

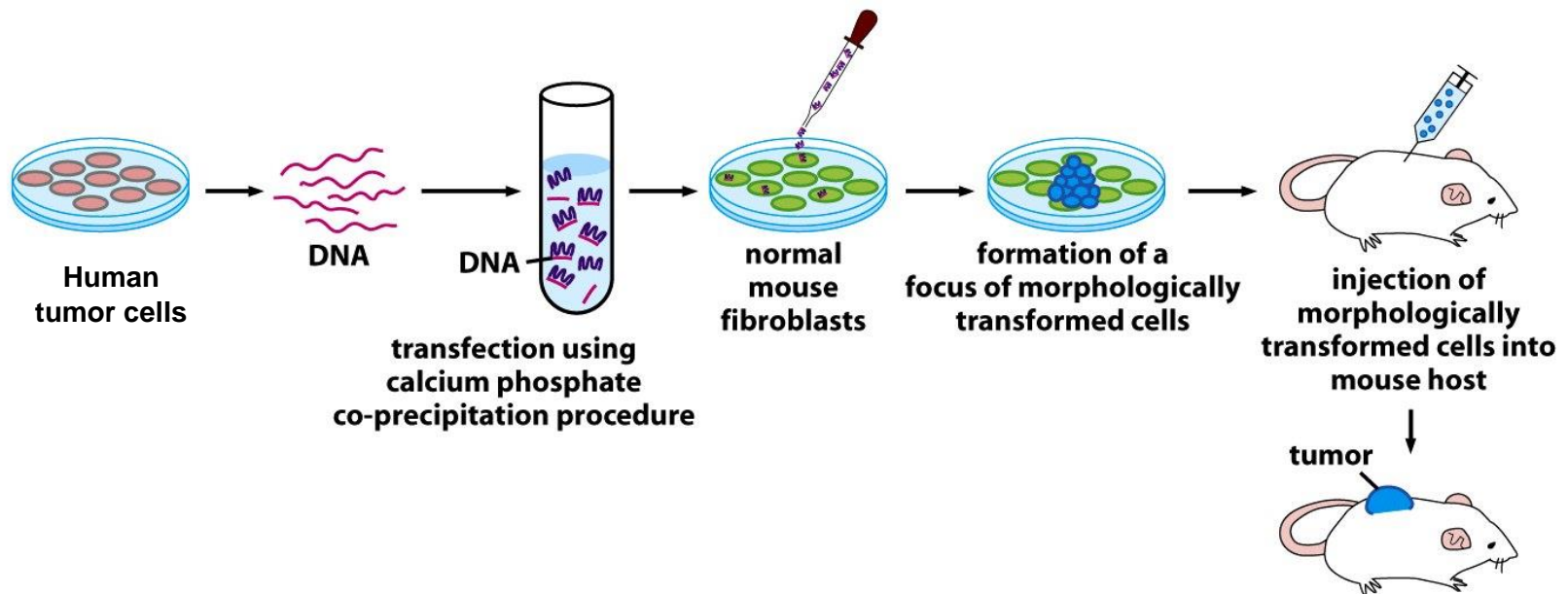
Basi genetiche del cancro: la genetica molecolare

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

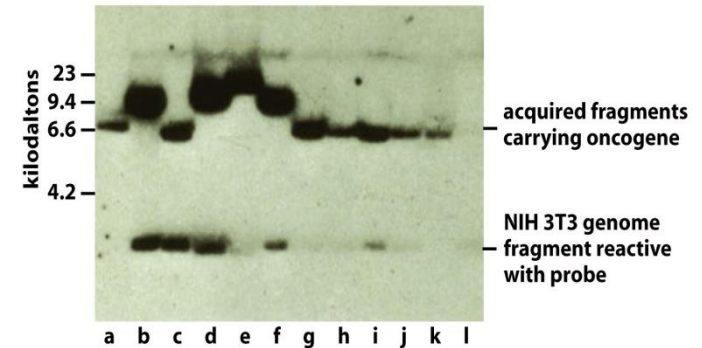
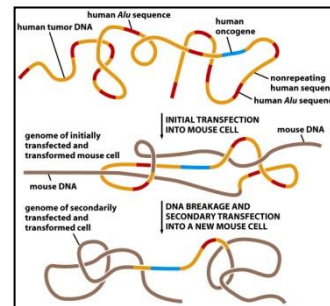
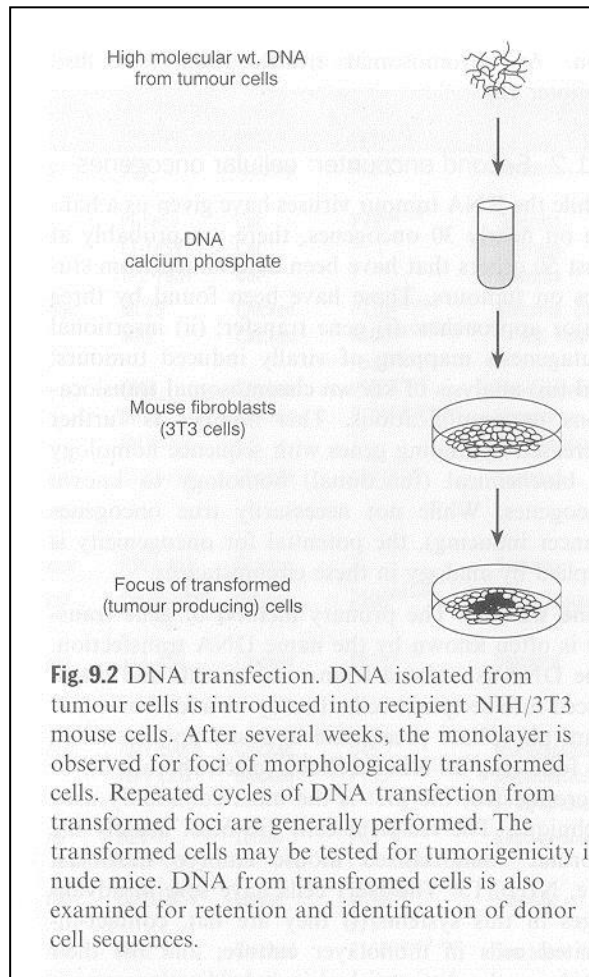


Barbacid, Pulciani, Santos , in 1982



03.1_Contact_Inhibition.wmv

Il DNA di cellule tumorali umane trasforma le cellule del topo



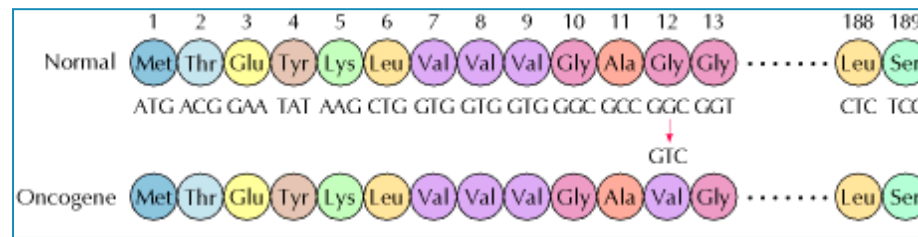
Questo studio ci dice che:

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

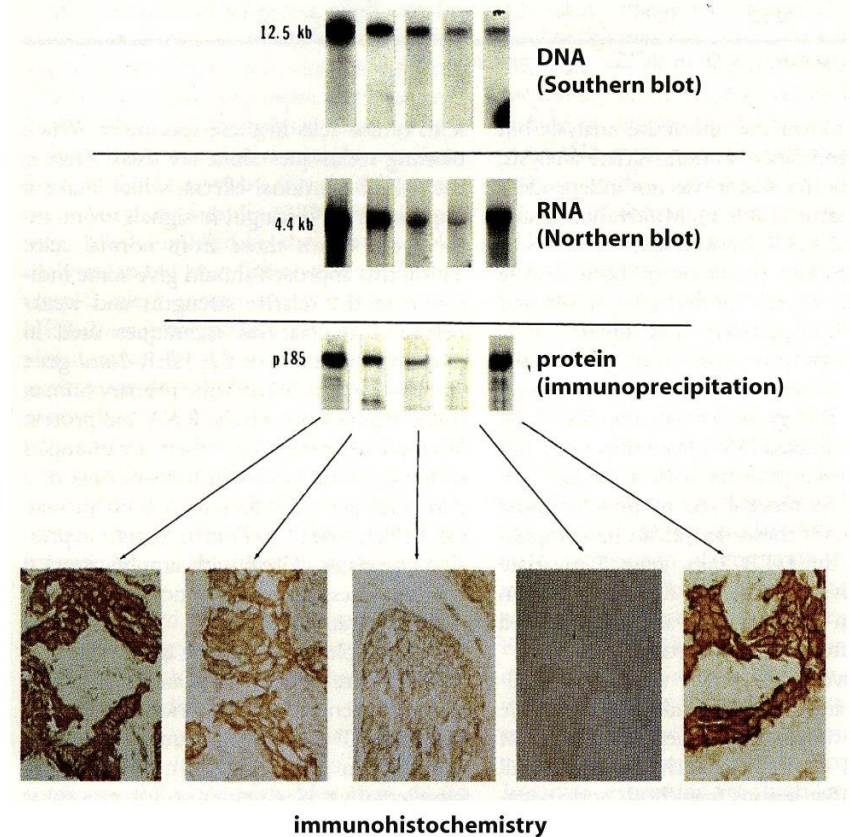
- *RAS* (*KRAS*, *NRAS*, *HRAS*): codon 12 / 13 / 61
- *BRAF*: codon 600
- *EGFR*: codon 858 / 790
- *ER*: codon 536 / 537 / 538
- *PIK3CA*: codon 545 / 1047

