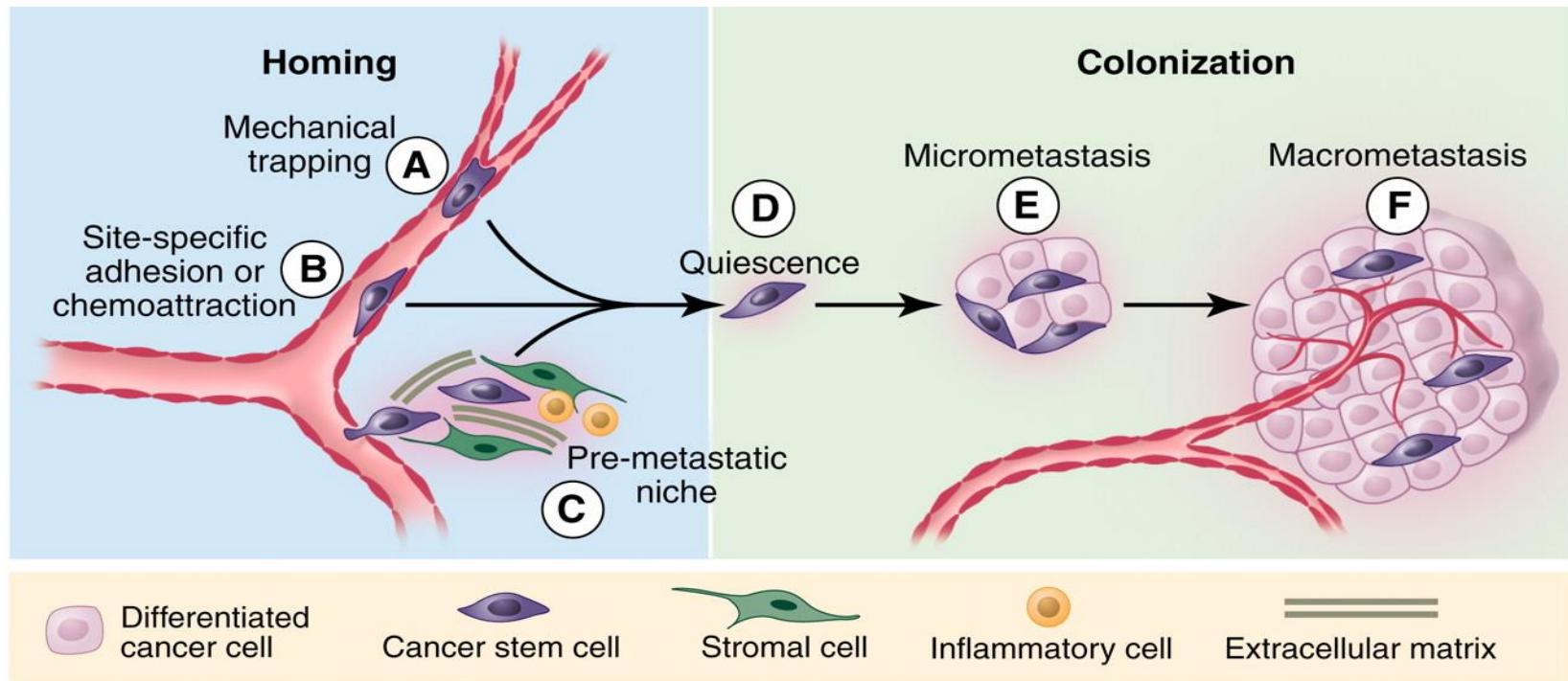


CTC= Circulating Tumor Cells

C L Chaffer, R A Weinberg Science 2011;331:1559-1564

Science
AAAS

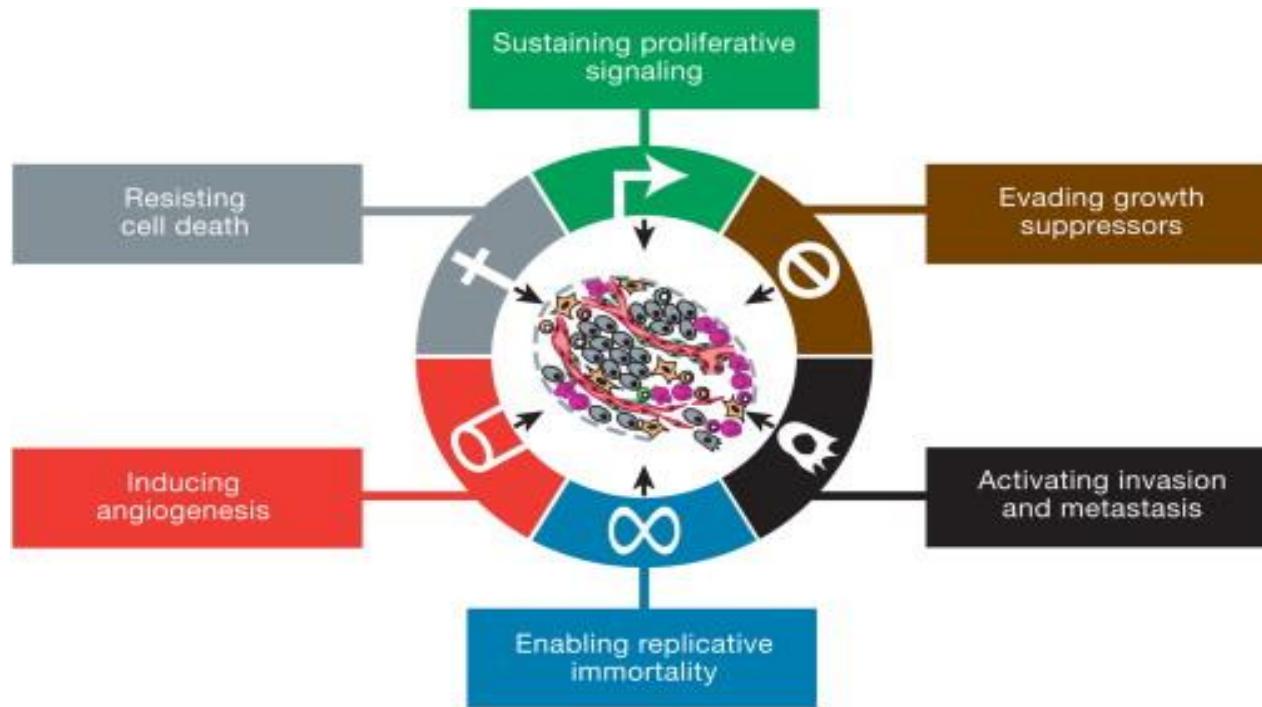
Adattamento delle cellule metastatiche al nuovo ambiente



C L Chaffer, R A Weinberg Science 2011;331:1559-1564

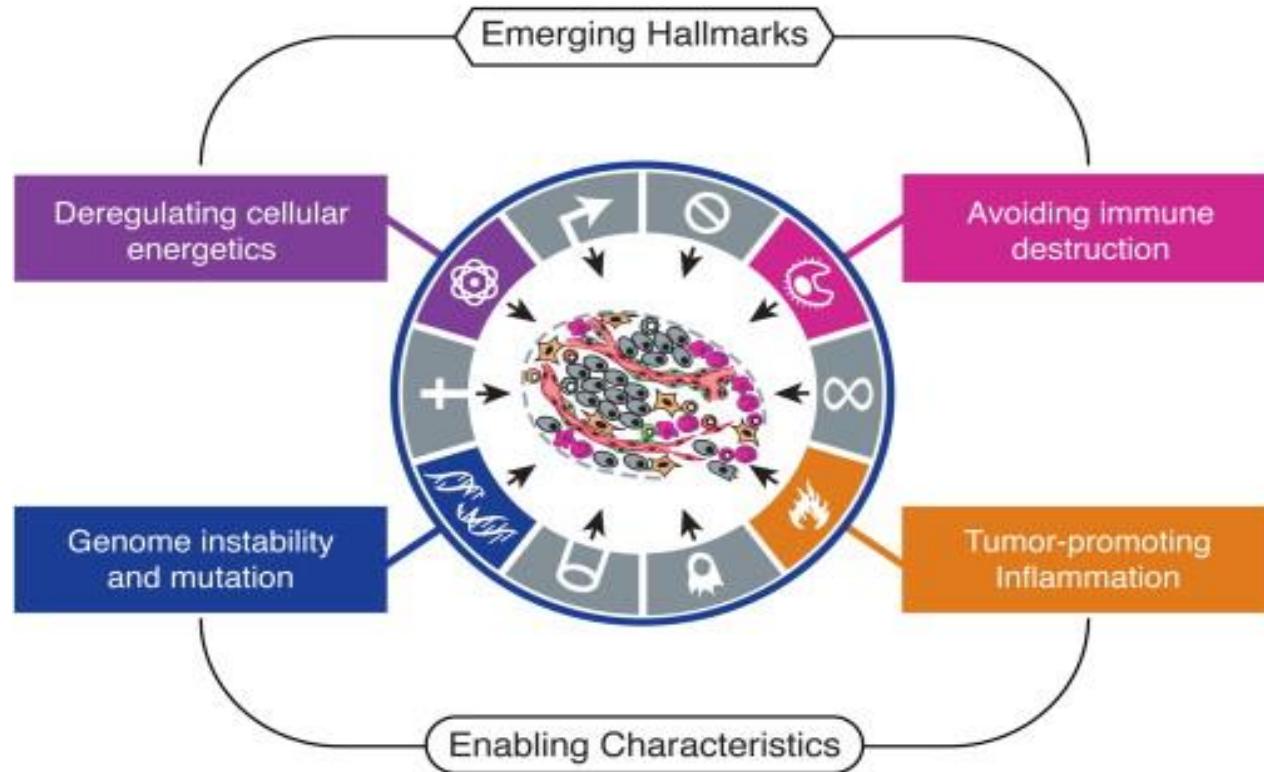
Science
AAAS

I 6 tratti tipici del cancro (2000)



Hanahan D, Weinberg RA.
The hallmarks of cancer: the next generation.
Cell. 2011; 144:646-74.

