

Epidemiologia, eziologia e biologia tumorale

Paolo Buracco, Dipl. ECVS
Prof. ordinario, Clinica Chirurgica
Veterinaria
Università di Torino



Epidemiologia



- Esistono pochi studi → manca il denominatore, cioè la popolazione
- Studi post-mortem: 16-23% decessi per tumore
- Tumore come causa di morte → equa distribuzione tra maschi e femmine
- Nei maschi castrati tumore e cardiopatie importanza simile (Europa vs. USA)

Epidemiologia tumorale nel cane: in ordine decrescente

- Cute e tessuti molli
- Mammella
- Tessuti emopoietici, compresi LPD
- Urogenitale
- Endocrino
- Gastro-enterico
- Orofaringe



Epidemiologia nel cane:omi più frequenti

- Istiocitoma benigno
- Lipoma
- Adenoma
- Mastocitoma
- Linfoma



Epidemiologia neoplastica nel gatto

- Studi precisi non disponibili
- Linfoma e disturbi emopoietici: più frequenti che nel cane
- Più frequenti CCS e sarcomi dei tessuti molli rispetto alle lesioni benigne
- Tumori mammari meno frequenti che nel cane ma sempre maligni



Cos'è il cancro ?



- Crescita anomala, non coordinata e persistente
- Cancro in genere si riferisce a malignità
- Cellule neoplastiche vs. normali
 - proliferazione incontrollata, indipendente dalle richieste
 - diminuisce differenziazione cellulare
 - alterate le capacità adesive e di comunicazione intercellulare

Cos'è il cancro ?

- Nei tessuti normali c'è equilibrio tra proliferazione, arresto di crescita, differenziazione e apoptosi (morte cellulare programmata)
- Nei tumori manca questo equilibrio a favore della crescita cellulare
- In più → inefficienza dei meccanismi di controllo



Ciclo cellulare

- M: fase di mitosi
- S: fase di sintesi di DNA
- G1: fase intermedia
- G2: premitosi
- G0: cellule in quiescenza
- La maggior parte delle cellule normali sono in G0
- Molti oncogeni promuovono la progressione a G1 per la produzione inappropriata di c.d. "growth factors"



Ciclo cellulare

- Ciclo cellulare regolato da chinasi ciclina-dipendenti, con segnali mitogeni o inibitori della proliferazione
- Nei tumori questi meccanismi regolatori, compresi quelli inibitori, sono alterati, a favore della proliferazione



La morte cellulare

- Attraverso la **necrosi**: processo passivo, con rigonfiamento e lisi
- Attraverso l'**apoptosi**: eliminazione controllata ed attiva (ATP-dipendente) di quelle cellule con modificazioni irreversibili
- Il fenomeno dell'apoptosi è regolato geneticamente
- I tumori attivano meccanismi antiapoptotici
- I tumori attivano anche meccanismi che eludono il sistema immunitario (oggi si lavora molto su questo!!)

Sviluppo del cancro

- Processo "multistep", con modificazioni cumulative del DNA
- Quello che è chiaro è che si verificano modificazioni fondamentali con alterazioni di geni che controllano la crescita e la differenziazione delle cellule



I geni possono essere.....

- Attivati → gli **ONCOGENI**
- Inattivati → i **GENI ONCO-SOPPRESSORI**
- O alterati nel loro livello di espressione
- → **TUMORE**

Oncogeni e geni onco-soppressori

- Derivano da deregolamentazione di normali geni (proto-oncogeni) coinvolti nei processi di comunicazione cellulare, proliferazione e differenziazione
- La mutazione oncogenica è dominante (basta un solo allele)



Oncogeni e Geni onco-soppressori

- Controllano proliferazione, differenziazione e morte delle cellule
- La maggior parte delle mutazioni è recessiva (coppia di alleli)



Oncogeni e geni onco-soppressori

- Tumore →
- attivazione proto-oncogene a oncogene oppure
- perdita di funzione di oncosoppressione



Un proto-oncogene si trasforma in oncogene mediante.....

- Mutagenesi inserzionale
- Traslocazioni cromosomiche
- Amplificazione di geni
- Mutazione genica



Un proto-oncogene si trasforma in oncogene mediante.....

- Mutagenesi inserzionale
- Traslocazioni cromosomiche
- Amplificazione di geni
- Mutazione genica

- **Mutagenesi inserzionale:**
ad es. **retrovirus**, con generazione di geni derivati dalla fusione di geni virali e dell'ospite (FeSV, FeLV, etc)



Un proto-oncogene si trasforma in oncogene mediante.....

