



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

ONCOGENI **VS** CELLULE STAMINALI TUMORALI

UNA NUOVA STRADA NELLA RICERCA ONCOLOGICA

ONCOGENES **VS** CANCER STEM CELLS

A NEW PATH IN CANCER RESEARCH

Tesi di Laurea di
ALESSANDRA TOSCANO

Anno accademico **2022/2023**

Docente Referente
Chiar.mo Prof. **MARCO BARUCCA**

MEDIAMENTE, OGNI
GIORNO, SOLO IN ITALIA
485 PERSONE MUOIONO
A CAUSA DI UN TUMORE

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Polmone (27%)	Mammella (17%)	Polmone (12%)
2°	Colon-retto (11%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (7%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)	Mammella (4%)
4°	Fegato (7%)	Pancreas (8%)	Pancreas (4%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Fegato (4%)

Tabella 1. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool AIRTUM 2010-2015

Scopo della ricerca è capire cosa conduce una cellula somatica a dare origine ad una popolazione di cellule cancerose proliferanti ed invasive.

Con le terapie, anche le più innovative si cerca di fermare il sopravvento della malattia ma, i vuoti che ci sono nella piena conoscenza della genetica dei tumori, nella loro genesi, hanno portato spesso ad una vittoria momentanea seguita da recidive, sviluppo di resistenza ai farmaci e alla disseminazione metastatica.

La duplicazione, in condizioni fisiologiche, è regolata da meccanismi a feedback negativo in grado di interrompere ad ogni stadio questo stimolo e così anche la replicazione del DNA.

I **proto-oncogeni**, sono geni che in seguito a mutazioni diventano **ONCOGENI** e promuovono la proliferazione cellulare arrivando a formare la neoplasia come effetto collaterale.

Gli oncogeni attivati da una mutazione codificano proteine alterate, capaci di innescare la proliferazione, ma **insensibili** ai meccanismi di retro-inibizione che la controllano.

PER CONVERTIRE UNA CELLULA TUMORALE IN UN CARCINOMA INVASIVO SONO NECESSARIE 6/7 MUTAZIONI SUCCESSIVE

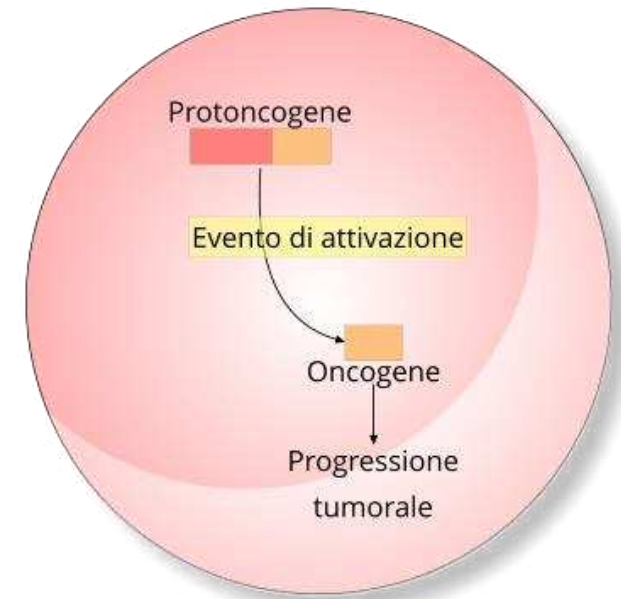


Immagine 1 BiologiaWiki.it

IL PROCESSO DI ATTIVAZIONE CHE PORTA AGLI ONCOGENI SONO:

✓ La mutazione puntiforme

(interessa poche coppie di basi. Se viene alterata anche la sequenza dei geni sono dette mutazioni geniche)

Possiamo avere:

1. **Sostituzione:** una coppia di basi è sostituita da un'altra coppia
2. **Inserzione:** vengono inserite una o più coppie di basi in più;
3. **Delezione:** vengono meno una o più coppie di basi

