



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Scuola di Scienze
Matematiche, Fisiche e Naturali

corso di laurea magistrale
Biologia

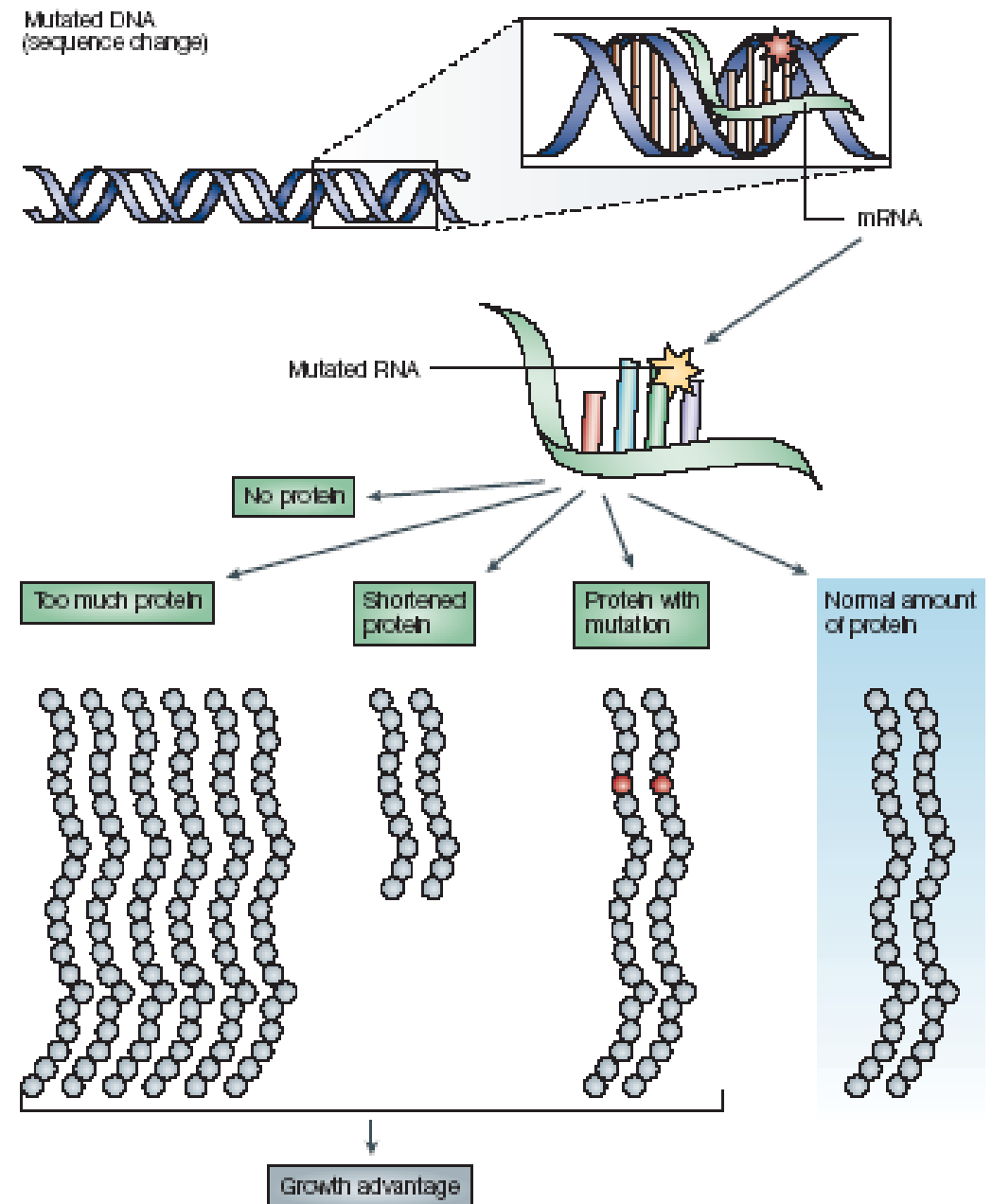


LAUREA MAGISTRALE BIOLOGIA MOLECOLARE E APPLICATA- Curriculum Biosanitario e della Nutrizione

Corso di ONCOLOGIA

21 ottobre 2019

Cancerogeno è una molecola elettrofila che forma addotti con il DNA



Il danno del DNA può essere riparato: una ridotta capacità di riparare tali danni o un sistema di riparazione errato che introduce mutazioni durante la resintesi del DNA possono causare la trasformazione di una cellula normale in una cancerosa.

