

Maurizio Pianezza

*Specialista in Malattie dell'Apparato Respiratorio, Specialista in Chirurgia Generale
Dirigente Medico Disciplina Chirurgia Generale, U.O. Chirurgia Generale Universitaria
IRCCS*

*Azienda Ospedale Università - San Martino - Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro - IST
Genova*

**CORSO DI PERFEZIONAMENTO PER COORDINATORI DI MEDICINA INTEGRATA
APPROCCIO INTERDISCIPLINARE IN ONCOLOGIA ED ALTRE PATOLOGIE**

Lectio Magistralis

“Il Trattamento integrato dei tumori”

Sabato 5 Aprile 2014



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica

Policlinico di Pavia - Viale C. Golgi, 19 - Aula Malattie Infettive

SITUAZIONE ATTUALE

Trattamenti validati: guarigione/sopravvivenza
dato statistico a cinque anni

Trattamenti non validati: ricerca sponsorizzata 93%
ricerca spontanea 7%

Trattamenti alternativi: opinioni molteplici

RIFLESSIONE

Malattia cancro
malattia da curare?

Malattia cancro
malattia di cui evitare l'insorgenza?

RIFLESSIONE (ANALISI)

Malattia da curare

- **Prevenzione** (fumo-alcol-alimentazione)
- **Procedure di screening** (diagnostica precoce)
- **Chirurgia - Chemioterapia - Terapia fisica**

RIFLESSIONE (ANALISI)

Malattia di cui evitare l'insorgenza

Prevenzione:

- Fumo
- Alcol
- Alimentazione

Aspetti emergenti:

- Sindrome endocrino/metabolica
- Meccanismi Redox/Acqua
- Chaperons/Chaperonins

ASPETTI EMERGENTI DELLA RICERCA SUL CANCRO

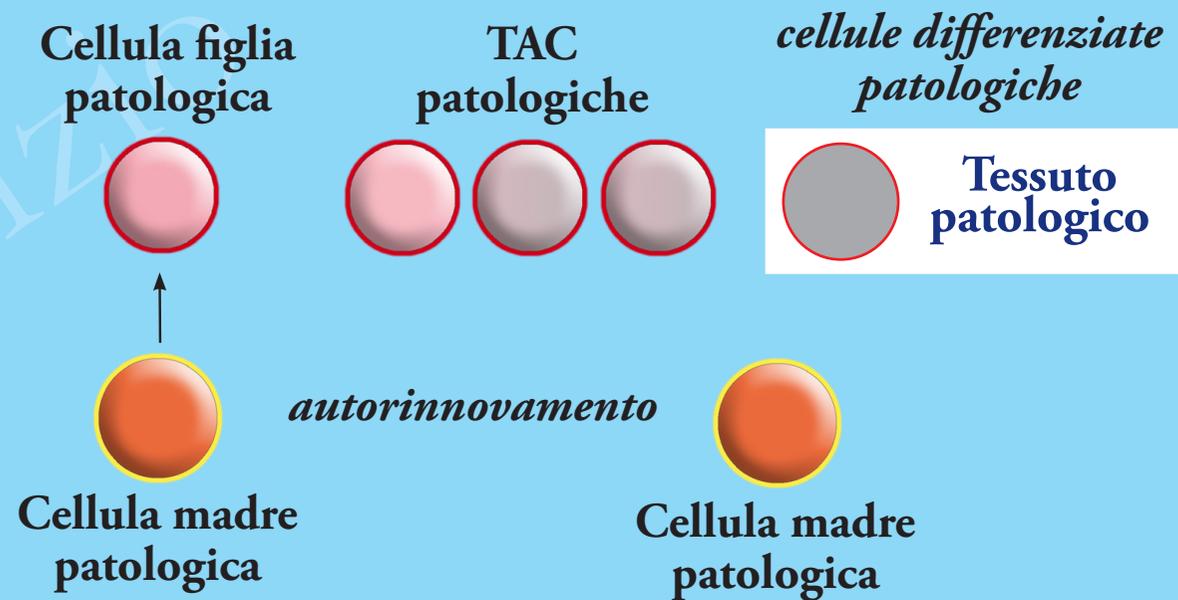
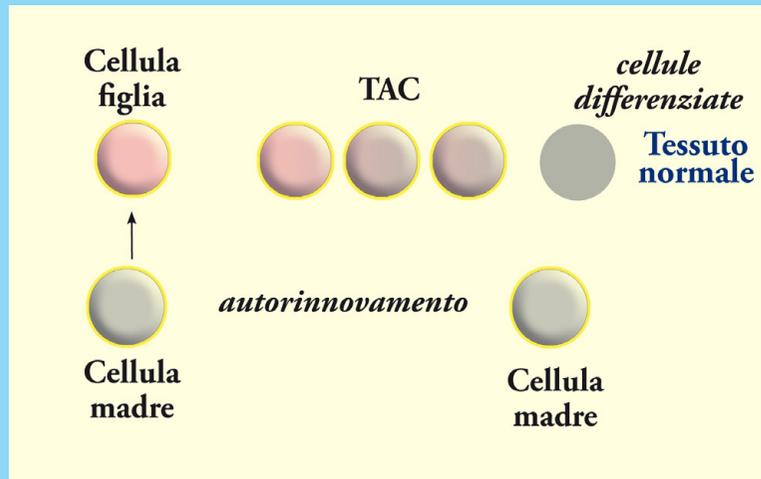
Malattia da curare:

- Cellule staminali cancerose
- Hedgehog Signaling
- Chaperons/Chaperonins

Malattia di cui evitare l'insorgenza

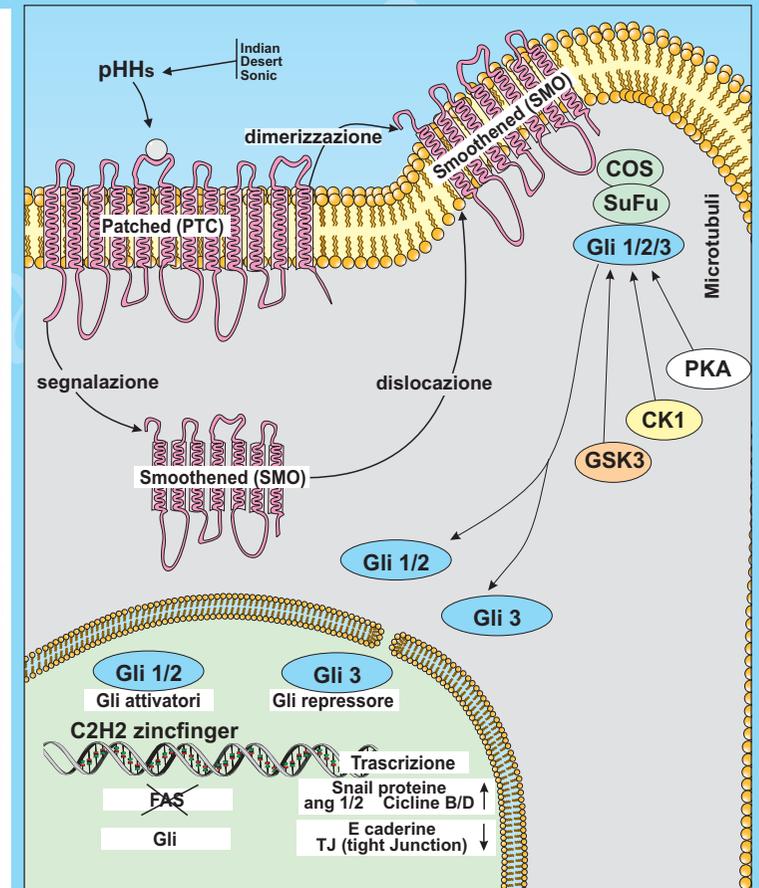
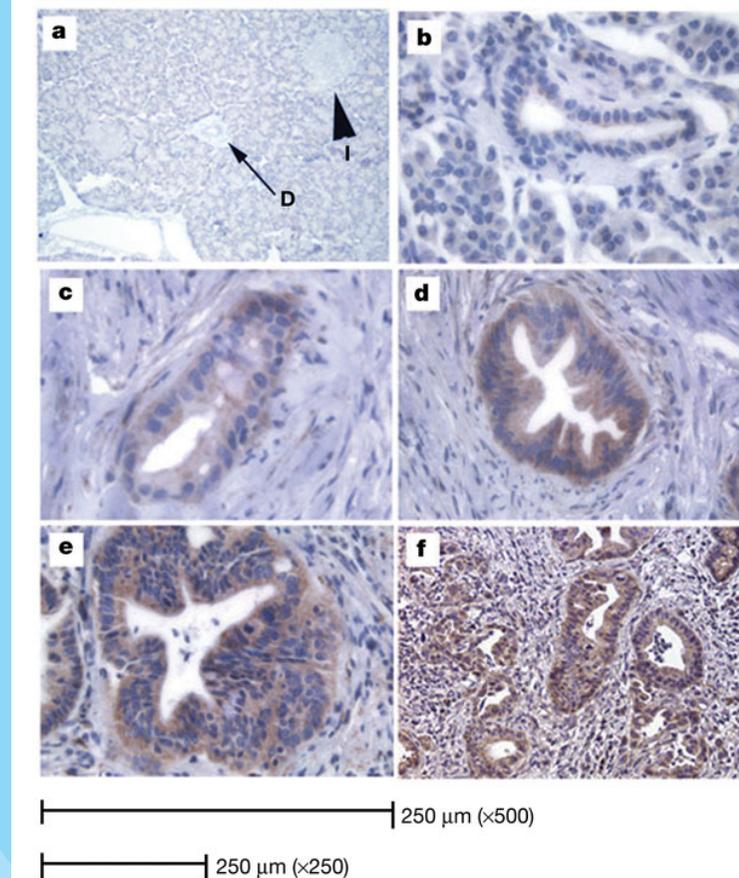
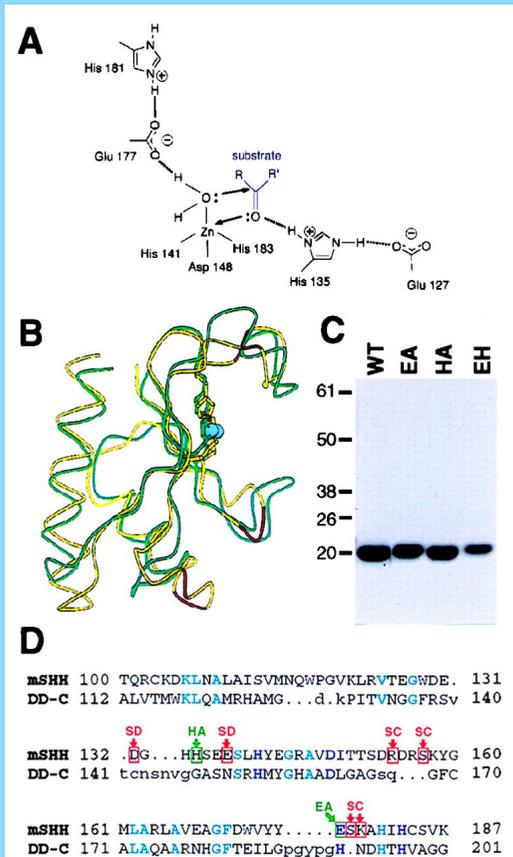
- Sindrome Endocrino/Metabolica
- Meccanismi Redox/Acqua
- Chaperons/Chaperonins

CELLULE STAMINALI CANCEROSE



Lectio Magistralis “Il Trattamento integrato dei tumori”

HEDGEHOG PATHWAY



- A)** Sito catalitico in Shh-N: sito catalitico zinco idrolasi
- B)** Sovrapposte tracce di alfa - carbonio di Shh-N (giallo) e carbosipeptidasi (verde).
- C)** Colorazione blu Kumasi di purificato wild type ricombinante (WT - EA - HA - EH)
- D)** Allineamento struttura basata su sequenza amminoacidica.

PNAS, 2014, April, vol. 111 no. 13

- a)** Pancreas umano normale: acini/isolotti
- b)** Pancreas umano normale: epitelio duttale
- c)** PanIN-1 esprime minime quantità di SHH (times500)
- d)** PanIN-2 esprime livelli moderati di SHH (x250)
- e-f)** PanIN-3 cancro invasivo (times250) (times125): da moderati a elevati livelli di SHH.

