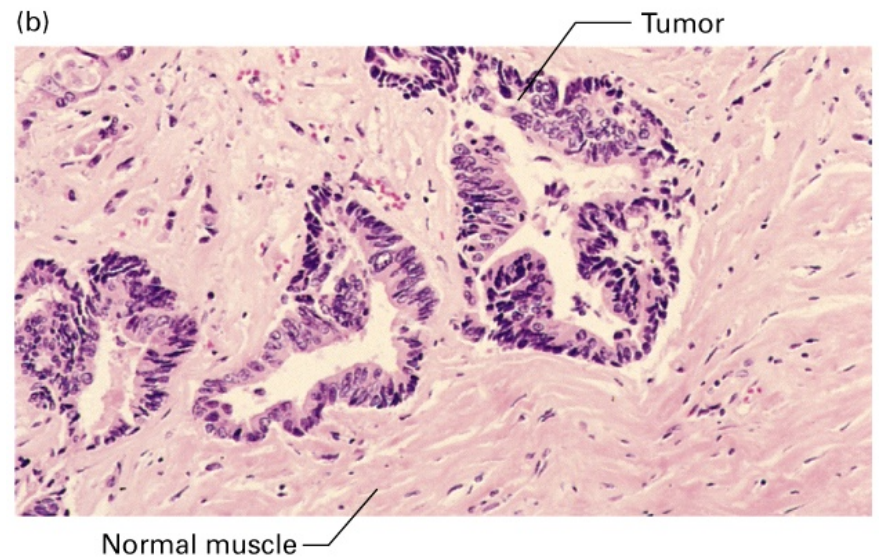
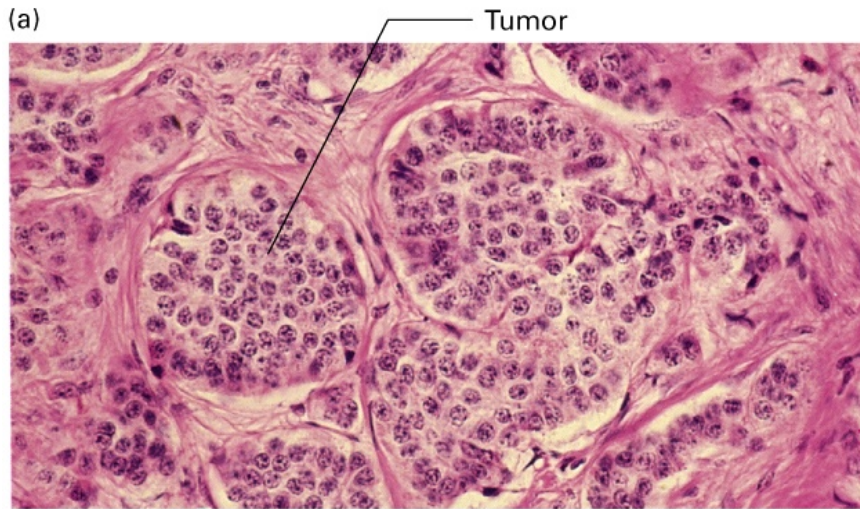


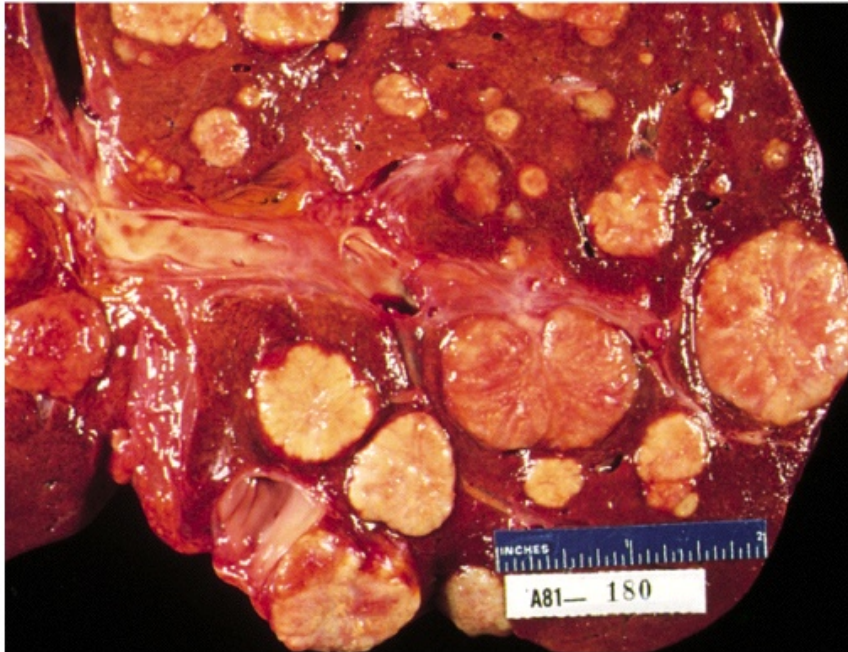
Cancer

I tumori benigni si sviluppano con grande frequenza ma non sono rischiosi perchè sono localizzati e di piccole dimensioni

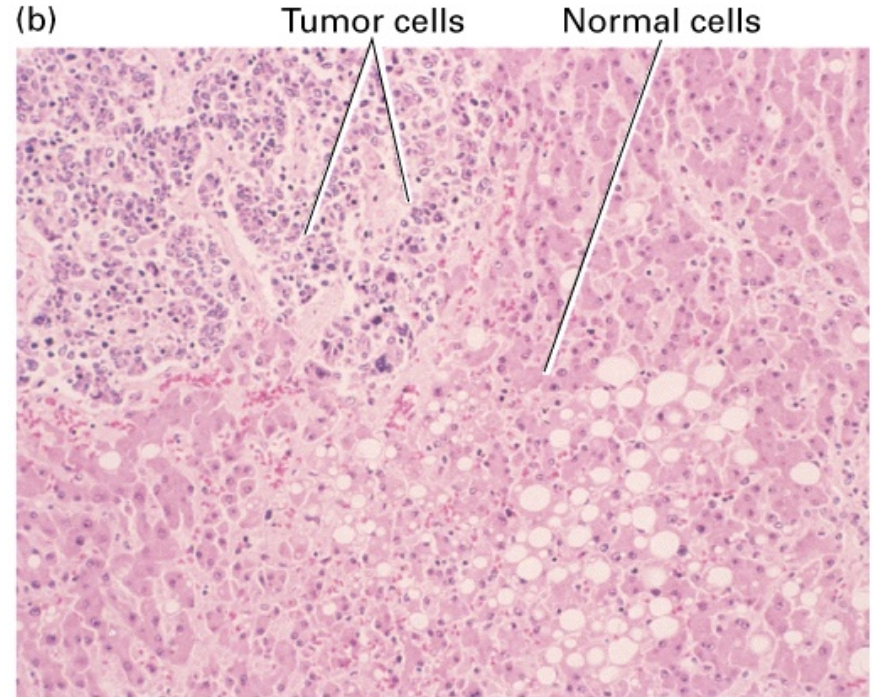


I tumori maligni generalmente invadono i tessuti circostanti e diffondono poi nell'organismo

(a)



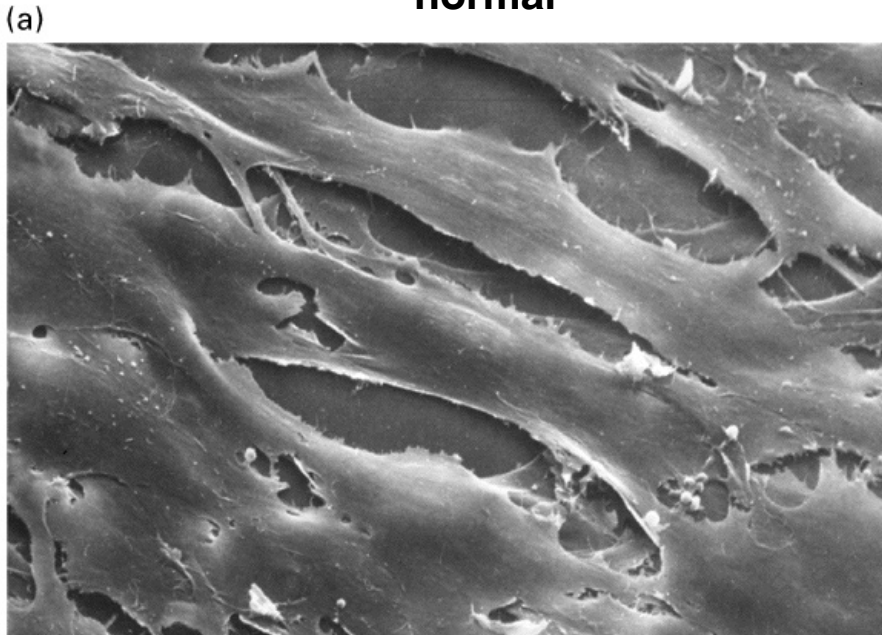
(b)



