

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE
CORSO DI LAUREA SCIENZE BIOLOGICHE
sessione autunnale anno accademico 2019/2020

**CARATTERISTICHE DISTINTIVE DEL
METABOLISMO DELLE CELLULE TUMORALI**

**CANCER CELL METABOLISM:
ONE HALLMARK, MANY FACES**

**Docente referente Chiar.ma
Prof Bacchetti Tiziana**

**Tesi di laurea di
Giulia Petrucci**



**UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE**

RIASSUNTO ESTESO

La **biologia del cancro** ha dimostrato che il cancro è un insieme complesso ed eterogeneo di malattie.

Una delle caratteristiche più importanti, che gli scienziati hanno osservato, è che le **cellule cancerose** presentano **diversi aspetti del metabolismo cellulare**.

Diverse caratteristiche di metabolismo tumorale alterato si trovano direttamente a valle di **oncogeni e soppressori tumorali**, in quanto sono questi i geni colpiti.

L'idea iniziale che le cellule cancerose esibiscono caratteristiche metaboliche atipiche è stata sviluppata da **Otto Warburg** (8 Ottobre 1883- 1 Agosto 1970).

Il paradigma principale (effetto Warburg), derivato dagli studi dello scienziato, è che in contrasto con le cellule normali, il glucosio diviene lattato sotto condizioni aerobiche.

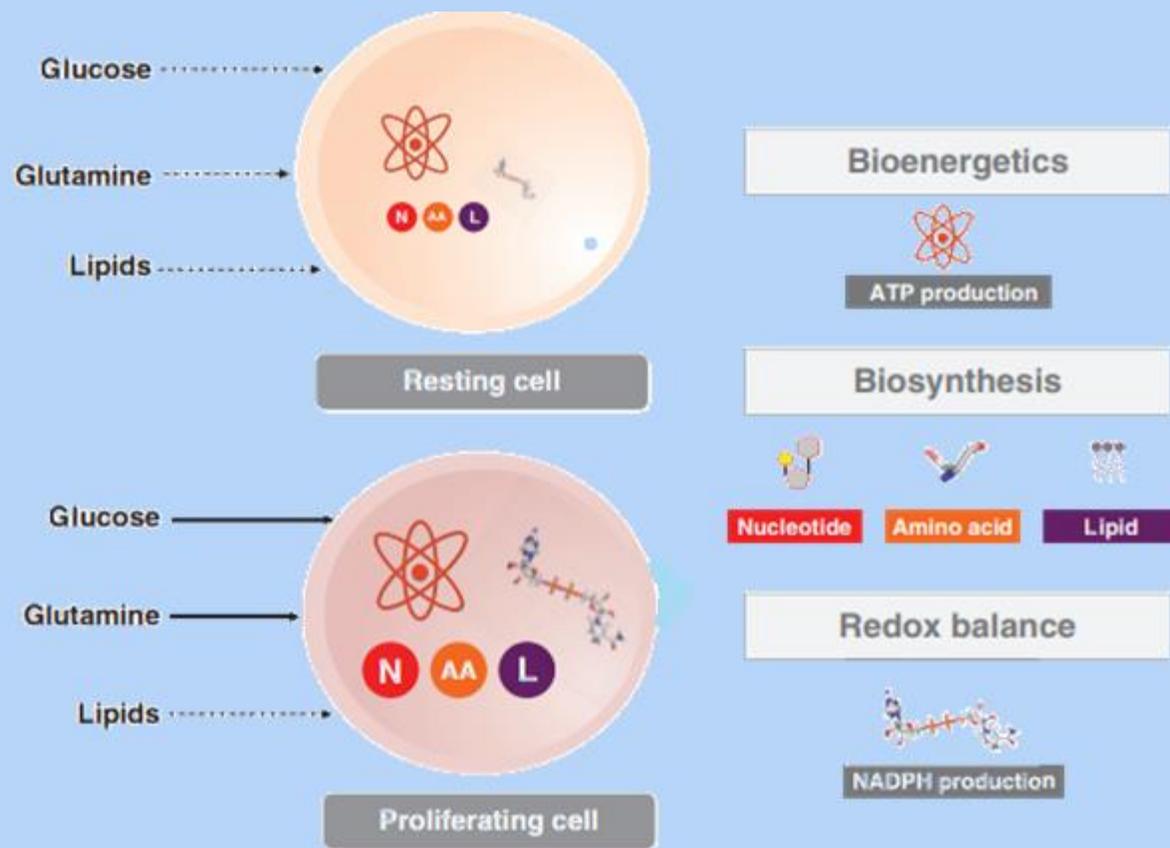
Inoltre, in parallelo vi è un aumento rilevante dell'assorbimento e del consumo di glucosio.

