De Leo, Ginelli, Fasano

Biologia e Genetica

Capitolo 12

EdiSES

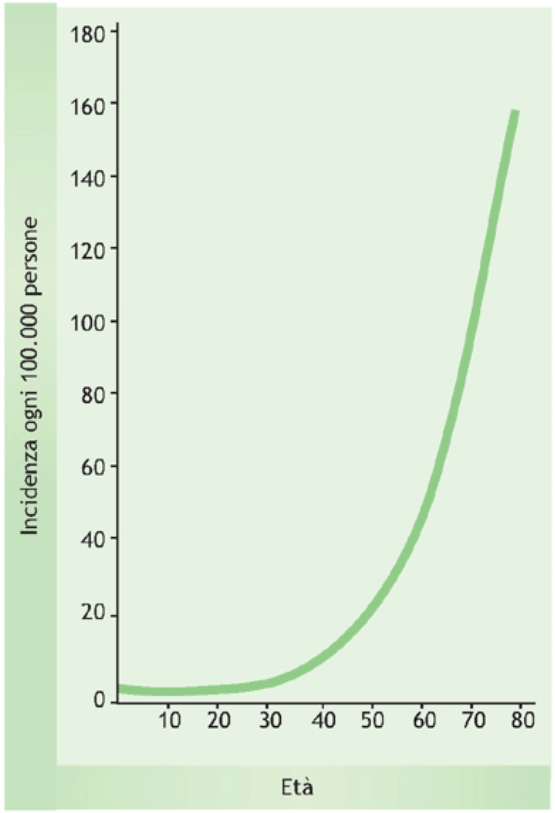


Figura 12.1 **Incidenza annuale del cancro in funzione dell'età.** Il numero di nuovi casi è espresso in rapporto al numero totale di individui per ciascun gruppo d'età.

De Leo, Ginelli, Fasano
Biologia e Genetica
EdiSES

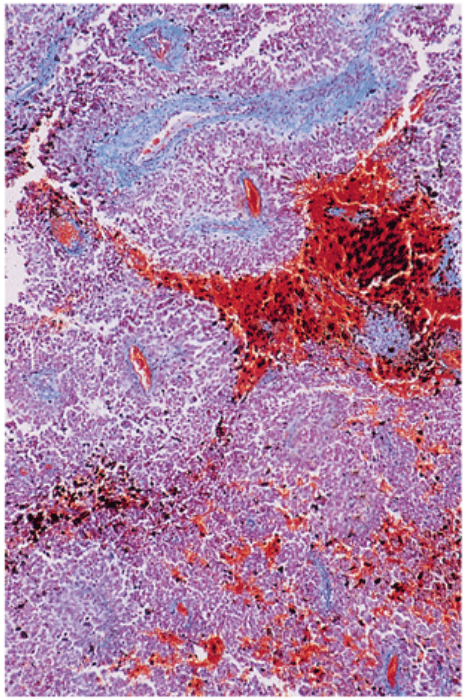


Figura 12.2 **La formazione di metastasi.** La micrografia mostra la metastasi epatica (in rosso) di un melanosarcoma. È evidente la capacità delle cellule tumorali di invadere ed alterare la organizzazione del parenchima epatico.

De Leo, Ginelli, Fasano
Biologia e Genetica
EdiSES

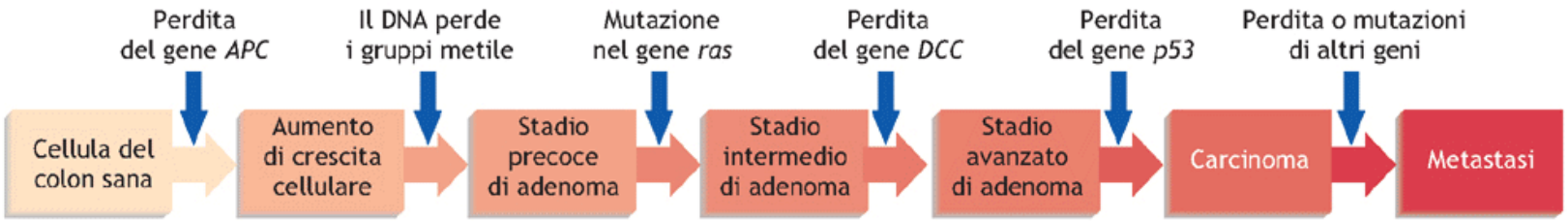


Figura 12.3 **Alterazioni genetiche nella progressione del carcinoma del colon.** Secondo i dati sperimentali del gruppo di Vogelstein, lo sviluppo di un tumore maligno al colon segue un modello riproducibile di attivazione di oncogeni e perdita di oncosoppressori. *APC* – Gene che determina poliposi adenomatosa del colon.

