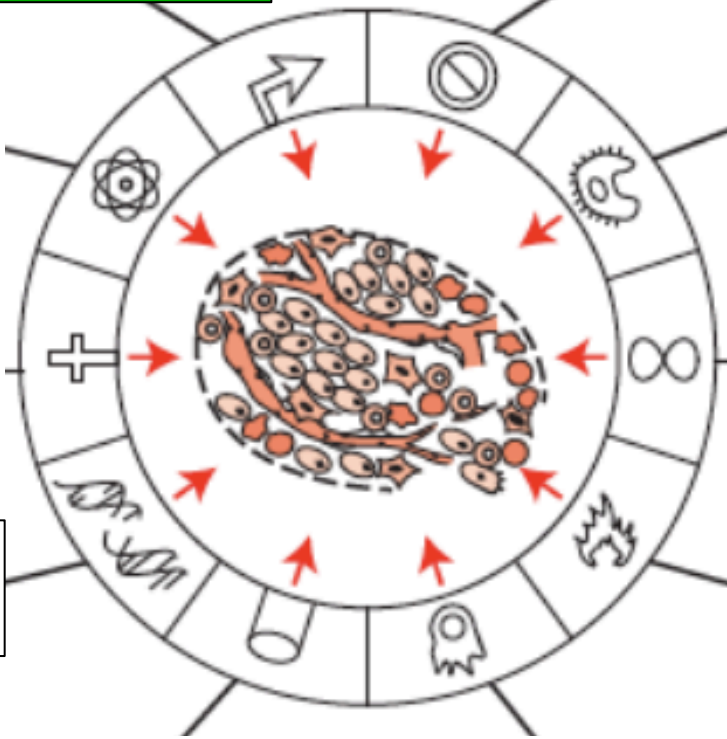
Corso di Oncologia Molecolare AA 2020-2021

HALLMARK del cancro #1:

L'ACQUISIZIONE DELL'INDIPENDENZA DAI SEGNALI PROLIFERATIVI



Indipendenza dai segnali proliferativi

Resistenza ai segnali inibitori della proliferazione

Riprogrammazione del metabolismo cellulare

Evasione dal sitema immunitario

Evasione dai meccanismi oncosoppressivi intrinseci

Potenziale replicativo illimitato

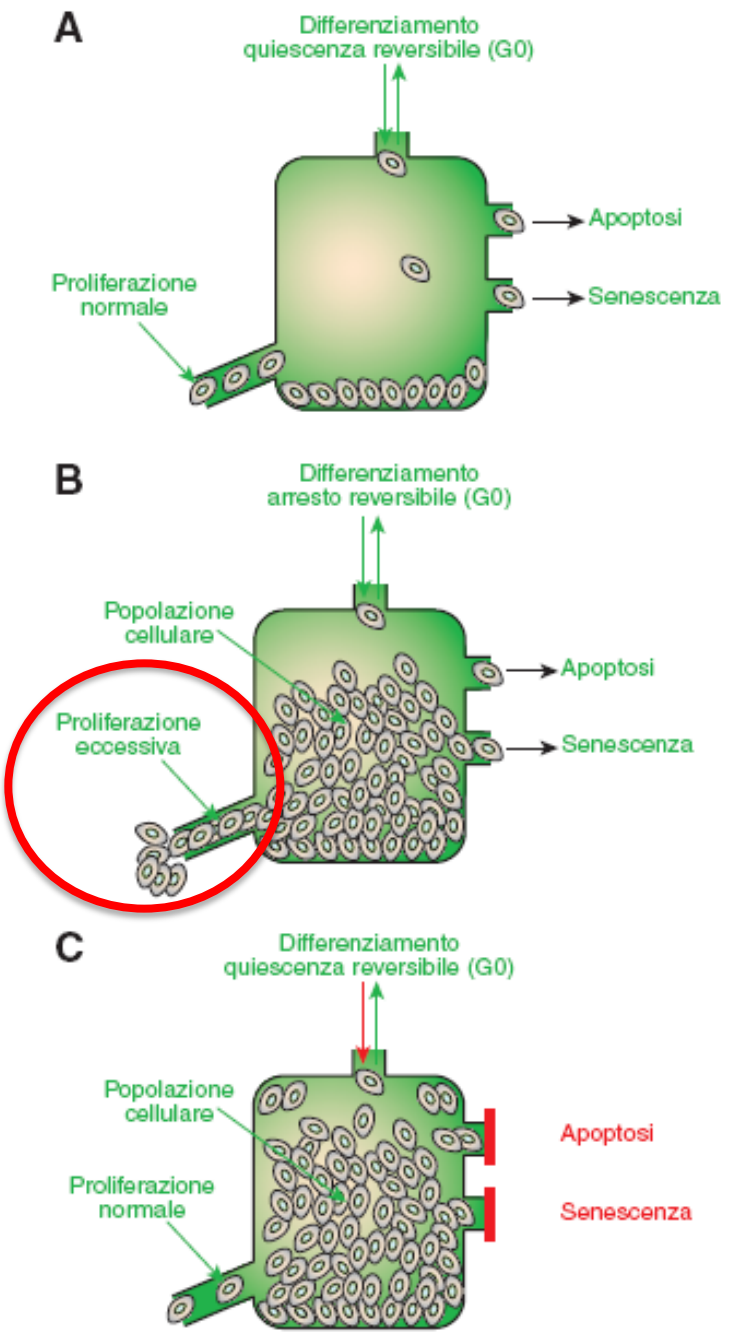
Mutazione e instabilità genomica

Infiammazione pro-tumorale

Angiogenesi

Invasione e metastasi

Le mutazioni driver conferiscono VANTAGGI SELETTIVI alterando il bilancio tra proliferazione/sopravvivenza e morte/senescenza/differenziamento



L'indipendenza proliferativa può dipendere da alterazioni a carico di diverse pathways

- RISPOSTA AI FATTORI MITOGENI
- TRANSIZIONE G1/S DEL CICLO CELLULARE

Geni del cancro che hanno un impatto sull'indipendenza dai segnali proliferativi

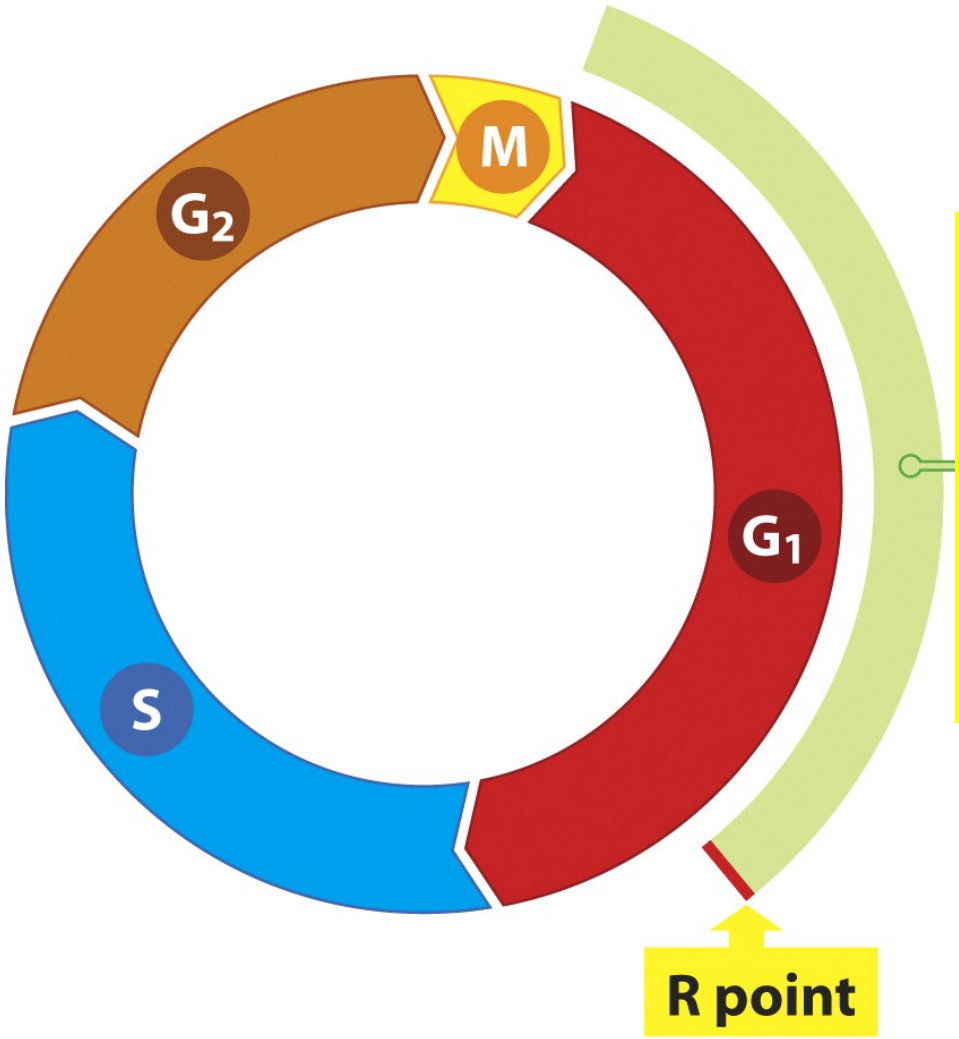
Oncogeni: promuovono la proliferazione e la staminalità, inibiscono il differenziamento

(e.g. RAS, Raf, Myc, PI3K, beta-catenina, cycD1)

Oncosoppressori:

gatekeepers: Inibiscono la proliferazione, promuovono il differenziamento (e.g. pRB, APC, PTEN)

Regolazione del ciclo cellulare da stimoli extracellulari



Regolazione del ciclo cellulare da stimoli extracellulari (fattori di crescita-citostatici/contatto cell-cell e cell-matrice) e segnali intracellulari (stato metabolico, integrità del genoma)

Figure 8.6 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Fattori che influenzano la transizione G1/S nel cancro

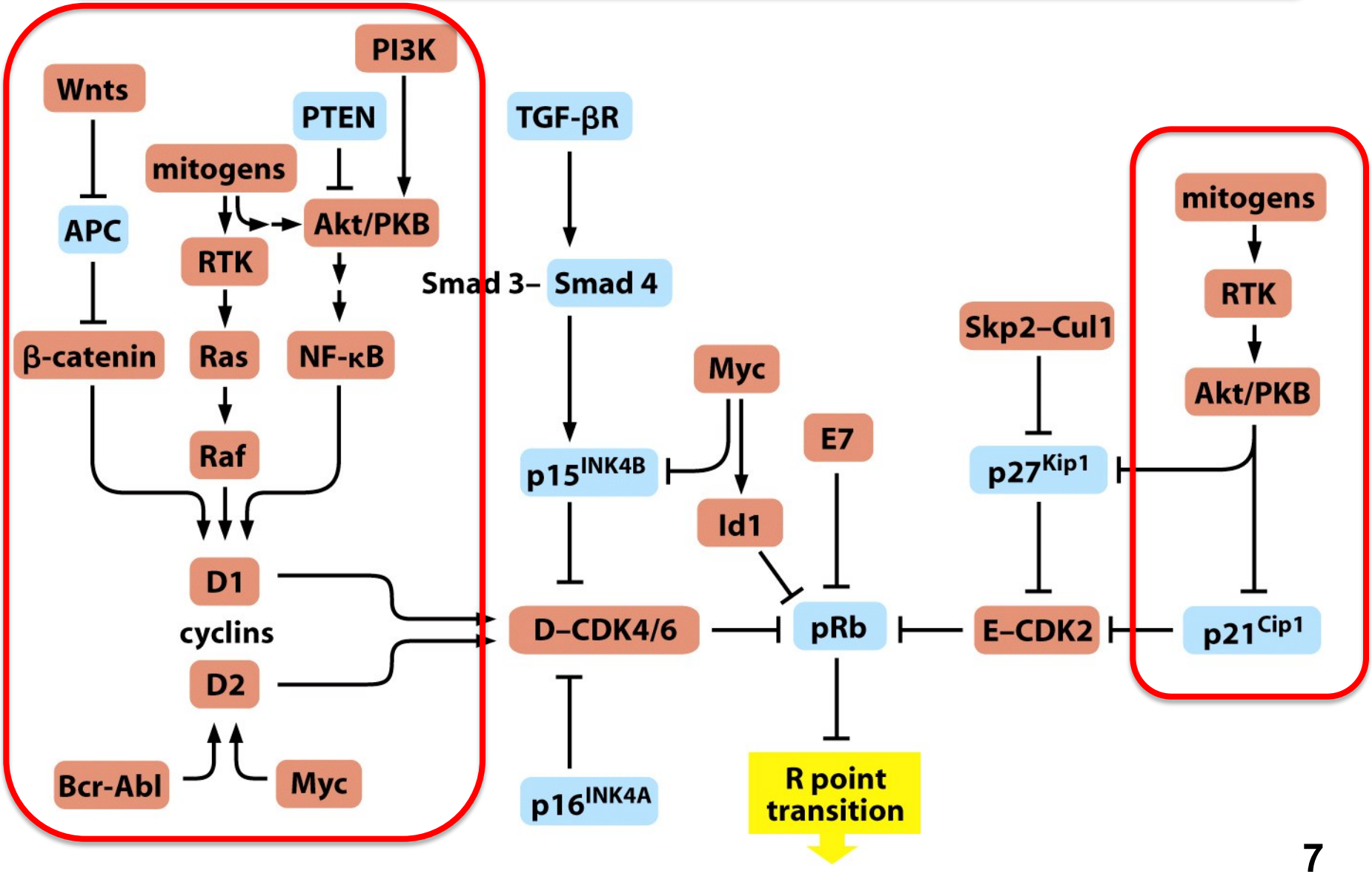
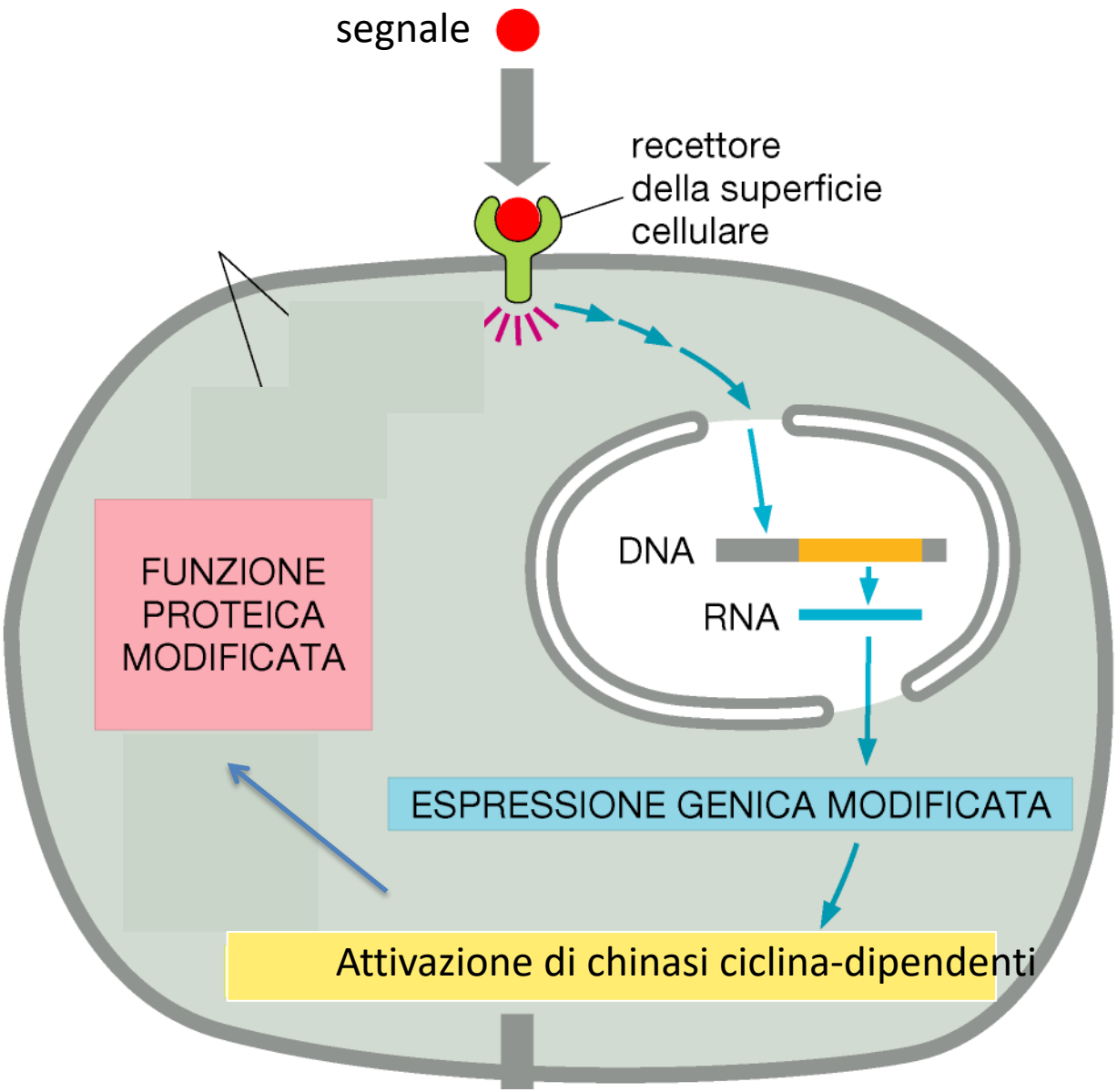


