

ONCOLOGIA CELLULARE E MOLECOLARE

La CELLULA TUMORALE

1. accrescimento autonomo e progressivo
2. Metabolismo dipendente dal glucosio circolante per la produzione di energia (EFFETTO WARBURG = glicolisi aerobia, tipico delle cellule altamente proliferanti)
3. Oncogeni e oncosoppressori
4. Atipie di comportamento: invasività; perdita inibizione da contatto; motilità; Capacità metastatica
5. Rilascio di fattori angiogenetici
6. Polichemioresistenza/radio-resistenza
7. Cachessia neoplastica del paziente
8. MicroRNA e cancro

COS'E' IL CANCRO?

Si definisce con il termine "**cancro**" un gruppo di malattie caratterizzate da **crescita incontrollata** e successiva diffusione di cellule anomale. **cellule hanno perso il controllo della proliferazione**

Si ha lo sviluppo del cancro quando le cellule, fino ad allora normali, subiscono un **mutamento** e iniziano a dividersi e moltiplicarsi. Ciò si verifica per un **cattivo funzionamento dei loro meccanismi di auto-controllo**. La maggior parte delle nostre cellule può potenzialmente trasformarsi in una cellula cancerosa, ma ciò non avviene fino a quando i meccanismi di auto-controllo funzionano correttamente.

TUMORE MALIGNO

- Invasivo
- Metastasi
- Indifferenziati
- In genere hanno esito fatale

TUMORE BENIGNO

- Non invasivo
- Non metastatico
- Più differenziato
- In genere curabile

Caratteristiche	T. Benigni	T. maligni
Velocità di crescita	lenta	Rapida
Mitosi	scarse	Numerose
Atipie citologiche	assenti	Presenti
Differenziazione	notevole	Scarso
Tipo di crescita	espansiva	Infiltrativa
Capsula	presente	Assente
Danno ai tex vicini	Da compressione	Da sostituzione
Invasione	assente	Presente
Metastasi	assenti	Presenti
Recidiva	no	Si
Effetto sull'ospite	locale	Generale
Cachessia	no	si

PRINCIPALI CARATTERISTICHE TRA I TUMORI BENIGNI E MALIGNI

Il problema della policlonalità o monoclonalità neoplasie

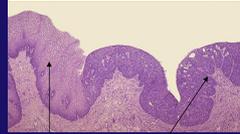
Monoclonalità, ma con estrema variabilità fenotipica \Rightarrow alta variabilità e quindi instabilità genomica. Meccanismi instabilità genomica tumori

La scoperta: forma familiare carcinoma colon-rettale: mutazione gene codificante per fattore che ripara le mutazioni da alterato appaiamento \Rightarrow aumentata 100 volte intrinseca mutabilità genoma) (es: mutazione Tp53 \Rightarrow diventa molto frequente amplificazione genica, di solito solo in una cellula su 10^8)

LE ANOMALIE DEL DIFFERENZIAMENTO

Blocco differenziativo (es: cell. staminale linfoide B-orientata ⇒ leucemia linfoblastica acuta tipo B ⇒ alcuni linfomi ⇒ plasmocitoma) (irreversibile)

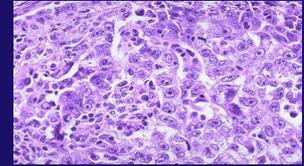
Displasia cellule con alterazioni citologiche ma senza capacità infiltrante



Epitelio squamoso della cervice normale Epitelio squamoso displastico

LE ANOMALIE DEL DIFFERENZIAMENTO

Anaplasia completa sdifferenziazione delle cellule ed alterazione del tessuto di origine (non più riconoscibile)



La neoplasia è così sdifferenziata che è impossibile riconoscere il tessuto

LA CANCEROGENESI A TAPPE

Intervallo (anche molto lungo) fra applicazione fattore oncogeno e sviluppo neoplasia.

Perché?

Lo studio della evoluzione del processo neoplastico è lo studio della **CANCEROGENESI**.

Modello della cancerogenesi cutanea chimica a tappe di Berenblum e Shubick: il processo della **INIZIAZIONE** e **PROMOZIONE** nella cancerogenesi.