Il **metabolismo proliferativo** sembra costituire un **segno distintivo** ed unico del cancro, ma bisogna ancora comprendere **l'eterogeneità metabolica** dei vari tipi di tumore.

La comprensione del metabolismo tumorale potrebbe produrre promettenti **utilità terapeutiche e diagnostiche**.

METABOLISMO E PROLIFERAZIONE CELLULARE

La riprogrammazione metabolica (to rewire), cioè la somma delle alterazioni e degli adattamenti, permette di soddisfare le esigenze di proliferazione cellulare nelle cellule tumorali.



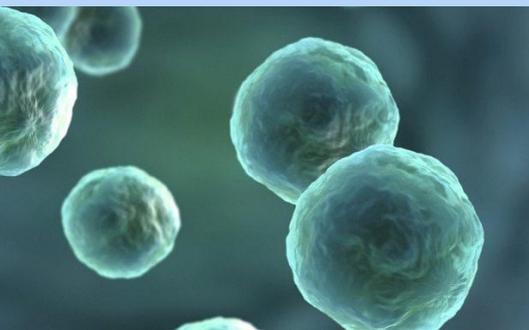
La proliferazione è alimentata principalmente da glucosio e glutammina.

CATABOLISMO E CRESCITA CELLULARE

Le cellule tumorali devono soddisfare: vari requisiti energetici, esigenze anabolizzanti della biosintesi di macromolecole (nucleotidi, lipidi, proteine), il mantenimento dell'omeostasi redox.

La maggior parte del **glucosio** importato (GLUT1) è metabolizzato in lattato attraverso glicolisi aerobica (catabolismo fermentativo) anziché intraprendere la via della fosforilazione ossidativa, anche se questo processo è meno efficiente in termini di produzione di ATP.