Figure 8.35 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Circuiti molecolari che regolano la risposta ai fattori mitogeni



Circuiti molecolari che regolano la risposta ai fattori mitogeni

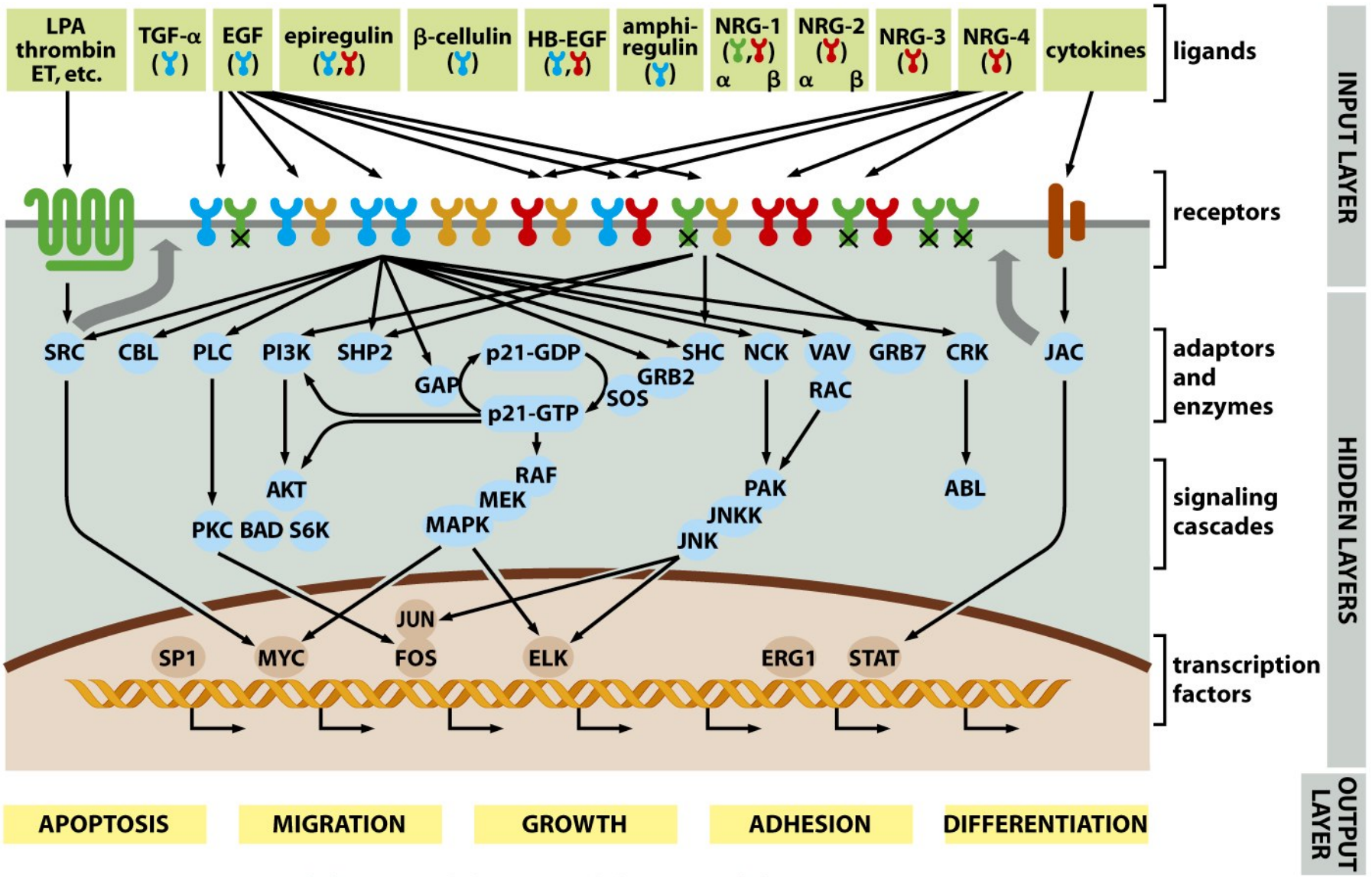
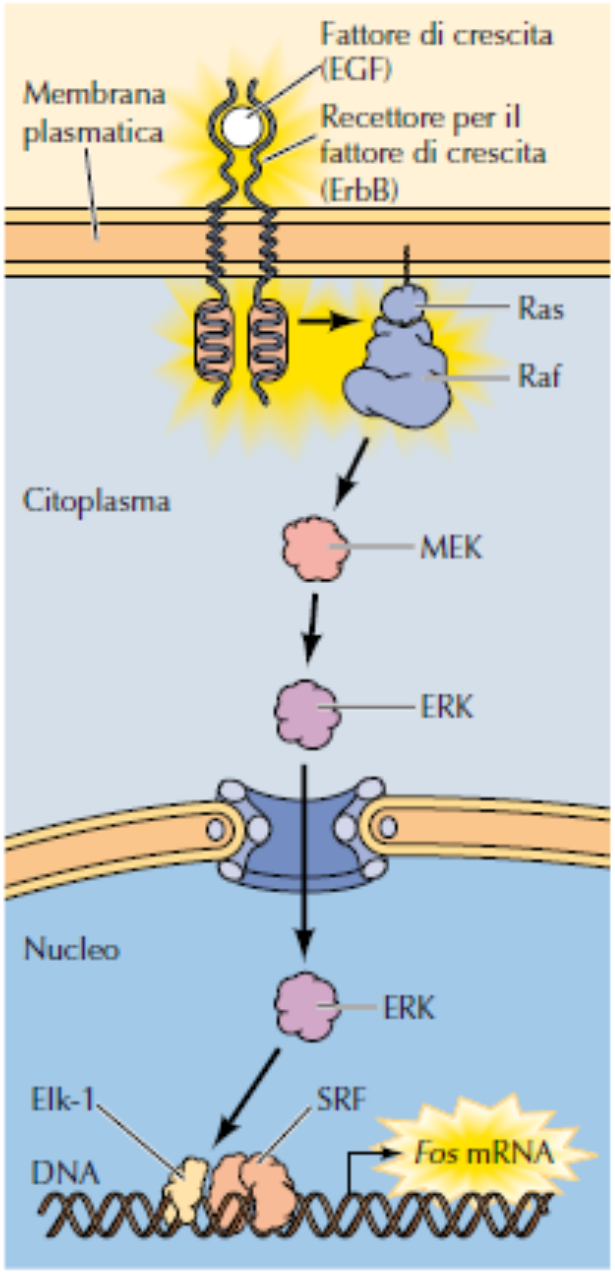


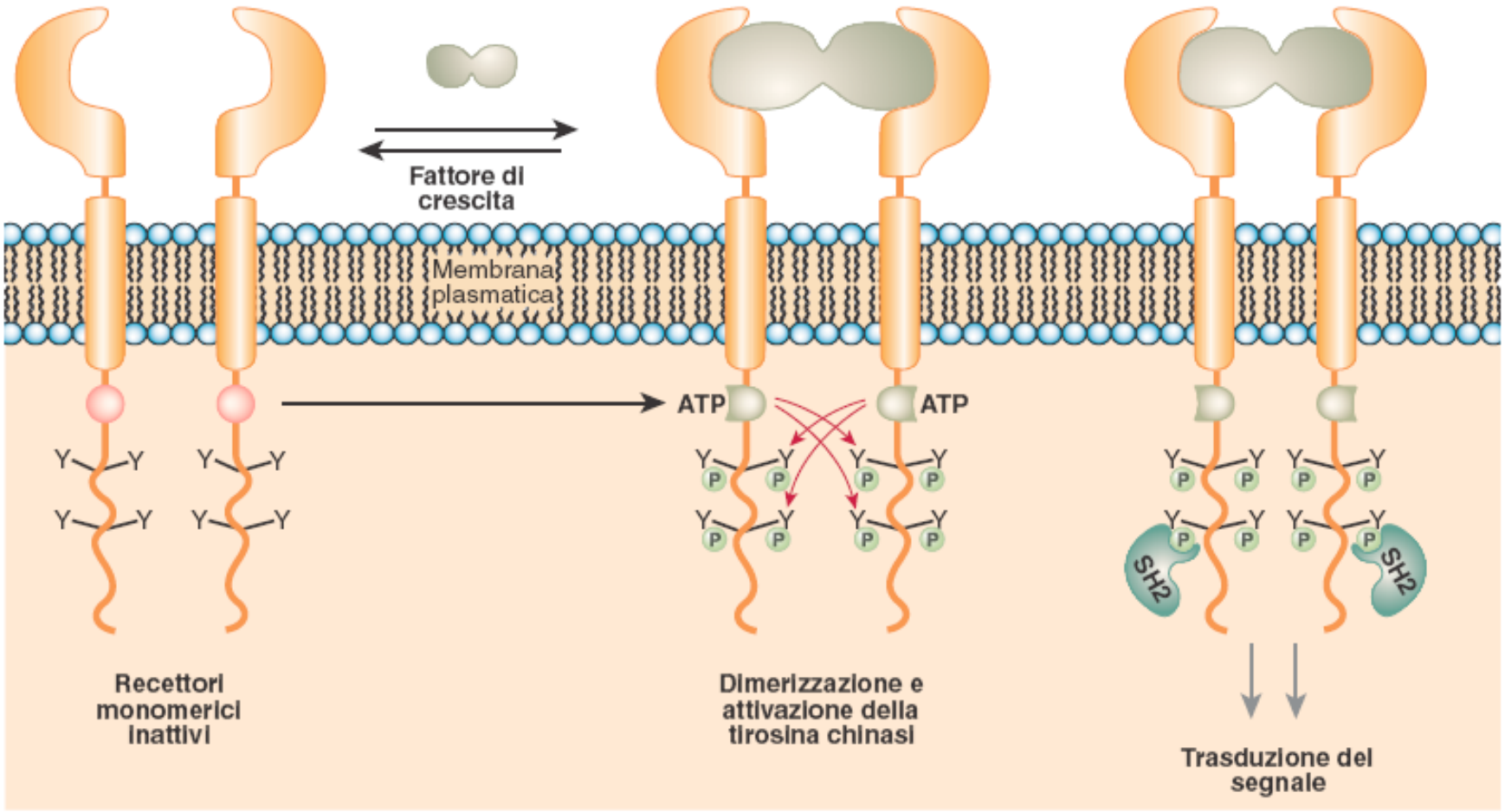
Figure 5.1 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Esempi di mutazioni driver nelle vie di trasduzione attivate in risposta a GF



