

**BIOLOGIA
E
GENETICA
DEL CANCRO**

**IL CANCRO RAPPRESENTA, DOPO LE MALATTIE
DELL'APPARATO CARDIOVASCOLARE, LA
SECONDA CAUSA DI MORTE NEI PAESI
INDUSTRIALIZZATI. E' STATO STIMATO CHE
SOLO NEGLI U.S.A. OGNI ANNO VENGONO
DIAGNOSTICATI PIU' DI UN MILIONE DI
CASI DI CANCRO E CIRCA 500.000 PAZIENTI
NE MUOIONO.**

POICHE' IL PROCESSO NEOPLASTICO E' DOVUTO
AD ALTERAZIONI NEI MECCANISMI CHE REGO=
LANO DIVERSI ASPETTI DEL FENOTIPO CELLU=
LARE, E' INDISPENSABILE COMPRENDERE
QUESTA PATOLOGOIA A LIVELLO MOLECOLARE
E CELLULARE, PER CERCARE DI TROVARE LE
STRATEGIE PIU' RAZIONALI ED EFFICACI AL
FINE DI BLOCCARE PROLIFERAZIONE, INVASIONE E
METASTATIZZAZIONE DELLE CELLULE TUMORALI!

I GENI CHE, AD OGGI, SONO NOTI ESSERE
COINVOLTI NELLA GENESI, SVILUPPO E
PROGRESSIONE DEI TUMORI SEMBRANO ESSERE
QUELLI CHE CONTROLLANO IL **CICLO CELLULARE**, LA
ADESIONE, LA **MOTILITA'**, IL **DIFFERENZIAMENTO** E
L'APOPTOSI!

IN PARTICOLARE **IL CANCRO È UNA MALATTIA
GENETICA.**

DIFFERENTEMENTE DA ALTRE MALATTIE GENETICHE,
A TRASMISSIONE MENDELIANA,
ESSO È **PRINCIPALMENTE CAUSATO DA MUTAZIONI
DE NOVO CHE AVVENGONO NEL GENOMA DI CELLULE
SOMATICHE.** SI STIMA CHE, PERCHÉ SI ABBIAMO LO
SVILUPPO COMPLETO DELLA NEOPLASIA DEVONO
INSORGERE **DA TRE A SETTE MUTAZIONI ALMENO**
(IN UNA O PIÙ CLASSI DI GENI PRECEDENTEMENTE
CITATE)!

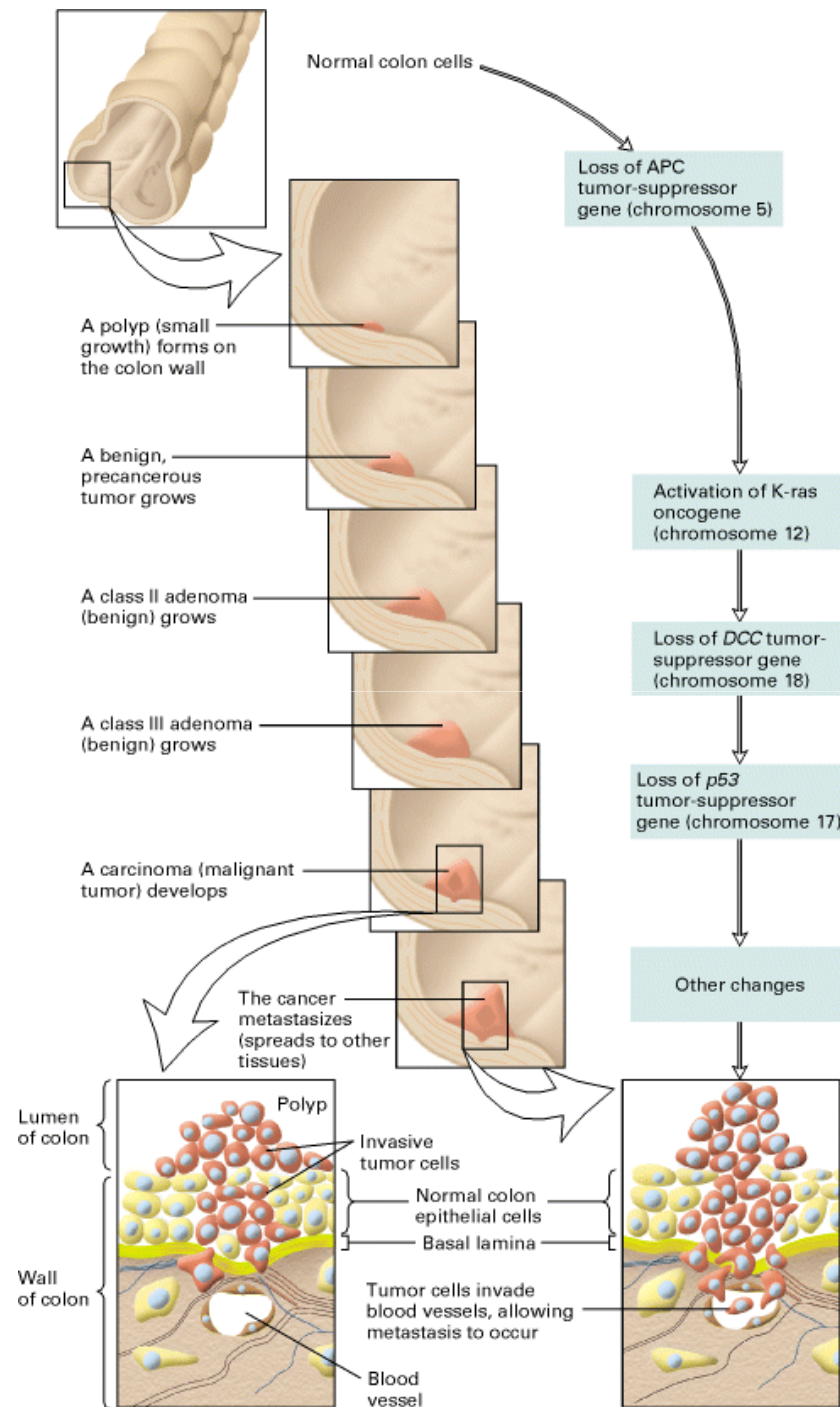
ESEMPIO DI NEOLPLASIA CHE SI ORIGINA A "STEPS": LA FAP O POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIARE

LA FAP DOCUMENTA MOLTO BENE LA CORRELAZIONE TRA LE SUCCESSIVE
MUTAZIONI ED IL PROCESSO DI INSORGENZA, SVILUPPO E
PROGRESSIONE METASTATICA DEL TUMORE.



■ **Figura 12.3** Alterazioni genetiche nella progressione del carcinoma del colon. Secondo i dati sperimentali del gruppo di Vogelstein, lo sviluppo di un tumore maligno al colon segue un modello riproducibile di attivazione di oncogeni e perdita di oncosoppressori. APC – Gene che determina poliposi adenomatosa del colon.

