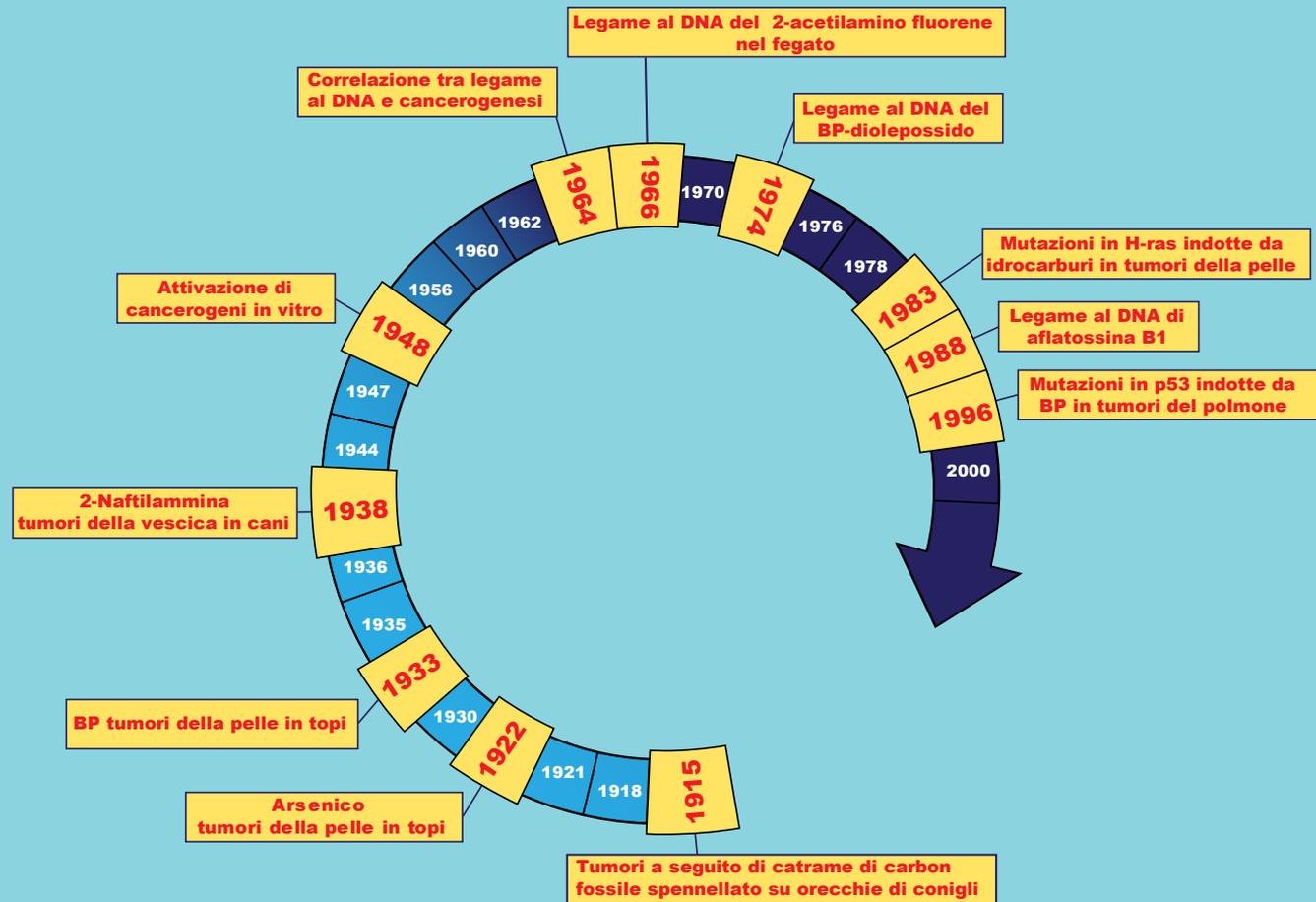


DANNI AL DNA

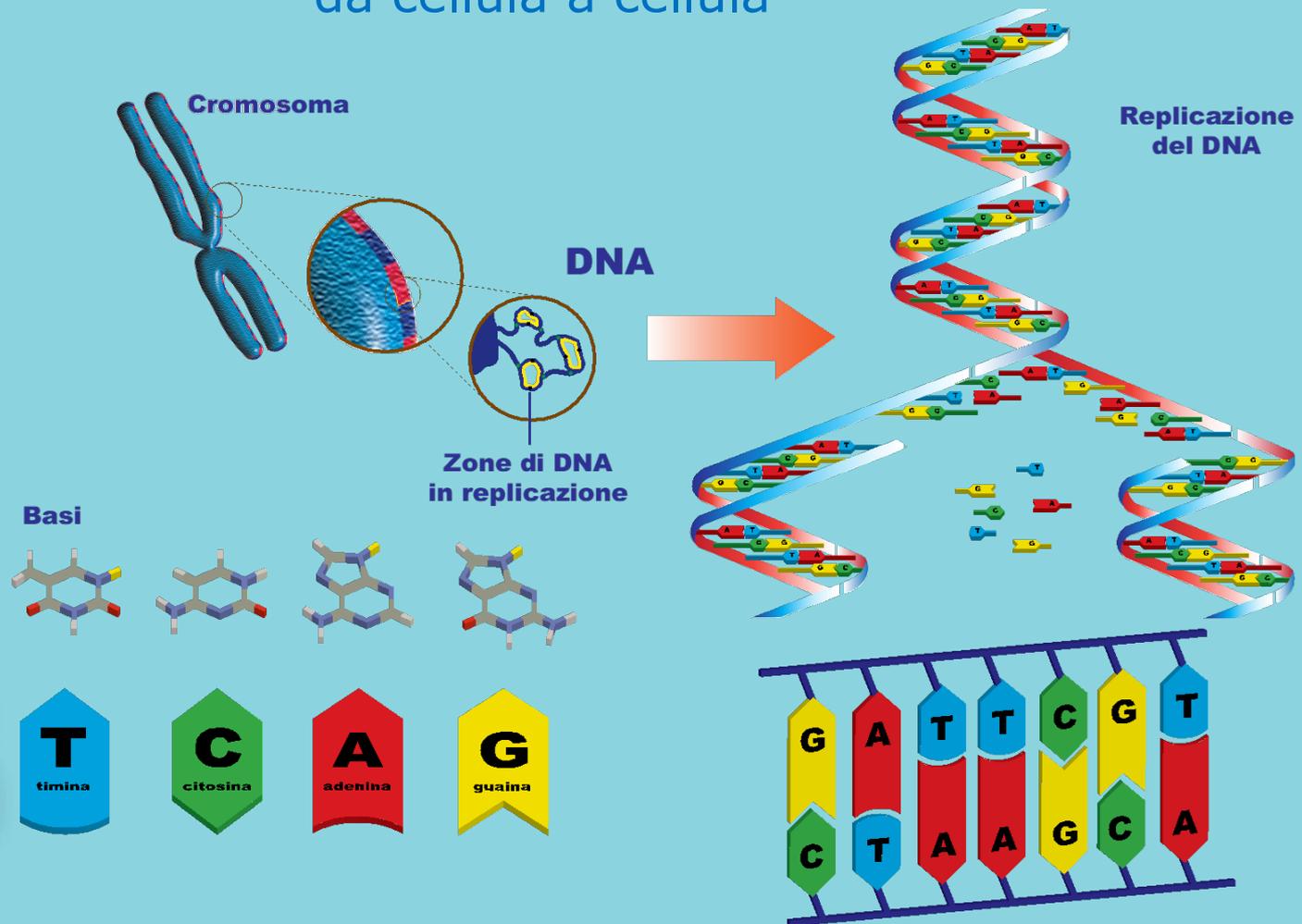
Progressi nel settore della cancerogenesi

I passi più importanti sono ingranditi nei riquadri



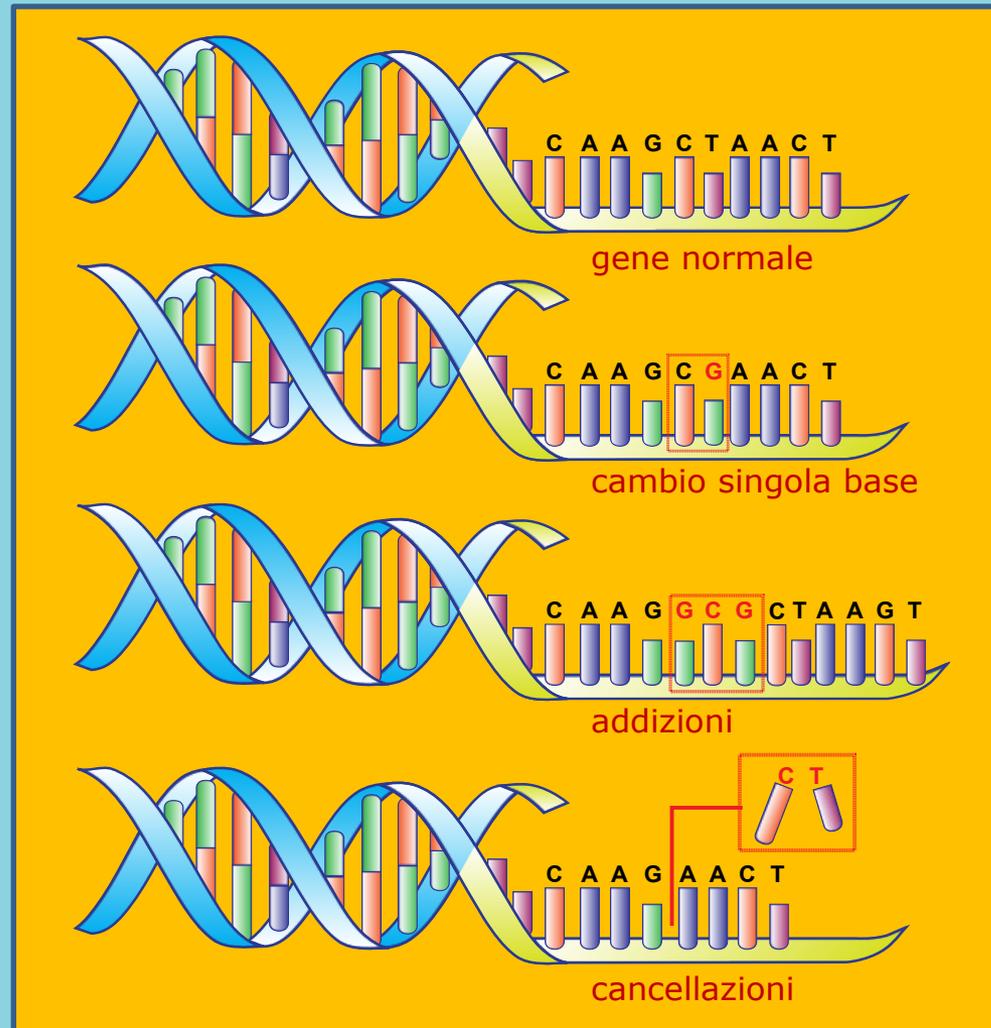
Agli inizi del Novecento studi condotti su modelli animali hanno indicato che alcune sostanze sono in grado di indurre tumori. Esperimenti successivi *in vitro* hanno dimostrato che questi composti chimici, per essere attivi, spesso necessitano di attivazione metabolica. La scoperta della struttura del DNA ha quindi consentito di capire il passaggio fondamentale nella cancerogenesi: la formazione di legami tra composti chimici e DNA. Le ricerche condotte negli anni Ottanta hanno indicato che questi legami modificano la sequenza delle basi inducendo mutazioni che, se presenti in geni rilevanti nel processo di proliferazione, come il gene p53, possono portare alla trasformazione di una cellula normale in cellula neoplastica.

