

GENETICA DEL CANCRO

Alcuni termini ricorrenti

Tumore: termine generico che include tutte le patologie da crescita anormale di cellule del nostro corpo

Neoplastico: aggettivo usato per identificare un tessuto che presenta crescita di cellule con caratteristiche tumorali

Benigno: aggettivo usato per indicare un tumore costituito dalla crescita di cellule che non hanno la capacità di penetrare ed invadere i tessuti limitrofi.

Maligno: aggettivo usato per indicare un tumore in grado di invadere i tessuti limitrofi

Cancro: termine usato generalmente per indicare un tumore maligno che colpisce le cellule di un tessuto in grado crescere localmente, rimpiazzare e distruggere il tessuto normale e potenzialmente formare nuove sedi tumorali a distanza dal primitivo (metastasi)

Cosa è il cancro?

Le cellule normali sono programmate per partecipare alla costruzione dei diversi tessuti che rendono possibile la sopravvivenza degli organismi pluricellulari.

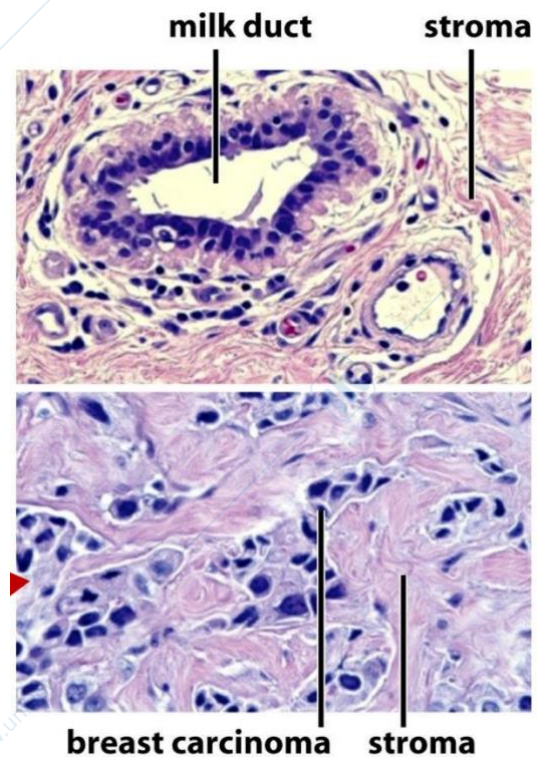
Le cellule tumorali hanno un programma diverso e più semplice e mirato, motivate da un solo obiettivo: fare più copie di se stesse. Il cancro origina dall'espansione di una singola cellula che acquisisce la capacità di crescere senza i normali limiti imposti dal tessuto e/o organo. Non è però un'unica entità patologica, in quanto presenta una varietà di caratteristiche, che vanno da una semplice crescita cellulare ad un comportamento aggressivo, invasivo e metastatico → il cancro ha un'espressività variabile.

Tessuti normali versus neoplastici.

Sezione istologica da tessuto mammario umano:

(pannello superiore) Nella normale ghiandola mammaria, un dotto del latte è rivestito da cellule epiteliali. I dotti sono circondati da tessuto mesenchimale, chiamato "stroma", che consiste di cellule del tessuto connettivo, fibroblasti e adipociti e matrice di collagene.

(pannello inferiore) Carcinoma duttale invasivo, le cellule tumorali derivano da cellule epiteliali del dotto che ora non formano canali e invadono lo stroma.



Tessuti normali versus neoplastici. Sezione istologica dell'ileo nell'intestino tenue.

A sinistra l'epitelio normale, chiamato mucosa;

in mezzo, mucosa che è diventata anormale o displastica;

a destra, un tumore che ha iniziato a invadere i tessuti sottostanti.

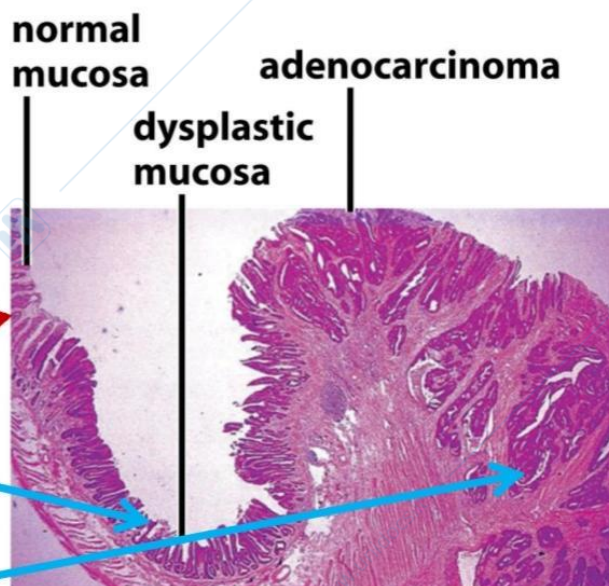


Figure 2-1a The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Diplastico: ha perso caratteristiche del tessuto normale.