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

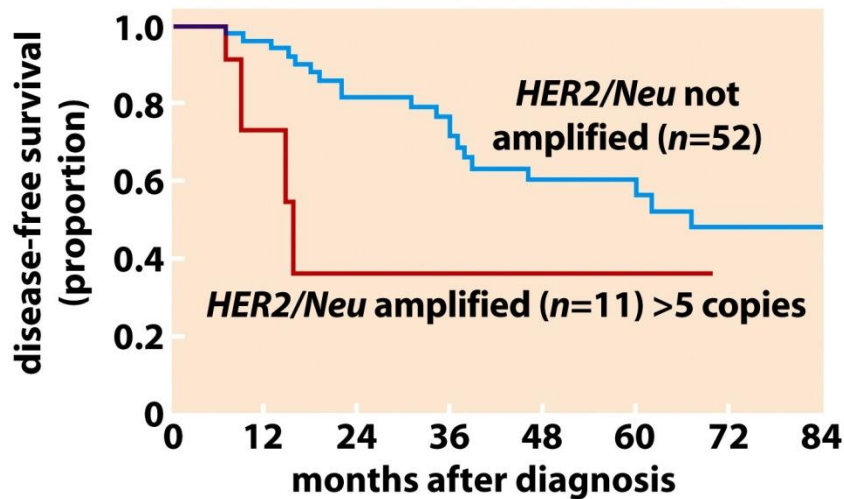


Dennis Slamon

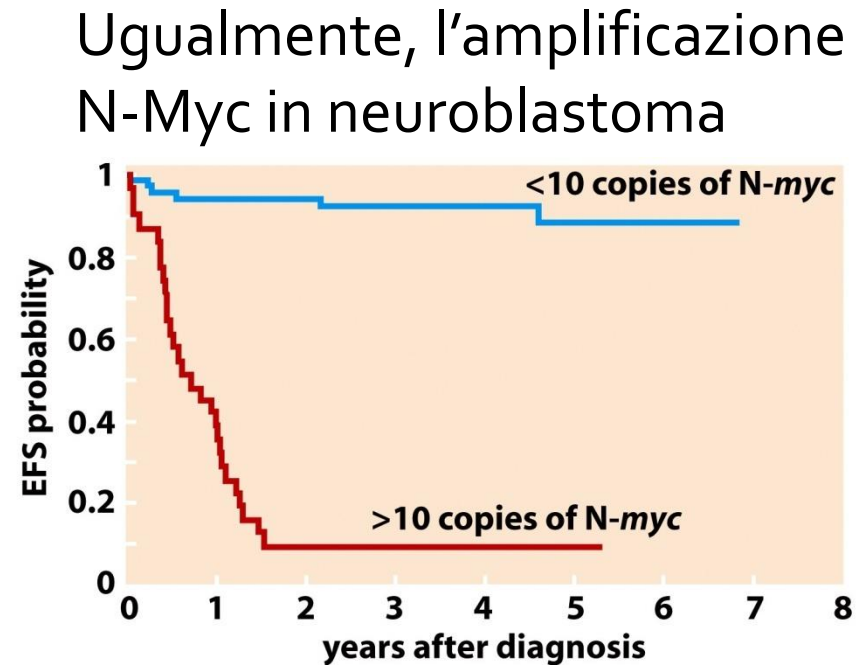


Proto-oncogenes activation by gene amplification: significance

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



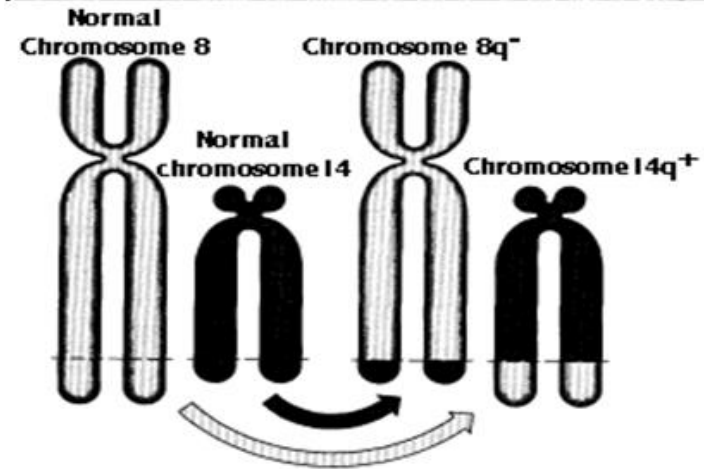
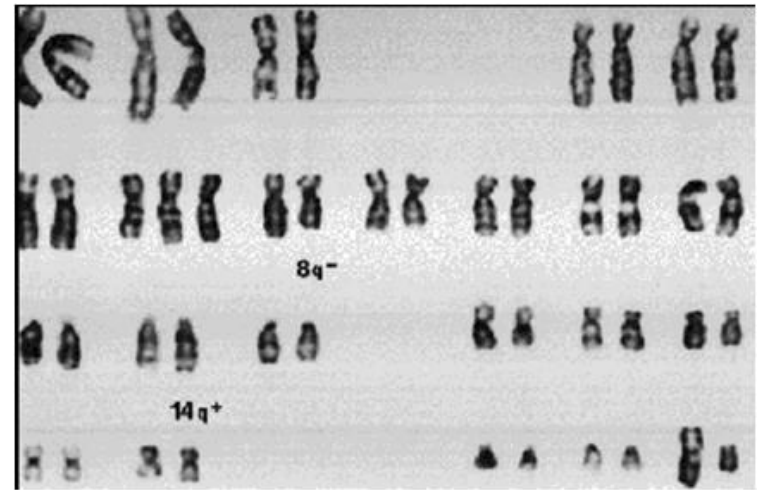
Neuroblastoma

Proto-oncogenes activation by gene amplification

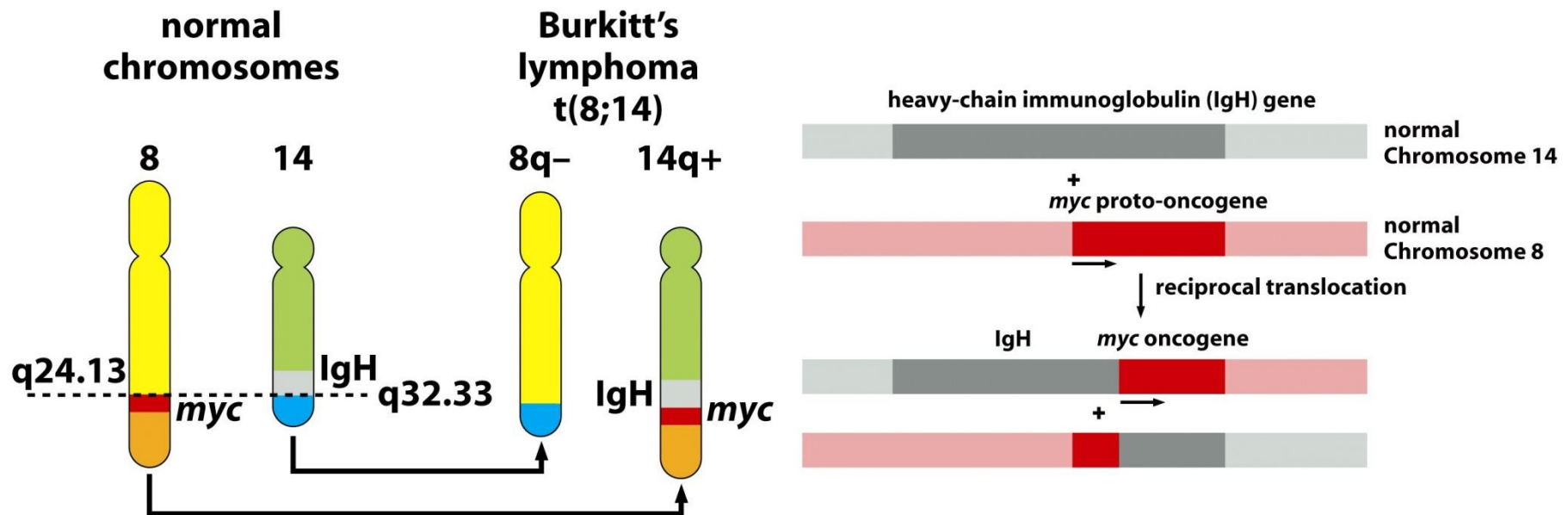
Table 6-2 Oncogene Amplification in Human Cancers			
Tumor Type	Gene Amplified	Percentage	
Neuroblastoma	<i>MYCN</i>	20–25	
Small-cell lung cancer	<i>MYC</i>	15–20	
Glioblastoma	<i>ERB B-1</i> (EGFR)	33–50	
Breast cancer	<i>MYC</i>	20	
	<i>ERB B-2</i> (EGFR2)	~20	
	<i>FGFR1</i>	12	
	<i>FGFR2</i>	12	
	<i>CCND1</i> (cyclin D1)	15–20	
Esophageal cancer	<i>MYC</i>	38	
	<i>CCND1</i> (cyclin D1)	25	
Gastric cancer	<i>K-RAS</i>	10	
	<i>CCNE</i> (cyclin E)	15	
Hepatocellular cancer	<i>CCND1</i> (cyclin D1)	13	
Sarcoma	<i>MDM2</i>	10–30	
	<i>CDK4</i>	11	
Cervical cancer	<i>MYC</i>	25–50	
Ovarian cancer	<i>MYC</i>	20–30	
	<i>ERB B-2</i> (EGFR2)	15–30	
	<i>AKT2</i>	12	
Head and neck cancer	<i>MYC</i>	7–10	
	<i>ERB B-1</i> (EGFR)	10	
	<i>CCND1</i> (cyclin D1)	~50	
Colorectal cancer	<i>MYB</i>	15–20	
	<i>H-RAS</i>	29	
	<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

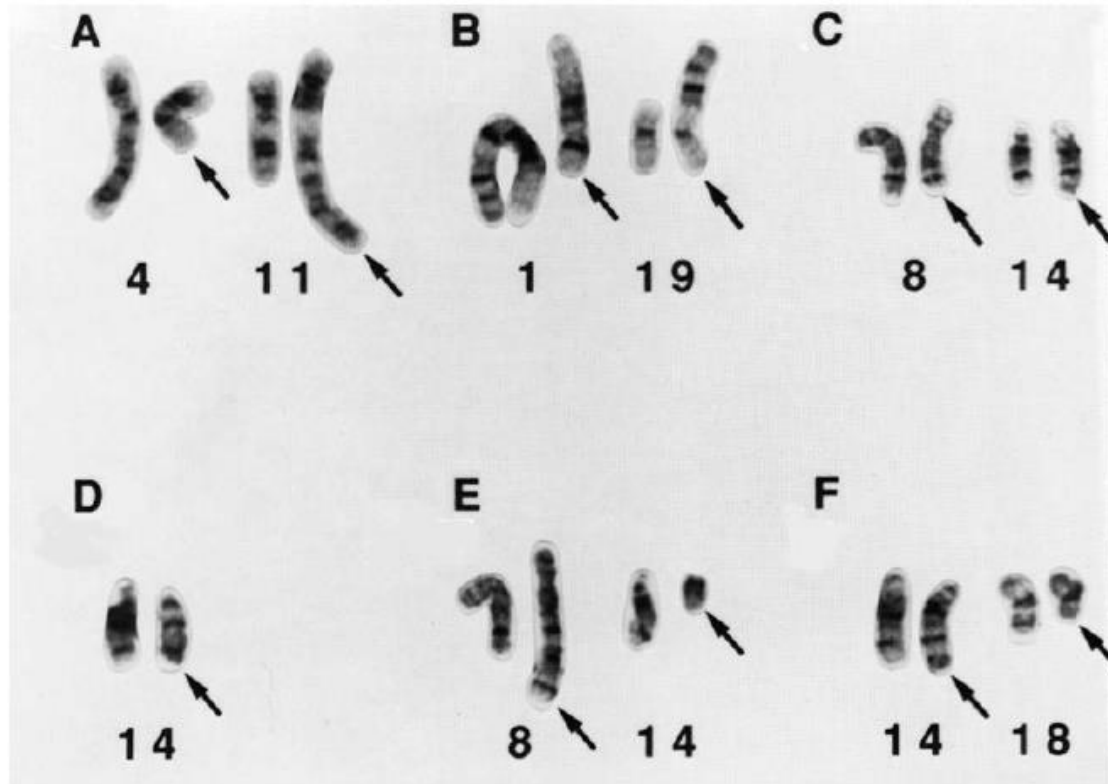


Figure 8-5 Partial karyotypes of trypsin-Giemsa-banded metaphase cells depicting nonrandom chromosomal rearrangements observed in lymphoid malignant diseases. A, $t(4;11)(q21;q23)$ in ALL; B, $t(1;19)(q21;p13)$ in pre-B cell ALL; C, $t(8;14)(q24;q32)$ in B-cell ALL and Burkitt's lymphoma; D, $inv(14)9q11q32$ 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

