

MUTAZIONI E CANCRO

I GENI DEL CANCRO

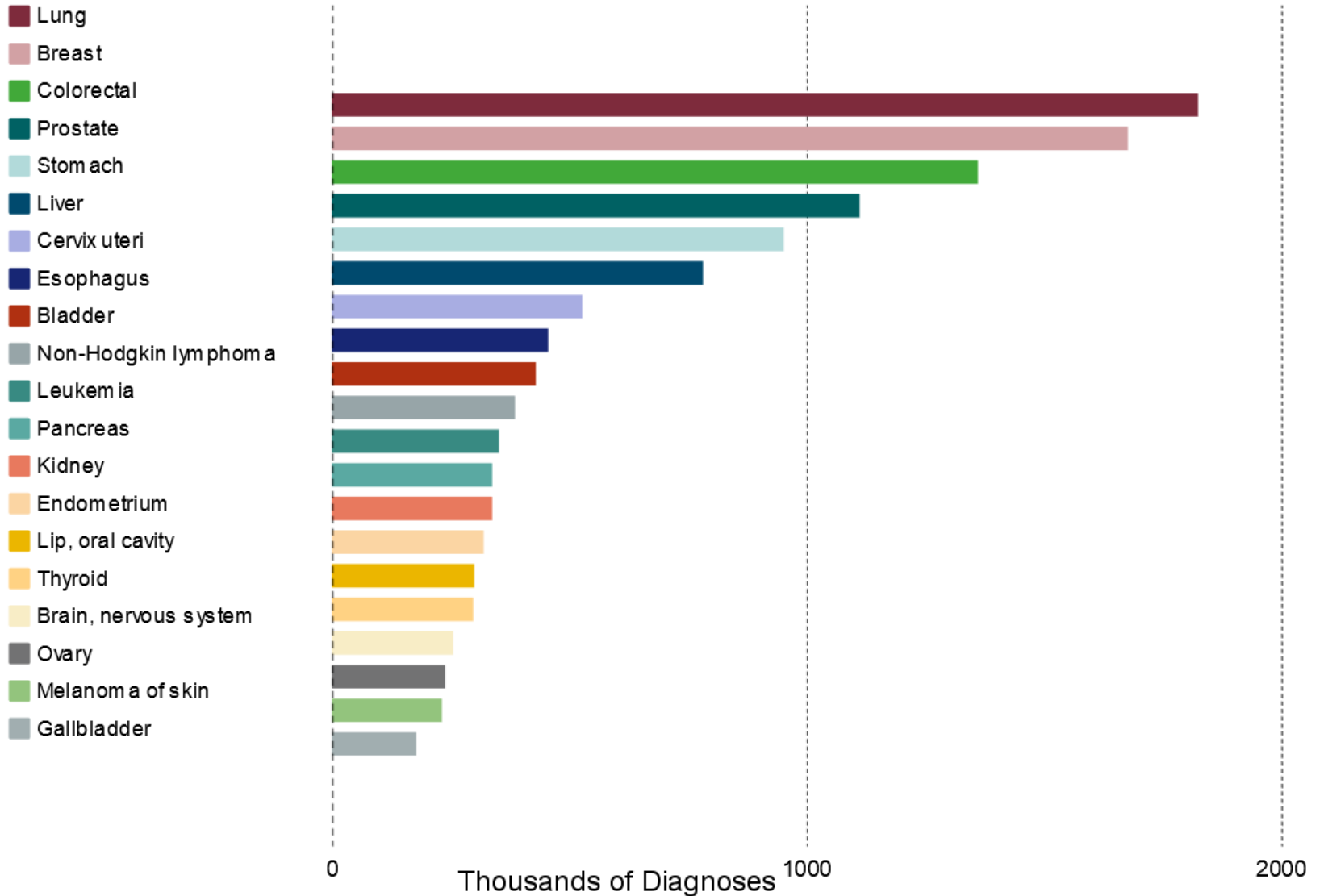
IL CANCRO È CAUSATO DA ALTERAZIONI DEL DNA



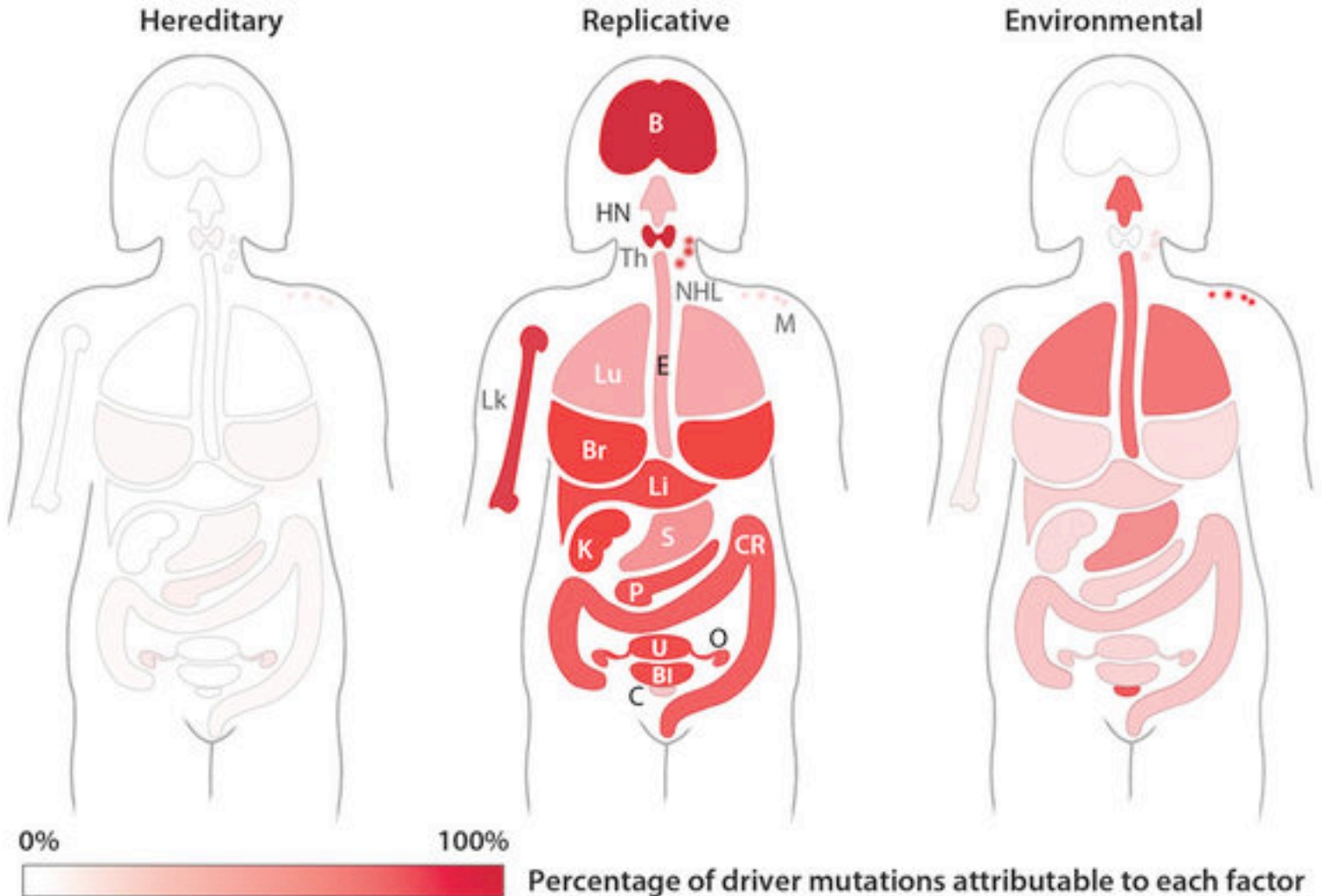
INDOTTE DA FATTORI INTRINSECI ED ESTRINSECI

IL RUOLO DEI FATTORI INTRINSECI: the “bad luck theory”

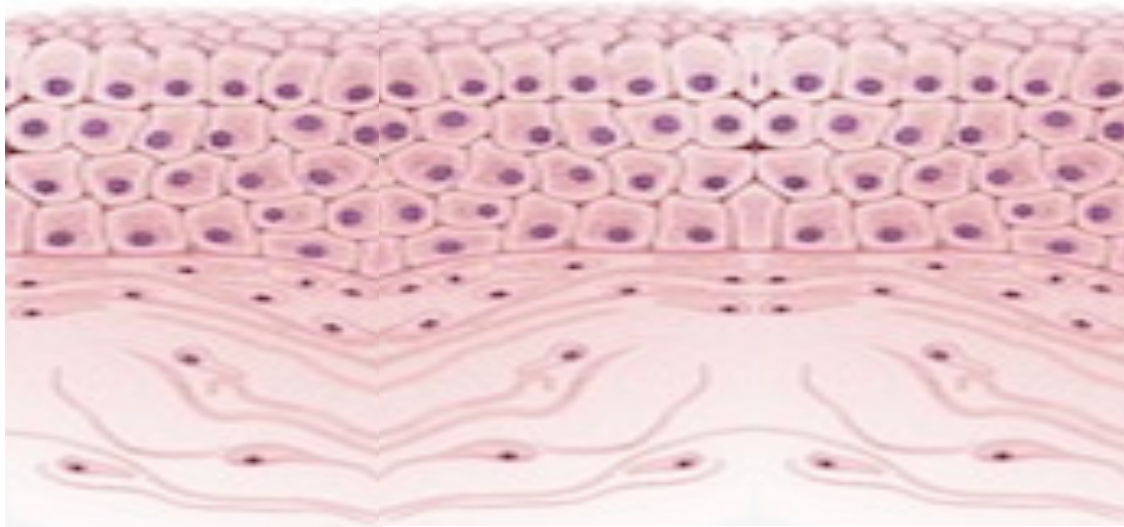
Incidence of Top Cancers Worldwide, 2012



IL RUOLO DEI FATTORI INTRINSECI: the “bad luck theory”



**IL CONTROLLO DELL'OMEOSTASI TISSUTALE DIPENDE DA
CELLULE STAMINALI ADULTE CAPACI DI
AUTORINNOVAMENTO**



Tessuti diversi hanno diversa necessità di autorinnovamento, e quindi compiono un numero diverso di divisioni cellulari.