→ **Ciclina D1**

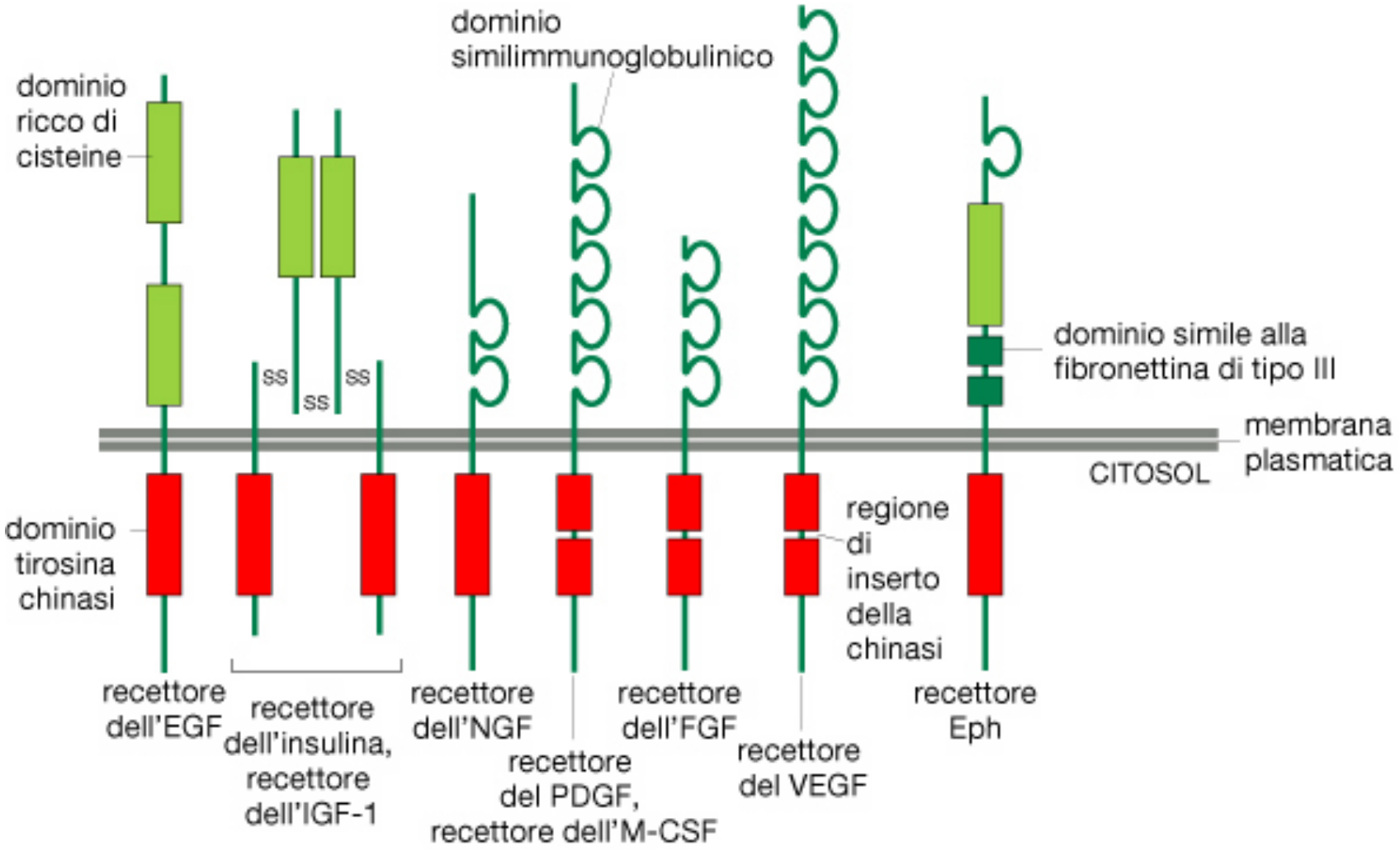
Attivazione dei recettori tirosina chinasici (RTK)



♦ FIGURA 10.13

Modalità di attivazione dei recettori di membrana dotati di attività tirosina chinasica. Il legame del fattore di crescita induce la dimerizzazione del recettore e la sua transfosforilazione (cioè i due dimeri recettoriali si fosforilano a vicenda). Molecole segnale citoplasmatiche che contengono domini capaci di riconoscere la tirosina fosforilata possono quindi legarsi al recettore attivato e iniziare la trasduzione del segnale. Y: tirosina; P: fosfato.

I recettori RTK legano specifici fattori di crescita su diverse cellule bersaglio



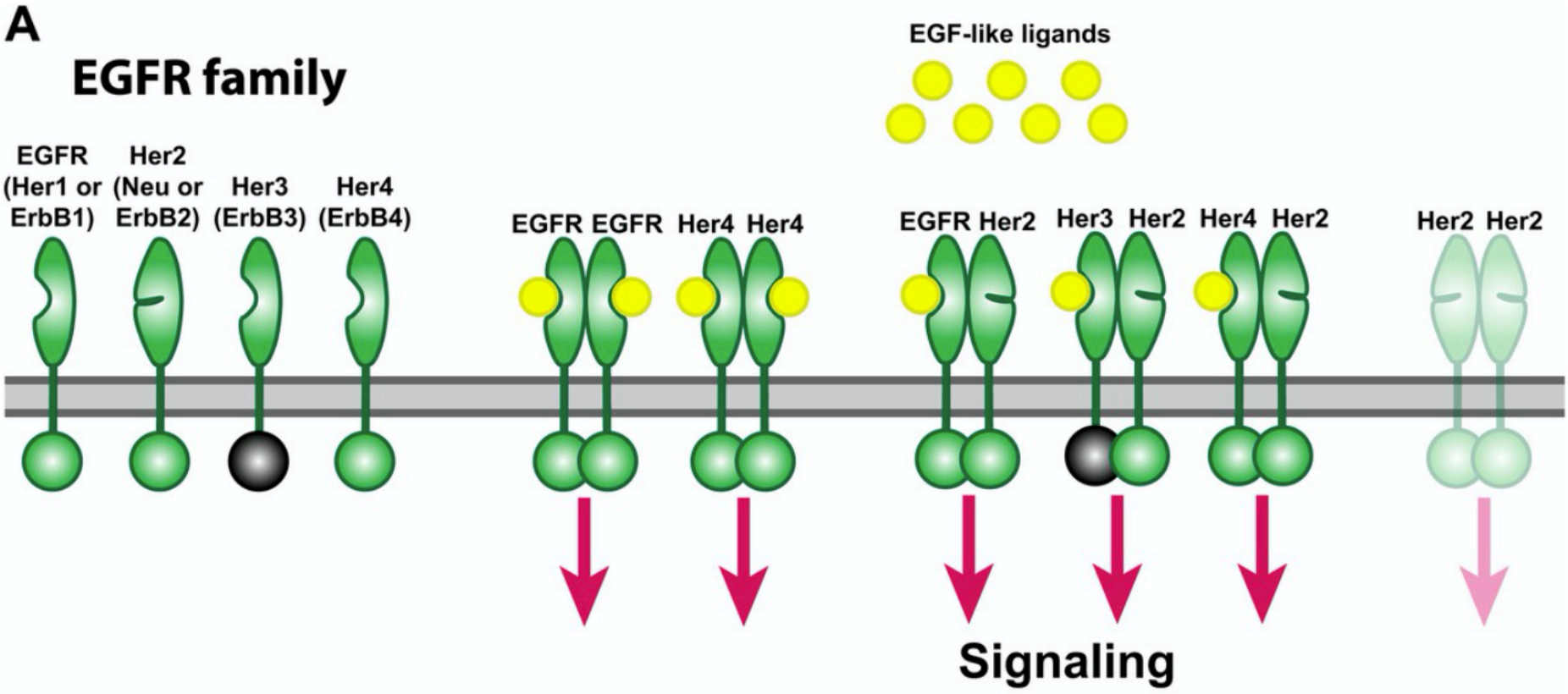
Esempi di alterazioni a carico dei RTK nei tumori umani

Table 5.2 Tyrosine kinase GF receptors altered in human tumors[a]

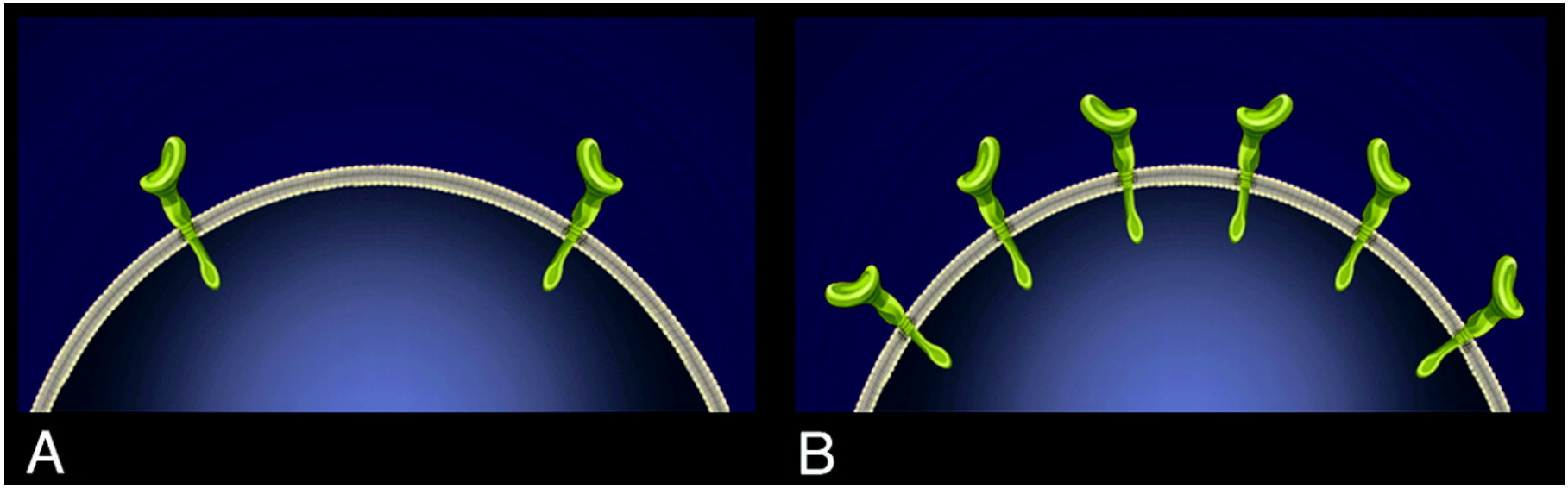
Name of receptor	Main ligand	Type of alteration	Types of tumor
EGF-R/ErbB1	EGF, TGF-α	overexpression	non-small cell lung cancer; breast, head and neck, stomach, colorectal, esophageal, prostate, bladder, renal, pancreatic, and ovarian carcinomas; glioblastoma
EGF-R/ErbB1		truncation of ectodomain	glioblastoma, lung and breast carcinomas
ErbB2/HER2/Neu	NRG, EGF	overexpression	30% of breast adenocarcinomas
ErbB3, 4	various	overexpression	oral squamous cell carcinoma
Flt-3	FL	tandem duplication	acute myelogenous leukemia
Kit	SCF	amino acid substitutions	gastrointestinal stromal tumor
Ret		fusion with other proteins, point mutations	papillary thyroid carcinomas, multiple endocrine neoplasias 2A and 2B
FGF-R3	FGF	overexpression; amino acid substitutions	multiple myeloma, bladder and cervical carcinomas

[a]See also Figure 5.17.

