

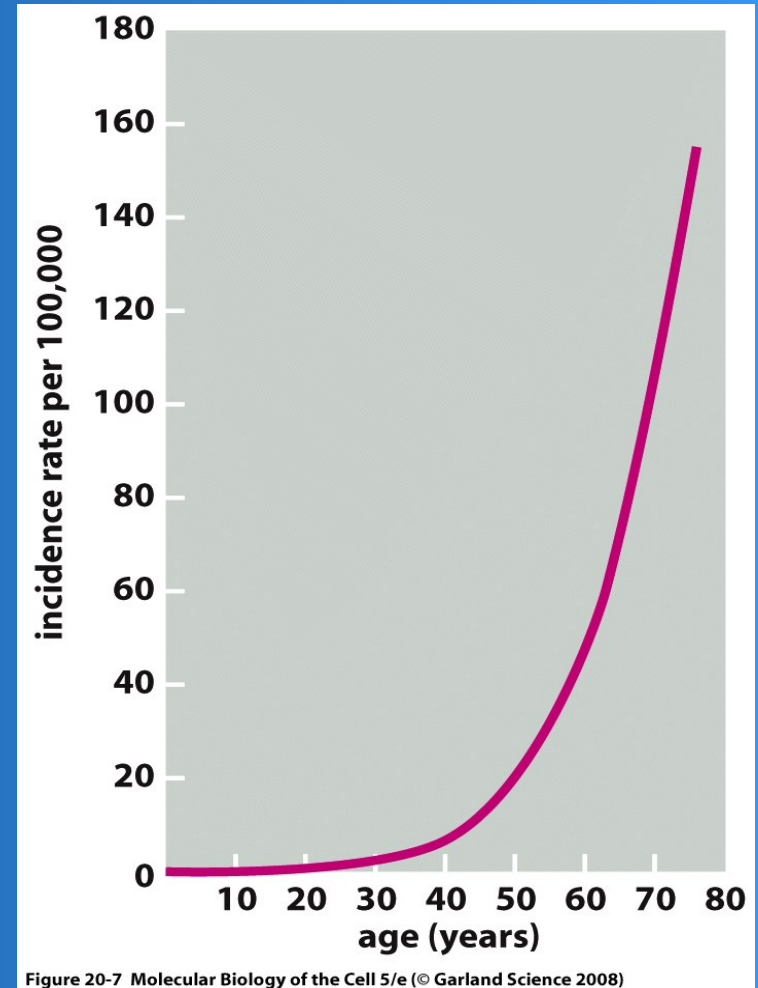
Il cancro

CARATTERISTICHE:

- Riproduzione incontrollata
- Invasione e colonizzazione

DERIVAZIONE:

- epiteliale: CARCINOMI
- connettivale/muscolare: SARCOMI
- ematopoietica: LEUCEMIE



La genesi del cancro richiede parecchi eventi mutazionali rari ed indipendenti a livello di singole cellule

Il ruolo delle mutazioni nel cancro

IMPORTANTI PER LA SPECIE

IMPORTANTI PER L'INDIVIDUO

Linea
Germinale

Varianti genetiche

in alcuni casi
malattia ereditaria

Linea
Somatica

Mutazioni letali

Morte della
cellula

Mutazioni di più
proto-oncogeni o
oncosoppressori

Proliferazione cellulare

Tumore benigno

Ulteriori
mutazioni

Comportamento
asociale

CANCRO

- ✓ invasività
- ✓ difetti di riparazione
- ✓ difetti di apoptosi
- ✓ capacità angiogenica

I mutageni – effetti cumulativi

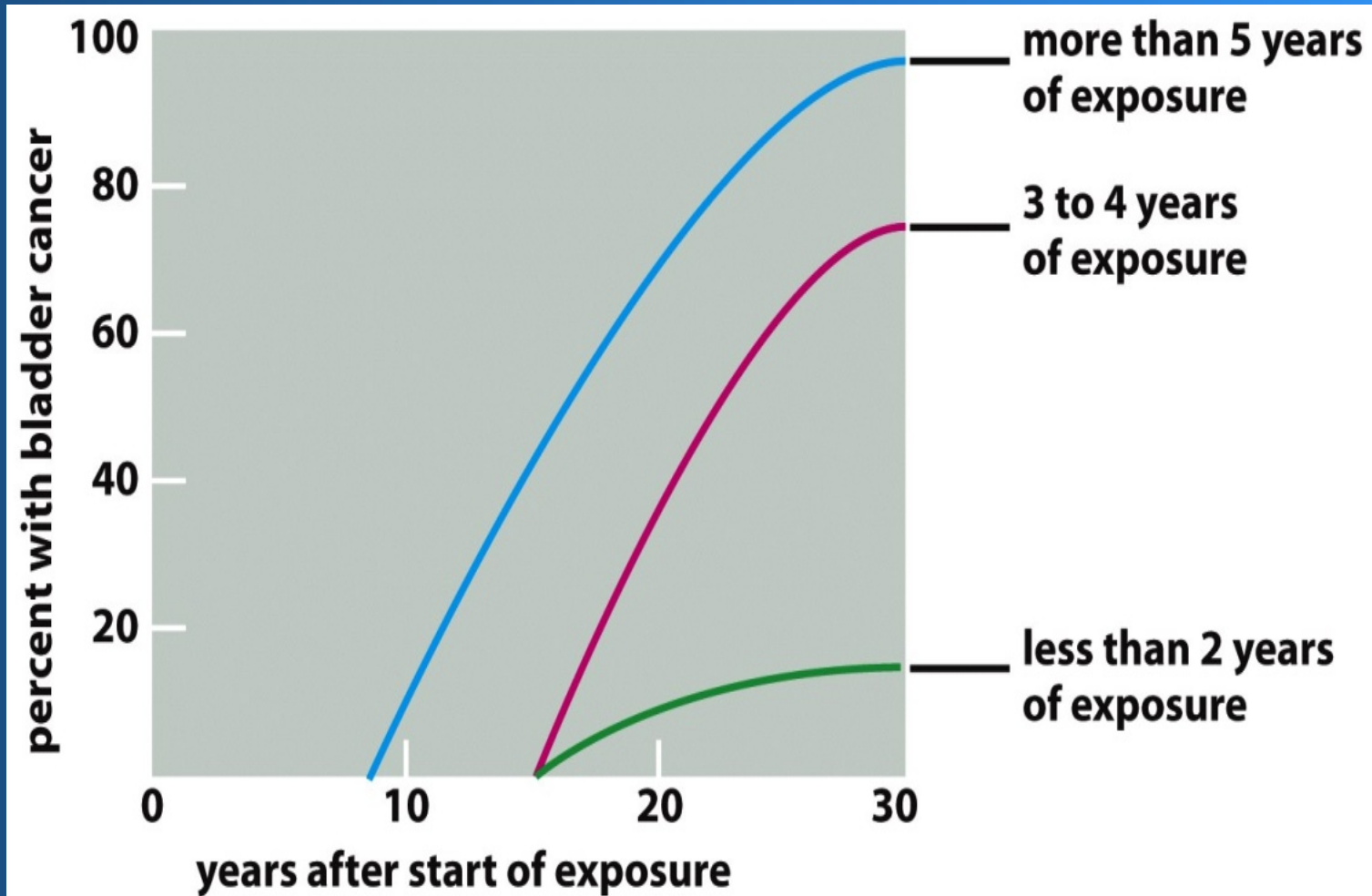
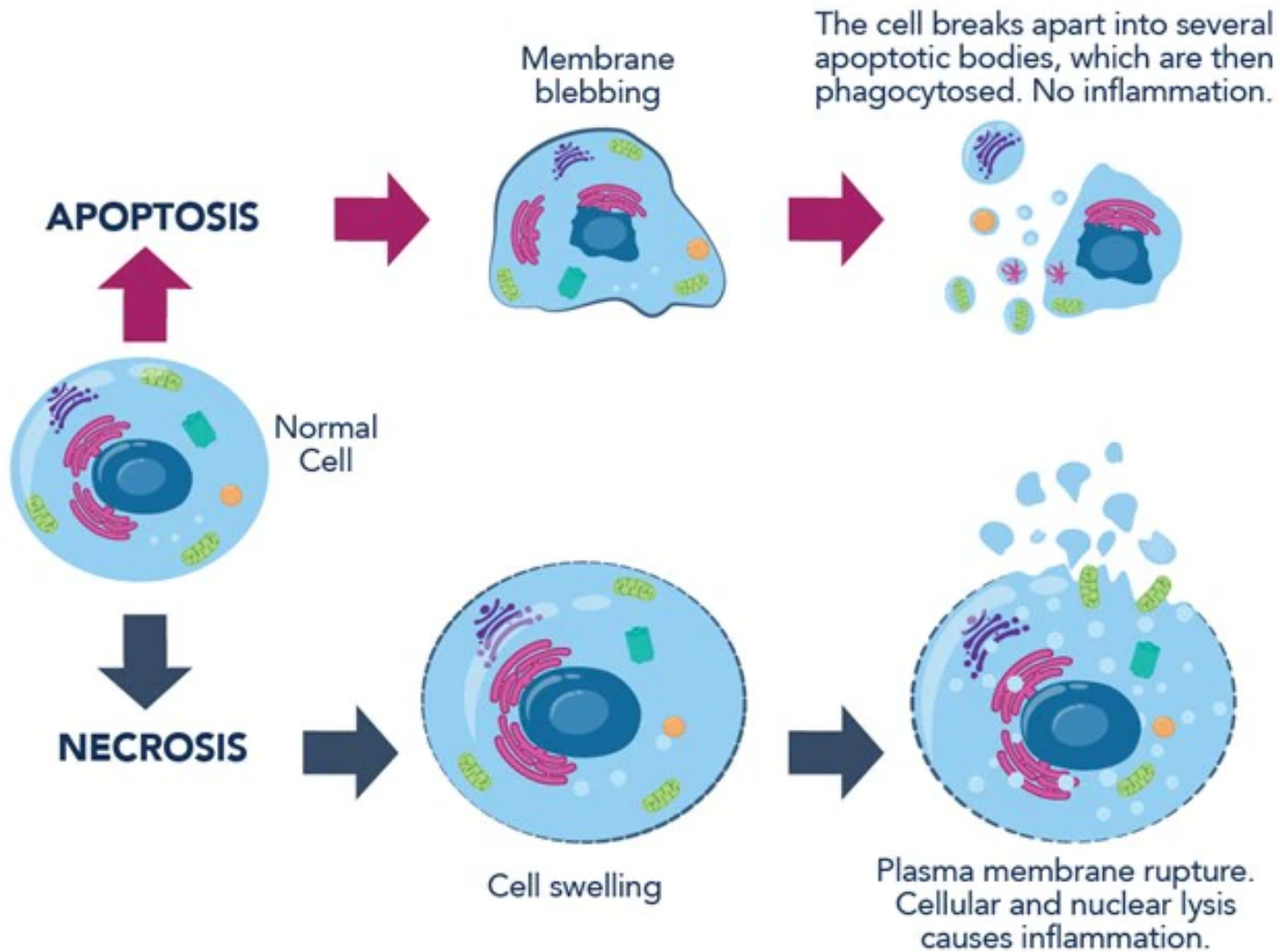


Figure 20-8 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Apoptosi: morte cellulare programmata



