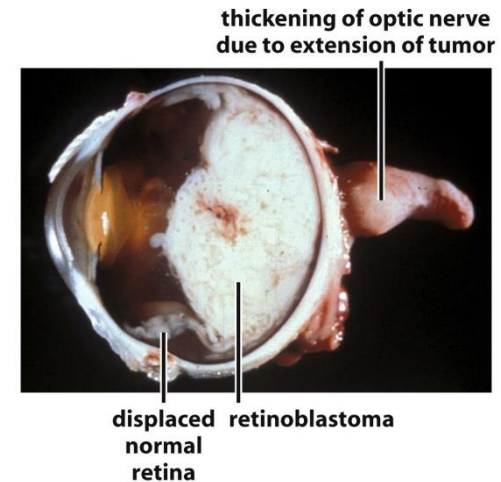


GENETICA DEL CANCRO

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

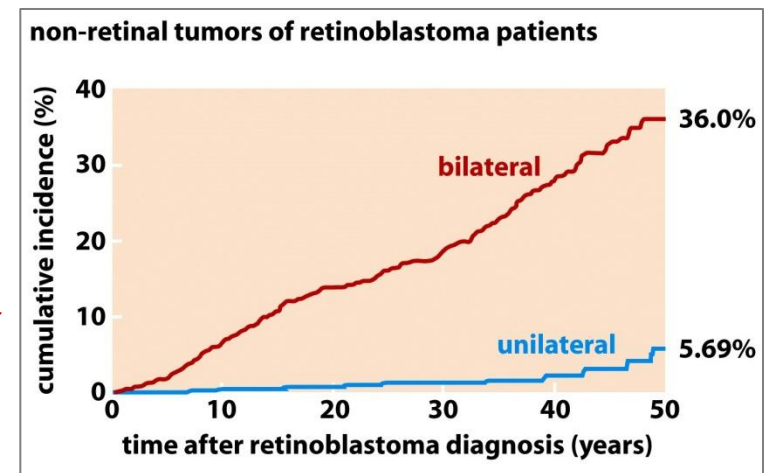
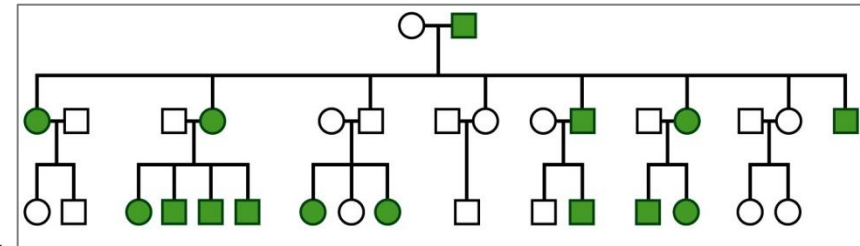
- Studi fondamentali nel comprendere le forme ereditarie di cancro derivano da indagini sul retinoblastoma
- Questi studi hanno portato a ipotizzare e successivamente a dimostrare il ruolo chiave dei geni oncosoppressori (tumor suppressor genes, TSG).
- Il retinoblastoma è un raro tumore infantile (diagnosticato 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:

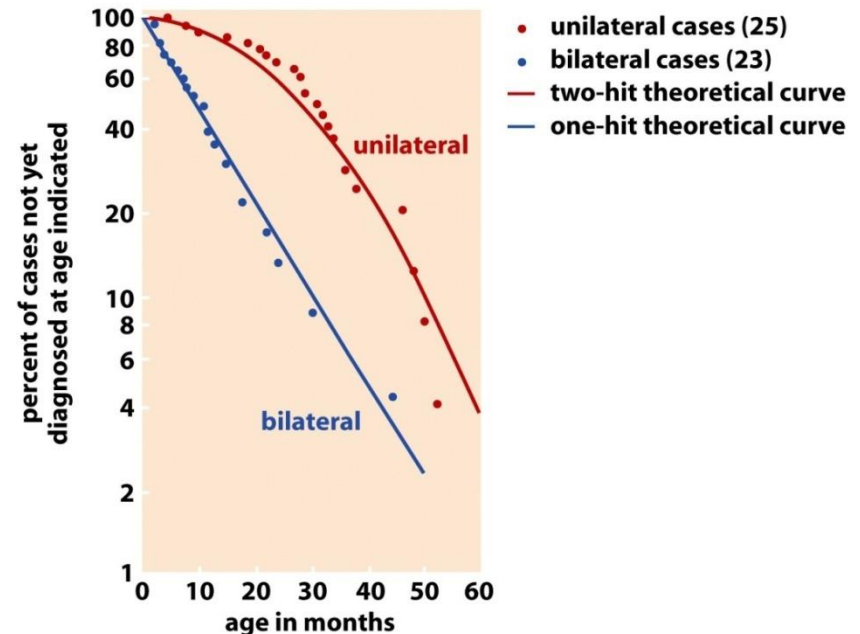
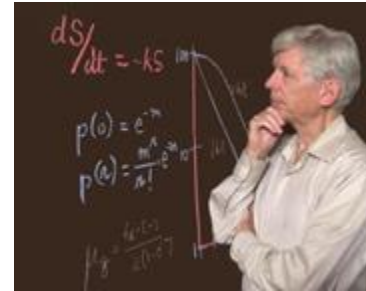
- (1) La forma familiare è trasmessa da una generazione alla successiva in una forma "autosomica dominante"
- (2) Nella forma sporadica, un singolo occhio è interessato; nella forma familiare, entrambi gli occhi sono spesso colpiti
- (3) In forma familiare, la cura del tumore dell'occhio lascia un'alta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