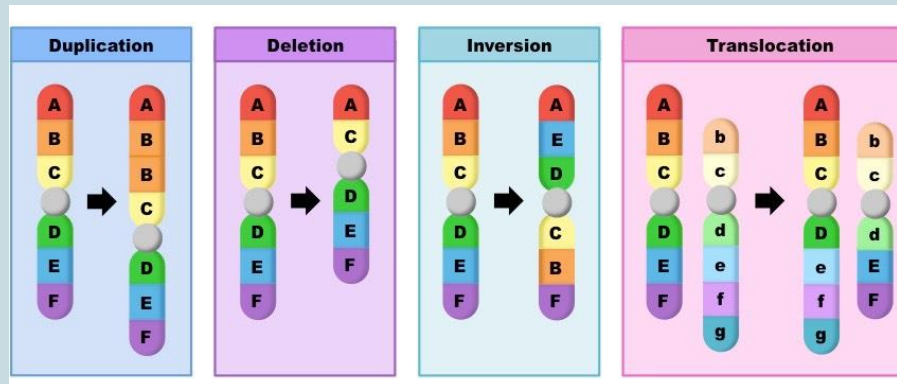


✓ La traslocazione cromosomica:

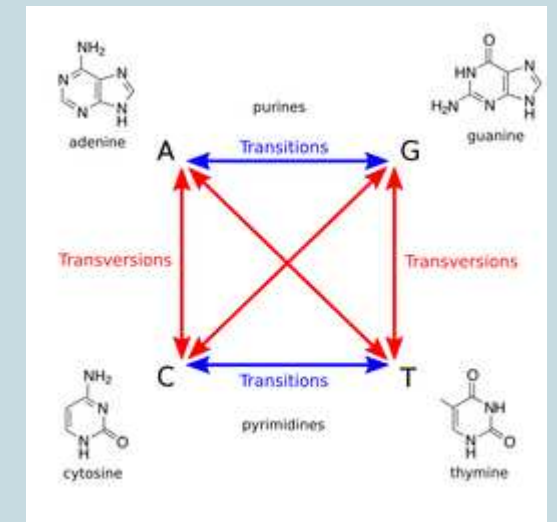
(un tipo di aberrazione cromosomica derivata da un errato scambio di parti di cromosomi non omologhi durante la mitosi o meiosi.)

Si distinguono due tipi principali di traslocazioni:

1. **Intra-cromosomica:** nello stesso cromosoma
2. **Inter-cromosomica:** tra due diversi cromosomi



✓ L'amplificazione genica, nota anche come duplicazione genica o duplicazione cromosomica, è un processo cellulare in cui vengono prodotte più copie di un gene. Il risultato è un'amplificazione del fenotipo, o tratto espresso, associato al gene



Gli oncogeni sono il tallone d'Achille dei tumori (Weinstein, 2002).

L'inizio della progressione del cancro la si ha dall'alterazione genetica iniziale che in seguito ad altre alterazioni porta all'immortalizzazione di una cellula bersaglio.

Tutte le cellule cancerose dei tumori umani, tralasciando l'eterogeneità all'interno dello stesso, portano le stesse lesioni genetiche iniziali, ma diversa sensibilità verso le terapie nei diversi stadi del cancro.

Nonostante ciò, la tumore-genesi indotta da oncogeni potrebbe non essere reversibile con l'inattivazione del difetto iniziale.

**COME FA UNA POPOLAZIONE TUMORALE GENETICAMENTE OMOGENEA
AD APPARIRE COMUNQUE FENOTIPICAMENTE ETEROGENEA?**

Magari per la presenza di cellule in diversi stadi di differenziamento

Gli ultimi studi sulle interazioni tra l'oncogene e la sua cellula bersaglio hanno dimostrato che gli oncogeni contribuiscono allo sviluppo del cancro non solo inducendo la proliferazione ma anche riprogrammando lo sviluppo dell'epigenoma.

Ciò mette in luce come tali cellule siano simili alle cellule staminali per:

- l'autorinnovamento
- lo stato indifferenziato
- la multi-potenzialità

Quindi la programmazione del fenotipo maligno potrebbe aver già avuto luogo allo stadio delle cellule staminali.

Ciò cambia il ruolo che si pensa abbiano gli oncogeni in questa battaglia mettendo in luce una nuova via d'uscita per l'eradicazione del tumore, bersagliare direttamente le cellule staminali tumorali.

