

# 22. Oncogenesi

III edizione ebook

Luigi Barbieri; Annalisa Pession



(vedi singoli sotto-capitoli)

<b>22. Oncogenesi.....</b>	<b>681</b>		
22.1. AGENTI ONCOGENI	683		
22.1.1. Agenti oncogeni fisici.....	683		
22.1.2. Principali agenti oncogeni chimici.....	683		
22.1.3. Patogenesi.....	684		
22.2. ONCOGENESI VIRALE	685		
22.2.1. Tumori umani a sicura eziologia virale diretta.....	685		
22.2.2. Il virus di Epstein Barr.....	685		
22.2.3. Patogenesi della oncogenesi virale.....	686		
22.2.4. Virus a DNA.....	687		
22.2.5. I retrovirus.....	687		
22.2.6. Retrovirus a trasformazione acuta.....	688		
22.3. TUMORI ED EVOLUZIONE	689		
22.3.1. Successo della cellula tumorale.....	689		
22.3.2. Trasformazione e mutazioni.....	690		
22.4. GRUPPI DI GENI STRETTAMENTE LEGATI ALL'ONCOGENESI	691		
22.5. GLI ONCOGENI	692		
22.5.1. Oncogeni: versioni mutate di geni coinvolti in normali funzioni cellulari.....	692		
22.5.2. Oncogeni in patologia umana.....	694		
22.5.3. L'attivazione dei proto-oncogeni.....	695		
22.5.4. Amplificazione genica come meccanismo di attivazione.....	695		
22.5.5. Alcuni oncogeni sono attivati da mutazioni puntiformi.....	696		
		22.5.6. Le traslocazioni cromosomiche possono creare nuovi geni chimerici.....	697
		22.5.7. esempi di geni chimerici prodotti mediante riarrangiamenti cromosomici specifici.....	698
		22.5.8. Gli oncogeni possono attivarsi per trasposizione in un dominio di cromatina attiva.....	699
		<b>22.6. I GENI ONCO-SOPPRESSORI TS</b>	<b>700</b>
		22.6.1. Il retinoblastoma esemplifica l'ipotesi dei due stadi di Knudson.....	700
		22.6.2. Tumori familiari causati da mutazioni di geni TS.....	701
		22.6.3. La funzione dei geni TS.....	702
		22.6.4. p53, l'apoptosi e le neoplasie.....	702
		p53: guardiano del genoma.....	702
		22.6.5. Apoptosi ed oncogenesi.....	703
		<b>22.7. I GENI MUTATORI</b>	<b>704</b>
		22.7.1. Instabilità genetica.....	704
		22.7.2. Il carcinoma del colon.....	705
		22.7.3. Atassia teleangectasia.....	706
		<b>22.8. LA PROGRESSIONE TUMORALE</b>	<b>707</b>
		22.8.1. La progressione tumorale: il modello di Fearon e Vogelstein per lo sviluppo dell'adenocarcinoma del colon-retto.....	707
		<b>22.9. TELOMERASI E CANCRO</b>	<b>708</b>
		22.9.1. Telomerasi: biologia.....	709
		22.9.2. Telomerasi e sopravvivenza cellulare.....	710

22.10. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE

712



## 22.1. Agenti oncogeni

### 22.1.1. AGENTI ONCOGENI FISICI

Tabella 22.1. Agenti oncogeni fisici: esempi

	<b>danno al DNA</b>	<b>effetto</b>
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 22.2. Agenti oncogeni chimici: esempi

	<b>categoria</b>	<b>provenienza</b>
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 elettrofili 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 22.3. 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 6 **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 fenotipo 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 oncogéni

### 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-oncogéne.
-  Il primo oncogéne di cui si è capito il funzionamento è stato il gene *v-sis*
- deriva dal gene cellulare per il PDGF- $\beta$  (*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 22.4. Meccanismi genetici di trasformazione: esempi

<b>meccanismo</b>	<b>azione</b>	<b>esempio</b>
<b>promozione della crescita</b>	iper-espressione di recettori per fattori di crescita (es.: EGF, epidermal growth factor)	<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>
<b>perdita di funzione genica soppressoria</b>	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>
<b>prevenzione dell'apoptosi</b>	per espressione di un gene, che previene l'apoptosi	<i>BCL-2</i>

**22.5.2. ONCOGENI IN PATOLOGIA UMANA**

*Tabella 22.5. 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*

<b>oncogene</b>	<b>neoplasia associata</b>
<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 22.6. 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*

<b>neoplasia</b>	<b>riarrangiamento</b>	<b>gene chimerico</b>	<b>prodotto</b>
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 22.7. 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*

<b>malattia</b>	<b>gene</b>
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>
ataxia 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 Recklinghausen	<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*
- 

#### 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
-

### **22.6.5. 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'ataxia 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'ataxia teleangectasia è una patologia recessiva rara caratterizzata da:

- disturbi neurologici (ataxia 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 ataxia 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.