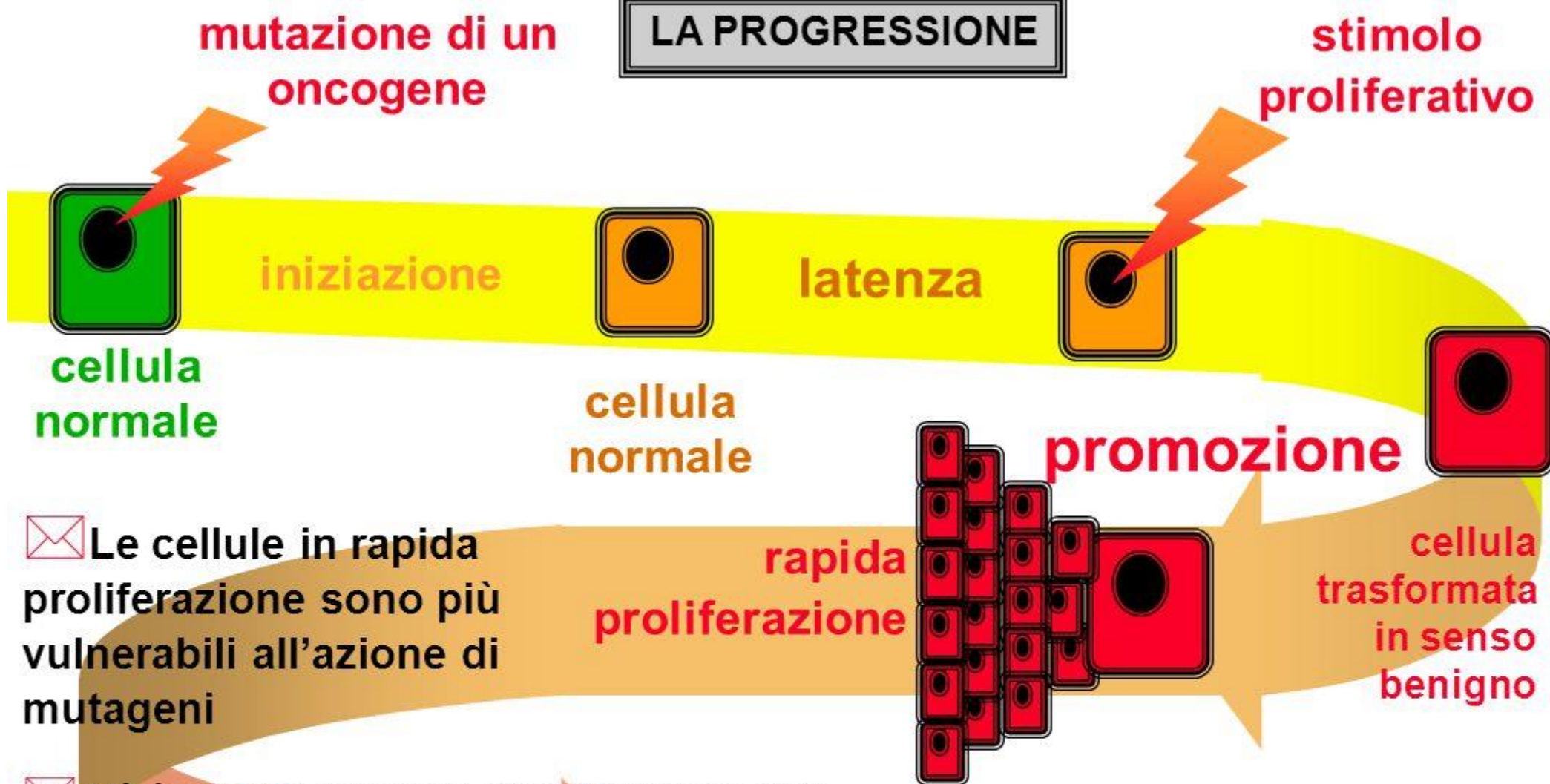
La mancata riparazione del DNA può determinare lesioni cromosomiche nelle cellule durante la divisione cellulare.

Il danno così causato può costituire la prima fase del processo di cancerogenesi (iniziazione)

La cellula trasformata può restare silente per moltissimo tempo (**periodo di latenza**) fino a quando stimoli di natura infiammatoria irritativa o proliferativa provocano la liberazione della cellula trasformata dal controllo della crescita e dal controllo immunologico (**promozione**) dando luogo all'insorgenza del cancro.

