

22. Oncogenesi

II edizione

In collaborazione con Annalisa Pession



(vedi singoli sottocapitoli)

22. Oncogenesi.....	705	22.5.3. L'attivazione dei proto-oncogeni.....	719
22.1. AGENTI ONCOGENI	707	22.5.4. Amplificazione genica come meccanismo di attivazione.....	719
22.1.1. Agenti oncogeni fisici.....	707	22.5.5. Alcuni oncogeni sono attivati da mutazioni puntiformi.....	720
22.1.2. Principali agenti oncogeni chimici.....	707	22.5.6. Le traslocazioni cromosomiche possono creare nuovi geni chimerici.....	721
22.1.3. Patogenesi.....	708	22.5.7. esempi di geni chimerici prodotti mediante riarrangiamenti cromosomici specifici.....	722
22.2. ONCOGENESI VIRALE	709	22.5.8. Gli oncogéni possono attivarsi per trasposizione in un dominio di cromatina attiva.....	723
22.2.1. Tumori umani a sicura eziologia virale diretta.....	709	22.6. I GENI ONCO-SOPPRESSORI TS	724
22.2.2. Il virus di Epstein Barr.....	709	22.6.1. Il retinoblastoma esemplifica l'ipotesi dei due stadi di Knudson.....	724
22.2.3. Patogenesi della oncogenesi virale.....	710	22.6.2. Tumori familiari causati da mutazioni di geni TS.....	725
22.2.4. Virus a DNA.....	711	22.6.3. La funzione dei geni TS.....	726
22.2.5. I retrovirus.....	711	22.6.4. p53, l'apoptosi e le neoplasie.....	726
22.2.6. Retrovirus a trasformazione acuta.....	712	22.6.5. p53: guardiano del genoma.....	726
22.3. TUMORI ED EVOLUZIONE	713	22.6.6. Apoptosi ed oncogenesi.....	727
22.3.1. Successo della cellula tumorale.....	713	22.7. I GENI MUTATORI	728
22.3.2. Trasformazione e mutazioni.....	714	22.7.1. Instabilità genetica.....	728
22.4. GRUPPI DI GENI STRETTAMENTE LEGATI ALL'ONCOGENESI	715	22.7.2. Il carcinoma del colon.....	729
22.5. GLI ONCOGÉNI	716	22.7.3. Atassia teleangectasia.....	730
22.5.1. Oncogeni: versioni mutate di geni coinvolti in normali funzioni cellulari.....	716	22.8. LA PROGRESSIONE TUMORALE	731
22.5.2. Oncogéni in patologia umana.....	718		

22.8.1. La progressione tumorale: il modello di Fearon e Vogelstein per lo sviluppo dell'adenocarcinoma del colon-retto.....	731	22.9.1. Telomerasi: biologia.....	733
22.9. TELOMERASI E CANCRO	732	22.9.2. Telomerasi e sopravvivenza cellulare.....	734
		22.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	736



22.1. Agenti oncogeni

22.1.1. AGENTI ONCOGENI FISICI

Tabella 22.40: Agenti oncogeni fisici: esempi


	Danno al DNA	Effetto
radiazioni ultraviolette	formazione di dimeri di timidina	errore di lettura durante la replicazione
radiazioni ionizzanti	azione diretta	delezione, traslocazione
	azione indiretta tramite i radicali derivati dall'ossigeno	mutazione


22.1.2. PRINCIPALI AGENTI ONCOGENI CHIMICI

Tabella 22.41: Agenti oncogeni chimici: esempi

	Categoria	Provenienza
Sostanze capaci di azione diretta	agenti alchilanti e acilanti	farmaci anti-neoplastici
Sostanze che richiedono attivazione metabolica	idrocarburi aromatici	fumo di sigaretta
	ammine aromatiche	precursori della sintesi dell'anilina
Altri		aflatossina B nitrosammine cloruro di vinile asbesto nichel, cromo

22.1.3. PATOGENESI

 Lo studio delle cause e delle modalità di insorgenza delle neoplasie è essenziale per individuare strategie di prevenzione e dovrebbe essere condotto in ogni singolo caso

 L'elettrofilia è una delle proprietà dei cancerogeni ad azione diretta e dei prodotti dell'attivazione metabolica di altri agenti oncogeni

- i composti elettrofilici inducono la formazione di addotti (dovuti a legami covalenti con il DNA):
iniziazione
- se la cellula è stimolata ad entrare in mitosi (**promozione**)
- gli addotti fanno copiare erroneamente il DNA (**mutazione**)

 Le sostanze oncogene possono agire tal quali sono introdotte o dopo attivazione metabolica

L'attivazione metabolica avviene attraverso meccanismi enzimatici che trasformano un composto poco o non reattivo in un prodotto altamente reattivo

- es.: citocromo P450 ossidasi, perossidazione, varie ossido-riduzioni
-


22.2. Oncogenesi virale

22.2.1. TUMORI UMANI A SICURA EZIOLOGIA VIRALE DIRETTA

Tabella 22.42: Genesi virale delle neoplasie umane: esempi

Virus		Neoplasia associata
Virus a DNA	virus del papilloma umano	verruche carcinoma della cervice
	virus di Epstein-Barr	linfoma di Burkitt (in Africa) carcinoma naso-faringeo (in Cina) (mononucleosi infettiva) (in Europa)
	virus dell'epatite: HBV, HCV, HDV	epato-carcinoma
Virus a RNA (retrovirus)	HTLV-1	linfoma/leucemia a cellule T

22.2.2. IL VIRUS DI EPSTEIN BARR


 Il virus di Epstein Barr (Epstein 1964) è praticamente ubiquitario: il 90% della popolazione è portatore sano. Solo raramente è causa di malattia clinicamente significativa. L'infezione iniziale è asintomatica nei bambini, mentre è clinicamente apparente nel 50% dei casi negli adulti.

Il virus di Epstein Barr è presente nei soggetti infetti portatori sani in circa 1 linfocito per milione e coabita senza dare segno di sé in equilibrio con una risposta immunitaria specifica.