INIZIAZIONE

Agente iniziante: agente fisico, chimico, biologico che altera irreversibilmente la struttura o espressione del DNA.

PROMOZIONE

Agente promuovente influenza in modo reversibile attività proliferativa; es attivando o inibendo espressione genica tramite legame a recettori membranari [prolattina] nucleari [ac. retinoico] citoplasmatici [diossina] o attivando o inibendo trasduzione segnale [esteri forbole] inducendo microtraumi o infiammazione cronica

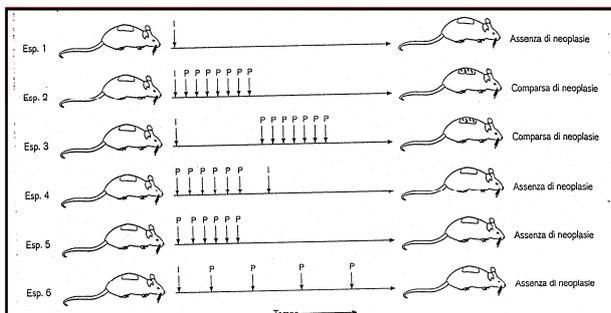


Figura 27.9 Schema del protocollo sperimentale di Berenblum e Boutwell che dimostra l'esistenza nella cancerogenesi cutanea del tipo di uno stadio di iniziazione e di uno stadio di promozione. Le frecce verticali indicano le varie applicazioni dell'agente iniziante o trasformante (I) e di quello promotore (P). Nell'esperimento indicato in figura con il numero 3, l'intervallo di tempo intercorso tra l'applicazione dell'agente iniziante e le successive stimolazioni con quello promotore è stato superiore a un anno. Nell'esperimento indicato con il numero 6, l'intervallo di tempo tra le singole applicazioni dell'agente promotore è stato di 4 settimane o più, mentre in tutti gli altri esperimenti l'agente promotore è stato applicato due volte alla settimana. Il termine 'neoplasia' si riferisce a papillomi o a carcinomi; questi ultimi sono insorti quando l'esperimento è stato prolungato per un sufficiente periodo di tempo.

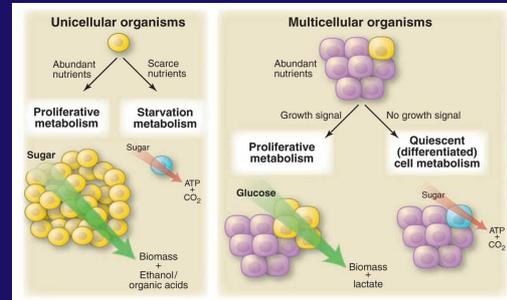
Tabella 27.9 FATTORI FAVORENTI L'INSORGENZA DI NEOPLASIE UMANE LA CUI AZIONE PRINCIPALE CONSISTE NELLO STIMOLARE L'ATTIVITÀ PROLIFERATIVA DELLE CELLULE

FATTORI	SEDE USUALE DELLA NEOPLASIA
Ormoni	
Estrogeni	Endometrio
Estroprogestinici	Mammella
Ovulazione	Ovulo
Testosterone	Prostata
Farmaci	
Contraccettivi orali	Fegato
Steroidi anabolizzanti	Fegato
Analgescici	Pelvi renale
Agenti infettivi	
<i>Helicobacter pylori</i>	Stomaco
<i>Schistosoma haematobium</i>	Vescica
<i>Schistosoma japonicum</i>	Colon
<i>Clonorchis sinensis</i>	Tratto biliare
<i>Opisthorchis viverrini</i>	Tratto biliare
Virus epatite B	Fegato
Virus di Epstein-Barr	Tessuto linfatico
Agenti chimici	
Semi di <i>Arauca</i>	Cavo orale
Saccarina	Vescica
Calce	Cavo orale
Traumi fisici o meccanici	
Asbestosi	Mesotelio, polmone
Calcoli biliari	Cistifellea
Onde sonore aperiodiche	Nervo acustico
Altre irritazioni croniche	
Ulcere trofiche	Cute
Colite ulcerosa cronica	Colon