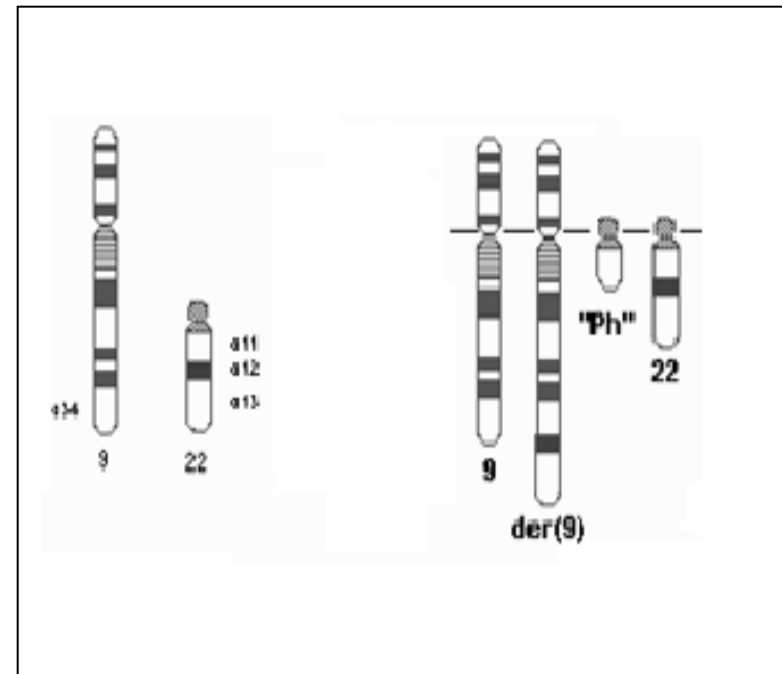
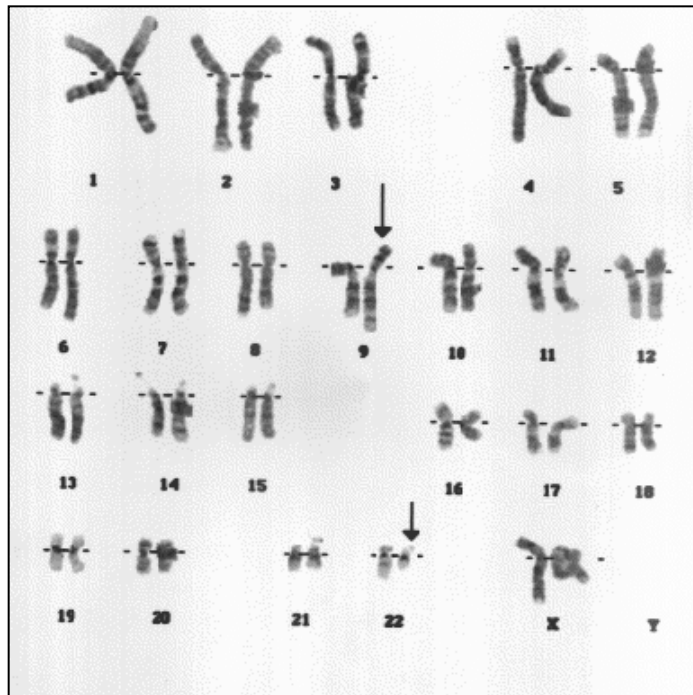
Phenotype	Chromosome Abnormality	Involved Genes
Acute lymphoblastic leukemia		
Pre-B	t(1;19)(q23;p13)	<i>PBX1-TCF3</i> (E2A)
B(Sig+)	t(8;14)(q24;q32)	<i>MYC-IGH</i>
	t(2;8)(p12;q24)	<i>IGK-MYC</i>
	t(8;22)(q24;q11)	<i>MYC-IGL</i>
B or B-myeloid	t(9;22)(q34;q11)	<i>ABL-BCR</i>
	t(4;11)(q21;q23)	<i>AF4-MLL</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

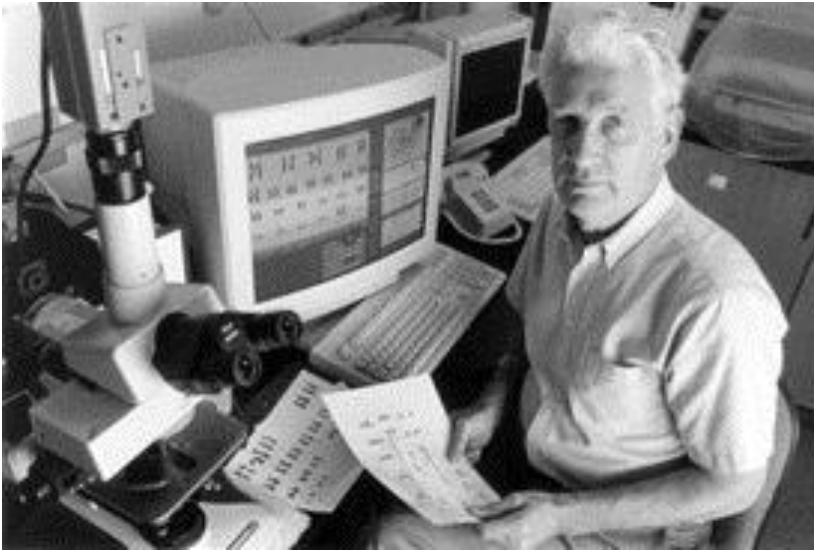
Phenotype	Chromosome Abnormality	Involved Genes
Acute lymphoblastic leukemia	t(1;14)(p34;q11)	<i>LCK-TCRD</i>
	t(1;14)(p32;q11)	<i>TALI-TRCA</i>
	—	<i>TALI Del</i>
	t(8;14)(q24;q11)	<i>MYC-TCRA</i>
	inv(14)(q11q32)	<i>TCRA-IGH</i>
	t(10;11)(p13;q14)	<i>AF10-CALM</i>
	t(10;14)(q24;q11)	<i>HOX11-TCRA</i>
	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 or B(Ki-1+)	t(4;16)(q26;p13.1)	<i>IL2-BCM</i>
	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

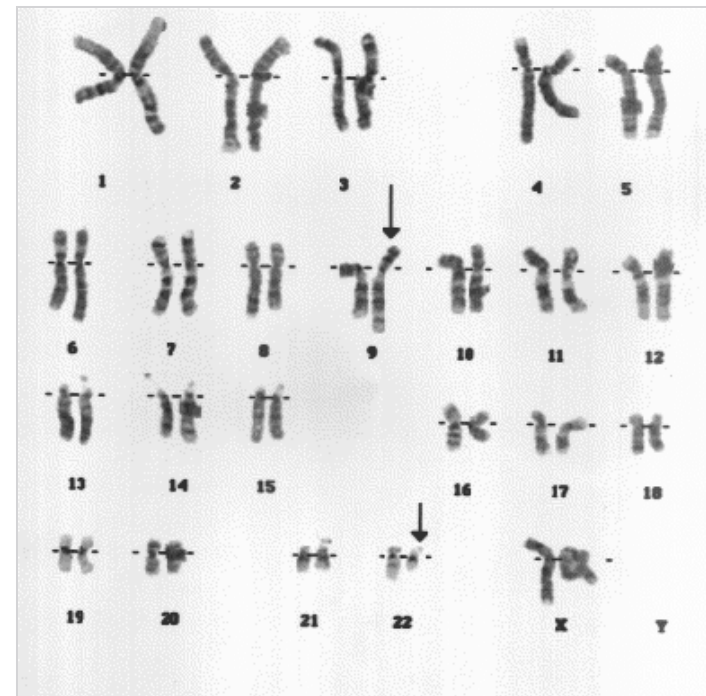
- Paradigmatic example is the Ph' chromosome in the CML



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



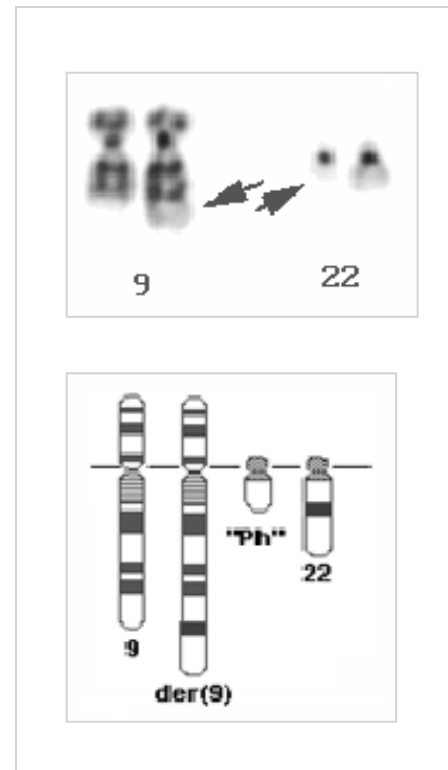
Peter Nowell, Università di Pennsylvania, Philadelphia



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

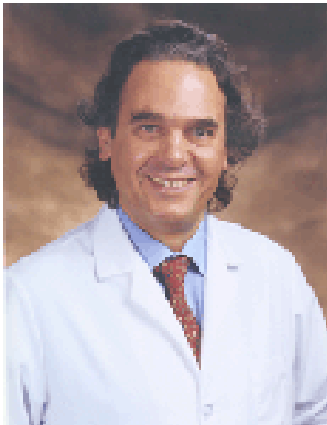


Janet Rowley, Università di Chicago

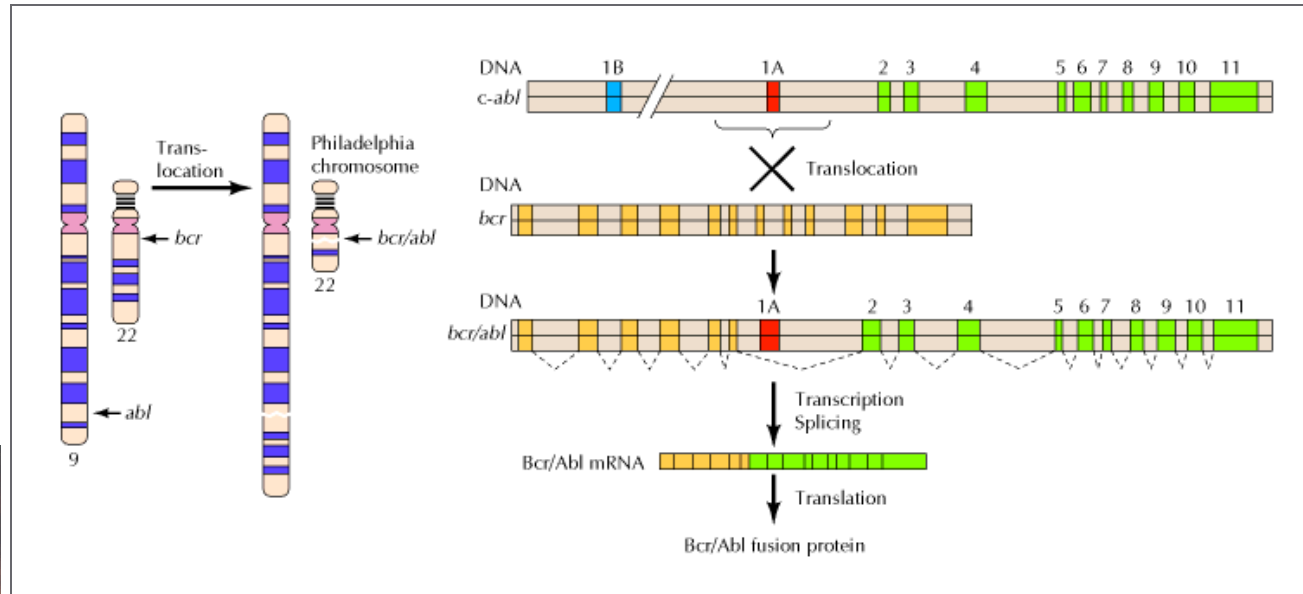


Scoperta del difetto genetico: la traslocazione t(9;22) causa la fusione dei geni BCR-ABL