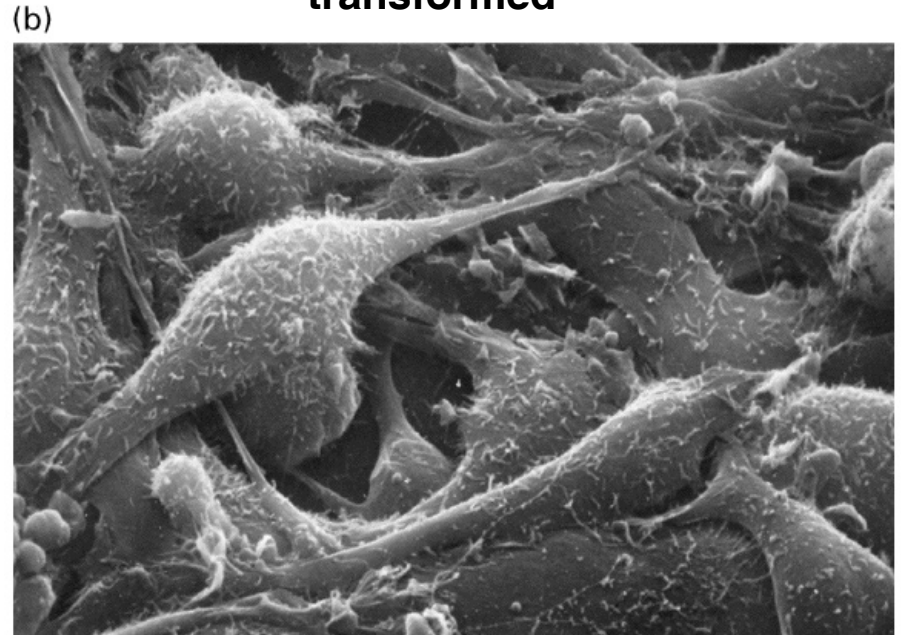
Le alterazioni delle modalità di interazione cellula-cellula e la formazione di nuovi vasi sanguigni sono i fenomeni associati alla presenza di cellule tumorali maligne

Il DNA di cellule tumorali può trasformare le cellule normali in coltura

normal



transformed



Cells that continue to grow when normal cells have become quiescent are said to be transformed

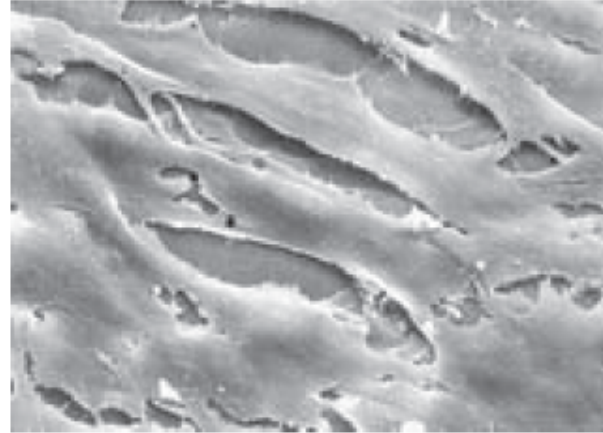
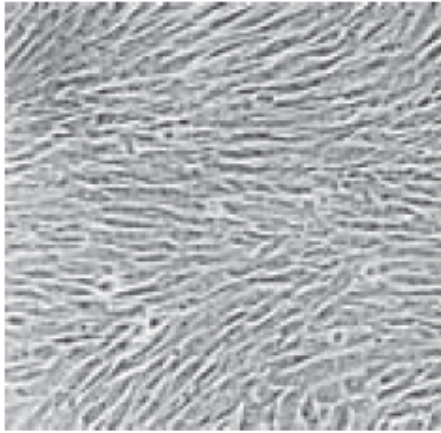
Transformed cells may exhibit many of the properties of malignant tumor cells

Inibizione da contatto

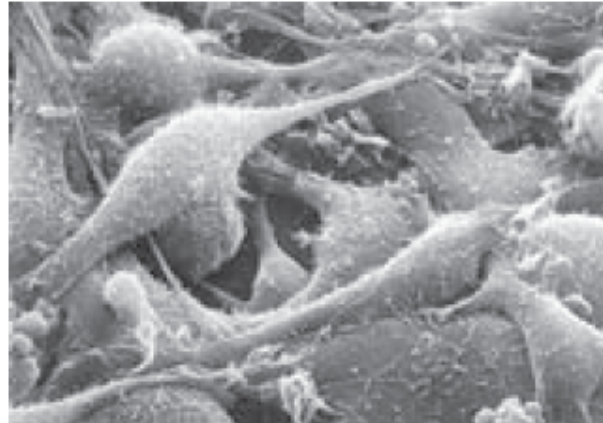
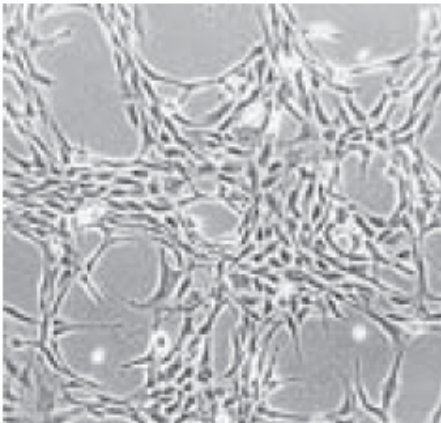
La migrazione dei fibroblasti normali viene inibita dal contatto tra cellule, per cui queste formano sulla superficie di una piastra di coltura una distribuzione ordinata di cellule affiancate.