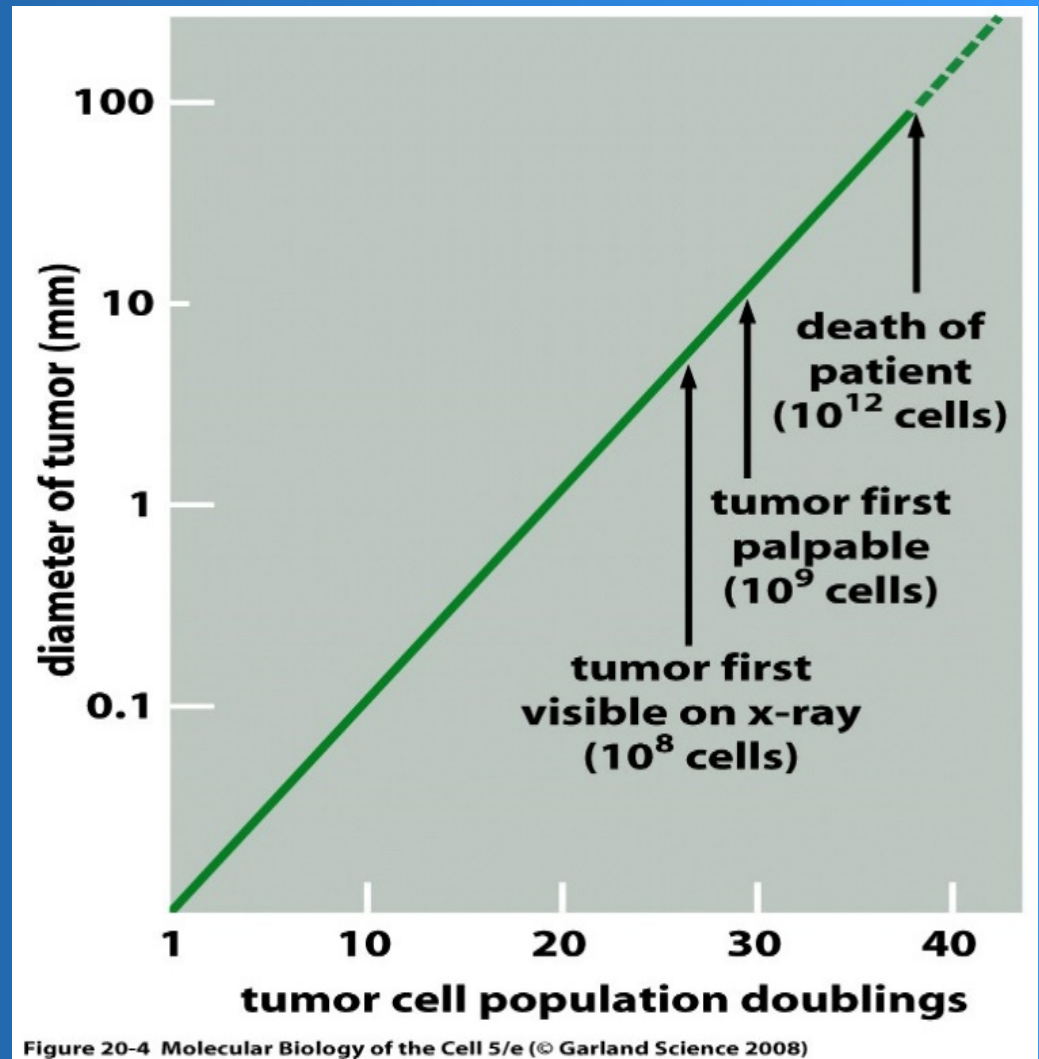
Tumore: evoluzione e selezione clonale

Cosa cambia:

- Velocità proliferazione
- Resistenza all'apoptosi
- Attività telomerasica
- Velocità di mutazione
- Stabilità genetica

Vantaggi selettivi:

- proliferazione veloce
- apoptosi difettosa
- indipendenza da adesione e fattori crescita
- cambiamenti metabolici (fermentazione)
- Inibizione della senescenza cellulare replicativa



Caratteristiche delle cellule tumorali

**NON PRESENTANO
SENESCENZA CELLULARE
REPLICATIVA**

**NON PRESENTANO
INIBIZIONE DA CONTATTO**

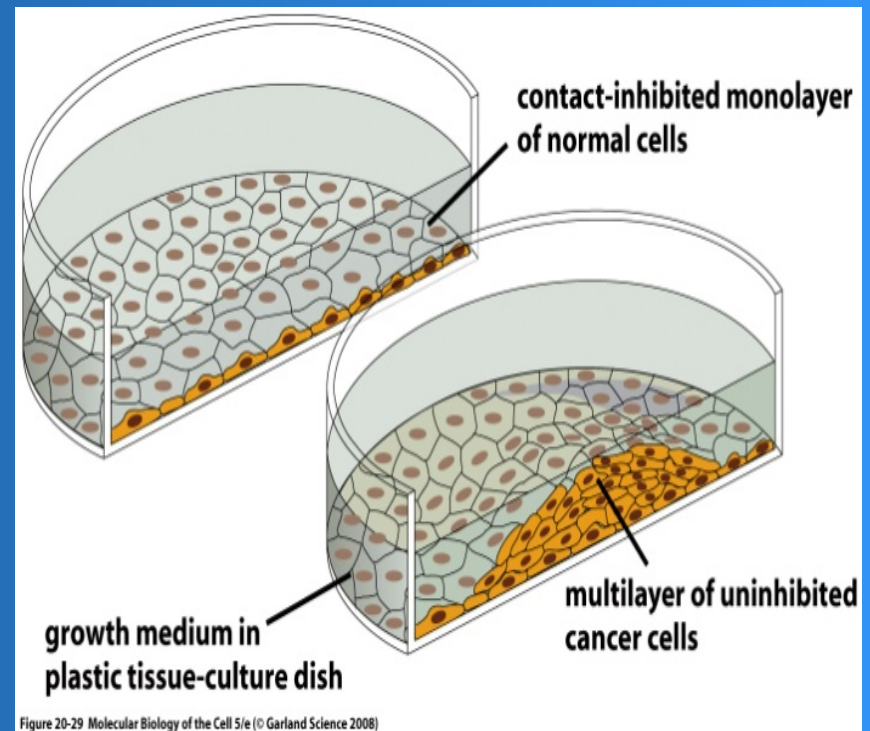
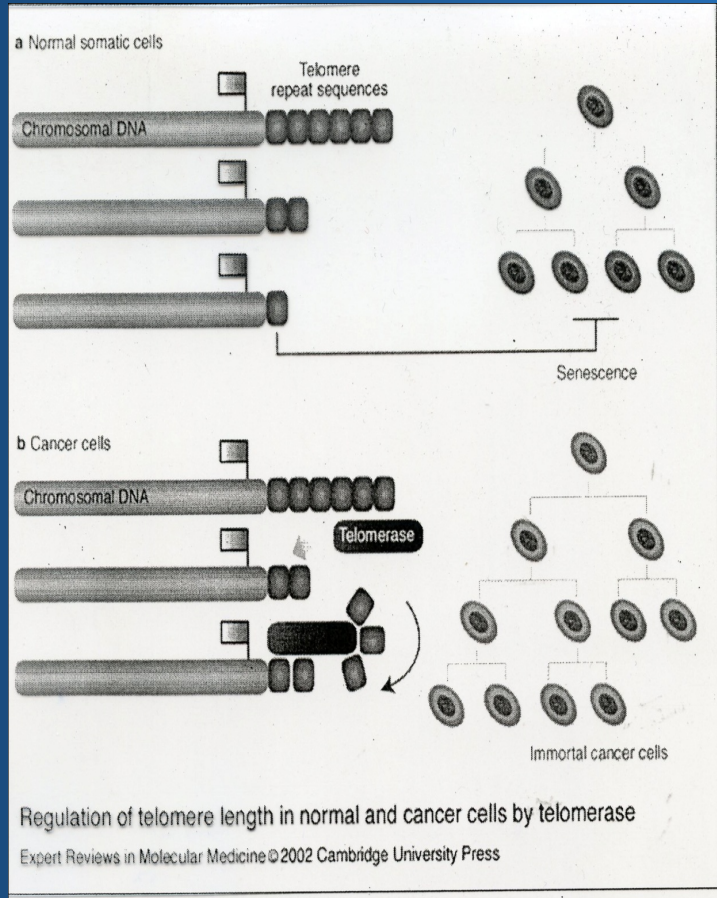
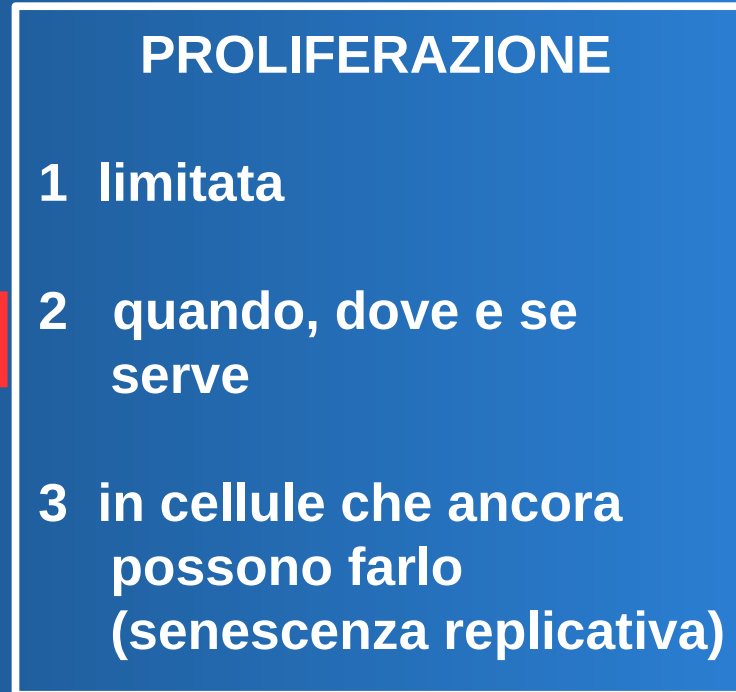


Figure 20-29 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Genesi della malattia tumorale

Proto-oncogeni
(acceleratori)

Oncosoppressori
(freni)



Genesi della malattia tumorale

Proto-oncogeni

(acceleratori)



**ATTIVATI
IN SEGUITO
A MUTAZIONE**



Oncogeni



PROLIFERAZIONE

- 1 non limitata
- 2 non regolata
- 3 insensibile alla senescenza replicativa



**PROLIFERAZIONE
INCONTROLLATA
(TUMORE)**

Oncosoppressori

(freni)



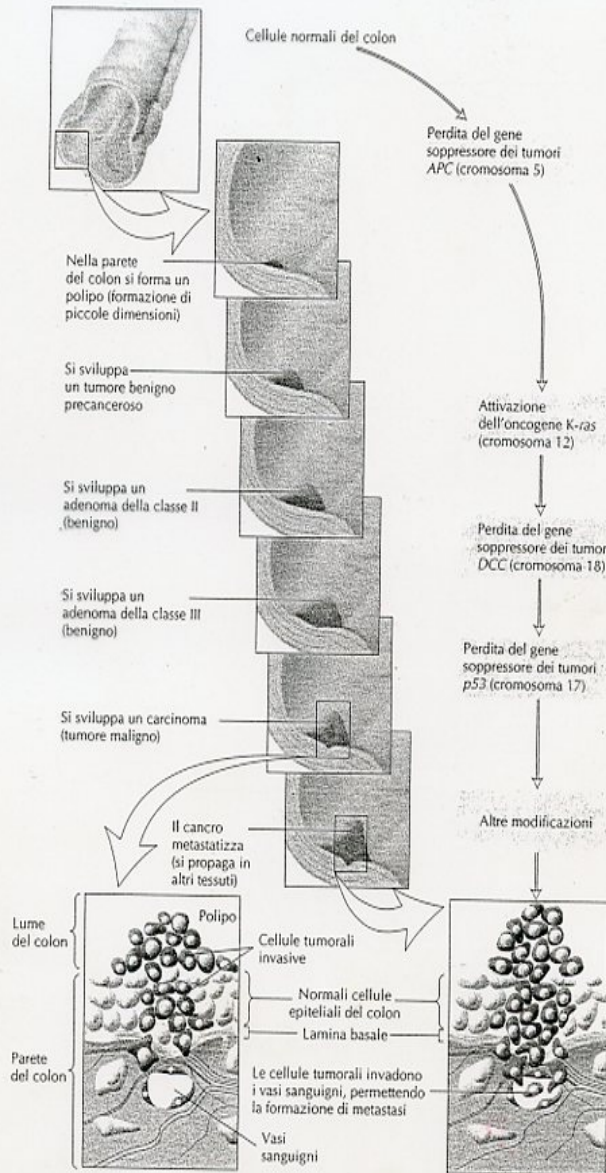
**DISATTIVATI
IN SEGUITO
A MUTAZIONE**



**Oncosoppressori
inattivi**



Sequenza di mutazioni



1

Onco soppressore Apc

+

2

Oncogene K-ras

+

3

Onco soppressore DCC

+

4

Onco soppressore p53

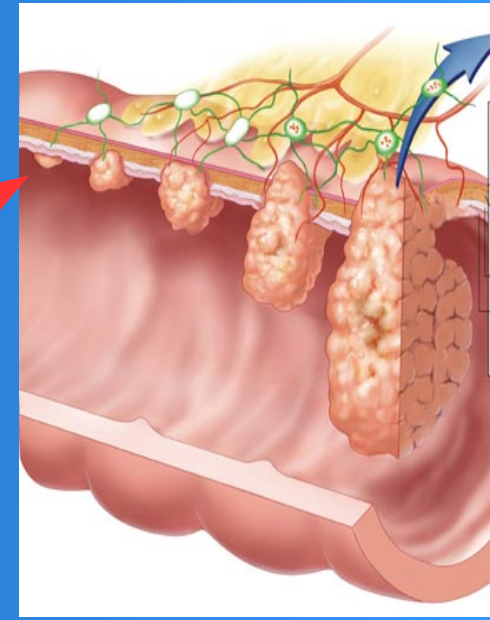
+

N (>10)

