

Glossario VID004 Fernández-Barral et al. (2020)

Proteine Wnt: proteine secrete altamente conservate e modificate da lipidi, attivano molteplici vie di segnalazione. Queste vie regolano processi cruciali durante varie fasi di sviluppo e mantengono l'omeostasi dei tessuti negli adulti. Sono molecole segnale, agiscono come mediatori locali e morfogeni, fondamentali nello sviluppo animale. La cascata di segnalazione WNT è conosciuta per i suoi ruoli nell'embriogenesi e nel cancro, sebbene sia coinvolta nei normali processi fisiologici negli animali adulti. Tra questi percorsi di segnalazione Wnt (in tutto tre) che permettono la segnalazione intracellulare, vi è la via Wnt/ β -catenina, detta anche via canonica di Wnt. Le altre due vie, non canoniche, non comportano il coinvolgimento della β -catenina.

β -catenina: è una proteina con doppia funzione. È una subunità della glicoproteina caderina, un complesso proteico importante per l'adesione cellulare mediata da calcio ed è così coinvolta nella regolazione e coordinazione dell'adesione cellula-cellula. La β -catenina è importante per la stabilizzazione del citoscheletro e per la stabilità delle giunzioni intercellulari. È inoltre un fattore di trascrizione, nella via di segnalazione Wnt canonica, la via WNT/ β -catenina.

Percorso di segnalazione Wnt/ β -catenina: Le vie di segnalazione Wnt sono un insieme di vie di trasduzione del segnale che trasmettono il segnale dall'esterno della cellula all'interno della cellula attraverso diverse molecole tra cui i recettori di membrana e percorsi a valle. Sono stati caratterizzati tre percorsi di segnalazione Wnt. Tutti e tre i percorsi sono attivati dal legame di un ligando proteico Wnt ad uno specifico recettore (della famiglia Frizzled), che trasmette il segnale biologico ad una specifica proteina (proteina Dishevelled) all'interno della cellula. Il percorso Wnt canonico (Wnt/ β -catenina) porta alla regolazione della trascrizione genica. Il percorso di polarità cellulare planare non canonico regola il citoscheletro e quindi la forma della cellula. Il percorso Wnt/calcio non canonico regola il calcio all'interno della cellula. Quando in presenza del ligando Wnt si attiva il percorso Wnt/ β -catenina, tramite il recettore di membrana, la β -catenina non viene degradata ma trasportata nel nucleo per agire come un co-attivatore trascrizionale di fattori di trascrizione. Senza Wnt, la β -catenina non si accumulerebbe nel citoplasma poiché un complesso di distruzione normalmente la degraderebbe. Attivando il percorso di segnalazione Wnt/ β -catenina si ha l'attivazione di geni responsivi del percorso Wnt, innescando meccanismi di crescita e resistenza all'apoptosi. Il gene che codifica per la β -catenina è considerato un oncogene. Un incremento di β -catenina è sovente riscontrabile nei carcinomi.

Caderine: La superfamiglia delle caderine è composta da 114 proteine di membrana dipendenti dal calcio provenienti da tre principali famiglie che differiscono tra loro per molti aspetti, condividendo però strutture primarie. Le caderine sono coinvolte nella regolazione dell'adesione cellula-cellula e nella modulazione di processi morfogenetici e di differenziazione cruciali durante lo sviluppo.

E-Caderina: caderina epiteliale la cui funzione principale si esplica nelle giunzioni ancoranti che sono strutture di contatto delle cellule che servono a mantenere un legame meccanico nel tessuto in cui sono presenti.

N-Caderina: caderina neurale, prevalente nei tessuti non epiteliali ed è espressa in diversi tipi di cellule come cellule neurali, cellule endoteliali, cellule stromali e osteoblasti. Nel tessuto neurale, la N-caderina sostituisce la E-caderina e forma forti giunzioni aderenti per mantenere l'architettura tissutale e regolare la proliferazione e la differenziazione. La N-caderina è espressa anche nelle cellule endoteliali e svolge un ruolo essenziale nella maturazione e nella stabilizzazione dei vasi normali e dei vasi angiogenici associati al tumore. Nella transizione epitelio-mesenchimale, avviene la perdita di E-caderina e l'espressione de novo di molecole di adesione di N-caderina. La N-caderina promuove la sopravvivenza, la migrazione e l'invasione delle cellule tumorali, e un alto livello della sua espressione è spesso associato a una prognosi sfavorevole.

TGF- β (Transforming growth factor β): fattore di crescita trasformante beta è una proteina secreta (quindi presente nello spazio extracellulare) che fa parte del gruppo delle citochine. Esiste in

almeno tre isoforme. Tra i ruoli svolti dalla segnalazione di TGF- β vi sono quello di controllare la proliferazione, la differenziazione ed altre funzioni nella maggior parte delle cellule.

EGF (Epidermal growth factor): fattore di crescita dell'epidermide, svolge un ruolo importante nel regolare la crescita, la proliferazione e la differenziazione cellulari, legandosi al suo recettore EGFR.

Eterodimero: Un dimero è una molecola formata dall'unione di due sub-unità. Le subunità sono i monomeri, che possono essere di identica natura chimica, formando un omodimero, oppure di natura chimica differente formando un eterodimero.

SNAIL: le proteine Snail sono una famiglia di fattori di trascrizione che promuovono la repressione della molecola di adesione E-caderina per regolare la transizione epiteliale-mesenchimale durante lo sviluppo embrionale.

ZEB: Le proteine ZEB sono fattori di trascrizione che svolgono un ruolo nei percorsi di segnalazione del fattore di crescita trasformante β (TGF β) che sono essenziali durante lo sviluppo fetale precoce. In generale sottoregolano le proteine per l'adesione cellulare e favoriscono la transizione epiteliale-mesenchimale.

TWIST1: fattore di trascrizione coinvolto nella determinazione e differenziazione cellulare, svolge ruoli essenziali e fondamentali in molteplici fasi dello sviluppo embrionale. È ampiamente riconosciuto che TWIST1 è sovraespresso in una varietà di tumori. La sovraespressione di TWIST1 induce la transizione epiteliale-mesenchimale. TWIST1 promuove anche la formazione di cellule staminali tumorali e facilita il processo di tumorigenesi.

STAT: la famiglia delle proteine STAT comprende una serie di fattori di trascrizione intracellulare che media diversi processi dell'immunità cellula-mediata, proliferazione, apoptosi e differenziazione. Sono attivate principalmente per mezzo delle chinasi citoplasmatiche. La via di segnalazione JAK/STAT può essere alterata nei tumori primari.

Citochine: molecole proteiche prodotte da vari tipi di cellule e secrete nel mezzo circostante, di solito in risposta a uno stimolo, che inducono nuove attività come crescita, differenziazione e morte. L'azione di solito è locale, ma talvolta può manifestarsi su tutto l'organismo. Le citochine possono quindi avere un effetto autocrino (modificando il comportamento della stessa cellula che l'ha secreta) o paracrino (modificano il comportamento di cellule adiacenti). Sono mediatori polipeptidici, che funzionano come segnali di comunicazione fra le cellule, organi e tessuti.