

GENETICA DEL CANCRO

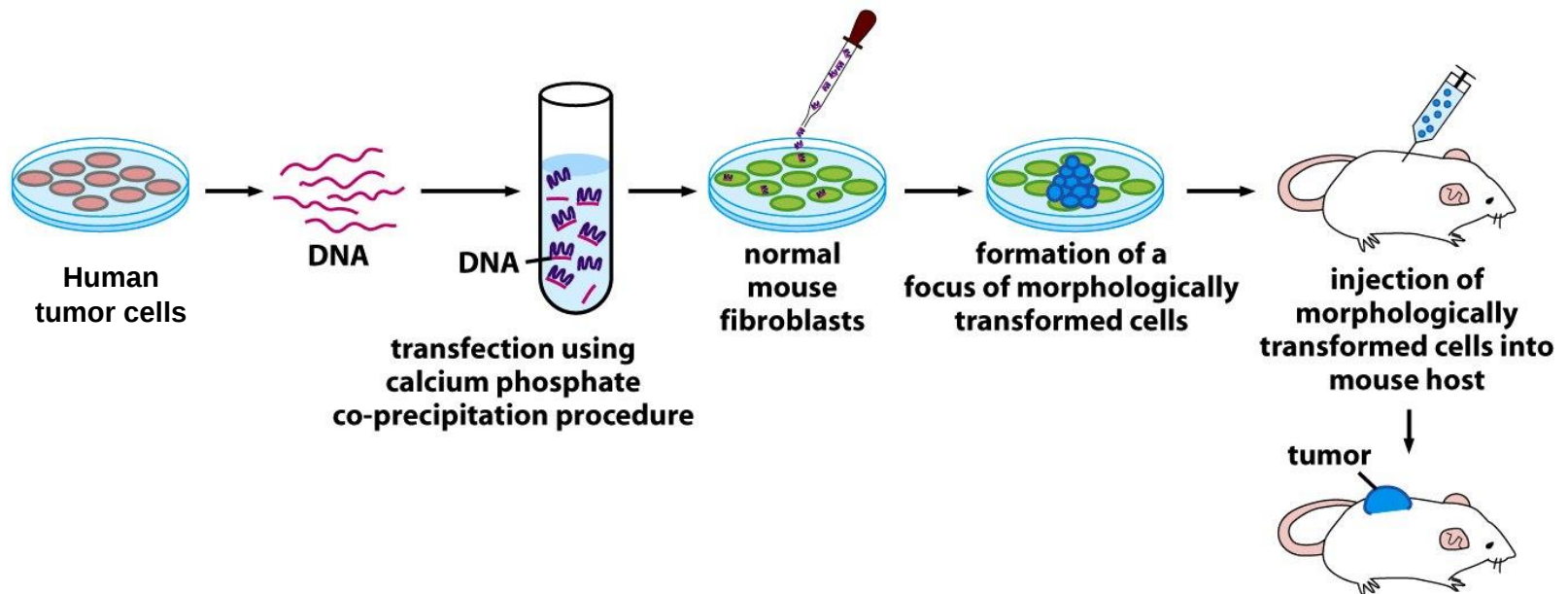
Basi genetiche del cancro: la genetica molecolare

Il DNA di cellule tumorali umane trasforma le cellule del topo

- DNA da cellule tumorali umane transfettate in fibroblasti di topo produce foci di cellule tumorali

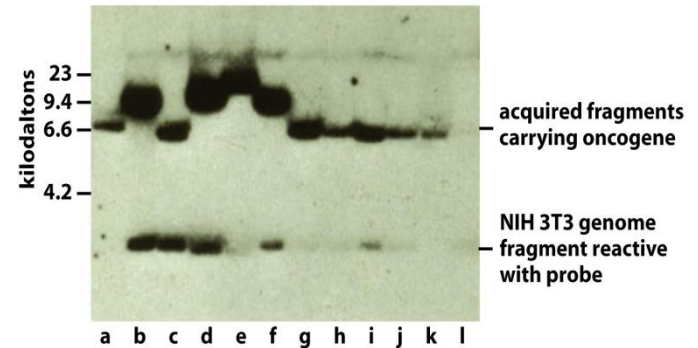
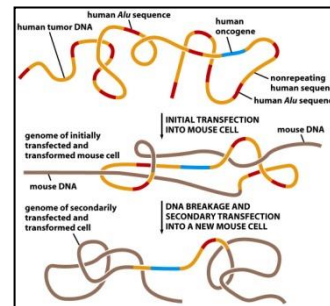
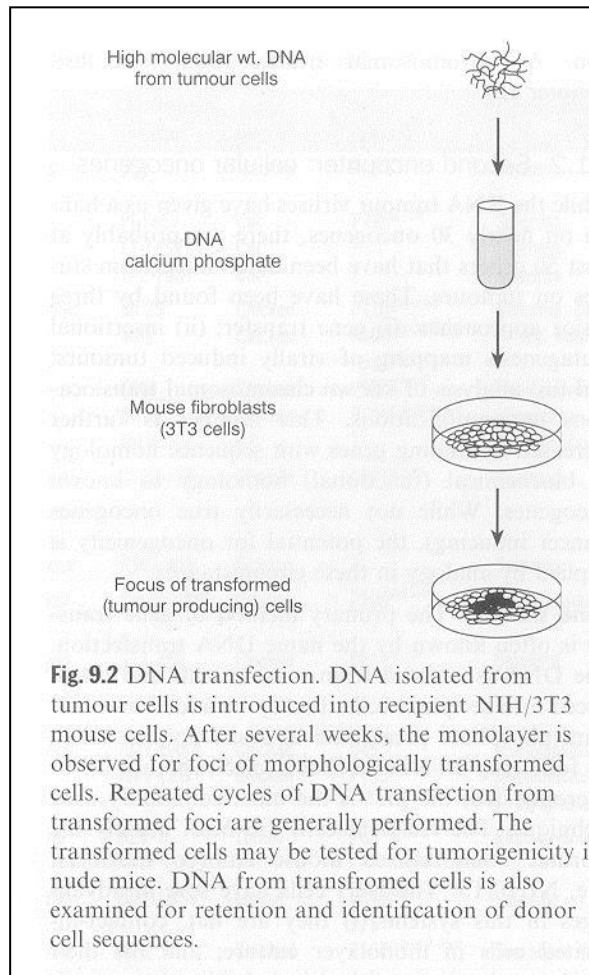


Barbacid, Pulciani, Santos , in 1982



03.1_Contact_Inhibition.wmv

Il DNA di cellule tumorali umane trasforma le cellule del topo



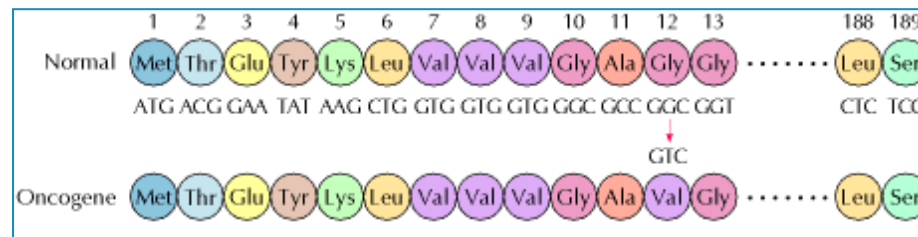
Questo studio ci dice che:

Nel DNA delle cellule tumorali sono presenti loci / geni responsabili del fenotipo tumorale

Identificare tali geni ci può offrire conoscenze utili per contrastare la malattia che definiamo cancro

Una mutazione nel gene RAS induce e mantiene il fenotipo trasformato

- HRAS è stato il primo proto-oncogene trovato attivato da mutazioni puntiformi nelle cellule tumorali umane



- Esistono tre membri della famiglia RAS nei genomi dei mammiferi: HRAS, KRAS, NRAS.
- La funzione oncogenica è stata dimostrata per tutti e tre i membri dimostrando che la loro forma mutante potrebbe trasformare NIH₃T₃
- È necessaria attività continua di RAS per mantenere il fenotipo trasformato

SIGNIFICATO

Proto-oncogene = la versione normale del gene presente nel genoma umano
Oncogene = la forma attivata del proto-oncogene presente nelle cellule tumorali

Point mutations of *RAS* oncogenes in a variety of human cancer

Tumor type	Proportion (%) of tumors carrying a point-mutated <i>ras</i> gene ^a
Pancreas	90 K
Thyroid (papillary)	60 (H, K, N)
Thyroid (follicular)	55 (H, K, N)
Colorectal	45 (K)
Seminoma	45 (K, N)
Myelodysplasia	40 (N, K)
Lung (non-small-cell)	35 (K)
Acute myelogenous leukemia	30 (N)
Liver	30 (N)
Melanoma	15 (K)
Bladder	10 (K)
Kidney	10 H

^aH, K, and N refer to the human *H-RAS*, *K-RAS*, and *N-RAS* genes, respectively.

Adapted from J. Downward, *Nat. Rev. Cancer* 3:11–22, 2003.

Proto-oncogenes activated by point mutations in human cancer

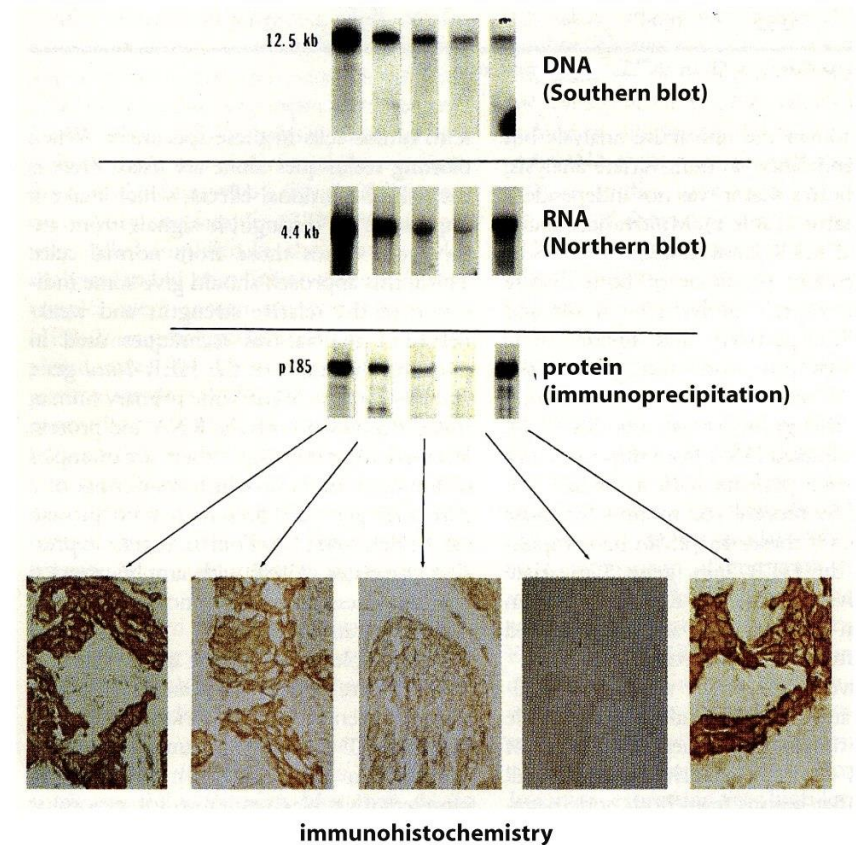
- *RAS* (*KRAS*, *NRAS*, *HRAS*): codon 12 / 13 / 61
- *BRAF*: codon 600
- *EGFR*: codon 858 / 790
- *ER*: codon 536 / 537 / 538
- *PIK3CA*: codon 545 / 1047

Attivazione di Proto-oncogeni da amplificazione genica

- Nel 1987, l'amplificazione dell'oncogene ErbB2 (o HER2) è stata trovata in una frazione significativa di carcinomi mammari umani

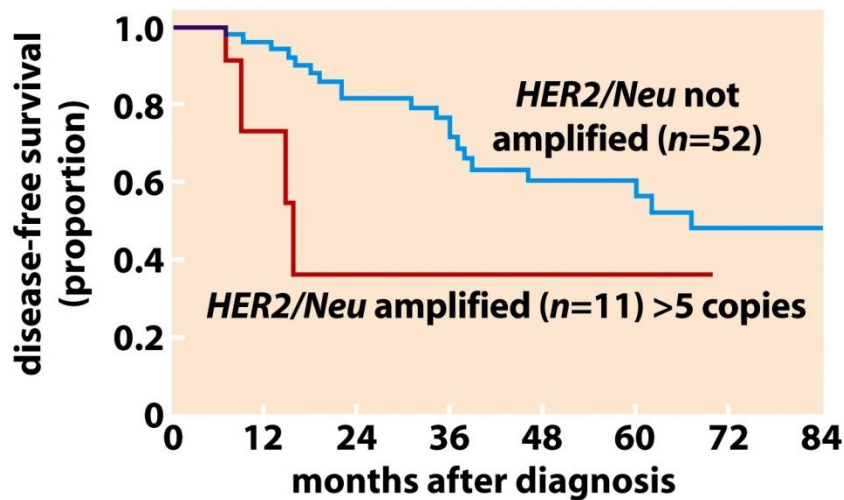


Dennis Slamon



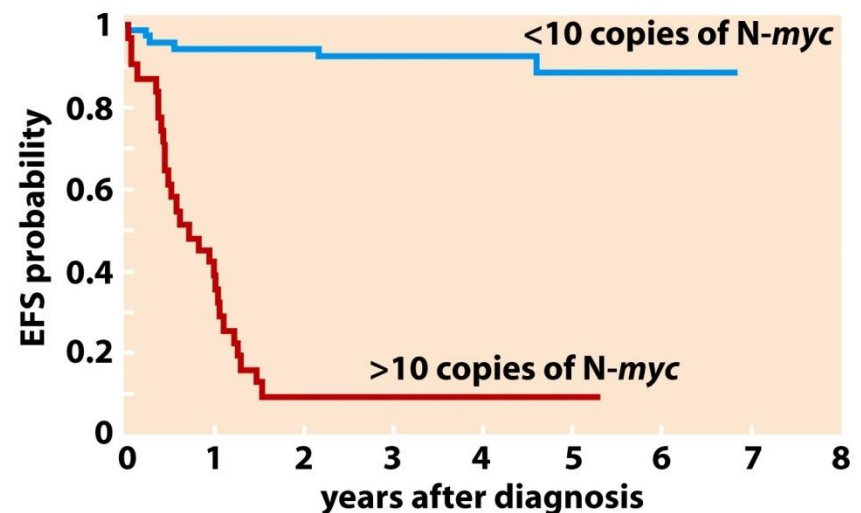
Proto-oncogenes activation by gene amplification: significance

Il significato dell'amplificazione genica è stato dimostrato dai dati clinici: l'amplificazione HER2 nel carcinoma mammario è stata associata a prognosi sfavorevole



Breast cancer

Ugualmente, l'amplificazione N-Myc in neuroblastoma



Neuroblastoma

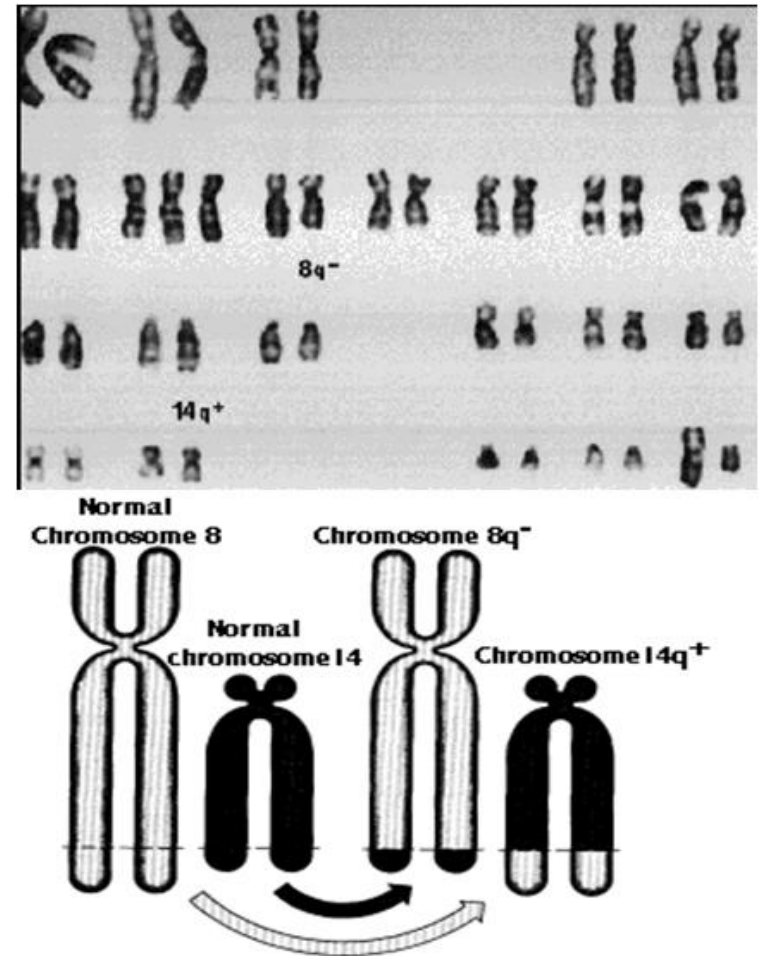
Proto-oncogenes activation by gene amplification