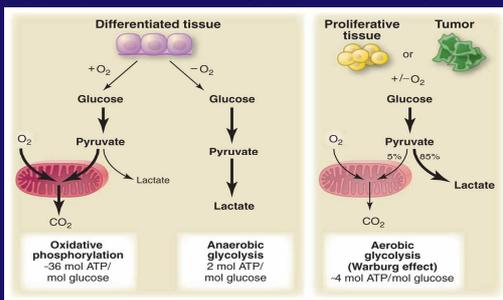
IL METABOLISMO DELLA CELLULA NEOPLASTICA

- **L'EFFETTO WARBURG**
- In the 1920s, Otto Warburg observed that tumor cells consume a large amount of glucose, much more than normal cells, and convert most of it to lactic acid. This phenomenon, now known as the
- 'Warburg effect,' is the foundation of one of the earliest general concepts of cancer: that a
- fundamental disturbance of cellular metabolic activity is at the root of tumor formation and growth.

there is an advantage to oxidative metabolism during nutrient limitation and nonoxidative metabolism during cell proliferation

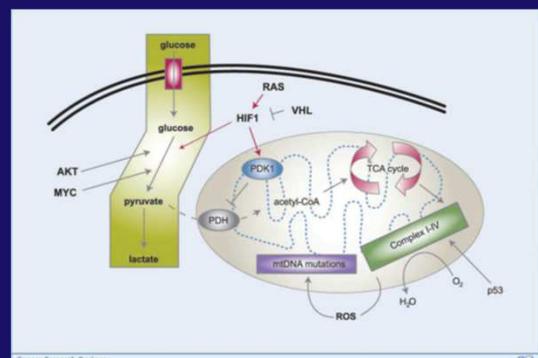


Schematic representation of the differences between oxidative phosphorylation, anaerobic glycolysis, and aerobic glycolysis (Warburg effect)



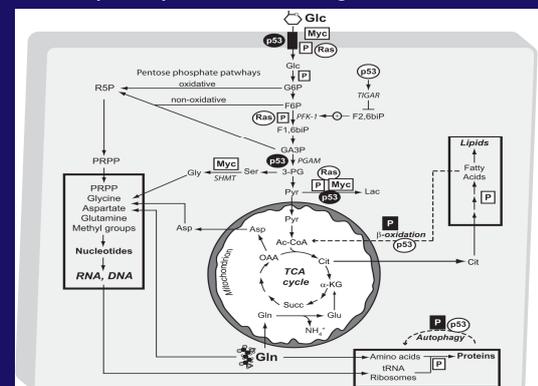
In proliferating cells, ~10% of the glucose is diverted into biosynthetic pathways upstream of pyruvate production.

ONCOGENI, ONCOSOPPRESSORI, MUTAZIONI DEL DNA MITOCONDRIALE ed EFFETTO WARBURG



The Warburg effect (highlighted) describes the enhanced conversion of glucose to lactate by tumor cells, even in the presence of adequate oxygen. Activation of the AKT oncogene results in increased glucose transportation and stimulation of HK2 activity, which enhances glycolytic rates. MYC oncogene activates glycolytic genes and mitochondrial biogenesis, which can result in ROS production. ROS could, in turn, cause mtDNA mutations that render mitochondria dysfunctional. P53 stimulates respiration through activation of a component of the respiratory chain. HIF-1, increased by RAS, transactivates glycolytic genes as well as directly activates the PDK1 gene, which in turn inhibits PyruvateDH that catalyzes the conversion of pyruvate to acetyl-CoA. Acetyl-CoA enters the TCA cycle, which donates electrons to the mitochondrial respiratory chain complexes I to IV. Inhibition of PDH by PDK1 attenuates mitochondrial function, resulting in the shunting of pyruvate to lactate.