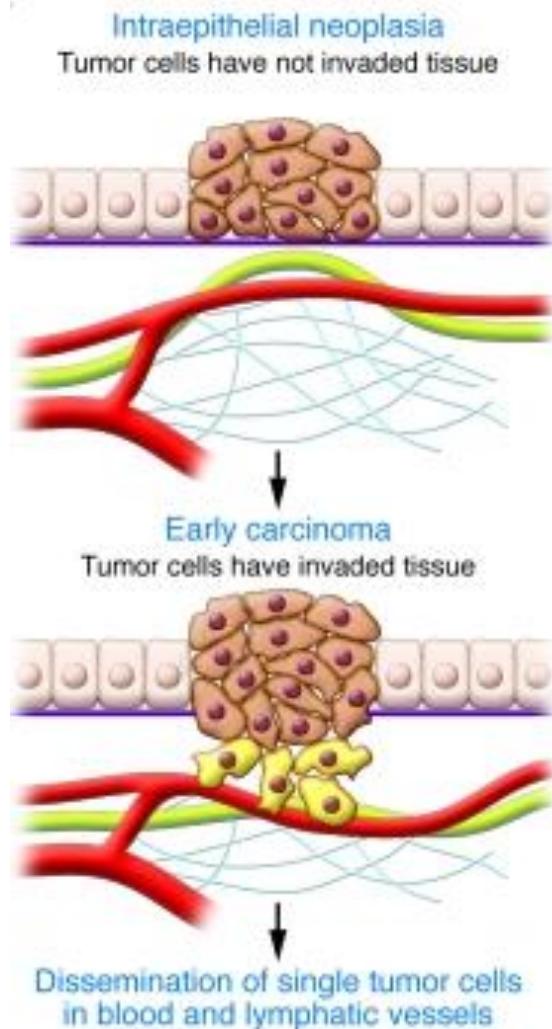
I tratti emergenti del cancro (2011)



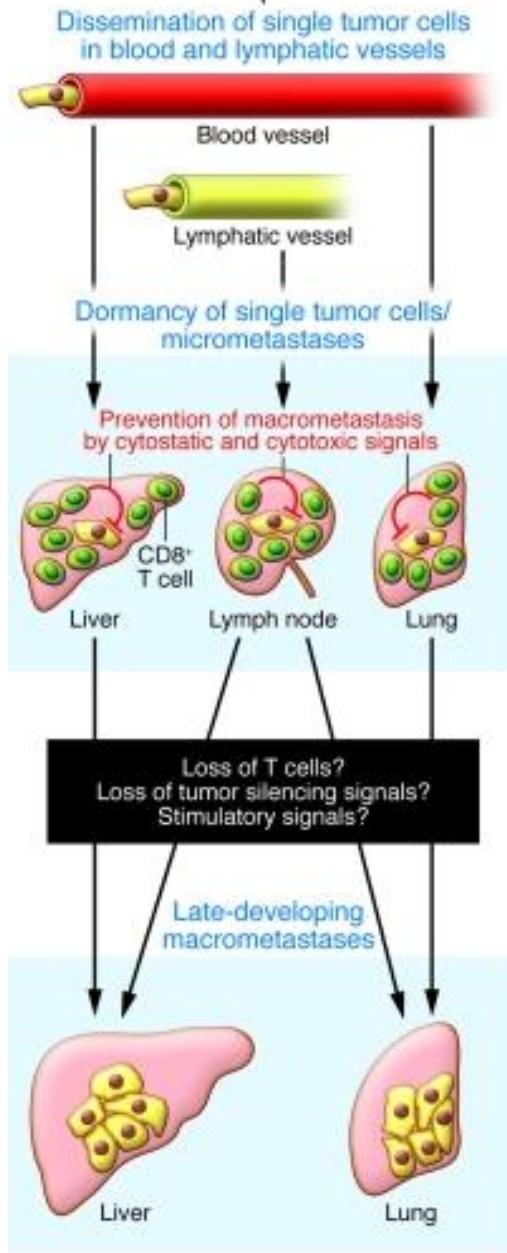
Hanahan D, Weinberg RA.
The hallmarks of cancer: the next generation.
Cell. 2011; 144:646-74.

Modello nuovo

1



3



4=
micrometastasi

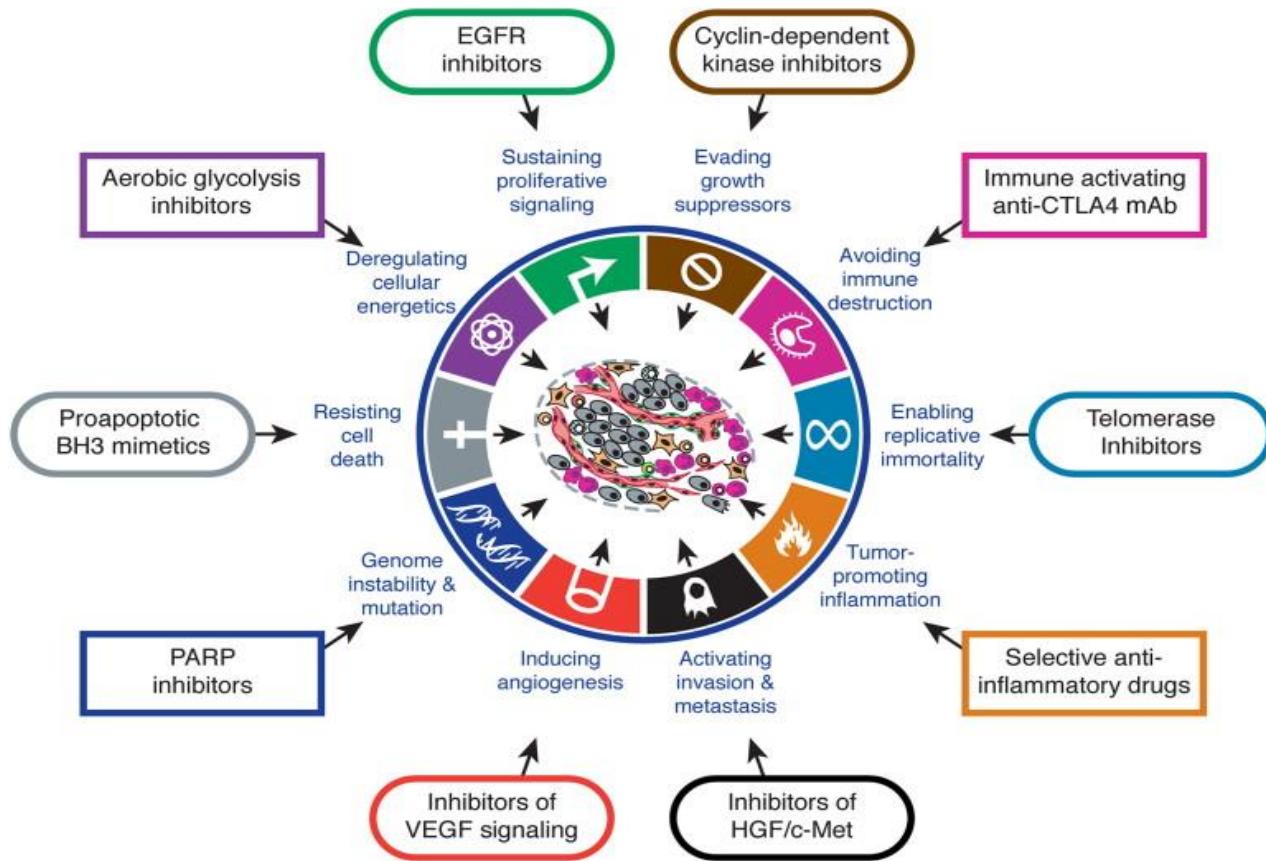
5=
macrometastasi

Röcken M.

Early tumor dissemination, but late metastasis: insights into tumor dormancy.

J Clin Invest. (2010) 120:1800-3.

