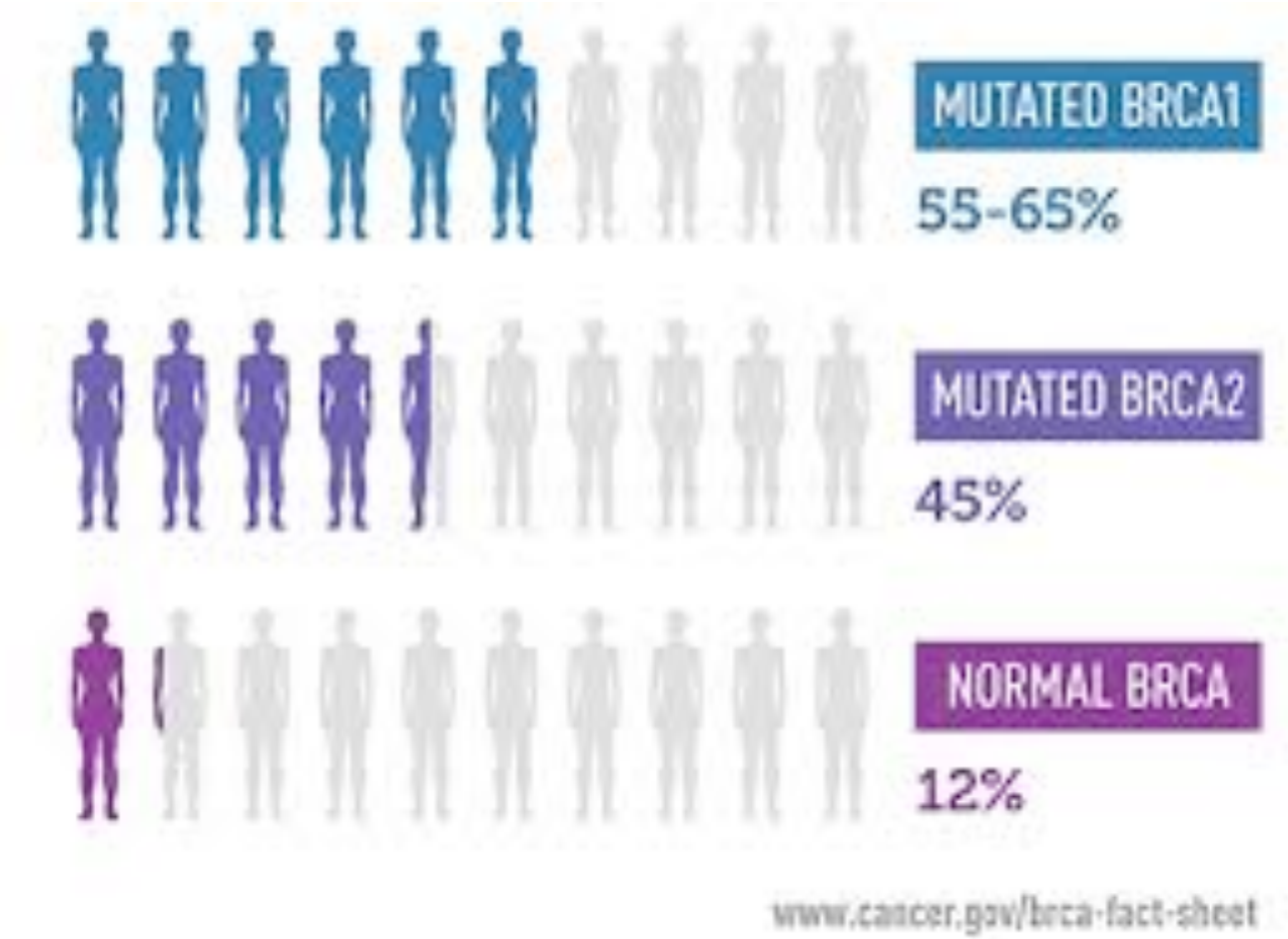
Corso di Oncologia Molecolare AA 2019-2020

MUTAZIONE E INSTABILITÀ GENOMICA

HALLMARK #4:
EVASIONE DAI MECCANISMI ONCOSOPPRESSIVI INTRINSECI

Mutazioni nei geni BRCA1/2 aumentano il rischio di tumore al seno e all'ovario

Età: 70



BRCA1/2 sono oncosoppressori essenziali per la riparazione HR

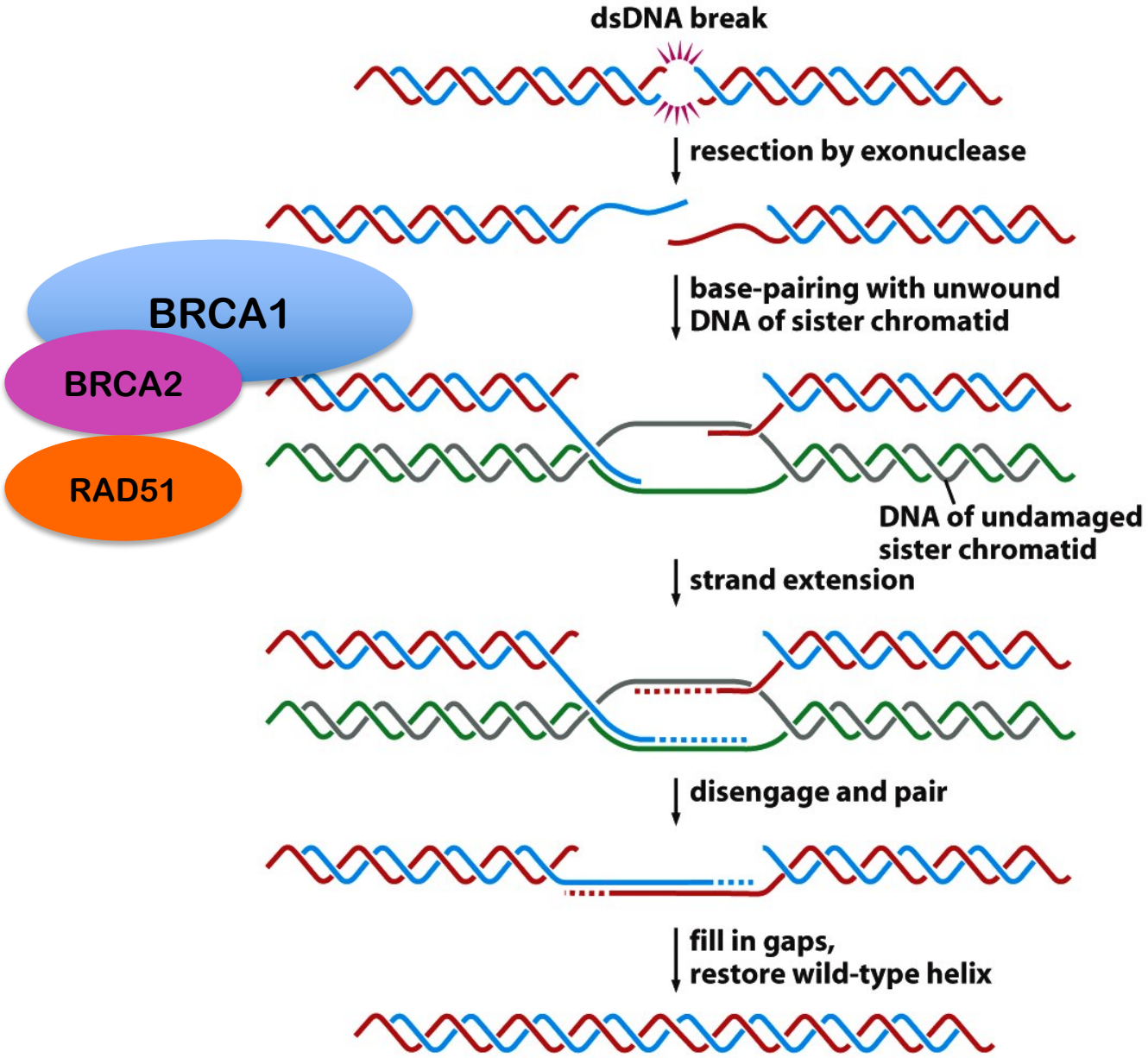
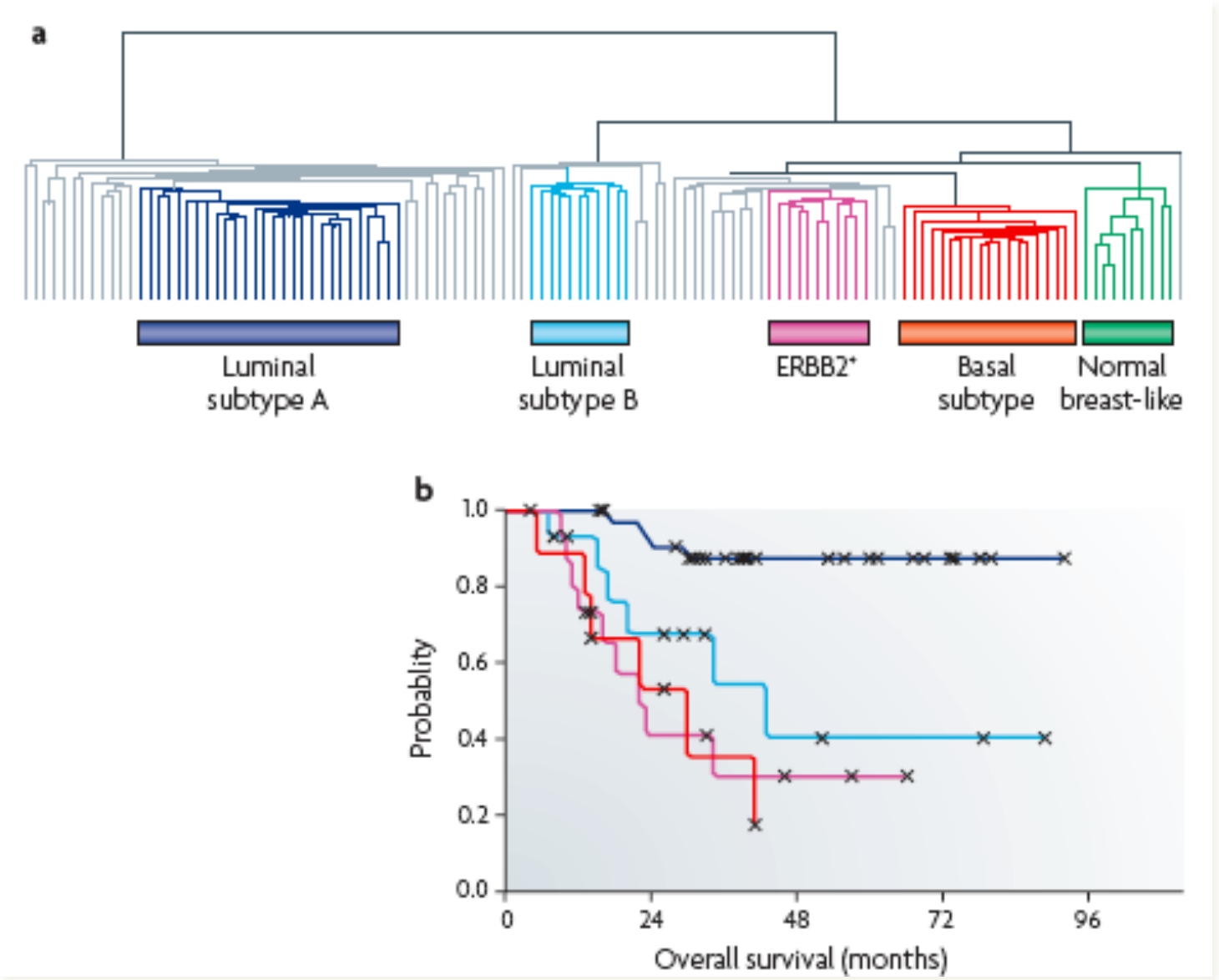


Figure 12.32 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Basal-like breast tumors show BRCA-ness and adverse prognosis



La ricombinazione omologa è error-free

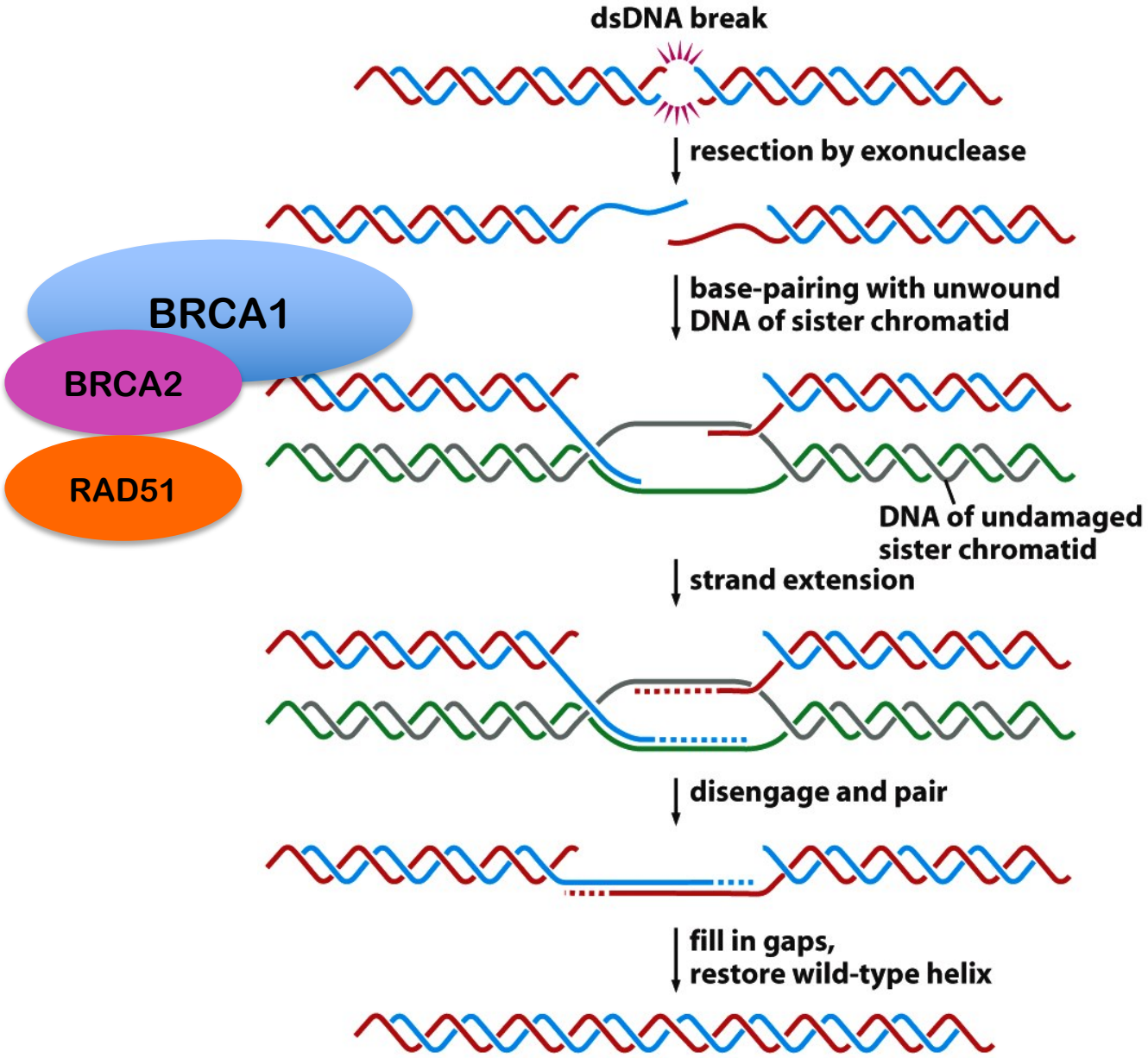


Figure 12.32 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Non-homologous end-joining (NHEJ) è error-prone