In tutti i casi, l'esame istologico delle cellule all'interno delle masse tumorali evidenzia un'architettura dei tessuti meno organizzata rispetto ai tessuti normali vicini.

Il cancro può essere visto come una malattia di cellule malfunzionanti.

Sulla base dell'esame istologico i tumori sono stati suddivisi in due grandi categorie a seconda del loro grado di crescita aggressiva:

- Benigno, in grado di crescere localmente senza invadere i tessuti adiacenti.
- Maligno, in grado di invadere i tessuti vicini e generare metastasi.

La grande maggioranza dei tumori è benigna, e sono rimossi con semplici operazioni.

Di solito sono innocui per l'ospite, tranne nei casi in cui l'espansione delle masse localizzate provoca pressione su organi vitali.

Alcuni, come gli adenomi tiroidei, possono causare il rilascio di alti livelli di ormoni tiroidei nella circolazione, portando a una crescita eccessiva in alcuni tessuti (acromegalia).

Metastasi tumorali

In molti pazienti sono presenti tumori multipli in siti distanti rispetto alla malattia primitiva: questi nuovi insediamenti sono definiti metastasi.

L'immagine mostra metastasi nel fegato, che spesso derivano da carcinomi del colon avanzati. La vena porta, che drena il sangue dal colon nel fegato, fornisce una via preferenziale usata dalle cellule tumorali del colon per metastatizzare al fegato.

Quali tessuti colpisce?

Il cancro può insorgere in qualsiasi tessuto e organo. Tuttavia, i tipi più comuni di cancro derivano dai tessuti epiteliali presenti in vari organi.

Tumori epiteliali

Gli epitelii sono di particolare interesse perché i tumori derivanti da queste cellule sono responsabili di circa l'80% di tutti i decessi correlati al cancro.

Gli epitelii sono foglietti di cellule che rivestono le pareti delle cavità e dei canali interni o, nel caso della pelle, servono da rivestimento esterno del corpo.

Gli epitelii sono tutti strutturati in modo simile:

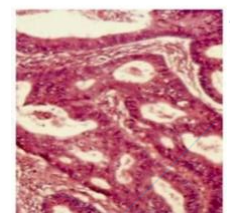
- (1) cellule epiteliali specializzate,
- (2) membrana basale,
- (3) tessuto connettivo sottostante, chiamato stroma

Tumori maligni di origine epiteliale sono detti Carcinomi.

I tumori epiteliali si sviluppano partendo da una crescita nell'epitelio stesso, che poi può progredire e invadere lo strato mesenchimale, in modo più o meno profondo, intaccando talvolta anche i tessuti limitrofi.

Il carcinoma dell'esofago che mostra grandi lingue di cellule epiteliali maligne di tipo squamoso che invadono lo stroma sottostante (sopra).

Adenocarcinoma del colon che mostra elementi duttali, chiara indicazione della loro derivazione da epitelio secretorio. (Sotto)



Il resto dei tumori maligni deriva da tessuti non epiteliali.

- Una prima classe deriva da vari tessuti connettivi in tutto il corpo (complessivamente rappresentano circa l'1% dei tumori nell'uomo).
- Una seconda classe maggiore deriva dai vari tipi di cellule che costituiscono i tessuti (emopoietici) che formano il sangue (complessivamente circa il 18%).
- Un terzo e ultimo gruppo deriva da cellule del sistema nervoso centrale o periferico (complessivamente, circa 1,3% dei tumori umani).

Tumori mesenchimali: Questi tumori maligni sono chiamati sarcomi. Derivano da una varietà di cellule mesenchimali.

Neoplasie ematopoietiche: Le leucemie sono costituite da cellule che si muovono liberamente nella circolazione sanguigna. I linfomi sono costituiti da cellule linfoidi che si trovano più frequentemente nei linfonodi. In gran parte derivano da linfociti B.

Tumori neuroectodermici: Tutti hanno origine da cellule del sistema nervoso centrale o periferico.

Esistono tumori che non rientrano in nessuno dei quattro gruppi di tumori appena descritti:

Melanoma - deriva da melanociti, cellule pigmentate della pelle e della retina. I melanociti derivano dalla struttura embrionale chiamata cresta neurale, che poi migrano durante lo sviluppo embrio-fetale. I melanociti, che formano granuli di pigmento, sono normalmente sparsi tra i cheratinociti basali della pelle. Presentano estensioni citoplasmatiche nello strato di cheratinociti differenziati in cui si deposita il pigmento. Il melanoma ha una forte tendenza a metastatizzare, come visibile al caso del melanoma cutaneo nel pannello di destra.