Si è sempre dato per scontato che il fenotipo delle cellule tumorali fosse il riflesso della cellula normale che ha subito la prima mutazione, quindi, si è sempre aspettato un **fenotipo determinato** dal differenziamento precedente.

Con la scoperta delle cellule staminali tumorali, si pensa che la mutazione iniziale avvenga su cellule che ancora non hanno un “destino preimpostato”, ciò implica che quest’ultimo sia determinato dalla mutazione.

Come qualsiasi altra cellula dell’organismo, anche per i tumori, non tutte le cellule fanno parte del compartimento staminale e per questo non tutte sono responsabili dei casi di rigenerazione tumorale dopo il trapianto, o dopo la terapia.

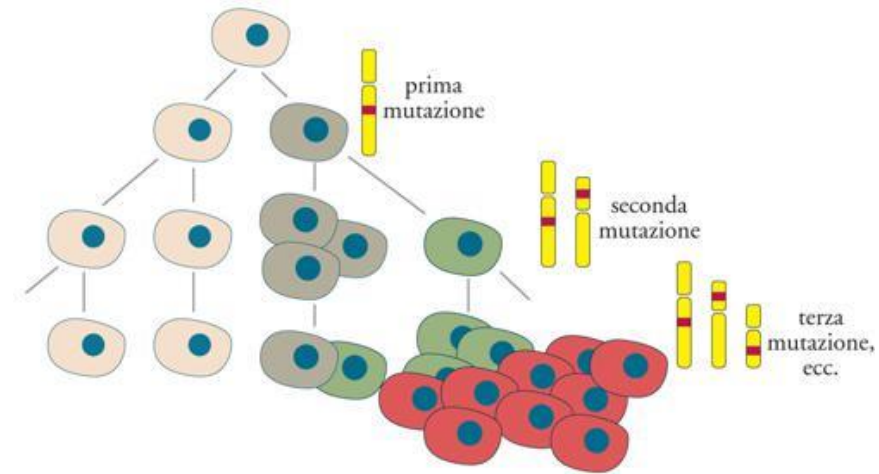
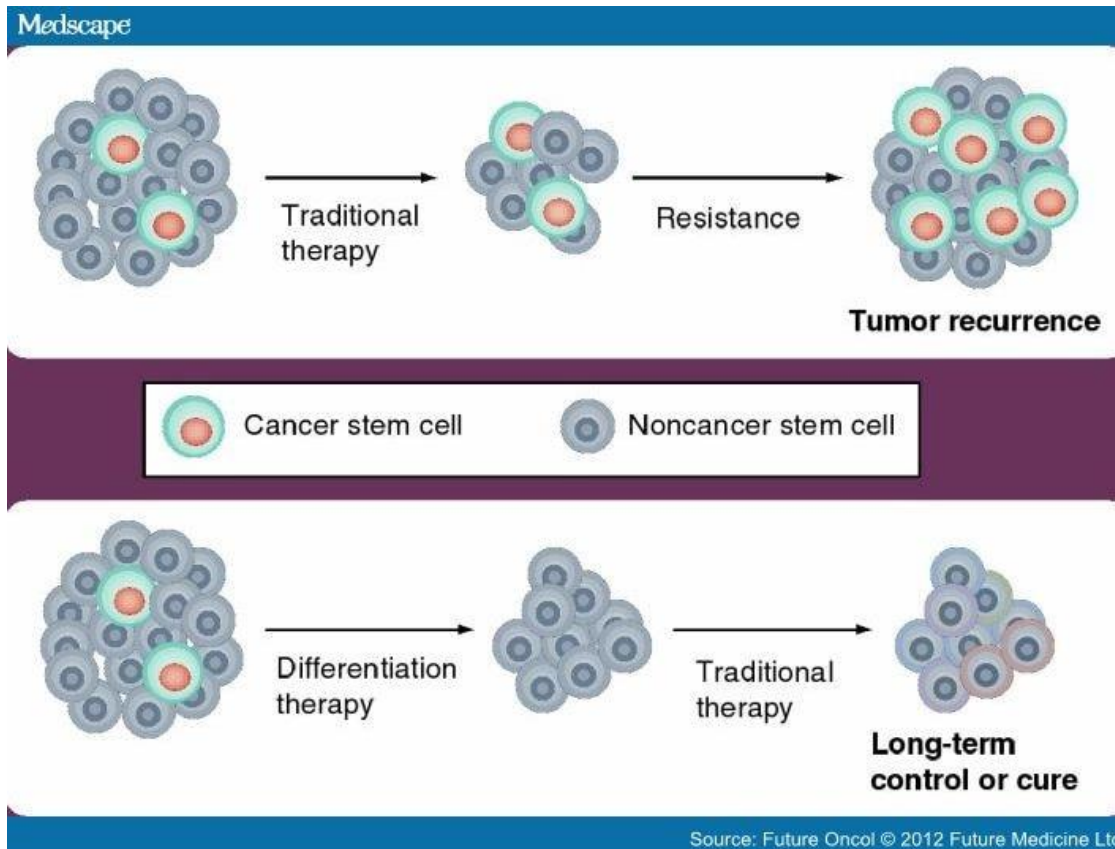