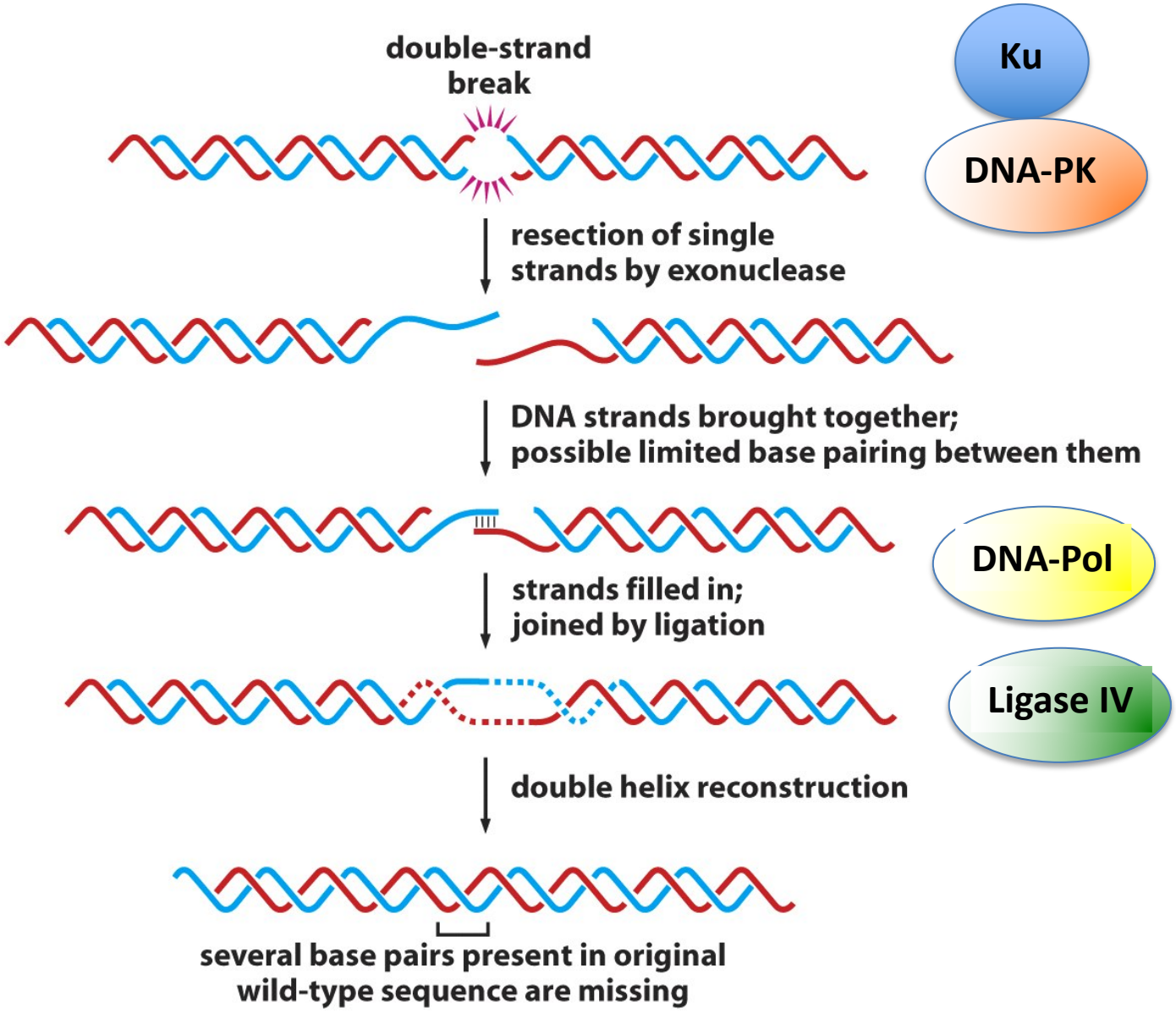
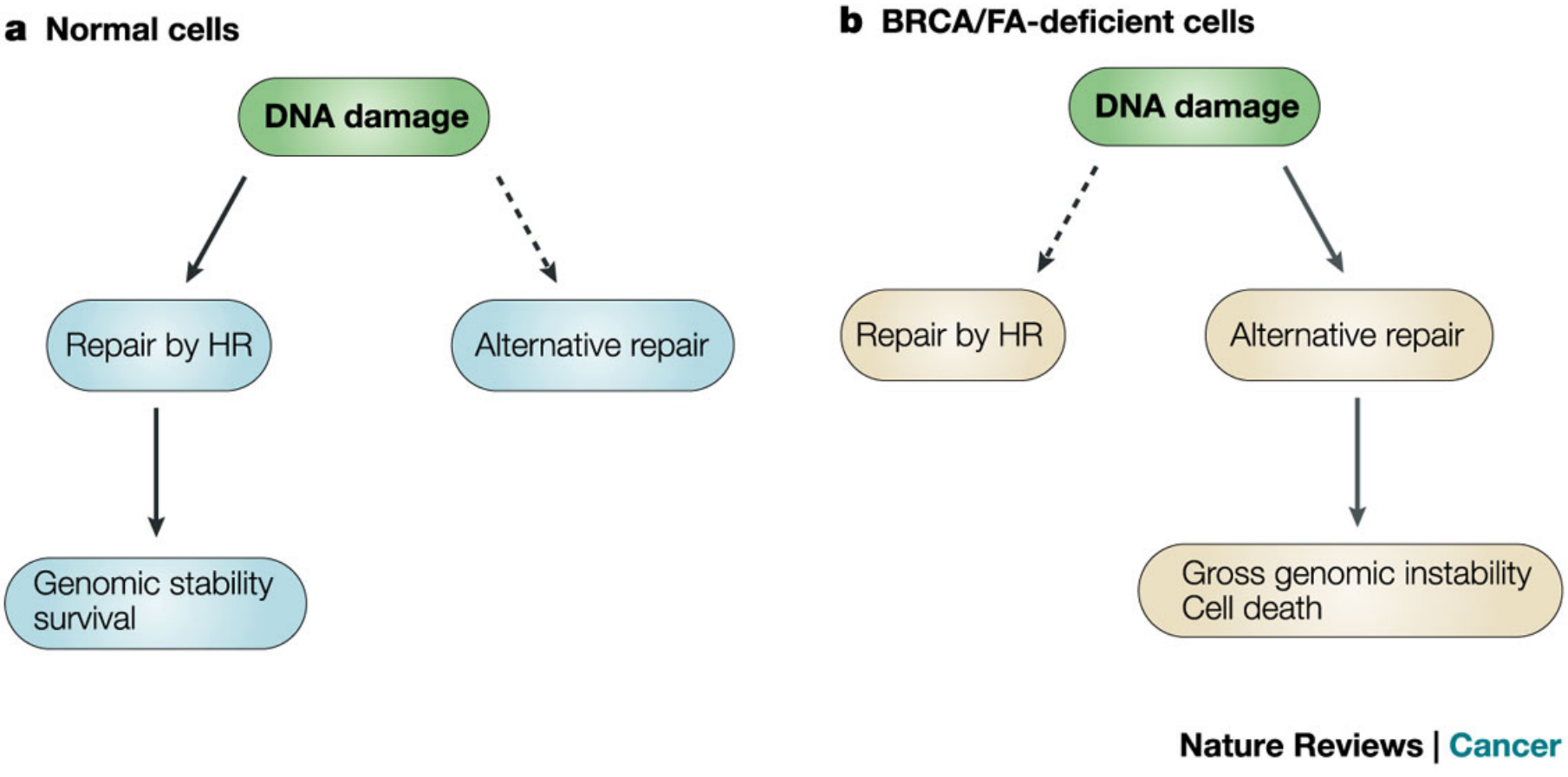


Figure 12.33 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Implicazioni terapeutiche (II): Synthetic lethality



BRCA1/2 sono essenziali per HR

Aumento della generazione di DNA DSBs mediante inibizione della riparazione dei SSBs

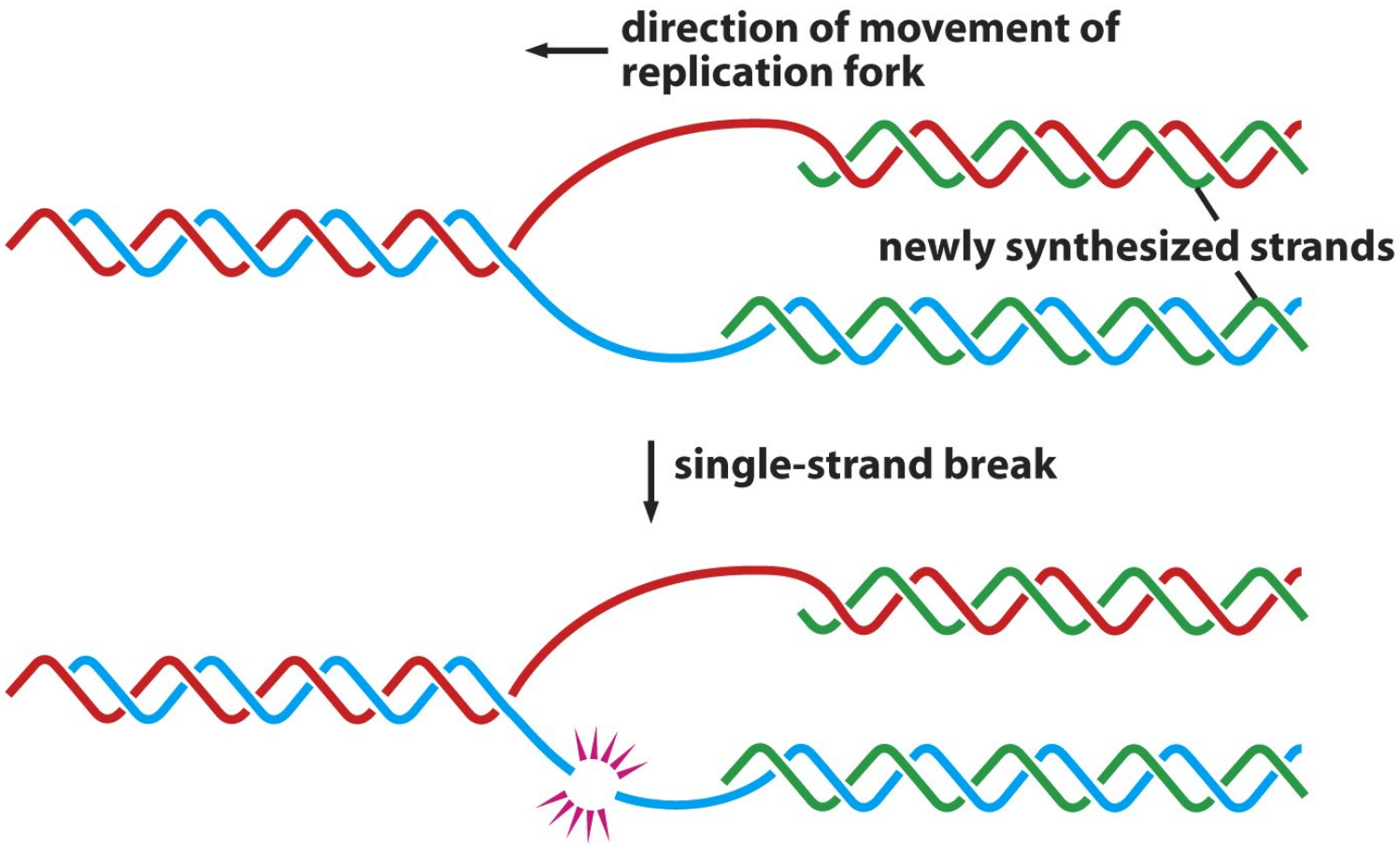
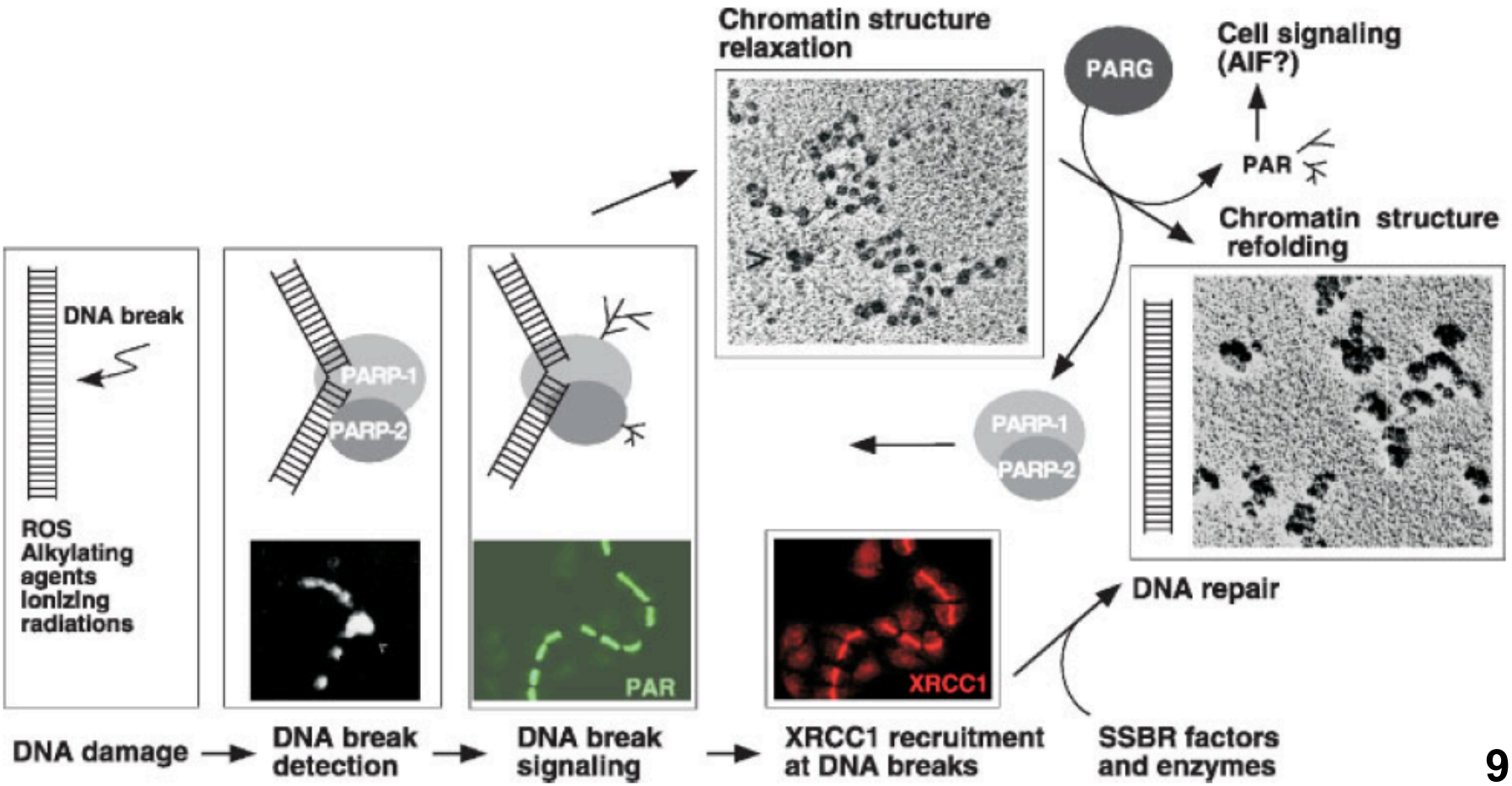


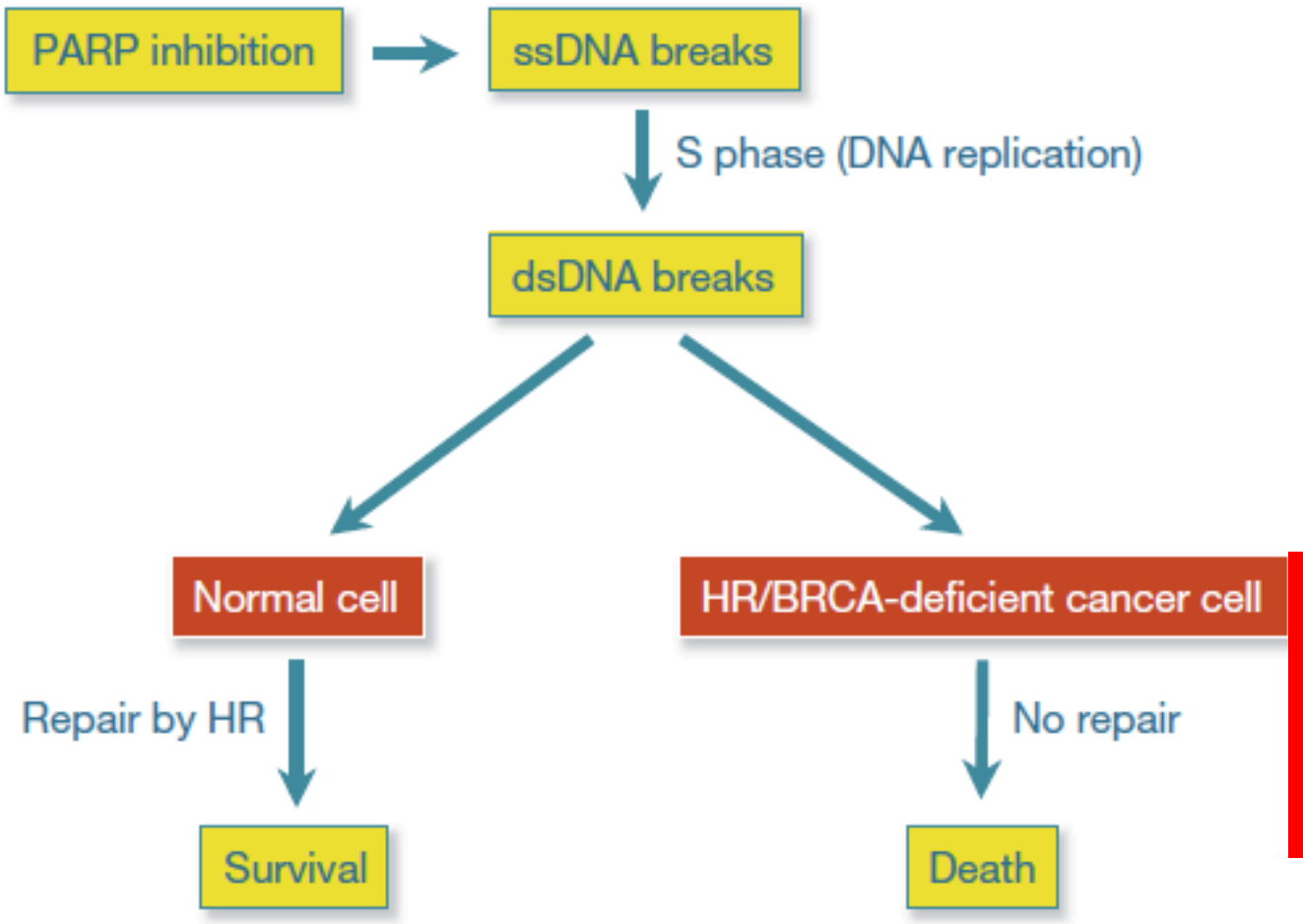
Figure 12.10 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

L'enzima PARP è essenziale per BER & riparazione dei SSBs

PARP1 and PARP2 sono sensori di DNA strand breaks
poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) catalizza
la poly-ADP-ribosilazione su PARP e istone H1 utilizzando NAD+



Implicazioni terapeutiche (II): Synthetic lethality



Or BRCA-ness:
ATM
Chk2
o/e miRNAs
….