- Mutagenesi inserzionale
- Traslocazioni cromosomiche
- Amplificazione di geni
- Mutazione genica

- **Traslocazioni cromosomiche:** una parte di un cromosoma si scambia con una parte di un altro cromosoma (linfoma di Burkitt, leucemie, sarcomi umani, etc)

Un proto-oncogene si trasforma in oncogene mediante.....

- **Amplificazione di geni:** meccanismo molto comune, sia nell'uomo sia in cane e gatto.
- Aumenta l'espressione di un gene (prodotti derivati, anche fattori di crescita), con **inibizione dei meccanismi di regolazione**

- Mutagenesi inserzionale
- Traslocazioni cromosomiche
- Amplificazione di geni
- Mutazione genica

Un proto-oncogene si trasforma in oncogene mediante.....

- **Mutazione genica:** con perdita della capacità di regolazione delle cellule normali
- Sapendo che quel meccanismo può essere alterato in quel specifico tumore, è possibile attuare terapie che inibiscano quello stesso meccanismo (**TERAPIE "A BERSAGLIO"**)



- Mutagenesi inserzionale
- Traslocazioni cromosomiche
- Amplificazione di geni
- Mutazione genica

Geni onco-soppressori

- Regolano la vita delle cellule normali, sino alla loro morte
- Importante meccanismo nei **tumori familiari** con perdita dell'eterozigosi e acquisizione dello stato recessivo (coppia di alleli)
- Studi condotti nell'uomo sul retinoblastoma familiare



Gli oncogeni o i geni onco-soppressori possono talvolta.....

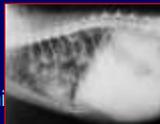
- essere indirettamente alterati da modificazioni genetiche durante la riparazione di geni →

accumulo di sezioni di DNA alterati, alcuni dei quali possono essere importanti per la crescita cellulare



La transizione da crescita normale controllata a cancro.....

- richiede diverse mutazioni
- Ad es.: da polipo (adenoma benigno del coloretto) a carcinoma invasivo → aumento del numero dei geni MUTATI, in particolare di quelli onco-soppressori
- Anche l'aumento del grado di malignità (fino alle metastasi) è associato ad aumento dei geni mutati
- E' quindi importante il numero totale dei geni mutati accumulati



Alcuni fattori di crescita (growth factors) in corso di neoplasia.....

- Platelet-derived GF → proliferazione muscolatura liscia e mesenchima
- Epidermal-GF → proliferazione epiteliale
- Fibroblast-GF → fattori proangiogenici
- Transforming GF- β -family → immunosoppressivo, inibizione proliferaz. cellulare e proapoptosi
- Insulin-like GF → proliferazione, antiapoptosi
- Stem cell Factor → proliferazione mastociti
- Hepatocyte GF → proliferaz. cell. mesenchimali, proangiogenico
- etc

Mutazioni genetiche: possono verificarsi

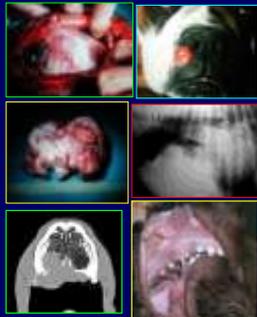
- nelle cellule germinali → mutazioni presenti in tutte le cellule del corpo alla nascita
- Più comunemente → effetto dell' invecchiamento, spontaneamente → accumulo lento *velocizzato* da fattori di rischio esterni

Sviluppo tumorale

- Da eventi genetici spontanei
- Da stimoli esterni
 - biologici (virus, parassiti, ormoni)
 - fisici (raggi UV, radiazioni, traumi)
 - chimici
- Da eventi genetici ereditari (tumori familiari)

Sviluppo Tumorale da Eventi genetici spontanei

- Spiega la maggior parte delle neoplasie
- In genere animali anziani (effetto "accumulo")
- Eccezioni nei soggetti giovani: istiocitoma benigno cutaneo, alcuni linfomi felini, sarcomi anaplastici giovanili



Modificazioni molecolari in corso di eventi genetici spontanei (soggetti anziani)

- Errori durante divisione cellulare e replicazione DNA
- Con l'età diminuisce capacità di riparazione → accumulo di modificazioni DNA permanenti → trasformazione cellulare e sviluppo del cancro
- Ci sono sia modificazioni primarie DNA sia secondarie DNA a RNAm (trascrizione) → alterata sintesi di proteine