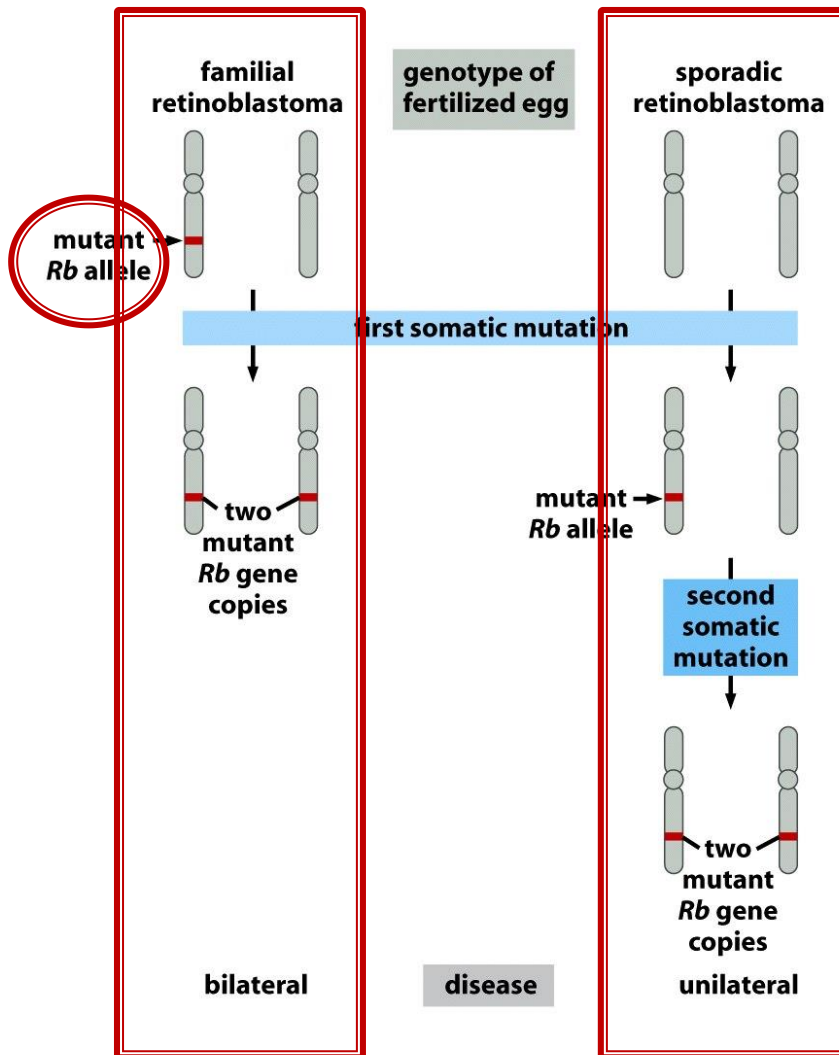
Il retinoblastoma ha fornito la prova che i TSG sono coinvolti nella tumorigenesi

Studiando la cinetica di comparsa della malattia nei bambini con forma familiare o sporadica, Alfred Knudson riportò risultati fondamentali (1971):

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

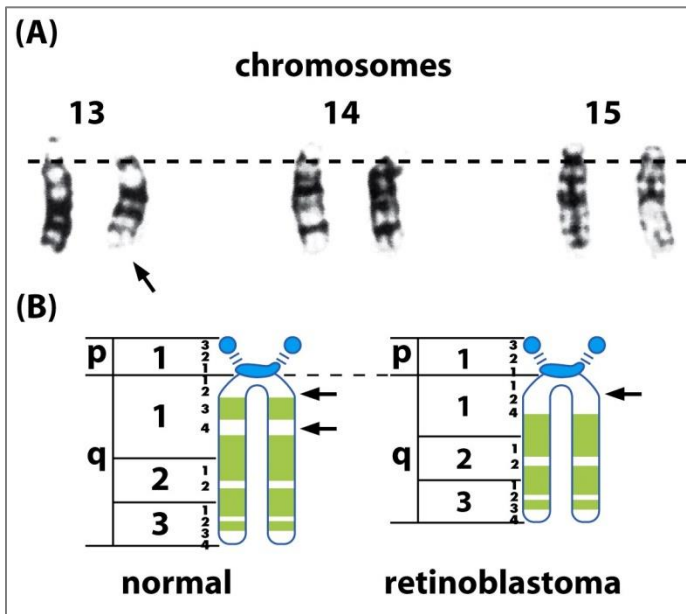


Lo studio ha portato all'ipotesi dei **due-hits di Knudson**, che prevede che:

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

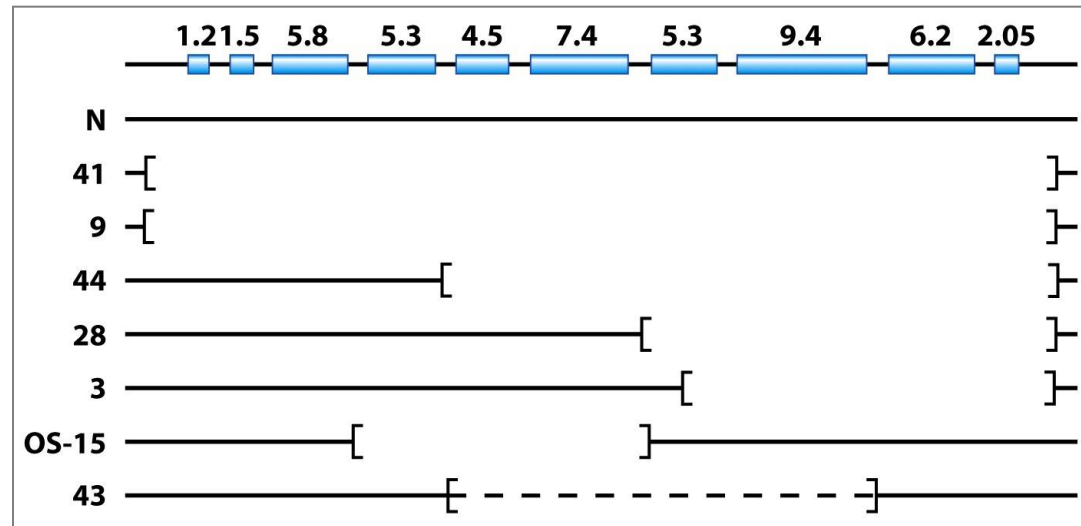
Il gene *RB* trovato in una regione di delezione ricorrente in 13q

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

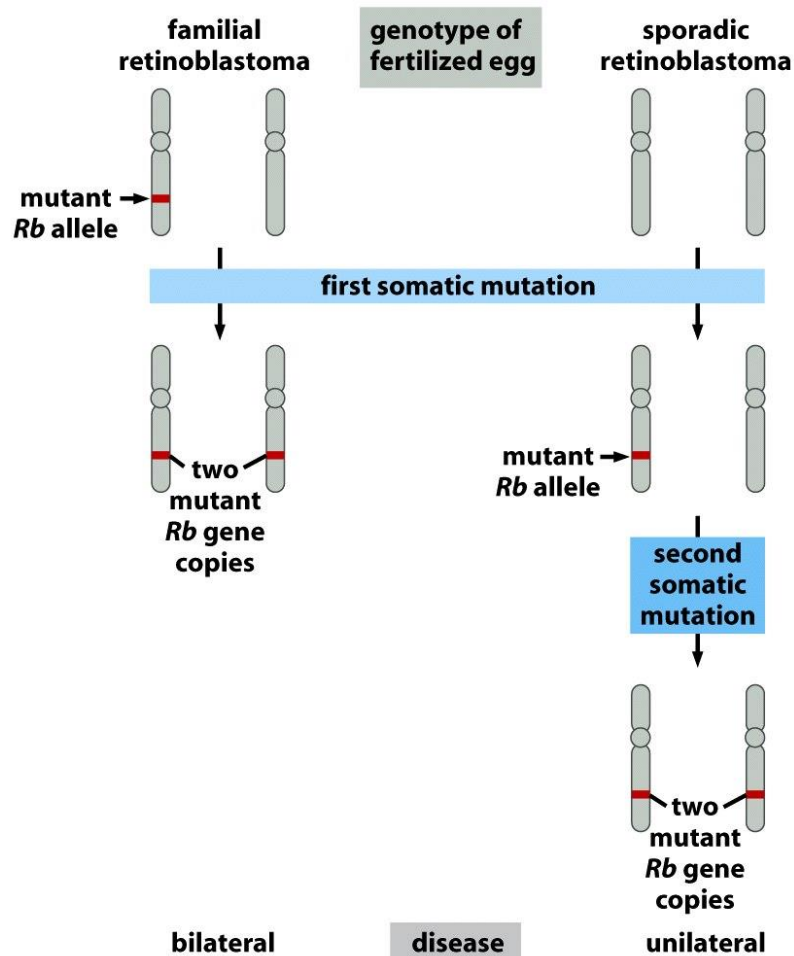
Gatekeepers e Caretakers

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.