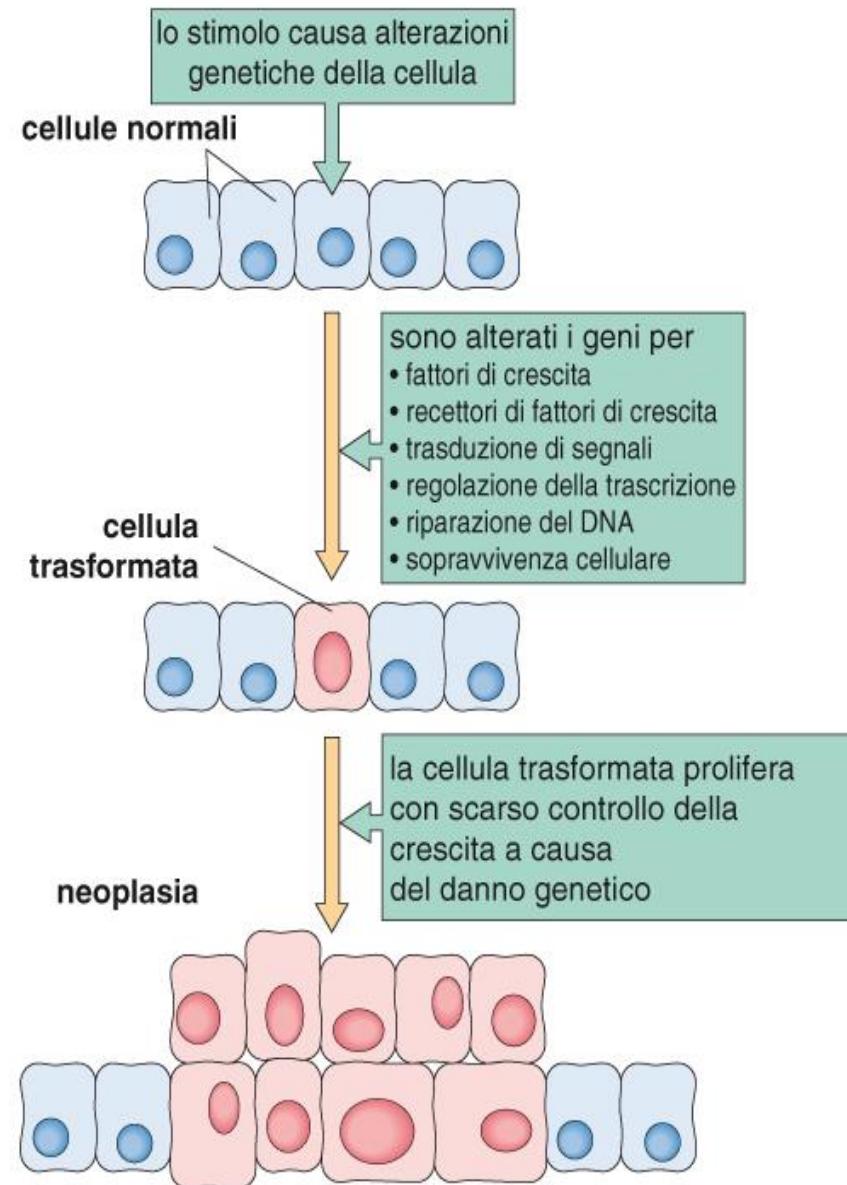
Gli "hallmarks" del cancro come bersagli di terapia (2011)



Hanahan D, Weinberg RA.
The hallmarks of cancer: the next generation.
Cell. 2011; 144:646-74.

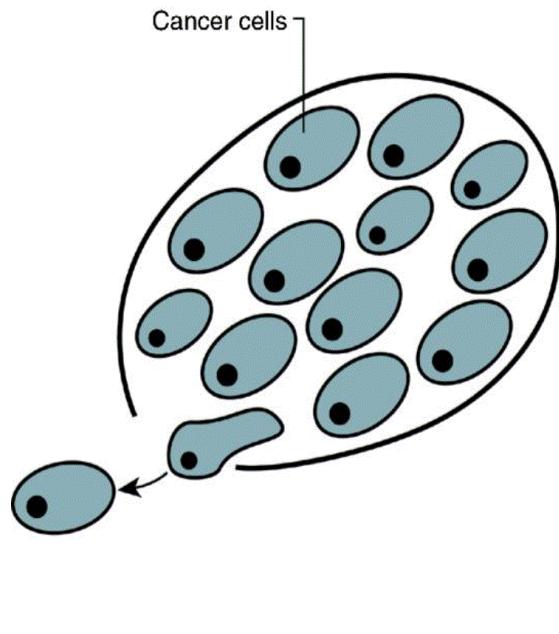
- Le neoplasie sono malattie geniche.
- Le alterazioni geniche possono essere causate da agenti ambientali oppure possono essere ereditate attraverso le cellule germinate.

Il cancro è dovuto ad alterazioni genetiche delle cellule tumorali ma...

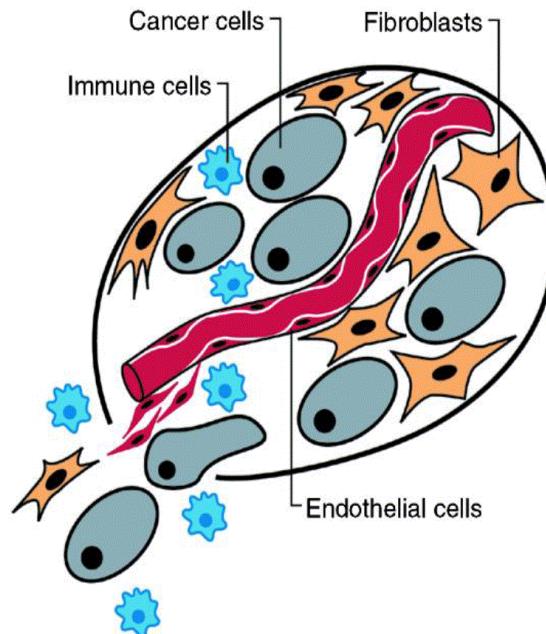


... è necessario un approccio non riduzionista al cancro

The Reductionist View



A Heterotypic Cell Biology



Hanahan D, Weinberg RA.
The hallmarks of cancer.
Cell. 2000; 100:57-70.

CANCEROGENESI: le tappe che portano al cancro

- I tumori sono di origine monoclonale
- Il clone cellulare che dà origine al cancro ha subito un danno genetico non letale (ha accumulato mutazioni somatiche)
- Il cancro è un processo multifasico e progressivo, che deriva dall'accumulo di successive mutazioni

I geni mutati nel cancro appartengono a 4 classi:

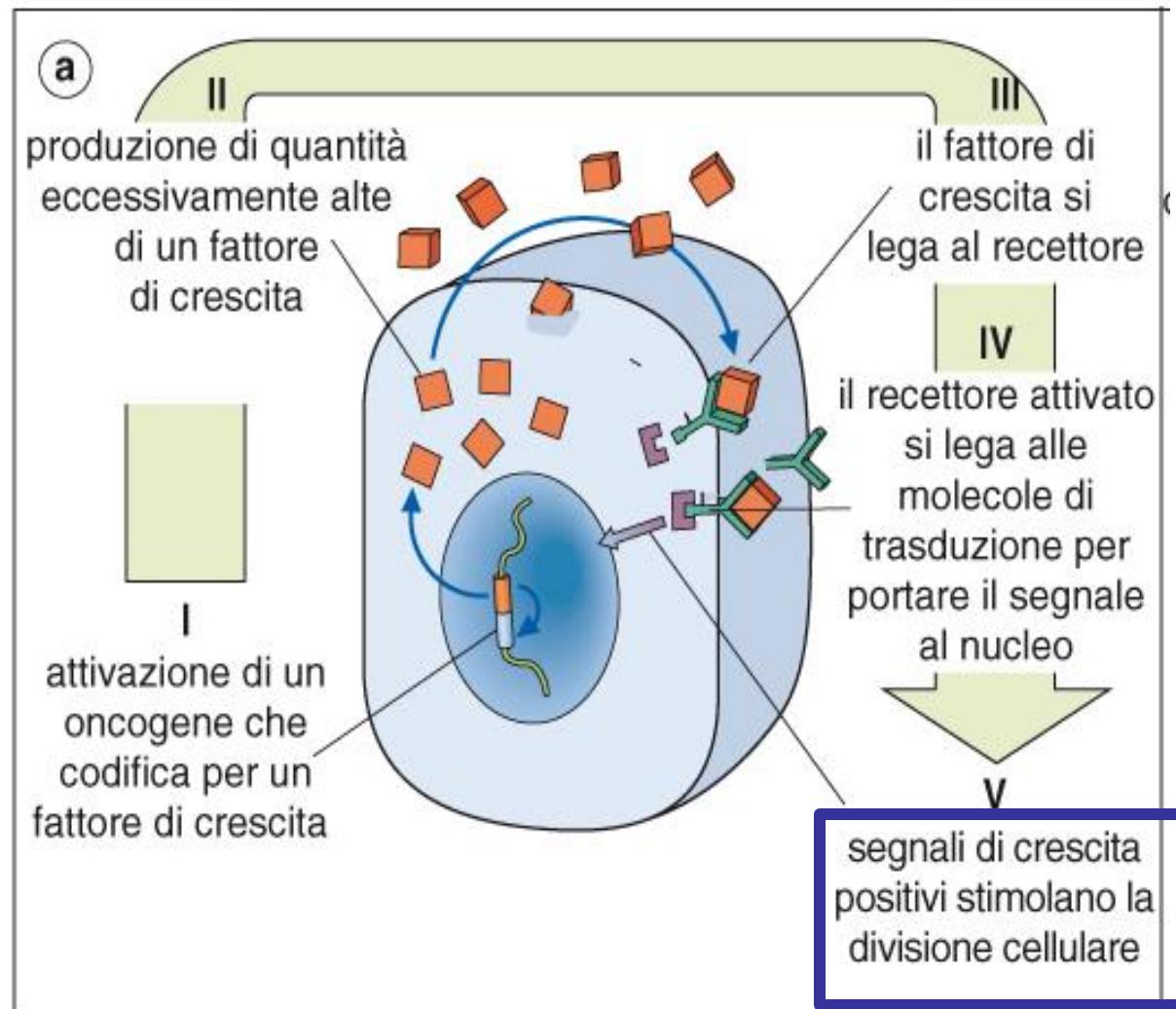
- oncogeni
- anti-oncogeni
- geni regolatori dell'apoptosi
- geni coinvolti nella riparazione del DNA