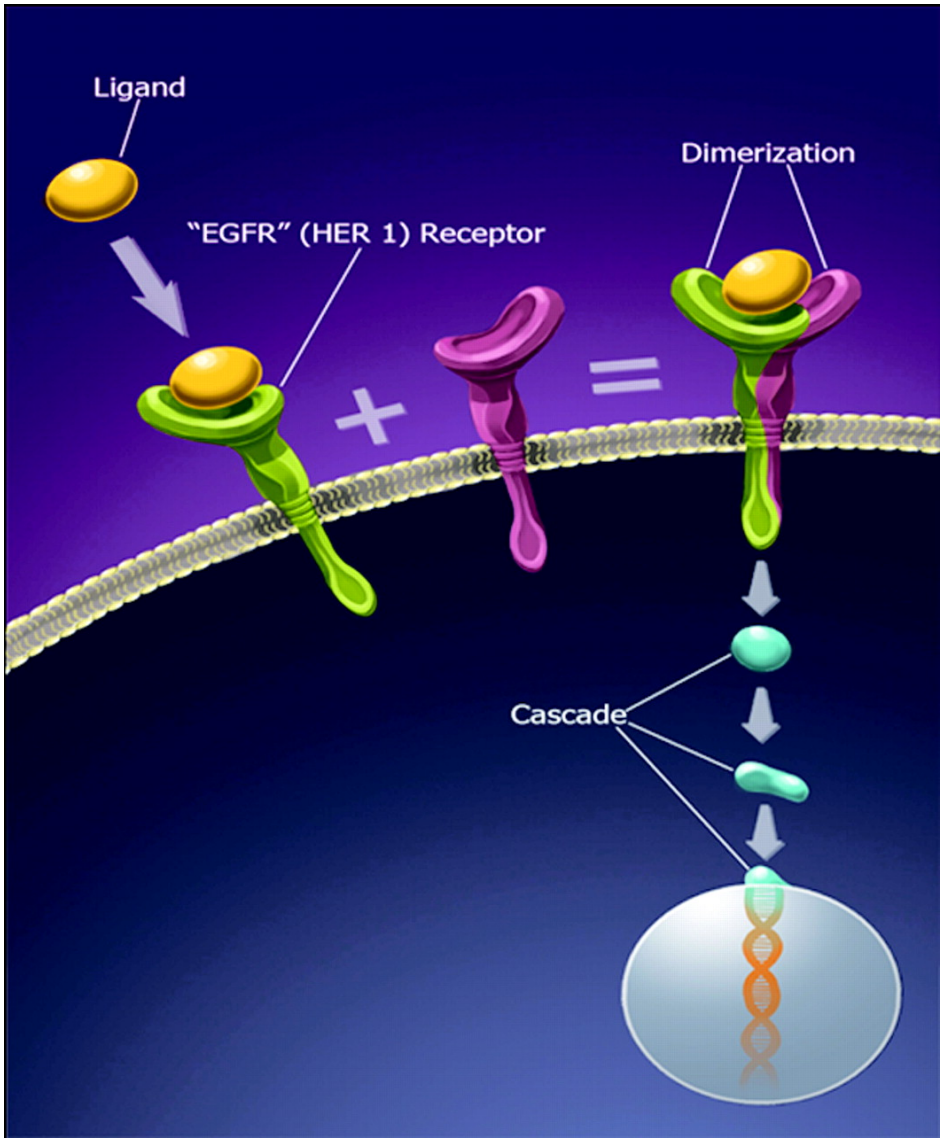
RTK della famiglia del EGFR



Sovraespressione di HER1/EGFR in tumori H&N, colorectal, NSLC, stomach…

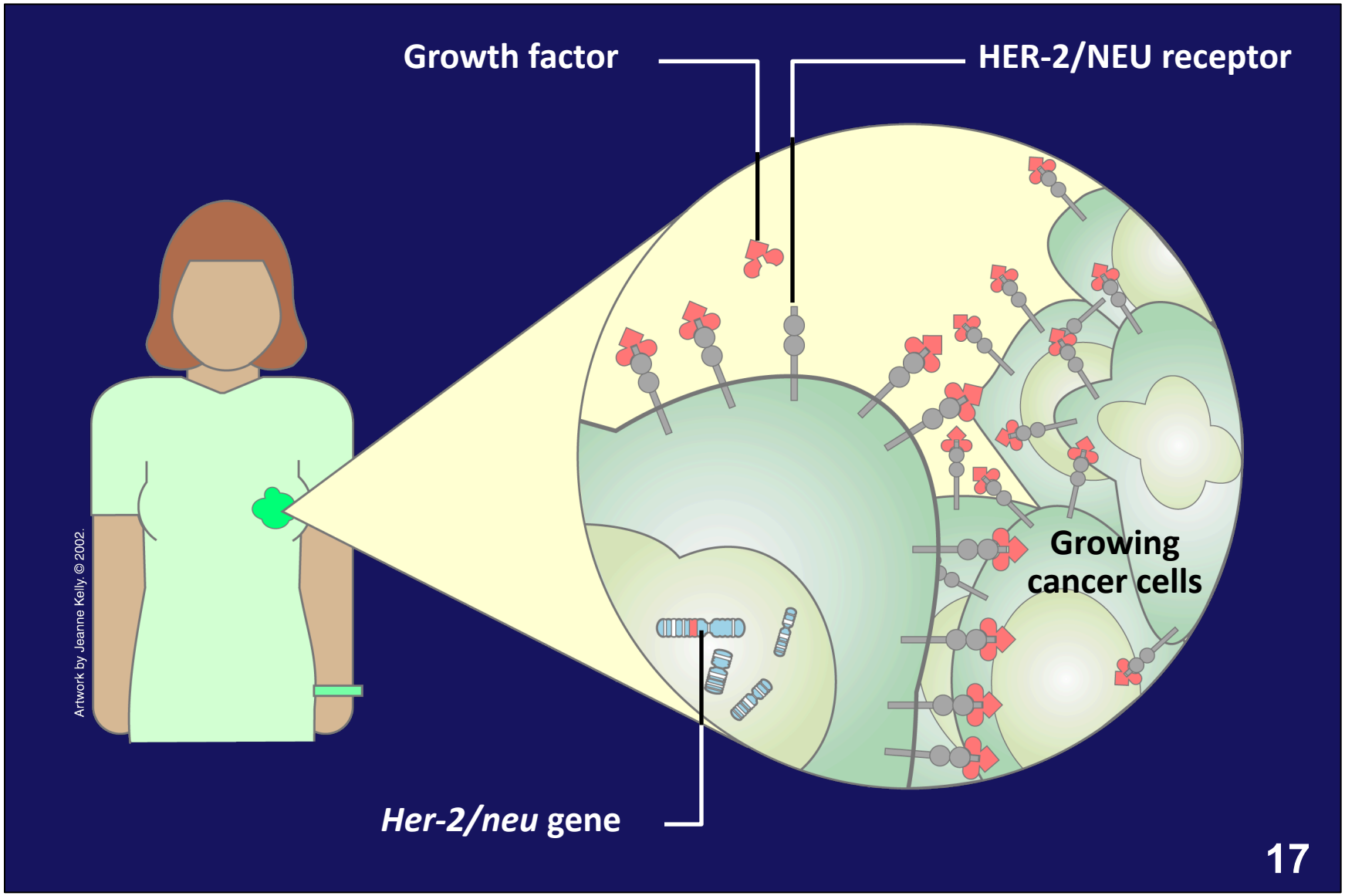


W. Bou-Assaly, and S. Mukherji AJNR Am J Neuroradiol 2010;31:626-627

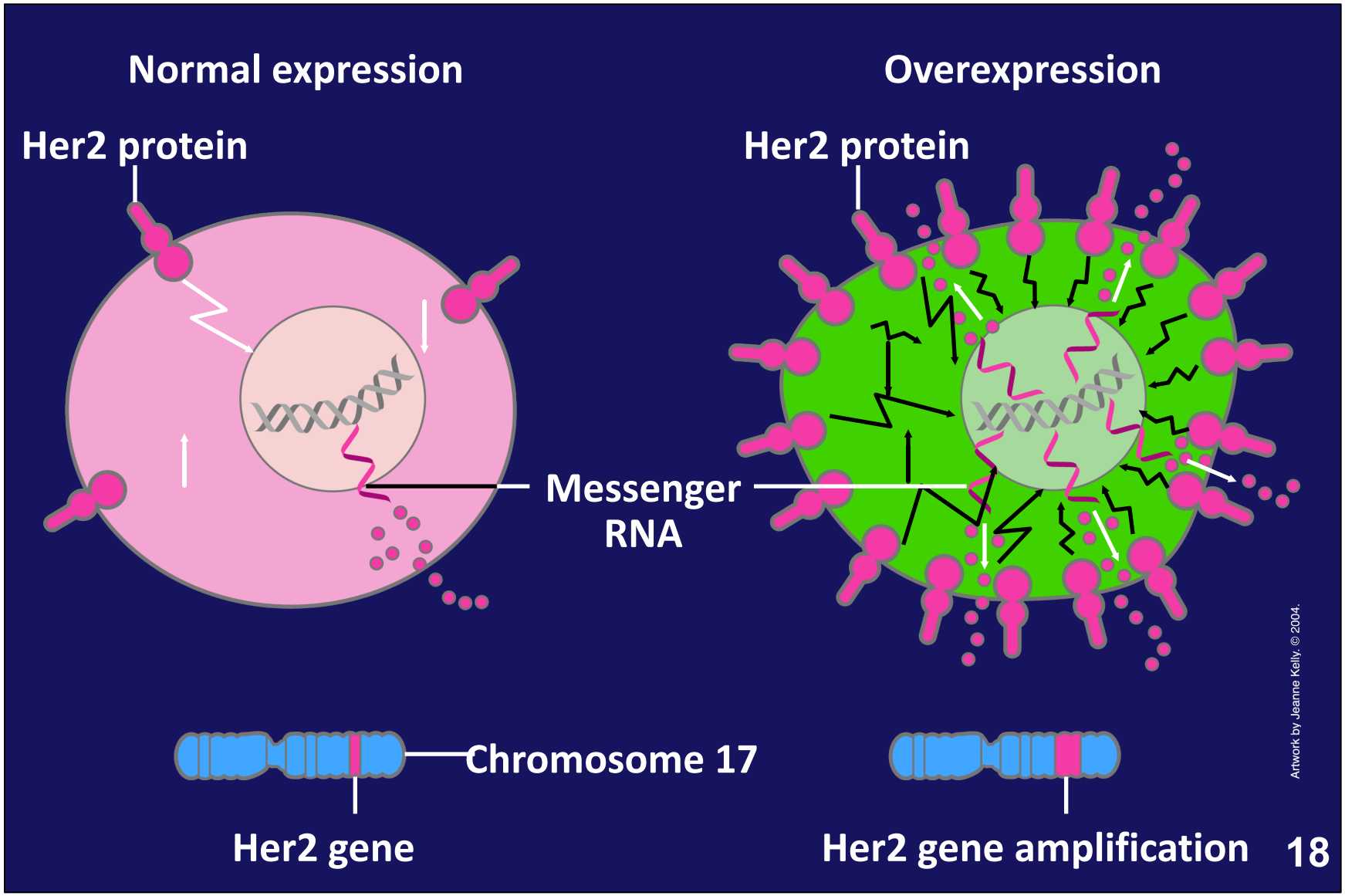


W. Bou-Assaly, and S. Mukherji AJNR Am J Neuroradiol 2010;31:626-627

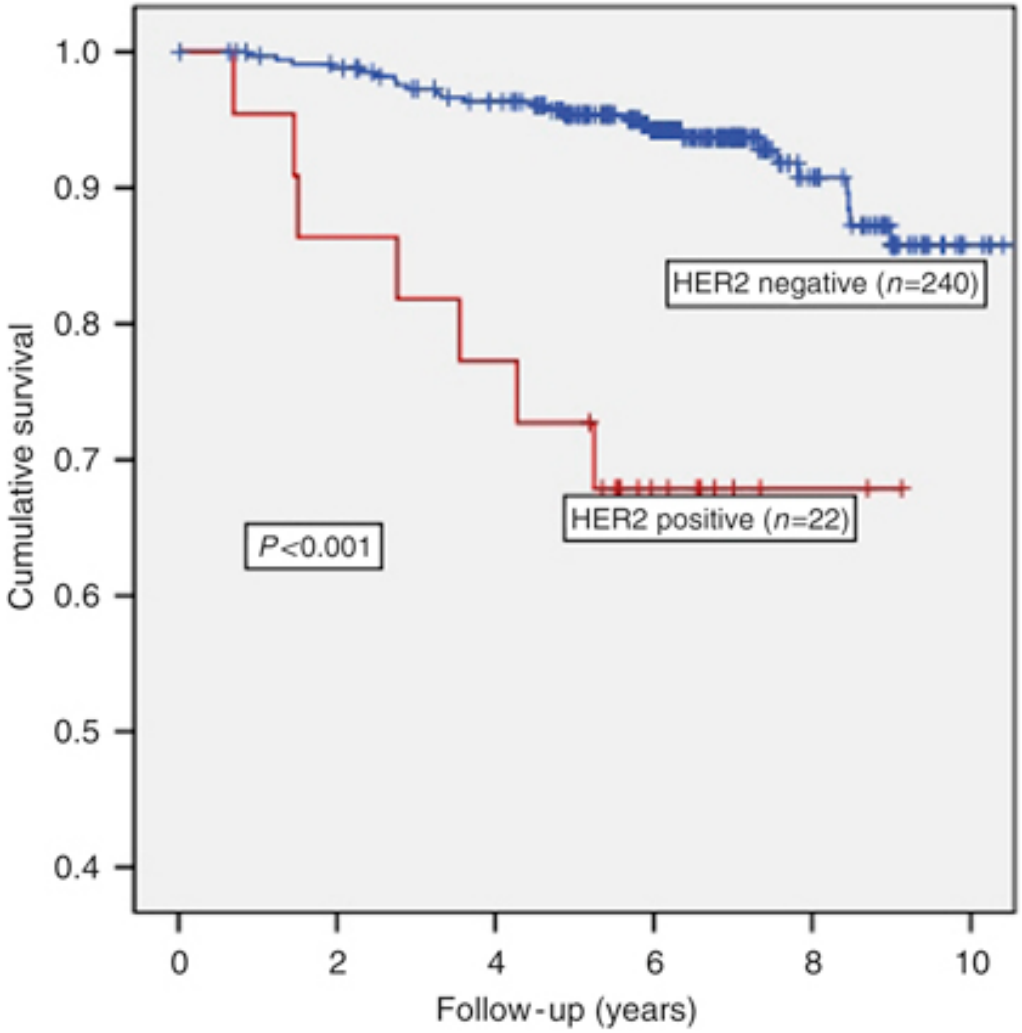
Sovraespressione di HER-2/Neu nel 30% dei BC