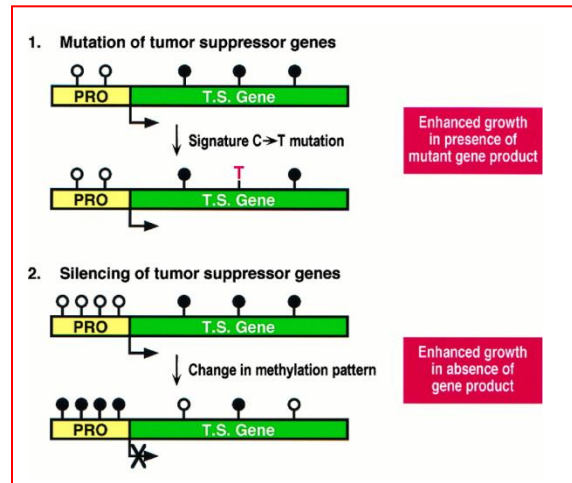
La predisposizione al cancro è recessiva, ma trasmessa in modo dominante



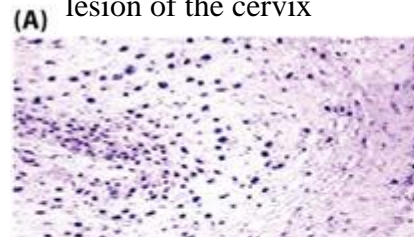
È da notare che le sindromi che predispongono al cancro sono geneticamente recessive, poiché **entrambi gli alleli genici predisponenti devono essere inattivati** nelle cellule tumorali, ma sono trasmesse in modalità dominante, poiché viene **un solo allele mutante è sufficiente per predisporre al cancro**:

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

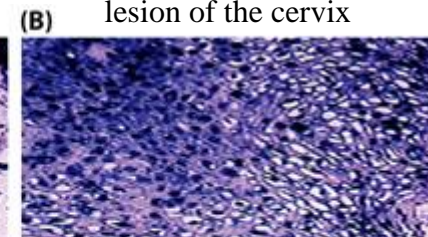
Inattivazione oncosoppressori per metilazione del promotore



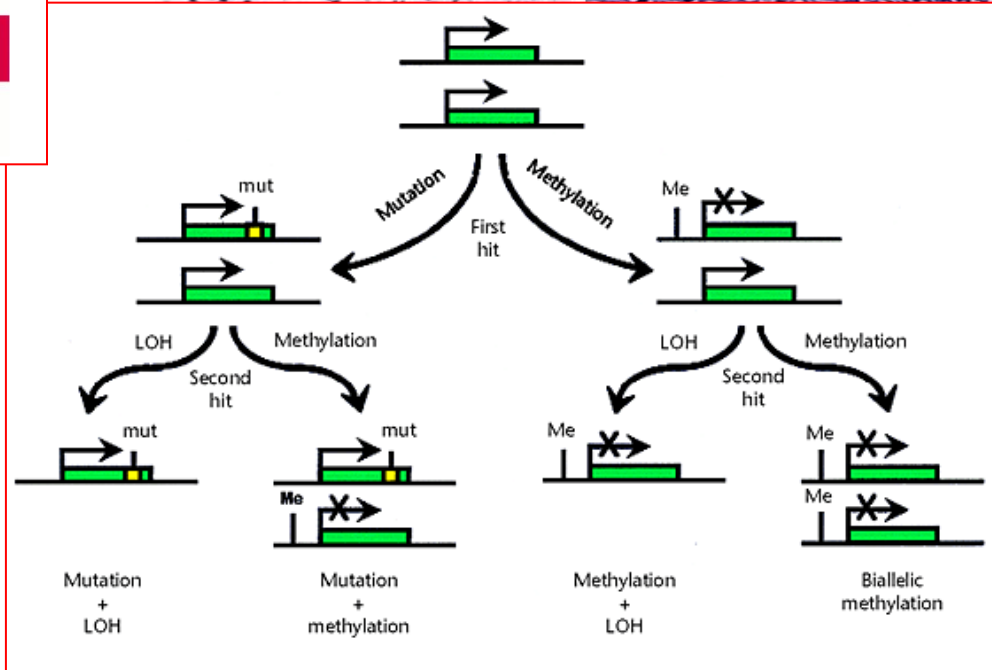
Low grade intraepithelial lesion of the cervix



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

Oncogenetica: alcuni termini di uso frequente

Alcuni termini di uso ricorrente

- **Gene:** unità ereditaria costituita da una sequenza di DNA che occupa una posizione specifica su un cromosoma e determina una caratteristica particolare in un organismo.
- **Allele:** versioni di un gene
- **Locus:** area specifica sul cromosoma in cui si trova il gene
- **Genotipo:** la composizione genetica di un organismo

- **Fenotipo o Tratto:** una caratteristica distintiva o condizione di un organismo geneticamente determinata.
- **Pleiotropia:** la capacità di un gene di influenzare un organismo in molti modi

- **Ereditarietà poligenica:** effetto additivo di 2 o più geni su un carattere fenotipico

Alcuni termini di uso ricorrente

Variazione nel fenotipo

- **Penetranza**
 - la probabilità che un gene abbia un'espressione fenotipica: se alcune persone con un particolare genotipo non esprimono il fenotipo malato ad esso associato, si parla di penetranza incompleta
- **Espressività**
 - Gravità delle manifestazioni fenotipiche
 - quando la severità del fenotipo varia tra individui con identico genotipo, si parla di espressività variabile