Ruolo determinante nell'oncogenesi svolto dai geni di regolazione della crescita e differenziazione cellulare, definiti **oncogeni**.

LA PROGRESSIONE



✉ Ciò è sostanzialmente dovuta al fatto che:

1) la cellula proliferante passa più tempo in metafase, quando la cellula è più sensibile ai mutageni.

2) la rapida suddivisione del materiale genetico impedisce ai sistemi di riparazione di agire ripristinando il DNA danneggiato (tale riparazione avviene classicamente nell'interfase che, nelle cellule in rapida proliferazione è più corta

DEFINIZIONE DI CANCEROGENO CHIMICO

**AGENTE LA CUI SOMMINISTRAZIONE INDUCE COMPARSA DI TUMORI
IN ANIMALI DA ESPERIMENTO**

DOSE SOGLIA:

Quantità minima di cancerogeno necessaria per la comparsa di una neoplasia

Dose soglia può essere frazionata: dose giornaliera x tempo = dose soglia

Quanto più bassa è la dose giornaliera tanto maggiore è il tempo di latenza

PERIODO DI LATENZA:

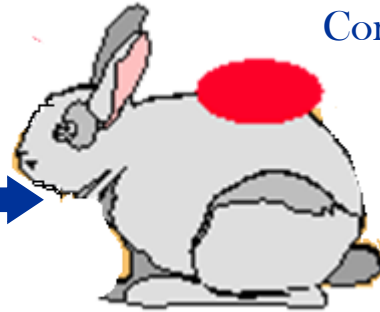
Intervallo di tempo tra l'inizio della somministrazione e il raggiungimento della dose soglia

Cancerogenesi chimica



Applicazione del cancerogeno:
spennellatura di catrame

Fase di iniziazione



Comparsa delle lesioni preneoplastiche
Iperplastico
Necrotico-degenerativo
REVERSIBILE

Alla sospensione del trattamento le
lesioni preneoplastiche possono
scompare



Dose soglia inferiore non provoca tumore
ma con aggiunta della quantità residua → tumore



Fase di latenza

Può durare anche decine di anni

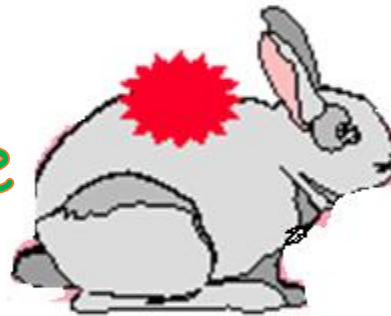


Fase di latenza

Spontaneamente dopo un periodo variabile di latenza può insorgere il tumore



Fase di promozione



Il periodo di latenza può essere notevolmente accorciato dal trattamento con un promotore (non cancerogeno)

Fase di progressione

Il tumore acquisisce le caratteristiche di invasione, metastatizzazione



Iniziazione

La sostanza chimica forma addotti
Il risultato dell'interazione del chimico con il DNA
è l'attivazione di un oncogene o
la perdita di un oncosoppressore

L'iniziazione consiste nella comparsa di mutazioni
a carico di uno o comunque pochi geni
E' una condizione necessaria ma non sufficiente
allo sviluppo della neoplasia

Alcuni iniziatori possono agire successivamente
anche come promotori (cancerogeno completo)



Molte sostanze chimiche richiedono un'attivazione

Rapporti iniziazione promozione

Schema di trattamento	Risultato	Interpretazione del risultato
I	Assenza di tumore	Il trattamento con il solo iniziante non induce comparsa di tumore
P + P + P + P + P + P + P + P + P + P	Assenza di tumore	Il trattamento col solo agente promotore, anche se lungamente ripetuto, non induce la comparsa di tumore
I + P + P + P + P + P + P	Comparsa di tumore	Il trattamento con l'agente iniziante seguito da quello con l'agente promotore determina la comparsa di tumore
I P + P + P	Comparsa di tumore	Se tra il trattamento con l'agente iniziante e quello con l'agente promotore intercorre molto tempo si ha costantemente comparsa di tumore
PPPPPP + I	Assenza di tumore	Se il trattamento con l'agente promotore precede quello con l'agente iniziante non si ha comparsa di tumore
I + P + P + P + P	Assenza di tumore	Se, dopo il trattamento con l'agente l'iniziante, si fa trascorrere molto tempo tra l'una e l'altra applicazione dell'agente promotore, non si ha comparsa di tumore, indice della reversibilità del danno indotto dagli agenti promotori.