In una minoranza di casi (circa il 5%), ci sono tumori che hanno eliminato praticamente tutti i tratti differenziati specifici del loro normale tessuto di origine → Casi descritti come "Cancer with Unknown Primary" (CUP)

Si dice che le cellule di tali tumori siano dedifferenziate ed il tumore sia anaplastico, in quanto non è più possibile utilizzare criteri istopatologici per identificare il tessuto di origine.

Tumori anaplastici di origine sconosciuta. L'aspetto istologico di un tumore anaplastico fornisce poche indicazioni sul suo tessuto di origine. >>> Le caratteristiche molecolari potrebbero fornire risposte.

Riassunto:

1. Tumori benigni: possono insorgere in qualsiasi tessuto. Non si diffondono, ma possono causare danni a causa di pressione locale o ostruzione. Un tumore benigno originato dall'epitelio è di solito piccolo e rimane nello strato epiteliale, senza penetrare nella membrana basale e nel mesenchima
2. I tumori maligni sono caratterizzati dalla capacità di invadere e distruggere i tessuti circostanti. I carcinomi superano la membrana basale e penetrano nel mesenchima, dove si formano nuovi vasi sanguigni per sostenere la propria crescita
3. I tumori metastatici sono tumori secondari in un organo diverso da quello iniziale, originano dalla diffusione di cellule tumorali maligne attraverso vasi linfatici e sanguigni.

I tumori si sviluppano progressivamente

Tra i due estremi (normale e altamente maligno), si trova un ampio spettro di situazioni intermedie.

Le diverse gradazioni di anomalie riflettono popolazioni cellulari che si stanno evolvendo progressivamente allontanandosi dalla normalità verso gradi più elevati di comportamento aggressivo e invasivo. →

TUMORALE

1. Iperplasia - Crescita cellulare costituita da un piccolo numero di cellule in eccesso
2. Displasia - Tessuto leggermente più anormale, con cellule citologicamente anormali (aumento dell'attività mitotica, mancanza di marcatori differenziati) e cambiamenti nell'architettura complessiva dei tessuti
3. Adenomi, polipi, papillomi - Un ulteriore grado di anomalia: massa di cellule che hanno lanciato un programma di espansione, creando una massa macroscopica; incapace di penetrare la membrana basale e quindi ancora considerati benigni.
4. Cancro invasivo - Un ulteriore grado di anomalia è rappresentato dalla crescita cellulare capace di invadere i tessuti sottostanti

Tutte queste fasi sono caratterizzate da un punto di vista patologico attraverso la stadiazione TNM:

- T identifica l'estensione del tumore e la sua vascolarizzazione
- N identifica la presenza o meno di cellule tumorali nei tessuti linfoidi limitrofi (passo verso la metastasi)
- M identifica se è presente o meno una metastasi a distanza

Gli stadi sono I, II, III, e IV, e sono identificate da valori diversi di N, M, T, in ordine di gravità, e permette anche di dare una prognosi.

I tumori sono monoclonali?

Quante cellule sono precursori di quelle che formano un tumore?

Se i tumori derivano da una unica cellula ancestrale comune, sono monoclonali;

se sono composti da più sottopopolazioni geneticamente distinte, dovrebbero essere considerati policlonali.

Le Prime prove della monoclonalità

tumorale derivano dall'analisi di G6PDH.

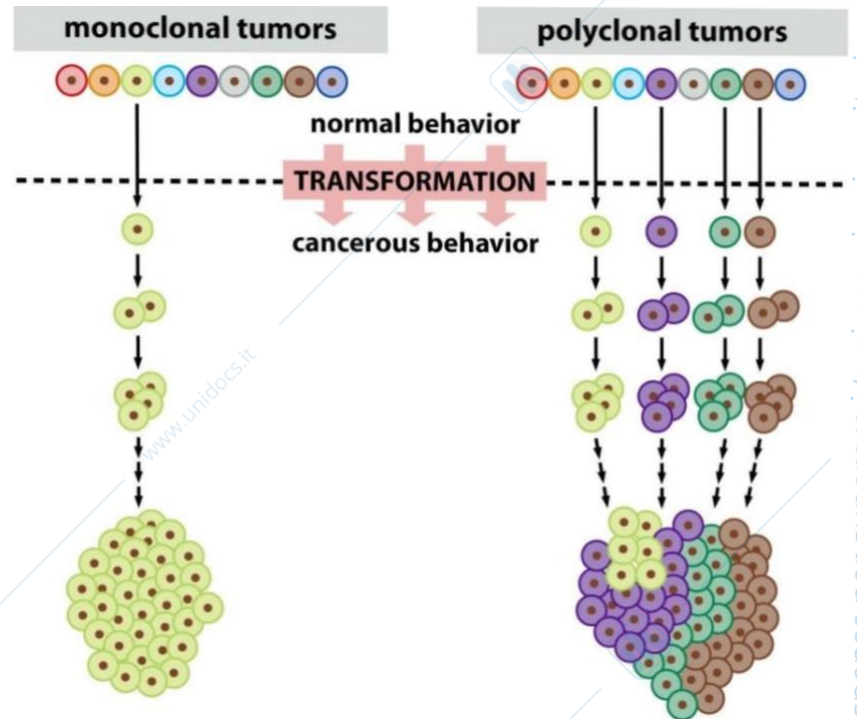
Due forme di questo enzima sono presenti e potrebbero essere distinte.