L'EREDITARIETÀ DEL CANCRO

Cancro: una malattia genetica con caratteristiche uniche

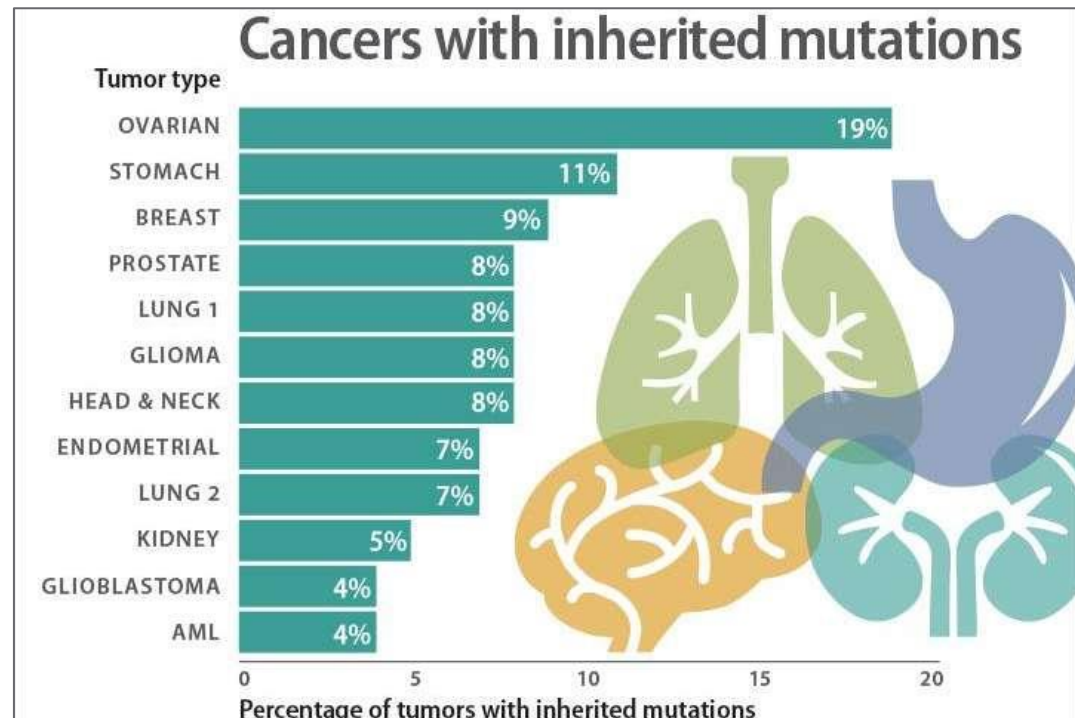
Il cancro rappresenta il risultato (il fenotipo) di mutazioni geniche capaci di indurre una malattia genetica unica e peculiare:

>>> 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 danneggia le 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 cancri "ereditari"?
 - rappresentano una frazione minoritaria del totale.
 - Fondamentali per identificare geni cancro
 - I geni delle forme «ereditarie» sono alterati anche in tumori sporadici a causa di mutazioni somatiche

**UNITARIETA' dei PROCESSI
PATOGENETICI**



Caratteristiche generali delle sindromi tumorali ereditarie

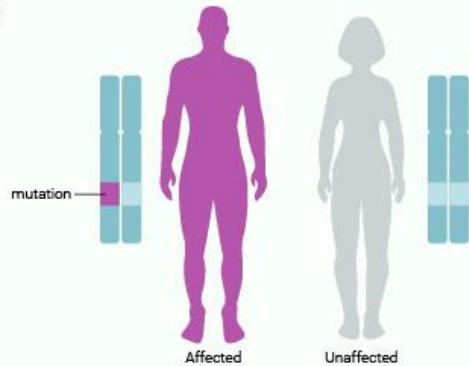
- Come dimostrato nel retinoblastoma, esistono **peculiarità cliniche nelle forme ereditarie**
 - Presenza di forme identiche di cancro in due o più parenti stretti
 - Insorgenza del cancro prima del solito in uno o più individui imparentati
 - Cancro bilaterale
 - Tumori multipli nello stesso individuo
 - Tipo di trasmissione autosomica dominante: presenza di affetti in ogni generazione.