Tumor suppressors and proto-oncogenes regulate the metabolic pathways involved in tumor growth



LA SCOPERTA DEGLI ONCOGENI

Gli oncogeni virali: virus a RNA causano la trasformazione di cellule o la formazione di tumori se inoculati (es. sarcoma aviario da virus di Rous)

Gli oncogeni cellulari o protooncogeni: in tutte le cellule sono presenti geni simili agli oncogeni virali (ma non possono essere derivati da questi per la presenza di esoni ed introni)

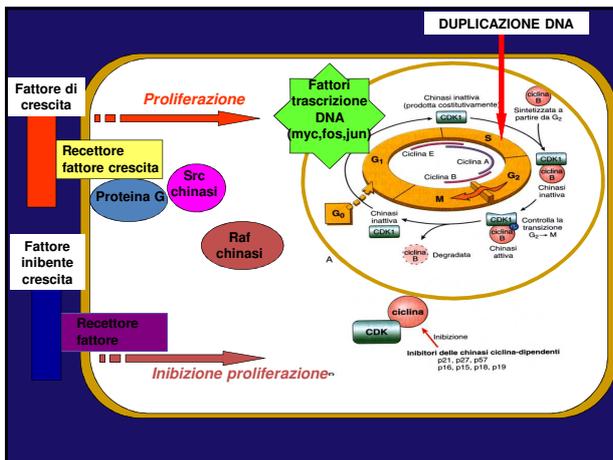
GLI ONCOGENI

Definizione di oncogeni:

Geni isolati da cellule tumorali che inseriti in fibroblasti murini NIH/3T3 ne inducono la trasformazione.

Caratteristiche degli oncogeni scoperti fino ad oggi:

Sequenze geniche altamente conservate ⇒ funzioni essenziali per la cellula (es: fattori crescita, recettori membranari o intracellulari per fattori crescita, proteine G, fattori trascrizione del DNA)



Principali proto-oncogeni umani

Fattori di crescita	hst-1 e int-2 Membri della famiglia dei fattori di crescita sis Catena B del PDGF	Proteine attivanti la trascrizione del DNA	Famiglia myc Fornite di una cerniera di leucina e di un motivo 'elica-ansa-elica' favorevoli la formazione di dimeri. Si legano al DNA dopo aver formato eterodimeri myc/max
Recettori membranari	Famiglia erb-B Recettori dell'EGF e di analoghi fattori di crescita	Famiglia fos e jun	Fanno parte del complesso AP-1, fornite di una cerniera di leucina si legano al DNA dopo aver formato omodimeri (fos/ fos, jun/ jun) o eterodimeri (fos/ jun)
Famiglia trk	Recettori dell'NGF e di fattori di crescita correlati	Chinasi seriniche/treoniniche	Famiglia raf Agendo su altre chinasi citoplasmatiche (MAP o MEK) innescano una cascata fosforilativa che trasduce i segnali membranari
fms	Recettore dell'M-CSF	Chinasi tirosiniche	mos Regola la meiosi impedendo l'attivazione partenogenetica dell'ovocita
kit	Recettore dell'MGF	Chinasi tirosiniche	Famiglia src Ancorate al versante citoplasmatico della plasmamembrana trasducono i segnali membranari tramite i loro domini SH2 e SH3
met	Recettore dell'HGF	abl-1b	Come sopra
src	Recettore dell'EGF basico e di analoghi fattori di crescita		
Recettori nucleari	Famiglia erb-A Recettori degli ormoni tiroidei		
RARA	Recettore alfa dell'acido retinoico		
Proteine G e fattori assodati	Famiglia ras Proteine G monomeriche attive nella trasduzione di segnali membranari		
bcr	Fattore GAP e CRE associato a proteine G monomeriche della famiglia RAC/RHO		
db1	Fattore GRF associato a proteine G monomeriche della famiglia RAC/RHO		
Fattori attivi nel ciclo mitotico	Ciclina D1		
cdk-1 o prad-1	Enzima deubiquitinante: dissocia la ubiquitina da residui indigeriti del substrato		
Fattori di controllo dell'apoptosi	Blocca l'apoptosi in vari citotipi competendo con la proteina bax		

GLI ONCOGENI

Che cosa trasforma un gene fondamentale per la vita della cellula in un oncogene?

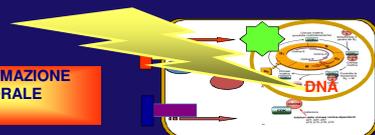
Tutti gli eventi che sottraggono alla regolazione un gene (specialmente se coinvolto nei processi di differenziazione, proliferazione, duplicazione DNA) lo possono rendere un oncogene ⇒ funzionalmente simile ongeni virali.

