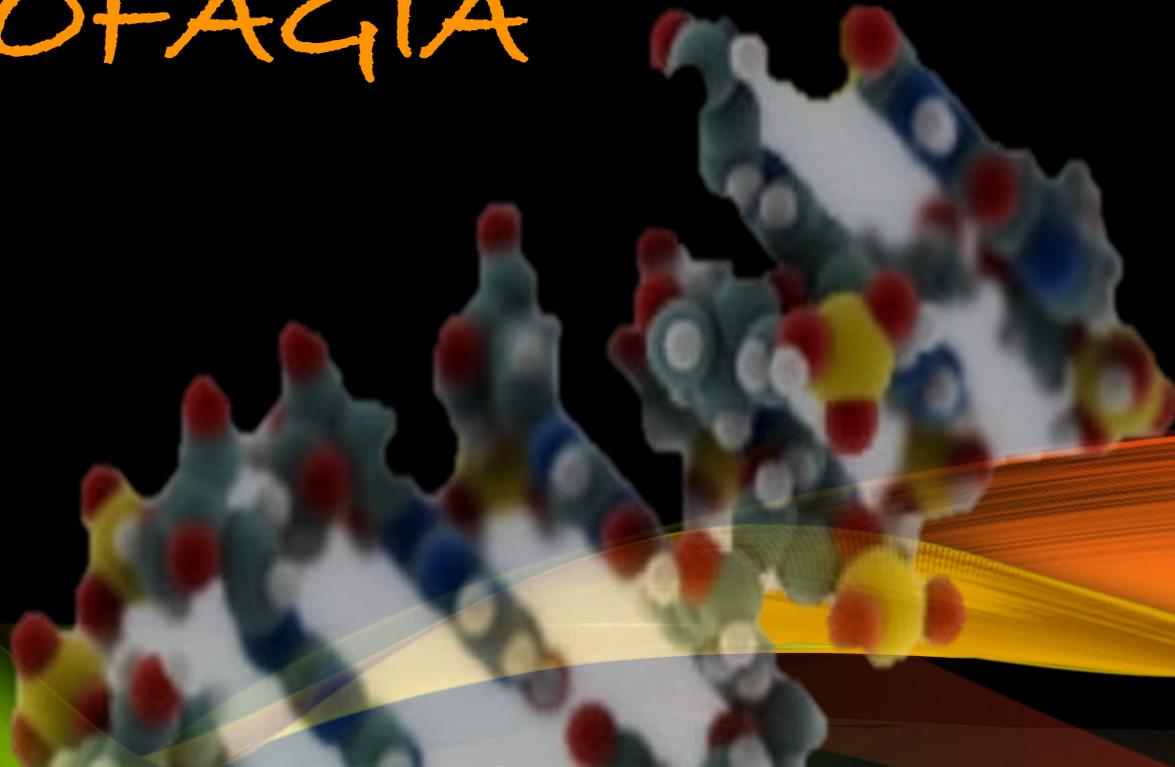
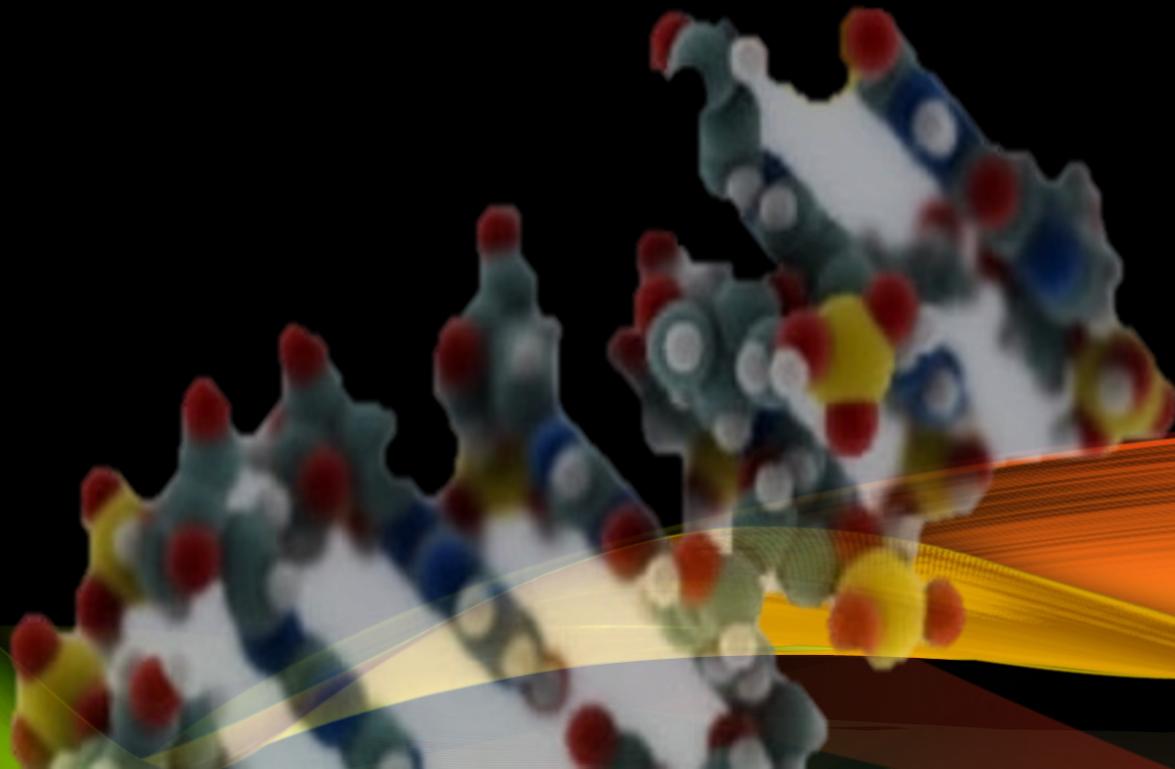


APOPTOSI, NECROSI E AUTOFAGIA

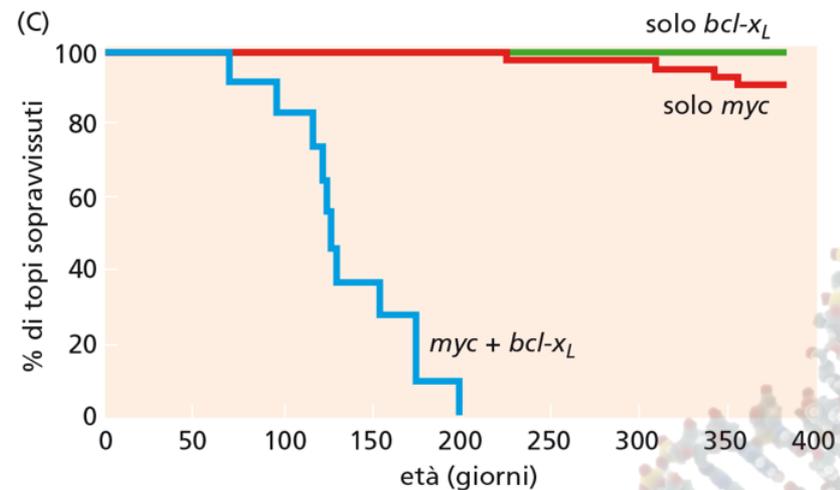
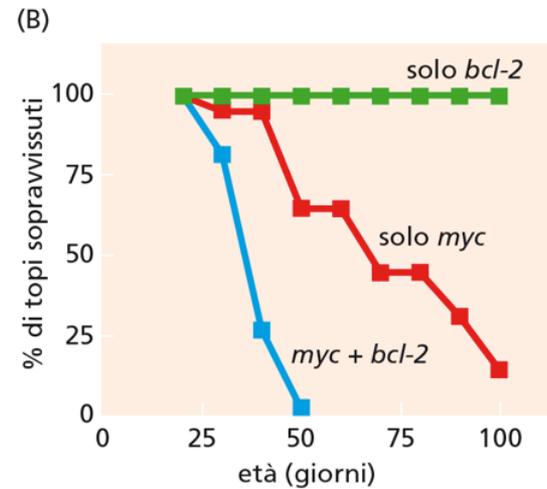
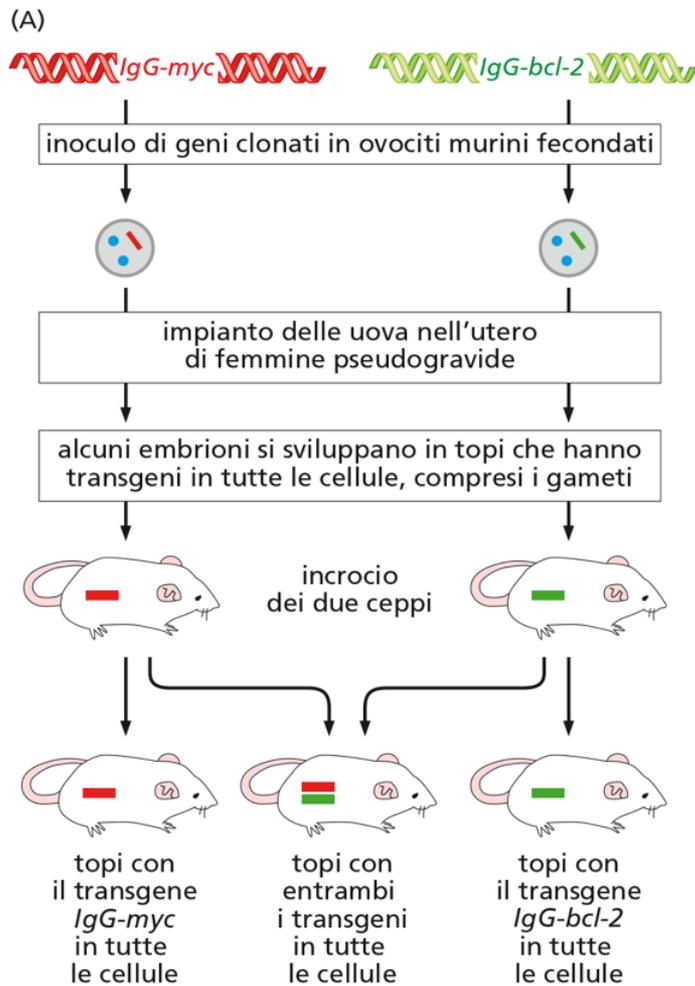