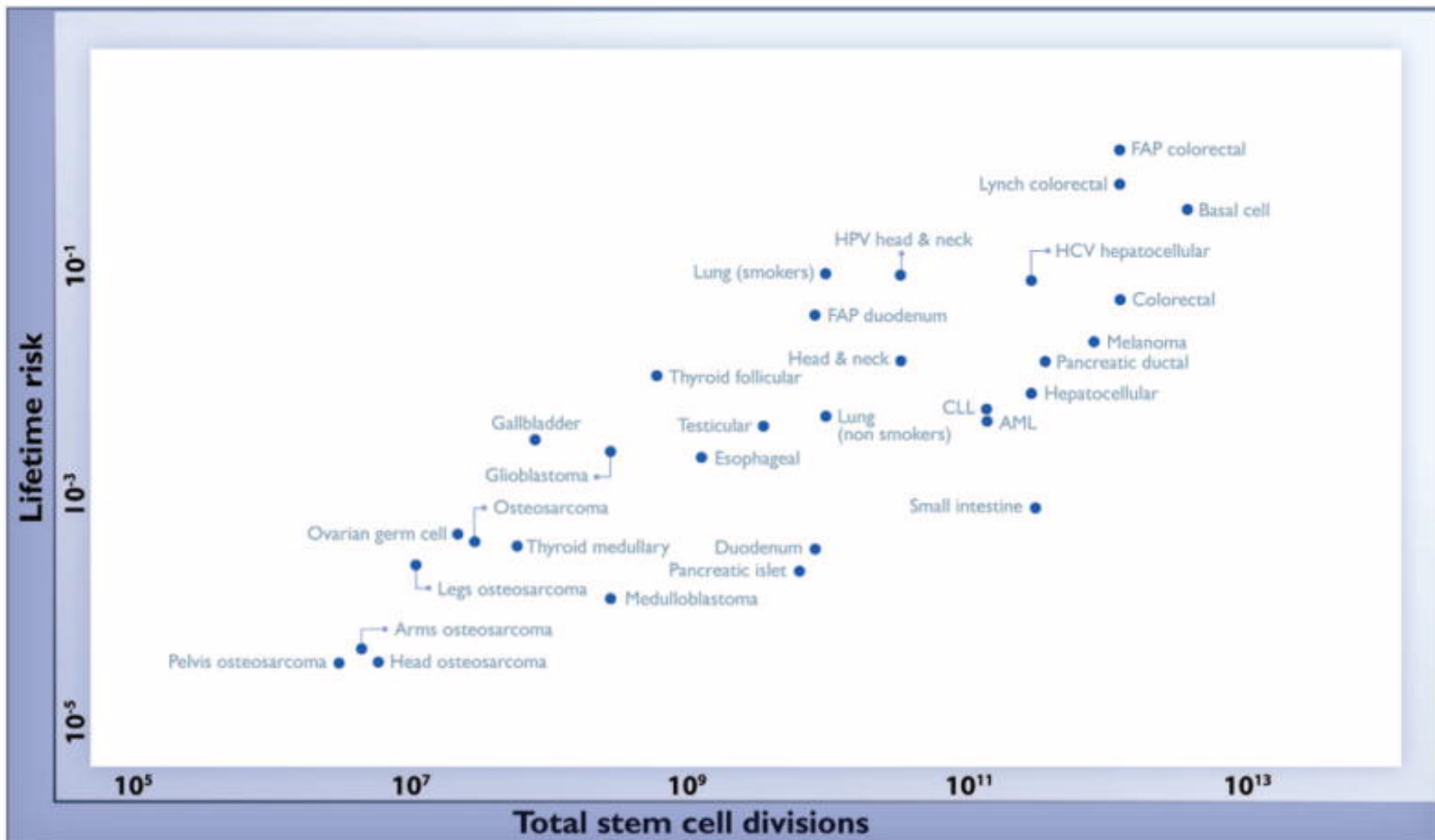
Errori casuali nella replicazione del DNA durante tali divisioni possono portare a mutazioni spontanee.

CANCER ETIOLOGY

Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions

Cristian Tomasetti^{1*} and Bert Vogelstein^{2*}

Some tissue types give rise to human cancers millions of times more often than other tissue types. Although this has been recognized for more than a century, it has never been explained. Here, we show that the lifetime risk of cancers of many different types is strongly correlated (0.81) with the total number of divisions of the normal self-renewing cells maintaining that tissue's homeostasis. These results suggest that only a third of the variation in cancer risk among tissues is attributable to environmental factors or inherited predispositions. The majority is due to "bad luck," that is, random mutations arising during DNA replication in normal, noncancerous stem cells. This is important not only for understanding the disease but also for designing strategies to limit the mortality it causes.



FAP = Familial Adenomatous Polyposis ♦ HCV = Hepatitis C virus ♦ HPV = Human papillomavirus ♦ CLL = Chronic lymphocytic leukemia ♦ AML = Acute myeloid leukemia

