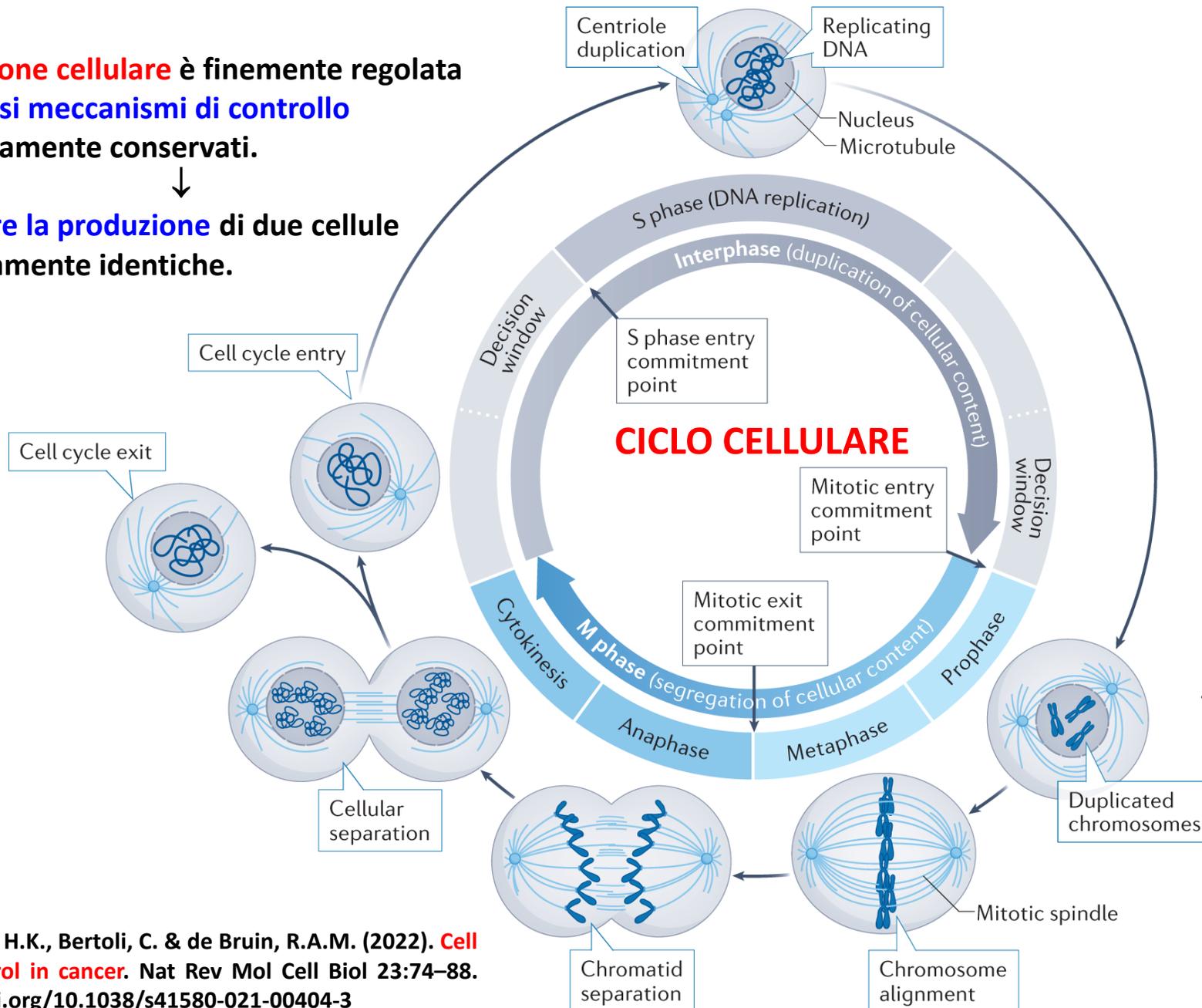


La **divisione cellulare** è finemente regolata da **diversi meccanismi di controllo** evolutivamente conservati.



**Garantire la produzione** di due cellule geneticamente identiche.



Negli eucarioti unicellulari e multicellulari, la divisione cellulare è controllata da una complessa rete di

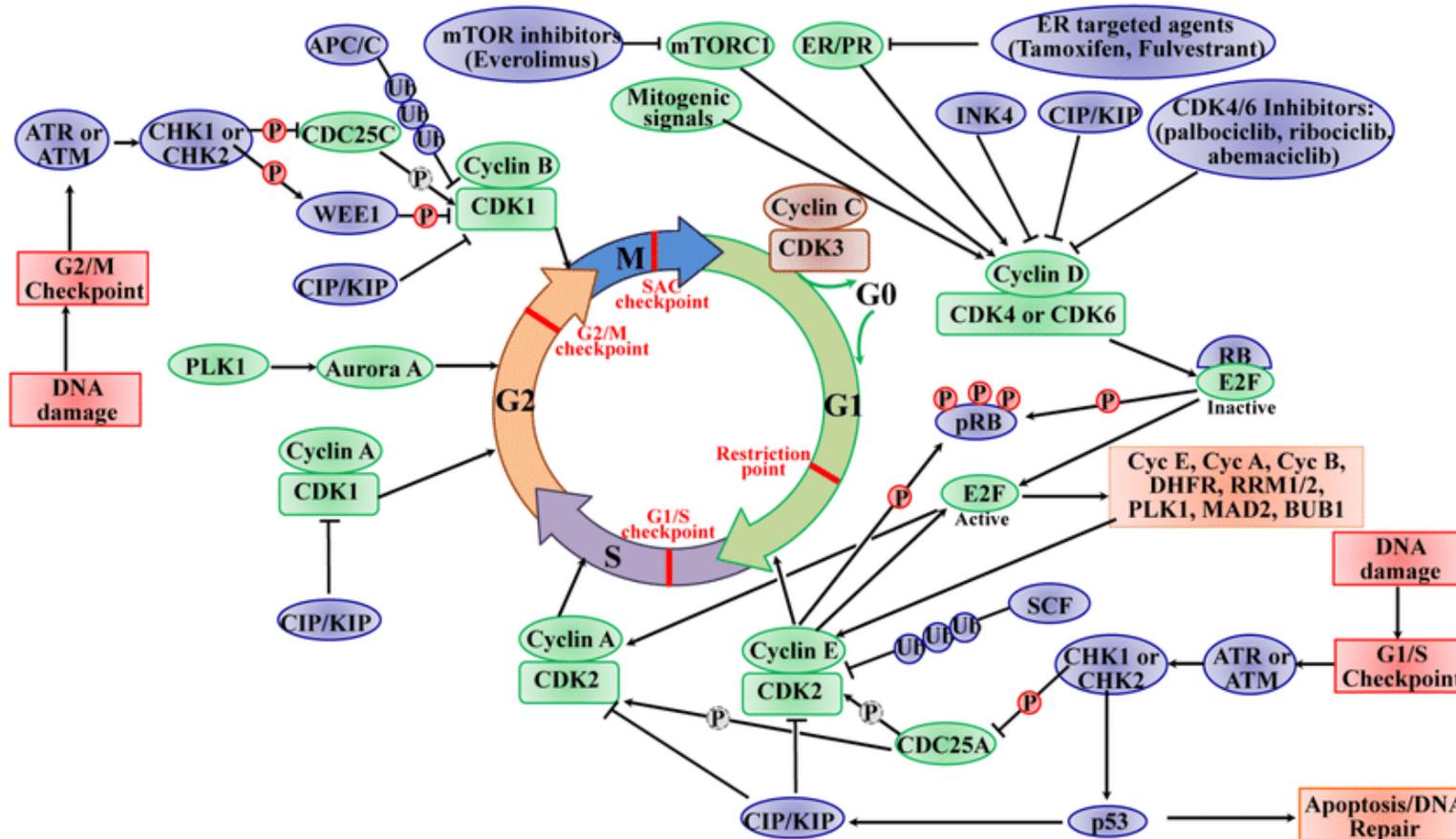
- **meccanismi regolatori**
- **controlli**
- **equilibri**



**garantire che non vengano commessi errori** prima che una cellula possa entrare e procedere nel ciclo cellulare per dividersi.

Esistono **punti di controllo (checkpoint)** del ciclo cellulare che prevengono o correggono gli errori per evitare la propagazione delle alterazioni genetiche.

**Progression of the cell cycle and its regulation by the CDKs and checkpoints.** The cell cycle is regulated by many **CDKs** which form complexes with their associated **cyclin** partners. The cell cycle consists of **four distinct ordered phases of the cell cycle**, termed G0/G1, S, G2, and M phases, and it contains **multiple checkpoints** (red) throughout to **prevent genomic instability**, as well as ensure faithful replication. The cells exit the cell cycle and enter the reversible or permanent quiescent state (**G0 phase**) regulated by cyclin C/CDK3.



Various extracellular signals, such as the mitogenic signal, lead to the synthesis of **cyclin D** and stimulate **CDK4/6**, resulting in promoting entry into the cell cycle. Active **CDK4/6** complexes initiate the phosphorylation (P) of RB protein, thereby unleashing **E2F transcription factors**, resulting in the expression of **cyclin E**, **cyclin A**, **cyclin B**, and many genes required for **S phase progression**. Cyclin E subsequently activates CDK2 and contributes to the further phosphorylating RB, progresses into S phase, and initiates DNA synthesis. Near the end of S phase, cyclin A removes cyclin E and forms a new complex, **cyclin A/CDK2**. Cyclin A/CDK2 terminates the S phase by phosphorylating CDC6 and E2F1; it drives the cell-cycle transition from S phase to G2 phase, and subsequently activates **CDK1 by cyclin A**, leading to cells entering the M phase. Upon mitosis, the CDK1 activity is maintained by the complex **cyclin B/CDK1**. The deregulation of CDK1 enables chromosome separation and the completion of mitosis and cytokinesis. The INK4, CIP/KIP, and CDK4/6 inhibitors (palbociclib, ribociclib, and abemaciclib) inhibit the activity of CDK/cyclin. The ubiquitination (Ub) of cyclins is involved in regulating the expression of many proteins to control the cyclical activities of the CDKs, such as SCF and APC/C. The PLK1 and aurora A proteins are involved in the progression through S phase and from G2 phase into M phase. In addition, DNA damage checkpoints safeguard the genomic integrity and trigger cell-cycle arrest via checkpoint kinase 2 (CHK2) and p53 in G1 phase or via CHK1 in S or G2 phase. P in a dashed circle shows dephosphorylation. Green ovals indicate positive regulators and blue ovals indicate negative regulators of cell-cycle progression. (Adapted from doi:10.1038/nrc.2016.138" with permission of the journal Nature Reviews Cancer 2017).