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

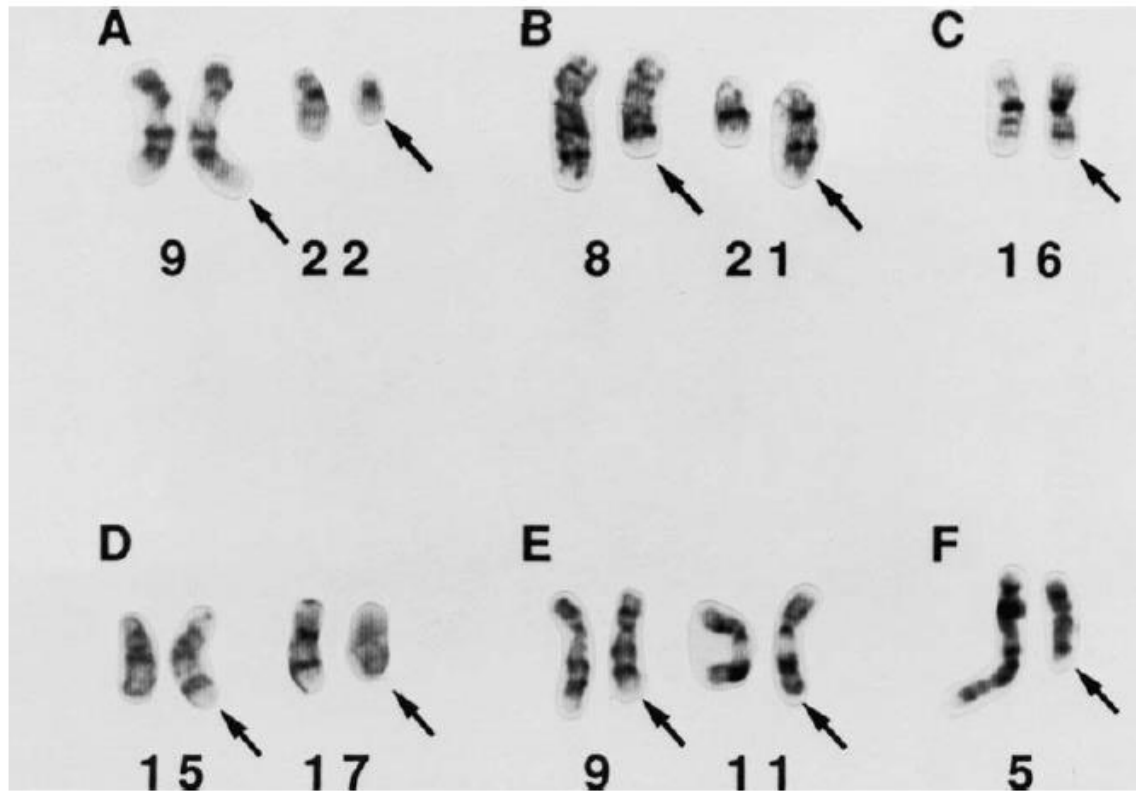


Figure 8-3 Partial karyotypes from trypsin-Giemsa-banded metaphase cells depicting nonrandom chromosomal rearrangements observed in myeloid malignant diseases. (a) $t(9;22)(q34;q11)$, CML; (b) $t(8;21)(q22;q22)$, AML-M2; (c) $inv(16)(p13q22)$, AMMoL-M4Eo; (d) $t(15;17)(q22;q11-12)$, APL; (e) $t(9;11)(p22;q23)$;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

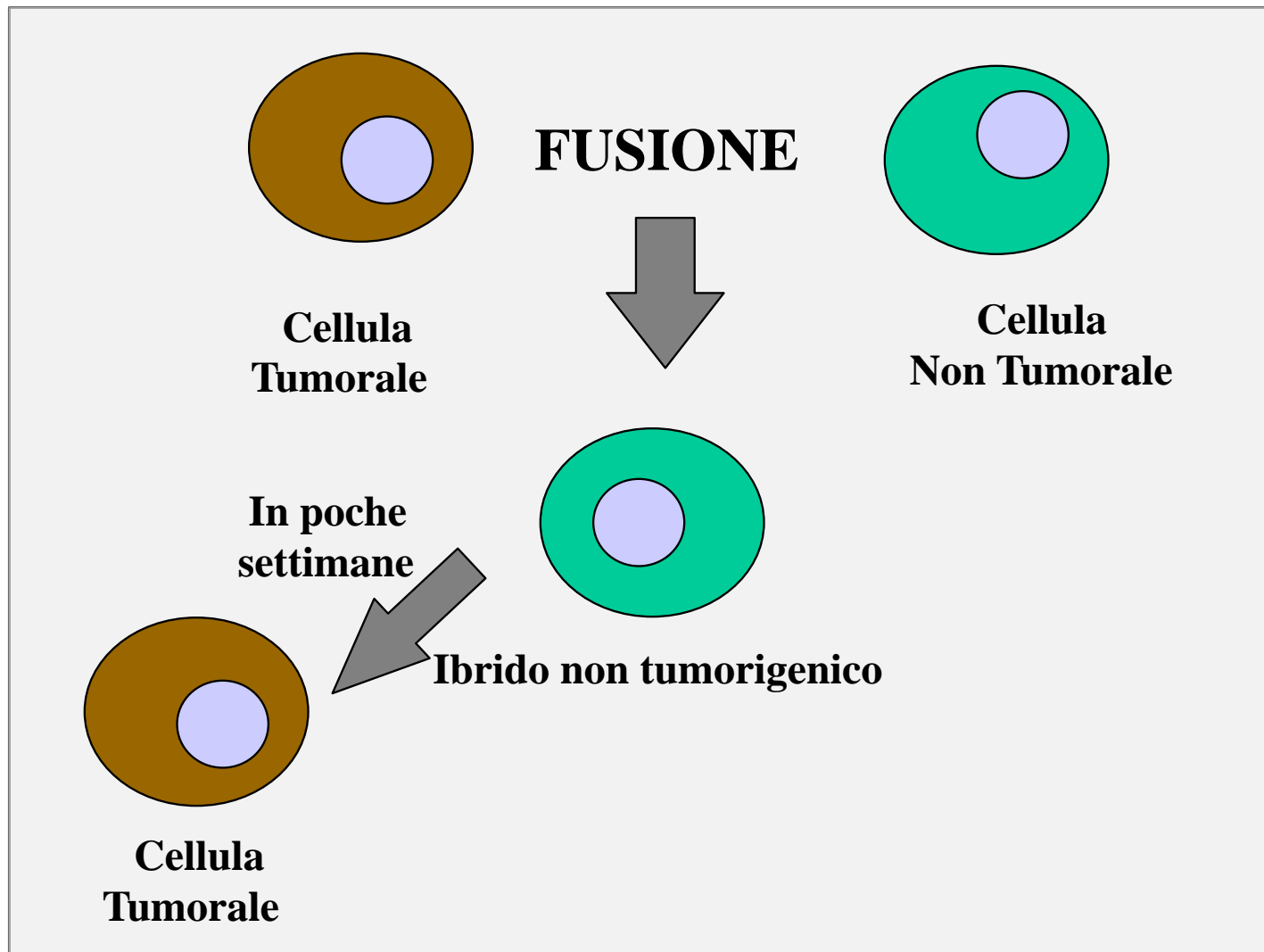
Table 8-2 Nonrandom Chromosome Abnormalities in Malignant Myeloid Diseases

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-EVII</i>
	or inv(3)(q21;q26)	<i>RPN1-EVII</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-NMI</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/EVII-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

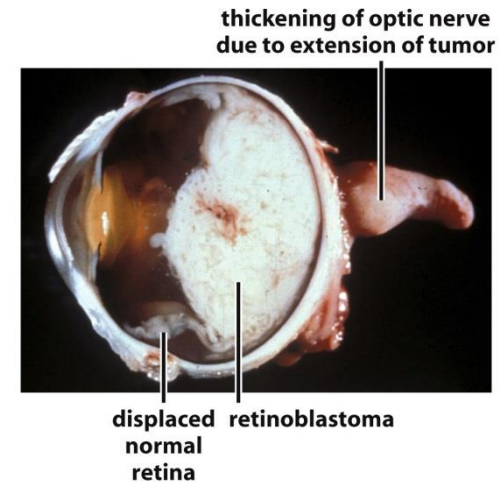


Come spiegare la natura recessiva del cancro

- *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

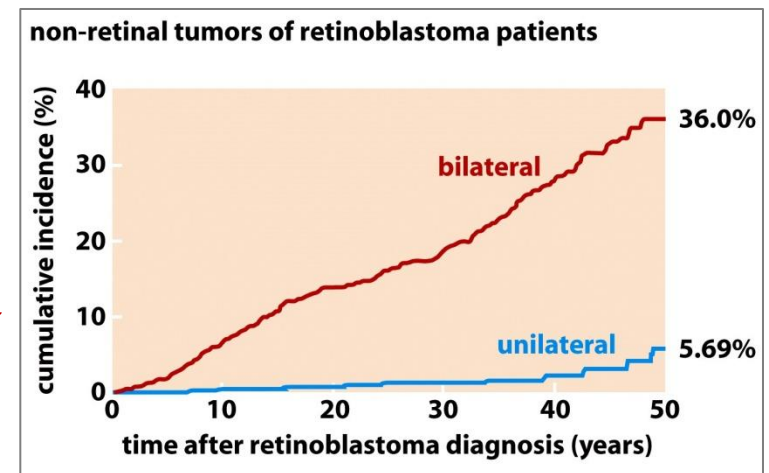
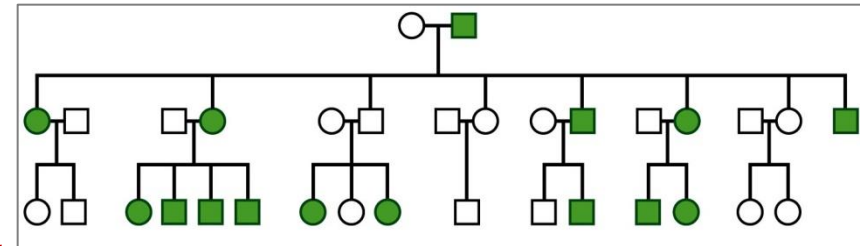
- L'ipotesi e successivamente il riconoscimento del primo gene oncosoppressore è avvenuta attraverso lo studio del retinoblastoma.
- Il retinoblastoma è un raro tumore infantile (diagnosticato fino all'età di 8 anni), che colpisce 1 su 20.000 bambini
- Il tumore può apparire in due forme:
 - (1) *sporadico*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