Promozione

I promotori sono generalmente degli irritanti o sostanze che producono attivazione e proliferazione cellulare

Gli effetti dei promotori sono reversibili

I promotori non possono indurre neoplasia

➤ Gli iniziati: possono essere distinti in due categorie:

cancerogeni
diretti

cancerogeni
indiretti o
procancerogeni

Sostanze chimiche iniziati ad **azione diretta**, per espletare la loro azione cancerogena non richiedono alcuna trasformazione chimica

Sostanze chimiche iniziati ad **azione indiretta**, richiedono una conversione metabolica in vivo per dare origine a cancerogeni terminali capaci di trasformare le cellule.

Cancerogeni diretti: capaci di interagire direttamente con le molecole con le quali vengono a contatto.

Precancerogeni: interagiscono con il DNA dopo aver subito trasformazioni chimiche prevalentemente nel fegato (epossidi)

MECCANISMO D'AZIONE DEGLI INIZIANTI: CANCEROGENI DIRETTI

- ➡ In virtù della loro elettrofilicità i cancerogeni diretti interagiscono direttamente con il DNA
- ➡ Ciò avviene prontamente nelle cellule degli **epiteli di rivestimento** (cute tratto gastro-intestinale, albero respiratorio) attraverso i quali sono assorbiti
- ➡ Tali epitelii sono costituiti da **cellule labili**, per cui l'effetto dei cancerogeni diretti viene enormemente limitato dalla continua e **fisiologica perdita** di cellule eventualmente trasformate
- ➡ Inoltre, in virtù della loro idrofilicità, i cancerogeni diretti vengono rapidamente **eliminati dagli apparati escretori**

➡ I procancerogeni, sulla base della loro struttura chimica non possono interagire direttamente con il DNA

➡ Una volta assorbiti i procancerogeni vengono veicolati ad organi preposti alla modificazione di sostanze esogene per renderle compatibili con i meccanismi di escrezione (urine, feci, sudore)

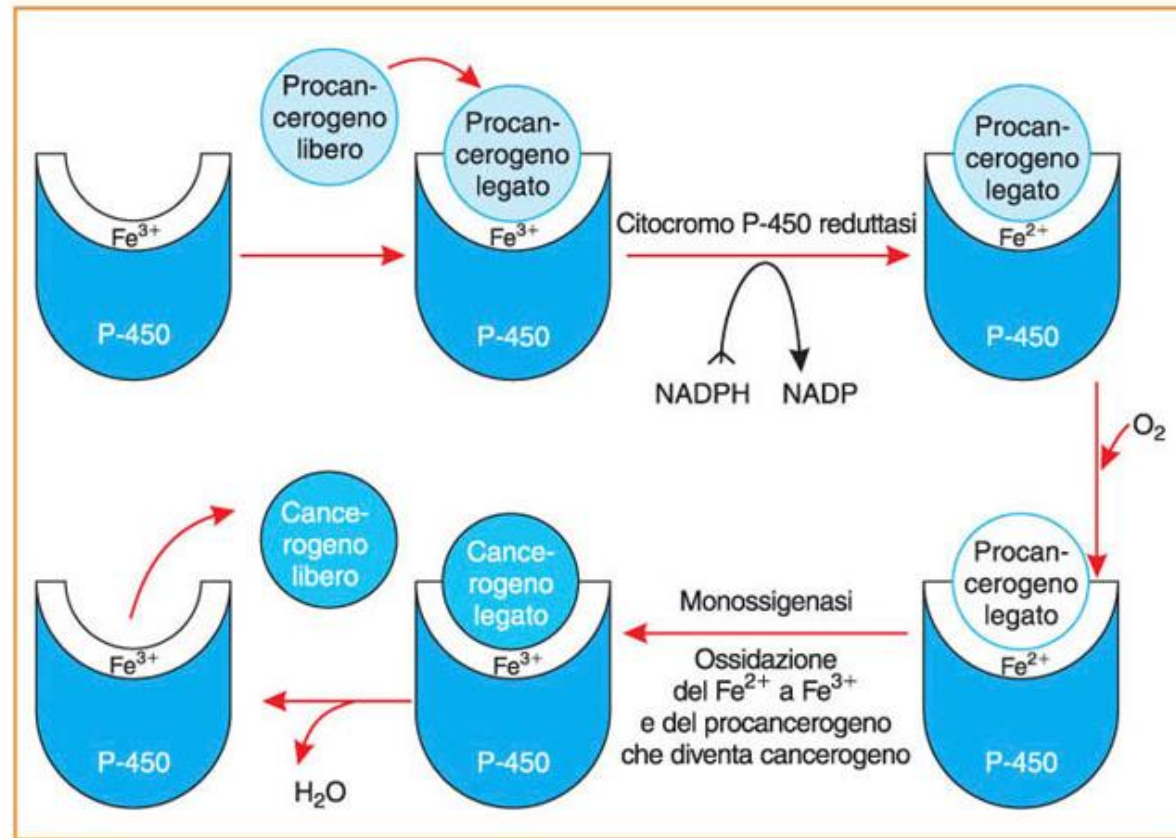
➡ Gli organi particolarmente interessati a queste trasformazioni sono il fegato e la vescica