Modificazioni proteine

- Può essere modificato un solo aminoacido, oppure esserci una troncatura, una overespressione o assenza di espressione
- Mutazioni ++ note in umana
- Si sta lavorando molto anche in veterinaria (pets)

Modificazioni proteine

- Spesso c'è conservazione di geni fra diverse specie
- Le sonde usate per l'uomo utili anche negli animali
- Ad es.: p53 gioca un ruolo sia in carcinogenesi umana sia nel cane e nel gatto
- **p53 Cane**: OSA, SCC, Adc nasale, Adc perianale, tumori mammari, LSA
- **p53 Gatto**: carcinoma mammario, OSA, FSA, ISS, etc

Modificazioni proteine

- *k-ras cane*: carcinoma polmonare
- *n-ras cane*: leucemia acuta non linfocitica
- *yes-1 cane*: tumori mammari ed altri
- *myc cane*: tumori plasmocitari
- *myc gatto*: LSA
- *MDM2*: lo si studia ad es. nei sarcomi iniezione indotti del gatto

Modificazioni cromosomiche

- Modificazioni **numeriche** o **strutturali**
- **Riduzione** od **amplificazione** dei livelli di espressione di particolari geni
- Queste modificazioni sono soprattutto note e studiate in umana

E per ultimo, tra quel che si sa... l'ipotesi sui telomeri e telomerasi

- **Telomeri**: terminali dei cromosomi che contengono multiple ripetizioni di specifiche sequenze di DNA e proteine associate
- *Servono a prevenire la degradazione del DNA, le fusioni terminali e l'instabilità cromosomica*
- Il loro accorciamento può condurre a senescenza e a morte cellulare

Ipotesi sui telomeri e telomerasi.....

- **Telomerasi:** enzima che serve a replicare i telomeri
- Può giocare un certo ruolo nello sviluppo e nel mantenimento del fenotipo maligno

Ipotesi sui telomeri e telomerasi.....

- **Ipotesi:** la maggior parte delle cell. somatiche manca di espressione telomerasica
- I tumori invece hanno telomeri corti ed esprimono attività telomerasica → **prolungamento sopravvivenza delle cellule**
- Possono rappresentare markers diagnostici e obiettivi terapeutici

Sviluppo tumorale

- Da eventi genetici spontanei
- **Da stimoli esterni**
 - biologici (virus, parassiti, ormoni)
 - fisici (raggi UV, radiazioni, traumi)
 - chimici
- Da eventi genetici ereditari (tumori familiari)

Stimoli esterni biologici: Virus

- Possono modificare direttamente il DNA
- Possono aumentare il tasso di divisione cellulare → *modificazioni genetiche più rapide e quindi capacità riparativa ridotta*

Stimoli esterni biologici: Virus

- **DNA virus**: se sono in grado di integrarsi stabilmente nella cellula ospite → *trasformazione cellulare per produzione di oncogeni*
- Pochi DNA virus provocano tumore nel cane e nel gatto
- Papilloma virus nel gatto → SCC (malattia di Bowen)
- Anche nel cane: possibile trasformazione del papilloma in SCC



Stimoli esterni biologici: Virus

- **RNA virus**: ruolo molto più importante per lo sviluppo neoplastico nel gatto e forse anche nel cane (manca comunque dimostrazione)
- **FeLV**, anche se non tutti i gatti con LPD sono FeLV positivi. I positivi sono soprattutto gatti giovani
- **FeSV**, formazione di sarcomi multipli in gatti giovani. In genere i gatti sono FeLV positivi (FeLV agisce come "helper" per FeSV)



Stimoli esterni biologici: Virus

- Il RNAm virale può essere inserito nel genoma dell'ospite
- Alcuni retrovirus contengono oncogeni che possono essere incorporati nel genoma dell'ospite. Non possono però replicarsi ed hanno necessità di un helper (FeSV/FeLV)
- Altri retrovirus non hanno oncogeni ma il loro incorporamento attiva oncogeni già presenti nel genoma dell'ospite (ad es. FeLV, BLV). Tempo di latenza lungo

