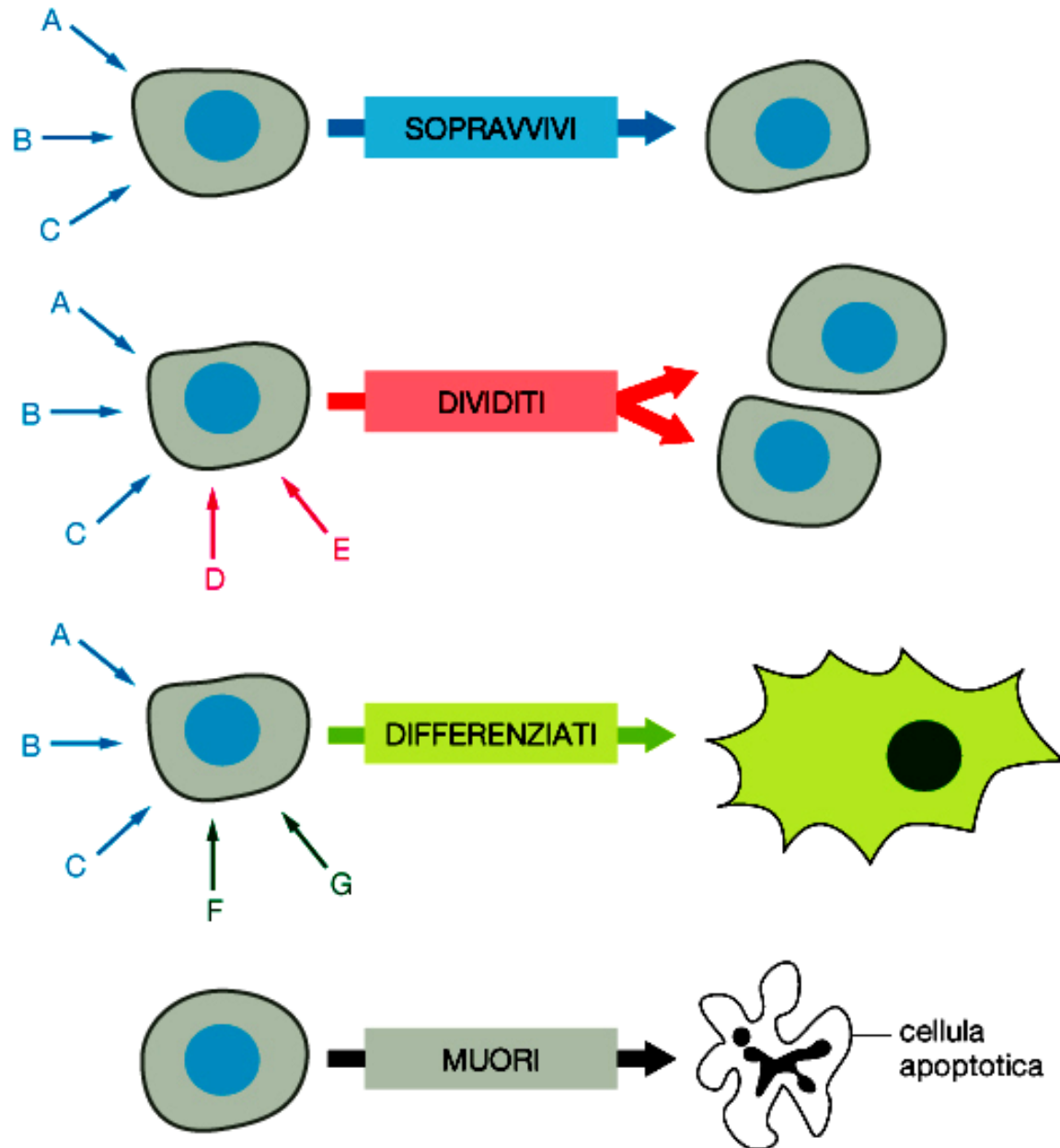


La trasformazione cellulare



Il destino di una cellula



Definizione di cellula trasformata

Si definisce trasformata una cellula che ha acquisito **permanentemente** caratteristiche di crescita non esibite dalla cellula parentale



Caratteristiche della cellula trasformata

1. Morfologia alterata
2. Numero illimitato di divisioni e mancata espressione di markers di senescenza (**immortalità**)
3. Assenza di **inibizione da contatto**
4. Crescita **in assenza di fattori di crescita** e di ancoraggio
5. Capacità **dare origine a tumori** quando iniettata in animali (in questo caso parliamo di cellula tumorale o *fully transformed*)



Una **cellula trasformata** è una cellula che ha acquisito **alterazioni** che ne modificano il comportamento normale

Una cellula trasformata **può** diventare tumorale se, una volta iniettata in un animale da esperimento, **è in grado di formare un tumore**. Non tutte le cellule trasformate sono necessariamente tumorali.

Il termine **tumore** (o **neoplasia**) indica una **massa anomala di tessuto** che cresce in modo **autonomo e incontrollato**, indipendentemente dai normali segnali che regolano la proliferazione e la morte cellulare.

I tumori possono essere:

- **benigni**, se rimangono localizzati e non invadono i tessuti circostanti;
- **maligni**, se invadono altri tessuti e possono dare metastasi.

Il termine **cancro** si riferisce specificamente ai **tumori maligni** di origine **epiteliale** (ad esempio carcinoma della mammella, del colon, del polmone).

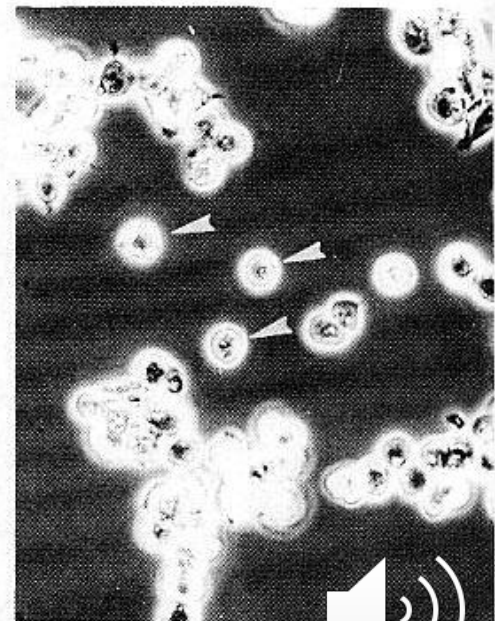
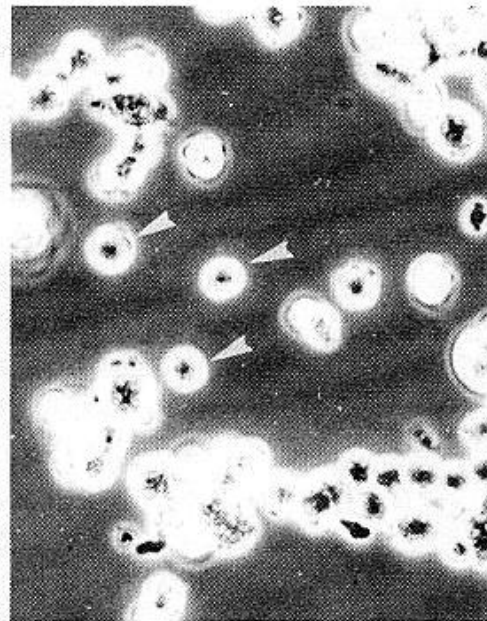
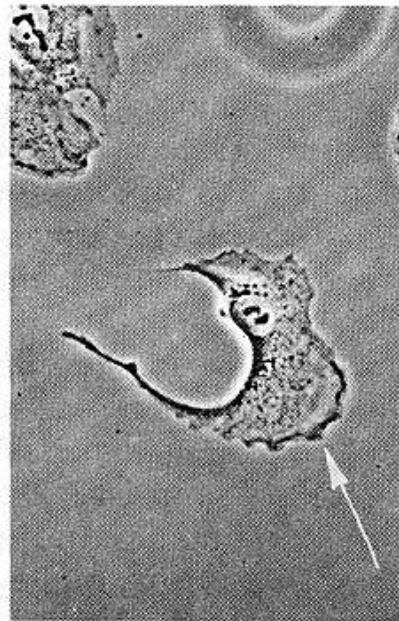
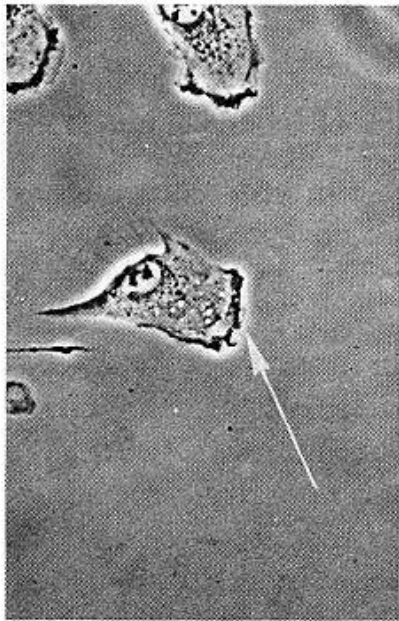


1. Le cellule trasformate presentano una morfologia alterata

Cellule embrionali di criceto normali (a, b) paragonate a quella di cellule trasformate (c, d).