APOPTOSI E MITOCONDRI



Mitocondri e apoptosi

Altre proteine coinvolte in regolazione apoptosi: Bcl-2 (prot con funzioni mitocondriali)

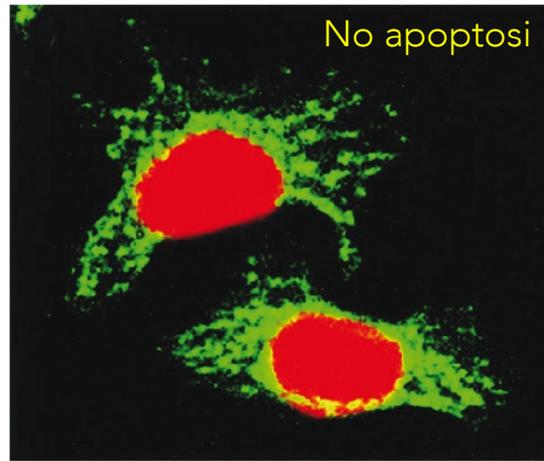
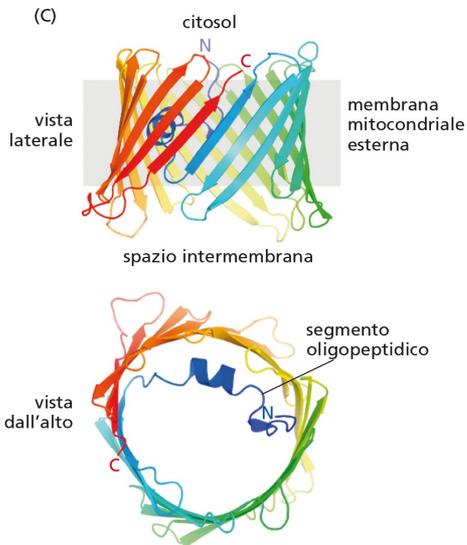


Liberazione del citocromo c nel citoplasma

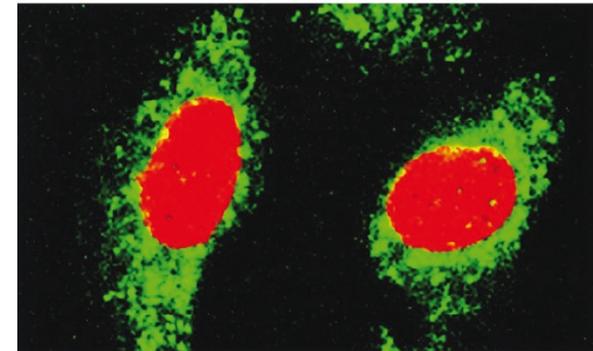
Bcl-2

Apoptosi

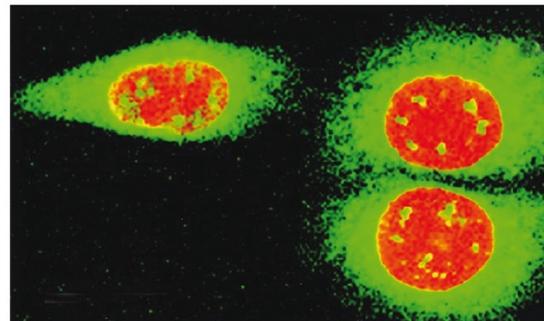
Verde: citocromo C-fluoresceina
Rosso: DNA



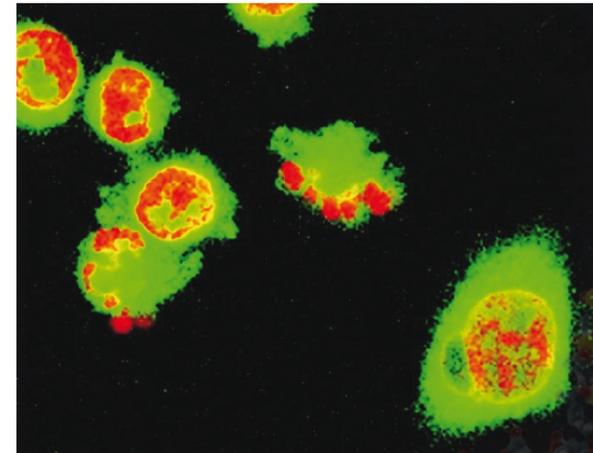
(A)



(B)



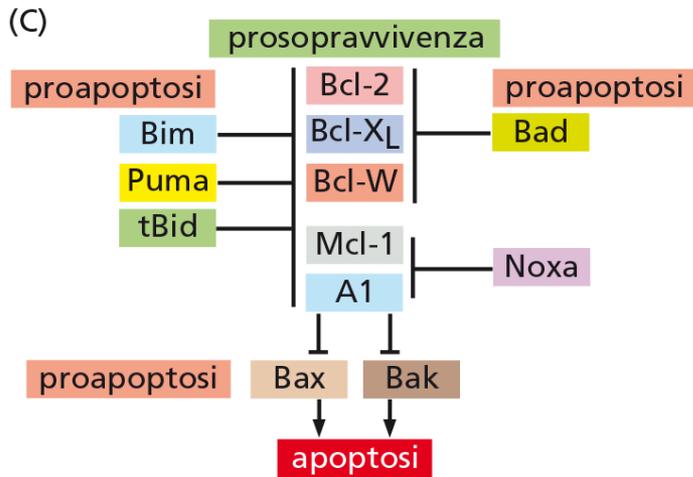
(C)



(D)

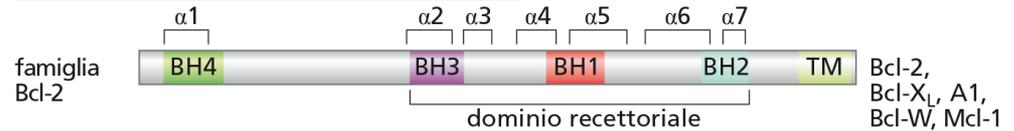
Proteine della famiglia Bcl-2 e apoptosi

Proteine pro e anti apoptiche regolano flusso citocromo c attraverso il canale mitocondriale

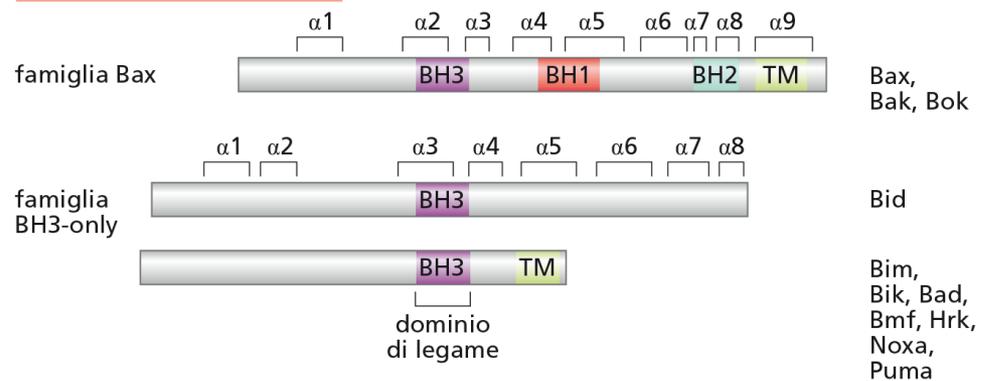


(A)

che favoriscono la sopravvivenza cellulare

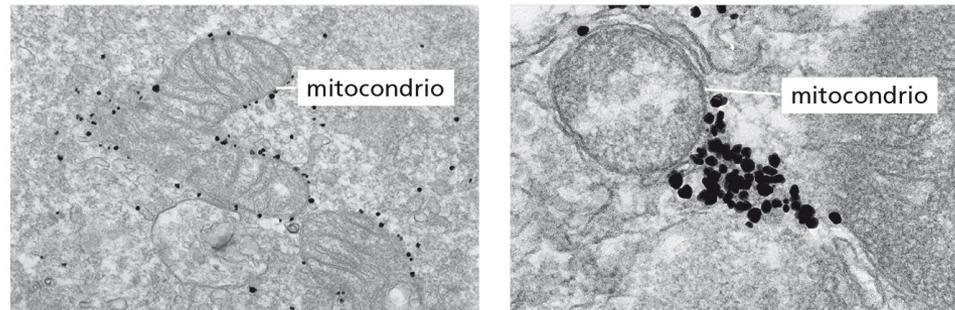


che favoriscono l'apoptosi



(C)