L'informazione contenuta nel DNA viene trasmessa inalterata da cellula a cellula

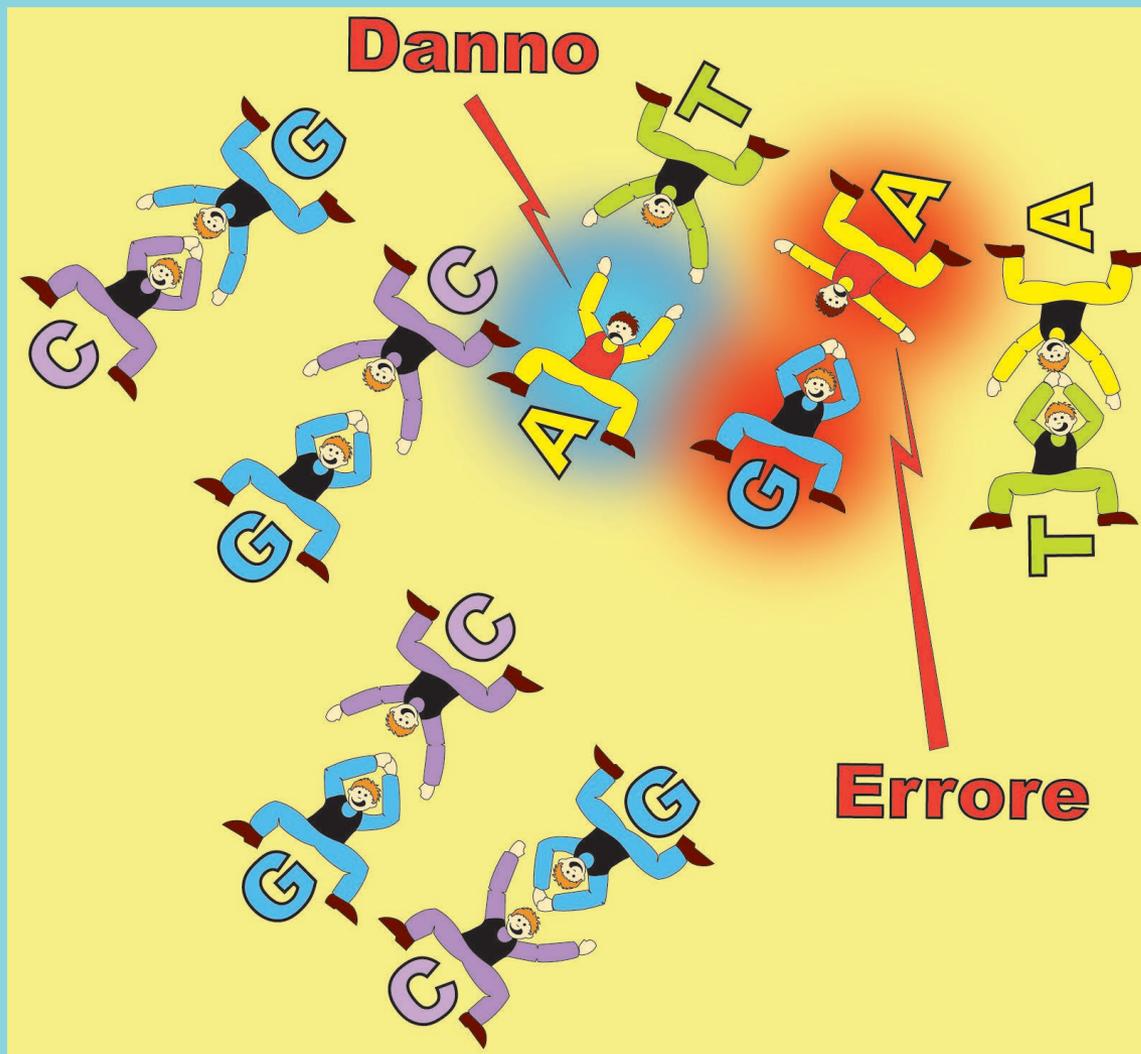
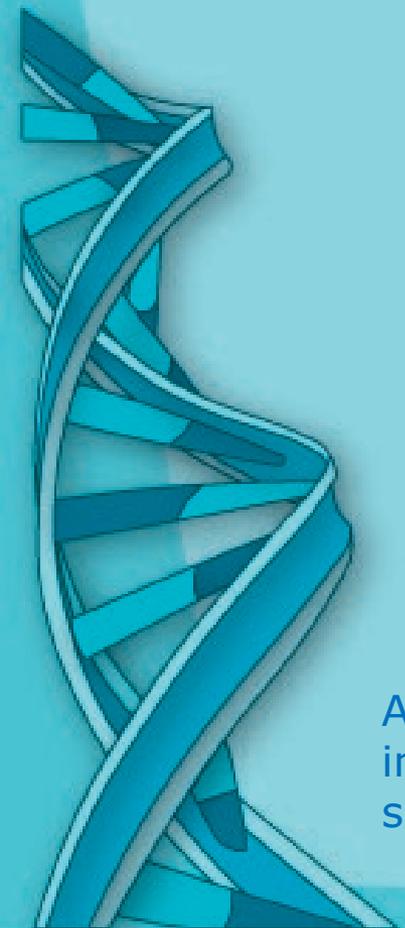