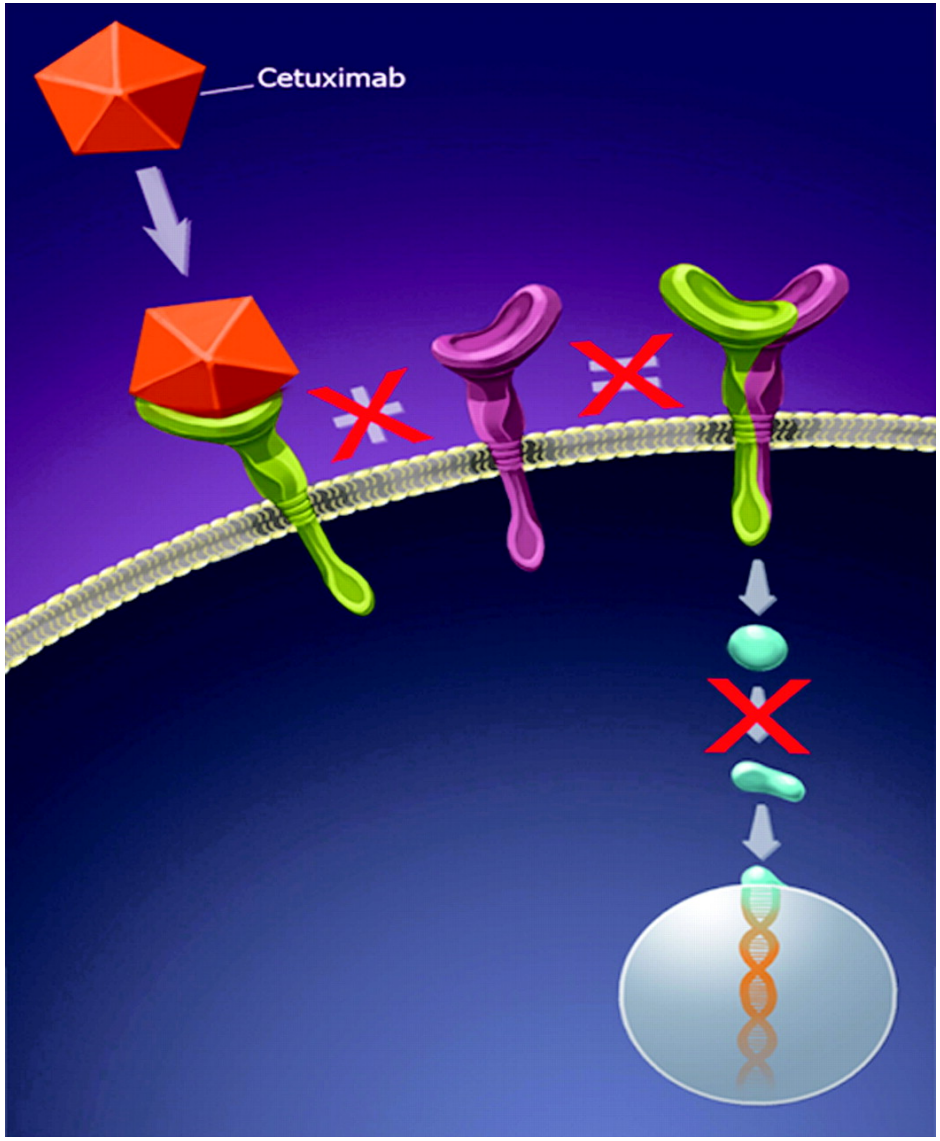
HER-2 si trova sovraespresso nel 30% dei BC



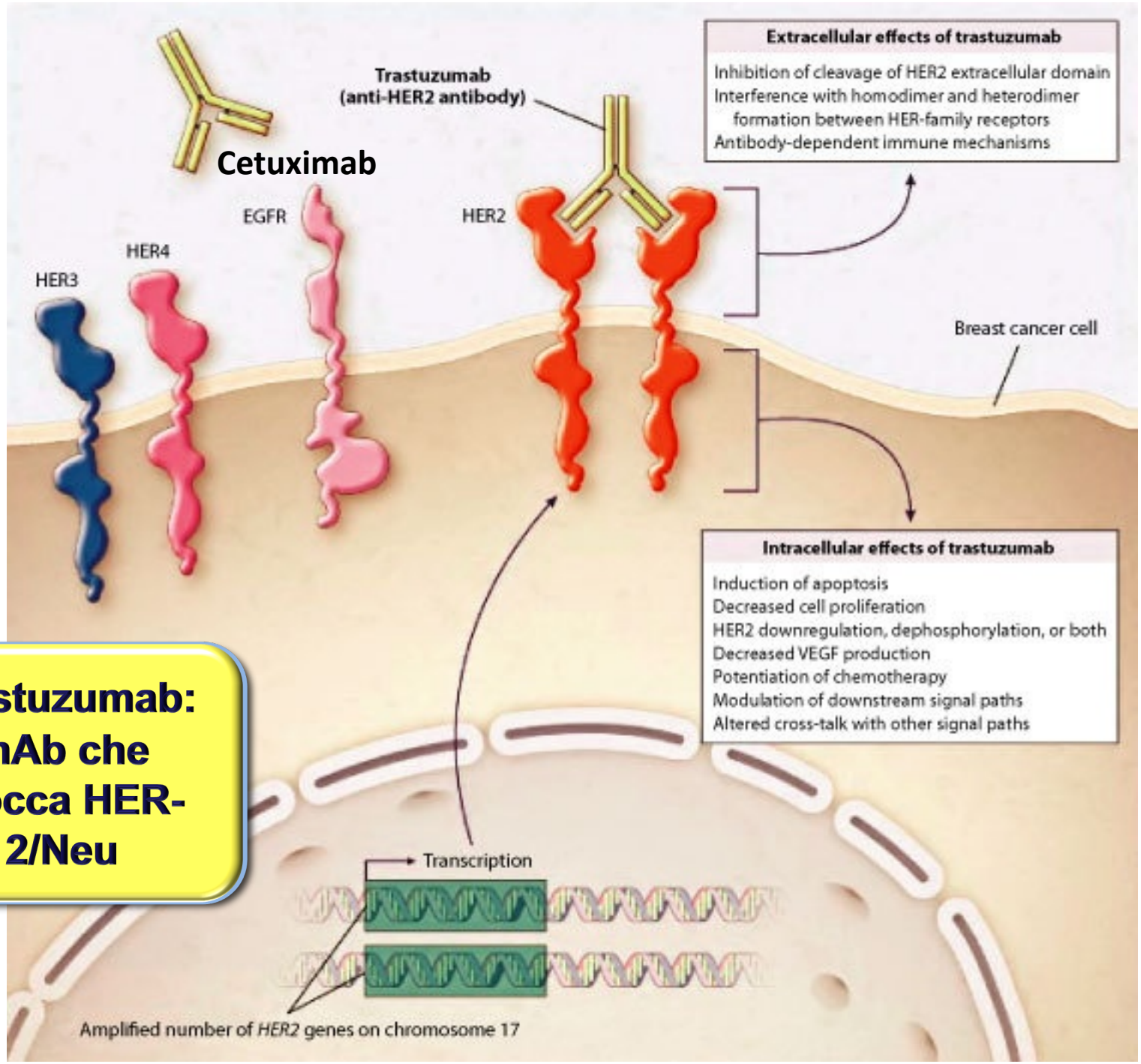
Sovraespressione di HER-2 correla con prognosi negativa nel BC



Cetuximab: mAb che blocca EGFR

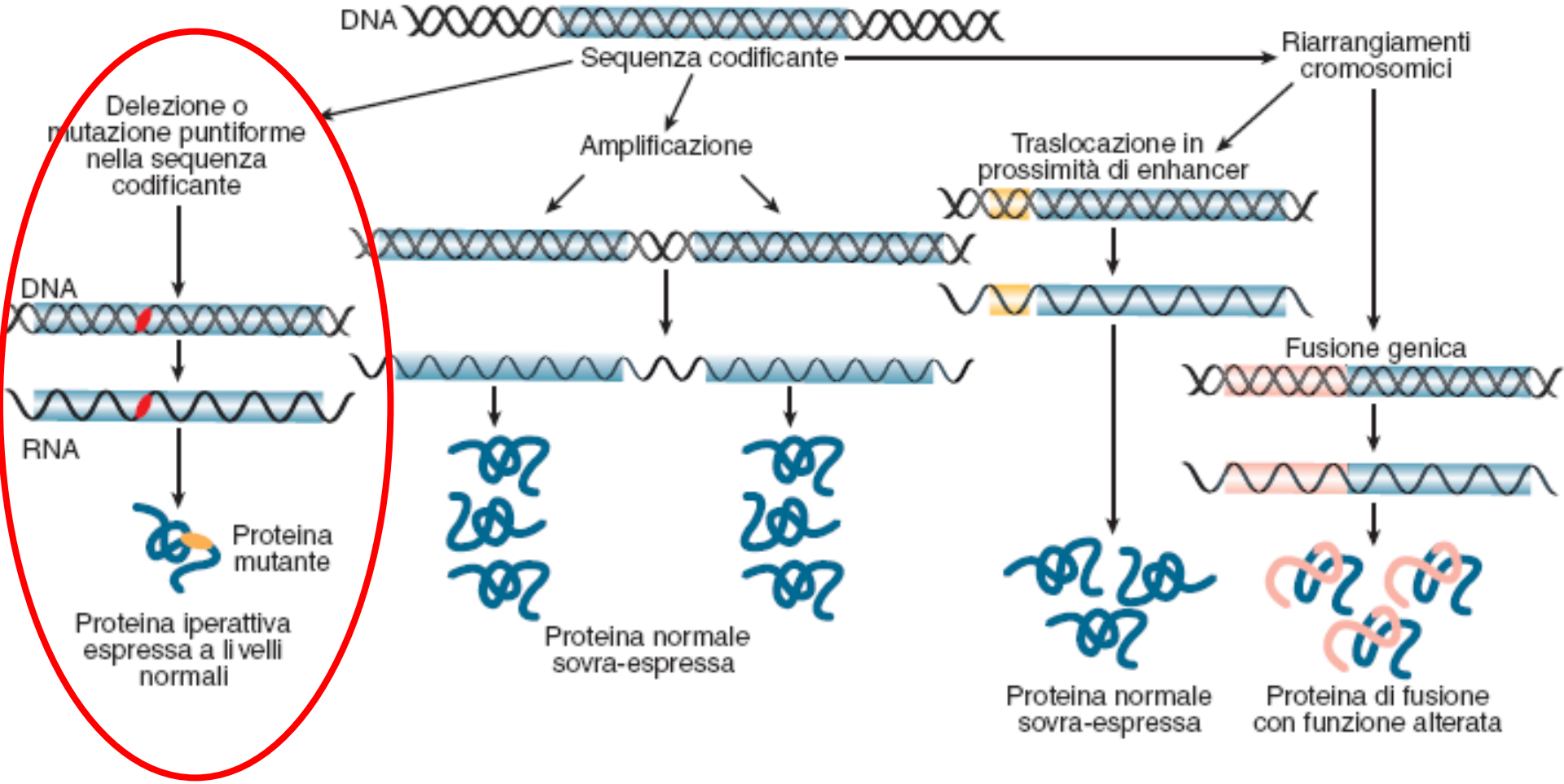


W. Bou-Assaly, and S. Mukherji AJNR Am J Neuroradiol
2010;31:626-627



Trastuzumab: mAb che blocca HER-2/Neu

Meccanismi di attivazione di proto-oncogeni



Her2-Neu, ErbB, Ras, Raf

Proto-oncogeni Her2 e EGFR

mutazione

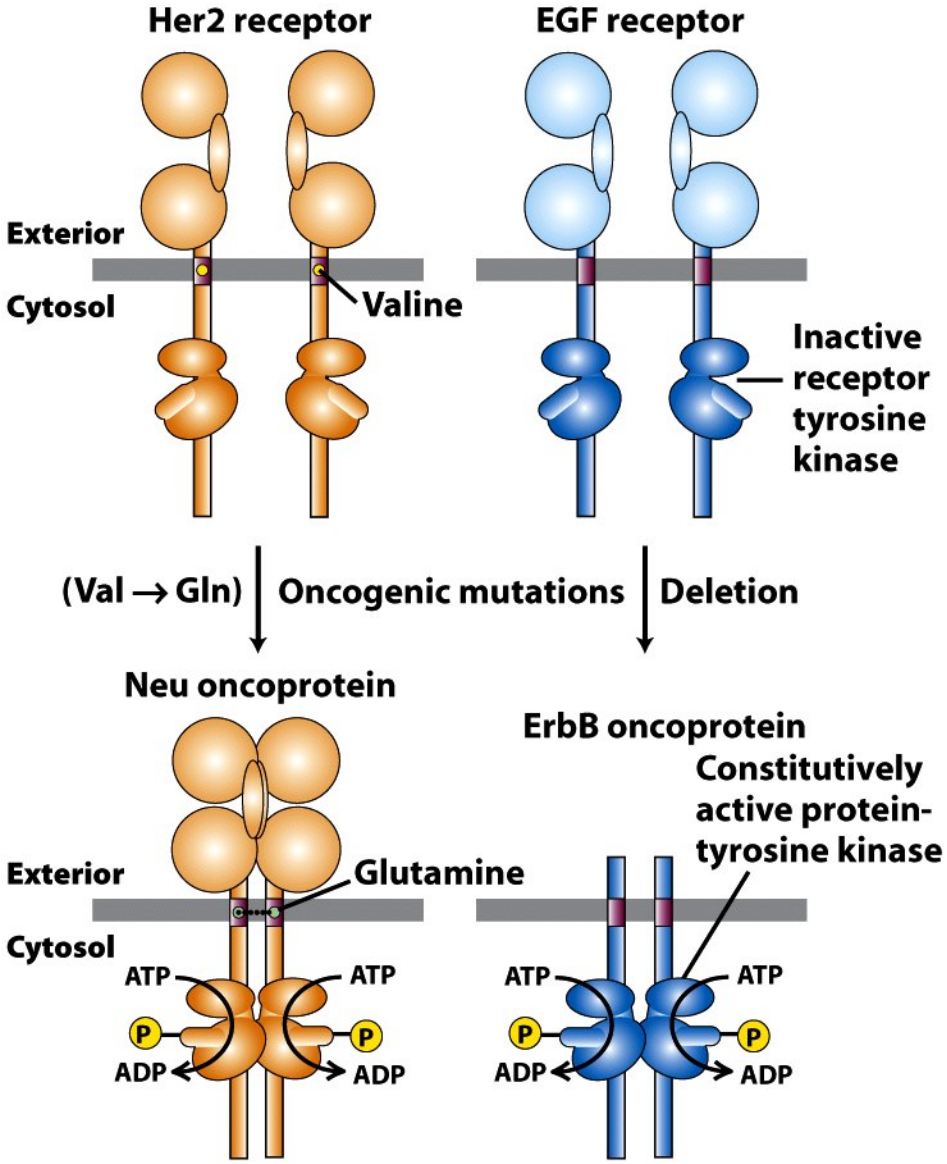
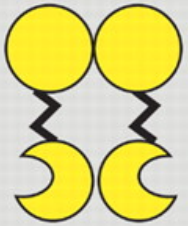
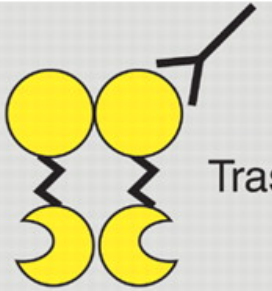
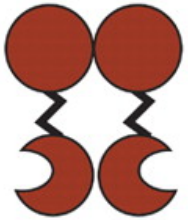