(dimostrazione sperimentale es: inserzione in fibroblasti 3T3 di DNA carcinoma vescicale umano ⇒ trasformazione neoplastica per mutazione puntiforme oncogene c-HA-ras)

Quali sono gli eventi che trasformano un gene in un oncogene?

LE ALTERAZIONI IRREVERSIBILI DEL DNA (mutazioni puntiformi, aberrazioni cromosomiche, traslocazione, amplificazione genica) che alterano l'attività di un fattore coinvolto nella regolazione della proliferazione possono portare alla proliferazione incontrollata.

TRASFORMAZIONE TUMORALE



Spettri di mutazione di alcuni tumori umani

Amplificazione genica	c-myc	Adenocarcinomi, carcinomi squamosi, sarcomi, medulloblastomi
	N-myc	Neuroblastoma, microcitoma polmonare, carcinoma midollare della tiroide
	c-erb-A	Carcinomi squamosi
	c-erb-B1	Adenocarcinomi
	c-erb-B2	Carcinoma mammario, carcinoma ovarico, adenocarcinoma polmonare
Mutazione puntiforme	c-met	Carcinoma gastrico
	c-Ha-ras	Adenocarcinomi
	c-Ki-ras N-ras	Adenocarcinomi, leucemia linfatica acuta Leucemia mieloide cronica, leucemia linfatica acuta
Mutazione da inserimento trasposone	c-myc	Adenocarcinoma duttale della mammella
Traslocazione cromosomica con formazione di un gene chimerico	c-abl	Leucemia mieloide cronica, leucemia linfoblastica acuta, leucemia mieloide acuta
	RARA	Leucemia promielocitica acuta
	MLL	Leucemia mieloide acuta
	c-myc	Linfomi B, leucemia ATL
senza formazione di un gene chimerico	c-cets	Leucosi acute
	c-mos	Leucemia mieloide acuta

I GENI ONCOSOPPRESSORI

Hanno un effetto antitetico agli oncogeni. Impediscono comparsa caratteri neoplastici. La loro mutazione favorisce la comparsa dei tumori.

Il gene **TP53**, codifica per la p53 che blocca cellule col DNA danneggiato in G1 e innesca l'apoptosi. E' mutato nel 40-50% dei tumori umani.

Il gene **RB1** codifica per la p110rb (in G1 è ipofosforilata e si lega a fattori di trascrizione del DNA, prima della fase S, delle CDK la iperfosforilano e così rilascia i fattori di trascrizione del DNA che ne inducono la duplicazione. E' mutato nel retinoblastoma, alcuni osteosarcomi, e tardivamente in molti altri tumori.

Eterogeneità fenotipica delle neoplasie

Più eventi (molti sconosciuti ed eterogenei) determinano trasformazione ⇒ difficoltà collegare caratteri fenotipici cellule tumorali all'evento trasformante

Eterogeneità fenotipica tra tumori diversi e nello stesso tumore (es: nodulo preneoplastico mammario frammentato e ritrapantato ⇒ cloni con diverso accrescimento, risposta ormoni, morfologia, capacità secretorie)

Il problema della policlonalità o monoclonalità neoplasie

Monoclonalità, ma con estrema variabilità fenotipica ⇒ alta variabilità e quindi instabilità genomica.
Meccanismi instabilità genomica tumori

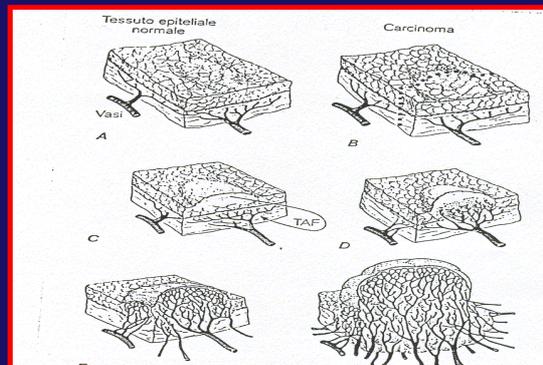
La scoperta: forma familiare carcinoma colon-rettale: mutazione gene codificante per fattore che ripara le mutazioni da alterato appaiamento ⇒ aumentata 100 volte intrinseca mutabilità genoma) (es: mutazione Tp53 ⇒ diventa molto frequente amplificazione genica, di solito solo in una cellula su 10⁸)

LA PROGRESSIONE

La fase in cui le neplasie acquisiscono la capacità di infiltrare tessuti e metastatizzare.