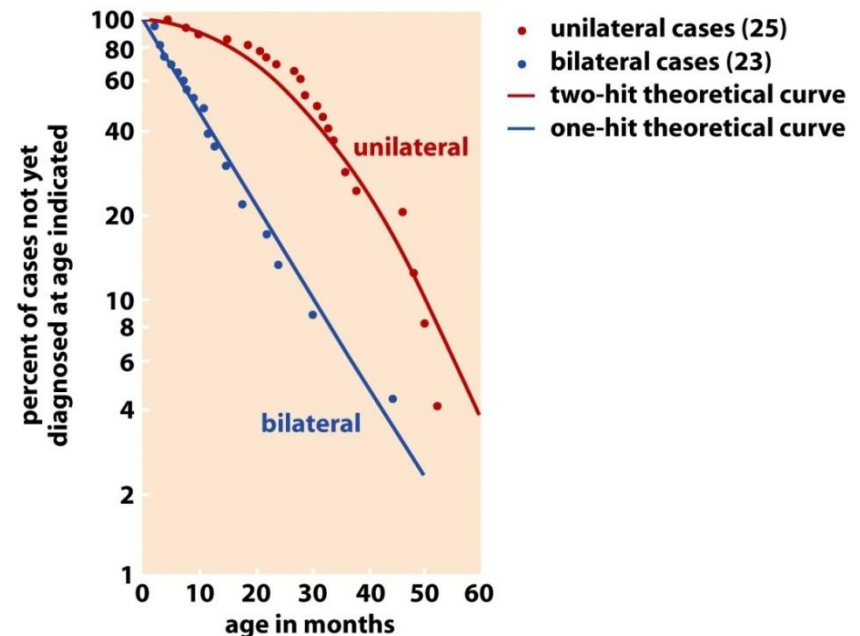
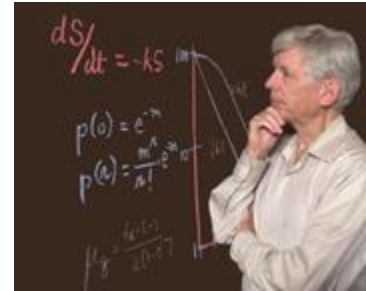
- (1) La forma familiare è trasmessa da una generazione alla successiva in una forma "autosomica dominante"
- (2) Nella forma sporadica, un singolo occhio è interessato; nella forma familiare, entrambi gli occhi sono spesso colpiti
- (3) In forma familiare, la cura del tumore dell'occhio lascia un'alta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



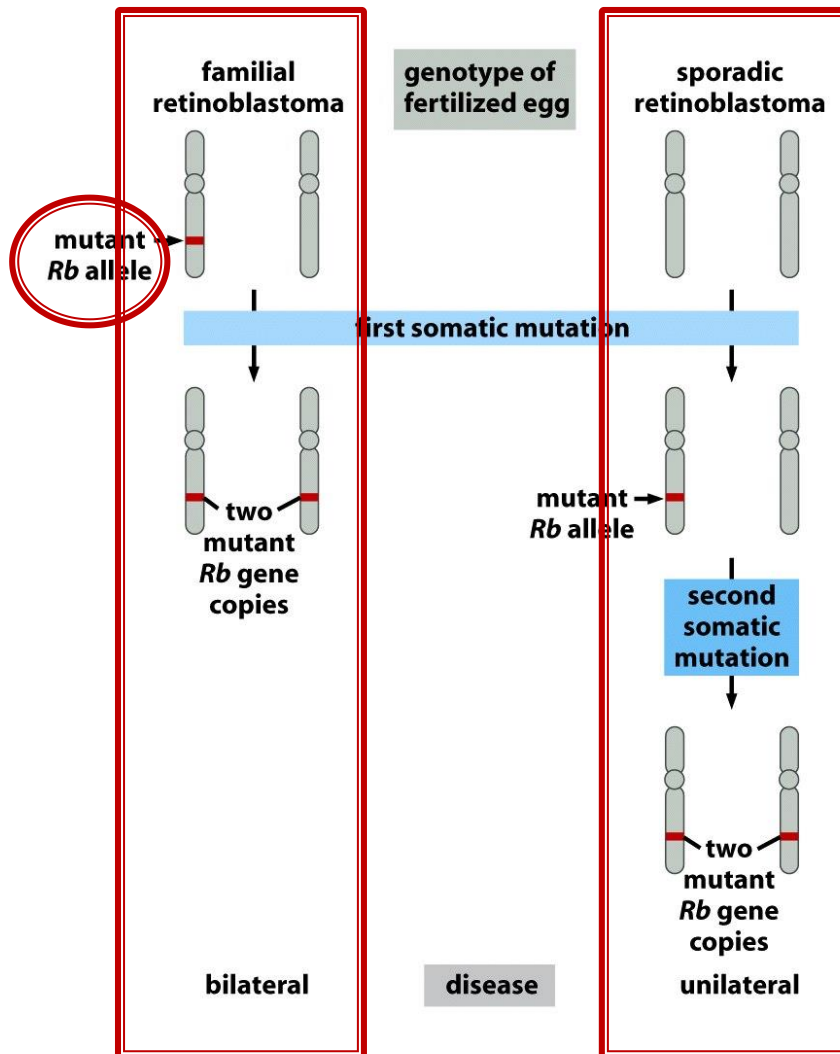
Il retinoblastoma ha fornito la prova che i TSG sono coinvolti nella tumorigenesi

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

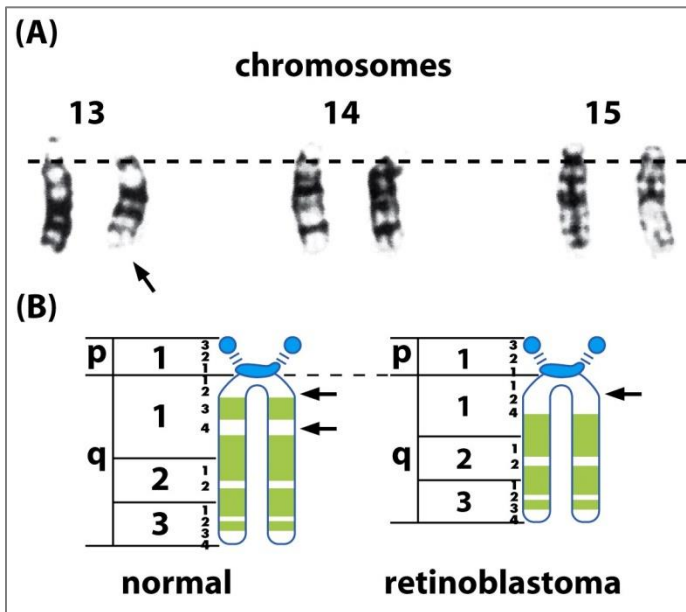


Lo studio ha portato all'ipotesi dei **due-hits di Knudson**, che prevede che:

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

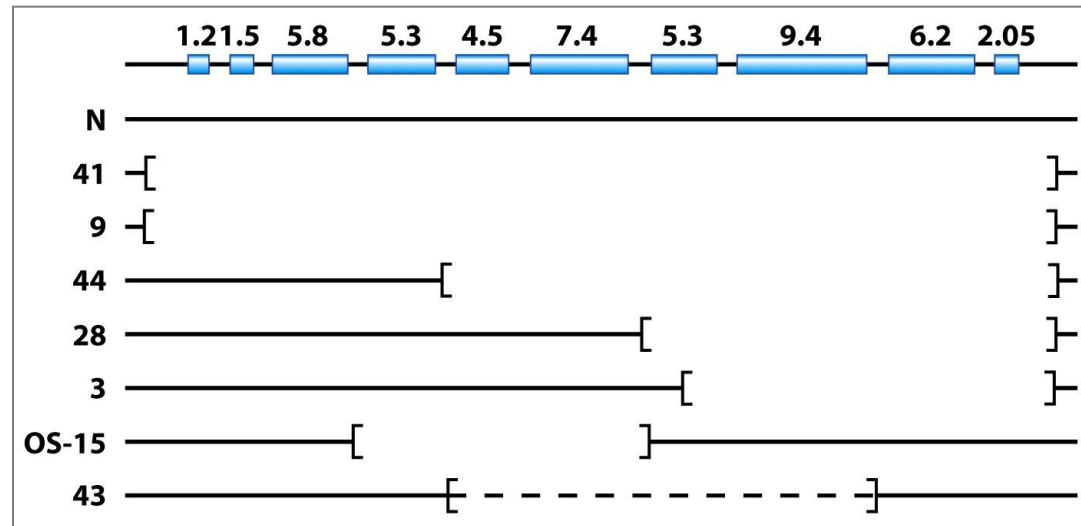
Il gene *RB* trovato in una regione di delezione ricorrente in 13q

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	nevroid 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 ^e , 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

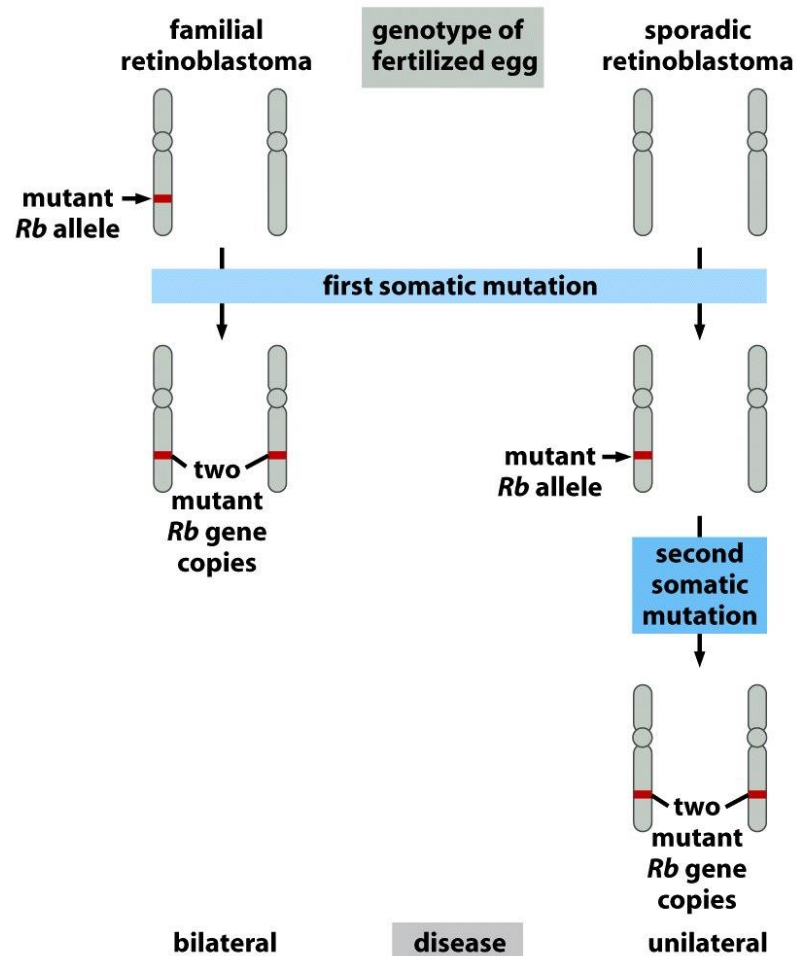
Gatekeepers e Caretakers

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.