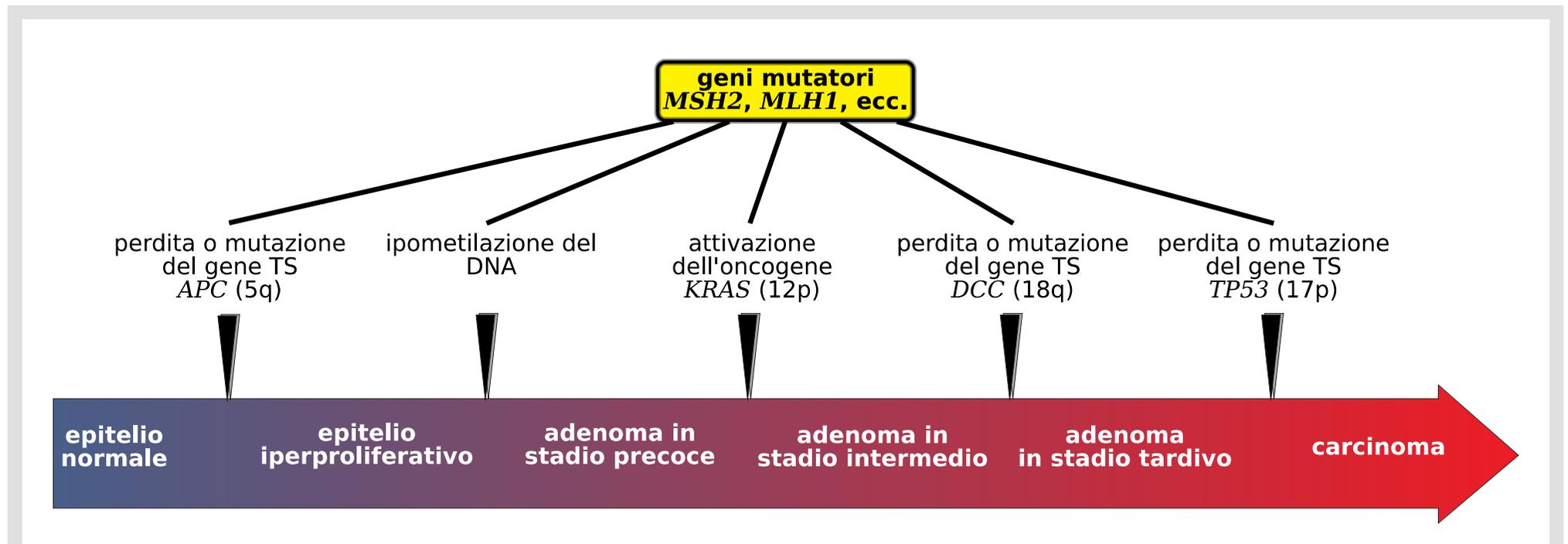


Figura 22.1. Geni mutatori: ruolo nel modello del carcinoma del colon-retto

## 22.9. Telomerasi e cancro

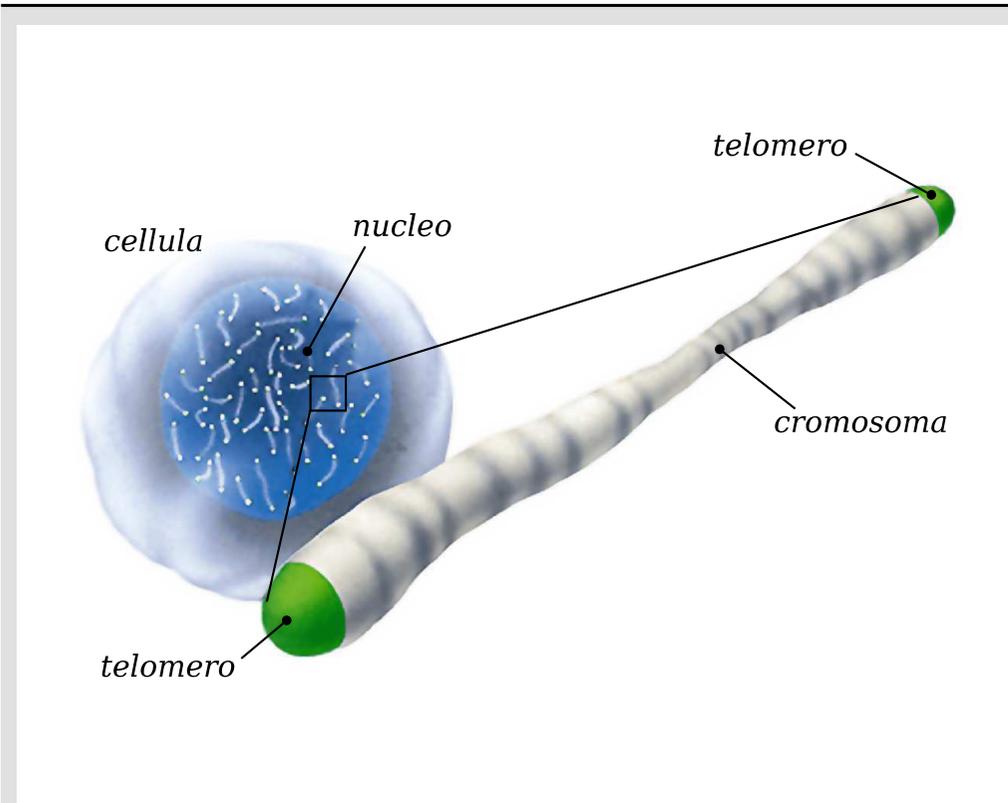


Figura.22.2. Telomeri. Liberamente tratto da Greider (1997)