Nella molecola di DNA ogni base è accoppiata con una determinata base complementare. Nel corso di ogni duplicazione si possono verificare errori casuali, ad esempio accoppiamenti "sbagliati".

Modifiche (mutazioni) nella sequenza del DNA



Gli errori casuali che modificano la sequenza delle basi (esempi in figura) per lo più avvengono in geni poco rilevanti per lo sviluppo di tumori. Una serie di fattori esterni possono determinare un incremento del numero di mutazioni.



Agenti chimici e fisici, alcuni virus e batteri danneggiano il DNA inducendo mutazioni. Rappresentano quindi fattori di rischio che si sommano a quelli relativi alla predisposizione familiare.

Il linguaggio del DNA

La mutazione sul DNA (anche la sostituzione di una singola base azotata) può determinare l'incorporazione di un diverso aminoacido nella corrispondente posizione della sequenza polipeptidica, modificando di conseguenza in modo anche drammatico la struttura e la funzionalità della proteina con...potenziali effetti catastrofici per il soggetto portatore.

Il linguaggio

GAG=

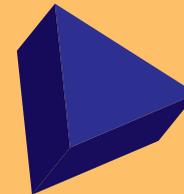


TAG=

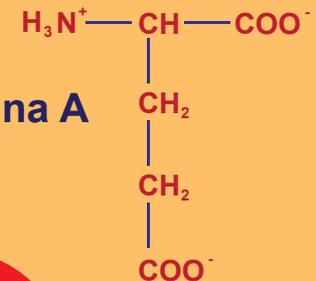


Il linguaggio del DNA

GAG= Acido glutamminico



Proteina A



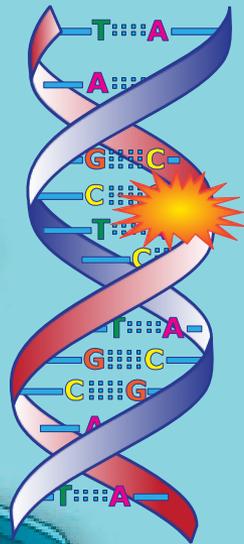
TAG=



...L' esempio ricavato dalla lingua inglese aiuta a capire come il cambiamento di una singola base possa cambiare completamente il senso della sequenza.

A=adenina, G=guanina, C=citosina, T=timina

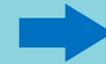
Il danno può essere riparato...