Il fenomeno della **latenza neoplastica**: il 90% tumori sono derivati da cell. epiteliali, si accrescono fino 1-2 mm poi si stabilizzano per insufficienza fattori nutritivi ⇒ cosa determinerà la progressione dopo la fase di latenza?

Qualsiasi evento che determini liberazione fattori angiogenetici sia da cell. tumorali o per traumi o infiammazione ⇒ vascolarizzazione tumore ⇒ sviluppo tumore.



PROGRESSIONE: la INVASIVITA' NEOPLASTICA

Le neoplasie diventano in grado di infiltrare i tessuti.

Meccanismi:

-capacità tumori maligni di attraversare la membrana basale per produzione proteasi o alterazione produzione componenti matrice

-adesione con integrine a componenti matrice

-digestione componenti matrice

-mancata espressione citoadesine

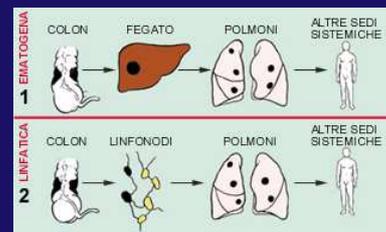
-chemiocinesi per produzione di autotassine.

LE METASTASI

AUTOTRAPIANTO DI CELLULE NEOPLASTICHE, SEGUITO DALLO SVILUPPO DI UNA NEOFORMAZIONE, IN UNA REGIONE DIVERSA DA QUELLA DOVE E' INSORTO IL TUMORE PRIMITIVO

- 1) Distacco delle cellule dal tumore primitivo, provocato verosimilmente dalla diminuzione della cosiddetta adesività omotipica
- 2) Invasione dei tessuti sani adiacenti al tumore primitivo da parte delle cellule neoplastiche in locomozione, grazie sia alla perdita dell'inibizione da contatto che alla biosintesi di enzimi proteolitici e di fattori tossici attivi sulle cellule normali
- 3) Penetrazione della cellula neoplastica nel circolo sanguigno o linfatico attraverso la parete di un capillare
- 4) Formazione del torrente circolatorio di un embolo neoplastico costituito da una o più cellule tumorali ricoperte da un rivestimento di fibrina

- 5) Trasporto dell'embolo nel torrente circolatorio
- 6) Arresto dell'embolo neoplastico in corrispondenza di un capillare con diametro inferiore a quello dell'embolo ovvero adesione della cellula tumorale ad una cellula endoteliale
- 7) Invasione da parte delle cellule tumorali della parete del vaso e fuoriuscita attraverso gli spazi interendoteliali con successiva locomozione e infiltrazione del territorio extravascolare
- 8) Proliferazione cellulare e produzione del fattore angiogenetico (TAF) con conseguente formazione di un tumore secondario che, a sua volta, può costituire il punto di partenza di successive localizzazioni metastatiche



VIE DI DIFFUSIONE DELLE METASTASI

Le metastasi possono diffondersi ad altre sedi utilizzando due strade principali:

- 1) Attraverso i vasi sanguigni che escono da un determinato territorio e vanno a un altro (esempio, dall'intestino al fegato e dal fegato ai polmoni).
- 2) Attraverso la linfa di un organo (esempio, il colon) sino ai linfonodi e da questi anche a organi distanti, non direttamente connessi da vasi sanguigni al punto di partenza del tumore. È interessante notare che diversi tipi di tumore seguono preferibilmente l'una o l'altra strada.