Environmental/genetic factors vs "stochastic" factors

Clustering of cancer types

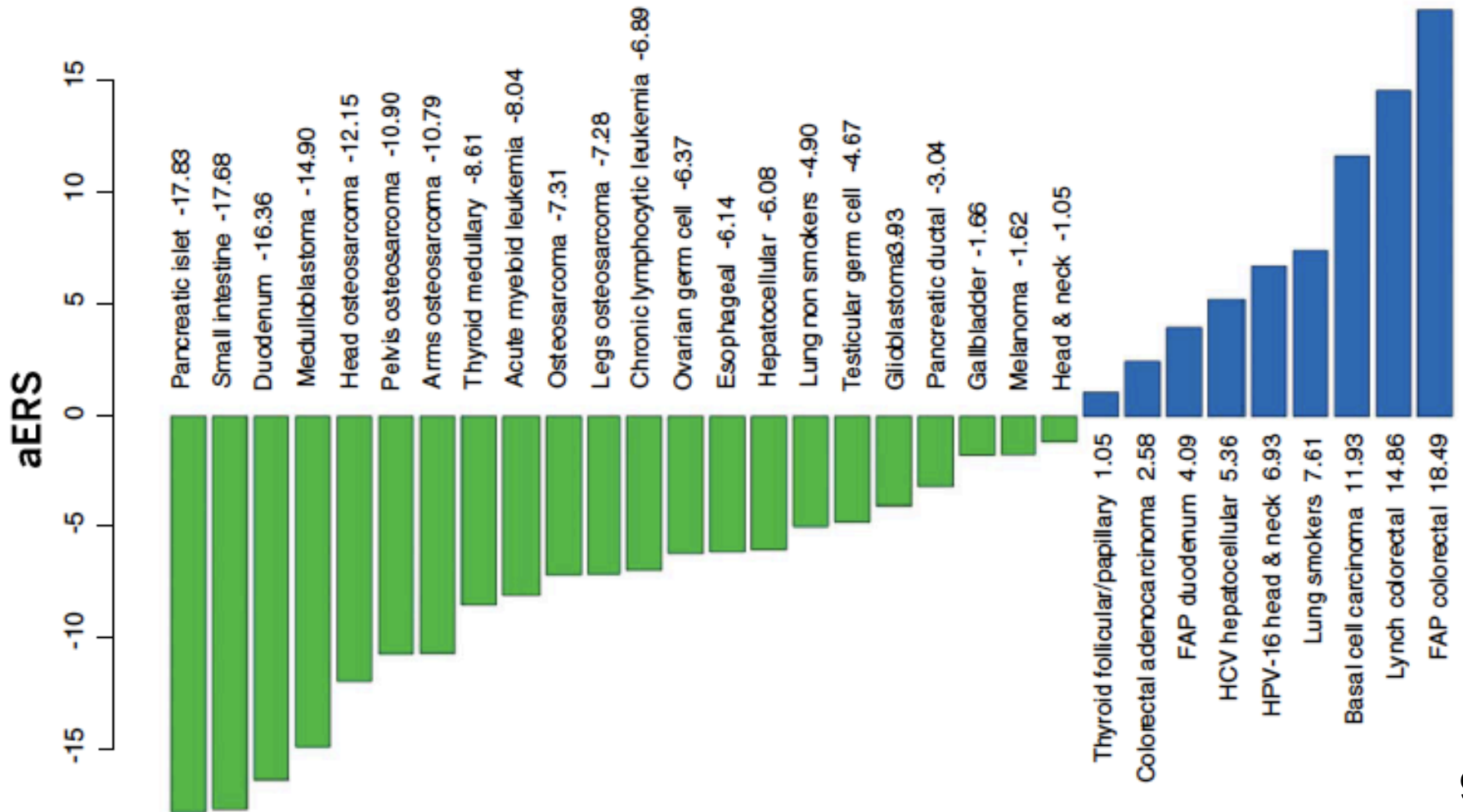
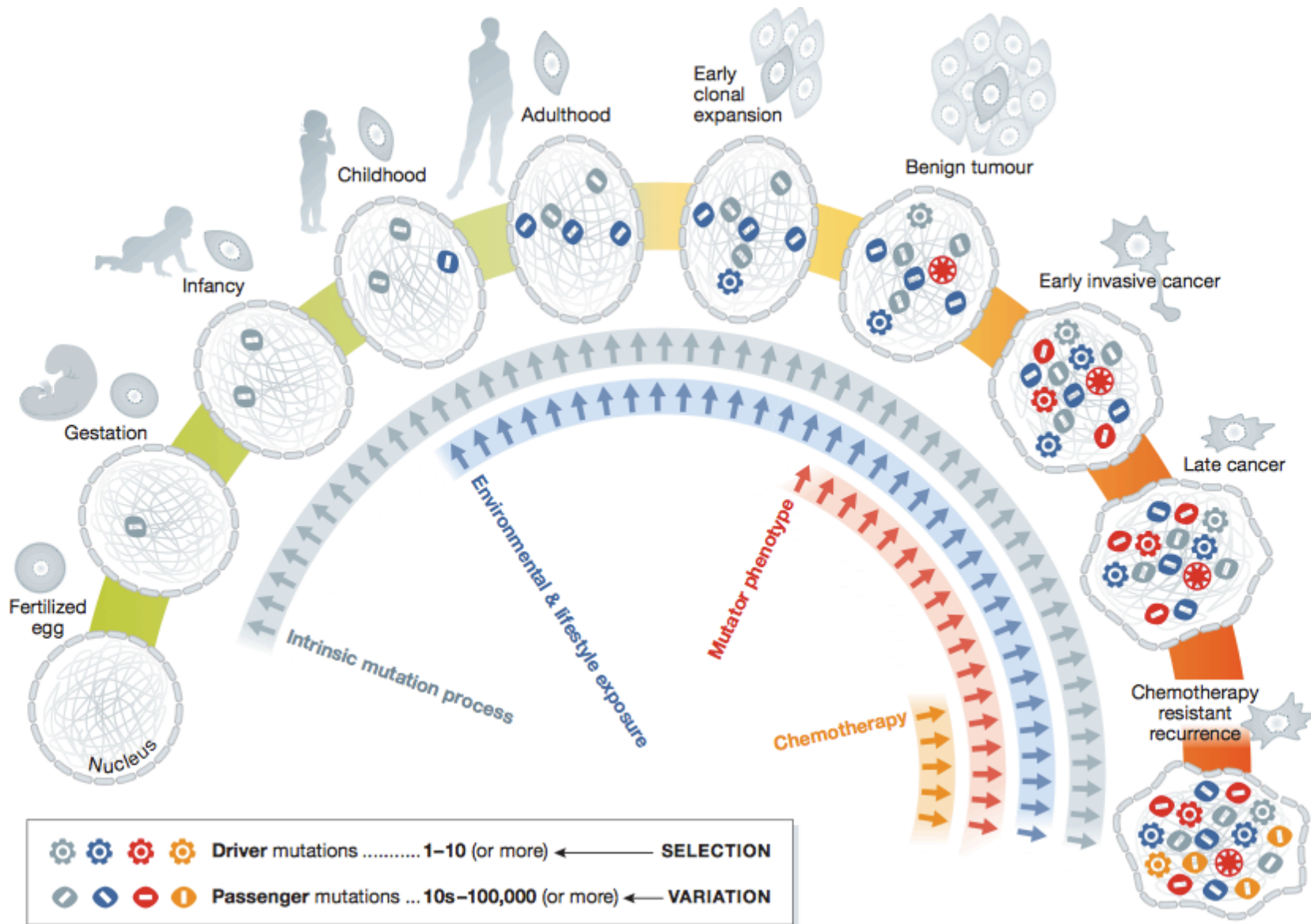
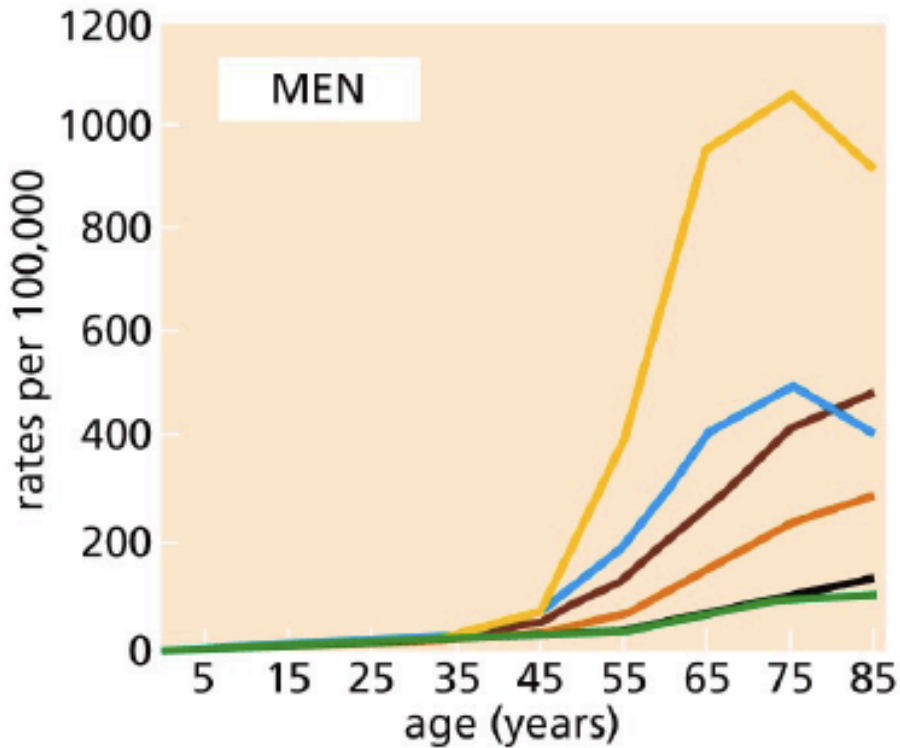


Fig. 2. Stochastic (replicative) factors versus environmental and inherited factors: R-tumor versus D-tumor classification. The adjusted ERS (aERS) is indicated next to the name of each cancer

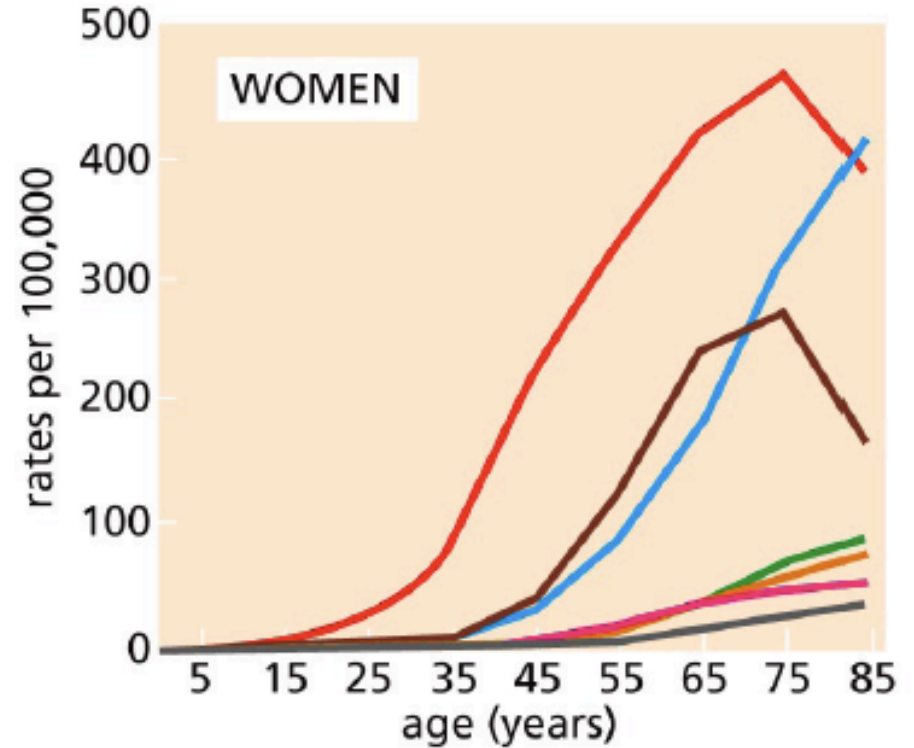
Accumulo di mutazioni durante l'evoluzione tumorale



AUMENTO DEL RISCHIO DI CANCRO IN FUNZIONE DELL'ETA' (aumento del NUMERO DI MUTAZIONI)