➡ A livello di questi organi i procancerogeni si accumulano e vengono modificati in modo da essere resi idrosolubili

➡ Acquisendo idrofilicità (cariche elettriche) essi acquisiscono automaticamente anche la capacità di interagire con il DNA (delle stesse cellule che hanno mediato la loro trasformazione)

➡ Per tutti questi motivi i procancerogeni sono molto efficienti

Reazioni che determinano l'ossidazione di un procancerogeno e la sua trasformazione a cancerogeno



Gli enzimi del sistema enzimatico P-450 sono codificati da una famiglia di geni altamente polimorfici



Variazioni nelle varie specie e individuali di sensibilità agli stessi composti chimici

L'organismo è quindi in grado di:

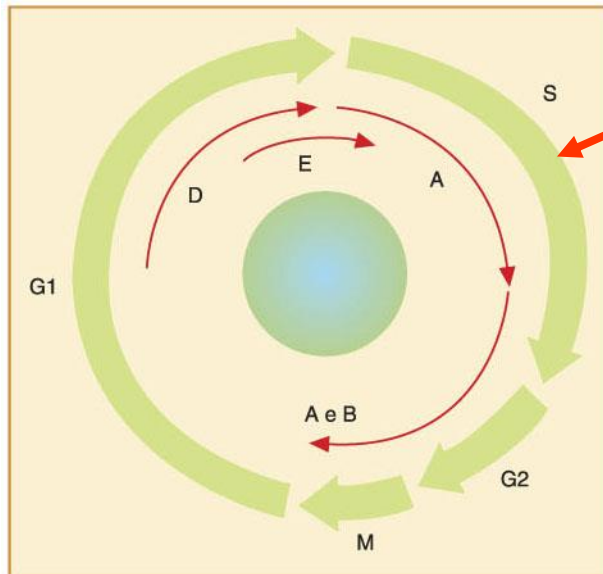
- Formare composti da precursori inerti
- Incrementare il potere cancerogeno di sostanze attive
- Trasformare sostanze cancerogene in composti inerti

Cancerogeni genotossici

Mutazioni

O

Fenomeni epigenetici: Metilazione

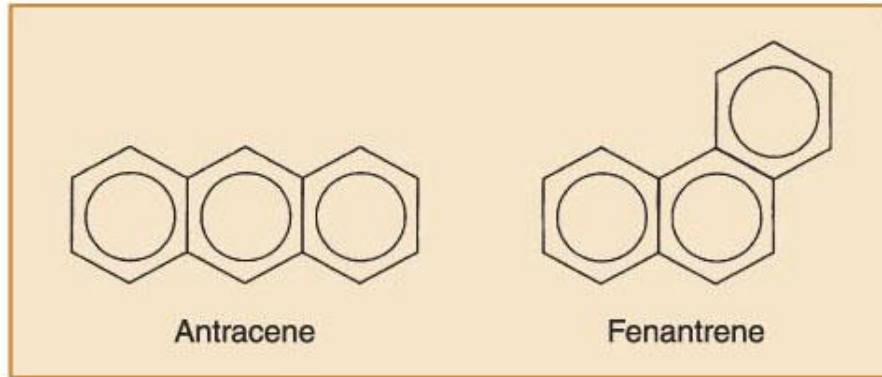


Maggiore suscettibilità della cellula

Fase S

Durante la sintesi del DNA
le due eliche si separano
e sono più esposte
all'azione dei cancerogeni

Gli idrocarburi policiclici



■ **Figura 28.7 - Antracene e fenantrene.** In tutti i PHA è presente una struttura di base riportabile a questi due idrocarburi costituiti da tre anelli benzenici condensati in posizione lineare nel primo ed angolare nel secondo.