- 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 2,000 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

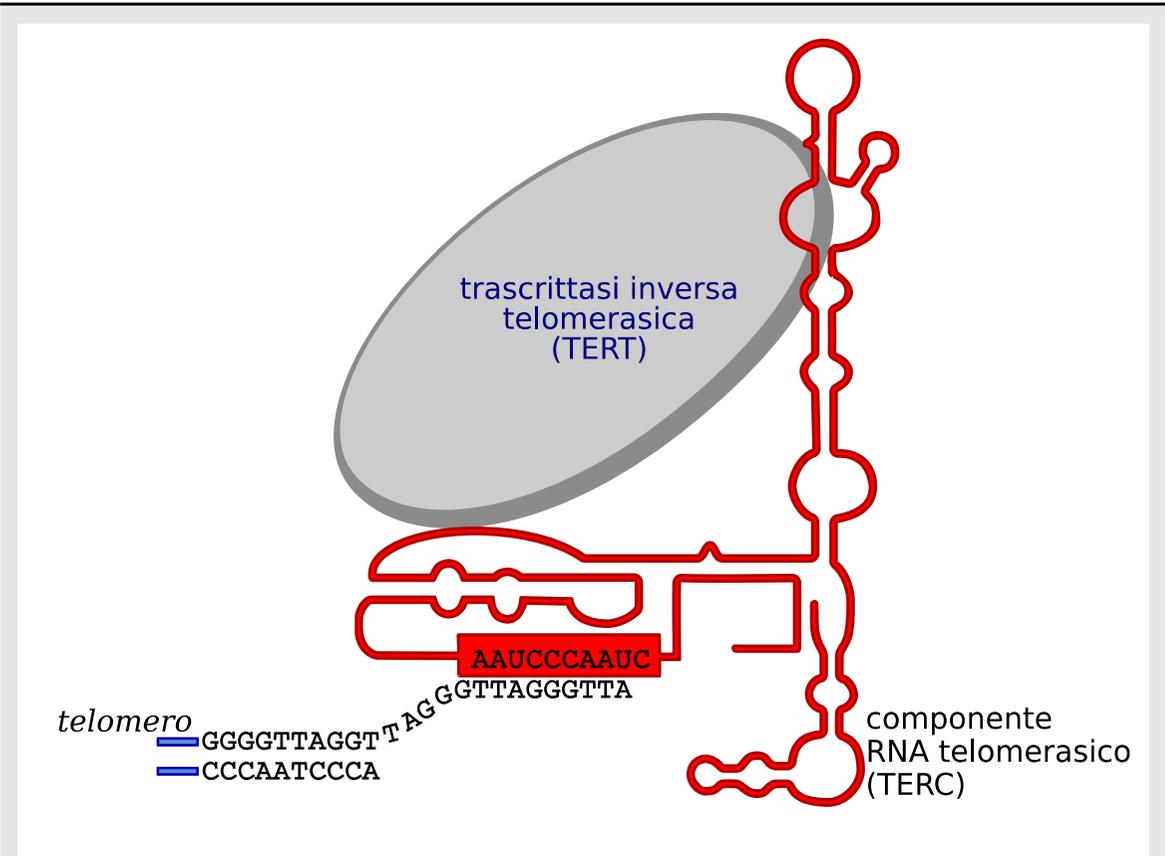


Figura 22.3. Telomerasi: struttura. La telomerasi contiene un RNA stampo (in viola) per la sintesi del DNA dei telomeri. Liberamente tratto da Artandi (2006)