I geni della DDR sono oncosoppressori

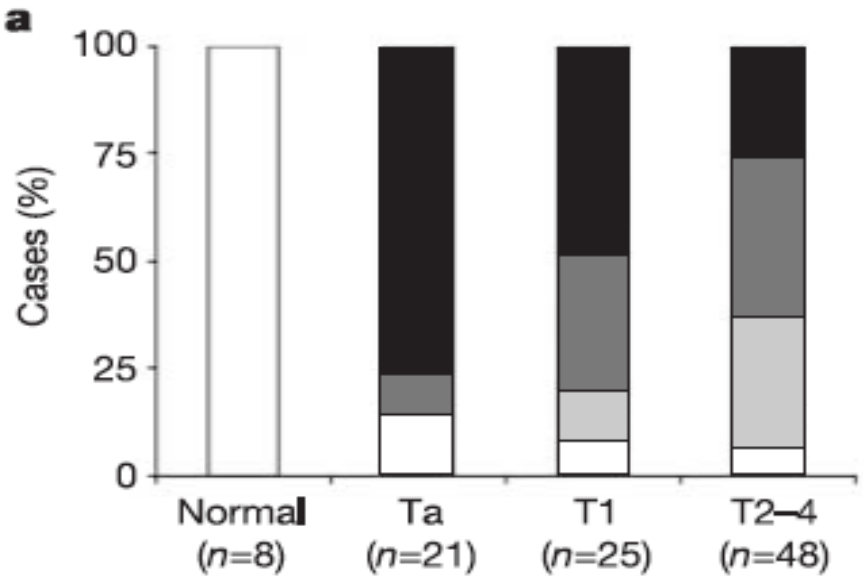
Nature 2005

articles

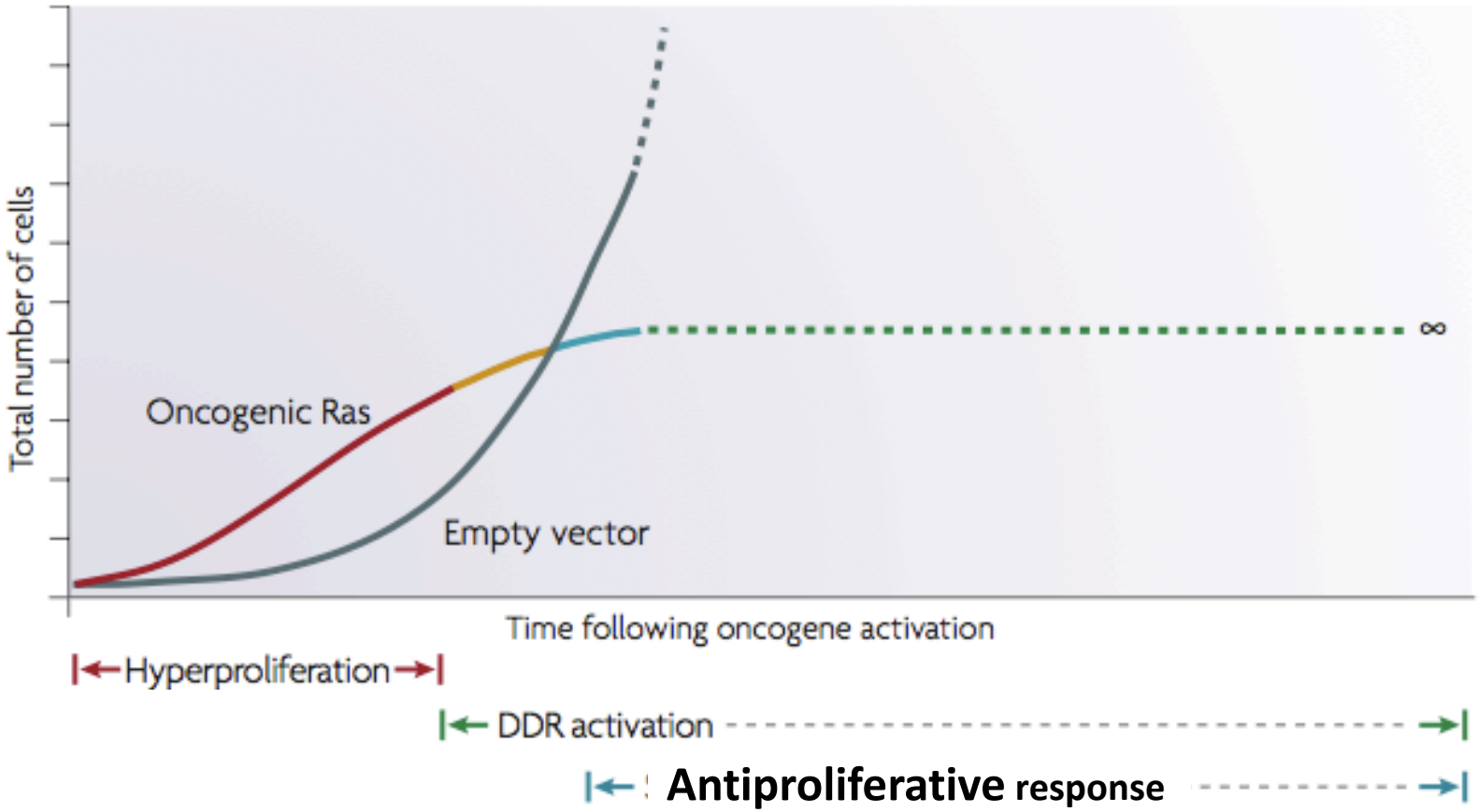
DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis

Jirina Bartkova[1], Zuzana Hořejší[1,5], Karen Koed[2], Alwin Krämer[1], Frederic Tort[1], Karsten Zieger[2], Per Guldberg[1], Maxwell Sehested[3], Jahn M. Nesland[4], Claudia Lukas[1], Torben Ørntoft[2], Jiri Lukas[1] & Jiri Bartek[1]

Activation of Chk2 in bladder tumors

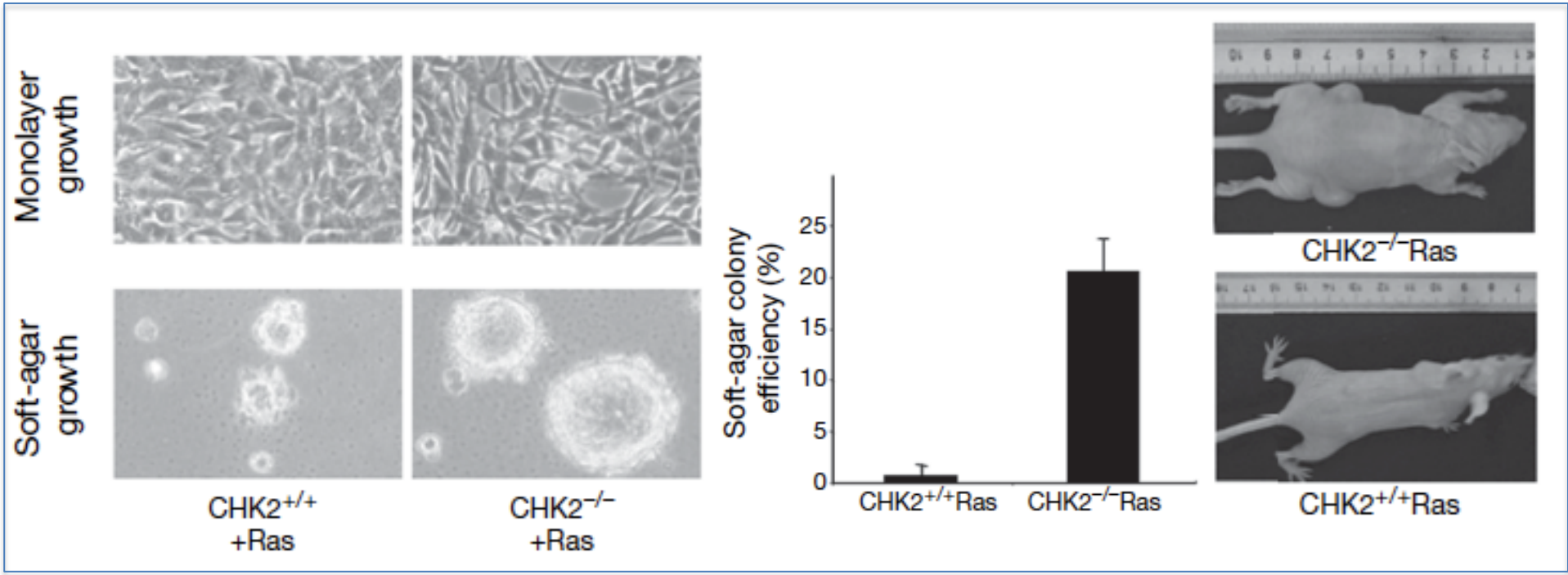


L'attivazione di oncogeni in cellule normali induce risposte antiproliferative = DDR è una barriera oncosoppressiva intrinseca



Di Micco, Trends Cell Biol 2007

Interferire sperimentalmente con la DDR facilita la trasformazione indotta da oncogeni