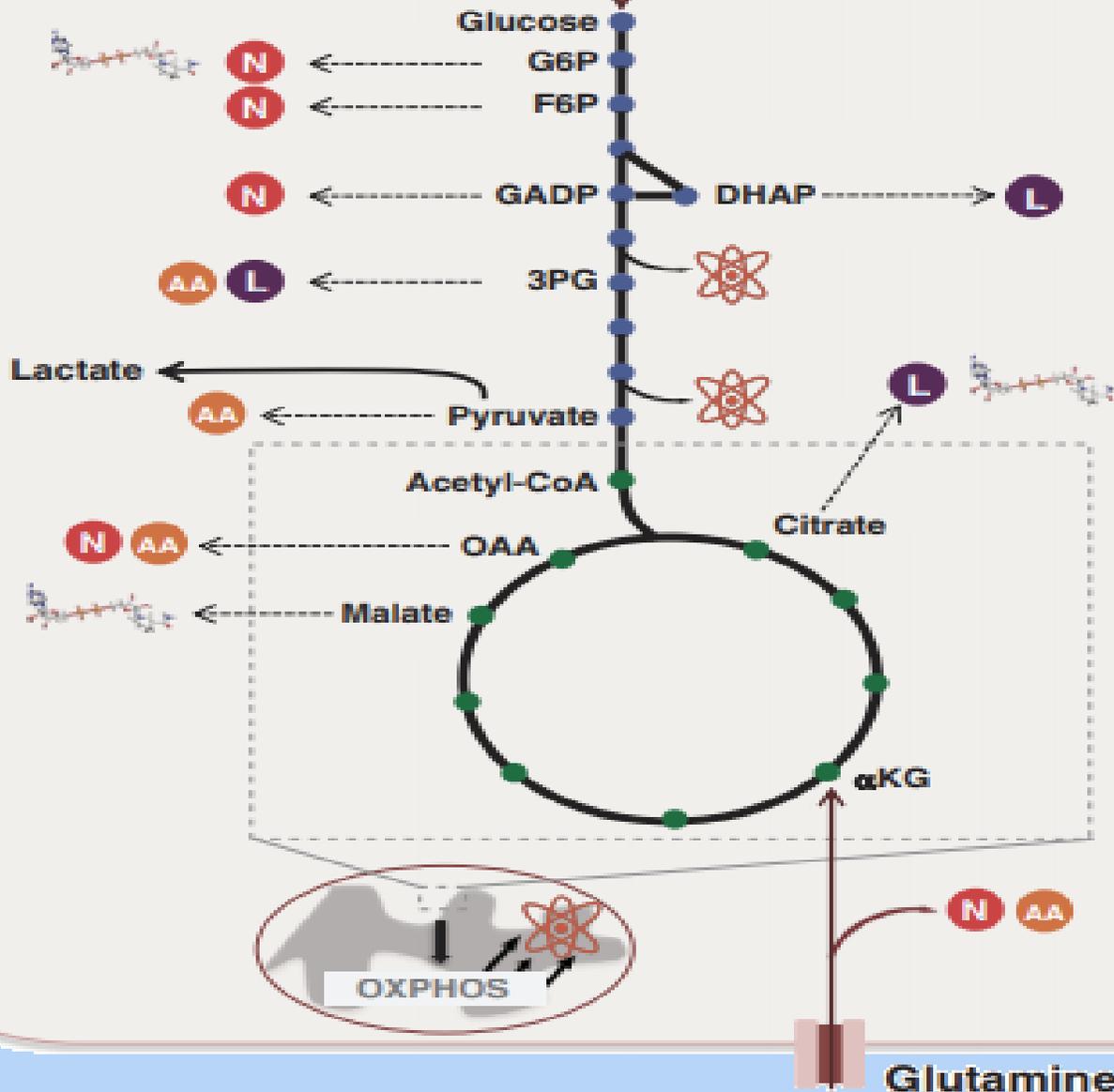
La **glutamina** come fonte di: azoto, carbonio.