De Leo, Ginelli, Fasano
Biologia e Genetica
EdiSES

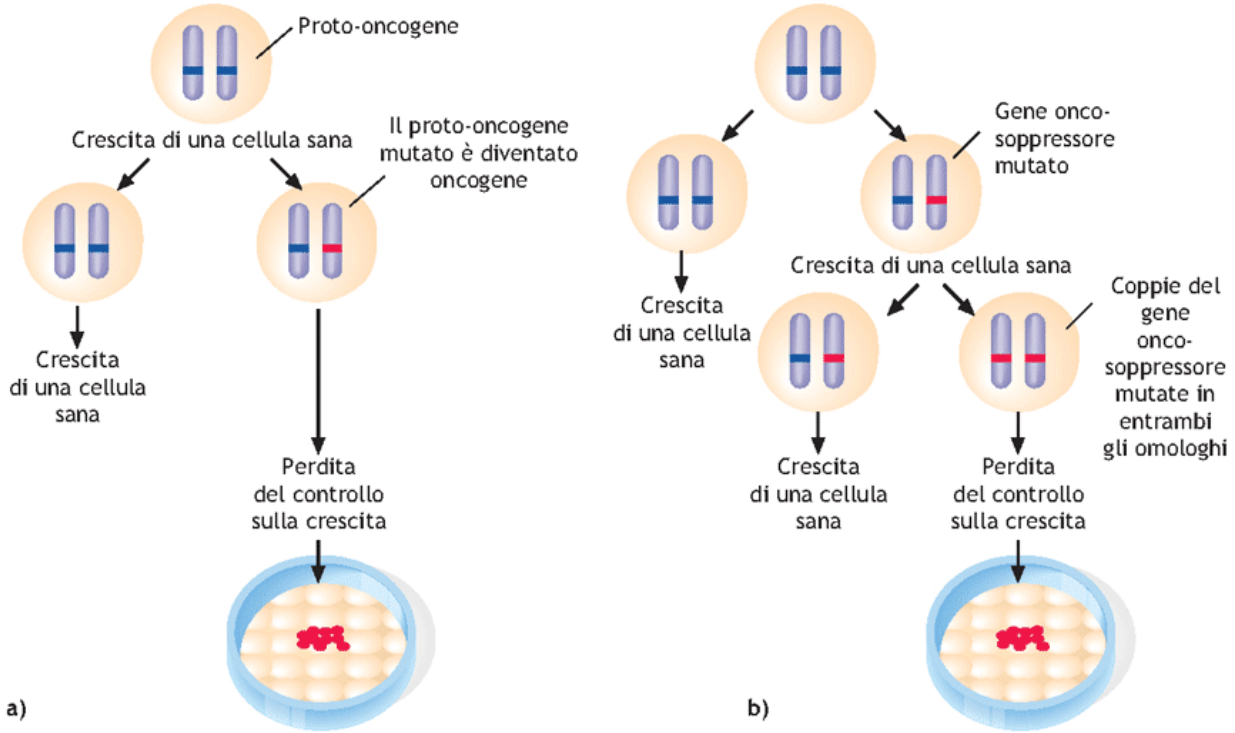


Figura 12.4 **Modalità di azione degli oncogeni ed oncosoppressori.** **(a)** Un unico evento mutazionale in una delle due copie alleliche di un oncogene è sufficiente affinché la cellula acquisti un fenotipo tumorale. **(b)** Nel caso di un oncosoppressore, entrambe le copie dei geni sui due cromosomi omologhi devono essere alterate per indurre la cellula ad acquisire proprietà tumorigeniche.