controllo negativo Punti neri: Bak + staurosporina



immuno-elettromicroscopia

Trascrizione Bax dipende da p53

Bax e Bak aggregano, promuovono frammentazione mitocondri e rilascio citocromo C

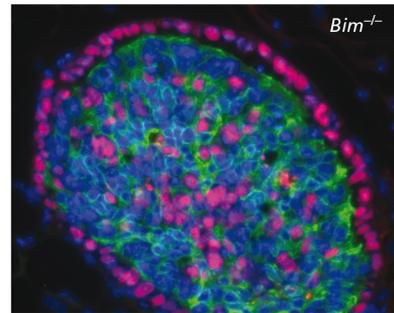
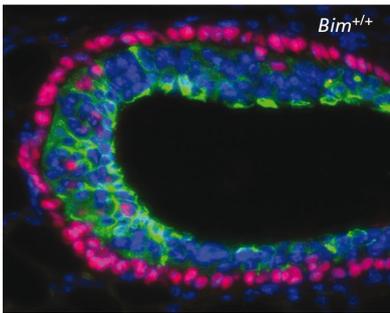
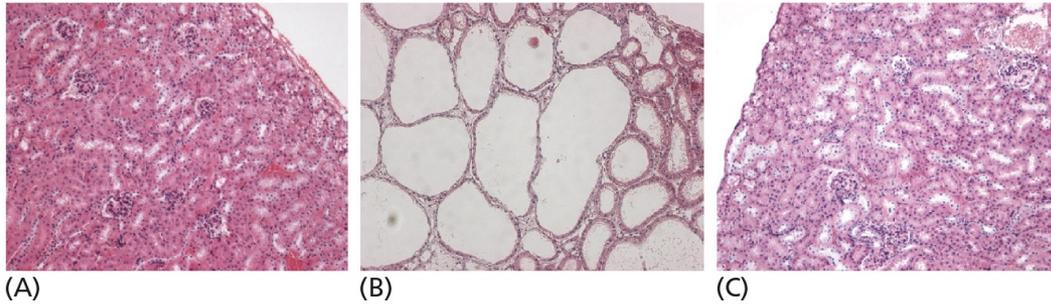
Proteine della famiglia Bcl-2 e apoptosi

Rene di topo di 5 settimane

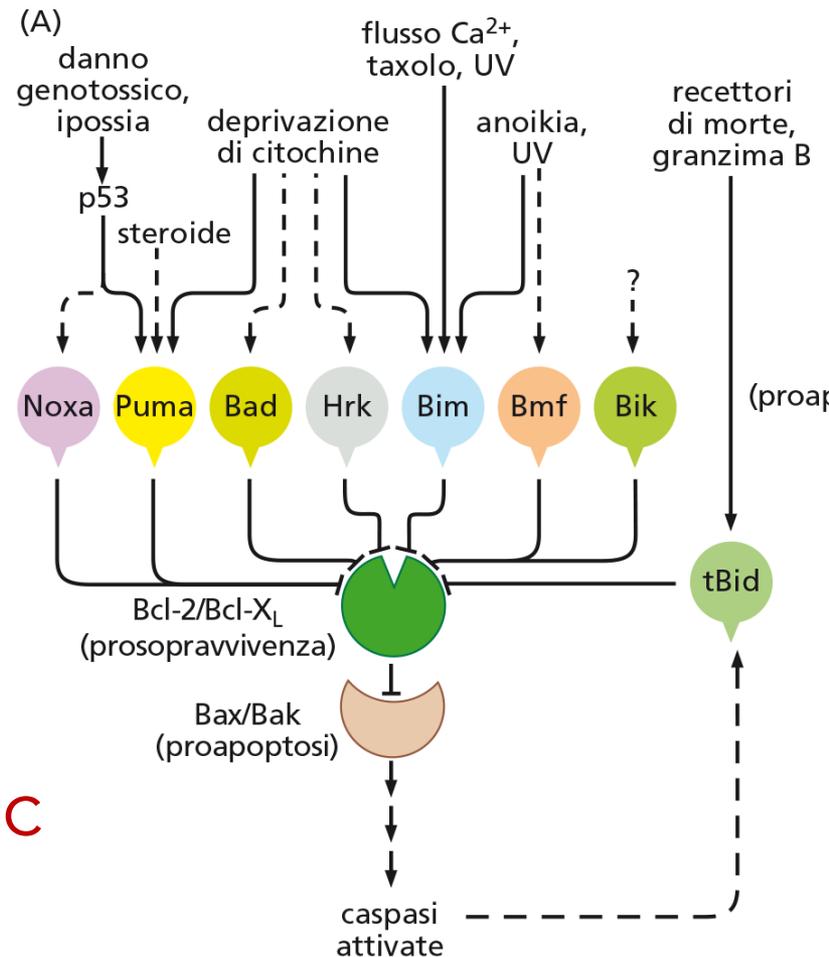
wt,
5 settimane

bcl-2^{-/-},
5 settimane

bcl-2^{-/-} bim-2^{+/-},
5 settimane

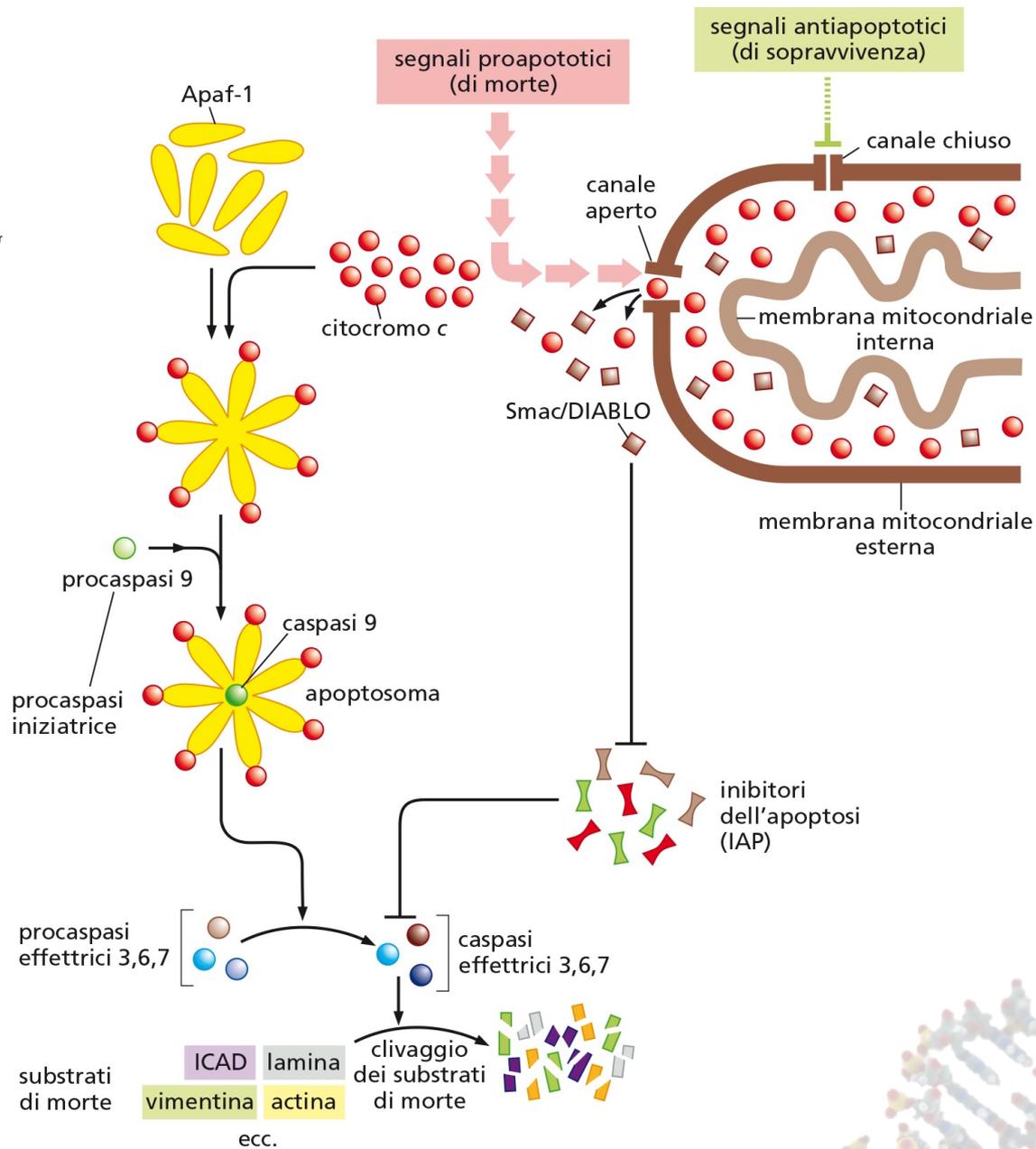
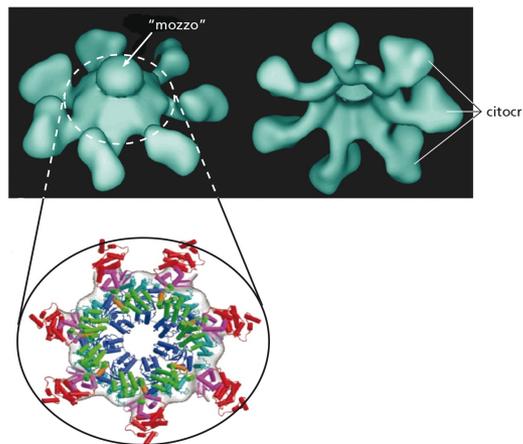