(a e b) Le prime due microfotografie mostrano il **carattere appiattito ed espanso delle cellule normali di criceto**, in crescita su una superficie piana.

(c e d) Immagini corrispondenti mostrano l'aspetto di cellule di criceto dopo **trasformazione da parte di Adenovirus ceppo 2**. Le cellule hanno un **aspetto tondeggiante**.



(a)

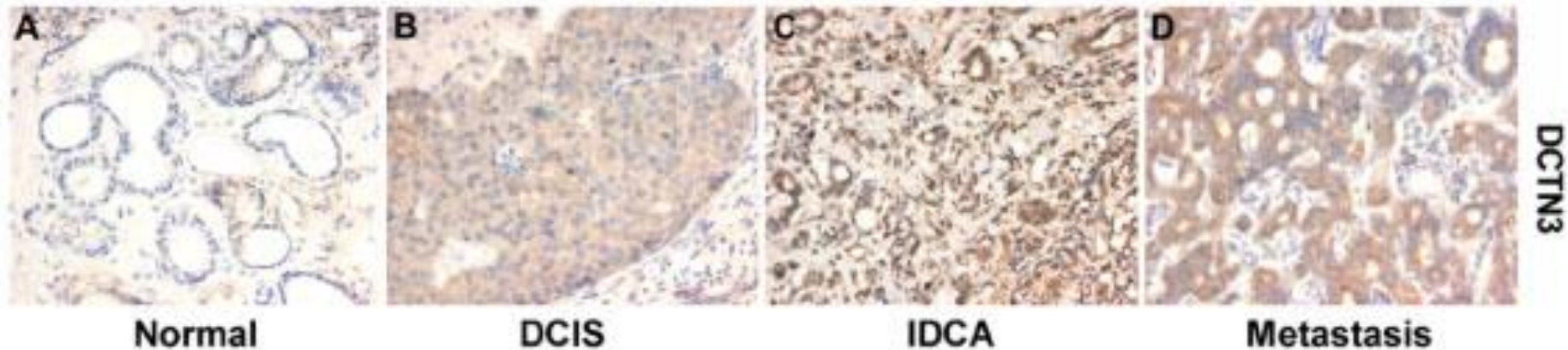
(b)

(c)

(d)



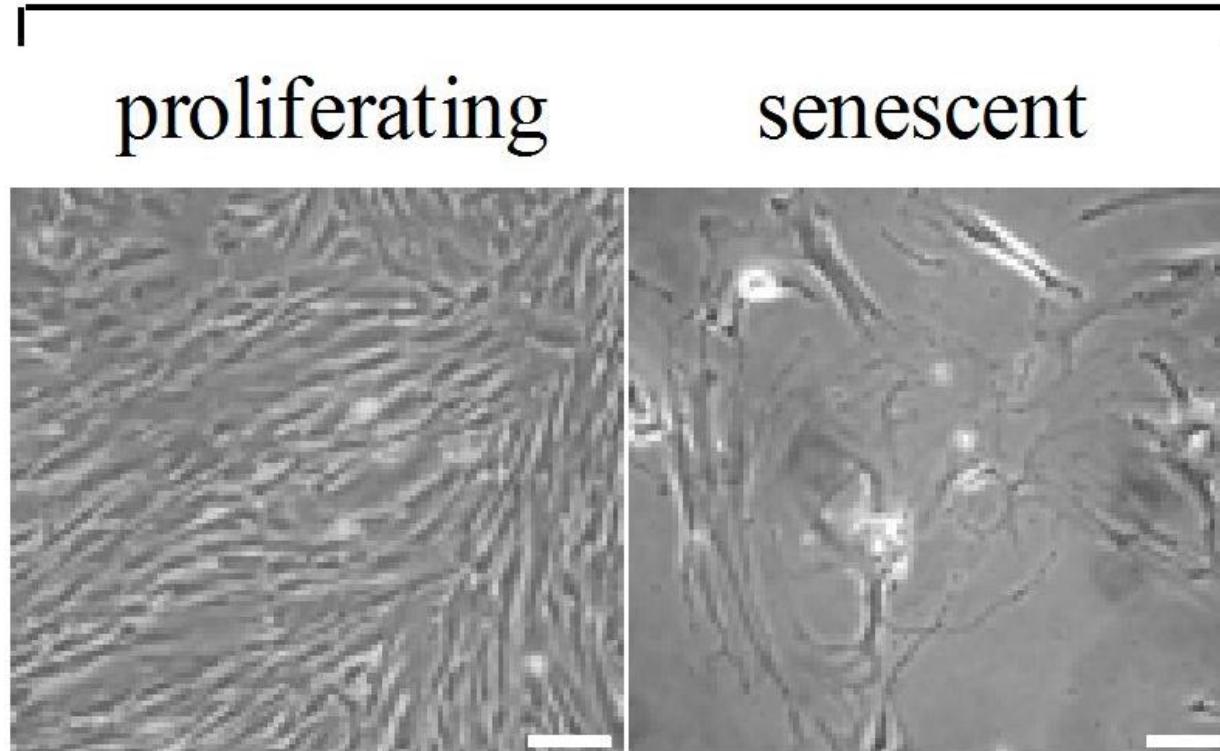
Morfologia alterata in cellule in biopsie di tessuto normale e tumore della mammella



- Ductal Carcinoma in Situ
- Infiltrating Ductal Carcinoma
- Metastatic carcinoma