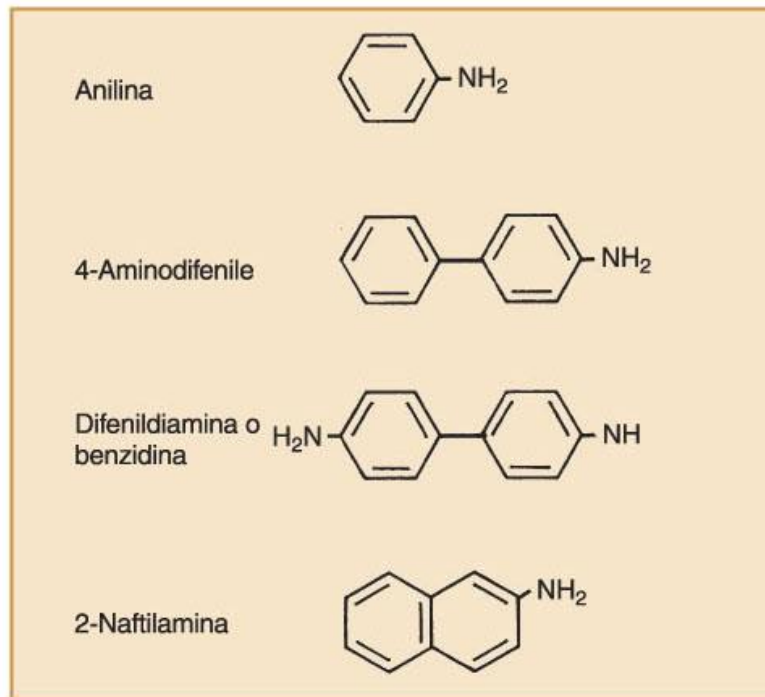
Combustione del carbon fossile e del gasolio

Combustione del tabacco

Cottura della carne alla brace

Cancerogeni indiretti

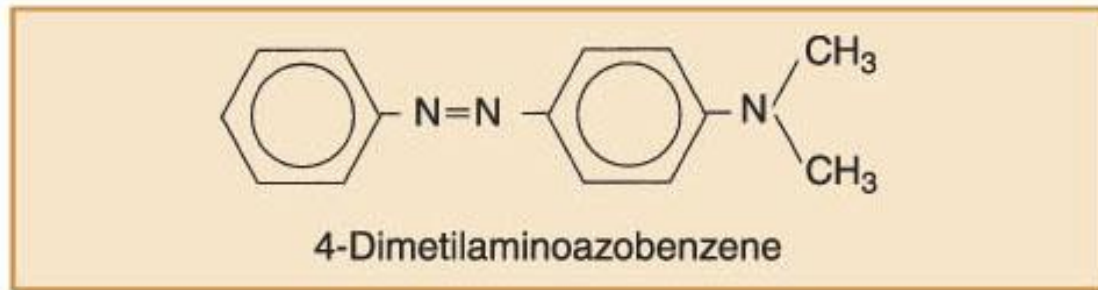
Amine aromatiche



■ Figura 28.11 - L'anilina ed alcuni suoi derivati di condensazione.

Viene idrossilata a
1-idrossi-2-aminaftolo e
Subito glicuronata nel fegato
Azione cancerogena nella vescica
è legata alla presenza
nelle cellule vescicali dell'enzima
 β -glicuronidasi