Metastasi epatica

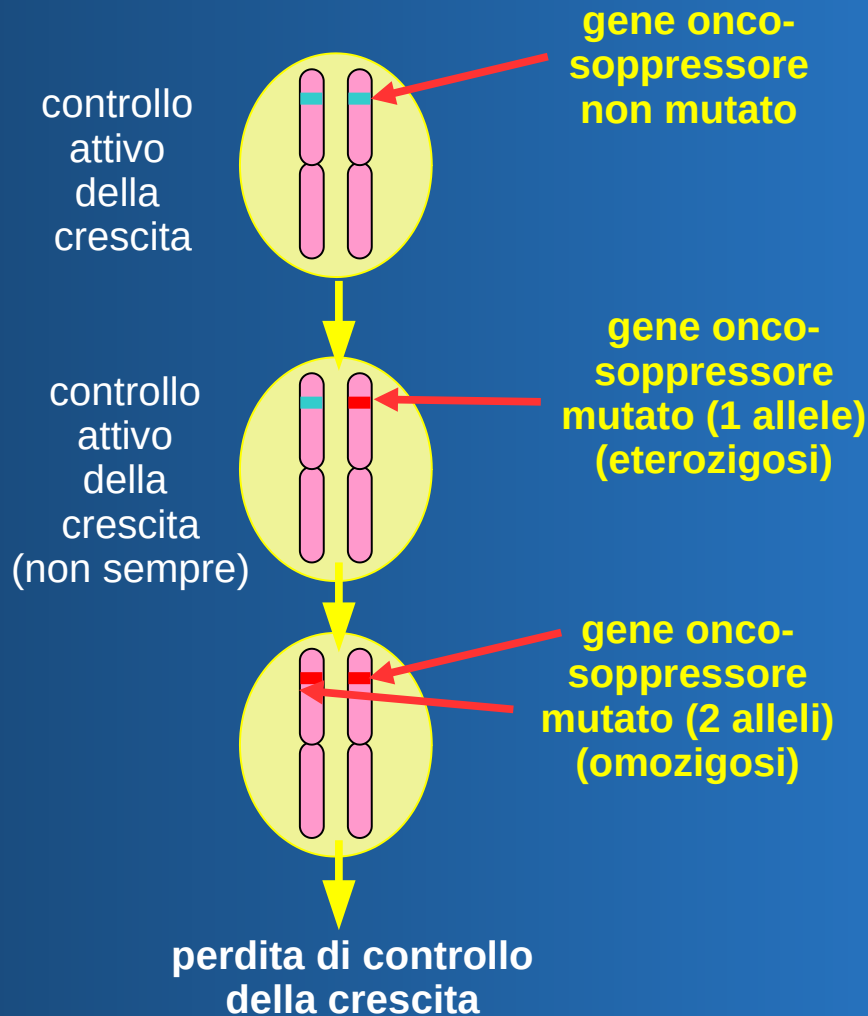


Tumore maligno

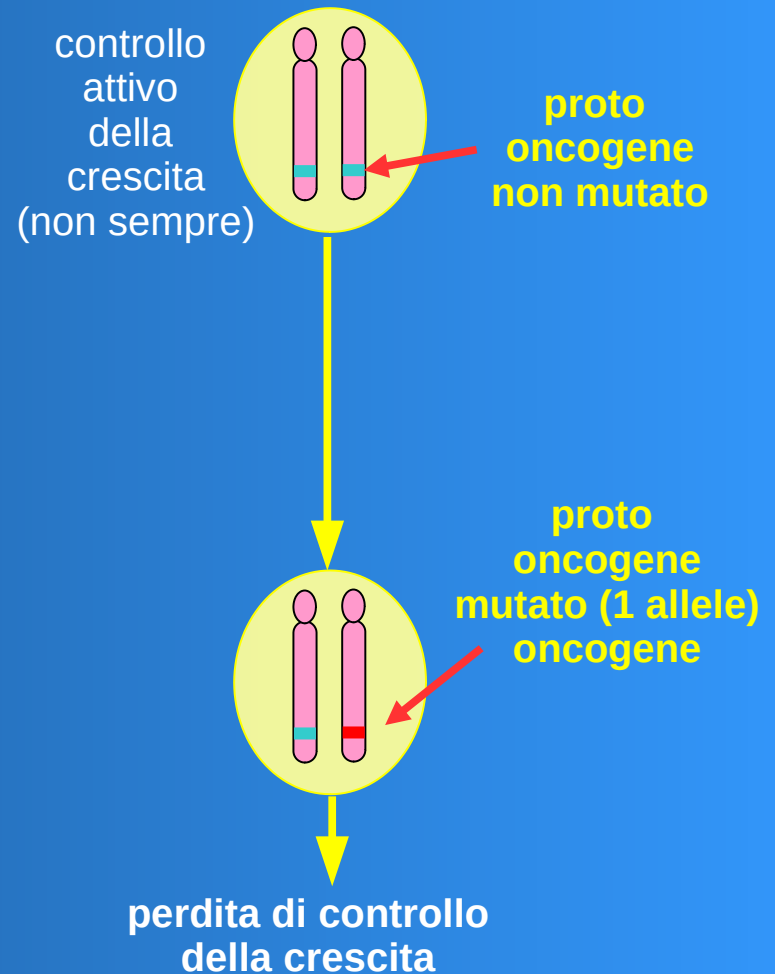


Geni coinvolti nei tumori

Mutazioni in un oncosoppressore (spesso recessive)



Mutazioni in un proto-oncogene (sempre dominanti)



Geni e tumori: definizioni

PROTO-ONCOGENE

gene la cui normale attività promuove la proliferazione cellulare. Un singolo allele mutato può ripercuotersi sul fenotipo cellulare

ONCOGENE

gene soggetto a mutazioni "acquisizione di funzione" che facilitano la trasformazione maligna tramite incremento della proliferazione cellulare, aumentato apporto di sangue e inibizione della apoptosi

Geni e tumori: definizioni

ONCOSOPPRESSORE

Gene il cui prodotto subisce eventi mutazionali che possono favorire la comparsa di un tumore.

Entrambi gli alleli devono essere inattivati.

Le loro funzioni sono:

- ✓ prevenire la progressione del **ciclo cellulare**
- ✓ mantenere **stabile** il genoma
- ✓ ridurre i tassi di **mutazione**
- ✓ sorvegliare la **duplicazione**
- ✓ **riparare i danni** al DNA

Se mutati con "perdita di funzione" provocano tassi di divisione incontrollati, crescita anormale o apoptosi difettiva

Attivazione dei proto-oncogeni

L'attivazione implica la
acquisizione di una funzione
(mutazione attivante, effetto dominante)



Aumento di funzione
(gain of function)



**Aumento di
quantità**

- ✓ Amplificazione genica
- ✓ Traslocazione genica
- ✓ Inserzioni retrovirali

**Aumento di
attività**

mutazioni che
rendono la proteina
costitutivamente attiva

In un tumore

Oncogene



Aumento di funzione
(gain of function)



mutazione attivante
con effetto dominante



**Aumento di
quantità**

- ✓ Amplificazione genica
- ✓ Traslocazione genica
- ✓ Inserzioni retrovirali

**Aumento di
attività**

mutazioni che
rendono la proteina
costitutivamente attiva

Oncosoppressore



Perdita di funzione
(loss of function)



mutazione inattivante
con effetto dominante



**Riduzione di
attività**

mutazioni inattivanti
con perdita della
funzione soppressiva

Esempi di oncogeni e oncosoppressori

Oncogeni

Fattori di Crescita (PDGF, FDF)

Recettori per fattori di crescita (erb-B1,2,3, fms)

Proteine di segnalazione (proteine G, Tirosin-kinasi)

Proteine che legano il DNA (myc, fas)

Proteine del ciclo cellulare (ciclina, chinasi ciclina dipendenti)

Oncosoppressori

Fattori di crescita negativi (TGF- β)

Recettori per fattori di crescita negativi (E-caderine)

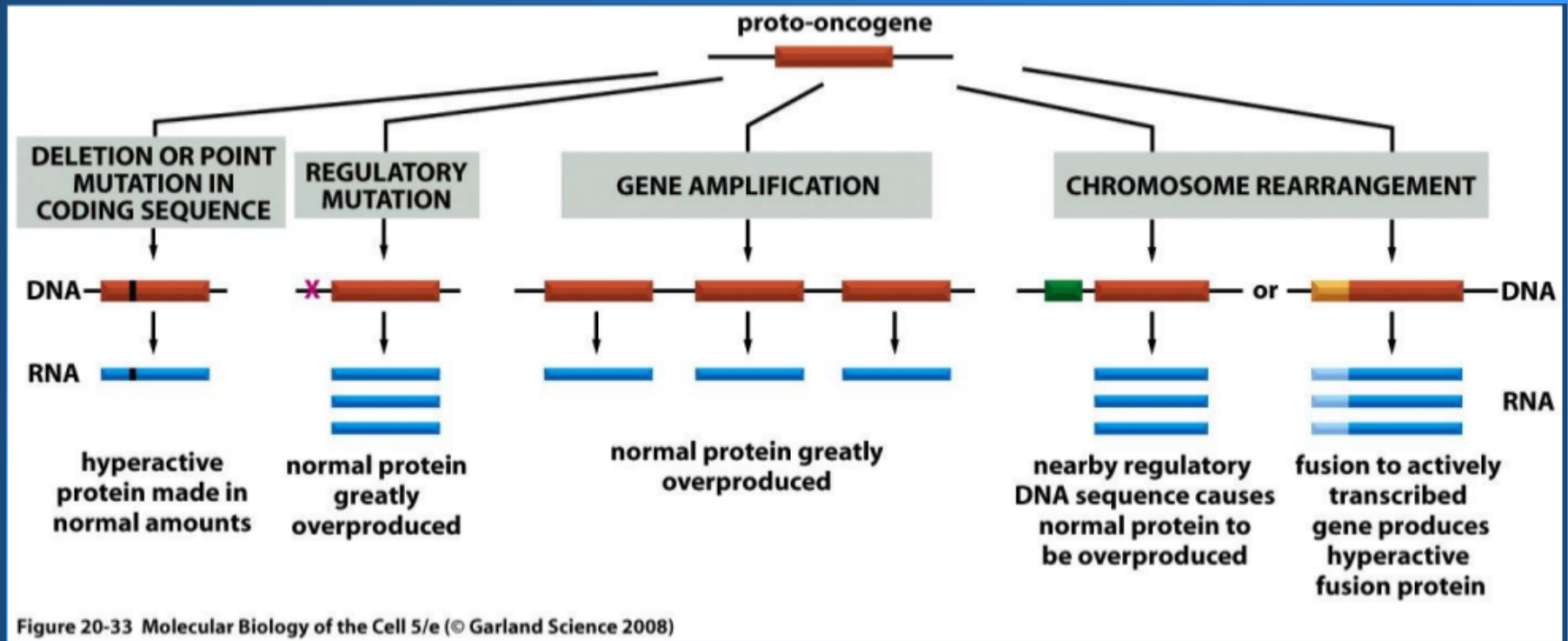
Proteine che trasducono segnali negativi di crescita (GTP-asi)