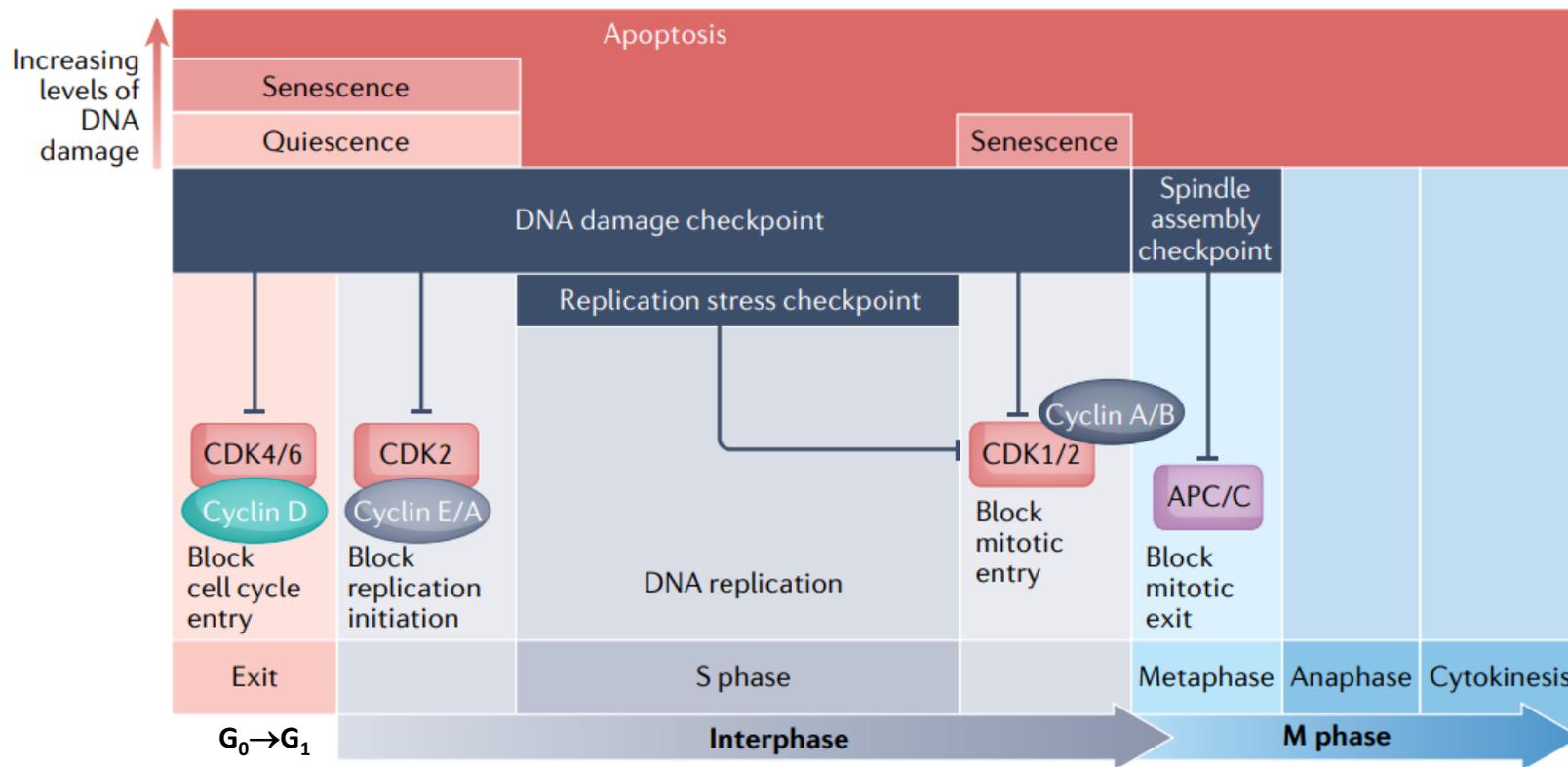
I **checkpoint del ciclo cellulare** fungono da **meccanismi di sorveglianza del DNA** che impediscono l'accumulo e la trasmissione di **errori genetici** durante la divisione cellulare.

I checkpoint possono

- **ritardare la progressione del ciclo cellulare;**
- **indurre l'uscita dal ciclo cellulare** (in risposta a danni irreparabili al DNA);
- **morte cellulare programmata (apoptosi).**

L'**apoptosi** è un meccanismo molto importante per la prevenzione della **cancerogenesi**.

Intervengono nei processi di apoptosi le **Cisteina Proteasi (caspasi)**, responsabili della proteolisi di importanti proteine cellulari, effettuando tagli a livello dei residui di acido aspartico.



Due tipi di proteine (**ciclina** e **chinasi ciclina-dipendenti**) intervengono nella regolazione del ciclo cellulare.

La formazione di **complessi ciclina-CDK** promuove la progressione del ciclo cellulare.

Esistono **mutazioni** associate al **cancro** che alterano il controllo del ciclo cellulare.

Consentono la progressione della **divisione cellulare**, compromettendo soprattutto la capacità delle cellule di uscire dal ciclo cellulare.

**Senescenza**: arresto irreversibile della proliferazione cellulare. **Quiescenza**: arresto reversibile alla fase G<sub>0</sub> del ciclo cellulare

## BASI GENETICHE DEL CANCRO

### CANCRO

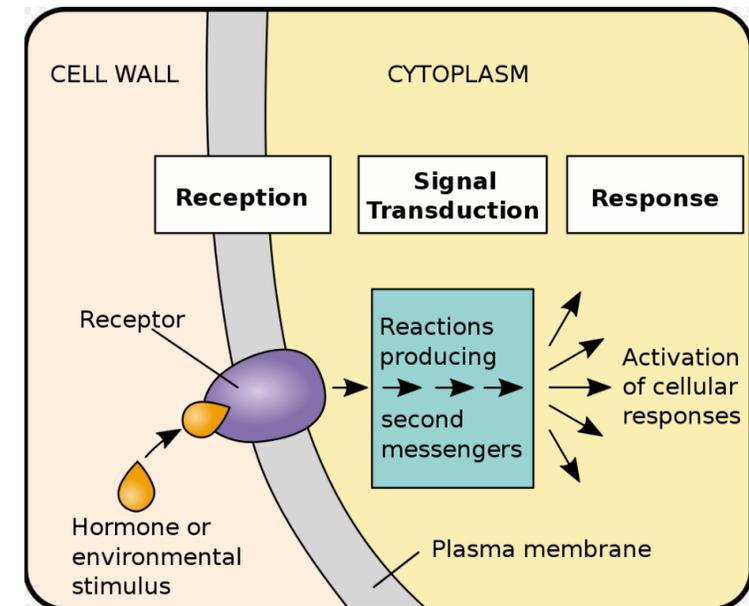
Un insieme di diverse malattie contraddistinte da **crescita** e **divisione incontrollata delle cellule**.

La **divisione cellulare** è un processo finemente controllato da **molecole segnale** cellulari ed extracellulari.

**Molecole extracellulari** → Molecole (**ormoni di natura peptidica** o **steroida**) prodotte da cellule di un tessuto che, in seguito al legame con recettori di membrana specifici, controllano la crescita e la divisione di **cellule bersaglio** appartenenti ad un altro tessuto.  
Dopo il **legame ormone-recettore** viene attivata la **trasduzione del segnale**, a cui segue una **risposta** da parte della cellula.

Le molecole segnale possono fungere da **fattore di crescita** o da **fattore di inibizione della crescita**, stimolando o reprimendo la divisione delle cellule bersaglio.

↓  
Il prevalere dei **fattori di crescita** induce la cellula a dividersi.



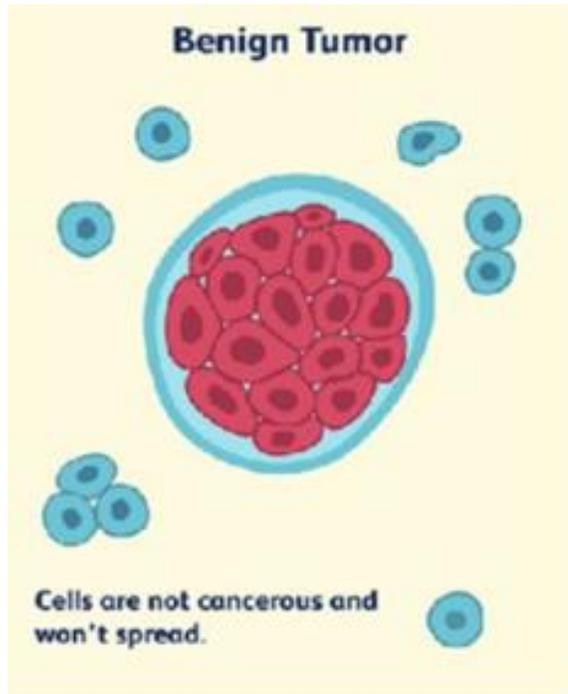
## TUMORE CANCRO

Cellule differenziate di organismi pluricellulari possono perdere il controllo del normale **programma genetico**.

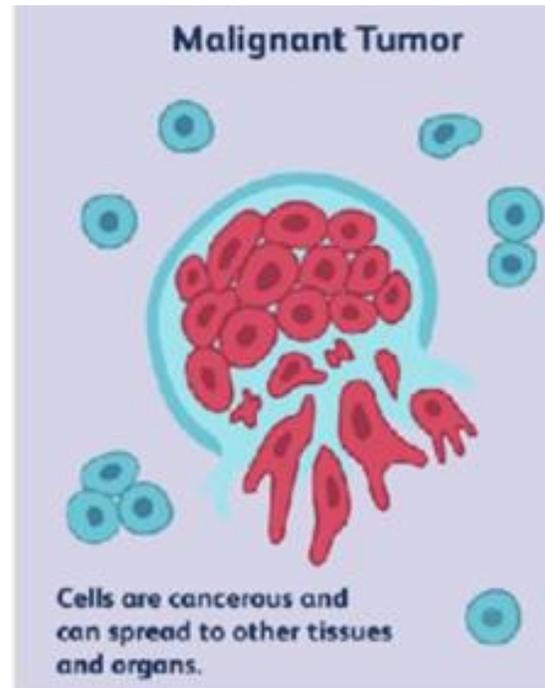
↓  
Proliferazione incontrollata (**deregolata**, **neoplastica**) che porta alla formazione di **masse di tessuto (tumori)**.

↑  
Le cellule tornano in uno stato embrionale (**dedifferenziamento**).

Quando le cellule mutate restano unite, formando una massa singola, il tumore è considerato **benigno**.

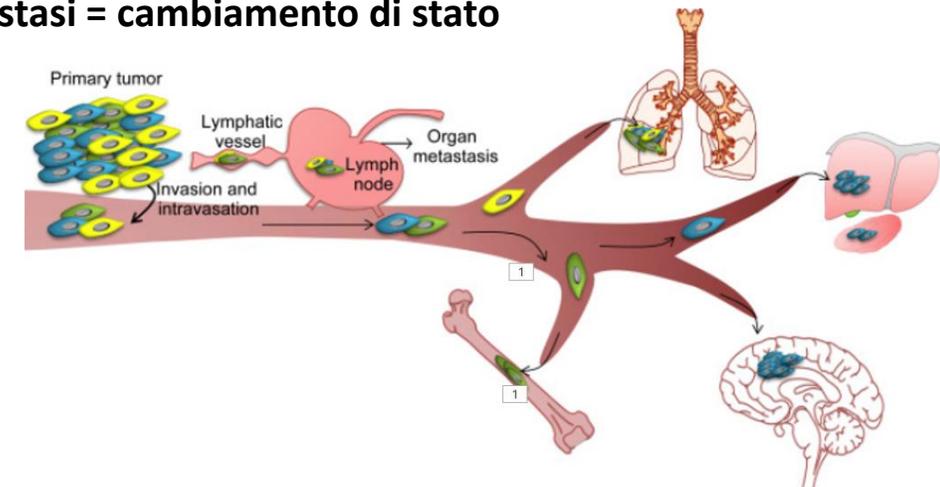


In seguito a «**progressione tumorale**» le cellule mutate della massa si staccano ed invadono i tessuti circostanti il tumore è considerato **maligno (cancro)**.



Nel caso le cellule maligne invadono il sistema circolatorio o linfatico si possono generare nuovi tumori in altri distretti corporei (**metastatizzazione**).

↓  
metastasi = cambiamento di stato



## IL CANCRO COME PATOLOGIA DI ORIGINE GENETICA

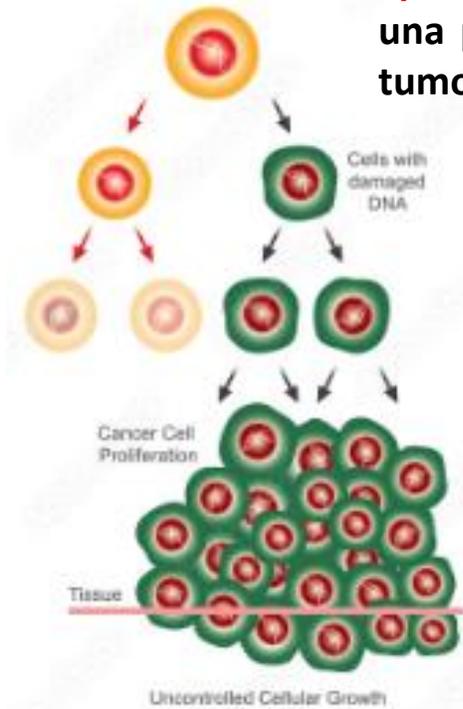


Effetto di anomalie genetiche (indotte o accentuate da fattori ambientali).

L'esposizione ad alcune **agenti mutageni** chimici o fisici possono aumentare l'incidenza del cancro.

Il **cancro** può essere classificato come

- **Familiare** o **ereditario** → tipo di cancro con incidenza maggiore in alcune famiglie (**predisposizione all'insorgenza di trasformazioni neoplastiche**).
- **Sporadico** → tipo di cancro non contraddistinto da ereditarietà; presenta una più bassa incidenza rispetto al cancro ereditario e la progressione tumorale interessa le cellule somatiche.