Immagine 5 BiolohiaWiki.it

Solo una certa sottopopolazione tumorale è responsabile della recidiva del cancro

Tutto ciò può spiegare il perché ad oggi non ci sia una terapia in grado nella maggior parte dei casi di debellare completamente il cancro



Nello stesso modo in cui le cellule staminali normali continuano a dare origine a tessuti normali dopo la chemioterapia (ricrescita dei capelli persi, riparazione delle mucose intestinali ecc..) anche le cellule staminali cancerose rigenerano il tumore.

**La cellula inizialmente sana
non deve necessariamente
essere una cellula staminale:**

1. la cellula di origine che subisce i primi colpi oncogeni sia una cellula staminale: in questo caso, una nuova cellula staminale tumorale sarà riprogrammata per generare il nuovo tessuto patologico invece di quello normale
2. Il bersaglio originale è una cellula e subisce un successivo processo di riprogrammazione tumorale oncogene-mediata, riacquistando le caratteristiche delle cellule staminali

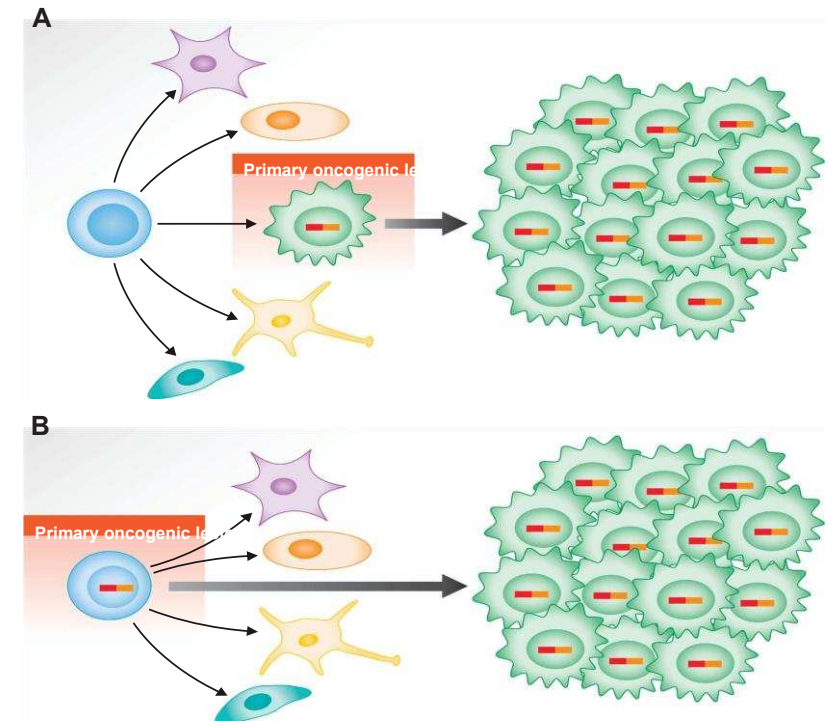


Figura 7,8 Function of oncogenes in cancer development:a changing paradigmThe EMBO Journal (2013) 32, 1502–1513

- Se le cellule tumorali sono generate da un processo di riprogrammazione, allora forse gli oncogeni che avviano la formazione del tumore potrebbero non essere necessari per la progressione tumorale (Krizhanovsky e Lowe, 2009; Perez-Caro *et al.*, 2009).