oncogeni= promuovono la crescita autonoma della cellula tumorale, determinando l'autosufficienza dei segnali di crescita

proto-oncogeni= controparti fisiologiche degli oncogeni

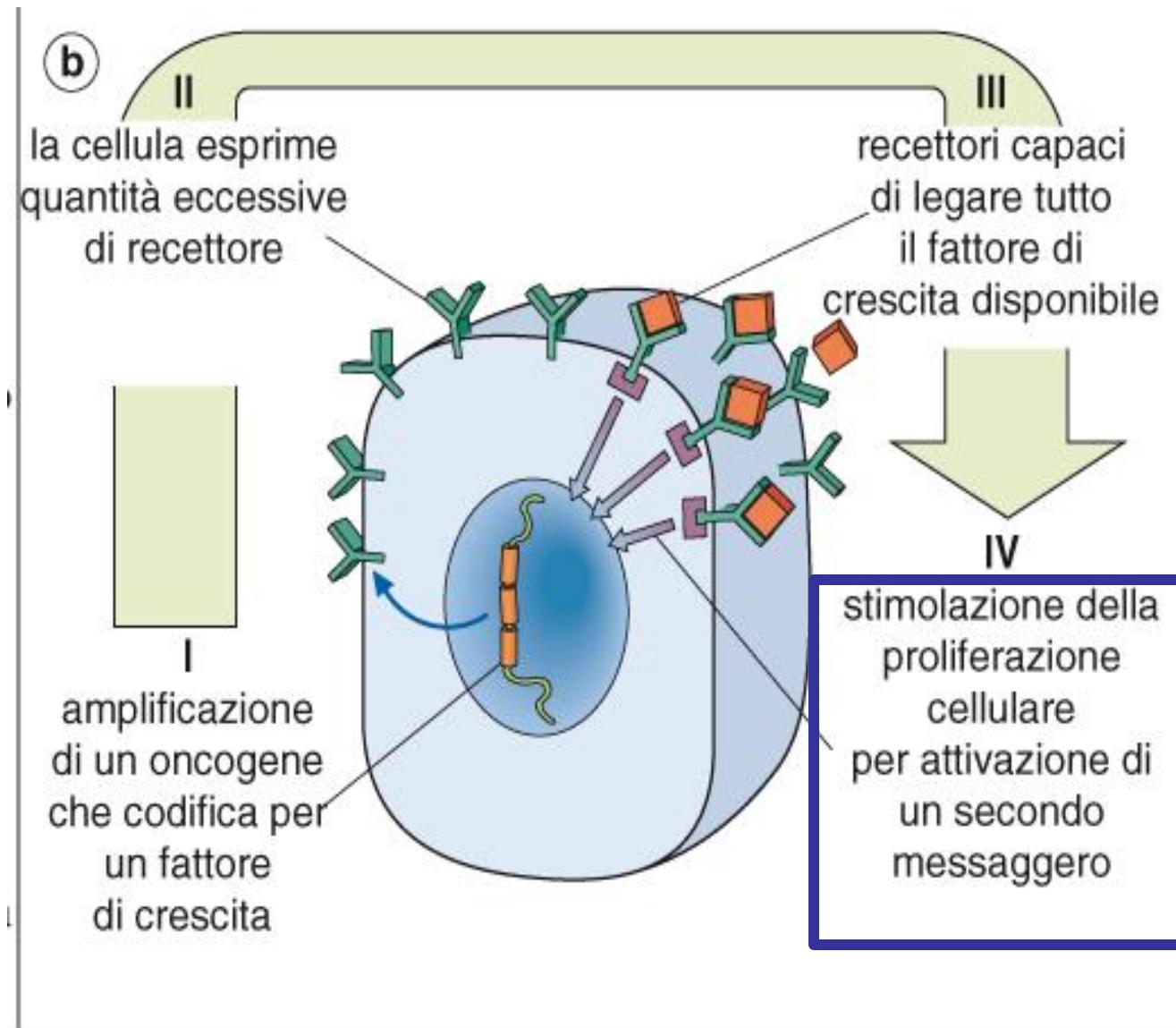
oncoproteine= sono il prodotto degli oncogeni, somigliano ai prodotti normali dei proto-oncogeni, però spesso sono privi dei normali elementi regolatori e la loro attività non risponde ai normali meccanismo di controllo

Oncogene=Fattore di crescita



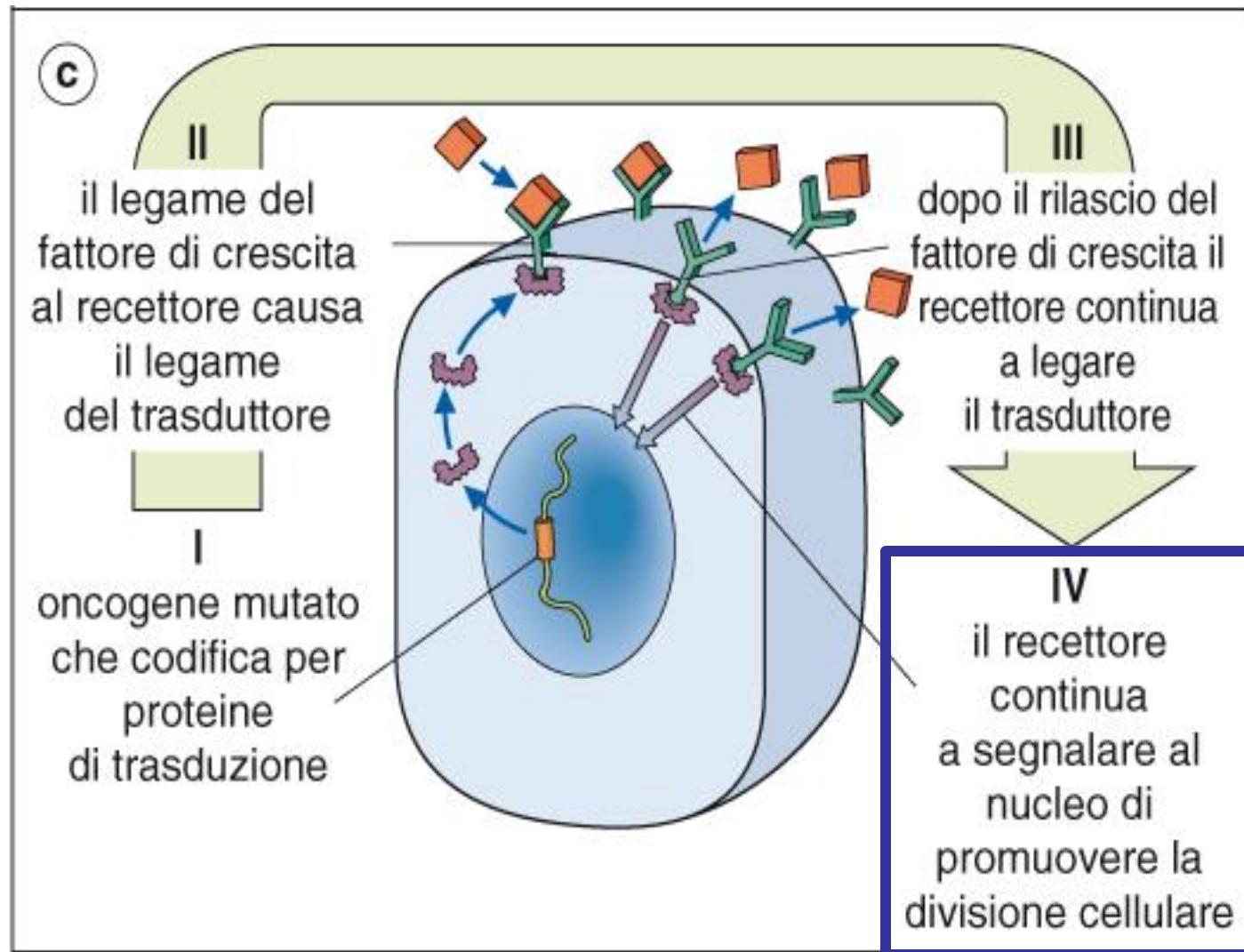
Esempi:
SIS (PDGFB),
INT2 (FGF3),
TGFA (TGF α)
HGF