Modello di Vogelstein & Kinzler, metà anni '90



**LE MUTAZIONI RESPONSABILI DELLO
SVILUPPO DELLA NEOPLASIA
POSSONO INTERESSARE TRE CLASSI
FONDAMENTALI DI GENI:**

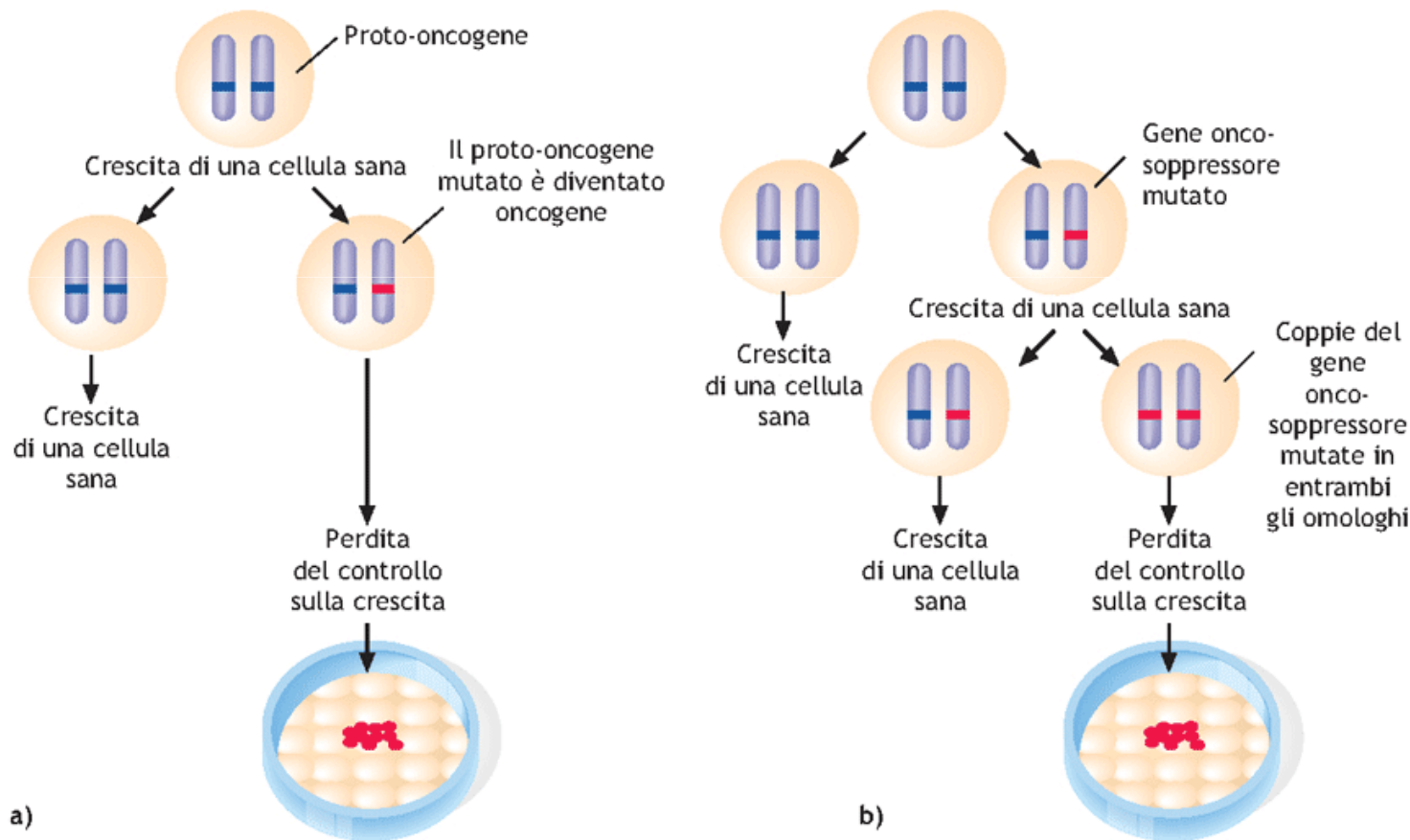
1)ONCOGENI;

2)ANTIIONCOGENI (OD ONCOSOPPRESSORI);

**3)GENI MUTATORI (QUESTI ULTIMI
NON SONO DIRETTAMENTE E
FUNZIONALMENTE COINVOLTI NELLE FASI
DI INIZIO DEL PROCESSO NEOPLASTICO).**

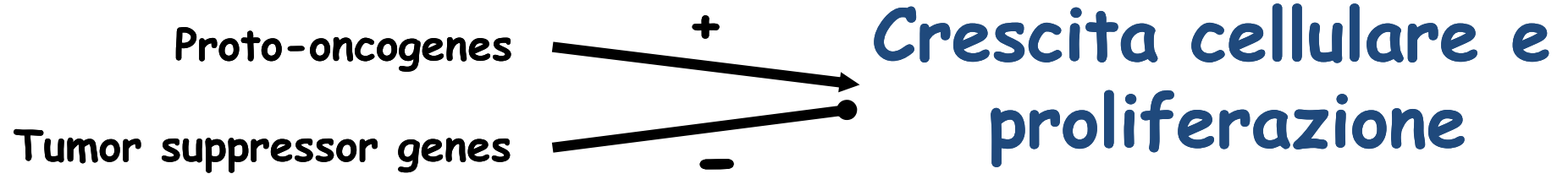
ONCOGENI = FENOTIPO DOMINANTE (BASTA UNO DEI DUE ALLELI (O IL PATERNO OD IL MATERNO AD ESSERE MUTATI, PERCHE' IL FENOTIPO POSSA MANIFESTARSI);

ANTI-ONCOGENI = FENOTIPO RECESSIVO (LA MUTAZIONE DEVE COINVOLGERE ENTRAMBI GLI ALLELI PERCHE' SI MANIFESTI LA CAPACITA' ONCOGENA).

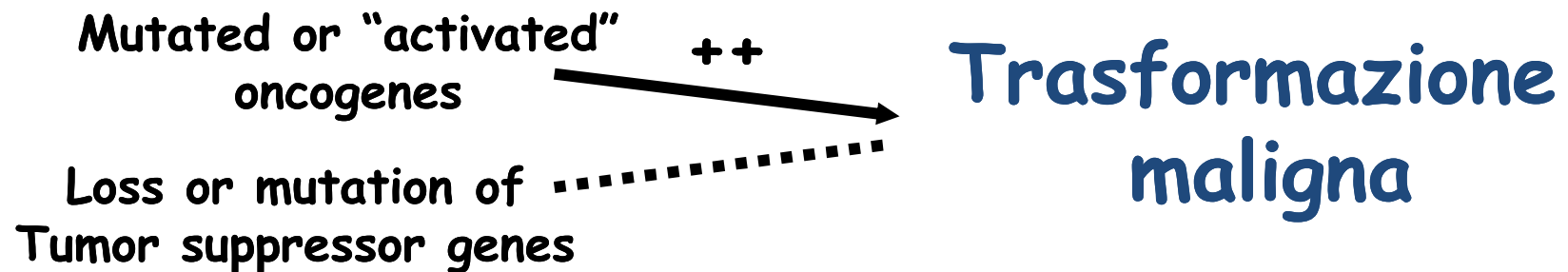


■ **Figura 12.4** Modalità di azione degli oncogeni ed oncosoppressori. (a) Un unico evento mutazionale in una delle due copie alleliche di un oncogene è sufficiente affinché la cellula acquisi un fenotipo tumorale. (b) Nel caso di un oncosoppressore, entrambe le copie dei geni sui due cromosomi omologhi devono essere alterate per indurre la cellula ad acquisire proprietà tumorigeniche.