- 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

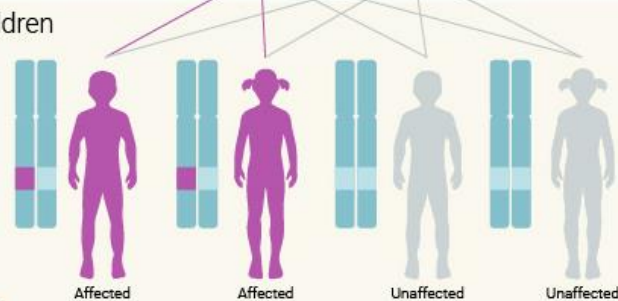
Trasmissione ereditaria

Autosomal Dominant

Parents



Children



NIH U.S. National Library of Medicine

Retinoblastoma

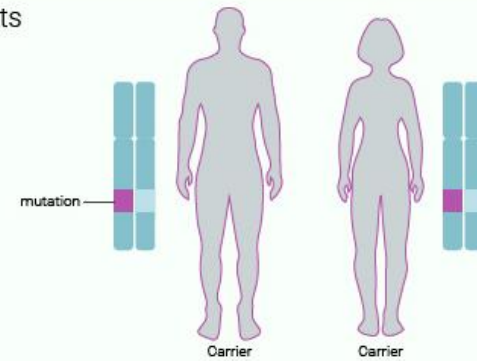
BRCA1 / BRCA2

Ca colon ereditaria: FAP, HNPCC

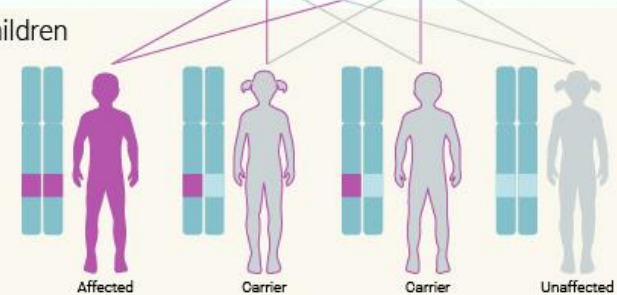
Sindrome Li- Fraumeni

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	<i>p53</i>	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	<i>APC</i>	Regulation of β -catenin; Microtubule binding
Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)	Colorectal Cancer	Endometrial, Ovarian, Hepatobiliary and Urinary Tract Cancer	<i>2p16</i> <i>3p21</i> <i>2q32</i> <i>7p22</i>	<i>hMSH2</i> <i>hMLH1</i> <i>hPMS1</i> <i>hPMS2</i>	DNA mismatch repair
Neurofibromatosis Type 1 (NF1)	Neurofibromas	Neurofibrosarcoma, AML, Brain Tumors	17q11.2	<i>NF1</i>	GAP for p21 c-ras proteins; Microtubule binding?
Neurofibromatosis Type 2 (NF2)	Acoustic Neuromas	Gliomas, Ependymomas	22q12.2	<i>NF2</i>	Links membrane proteins to cytoskeleton?
Wilms Tumor	Wilms Tumor	WAGR (Wilms, Aniridia, Genitourinary Abnormalities, Mental Retardation)	11p13	<i>WT1</i>	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	9q22.3	<i>PTCH</i>	Transmembrane receptor for hedgehog signaling molecule
Familial Breast Cancer 1	Breast Cancer	Ovarian 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	<i>EXT1</i>	Unknown
			11p11-p13	<i>EXT2</i>	Unknown
			19p	<i>EXT3</i>	Unknown
Cowden Disease	Breast Cancer, Thyroid Cancer (Follicular Type)	Intestinal Hamartomas, Polyposis, 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, Hypogonadism	Multiple Groups	<i>XPB</i> <i>XPA</i>	DNA repair helicases, XPD nucleotide excision repair
Fanconi Anemia	AML	Pancytopenia, Skeletal Abnormalities	9q22.3	<i>FACC</i>	DNA repair?
			16q24.3	<i>FACA</i>	DNA repair?
			Two Others?		

