

# EZI OLOGIA DEI TUMORI

## FATTORI ONCOGENI

Sono quei fattori capaci di indurre la trasformazione di una cellula "normale" in senso neoplastico.

Possono essere:

COMPLETE e/o INCOMPLETE

Affinchè una cellula si trasformi in senso neoplastico è necessario che sia "iniziata" (cioè mutata).

Possono essere di diversa natura:

- Fisica
- Chimica : organici e inorganici
- Biologica

# Fattori oncogeni di natura FISICA

- TRAUMI (microtraumi ripetuti nel tempo es. protesi)
- ALTE E BASSE TEMPERATURE es. marchiature a fuoco
- RAGGI UV: possono provocare tumori cutanei o oculari, specie nelle zone della cute poco pigmentate ,in quanto viene a mancare l'azione protettiva del pigmento melanico.
- RADIAZIONI IONIZZANTI E RAGGI X  
es. tumori insorti per terapie lunghe con raggi X.

N.B.: Le radiazioni cancerogene esplicano la loro azione mediante una mutazione del DNA, con perdita del controllo della proliferazione cellulare

# Fattori oncogeni di natura CHIMICA

Possono avere:

- o AZIONE CANCEROGENA DIRETTA

Sono composti elettrofili, cioè poveri di elettroni, per cui capaci di reagire con il nucleo delle cellule, ricco di elettroni, e di causarne le successive alterazioni .

Possono essere:

- o PRECANCEROGENI

Dalla trasformazione metabolica della sostanza chimica deriva la mutazione. Tali reazioni avvengono a livello epatico.

- ❖ **COMPOSTI CHIMICI INORGANICI (Fattori inizianti)**
  - arsenico (uso medico, insetticida, ecc)
  - cromo ( tumori polmonari, cavità nasali)
  - asbesto (malattie professionali)
- ❖ **COMPOSTI CHIMICI ORGANICI**
  - I drocarburi aromatici policiclici (3-4 benzopirene e antracene presenti nel catrame, carbone, nafta, benzina, torrefazione del caffè).
  - Epitelioma spinocellulare scroto spazzacamini.
  - Epitelioma spinocellulare mani e labbra pescatori
  - Epitelioma labbra, lingua fumatori di pipa
  - Tumori polmonari – Fumatori (introduzione catrame → fattore iniziante e introduzione sostanze volatili irritanti =iperplasia → Fattore promotente)

- Derivati dell'anilina ( $\beta$  naftilamina e benzidina= Amine aromatiche sintetiche; orto e paraminofenoli = Amine aromatiche naturali). Utilizzate nell'industria dei coloranti e della gomma  $\rightarrow$  carcinomi vescicali
- Cloruro di Vinile. Usato nell'industria di materiale plastico per produrre PVC. Determina angiosarcomi epatici.
  - Sostanze oncogene contenute nella felce aquilina (*Pteridium aquilinum*). Le sostanze oncogene della felce determinano ematuria enzootica e sono responsabili di tumori vescicali nel bovino.
  - Aflatossina B1 . Prodotta da un micete (*Aspergillus Flavus*). Provoca epatomi negli animali che ingeriscono mangimi contaminati con tale micete.
  - Nitrosocomposti. Usati come fertilizzanti.
  - Azocomposti es. DAB usata per colorare la margarina. Inducono epatomi e epatocarcinomi.

# Fattori oncogeni di natura CHIMICA

## 1) PARASSITI

- Azione contemporanea di altri fattori oncogeni ?
- Azione oncogena del parassita : meccanica, produzione di sostanze tossiche, induzione della sintesi di sostanze oncogene.
- Sarcomi dell'esofago e dell'aorta provocati dalla Spirocerca lupi
- Carcinoma dei dotti biliari provocato dai distomi

## 2) VIRUS

I virus che stimolano la proliferazione neoplastica si chiamano virus oncogeni.

Lo spettro di azione del virus oncogeno può anche non essere limitato ad una sola specie, ma coinvolgere più specie.

Uno steso tipo di virus può dare manifestazioni neoplastiche (cellula non permissiva) o non neoplastiche (cellula permissiva) in situazioni diverse, e anche in specie diverse.

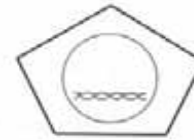
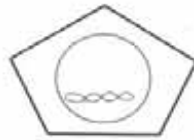
I virus oncogeni possono essere a DNA e a RNA.