Questo gene si trova sul cromosoma X e, a causa dell'inattivazione del cromosoma X, ogni cellula di donne eterozigoti esprime solo l'uno o l'altro allele. Quindi qualsiasi tessuto normale è una chimera di enzimi, i tumori esibiscono invariabilmente l'una o l'altra variante. Ciò suggerisce che tutto il tumore derivi da una cellula.

Ulteriori prove di monoclonalità:

Nel plasma normale, le immunoglobuline sono eterogenee e policlonali. Nel mieloma multiplo, la popolazione eterogenea è sostituita da una singola popolazione clonale.

I cromosomi anormali, inoltre, possono rappresentare una caratteristica firma genetica di qualsiasi tumore (anomalia ritrovata in tutte le cellule del tumore).



Tra i due estremi (normale e altamente maligno), si trova un ampio spettro di situazioni intermedie >>> Progressione tumorale.

Un fattore confondente alla monoclonalità tumorale deriva dall'eterogeneità genotipica e fenotipica causata dall'instabilità genetica delle cellule tumorali.

La popolazione cellulare nel tumore può diventare eterogenea a causa della evoluzione parallela e simultanea di nuovi cloni cellulari intratumorali, che portano il tumore a progredire ed allo stesso tempo confondere la sua origine monoclonale.

Incidenza e mortalità

Il cancro è la seconda causa di morte nelle popolazioni occidentali, dopo le malattie cardiovascolari.

Tutto questo è descritto da dati epidemiologici, che ci dicono anche come vi siano tumori che colpiscono tutti gli organi e tessuti, ma che ci sono differenze tra uomo e donne nella loro incidenza.

Tutta via bisogna comunque distinguere l'incidenza dei tumori dalla loro mortalità.

In Italia il tumore più presente nell'uomo è quello alla prostata, poi colon retto e polmone,... ma quello con più alta mortalità è quello al polmone.

Nelle donne, il tumore mammario è il tumore più frequente, seguito dal colon retto e polmone...e quello con più alta mortalità è quello mammario (in Italia).

A livello mondiale il tumore al polmone è il più diffuso, per incidenza e mortalità, seguito da quello allo stomaco e al fegato.

Il cancro è inoltre una malattia che aumenta all'aumentare dell'età → aumento esponenziale

Fattori ambientali

Il cancro è una malattia che colpisce prevalentemente gli adulti ed incrementa con l'età.

Tuttavia, svariati fattori ambientali possono modificare il rischio di sviluppare tumori e ridurre significativamente l'età di insorgenza.

Uno dei fattori che aumentano di molto la predisposizione al cancro è il consumo di tabacco, che è responsabile di circa 1/3 dei tumori dell'uomo. Al consumo di sigarette, vi è un gap di circa 20 anni per quanto riguarda la mortalità legata a questa abitudine.

Un altro fattore importante è la dieta, in particolare l'indice di massa corporea è associata a un diverso rischio di sviluppare un tumore.

I rischi professionali rappresentano altri rischi riconoscibili ed evitabili.

È stato dimostrato che l'esposizione a una classe di sostanze chimiche (ammine aromatiche) utilizzate nelle industrie dei coloranti e della gomma, è responsabile dello sviluppo di cancro alla vescica. In una fabbrica, l'uso della 2-naftilamina ha causato il cancro alla vescica in tutti i 19 dipendenti.

Altro rischio professionale è l'esposizione all'amianto nelle industrie dell'isolamento. Il mesotelioma e il carcinoma polmonare sono molto diffusi in questi lavoratori.

Tra i lavoratori chimici è stata trovata un'associazione tra l'esposizione al monomero di cloruro di vinile con tumore al cervello, al fegato e alle vie biliare.

Questi tipi di esposizioni professionali sono state riconosciute ed evitate.