— prostate — colon/rectum
— lung/bronchus — stomach
— urinary bladder — pancreas



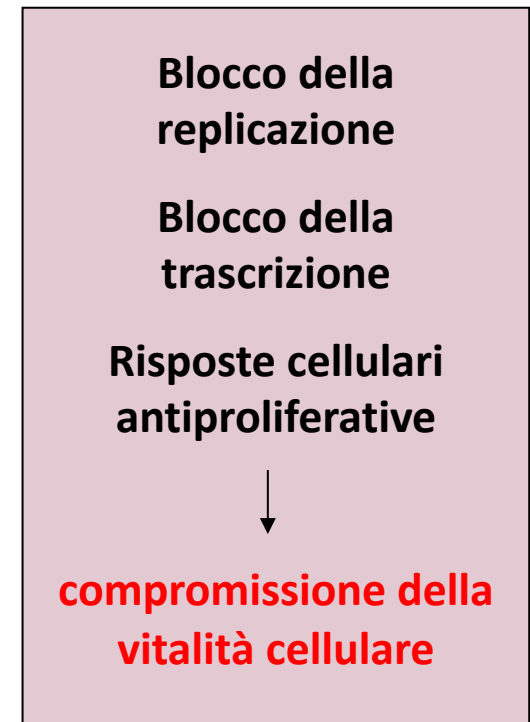
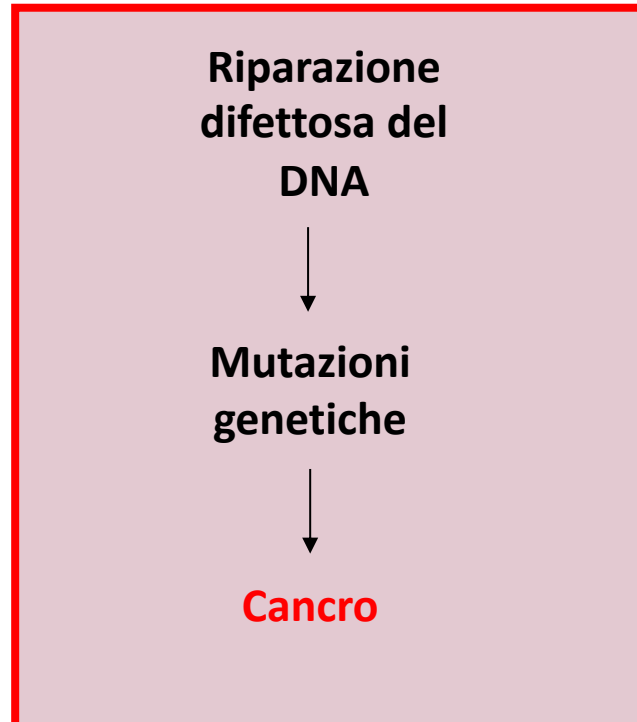
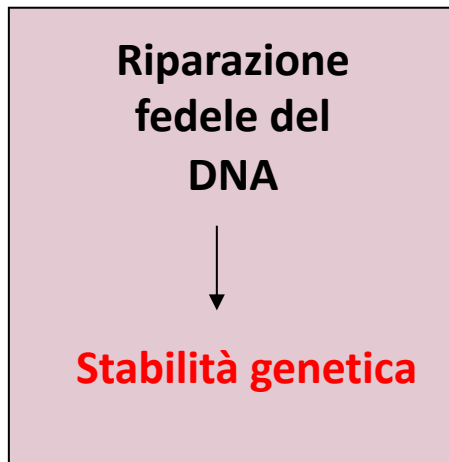
— breast — colon/rectum
— lung/bronchus — pancreas
— urinary bladder — ovary
— uterus

Figure 11.1 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Aumento delle mutazioni per malfunzionamento dei sistemi di riparazione/risposta ai danni al DNA

RIPARAZIONE

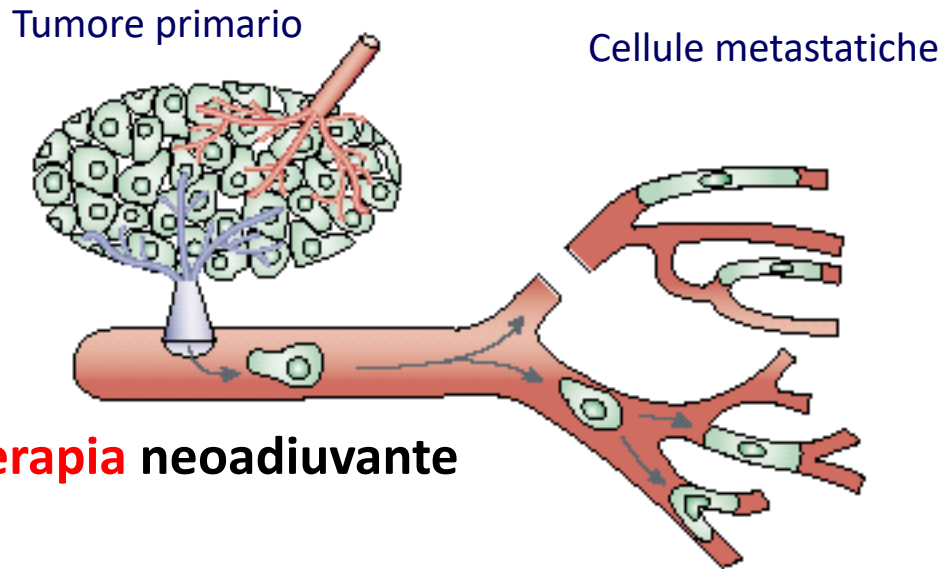
RISPOSTA



MUTATOR PHENOTYPE:

Mutazioni a carico dei sistemi di riparazione possono essere ereditarie:
SINDROMI GENETICHE di predisposizione a diversi tipi tumorali

AUMENTO DELLE MUTAZIONI INDOTTO DALLE TERAPIE



Chemioterapia adiuvante
Radioterapia

Terapie mirate

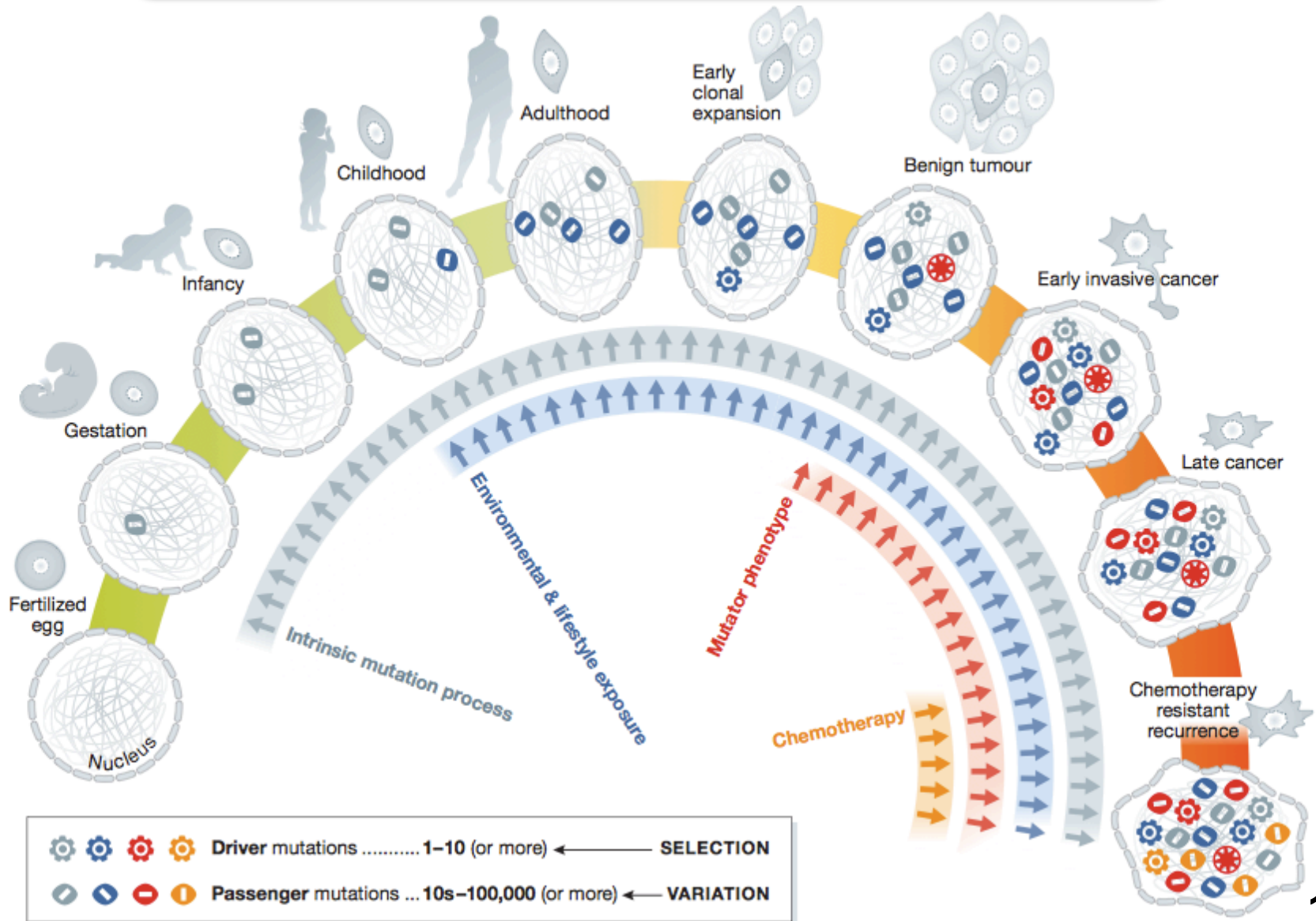


Eliminazione della malattia

Alcune terapie convenzionali per il cancro colpiscono le cellule in attiva proliferazione causando danni al DNA