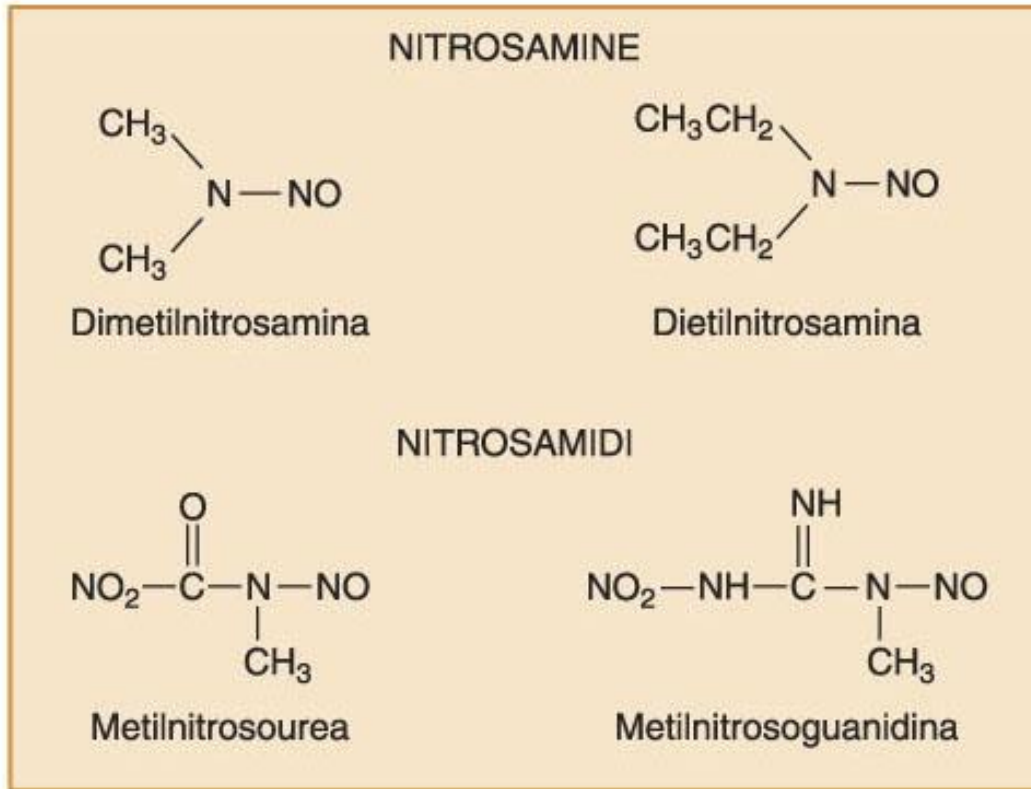
Composti azoici



- **Figura 28.14 - Il 4-dimetilaminoazobenzene, un azo-composto.**

Giallo di burro
(burro, pasta, margarina)

Nitrocomposti



Nitrosamine

(fumo di tabacco)

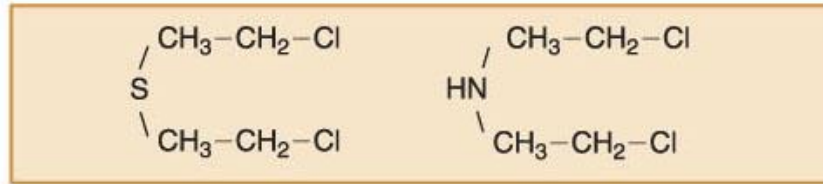
Tumori al polmone, alla vescica
e alla mucosa nasale

nitrosamidi

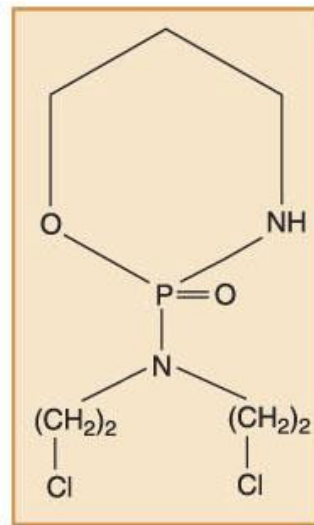
■ Figura 28.15 - Struttura dei nitrocomposti.

Cancerogeni indiretti → Metildiazonio (interagisce con la Guanina)

Composti alchilanti



■ Figura 28.17 - Iprite ed azotiprite



■ Figura 28.18 - Ciclofosfamida.



Formazione di legami crociati
Delezione e sostituzione di basi

Cloruro di vinile, materiali plastici
mostarde azotate,
ciclofosfamida, chemoterapici

TUMORI PROFESSIONALI

Neoplasie dovute ad agenti cancerogeni presenti in ambiente di lavoro

- Settore siderurgico e chimico
- Settore artigianale
- Pesca

I **tumori professionali** sono definiti tali, quando nella loro genesi, ha agito come causa o concausa, l'attività lavorativa, con esposizione ad agenti cancerogeni.

Nel 1775 cancro dello scroto (Pott).

Nel 1885 carcinoma della vescica (Rehn).

IDENTIFICAZIONE DEI CANCEROGENI:

- test in vitro (mutagenesi su colture cellulari)
- test di genotossicità (aberrazioni cromosomiche, SCE)
- test su animali da esperimento (test di cancerogenesi)
- studi epidemiologici sugli esposti

CLASSIFICAZIONE IARC:

Gruppo 1 cancerogeno per l'uomo
(relazione causale tra esposizione e tumori umani)

Gruppo 2 A probabilmente cancerogeno per l'uomo
(associazione probabile tra esposizione e tumori umani ma anche altri fattori)

Gruppo 2 B possibile cancerogeno per l'uomo
(evidenza di cancerogenicità per l'animale da esperimento ma non dati adeguati sull'uomo)