Table 6-2 Oncogene Amplification in Human Cancers

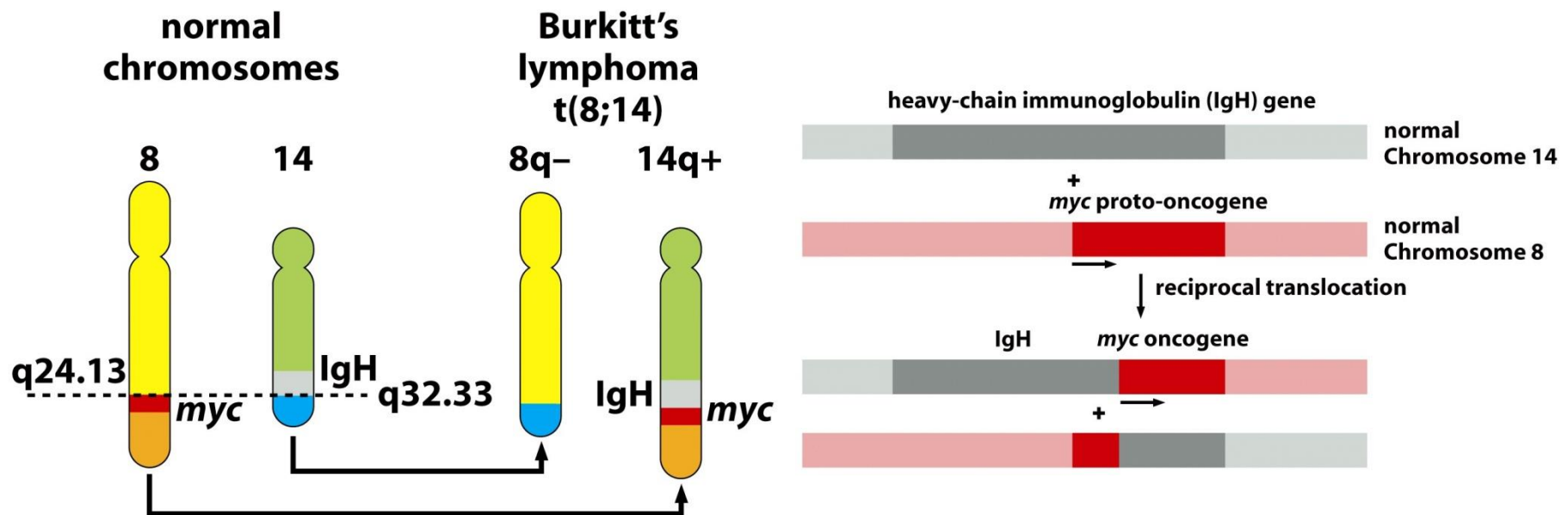
Tumor Type	Gene Amplified	Percentage
Neuroblastoma	<i>MYCN</i>	20–25
Small-cell lung cancer	<i>MYC</i>	15–20
Glioblastoma	<i>ERB B-1</i> (EGFR)	33–50
Breast cancer	<i>MYC</i>	20
	<i>ERB B-2</i> (EGFR2)	~20
	<i>FGFR1</i>	12
	<i>FGFR2</i>	12
	<i>CCND1</i> (cyclin D1)	15–20
	<i>MYC</i>	38
Esophageal cancer	<i>CCND1</i> (cyclin D1)	25
	<i>K-RAS</i>	10
Gastric cancer	<i>CCNE</i> (cyclin E)	15
	<i>CCND1</i> (cyclin D1)	13
Hepatocellular cancer	<i>MDM2</i>	10–30
Sarcoma	<i>CDK4</i>	11
	<i>MYC</i>	25–50
Cervical cancer	<i>MYC</i>	20–30
Ovarian cancer	<i>ERB B-2</i> (EGFR2)	15–30
	<i>AKT2</i>	12
	<i>MYC</i>	7–10
	<i>ERB B-1</i> (EGFR)	10
Head and neck cancer	<i>CCND1</i> (cyclin D1)	~50
	<i>MYB</i>	15–20
	<i>H-RAS</i>	29
Colorectal cancer	<i>K-RAS</i>	22

Proto-oncogenes activation by gene translocation

- La translocazione t(8;14) è caratteristica del Burkitt's lymphoma



La traslocazione t (8; 14) sposta il proto-oncogene **c-myc** nel locus del gene della catena pesante delle **immunoglobuline**



MYC è attivato dalla giustapposizione al locus Ig

Aberrazioni cromosomiche non casuali nelle neoplasie linfoidi

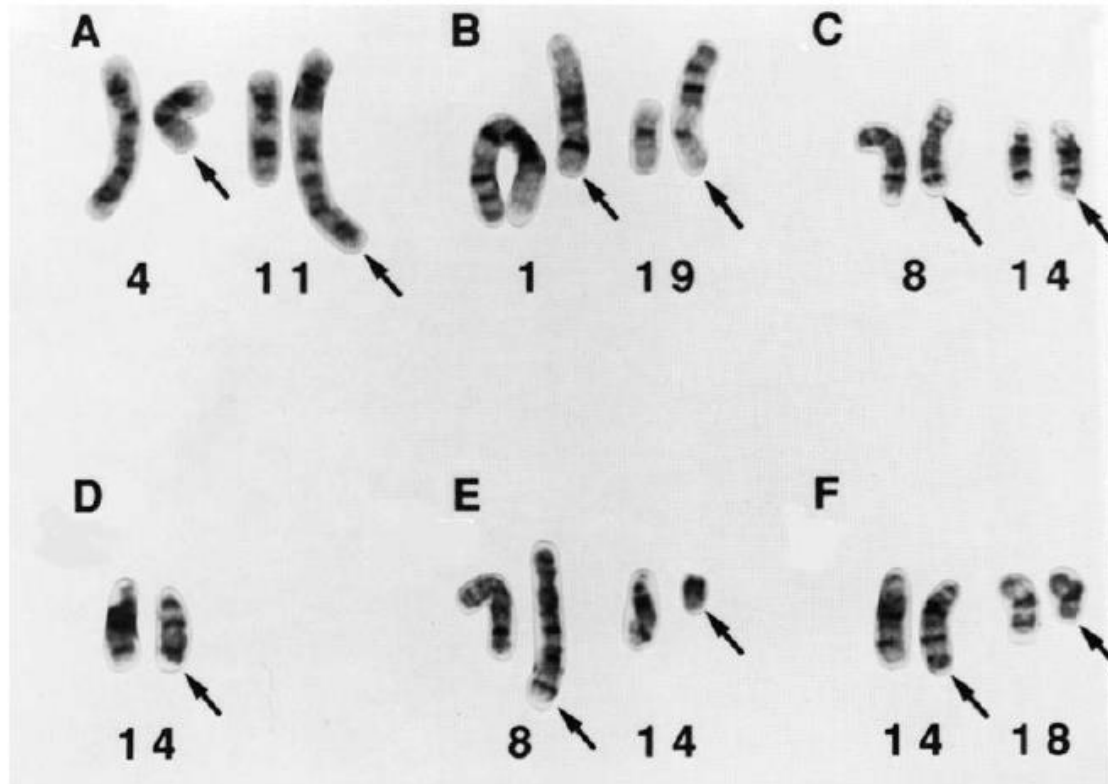


Figure 8-5 Partial karyotypes of trypsin-Giemsa-banded metaphase cells depicting nonrandom chromosomal rearrangements observed in lymphoid malignant diseases. A, $t(4;11)(q21;q23)$ in ALL; B, $t(1;19)(q21;p13)$ in pre-B cell ALL; C, $t(8;14)(q24;q32)$ in B-cell ALL and Burkitt's lymphoma; D, $inv(14)9q11q32$ in T-cell leukemia/lymphoma; E, $t(8;14)(q24;q11)$ in T-cell leukemia/lymphoma; F, $t(14;18)(q32;q21)$ in B-cell NHL. The rearranged chromosomes are identified with arrowheads.

Table 8-3A Cytogenic-Immunophenotypic Correlations in Malignant B-Lymphoid Diseases

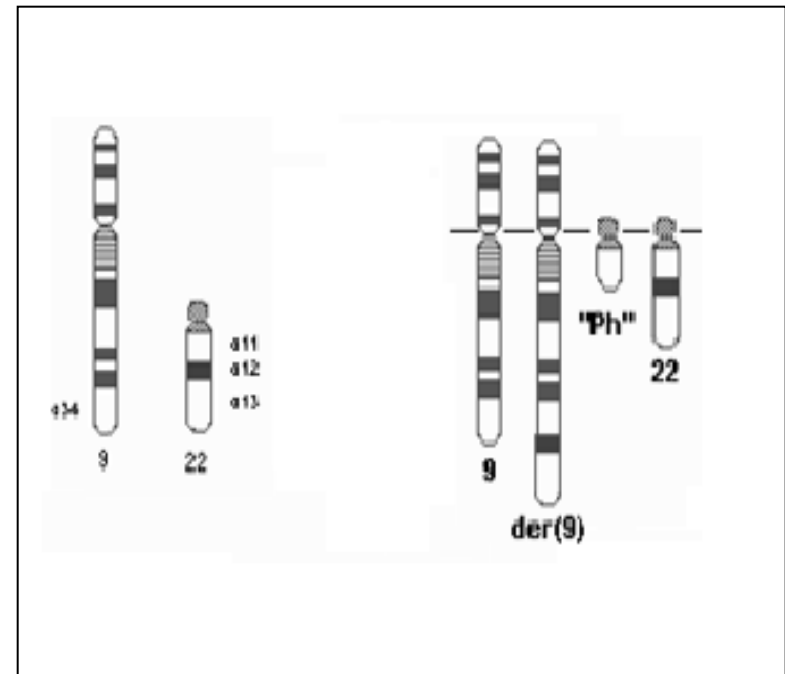
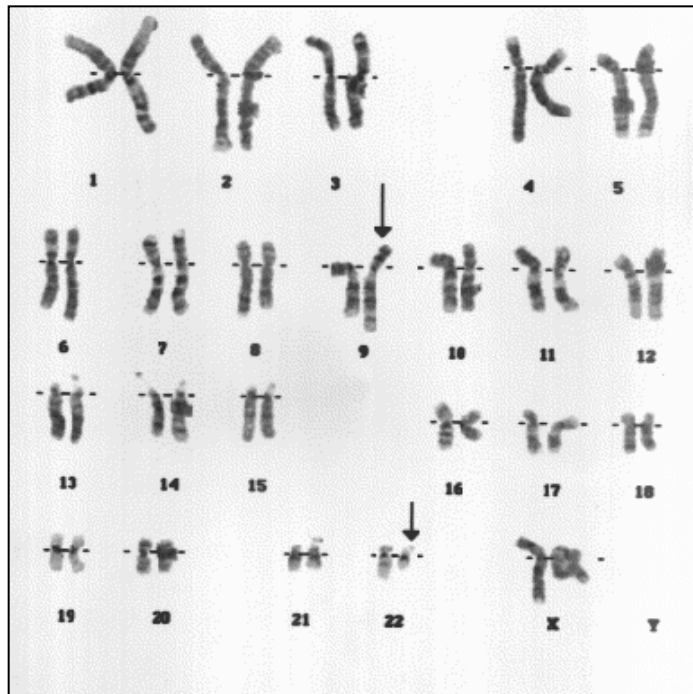
Phenotype	Chromosome Abnormality	Involved Genes
Acute lymphoblastic leukemia		
Pre-B	t(1;19)(q23;p13)	<i>PBX1-TCF3</i> (E2A)
B(Sig+)	t(8;14)(q24;q32)	<i>MYC-IGH</i>
	t(2;8)(p12;q24)	<i>IGK-MYC</i>
	t(8;22)(q24;q11)	<i>MYC-IGL</i>
B or B-myeloid	t(9;22)(q34;q11)	<i>ABL-BCR</i>
	t(4;11)(q21;q23)	<i>AF4-MLL</i>
	t(11;19)(q23;p13.3)	<i>MLL-ENL</i>
Other	50-60 chromosomes	
	t(5;14)(q31;q32)	<i>IL3-IGH</i>
	del(9p),t(9p)	<i>CDKN2(p16)</i>
	t(9;12)(q34;p13)	<i>ABL-TEL</i>
	t(12;21)(p13;q22)	<i>TEL-AML1</i>
	t(12;21)(p13;q22)	<i>TEL-MN1</i>
	del(12p)	<i>TEL;?p27KIP1</i>
Non-Hodgkin lymphoma		
Burkitt type	t(8;14)(q24;q32)	<i>MYC-IGH/IGK/IGL</i>
Follicular	t(14;18)(q32;q21)	<i>IGH-BCL2</i>
Mantle cell	t(11;14)(q13;q32)	<i>BCL-IgH</i>
Diffuse large cell	t(3;14)(q27;q32)	<i>BCL6-IGH</i>
	t(11;14)(q13;q32)	<i>BCL1-CCND1</i>
MALT	t(11;18)(q21;q21)	<i>API2-MLT</i>
	t(1;14)(p22;q32)	<i>BCL10-IGH</i>
Splenic marginal zone	del 7q31.3	
Lymphoplasmacytic	t(9;14)(p13;q32)	<i>IGH-PAX5</i>
Small lymphocytic	del(6)(q21-23)	
Chronic lymphocytic leukemia	t(11;14)(q13;q32)	<i>CCND1-IGH</i>
	t(14;19)(q32;q13)	<i>IGH-BCL3</i>
	t(2;14)(p13;q32)	<i>IGH</i>
	t(14q) and/or +12	
	del(13q14)	<i>RB1</i>
Multiple myeloma	t(11;14)(q13;q32)	<i>CCND1-IGH</i>
	t(8;14)(q24;q32)	<i>MYC-IGH/IGK/IGL</i>
	t(6;14)(p21;q32)	<i>CCND3-IGH</i>
	t(6;14)(p25;q32)	<i>IGH-MUM1/TRF-4</i>
	t(4;14)(p16.3;q32)	<i>FGFR3-IGH</i>
	t(14;16)(q32;q23)	<i>IGH-CMAF</i>
	t(1;14)(q21;q32)	<i>IRTA2-IGH</i>
	del(13q24)	<i>RB1</i>
	del(17p13)	<i>P53</i>

Table 8-3B Cytogenetic-Immunophenotypic Correlations in Malignant T-Lymphoid Diseases