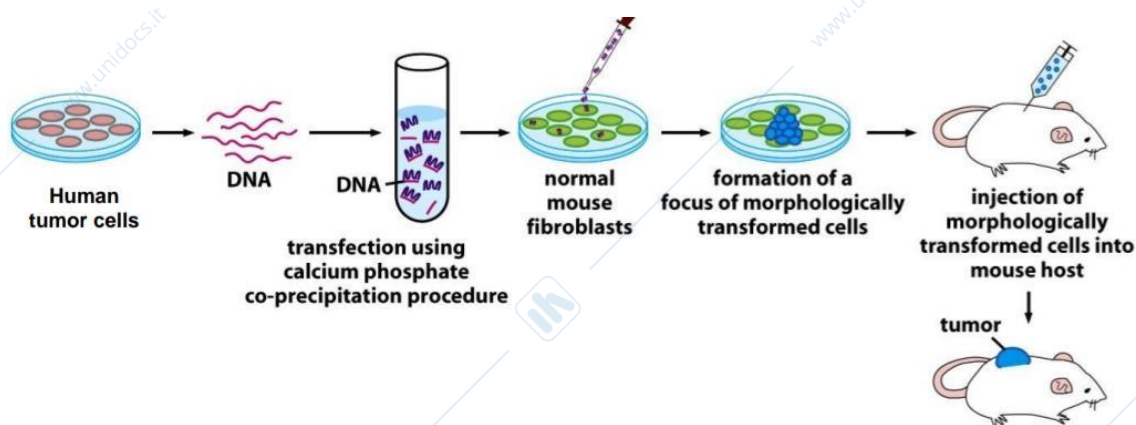
Come conseguenza, questi studi stabiliscono che l'identificazione di una causa di cancro può consentire azioni di prevenzione primaria, tramite l'eliminazione del fattore di rischio. Questo vale non solo per i lavoratori, ma anche per situazioni generali.

Il tumore polmonare è molto aumentato nel tempo, mentre il tumore allo stomaco è meno frequente di prima.

Grazie alla prevenzione secondaria, tramite la diagnosi e test di screening, è molto diminuita la mortalità di tumori ovarici, etc perché vengono diagnosticati prima che progrediscono.

BASI GENETICHE DEL CANCRO

DNA isolato da cellule tumorali umane transfettati in fibroblasti di topo. Si formano foci di cellule tumorali, che introdotte nel topo davano un tumore.



Esperimento svolto nel 1982 da barbasit e puciani → grande svolta.

Questo studio infatti ci dice che nel DNA delle cellule tumorali sono presenti loci/geni responsabili del fenotipo tumorale. Identificare tali geni ci può dare conoscenze utili per contrastare le malattie che definiamo cancro.

Dall'analisi di questi esperimento si individuò il primo proto-oncogene: HRAS, trovato attivato da mutazioni puntiformi nelle cellule tumorali umane (da gly a val per il cambiamento di un AA). Esistono 3 membri della famiglia RAS nei genomi dei mammiferi: HRAS, KRAS, NRAS.

La funzione oncogenica è stata dimostrata per tutti e 3 i membri, dimostrando che la loro forma mutante potrebbe trasformare NIH3T3. È necessaria attività continua di RAS per mantenere il fenotipo trasformato.

Proto-oncogene: la versione normale del gene presente nel genoma umano. Non ha proprietà trasformanti in senso oncogenico.

Oncogene: è la forma attiva del proto-oncogene presente nelle cellule tumorali. È responsabile della trasformazione di cellule normali in cellule tumorali.

Oltre a RAS che presenta mutazioni attivanti nel codone 12, 13 e 61, sono stati individuati altri protooncogeni arrivati da una mutazione puntiforme:

- BRAF, su codone 600
- EGFR su codone 858/790/..
- ER (recettore estrogeni): su codone 536/537/538
- PIK3CA su codone 545/1047 (fosfatidilinositolo 3p chinasi)

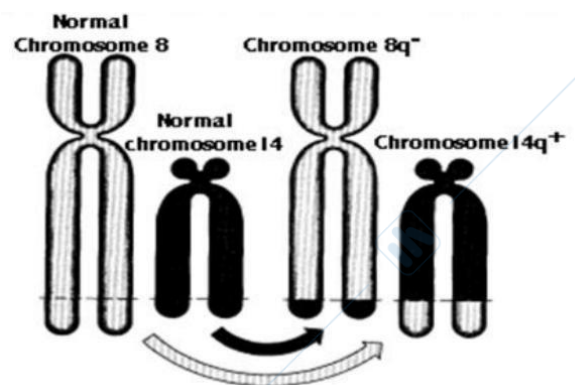
Nel 1987 Dennis Slamon scopre che il protooncogene ErbB2 (o HER2) si trovava amplificato in molti carcinomi mammari umani.

L'amplificazione portava infatti a un incremento del RNA e della proteina.

Il significato dell'amplificazione genica è stata dimostrata dai dati clinici: l'amplificazione di HER2 nel carcinoma mammario è stata associata a prognosi sfavorevole.

La stessa cosa è stata riscontrata nel neuroblastoma, dove c'è l'amplificazione del gene N-Myc.

Queste scoperte iniziali hanno aperto la scoperta di numerosi altri oncogeni attivati da un'amplificazione, in diversi tipi di tumori.



Un altro meccanismo è legato alle traslocazioni cromosomiche. Il primo esempio è emerso dallo studio nel linfoma di Burkitt's, che è associato alla traslocazione reciproca tra il cromosoma 8 e 14 (di un pezzo di cromosoma).