Tessuto mammario:
rosa=p63 (marcatore epitelio basale)
Verde=mucina (marcatore cellule secretorie del lume)

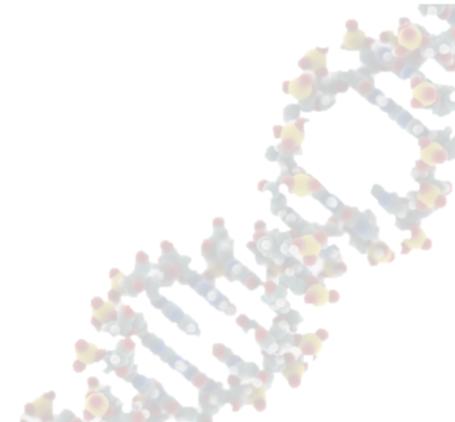
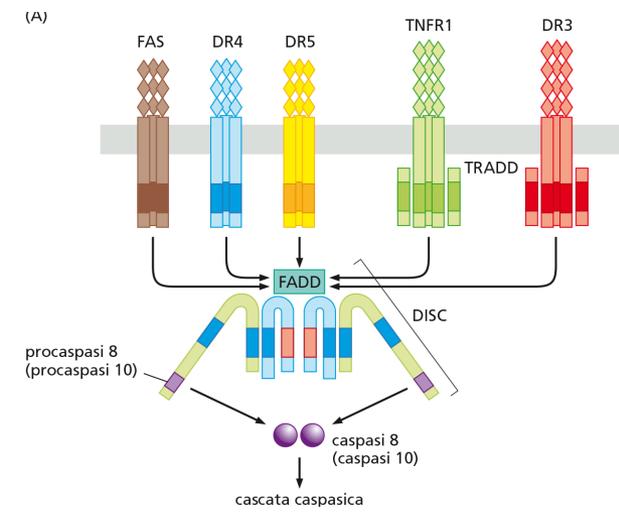
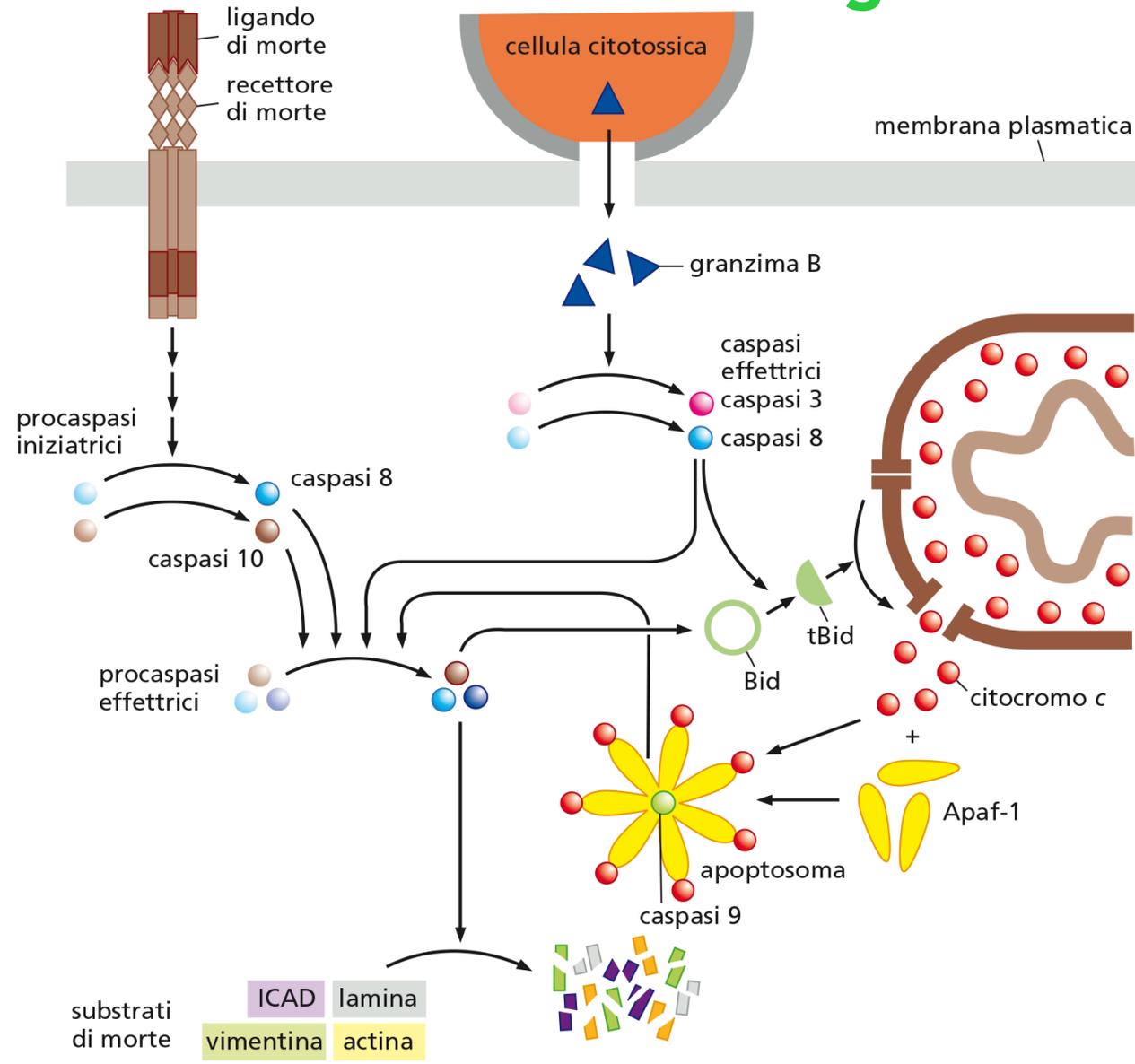


**EFETTO CITOCROMO C
NEL CITOSOL?**

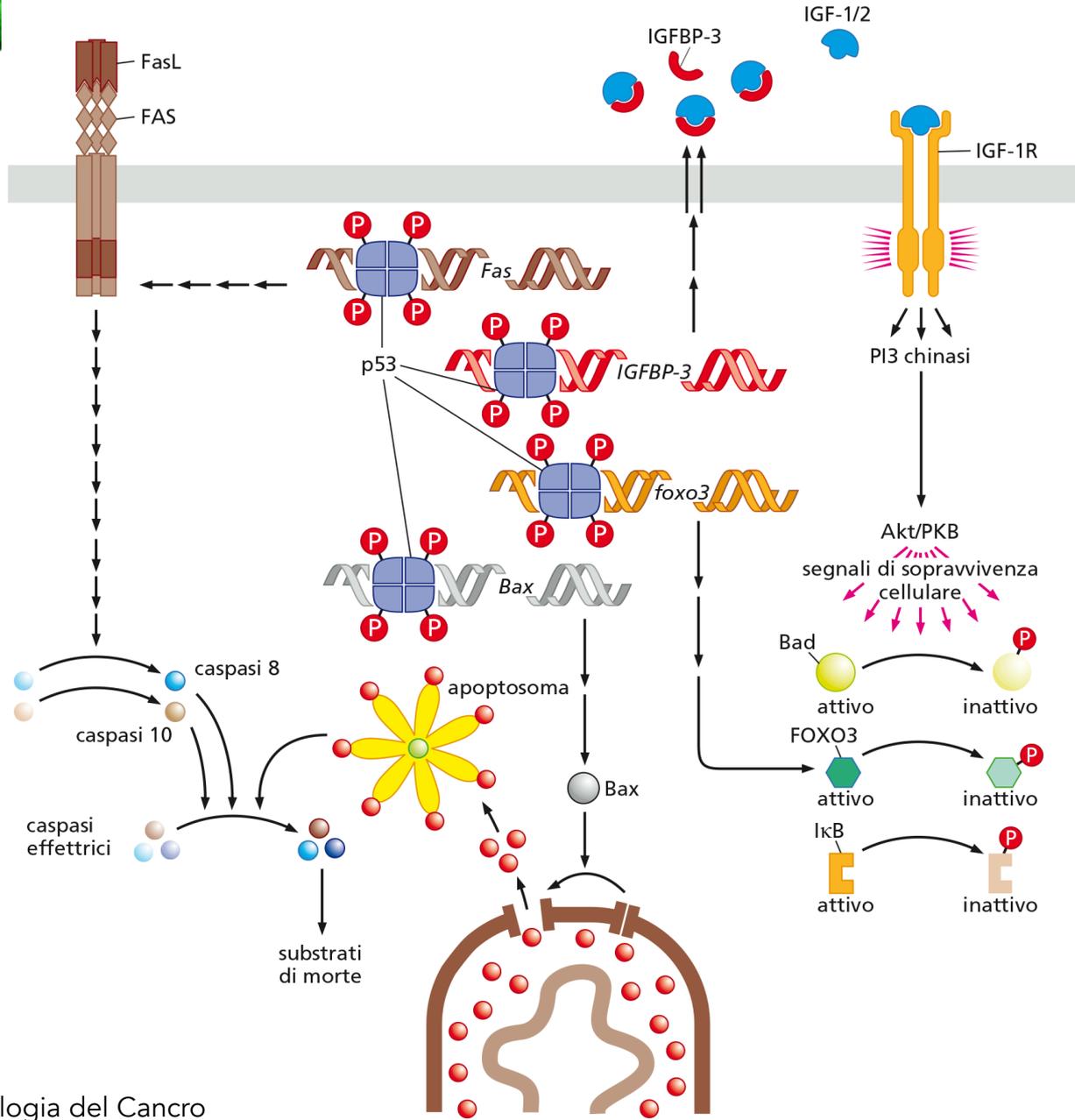
Attivazione caspasi



Attivazione apoptosi da segnali intrinseci o estrinseci



Attivazione apoptosi da p53



p53 e induzione apoptosi

p53 induce l'apoptosi anche in maniera indipendente dalla regolazione della trascrizione