FENOTIPO NORMALE

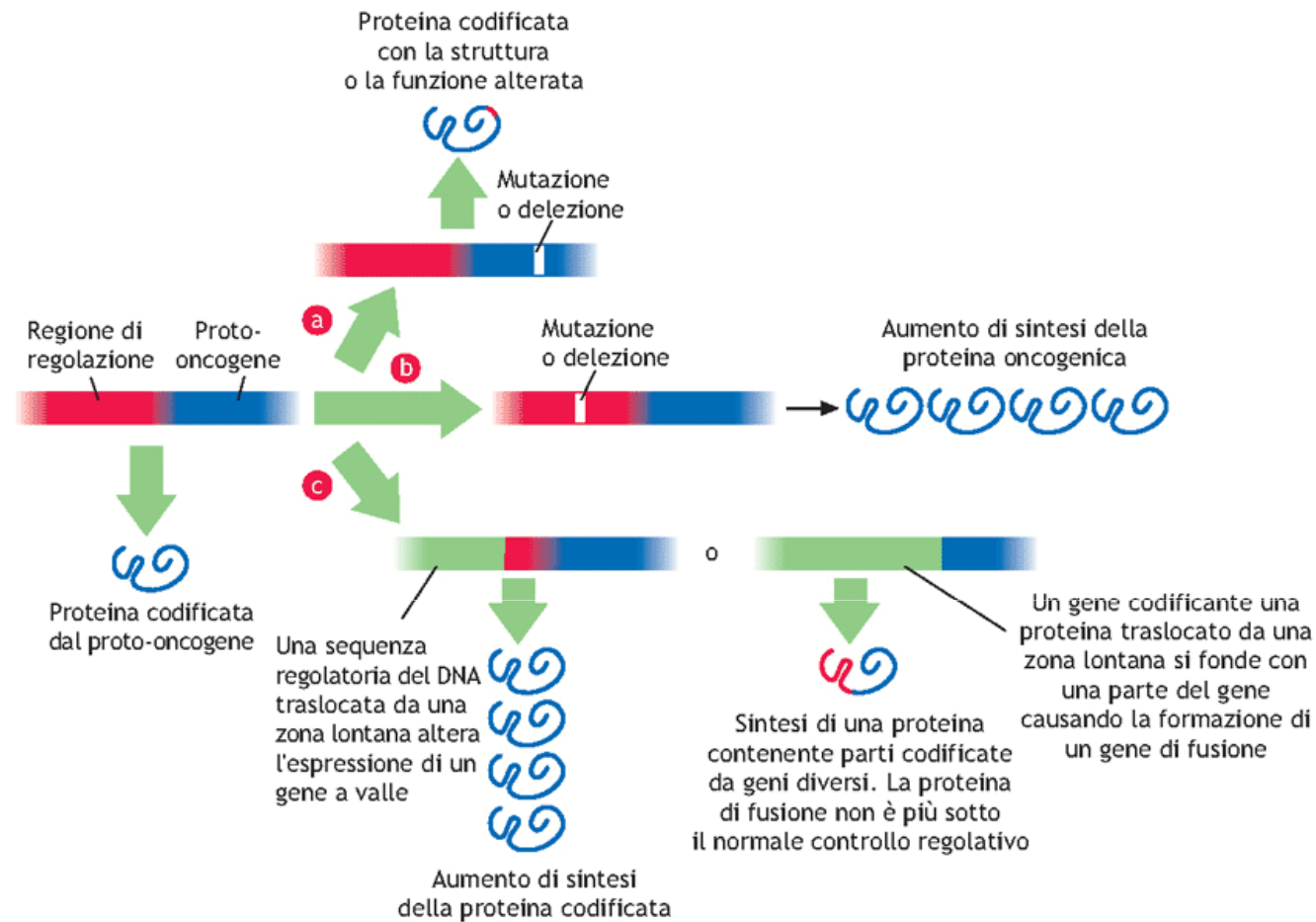


FENOTIPO NEOPLASTICO



ONCOGENI E PROTO-ONCOGENI

PROTO-ONCOGENI = GENI CHE, SE "RIMANEGGIATI" A SEGUITO DI UNA QUALUNQUE ALTERAZIONE MOLECOLARE (MUTAZIONE DELLA SEQUENZA NUCLEOTIDICA, AMPLIFICAZIONE GENICA, TRASLOCAZIONE CROMOSOMICA, ETC.), DIVENGONO ONCOGENI, IN GRADO DI SVILUPPARE IL FENOTIPO NEOPLASTICO. CIOE' I PROTOONCOGENI SONO LE FORME NON MUTATE DEGLI ONCOGENI!



■ **Figura 12.6 Meccanismi di attivazione di un proto-oncogene in un oncogene.** Le modalità con cui un proto-oncogene può diventare un oncogene sono illustrate schematicamente in figura. Nella via **(a)**, una mutazione missenso determina un cambiamento nella struttura e funzione della proteina codificata. In **(b)**, una mutazione in una delle sequenze di regolazione dell'espressione genica causa una alterazione dei livelli della proteina oncogenica. Infine, in **(c)** un riarrangiamento genico porta alla formazione di geni di fusione la cui espressione è deregolata o che codificano per proteine a funzione alterata.

AD OGGI SI CONOSCONO **PIU' DI 100**
ONCOGENI E MOLTI DI LORO RISULTANO
MUTATI OD AMPLIFICATI IN PARECCHIE
NEOPLASIE.