In questo modo il proto-oncogene c-myc si sposta nel cromosoma 14, nel locus del gene della catena pesante delle immunoglobuline.

Le immunoglobuline formano gli anticorpi, e nei linfociti sono altamente espresse → anche myc viene quindi attivato e sovraespresso per la sua posizione, e non è regolabile.

Anche in numerose altre leucemie ci sono traslocazioni di questo tipo: geni che vengono attivati perché vicini alle immunoglobuline.

Un altro meccanismo associato alle traslocazioni cromosomiche, è presentato dall'analisi del cromosoma Philadelphia, tipico delle leucemie mieloidi croniche.

Il cromosoma Philadelphia è un piccolo cromosoma, scoperto nel 1960, e negli anni 70 grazie al bandeggio cromosomico, si scoprì che questo cromosoma 22 derivava da una traslocazione reciproca tra il cromosoma 9 e 22.

Successivamente, negli anni 80, l'analisi molecolare di questa giunzione tra questi due cromosomi, ha dimostrato che i geni protooncogene ABL (9) e il gene BCR (22) formano un gene ibrido, dove la prima parte è fatta da BCR e la seconda da ABL.

Trascrivendo questo gene, che si trova sul cromosoma Philadelphia, si viene a formare un mRNA di fusione che forma una proteina chimerica fatta da un pezzo di ABL e di BCR.

Il gene ABL è una tirosin-chinasi, di norma poco attiva nelle cellule, ma in seguito a questa funzione genica ABL diventa molto attiva e aumenta la sua attività chinasi di almeno 100 volte (aumenta la sua attività enzimatica). Questo è il meccanismo attraverso cui il proto-oncogene ABL si attiva nelle leucemie mieloidi croniche.

Dopo questa scoperta, sono state individuate numerose fusioni geniche che portano all'attivazione di proto-oncogeni.

Meccanismi di attivazione di proto oncogeni (riassunto)

- 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, per giustapposizione di un gene molto espresso come le immunoglobuline, o all'amplificazione genica in cui il numero di copie del gene è elevato e quindi è più espresso.

Il fenotipo tumorale è recessivo a livello cellulare (da vedere dove va messa questa parte)

Fondendo una cellula tumorale e una non tumorale si ottiene un ibrido non tumorigenico.

Tuttavia, in poche settimane questo ibrido riaquisisce le caratteristiche di una cellula tumorale → fenotipo instabile.

Come viene spiegata la natura recessiva del cancro?

Ipotesi: le cellule normali portano geni che controllano la crescita cellulari → definiti geni oncosoppressori (TSG).

Nelle cellule tumori, si ritiene che uno o più di questi geni oncosoppressori non siano funzionanti.

Finché nella cellula cancerosa manca la funzione di questi geni, essa continua a proliferare.

Nel momento in cui viene ripristinata la versione wild-tipe di questi geni (mediante fusione di una cellula normale), la capacità delle cellule tumorali di crescere e formare tumori è inibita.

Nelle settimane successive alla funzione cellulare iniziale, la cellula ibrida tende a eliminare cromosomi portatori di TSG e ciò causa la ricomparsa del fenotipo tumorale.

L'ipotesi e successivamente il riconoscimento del primo gene oncosoppressore è avvenuta tramite lo studio del retinoblastoma. Questo è un raro tumore infantile che colpisce 1/20000 bambini. Può apparire in due forme:

- Sporadico, senza storia familiare.
- Familiare, con un genitore curato per la malattia

Queste due forme di retinoblastoma sono isto-patologicamente indistinguibili, ma hanno differenze importanti:

1. La forma familiare è trasmessa da una generazione alla successiva in una forma autosomica dominante
2. Nella forma sporadica è colpito solo un occhio, nella forma familiare colpiti entrambi spesso
3. Nella forma familiare la cura del tumore dell'occhio lascia un'alta suscettibilità a sviluppare altri tumori più vantati nella vita, cosa assente nelle forme sporadiche.

Studiando la cinetica di comparsa della malattia nei bambini con forma sporadica, Alfred Knudson concluse che la forma familiare era coerente con un singolo evento mutazionale, mentre quella sporadica era coerente con due eventi mutazionali causali. Propose quindi l'ipotesi dei due-hits di Knudson, che prevede che:

1. Nei casi sporadici le due mutazioni colpiscono il gene RB in entrambi i cromosomi, così da inattivare entrambe le copie di questo gene.
2. Nei casi familiari, un gene oncosoppressore è sia già inattivo quando ereditato

Questa ipotesi è stata dimostrata. Nel retinoblastoma, il cromosoma 13 presenta spesso delle grandi delezioni cromosomiche, portano via una regione in cui sta l'oncosoppressore responsabile del

retinoblastoma. Dall'analisi del cromosoma che non presenta delezioni, è emerso il fatto che presenta mutazioni sub-microscopiche nel gene RB (da retinoblastoma).