Oncogene=Recettore di Fattore di crescita



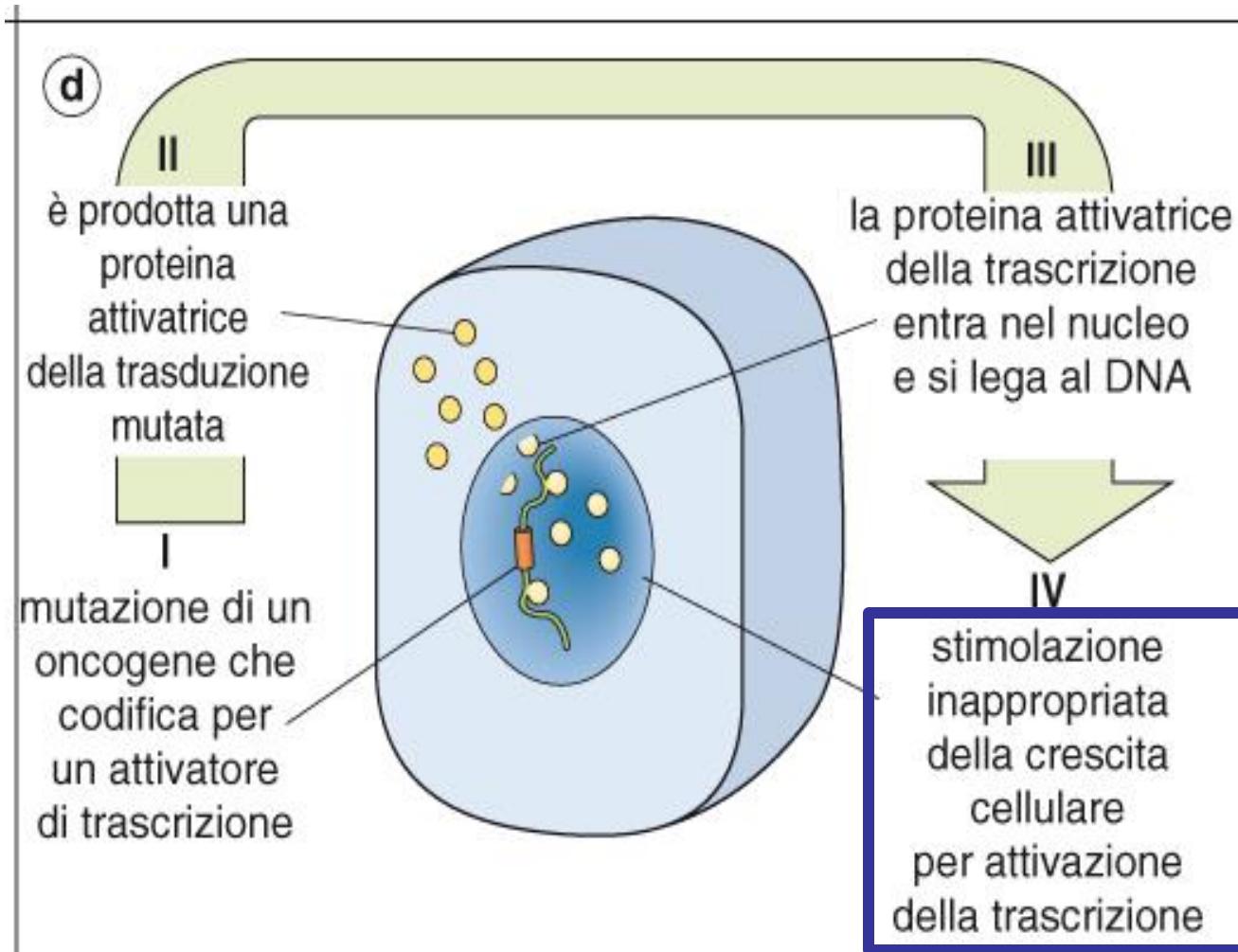
Esempi:
EGFR
(ERBB1),
FLT3,
RET,
PDGFRB,
KIT

Oncogene=Molecola che trasduce il segnale del Recettore



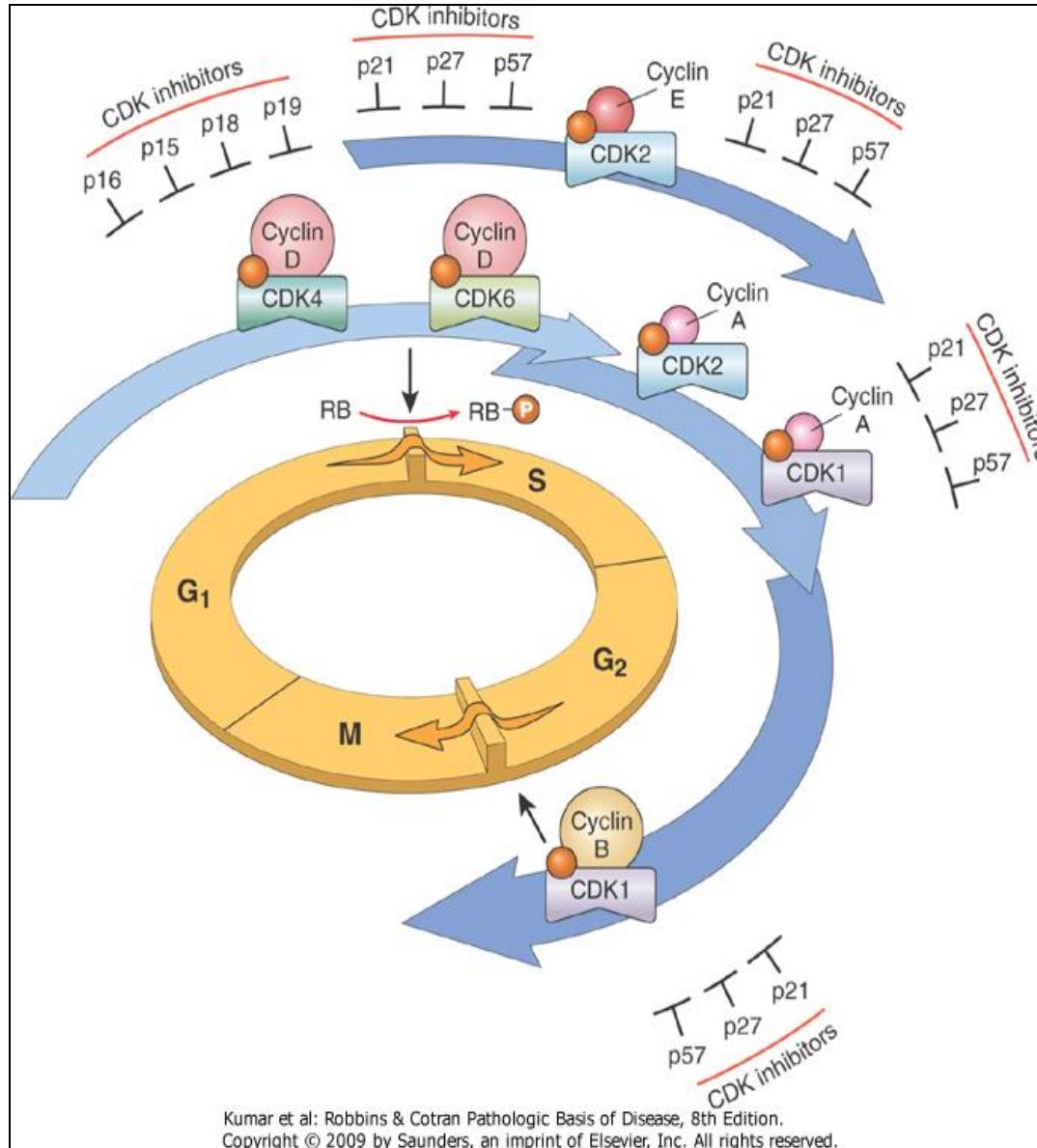
Esempi:
KRAS,
HRAS,
NRAS,
ABL,
BRAF,
 β -catenina