Le cellule derivanti da una cellula cancerosa sono tutte cancerose: la massa tumorale rappresenta una **discendenza clonale** di una singola cellula cancerosa.

Alcune **mutazioni cromosomiche** (rotture cromosomiche) provocano alterazioni nell'espressione di geni coinvolti nella **regolazione della divisione cellulare**.



Alcuni **virus**, alterando il controllo del ciclo cellulare, possono indurre il cancro.

Dedifferenziamento



Divisione incontrollata



Metastatizzazione



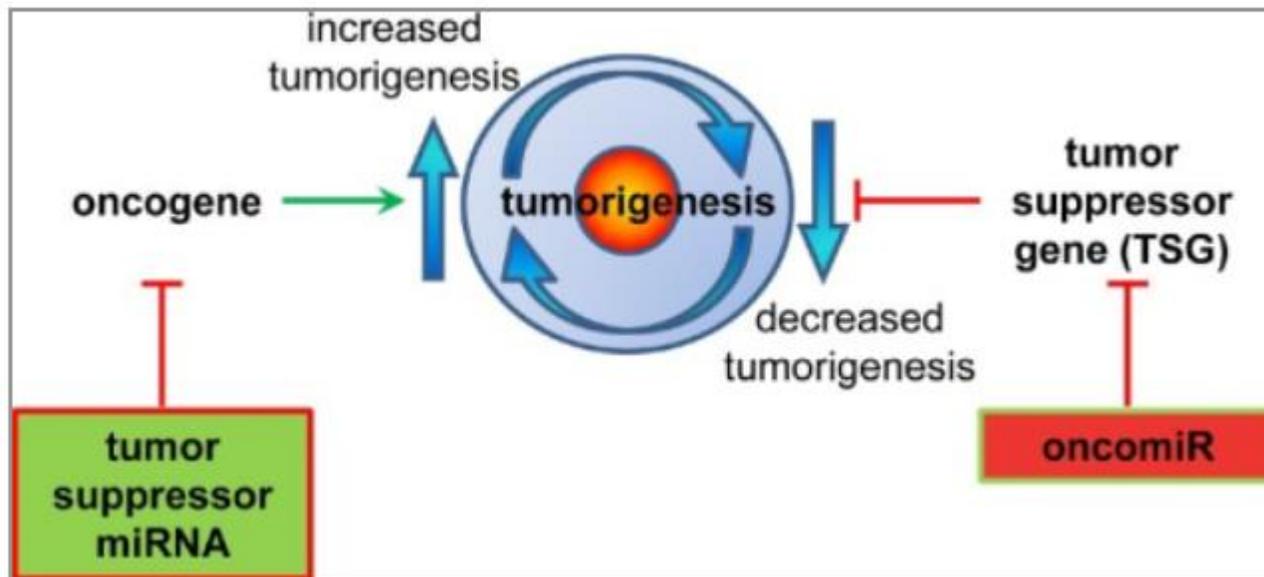
**ALTERAZIONE ATTIVITÀ GENICA**

## CLASSI DI GENI MUTATI RESPONSABILI DELLA GENESI DEL CANCRO

- **Oncogeni** (virus)
- **proto-oncogeni** (cellule) → la cui mutazione porta alla sintesi di proteine che stimolano la proliferazione cellulare;
- **Oncosoppressori** → la cui mutazione porta alla sintesi di proteine che non bloccano la proliferazione cellulare;
- **miRNA**.

Le prime evidenze sul ruolo degli oncogeni nello sviluppo del cancro derivano da studi sui **retrovirus** (1910), in particolare sul virus del sarcoma di Rous (RSV): Il gene *v-src*, in seguito alla sintesi di una proteina chinasi che si inserisce nelle membrane citoplasmatiche delle cellule infette, induce il sarcoma di Rous nei polli. Successivamente, sono stati riconosciuti oltre 20 **oncogeni virali**, genericamente chiamati *v-**onc***.

Gli omologhi cellulari sono denominati **proto-oncogeni** ed indicati con ***c-**onc*****.



Gli **oncogeni** possono aumentare e i **geni oncosoppressori (TSG)** possono ridurre il potenziale di generazione di tumori.

I miRNA sopprimono la funzione genetica: un **miRNA soppressore del tumore** sopprimerebbe la funzione di un oncogene e, viceversa, un miRNA definito **oncomiR** sopprimerebbe la funzione di un gene TSG.

Shah et al. (2013). Understanding the role of NRF2-regulated miRNAs in human malignancies. *Oncotarget*. 4(8):1130-42. doi:10.18632/oncotarget.1181.

## PROTO-ONCOGENI

La trasformazione in oncogeni porta alla sintesi di maggiori quantità di prodotti che **stimolano la proliferazione cellulare** ed **inibiscono l'apoptosi**.



Mutazioni «*gain of function*», prevalentemente in eterozigosi e spesso mutazioni somatiche.

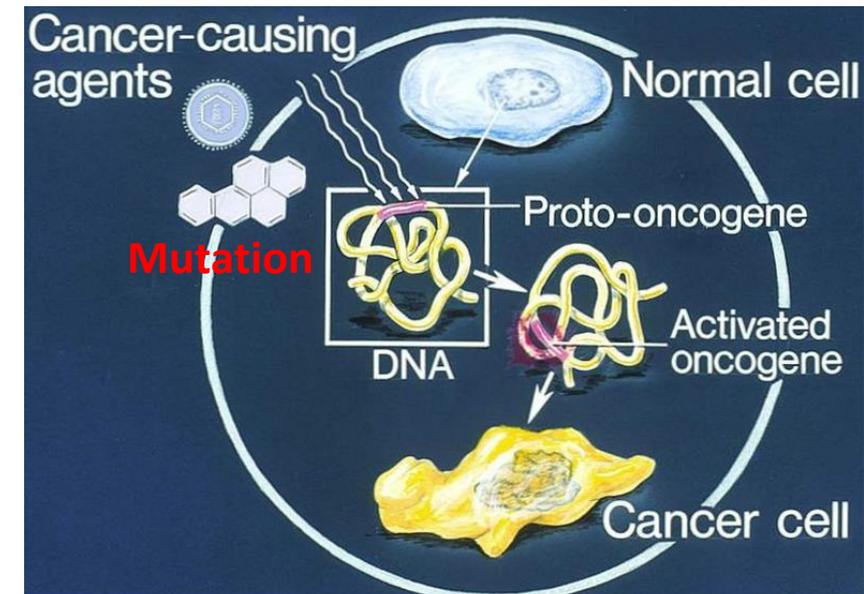
### Fattori che inducono la trasformazione in oncogene

- **Mutazioni nel promotore o in altre regioni** coinvolte nel controllo dell'espressione genica;
- **Mutazioni nella sequenza nucleotidica** di un gene il cui prodotto è coinvolto nelle regolazione del ciclo cellulare;
- **Traslocazioni** responsabili del trasferimento di geni coinvolti nella divisione cellulare vicino ad un promotore o ad un enhancer in un altro cromosoma che ne iperattiva l'espressione.
- **Virus** che infettando la cellula introducono geni in regioni del cromosoma coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare.

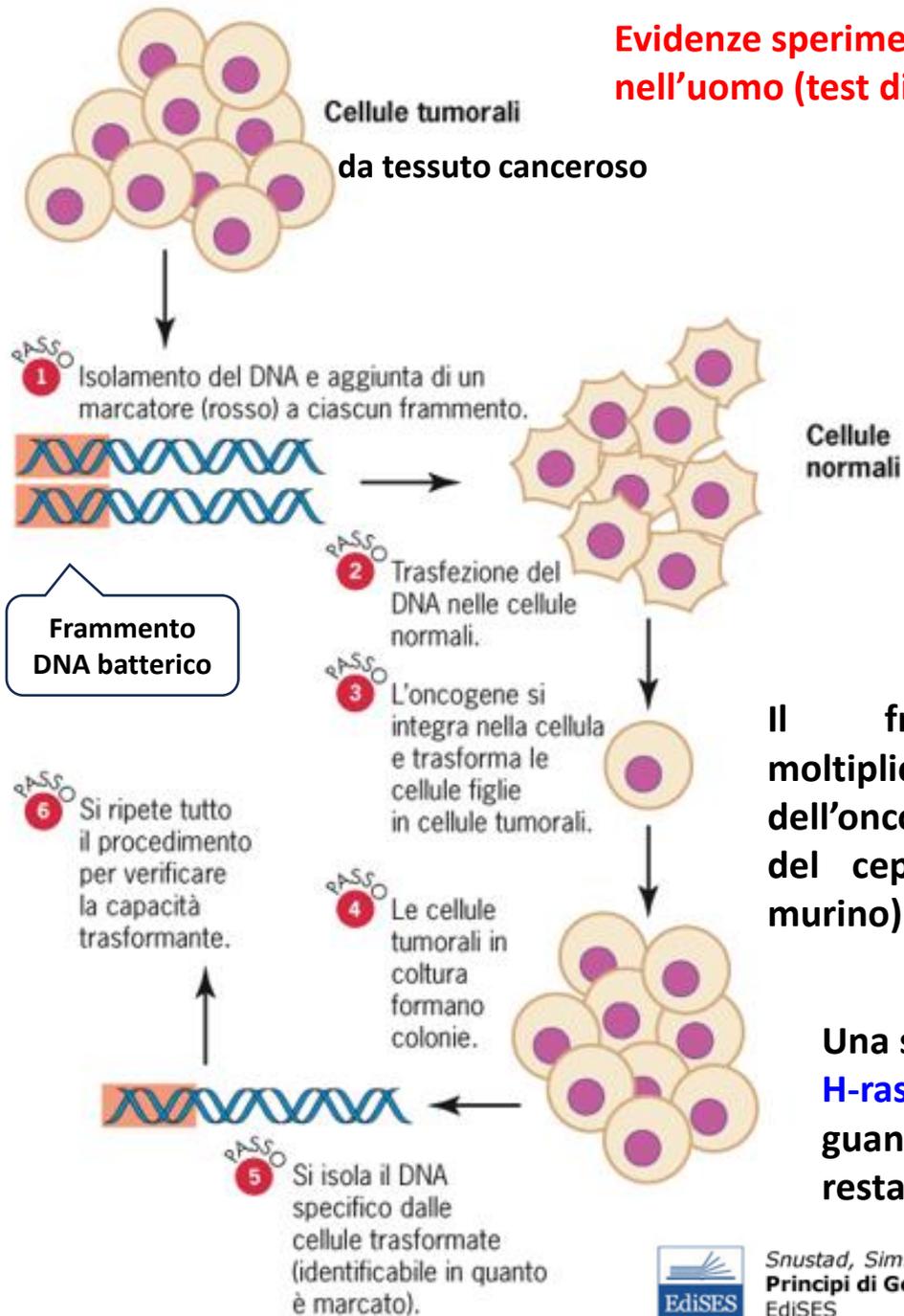
Nelle cellule normali, **fattori di inibizione della crescita**, contrastano l'attività dei prodotti dei proto-oncogeni.

Alcuni **fattori** trasformano i proto-oncogeni in **ONCOGENI**. Gli oncogeni, impedendo l'apoptosi, inducono lo stato canceroso nelle cellule.

Anche un solo allele è in grado di indurre lo stato canceroso.



## Evidenze sperimentali tra oncogeni cellulari e tumore della vescica nell'uomo (test di trasfezione)



Sono state scoperte altre mutazioni degli oncogeni *c-ras* responsabili di tumori in altri distretti organici (polmoni, colon, prostata, ...), di neuroblastomi e teratocarcinomi.



Sostituzioni amminoacidiche che alterano l'attività delle proteine.

In questi casi basta un solo allele mutato per generare il tumore (**attivatore dominante** della crescita cellulare incontrollata).

Il frammento responsabile della moltiplicazione neoplastica contiene un allele dell'oncogene *c-H-ras* (omologo dell'oncogene del ceppo Harvey del virus del sarcoma murino).