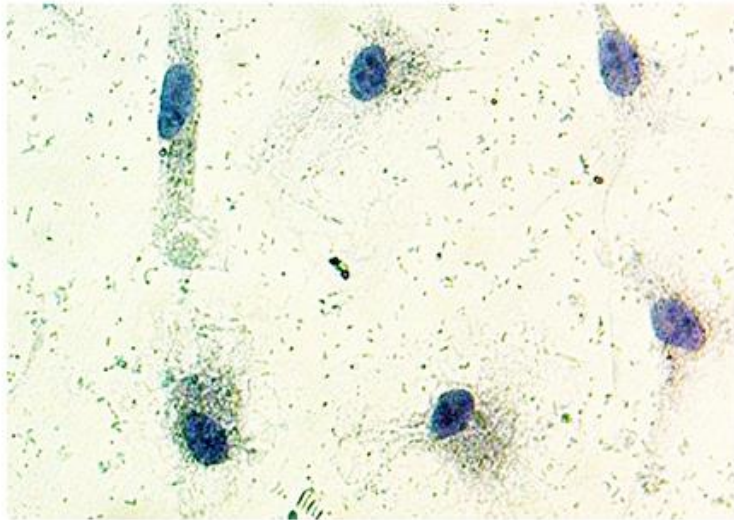


2. Le cellule trasformate sono immortalizzate: numero illimitato di divisioni

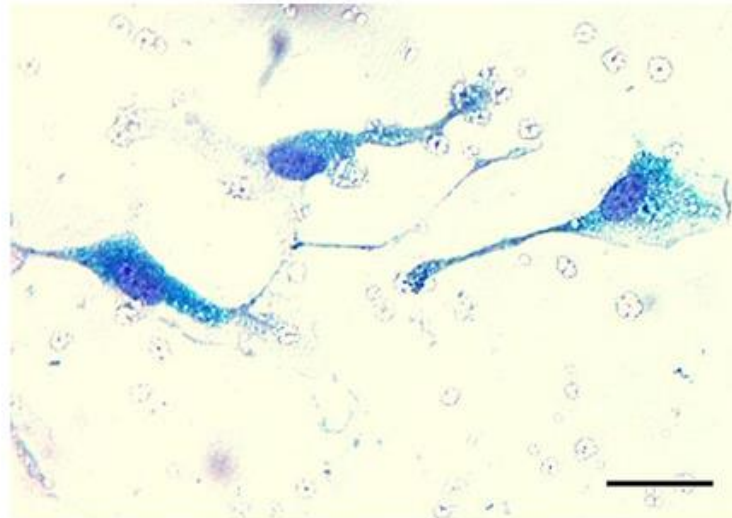


2. Cellule trasformate non esprimono markers di senescenza

A



2 Days in vitro



16 Days in vitro

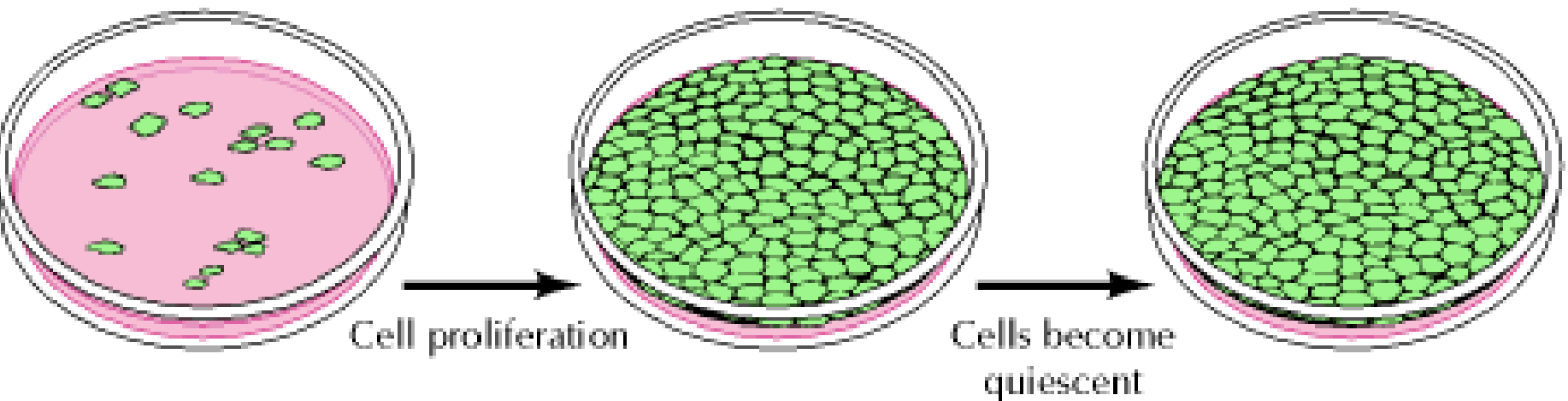
La β -galattosidasi è un enzima associato al metabolismo degli zuccheri ed è visibile all'interno dei lisosomi a pH acido.

In cellule senescenti si ha un aumento dell'attività lisosomiale e la β -galattosidasi, in queste condizioni, viene identificata anche a pH acidi prossimi alla neutralità