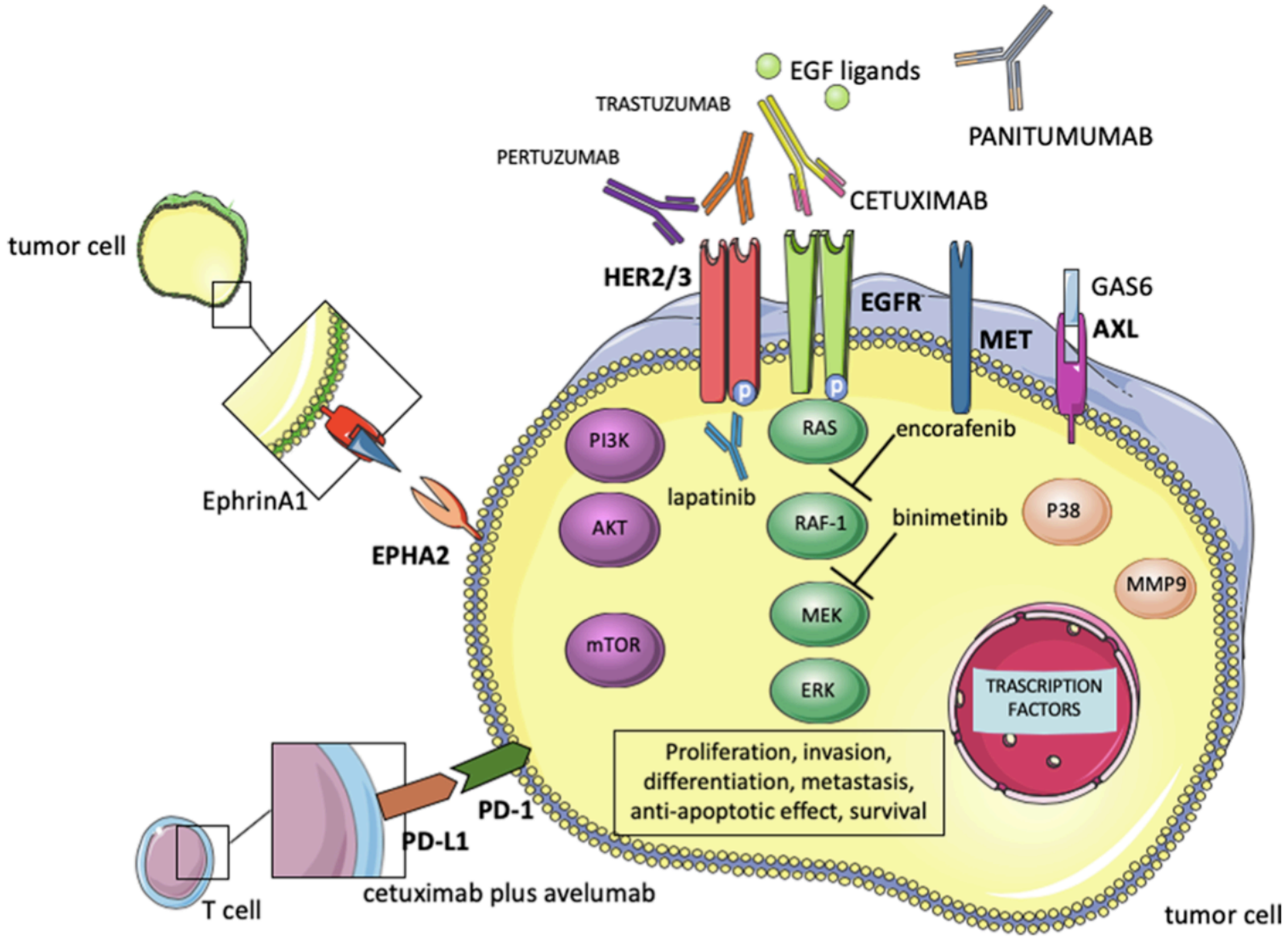
Figure 25-16
Molecular Cell Biology, Sixth Edition

Oncoproteine indipendenti dal ligando: Neu e ErbB1

Terapie basate su inibitori farmacologici degli RTK

Tumor type	Tyrosine-kinase target	Inhibitor
Breast cancer Gastric cancer	 HER2	 Trastuzamab
Lung cancer	 EGFR	 Erlotinib Gefitinib

Terapie basate sull'inibizione delle pathway RTK



Cancer Treatment Reviews 86 (2020) 102023

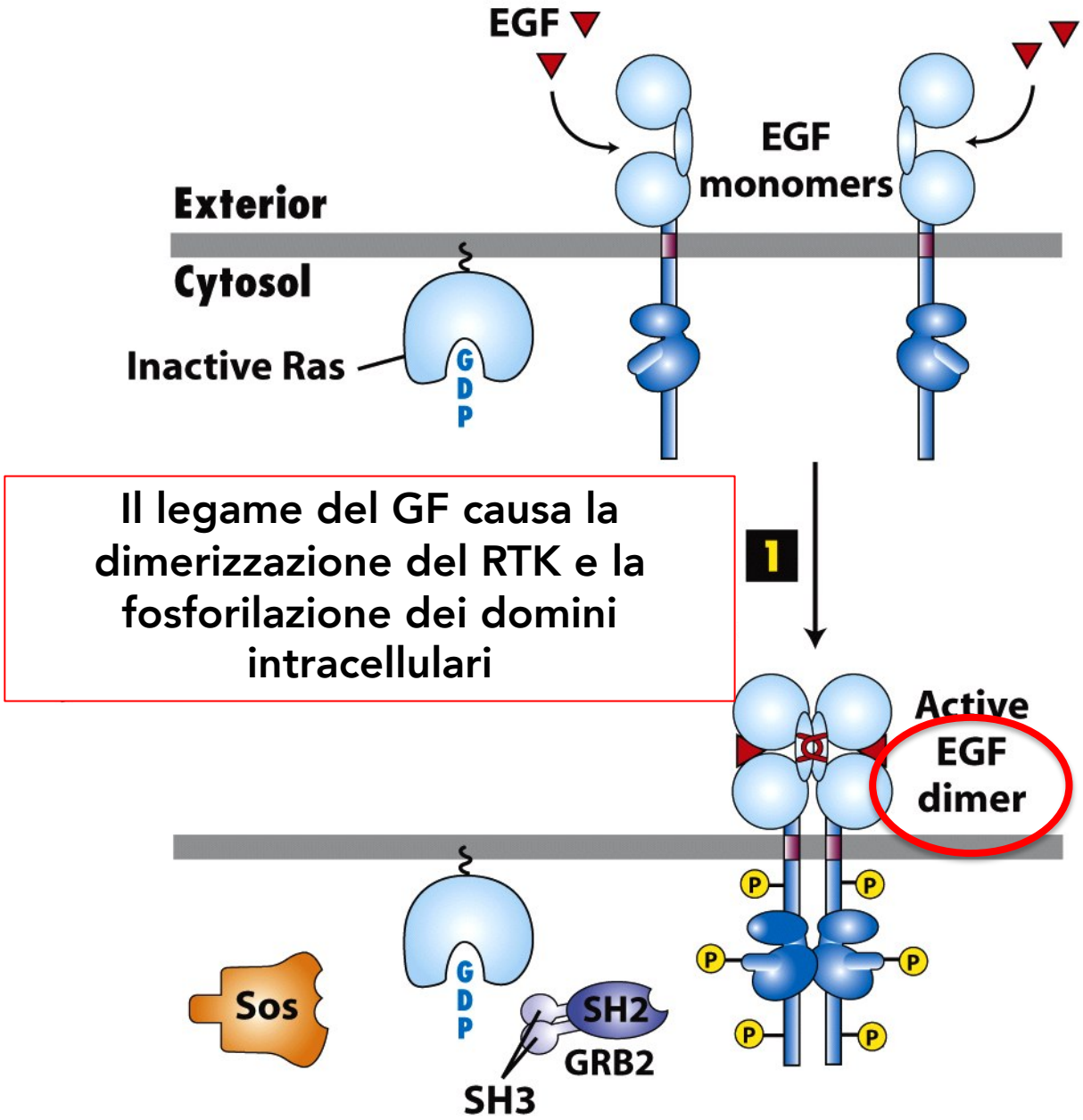
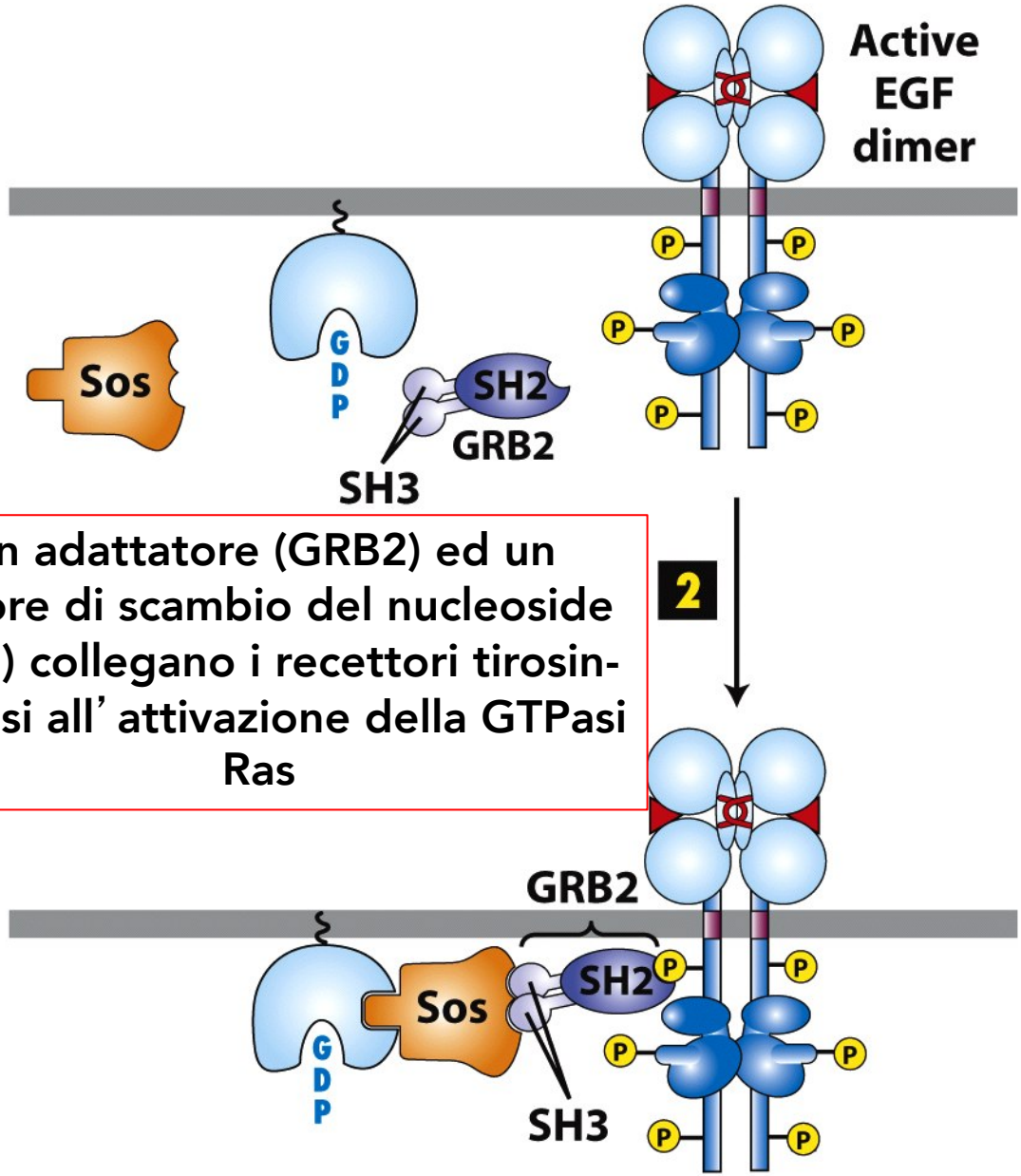
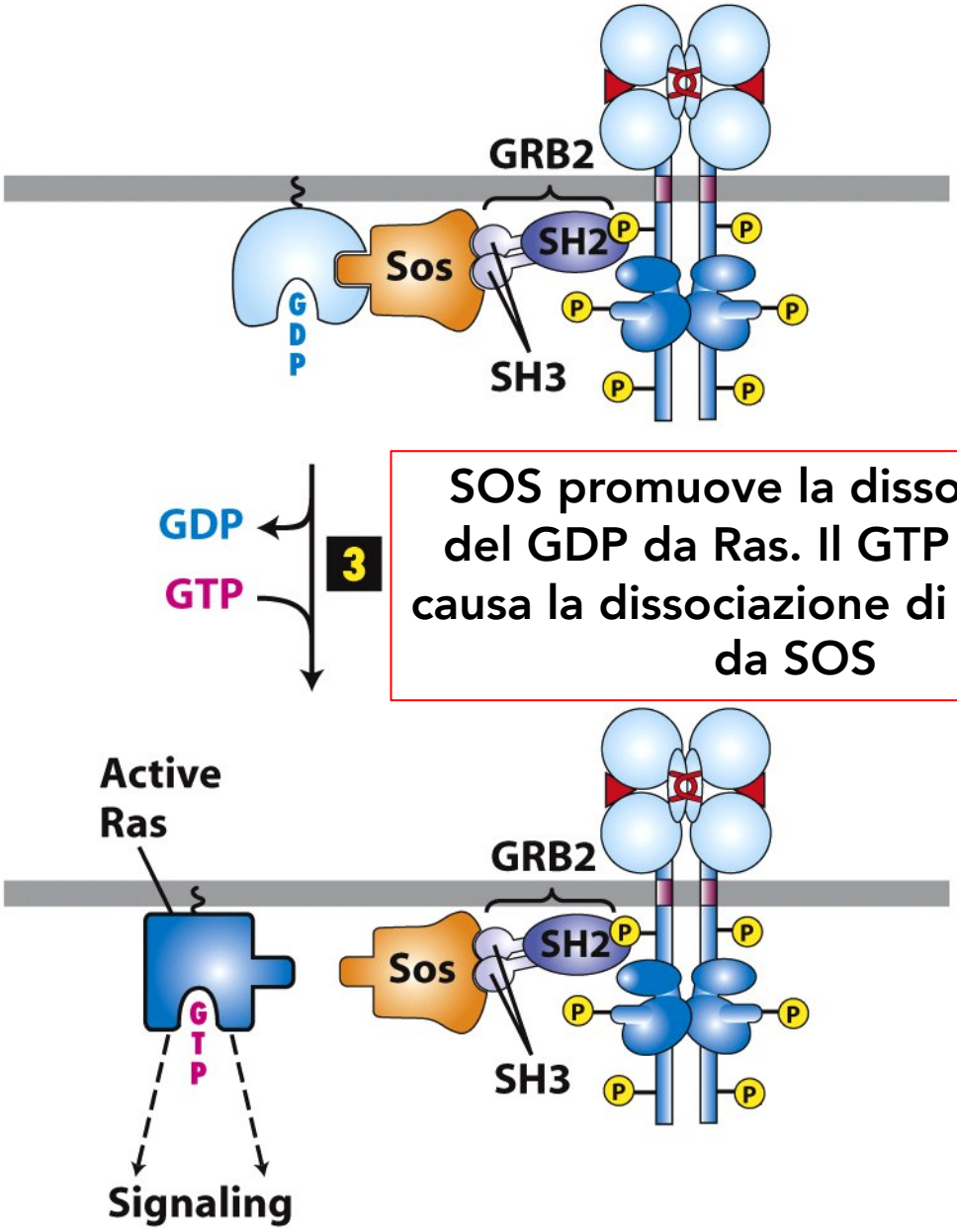