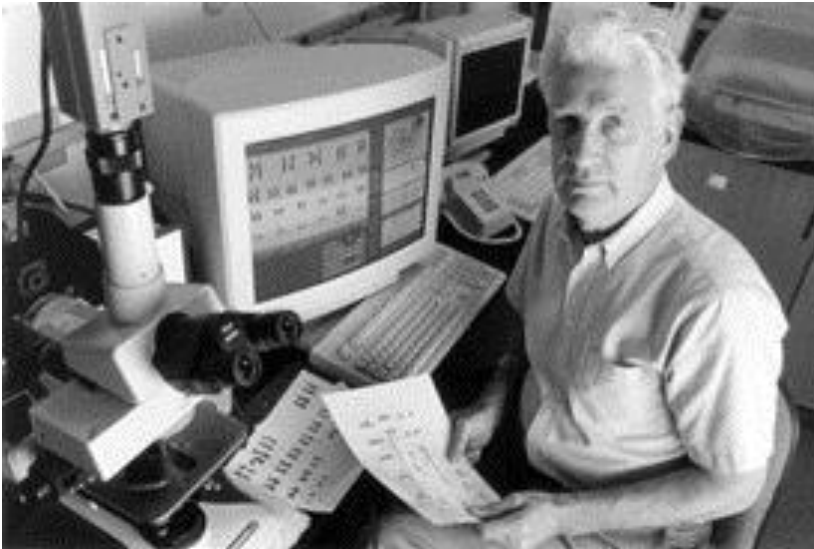
Phenotype	Chromosome Abnormality	Involved Genes
Acute lymphoblastic leukemia	t(1;14)(p34;q11)	<i>LCK-TCRD</i>
	t(1;14)(p32;q11)	<i>TAL1-TRCA</i>
	—	<i>TAL1</i> Del
	t(8;14)(q24;q11)	<i>MYC-TCRA</i>
	inv(14)(q11q32)	<i>TCRA-IGH</i>
	t(10;11)(p13;q14)	<i>AF10-CALM</i>
	t(10;14)(q24;q11)	<i>HOX11-TCRA</i>
	t(11;14)(p15;q11)	<i>RBTN1-TCRA</i>
	t(11;14)(p13;q11)	<i>RBTN2-TCRA</i>
	t(7;9)(q35;q32)	<i>TCRB-TAL2</i>
	t(7;9)(q35;q34)	<i>TCRB-TANI</i>
	t(7;7)(p15;q11)	<i>TCRG-?</i>
	t(14;14)(q11;q32)	<i>TCRA-IGH</i>
	t(7;14)(q35;q11)	<i>TCRB-TCRD</i>
	t(7;14)(p15;q11)	<i>HOXA9-TRA</i>
Non-Hodgkin lymphoma		
T	see T-cell ALL	
	t(4;16)(q26;p13.1)	<i>IL2-BCM</i>
T or B(Ki-1+)	t(2;5)(p23;q35)	<i>ALK-NPM1</i>
Chronic lymphocytic leukemia	t(8;14)(q24;q11)	<i>MYC-TCRA</i>
	inv(14)(q11q32)	<i>TCRA/D-IGH</i>
Adult T-cell leukemia	t(14;14)(q11;q32)	<i>TCRA-IGH</i>
	inv(14)(q11q32)	<i>TCRA/D-IGH</i>
	+3	

Attivazione di proto-oncogeni mediante fusione genica

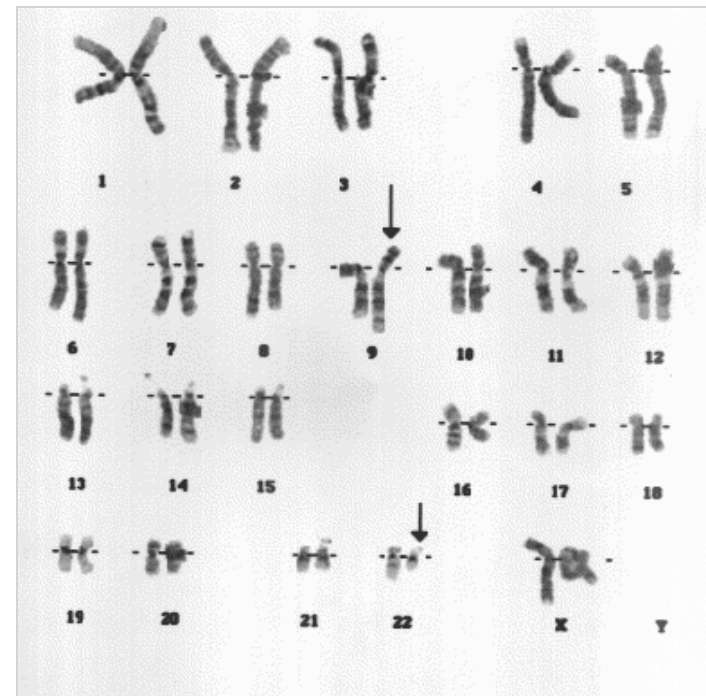
- Paradigmatic example is the Ph' chromosome in the CML



Il cromosoma Ph' nella Leucemia Mieloide Cronica: più del 95% dei casi presenta questa aberrazione cromosomica



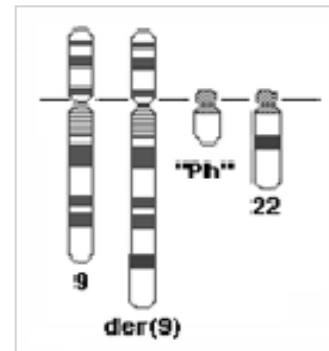
Peter Nowell, Università di Pennsylvania, Philadelphia



Il cromosoma Ph' : una traslocazione reciproca tra il cromosoma 9 ed il 22

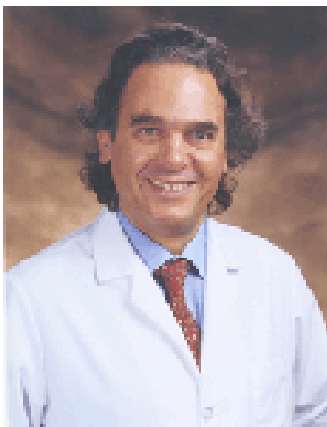


Janet Rowley, Università di Chicago

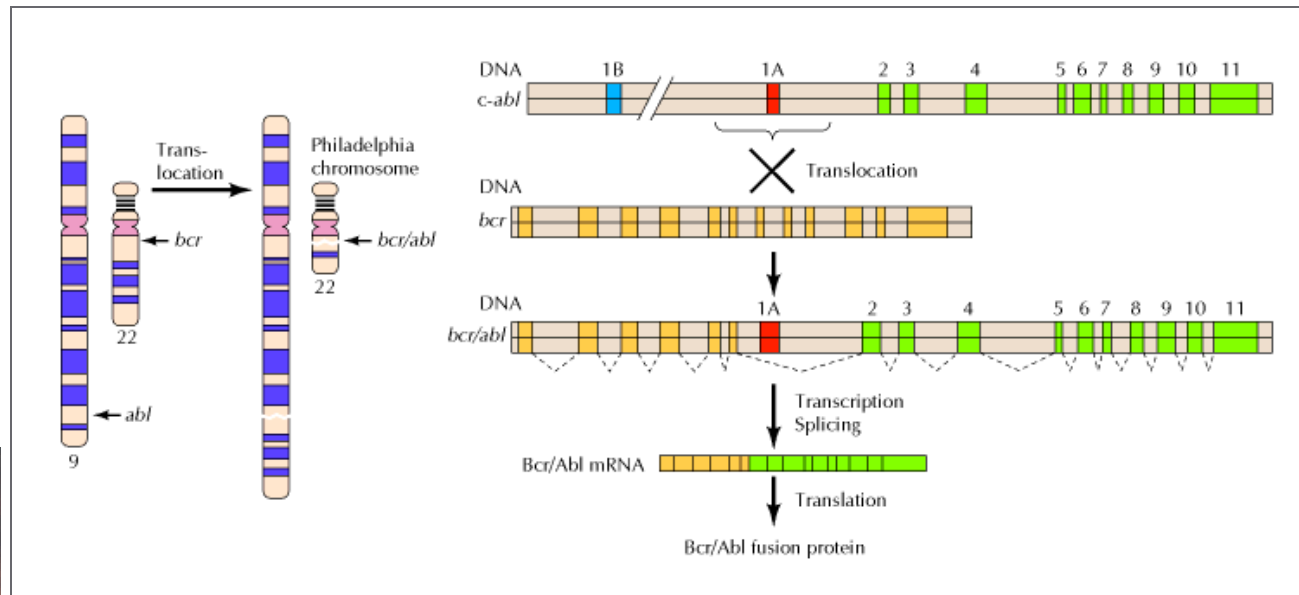


Scoperta del difetto genetico: la traslocazione t(9;22) causa la fusione dei geni BCR-ABL

Eli Canaani, Israel



Carlo M. Croce, Italia-USA



Il proto-oncogene ABL, una tirosin-chinasi, diviene attivata dalla fusione con BCR: la sua attivita` chinasica diviene costitutivamente attiva a livelli elevati

Nonrandom chromosomal aberrations in myeloid malignancies

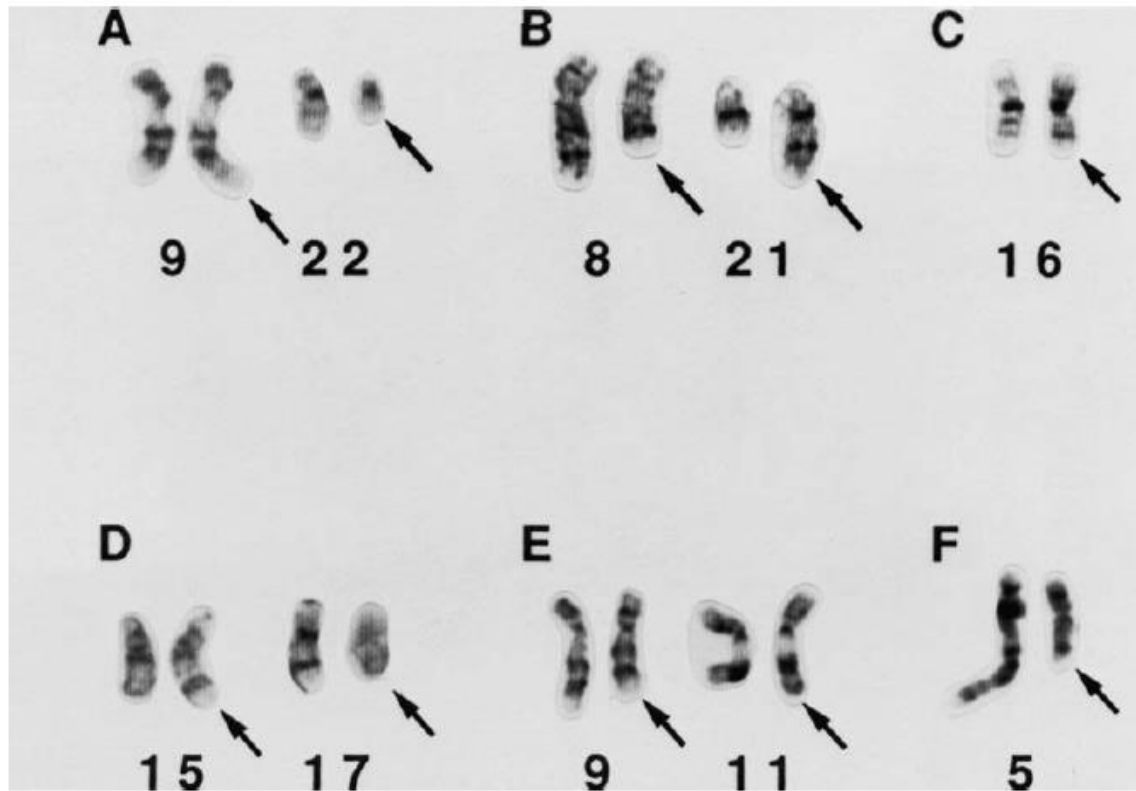


Figure 8-3 Partial karyotypes from trypsin-Giemsa-banded metaphase cells depicting nonrandom chromosomal rearrangements observed in myeloid malignant diseases. (a) $t(9;22)(q34;q11)$, CML; (b) $t(8;21)(q22;q22)$, AML-M2; (c) $inv(16)(p13q22)$, AMMoL-M4Eo; (d) $t(15;17)(q22;q11-12)$, APL; (e) $t(9;11)(p22;q23)$; (f) $del(5)(q13;q33)$ in t-ANLL. The rearranged chromosomes are identified with arrowheads.

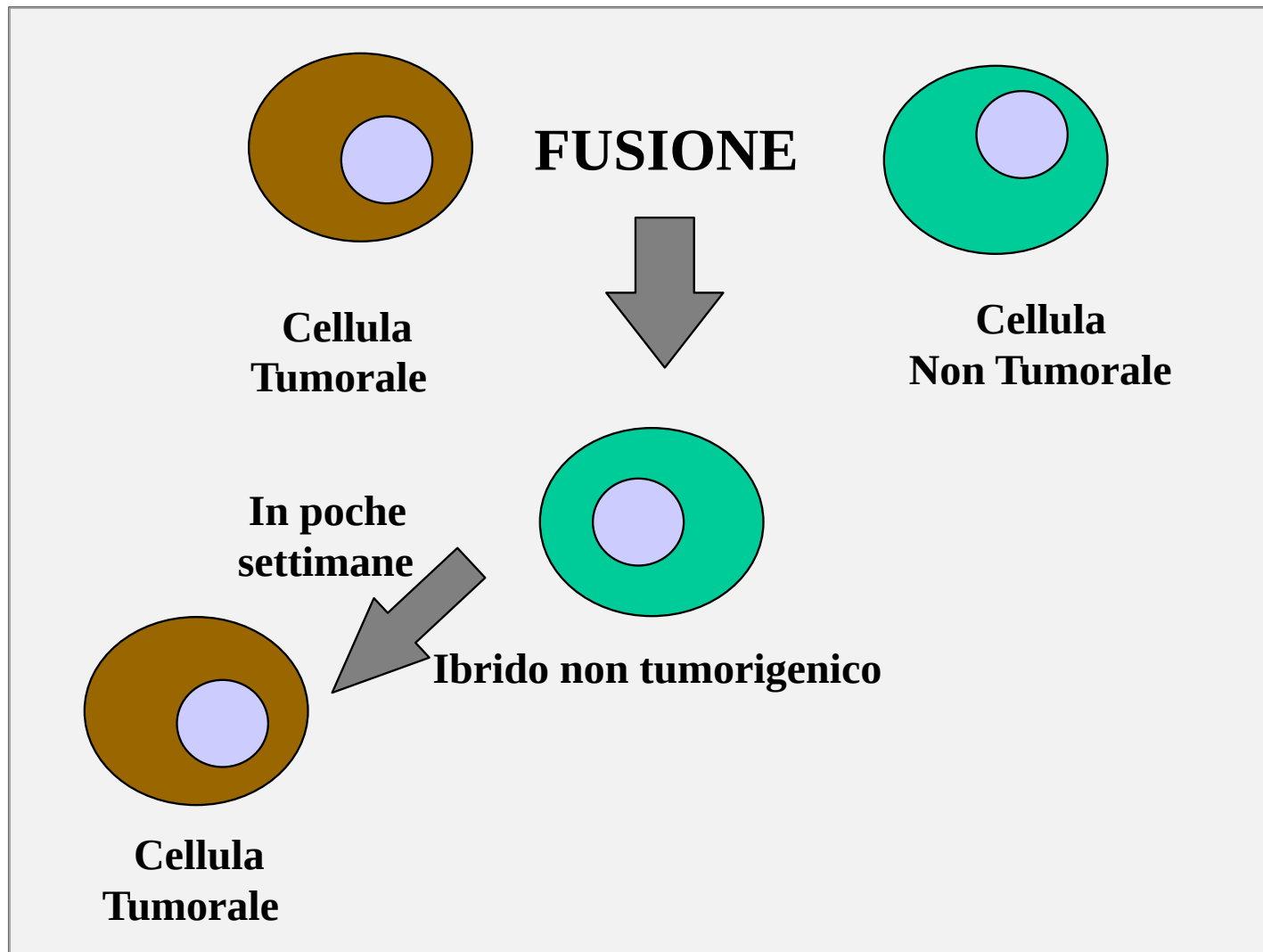
Table 8-2 Nonrandom Chromosome Abnormalities in Malignant Myeloid Diseases