Solo quando l'equilibrio tra virus e risposta dell'ospite si rompe compare la malattia.



Il tipo di patologia dipende da una associazione tra fattori ambientali (comorbidità?) e genetici dell'ospite.

22.2.3. PATOGENESI DELLA ONCOGENESI VIRALE


 Si conoscono alcuni casi di tumori umani a certa origine virale
Ci sono tre classi principali di virus oncogeni:

- virus a DNA
 - retrovirus
 - retrovirus a trasformazione acuta
-


I passaggi principali della via di trasformazione indotta da virus

-  **Virus a DNA**
- ingresso del virus nella cellula tramite un recettore specifico
 - liberazione del genoma dal capsido
 - integrazione del DNA virale col genoma della cellula
 - i geni precoci codificano per le proteine trasformanti (fattori di crescita o proteine che antagonizzano l'azione degli anti-oncogeni)
-
-  **Virus a RNA**
- ingresso del virus nella cellula tramite un recettore specifico
 - liberazione del genoma dal capsido
 - trascrizione inversa dell'RNA virale a DNA a doppia elica
 - integrazione del provirus nel DNA cellulare
 - i geni virali precoci codificano per le proteine trasformanti (fattori di crescita o proteine che antagonizzano l'azione degli anti-oncogeni)
-

22.2.4. VIRUS A DNA

-  Normalmente infettano le cellule con modalità litiche
- Sono in grado di causare tumori mediante rare ed anomale integrazioni nel DNA di cellule ospiti non permissive (cellule che non sostengono l'infezione litica)
- L'integrazione del genoma virale innesca i segnali di attivazione della trascrizione o di replicazione del virus nel genoma dell'ospite e scatena la proliferazione cellulare
- Alcuni dei geni virali sono stati identificati:
- il gene per l'antigene T di SV40, il gene per E1A e E1B degli adenovirus
- A differenza degli analoghi retrovirali questi geni sono virus-specifici e non sono state identificate controparti cellulari
-

22.2.5. I RETROVIRUS

-  I retrovirus:
- hanno il genoma a RNA
 - si replicano mediante un DNA "intermedio", che viene prodotto usando una trascrittasi inversa codificata dallo stesso virus
 - normalmente non uccidono la cellula ospite (fa eccezione HIV) e solo raramente la trasformano
 - il genoma tipico è costituito da tre geni: *gag*, *pol* ed *env*
-

22.2.6. RETROVIRUS A TRASFORMAZIONE ACUTA




I retrovirus a trasformazione acuta

- trasformano rapidamente la cellula ospite e con elevata efficienza
- i loro genomi contengono un gene aggiuntivo: l'oncogéne
- l'oncogéne sostituisce uno o più geni virali essenziali, per cui questi virus hanno una replicazione difettiva
- per propagarsi hanno bisogno di un virus *helper* in grado di replicarsi, che svolga le funzioni mancanti


Anche le cellule tumorali umane che non derivano da tumori virali, contengono oncogéni attivati. Questi oncogéni sono essenzialmente sovrapponibili al gruppo di oncogéni trovati nei retrovirus a trasformazione acuta

22.3. Tumori ed evoluzione



 L'evoluzione per mezzo della selezione si applica non solo all'organismo nel suo complesso, ma anche alle cellule che lo costituiscono

- i tumori possono essere considerati una popolazione in evoluzione
- la cooperazione cellulare, con il susseguente differenziamento funzionale ed anatomico ha costituito un potente fattore di sopravvivenza, premiato dall'evoluzione, che ha consentito la formazione di organismi complessi costituiti da tessuti diversi
- la neoplasia è il risultato finale della selezione tra cellule somatiche quando questa avvenga al di fuori del programma di cooperazione tra i tessuti


22.3.1. SUCCESSO DELLA CELLULA TUMORALE

- 
- Probabilmente il tumore è lo stadio finale normale di ogni organismo pluricellulare che viva sufficientemente a lungo
 - Nel corso della loro evoluzione, gli organismi pluricellulari hanno evoluto molti e sofisticati livelli di controllo: si arriva alla neoplasia conclamata solo dopo che siano stati sopraffatti o perduti molti di essi
 - Tra i livelli di controllo integrati il più importante è l'induzione dell'apoptosi
 - Le cellule cancerose che hanno successo devono aver trovato il modo di disinnescare questo meccanismo di controllo


22.3.2. TRASFORMAZIONE E MUTAZIONI

-  La trasformazione di una cellula normale in una cellula maligna richiede circa **sei mutazioni specifiche** in quella stessa cellula
- con i tipici tassi di mutazione di 10^{-6} per gene per cellula, è estremamente improbabile che una stessa cellula possa subire così tante precise singole mutazioni: per 6 specifiche mutazioni la probabilità sarebbe di 10^{-36}
 - la probabilità che ciò avvenga a carico di una delle nostre circa 10^{14} cellule è di circa $10^{14} \times 10^{-36}$ ovvero $1:10^{22}$: Ciò nonostante la neoplasia si verifica
 - le cellule cancerose che hanno successo devono aver trovato il modo di moltiplicare il tasso di mutazioni
-
-  La generazione di una neoplasia si verifica tramite la combinazione di due modalità le quali moltiplicano le probabilità che si verifichino in una stessa cellula le 6 esatte mutazioni necessarie per lo sviluppo di una neoplasia maligna
- alcune mutazioni aumentano la proliferazione cellulare, creando una popolazione espansa di cellule bersaglio per la mutazione successiva
 - altre mutazioni intaccano la stabilità dell'intero genoma, facendo aumentare il tasso di mutazione complessivo


22.4. Gruppi di geni strettamente legati all'oncogenesi

-  I geni legati all'oncogenesi possono essere divisi in tre categorie, secondo le modalità dell'oncogenesi stessa
- *oncogéni*
 - *geni onco-soppressori (TS, **tumour suppressor**)*
 - *geni mutatori*