NONOSTANTE L'ETERogeneITA' DI
MECCANISMI MOLECOLARI IN CUI LE
ONCOPROTEINE SONO COINVOLTE, ESSE
SONO CATALOGABILI IN

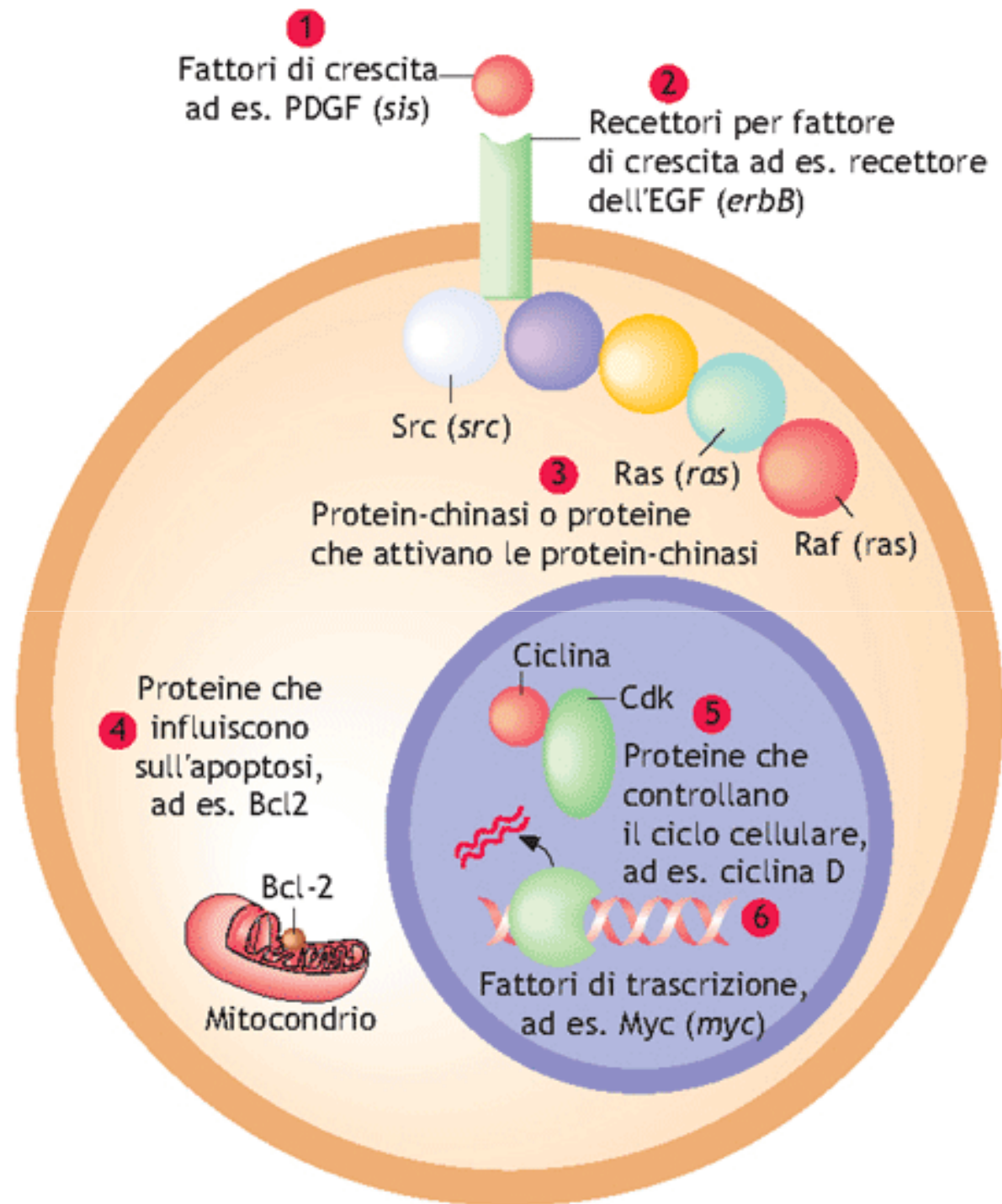
4 POSSIBILI CATEGORIE

**1) PROTEINE CHE AGISCONO A LIVELLO
EXTRACELLULARE (Es.: GENE "sis", CODIFICANTE
PER LA CATENA β DEL PDGF, un fattore di crescita-
GLIOMI);**

**2) ONCOPROTEINE OMOLOGHE A RECETTORI
TRANSMEMBRANA PER I FATTORI DI CRESCITA
(Es.: *erbB*, ONCOGENE OMOLOGO ALL'EGFR -
CARCINOMI DELLA MAMMELLA; OVARICI;
VESCICALI; PROSTATA E PELLE);**

**3) PROTEINE CHE AGISCONO A LIVELLO
CITOPLASMATICO** (Es.: TIROSINE O SERIN-
TREONIN CHINASI COINVOLTE NEL CONTROLLO
DELLA PROLIFERAZ O DELLA MORTE PER APOPTOSI
- v. *ras-raf*);

4) PROTEINE CHE AGISCONO A LIVELLO NUCLEARE
(Es.: *myc; fos; jun; rel* - IN GENERALE FATTORI DI
TRASCRIZIONE COINVOLTI NELLA REPLICAZIONE
DEL DNA O NELLA REGOLAZ DEL CICLO CELL).



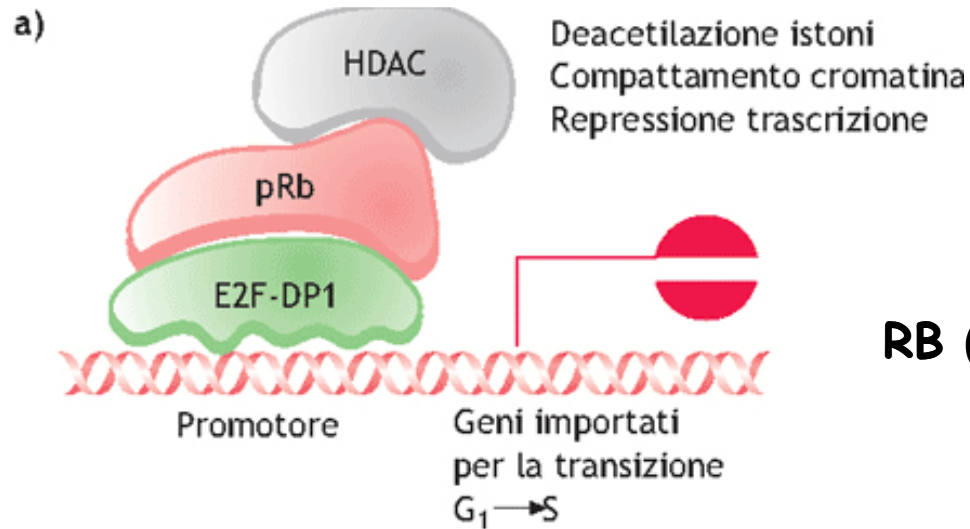
ONCOSOPPRESSORI

I PRODOTTI PROTEICI DEGLI ONCOSOPPRESSORI

SONO COINVOLTI PRINCIPALMENTE IN:

- a) ADESIONE CELLULARE;
- b) TRASDUZIONE DEL SEGNALE (Es.: *APC*, *gene della Poliposi Adenomatosa del Colon*);
- c) MIGRAZIONE CELLULARE;
- d) TRASCRIZIONE;
- e) CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE (Es.: *p53* ED *rb*);
- f) APOPTOSI.

LA POSSIBILITA' CHE LA TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA POTESSE
COINVOLGERE GENI ONCOSOPPRESSORI, CIOE' GENI CHE CONTROLLANO
NEGATIVAMENTE LA PROGRESSIONE DEL CICLO CELLULARE, E' STATA
CONFERMATA DA ESPERIMENTI SU **IBRIDI CELLULARI, TUMORI**
EREDITARI E SU FREQUENTI EVIDENZE DI **PERDITA DI**
ETEROZIGOSITA'!