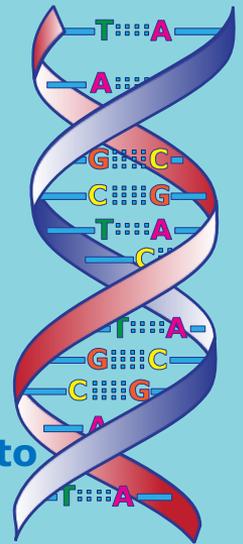
DNA danneggiato



riparazione



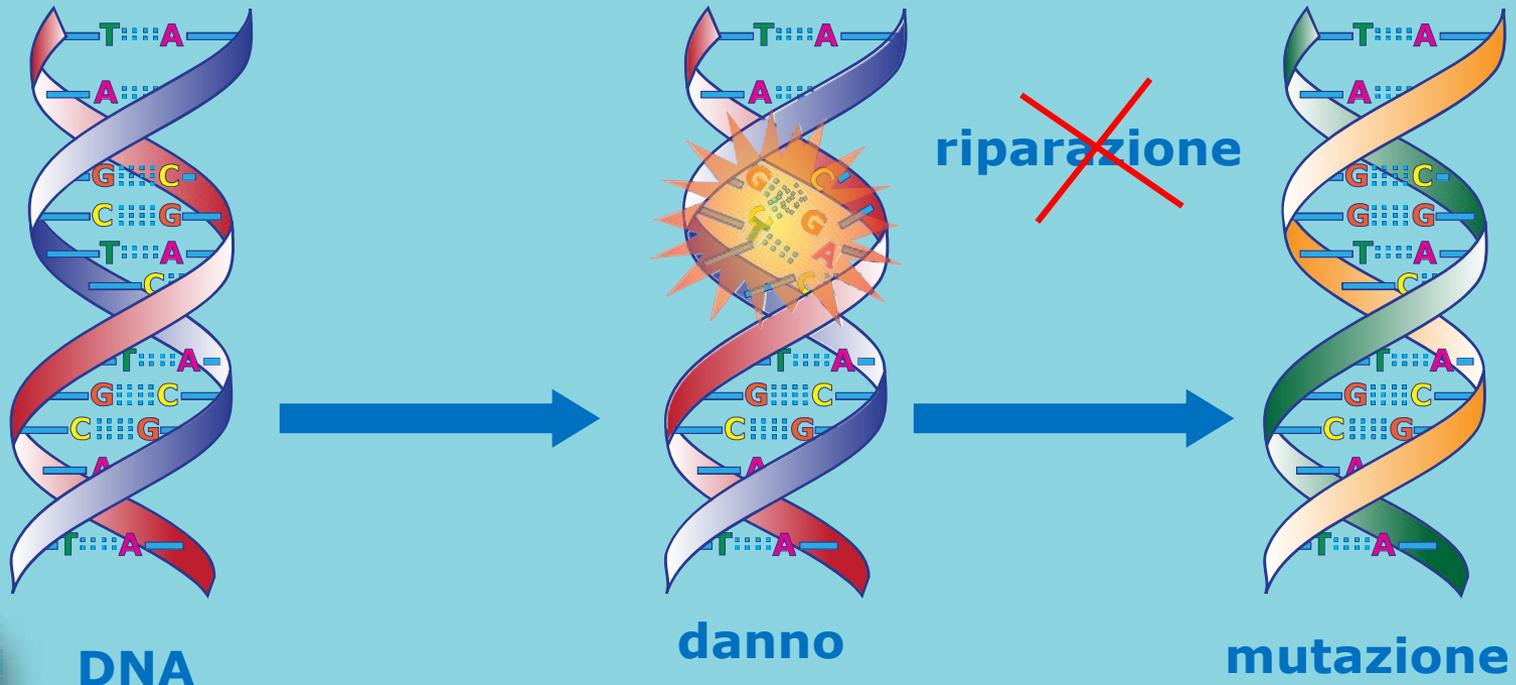
DNA riparato



Nel nostro organismo fortunatamente esistono sistemi di riparazione, che consentono di riparare danni al DNA.

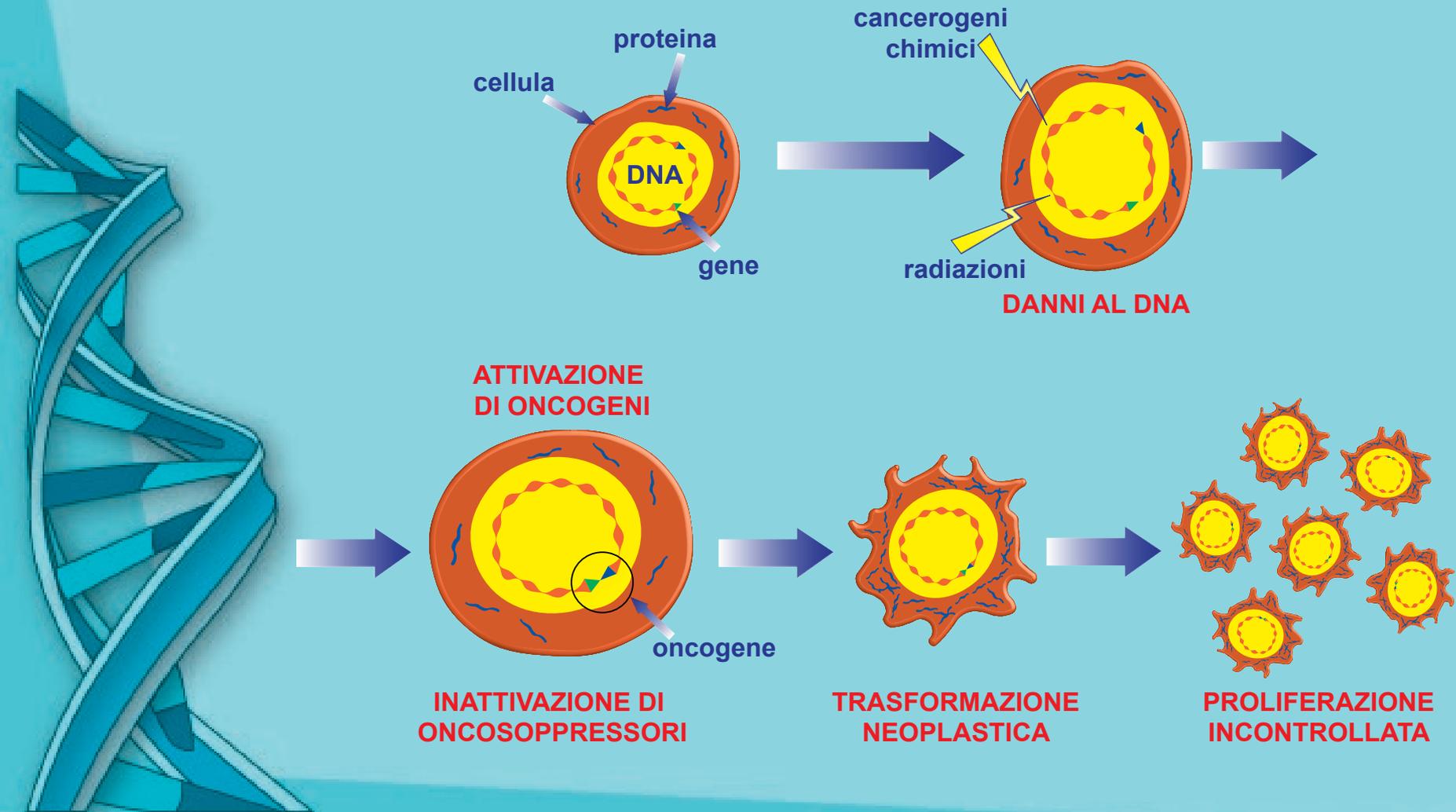
Il danno può non essere riparato...