Oncogéni

- 
- La loro azione promuove positivamente la proliferazione cellulare.
 - Le versioni normali, non mutate sono chiamate proto-oncogéni
 - Gli oncogéni sono caratterizzati da mutazioni attivanti e da espressione impropria
 - Un singolo gene mutante può influenzare il fenotipo cellulare, comportandosi da gene dominante

Geni soppressori di tumore (TUMOUR SUPPRESSOR, TS)

- 
- I prodotti dei geni TS inibiscono la proliferazione cellulare
 - Le versioni mutanti nelle cellule tumorali non sono funzionali
 - Per cambiare il comportamento di una cellula devono essere inattivati entrambi gli alleli, quindi la mutazione è recessiva

Geni mutatori

- 
- Sono responsabili del mantenimento dell'integrità del genoma e della fedeltà della trascrizione
 - La perdita di entrambi gli alleli espone la cellula alla possibilità di commettere numerosi errori
 - Tra i possibili geni bersaglio ci sono gli oncogéni ed i geni TS

22.5. Gli oncogeni

22.5.1. ONCOGENI: VERSIONI MUTATE DI GENI COINVOLTI IN NORMALI FUNZIONI CELLULARI



-  Le cellule normali possiedono degli equivalenti (*c-onc*) degli oncogeni retrovirali (*v-onc*): i geni *v-onc* sono originariamente quindi geni cellulari.
- Con poche eccezioni i geni *v-onc* differiscono dai geni *c-onc* per mutazioni relativamente semplici, che provocano l'attivazione del proto-oncogene.
-  Il primo oncogene di cui si è capito il funzionamento è stato il gene *v-sis*
- deriva dal gene cellulare per il PDGF- β (*platelet-derived growth factor*, fattore di crescita derivato dalle piastrine)
 - la sovra-espressione incontrollata di questo fattore di crescita rappresenta una causa diretta di iperproliferazione cellulare
-

Tabella 22.43: Meccanismi genetici di trasformazione: esempi

Meccanismo	Azione	Esempio
Promozione della crescita	iper-espressione di recettori per fattori di crescita (es.: EGF, <i>epidermal growth factor</i>)	<i>ERB-B2</i>
	aumentata trasduzione del segnale che diviene indipendente dal fattore di crescita	<i>RAS</i>
	iper-espressione di un prodotto genico per stimolazione di un oncogéne	<i>SIS</i>
	mancaza di regolazione per traslocazione di un gene in un sito dove non sia più inibito	<i>c-MYC</i>
	legame di un prodotto di un oncogéne al nucleo con conseguenti attivazione trascrizionale del DNA e promozione dell'ingresso della cellula in ciclo	<i>c-MYC</i>
	Formazione di proteine ibride per traslocazione genica	<i>ABL</i>
Perdita di funzione genica soppressoria	Perdita della normale inibizione alla crescita	<i>BCRA-1</i>
	Perdita della regolazione della adesione cellulare, con conseguente perdita del controllo della crescita dovuta ad interazioni inter-cellulari	<i>APC</i>
	Perdita della regolazione negativa della trasduzione di segnali pro-crescita cellulare	<i>NF1</i>
	Perdita della regolazione dell'attivazione del ciclo per sequestro di fattori trascrizionali	<i>Rb</i>
	Perdita della regolazione dell'attivazione del ciclo cellulare attraverso l'inibizione della proliferazione cellulare che permette la riparazione del danno al DNA	<i>P53</i>
Prevenzione dell'apoptosi	Per espressione di un gene, che previene l'apoptosi	<i>BCL-2</i>

22.5.2. ONCOGENI IN PATOLOGIA UMANA

Tabella 22.44: Oncogeni implicati nella genesi di tumori umani: esempi. La lista dei geni implicati è in continua evoluzione, per cui la scelta di esempi è meramente didattica

Oncogene Neoplasia associata

<i>ERB-B2</i>	carcinomi della mammella e dell'ovaio
<i>K-RAS</i>	molti carcinomi e leucemie
<i>SIS</i>	gliomi
<i>ABL</i>	leucemia mielocitica cronica, leucemia linfocitica acuta
<i>c-MYC</i>	linfomi
<i>BCRA-1</i>	carcinomi della mammella e dell'ovaio
<i>APC</i>	adenocarcinomi del colon
<i>NF-1</i>	neurofibromi e neurofibrosarcomi
<i>Rb</i>	retinoblastomi, osteosarcomi, microcitomi polmonari
<i>P53</i>	molti carcinomi
<i>BCL-2</i>	leucemia linfocitica cronica, linfomi

22.5.3. L'ATTIVAZIONE DEI PROTO-ONCOGENI



L'attivazione degli oncogeni avviene per lo più in seguito a:

- mutazioni puntiformi
- traslocazioni cromosomiche che possono creare nuovi geni chimerici
- trasposizione in un dominio di cromatina attiva
- amplificazione

22.5.4. AMPLIFICAZIONE GENICA COME MECCANISMO DI ATTIVAZIONE



Molte cellule cancerose contengono più copie (amplificazione) di oncogeni strutturalmente normali

- nei tumori del seno spesso si trova amplificato *erb-b* e talvolta *myc*
- *EGFR* di solito è amplificato nei carcinomi non a piccole cellule del polmone

Centinaia di copie soprannumerarie possono essere presenti come:

- piccoli cromosomi indipendenti: (*double minutes*)
- inserzioni nei cromosomi normali (*HSRs, homogeneously staining regions*). Simili amplificazioni si vedono anche in cellule non cancerose sottoposte a condizioni fortemente selettive

es.: l'amplificazione della diidrofolato reduttasi in cellule selezionate per la resistenza al metotrexate. In ogni caso il risultato consiste in un elevato aumento dell'espressione genica