Nature 425, 851-856(23 October 2003)

- PTC** (Patched receptor)
- SMO** (Smoothed receptor)
- COS / P-50** (Proteina di trasduzione in cellule COS)
- SuFu** (Proteina di trasduzione)
- Gli 1/2/3** (Proteine di trasduzione)
- PKA** (Fosfochinasi A)
- CK1** (Creatinchinasi 1)
- GSK3** (Glycogen synthase kinase 3)
- Erga Editions, “A paradigm for cancer therapy”(2010)

HEDGEHOG PATHWAY

Sonic Hedgehog Hedgehog Signaling

Aspetti molecolari

- Aumento **Tight Junctions**
- Diminuzione **Adhesion Junction**
- Aumento **Snail protein** fenomeno EMT/TEM
- Aumento **Ciclina B/D** aumento indice proliferativo Ki67
- Aumento **Angiopoietine 1-2** innesco neo-angiogenetico
- Silenziamento **Geni FAS/CD95** ridotta capacità apoptotica

HEDGEHOG PATHWAY

Sonic Hedgehog Hedgehog Signaling

Aspetti biochimici

1. **PKA** Fosfochinasi A
2. **CK1** Creatinchinasi 1
3. **GSK3** Glicogeno sintasi chinasi 3

SINDROME ENDOCRINO/METABOLICA

Aspetti emergenti

1. **INSULIN FUNNEL**
2. **DHEA-5 NETWORK**
3. **COPPER NETWORK**

REDOX / ACQUA

Reazione Redox



A - donatore elettrone/i-ossida B - ricevente elettrone/i-riduce

AUTO-PROTOLISI



$$K \text{ (costante di equilibrio)} = [\text{H}_3\text{O}^+] [\text{OH}^-] : [\text{H}_2\text{O}]^2$$

$$K_w \text{ (costante di ionizzazione)} = [\text{H}_3\text{O}^+] [\text{OH}^-]$$

La reazione illustrata ha una sua costante di equilibrio a
TPS (Temperatura e Pressione Standard) **STP** (Standard Temperature and Pressure)