I danni che sfuggono ai sistemi di controllo creano un accumulo di mutazioni, con conseguenze sull'identità del genoma

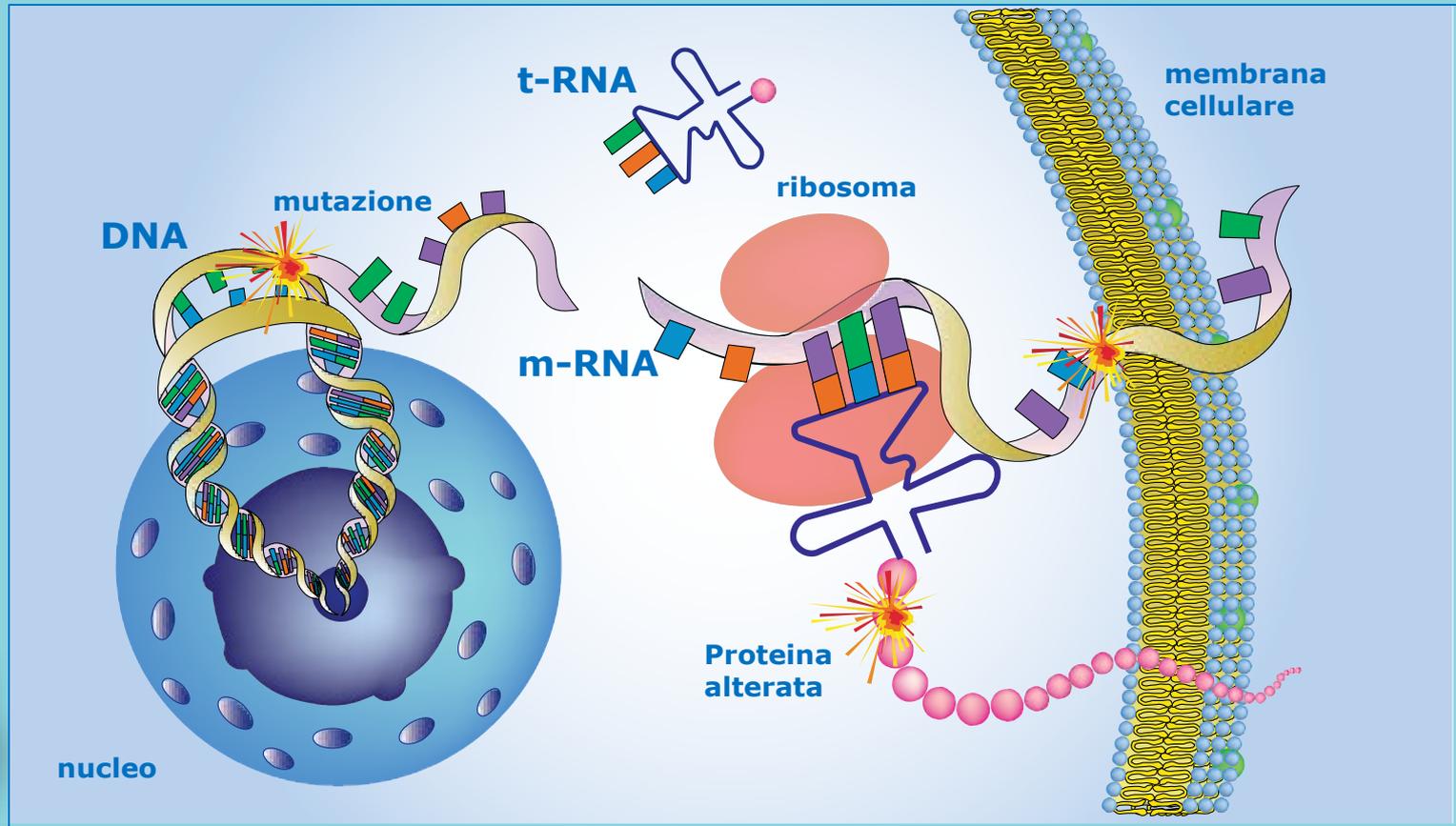


La replicazione del DNA danneggiato "fissa" l'incorporazione di basi "scorrette" in corrispondenza delle basi danneggiate e determina la trasmissione dell'errore alle cellule figlie. Queste ultime sono quindi cellule mutate e non hanno possibilità di recupero, con l'eccezione di rarissimi, occasionali, processi di retromutazione e di conversione genica.