22.5.5. ALCUNI ONCOGENI SONO ATTIVATI DA MUTAZIONI PUNTIFORMI




● Funzione di *K-RAS*

- il gene appartiene alla famiglia dei geni *RAS* che codificano le proteine p21 coinvolte nella trasduzione del segnale da recettori accoppiati alla proteina G
- un segnale che parte dal recettore innesca il legame del GTP alla proteina RAS
- il complesso GTP-RAS inoltra il segnale
- le proteine RAS hanno attività GTPasica ed il complesso GTP-RAS viene convertito rapidamente in GDP-RAS inattivo

● *K-RAS* nella cellula neoplastica


- specifiche mutazioni puntiformi nei geni *ras* si trovano frequentemente nelle cellule di neoplasie quali i carcinomi del colon, polmone, mammella e vescica
- queste mutazioni determinano sostituzioni amminoacidiche che fanno diminuire l'attività GTPasica della proteina RAS
- il segnale GTP-RAS viene inattivato più lentamente determinando da parte della cellula un'eccessiva risposta al segnale proveniente dal recettore

22.5.6. LE TRASLOCAZIONI CROMOSOMICHE POSSONO CREARE NUOVI GENI CHIMERICI

 Le cellule tumorali possono avere cariotipi grossolanamente alterati con diversi cromosomi in più od in meno, molte traslocazioni, etc.

La maggior parte di queste alterazioni sono casuali e riflettono una generica instabilità del genoma

Sono stati riconosciuti più di 150 punti di rottura tumore-specifici, che hanno rivelato un importante meccanismo comune nella oncogenesi: il riarrangiamento con produzione di geni chimerici, cioè formati da pezzi di geni originariamente distinti

-  ● **Cromosoma Philadelphia (Ph1)**
- il riarrangiamento tumore specifico produce un piccolissimo cromosoma 22 nel 90% dei pazienti con leucemia mieloide cronica
 - questo cromosoma è il prodotto di una traslocazione reciproca bilanciata $t(9;22)$
 - il punto di rottura sul cromosoma 9 si trova dentro un introne dell'oncogene *ABL*.
 - la maggior parte della sequenza genomica di *ABL* è traslocata ad un gene chiamato *BCR* (*breakpoint cluster region*) sul cromosoma 22, creando un nuovo gene di fusione
 - questo gene viene espresso e produce una tirosina-chinasi correlata al prodotto di *ABL*, ma con anomale proprietà trasformanti: non risponde ai normali controlli

Sono noti molti altri riarrangiamenti che producono geni chimerici

22.5.7. ESEMPI DI GENI CHIMERICI PRODOTTI MEDIANTE RIARRANGIAMENTI CROMOSOMICI SPECIFICI


Tabella 22.45: Geni chimerici implicati nella genesi delle neoplasie: esempi. La lista dei geni implicati è in continua evoluzione, per cui la scelta di esempi è meramente didattica

Neoplasia	Riarrangiamento	Gene chimerico	prodotto
Leucemia mieloide cronica	t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL</i>	tirosina-chinasi
Sarcoma di Ewing	t(11;22)(q24;q12)	<i>EWS-FLI1</i>	fattore di trascrizione
Liposarcoma	t(12;16)(q13;p11)	<i>FUS-CHOP</i>	fattore di trascrizione
Leucemia mielocitica acuta	t(16;21)(p11;q22)	<i>FUS-ERG</i>	fattore di trascrizione
Carcinoma papillifero della tiroide	inv(1)(q21;q31)	<i>NTRK1-TMP3</i>	tirosina-chinasi
Leucemia linfatica acuta	t(4;11)(q21;q23)	<i>MLL-AF4</i>	fattore di trascrizione

22.5.8. GLI ONCOGENI POSSONO ATTIVARSI PER TRASPOSIZIONE IN UN DOMINIO DI CROMATINA ATTIVA


Linfoma di Burkitt e MYC

- il linfoma di Burkitt è un tumore infantile comune nelle regioni malariche dell'Africa centrale e della Papua-Nuova Guinea
- si pensa che zanzare e virus di Epstein-Barr giochino un ruolo nella eziologia
- l'attivazione dell'oncogene *MYC* costituisce l'evento centrale
- una caratteristica traslocazione cromosomica $t(8;14)(q24;q32)$ è visibile nell'80% dei pazienti, i rimanenti presentano altre due traslocazioni tipiche
- ciascuna di queste traslocazioni pone l'oncogene *myc* vicino ad un locus delle immunoglobuline IgG: *IGH* (per le catene pesanti), *IGK* o *IGL* (per le catene leggere)
- le trasformazioni del linfoma di Burkitt portano l'oncogene in un contesto cromatinico attivamente trascritto nei linfociti B
- privato dei suoi normali elementi di controllo e posto in un dominio di cromatina attiva, *myc* viene espresso a livelli esageratamente elevati

 Molti altri riarrangiamenti pongono un oncogene in vicinanza di un gene per le immunoglobuline o per un recettore dei linfociti T (TCR)

Probabilmente i riarrangiamenti derivano da malfunzionamenti casuali delle ricombinasi che riarrangiano i geni delle immunoglobuline e dei recettori delle cellule T durante la maturazione linfocitaria

22.6. I geni onco-soppressori TS

 Esperimenti di fusione cellulare dimostrano che il fenotipo trasformato può spesso essere corretto *in vitro* fondendo la cellula trasformata con una cellula normale

Ciò dimostra che l'oncogenesi non coinvolge solo oncogeni attivati dominanti, ma anche mutazioni recessive con perdita di funzione in altri tipi di geni: i geni TS (*tumour suppressor*)

22.6.1. IL RETINOBLASTOMA ESEMPLIFICA L'IPOTESI DEI DUE STADI DI **KNUDSON**

 Il retinoblastoma è un tumore aggressivo dell'infanzia che colpisce la retina

- Il 60% è rappresentato da casi sporadici e unilaterali
- Il 40% è costituito da casi ereditari. Il carattere è autosomico dominante a penetranza incompleta. Sono frequenti i casi bilaterali.