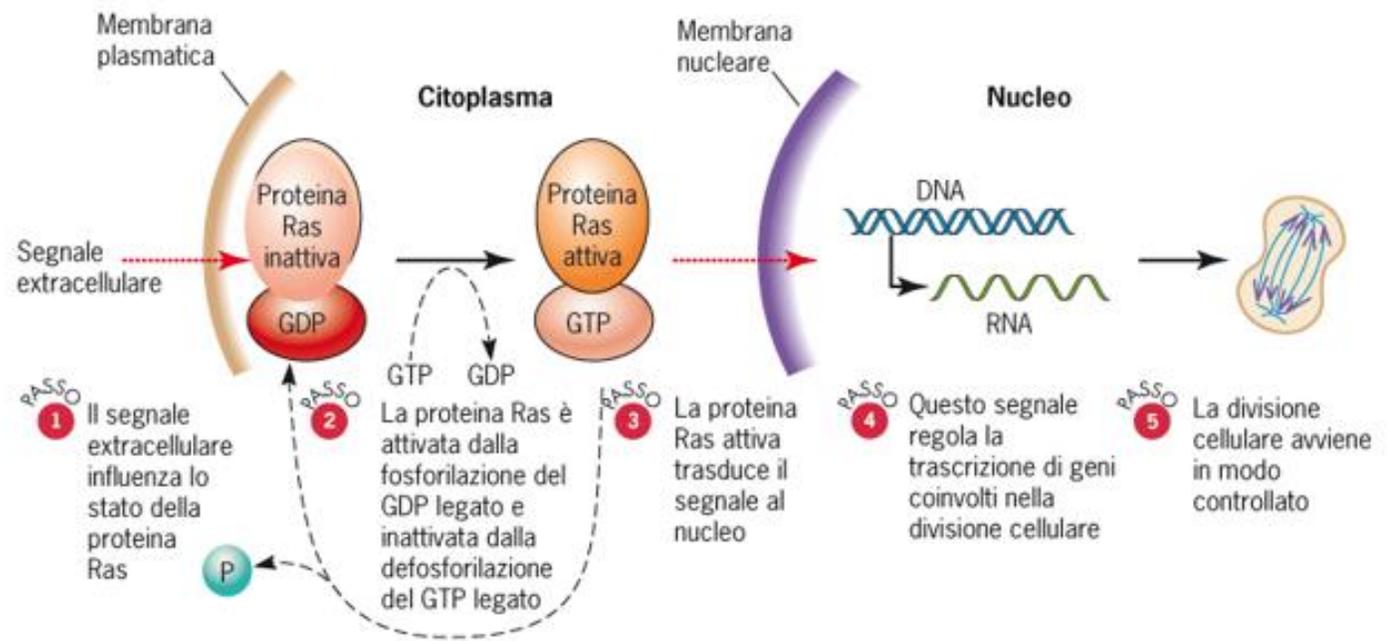


Una sostituzione amminoacidica nella proteina *c-H-ras* la rende incapace di idrolizzare la guanosina trifosfato (la proteina segnale mutata resta sempre attiva quando complessata a GTP).

Di solito, non è sufficiente la mutazione di un solo oncogene per avviare un processo canceroso, ma sono necessarie mutazioni in più geni che regolano la crescita cellulare.

## Correlazione tra proteina segnale Ras e cancro

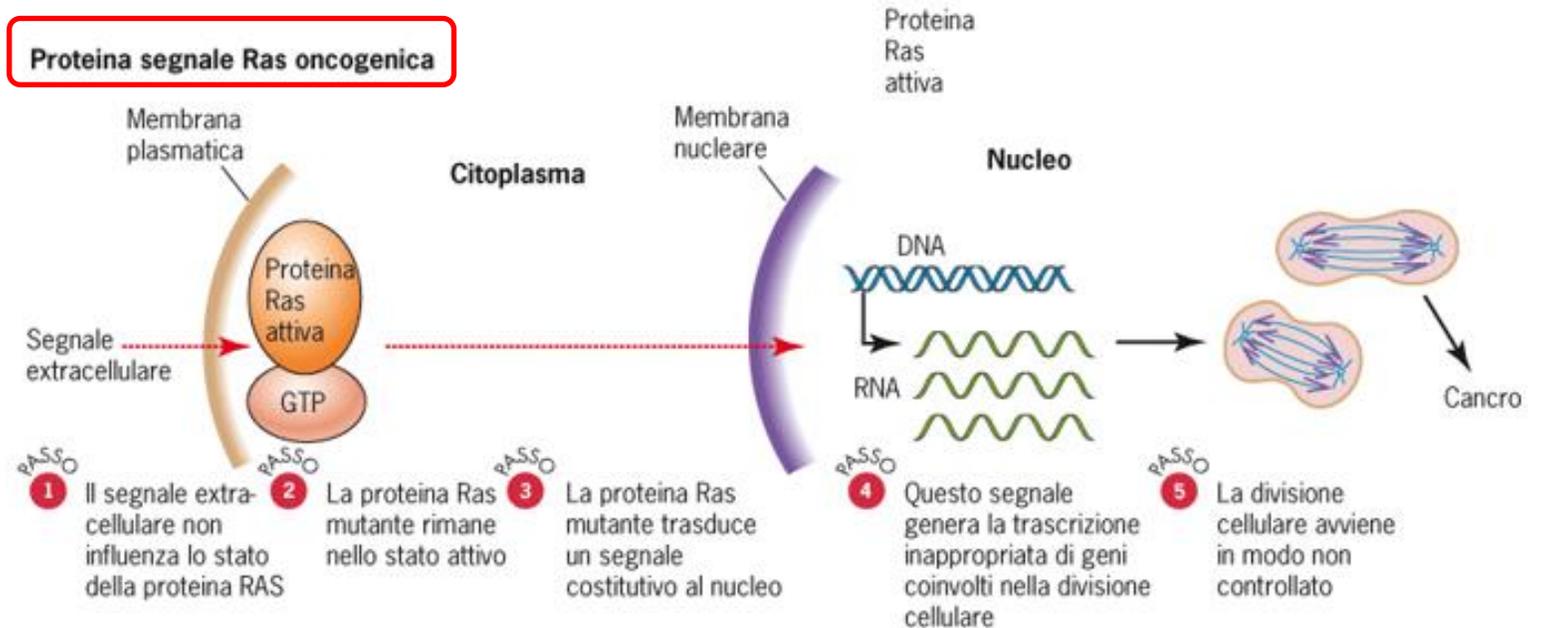
Normalmente, **segnali extracellulari** (fattori di crescita) inducono l'**attivazione della proteina Ras** mediante un processo di fosforilazione. La proteina Ras attiva procede alla **trasduzione del segnale** fino al nucleo, dove viene attivata la **trascrizione dei geni della divisione cellulare** in modo **controllato**.



(a)

### Proteina segnale Ras oncogenica

La **proteina Ras mutata** si trova, permanentemente, nello stato attivo (legata al GTP). In seguito alla **trasduzione del segnale** fino al nucleo viene attivata la **trascrizione dei geni della divisione cellulare** in modo **non controllato**.



(b)

- Proto-oncogeni
- Oncosoppressori
- miRNA

Di solito, geni iperespressi o proteine che agiscono da attivatori dominanti non sono in grado di indurre uno stato canceroso se non accompagnati anche da mutazioni a carico di geni che normalmente inibiscono la crescita cellulare.

## ONCOSOPPRESSORI

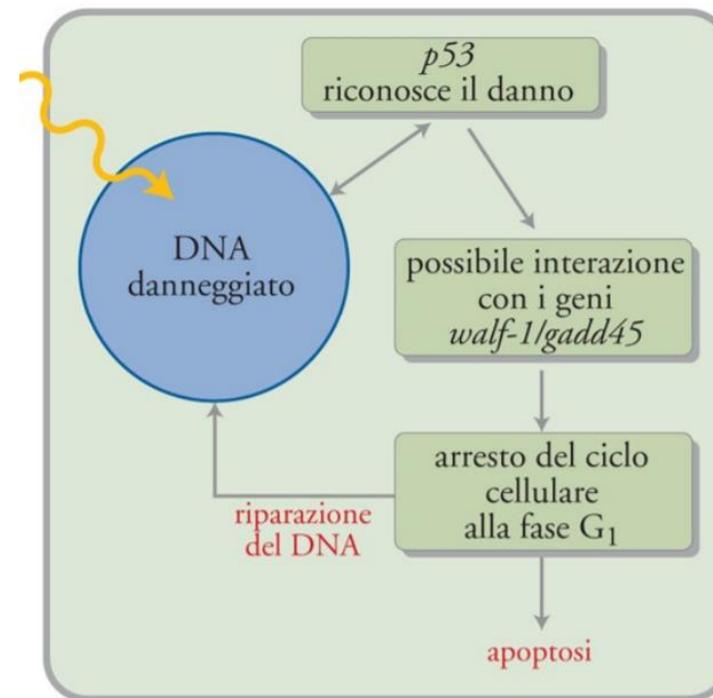
Geni i cui prodotti, normalmente, inibiscono il ciclo cellulare (proliferazione cellulare) e favoriscono l'apoptosi.

Gene *Tp53* → proteina p53

fattore di trascrizione che promuove la sintesi di proteine che inibiscono la proliferazione cellulare.

Alcune mutazioni, alterando il ciclo cellulare, possono essere causa di tumori.

Assieme ad altri oncosoppressori, la proteina p53 può prevenire il tumore, rallentando la replicazione cellulare e concedendo più tempo alla cellula di riparare il danno al DNA. In caso di irreparabilità del danno, la proteina p53 induce la morte cellulare programmata (apoptosi).



Mutazioni «*loss of function*», in omozigosi!

In caso di mutazione nel gene *Tp53* viene arrestata la sintesi della proteina funzionale.



Mancata riparazione del danno al DNA;  
Trasmissione della mutazione alla progenie.

Per la perdita del controllo inibitorio della replicazione cellulare è necessaria una mutazione in entrambi gli alleli del gene oncosoppressore.

In circa il 50% dei tumori è stata riscontrata una mutazione nel gene p53.

## Cancro ereditario ed "ipotesi dei due colpi" di Knudson

- Retinoblastoma.
- Sindrome di Li-Fraumeni
- Poliposi adenomatosa familiare (FAP)
- ...

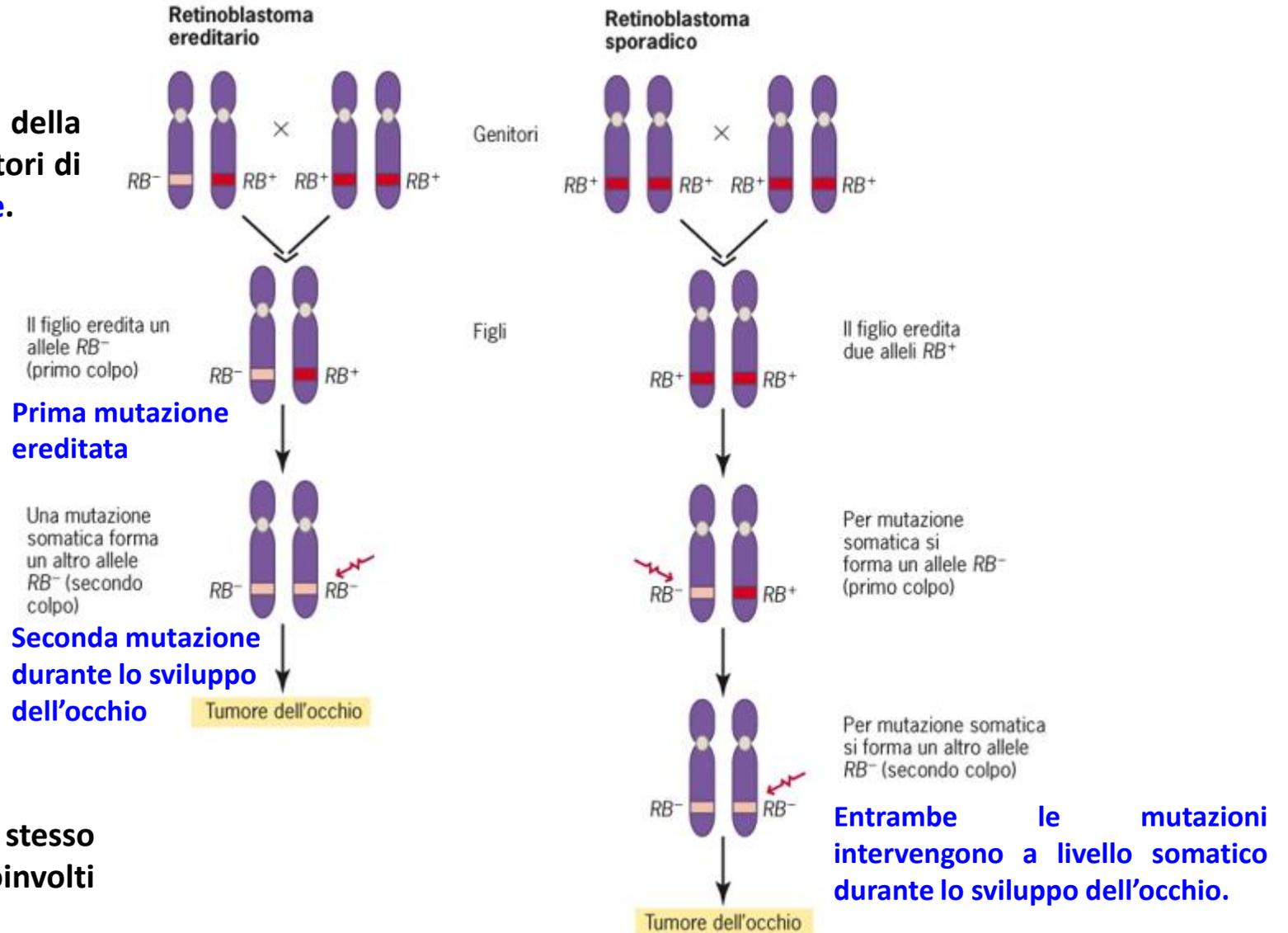
Normalmente, il gene **RB** porta alla sintesi della **proteina pRB** che, interagendo con diversi fattori di trascrizione, agisce da **soppressore del tumore**.