Figure 16-20 part 1
Molecular Cell Biology, Sixth Edition



Un adattatore (GRB2) ed un fattore di scambio del nucleoside (SOS) collegano i recettori tirosin-chinasi all' attivazione della GTPasi Ras

Figure 16-20 part 2
Molecular Cell Biology, Sixth Edition



SOS promuove la dissociazione del GDP da Ras. Il GTP si lega e causa la dissociazione di Ras attivo da SOS

Figure 16-20 part 3
Molecular Cell Biology, Sixth Edition

La GTPasi Ras è un nodo cruciale nelle pathways di trasduzione dei segnali mitogenici

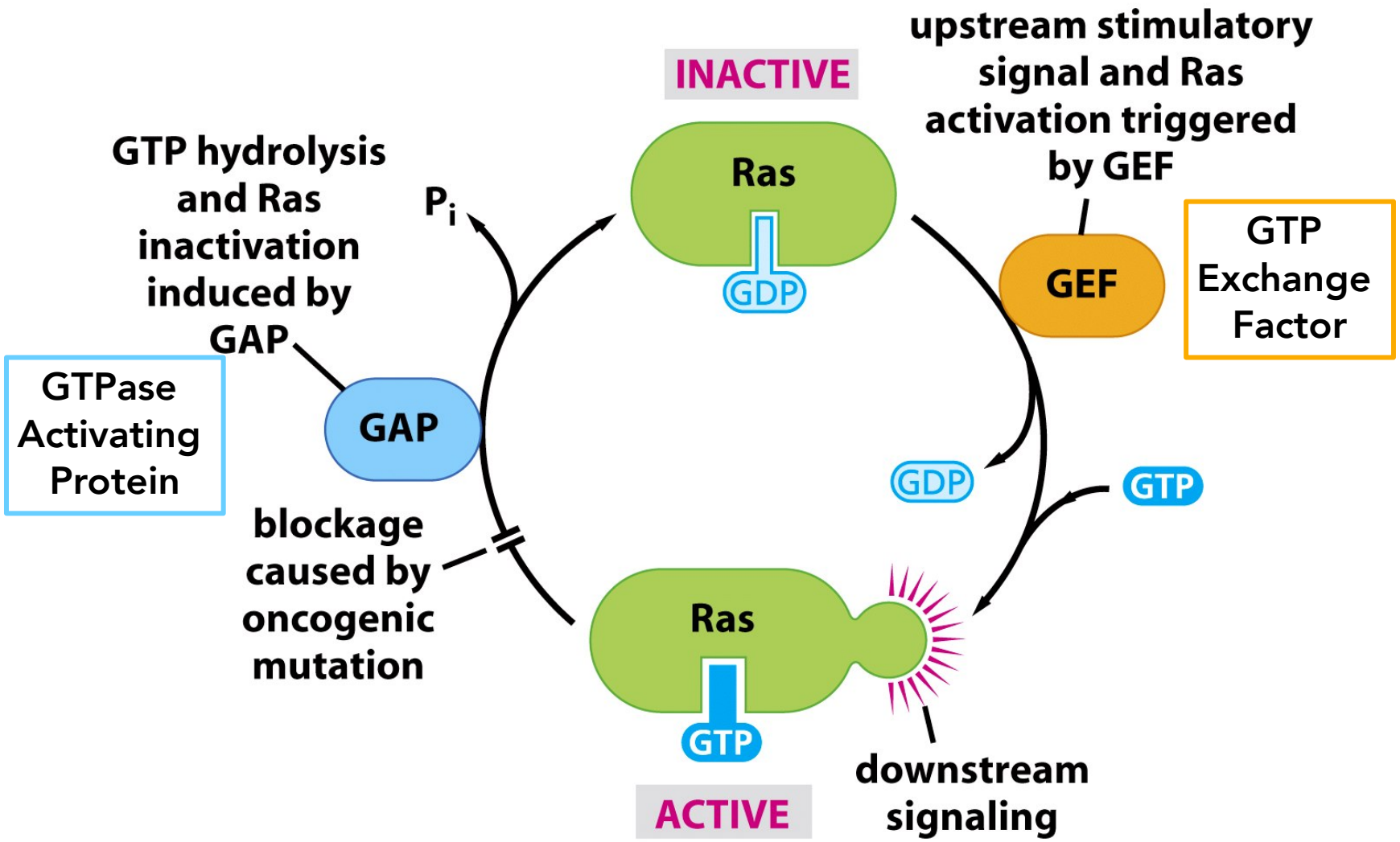


Figure 5.30 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Ras signaling pathways

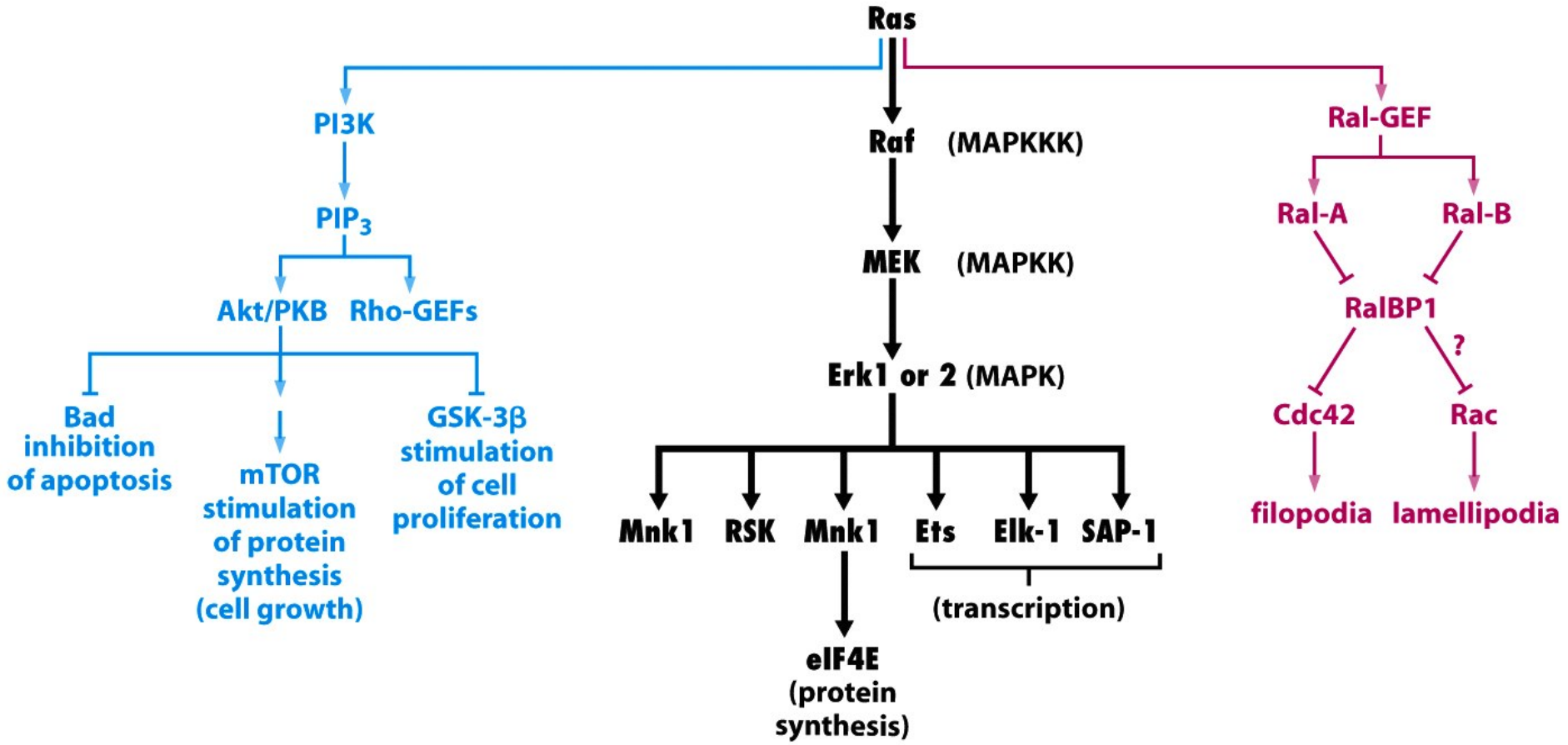
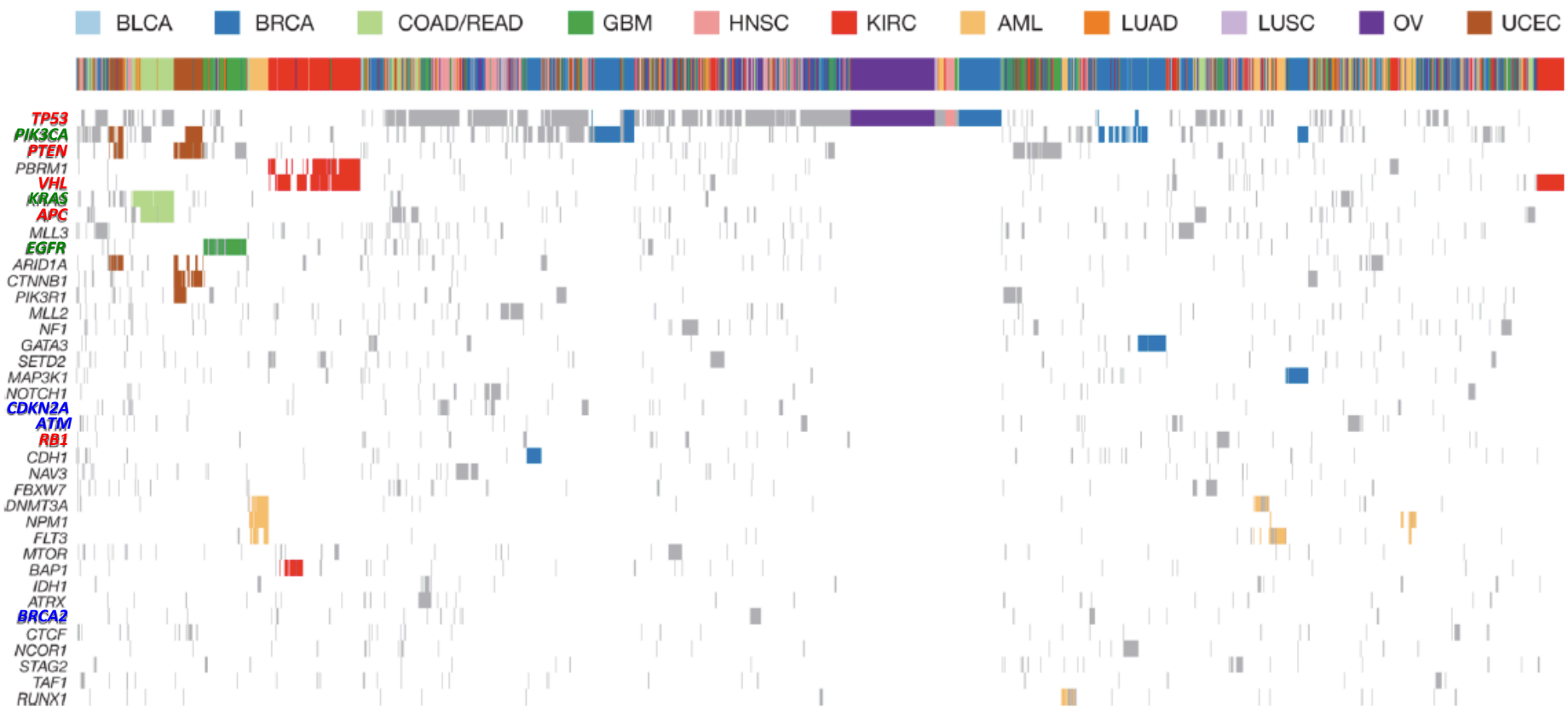


Figure 6.14 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Principali geni mutati in diversi tumori umani