**CICLO LITICO**  
(cellula permissiva)



**CICLO TRASFORMANTE**  
(cellula non permissiva)

PAPOVAVIRUS



Proteine virali precoci (▲)

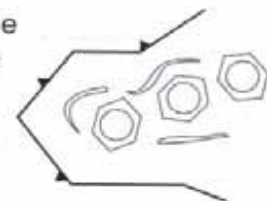
DNA virale integrato



Sintesi di DNA virale e proteine strutturali (●)



Maturazione e rilascio virale



Fenotipo cellulare alterato  
Moltiplicazione cellulare  
Funzioni virali precoci  
Assenza di virus infettivo

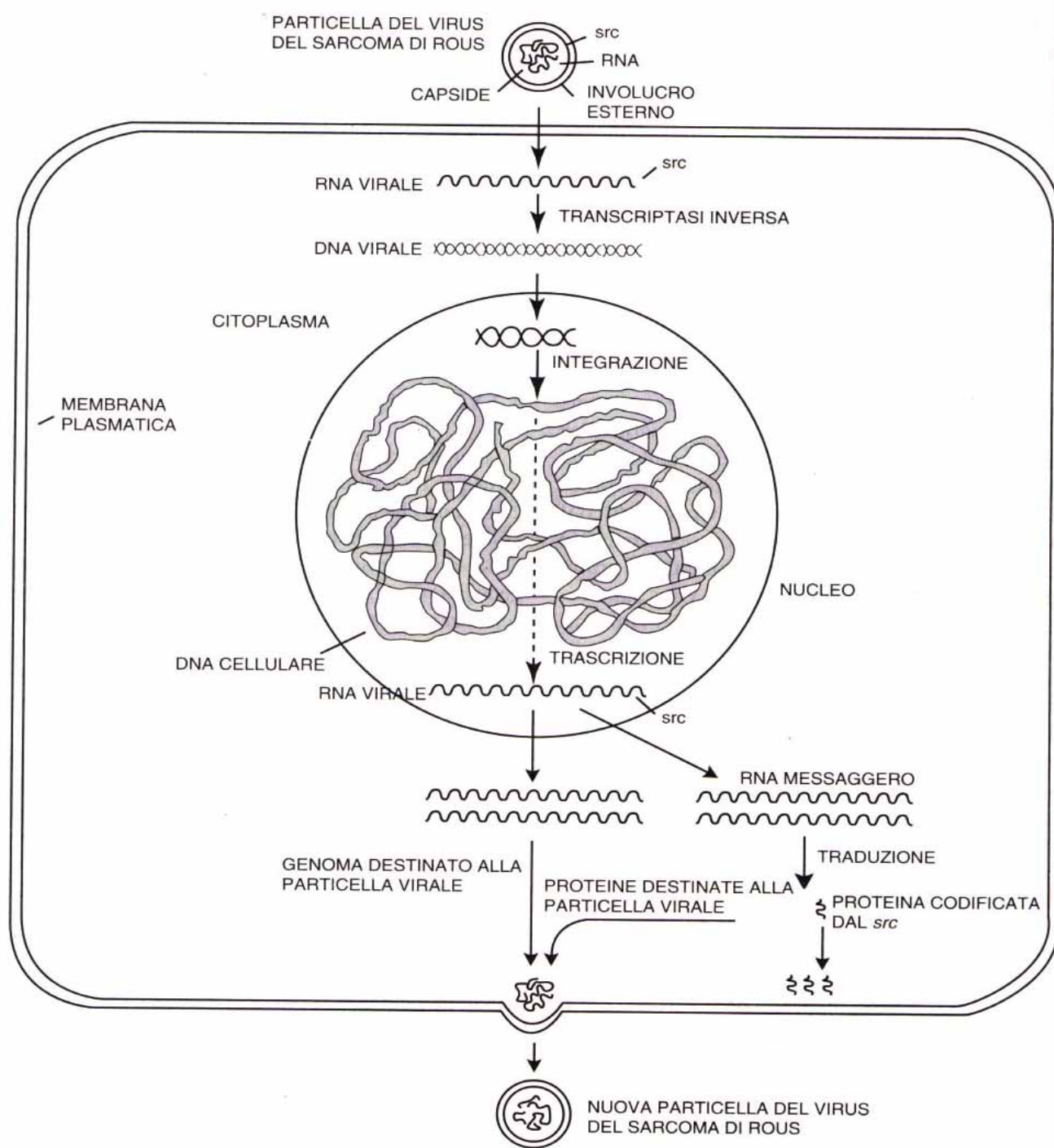
## *VIRUS ONCOGENI A DNA*

Il DNA del virus viene direttamente incorporato nel DNA cellulare e si replica nel corso della proliferazione della cellula.

Ciò assicura la trasmissione del genoma virale alle cellule figlie.

Le cellule trasformate però non contengono virioni maturi, per cui il virus non potrà essere evidenziato nelle cellule tumorali (virus mascherato), ma vengono messi in evidenza soltanto nuovi antigeni virus-specifici.

Il DNA virale integrato contiene un "gene trasformante", che codifica per la formazione di un prodotto, il quale interagisce e modifica alcune sostanze (prevalentemente di superficie) che hanno la funzione di controllare la proliferazione cellulare.