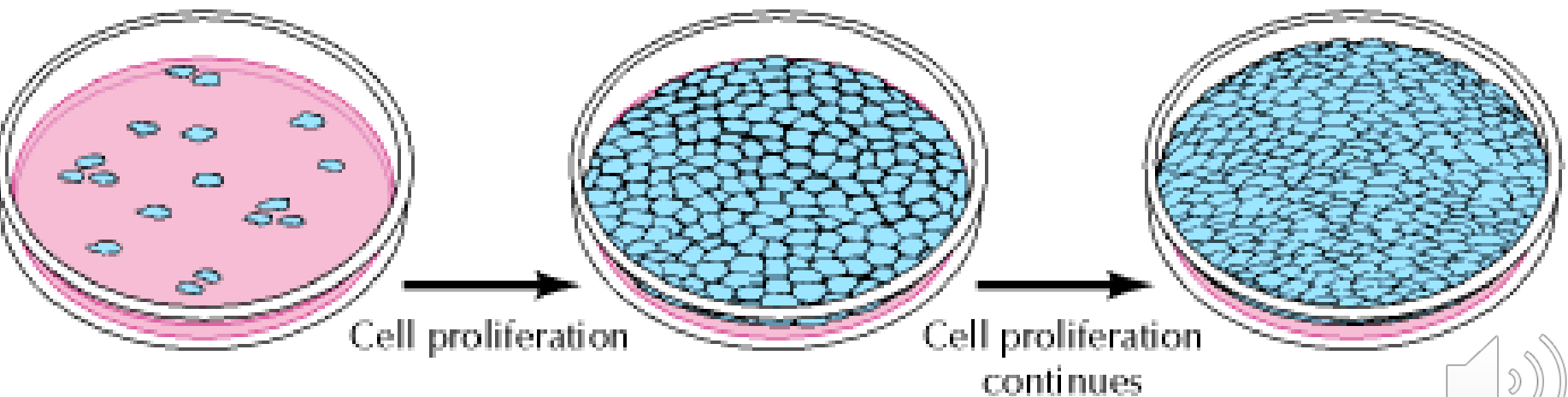


3. In colture di cellule trasformate manca inibizione dipendente dalla densità (o da contatto)

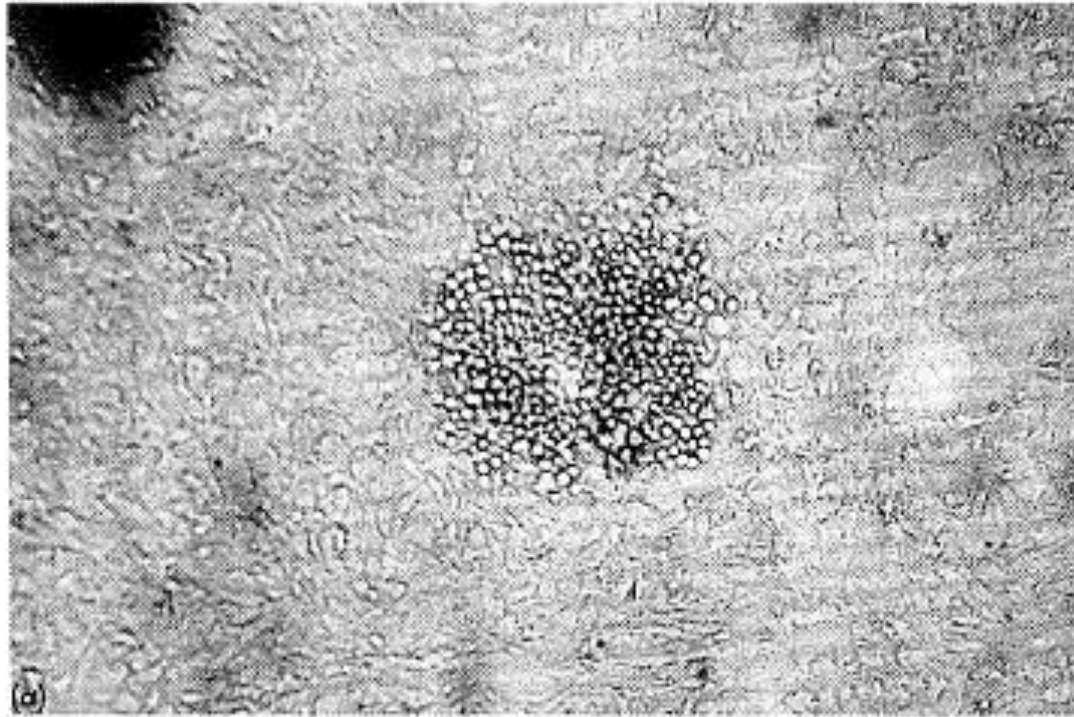
Normal cells



Tumor cells



Trasformazione di cellule animali con virus: formazione di focus

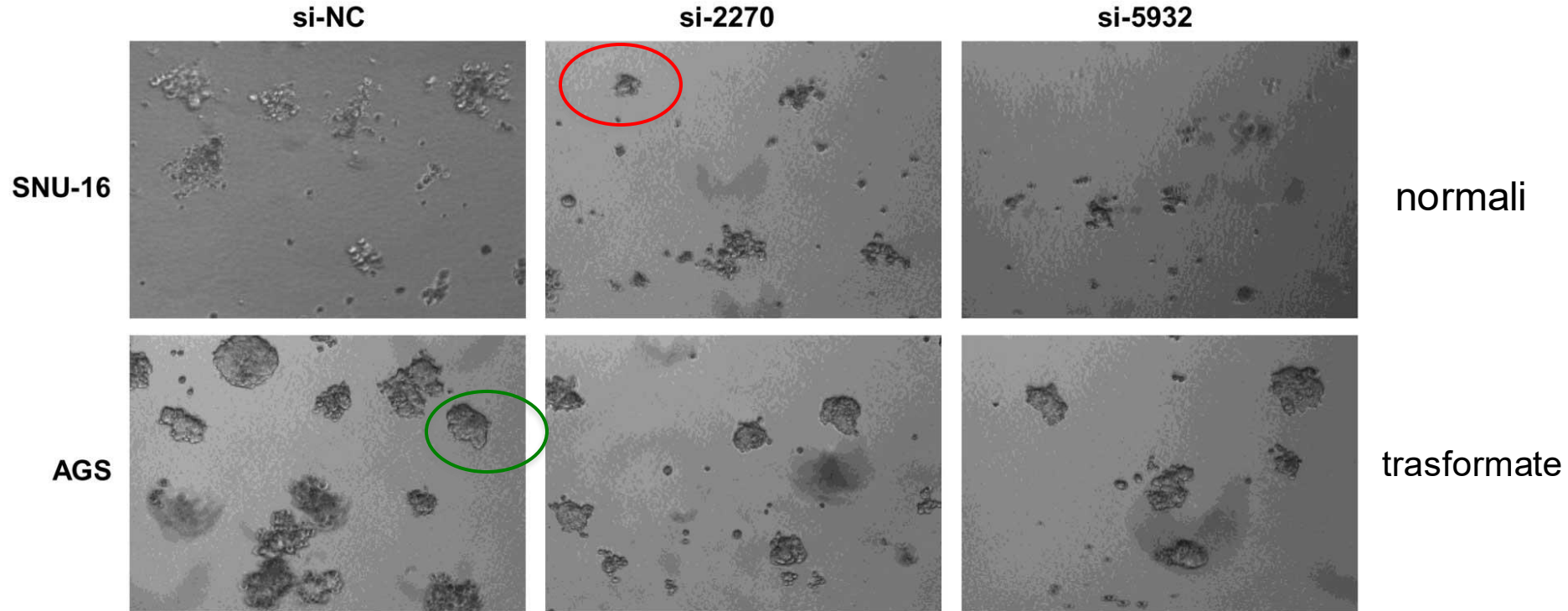


Saggio della formazione del focus

Cellule trasformate dopo infezione con il virus RSV (virus del sarcoma di Rous)



4. Crescita in soft agar (cellule normali in assenza di substrato vanno in apoptosi)



SEGNALAZIONE MEDIATA DA INTEGRINE





Le integrine attivano anche geni che inducono proliferazione cellulare

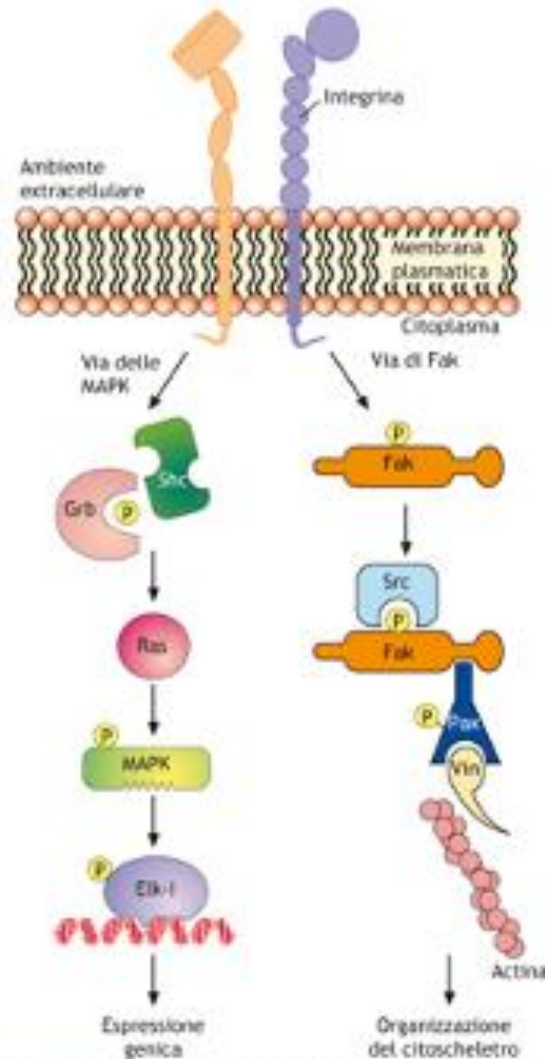
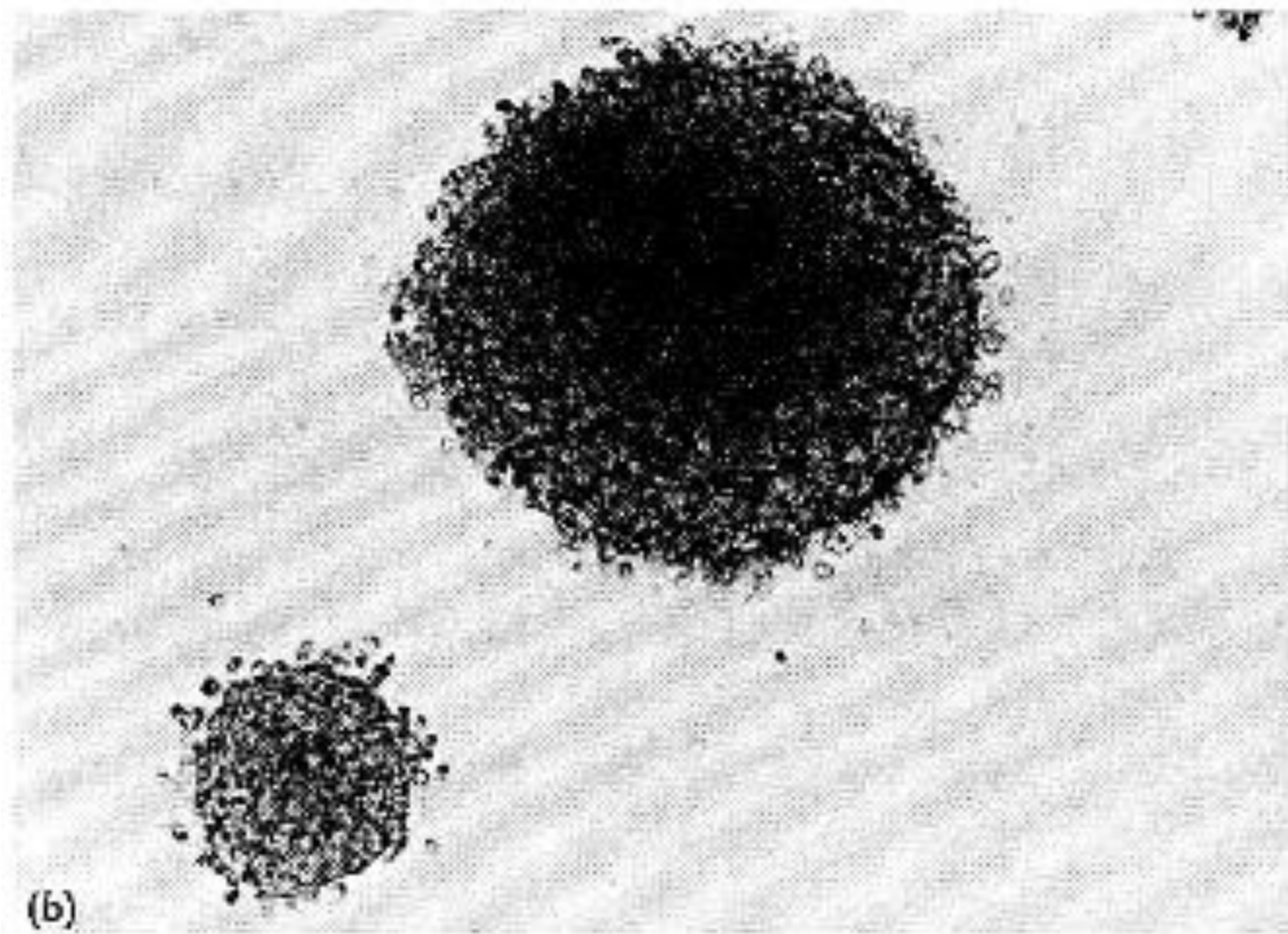


Figura 5.83 Cascata di reazioni innescata dal legame fra integrine e proteine della matrice.