AUTO-PROTOLISI

Definizione

$$pK_w = -\log_{10} K_w$$

K_w varia per

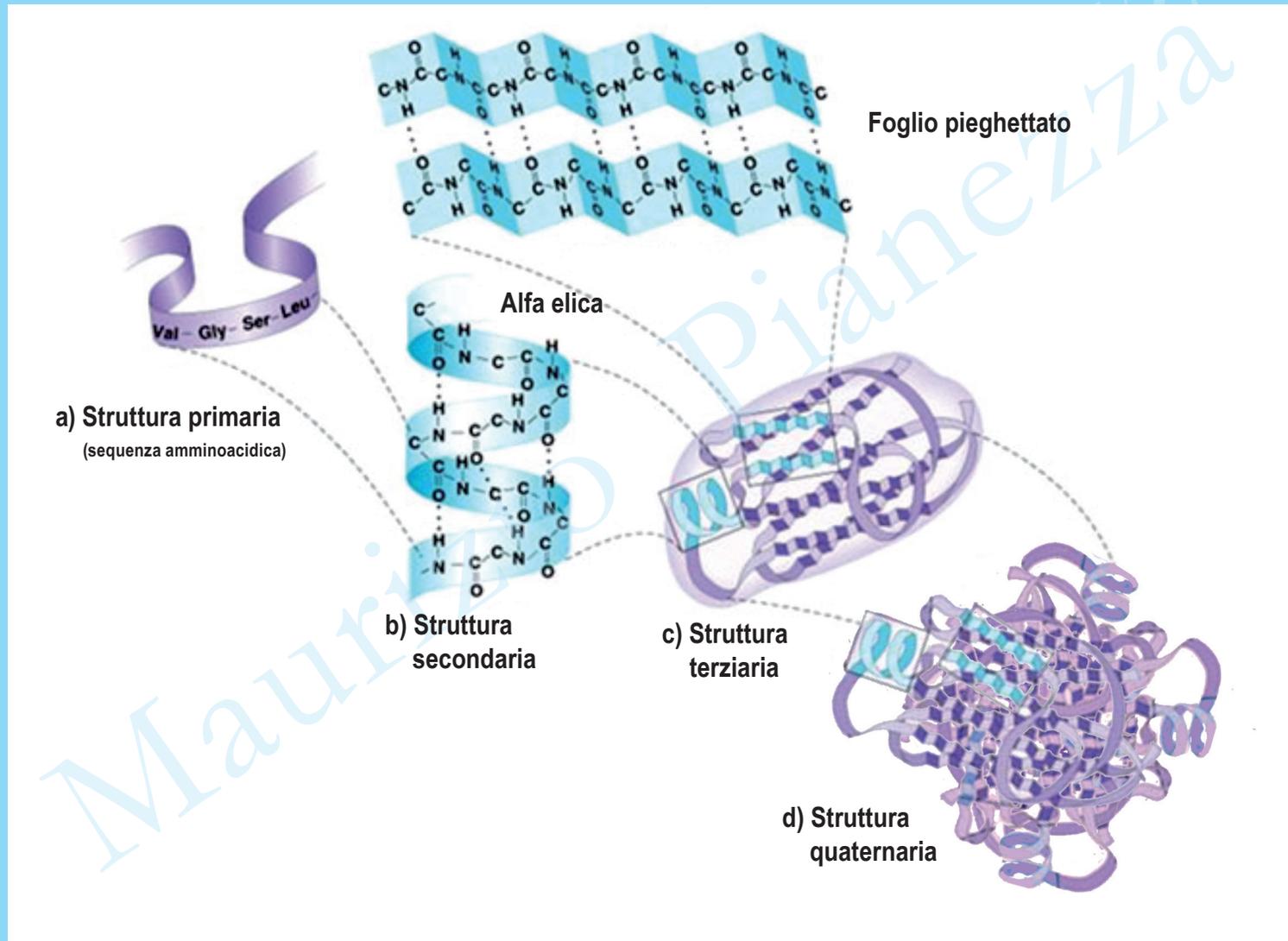
Cambiamenti di pressione

Cambiamenti di temperatura

Cambiamenti di pH potenziale idrogenionico

Cambiamenti campo elettromagnetico (principio di Grotthuss)