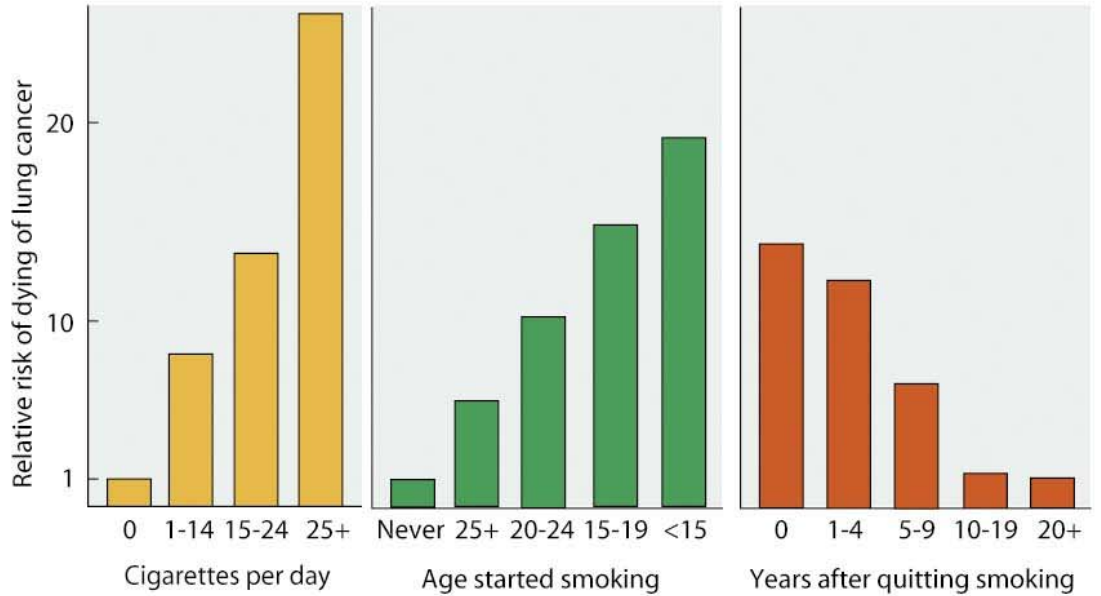
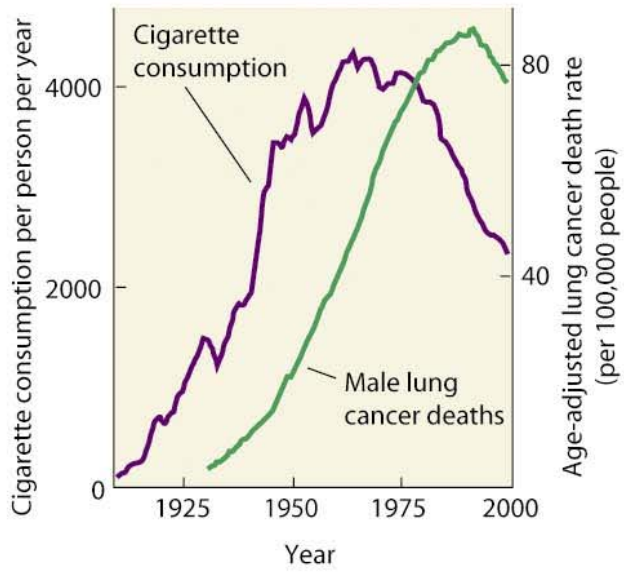
Invece, le cellule tumorali non vengono inibite dal contatto cellulare, migrano una sull'altra e crescono in maniera disordinata e multistratificata.