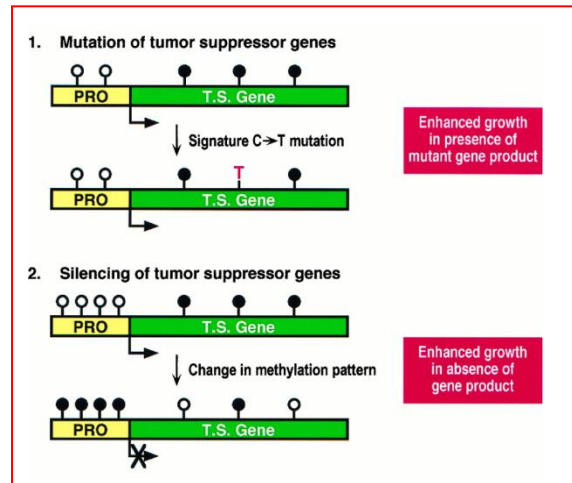
La predisposizione al cancro è recessiva, ma trasmessa in modo dominante



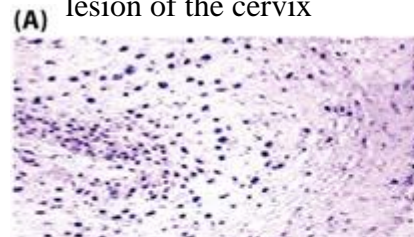
È da notare che le sindromi che predispongono al cancro sono geneticamente recessive, poiché **entrambi gli alleli genici predisponenti devono essere inattivati** nelle cellule tumorali, ma sono trasmesse in modalità dominante, poiché viene **un solo allele mutante è sufficiente per predisporre al cancro**:

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

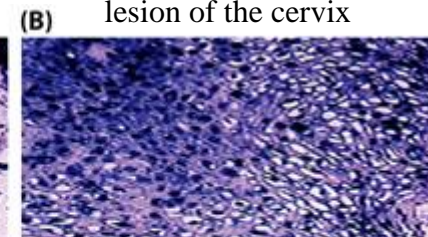
Inattivazione oncosoppressori per metilazione del promotore



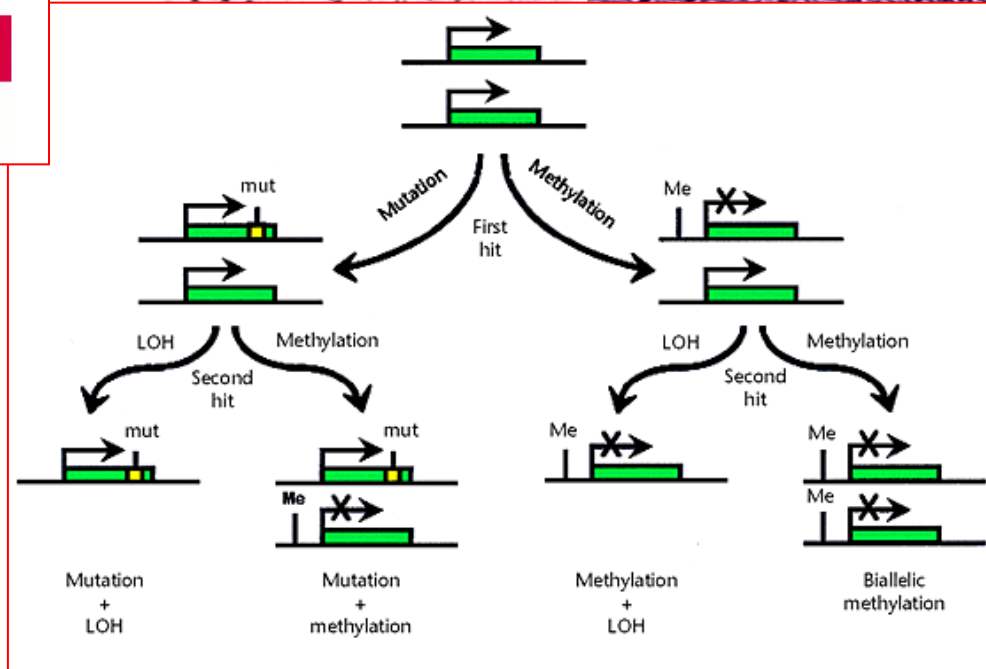
Low grade intraepithelial lesion of the cervix



High grade invasive lesion of the cervix



Knudson's
two-hits
revised model



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

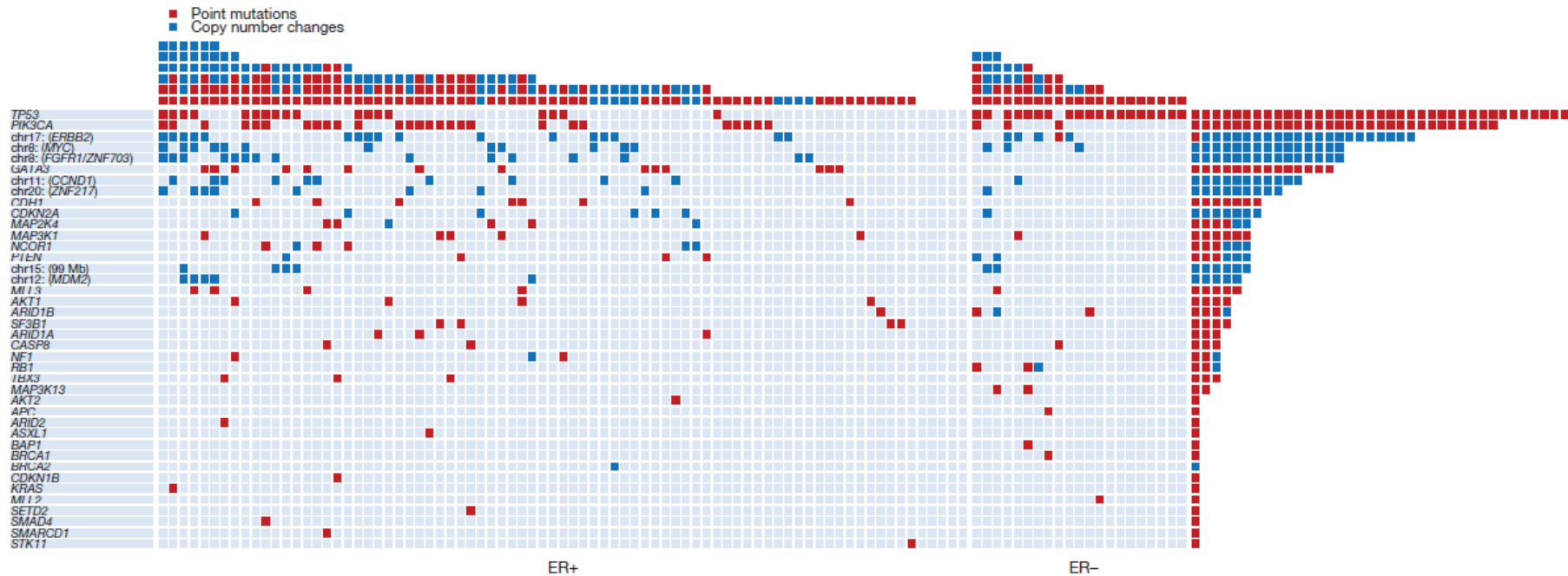
RIASSUNTO CARATTERISTICHE DISTINTIVE DI ONCOGENI E ONCOSOPPRESSORI

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

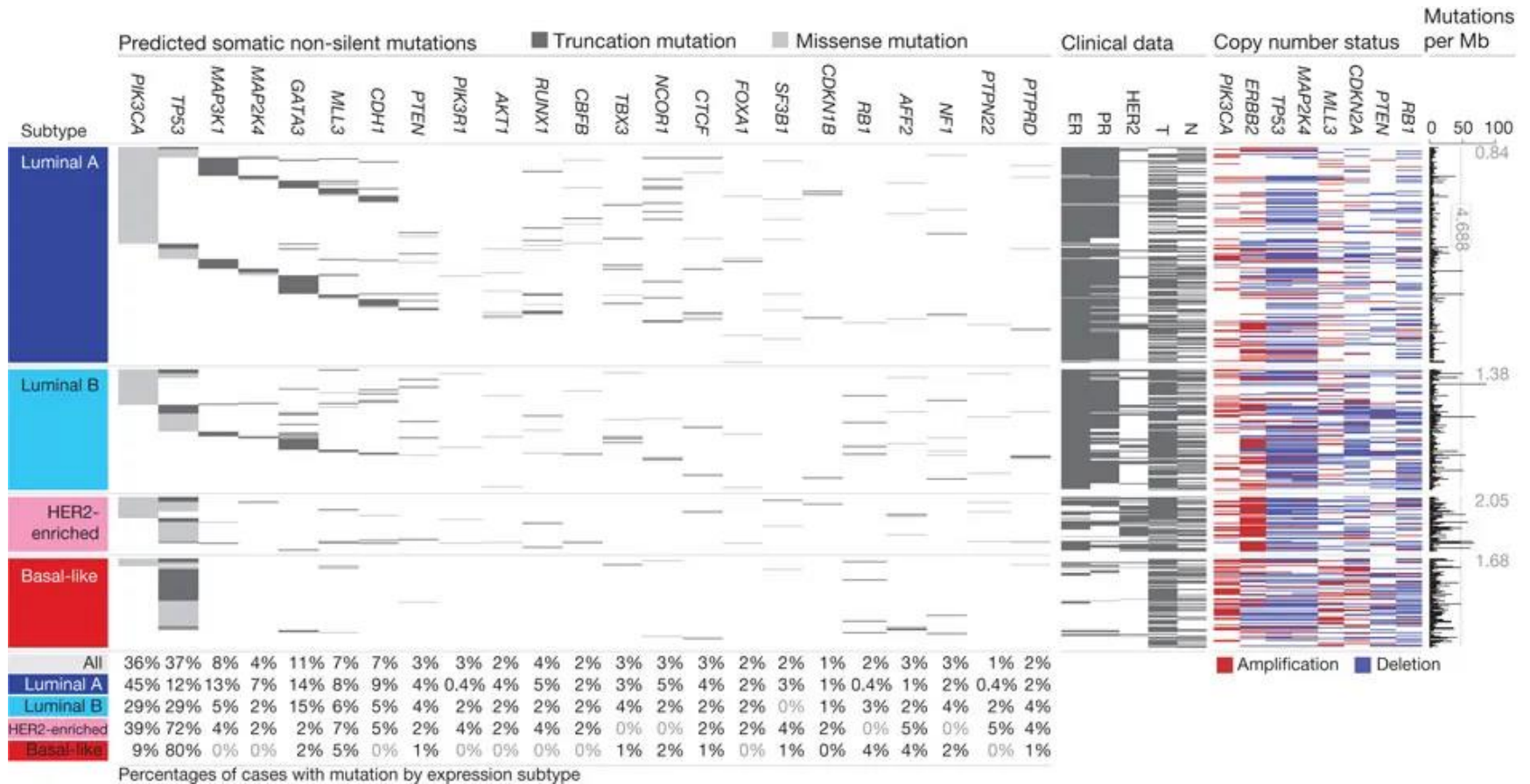
Multiple genetic and epigenetic alterations accumulate in cancer