Oncogene=Attivatore della trascrizione



Esempi:
C-MYC,
N-MYC,
L-MYC

Oncogene=Regolatore del ciclo cellulare



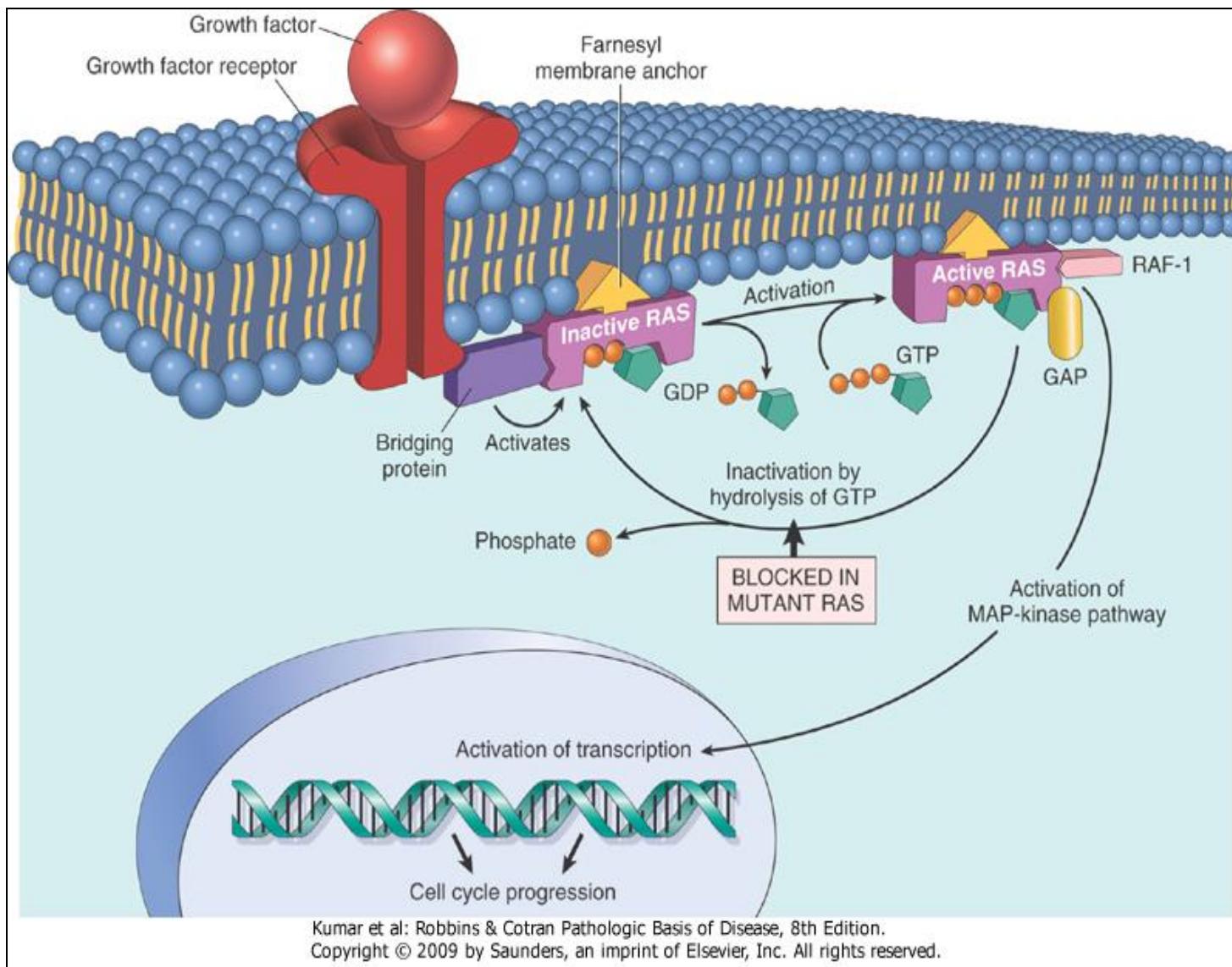
Esempi:
ciclina D,
ciclina E,
CDK4

Alcuni oncogeni e loro cause di attivazione nei tumori umani

Fig. 6.18 Principali prodotti degli oncogeni e meccanismi delle alterazioni della regolazione

Proto-oncogene	Funzione	Tipo di oncogene	Causa di attivazione
<i>ras</i>	Legame del GTP	Trasduzione del segnale	Mutazione puntiforme
<i>myc</i>	Attivatore della trascrizione	Regolatore nucleare	Traslocazione
<i>n-myc</i>	Attivatore della trascrizione	Regolatore nucleare	Traslocazione
<i>erb-B1</i>	Recettore EGF	Recettore di fattore di crescita	Amplificazione
<i>erb-B2</i> (nuovo)	Recettore EGF-simile	Recettore di fattore di crescita	Amplificazione
<i>abl</i>	Tirosina chinasi	Trasduzione del segnale	Traslocazione
<i>sis</i>	Catena β di PDGF	Fattore di crescita	Sovraespressione
EGF - fattore di crescita dell'epidermide	PGDF - fattore di crescita di derivazione piastrinica	GTP - guanosina trifosfato	

Esempio di RAS (15-20% dei tumori umani)



anti-oncogeni o geni onco-soppressori=

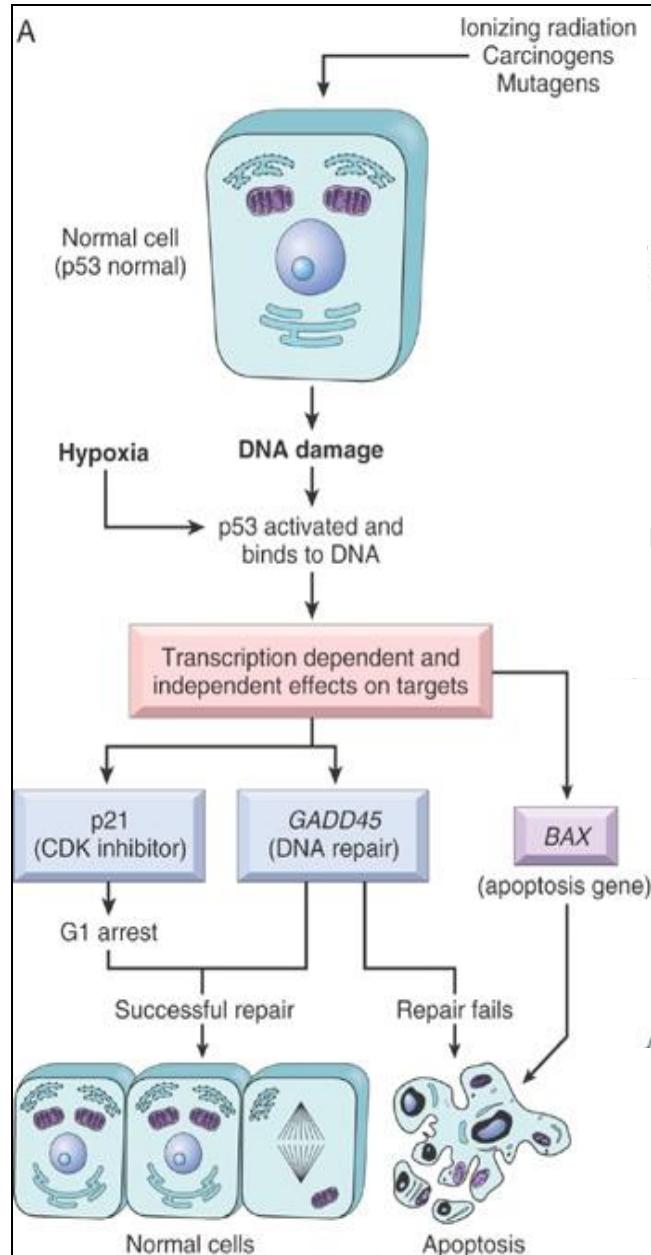
determinano la non-responsività della cellula agli stimoli inibitori della proliferazione, determinando la crescita incontrollata

controparti normali degli anti-oncogeni=

frenano la proliferazione cellulare

Anti-oncogeni: p53 (funzione normale)

Cellula normale,
p53 normale



Ipossia
Danno al DNA



arresto in G1 (uscita dal
ciclo cellulare)

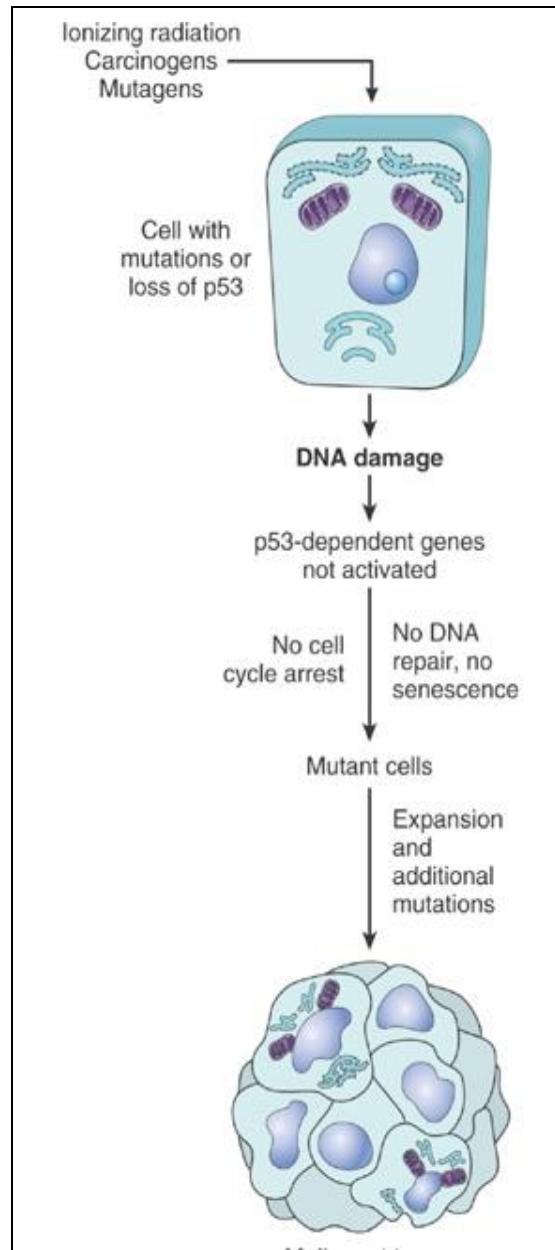
•riparazione del DNA,
ritorno al normalità