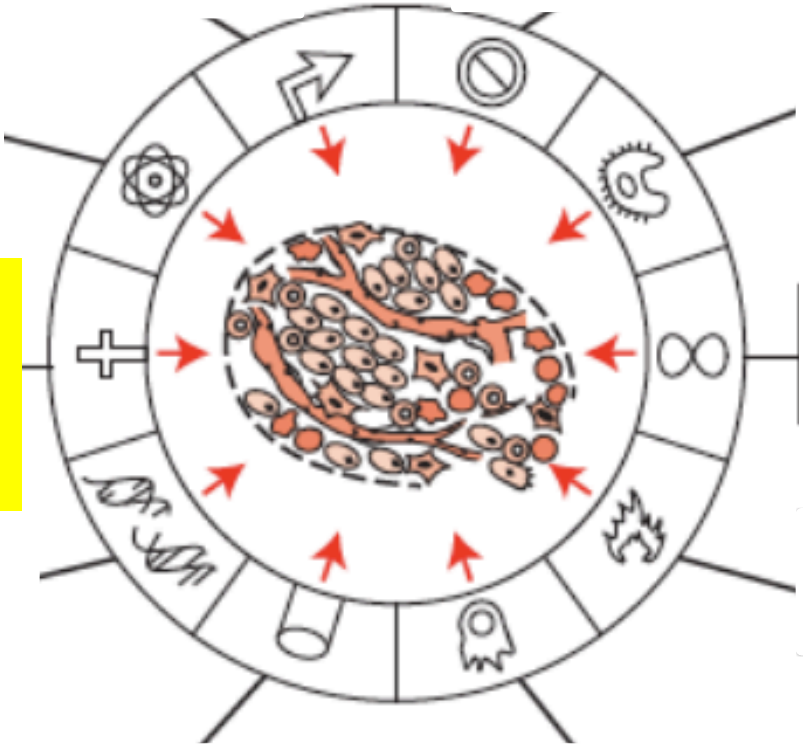
Di Micco et al., Nature 2006

Evasione dai meccanismi oncosoppressivi intrinseci

Indipendenza dai segnali di crescita

Resistenza ai segnali inibitori della crescita

Riprogrammazione del metabolismo cellulare



Evasione dal sitema immunitario

Evasione dai meccanismi oncosoppressivi intrinseci

Potenziale replicativo illimitato

Mutazione e instabilità genomica

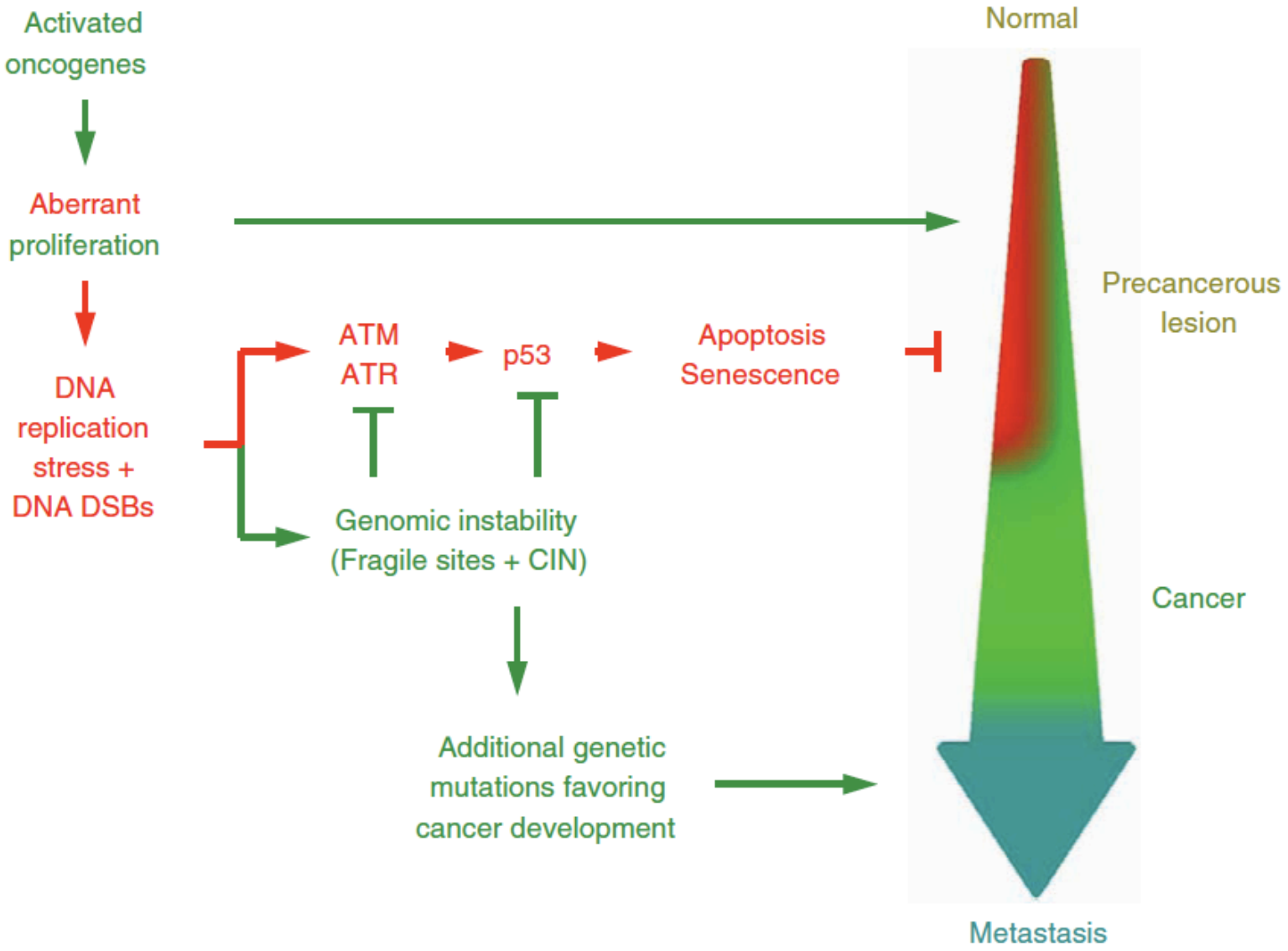
Infiammazione pro-tumorale

Angiogenesi

Invasione e metastasi

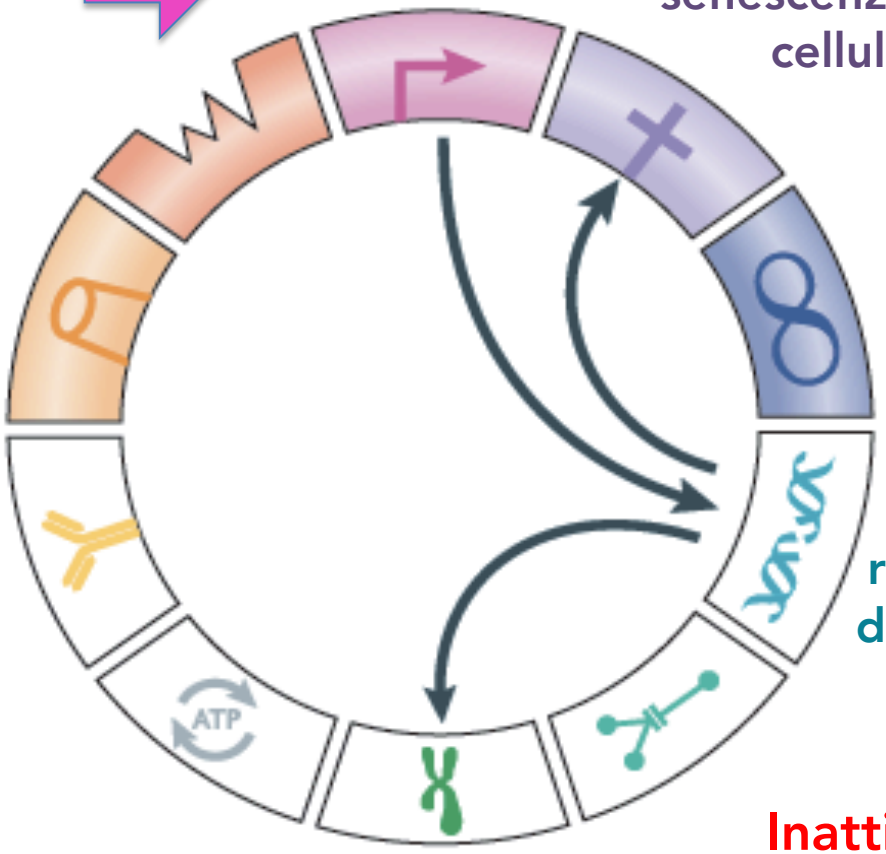
Le cellule normali sono eliminate dal pool replicativo in seguito a danni estesi al DNA
Le cellule tumorali devono evadere la senescenza e la morte cellulare

Modello di tumorigenesi causata da (danni al DNA indotti da) oncogeni



Modello di tumorigenesi causata da danni al DNA indotti da oncogeni

Attivazione di vie oncogeniche (e.g. RAS)
Inattivazione di oncosoppressori gatekeepers (e.g. PTEN)



Iper-proliferazione

Evasione da senescenza/morte cellulare

Stress replicativo e danni al DNA

Inattivazione DDR

Genomic instability

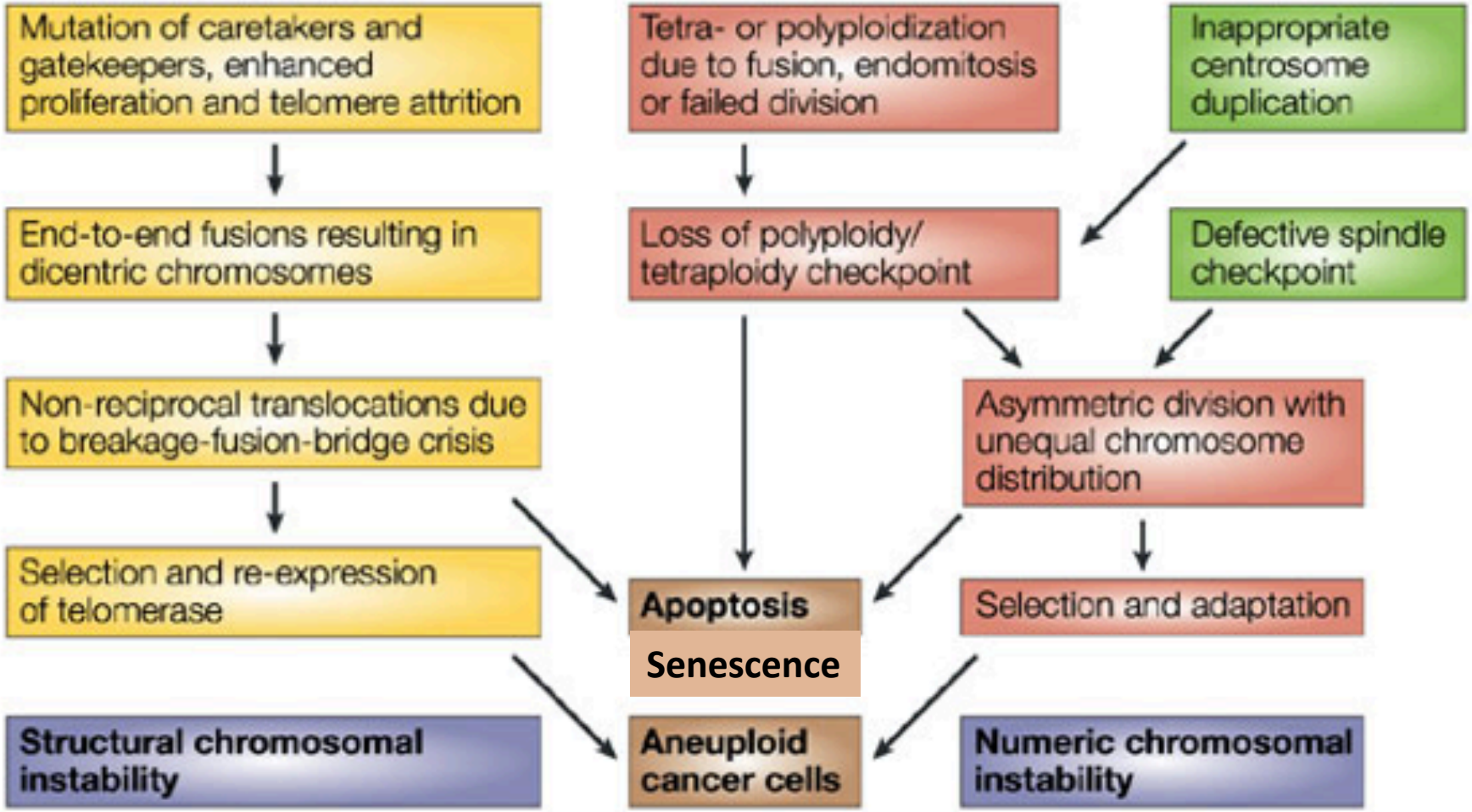
Comparsa della instabilità genomica nei tumori

H Tumori ereditari

Mutazioni loss-of function
GERMLINE
in caretaker genes – checkpoint genes

S Tumori sporadici

Mutazioni loss-of-function
SOMATICHE
in checkpoint genes (caretaker genes)
+ difetti del checkpoint mitotico

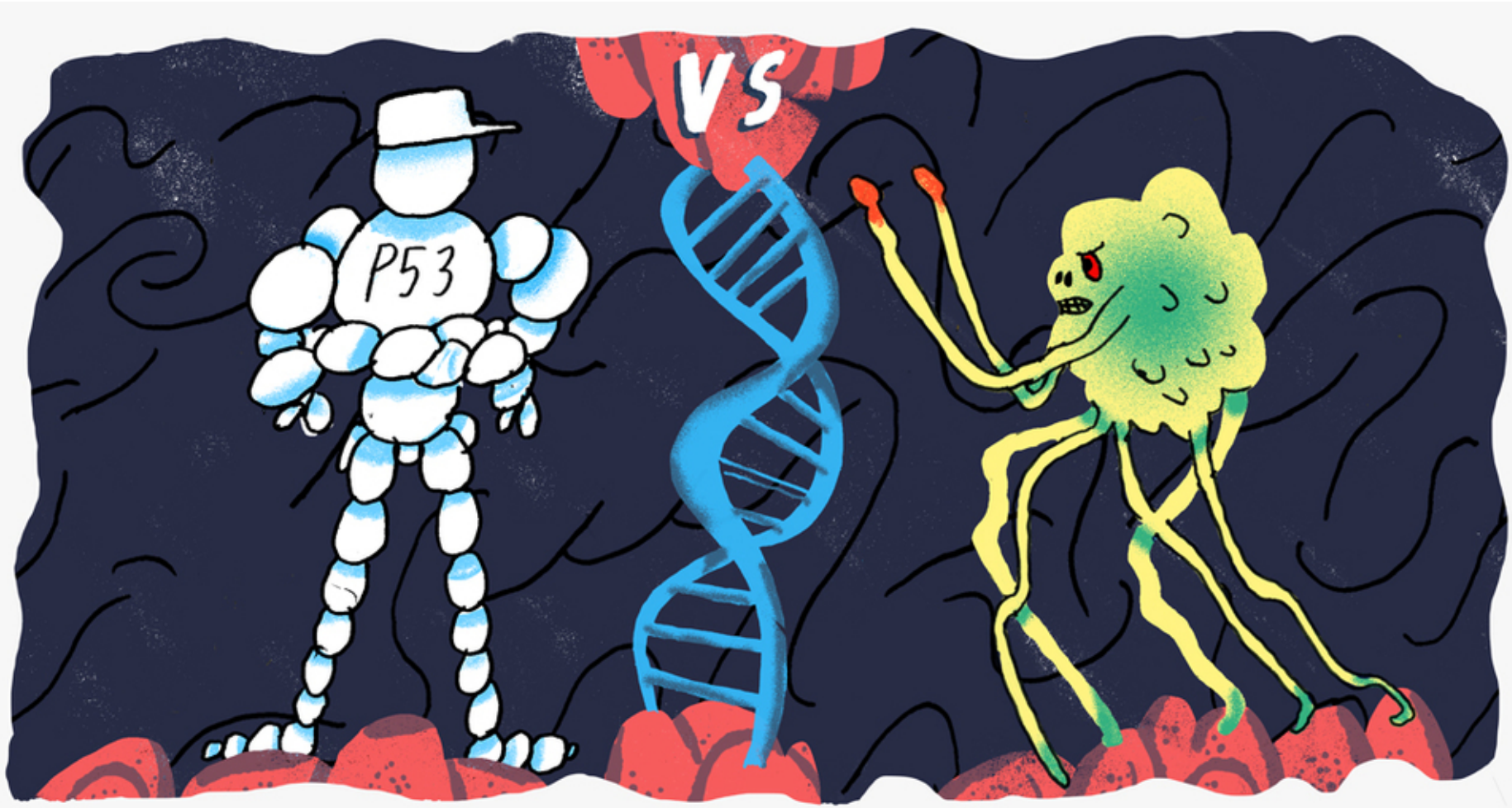


Nature Reviews | Molecular Cell Biology

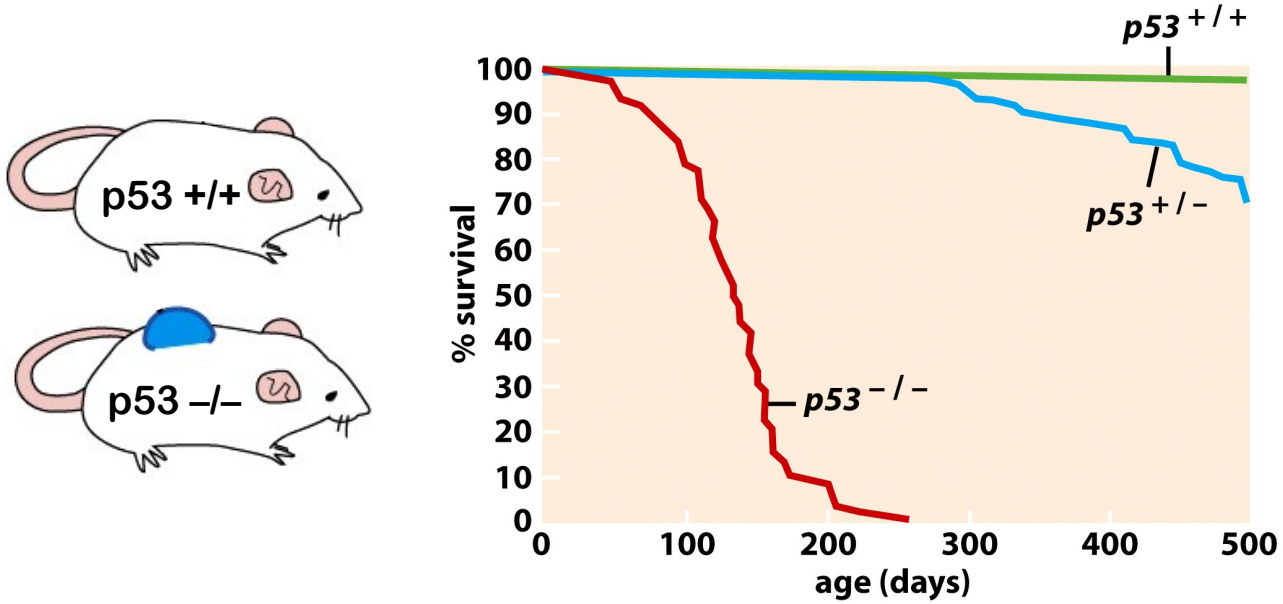
Uno step fondamentale nello sviluppo tumorale è l'inattivazione della DDR