Il retinoblastoma è risultato associato ad una mutazione (**delezione**) del braccio lungo del cromosoma 13 in corrispondenza di entrambi gli alleli del gene **RB** (locus 13q14.2)

In altri tumori, in cui è stato riconosciuto lo stesso meccanismo dei due colpi, sono coinvolti oncosoppressori diversi.

## Retinoblastoma

Tumore dell'occhio che si sviluppa a partire dalle cellule della retina e che colpisce prevalentemente bambini di età inferiore ai 4-5 anni.  
40% ereditario, 60% non ereditario (sporadico)



Si stima che circa l'**1% dei tumori è di tipo ereditario**.  
Per oltre una ventina di tumori è stata riconosciuta una trasmissione per via ereditaria; la causa è, prevalentemente, legata a **mutazioni in un oncosoppressore**.

**Mutazioni nei geni soppressori (oncosoppressori)**

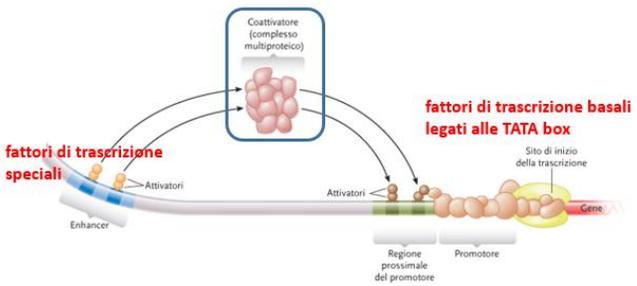
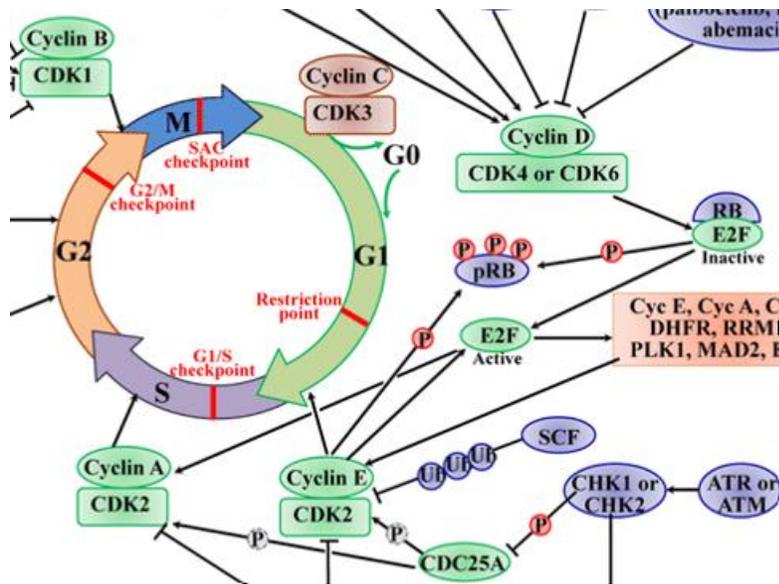


**sintesi di proteine che alterano alcune fasi del ciclo cellulare (divisione, differenziamento, riparazione del DNA, apoptosi)**

# RUOLO DELLE PROTEINE SOPPRESSORI NEL TUMORE

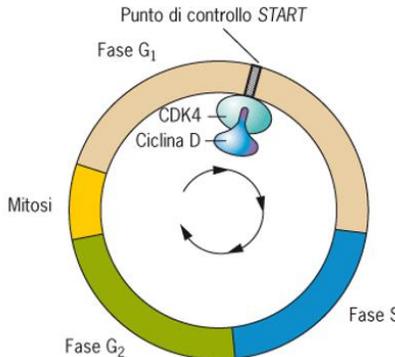
## pRB

Oltre ad essere coinvolte nella genesi del retinoblastoma, le proteine RB, codificate da geni *RB* mutati, sono state correlate anche ad altri tipi di tumore nell'uomo.

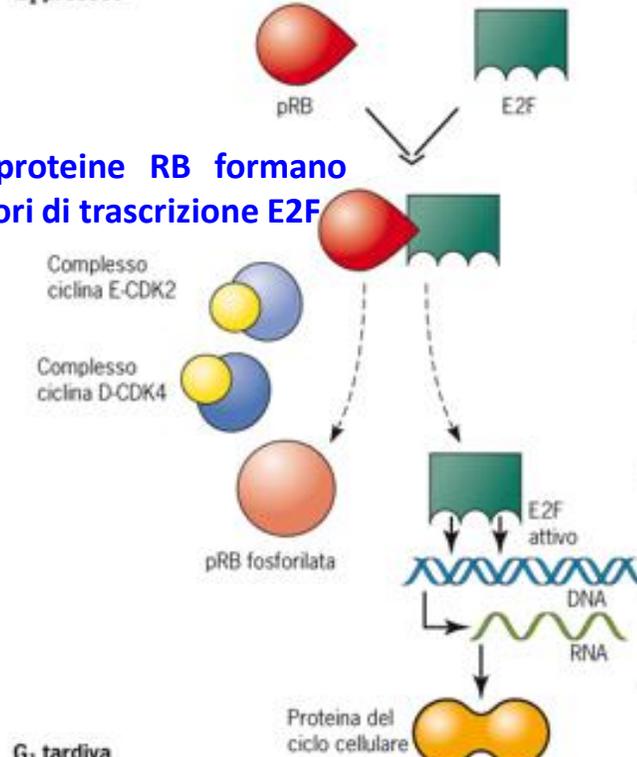


## pRB

Normalmente, le proteine RB formano complessi con i fattori di trascrizione E2F



## G<sub>1</sub> precoce



- 1 Nella fase G<sub>1</sub> precoce, pRB lega la famiglia di fattori di trascrizione E2F
- 2 Le proteine E2F legate non sono in grado di stimolare la trascrizione dei loro geni bersaglio
- 3 I complessi ciclina-CDK fosforilano pRB
- 4 pRB fosforilata rilascia le proteine E2F legate, che attivano i loro geni bersaglio
- 5 Le proteine codificate dai bersagli dei fattori di trascrizione E2F sono coinvolte nell'avanzamento del ciclo cellulare

E2F, legandosi alle sequenze **enhancer** stimola l'espressione dei geni i cui prodotti sono coinvolti nell'avanzamento del ciclo cellulare.

## G<sub>1</sub> tardiva

## S

## M

- 6 La cellula supera il punto di controllo START ed entra in fase S, quindi inizia la replicazione del DNA
- 7 Avviene la divisione cellulare

Dopo la divisione cellulare le **pRB fosforilate** tornano nello stato **defosforilato**, pronte a riformare **complessi pRB-E2F** che inducono la **quiescenza del ciclo cellulare**.

## p53

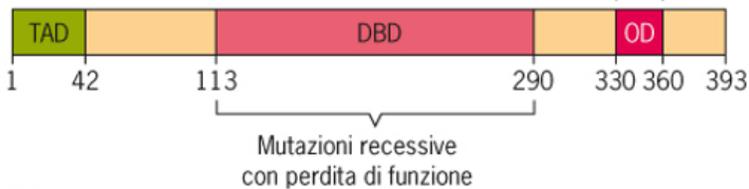
Proteina anti-oncogenica, con funzione di fattore di trascrizione, codificata dal gene oncosoppressore *TP53* (o *P53*).

Mutazioni ereditarie (che si comportano da dominanti) nel gene *TP53* sono causa della perdita della funzione di p53.

Queste mutazioni sono alla base della sindrome di Li-Fraumeni (LFS), una patologia che predispone all'insorgenza di diverse forme tumorali.

p53 mutate formano dimeri con p53 selvatiche perdendo l'attività di fattore trascrizionale.

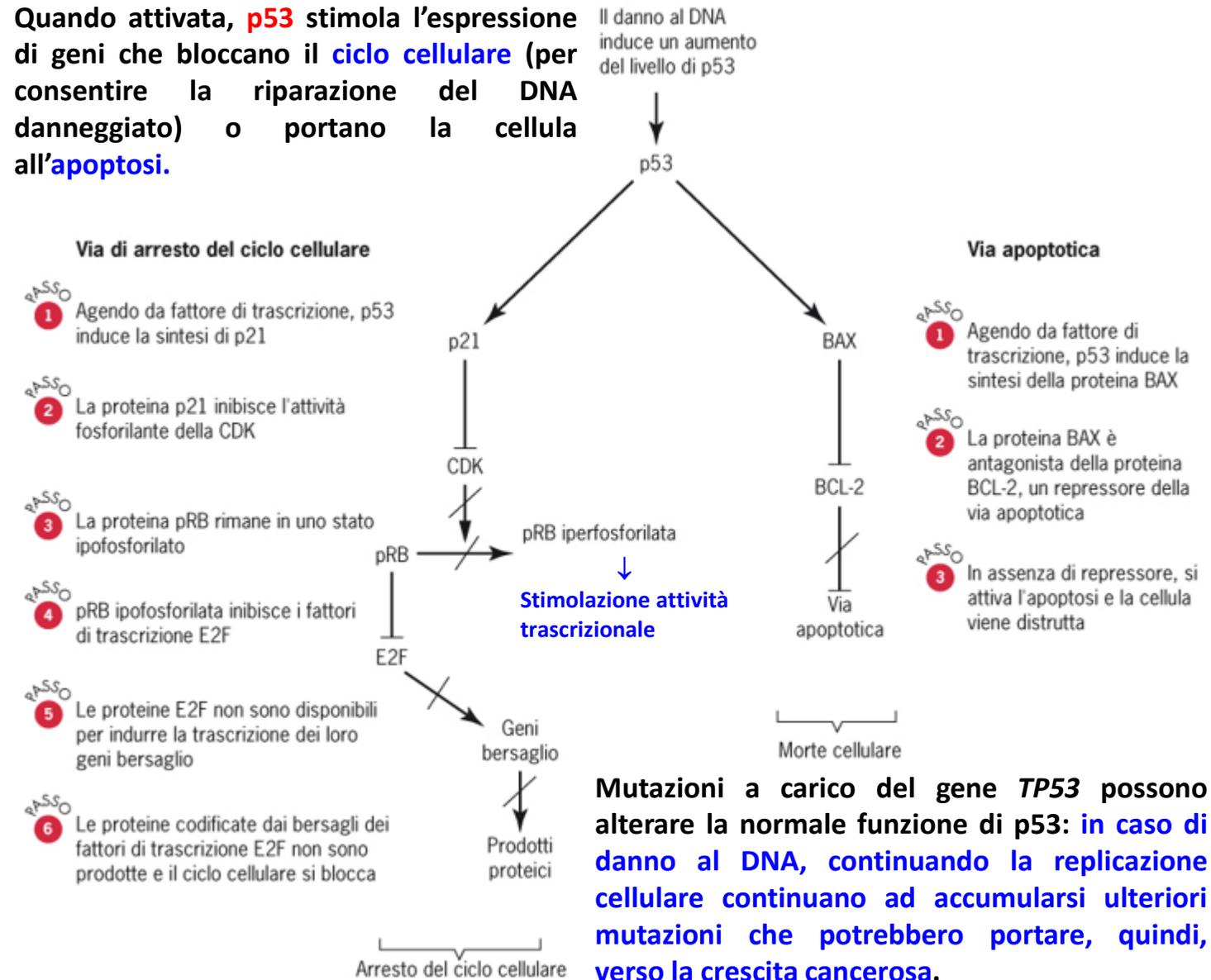
### Domini di p53 (TAD, DRB, OD)



## Ruolo di p53 nel controllo del ciclo cellulare

In condizioni normali le concentrazioni di p53 sono basse, mentre aumentano in seguito ad eventi o agenti che inducono danni al DNA.