Cellule normali

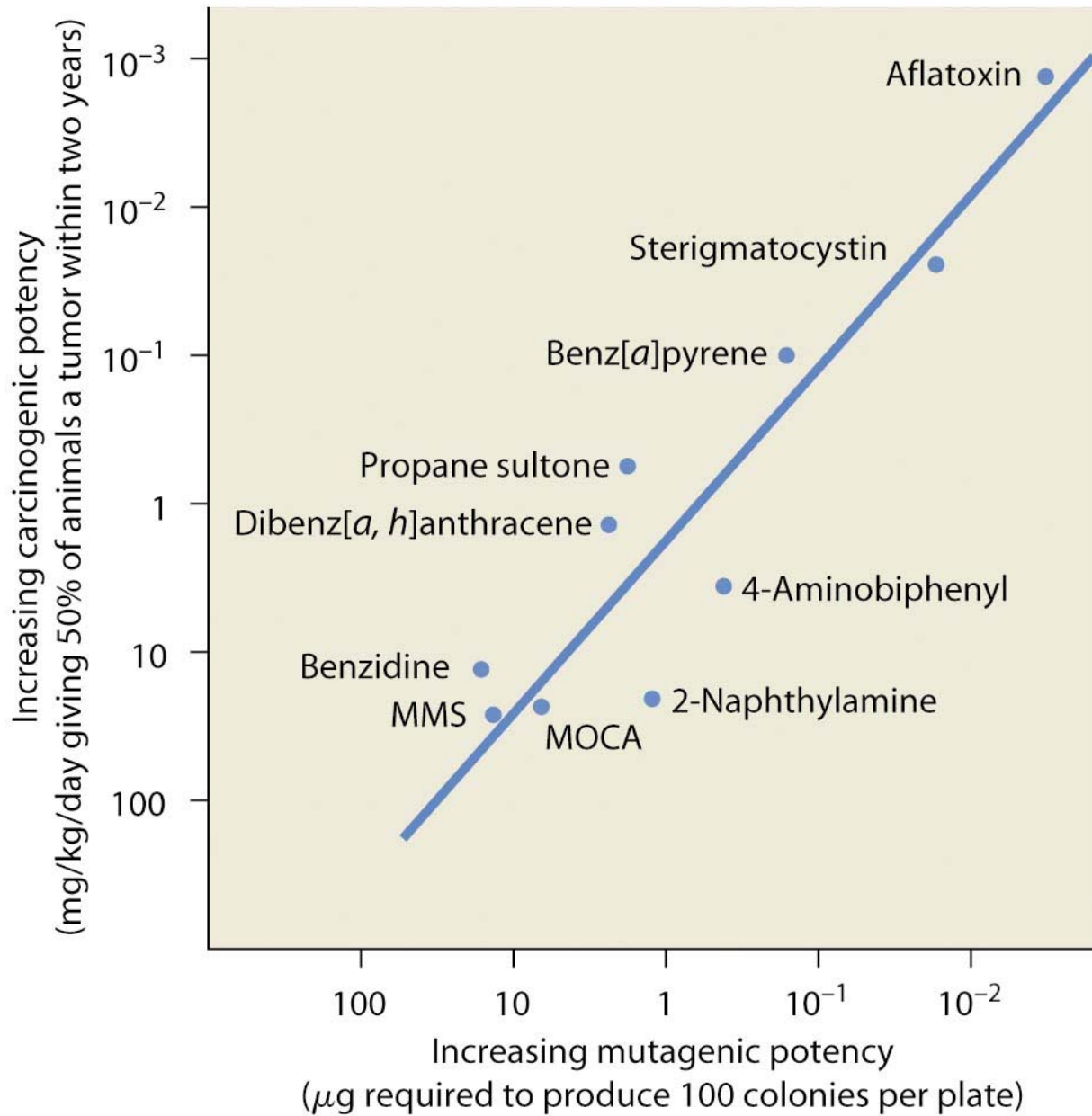


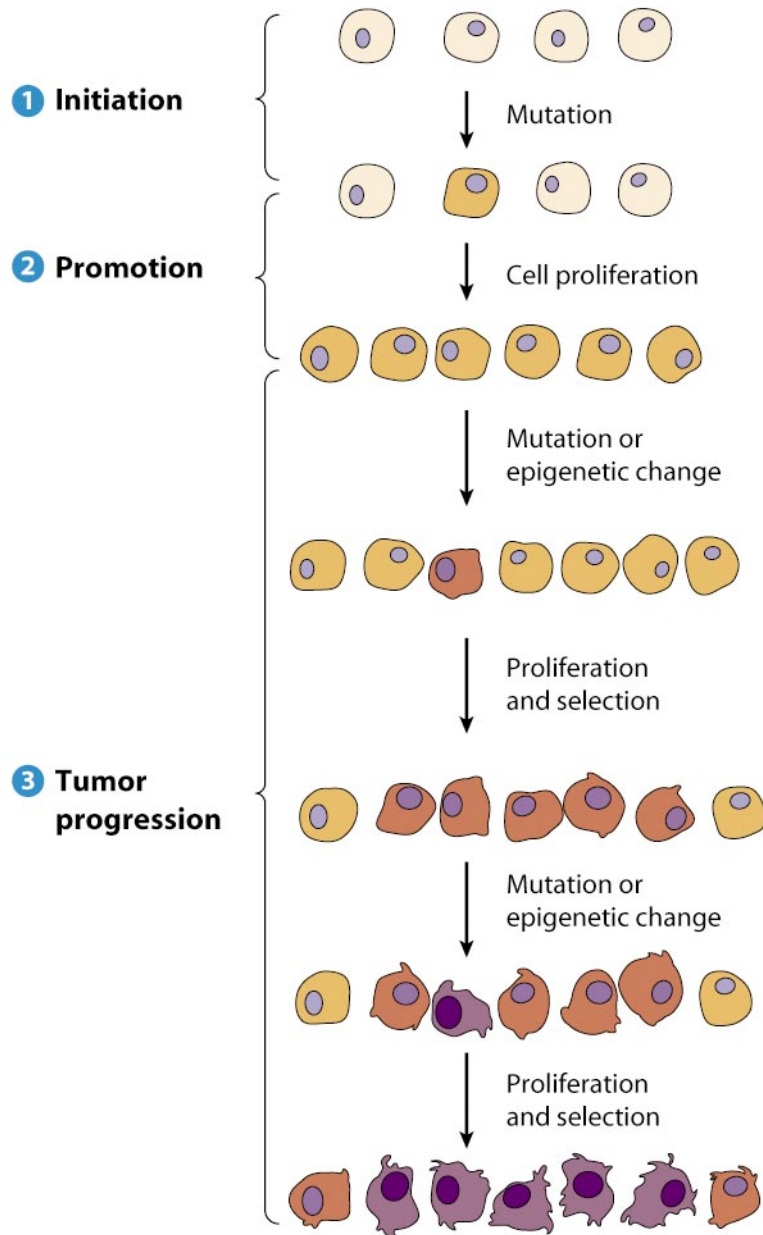
Cellule tumorali

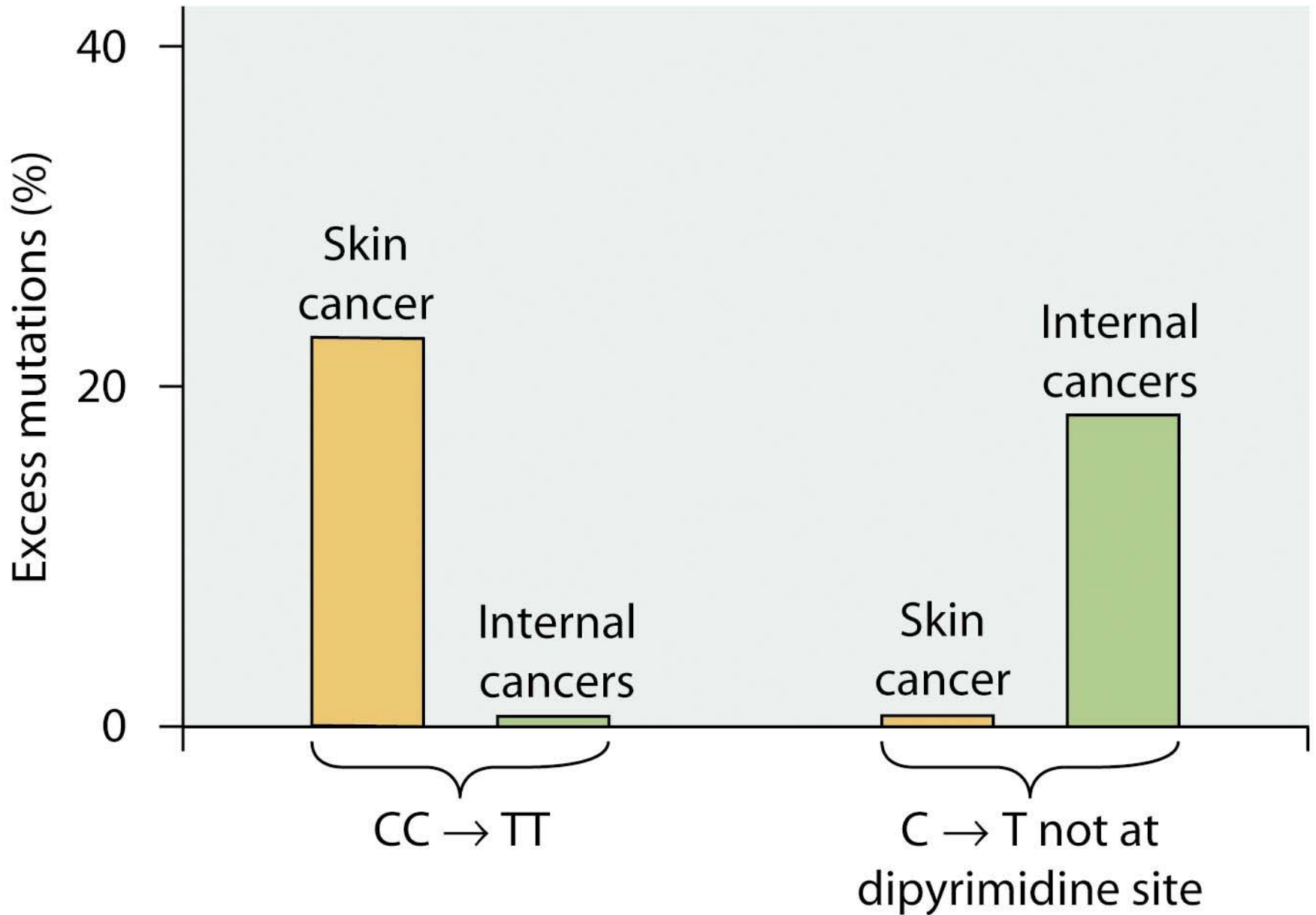


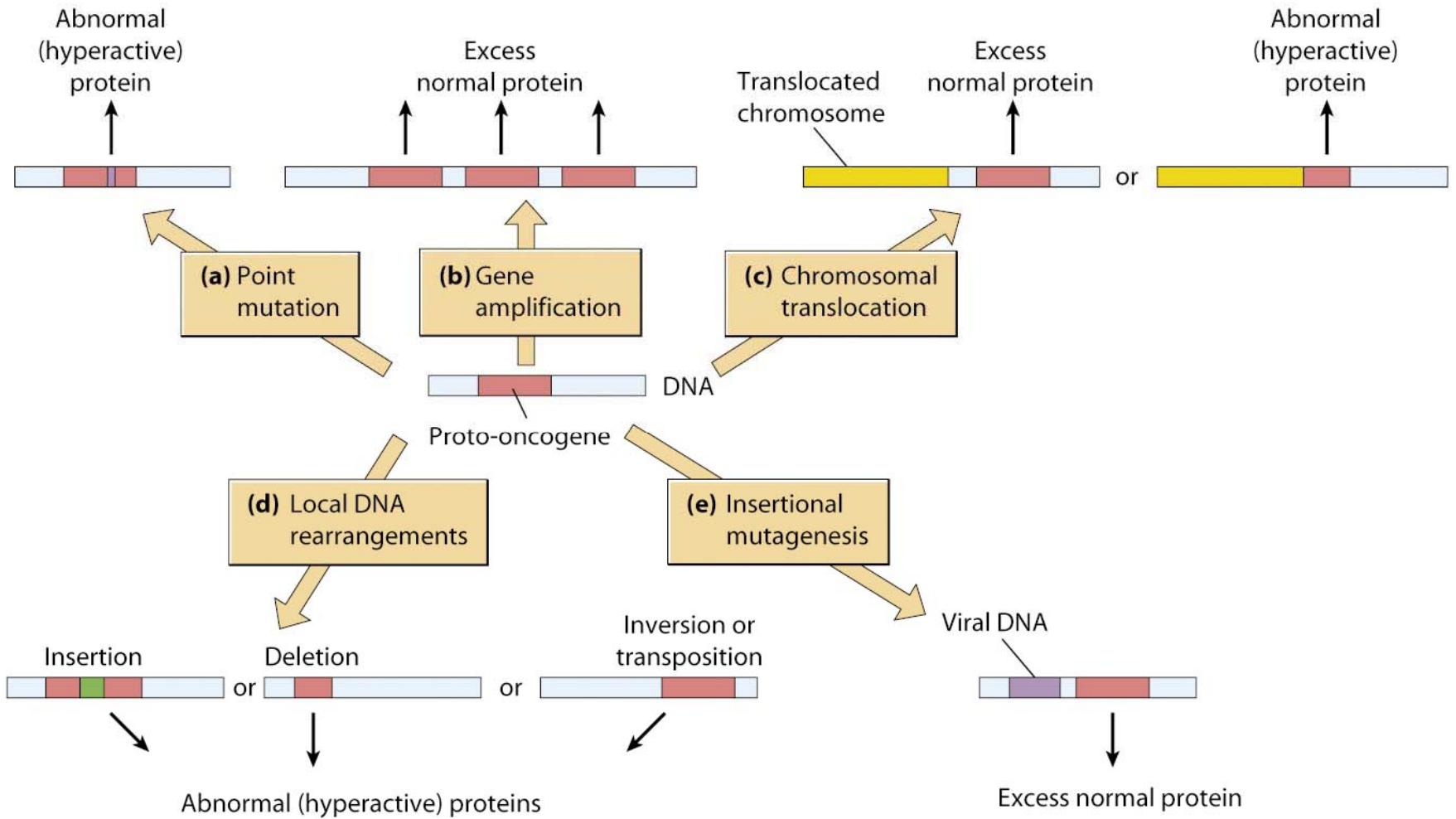


Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

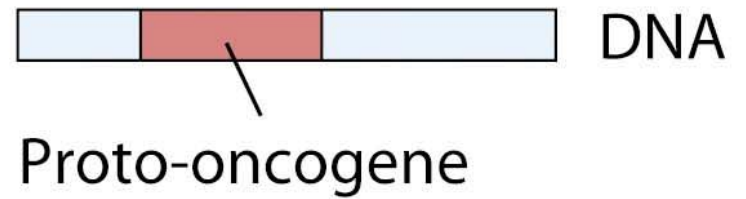
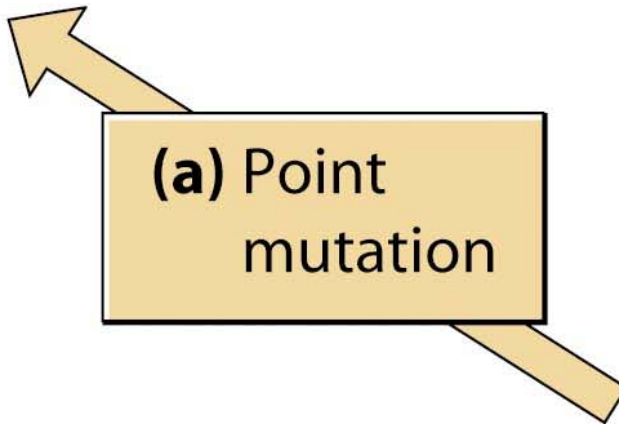
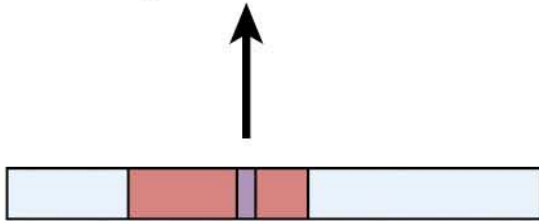