Disease ^a	Chromosome Abnormality	Involved Genes
CML	t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL</i>
CML blast phase	t(9;22)(q34;q11) with +8, +Ph1, +19, or i(17q)	<i>BCR-ABL</i>
CMMoL	t(5;12)(q33;p13)	<i>PDGFRB-TEL</i>
AML-M2	t(8;21)(q22;q22)	<i>ETO-AML1</i>
APL-M3, M3V	t(15;17)(q22;q11-12)	<i>PML-RARA</i>
Atypical APL	t(11;17)(q23;q12)	<i>PLZF-RARA</i>
	t(11;17)(q13;q21)	<i>RARA-NUMA</i>
	t(17;17)(q11;q21)	<i>RARA-STAT5^b</i>
AMMoL-M4Eo	inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22)	<i>MYH-CBFB</i>
AMMoL-M4 or M5	t(6;11)(q27;q23)	<i>AF6-MLL^a</i>
	t(9;11)(p22;q23)	<i>AF9-MLL</i>
AmegL-M7	t(1;22)(p13;q13)	<i>OTT-MAL</i>
AML	t(3;3)(q21;q26)	<i>RPN1-EVI1</i>
	or inv(3)(q21;q26)	<i>RPN1-EVI1</i>
	t(3;5)(q21;q31)	<i>?-IL3</i>
	t(3;5)(q25;q34)	<i>MLF1-NPM1</i>
	t(6;9)(p23;q34)	<i>DEK-CAN (NUP214)</i>
	t(7;11)(p15;p15)	<i>HOXA9-NUP98</i>
	t(8;16)(p11;p13)	<i>MOZ-CBP</i>
	t(9;12)(q34;p13)	<i>TEL-ABL^b</i>
	t(12;22)(p13;q13)	<i>TEL-NM1</i>
	t(16;21)(p11;q22)	<i>TLS(FUS)-ERG</i>
	−7 or del(7q)	
	−5 or del(5q)	
	t(12p) or del(12p)	<i>TEL, p27KIP1</i>
	del(20q)	
Therapy-related AML	−7 or del(7q) and/or −5 or del(5q)	<i>IRF1</i>
	t(11q23)	<i>MLL</i>
	t(3;21)(q26;q22)	<i>EAP/MDS1/EVI1-AML1</i>

Mechanisms of proto-oncogene activation

- Mutazioni puntiformi: conferiscono una funzione biochimica aberrante al proto-oncogene
- Fusione con altri geni: conferisce una funzione biochimica aberrante al proto-oncogene
- Espressione anormalmente elevata dovuta all'attivazione del promotore o all'amplificazione genica

Il fenotipo tumorale è recessivo a livello cellulare

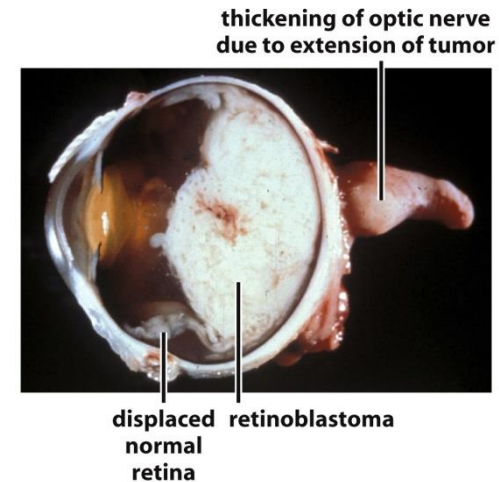


Come spiegare la natura recessiva del cancro

- *Ipotesi:* le cellule normali portano geni che controllano la crescita cellulare → geni oncosoppressori (TSG)
- Nelle cellule tumorali, si ritiene che uno o più di questi geni siano non funzionanti
- Finché nella cellula cancerosa manca la funzione di questi geni, essa continua a proliferare
- Nel momento in cui viene ripristinata la versione wild-type di questi geni (mediante fusione con una cellula normale), la capacità delle cellule tumorali di crescere e formare tumori è inibita
- Nelle settimane successive alla fusione cellulare iniziale, la perdita di cromosomi portatori di TSG causa la ricomparsa del fenotipo tumorale

Il retinoblastoma ha fornito la prova che i TSG sono coinvolti nella tumorigenesi

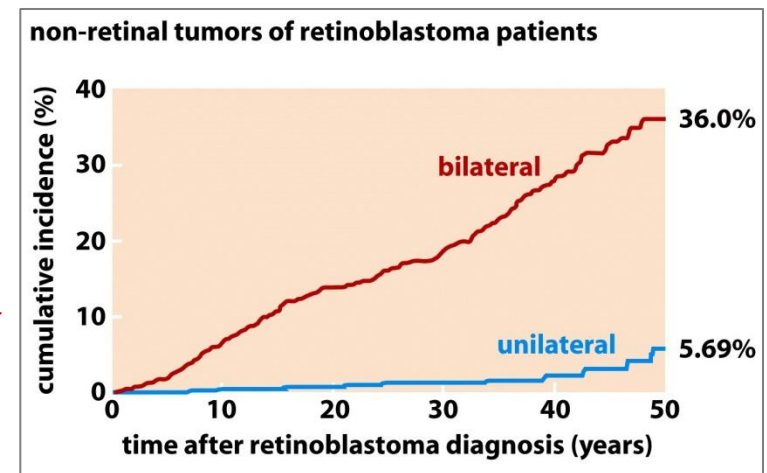
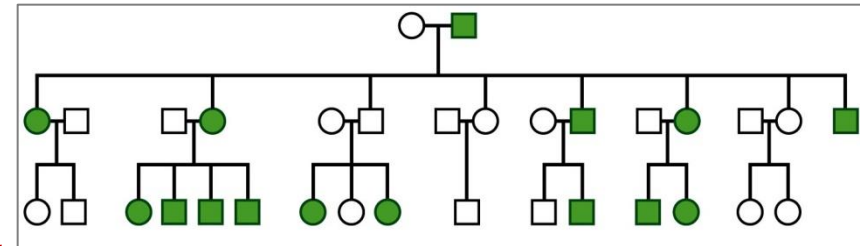
- L'ipotesi e successivamente il riconoscimento del primo gene oncosoppressore è avvenuta attraverso lo studio del retinoblastoma.
- Il retinoblastoma è un raro tumore infantile (diagnosticato fino all'età di 8 anni), che colpisce 1 su 20.000 bambini
- Il tumore può apparire in due forme:
 - (1) *sporadico* (senza storia familiare di RB)
 - (2) *familiare* (con un genitore curato per la malattia)



Il retinoblastoma ha fornito la prova che i TSG sono coinvolti nella tumorigenesi

Nonostante i casi sporadici e familiari siano istologicamente indistinguibili, essi presentano differenze importanti:

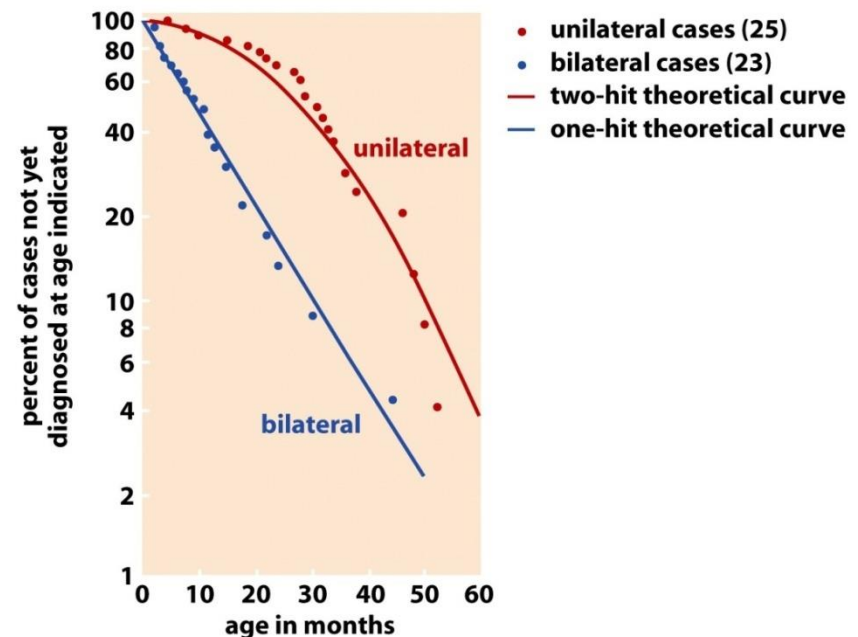
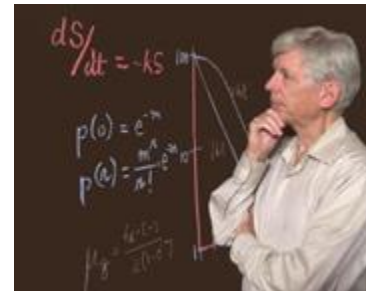
- (1) La forma familiare è trasmessa da una generazione alla successiva in una forma "autosomica dominante"
- (2) Nella forma sporadica, un singolo occhio è interessato; nella forma familiare, entrambi gli occhi sono spesso colpiti
- (3) In forma familiare, la cura del tumore dell'occhio lascia un'alta suscettibilità a sviluppare altri tumori più avanti nella vita, che è assente nelle forme sporadiche



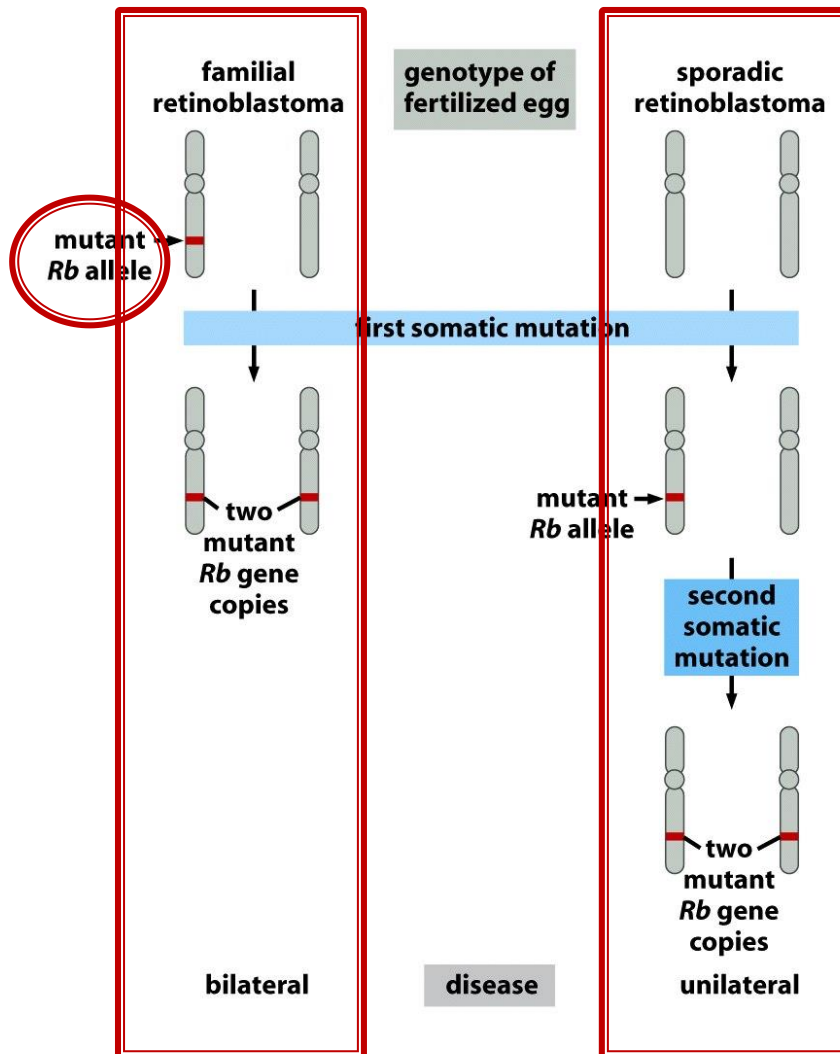
Il retinoblastoma ha fornito la prova che i TSG sono coinvolti nella tumorigenesi

Studiando la cinetica di comparsa della malattia nei bambini con forma familiare o sporadica, Alfred Knudson concluse che

1. la forma familiare era coerente con **un singolo evento mutazionale**;
2. la forma sporadica era coerente con **due eventi mutazionali** casuali.



Knudson's Two-Hits Hypothesis

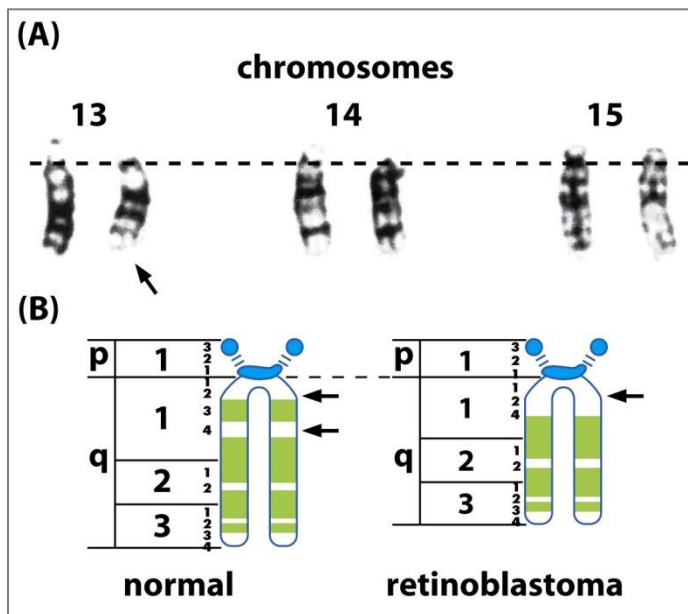


Lo studio ha portato all'ipotesi dei **due-hits di Knudson**, che prevede che:

1. entrambe le copie del gene responsabile dell'RB siano inattivate nelle cellule tumorali;
2. nei casi familiari, un gene oncosoppressore sia già inattivo quando ereditato

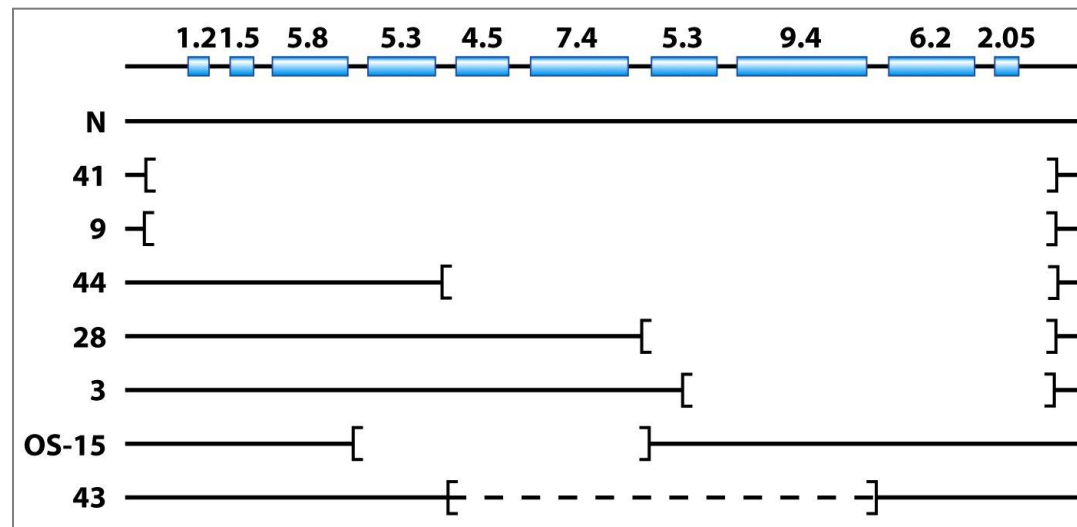
Il gene *RB* trovato in una regione di delezione ricorrente in 13q

Grandi delezioni in un cromosoma



Questi risultati hanno formalmente dimostrato l'ipotesi dei "due colpi" di Knudson