oppure

•riparazione fallita,
apoptosi

Anti-oncogeni: p53 mutata nei tumori

Cellula mutata,
p53 mutata o
assente



Danno al DNA

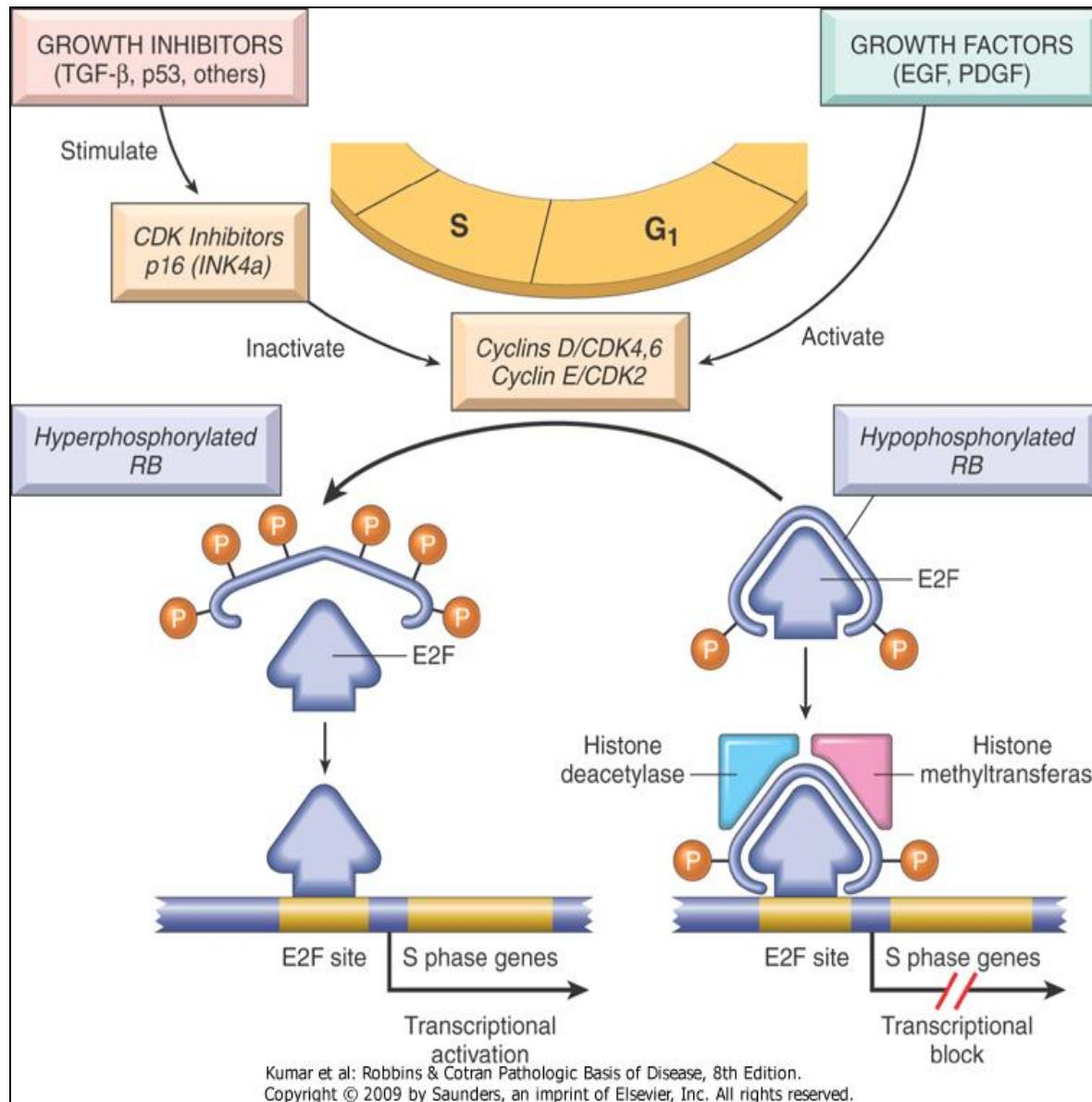


- Non c'è arresto del ciclo
- Non c'è riparazione del DNA

**LA CELLULA
CONTINUA A
PROLIFERARE E
ACCUMULA ALTRE
MUTAZIONI**

Anti-oncogeni: Rb (funzione normale)

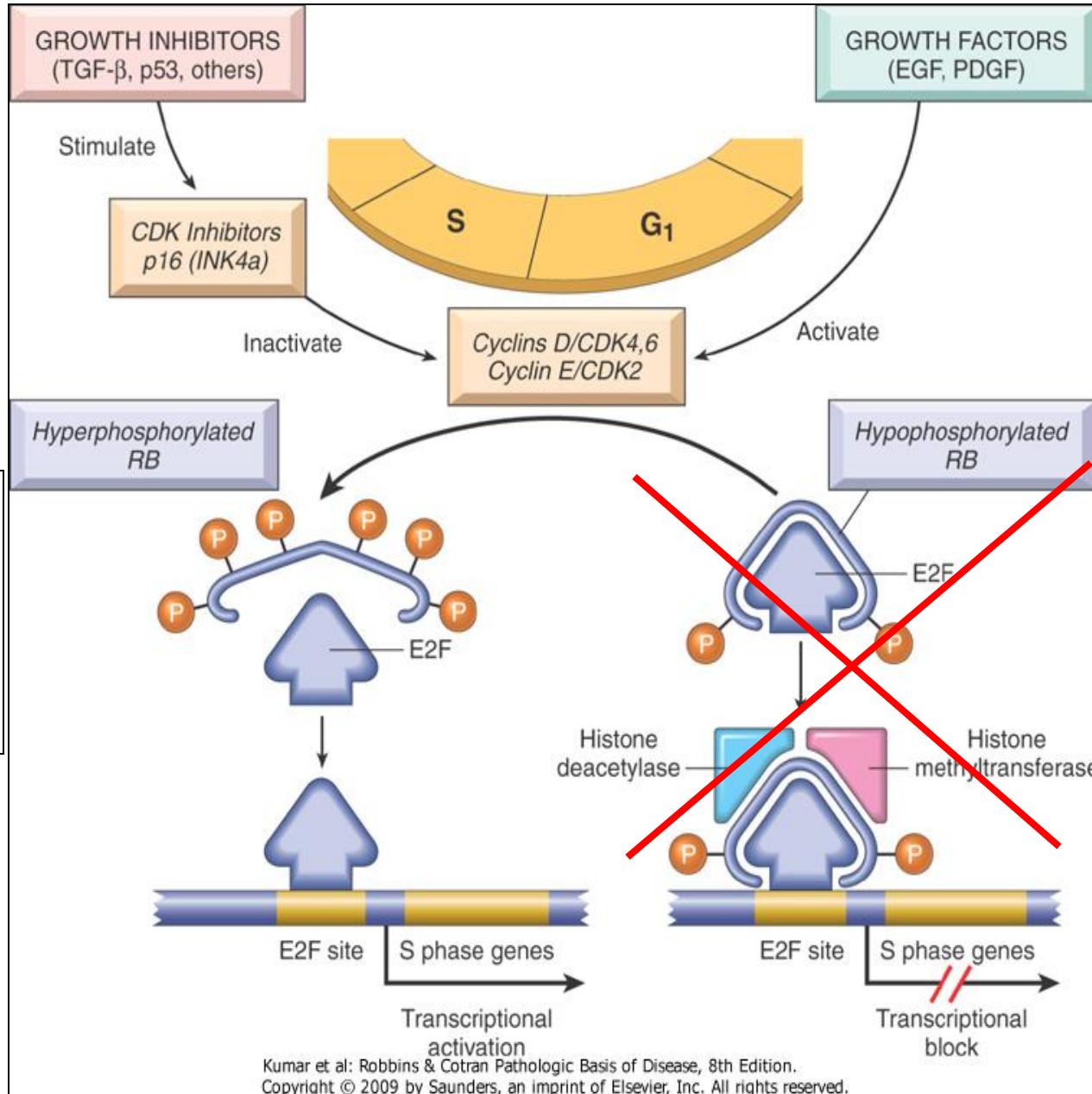
stato iper-
fosforilato=
Entrata
nella fase S



stato ipo-
fosforilato=
Inibizione
della fase S

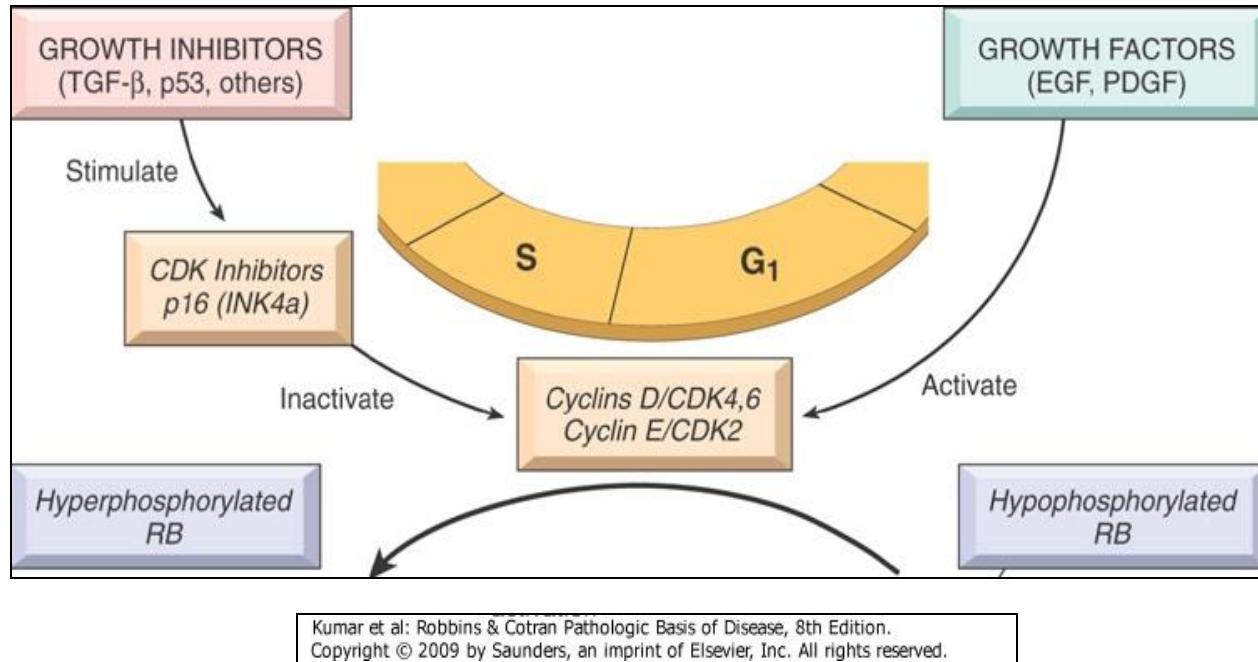
Anti-oncogeni: Rb mutata o assente nei tumori