STRUTTURA PROTEICA



EFFETTO IDROFOBICO

Collasso idrofobico *Folding*

**Ripiegamento verso l'interno della proteina
della catena prolipeptidica**

Il folding nativo espelle acqua

EFFETTO IDROFOBICO

Interazioni non covalenti

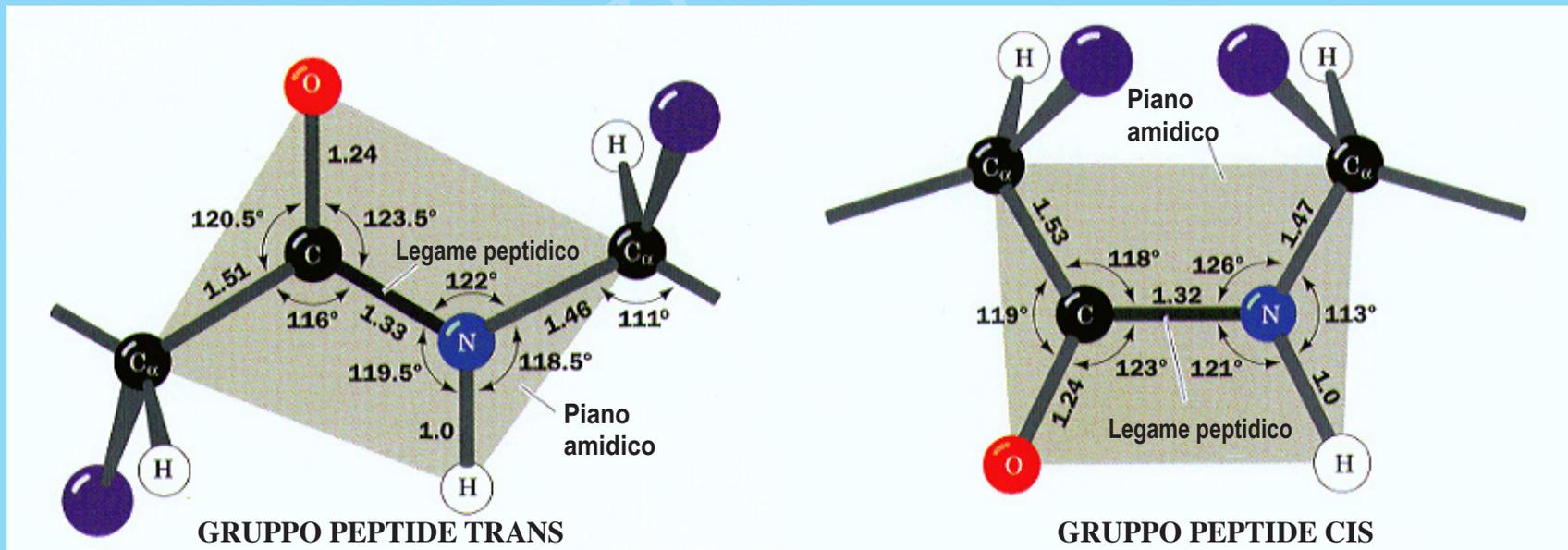
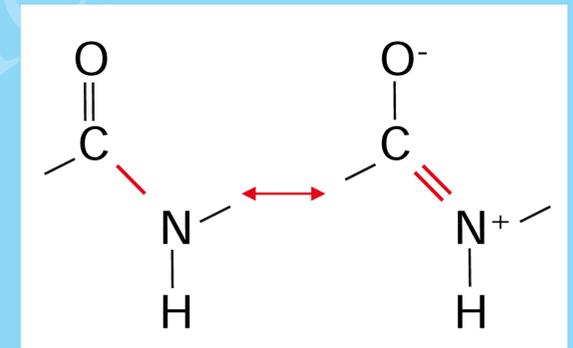
- **Interazioni elettrostatiche**
- **Legami idrogeno**
- **Interazioni di van der Waals**
- **Effetto idrofobico**

EFFETTO IDROFOBICO

Interazioni covalenti

Il legame peptidico

Il gruppo peptidico ha una struttura rigida e planare, dovuta al parziale (~40 %) carattere di doppio legame del legame peptidico.



MACCHINARIO DI PIEGATURA (FOLDING)

- **Foldasi**
- **Chaperon molecolari**

MACCHINARIO DI PIEGATURA (FOLDING)