p53 localizza nel mitocondrio in risposta a certi stress

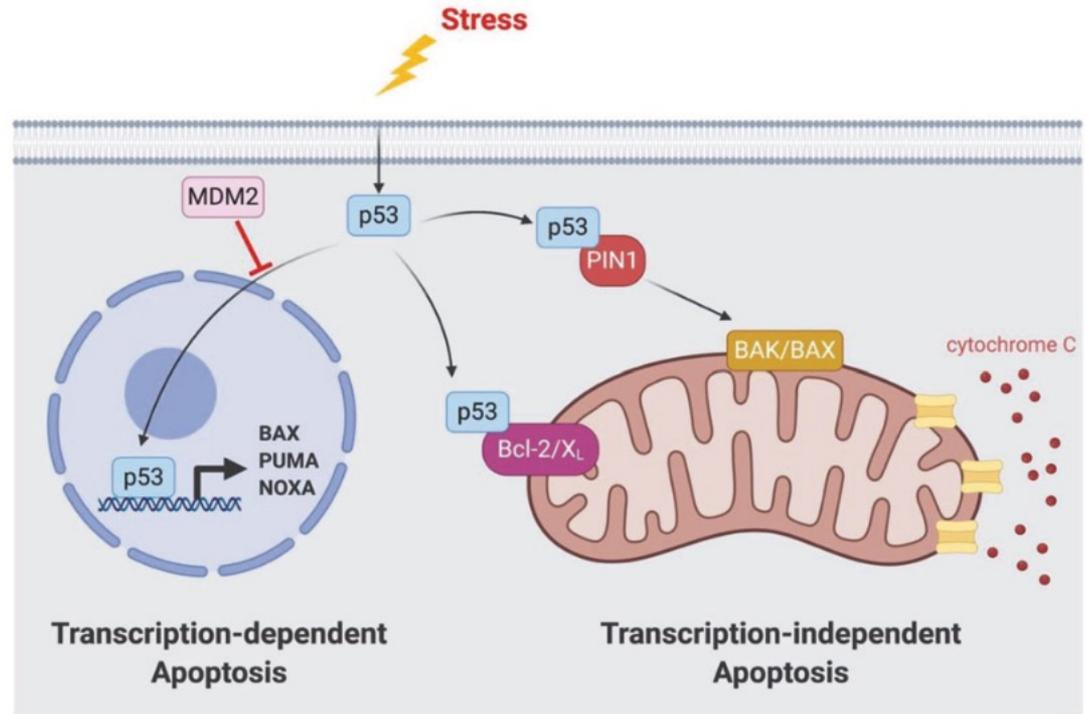


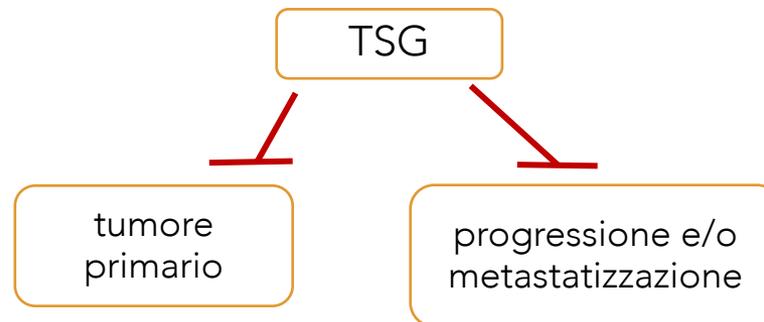
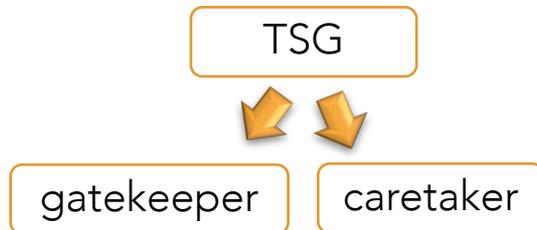
Fig. 1 Transcription-dependent and -independent mechanisms of p53-mediated apoptosis. Upon genotoxic stress, p53 is activated and can promote an apoptotic response. During transcription-dependent apoptosis, nuclear p53 transcriptionally activates proapoptotic genes, such as NOXA, PUMA, and BAX. In addition, p53 can act in a transcription-independent manner by trafficking to the mitochondria and binding to Bcl-2 and/or Bcl-x_L. The prolyl isomerase PIN1 can promote p53 trafficking to the mitochondria.

Caratteristiche oncosoppressori

- ❖ Maggior parte implicati sia in tumori ereditari che sporadici

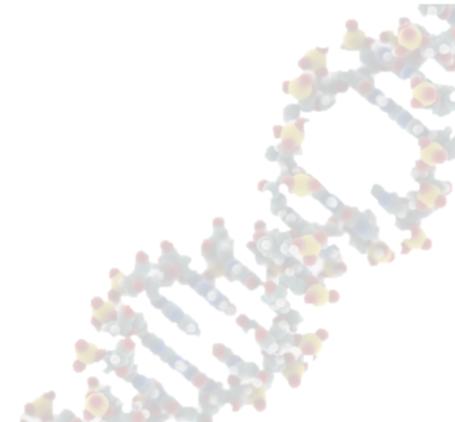
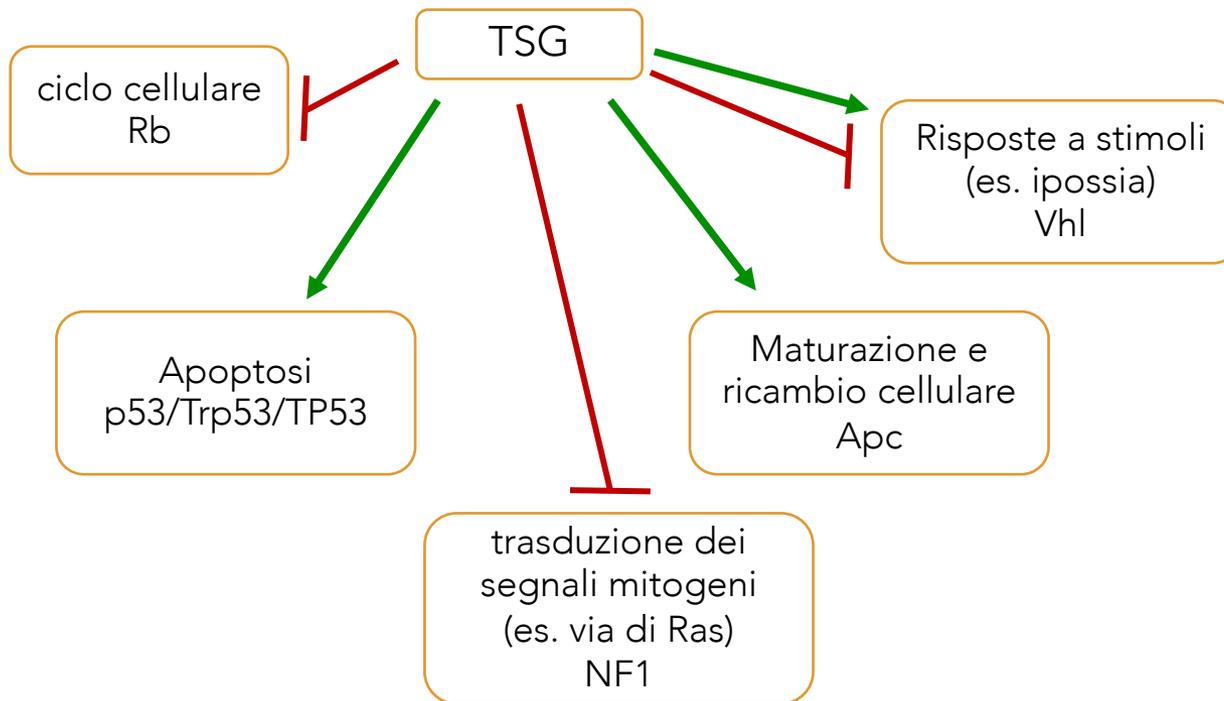
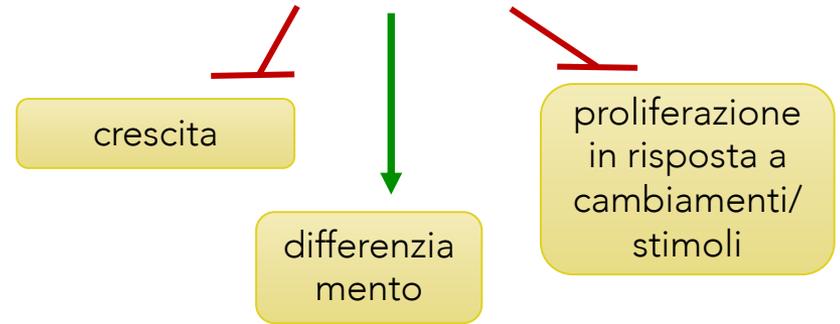