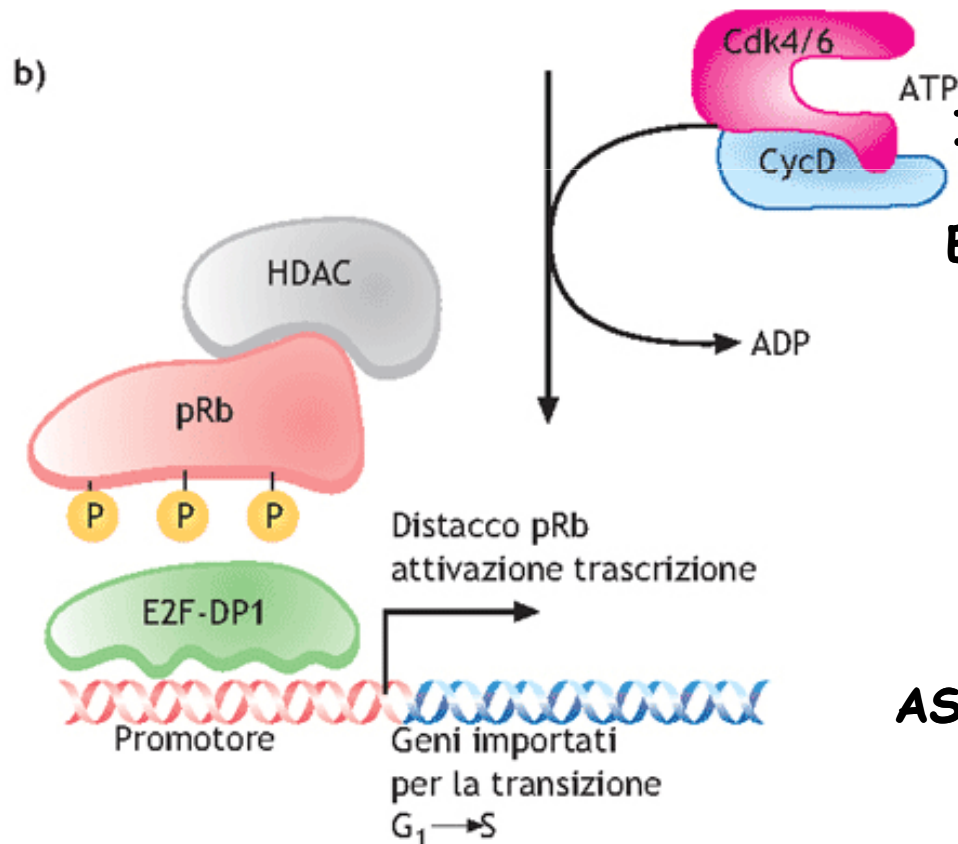
RB

RUOLO CHIAVE DELLA PROTEINA

RB (119 kDa) NEL CONTROLLO DEL CICLO

CELLULARE (IN PARTICOLARE NEL

PASSAGGIO DA G1 AD S).



**IN PARECCHI TUMORI UMANI NON
EREDITARI SI OSSERVA L'ASSENZA**

DI FUNZIONALITA' DELL'ANTI=

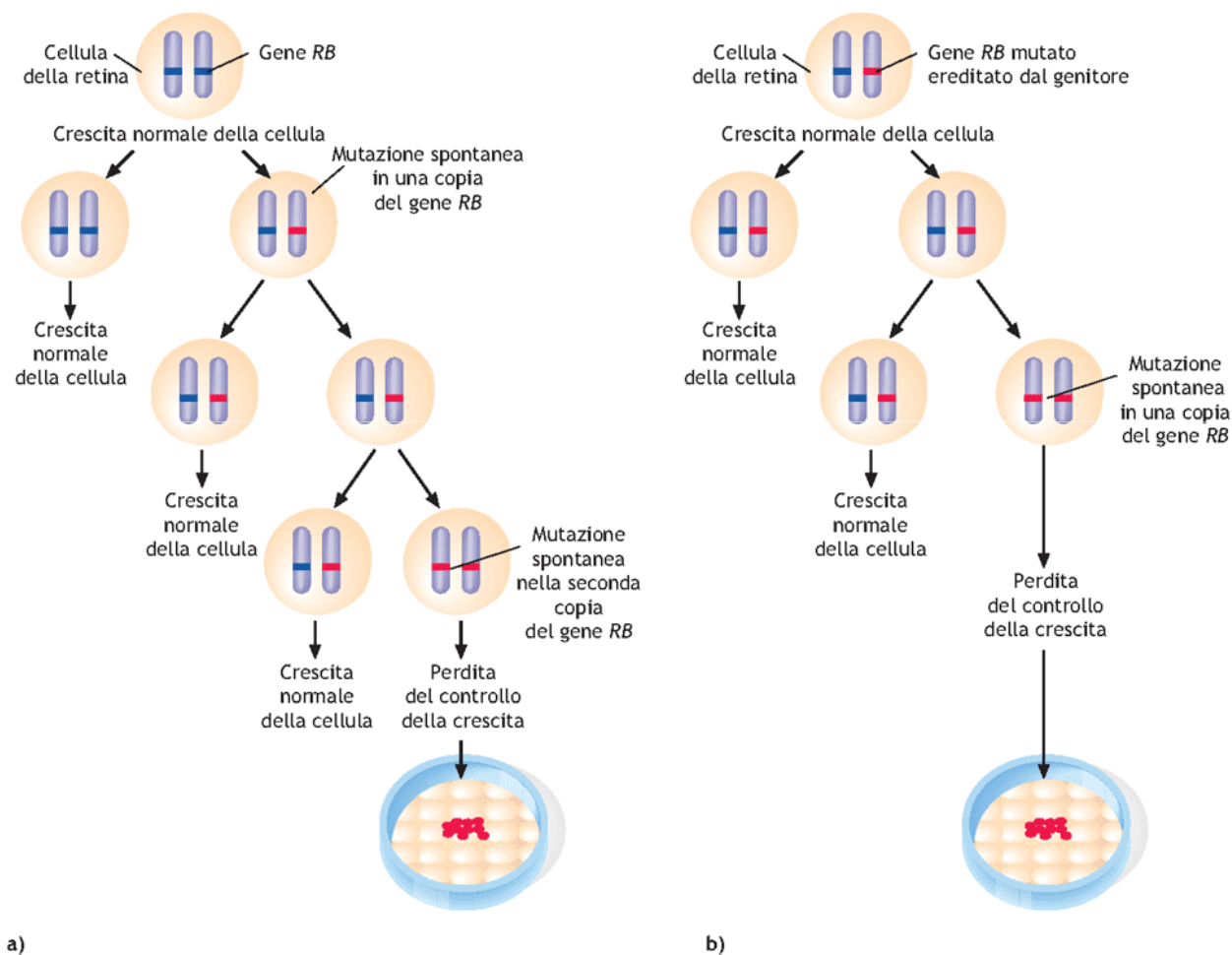
ONCOGENE *rb* A CAUSA DI MUTA=

ZIONI SOMATICHE, MAGARI IN

ASSOCIAZIONE CON L'INATTIVAZIONE

DI ALTRI ONCOSOPPRESSORI!