Foldasi

Disolfuro isomerasi

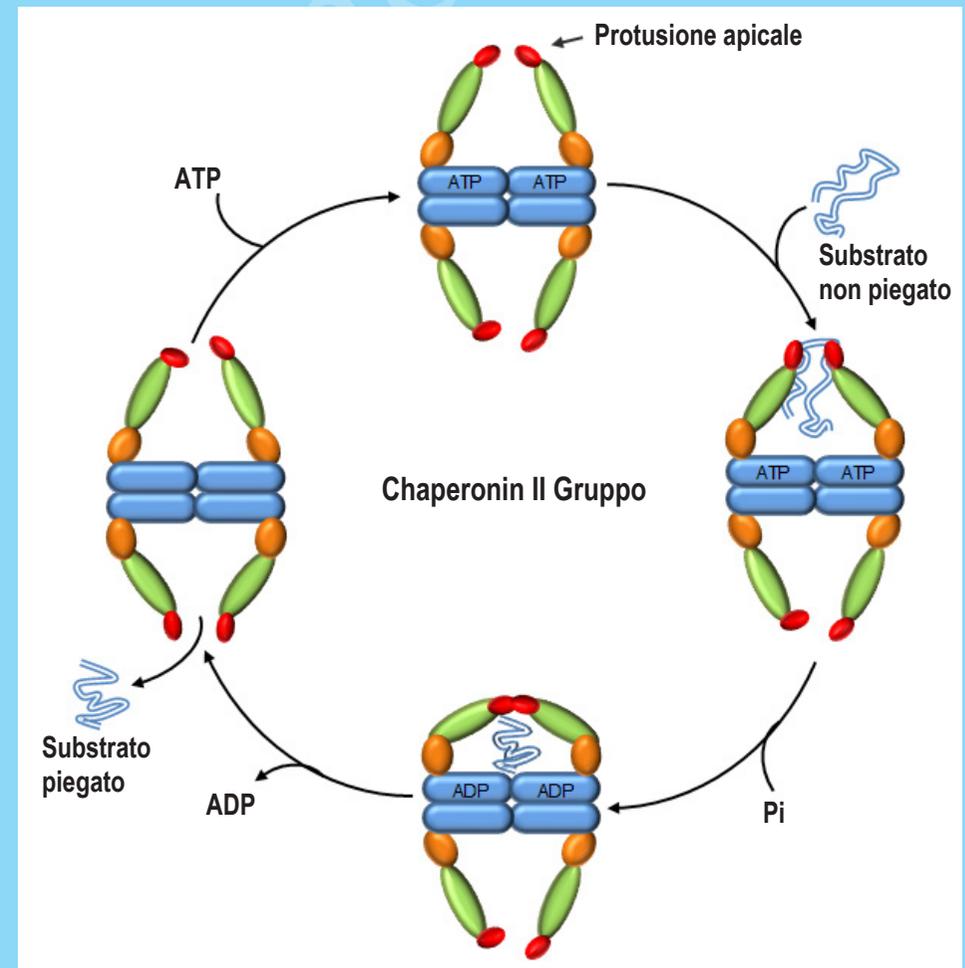
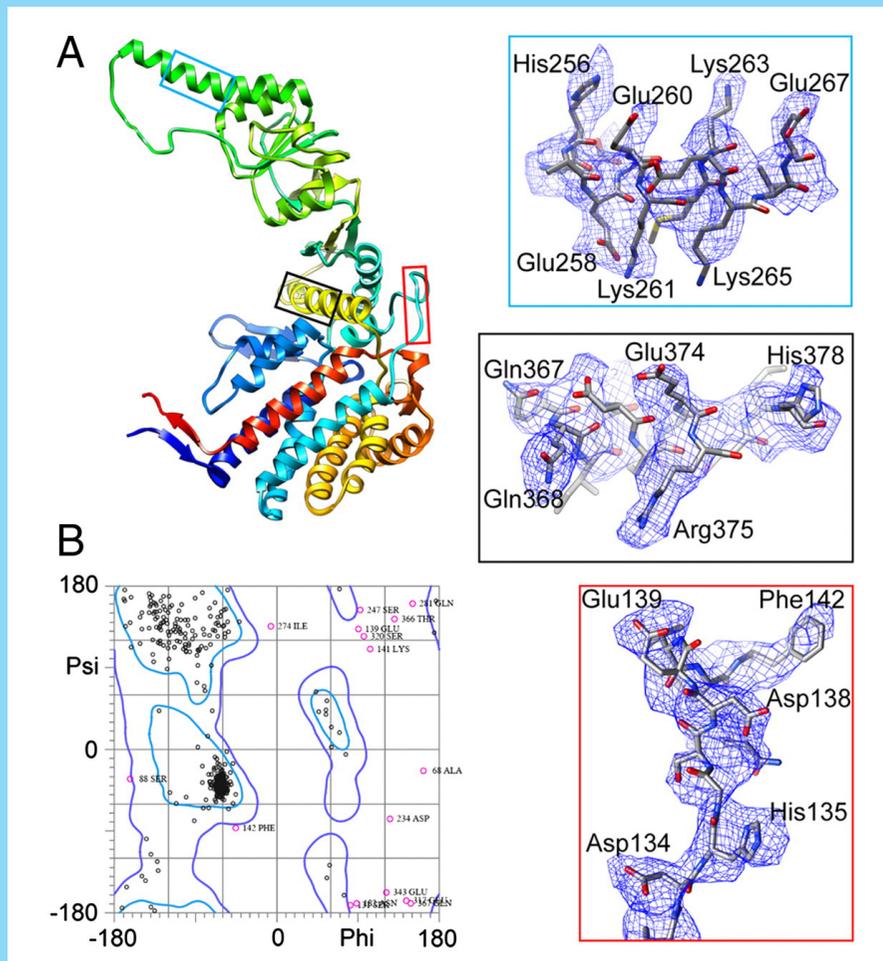
(ponti disolfuro - miglior configurazione spaziale della proteina)

Peptidil prolil isomerasi

(fase lenta converte legami prolina cis/trans - fase veloce formazione del globulo fuso)