- ❖ eredità mutazione in oncosoppressore spesso compatibile con normale sviluppo embrionale (a differenza di eredità oncogeni)
- ❖ mutazioni anche in omozigosi non sono sufficienti per causare tumore
- ❖ non tutti codificano proteine: miRNA
- ❖ funzione antitumorale comune per tutti:



Funzioni oncosoppressori

Def Oncosoppressore: criterio genetico: va incontro spesso a LOH in tumori e mutazioni inattivano almeno parzialmente il gene



Strategie tumori per evadere apoptosi

TABELLA 9.5
Esempi di alterazioni a effetto antiapoptotico osservati in cellule tumorali umane

Alterazione	Meccanismo di azione antiapoptotica	Tipi di tumore
Metilazione del promotore di <i>CASP8</i>	inattivazione della cascata estrinseca	carcinoma polmonare a piccole cellule, tumori pediatrici
Repressione di <i>CASP3</i>	inattivazione delle caspasi effettrici	carcinoma mammario
Sovraespressione di survivina ^a	inibitore delle caspasi	mesotelioma, molti carcinomi
Attivazione di ERK	repressione dell'espressione delle caspasi	molti tipi
Attivazione di ERK	protezione di Bcl-2 dalla degradazione	molti tipi
Attivazione di Raf	sequestro di Bad da parte delle proteine 14-3-3	molti tipi
Mutazione/attivazione di <i>PI3K</i>	attivazione di Akt/PKB	gastroenterici
Attivazione costitutiva di NF- κ B ^b	induzione di geni antiapoptotici	molti tipi
Mutazione di <i>p53</i>	perdita della capacità di indurre geni antiapoptotici	molti tipi
Inattivazione del gene <i>p14^{ARF}</i>	soppressione dei livelli di <i>p53</i>	molti tipi
Sovraespressione di <i>Mdm2</i>	soppressione dei livelli di <i>p53</i>	sarcomi
Amplificazione del gene <i>IAP-1</i>	antagonismo delle caspasi 3 e 7	esofago, cervice
Metilazione di <i>APAF1</i>	perdita dell'attivazione della caspasi 9 da parte del citocromo c	melanoma
Mutazione di <i>BAX</i>	perdita di proteina proapoptotica	carcinoma del colon
Sovraespressione di <i>Bcl-2</i>	chiusura dei pori mitocondriali	circa metà dei tumori umani
Inattivazione di <i>PTEN</i>	iperattività della chinasi Akt/PKB	glioblastoma, carcinoma della prostata, carcinoma endometriale
Sovraespressione di <i>IGF-1/2</i>	attiva <i>PI3K</i>	molti tipi
Repressione di <i>IGFBP</i>	perdita dell'antagonista antiapoptotico <i>IGF-1/2</i>	molti tipi
Sovraespressione di <i>casein-chinasi II</i>	attivazione di NF- κ B	molti tipi
Metilazione di <i>TNFR1</i>	repressione dell'espressione di recettori di morte	tumore di Wilms
Sovraespressione di <i>FLIP</i>	inibizione dell'attivazione di caspasi 8 da parte di recettori di morte	melanoma, molti altri tipi
Attivazione di Akt/PKB	fosforilazione e inattivazione di proteine proapoptotiche della famiglia Bcl-2	molti tipi
Sovraespressione di <i>USP9X</i>	deubiquitina Mcl-1	linfomi
Attivazione di <i>STAT3</i>	induce espressione di Bcl-X _L	diversi tipi
Repressione di <i>TRAIL-R1</i>	perdita di responsività a ligandi di morte	carcinoma polmonare a piccole cellule
Sovraespressione di <i>FAP-1</i>	inibizione della trasduzione del segnale dal recettore FAS	carcinoma del pancreas
Metilazione di <i>XAF1</i> ^c	perdita di inibizione della proteina antiapoptotica XIAP	carcinoma gastrico
Sovraespressione di <i>Wip1</i> ^d	soppressione dell'attivazione di <i>p53</i>	carcinomi della mammella e dell'ovaio, neuroblastoma

^aLa survivina è un inibitore dell'apoptosi (IAP) nel cancro gastrico, del polmone, della vescica e nel melanoma, oltre che nel mesotelioma, come qui indicato.

^bL'espressione di numerosi geni IAP viene indotta direttamente da NF- κ B.

^cInduce la sintesi di c-IAP, XIAP, Bcl-X_L e di altre proteine antiapoptotiche.

^dXAF1 (fattore 1 associato a XIAP) si lega normalmente a XIAP, la più potente delle proteine della famiglia IAP, bloccandone l'azione.

^eWip1 è una fosfatasi che inattiva p38 MAPK, che altrimenti fosforilerebbe e stimolerebbe l'azione proapoptotica di p53.