about half
of all tumors bear
TP53 mutations

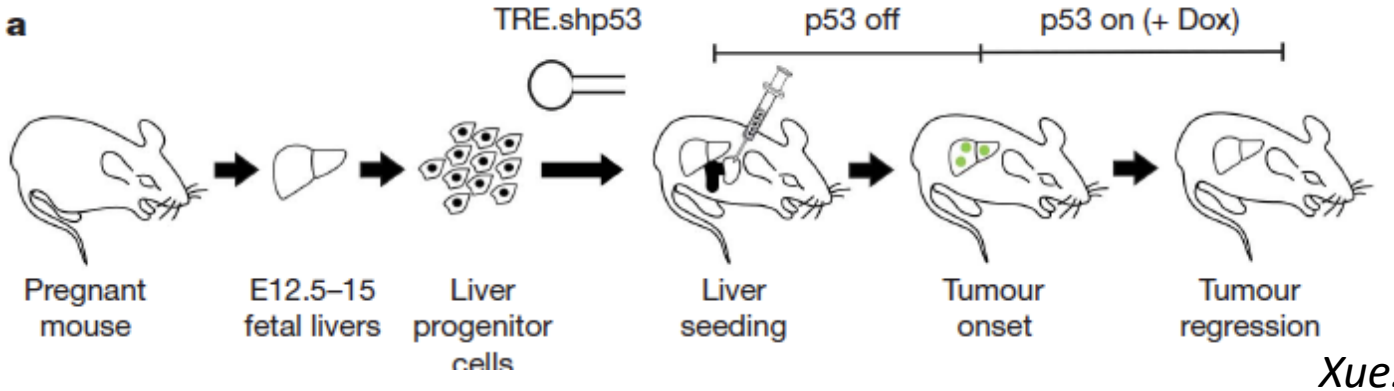
p53 aka the guardian of the genome



p53 è un oncosoppressore: la sua perdita di funzione aumenta il rischio tumorale



Donehower et al 1995

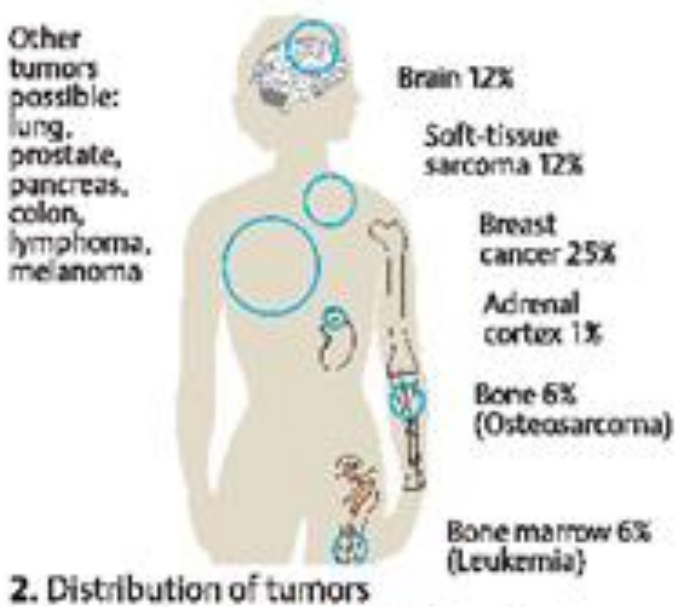


Xue… Lowe, 2007

p53 è un oncosoppressore:
mutazioni familiari aumentano il rischio di cancro

Li-Fraumeni Syndrome

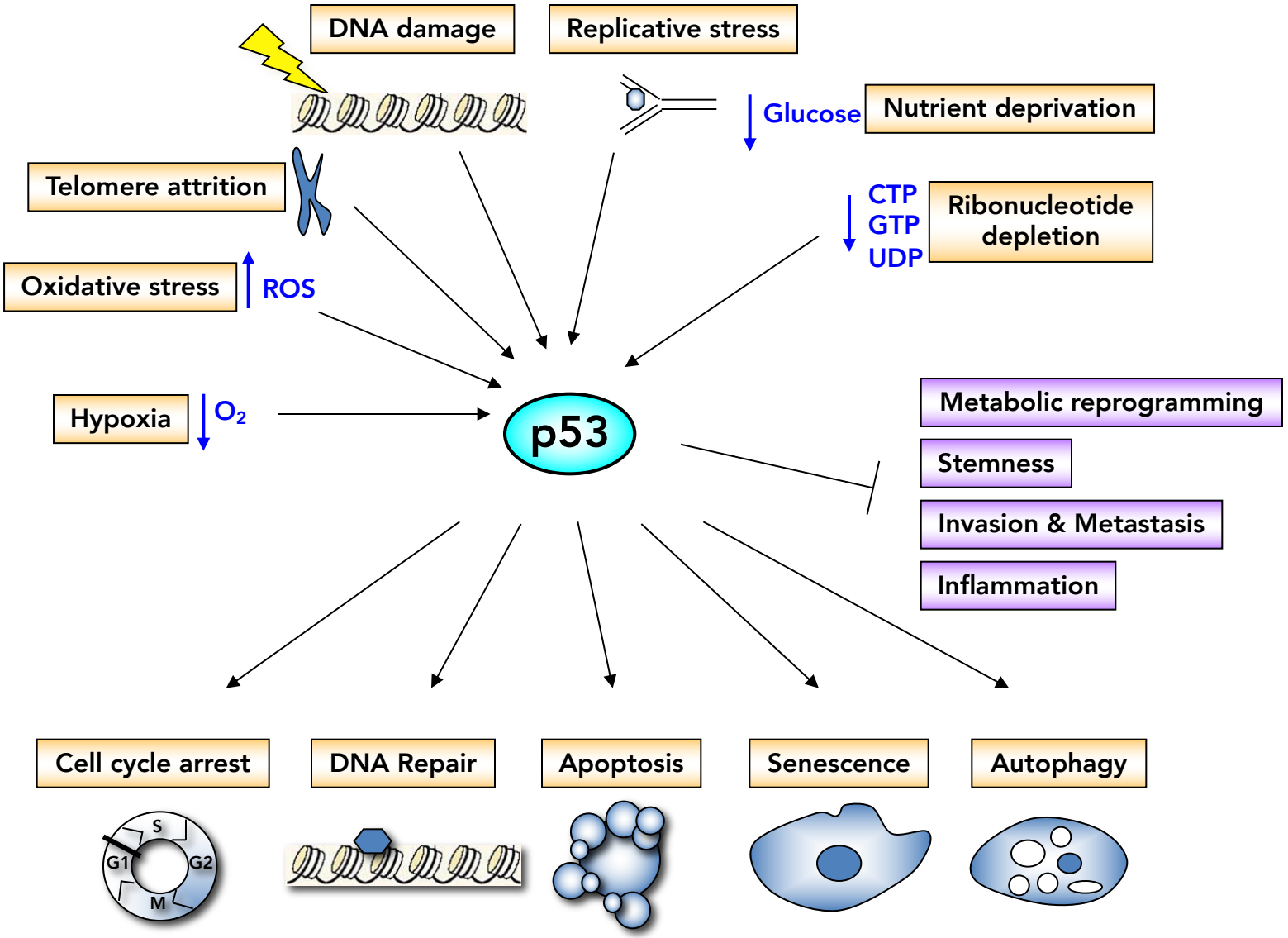
- Prevalence: Up to 1 in 20,000
- Inheritance: Autosomal dominant
- Gene: *TP53*
- Lifetime risk of cancer:
  - 50% by age 30-35y
  - 90% by 60y
  - Female lifetime risk is 90%
  - Male lifetime risk is 70%
  - 57% risk of a second primary



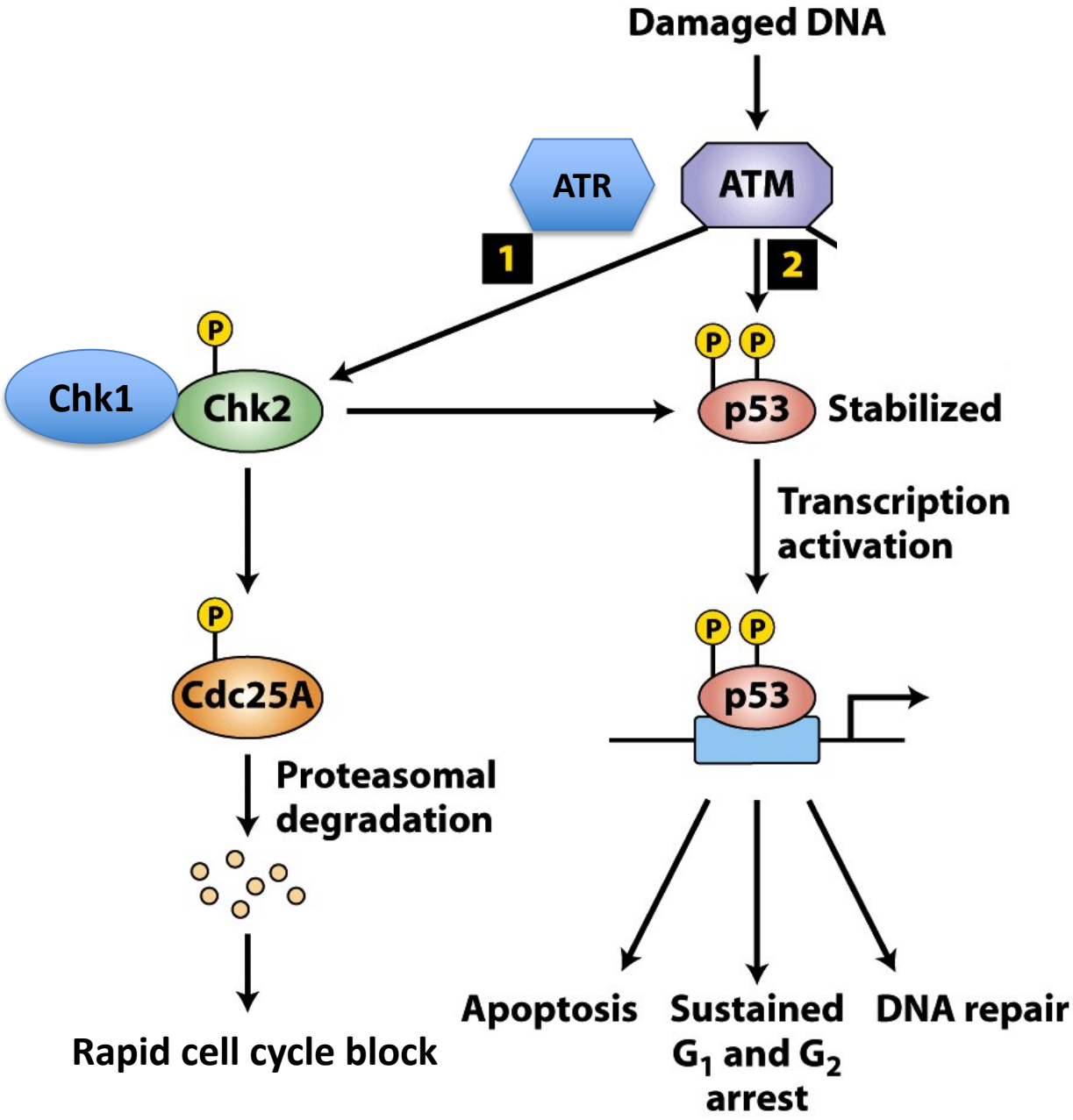
2. Distribution of tumors

Advocate Health Care

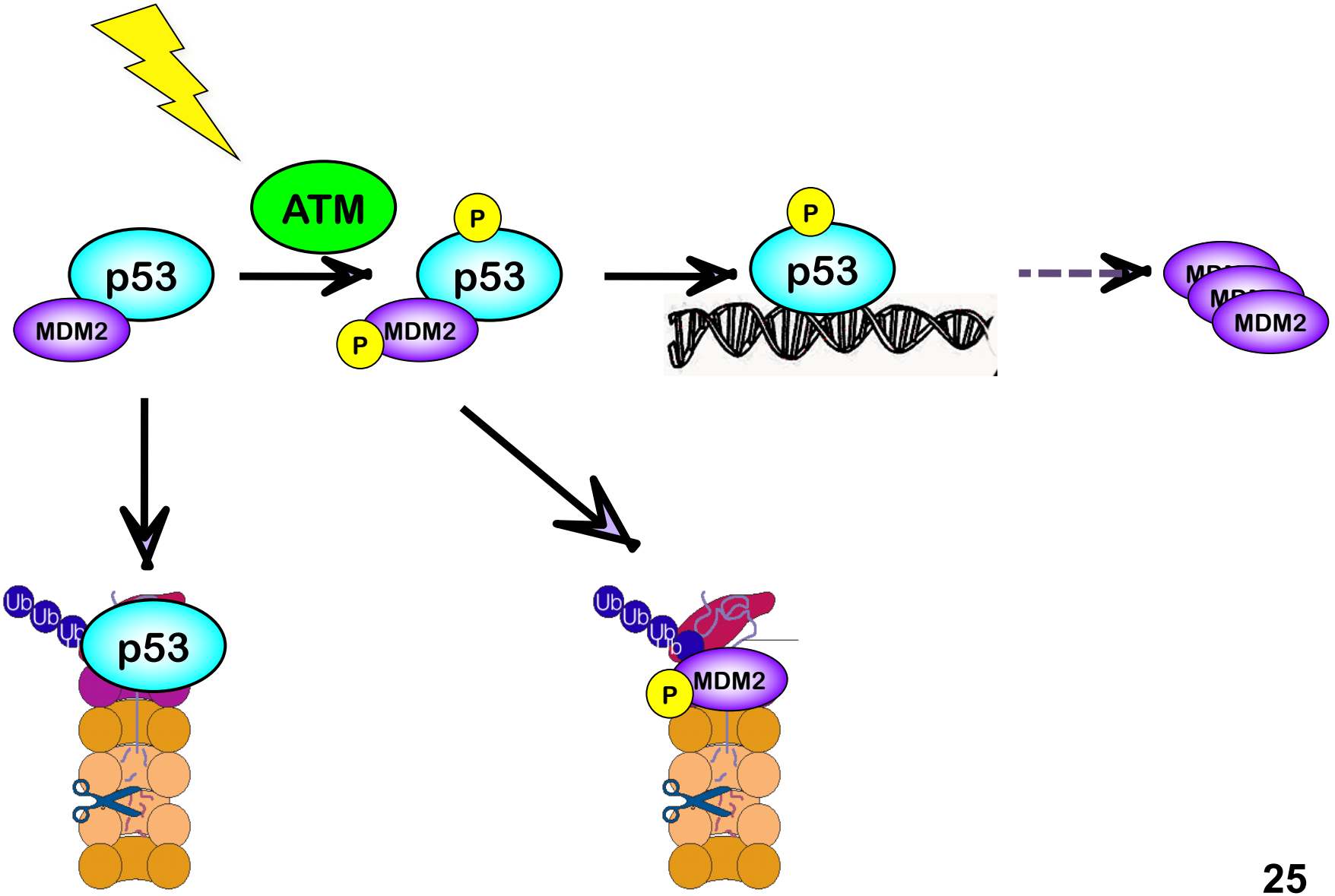
p53 viene attivata da condizioni di stress associate al rischio di trasformazione neoplastica e può indurre diverse risposte cellulari



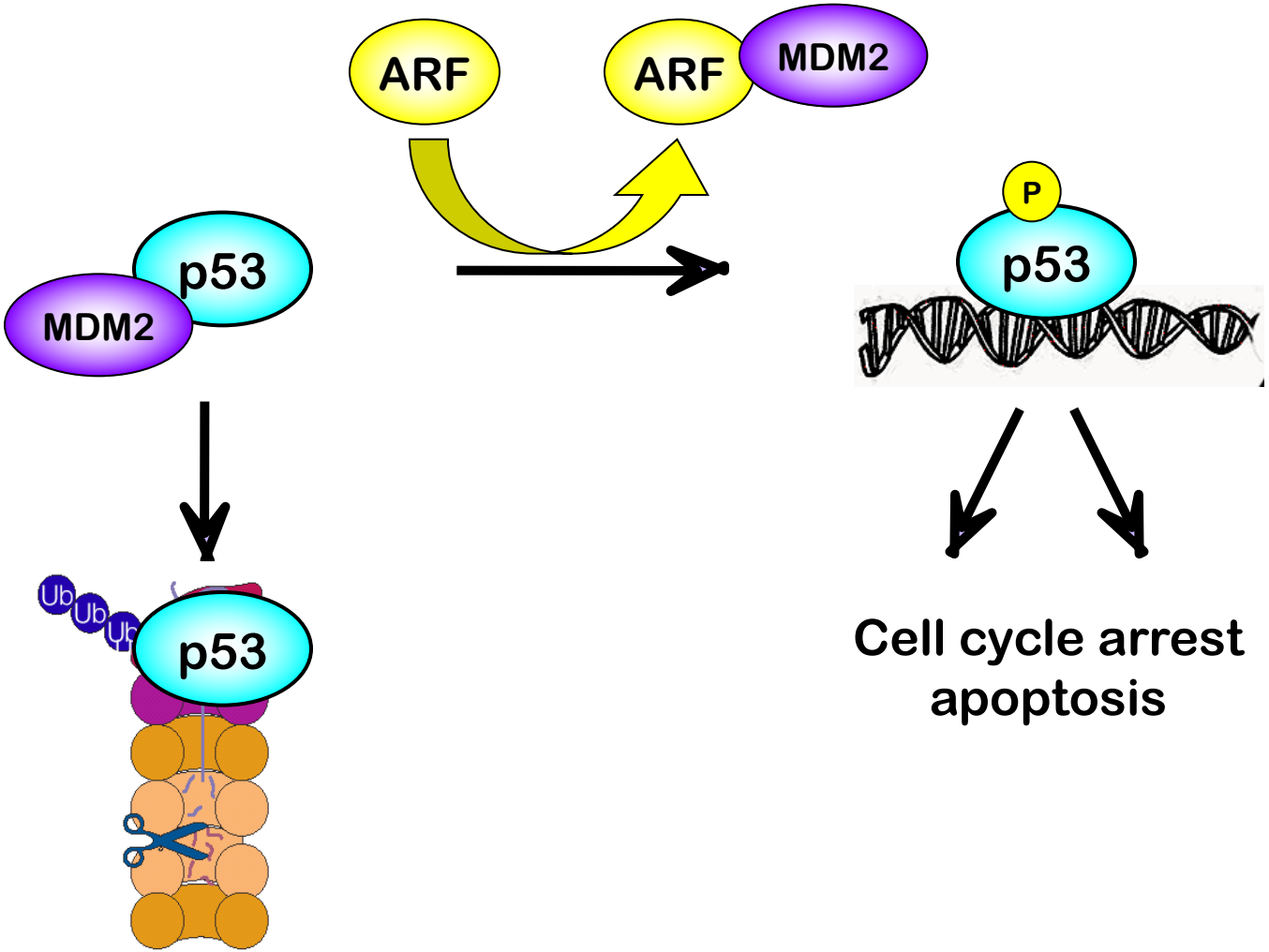
Danni al DNA inducono fosforilazione e attivazione di p53



