

Oggi si conoscono numerosi esempi di virus il cui genoma contiene geni che, penetrando in una cellula ospite, possono trasformarla in una cellula cancerosa. Un gene modificato capace di causare il cancro è detto oncogeni. Ricerche effettuate in seguito hanno infatti dimostrato che i cromosomi di molti animali, compresi gli esseri umani, contengono geni, detti proto-oncogeni, che potenzialmente possono trasformarsi in oncogeni. Supponiamo che il proto-oncogene codifichi per una proteina che stimola la divisione cellulare. Nei tre casi illustrati, la normale espressione genica è alterata e la cellula viene stimolata a dividersi in modo eccessivo.

- una mutazione nel proto-oncogene produce un oncogene codificante per una proteina iperattiva, il cui effetto è più intenso del normale.

- un errore nella duplicazione o nella ricombinazione del DNA genera numerose copie del gene, che vengono tutte trascritte e tradotte con il risultato di ottenere un'eccessiva quantità della normale proteina stimolatrice.

- il proto-oncogene si è spostato, rispetto alla sua normale collocazione, in un'altra posizione nel genoma, dove è sotto il controllo di un diverso promotore che ne induce la trascrizione a un ritmo più elevato del normale, e la proteina viene prodotta in eccesso.

Oltre ai geni che promuovono la divisione cellulare, le cellule contengono. Questi geni sono detti oncosoppressori perché le proteine da essi codificate contribuiscono a impedire una proliferazione cellulare incontrollata. Lo sviluppo del cancro procede gradualmente e implica la comparsa di numerose mutazioni nelle cellule somatiche, come si osserva nel cancro al colon, tra i più diffusi e studiati. 1) il cancro inizia con l'attivazione di un oncogene in grado di determinare la divisione insolitamente frequente di cellule che formano il rivestimento interno del colon. 2) ulteriori mutazioni del DNA causano in seguito lo sviluppo di un piccolo tumore benigno nella parete del colon. 3) Altre mutazioni portano, infine, l'acquisizione delle capacità di migrare in altri tessuti da parte delle cellule tumorali, quindi alla formazione di un tumore maligno. Per comprendere i meccanismi con cui gli oncogeni e i geni oncosoppressori difettosi possono contribuire a un'incontrollata crescita cellulare, dobbiamo osservare più da vicino le funzioni normalmente svolte nella cellula dai proto-oncogeni e dai geni oncosoppressori. Spesso questi due tipi di geni codificano per proteine implicate in processi di trasduzione del segnale nell'ambito della regolazione dell'espressione genica. Vediamo cosa può

accadere quando la cellula bersaglio subisce una mutazione che provoca il cancro. Il normale prodotto di ras è un ripetitore proteico. Di solito, una traduzione che agisce da stimolo funziona solo in presenza del fattore di crescita; Tuttavia, la proteina codificata dall'oncogene, una versione iperattiva del ripetitore proteico Ras, è in grado di emettere segnali anche in sua assenza. La mutazione colpisce un gene detto p53, codificante per un fattore di trascrizione. La mutazione porta alla produzione di un fattore di trascrizione difettoso, che non può essere attivato dal normale processo di trasduzione del segnale. Di conseguenza, il gene per la proteina inibitrice rimane disattivato e si può quindi avere una divisione cellulare eccessiva. Mutazioni dei geni ras e p53 sono coinvolte in molti tipi di cancro; le mutazioni di ras sono state rilevate nel 30% circa dei casi di cancro umano, e le mutazioni di p53 in più del 50%. Alla maggior parte dei tumori, tuttavia, sembra contribuire in maniera importante l'interazione tra fattori genetici e ambientali. Alcuni agenti fisici, chimici e biologici, detti cancerogeni, sono in grado di provocare il cancro inducendo mutazioni, perciò vengono definiti anche mutageni. La prima regola per prevenire il cancro è, naturalmente, evitare l'esposizione ai cancerogeni. Ma ci sono altri importanti fattori di rischio che comprendono l'abuso di alcool, la cattiva alimentazione e l'inattività fisica.