Rb non lega
E2F =
Entrata
nella fase S



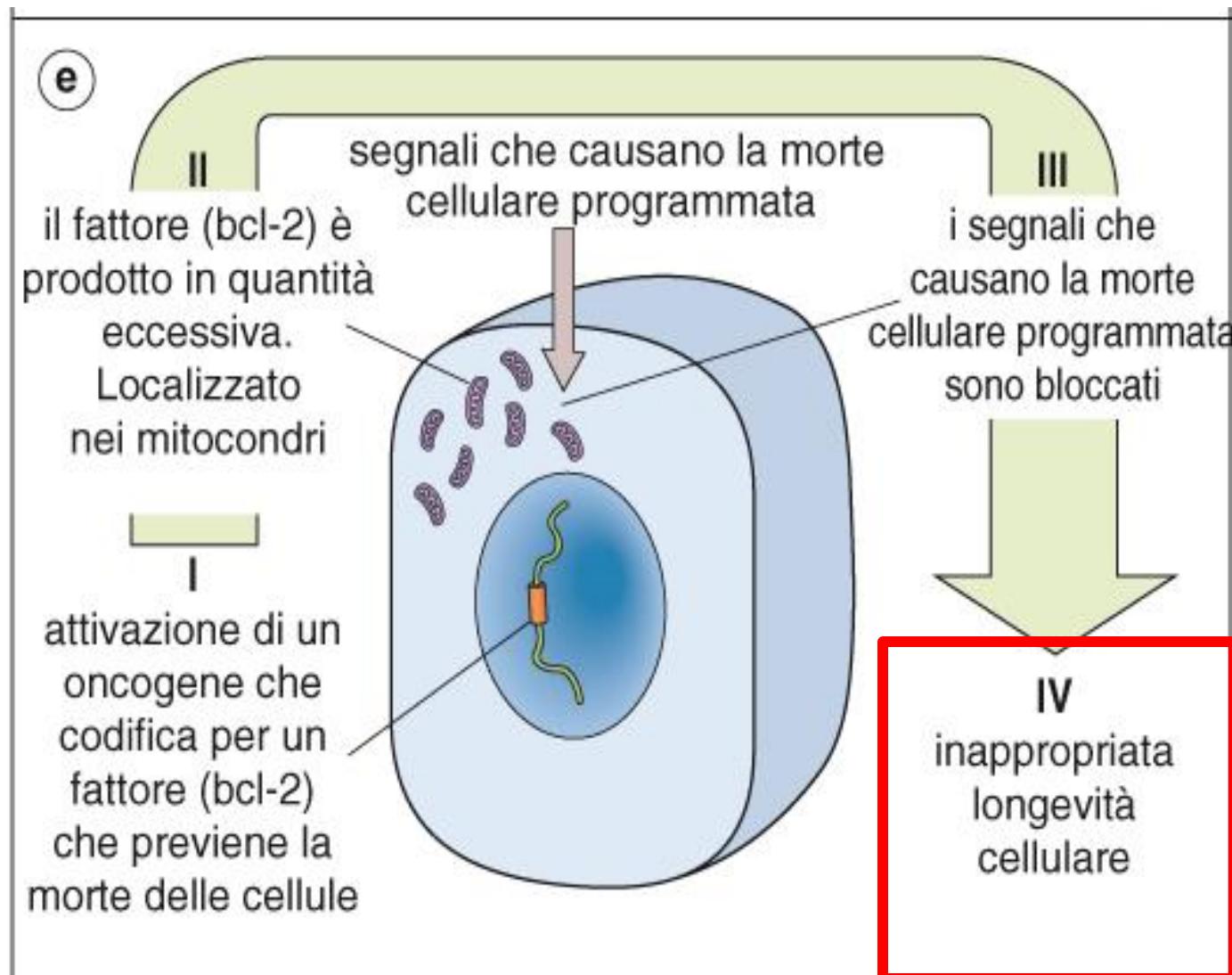
Anti-oncogeni: Rb iperfosforilata nei tumori

mutazioni a
monte di Rb,
con Rb
iperfosforilat
a

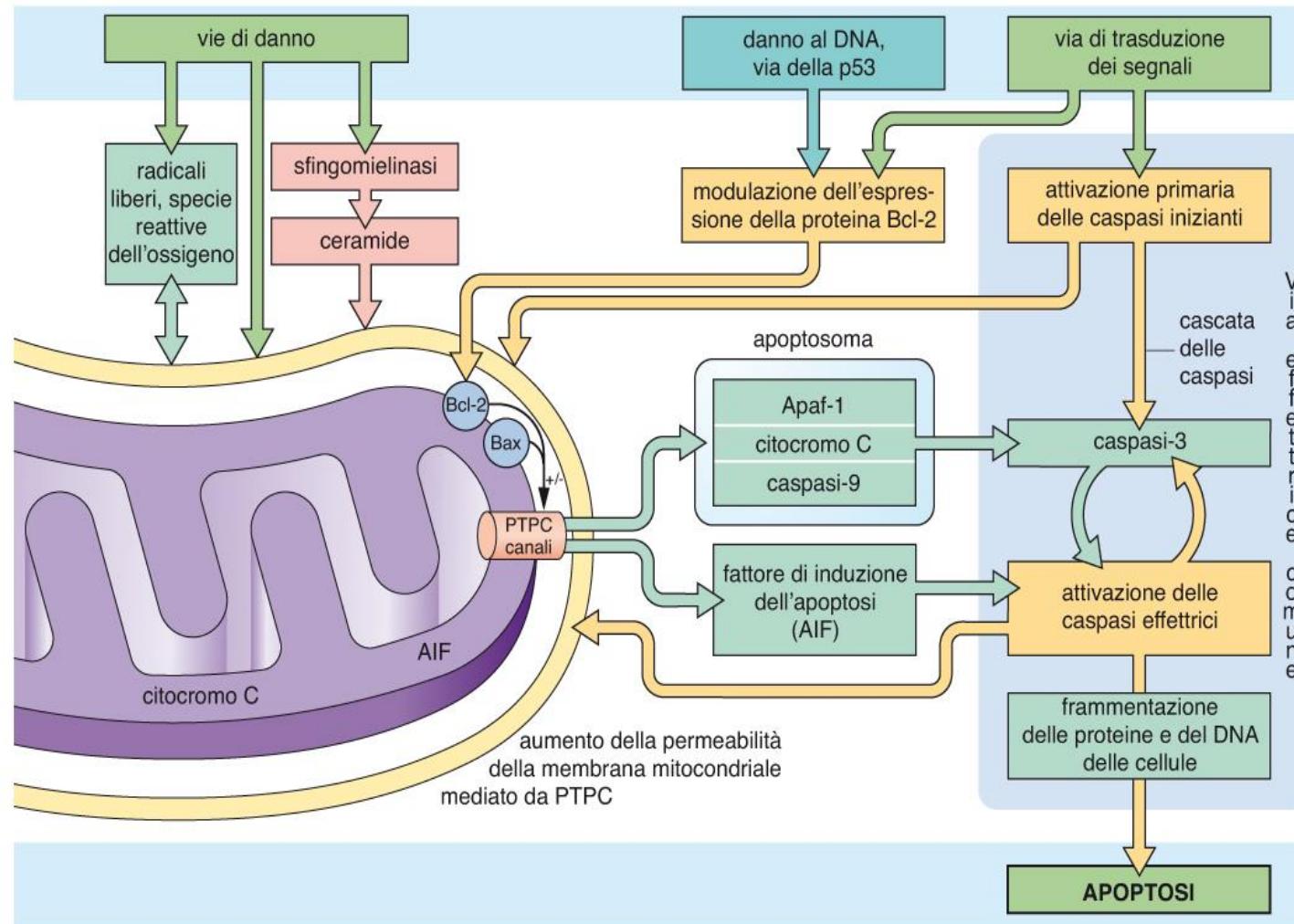


PRATICAMENTE TUTTI I TUMORI UMANI
MOSTRANO MUTAZIONI DI Rb o DEI GENI CHE NE
REGOLANO LA FOSFORILAZIONE (CDK4, ciclina D,
p16)

Gene alterato nei tumori=fattore anti-apoptotico



QUADRO RIASSUNTIVO DEL PROCESSO DI APOPTOSI



p53= proteina che può favorire l'apoptosi se il DNA non si ripara (anti-oncogene)

APAF 1= Fattore 1 di Attivazione dell'apoptosi

Gene alterato nei tumori=enzima di riparazione del DNA