Fattori di trascrizione negativi (p53)

Regolatori del ciclo cellulare (pRB)

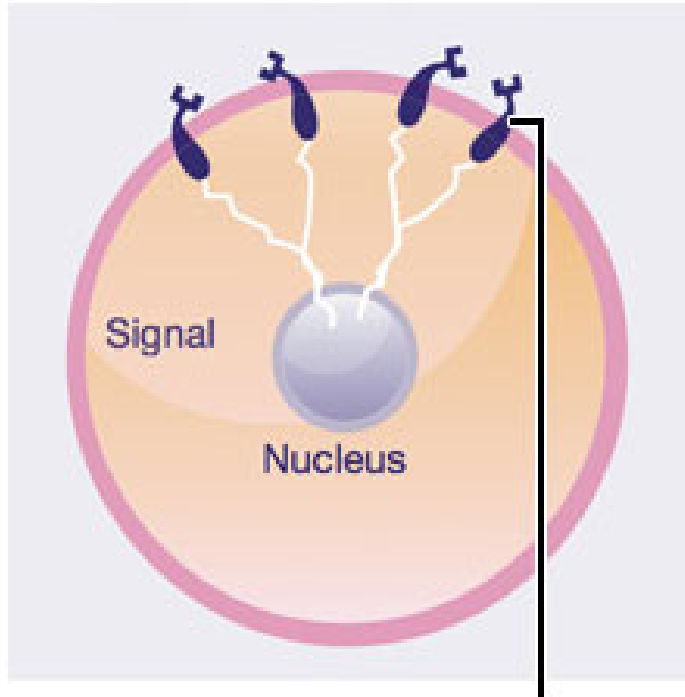
Inibitori delle chinasi ciclina dipendenti (p21,p15,p16,p27)

Modi di attivazione dei protooncogeni



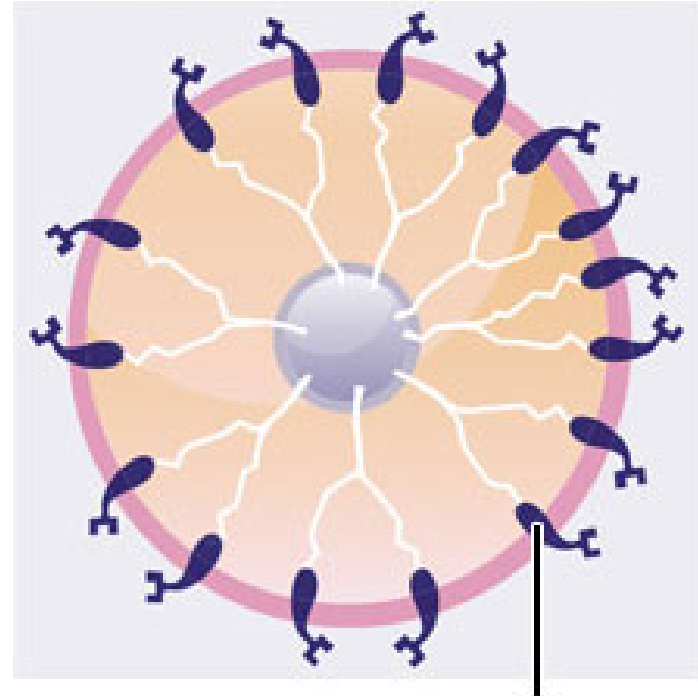
Mutazioni nei protooncogeni

Normal breast cancer cell



Livelli normali di HER2 trasmettono stimoli proliferativi

Abnormal HER2+ breast cancer cell



Livelli eccessivi di HER2 inducono una iperproliferazione

Altro esempio è il fattore trascrizionale Myc che se over-espresso induce proliferazione

Oncogeni: il recettore Her2

NORMALE

Attivazione per etero-dimerizzazione con membri della famiglia ErbB



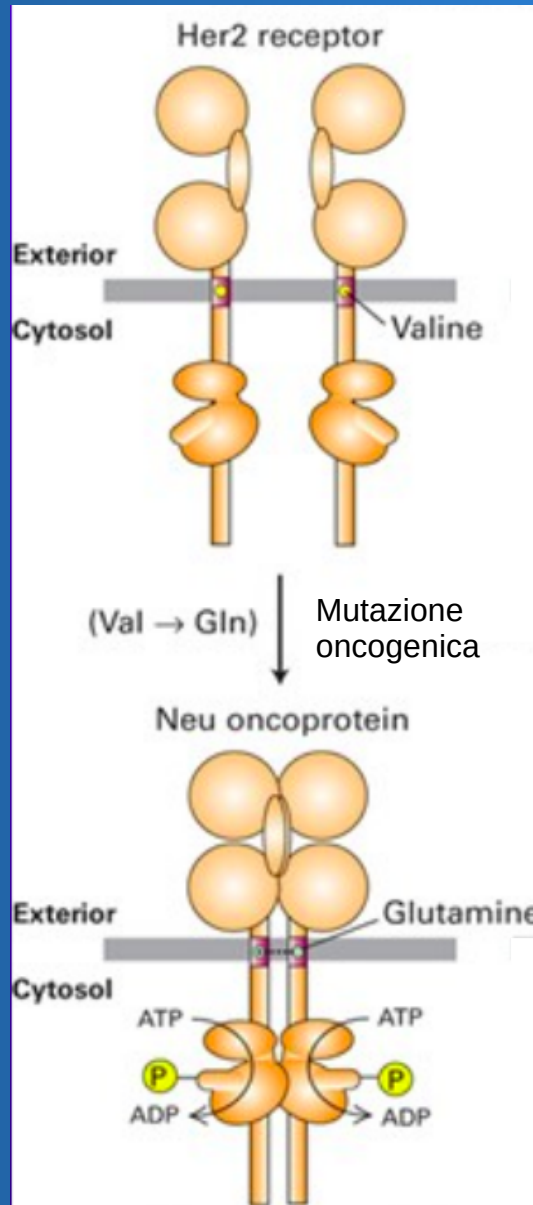
Segnalazione controllata

MUTATO

Dimerizzazione indipendente dal ligando



Segnalazione costante



Recettore orfano
(senza ligando)
tirosin-kinasico (RTKs)

Famiglia ErbB

Spesso coinvolto nel
tumore alla mammella

Esistono anche
predisposizioni familiari
(polimorfismi)

Oncogeni: il recettore per EGF (EGFR)

NORMALE

Attivazione per dimerizzazione indotta dal ligando EGF



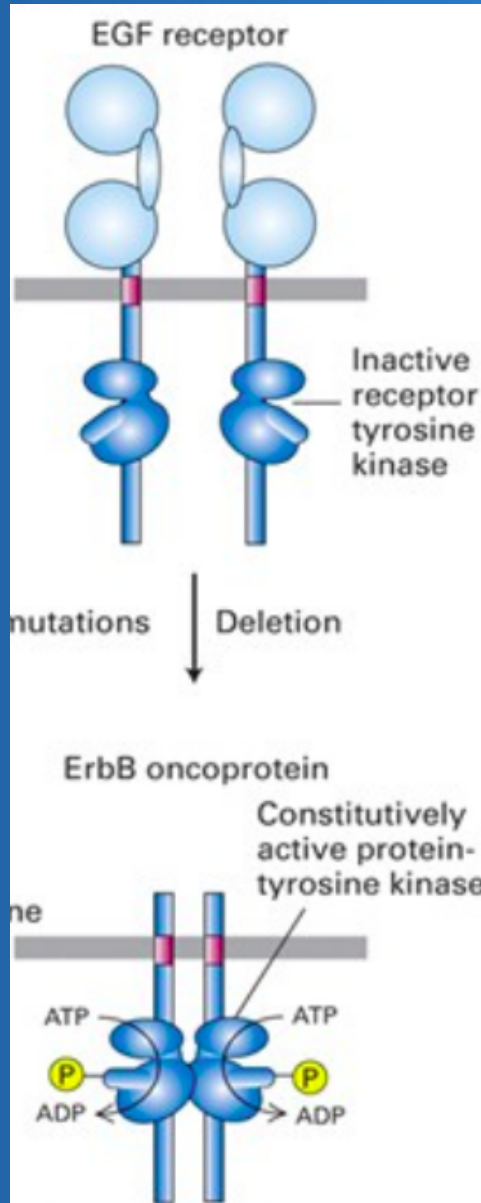
Segnalazione controllata

MUTATO

Delezione della porzione extracellulare



Segnalazione costante

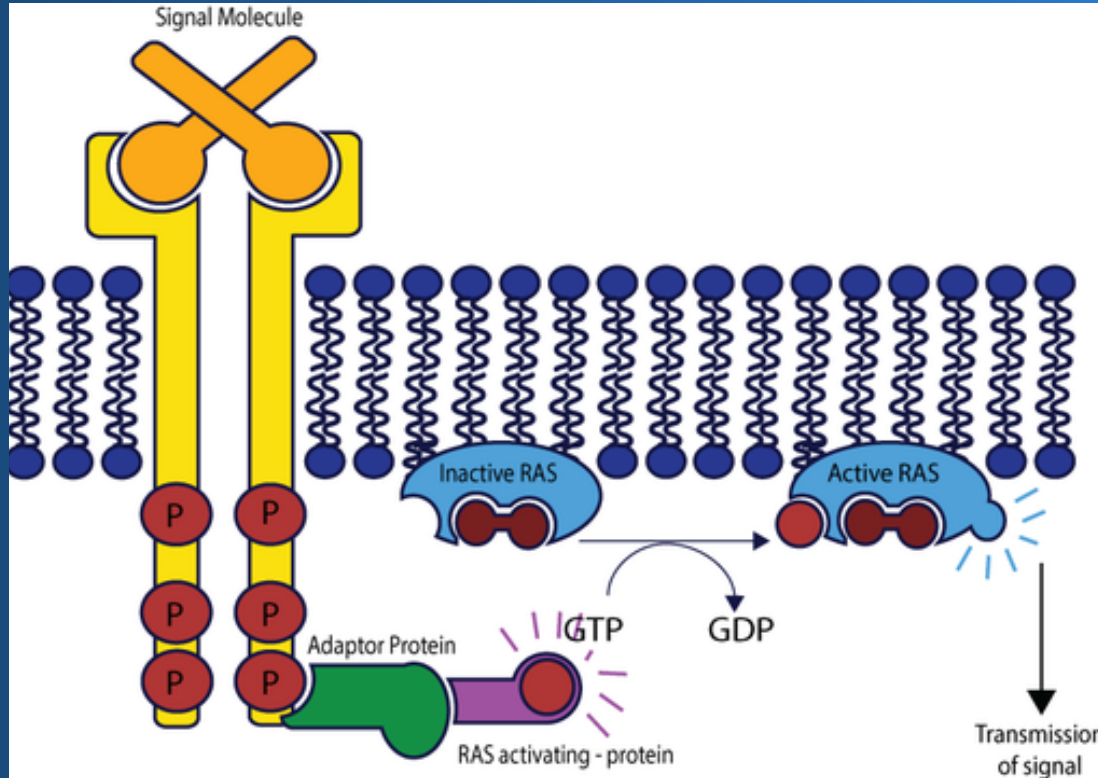


Recettore per il fattore di crescita epidermico (EGF)