Quando attivata, p53 stimola l'espressione di geni che bloccano il ciclo cellulare (per consentire la riparazione del DNA danneggiato) o portano la cellula all'apoptosi.



Mutazioni a carico del gene *TP53* possono alterare la normale funzione di p53: in caso di danno al DNA, continuano la replicazione cellulare continuando ad accumularsi ulteriori mutazioni che potrebbero portare, quindi, verso la crescita cancerosa.

## pAPC

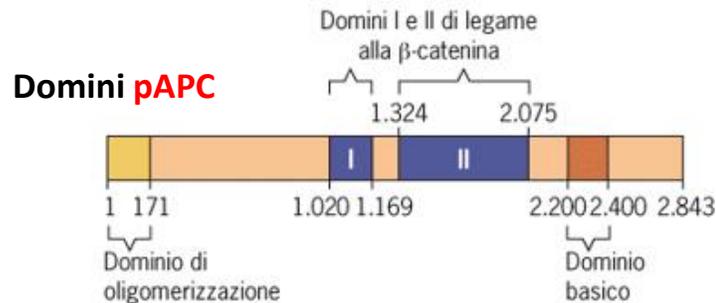
Proteina anti-oncogenica, coinvolta nel rinnovamento delle cellule dell'epitelio dell'intestino crasso.



Mutazioni nel **gene APC** sono causa della perdita della funzione di **pAPC** (→ le cellule dei villi intestinali restano nello stato indifferenziato e proliferano in modo incontrollato).



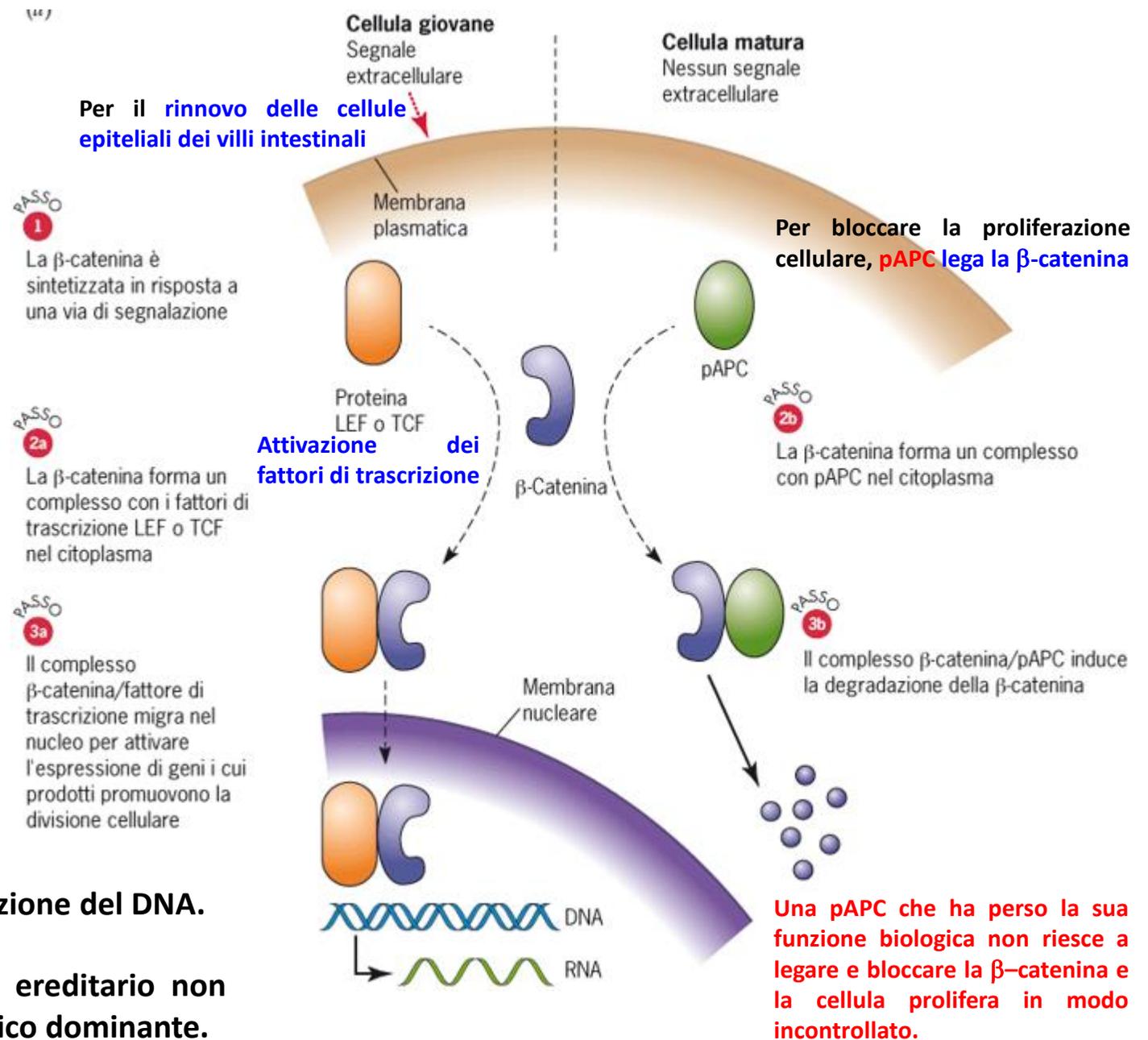
Queste mutazioni sono alla base della formazione di polipi (poliposi adenomatosa del colon) e dell'evoluzione verso il **cancro coloretale**. La predisposizione a formare questi tumori viene ereditata come **carattere autosomico dominante**.



**pMSH2** → Proteina normalmente coinvolta nella riparazione del DNA.



Una sua mutazione può portare al cancro coloretale ereditario non poliposico (HNPCC), una condizione a carattere autosomico dominante.



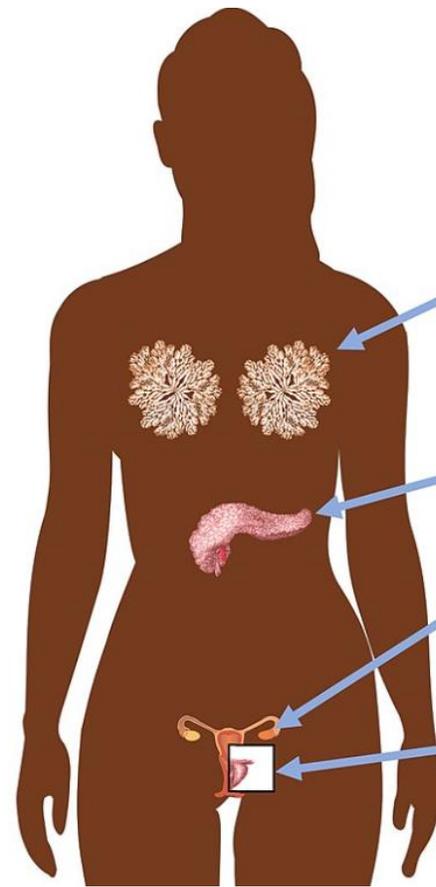
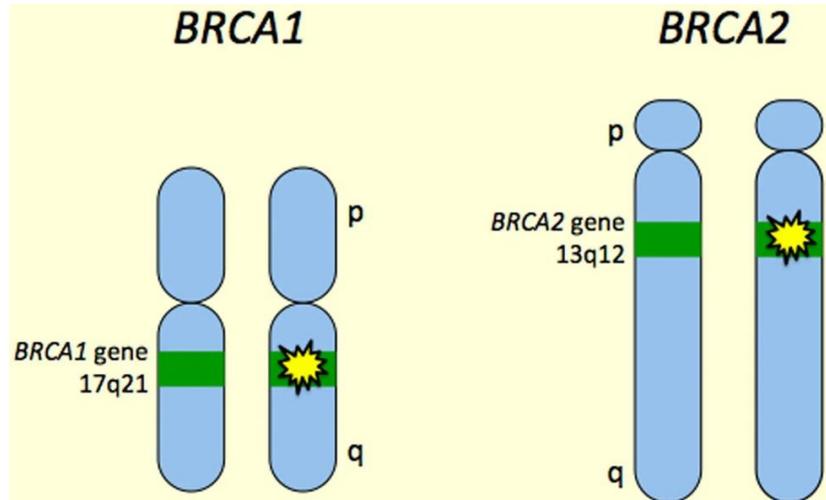
## Geni oncosoppressori *BCRA1* e *BCRA2*

Mutazioni geniche coinvolte nel cancro della mammella e dell'ovaio

- *BCRA1* (cromosoma 17)
- *BCRA2* (cromosoma 13)



Entrambe le proteine (*pBCRA1* e *pBCRA2*) sono a localizzazione nucleare e potrebbero essere coinvolte nella **riparazione dei danni al DNA**.



	BRCA1	BRCA2
Breast cancer:	50% to 65% Males: 1.2%	40% to 55% Males: Up to 9%
Pancreas cancer:	1-3%	2-7%
Ovarian cancer:	40% to 65%	15% to 25%
Prostate cancer:	9%	15%

La predisposizione ad ereditare il cancro è trasmessa come **carattere dominante** con penetranza elevata.

La **PENETRANZA** rappresenta la **frequenza** con cui un dato genotipo esprime il **corrispondente fenotipo**.

**miRNA**  
Geni

- Proto-oncogeni
- Oncosoppressori
- **miRNA**

**RNAi (RNA interference)**

Sistema basato sull'attività di piccole molecole di **RNA a singolo filamento non codificanti** capaci di legarsi agli mRNA e regolarne la traduzione.

Il **miRNA**, quale componente di un complesso proteico (**miRISC: miRNA-induced silencing complex**), si lega ad una sequenza complementare nel 5' UTR dell'mRNA bersaglio.

Se l'appaiamento è perfetto, un enzima del miRISC degrada l'mRNA.

Silenziamento dell'espressione dell'mRNA, soprattutto nel regno vegetale.

Se l'appaiamento non è perfetto, si ha l'arresto dell'attività dei ribosomi ed il blocco della traduzione da parte del segmento a doppio filamento.

Silenziamento ma non abolizione completa dell'espressione dell'mRNA, soprattutto nel regno animale.

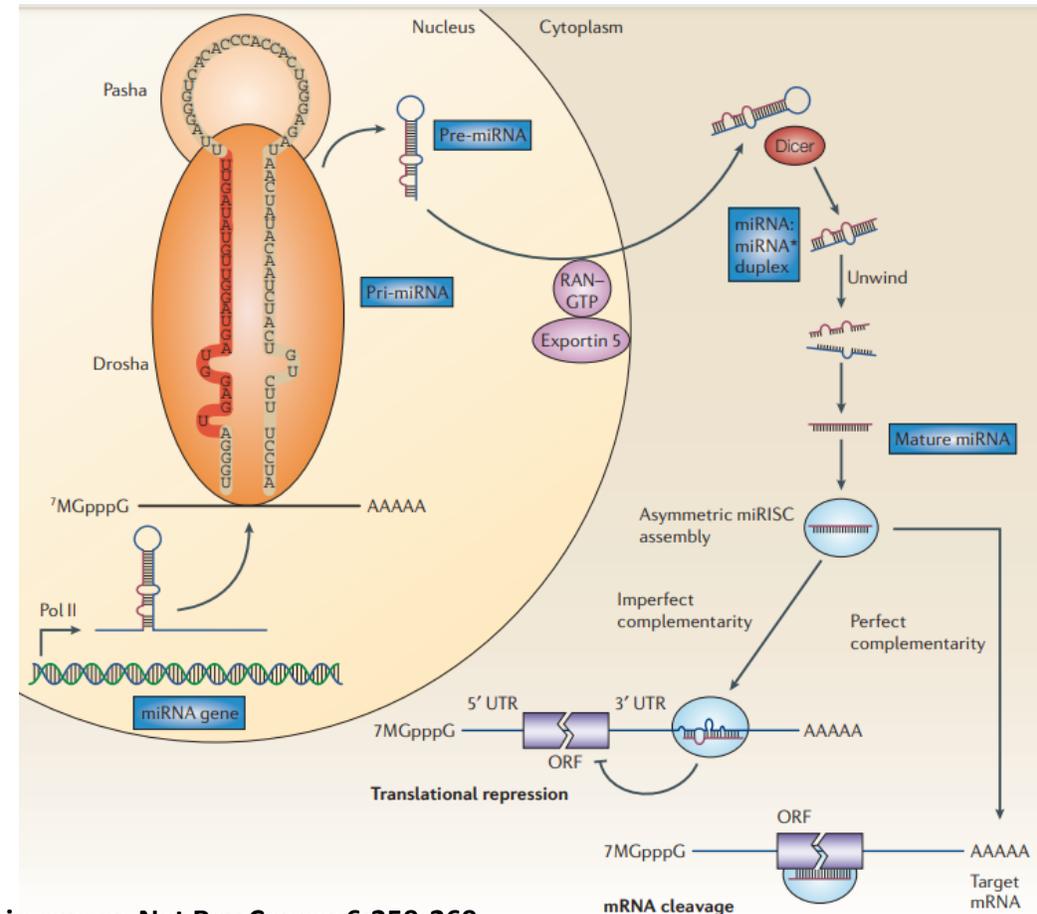
MicroRNAs can function as tumour suppressors and oncogenes.  
Esquela-Kerscher, Slack (2006). Oncomirs-microRNAs with a role in cancer. Nat Rev Cancer 6:259-269.