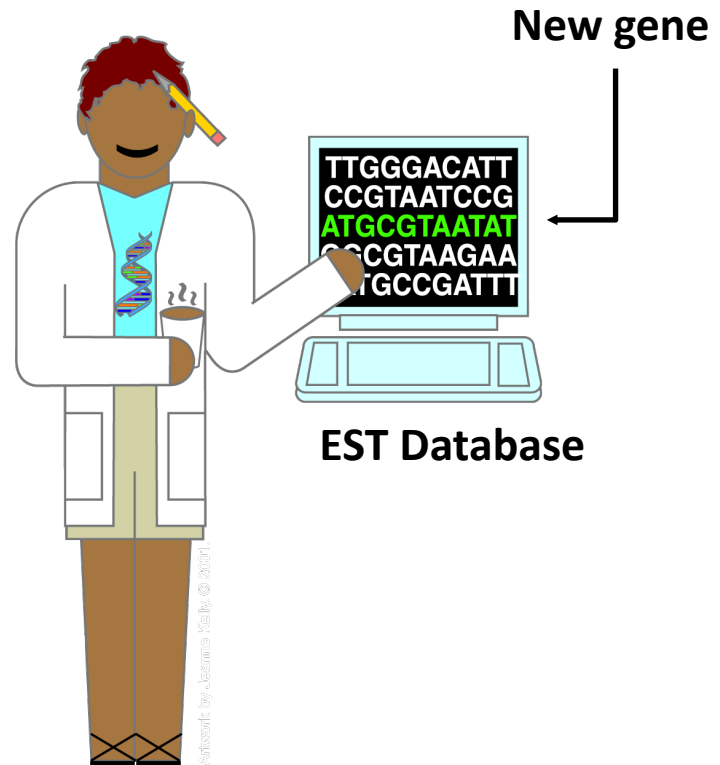
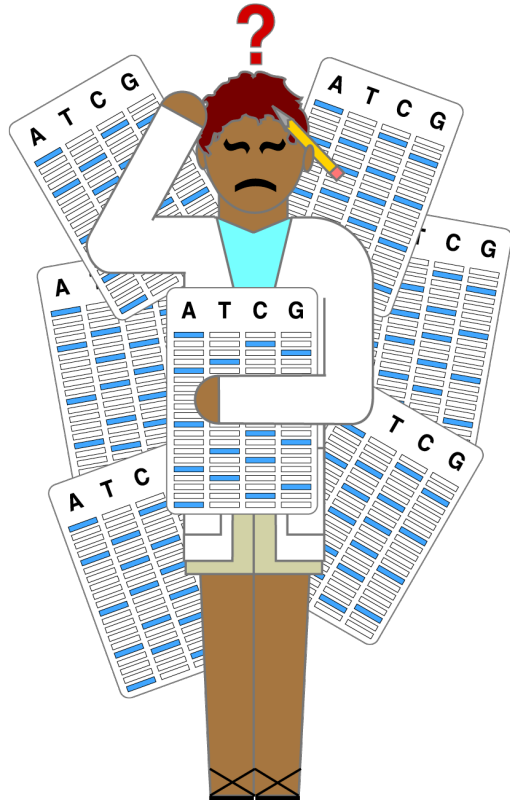
- ✓ **Agenti alchilanti e farmaci a base di platino** (cisplatino, carboplatino) formano addotti del DNA (legami covalenti, spesso crociati tra le 2 eliche)
- ✓ **Radioterapia**: le radiazioni ionizzanti reagiscono con H₂O per generare ROS che danneggiano il DNA
- ✓ **Inibitori delle topoisomerasi** (es. Doxorubicina)
- ✓ **Antimetaboliti I**: composti strutturalmente simili alle basi azotate (es. 5-FU, metotrexato). Inibiscono le vie biosintetiche dei nucleotidi
- ✓ **Antimetaboliti II**: Farmaci che distruggono il fuso mitotico alterando la polimerizzazione dei microtubuli (vincristina, vinblastina, paclitaxel)

Eventi che aumentano la frequenza di mutazioni durante l'evoluzione tumorale



I GENI DEL CANCRO

L'IDENTIFICAZIONE DEI GENI MUTATI NEL CANCRO: ERA PRE-GENOMICA vs POST-GENOMICA



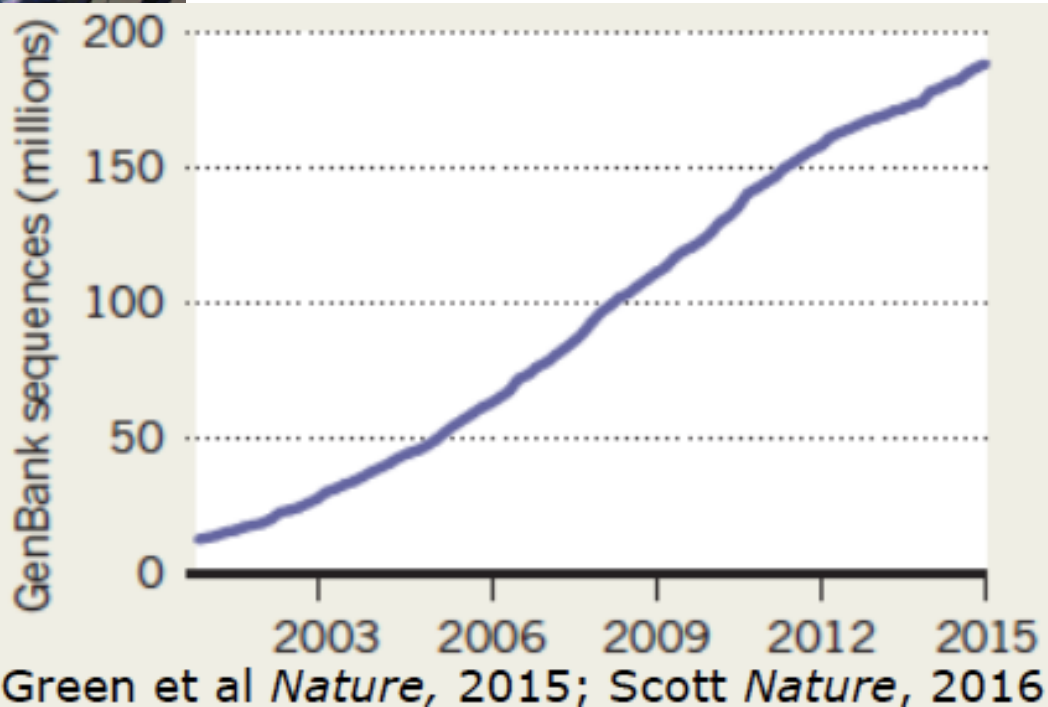
- identificazione di geni associati a aberrazioni cromosomiche ricorrenti
- screening di librerie a cDNA/siRNA mediante saggi di trasformazione cellulare in vitro

- Sequenziamento dei genomi tumorali
- Exome sequencing
- Whole genome, high-throughput screenings mediante mutagenesi o RNA interference

L'IDENTIFICAZIONE DEI GENI MUTATI NEL CANCRO NELL'ERA PRE-GENOMICA



L'IDENTIFICAZIONE DEI GENI MUTATI NEL CANCRO MEDIANTE NEXT GENERATION SEQUENCING



SEQUENCING THE CANCER GENOME

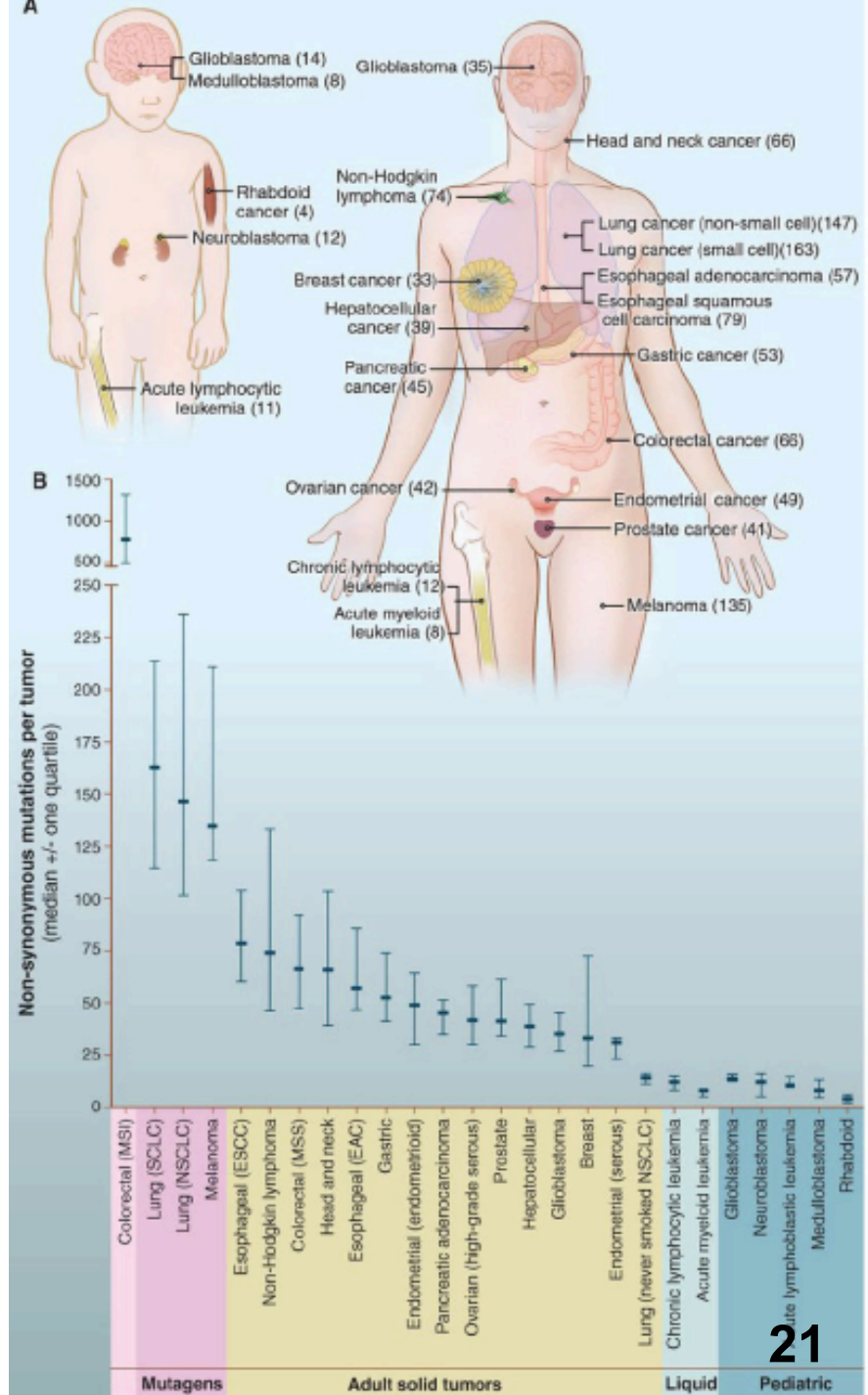


The CANCER GENOME challenge

Numero di mutazioni somatiche identificate in diversi tipi di cancro tramite sequenziamento di genomi tumorali

In common solid tumors such as those derived from the colon, breast, brain, or pancreas, **an average of 33 to 66 genes** display subtle somatic mutations that would be expected to alter their protein products. About 95% of these mutations are **single-base substitutions**. Certain tumor types display many more or many fewer mutations than average. These larger numbers reflect the involvement of **potent mutagens**. Tumors with **defects in DNA repair** form another group of outliers

Vogelstein et al *Science*, 2013



LE MUTAZIONI DRIVER NEL CANCRO

La maggiorparte dei tumori umani sono causati da 2-8 mutazioni sequenziali (**MUTAZIONI DRIVER**) che si sviluppano in un periodo di 20-30 anni

Ciascuna di queste alterazioni causa, direttamente o indirettamente, un **VANTAGGIO SELETTIVO** alla cellula portatrice, **in termini di proliferazione/sopravvivenza**, inducendo quindi la crescita tumorale

Le **MUTAZIONI DRIVER** sono mutazioni che **conferiscono vantaggi selettivi in termini di proliferazione/sopravvivenza**.