Glucose

Glycolysis

TCA cycle



Bioenergetics



ATP production

Biosynthesis



Nucleotide



Amino acid



Lipid

Redox balance



NADPH production

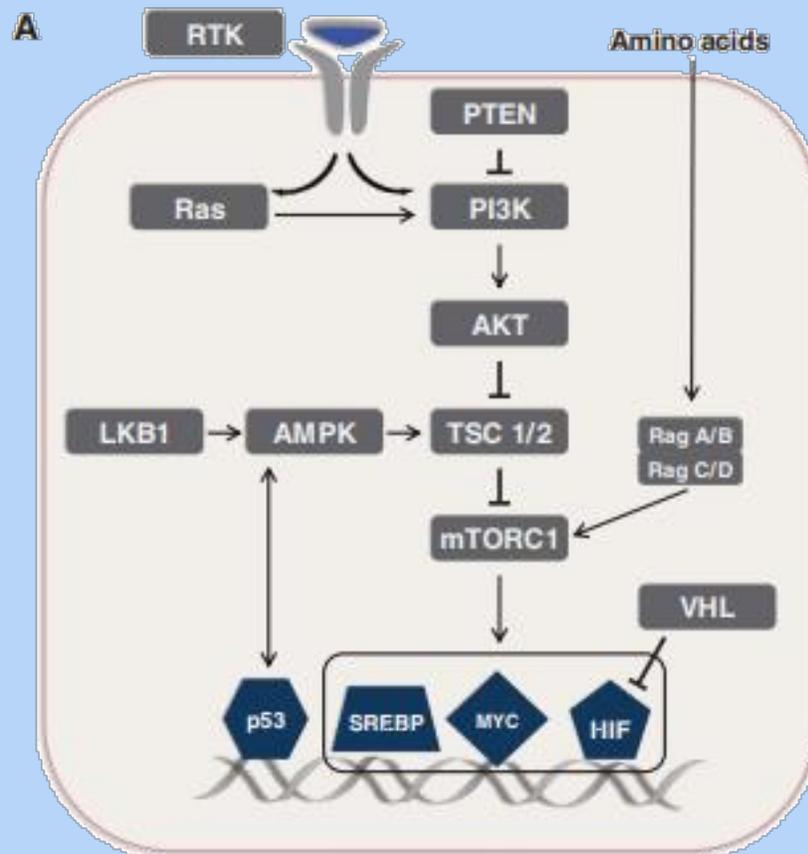
Glutamine

SEGNALAZIONE CELLULARE E METABOLISMO NELLE CELLULE TUMORALI

Le cellule a riposo si basano sulla stimolazione di cascate di segnalazione, che a loro volta innescano una risposta trascrizionale che guida l'espressione dei geni.

Questi ultimi promuovono, poi, adattamenti proliferativi.

Importante la via PI3K/Akt



LEGENDA:

AMPK, 5' AMP-activated protein kinase

HIF, hypoxia-inducible factors

LKB1, liver kinase B1

mTOR, mammalian target of rapamycin

PI3K, phosphoinositide 3-kinases

PTEN, phosphatase and tensin homolog

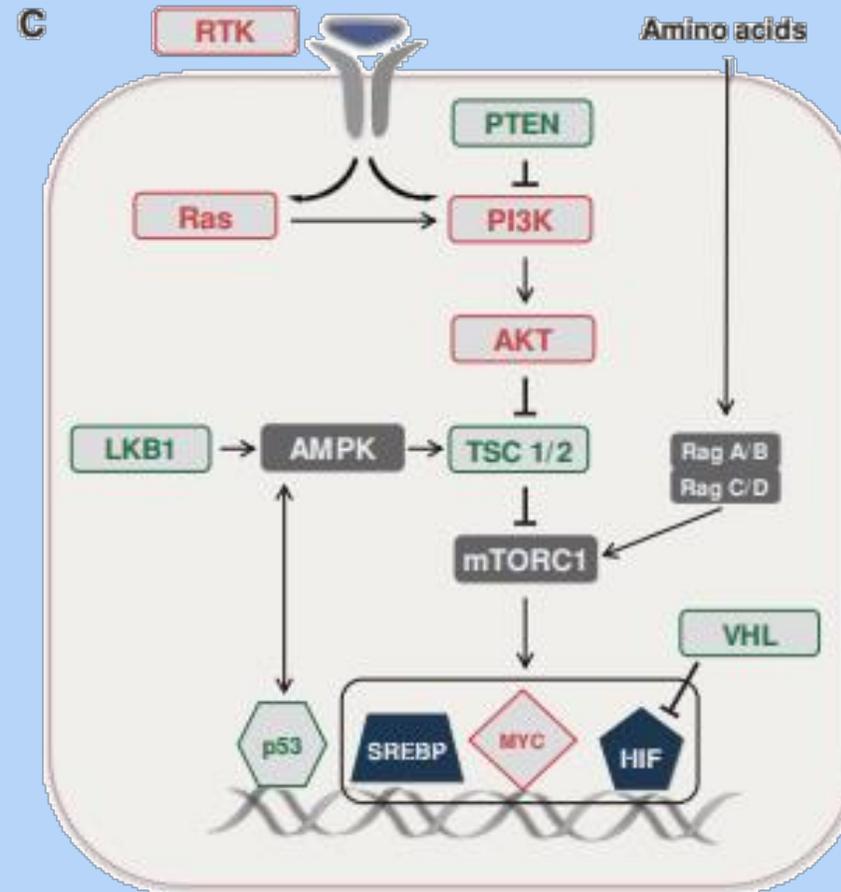
RTK, receptor tyrosine kinase

SREBP, sterol regulatory element-binding proteins

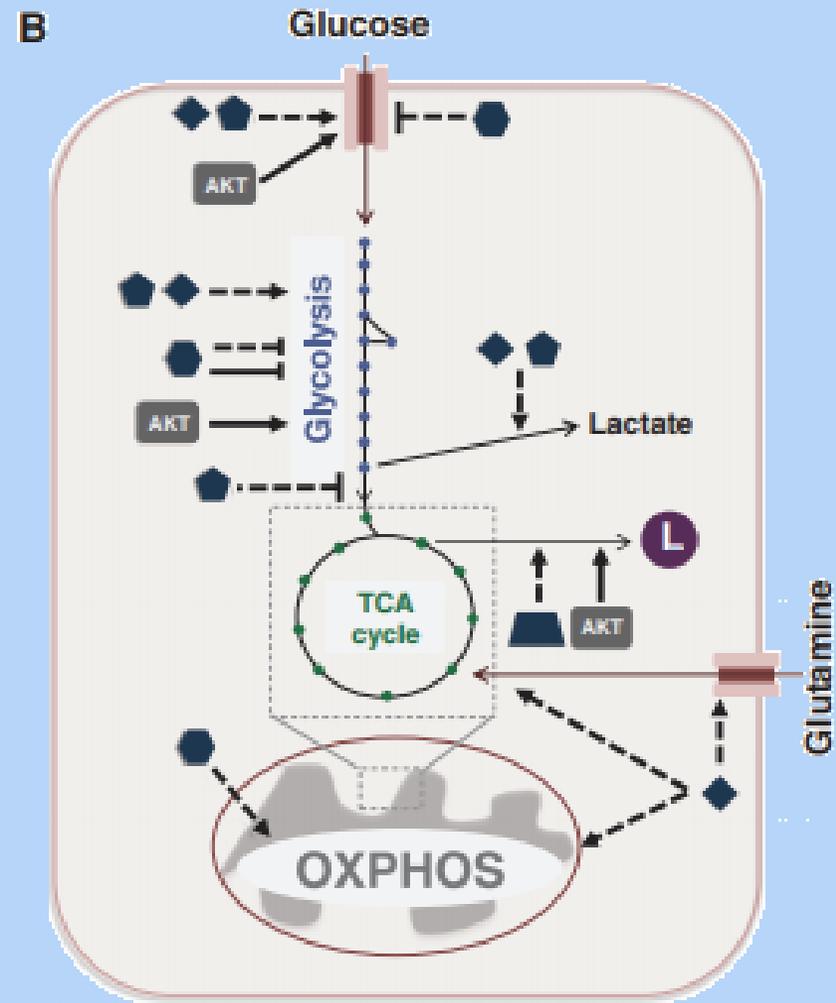
TSC, tuberous sclerosis complex

VHL, inhibitor Von Hippel-Lindau

Vari componenti del pathway di segnalazione e trascrizione possono comportarsi come oncogeni (rosso) o soppressori tumorali (verde), i quali consentono la deregolazione del metabolismo tumorale.



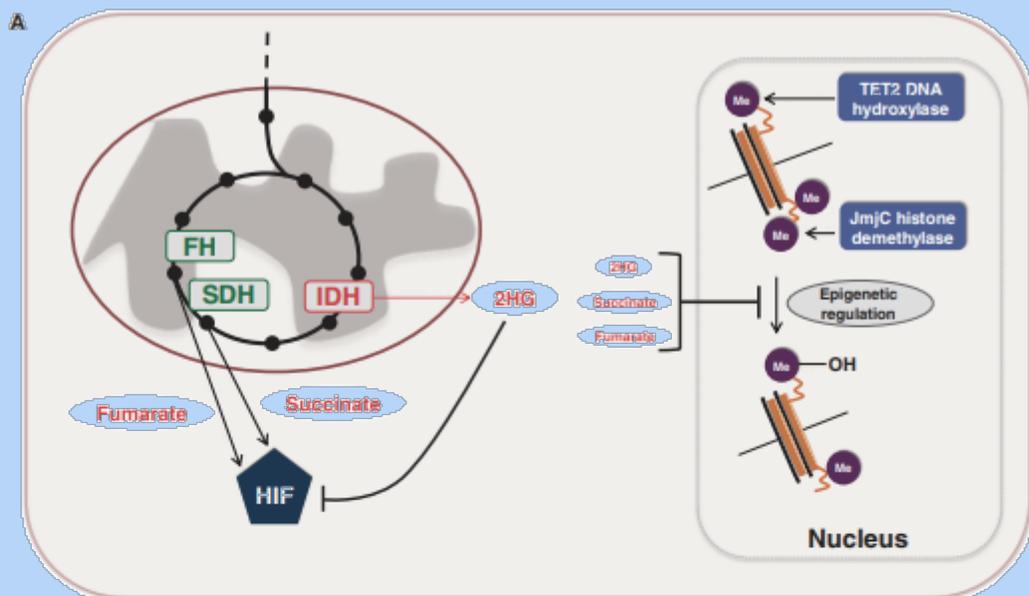
I circuiti di segnalazione e trascrizione sono conservati tra le cellule tumorali e le normali cellule proliferanti.
Però in quelle tumorali mancano determinati punti di controllo.