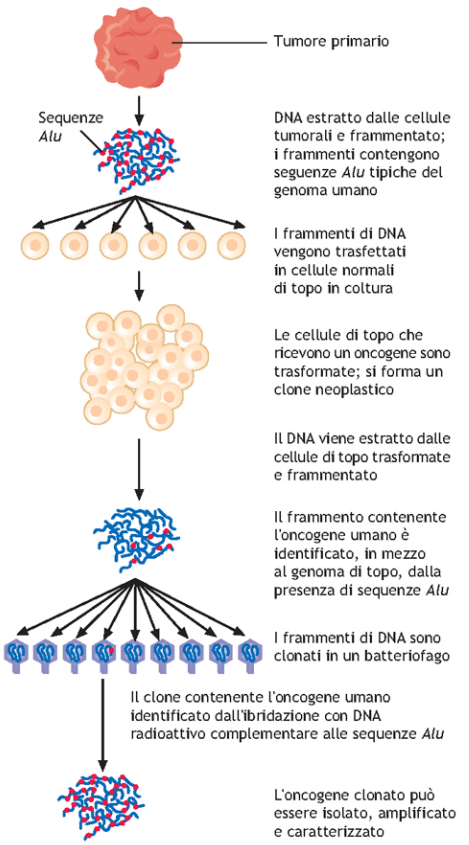


Figura 12.5 Isolamento di un oncogene attraverso trasferimento genico. Il gruppo di Robert Weinberg dimostrò, nei primi anni '70, che il DNA estratto da una biopsia di un carcinoma della vescica umano era in grado di trasformare cellule normali. La sequenza genica responsabile delle modificazioni in senso tumorale, era una copia mutata del proto-oncogene *ras*.

De Leo, Ginelli, Fasano
Biologia e Genetica
EdiSES

EdiSES

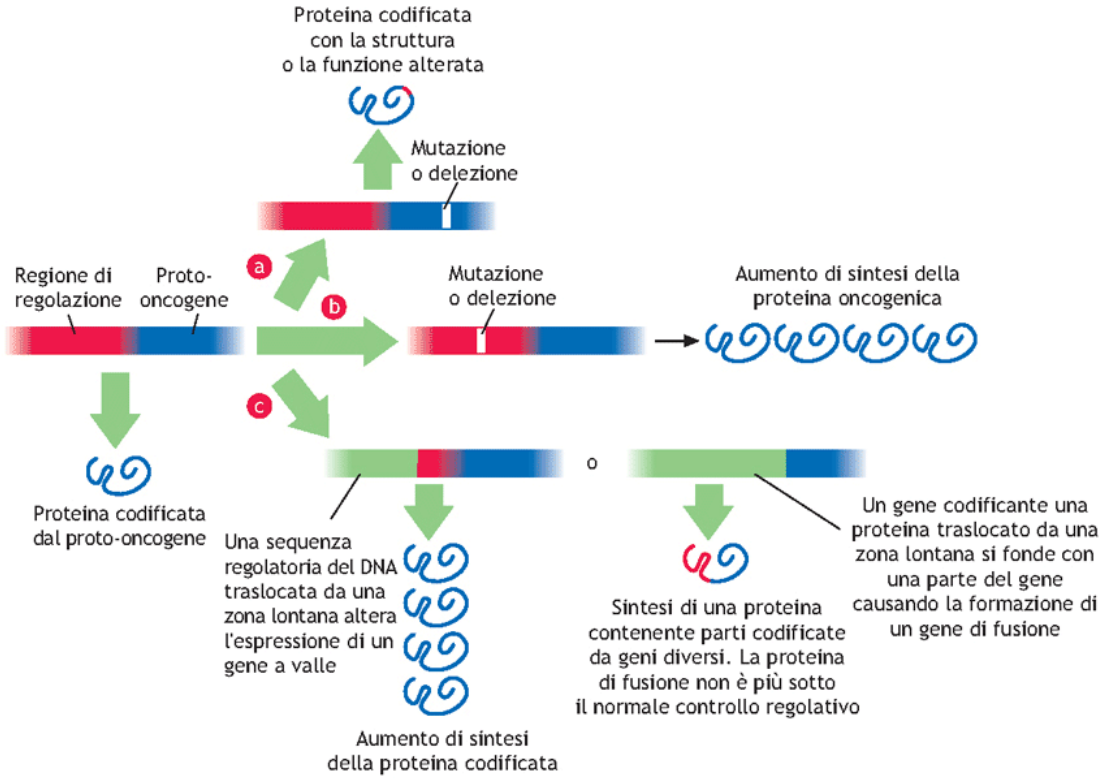


Figura 12.6 **Meccanismi di attivazione di un proto-oncogene in un oncogene.** Le modalità con cui un proto-oncogene può diventare un oncogene sono illustrate schematicamente in figura. Nella via **(a)**, una mutazione missenso determina un cambiamento nella struttura e funzione della proteina codificata. In **(b)**, una mutazione in una delle sequenze di regolazione dell'espressione genica causa una alterazione dei livelli della proteina oncogenica. Infine, in **(c)** un riarrangiamento genico porta alla formazione di geni di fusione la cui espressione è deregolata o che codificano per proteine a funzione alterata.