Le evidenze suggeriscono che esistono circa 140 geni **Mut-driver**

Esistono anche **geni Epi-driver**: sono geni la cui **ESPRESSIONE ABERRANTE (a seguito di eventi epigenetici)** conferisce vantaggi selettivi in termini di proliferazione/sopravvivenza, ma sono più difficili da identificare.

Le **MUTAZIONI PASSENGER** NON conferiscono IMMEDIATAMENTE un vantaggio selettivo in termini di proliferazione/sopravvivenza, e NON sono quindi sottoposte a selezione.

DIVERSE CLASSI DI GENI DEL CANCRO

Oncogeni: l'aumento di funzione/espressione comporta vantaggi selettivi inducono proliferazione, sopravvivenza, staminalità, fenotipi aggressivi (migrazione, invasione...) etc. (e.g. RAS, Myc, CycD, PI3K, beta-catenina)

Oncosoppressori: la perdita di funzione/espressione comporta vantaggi selettivi

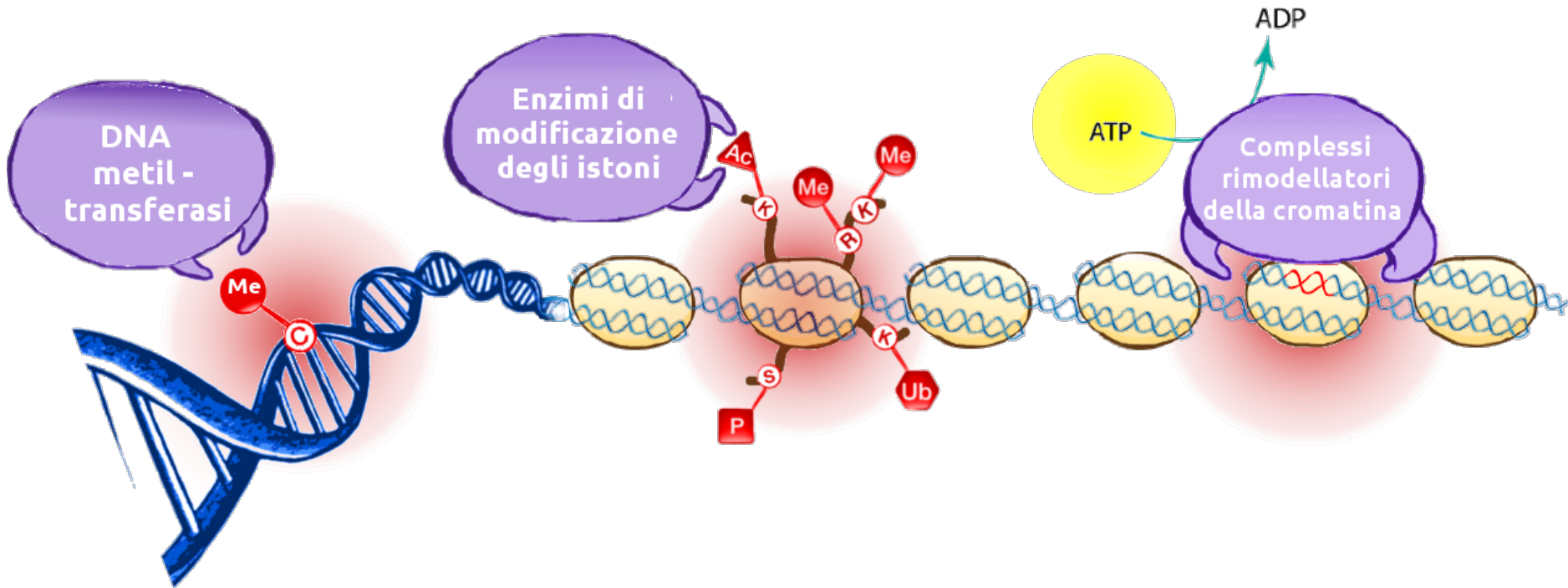
Anti-oncogeni (gatekeepers): inibiscono proliferazione, inducono differenziamento etc. (e.g. pRB, APC, PTEN)

DNA-damage checkpoint genes: controllano le risposte oncosoppressive intrinseche (componenti della DNA-damage response, mediatori di senescenza/apoptosi... (e.g. ATM, chk2, p53)

Geni caretaker: coinvolti nella riparazione del DNA (e.g. XPA, BRCA1,2) e nel mantenimento della stabilità genomica

Modificatori epigenetici: mutazioni in questi geni alterano l'organizzazione funzionale del genoma e l'espressione genica.

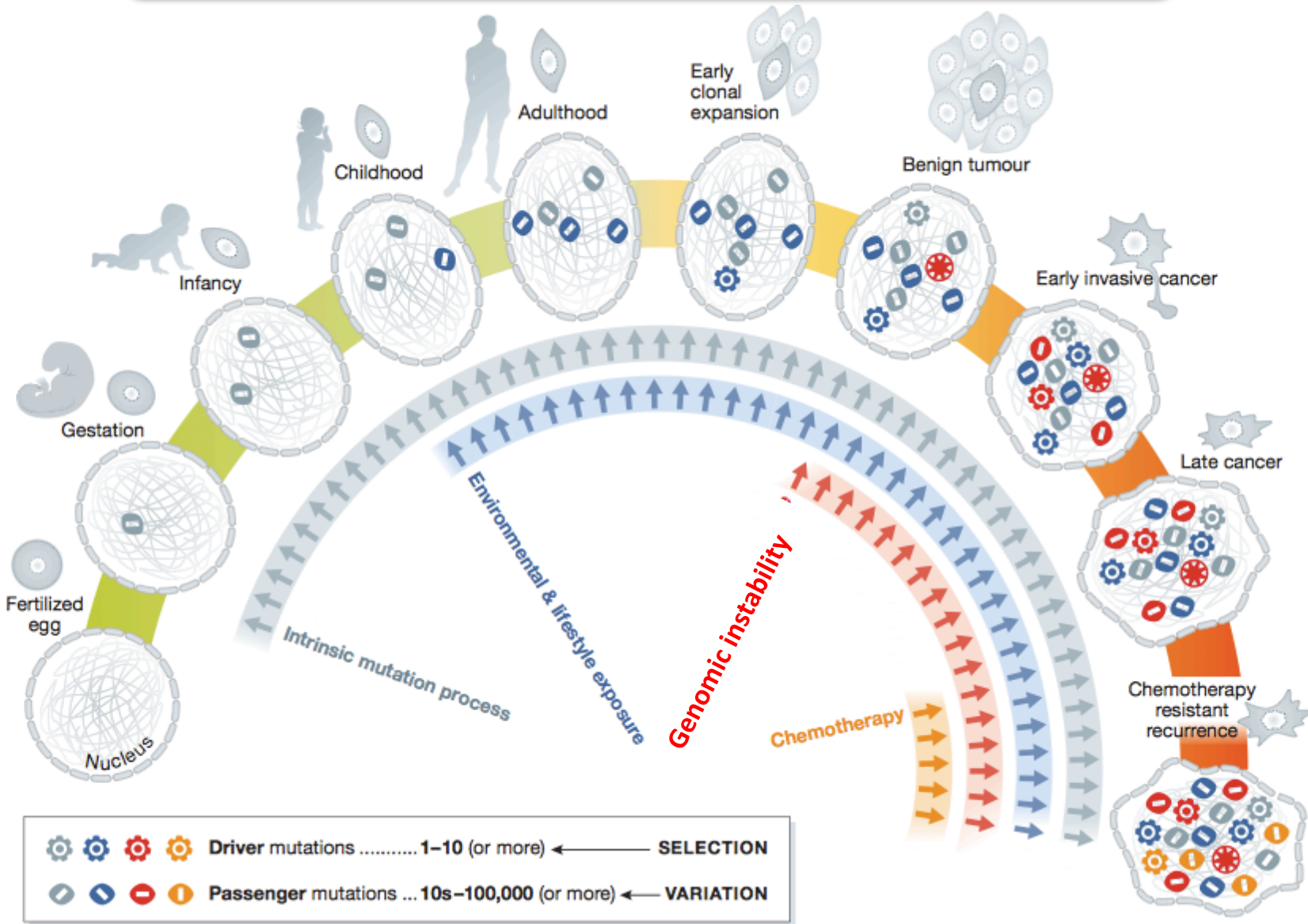
Molti modificatori della cromatina sono oncogeni/oncosoppressori



Silenziamento genico dovuto a
Ipermetilazione di CpG
Es. ER in carcinoma ovarico
BRCA1 in tumore BC sporadico
Rb
p16

Attività alterata di HAT e HDAC in
tumori epiteliali
Fusione PML-RAR nella APL
recluta HDAC sui geni bersaglio
del RA