Si è dimostrata la necessità di almeno due mutazioni per avere una cellula tumorale (ipotesi di Knudson)

Le cellule dei pazienti sono costituzionalmente eterozigoti per alcuni marcatori, mentre le cellule tumorali sono omozigoti

22.6.2. TUMORI FAMILIARI CAUSATI DA MUTAZIONI DI GENI TS

Tabella 22.46: Geni chimerici implicati nella genesi delle neoplasie: esempi. La lista delle malattie implicate è in continua evoluzione, per cui la scelta di esempi è meramente didattica

Malattia	Gene
Malattia di von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>
Poliposi adenomatosa familiare del colon	<i>APC</i>
Melanoma familiare	<i>CDKN2</i>
Neoplasia endocrina multipla 1	<i>MEN1</i>
Neoplasia endocrina multipla 2	<i>RET</i>
Tumore di Wilms	<i>WT1</i>
Atassia teleangectasia	<i>AT M</i>
Carcinoma della mammella ad esordio precoce	<i>BRCA2</i>
Carcinoma della mammella e dell'ovaio	<i>BRCA1</i>
Sindrome di Li-Fraumeni	<i>TP53</i>
Neurofibromatosi 1 di von Recklingausen	<i>NF1</i>
Carcinoma del colon ereditario senza polipi	<i>hMLH1, hMSH2</i>

22.6.3. LA FUNZIONE DEI GENI TS



Alcuni hanno ruoli semplici come *APC* e *DCC* che codificano per molecole di adesione tra le cellule

Altri sono coinvolti nel controllo della progressione del ciclo cellulare, spesso come regolatori negativi

22.6.4. p53, L'APOPTOSI E LE NEOPLASIE



Il gene corrispondente alla proteina p53 (*TP53*) si comporta come un gene trasformante dominante, classificato quindi come oncogene

Successivamente si è osservato che la p53 ottenuta da cellule normali sopprime l'oncogenesi, mentre quella derivata da alcune cellule tumorali induce l'oncogenesi

Il gene *TP53* è in realtà un gene TS

22.6.5. p53: guardiano del genoma



La perdita o la mutazione di *TP53* costituiscono il più comune singolo cambiamento genetico coinvolto nella genesi delle neoplasie

Si pensa che p53 abbia un ruolo molto ampio nella cellula: un ruolo da guardiano del genoma


Una delle funzioni "guardiano" è quella di bloccare la replicazione di una cellula che presenti alterazioni del DNA

p53 è coinvolta in un *check point* nello stadio G1/S del ciclo cellulare


Le cellule normali con DNA danneggiato si fermano in questo punto sino a che il DNA non sia stato riparato, mentre le cellule che sono prive di p53 che ne hanno una forma mutata, non si arrestano in G1

La replicazione del DNA danneggiato presumibilmente porta a cambiamenti genetici casuali, alcuni potenzialmente oncogeni, analogamente a quanto succede nelle cellule con difetto nel meccanismo di riparazione degli accoppiamenti errati

22.6.6. APOPTOSI ED ONCOGENESI

-  Correlato al controllo della replicazione in presenza di DNA danneggiato c'è un ruolo cruciale svolto da p53 nella morte programmata della cellula
- Infatti, in risposta a stimoli oncògeni le cellule vanno normalmente in apoptosi
- L'apoptosi occupa un ruolo centrale nella oncogenesi
- Un evento comune nella oncogenesi è la perdita di questo controllo: le cellule prive di p53 funzionale difficilmente vanno incontro ad apoptosi
- p53 può essere eliminata in seguito a delezione, mutazione, o per azione di un inibitore come il prodotto del gene *MDM2* o la proteina E6 di papilloma virus
-

22.7. I geni mutatori

 La neoplasia maligna insorge solo se viene neutralizzata quell'apparente impossibilità che si accumulino una mezza dozzina di mutazioni specifiche in un'unica cellula

Le mutazioni degli oncogeni e dei geni TS creano cloni espansi di cellule, che fungono da bersagli per successive mutazioni

I geni mutatori hanno un ruolo generale nell'assicurare l'integrità genetica

Mutazioni di questi geni conducono a:

- una inefficiente replicazione del DNA
- una inefficiente riparazione del DNA

22.7.1. INSTABILITÀ GENETICA

 Le cellule neoplastiche presentano:

- una instabilità genetica generalizzata
- cariotipi fortemente anomali, con delezioni, espansioni e riarrangiamenti cromosomici

Solo alcune di queste modificazioni sembrano essere associate in modo causale con la neoplasia

Il carcinoma del colon e l'atassia teleangectasia hanno fornito indicazioni su possibili geni responsabili dell'instabilità genetica

22.7.2. IL CARCINOMA DEL COLON



Nella maggior parte dei casi il carcinoma del colon è sporadico.

I casi familiari appartengono a due categorie:

● *la poliposi adenomatosa familiare (APC)*

- è una condizione autosomica dominante in cui il colon è tappezzato da migliaia di polipi
- i polipi sono tumori benigni, ma se lasciati alla loro storia naturale è certo che uno o più di loro evolverà in un carcinoma invasivo.
- la patologia è stata mappata in 5q21
- il gene responsabile, chiamato *APC*, è stato identificato

● *il carcinoma ereditario del colon senza poliposi (HNPCC)*

- è una malattia con un carattere ereditario autosomico dominante a penetranza incompleta
- non è preceduto da poliposi
- i geni responsabili di questa patologia sono stati mappati in 2p

22.7.3. ATASSIA TELEANGECTASIA



L'atassia teleangectasia è una patologia recessiva rara caratterizzata da

- disturbi neurologici (atassia cerebellare progressiva)
- dilatazione dei vasi sanguigni nella congiuntiva e nei bulbi oculari
- marcata immunodeficienza
- ritardo di crescita
- immaturità sessuale
- forte predisposizione al cancro

Gli omozigoti muoiono per neoplasie maligne entro il 25° anno di età

Gli eterozigoti hanno un aumentato rischio di contrarre neoplasie: tumore della mammella femminile (3.9x)


La atassia teleangectasia colpisce 1 su 100,000 per cui per la legge di Hardy-Wienberg 1:258 dovrebbe essere eterozigote