PRINCIPALI FATTORI TRASCRIZIONALI DEL METABOLISMO PROLIFERATIVO

- HIF1**: supporta il metabolismo fermentativo del glucosio.
- Myc**: supporta l'assorbimento del glucosio, l'utilizzo proliferativo di glutammina e promuove la biogenesi mitocondriale e l'ingresso di carbonio-glutammina nel ciclo TCA.
- SREBP**: supporta la sintesi degli acidi grassi e degli steroli (in particolare SREBP1).
- p53**: soppressore di tumori per eccellenza.
A livello di controllo metabolico, repressione dei trasportatori di glucosio e dell'attività glicolitica. Promuove la fosforilazione ossidativa.

ENZIMI METABOLICI COME ONCOGENI O SOPPRESSORI DEL TUMORE

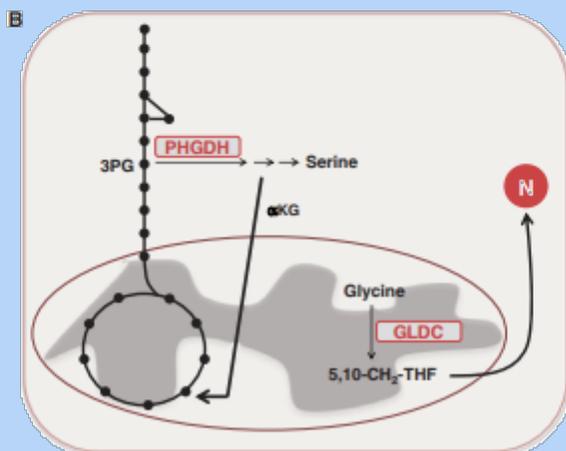


•**SDH** (succinato deidrogenasi) e **FH** (fumarato idratasi) come soppressori tumorali in tipi di cancro specifici.

•**IDH1 / 2** (isocitrato deidrogenasi) come oncogene.

•**PHGDH** (fosfoglicerato deidrogenasi), elevata espressione nei tumori.

•**GLDC** (glicina decarbossilasi), sovraespressione in alcuni tumori.



CONCLUSIONI

Sebbene la rapida crescita cellulare sia una caratteristica neoplastica generale, è diventato chiaro che un singolo programma metabolico non può essere utilizzato per definire globalmente il metabolismo del tumore alterato.

Sebbene la proliferazione cellulare sia principalmente alimentata dal glucosio e dalla glutammina, l'entità precisa del loro assorbimento e utilizzo può variare sostanzialmente tra le diverse neoplasie.

Pertanto, sta diventando più chiara la variabilità tra i tipi di tumori in termini di contributi glicolitici e glutamminolitici. Inoltre, nelle cellule tumorali c'è eterogeneità anche nella regolazione del metabolismo dei lipidi.

Infine, gli sforzi per comprendere l'eterogeneità e la flessibilità metaboliche possono consentire l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici.

Un obiettivo, particolarmente impegnativo, nello sviluppo di terapie antitumorali è quello di creare farmaci che non siano tossici per le cellule sane.