Mutazioni sub-microscopiche nel secondo cromosoma



Molti tumori familiari possono essere spiegati per ereditarietà di TSG mutanti

Table 7.1 Human tumor suppressor genes that have been cloned

Name of gene	Chromosomal location	Familial cancer syndrome	Sporadic cancer	Function of protein
<i>RUNX3</i>	1p36	—	gastric carcinoma	TF co-factor
<i>HRPT2</i>	1q25–32	parathyroid tumors, jaw fibromas	parathyroid tumors	chromatin protein
<i>FH</i>	1q42.3	familial leiomyomatosis*	—	fumarate hydratase
<i>FHIT</i>	3p14.2	—	many types	diadenosine triphosphate hydrolase
<i>RASSF1A</i>	3p21.3	—	many types	multiple functions
<i>TGFBR2</i>	3p2.2	HNPCC	colon, gastric, pancreatic carcinomas	TGF- β receptor
<i>VHL</i>	3p25	von Hippel-Lindau syndrome	renal cell carcinoma	ubiquitylation of HIF
<i>hCDC4</i>	4q32	—	endometrial carcinoma	ubiquitin ligase
<i>APC</i>	5p21	familial adenomatous polyposis coli	colorectal, pancreatic, and stomach carcinomas; prostate carcinoma	β -catenin degradation
<i>NKX3.1</i>	8p21	—	prostate carcinoma	homeobox TF
<i>p16^{INK4A}</i>	9p21	familial melanoma	many types	CDK inhibitor
<i>p14^{ARF}</i>	9p21	—	all types	p53 stabilizer
<i>PTC</i>	9q22.3	nevoid basal cell carcinoma syndrome	medulloblastomas	receptor for hedgehog GF
<i>TSC1</i>	9q34	tuberous sclerosis	—	inhibitor of mTOR [†]
<i>BMPRI</i>	10q21–22	juvenile polyposis	—	BMP receptor
<i>PTEN[‡]</i>	10q23.3	Cowden's disease, breast and gastrointestinal carcinomas	glioblastoma; prostate, breast, and thyroid carcinomas	PIP ₃ phosphatase
<i>WT1</i>	11p13	Wilms tumor	Wilms tumor	TF
<i>MEN1</i>	11p13	multiple endocrine neoplasia	—	histone modification, transcriptional repressor

Molti tumori familiari sono dovuti a geni di riparazione del DNA mutanti

Table 12.1 Human familial cancer syndromes due to inherited defects in DNA repair

Name of syndrome	Name of gene	Cancer phenotype	Enzyme or process affected
HNPCC	(4–5 genes) ^a	colonic polyposis	mismatch repair enzymes
XP ^b	(8 genes) ^b	UV-induced skin cancers	nucleotide-excision repair
AT ^c	<i>ATM</i>	leukemia, lymphoma	response to dsDNA breaks
AT-like disorder ^c	<i>MRE11</i>	not yet determined	dsDNA repair by NHEJ
Familial breast, ovarian cancer	<i>BRCA1, BRCA2</i> ^d	breast and ovarian carcinomas	homology-directed repair of dsDNA breaks
Werner	<i>WRN</i>	several cancers	exonuclease and DNA helicase*, replication
Bloom	<i>BLM</i>	solid tumors	DNA helicase, replication
Fanconi anemia	(9 genes) ^f	AML, HNSCC	repair of DNA cross-links and ds breaks
Nijmegen break ^g	<i>NBS</i>	mostly lymphomas	processing of dsDNA breaks, NHEJ
Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	multiple cancers	DNA damage alarm protein
Li-Fraumeni	<i>CHK2</i>	colon, breast	kinase signaling DNA damage

^aFive distinct MMR genes are transmitted as mutant alleles in the human germ line. Two MMR genes—*MSH2* and *MLH1*—are commonly involved in HNPCC; two other MMR genes—*MSH6* and *PMS2*—are involved in a small number of cases; a fifth gene, *PMS1*, may also be involved in a small number of cases.

^bXeroderma pigmentosum, at least eight distinct genes, seven of which are involved in NER. The seven genes are named *XPA* through *XPG*. An eighth gene, *XPV*, encodes DNA polymerase η .

Non tutte le sindromi tumorali familiari sono causate dall'eredità di TSG mutanti, ma da geni coinvolti nel mantenimento del genoma

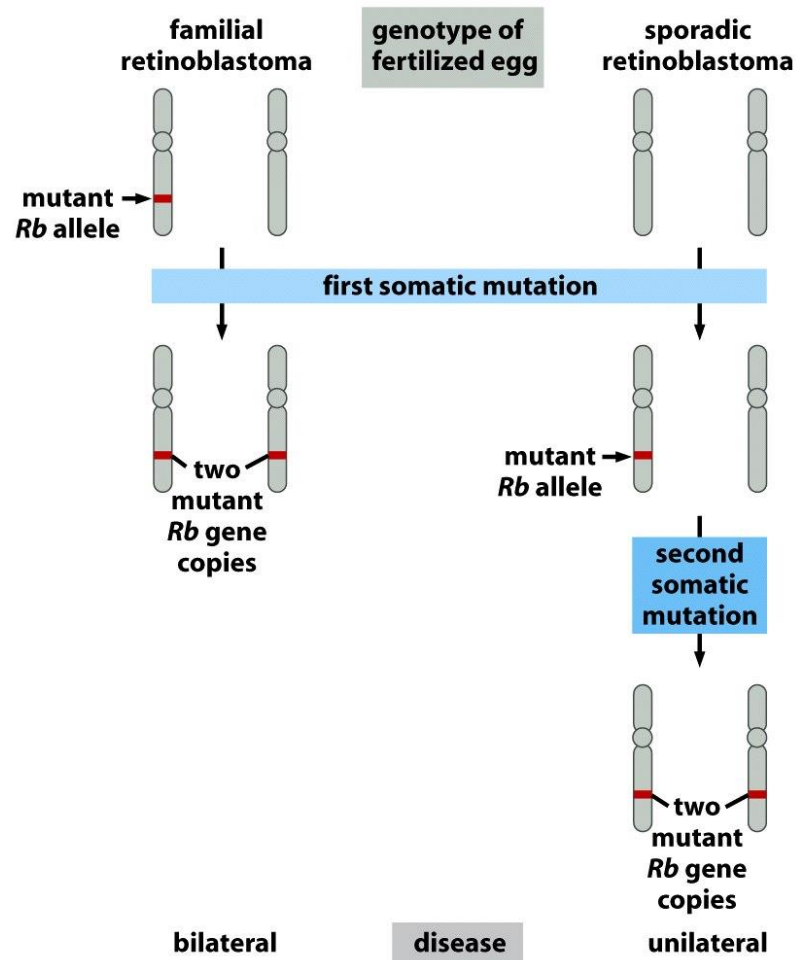
Gatekeepers e Caretakers

Esistono due classi distinte di geni familiari del cancro

- (1) **Gatekeepers**: geni oncosoppressori, la cui funzione è controllare direttamente la biologia della cellula (proliferazione, differenziazione, morte)
- (2) **Caretakers**: geni di mantenimento del DNA, il cui ruolo è di ridurre al minimo il tasso di mutazione

A differenza dei geni *gatekeepers* e *caretakers*, versioni mutate di oncogeni sono raramente implicate in cancro familiare ereditario attraverso la trasmissione per via germinale.

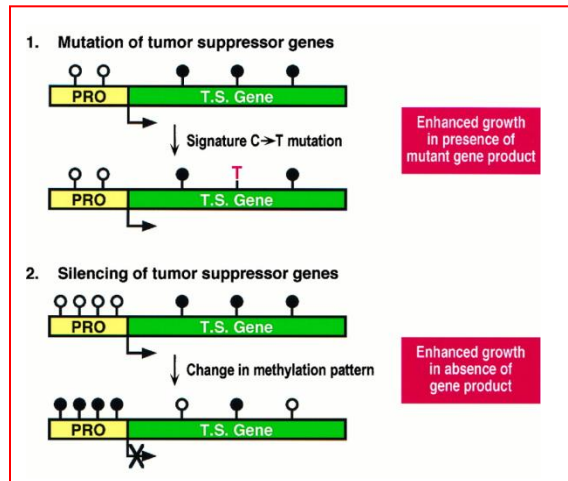
La predisposizione al cancro è recessiva, ma trasmessa in modo dominante



È da notare che le sindromi che predispongono al cancro sono geneticamente recessive, poiché **entrambi gli alleli genici predisponenti devono essere inattivati** nelle cellule tumorali, ma sono trasmesse in modalità dominante, poiché viene **un solo allele mutante** è sufficiente per predisporre al cancro:

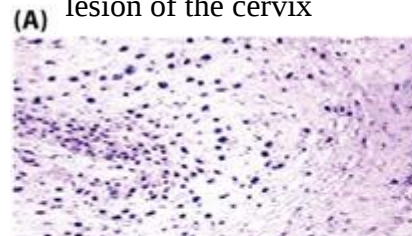
il TSG mutante agisce in modo dominante a livello dell'organismo e recessivo a livello molecolare

Inattivazione oncosoppressori per metilazione del promotore

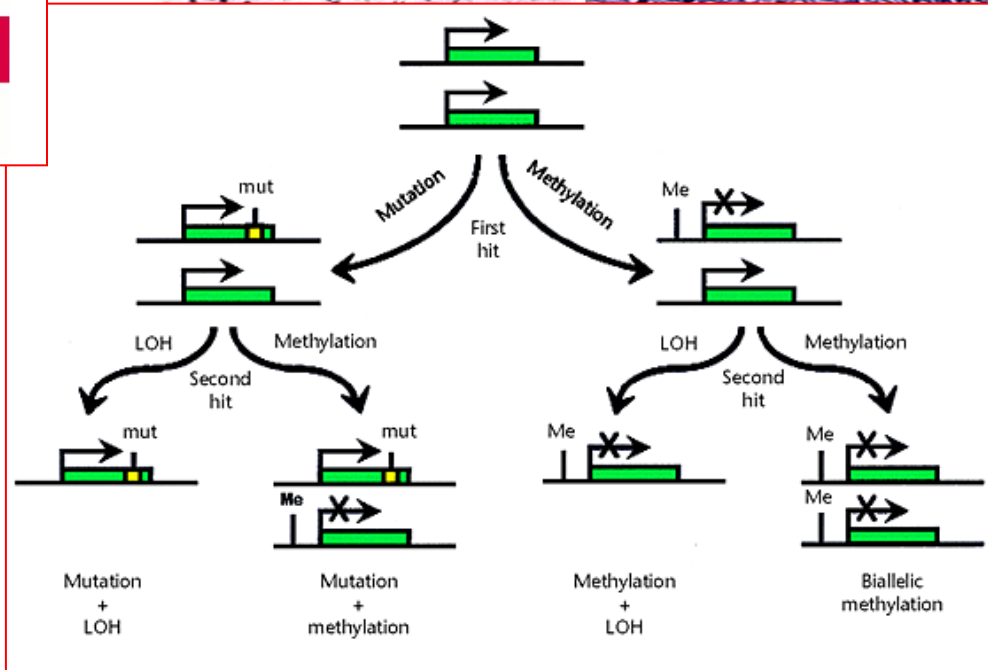
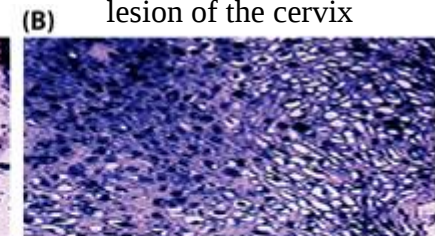


Knudson's
two-hits
revised model

Low grade intraepithelial lesion of the cervix



High grade invasive lesion of the cervix



Meccanismi di inattivazione di geni oncosoppressori

- Mutazioni puntiformi: portano a disfunzioni biochimiche
- Delezioni: portano alla perdita del gene
- Metilazione aberrante del DNA: porta alla perdita di attività trascrizionale

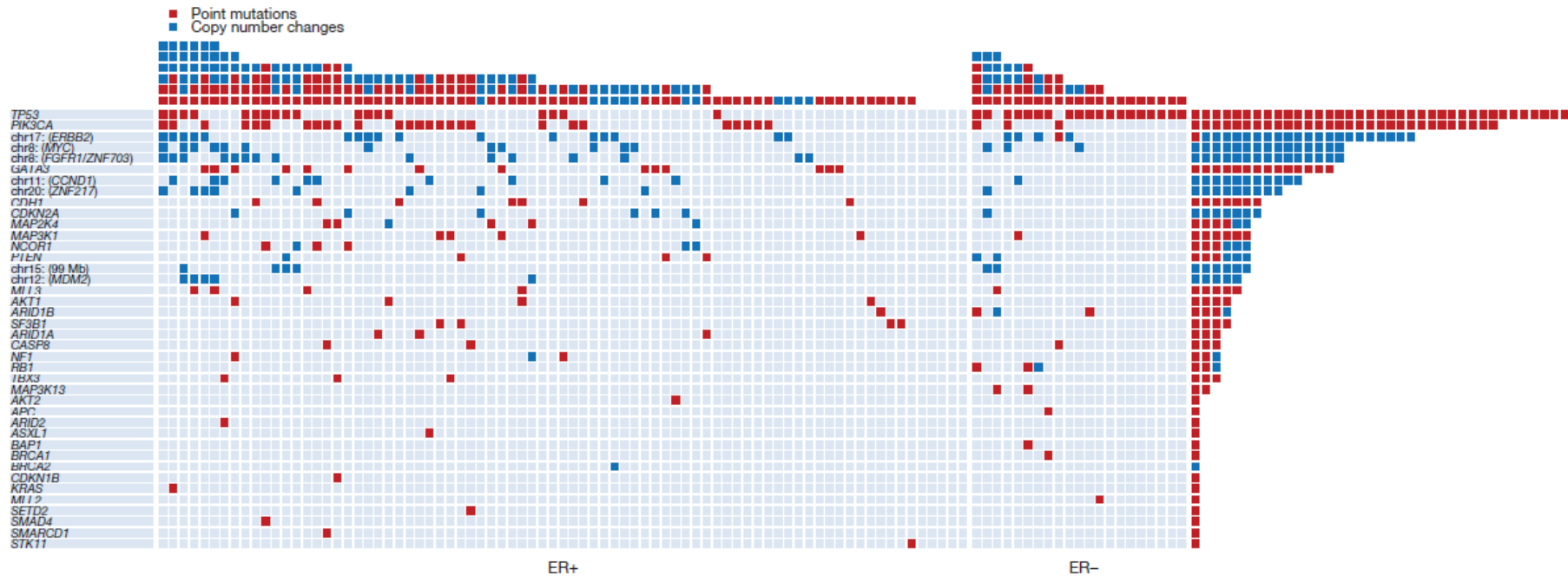
Riassunto caratteristiche distintive di oncogeni e oncosoppressori

Characteristic	Oncogenes	Tumor Suppressor Genes
Number of mutational events required to contribute to cancer development	One	Two
Function of the mutant allele	Dominant (Gain of function)	Recessive (Loss of function)
Somatic mutations contribute to cancer	Yes	Yes
Germline mutations associated with hereditary cancer syndromes	Seldom (cRET for MEN2A)	Often
Activity demonstrated by gene transfer	Yes	Yes