Se la predisposizione al cancro è reale, ciò rappresenta un rischio concreto per la salute a livello di popolazione

Benché con una notevole eterogeneità tutti i pazienti di questa malattia hanno mostrato mutazioni e traslocazioni nello stesso gene: *ATM*

22.8. La progressione tumorale

22.8.1. LA PROGRESSIONE TUMORALE: IL MODELLO DI FEARON E VOGELSTEIN PER LO SVILUPPO DELL'ADENOCARCINOMA DEL COLON-RETTO

 La progressione tumorale è stata approfondita in modo particolare nel caso dell'adenocarcinoma del colon-retto. Ogni neoplasia di questo tipo in uno stadio precoce si sviluppa seguendo la stessa progressione. Le mutazioni in MSH2, MLH1 ed in altri geni mutatori non giocano un ruolo diretto, ma, aumentando il tasso di mutazione complessivo, rendono più probabile il verificarsi di ciascuna transizione.

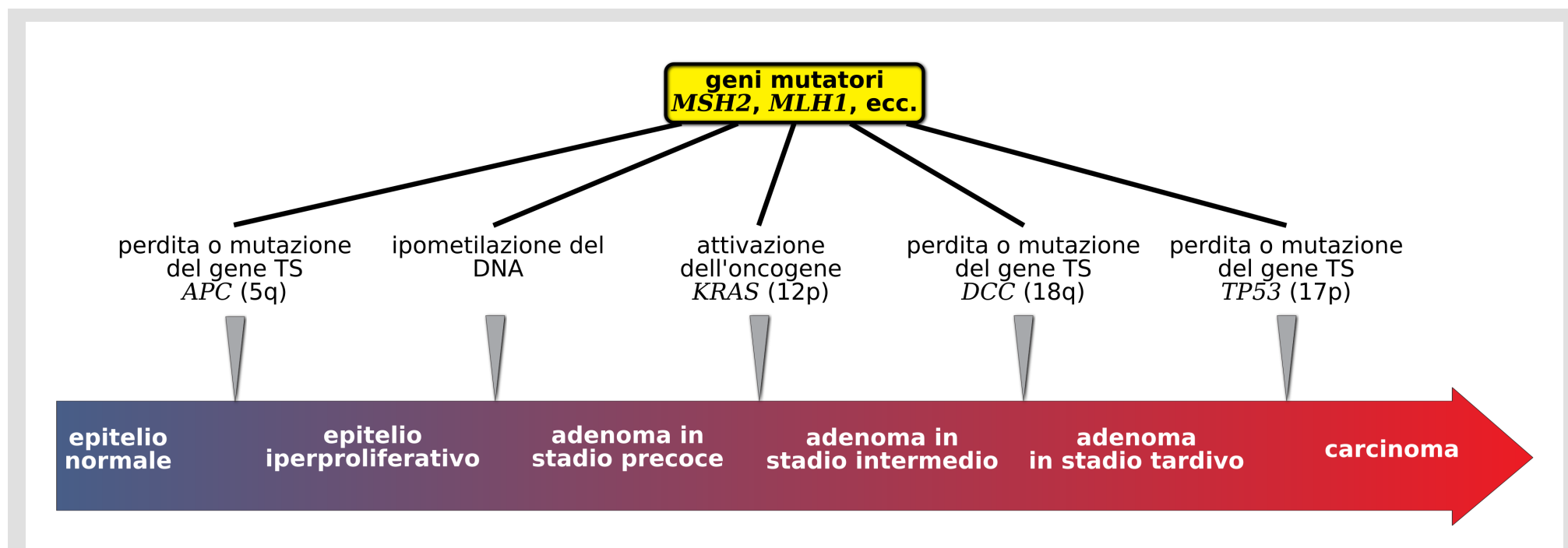



Figura 22.1. Geni mutatori: ruolo nel modello del carcinoma del colon-retto

22.9. Telomerasi e cancro

-  Telomero deriva da due parole greche: **τελός** (fine) e **μερός** (parte): sono le terminazioni cromosomiche
- I telomeri sono assai mutevoli: si accorciano e si allungano continuamente
- La telomerasi, sintetizza i telomeri e la sua attivazione è indispensabile per lo sviluppo del cancro nell'uomo