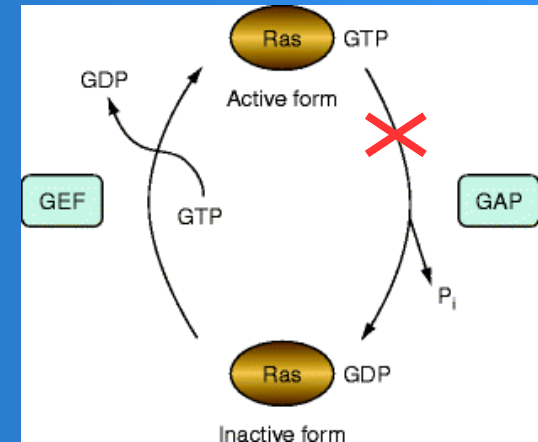
Dimerizza con altri membri della famiglia ErbB, frequentemente con HER2

Coinvolto in tumore ai polmoni, al colon-retto e glioblastoma

Oncogeni: attivazione di RAS



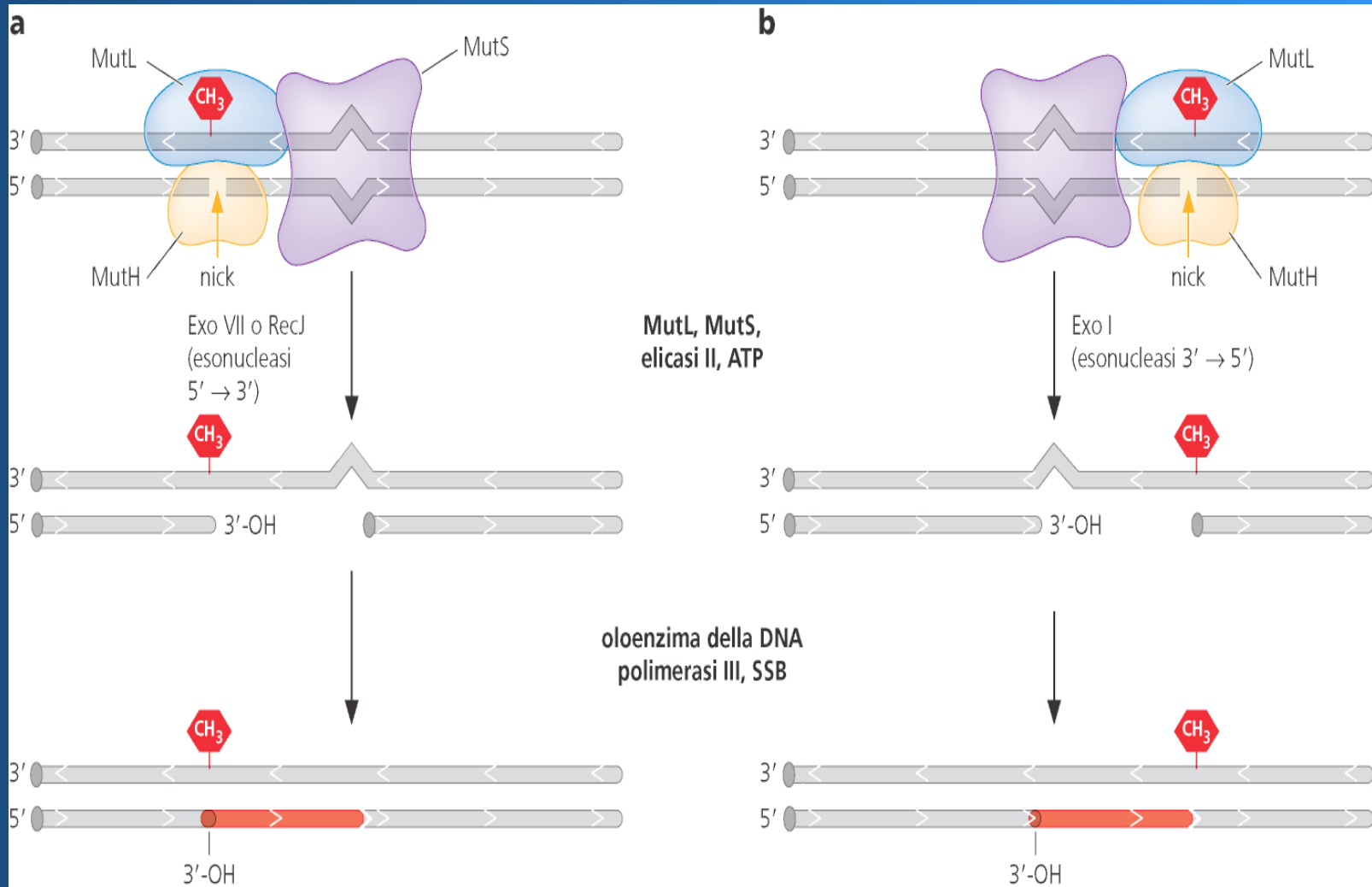
Se la rigenerazione viene inibita



RAS è una **piccola GTPasi** che riceve segnali (**fosforilazioni**) da recettori di membrana e avvia la **cascata** di segnali che **accendono geni** fondamentali coinvolti nella **crescita**, nel **differenziamento** e nella **sopravvivenza** cellulare.

Mutazioni nel gene Ras possono **spegnere l'attività GTPasica**: il recettore subisce una **attivazione costitutiva** che segnala la proliferazione anche in assenza di uno stimolo, provocando una replicazione cellulare incontrollata.

Oncosoppressori



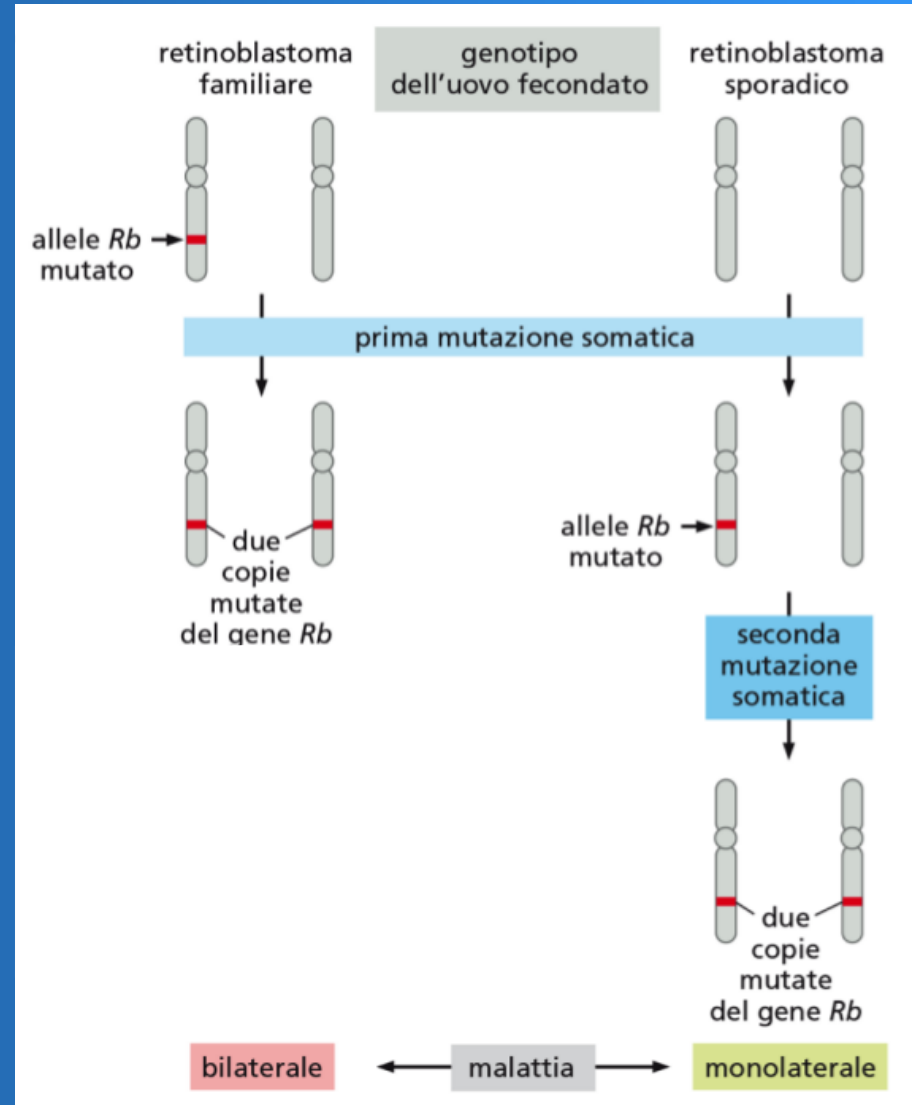
Ipotesi "Two-hit" nel retinoblastoma (Knudson 1971)

L'età di insorgenza del retinoblastoma sottende la presenza di due eventi genetici indipendenti.

Entrambi gli alleli di un determinato gene siano mutati perché si manifesti un effetto.

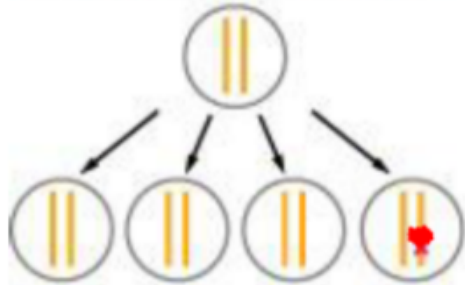
Le mutazioni dei

- geni **oncosoppressori** sono solitamente **recessive**
- mentre quelle degli **oncogeni** sono in genere **dominanti**.