PROGRESSIONE: Le METASTASI

formazioni neoplastiche distanti e separate dal tumore primario



Metastasi multiple del fegato. Notare le varie forme e dimensioni: i tumori primari sono sempre masse solitarie

FENOTIPO TRASFORMATO

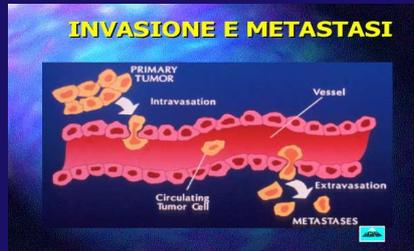
- 1) Perdita di inibizione da contatto (si formano foci)
- 2) Sopravvivenza in assenza di siero (fattori di crescita)
- 3) Perdita di ancoraggio-dipendenza (cellule crescono adese, ancorate a substrato) e quindi possono penetrare in altri tessuti (metastasi)

L'INVASIVITA' DELLA CELLULA NEOPLASTICA

Caratteristica del tumore maligno: capacità di cellule neoplastiche di penetrare nei tessuti limitrofi dapprima con un processo di infiltrazione e successivamente con la distruzione del tessuto normale che viene sostituito da quello neoplastico

INFILTRAZIONE

-DISTRUZIONE DEL TESSUTO NORMALE



INVASIVITA'

- 1) Modificazione dell'adesività intercellulare
- 2) Locomozione delle cellule neoplastiche
- 3) Perdita dell'inibizione da contatto
- 4) Produzione da parte delle cellule neoplastiche di sostanze che agiscono sui componenti intercellulari del connettivo e sulle cellule normali
- 5) Produzione da parte delle cellule neoplastiche di fattori che favoriscono la genesi di un sistema vascolare nel tumore

ADESIVITA' CELLULARE

Perdita dell'adesività cellulare e distacco del tessuto neoplastico dal suo contesto

- 1) ADESIVITA' OMOTIPICA (cioè tra le cellule dello stesso tessuto)



- 2) ADESIVITA' ETEROTIPICA (per favorire la crescita metastatica)



LOCOMOZIONE DELLE CELLULE NEOPLASTICHE

Dipende da movimenti continui della membrana, che, contraendosi fa sì che si formino contatti intermittenti tra un punto della superficie cellulare e un punto sulla superficie di sostegno

La cellula che si accinge al movimento emette una estroflessione della membrana detta lamella motoria (leading lamella) dal cui margine protrudono i cosiddetti lamellipodi. I lamellipodi sono privi di organuli cellulari ma sono ricchi di microfilamenti.

LOCOMOZIONE CELLULARE



Cellula che emette una lamella motoria dalla quale emergono i lamellipodi



Facendo perno sui lamellipodi che fanno presa sulla superficie solida la cellula si sposta



Contatto intracellulare di tipo fronto-frontale



Contatto intracellulare di tipo fronto-laterale



Contatto intracellulare di tipo latero-laterale

INIBIZIONE DA CONTATTO

La tecnica delle colture cellulari ha permesso lo studio del comportamento sociale di una popolazione cellulare vista non come essere autonomo ma come facente parte di rapporti reciproci con altre cellule della stessa popolazione.

LE CELLULE NORMALI SONO SOGGETTE PER QUANTO RIGUARDA LA LORO LOCOMOZIONE ALL' "INIBIZIONE DA CONTATTO"

- Contatto fronto-frontale
- Contatto latero-frontale
- Contatto latero-laterale

Comportamento sociale delle cellule in coltura



Cellule normali formanti un monostrato

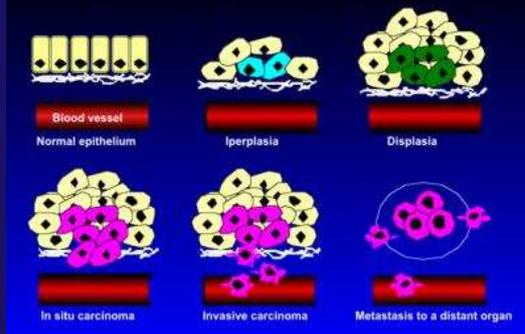


Cellule tumorali prive di inibizione da contatto che si accavallano dando luogo alla formazione di foci



Cellule normali e tumorali che si sviluppano nella stessa coltura da due rispettivi espianti; al momento dell'incontro le cellule tumorali, prive di inibizione da contatto, scavalcano quelle normali e si sovrappongono ad esse