Stimoli esterni biologici: Parassiti

- *Spirocerca lupi*, elminta endemico di aree quali Africa, USA sud-est
- Causa tumori esofagei nel cane, volpe, lupo, giaguaro
- Larve ingerite (forme cistiche in ospiti intermedi cacciati dai carnivori) → migrazione da aorta ad esofago → adulti → granulomi infiammatori → fibrosarcoma od osteosarcoma



Stimoli esterni biologici: Ormoni

- Estrogeni (e progesterone in misura minore) possono favorire tumori mammari nella donna, cagna e gatta
- Precoce sterilizzazione !!!!
- Tamoxifen nella donna !
- Tamoxifen in cagna e gatta: recettori quasi assenti in caso di malignità e diversa metabolizzazione della sostanza
- Tumori vaginali (polipi, fibromi, leiomiomi) e ovariectomia per prevenire recidive

Stimoli esterni biologici: Ormoni

- Adenomi perianali e testosterone (eventualmente interstizioma) → castrazione
- Adenocarcinomi perianali e tumori prostatici → nessuna influenza ormonale

Stimoli esterni fisici: raggi UV

- Cambiamenti climatici, abbronzature e "solleone", deplezione dello strato di ozono (++ Antartide) → aumento dei raggi UVB a livello del mare nell'emisfero sud → *aumento dei tumori non-melanocitici nell'uomo*

Stimoli esterni fisici: raggi UV

- UVB (ma anche UVA) inducono specifiche modificazioni del DNA cutaneo con produzione di dimeri del ciclobutano e di fotoprodotti (ad esempio la citosina è convertita a timina, etc)
- UV indeboliscono sistema immunitario → favorito lo sviluppo di tumori

Stimoli esterni fisici: raggi UV

- Esposizione prolungata a UV
→ SCC negli animali, soprattutto in aree poco pigmentate
- Modificazioni precoci in forma di eritemi, alopecia, dermatiti, etc → d.d. con infiammazione
- Se lasciate a sé stesse evolvono in SCC



Stimoli esterni fisici: altre irradiazioni

- Raggi X per diagnosi: piccole dosi e rischio scarso
- Raggi X per terapia: poco probabile in un animale che già è portatore di malignità
- Oggi è raro che ci verificano esposizioni a sostanze radioattive
- In passato lavori sperimentali hanno dimostrato che l'esposizione allo Stronzio 90 può causare OSA e LPD; al radio o al plutonio OSA e carcinomi polmonari
- L'evento principale è un danno del DNA, con o meno produzione di radicali liberi

Stimoli esterni fisici: traumi/infiammazione cronica

- SCC e sarcomi si possono formare a livello di sedi di ustioni, traumi chimici o di infiammazione cronica
- OSA, radio distale, razze giganti
- OSA e impianti metallici, osteomielite subclinica, tempi di latenza lunghi
- Sarcomi intraoculari nel gatto da reazioni infiammatorie croniche (lussazione cristallino)
- Sarcomi iniezione indotti





Stimoli esterni chimici

- Il più deriva dalla letteratura umana
- Animali da laboratorio
- Ciclofosfamide nel cane → carcinoma a cellule transizionali
- SCC tonsilla e lingua: ++ cani di città
- Mesotelioma e asbestosi: uomo ed animali se condividono stesso ambiente



Sviluppo tumorale

- Da eventi genetici spontanei
- Da stimoli esterni
 - biologici (virus, parassiti, ormoni)
 - fisici (raggi UV, radiazioni, traumi)
 - chimici
- Da eventi genetici ereditari (tumori familiari)

Eventi genetici ereditari

- Cancri familiari nell'uomo
- I geni onco-soppressori agiscono in modo recessivo e c'è necessità di inattivazione di entrambi gli alleli per inibire l'attività del gene stesso
- Una copia del gene anomalo è presente alla nascita, la seconda copia diventa anomala nel corso della vita
- Questo in genere succede più rapidamente rispetto ai casi in cui l'individuo debba subire modificazioni di entrambe le copie per eventi spontanei →
- I tumori familiari, in questo caso, tendono a svilupparsi in giovane età

Eventi genetici ereditari

- Nessun specifico gene identificato negli animali domestici
- Un certo numero di tipi neoplastici, ++ sarcomi, sembrano rivelare una predisposizione di razza

Eventi genetici ereditari

- Incidenza familiare dimostrata all'interno di certe razze
- Istiocitosi maligna del Bernese
- LSA nel bullmastiff
- OSA in certe famiglie di S. Bernardi e di Alani
- Cistadenocarcinoma renale e fibromatosi nodulare
- Etc