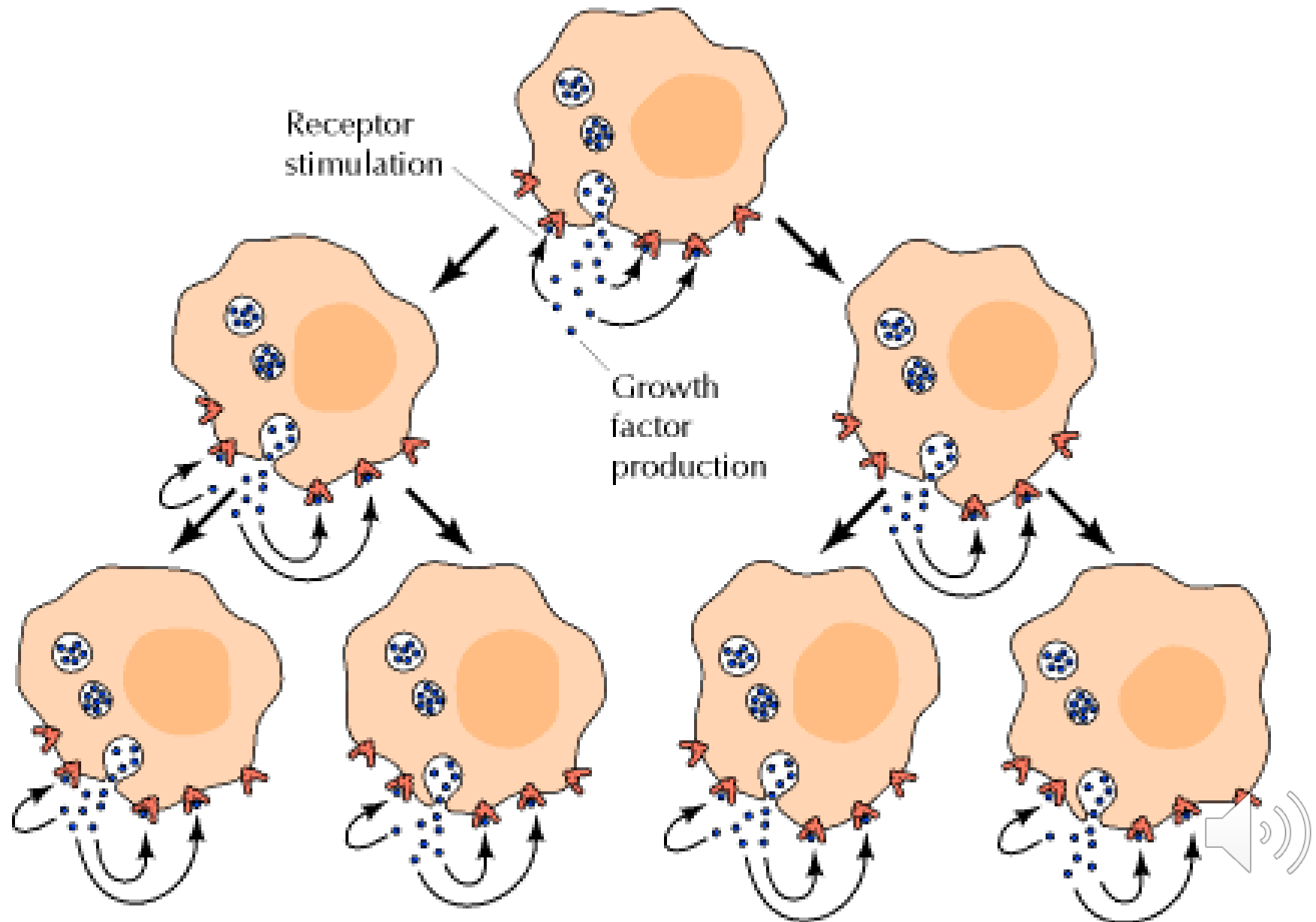


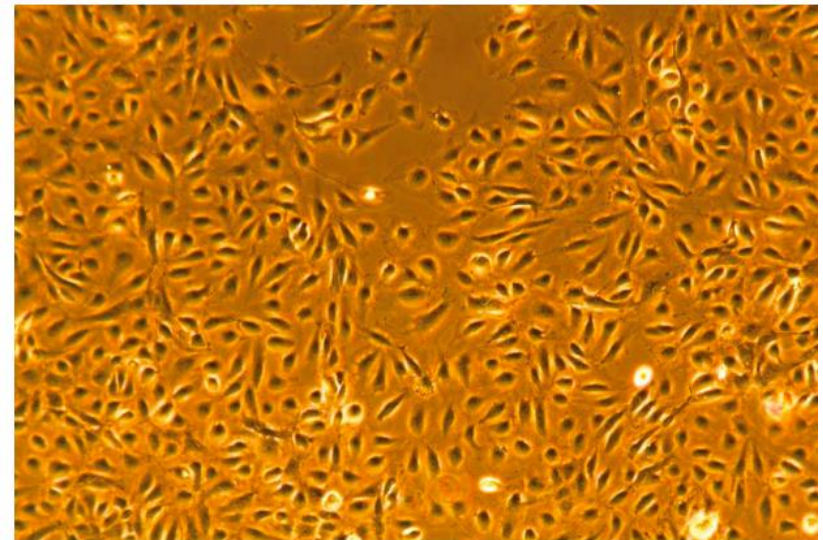
Formazione di colonie in agar

Una colonia di cellule di embrione di ratto (linea REF 52) trasformate dal gene ras e E1A di adenovirus.



Stimolazione autocrina della crescita: produzione di fattori di crescita





Primary Dermal Microvascular Endothelial Cells; Normal, Human, Neonatal (HDMVECn) ([ATCC PCS-110-010](#))





Controllo della transizione G1/S

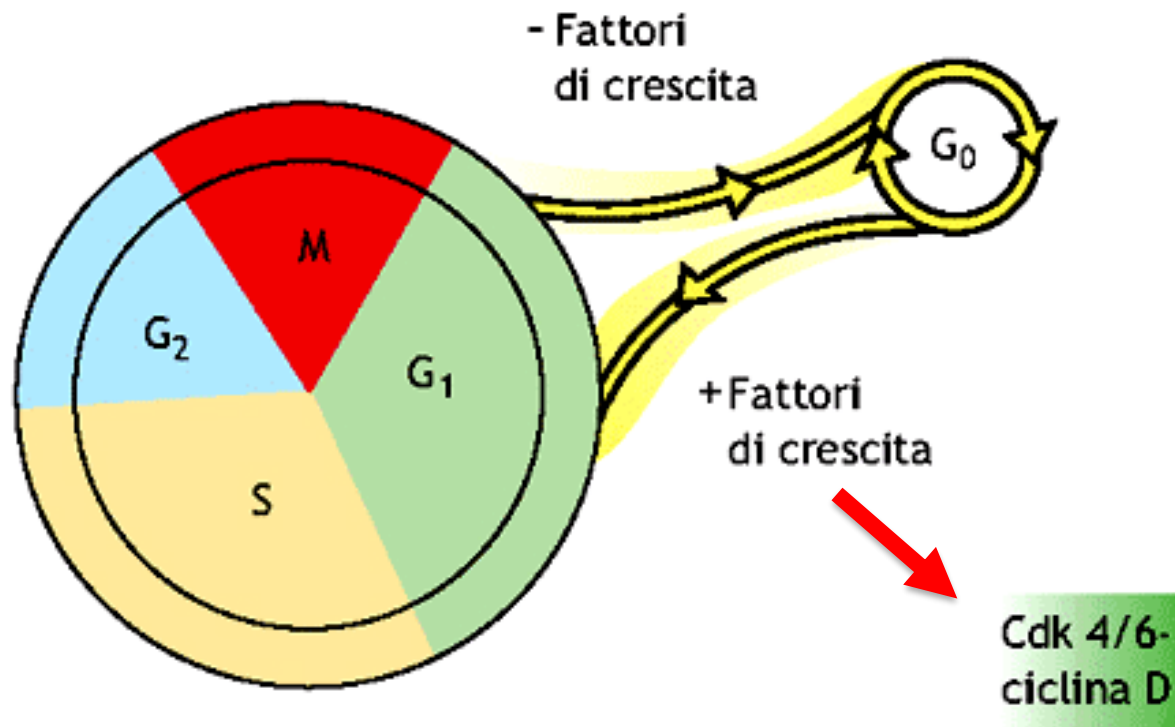
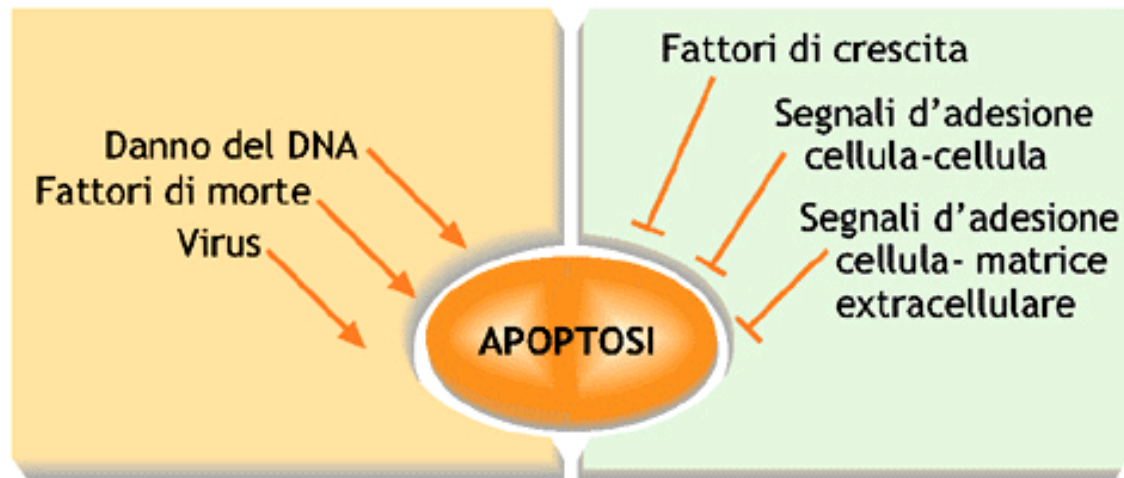