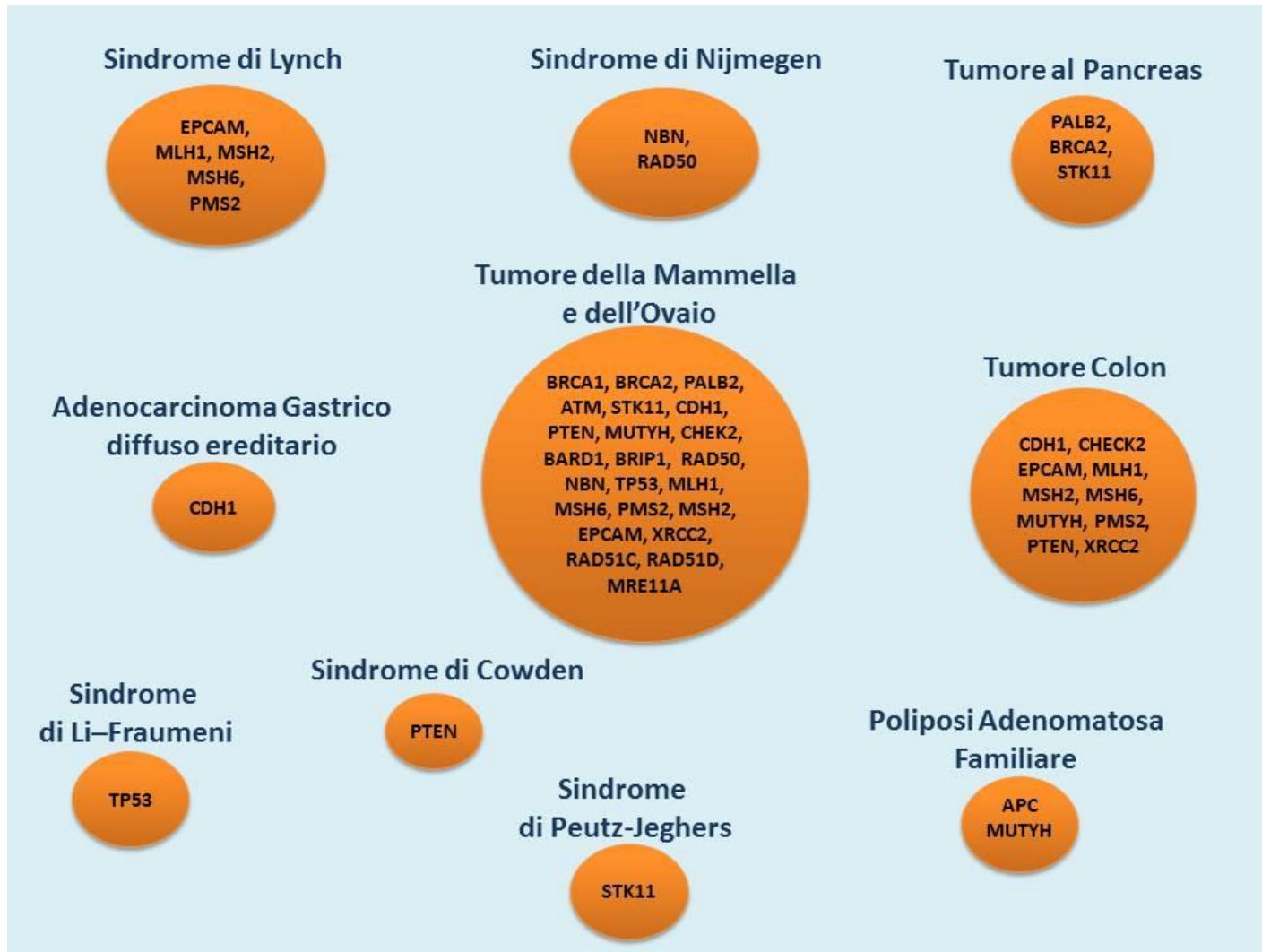
^aAdapted from Fearon (3), with permission from the American Association for the Advancement of Science.

Correlazione genotipo – fenotipo complessa

Genotipo \rightleftharpoons Fenotipo

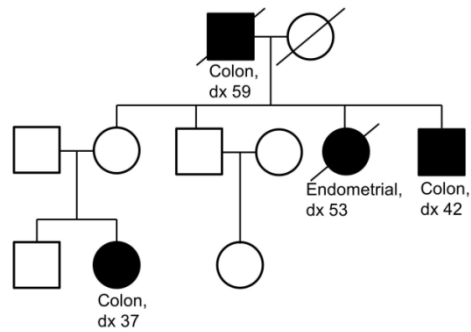
- Stesso genotipo (composizione genetica) fenotipo diverso (tratti osservati)
 - Pleiotropia (il singolo gene influenza molteplici tratti fenotipici): *MSH6* associato con carcinoma colon, endometriale, ovarico, ecc.
 - Espressività (diversi gradi di presentazione): mutazioni del gene *APC* - poliposi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