- 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

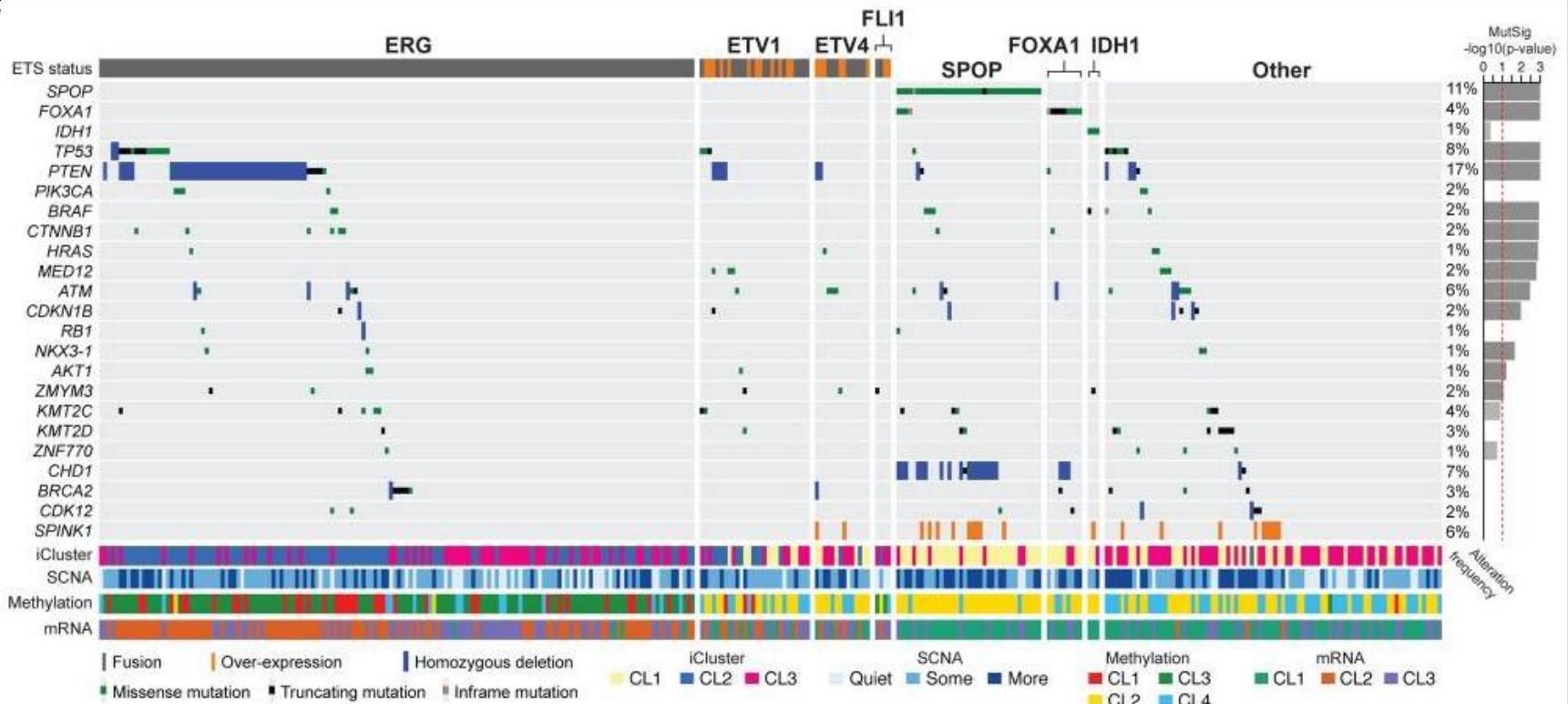
Genetic alterations in breast cancer



Breast cancer: mutations in various cancer subtypes

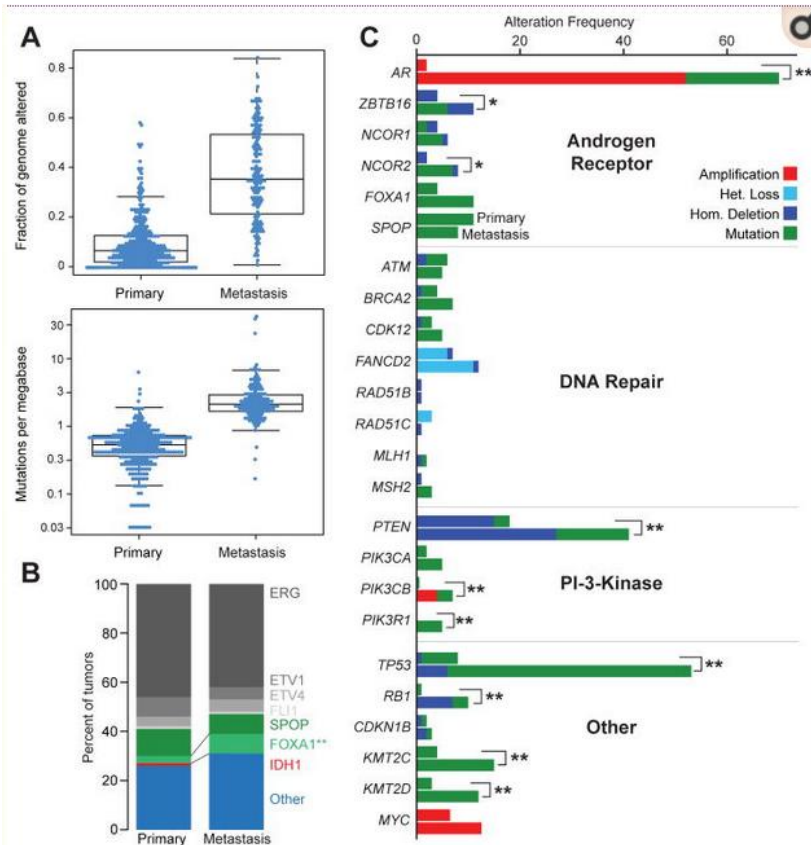


Prostate cancer: mutations in various genomically distinct subtypes



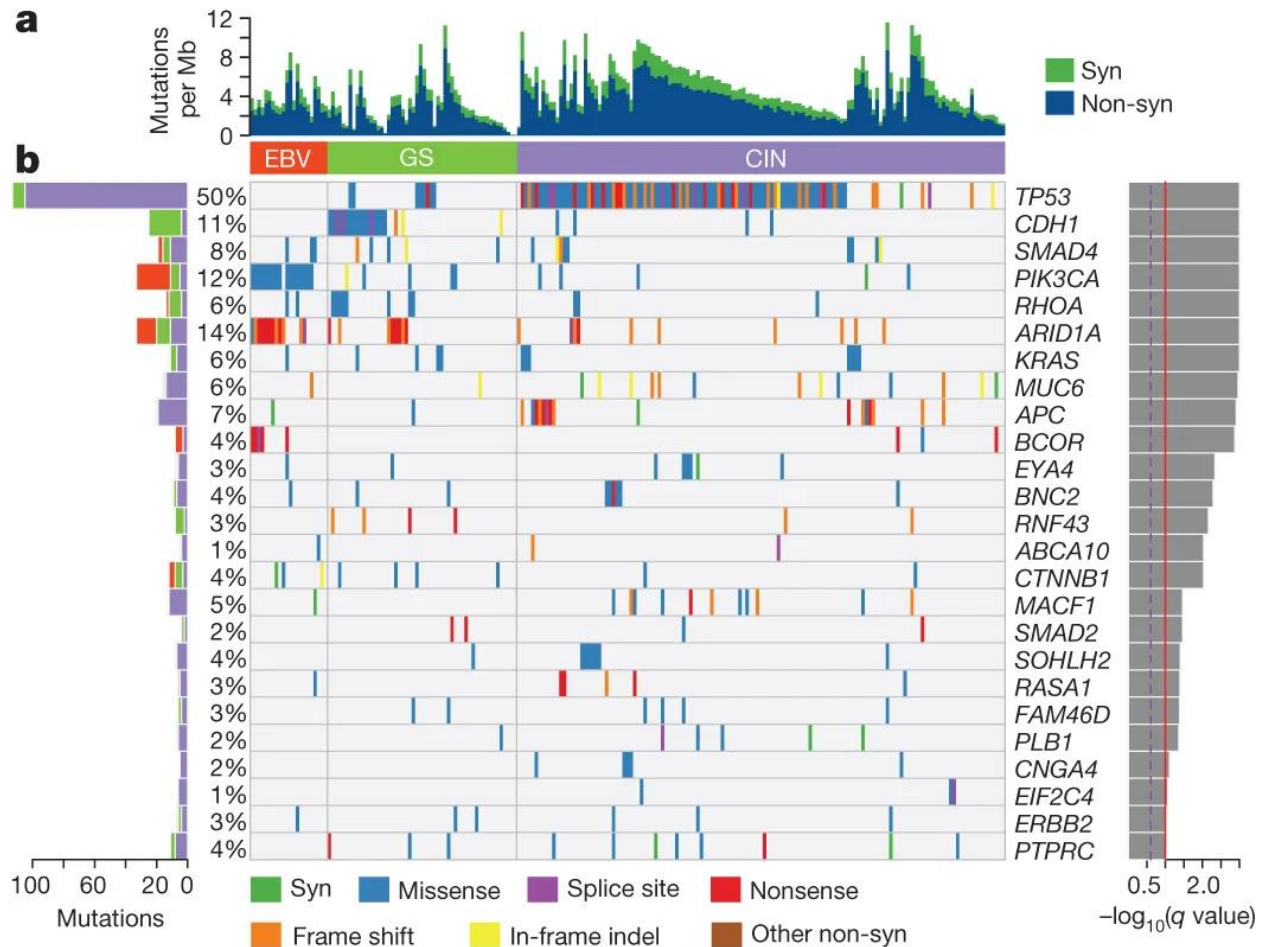
genomically distinct subtypes, defined (top to bottom) by ERG fusions (46%), ETV1/ETV4/FLI1 fusions or overexpression (8%, 4%, 1%, respectively), or by SPOP (11%), FOXA1 (3%), and IDH1 (1%) mutations

Prostate cancer: primary vs. metastatic cancer

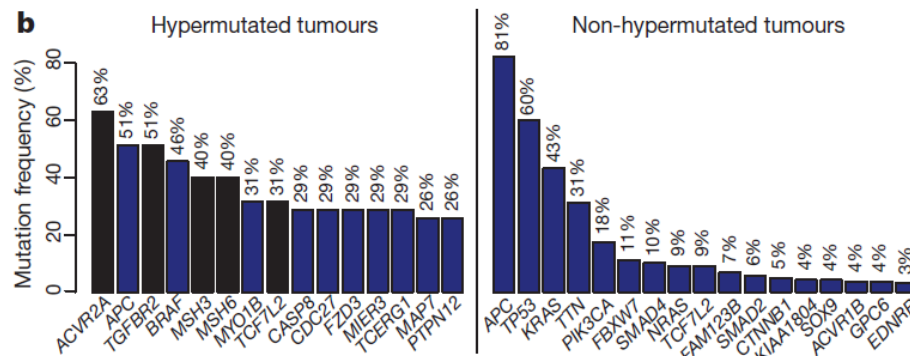
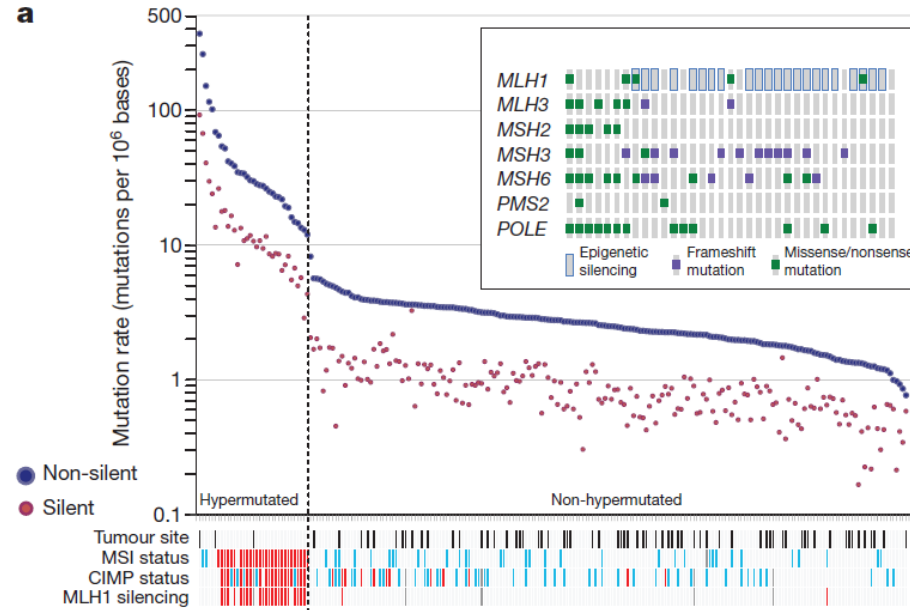