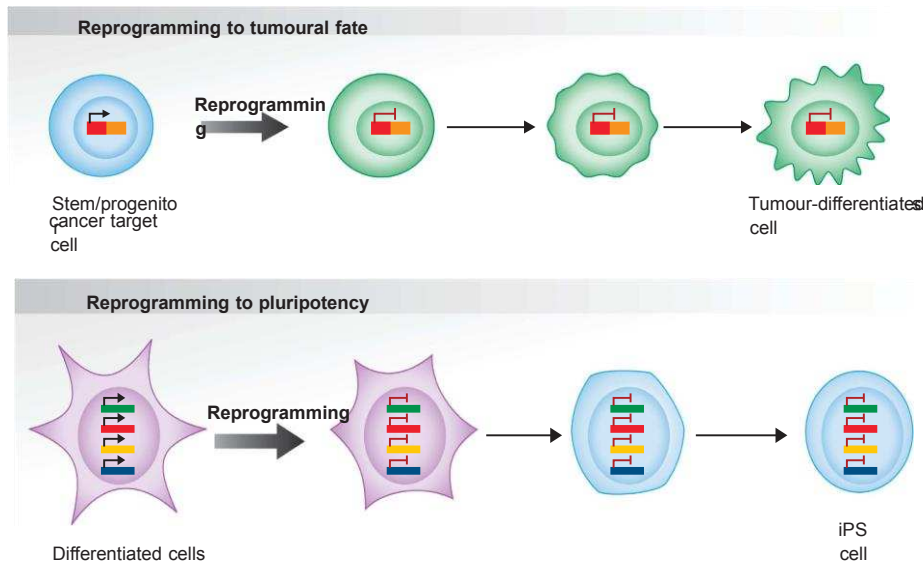
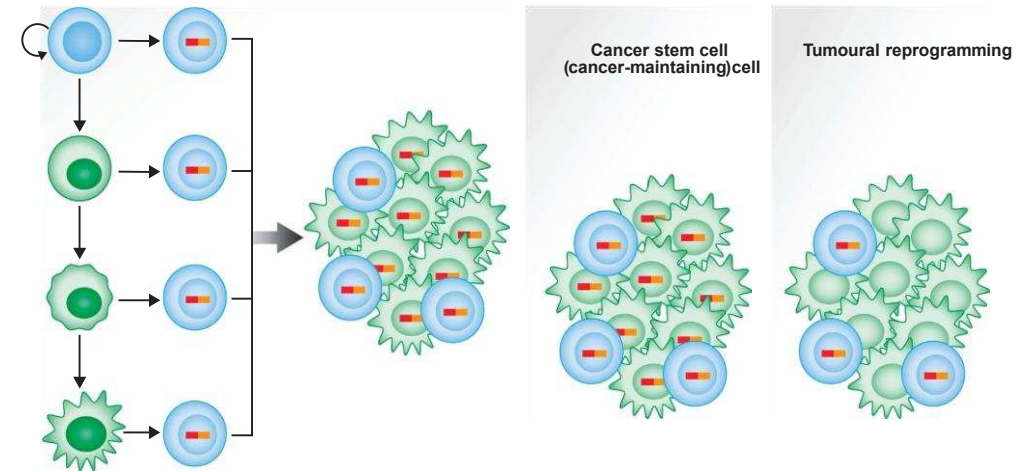


Figura 9,10,11 Function of oncogenes in cancer development: a changing paradigm The EMBO Journal (2013) 32, 1502–1513



- Questo spiegherebbe i casi in cui una lesione pre-cancerosa esiste stabilmente come singola mutazione in una popolazione cellulare anormale che progredirà in un tumore aperto solo quando si verificheranno colpi secondari.
- Si spiega così anche perché le terapie mirate per colpire gli oncogeni, non riescono a sradicare la malattia nonostante la loro apparente efficacia contro la massa tumorale principale

Per chiarire se il cancro è un tessuto guidato dalle cellule staminali si è utilizzato la regione di controllo del locus sca1 del topo

Il cromosoma Ph è il risultato della traslocazione del gene *abelson* (ABL) dal cromosoma 9 ad una regione del cromosoma 22 denominata *regione di raggruppamento dei punti di rottura* (BCR) in inglese, con la formazione di un gene BCR/ABL. Tale difetto cromosomico è presente in circa il 95% di tutti i pazienti con LMC.