**siRNA (small interfering RNA)**

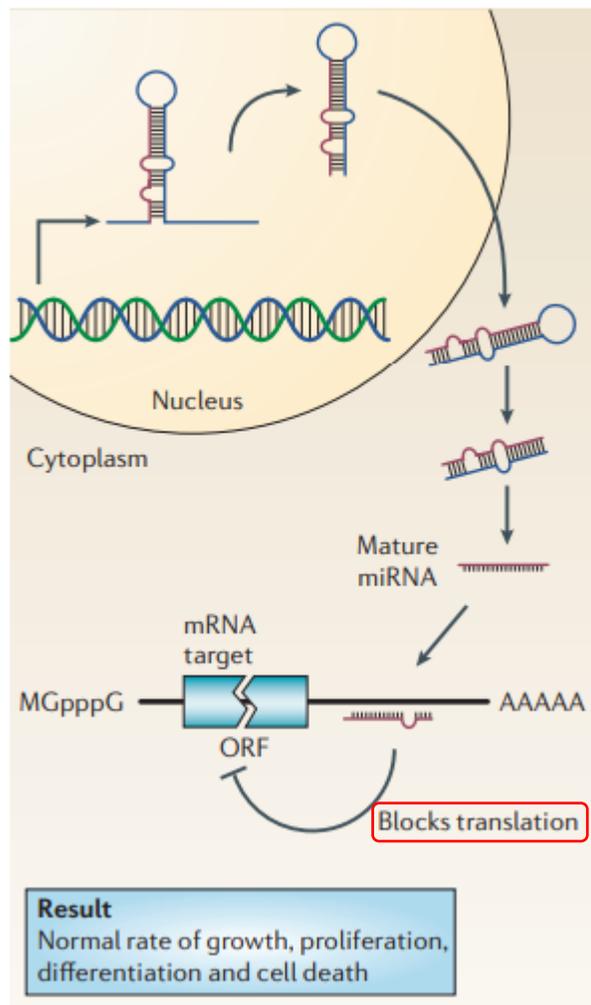
Molecole di RNA non prodotte da RNA a doppio filamento non codificato da geni nucleari.

**miRNA (microRNA)**

Molecole di RNA prodotte da RNA a doppio filamento **codificato da geni nucleari**.



**a Normal tissues**



Nei tessuti normali, la trascrizione, l'elaborazione e il legame dei **miRNA** con sequenze complementari sull'mRNA bersaglio determinano la repressione dell'espressione del gene bersaglio attraverso un blocco nella traduzione delle proteine o un'alterata stabilità dell'mRNA.



Il risultato complessivo è un tasso normale di crescita cellulare, proliferazione, differenziazione e morte cellulare.

In molti **tumori** umani sono state riscontrate frequentemente alterazioni a carico dei geni codificanti per miRNA.



Alcuni miRNA intervengono nella regolazione della trascrizione di mRNA di geni oncosoppressori.



L'aumento dell'espressione dei miRNA, in seguito a mutazioni nei geni codificanti, può indurre un completo blocco dell'espressione degli mRNA bersaglio.



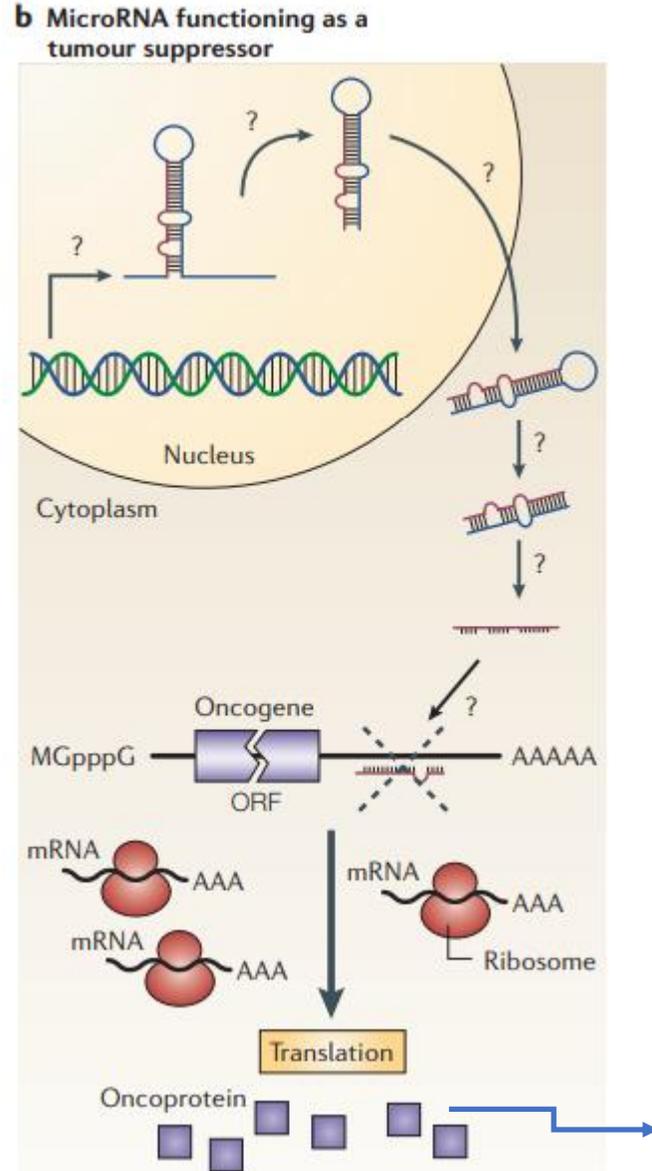
Perdita della funzione inibitoria degli oncosoppressori nei confronti della proliferazione cellulare.

Si può avere l'inattivazione o la sottoespressione di alcuni miRNA che regolano l'espressione di trascritti di particolari proto-oncogeni.

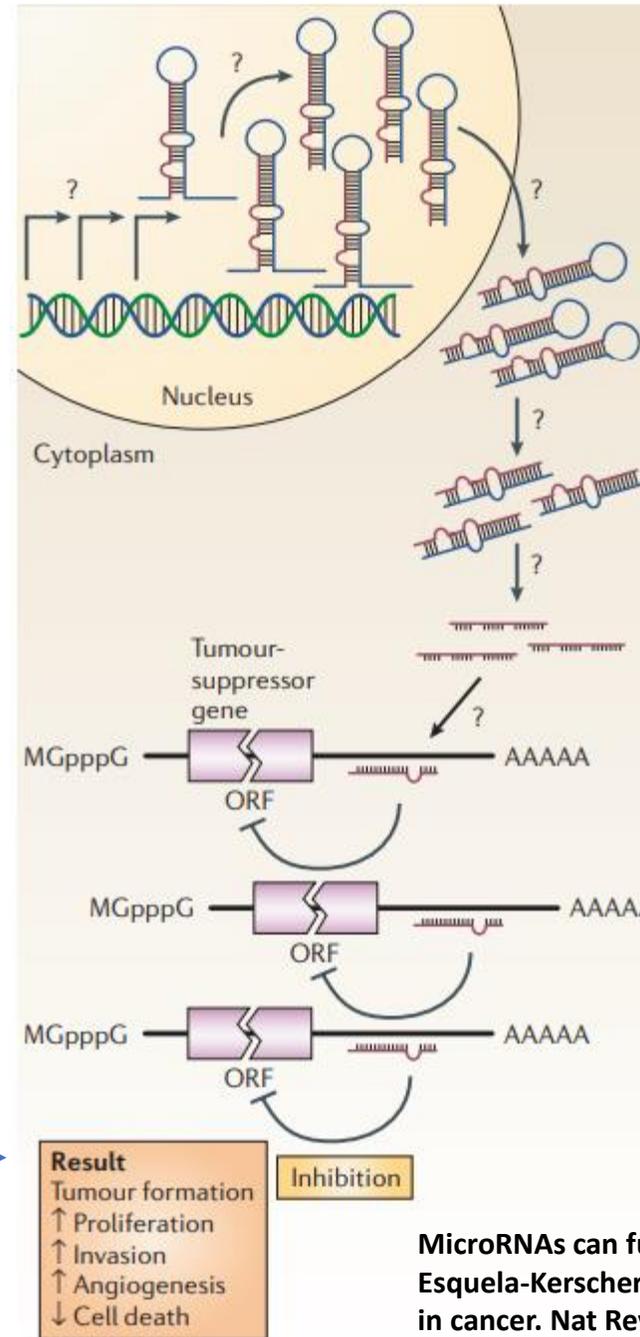


Aumento dell'espressione degli oncogeni e stimolazione della proliferazione cellulare.

La **riduzione** o la **delezione** di un **miRNA** che funziona da **soppressore del tumore** porta alla **formazione di tumori**. La riduzione o l'eliminazione dei livelli di miRNA maturi può verificarsi a causa di difetti in qualsiasi fase della biogenesi dei miRNA (punti interrogativi) e alla fine porta all'espressione inappropriata dell'oncoproteina bersaglio del miRNA (quadrati viola). Il risultato complessivo potrebbe comportare un aumento della proliferazione, dell'invasività o dell'angiogenesi, una diminuzione dei livelli di apoptosi o un tessuto indifferenziato o dedifferenziato, portando infine alla formazione di tumori.



**c MicroRNA functioning as an oncogene**



Anche l'**amplificazione** o la **sovraespressione** di un **miRNA** che si comporta da oncogene comporterebbe la formazione di tumori. In questa situazione, quantità maggiori di un miRNA, che potrebbero essere prodotte in tempi inappropriati o nei tessuti sbagliati, eliminarrebbero l'espressione di un gene soppressore del tumore bersaglio del miRNA (rosa) e porterebbero alla progressione del cancro. Livelli aumentati di miRNA maturo potrebbero verificarsi a causa dell'amplificazione del gene del miRNA, di un promotore costitutivamente attivo, di una maggiore efficienza nell'elaborazione dei miRNA o di una maggiore stabilità del miRNA (punti interrogativi).

MicroRNAs can function as tumour suppressors and oncogenes. Esquela-Kerscher, Slack (2006). Oncomirs-microRNAs with a role in cancer. Nat Rev Cancer 6:259-269.

## Sviluppo del cancro

### Progressione multifasica del cancro

La trasformazione di una cellula normale in cellula cancerosa, di solito, avviene in seguito all'accumulo di alterazioni (mutazioni) a livello di più geni.

- Alterazioni di proto-oncogeni ad oncogeni;
- Inattivazione di oncosoppressori.