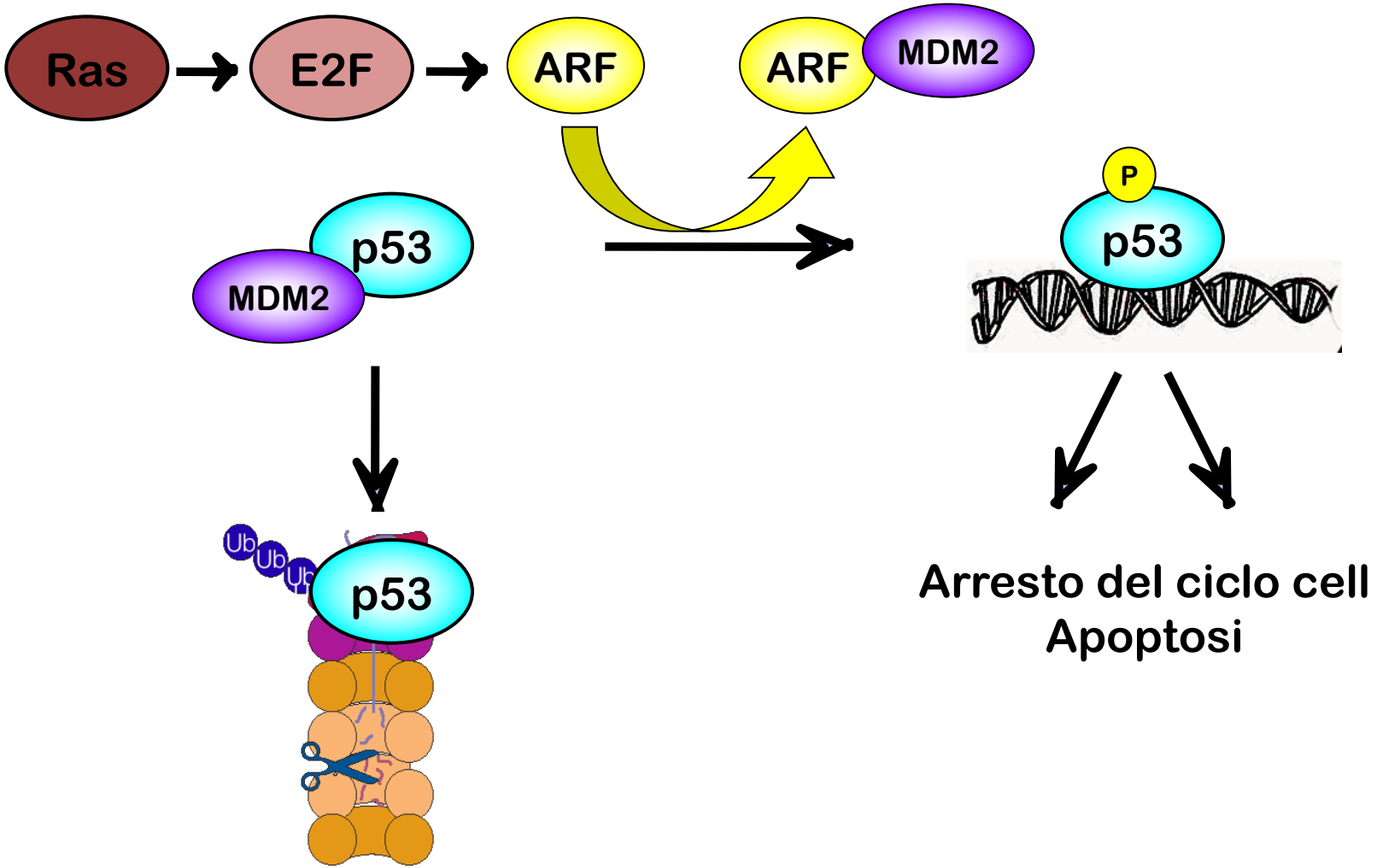
La stabilità di p53 è regolata dal sistema ubiquitina-proteasoma



L'induzione di ARF a valle dell'espressione di oncogeni (e.g. RAS) induce stabilizzazione di p53



L'induzione di ARF a valle dell'espressione di oncogeni (e.g. RAS) induce stabilizzazione di p53



Il locus Ink4a/Arf codifica per gli oncosoppressori p16 e ARF

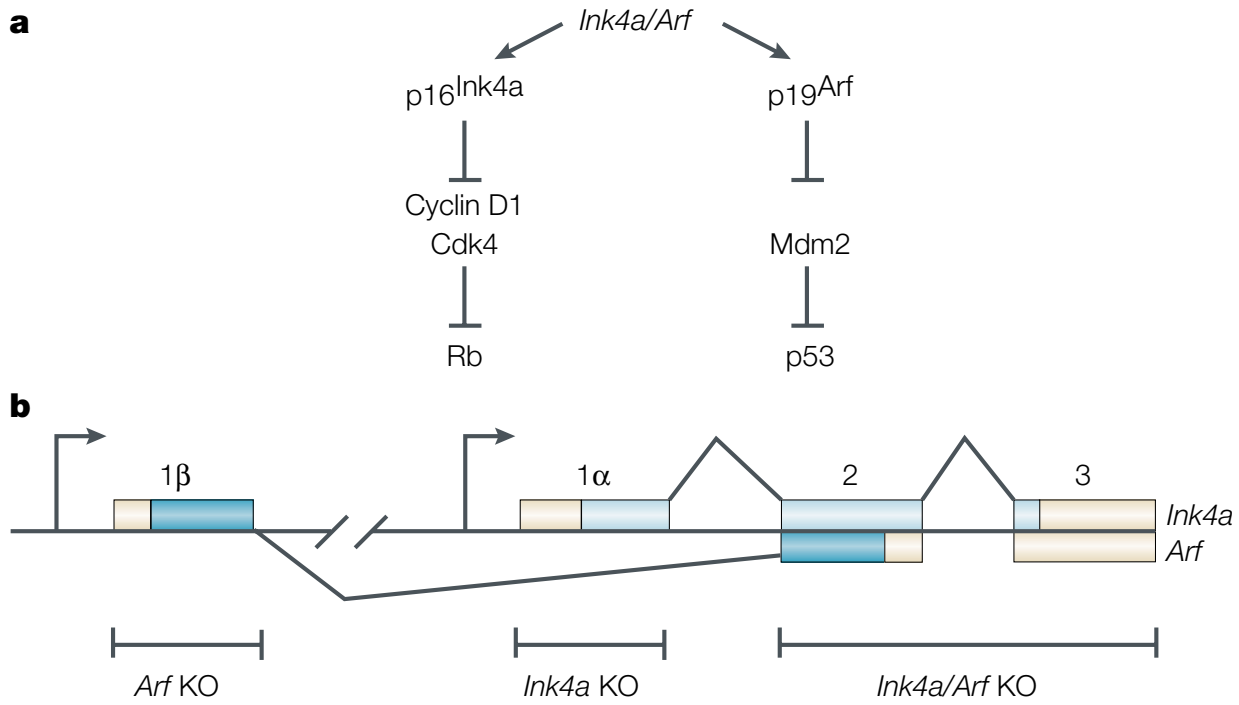
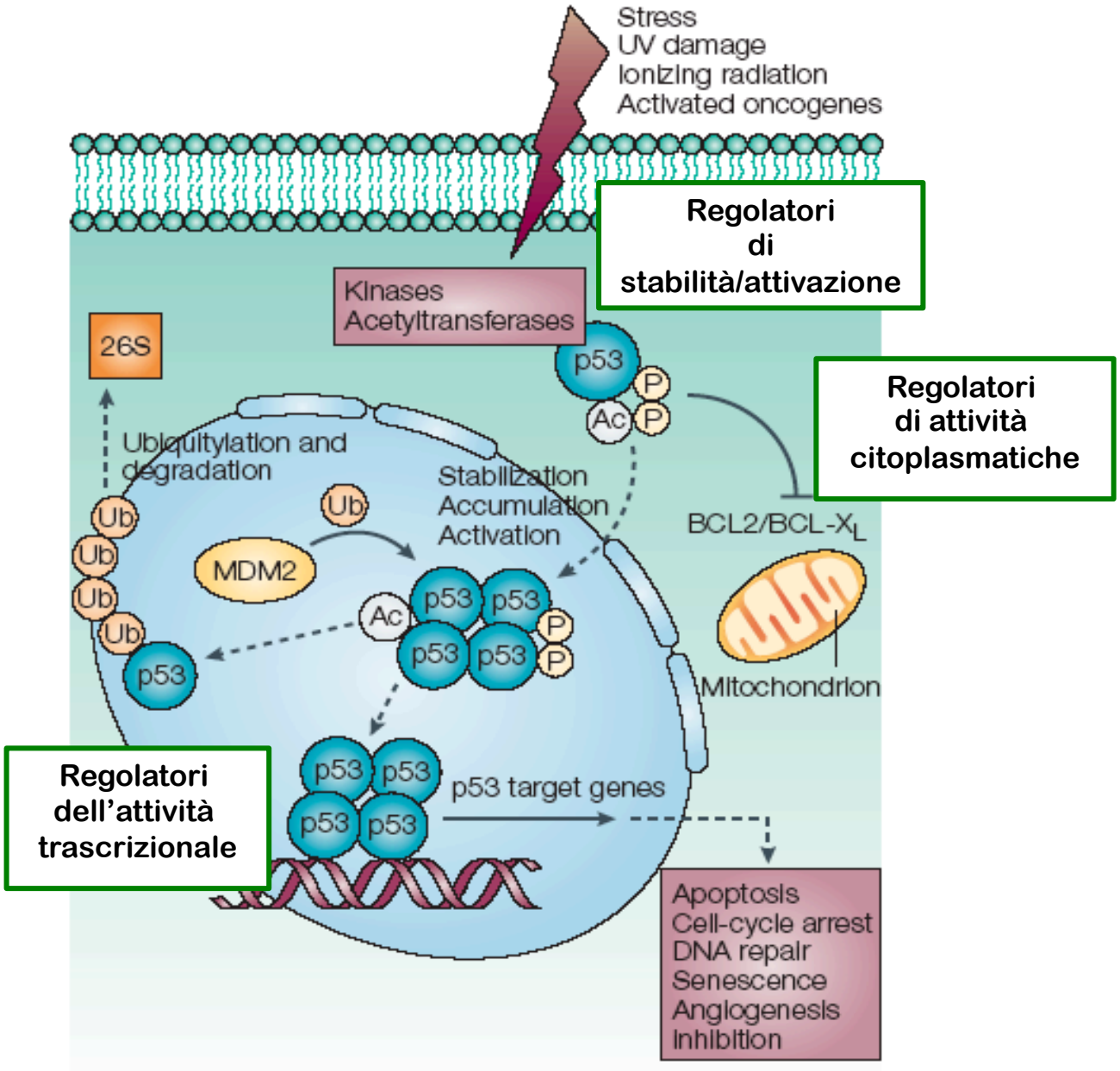


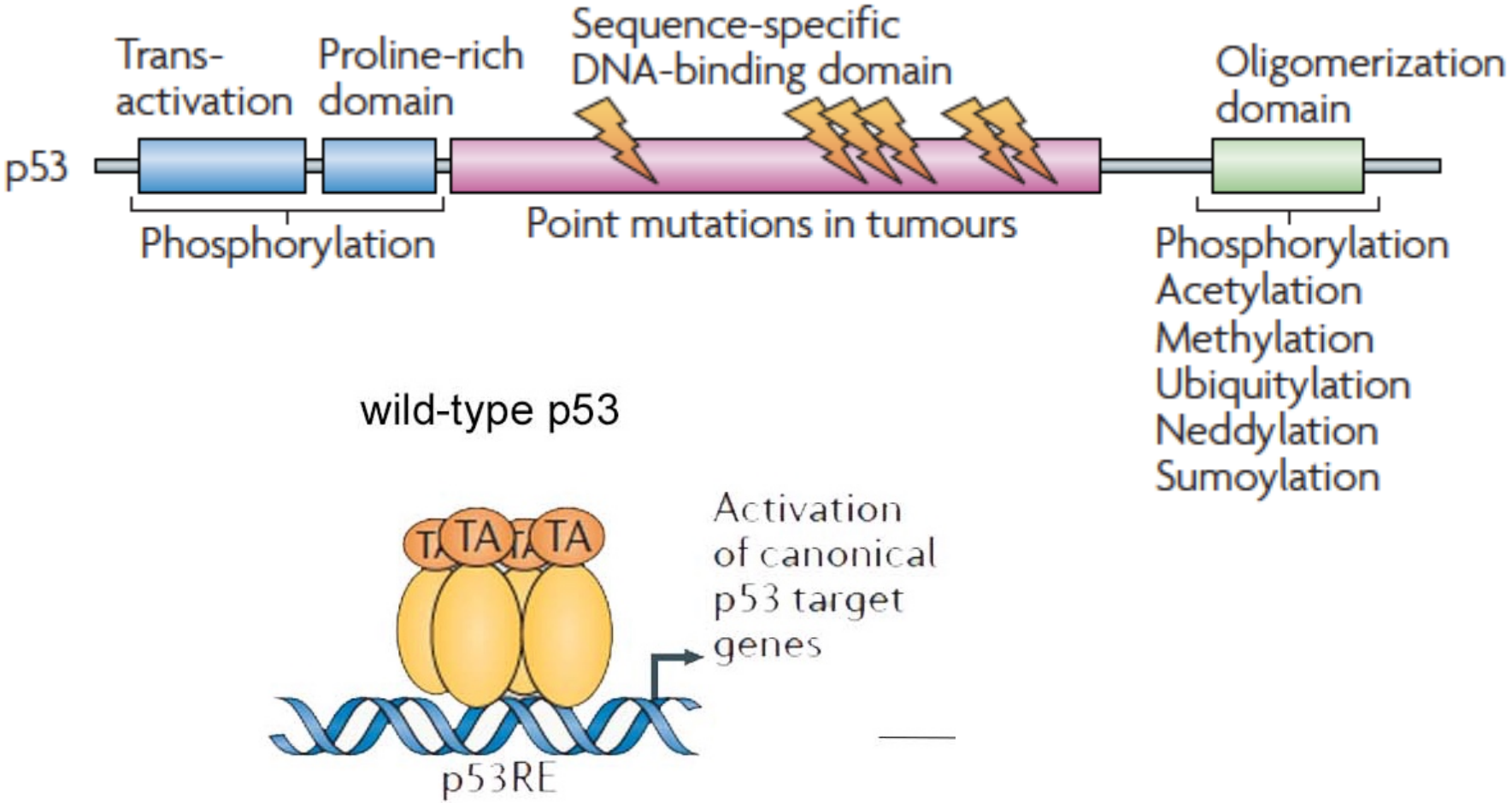
Figure 1 | **The *Ink4a/Arf* locus. a** | The two products of the mouse *Ink4a/Arf* locus, $p16^{Ink4a}$ and $p19^{Arf}$ ($p14^{ARF}$ in human) indirectly regulate the retinoblastoma protein (Rb) and p53, respectively. **b** | Alternative first exons (1α and 1β) that are transcribed from different promoters (arrows) specify the 5' ends of the *Ink4a* and *Arf* transcripts, respectively. These are spliced to the same acceptor site in exon 2, which is translated in alternative frames. *Ink4a* coding sequences in exons 1α, 2 and 3 are denoted by light shading, and *Arf* coding sequences in exons 1β and 2 are indicated by dark blue shading. The regions that are disrupted in the different knockout (KO) mouse strains are indicated below the figure. The schematic is not drawn to scale, and in both the human and mouse genomes, exons 1α and 1β are separated by >15 kb. (**b** is adapted from REF. 14.)