PROGRESSION TO MALIGNANCY

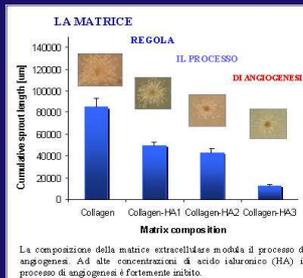


La matrice extracellulare (ECM) costituisce l'ambiente in cui si trovano immerse le cellule. E' composta da **proteine collageniche** rappresentati soprattutto dal tipo I, III, IV e **non collageniche**, rappresentate essenzialmente da proteoglicani e glicoproteine (fibronectine e le laminine). Le **fibronectine** svolgono un importantissimo ruolo nello stabilire interazioni reversibili tra la superficie cellulare da un lato e le fibre collageniche ed altre macromolecole della matrice, dall'altro. Le **integrine**, non solo svolgono un ruolo centrale nel mediare l'adesione degli epatociti alla matrice, ma si comportano come veri e propri recettori, capaci di inviare segnali all'interno della cellula in grado di regolare il differenziamento, la proliferazione e il movimento.

PRODUZIONE DI SOSTANZE AGENTI SUI COMPONENTI INTERCELLULARI DEL CONNETTIVO E SULLE CELLULE NORMALI DEI TESSUTI ADIACENTI

Il danneggiamento e la distruzione dei tessuti sani che circondano il tumore potrebbero rappresentare un evento facilitante l'invasione delle cellule neoplastiche per riduzione delle barriere.

- Jaluronidasi
- Peptidasi
- Enzimi collagenolitici
- Catepsine



PRODUZIONE DI FATTORI FAVORENTI LO SVILUPPO DEL SISTEMA VASCOLARE DEL TUMORE: IL FATTORE ANGIOGENETICO TUMORALE (TAF)

Vascolarizzazione per aumentare rapidamente la crescita tumorale

TAF: Tumor angiogenic factor (presente sia nel nucleo che nel citoplasma)

Diverse sostanze - chiamate **antiangiogeniche** - sembrano in grado di ottenere questo risultato. E due molecole in particolare, l'"**angiostatina**" e l'"**endostatina**", avevano dati **risultati molto positivi** nelle prime sperimentazioni sugli animali. Ma il passaggio sugli uomini si è rivelato (e si sta rivelando) **più complicato** del previsto.

ANGIOGENESI

Si individuano 4 tappe nel processo angiogenico:

- 1- Destabilizzazione dei vasi preesistenti in seguito ad un aumento della permeabilità vasale e ad una perdita delle connessioni tra le cellule endoteliali;
- 2- Migrazione e proliferazione delle cellule endoteliali in una zona del tessuto dove si necessita la formazione di nuovi vasi. In questa fase occorre la liberazione di enzimi proteolitici che modificano la matrice extracellulare, facilitando la migrazione delle cellule endoteliali;
- 3- Differenziazione delle cellule endoteliali caratterizzata da un arresto della proliferazione cellulare e dalla formazione di capillari primitivi;
- 4- Richiamo di cellule subendoteliali di supporto quali i periciti e le cellule della muscolatura liscia. Avviene così una riorganizzazione delle interazioni cellulari.

LA CACHESSIA NEOPLASTICA

I portatori di tumori maligni vanno incontro a un **progressivo decadimento** delle condizioni generali, che termina nella morte: CACHESSIA NEOPLASTICA

- alterazioni locali a carico di organi interessati dalla proliferazione
- alterazioni generali, sofferenza in tutto l'organismo anche a carico di organi posti a distanza

SEGNI GENERALI DI CACHESSIA

- Inappetenza
- Nausea
- Colorito pallido per una progressiva anemia
- Pelle sottile (proteine sono sintetizzate sempre in minor quantità)
- Diminuzione del peso corporeo (diminuzione del tessuto adiposo e atrofia del parenchima)
- Tessuto muscolare è uno dei più colpiti e poi fegato, rene, cuore

SEGNI DI CACHESSIA CARATTERISTICI PER IL TIPO DI TUMORE

- denutrizione (tumori dell'apparato gastro-enterico)
- carente funzione epatica e ittero (tumori epatici)
- distruzione dei centri nervosi (sistema nervoso centrale)