Figura 7.18 L'assenza di fattori di crescita provoca l'uscita dal ciclo cellulare e l'entrata nella fase G₀.





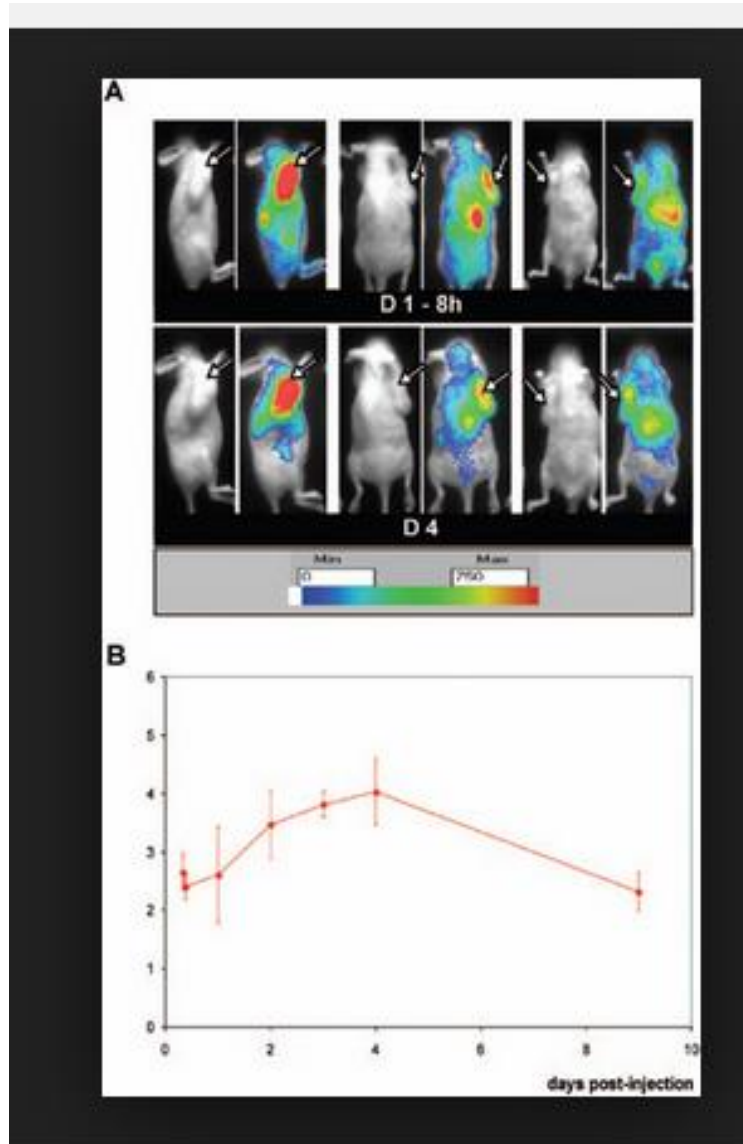
Segnali che inducono o reprimono l'apoptosi



 **Figura 7.39** I segnali che inducono e che reprimono l'apoptosi.



5. Una cellula trasformata viene considerata tumorale quando, in seguito alla sua inoculazione in animali da esperimento, è capace di generare un tumore



- Una cellula è definita tumorale (***fully transformed***) quando dà origine a tumori in modelli animali

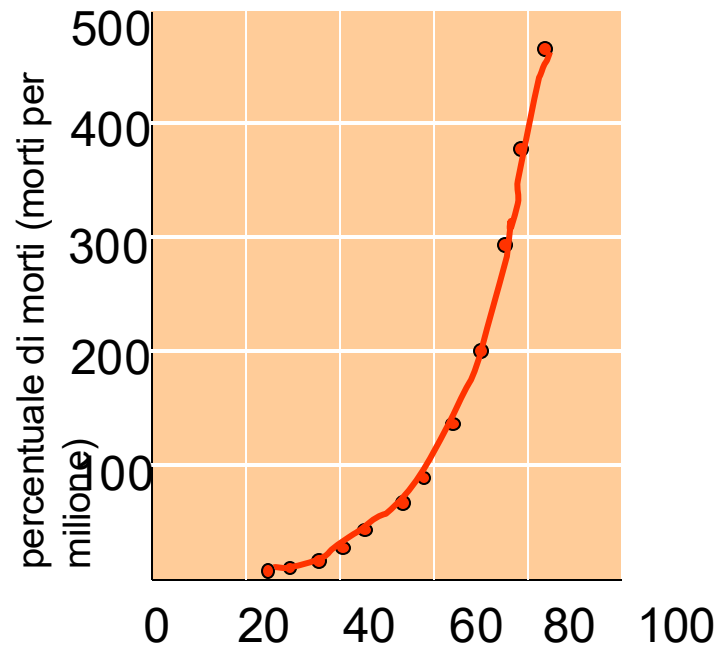
- Modelli **xenografts** vengono utilizzati per l'impianto di tumori umani. A questo scopo vengono utilizzati **topi "nudi"**, privi di sistema immunitario (privi di timo) e pertanto incapaci di distruggere le cellule tumorali umane iniettate nell'animale

- Ad esempio la linea cellulare MCF7 ottenuta da biopsia di tumore della mammella viene utilizzata per studiare il tumore della mammella *in vivo*