Diverse vie di morte cellulare programmata

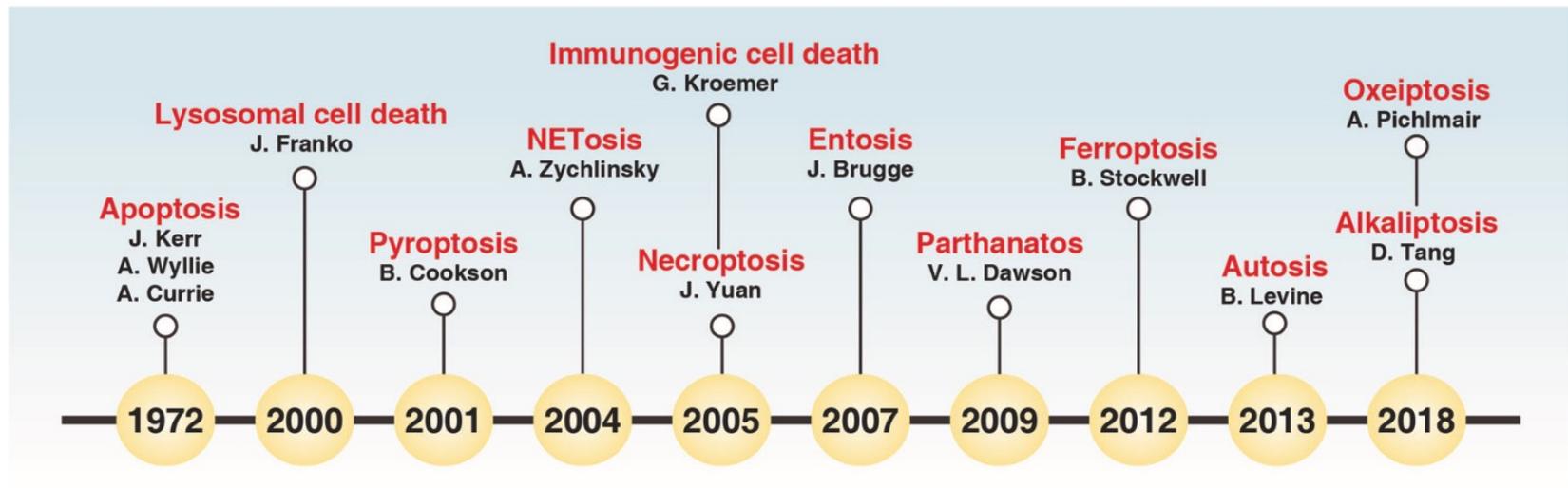
REVIEW ARTICLE **OPEN**

The molecular machinery of regulated cell death

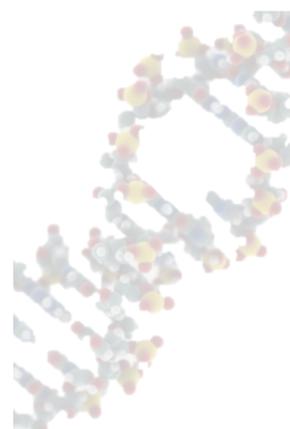
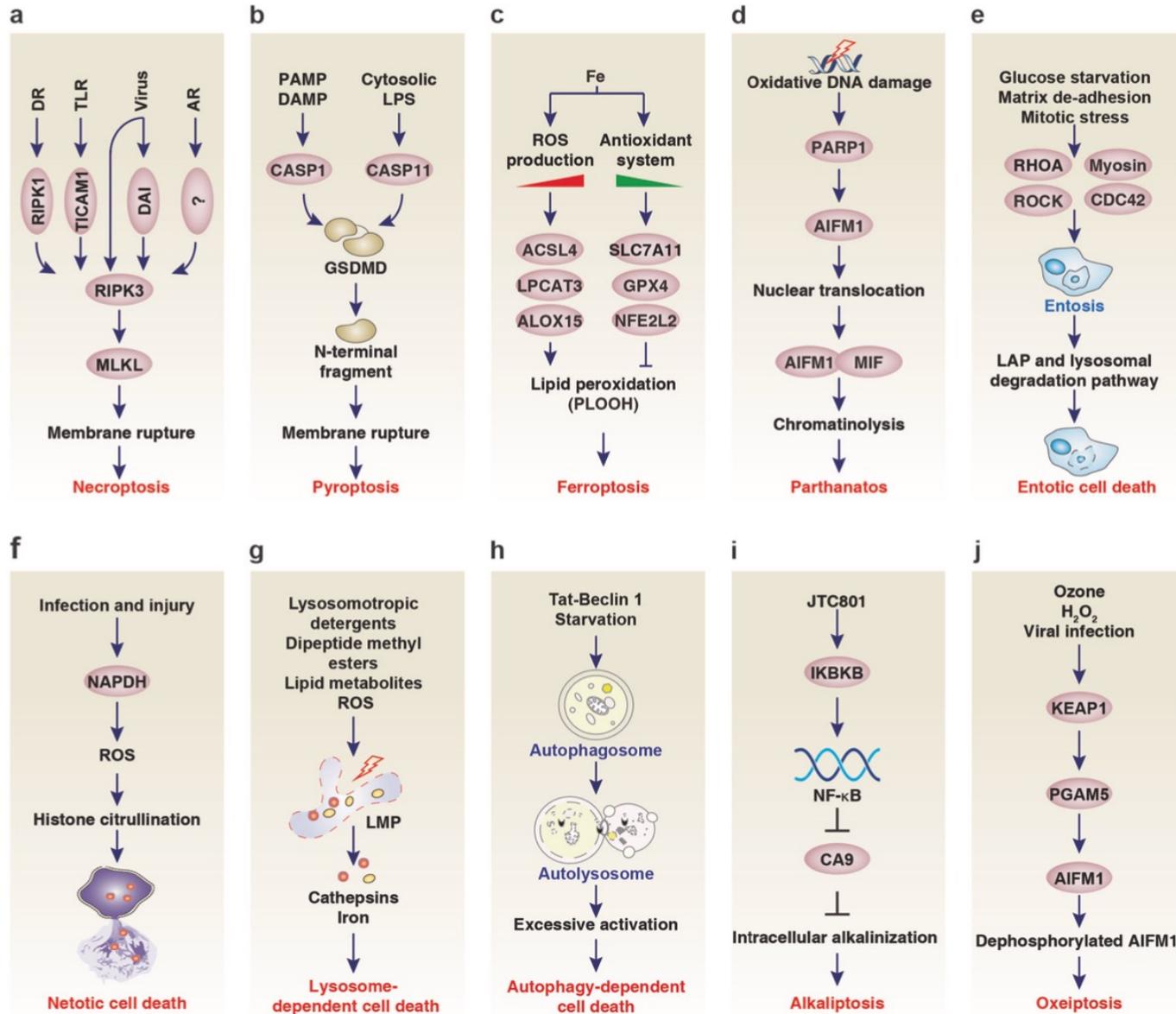
Daolin Tang^{1,2}, Rui Kang², Tom Vanden Berghe^{3,4,5}, Peter Vandenabeele^{3,4,6} and Guido Kroemer^{7,8,9,10,11,12,13}

Cells may die from accidental cell death (ACD) or regulated cell death (RCD). ACD is a biologically uncontrolled process, whereas RCD involves tightly structured signaling cascades and molecularly defined effector mechanisms. A growing number of novel non-apoptotic forms of RCD have been identified and are increasingly being implicated in various human pathologies. Here, we critically review the current state of the art regarding non-apoptotic types of RCD, including necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, entotic cell death, netotic cell death, parthanatos, lysosome-dependent cell death, autophagy-dependent cell death, alkaliptosis and oxeiptosis. The in-depth comprehension of each of these lethal subroutines and their intercellular consequences may uncover novel therapeutic targets for the avoidance of pathogenic cell loss.

Cell Research (2019) 29:347–364; <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0164-5>

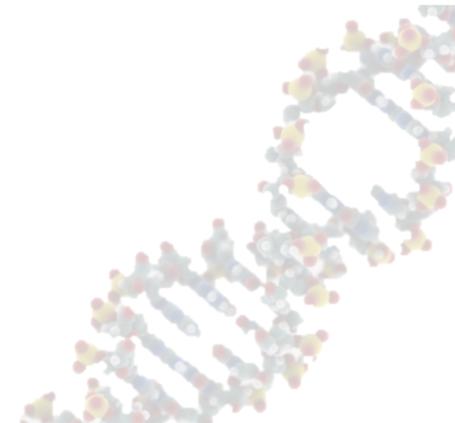
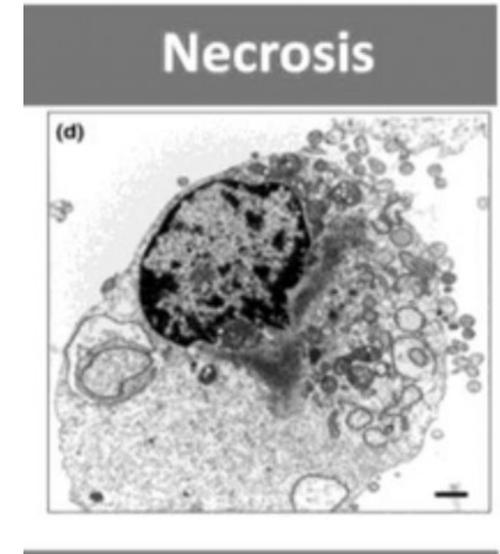


Diverse vie di morte cellulare programmata



Apoptosi e necrosi

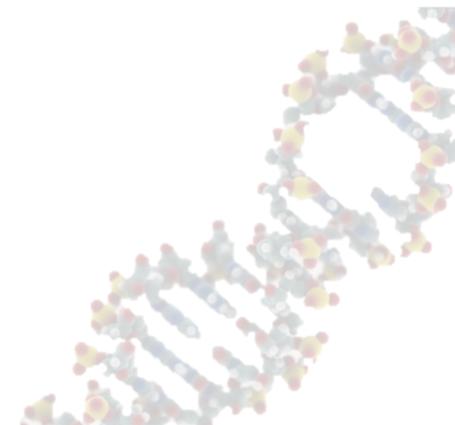
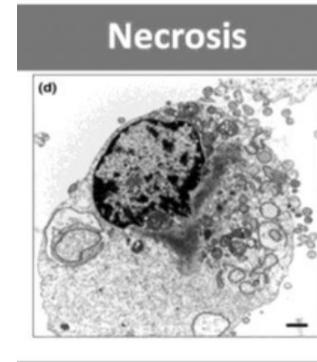
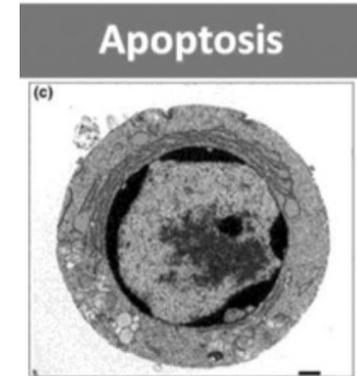
Apoptosi e necrosi	
Apoptosi	Necrosi
Stimoli scatenanti	
rimodellamento programmato di un tessuto	stress metabolici
mantenimento delle dimensioni del <i>pool</i> cellulare	assenza di nutrienti
danno genomico	variazioni nel pH e nella temperatura
squilibrio metabolico	ipossia, anossia
ipossia	
alterazione delle vie di trasduzione del segnale	