MACCHINARIO DI PIEGATURA (FOLDING)

Chaperon molecolari

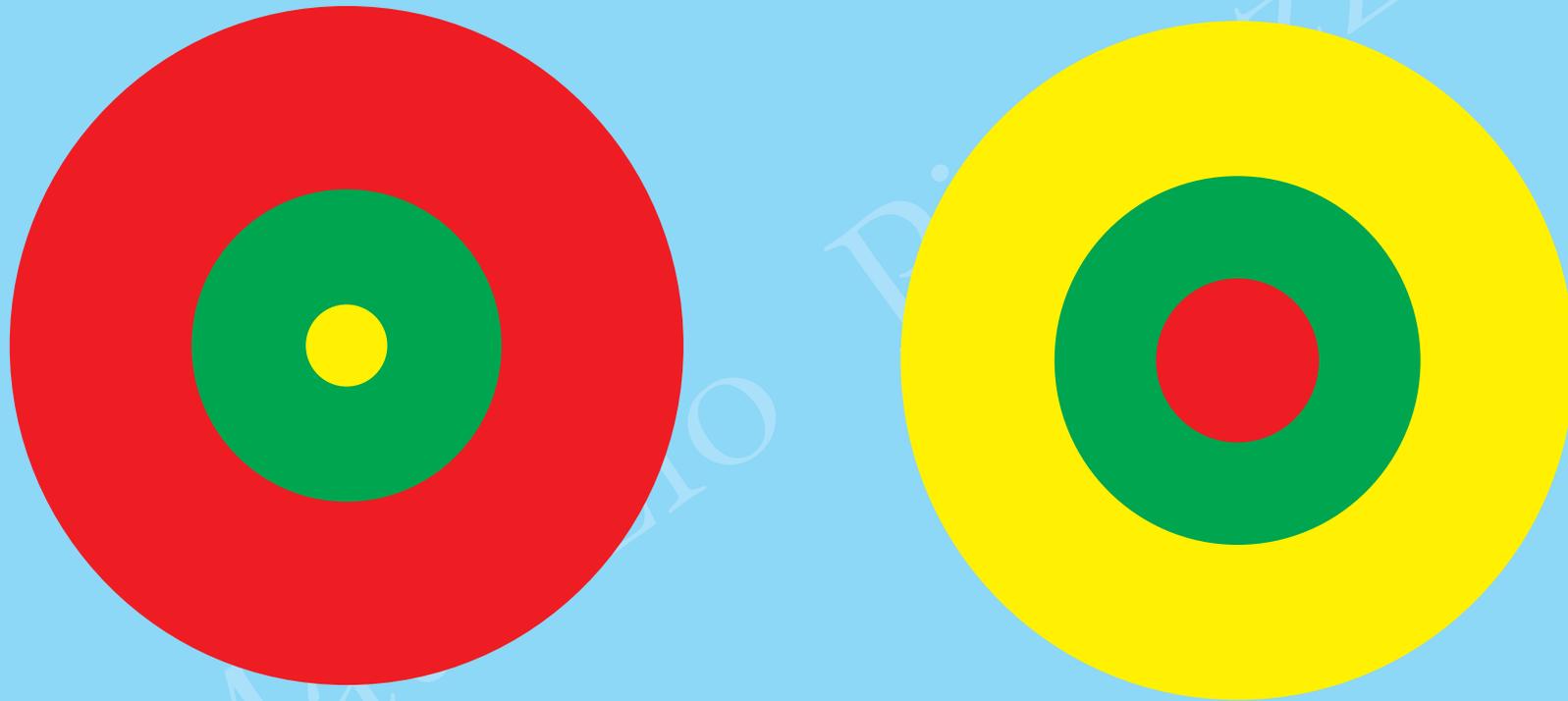


MACCHINARIO DI PIEGATURA (FOLDING)

Chaperon molecolari

- Corretto stato conformazionale polipeptidico
- Corretto assemblaggio dei complessi multienzimatici
- Creazione e mantenimento stato parziale di unfolding
- Impediscono le aggregazioni degli stati intermedi del folding.

CONCLUSIONI



-  **CURA**
-  **PREVENZIONE DIAGNOSTICA**
-  **PREVENZIONE BIOLOGICA**