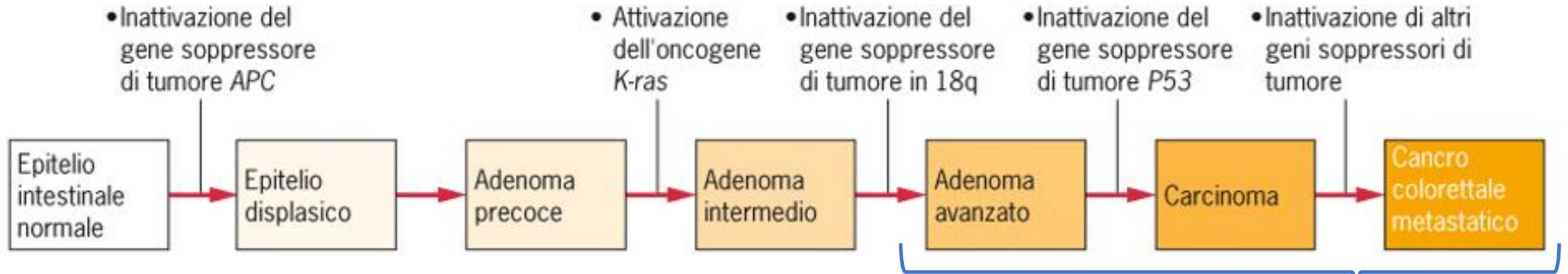


RICHARD BÉLIVEAU, DENIS GINGRAS - L'ALIMENTAZIONE ANTI-CANCRO

**Gli organismi multicellulari dipendono da fini meccanismi di controllo dell'espressione genica.**

Pur se soggetti con cancro coloretale metastatico possiedono mutazioni a carico del gene *APC*, per l'evoluzione della patologia sono coinvolte **mutazioni a carico di diversi geni**.

### Via per il cancro coloretale metastatico



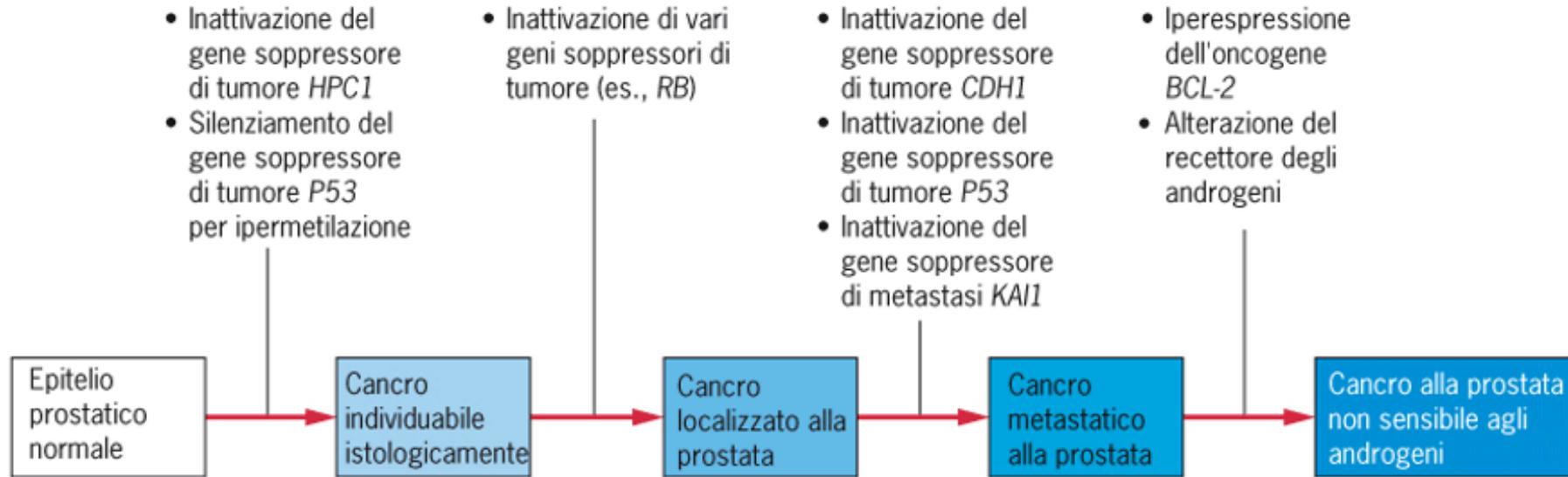
Mutazioni (due colpi) a livello del gene soppressore *APC* sono responsabili della crescita anomala delle cellule epiteliali che avvia la formazione del tumore.

L'attivazione del proto-oncogene *K-ras* porta al potenziamento del processo replicativo dell'adenoma.

- Inattivazione degli oncosoppressori localizzati sul cromosoma 18;
- Inattivazione dell'oncosoppressore del cromosoma 17 (*P53*) → trasformazione dell'adenoma in carcinoma;
- Inattivazione di altri oncosoppressori → metastatizzazione del tumore.

Anche per l'evoluzione del cancro alla prostata sono state riconosciute mutazioni a livello di più geni.

### Via per il cancro alla prostata non sensibile agli androgeni



Mutazioni a livello del **gene soppressore *HPC1*** sono alla base dell'**avvio al tumore ereditario della prostata**.

Mutazioni di geni soppressori sui cromosomi 13, 16, 17 e 18 sono responsabili della **progressione del tumore verso la metastatizzazione**.

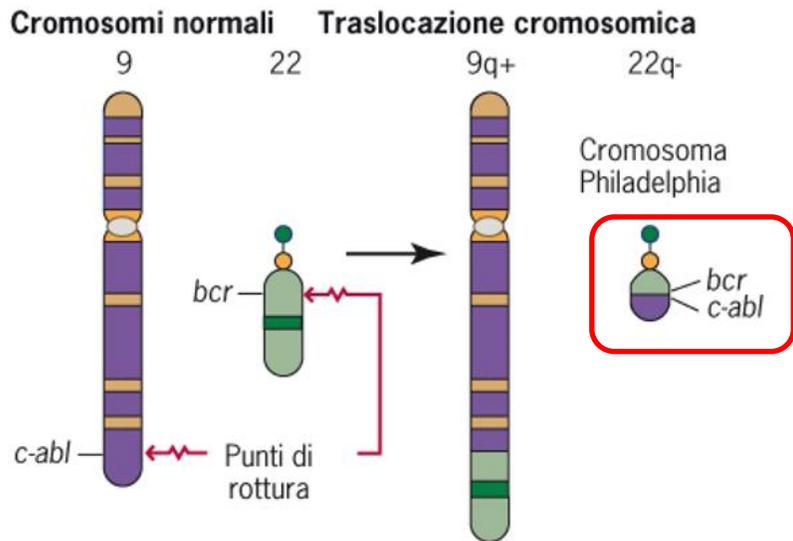
Fino a questo stadio il tumore alla prostata è ancora trattabile mediante terapie basate sulla **sottrazione di ormoni steroidei androgeni**. L'assenza di ormoni androgeni blocca la replicazione delle cellule tumorali (apoptosi).

L'iperespressione dell'oncogene ***BCL-2*** rende il cancro **insensibile alla sottrazione di androgeni**. Anche in assenza di androgeni le cellule, a causa della iperproduzione di proteina codificata da *BCL2*, continuano a proliferare.

## RIARRANGIAMENTI CROMOSOMICI E CANCRO

- aumentano l'espressione di proto-oncogeni
- alterano le caratteristiche dei prodotti proteici

### Leucemia mieloide cronica (chronic myelogenous leukemia – CML)



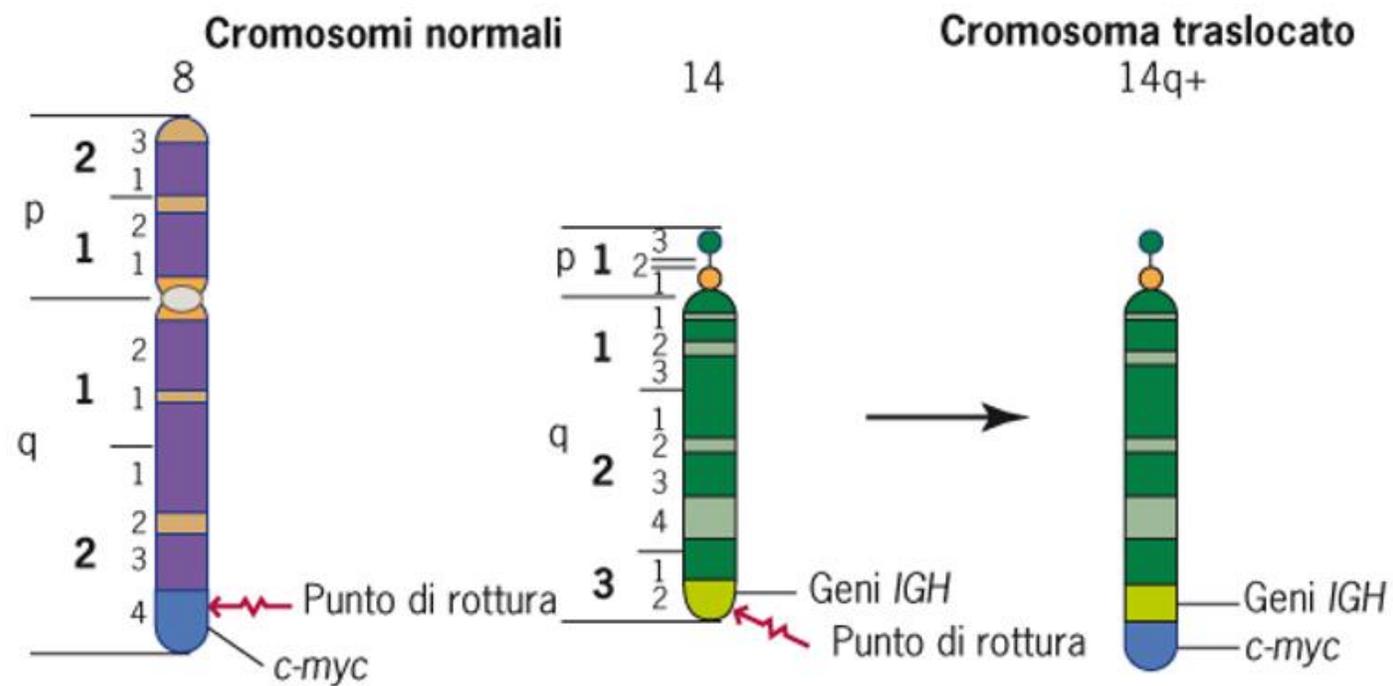
### Linfoma di Burkitt

Traslocazioni reciproche tra il cromosoma 8, che contiene l'oncogene *c-myc*, e uno dei cromosomi (2, 14, 22), su cui si trovano i geni delle immunoglobuline, portano ad una iperespressione del gene *c-myc*, nei linfociti B del sistema immunitario, con iperproduzione delle catene pesanti delle immunoglobuline.

In seguito ad un evento di **traslocazione reciproca**, un tratto del gene *c-abl*, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 9, viene trasferito sul braccio lungo del cromosoma 22. Contemporaneamente, un tratto del gene *bcr*, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 22 viene trasferito sul braccio lungo del cromosoma 9.

Il gene di fusione sul cromosoma 22q- (**cromosoma Philadelphia**) è responsabile della sintesi di un **polipeptide con un'estremità ammino-terminale della proteina Bcr e con un'estremità carbossi-terminale della proteina Abl**.

Il gene di fusione (attivatore dominante) è, quindi, responsabile della sintesi di un **polipeptide con attività tirosin chinasi deregolata** che interviene nella fosforilazione di altre proteine coinvolte nella replicazione dei leucociti.



## CARATTERISTICHE DELLE CELLULE CANCEROSE

Gli *hallmarks* (caratteristiche) del cancro sono stati concepiti da D. Hanahan e R. Weinberg nel 2000 per dare un ordine concettuale alla complessità del cancro. Nella prima versione si elencavano 6 capacità funzionali che devono essere acquisite dalle cellule umane per formare tumori maligni:

1. sostegno alla proliferazione cellulare incontrollata (autosufficienza nei processi di segnalazione per la divisione);
2. elusione dei meccanismi di controllo della crescita cellulare (insensibilità ai segnali che inibiscono la crescita);
3. resistenza all'apoptosi (elusione della morte programmata);
4. acquisizione dell'immortalità replicativa (potenziale replicativi illimitato);
5. neoangiogenesi (sviluppo strategie di nutrizione → rete vascolare che nutra e supporti la proliferazione delle cellule tumorali);
6. attivazione delle capacità di invasione di altri tessuti e metastasi.

Successivamente, sono stati introdotti altri 2 hallmarks:

- Disregolazione (riprogrammazione) del metabolismo energetico cellulare;
- capacità del tumore di eludere il controllo del sistema immunitario (immunosorveglianza).

Sono state, inoltre, aggiunte 2 "caratteristiche abilitanti" in grado di promuovere la crescita del tumore:

- instabilità del genoma
- infiammazione.