MODELLO A DUE STADI PER L'INATTIVAZIONE DI GENI (Knudson, 1971)

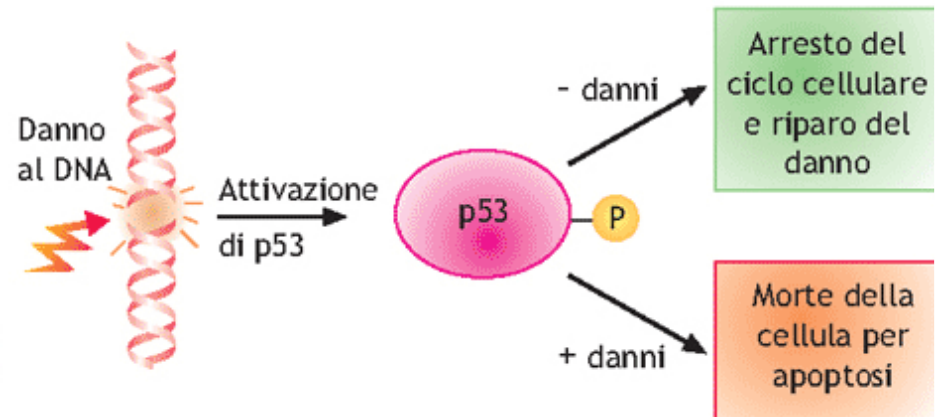
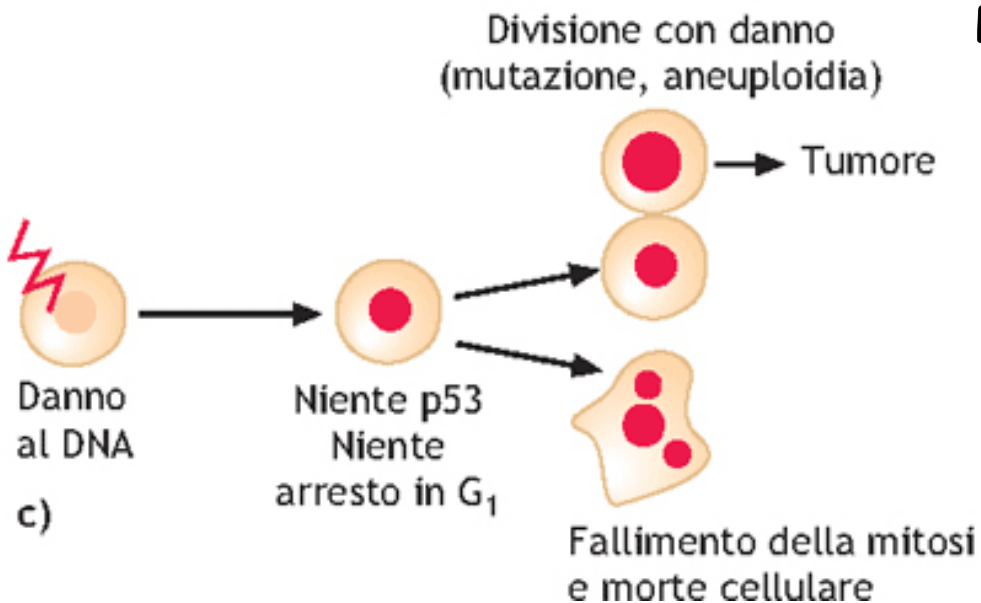
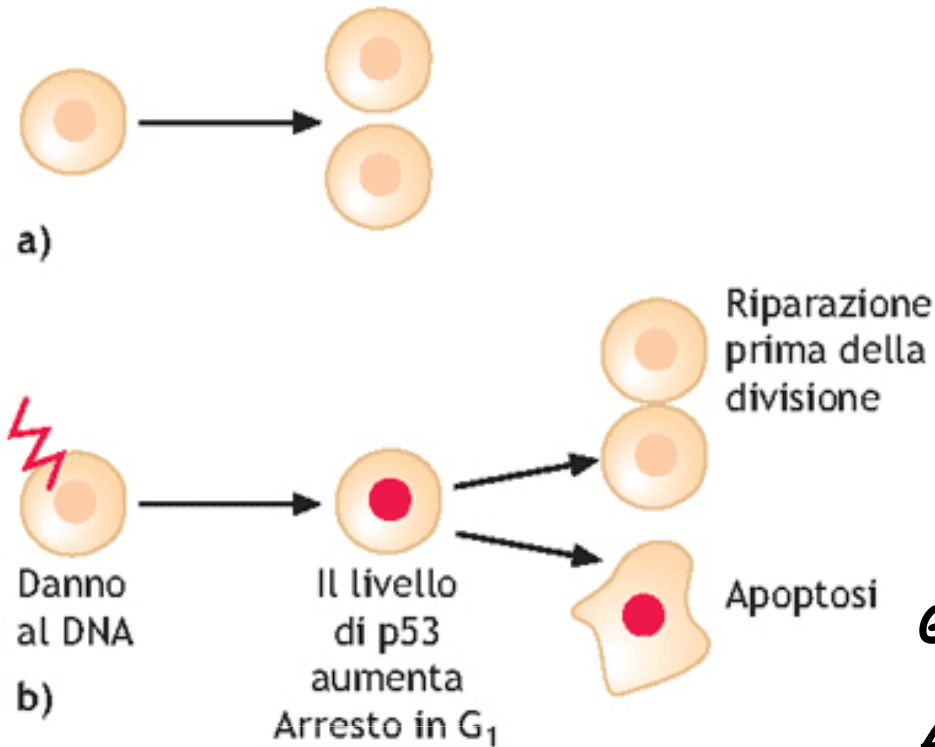


■ **Figura 12.8** Mutazioni dell'oncosoppressore *RB* durante lo sviluppo del retinoblastoma. **(a)** Nel retinoblastoma sporadico, il tumore si sviluppa quando una cellula della retina accumula mutazioni indipendenti in entrambi gli alleli del gene. **(b)** Nei casi familiari (retinoblastoma ereditario), una copia mutata del gene viene ereditata dal genitore affetto. L'individuo quindi presenta in tutte le sue cellule un allele *RB* mutato. Se l'altro allele *RB* viene inattivato, in una cellula retinica, da una seconda mutazione somatica, questa cellula andrà incontro a trasformazione neoplastica, originando una massa tumorale.

TP53

RAPPRESENTA UN ALTRO ONCOSOPPRESSORE, SPESSO MUTATO IN DIVERSE FORME DI NEOPLASIA. MUTAZIONI DI p53 NELLA LINEA GERMINALE SONO STATE ASSOCIATE ALLA SINDROME DI Li-Fraumeni, RARA

PATOLOGIA CHE PREDISPONE GLI INDIVIDUI AFETTI AL CANCRO!



ESEMPI DI GENI REGOLATI DA p53:

- i) **p21 ed RB**, IMPORTANTI REGOLATORI NEGATIVI DEL CICLO CELL;
- ii) **GADD45**, IMPLICATO NELLA RIPARAZIONE DEL DNA;
- iii) **CD95 E BAX**, MEDIATORI DELLA RISPOSTA APOPTOTICA CELLULARE;
- iv) **MDM-2**, NOTA UBIQUITINA LIGASI CHE REGOLA NEGATIVAMENTE I LIVELLI DI p53;
- v) **TROMBOSPONDINA**, IMPORTANTE INIBITORE DELL'ANGIOGENESI.

INOLTRE p53 PUO' FUNZIONARE DA IMPORTANTE REPRESSORE

TRASCRIZIONALE DI GENI QUALI CICLINA B1 E SURVIVINA,

REGOLATORI POSOITIVI DEL CICLO DELLULARE.