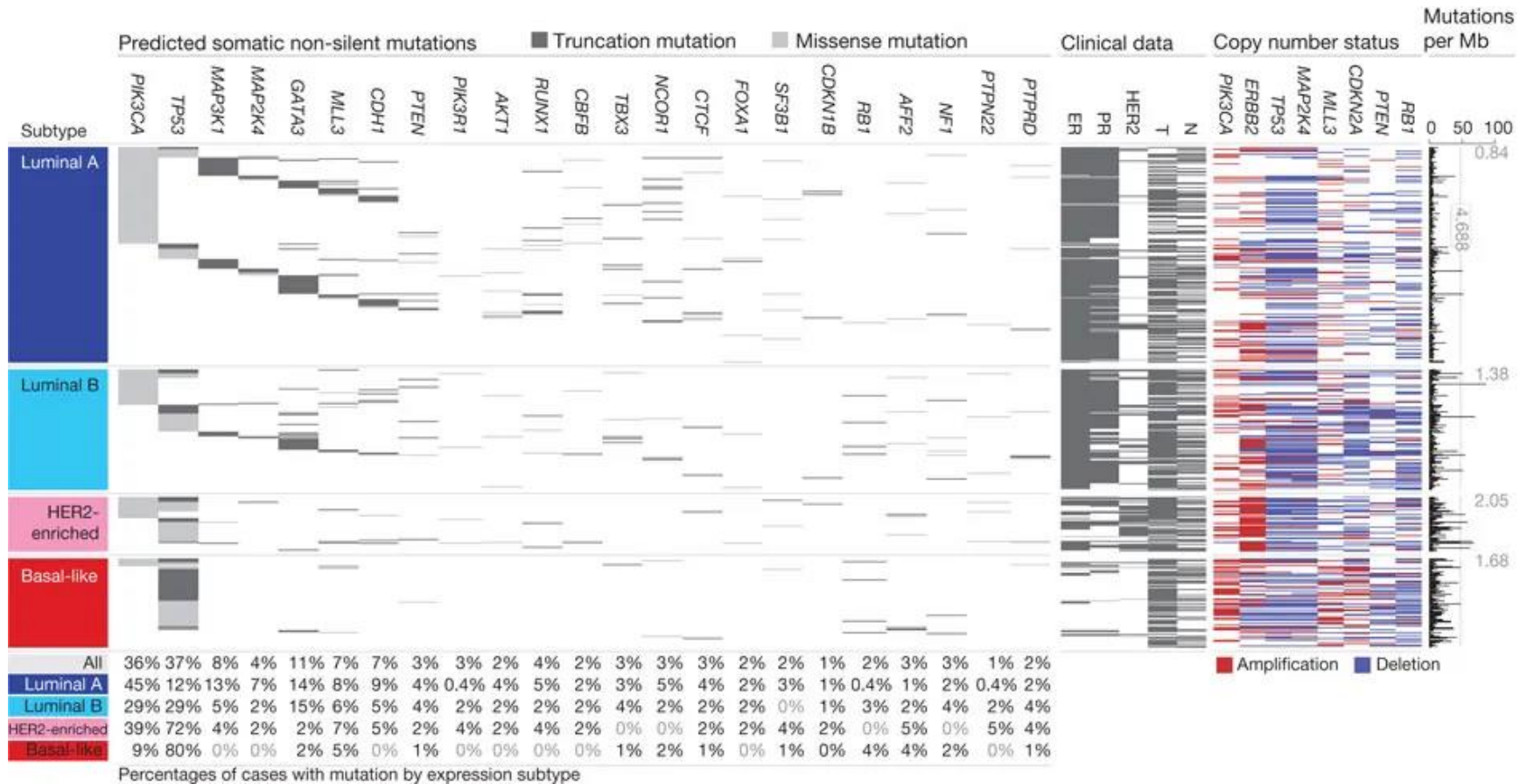
Multiple genetic and epigenetic alterations accumulate in cancer

- I recenti progressi tecnologici (sviluppo di tecnologie di sequenziamento parallelo, Next Gen Sequencing, NGS) hanno reso possibile la ricerca di tutte le mutazioni genetiche presenti in qualsiasi tumore
- Varie mutazioni "driver" sono state trovate ad alta frequenza (il più delle volte hanno confermato mutazioni in protooncogeni e geni oncosoppressori noti)
- Sono state scoperte alcune "nuove" mutazioni
- Ma soprattutto, questi studi ci hanno rivelato che l'inizio e la progressione dei tumori richiede mutazioni in multipli geni: la mutazione di un singolo gene è, di solito, insufficiente

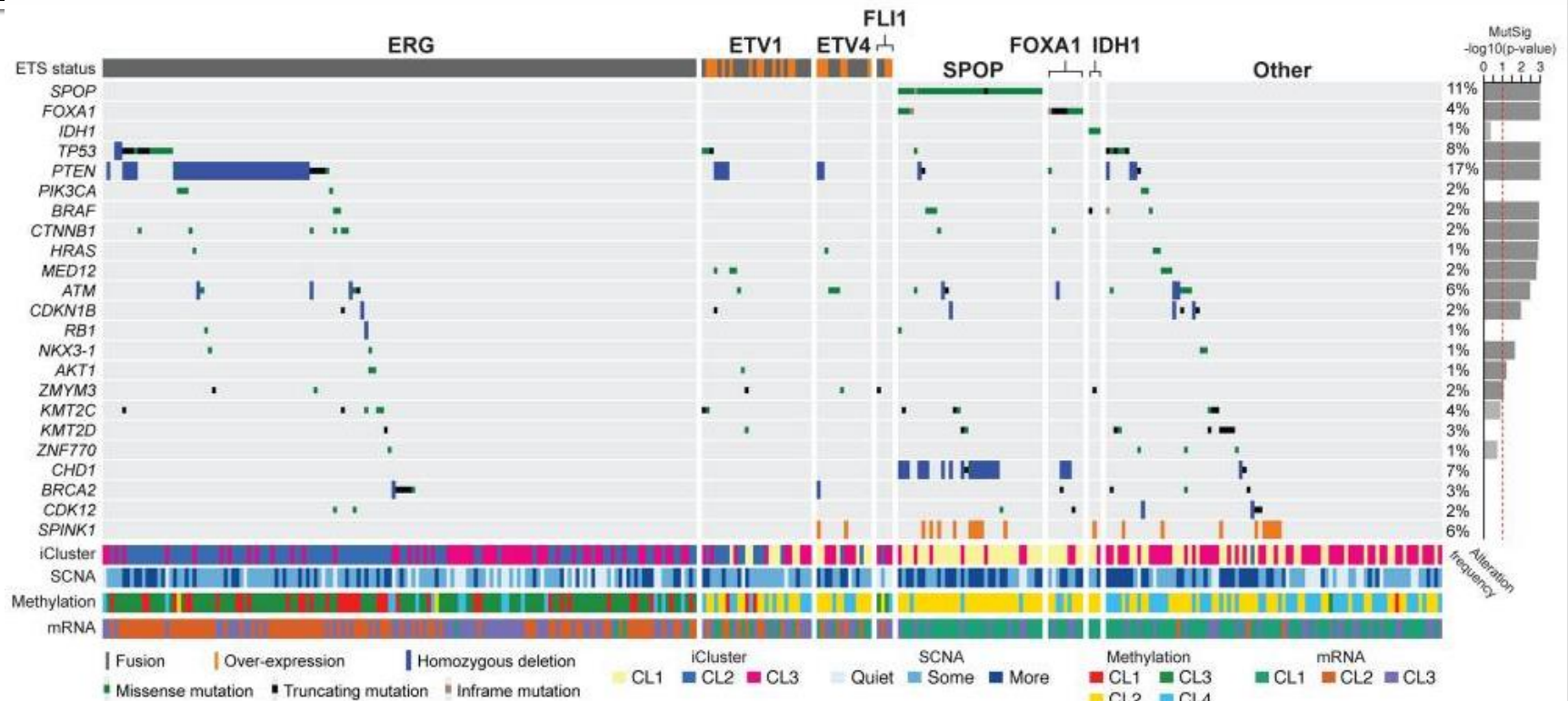
Genetic alterations in breast cancer



Breast cancer: mutations in various cancer subtypes

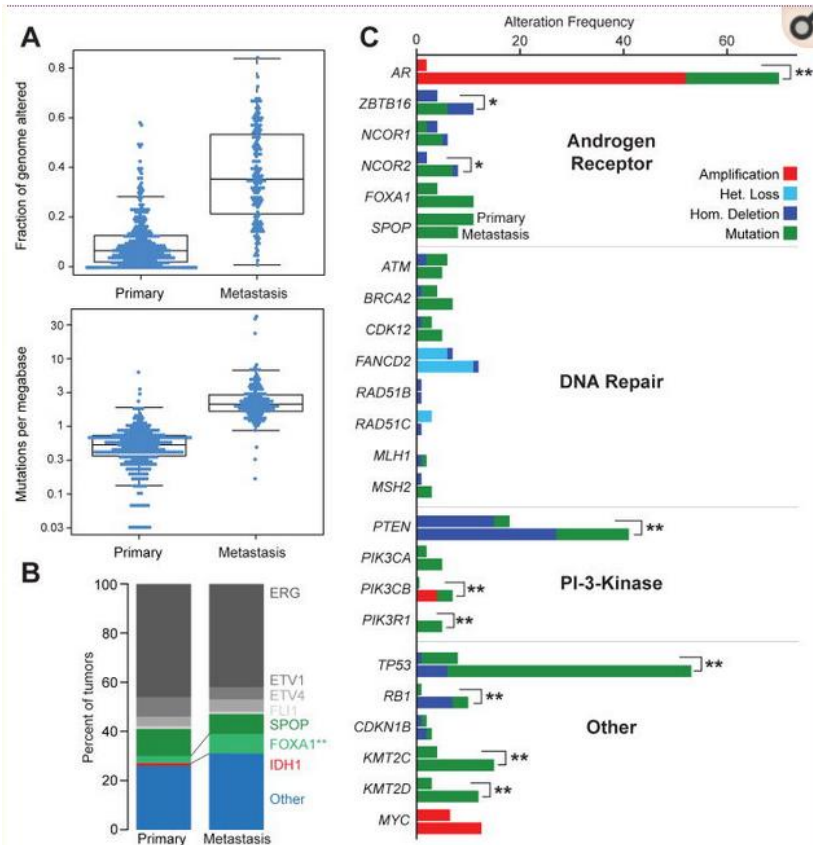


Prostate cancer: mutations in various genomically distinct subtypes



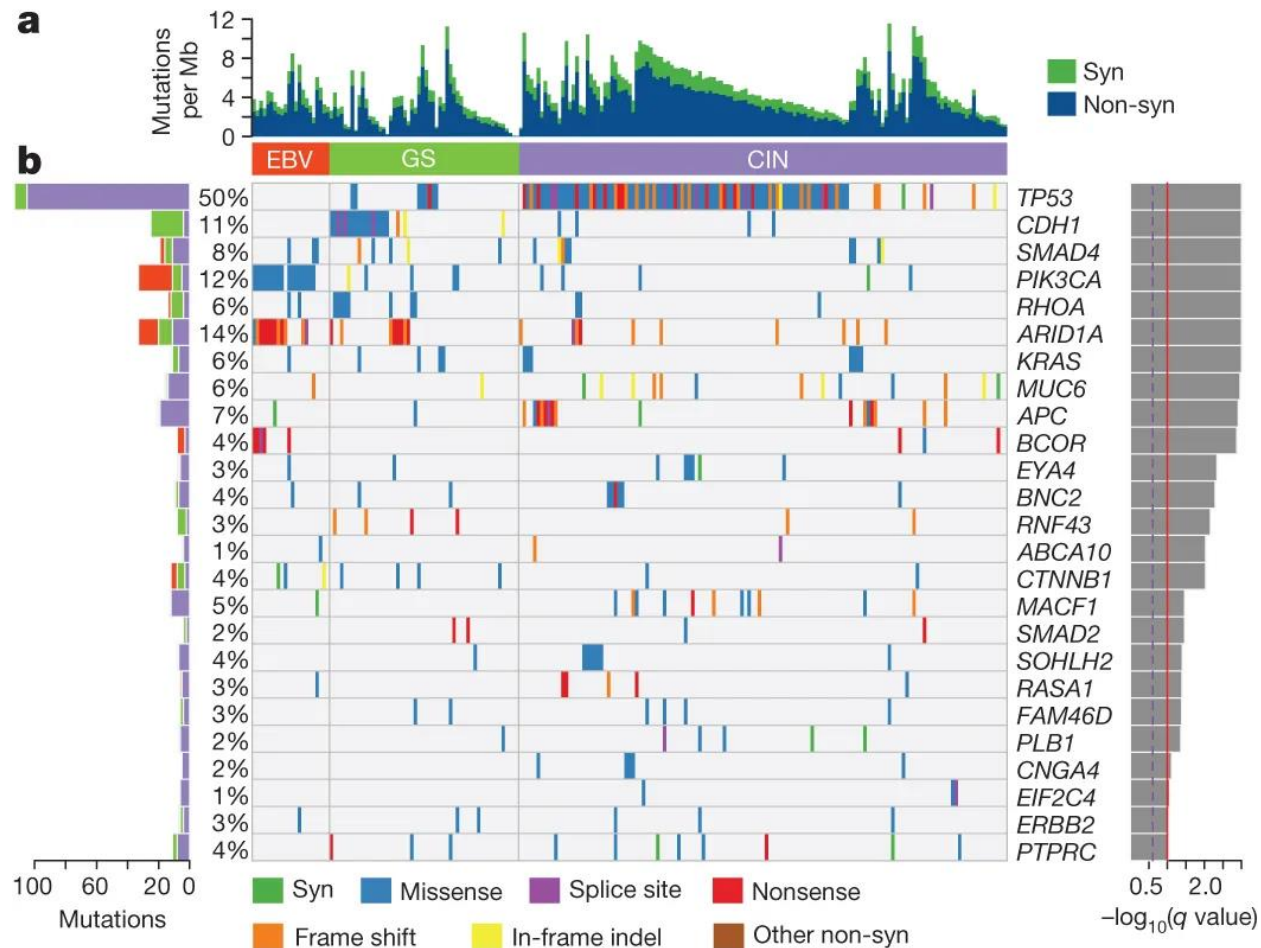
genomically distinct subtypes, defined (top to bottom) by ERG fusions (46%), ETV1/ETV4/FLI1 fusions or overexpression (8%, 4%, 1%, respectively), or by SPOP (11%), FOXA1 (3%), and IDH1 (1%) mutations

Prostate cancer: primary vs. metastatic cancer

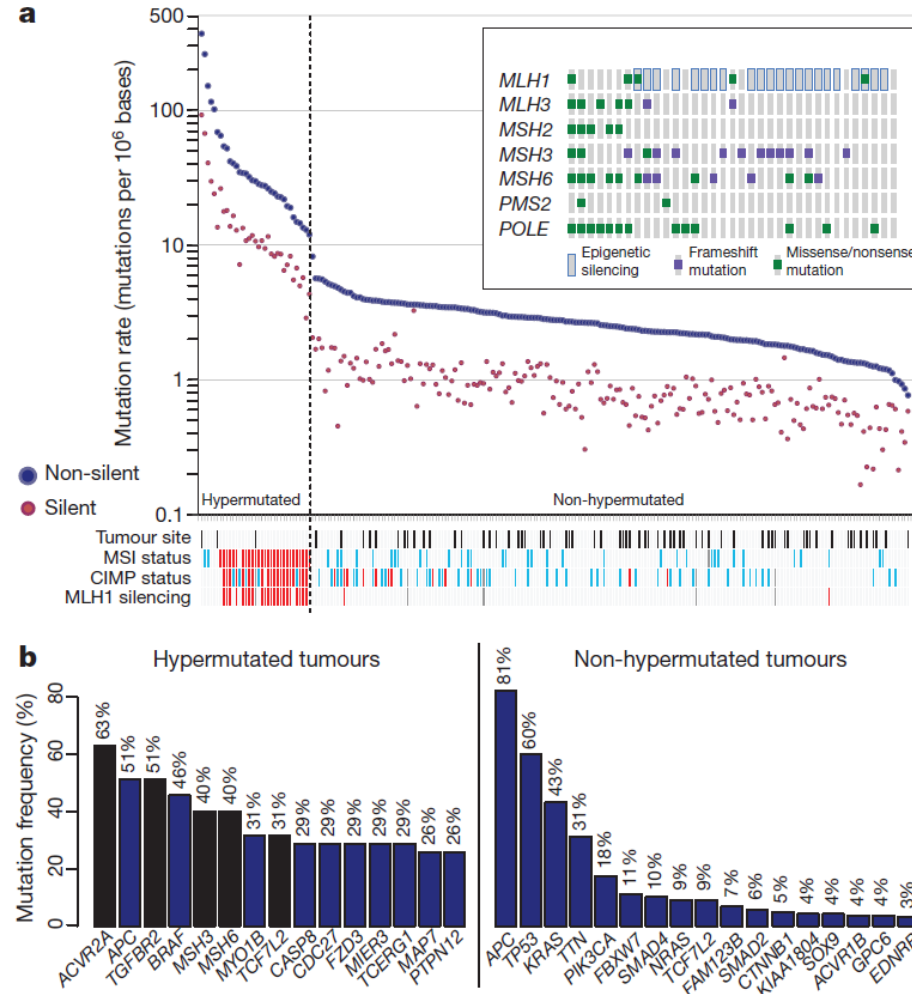


Questa analisi ci dice che la progressione tumorale si associa alla comparsa di nuove mutazioni assenti nel primitivo