Retinoblastoma

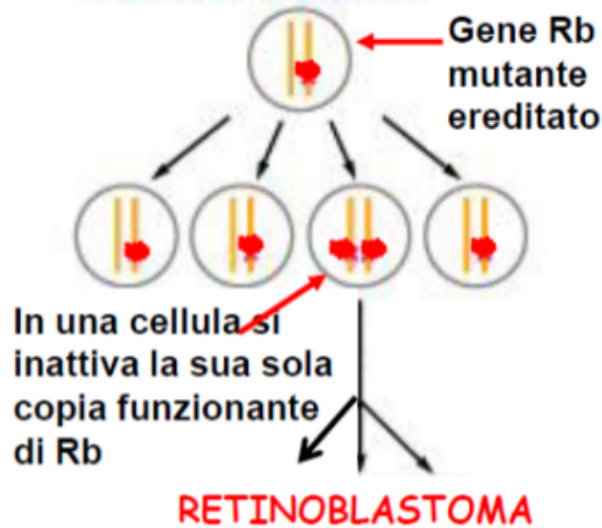
INDIVIDUO NORMALE SANO



Una cellula inattiva uno dei suoi geni Rb funzionanti

NESSUN TUMORE

RETINOBLASTOMA EREDITARIO

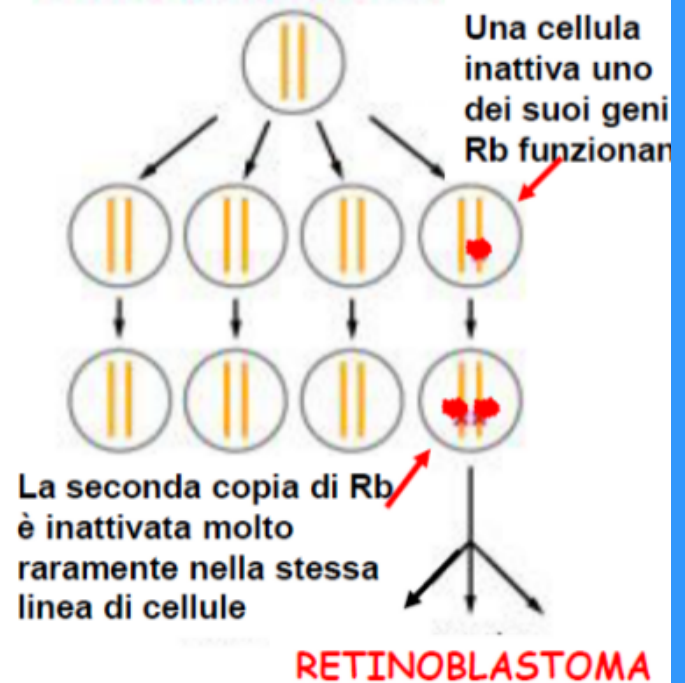


In una cellula si inattiva la sua sola copia funzionante di Rb

RETINOBLASTOMA

LA MAGGIOR PARTE (90%) DELLE PERSONE CON LA MUTAZIONE EREDITATA SVILUPPA IL TUMORE

RETINOBLASTOMA SPORADICO



Una cellula inattiva uno dei suoi geni Rb funzionanti

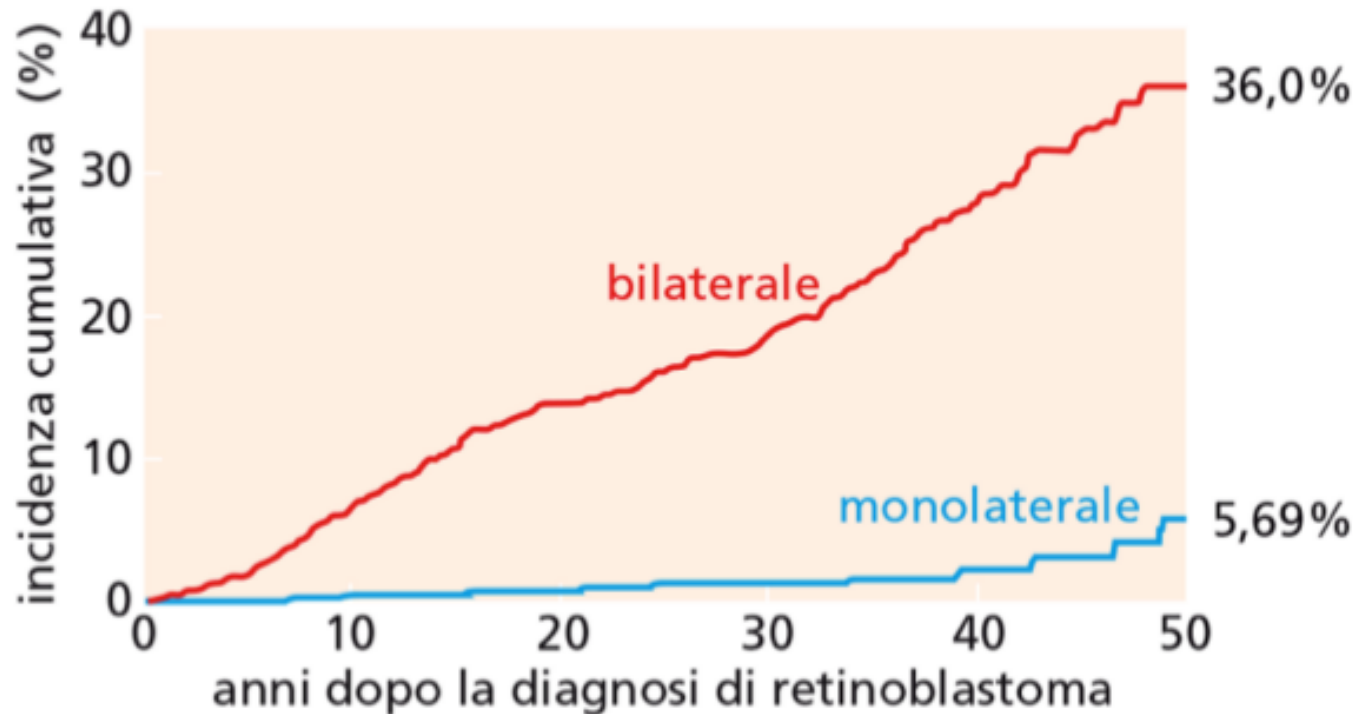
La seconda copia di Rb è inattivata molto raramente nella stessa linea di cellule

RETINOBLASTOMA

SOLTANTO UNA PERSONA NORMALE SU 30.000 SVILUPPA IL TUMORE

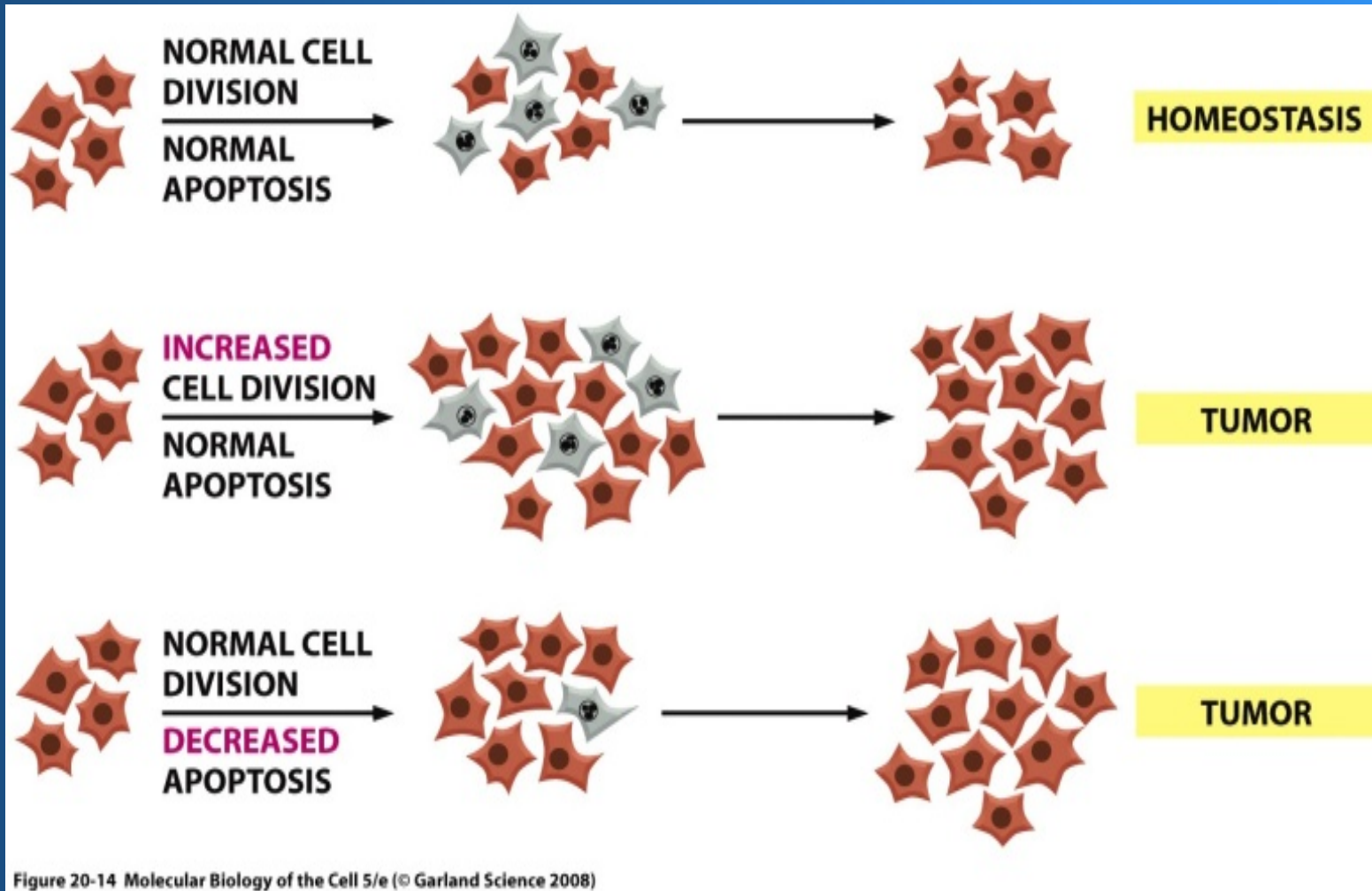
Conseguenze del retinoblastoma ereditario

(A) tumori non retinici in pazienti con retinoblastoma



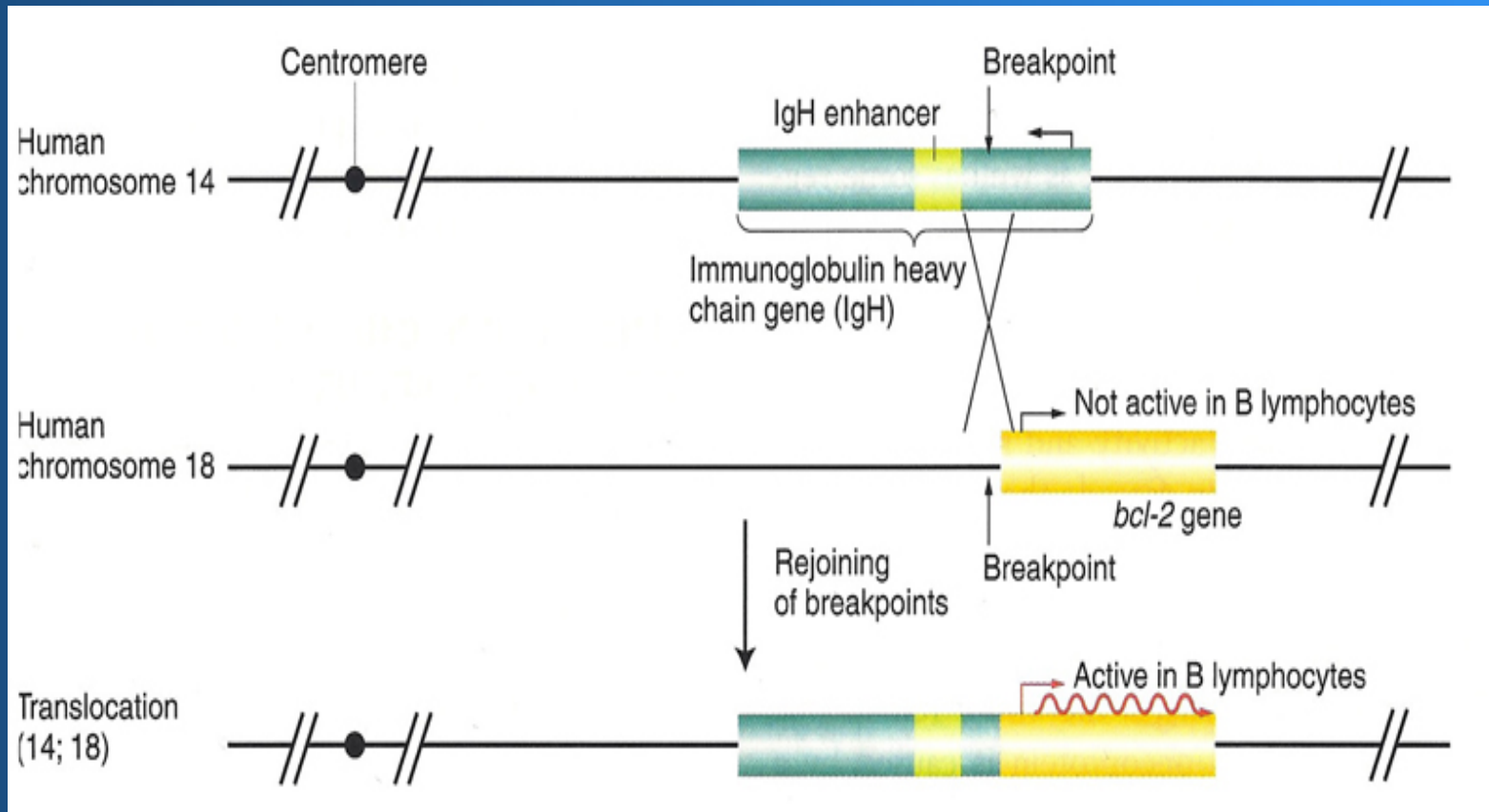
La mutazione Rb definisce un fenotipo pre-tumorale che si realizza in presenza di altre mutazioni: si trova frequentemente Rb mutato in tumore a mammella, polmone, prostata.

Equilibrio tra proliferazione e morte



Apoptosi: se BCL2 è overespresso?