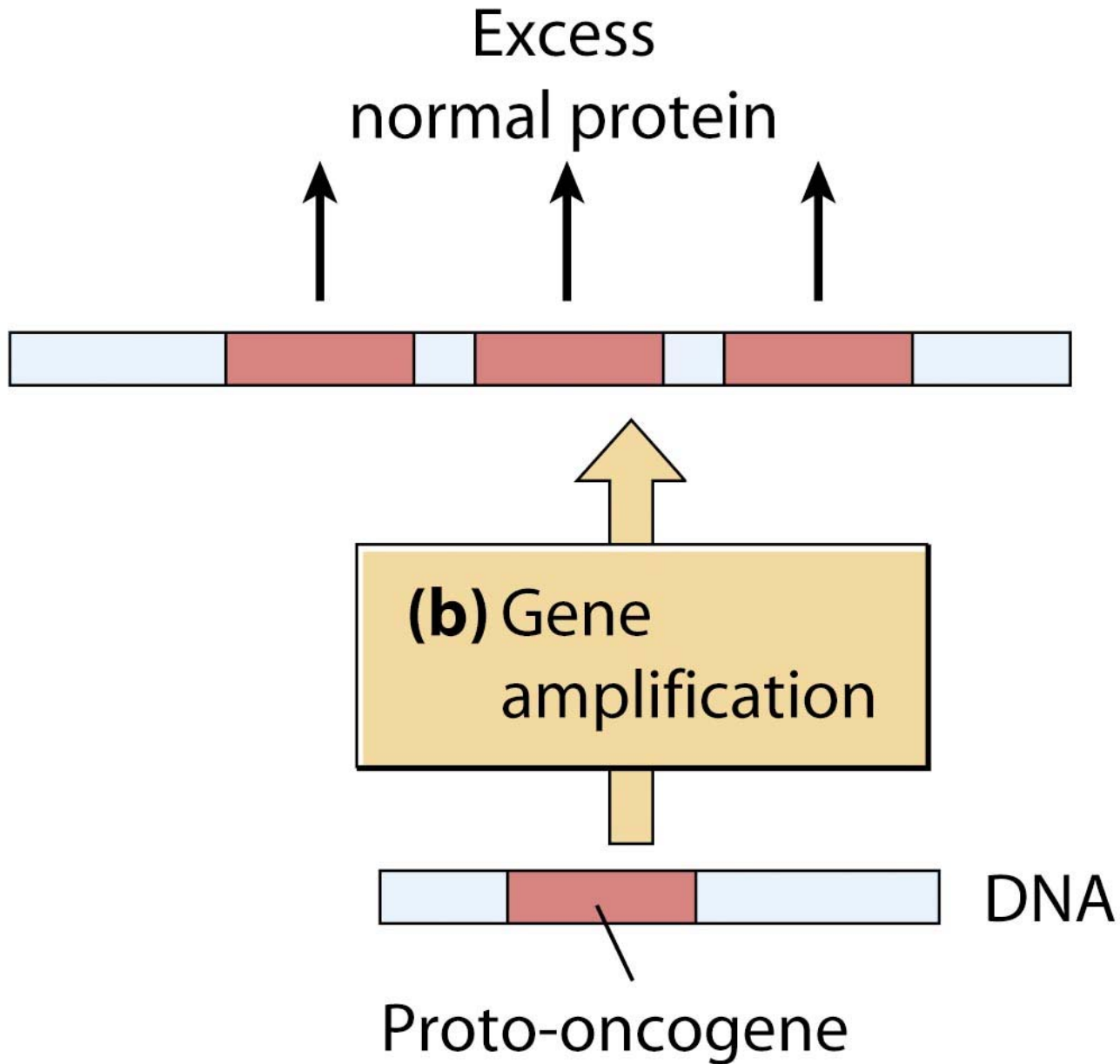


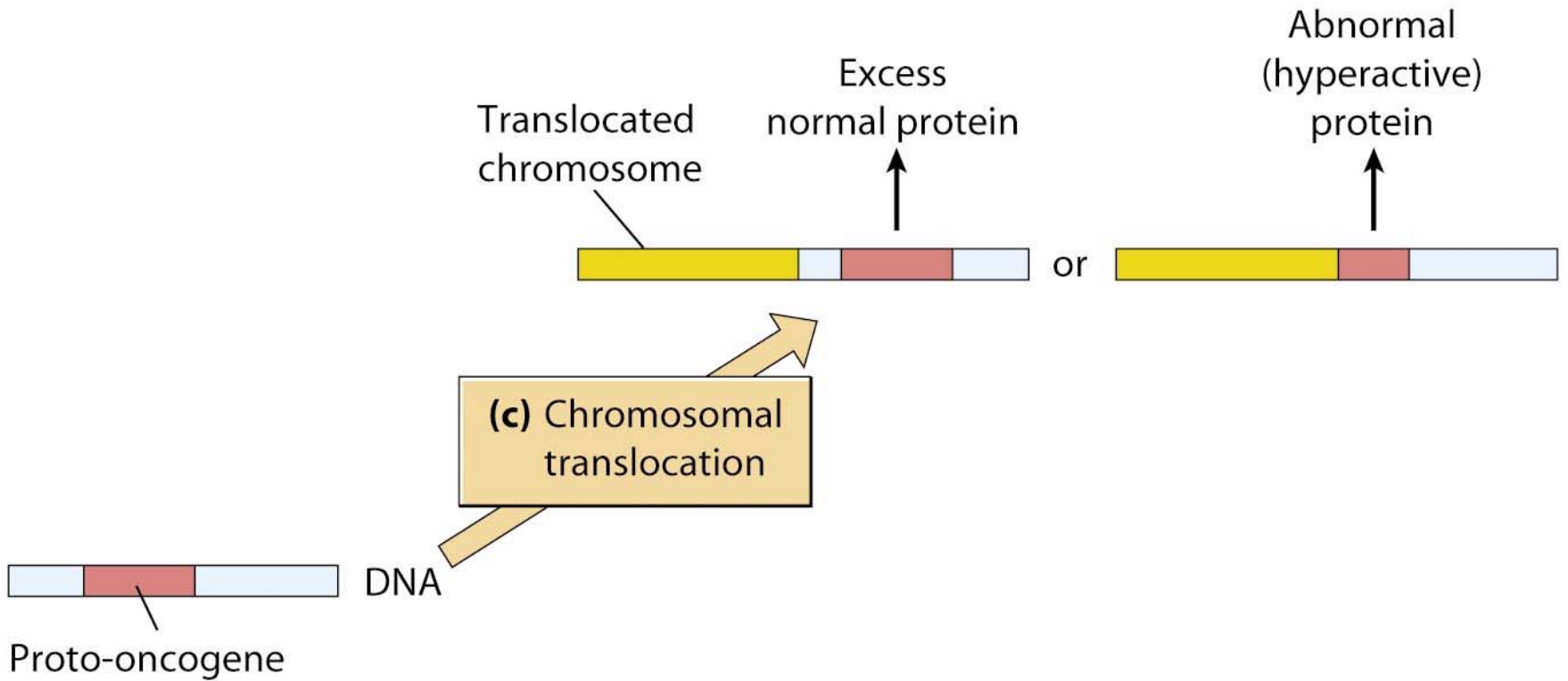




Abnormal
(hyperactive)
protein







DNA

Proto-oncogene

(d) Local DNA rearrangements

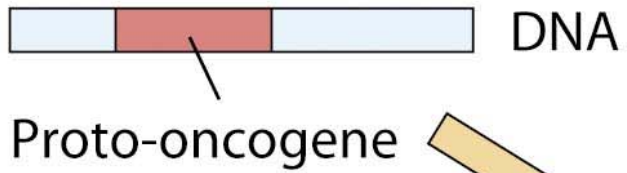
Insertion

Deletion

Inversion or transposition



Abnormal (hyperactive) proteins

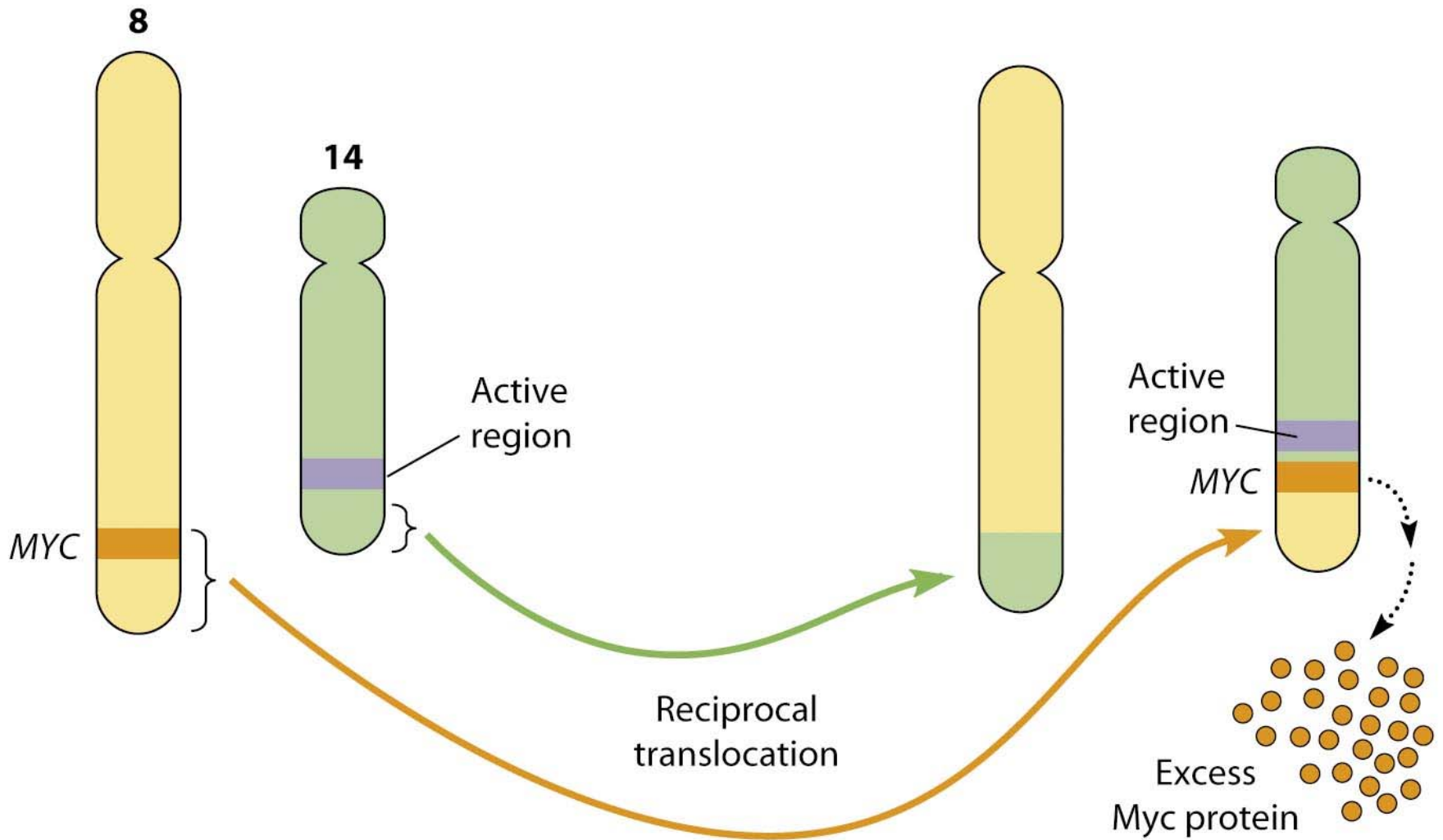


(e) Insertional mutagenesis

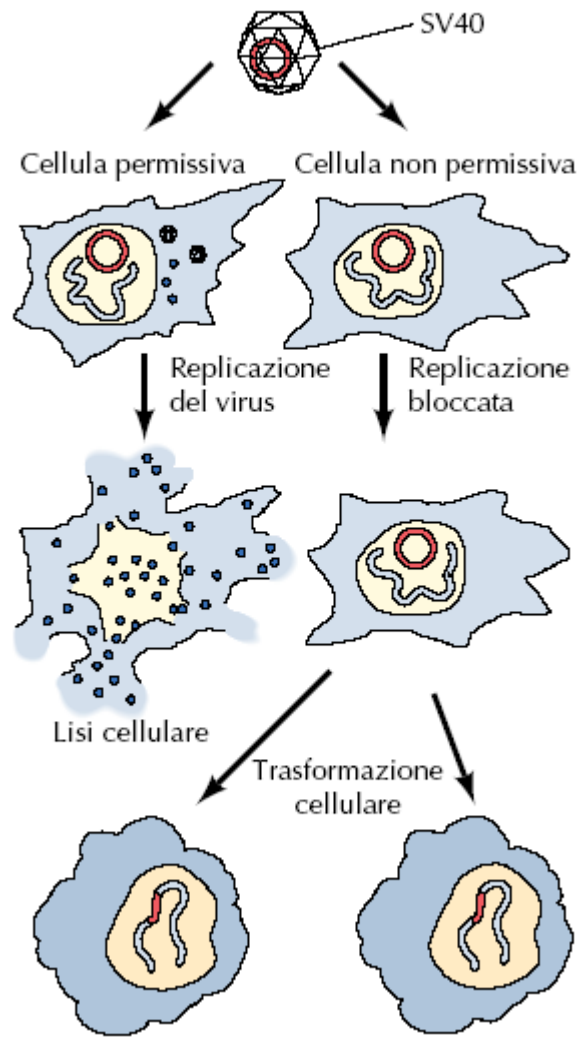
Viral DNA



Excess normal protein



Famiglia virale	Tumori umani	Dimensioni del genoma (kb)
Genomi a DNA		
Virus dell'epatite B	Cancro del fegato	3
SV40 e poliomavirus	Nessuno	5
Papillomavirus	Carcinoma cervicale	8
Adenovirus	Nessuno	35
Virus erpetici	Linfoma di Burkitt, carcinoma nasofaringeo, sarcoma di Kaposi	100–200
Genomi a RNA		
Virus dell'epatite C	Cancro del fegato	10
Retrovirus	Leucemia a cellule T degli adulti	9–10



Raf

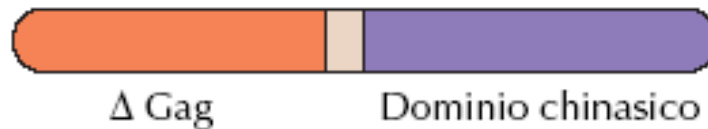
La proteina proto-oncogenica Raf è formata da un dominio regolativo ammino-terminale e da un dominio carbossi-terminale con proprietà di proteina chinasi.