Hereditary Cancer: correlazione genotipo / fenotipo complessa

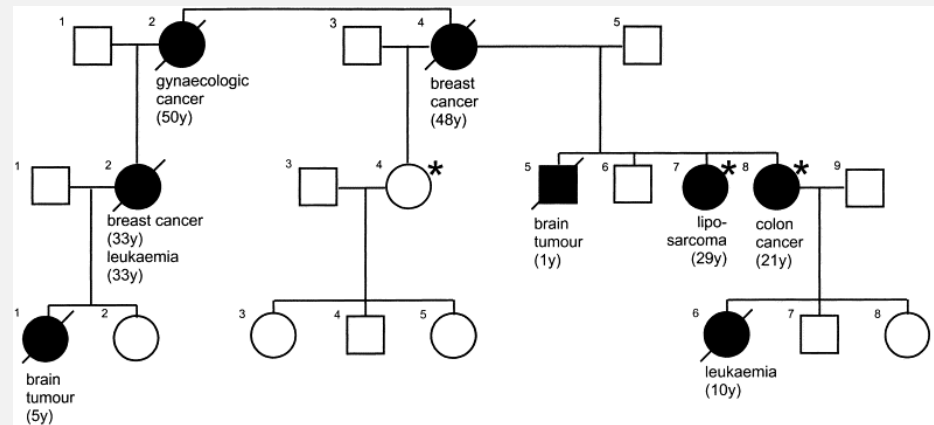


Esempi di pedigree familiari di sindromi predisponenti a cancro

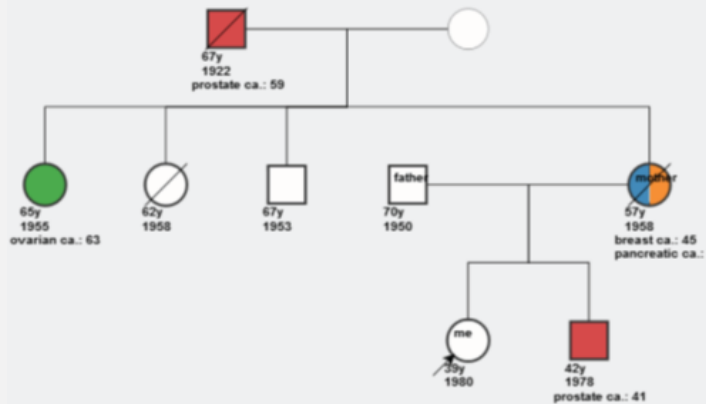
Lynch syndrome / HNPCC



Li-Fraumeni syndrome



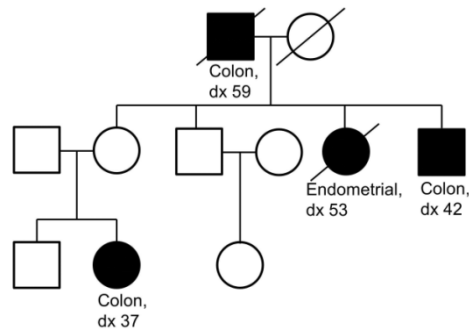
HBOC



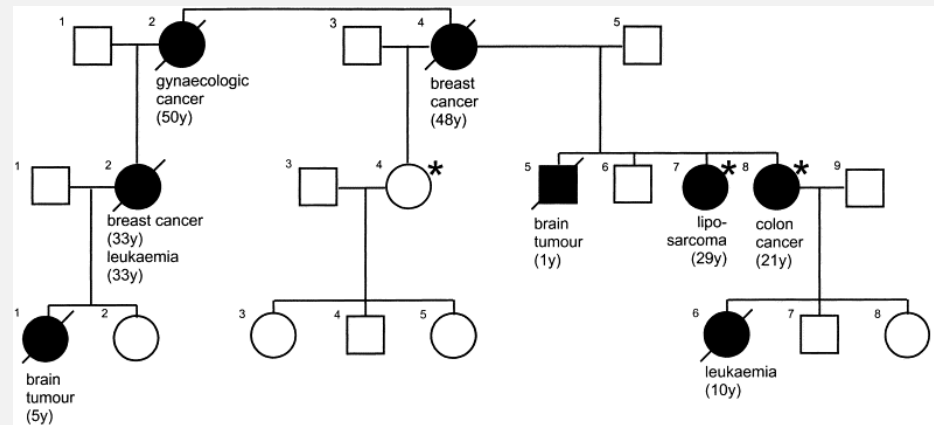
In ogni sindrome esistono caratteristiche tipologie di cancro che emergono in maniera prevalente

Esempi di pedigree familiari di sindromi predisponenti a cancro

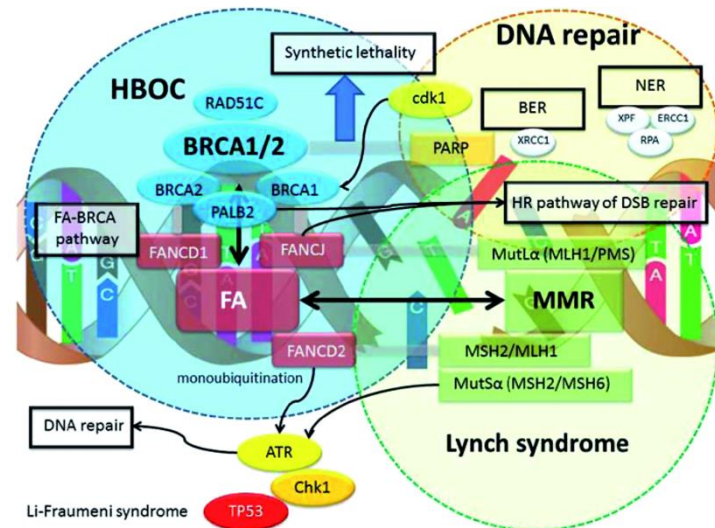
Lynch syndrome / HNPCC



Li-Fraumeni syndrome



Esistono sovrapposizioni tra i fenotipi (le tipologie di cancro) caratteristici nelle diverse forme di ereditarie



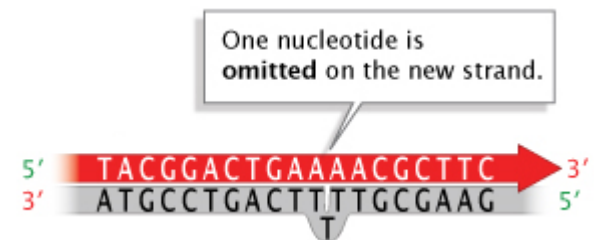
Sindromi ereditarie e ambiente

- 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