**Tabella 12.1 Geni onco-soppressori**

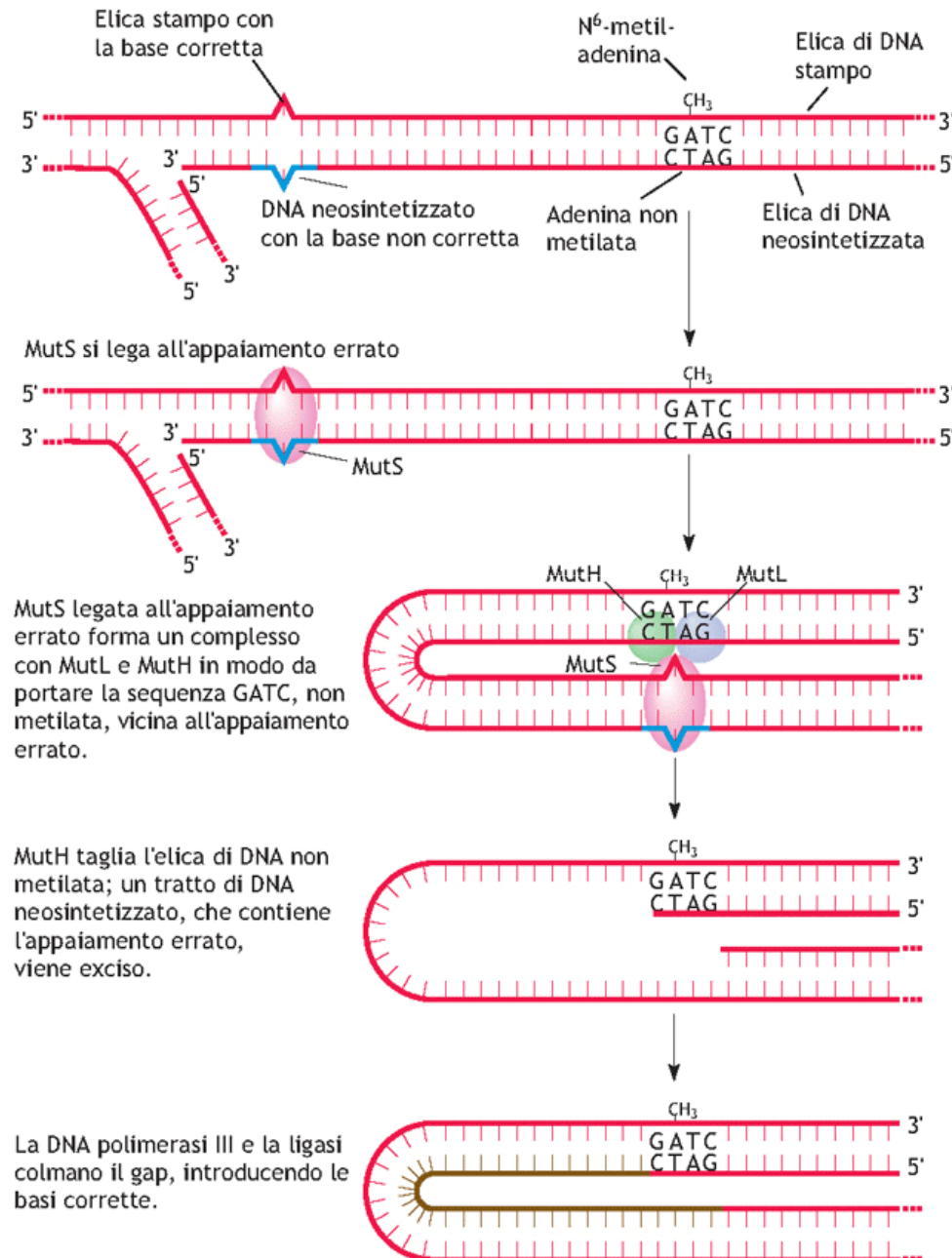
Gene	Tumore primario	Funzione proposta	Patologia ereditaria
APC	Colorettale	Si lega alla β -catenina agendo come fattore di trascrizione	Poliposi adenomatosa familiare
BRCA1	Mammella	Fattore di trascrizione, riparazione del DNA	Tumore familiare della mammella
MSH2, MLH1	Colorettale	Riparazione degli appaiamenti scorretti	HNPCC
E-Caderina	Mammella, colon, ecc.	Molecola di adesione cellulare	Cancro familiare dello stomaco
INK4a	Melanoma, pancreas	p16: inibitore di Cdk p14 ^{ARF} : stabilizza p53	Melanoma familiare
NF1	Neurofibromi	Attiva la GTPasi di Ras	Neurofibromatosi di tipo 1
NF2	Meningiomi	Lega la membrana al citoscheletro	Neurofibromatosi di tipo 2
p16 (MTS1)	Melanoma	Inibitore di Cdk	Melanoma familiare
p53	Sarcomi, linfomi, ecc.	Fattore di trascrizione (ciclo cellulare ed apoptosi)	Sindrome di Li-Fraumeni
PTEN	Mammella, tiroide	PIP ₃ fosfatasi	Malattia di Cowden
RB	Tumore della retina	Lega E2F (regolazione trascrizionale del ciclo cellulare)	Retinoblastoma
VHL	Carcinoma del rene	Regola l'allungamento dell'RNA pol II	Sindrome di von Hippel-Lindau
WT1	Tumore di Wilms del rene	Fattore di trascrizione	Tumore di Wilms

GENI MUTATORI

**ESEMPIO: I GENI COINVOLTI NEL SISTEMA DI RIPARAZIONE
DI APPAIAMENTO NON CORRETTO DEI NUCLEOTIDI (MISMATCH
REPAIR).**

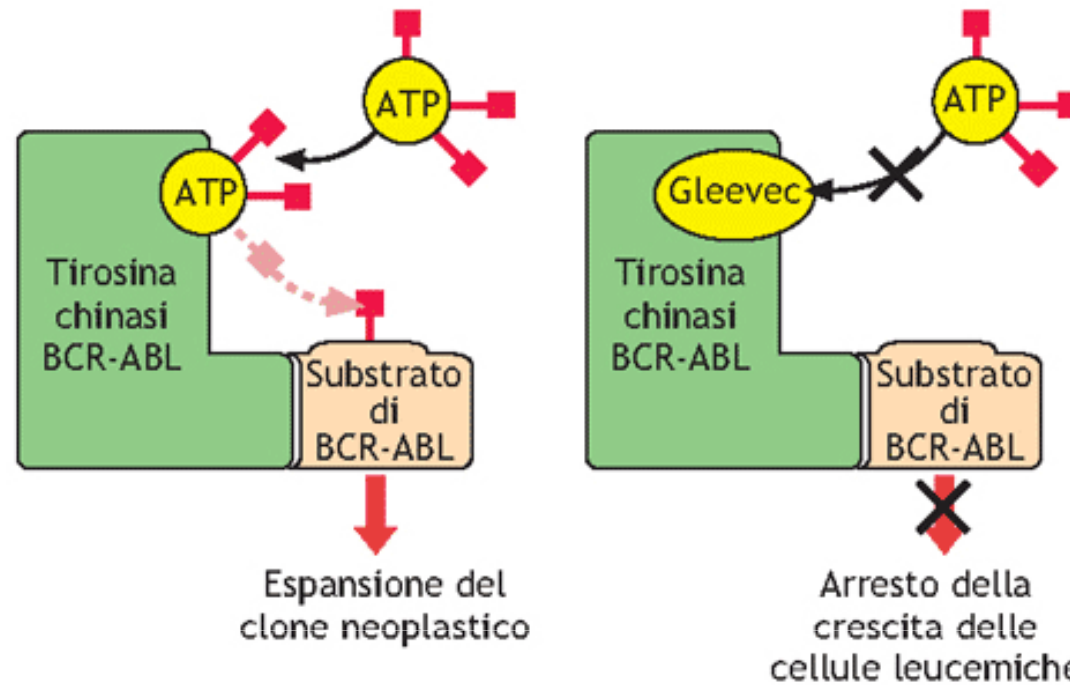
TALI GENI SONO COINVOLTI, SE MUTATI, NELLO SVILUPPO DI UNA
FORMA EREDITARIA DI CARCINOMA DEL COLON (HNPCC -
Hereditary Non Polyposis Colon Cancer O SINDROME DI LYNCH),
DISTINTA PER CARATTERISTICHE CLINICHE E MOLECOLARI DALLA
FAP! IN PARTICOLARE, IN QUESTI TUMORI SI ASSISTE AD UN
FENOMENO DEFINITO "INSTABILITA' DEI MICROSATELLITI", DOVUTO
ALLA FREQUENTE INSERZIONE O DELEZIONE DI DINUCLEOTIDI
NELLA SEQUENZA DI ALCUNI MICROSATELLITI (poliCA).