Scherr C., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., 2001

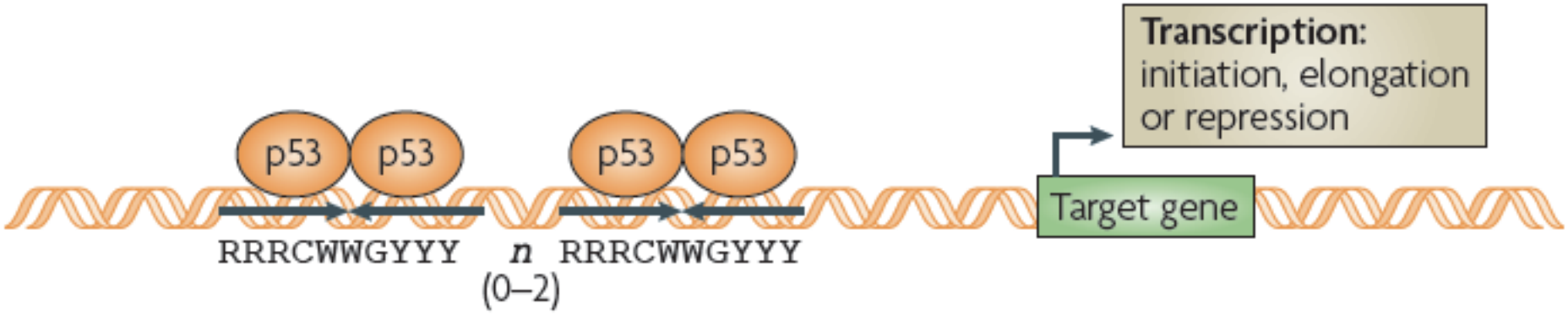
L'attività di p53 è regolata finemente a diversi livelli

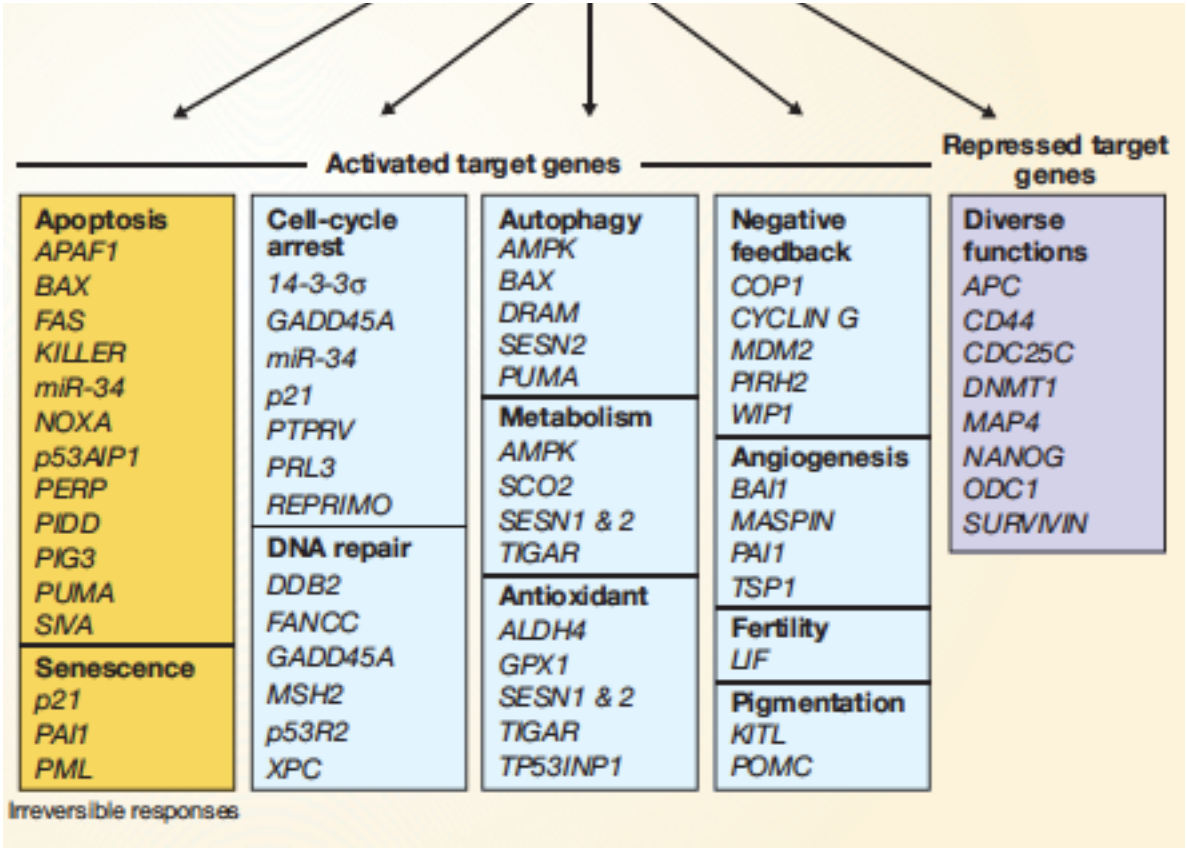


p53 (TA-p53α) è un fattore di trascrizione

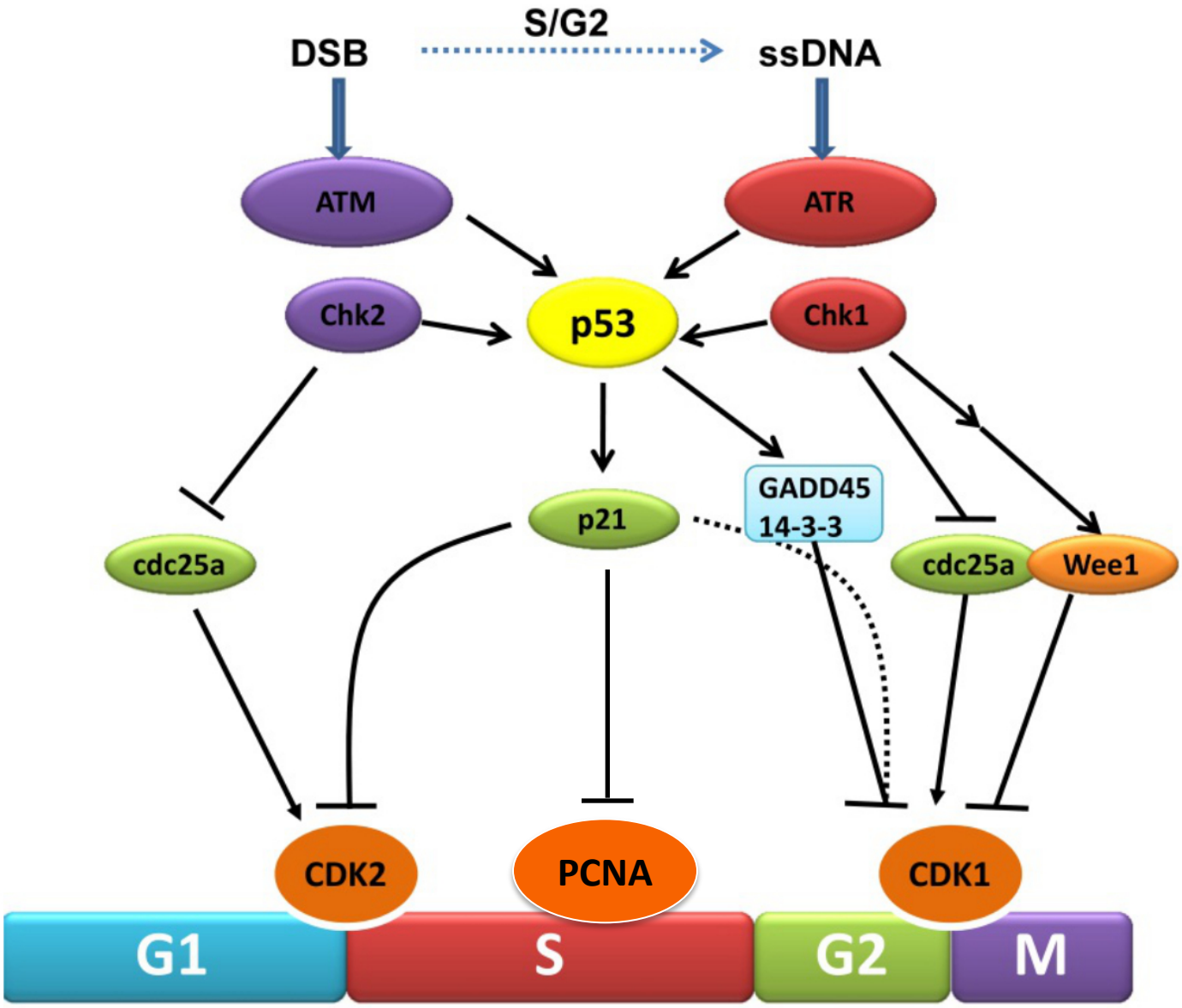


p53 può regolare diversi set di geni bersaglio

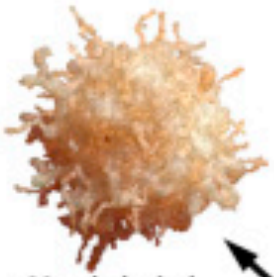




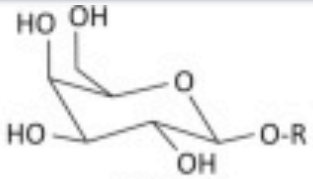
p53 può indurre l'arresto del ciclo cellulare



Fenotipi delle cellule senescenti

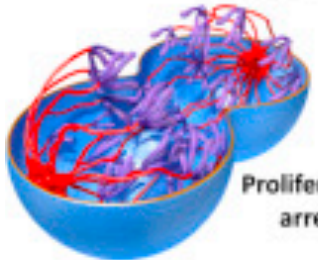


Morphological changes



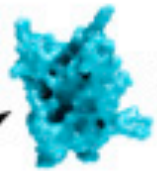
Increased SA-β-Gal activity

Increased mitochondrial damage and ROS-formation



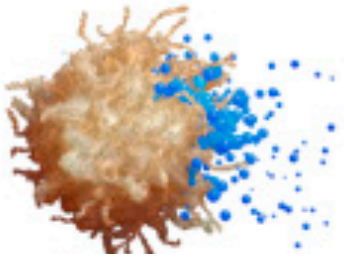
Proliferation arrest

Arresto del ciclo cellulare



p53 induce p21 (CdKi)

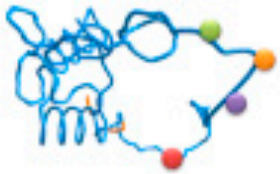
Senescent cell



Secrezione di fattori solubili con attività autocrina e paracrina (SASP)

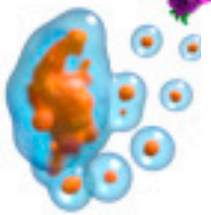
Danni al DNA e eterocromatina

Accumulation of protein aggregates and covalently cross-linked aggregates (lipofuscin, AGEs, ALEs) both in cytosol and lysosomal system



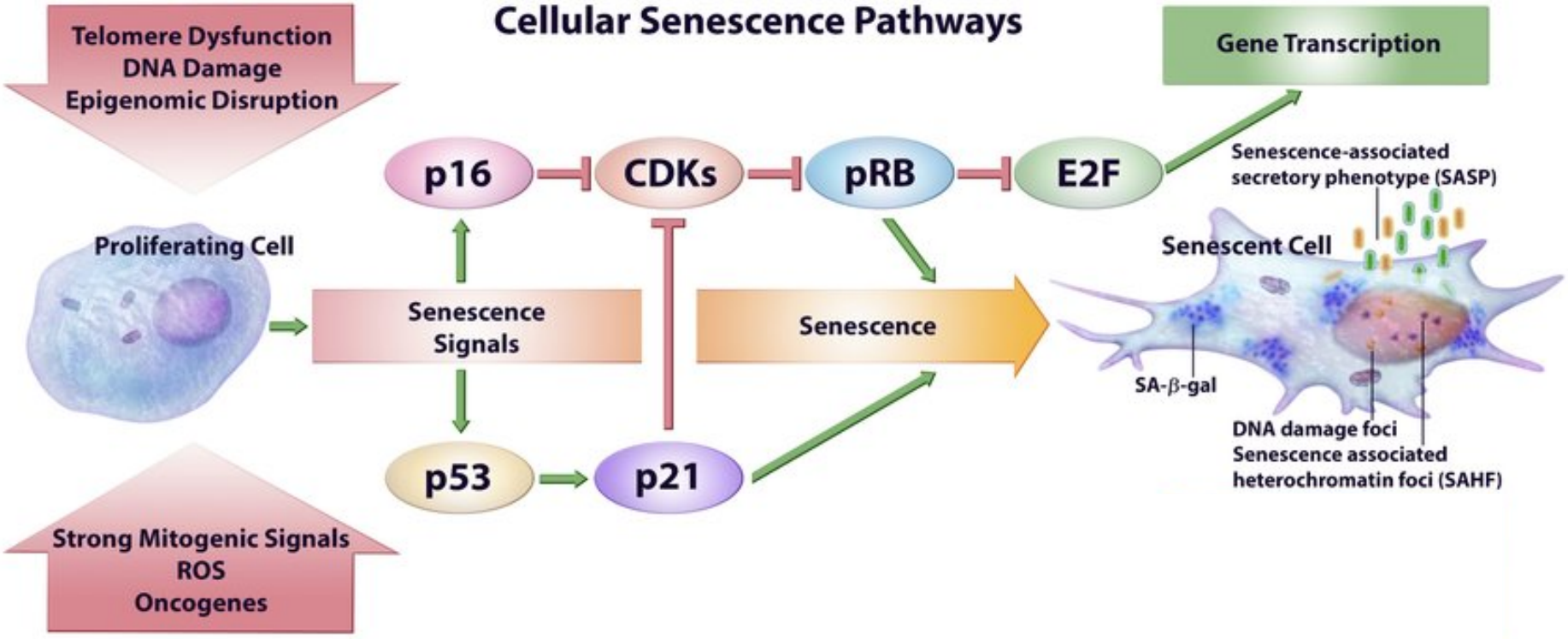
Increased amounts of (oxidative) protein modifications

ER-stress, increased amount of misfolded proteins



Aumento del numero e dimensione dei lisosomi

L'induzione della senescenza dipende dall'attivazione cronica della DDR ed è mediata dalle pathways di p53 and RB



arresto permanente della proliferazione causato dall'espressione dei CDKi p21 e p16

Profilo di espressione genica di cellule senescenti

★ **Induzione di CDKi :**

- p21 (indotto da p53)
- p16 (indotto da altri stimoli)

→ Mantengono pRB ipofosforilato (attivo)

★ **Repressione di geni della replicazione del DNA/progressione del ciclo:**

- istoni, c-FOS, cicline A e B, PCNA …

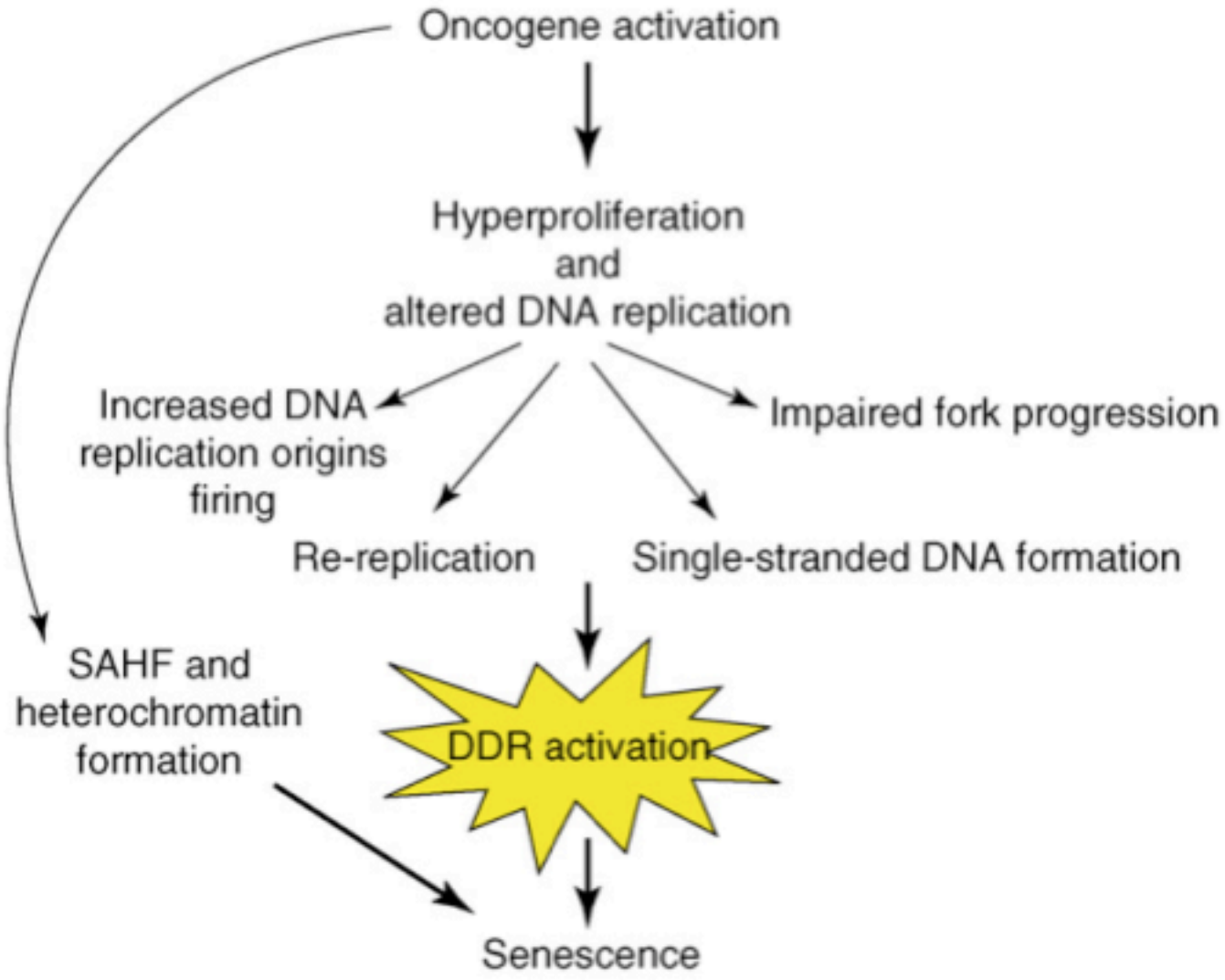
(bersagli di E2F repressi da RB)