Se le mutazioni avvengono su geni rilevanti nel processo di proliferazione, come gli oncogeni o gli oncosoppressori, possono insorgere tumori

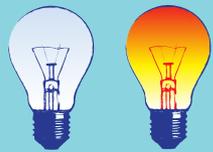
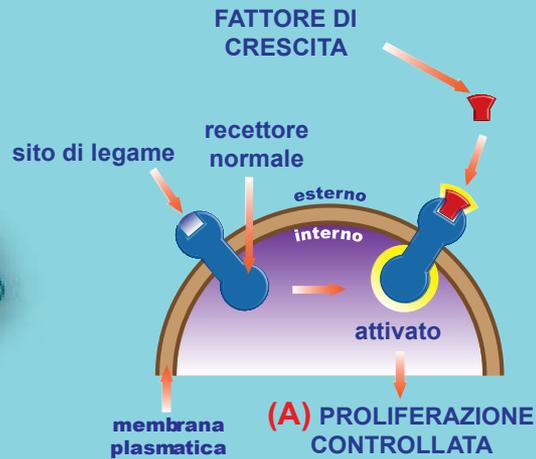


Le **mutazioni** del DNA, tradotte mediante t-RNA e ribosomi, si manifestano nelle proteine.



La mutazione sul DNA (anche la sostituzione di una singola base azotata) può determinare l'incorporazione di un diverso aminoacido nella corrispondente posizione della sequenza polipeptidica, modificando di conseguenza in modo anche drammatico la struttura e la funzionalità della proteina.

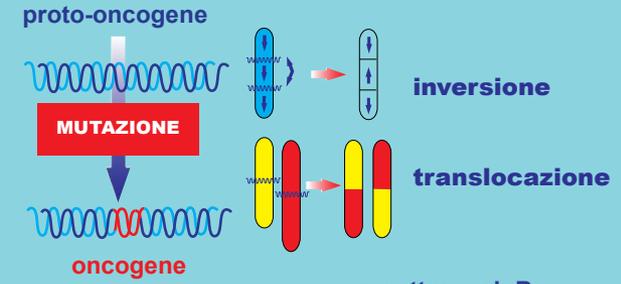
Fattore di crescita



esempio di modifica funzionale di una proteina.



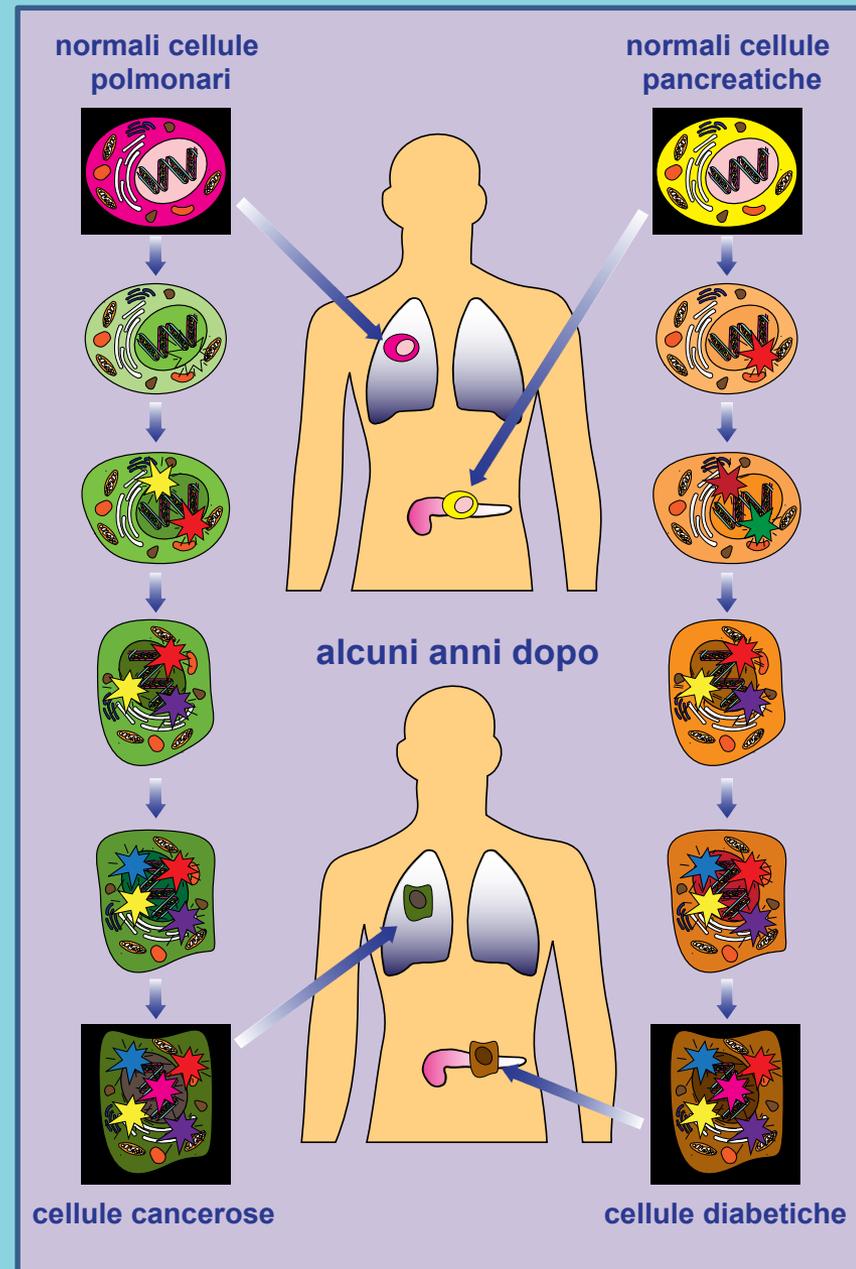
il recettore di membrana è raffigurato come un interruttore che si accende o si spegne in risposta all'intervento del fattore di crescita.