→ prova formale e sperimentale dell'ipotesi dei due hits proposta da Knudson.

Questa cosa è stata provata anche in altre malattie che predispongono a cancro, in cui uno dei geni è trasmesso già mutato, e l'altro è mutato per via somatica.

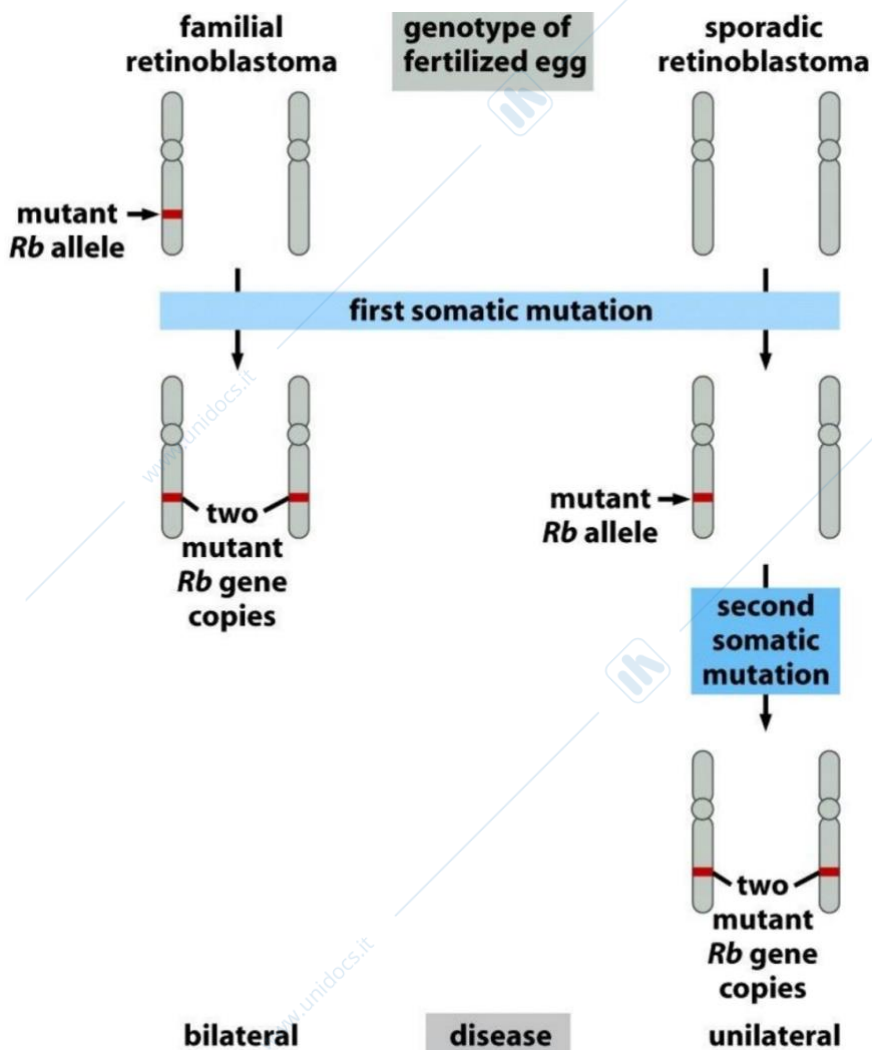
Oltre ai geni oncosoppressori, sono stati individuati geni responsabili della riparazione dei danni al DNA, che sono analogamente implicati in predisposizione allo sviluppo di tumori.

Esistono quindi due classi distinte di geni familiari del cancro:

- *Gatekeepers*: geni oncosoppressori, la cui funzione è controllare direttamente la biologia della cellula (morte, proliferazione e differenziamento)
- *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.

È da notare che le sindromi che predispongono al cancro sono geneticamente recessive, perché entrambi gli alleli genici predisponenti devono essere inattivati e cellule tumorali, ma sono trasmesse in modalità dominante, poiché 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. È trasmesso quindi geneticamente il rischio, che però è molto elevato.



Un altro aspetto che porta alla inattivazione degli oncosoppressori è la metilazione del promotore.

I promotori genici sono di norma non metilati, e se vengono metilati la trascrizione del gene è inattivata → meccanismo epigenetico

Il modello di Knudson con il fatto della metilazione è modificato, e si generalizza: o attraverso mutazioni/delezioni/... si sviluppa il cancro (classico modello di Knudson) o ce la metilazione, o entrambe in alleli diversi. Qualunque sia la combinazione di questi eventi, alla fine entrambi gli alleli sono inattivati.