Nella proteina oncogenica virale Raf, il dominio regolativo è stato deletato e sostituito dalle sequenze Gag virali parzialmente delete (Δ gag), con il risultato che il dominio chinasi di Raf è attivo costitutivamente e provoca la trasformazione tumorale.

Proteina proto-oncogenica Raf

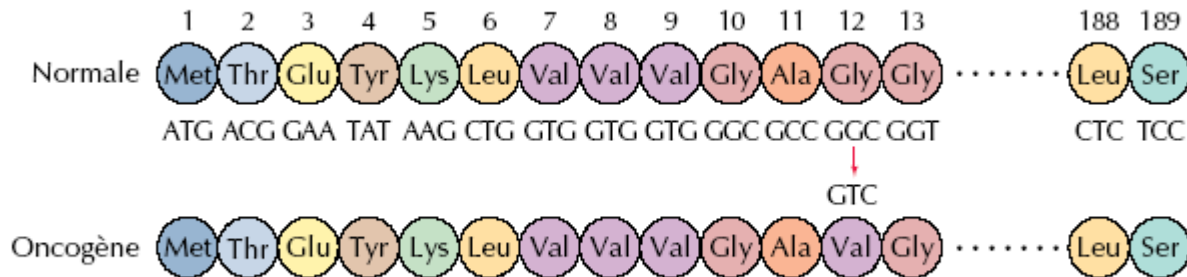


Proteina oncogenica Raf



Mutazioni puntiformi negli oncogeni *ras*.

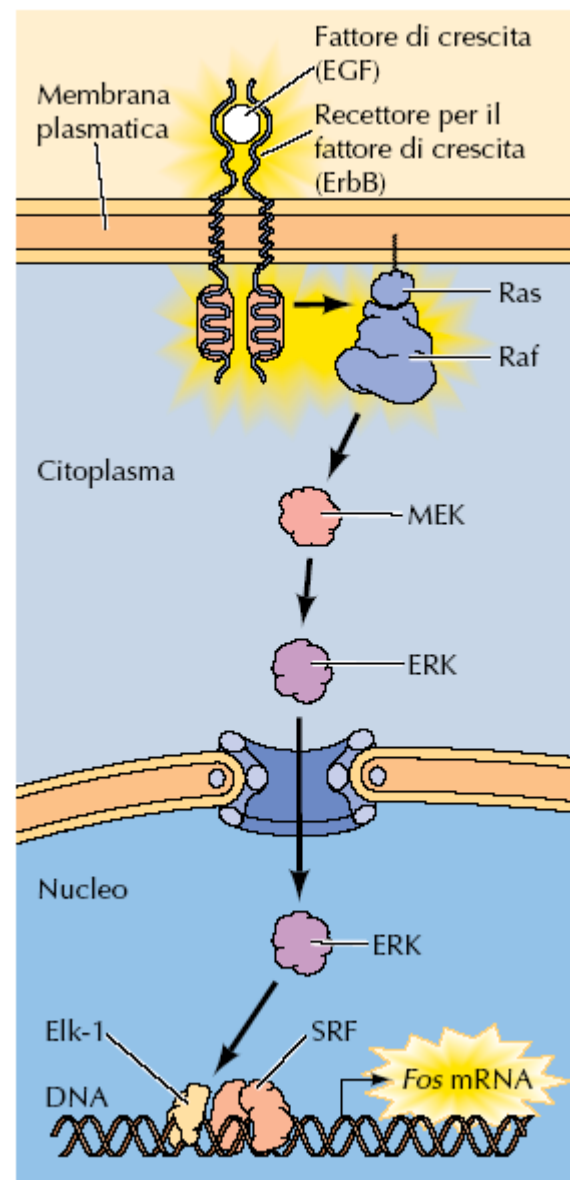
Il cambiamento di un singolo nucleotide, da *GGC* (Gly) a *GTC* (Val), nel dodicesimo codone, è responsabile dell'attività trasformante dell'oncogene *rasH*, individuato nel DNA di un carcinoma vescicale.



Le proteine degli oncogeni agiscono come fattori di crescita (per esempio, **EGF**), recettori di fattori di crescita (per esempio, **ErbB**), e molecole di segnalazione intracellulare (**Ras e Raf**).

Ras e Raf attivano la via della MAP chinasi ERK, portando all'induzione di ulteriori geni che codificano per proteine regolatrici della trascrizione potenzialmente oncogeniche.

Le proteine la cui potenziale oncogenicità è nota sono evidenziate con uno **sfondo giallo**.



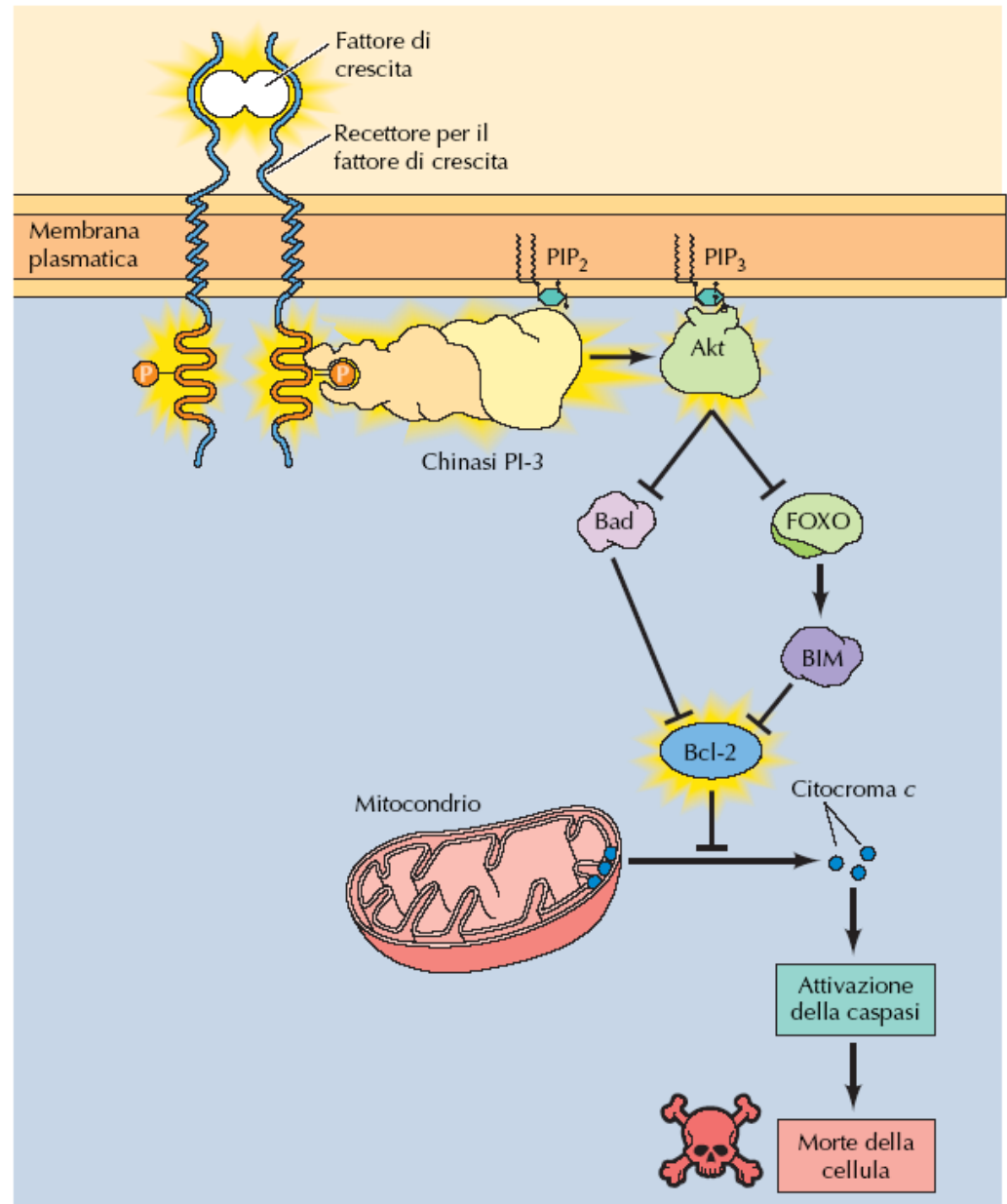
Oncogeni e sopravvivenza cellulare

Le proteine oncogeniche che danno segnali per la sopravvivenza cellulare comprendono i fattori di crescita, i recettori dei fattori di crescita, la PI-3 chinasi, Akt e Bcl-2.