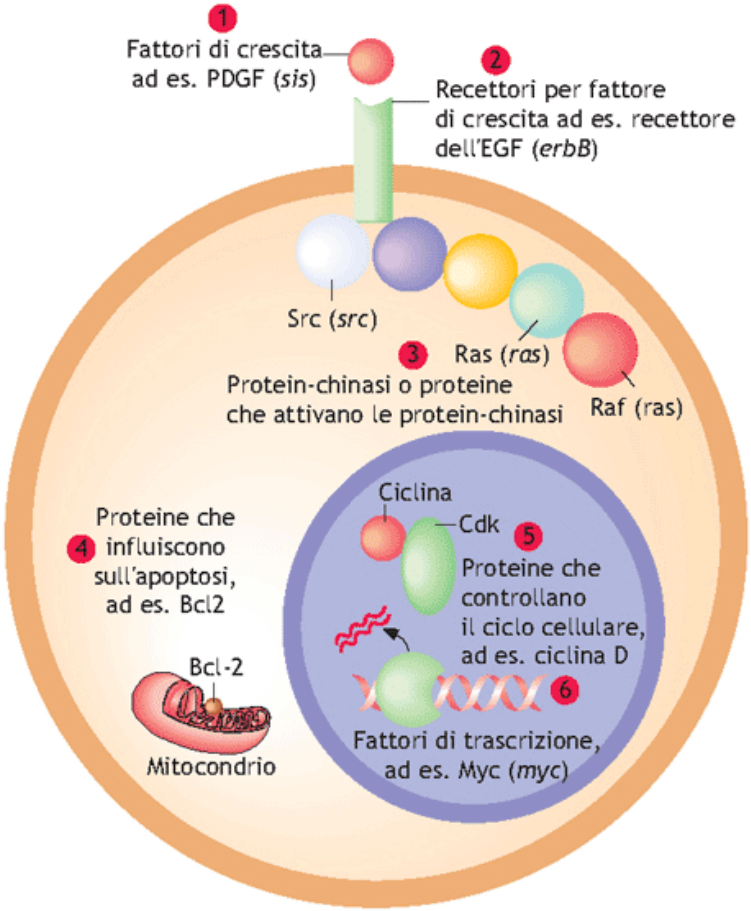
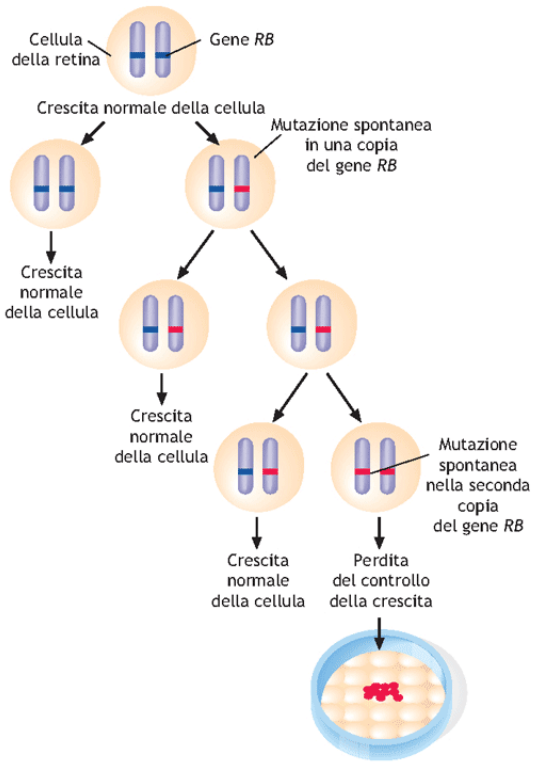


Figura 12.7 **Oncogeni e localizzazione cellulare dei loro prodotti.** Le proteine codificate dagli oncogeni possono essere dei fattori di crescita (1), recettori per i fattori di crescita (2), molecole citoplasmatiche per la trasduzione del segnale (3), componenti del processo apoptotico (4), proteine nucleari che regolano il ciclo cellulare (5) e fattori di trascrizione (6).