Bcl2 inibisce l'apoptosi: una sua maggiore espressione impedisce a cellule danneggiate di andare in apoptosi, facilitando la loro trasformazione in cellule tumorali più aggressive



TRASLOCAZIONE 18:14 LINFOMA FOLLICOLARE

Ruolo dei microRNA nei tumori

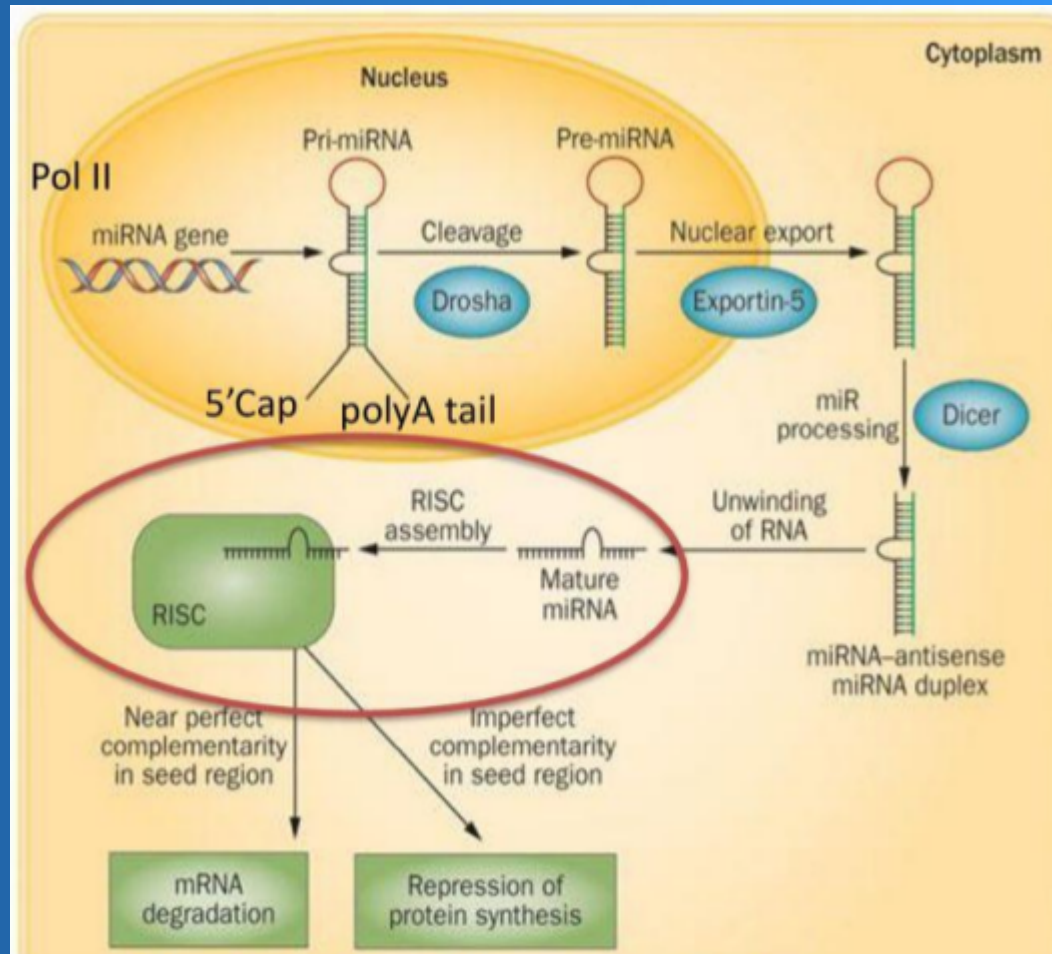
1. Transcription: Pol II transcribes miRNA gene, directs same modifications as an mRNA transcript

2. Cleavage: Drosha crops the miRNA transcript into an pre-miRNA

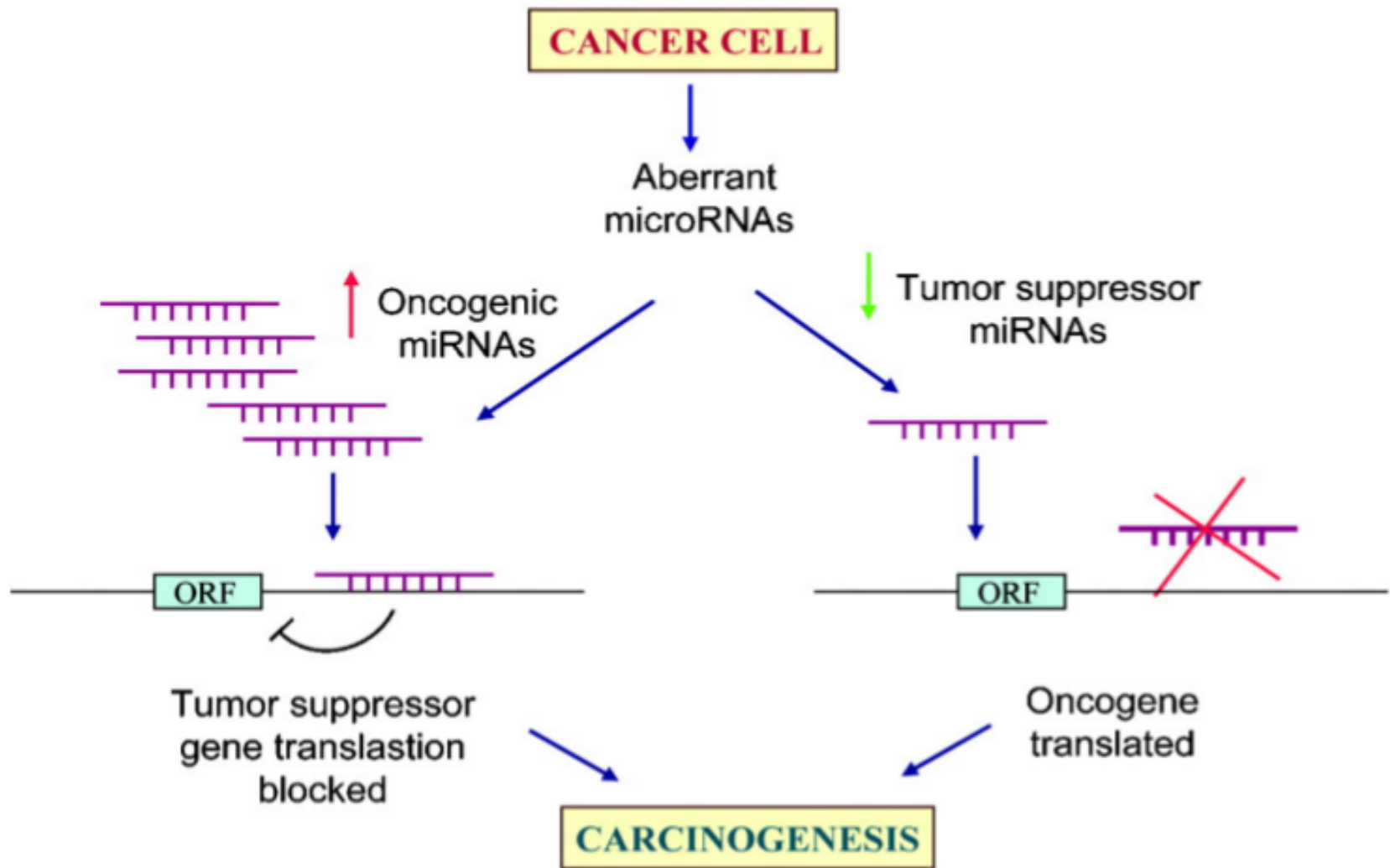
3. Nuclear export: gets pre-miRNA outside the nucleus

4. Dicing: Dicer cleaves pre-miRNA into ~22bp double-stranded RNA fragments

5. RISC: RNA-induced silencing complex. Binds to dsRNA, separates RNA strands and guides single stranded RNA to target



Ruolo dei microRNA nei tumori



Ruolo dei microRNA nei tumori

Molti miRNAs si comportano da oncogeni o oncosoppressori modulando i livelli di proteine sia con attività pro- che anti- oncogenica

Table 2. Experimental data supporting a role for miRNAs in cancer development.

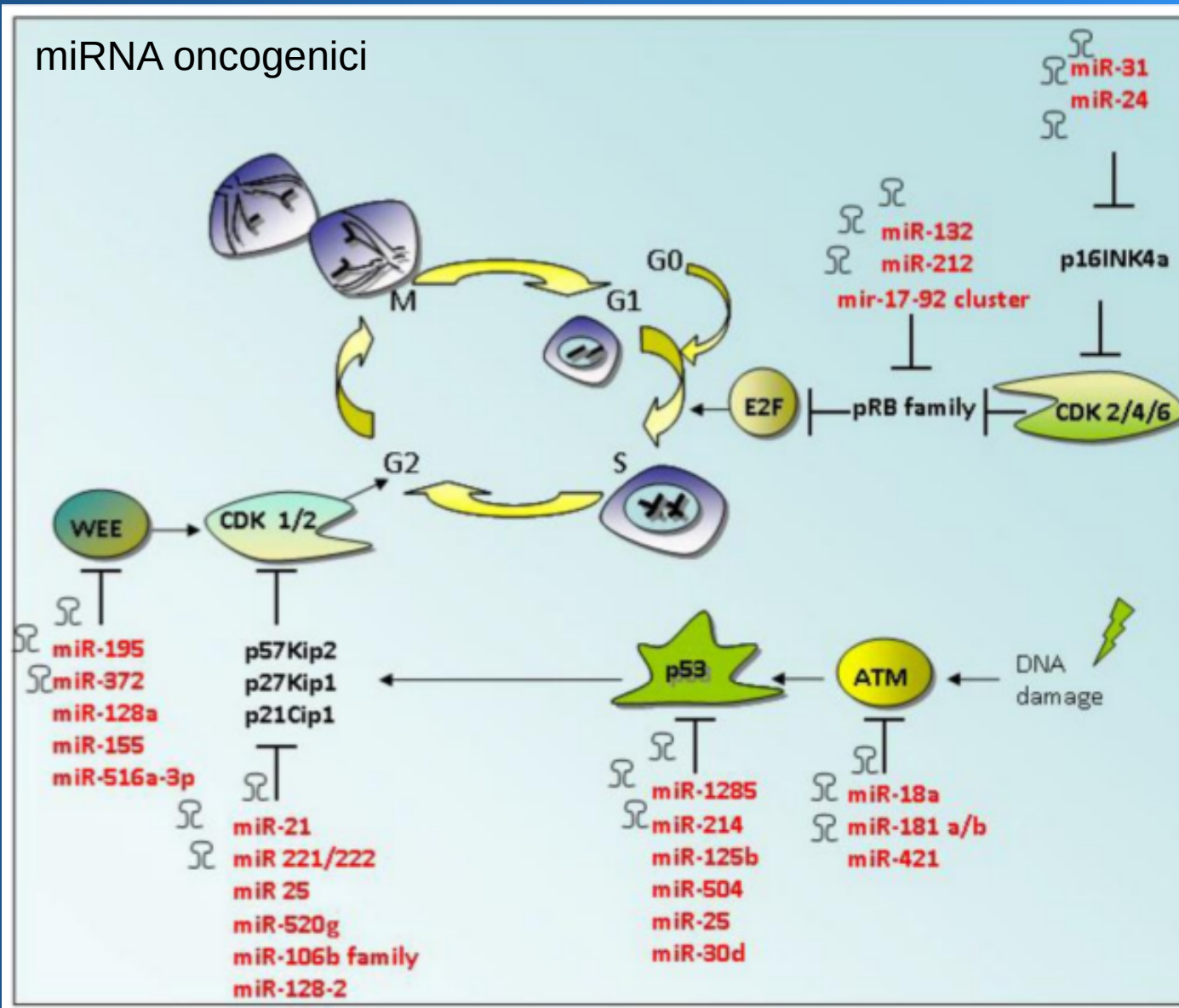
miRNA	Genomic location	Expression in patients	Experimental data
miR-15a miR-16-1	13q14	Down in CLL and in pituitary adenoma	Downmodulates BCL-2
Let-7a-2	11q24	Down in lung cancer	Downmodulates RAS and induces apoptosis in lung cancer cell lines
miR-155	21q21	Up in bad prognosis CLL and lung cancer Up in breast cancer, lymphoma Hodgkin and pediatric BL	Induces pre-B lymphoma and/or leukemia in mice
miR-17-92 cluster	13q14	Up in lymphomas and lung cancer	Cooperates with c-MYC; modulates E2F1
miR-21	17q23	Up in pancreatic, glioblastoma and breast cancer	Antiapoptotic in glioblastoma
miR-106a	xq26	Up in lung, gastric and prostate cancer	Downregulates RB-1
miR-372 miR-373	19q13	Up in testicular germ-cell tumor cell lines	Neutralize p53 function
miR-142	17q22	t(8;17) c-MYC is translocated downstream of the miR-142 hairpin, resulting in B-cell lymphoma	Enhances MYC expression

BCL-2: B-cell CLL/lymphoma 2; BL: Burkitt lymphoma; CLL: Chronic lymphocytic leukemia; miR: miRNA; OG: Oncogene; RAS: Rat sarcoma viral oncogene homolog 1; RB-1: Retinoblastoma 1; TS: Tumor suppressor.