La terapia effettuata per questa tipologia di tumori è l'utilizzo di imatinib, il primo farmaco che colpisce una specifica proteina, BCR-ABL, prodotta dal gene di fusione della traslocazione .

Ciò permette al 90% dei pazienti di tenere sotto controllo la malattia fino a 5 anni dalla diagnosi in modo che la condizione cronica diventi gestibile.

Questi risultati hanno rappresentato la prima prova genetica *in vivo* che collega meccanicamente la tumorigenesi e la riprogrammazione epigenomica. Ciò è ben illustrato nella cura con imatinib che può colpire con elevata efficienza le cellule tumorali differenziate della (LMC) ma non può uccidere le cellule staminali che esprimono BCR-ABL.

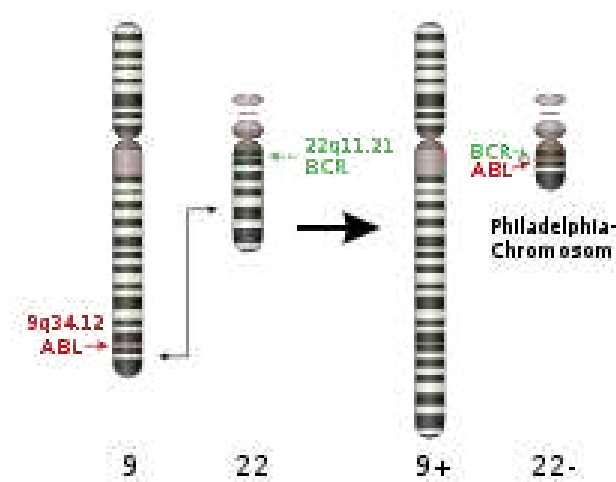


Figura 12– cromosoma Philadelphia(Fonte: Wikimedia Commons)

UNA NUOVA STRADA NELLA RICERCA ONCOLOGICA

CONCLUSIONI

Gli esperimenti fatti, anche in vivo, ribaltano completamente le nostre convinzioni.

La riprogrammazione delle cellule staminali tumorali si basa maggiormente su modificazioni epigenetiche.

A differenza dei cambiamenti genetici, queste modificazioni possono essere cancellate, manipolate e riavviate, portando le strategie di riprogrammazione anti-tumorale a nuove opportunità per interferire con **il cambiamento** che induce il destino del cancro entrando in una nuova strategia **che potrebbe portare ad una cura definitiva.**

RIASSUNTO

I tumori sono uno dei talloni d'Achille della nostra società; migliaia di persone ogni anno muoiono a causa di un tumore. Ad oggi non esiste una vera e propria cura, tutte le terapie usate sono in grado di debellare solo momentaneamente questa malattia e la sua progressione. Il principale bersaglio delle cure anti-cancro sono gli oncogeni, geni che inducono la proliferazione non programmata e instabilità cromosomica. Recenti studi hanno dimostrato l'esistenza delle cellule staminali tumorali ed il vero ruolo degli oncogeni in questa battaglia, essi sono essenziali per l'induzione di alcune tipi di cellule tumorali, ma non di tutte.

Questi geni inducono la proliferazione del cancro ma non rimangono essenziali per la sua progressione, quindi colpendoli non si riesce a trovare una via d'uscita definitiva in quanto riprogrammano lo sviluppo dell'epigenoma. Con i primi esperimenti in vivo, le cellule staminali tumorali sembrano aprire nuove strade nella ricerca della cura al cancro, creando nuove speranze nel mondo scientifico.

RIFERIMENTI

Function of oncogenes in cancer development: a changing paradigm

Carolina Vicente-Duen˜as^{1,2}, Isabel Romero-Camarero^{1,2}, Cesar Cobaleda^{3,*} and Isidro Sa´nchez-Garcı´a^{1,2,*}

The EMBO Journal (2013) 32, 1502–1513

www.embojournal.org