★ **Induzione di geni codificanti per proteine secrete (SASP)**

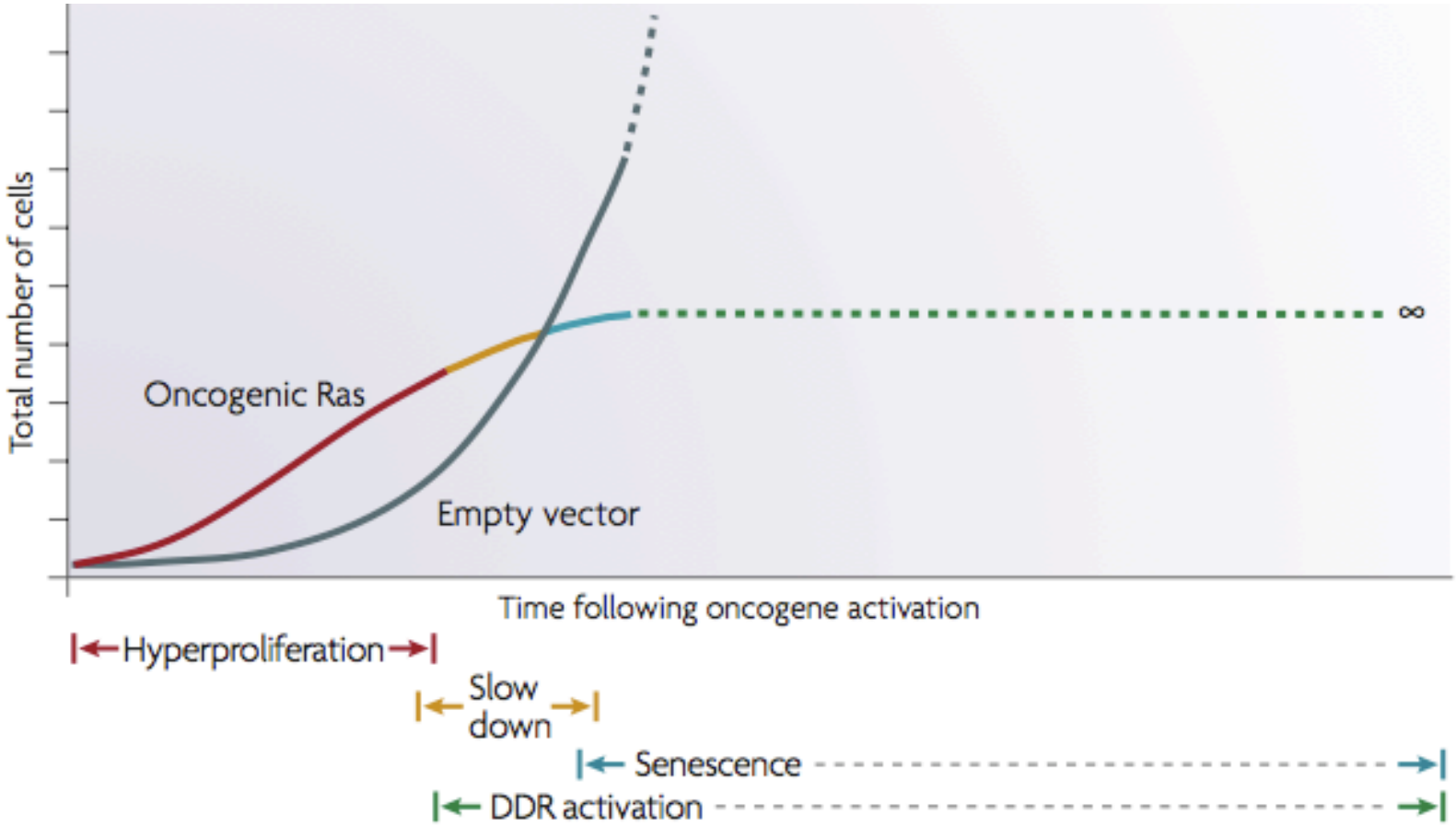
- rinforzo autocrino/paracrino della senescenza
- infiammazione e immunità innata
- rimodellamento della ECM
- stimolazione della riparazione tissutale

Stimoli che inducono la senescenza come risposta oncosoppressiva

Senescence signals I: Oncogene-Induced Senescence & DNA damage-induced Senescence

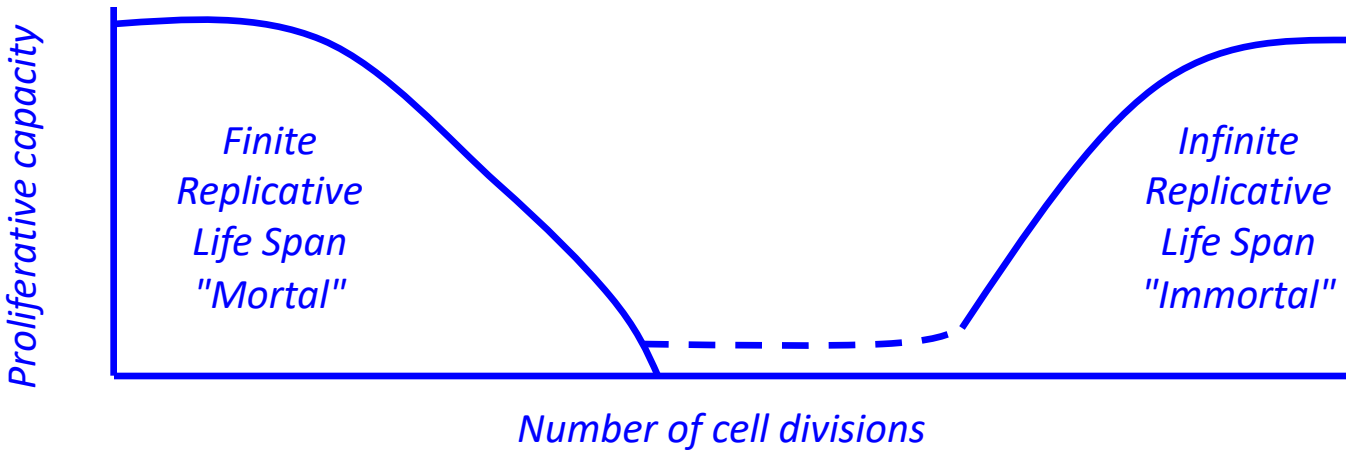


Senescence signals I: Oncogene-Induced Senescence & DNA damage-induced Senescence

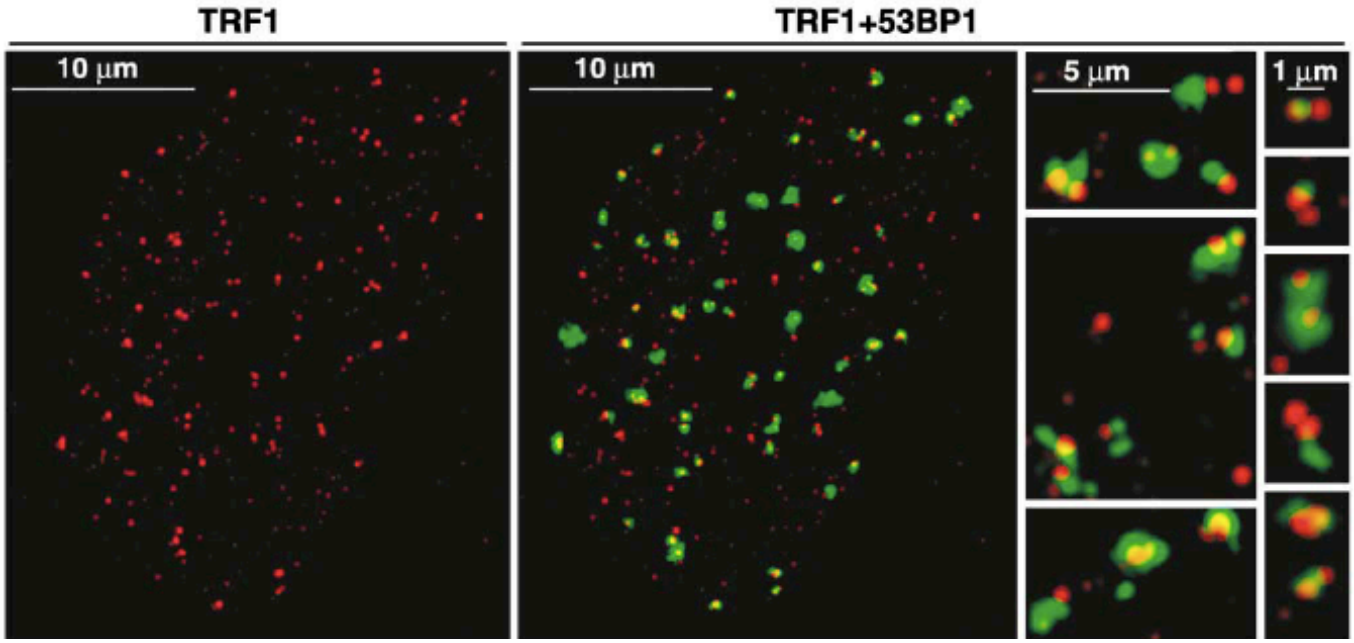


Di Micco, Trends Cell Biol 2007

Senescence signals II: Replicative Senescence



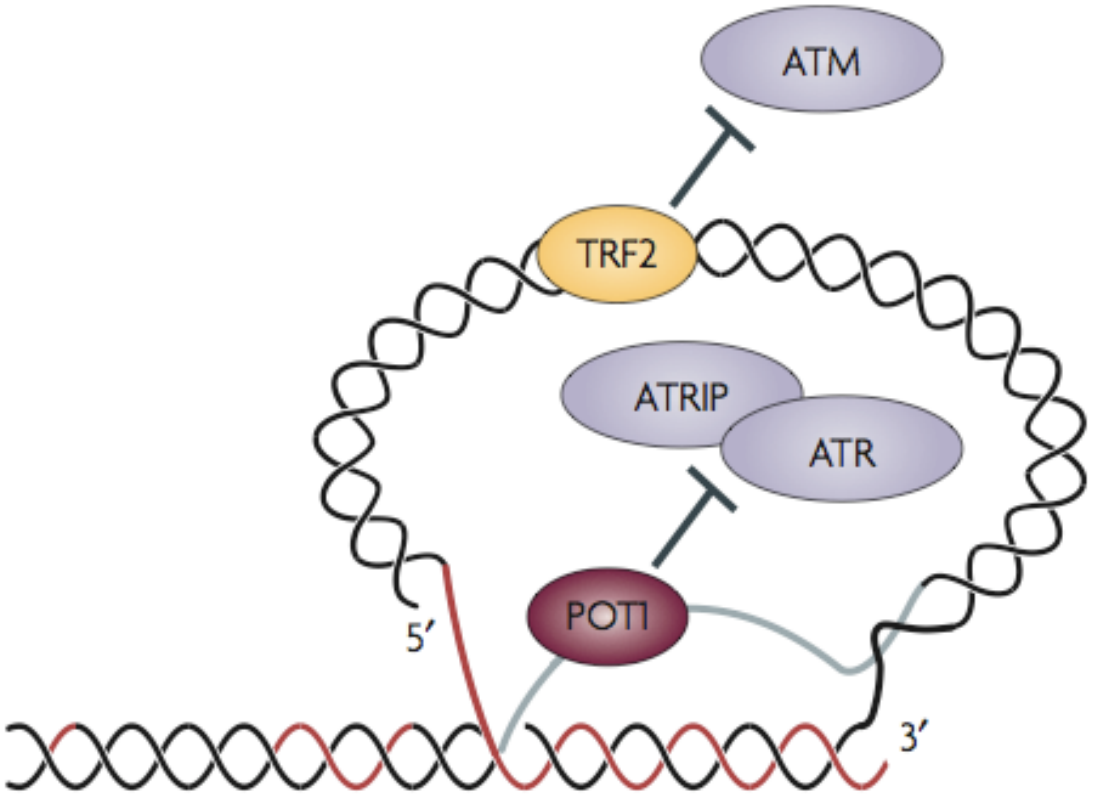
Telomeri accorciati causano induzione cronica della DDR



- DDR foci colocalize with dysfunctional telomeres
  Takai, Curr Biol 2003
- Also in vivo (skin)
  Herbig, Science 2006

- DDR factors bind telomeric DNA
  d'Adda di Fagagna, Nature 2003

Telomeri accorciati causano induzione cronica della DDR



- Intact telomeres inhibit DDR factors
  Karlseder, PLoS Biol 2004
  Denchi, Nature 2007

- Short telomeres are DNA DSBs

Stimoli che inducono la senescenza come risposta oncosoppressiva

- accorciamento dei telomeri
- danni al DNA da agenti estrinseci e intrinseci
- iperproliferazione = iper-replicazione del DNA

Attivazione della DDR

La senescenza è una risposta oncosoppressiva

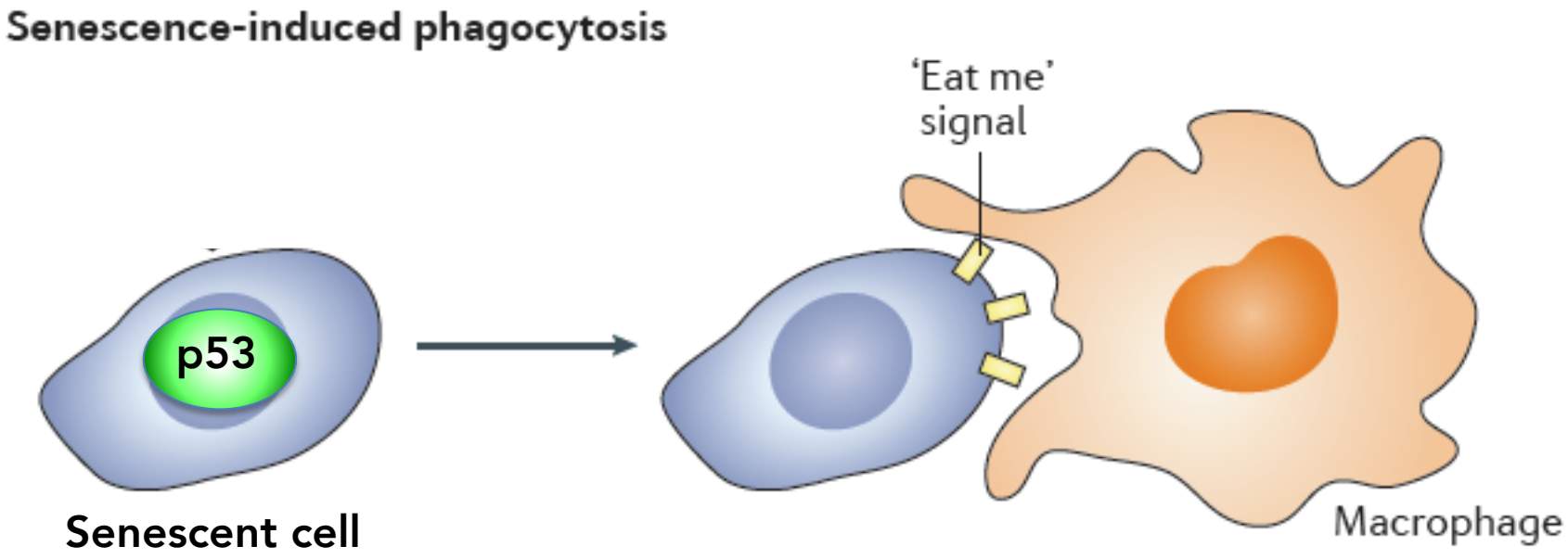
- la senescenza è indotta da stimoli oncogenici
- la senescenza dipende dalle pathways oncosoppressive di p53 e pRB
- la senescenza inibisce la tumorigenesi in vivo

Premalignant human nevi and colon adenomas contain cells expressing senescence markers,
senescent cells are markedly diminished in deriving malignant melanomas and adenocarcinomas *(Bartkova et al., 2005; Michaloglou et al., 2005)*.

mouse models of tumorigenesis (oncogenic Ras expression/PTEN deletion) display abundant senescent cells in premalignant lesions, but scarce in the cancers eventually developed *(Braig et al., 2005; Chen et al., 2005; Collado et al., 2005)*.
dismantling the senescence response accelerates development of malignant tumors *(Chen et al., 2005)*.

La senescenza arresta lesioni allo stadio pre-tumorale

Il sistema immunitario innato elimina le cellule senescenti nei tessuti



nature Vol 445|8 February 2007|doi:10.1038/nature05529

Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas

Wen Xue[1]*, Lars Zender[1]*, Cornelius Miething[1], Ross A. Dickins[1,2], Eva Hernando[3], Valery Krizhanovsky[1], Carlos Cordon-Cardo[3] & Scott W. Lowe[1,2]