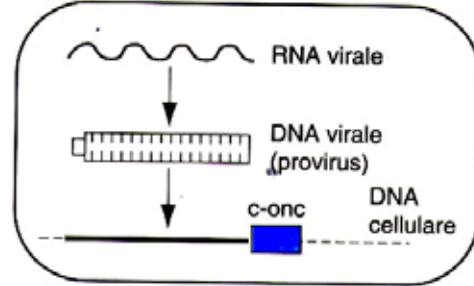


## *VIRUS ONCOGENI A RNA*

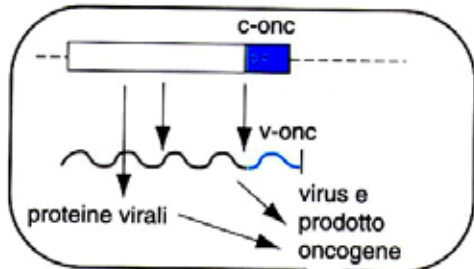
I virus oncogeni a RNA utilizzano un enzima , la trascrittasi inversa , che che trasforma l'RNA in DNA , con formazione di un "DNA provirus" che si integra nel DNA della cellula e determina la trasformazione neoplastica della stessa con le stesse modalità utilizzate dai virus a DNA.

In molti casi i DNA-provirus albergano nel DNA cellulare allo stato latente e il DNA integrato è incapace di generare virus infettante.

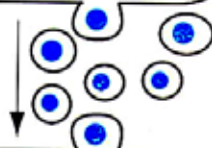
Per cause ancora sconosciute viene successivamente attivato il provirus ed avviata la trasformazione neoplastica.



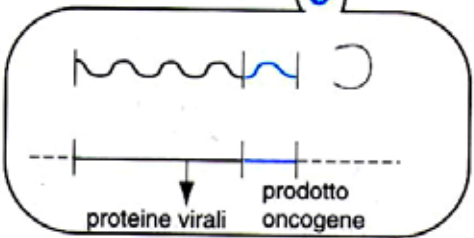
PROTOINFEZIONE



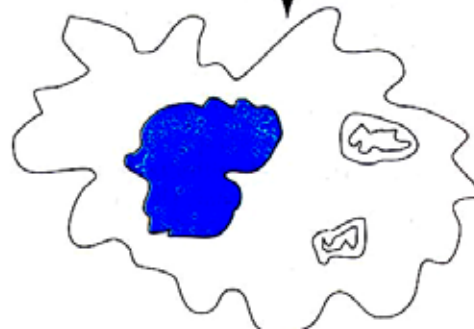
REPLICAZIONE DEL VIRUS  
CONTENENTE L'ONCOGENE



PARTICELLE VIRALI MATURE  
INFETTANTI E/O TRASFORMANTI



INFEZIONE TRASFORMANTE



CELLULA TRASFORMATA

# Fattori oncogeni di natura GENETICA

## - *FORME EREDITARIE*

- Linfosarcoma del suino
- Melanoma cutaneo del suino

## - *PREDISPOSIZIONE EREDITARIA*

- Melanomi= cavalli a mantello grigio, animali con scarsa pigmentazione es. gatti bianchi = carcinoma squamoso dell'orecchio.
- Boxer e Terrier= alto rischio oncogeno
- Beagle= basso rischio oncogeno

# PATOGENESI DEI TUMORI

Il tumore è dovuto ad alterazioni geniche che si accumulano in un clone cellulare e si trasmettono alle cellule figlie che costituiscono la massa tumorale.

## ONCOGENI

Geni la cui attivazione o modificazione è responsabile è responsabile della trasformazione di una cellula normale in una cellula neoplastica. Agiscono come segnali proliferativi positivi.

## ANTI ONCOGENI O GENI SOPRESSORI

Geni che controllano e modulano negativamente l'espressione degli oncogeni e i loro segnali proliferativi. La loro assenza (delezione o inattivazione) porta all'abnorme espressione degli oncogeni e alla rimozione dei segnali negativi per la proliferazione.

Si trasmettono come un qualsiasi carattere mendeliano.

Gli Oncogeni sono stati scoperti per la prima volta nei virus a RNA ma in seguito è stata dimostrata la loro presenza anche nei tumori non di origine virale. Infine essi possono essere presenti anche nelle cellule normali animali, sotto forma di PROTONCOGENI. I protooncogeni sono geni regolatori della crescita e differenziazione cellulare. Vengono attivati mediante una mutazione indotta da uno degli agenti cancerogeni.

I prodotti degli oncogeni inducono quelle speciali proprietà che sono caratteristiche delle cellule tumorali.

Le proteine codificate dagli oncogeni e dai geni oncosoppressori agiscono sulle sequenze di segnali che controllano il ciclo cellulare.