Mutazioni driver & passenger



LE CATEGORIE DI GENI ALTERATI NEL CANCRO

Ciascun tumore, anche in uno stesso sottotipo istopatologico, presenta una combinazione distintiva di alterazioni geniche,

ma le **VIE BIOCHIMICHE = PATHWAYS ALTERATE** sono simili

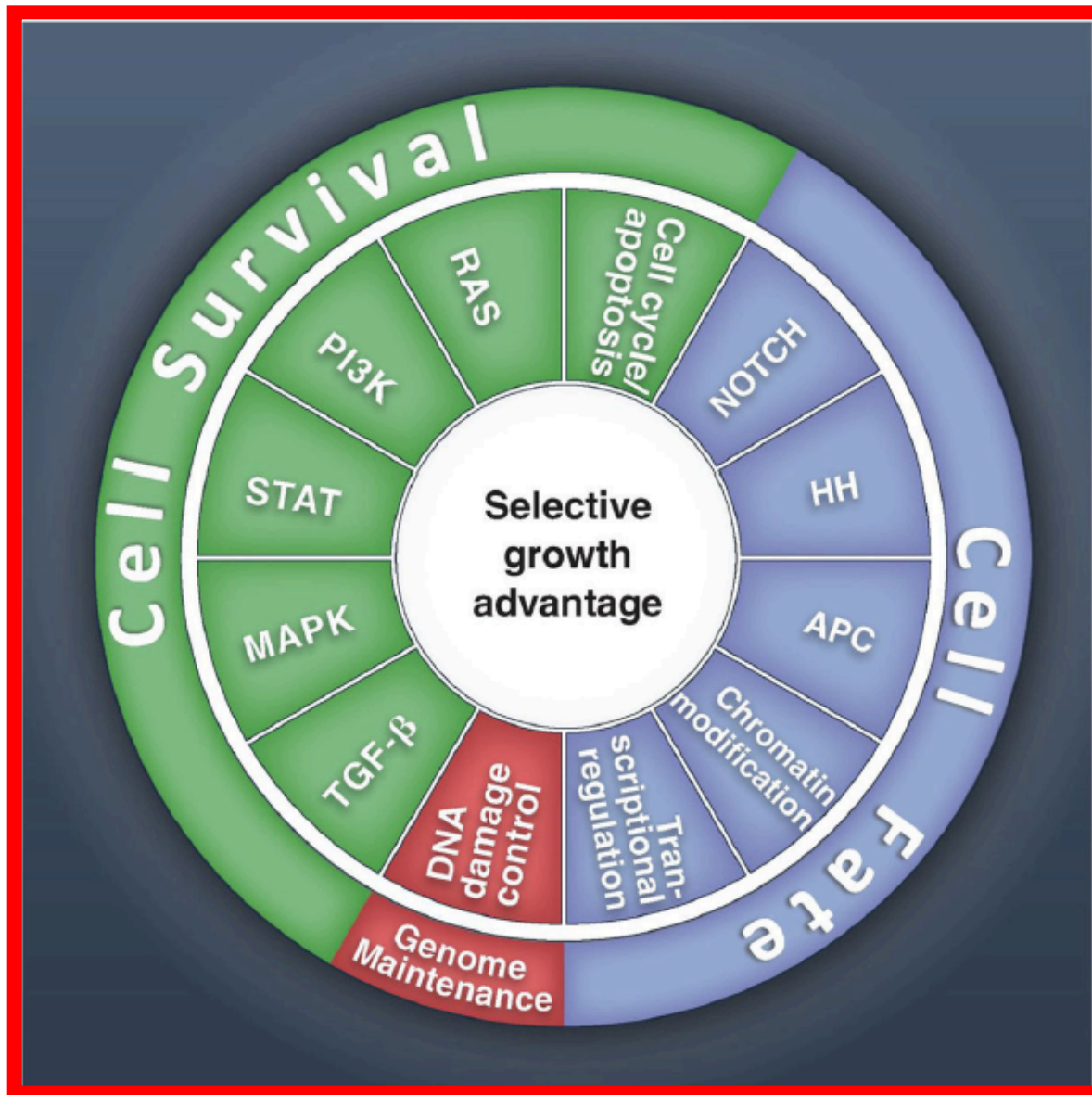
Tutti i geni mut-driver identificati possono essere classificati in **12 PATHWAYS** che conferiscono vantaggi selettivi.

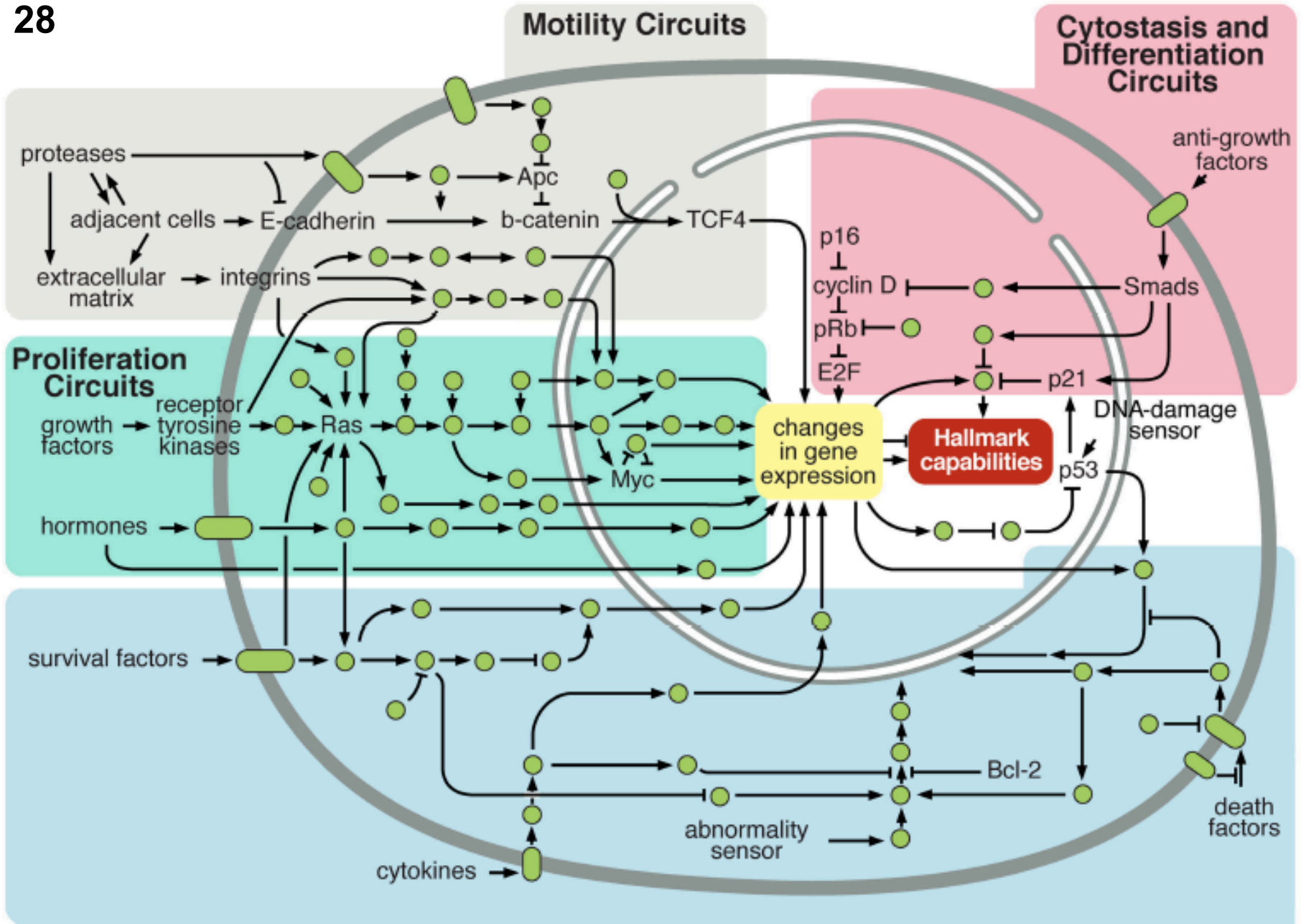
A loro volta, tali pathways possono essere raggruppate in

3 PROCESSI CHIAVE:

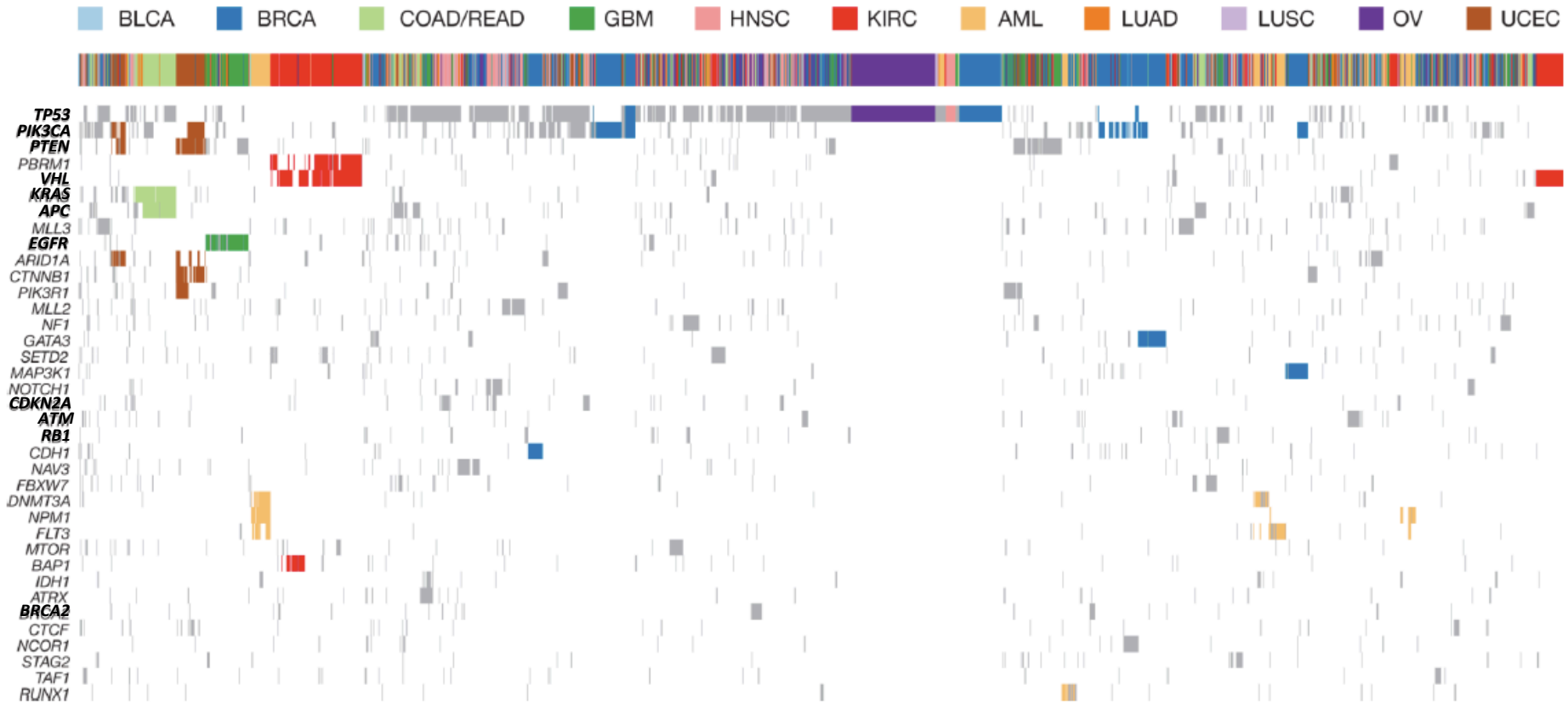
SOPRAVVIVENZA cellulare, **DESTINO** cellulare, e **MANTENIMENTO DEL GENOMA.**