Modified from [57,58].

Ruolo dei microRNA nei tumori

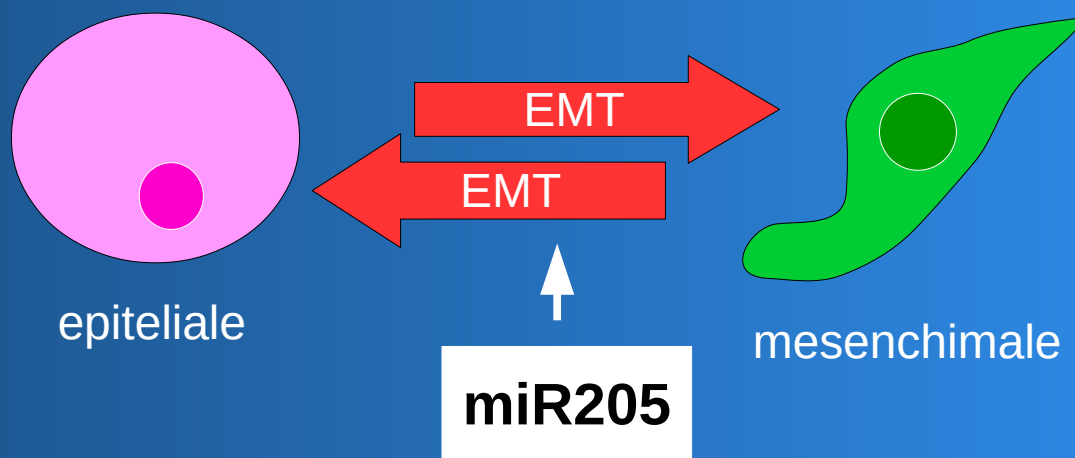
miRNA oncogenici



Ruolo di miR205 nel tumore alla prostata

miR20a5 è un tumor suppressor miRNA che è downregolato nel tumore alla prostata.

miR205 reprime ZEB2 con conseguente incremento della E-caderina (transizione mesenchima-epitelio) e la PKC ϵ con conseguente inibizione della migrazione e dell'invasione



Nel cancro la down-regolazione di miR205 comporta una transizione epitelio-mesenchima ed un aumento delle capacità invasive delle cellule tumorali

Tumori: diagnosi molecolare

HEREDITARY CANCER SYNDROMES

ASSAYS

- RECURRENT MUTATIONS (PCR)
- SINGLE-GENE ANALYSIS (SANGER SEQUENCING, MLPA)
- MULTIGENE PANELS (NGS)
- WHOLE EXOME SEQUENCING

CANCER PATIENTS

- RISK OF 2ND MALIGNANCY
- CHOICE OF TREATMENT

HEALTHY PEOPLE

- IDENTIFICATION OF SUBJECTS AT-RISK

PREDICTIVE MARKERS

ASSAYS

- DNA
- RNA
- PROTEINS
- CELLS
- TISSUE SLICES
- PDXs

MOLECULAR TARGETS

- HER2
- EGFR-MUT
- BRAF-MUT
- ALK
- ROS

TUMOR PHENOTYPES

- MSI-H
- BRCAness
- MUTATION BURDEN

CIRCULATING TUMOR FRAGMENTS

ASSAYS

- CTCs
- ctDNA
- RNA
- PROTEINS

CANCER PATIENTS

- CONTROL OF TUMOR ERADICATION
- MONITORING OF TUMOR BURDEN
- CHOICE OF THERAPY

HEALTHY PEOPLE

- EARLY DIAGNOSIS

CARCINOMAS OF UNKNOWN PRIMARY

ASSAYS

- SINGLE MARKERS
- INTEGRATIVE ASSAYS

TISSUE-SPECIFIC MARKERS

- RNA
- PROTEINS

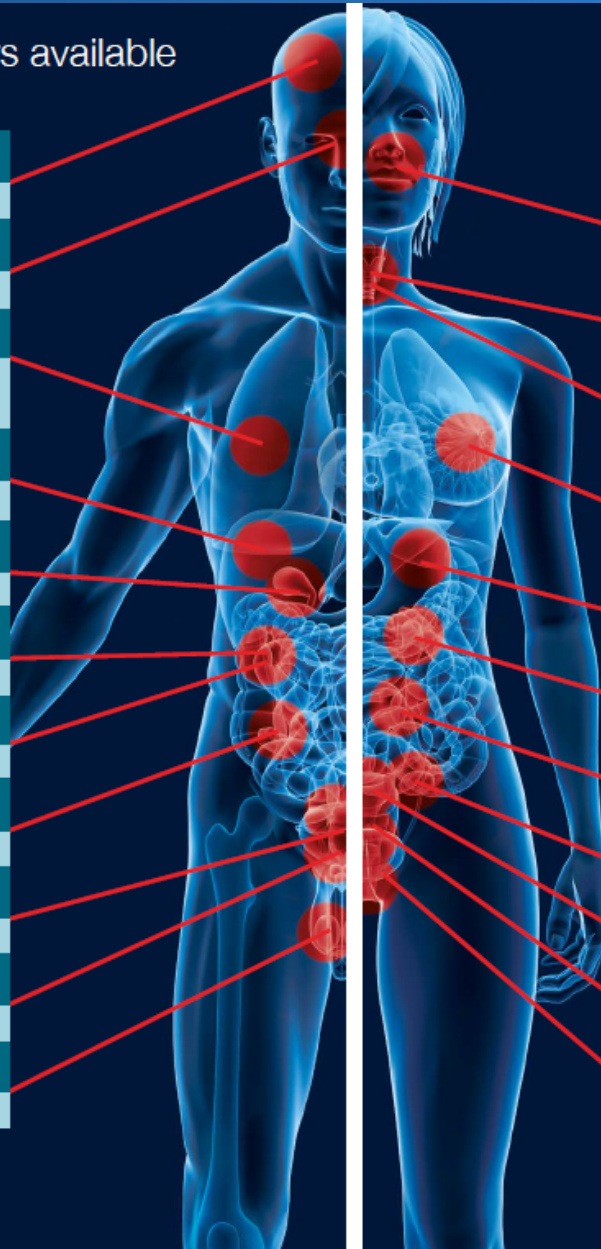
TUMOR-SPECIFIC MARKERS

- POINT MUTATIONS
- GENE REARRANGEMENTS
- COPY NUMBER VARIATIONS

Tumori: diagnosi molecolare

A broad range of markers available

Brain
NSE, CEA
Pituitary Gland
Prolactin
Lung
SCLC: NSE, CYFRA 21-1, Chromogranin A NSCLC: SCC, CYFRA 21-1, CEA
Liver
AFP, CEA, CA 19-9, Chromogranin A
Gallbladder
CA 19-9, CEA
Adrenal Gland
Chromogranin A
Kidney
CEA, NSE
Colon
CEA, CA 19-9, Chromogranin A
Bladder
CYFRA 21-1, CEA, NSE
Prostate
Total PSA, Free PSA, Chromogranin A
Testicle
AFP



ENT (Ear, Nose, and Throat)
SCC, CYFRA 21-1, CEA
Thyroid
MTC: Calcitonin, Chromogranin A, CEA DTC: Thyroglobulin, CEA
Esophagus
SCC, CYFRA 21-1, CEA
Breast
CA 15-3, CEA
Stomach
CEA, CA 19-9, Chromogranin A
Pancreas
CA 19-9, CEA, Chromogranin A
Neuroendocrine Tumors
Chromogranin A, NSE
Ovary
CA 125 II, CEA, AFP
Uterus
SCC, CYFRA 21-1
Cervix
SCC, CYFRA 21-1, CEA
Vagina, vulva
SCC

Tumori: banche dati

Data Portal Summary

[Data Release 38.0 - August 31, 2023](#)

PROJECTS



82

PRIMARY SITES



68

CASES



88,991

FILES



1,003,747

GENES

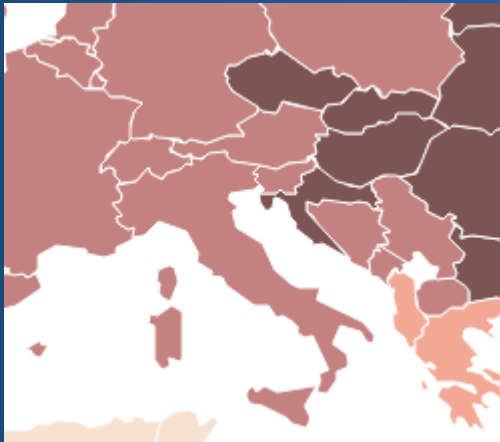


22,588

MUTATIONS



2,903,037



NATIONAL CANCER INSTITUTE THE CANCER GENOME ATLAS

TCGA BY THE NUMBERS

TCGA data describes



33

DIFFERENT
TUMOR TYPES

...including

10

RARE
CANCERS

...based on paired tumor and normal tissue sets
collected from



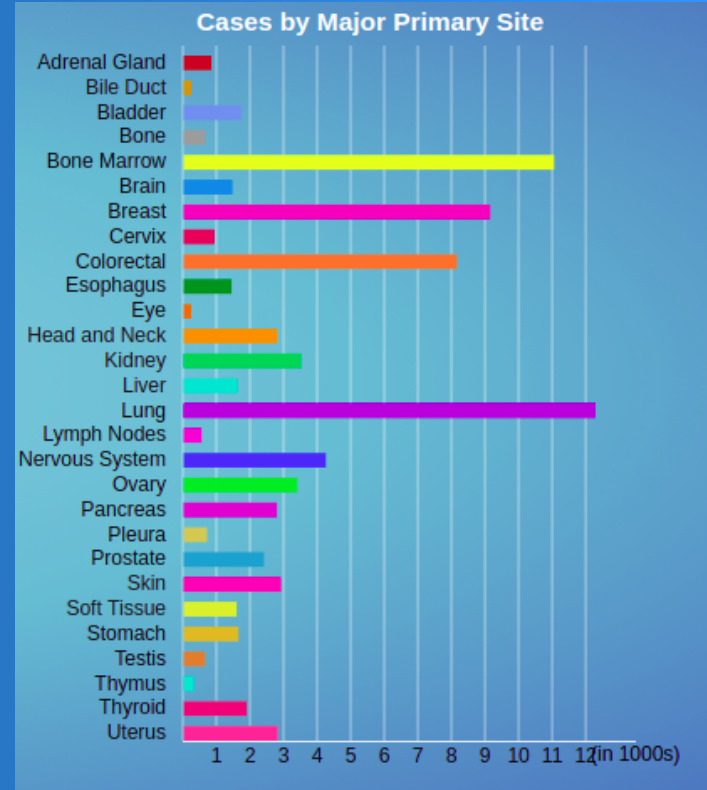
11,000

PATIENTS

...using

7

DIFFERENT
DATA TYPES



<https://www.cancer.gov/ccg/research>
<https://canceratlas.cancer.org/>