MISMATCH REPAIR (MMR)



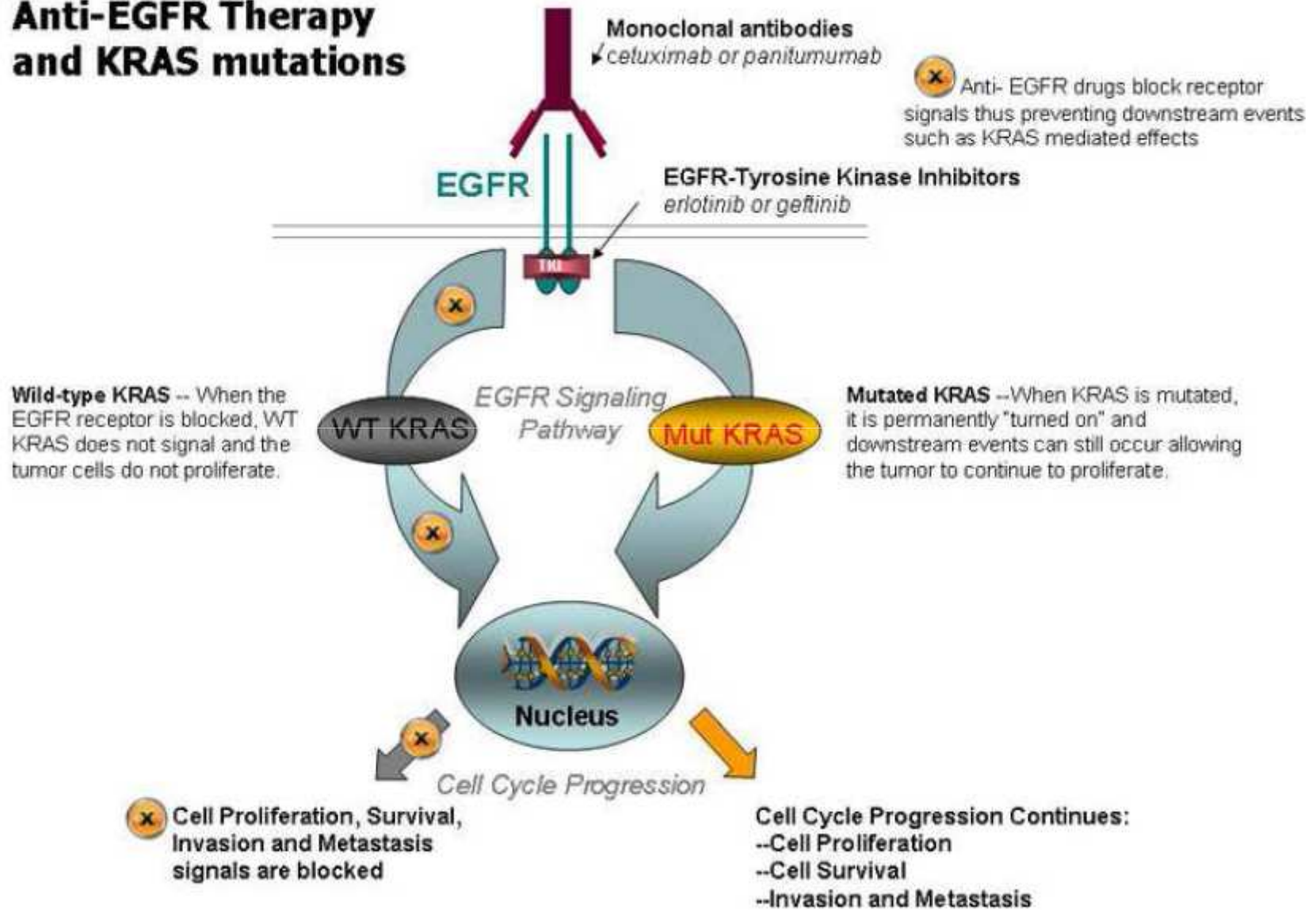
**MUTAZIONI DEL SISTEMA MMR SONO SOINVOLTE NEL MECCANISMO
DELLA RESISTENZA ALLA CHEMIOTERAPIA.**

**NORMALMENTE LA CHEMIOTERAPIA TENDE A DETERMINARE DEI DANNI
AL DNA CHE ATTIVANO, APPUNTO, I SISTEMI DI RIPARAZIONE. QUESTI,
A LORO VOLTA, IN CASO DI DANNO MOLTO ESTESO, TENDONO AD
ATTIVARE L'APOPTOSI DELLE CELLULE. TUTTAVIA LE CELLULE NEO=
PLASTICHE DIVENGONO INSENSIBILI AI CHEMIOTERAPICI POICHE'
NON HANNO I SISTEMI DI RIPARAZIONE FUNZIONANTI: LE MUTAZIONI
POSSONO ACCUMULARSI E LA CELLULA NON VA IN APOPTOSI!**



■ **Figura 12.10 Modalità di azione del Gleevec.** La proteina tirosina chinasi BCR-ABL è costitutivamente attiva nelle cellule di leucemia mieloide cronica e rappresenta l'evento molecolare patogenetico per questa neoplasia. Il Gleevec, legandosi alla tasca enzimatica dell'ATP, blocca la capacità di BCR-ABL di fosforilare i suoi substrati e determina l'arresto della crescita delle cellule leucemiche.

Anti-EGFR Therapy and KRAS mutations



OLTRE TECNICHE QUALI L'**ALLELIC DISCRIMINATION** MEDIANTE

REAL-TIME PCR, ANCHE LO STUDIO DEL **METILOMA** PORTERA' ENORMI

VANTAGGI AI FINI DI DIAGNOSI E PROGnosi SEMPRE PIU' RAPIDE ED

ACCURATE DI DIVERSI TIPI DI NEOPLASIE!