Questa analisi ci dice che la progressione tumorale si associa alla comparsa di nuove mutazioni assenti nel primitivo

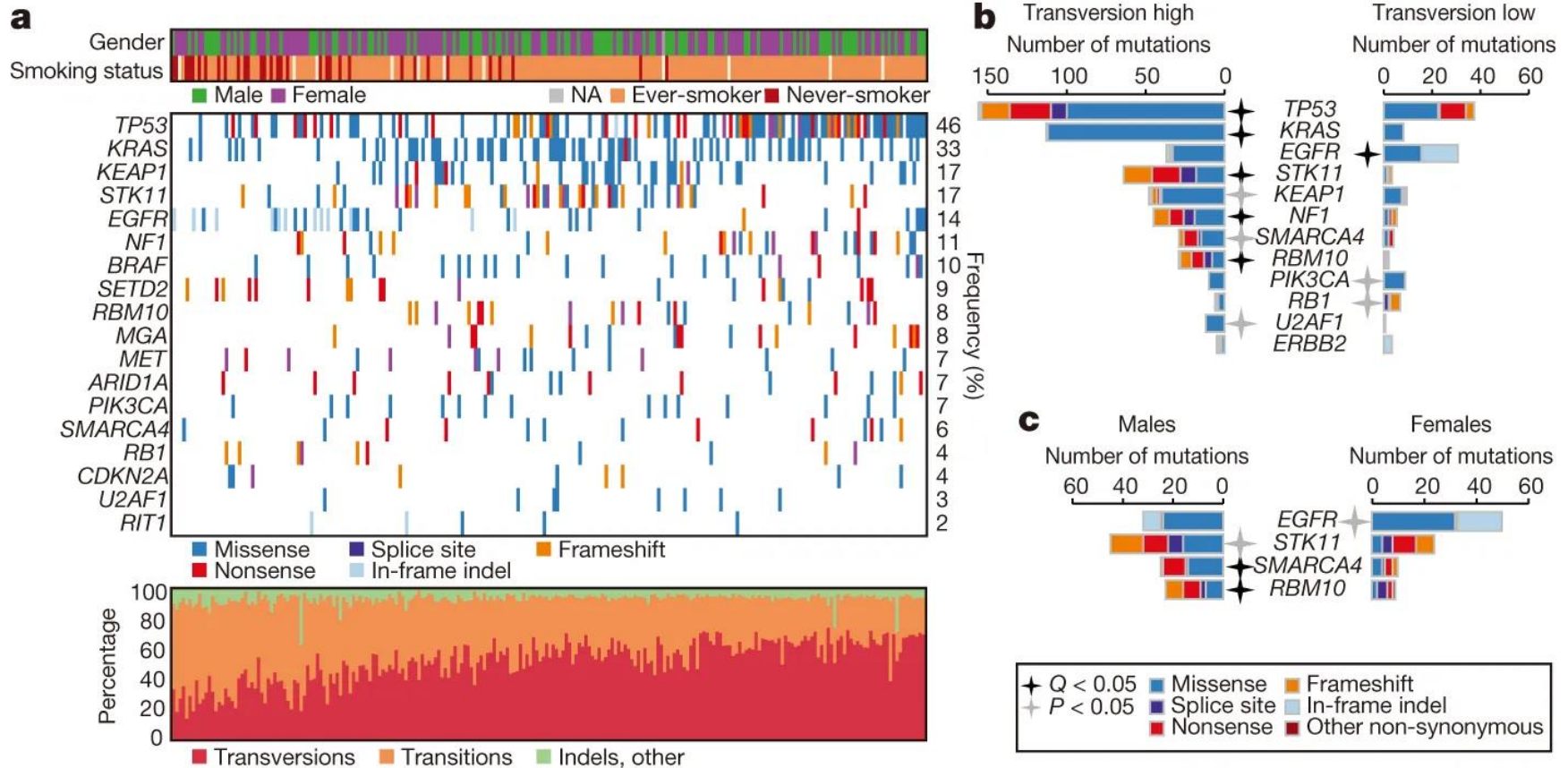
Genetic alterations in gastric cancer



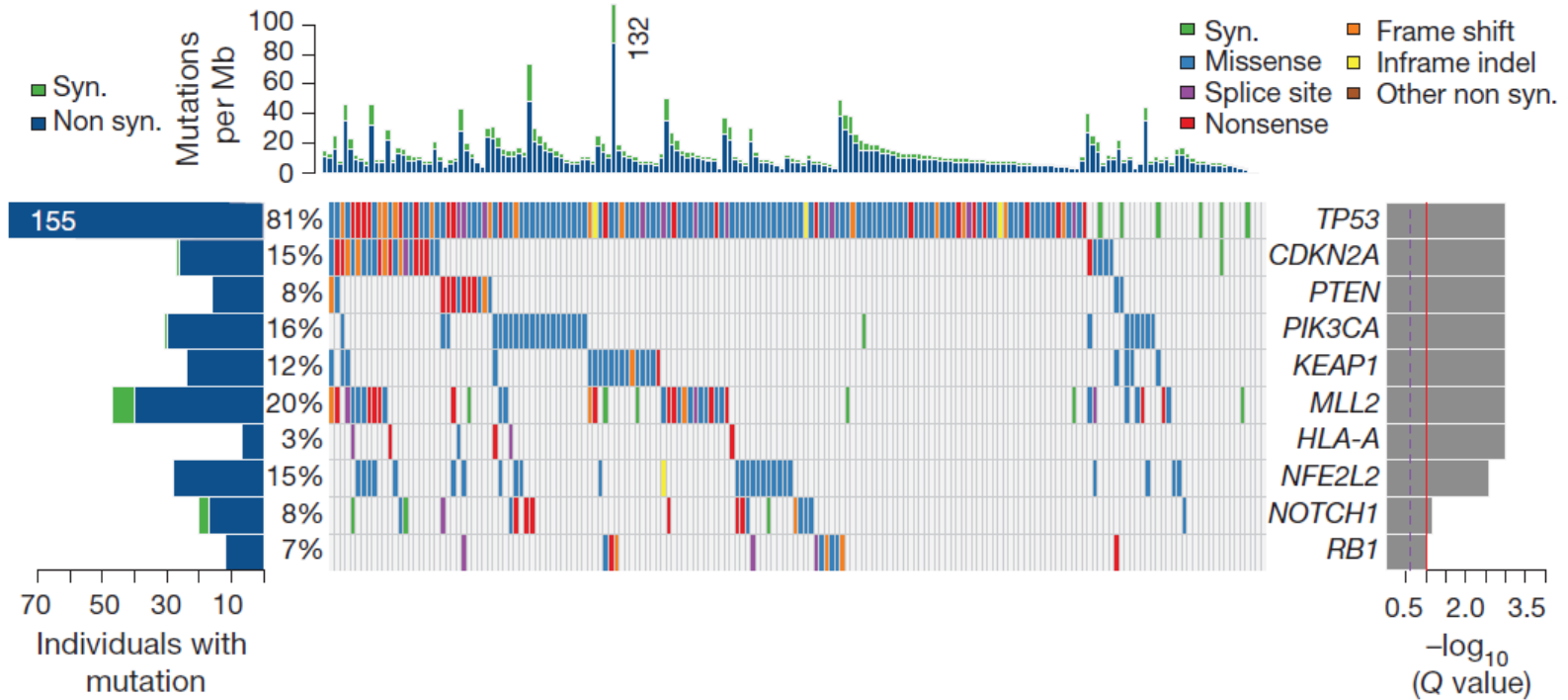
Genetic alterations in colorectal cancer



Genetic alterations in lung adenocarcinoma



Genetic alterations in squamous cell lung cancer

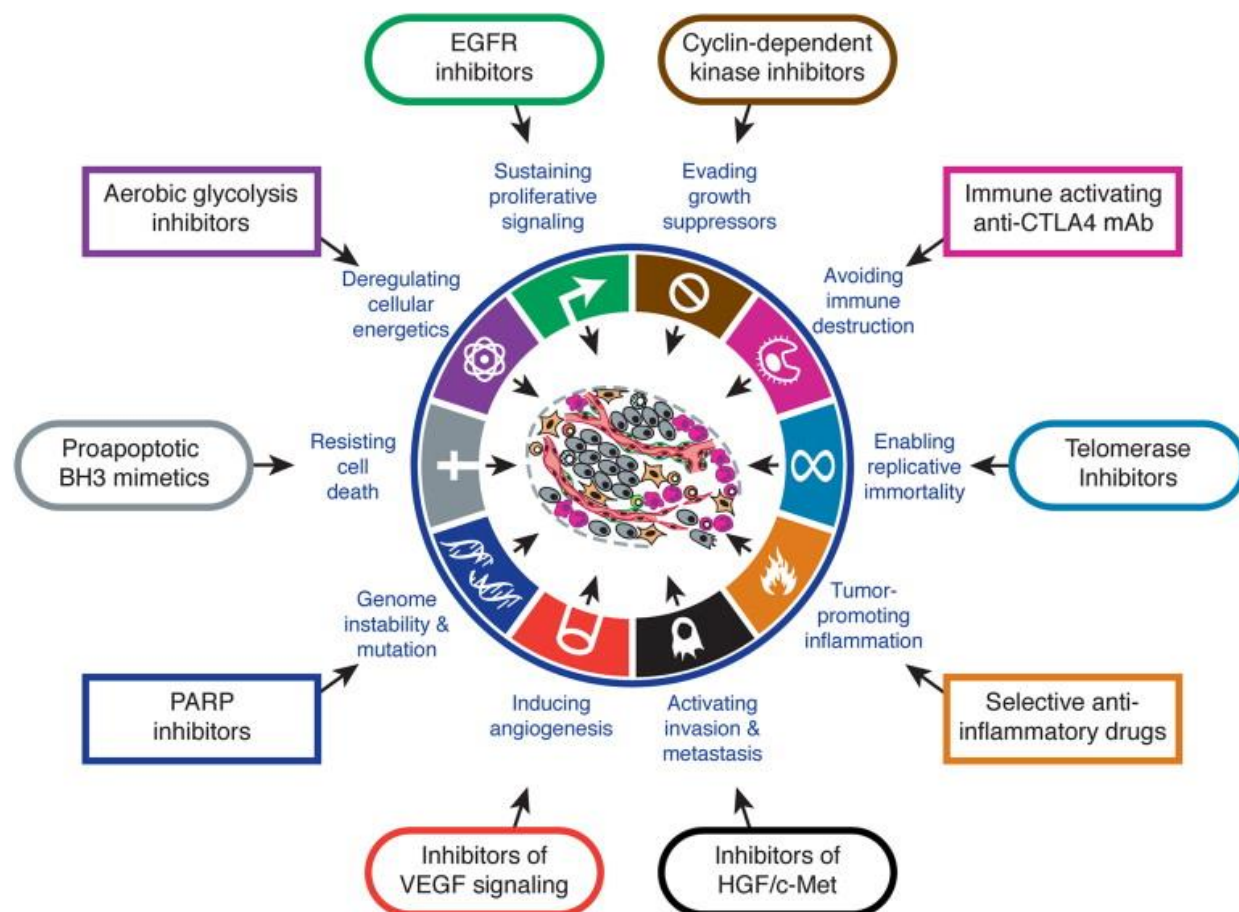


Nature 520: 519, 2012

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



Fine