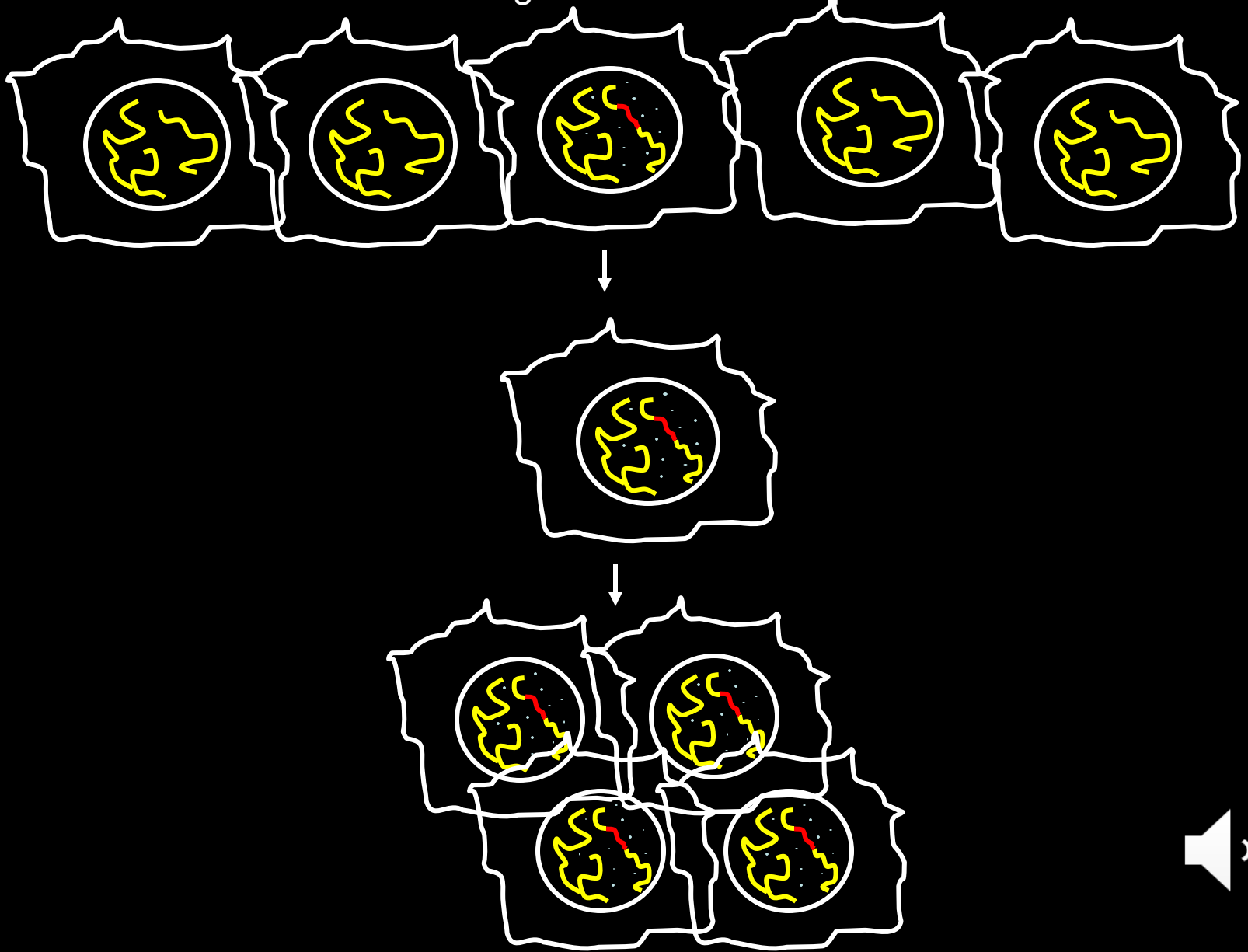
Lo sviluppo del cancro

- **Lo sviluppo del cancro è un processo a stadi multipli in cui le cellule gradualmente diventano maligne, attraverso l'acquisizione di una serie progressiva di alterazioni.**
- Una indicazione dello sviluppo in stadi multipli del cancro è data dal fatto che la maggior parte dei cancro si sviluppa tardivamente. L'incidenza del cancro del colon, per esempio, aumenta più di 10 volte fra i 30 e i 50 anni e di altre 10 volte fra i 50 e i 70 anni. Un aumento così drammatico dell'incidenza del cancro con l'età suggerisce che la maggior parte dei cancro si sviluppino come conseguenza di anomalie multiple che si accumulano nel corso di molti anni.

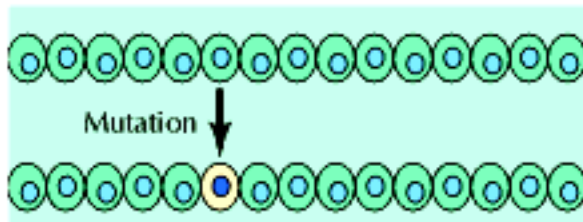


Lo sviluppo del cancro

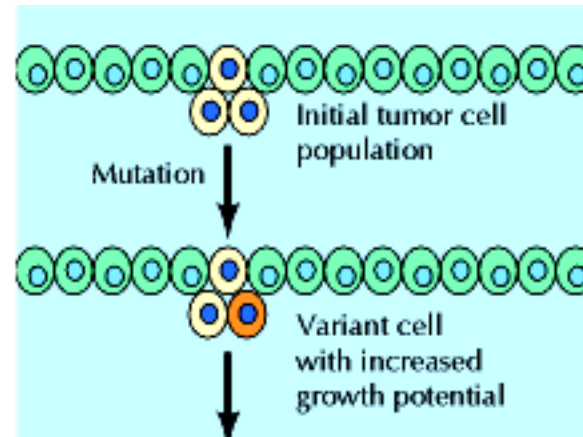
Una delle caratteristiche fondamentali del cancro è la **clonalità del tumore**, lo sviluppo cioè dei tumori da cellule singole che iniziano a proliferare anormalmente.



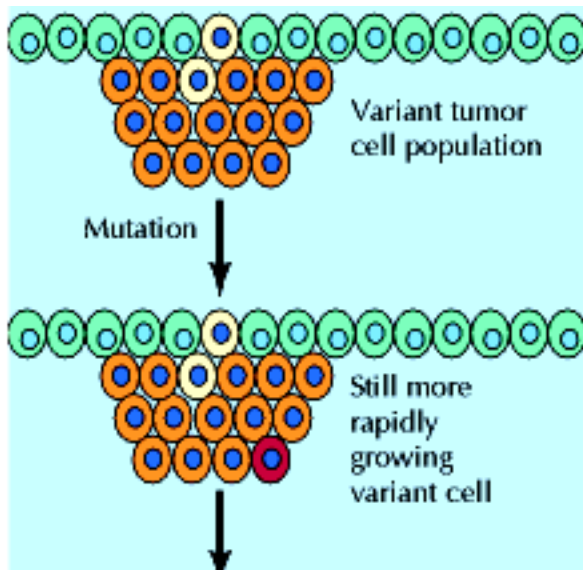
Stadi dello sviluppo del tumore



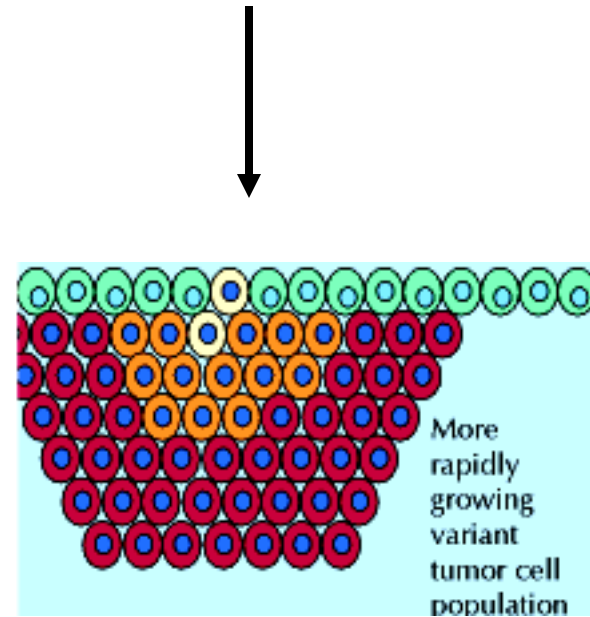
1



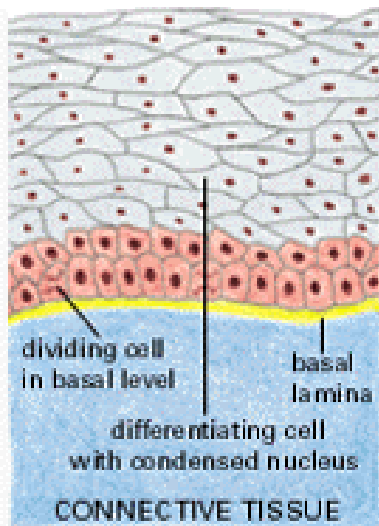
2



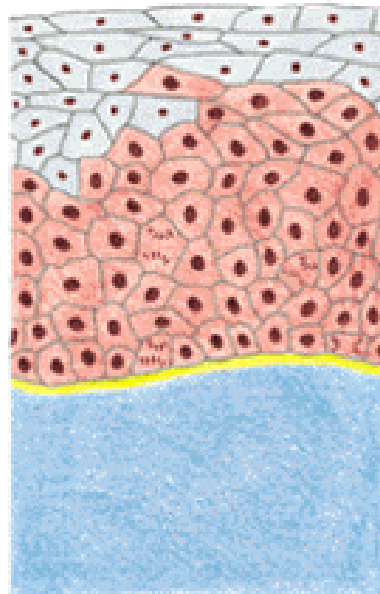
3



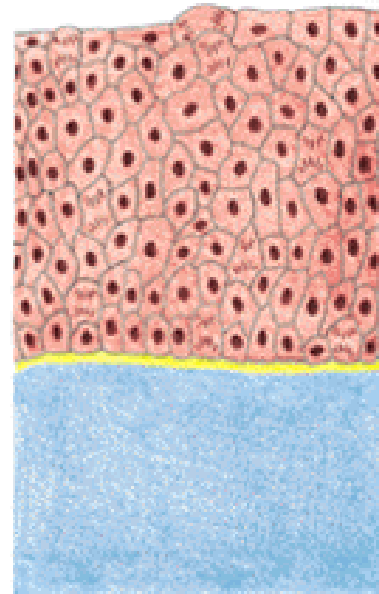
Stadi di progressione nello sviluppo del cancro dell'epitelio della cervice uterina