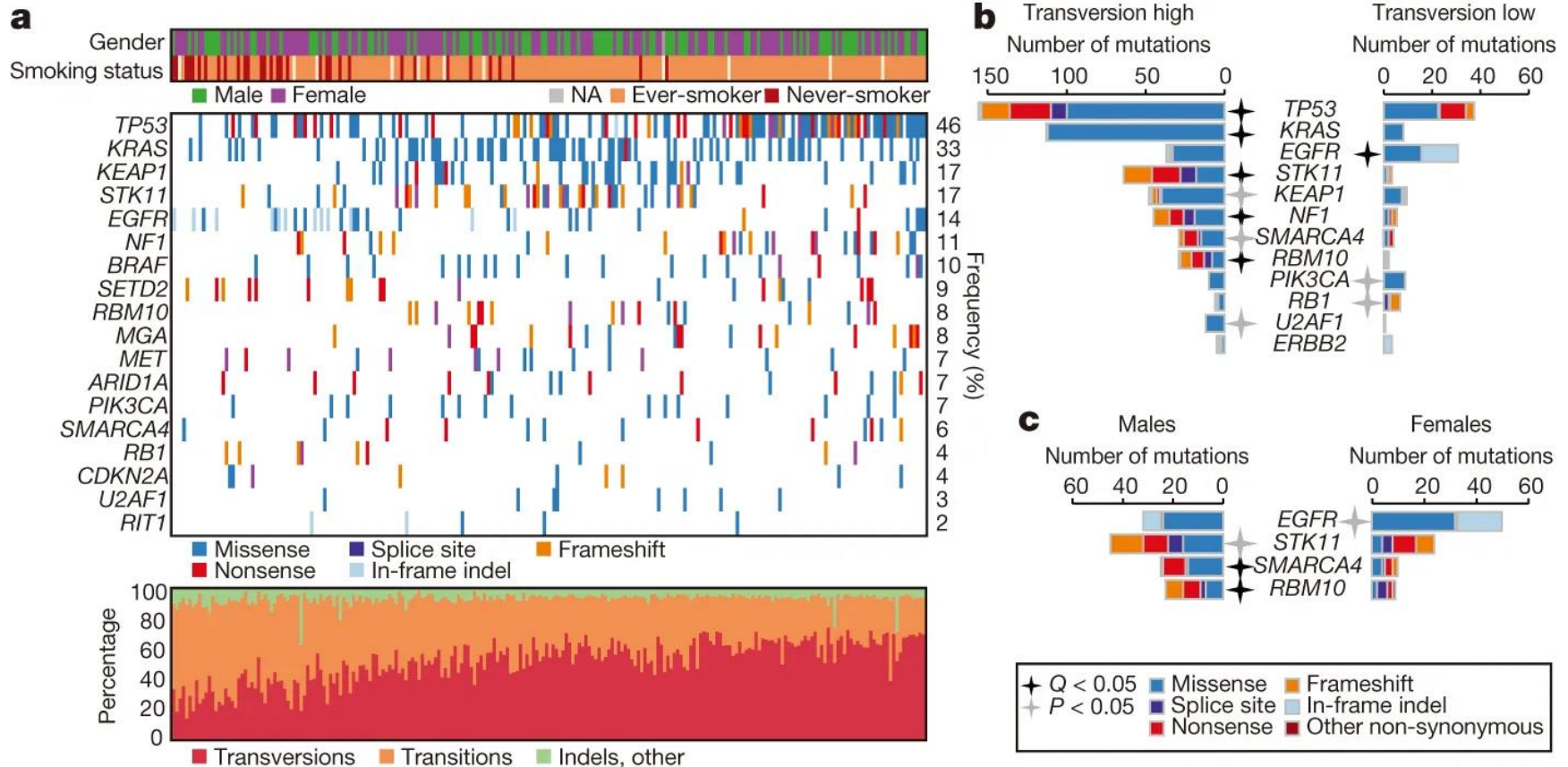
Genetic alterations in gastric cancer



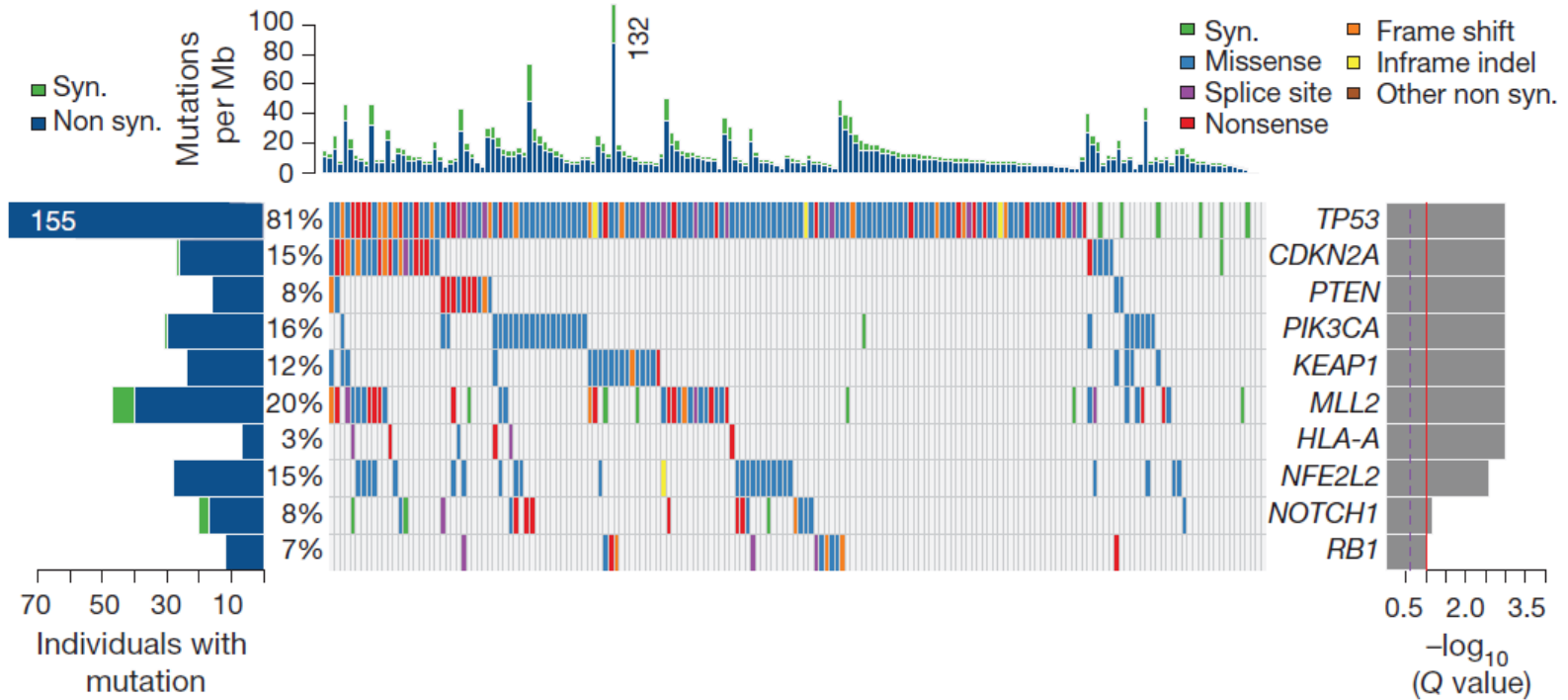
Genetic alterations in colorectal cancer



Genetic alterations in lung adenocarcinoma



Genetic alterations in squamous cell lung cancer

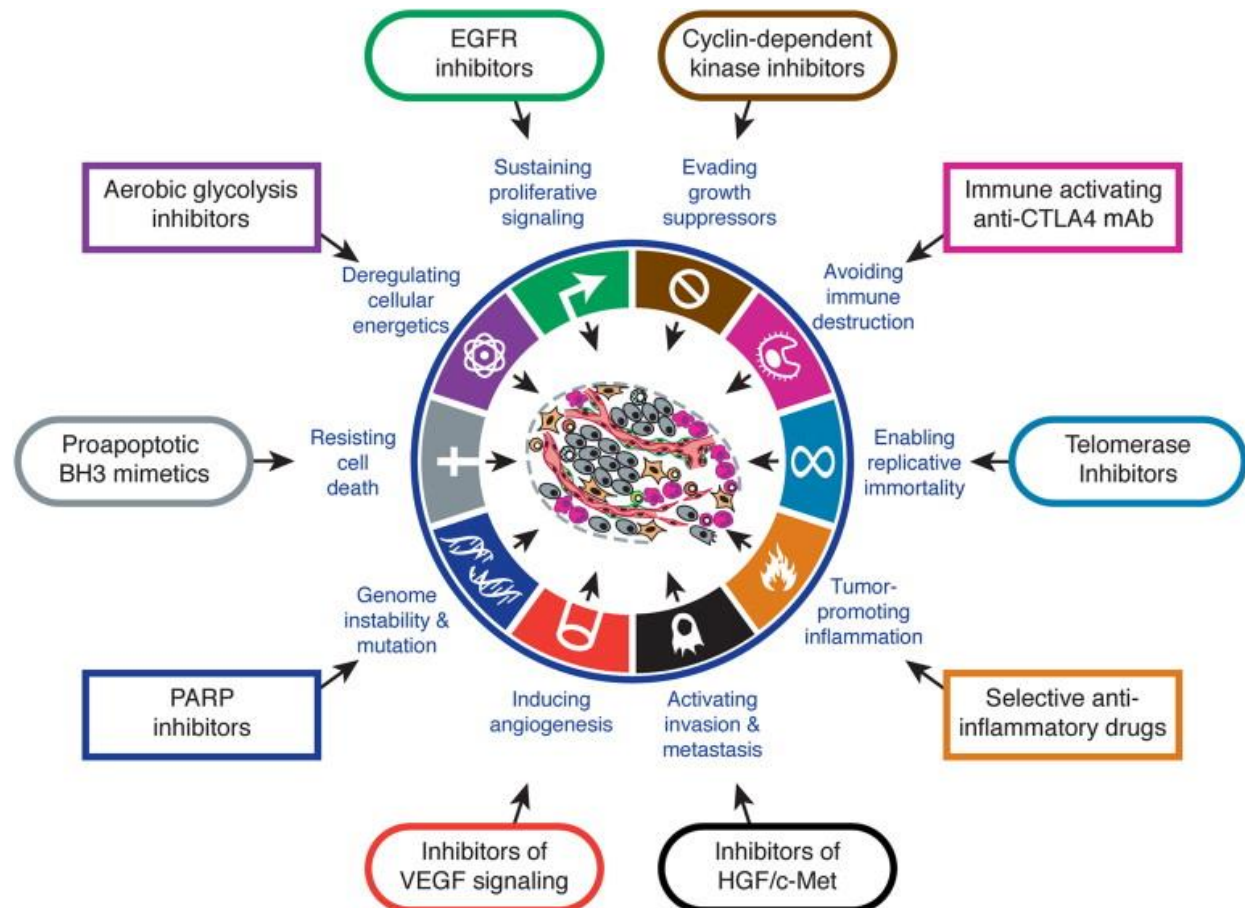


Nature 520: 519, 2012

Meccanismi patogenetici in cancro

Le molteplici mutazioni presenti nelle cellule tumorali inducono effetti biologici multipli e sinergici

Nel loro insieme questi rappresentano i meccanismi patogenetici coinvolti nella insorgenza e nella progressione nella malattia neoplastica



L'EREDITARIETÀ DEL CANCRO

Alcuni termini di uso ricorrente

Variazione nel fenotipo

- **Penetranza**

- la probabilità che un gene abbia un'espressione fenotipica: se alcune persone con un genotipo appropriato non esprimono il fenotipo malato, si parla di penetranza incompleta

- **Espressività**

- Gravità delle manifestazioni fenotipiche
- quando la gravità fenotipica varia tra individui con genotipi identici, si parla di espressività variabile

- **Pleiotropia**

- Effetti fenotipici multipli di un singolo gene o coppia di geni

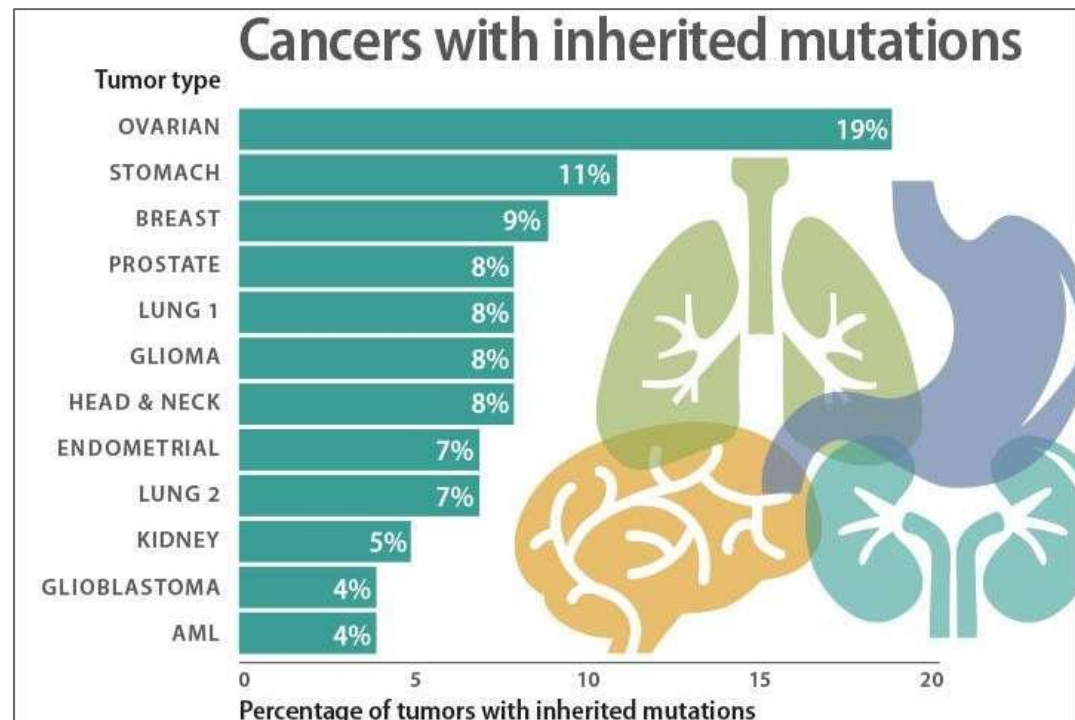
Cancro: una malattia genetica con caratteristiche uniche

Il cancro rappresenta il risultato (il fenotipo) di mutazioni geniche capaci di indurre una malattia genetica unica e peculiare:

>>> è l'unica malattia a base genetica in cui le mutazioni geniche conferiscono un vantaggio selettivo alla cellula che ne è colpita: la malattia deriva dal fatto che questo evento va a scapito delle altre cellule del tessuto / organo !!!

Cancro come malattia genetica

- Cancro come malattia genetica
 - È una malattia genetica somatica:
 - le mutazioni patogenetiche emergono nelle cellule dell'individuo adulto e non sono ereditabili
- Ma i cancro "ereditari"?
 - rappresentano una frazione minoritaria del totale.