---

## 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

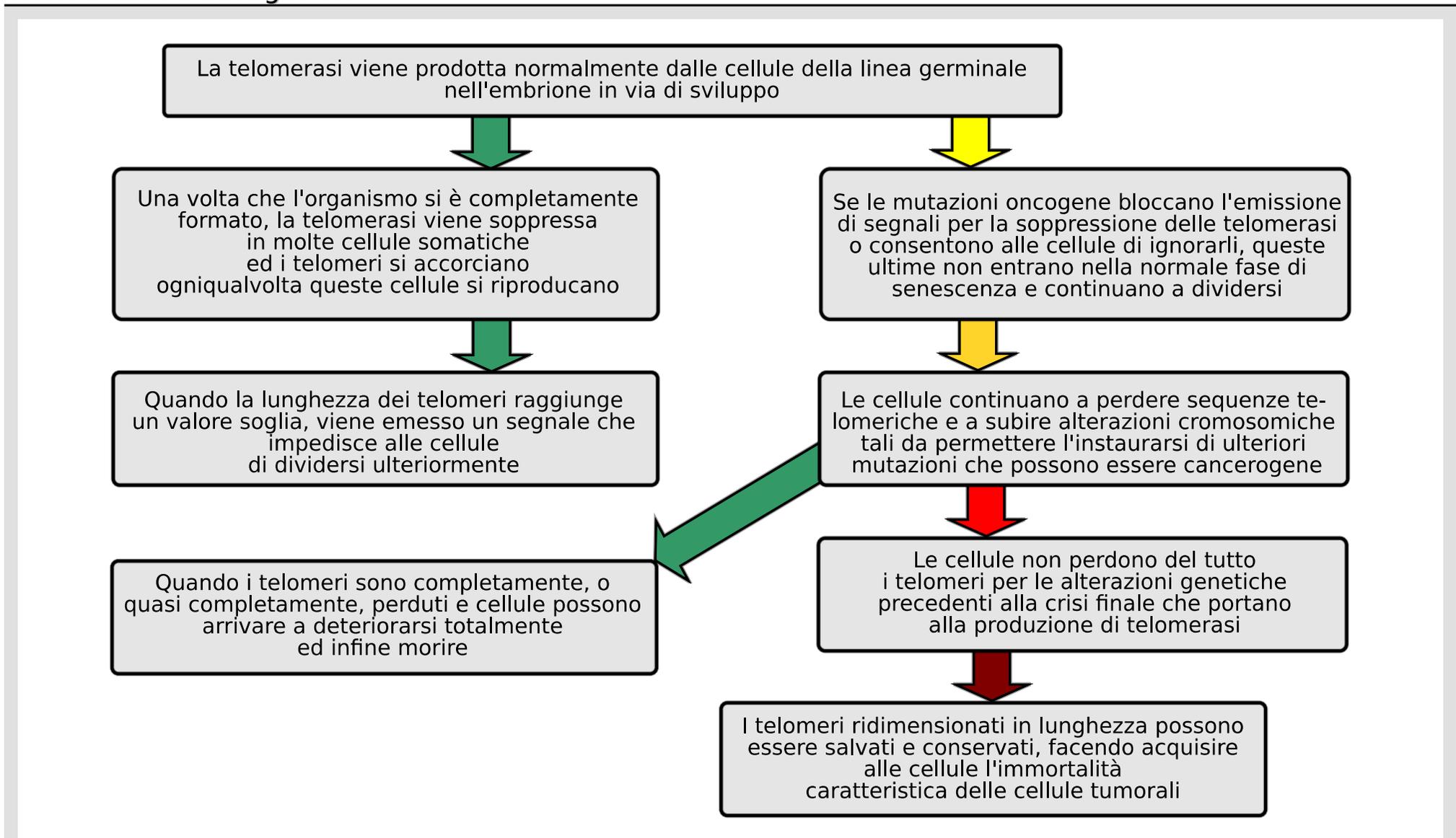


Figura 22.4. Telomerasi ed oncogenesi

## 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