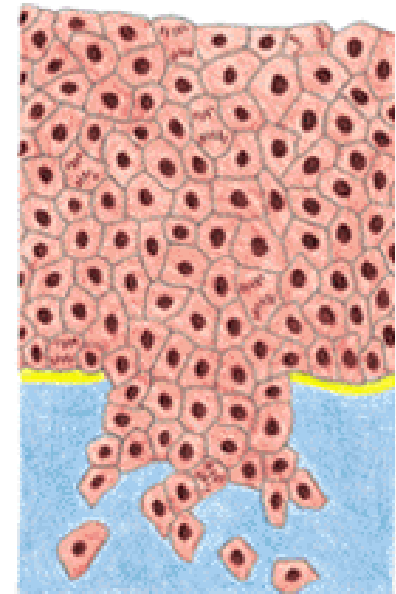
(A) normal



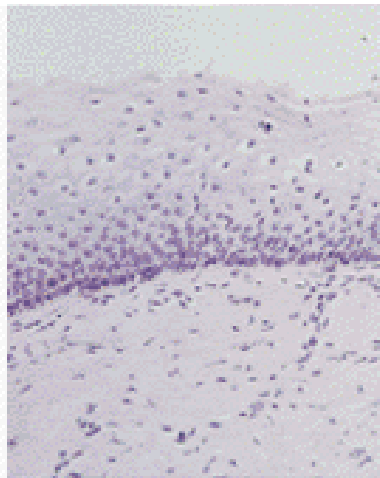
(B) dysplasia



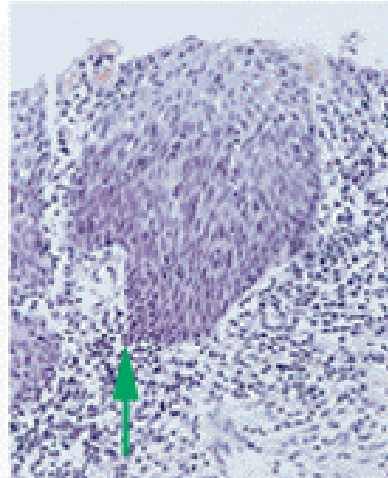
(C) carcinoma *in situ*



(D) malignant carcinoma



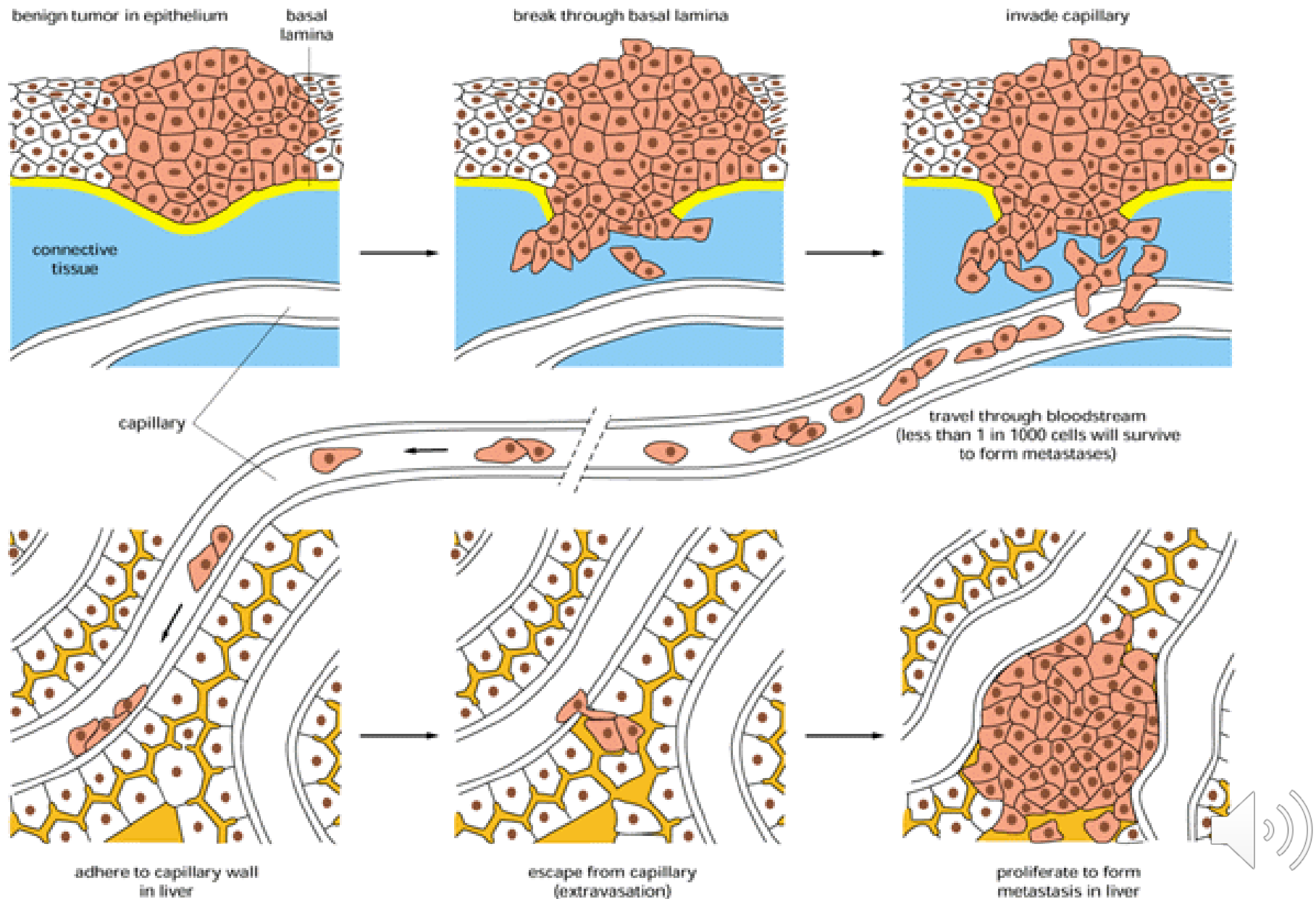
(E) normal



(F) carcinoma *in situ*/
malignant carcinoma



Tappe del processo di metastatizzazione



Alterazioni= mutazioni di geni coinvolti nello sviluppo dei tumori

Un **oncogene** è un gene che codifica una proteina che potenzialmente indirizza la cellula verso lo sviluppo di un fenotipo neoplastico.

Un **proto-oncogene** è un gene normale che può diventare oncogenico a causa di mutazioni

I proto-oncogeni codificano proteine che regolano la proliferazione, il differenziamento e la sopravvivenza cellulare. Possono anche essere coinvolti nella trasduzione del segnale di avvio della mitosi.

La mutazione di una singola copia di un protooncogene può avere un effetto **dominante** che promuove la crescita di una cellula

Un **gene oncosoppressore** (o semplicemente oncosoppressore) è un gene che codifica per prodotti che agiscono negativamente sulla progressione del ciclo cellulare proteggendo in tal modo la cellula dall'accumulo di mutazioni potenzialmente tumorali.

Nel caso di un gene oncosoppressore, le mutazioni devono ricadere in entrambi gli alleli per avere un effetto sulla crescita cellulare.