Caratteristiche generali delle sindromi tumorali ereditarie

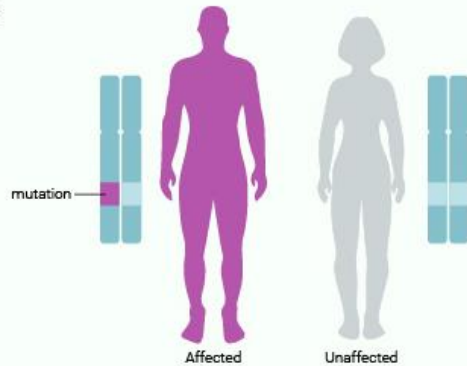
- Presenza di forme identiche di cancro in due o più parenti stretti
- Insorgenza del cancro prima del solito in uno o più individui imparentati
- Cancro bilaterale
- Tumori multipli nello stesso individuo
- Trasmissione autosomica dominante

- I «*cancri ereditari*» presentano delle peculiarità da un punto di vista genetico. Infatti, allo stesso tempo esse sono:
 - malattie recessive,
 - a trasmissione autosomica dominante (con espressività variabile e penetranza incompleta)
 - un piccolo gruppo a trasmissione autosomica recessiva
 - multifattoriali

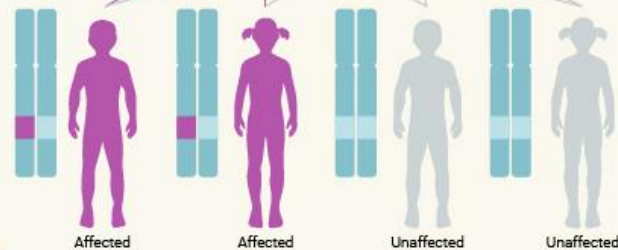
Trasmissione ereditaria

Autosomal Dominant

Parents



Children



NIH U.S. National Library of Medicine

Retinoblastoma

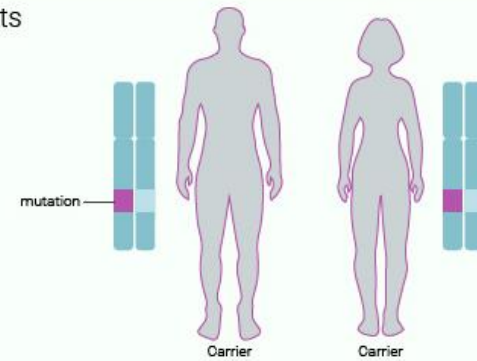
BRCA1 / BRCA2

Ca colon ereditario: FAP, HNPCC

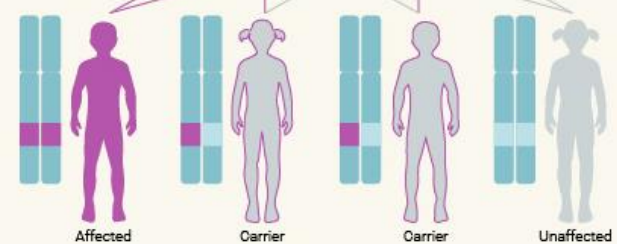
Sindrome Li- Fraumeni

Autosomal Recessive

Parents



Children



NIH U.S. National Library of Medicine

Xeroderma pigmentosum

Atassia-telangiectasia

Sindrome di Fanconi

Sindrome di Bloom

- Quali sono le sindromi ereditarie predisponenti a cancro più comuni e meglio studiate ?
 - Hereditary Breast Ovarian Cancer, HBOC (*BRCA*)
 - Sindrome di Lynch (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, HNPCC)
 - Sindrome di Li-Fraumeni (*TP53*)
 - Familial Adenomatous Polyposis, FAP (*APC*)

Table 1
Summary of Selected Inherited Cancer Syndromes^a

<i>Syndrome</i>	<i>Primary tumor</i>	<i>Associated cancers or traits</i>	<i>Chromosomal location</i>	<i>Cloned gene</i>	<i>Proposed function of gene product</i>
Dominant inheritance					
Familial Retinoblastoma	Retinoblastoma	Osteosarcoma	13q14.3	Rb1	Cell cycle and transcriptional regulation; E2F binding
Li-Fraumeni Syndrome	Sarcomas, Breast Cancer	Brain Tumors, Leukemia	17p13.1	p53	Transcription factor; Response to DNA damage and stress; Apoptosis
Familial Adenomatous Polyposis (FAP)	Colorectal Cancer	Colorectal Adenomas, Duodenal and Gastric Tumors, CHRPE, Jaw Osteomas and Desmoid Tumors (Gardner Syndrome), Medulloblastoma (Turcot Syndrome)	5q21	APC	Regulation of β -catenin; Microtubule binding
Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)	Colorectal Cancer	Endometrial, Ovarian, Hepatobiliary and Urinary Tract Cancer	2p16 3p21 2q32 7p22	hMSH2 hMLH1 hPMS1 hPMS2	DNA mismatch repair
Neurofibromatosis Type 1 (NF1)	Neurofibromas	Neurofibrosarcoma, AML, Brain Tumors	17q11.2	NF1	GAP for p21 c-ras proteins; Microtubule binding?
Neurofibromatosis Type 2 (NF2)	Acoustic Neuromas	Gliomas, Ependymomas	22q12.2	NF2	Links membrane proteins to cytoskeleton?
Wilms Tumor	Wilms Tumor	WAGR (Wilms, Aniridia, Genitourinary Abnormalities, Mental Retardation)	11p13	WT1	Transcriptional repressor

Beckwith-Wiedemann Syndrome (BWS)	Wilms Tumor	Organomegaly, Hemi-hypertrophy, Hepatoblastoma, Adrenocortical Cancer	11p15	<i>p57^{KIP2}</i> Others? Contiguous Gene disorder	Cell cycle regulator
Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS)	Basal Cell Skin Cancer	Jaw Cysts, Palmar and Plantar Pits, Medulloblastomas, Ovarian Fibromas Ovarian Cancer	9q22.3	<i>PTCH</i>	Transmembrane receptor for hedgehog signaling molecule
Familial Breast Cancer 1	Breast Cancer		17q21	<i>BRCA1</i>	Interacts with Rad51 protein, Repair of double-strand breaks
Familial Breast Cancer 2	Breast Cancer	Male Breast Cancer, Pancreatic Cancer, Others? (Ovarian)	13q12	<i>BRCA2</i>	Interacts with Rad51 protein, Repair of double-strand breaks
Von Hippel-Lindau Syndrome (VHL)	Renal Cancer (Clear Cell)	Pheochromocytomas, Retinal Angiomas, Hemangioblastomas	3q25	VHL	Regulates transcriptional elongation by RNA polymerase II?
Hereditary Papillary Renal Cancer (HPRC)	Renal Cancer (Papillary Type)	Other Cancers?	7q31	<i>c-met</i>	Transmembrane receptor for HGF
Familial Melanoma	Melanoma	Pancreatic Cancer, Dysplastic Nevi, Atypical Moles	9p21 12q13 Others?	<i>p16^{INK4A}</i> <i>cdk4</i>	Inhibitor of cdk4 and cdk6 Cyclin-dependent kinase
Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1)	Pancreatic Islet Cell Cancer	Parathyroid Hyperplasia Pituitary Adenomas	11q13	<i>MEN1</i>	Unknown
Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 (MEN2)	Medullary Thyroid Cancer	Type 2A Pheochromocytoma, Parathyroid Hyperplasia Type 2B Pheochromocytoma, Mucosal Hamartoma, Familial Medullary Thyroid Cancer	10q11.2	<i>c-ret</i>	Transmembrane receptor tyrosine kinase for GDNF

Table 1 (Continued)

<i>Syndrome</i>	<i>Primary tumor</i>	<i>Associated cancers or traits</i>	<i>Chromosomal location</i>	<i>Cloned gene</i>	<i>Proposed function of gene product</i>
Multiple Exostoses	Exostoses (Cartilaginous Protuberances on Bones)	Chondrosarcoma	8q24.1 11p11-p13 19p	<i>EXT1</i> <i>EXT2</i> <i>EXT3</i>	Unknown Unknown Unknown
Cowden Disease	Breast Cancer, Thyroid Cancer (Follicular Type)	Intestinal Hamartomas, Polyps, Skin Lesions	10q23	<i>PTEN</i>	Dual-specificity phosphatase with similarity to tensin
Hereditary Prostate Cancer	Prostate Cancer	Unknown	1q25 Others?	Unknown	Unknown
Palmoplantar Keratoderma	Esophageal Cancer	Leukoplakia	17q25	Unknown	Unknown
Recessive Inheritance					
Ataxia Telangiectasia	Lymphoma	Cerebellar Ataxia, Immunodeficiency, Breast Cancer in Heterozygotes?	11q22	<i>ATM</i>	DNA Repair, Induction of p53
Bloom Syndrome	Solid Tumors	Immunodeficiency, Small Stature	15q26.1	<i>BLM</i>	DNA helicase?
Xeroderma Pigmentosum	Skin Cancer	Pigmentation Abnormalities	Multiple	<i>XPB</i>	DNA repair helicases, XPD nucleotide excision repair
Fanconi Anemia	AML	Hypogonadism, Pancytopenia, Skeletal Abnormalities	Groups 9q22.3 16q24.3 Two Others?	<i>XPA</i> <i>FACC</i> <i>FACA</i>	DNA repair? DNA repair?

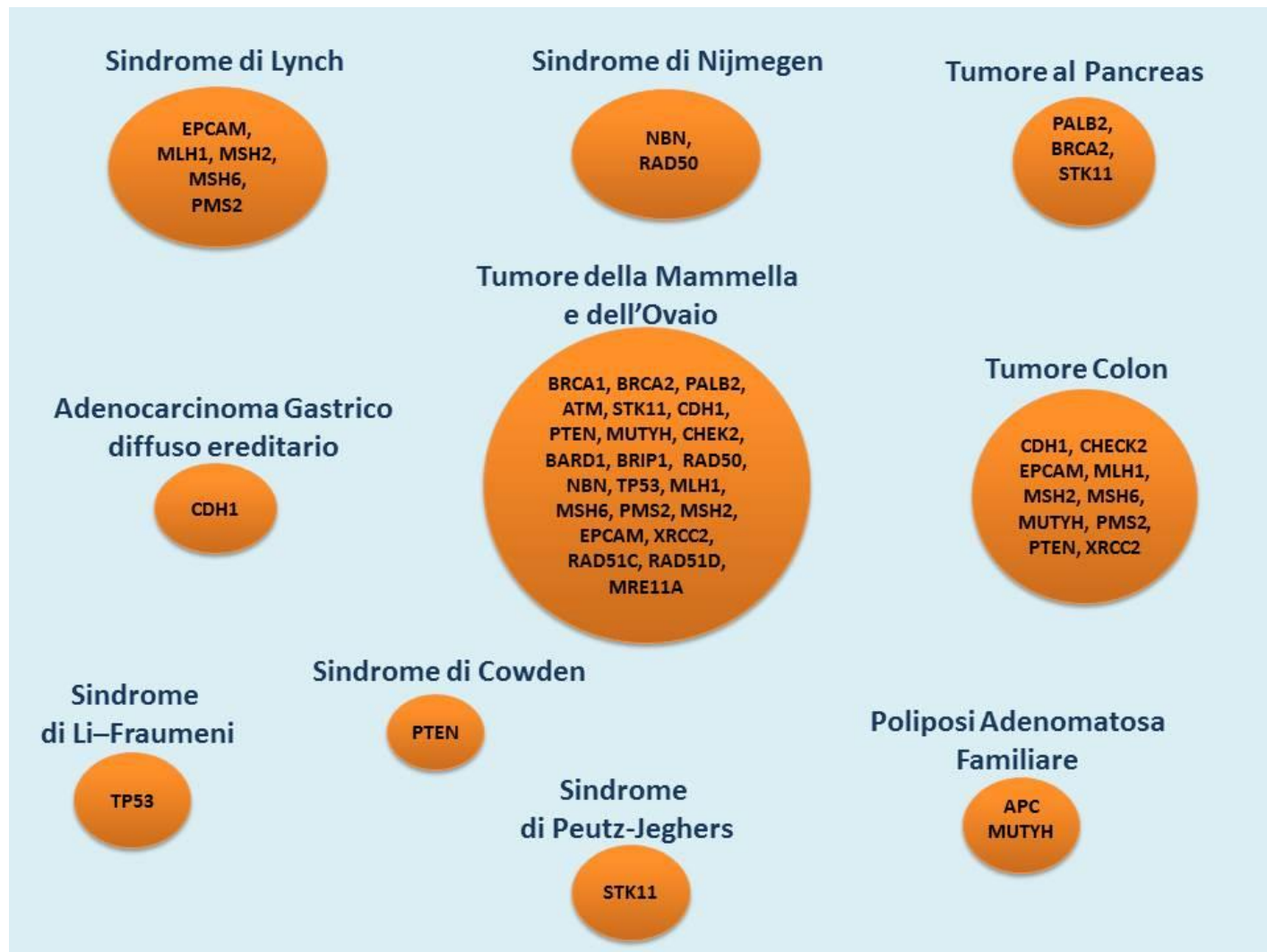
^aAdapted from Fearon (3), with permission from the American Association for the Advancement of Science.

Correlazione genotipo – fenotipo complessa

Genotipo $\rightleftharpoons$ Fenotipo

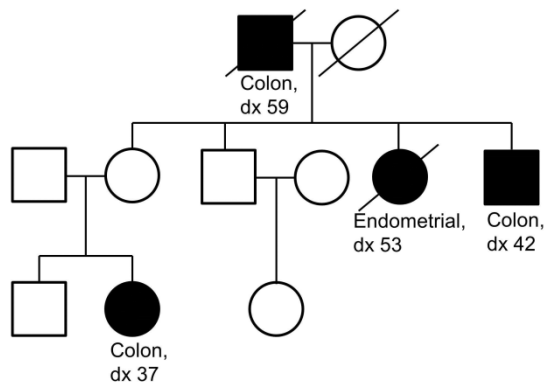
- Stesso genotipo (composizione genetica) fenotipo diverso (tratti osservati)
 - Pleiotropia (il singolo gene influenza molteplici tratti fenotipici): *MSH6* associato con carcinoma colon, endometriale, ovarico, ecc.
 - Espressività (diversi gradi di presentazione): mutazioni del gene *APC* - poliposi classica vs. forma attenuata
- Stesso fenotipo ma genotipo diverso
 - Carcinoma mammario associato a mutazioni germinali in *BRCA*, *PTEN*, *TP53* o mutazioni sporadiche

Hereditary Cancer

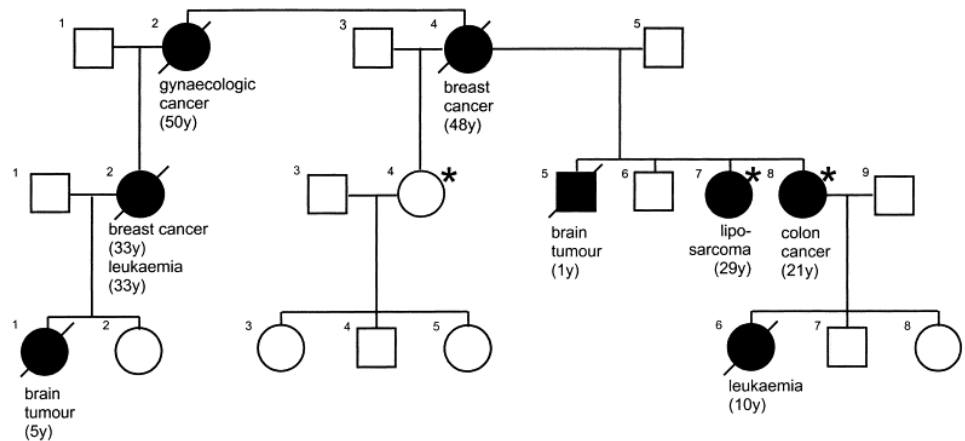


Esempi di pedigree familiari di sindromi predisponenti a cancro

Lynch syndrome / HNPCC



Li-Fraumenni syndrome



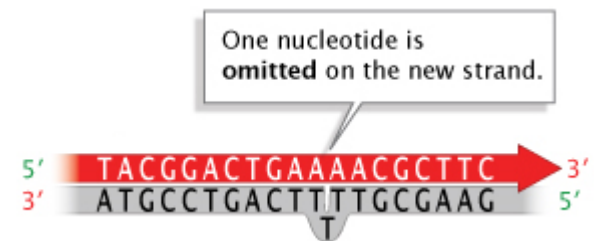
Sindromi ereditarie e ambiente

- Sindromi ereditarie sono a trasmissione ereditaria autosomica dominante (1 solo gene è sufficiente a conferire il rischio)
- A livello molecolare sono tuttavia malattie recessive: entrambi le copie di geni oncosoppressori devono essere inattivate funzionalmente
- Perciò, nella maggior parte delle sindromi ereditarie predisponenti a cancro, il secondo evento che inattiva l'allele normale è cruciale per lo sviluppo della malattia: tale evento è somatico ed influenzato dall'ambiente (multifattoriale)

RISCHIO GENETICO + RISCHIO AMBIENTALE

Ruolo dell'ambiente nell'accelerare il processo

- Perciò, nella maggior parte delle sindromi ereditarie predisponenti a cancro, è il secondo evento che inattiva l'allele normale ad essere cruciale per lo sviluppo della malattia:
- tale secondo evento è somatico ed influenzato da interazioni con l'ambiente: ad esempio, da **comportamenti individuali scorretti** (il fumo di sigaretta o esposizione al sole) o da effetti di **aree particolarmente inquinate** o dalla **"sfortuna"** (un errore della DNA polimerasi che non viene corretto dai sistemi di riparo).



Fine