Gruppo 3 non classificabile riguardo la cancerogenicità nell'uomo

Gruppo 4 probabilmente non cancerogeno per l'uomo
(esiste evidenza di non cancerogenicità nell'uomo e nell'animale da esperimento)

Gruppo 1:

Arsenico e composti

Asbesto

Benzene

Benzidina

Cadmio

Catrame

Cromo

Coke

2-Naftilamina

Nikel

Vinil cloruro monomero

Gruppo 2A:

Acrilonitrile

Benzo(a)pirene

Berillio

Etilene bromuro

Etilene ossido

Formaldeide

CARATTERISTICHE GENERALI:

-sedi di ingresso (cancerogeni diretti): cute e polmoni

-sedi di metabolismo: fegato

-sedi di accumulo: vie urinarie

-Latenza = tempo che intercorre tra l'inizio della esposizione e la manifestazione clinica del tumore

-Relazione dose risposta:
per alcuni tumori > del rischio > dose

ES : Polmone-asbesto
non è noto se vi è una dose al di sotto della quale non ci sono effetti cancerogeni

-Tipo istologico: non distinguibile da altre neoplasie: Angiosarcoma epatico;
Mesotelioma pleurico

TUMORI DELLA CUTE:

-IPA: fuliggine(epiteliomi), catrame,pece (carcinomi) olii minerali non raffinati (meccanici ecc..)

-Arsenico e composti arsenicali:
insetticidi arsenicali (epiteliomi palmo-plantari)

-RUV (radiazioni solari carcinomi pescatori marinai e agricoltori)

-RI (X e γ cute radiologi e tecnici)

TUMORI DELLE CAVITA' NASALI E PARANASALI:

- Nickel
- Legni duri
- Produzione cromati
- Produzione scarpe (inalazione polveri di cuoio)

TUMORI DEL POLMONE:

- Amianto
- Arsenico e composti
- Composti del cromo esavalente
- Composti del nickel
- IPA
- BCME
- Berillio
- Cadmio
- Radon
- Silice

TUMORI DELLA PLEURA E ALTRE SIEROSE:

- Amianto
- Prevalentemente pleurico
- No dose risposta
- Soprattutto la crocidolite meno il crisotilo
- Induzione 30 anni
- Problema ambientale

TUMORI DELLE VIE URINARIE:

-Amine aromatiche:

2 laftinamina

Benzidina

4-Aminodifenile

4-Cloroortotoluidina

-Uroteliomi papillari e non papillari

-Età media diagnosi inferiore di 10-15 anni tumori vescicali

-Amine aromatiche non identificate (vulcanizzazione della gomma, tintura tessuti, parrucchieri).

TUMORI APPARATO EMOPOIETICO:

- Benzene
- Leucemie acute non linfoblastiche
- Lombardia anni 30'-60'
- Turchia anni 70'
- Cina anni 90'
- Benzolo proibito in Italia
- Benzene componente delle benzine
- RI
- Ossido di etilene

TUMORI FEGATO:

- Cloruro di vinile monomero

DIFFICOLTÀ DI DIAGNOSI:

Cancerogeni professionali determinano un eccesso di tumori rispetto a quelli spontanei;

L'esposizione professionale può essere causa determinante ma non concausa efficiente del tumore;

Tumore non ha caratteristiche istopatologiche diverse dal tumore spontaneo stessa sede;

Il soggetto colpito non può essere distinto da un soggetto colpito da neoplasia spontanea.

TEST DI AMES

- ✉ Il **test di Ames** costituisce un metodo di screening per gli agenti chimici per una possibile cancerogenicità.
- ✉ Esso si basa sulla forte correlazione esistente tra **mutagenicità** e **cancerogenicità**.
- ✉ Si stabilisce la capacità della sostanza chimica in esame di indurre mutazioni in un ceppo di salmonelle in cui un enzima della via biosintetica dell'istidina è compromesso a causa di una mutazione del gene corrispondente.
- ✉ L'agente chimico, se mutageno potrà determinare una mutazione (**reversione**) nel gene compromesso permettendo così al batterio di risintetizzare l'aminoacido essenziale.

TEST DI AMES

✉ estratto di microsomi epatici

✉ ceppo di salmonella deficiente in medium contenente istidina

✉ composto chimico da analizzare (procarcinogeno)

✉ la sostanza chimica (se mutagena/cancerogena) viene attivata e quindi induce mutazioni nel genoma batterico.

✉ I batteri mutati (e quindi la mutagenicità/cancerogenicità della sostanza in esame) vengono evidenziati seminando i batteri in terreno privo di istidina