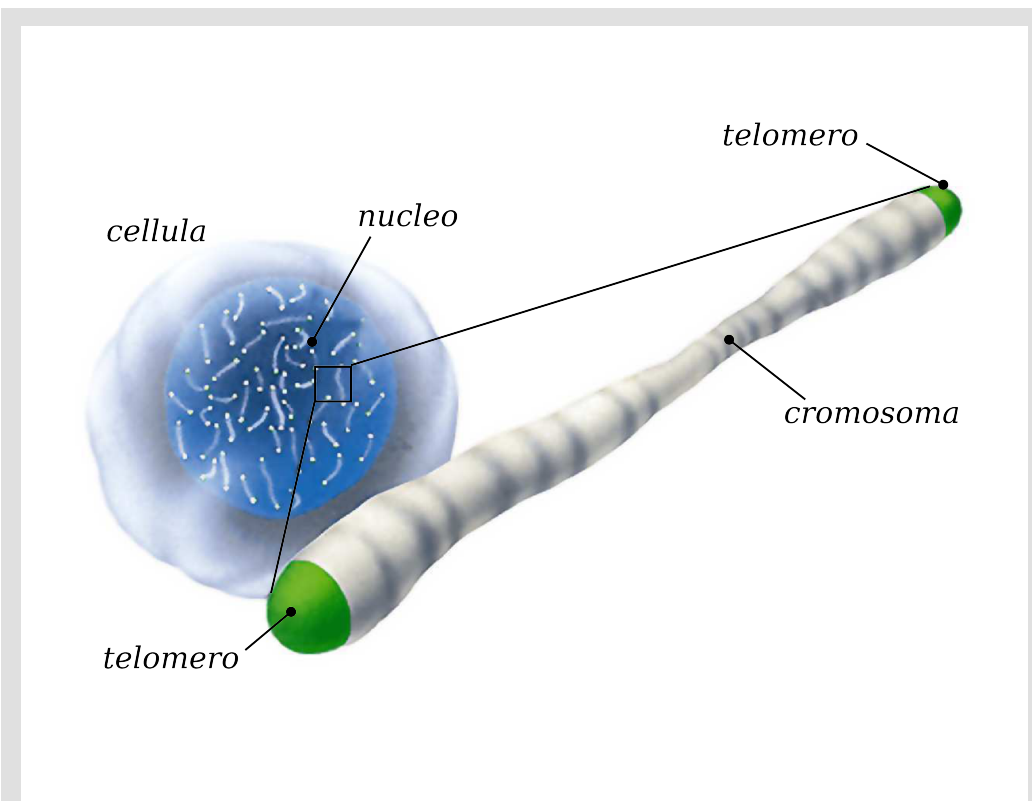


Figura.22.2. Telomeri. Liberamente tratto da Greider (1997)

- Cambiamenti di lunghezza dei telomeri nel corso del tempo hanno un ruolo nella senescenza delle cellule umane
- I cromosomi sono dotati alle estremità di una componente speciale che conferisce loro stabilità
- I telomeri, ossia le calotte terminali dei cromosomi, impediscono a questi ultimi di aderire l'uno all'altro o comunque di interagire in modi che ne minaccerebbero la stabilità
- I telomeri contengono corte subunità ripetute, spesso ricche di nucleotidi T e G: i telomeri dell'uomo presentano la sequenza TTAGGG
- Il numero di subunità ripetitive nei telomeri è diverso da organismo a organismo e perfino da cellula a cellula di uno stesso organismo, e può fluttuare nel corso del tempo all'interno di una stessa cellula. Nell'uomo i telomeri hanno in media 2000 unità ripetute

22.9.1. TELOMERASI: BIOLOGIA



- Le DNA-polimerasi quando copiano i due filamenti parentali, lasciano ogni nuovo filamento «figlio» accorciato all'estremità 5'
- Se le cellule non compensassero questo difetto nel meccanismo di duplicazione, i cromosomi si accorcerebbero a ogni divisione cellulare, finendo per perdere geni localizzati alle loro estremità
- La telomerasi è capace di costruire prolungamenti dei singoli filamenti di DNA senza un preesistente stampo, allungando i telomeri
- La telomerasi è, in effetti, il mezzo principale con il quale le cellule nucleate della maggior parte degli animali proteggono i propri segmenti cromosomici terminali

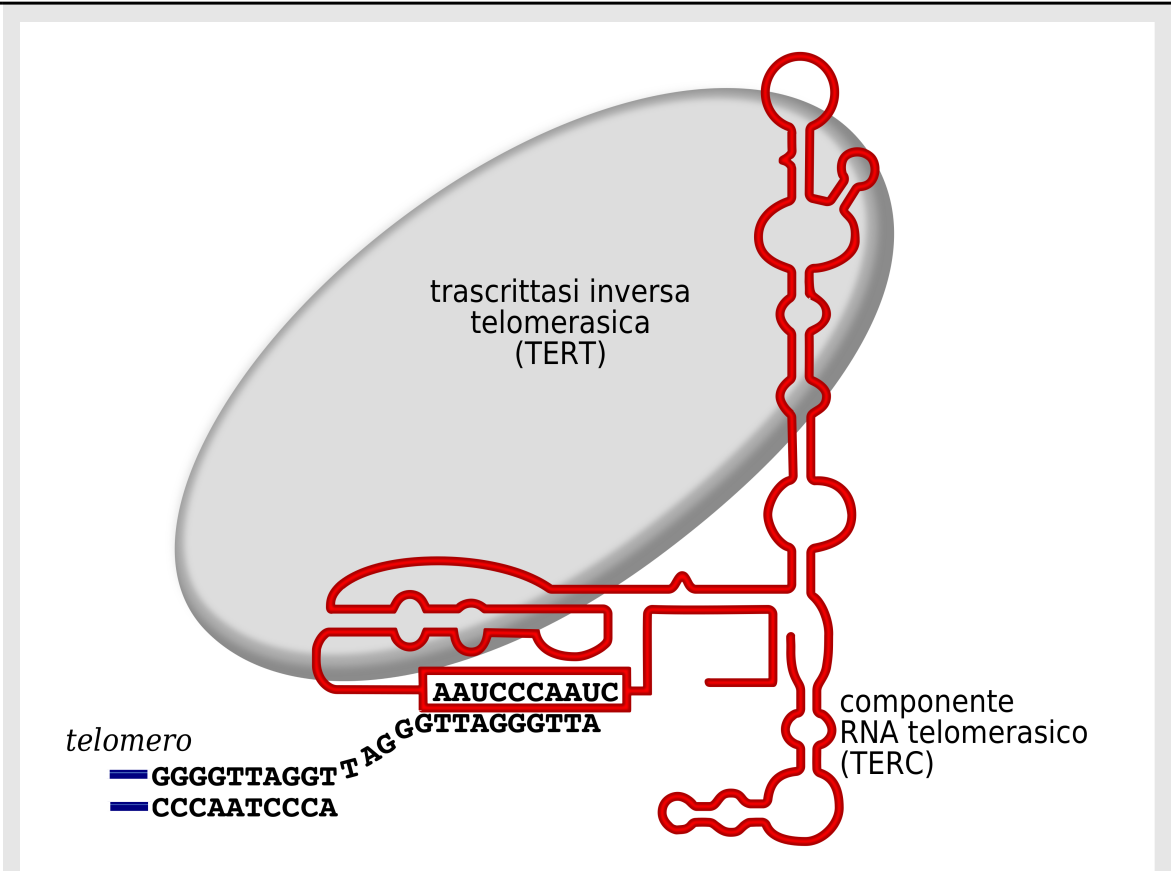


Figura 22.3. Telomerasi: struttura. La telomerasi contiene un RNA stampo (in viola) per la sintesi del DNA dei telomeri. Liberamente tratto da Artandi (2006)