I meccanismi di inattivazione di geni oncosoppressori sono quindi:

- Mutazioni puntiformi, che portano a disfunzioni biochimiche
- Delezioni, che portano alla perdita del gene
- Metilazione aberrante del DNA, che potrà alla perdita di attività trascrizionale del gene

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

I recenti progressi tecnologici 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 di proto-oncogeni e geni oncosoppressori noti). Sono state inoltre scoperte 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.

Dall'analisi dei tumori primitivi e delle metastasi è emerso che nelle metastasi le mutazioni sono maggiori, e aggiunte a quelle già presenti nel tumore primitivo.

Tutte queste mutazioni hanno effetti biologici multipli e sinergici sulle cellule tumorali. Nel loro insieme questi rappresentano i meccanismi patogenetici coinvolti nella insorgenza e nella progressione della malattia neoplastica.

EREDITARIETÀ DEL CANCRO

Termini di uso comune-variazione nel fenotipo

- Penetranza: la probabilità che un gene abbia un'espressione fenotipica: se alcune persone con un genotipo appropriato non esprimono il fenotipo malato, si parla di penetranza incompleta
- Espressività: gravità della manifestazione fenotipica. quando la gravità fenotipica varia tra individui con genotipo identico, si parla di espressività variabile.
- Pleiotropia: effetti fenotipici multipli di un singolo gene o coppia di geni.

Il cancro rappresenta il fenotipo di mutazioni genetiche 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 va a scapito di altre cellule del tessuto/organo.

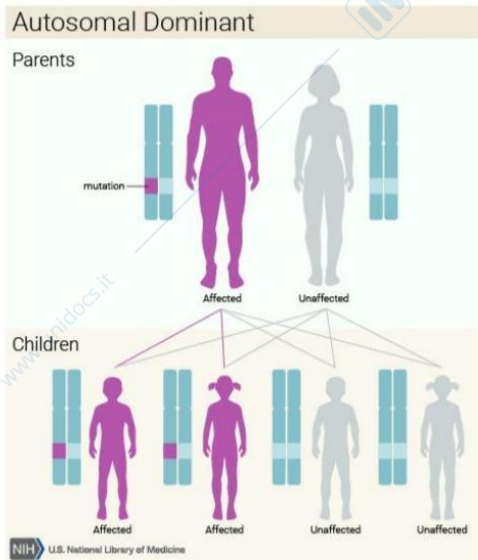
Il cancro come malattia genetica è una malattia genetica somatica, ovvero le mutazioni patogenetiche emergono principalmente nelle cellule dell'individuo adulto e non sono ereditabili. I cancri ereditari infatti rappresentano una piccola frazione del totale.

Caratteristiche generali delle sindromi tumorali ereditarie:

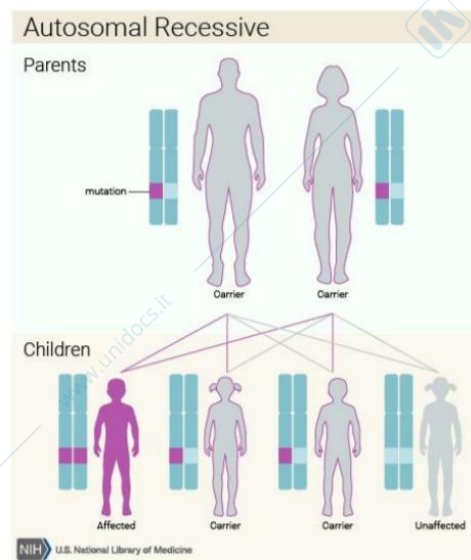
- Presenza di forme identiche di cancro in due o più parenti stretti
- Insorgenza del cancro prima del solito in uno o più individui imparentati
- Cancro bilaterale (es. retinoblastoma che colpisce entrambi gli occhi)
- Trasmissione autosomica dominante
- Tumori multipli nello stesso individuo

I cancro ereditari rappresentano 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
- multifattoriale.



Retinoblastoma
BRCA1 / BRCA2
Ca colon ereditaria: FAP, HNPCC
Sindrome Li- Fraumeni



Xeroderma pigmentosum
Atassia-telangiectasia
Sindrome di Fanconi
Sindrome di Bloom

Quali sono le sindromi ereditarie più predisponenti a cancro più comuni o meglio studiate?

- Ereditari breast ovarian cancer (gene BRCA)
- Sindrome di lynch (mutazioni in geni del miss match repair)
- Familiare adenomatous polyposis (mutazione in geni APC oncosoppressori)
- Sindrome di li-fraumeni (TP53)

A volte, seppur che lo stesso genotipo, il fenotipo può essere diverso.

Stesso genotipo (composizione genetica) fenotipo diverso (tratti osservati), dovuto a:

– 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

In alcuni casi, invece, Stesso fenotipo ma genotipo diverso, ad esempio:

– Carcinoma mammario associato a mutazioni germinali in BRCA, PTEN, TP53 o mutazioni sporadiche.

Le 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

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).