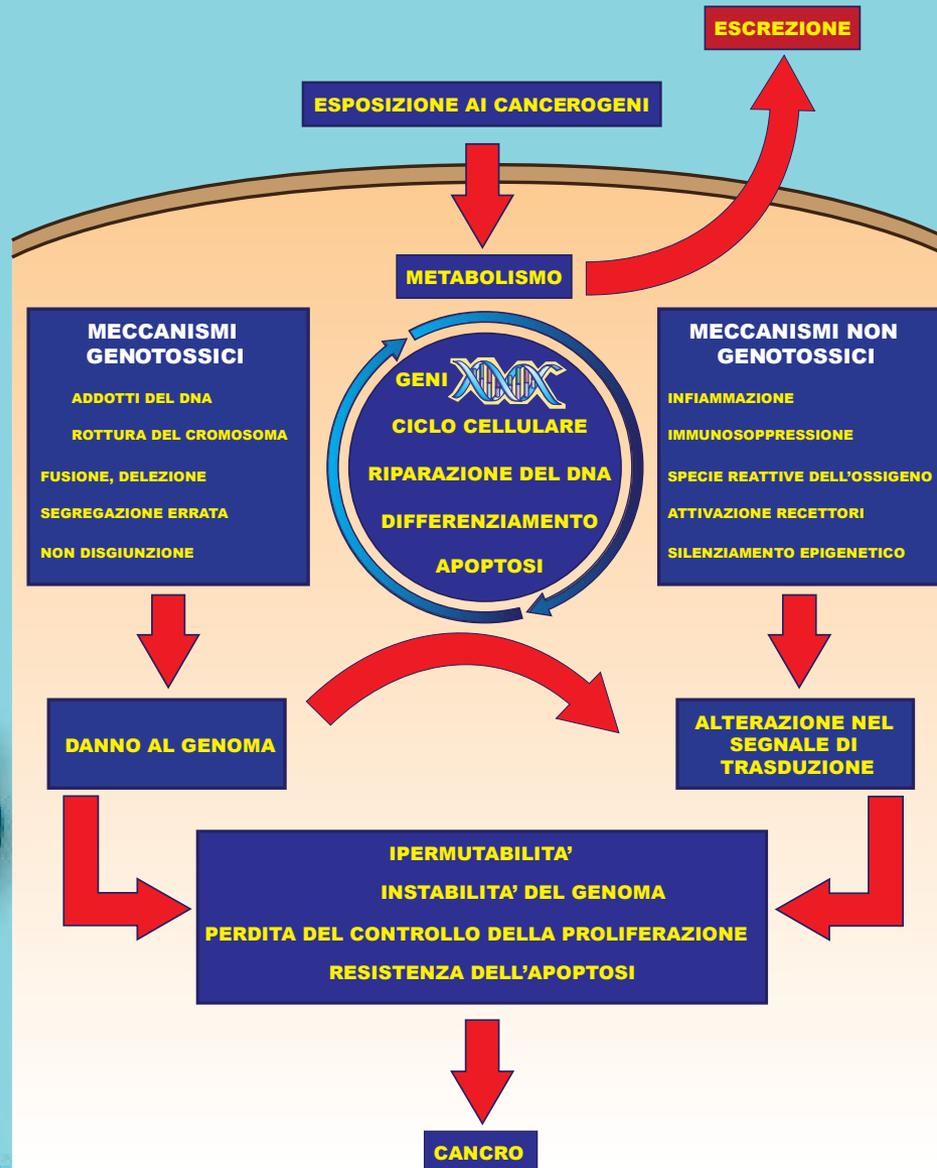
Il recettore, se modificato da una mutazione, potrà rimanere sempre attivo e se ha un ruolo nel controllo del ciclo cellulare, si avrà una proliferazione incontrollata.

La figura ricorda che
occorrono molte mutazioni
per trasformare un tessuto
normale in tessuto tumorale.
Nel momento in cui ci
esponiamo ad un agente
cancerogeno inneschiamo
una catena di eventi che può
portare alla formazione del
tumore.

Un tumore non è il risultato
di una singola mutazione.
L'identità e la stabilità
del genoma possono essere
compromesse dall'accumulo
di più mutazioni.



Meccanismi che concorrono alla formazione di un tumore



Il processo che porta alla formazione di un tumore è assai complicato. Comprende una serie di fenomeni, regolati anche da meccanismi non genotossici, quali infiammazioni e modifiche dello stato di ossidazione che alterano i segnali cellulari. Questi aspetti, peraltro ancora da chiarire, sono complessi e non attengono alle finalità di questi materiali didattici.