22.9.2. TELOMERASI E SOPRAVVIVENZA CELLULARE



- La perdita di capacità proliferativa, che si osserva nelle cellule umane prive di telomerasi, può essersi evoluta non per renderci decrepiti, ma come fattore di resistenza all'insorgenza delle neoplasie
- Facendo perdere telomeri alle cellule che si riproducono ininterrottamente se ne provoca così la morte. Se le cellule tumorali producessero telomerasi, conserverebbero i propri telomeri e potrebbero teoricamente moltiplicarsi all'infinito
- L'enzima probabilmente diventa attivo quando una cellula non è più soggetta a controlli sulla proliferazione.
- Nei tumori umani i telomeri si conservavano, anche se con una lunghezza sorprendentemente ridotta, ed è presente la telomerasi
- Nelle cellule neoplastiche i telomeri sono corti perché la telomerasi comincia a essere sintetizzata solo dopo che le cellule hanno cominciato a riprodursi in modo incontrollabile
- a questo punto esse hanno presumibilmente già perduto un numero cospicuo di subunità telomeriche.
- Quando finalmente l'enzima si attiva, la sua funzione è quella di stabilizzare i telomeri accorciati, consentendo alle cellule proliferanti di diventare immortali

Telomerasi ed oncogenesi

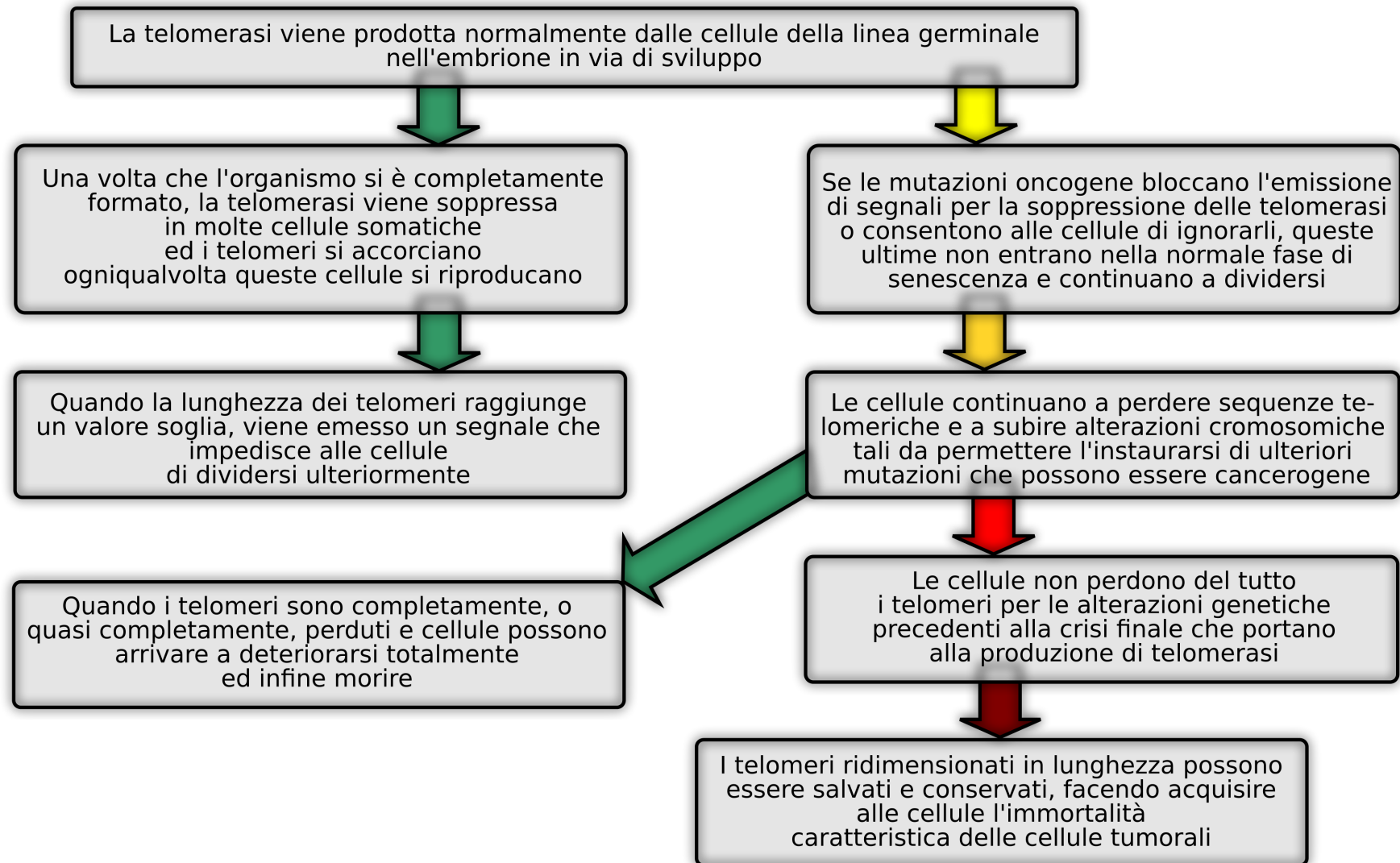


Figura 22.4. Telomerasi e cancro

22.10. Principali fonti utilizzate

Artandi, S.E. (2006) *Telomere, telomerases and human disease*. *N. Engl. J. Med.* 355, 1195-1197

Cotran, R.S., Kumar, V., Collins, T. (1999) *Robbins pathologic basis of disease*. VI ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia

Epstein, M.A., Anong, B.G., Barr, Y.M. (1964) *Virus particles in cultured fibroblasts from Burkitt's lymphoma*. *The Lancet* 283, 702-703

Greider, C.W., Blackburn, E.H. (1997) *Telomere, telomerase and cancer*. *Sci. Am.* 274, 92-97

Lane, D., Levine, A. (2010) *p53 research: the past thirty years and the next thirty years*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* (epub) cshperspect a00893