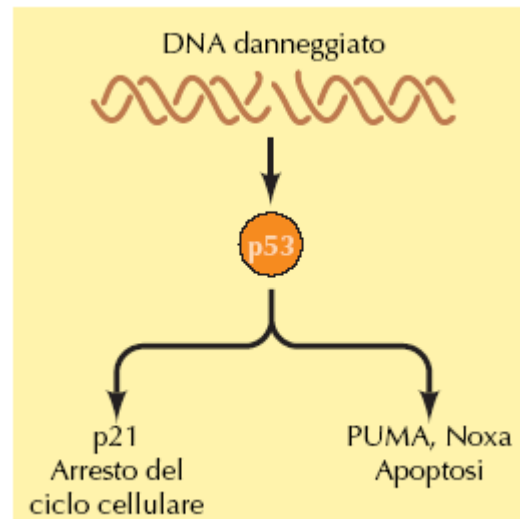
I bersagli di Akt comprendono Bad, che è un membro proapoptotico della famiglia di Bcl-2, e il fattore trascrizionale FOXO, che stimola la trascrizione di un altro membro proapoptotico della famiglia di Bcl-2, Bim.

La fosforilazione di Akt inibisce sia Bad sia FOXO, promuovendo così la sopravvivenza cellulare. Anche la proteina antiapoptotica Bcl-2 agisce da oncogene promuovendo la sopravvivenza cellulare e inibendo il rilascio di citocromo *c* dai mitocondri.

Le proteine con potenzialità oncogenica sono evidenziate con uno sfondo giallo.



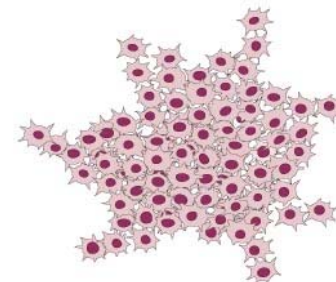
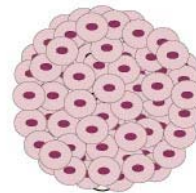
Azione di p53



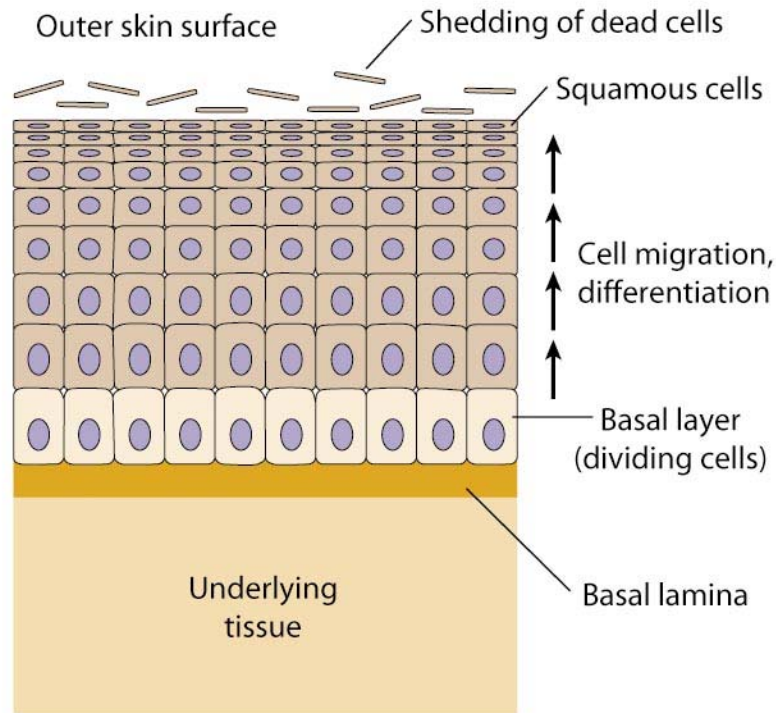
Oncogene	Tipo di tumore	Meccanismo di attivazione
<i>abl</i>	Leucemia mieloide cronica, leucemia linfocitica acuta	Traslocazione
<i>akt</i>	Carcinomi della mammella, dell'ovaio e del pancreas	Amplificazione
<i>bcl-2</i>	Linfoma follicolare delle cellule B	Traslocazione
<i>CCND1</i>	Adenoma paratiroideo, linfoma delle cellule B	Traslocazione
<i>CCND1</i>	Carcinomi delle cellule squamose, della vescica, della mammella, dell'esofago, del fegato e del polmone	Amplificazione
<i>cdk4</i>	Melanoma	Mutazione puntiforme
<i>CTNNB1</i> (β -catenina)	Carcinoma del colon	Mutazione puntiforme
<i>erbB</i>	Gliomi, diversi carcinomi	Amplificazione
<i>erbB</i>	Carcinomi del polmone	Mutazione puntiforme
<i>erbB-2</i>	Carcinomi della mammella e dell'ovaio	Amplificazione
<i>gli</i>	Glioblastoma	Amplificazione
<i>kit</i>	Tumori dello stroma gastrointestinale	Mutazione puntiforme
<i>c-myc</i>	Linfoma di Burkitt	Traslocazione
<i>c-myc</i>	Carcinomi della mammella e del polmone	Amplificazione
<i>L-myc</i>	Carcinoma del polmone	Amplificazione
<i>N-myc</i>	Neuroblastoma e carcinoma del polmone	Amplificazione
<i>PDGFR</i>	Leucemia mielomonocitica cronica	Traslocazione
<i>PDGFR</i>	Tumori dello stroma gastrointestinale	Mutazione puntiforme
<i>PI3K</i>	Carcinoma della mammella	Mutazione puntiforme
	Carcinomi dell'ovaio, gastrici e del polmone	Amplificazione
<i>PML/RARα</i>	Leucemia promielocitica acuta	Traslocazione
<i>B-raf</i>	Melanoma, carcinoma del colon	Mutazione puntiforme
<i>rasH</i>	Carcinoma della tiroide	Mutazione puntiforme
<i>rasK</i>	Carcinomi del colon, del polmone, del pancreas e della tiroide	Mutazione puntiforme
<i>rasN</i>	Leucemie acute mieloide e linfocitica, carcinoma della tiroide	Mutazione puntiforme
<i>ret</i>	Neoplasia multipla endocrina di tipo 2A e 2B	Mutazione puntiforme
<i>ret</i>	Carcinoma della tiroide	Riarrangiamento del DNA
<i>SMO</i>	Carcinoma delle cellule basali	Mutazione puntiforme

Table 24-4**Some Differences in the Microscopic Traits of Benign and Malignant Tumors**

Trait	Benign	Malignant
Nuclear size	Small	Large
N/C ratio (ratio of nuclear to cytoplasmic volume)	Low	High
Nuclear shape	Regular	Pleomorphic (irregular shape)
Mitotic index	Low	High
Tissue organization	Normal	Disorganized
Differentiation	Well differentiated	Poorly differentiated (anaplastic)
Tumor boundary	Well defined	Poorly defined



Normal Growth



Tumor Growth