LE CATEGORIE DI GENI ALTERATI NEL CANCRO



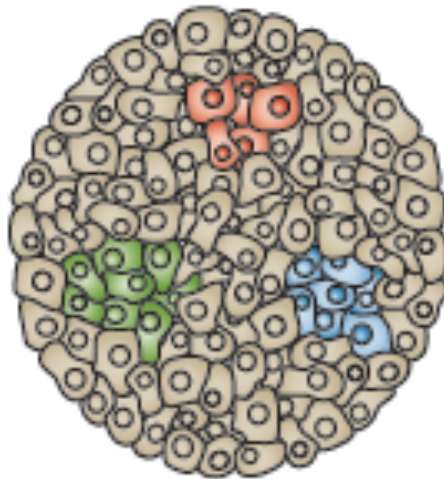


GENI FREQUENTEMENTE MUTATI IN DIVERSI TIPI TUMORALI

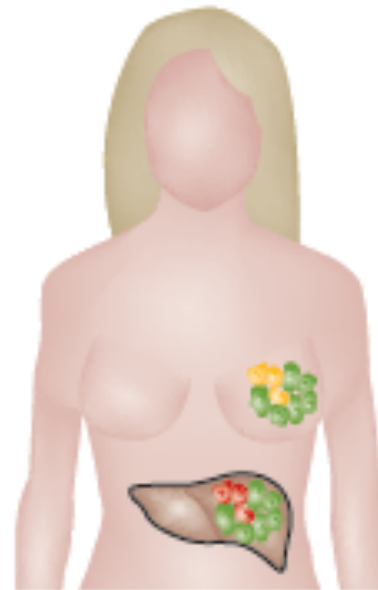


L'ETEROGENEITA' INTRATUMORALE

Vi è sempre eterogeneità genetica tra le cellule di un tumore, il che ne aumenta la plasticità durante l'evoluzione tumorale e ne influenza la risposta alle terapie.



Cloni tumorali che selezionano diversi gruppi di mutazioni



SELEZIONE DI MUTAZIONI TUMORIGENICHE NEI TESSUTI NORMALI

Martincorena *Genome Medicine* (2019) 11:35
<https://doi.org/10.1186/s13073-019-0648-4>

Genome Medicine

COMMENT

Open Access

Somatic mutation and clonal expansions in human tissues

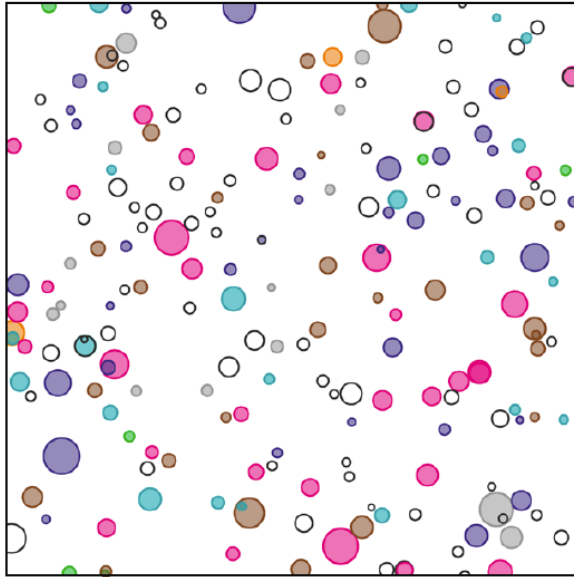


Inigo Martincorena 

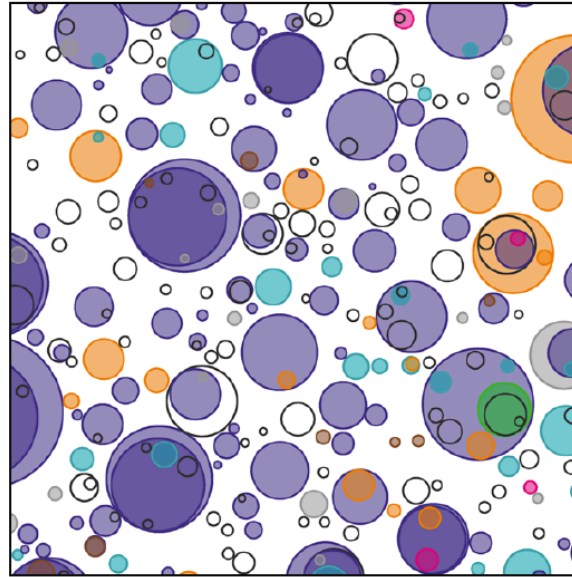
Editorial summary

Recent sequencing studies on healthy skin and esophagus have found that, as we age, these tissues become colonized by mutant clones of cells carrying driver mutations in traditional cancer genes. This comment summarizes these findings and discusses their possible implications for our understanding of cancer, ageing, and other diseases.

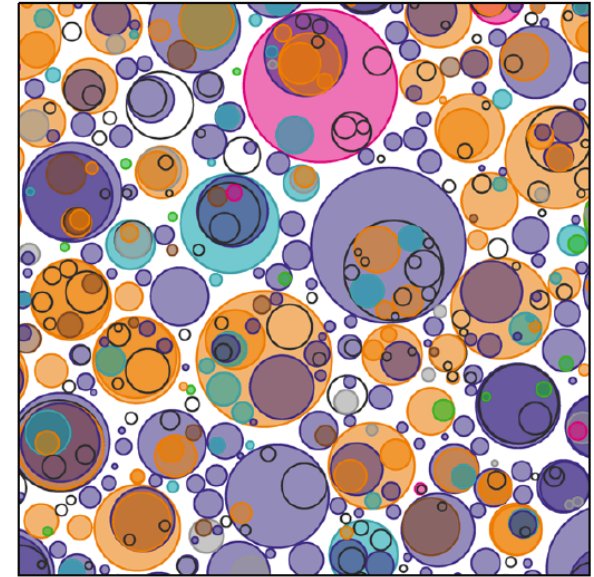
24–27 years old



52–55 years old



72–75 years old



■ *TP53* ■ *NOTCH1* ■ *NOTCH2* ■ *NOTCH3* ■ *FAT1* ■ *ARID1A* ■ Other driver genes □ Other non-driver genes

Fig. 1 Mutant cell colonization of healthy esophageal epithelium with age. Each panel is a schematic illustration of a representative 1 cm² area of normal esophagus from three donors. The younger donor was a moderate smoker and the two older donors were non-smokers. Mutant clones are shown as circles randomly distributed in space. The number of mutant clones and their sizes are directly inferred from the sequencing data, with clone areas being estimated from the fraction of sequencing reads carrying each mutation in each sample (adapted from [3])

La crescita di questi cloni rimane limitata,
È probabile che siano necessarie altre mutazioni (es. a carico dei sistemi oncosoppressivi intrinseci) per superare la barriera che limita l'espansione di un clone tumorigenico.

1. Most human cancers are caused by two to eight sequential alterations that develop over the course of 20 to 30 years.
2. Each of these alterations directly or indirectly increases the ratio of cell birth to cell death; that is, each alteration causes a selective growth advantage to the cell in which it resides.
3. The evidence to date suggests that there are ~140 genes whose intragenic mutations contribute to cancer (so-called Mut-driver genes). There are probably other genes (Epi-driver genes) that are altered by epigenetic mechanisms and cause a selective growth advantage, but the definitive identification of these genes has been challenging.
4. The known driver genes function through a dozen signaling pathways that regulate three core cellular processes: cell fate determination, cell survival, and genome maintenance.
5. Every individual tumor, even of the same histopathologic subtype as another tumor, is distinct with respect to its genetic alterations, but the pathways affected in different tumors are similar.
6. Genetic heterogeneity among the cells of an individual tumor always exists and can impact the response to therapeutics.
7. In the future, the most appropriate management plan for a patient with cancer will be informed by an assessment of the components of the patient's germline genome and the genome of his or her tumor.
8. The information from cancer genome studies can also be exploited to improve methods for prevention and early detection of cancer, which will be essential to reduce cancer morbidity and mortality.