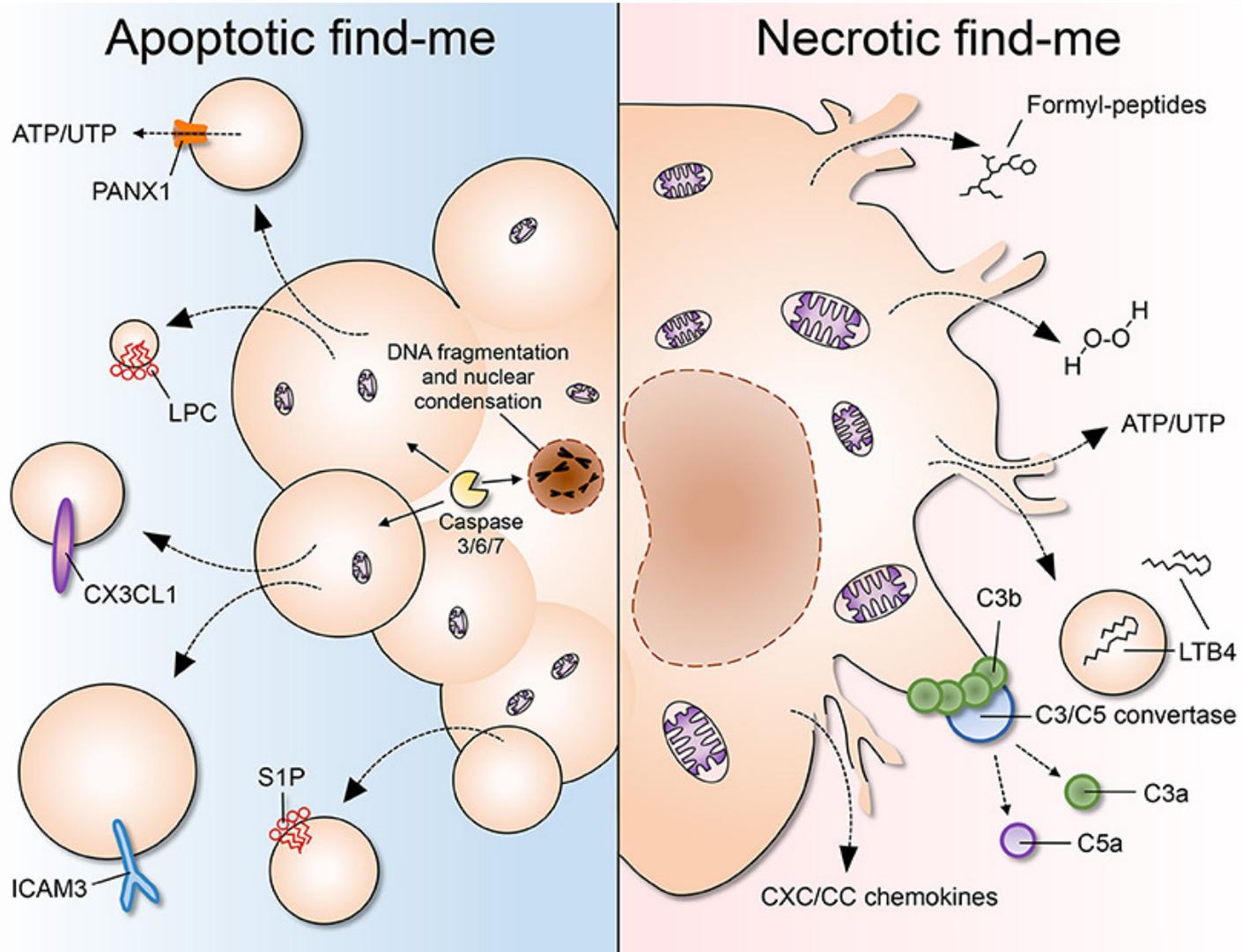
Apoptosi e necrosi

	Apoptosi	Necrosi
Alterazioni morfologiche		
Cellule colpite	single cellule	gruppi di cellule
Volume cellulare	diminuito	aumentato
Cromatina	condensata	frammentata
Lisosomi	non alterati	anomali
Mitocondri	inizialmente morfologicamente normali	morfologicamente alterati
Risposta infiammatoria	nessuna	marcata
Destino della cellula	corpi apoptotici eliminati da fagociti vicini	lisi
Alterazioni molecolari		
Attivazione genica	necessaria per l'esecuzione del programma	non necessaria
DNA cromosomico	clivato in siti specifici	clivaggio casuale
Calcio intracellulare	aumentato	inalterato
Pompe ioniche	continuano a funzionare	perdute

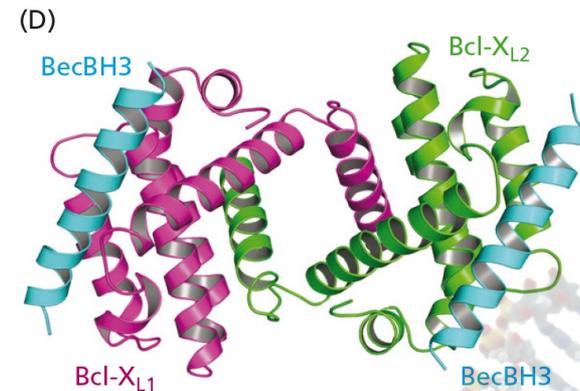
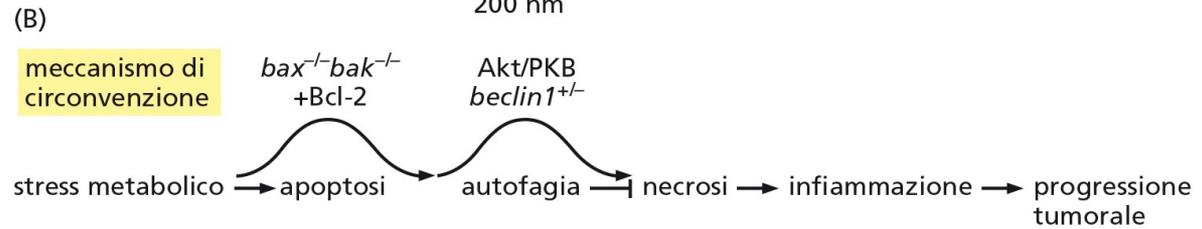
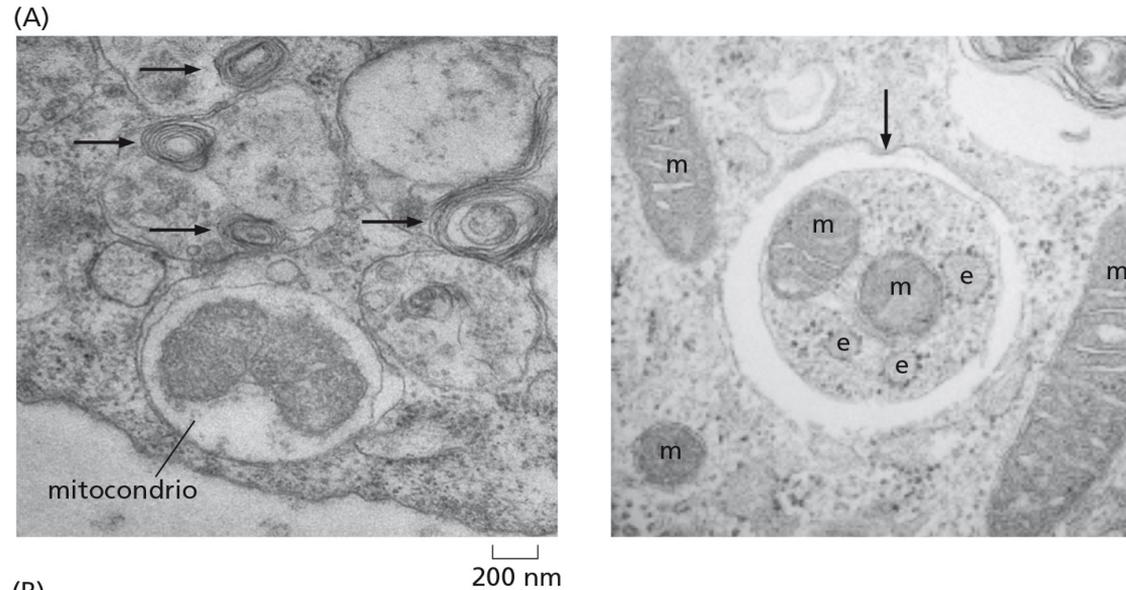
Adattata da R.J.B. King, *Cancer Biology*, 2^a ed. Harlow, UK: Pearson Education, 2000.



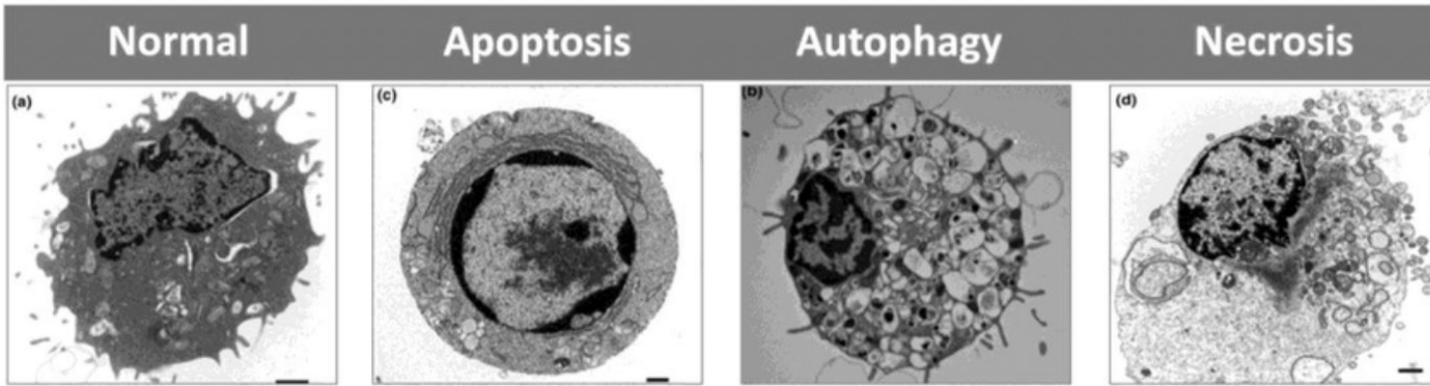
Apoptosi e necrosi



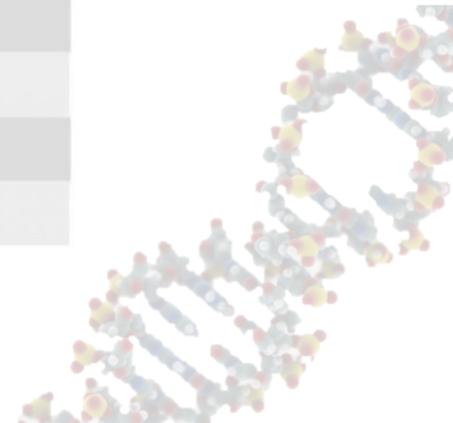
Necrosi e autofagia



Apoptosi, autofagia e necrosi



Cell Death Features	Apoptosis (PCD I)	Autophagy (PCD II)	Necrosis
General morphology	Shrink	-	Swell
Chromatin condensation	++	+	-
Vacuolization (Autophagosomes)	-	++	+
Exteriorization of phosphatidylserine	++	+	-
Caspase activation	++	-	-
Processing of LC3	-	++	-



Hallmarks of cancer