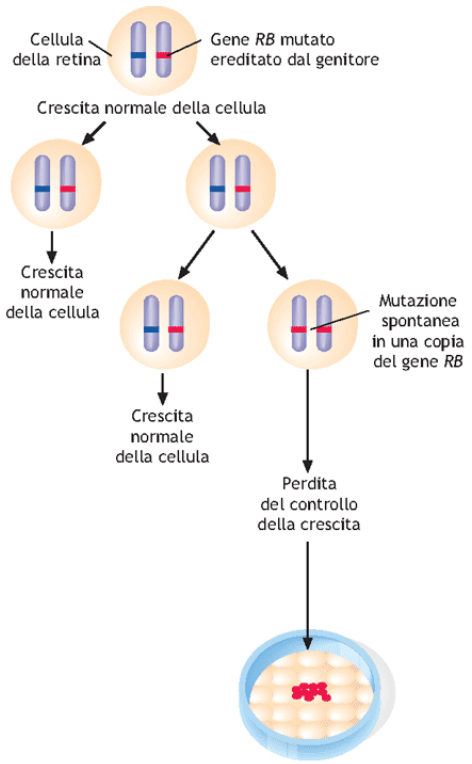


Figura 12.8 **Mutazioni dell'oncosoppressore *RB* durante lo sviluppo del retinoblastoma.** **(a)** Nel retinoblastoma sporadico, il tumore si sviluppa quando una cellula della retina accumula mutazioni indipendenti in entrambi gli alleli del gene. **(b)** Nei casi familiari (retinoblastoma ereditario), una copia mutata del gene viene ereditata dal genitore affetto. L'individuo quindi presenta in tutte le sue cellule un allele *RB* mutato. Se l'altro allele *RB* viene inattivato, in una cellula retinica, da una seconda mutazione somatica, questa cellula andrà incontro a trasformazione neoplastica, originando una massa tumorale.

EdiSES

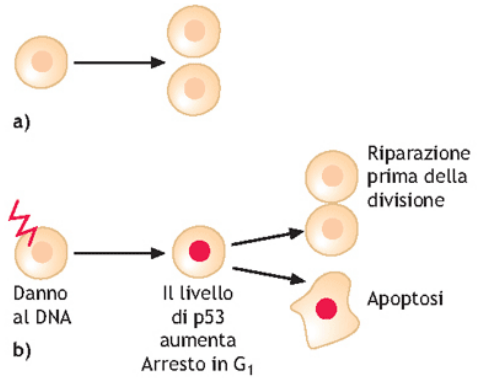


Figura 12.9 Azione dell'oncosoppressore p53. In una cellula normale **(a)**, l'aumento dei livelli della p53 in seguito al danno al DNA induce il processo apoptotico portando la cellula alla morte o attiva i sistemi di riparazione del materiale genetico. **(b)** Nelle cellule dove la p53 è mutata, i danni al DNA determinano o la morte cellulare o la espansione neoplastica di cloni cellulari con mutazioni puntiformi o con un assetto cromosomico alterato **(c)**.

De Leo, Ginelli, Fasano
Biologia e Genetica
EdiSES

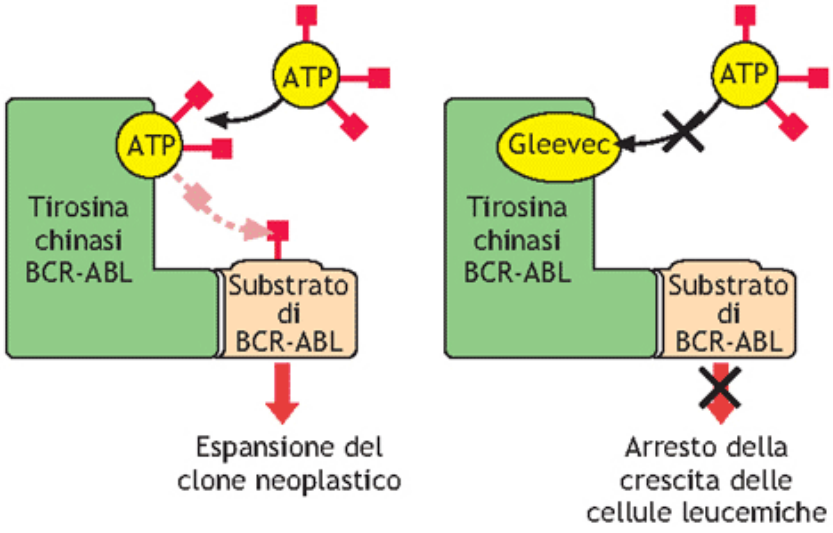


Figura 12.10 **Modalità di azione del Gleevec.** La proteina tirosina chinasi BCR-ABL è costitutivamente attiva nelle cellule di leucemia mieloide cronica e rappresenta l'evento molecolare patogenetico per questa neoplasia. Il Gleevec, legandosi alla tasca enzimatica dell'ATP, blocca la capacità di BCR-ABL di fosforilare i suoi substrati e determina l'arresto della crescita delle cellule leucemiche.

De Leo, Ginelli, Fasano
Biologia e Genetica
EdiSES

EdiSES