Kandoth et al *Nature,* 2013

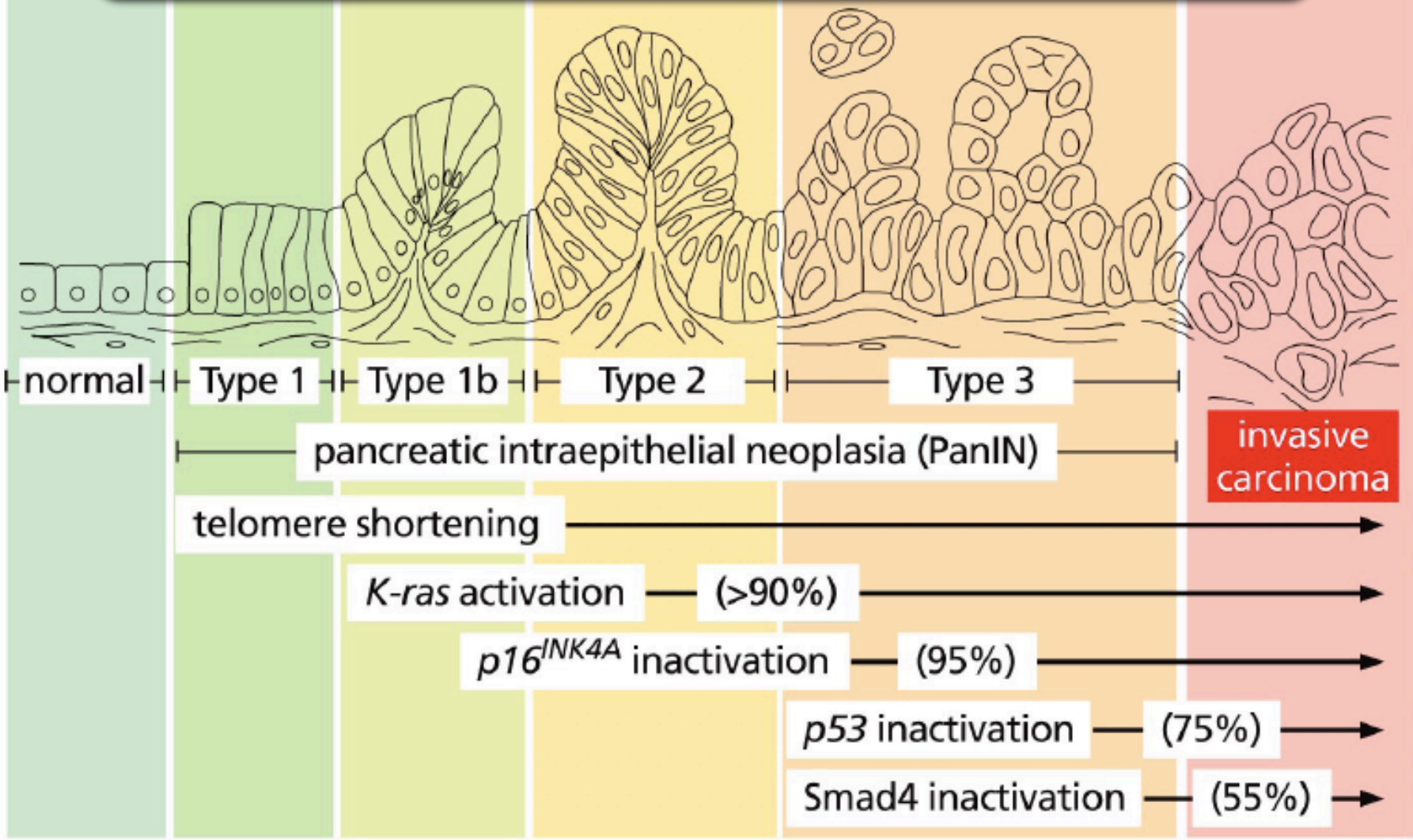
Ras è un gene frequentemente mutato in molti tumori umani

Table 1. Incidence of Ras isoform mutations in cancer

	HRAS			KRAS			NRAS			Pan-Ras
Primary tissue	+	***n***	**%**	+	***n***	**%**	+	***n***	**%**	**%**
Adrenal gland	1	135	<1%	1	210	<1%	7	170	4%	5%
Autonomic ganglia	0	63	0%	2	63	3%	7	102	7%	10%
Biliary tract	0	151	0%	460	1,471	31%	3	213	1%	33%
Bone	3	147	2%	2	165	1%	0	143	0%	3%
Breast	5	542	<1%	20	544	4%	7	330	2%	7%
Central nervous system	0	942	0%	8	1,032	<1%	8	995	<1%	2%
Cervix	23	264	9%	46	637	7%	2	132	2%	17%
Endometrium	3	291	1%	298	2,108	14%	1	279	<1%	16%
Hematopoietic/lymphoid	8	3,074	<1%	277	5,757	5%	877	8,540	10%	15%
Kidney	1	273	<1%	4	617	<1%	2	435	<1%	1%
Large intestine	2	617	<1%	9,671	29,183	33%	26	1,056	3%	36%
Liver	0	270	0%	21	450	5%	8	310	3%	7%
Lung	9	1,957	<1%	2,533	14,632	17%	26	2,678	1%	19%
Esophagus	2	161	1%	13	359	4%	0	161	0%	5%
Ovary	0	94	0%	406	2,934	14%	5	111	5%	18%
Pancreas	0	221	0%	3,127	5,169	61%	5	248	2%	63%
Prostate	29	500	6%	82	1,024	8%	8	530	2%	15%
Salivary gland	24	161	15%	5	170	3%	0	45	0%	18%
Skin	120	1,940	6%	38	1,405	3%	858	4,742	18%	27%
Small intestine	0	5	0%	62	316	20%	0	5	0%	20%
Stomach	14	384	4%	163	2,571	6%	5	215	2%	12%
Testis	5	130	4%	17	432	4%	8	283	3%	11%
Thymus	1	46	2%	4	186	2%	0	46	0%	4%
Thyroid	117	3,601	3%	137	4,628	3%	312	4,126	8%	14%
Upper aerodigestive tract	101	1,083	9%	52	1,535	3%	24	807	3%	16%
Urinary tract	138	1,242	11%	29	591	5%	9	398	2%	18%
Total	606	18,294	3%	17,478	78,189	22%	2,208	27,100	8%	16%

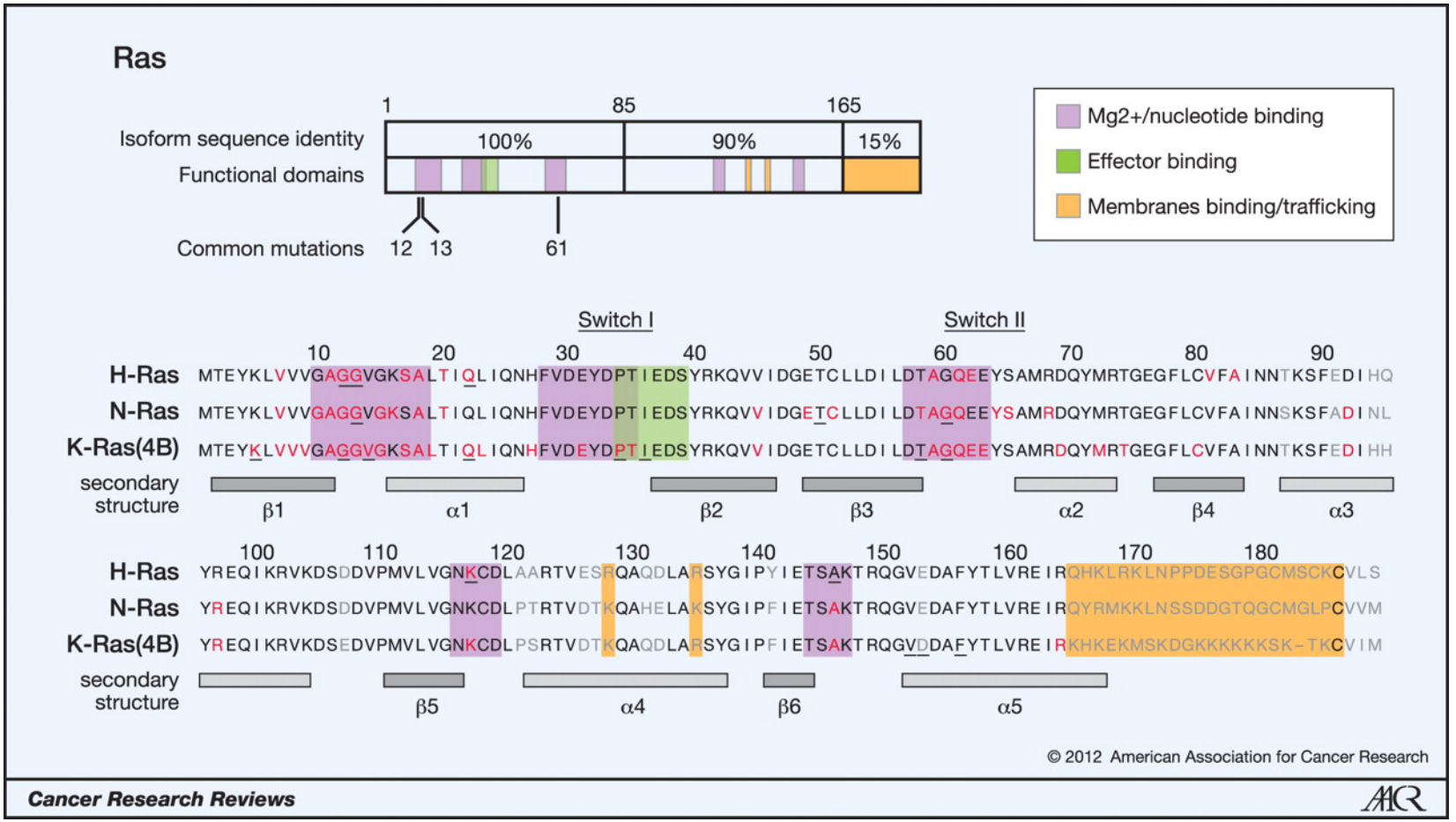
Most cancer types favor mutation of a single isoform (typically K-Ras). Data are collated from COSMIC v52 release. +, the number of tumors observed with the mutant Ras; *n*, the number of unique samples screened.

Mutazioni oncogeniche di K-Ras sono eventi iniziatori nella tumorigenesi del pancreas



Weinberg *The Biology of Cancer*, 3rd edition

Le mutazioni di Ras riducono l'attenuazione della pathway mitogenica riducendo l'attività GTP-asica



Prior I A et al. Cancer Res 2012;72:2457-2467

Le mutazioni di Ras riducono l'attenuazione della pathway mitogenica riducendo l'attività GTP-asica

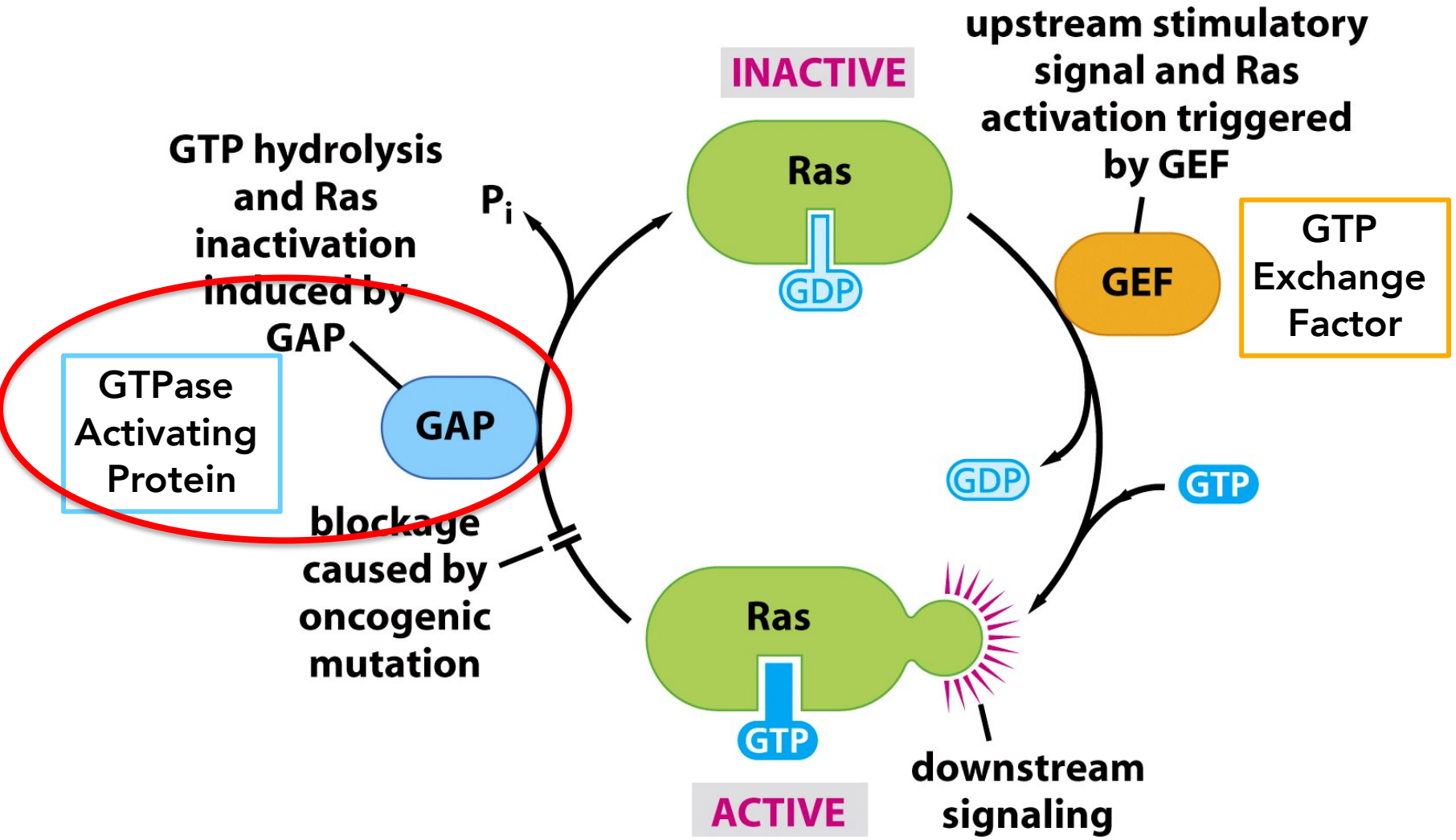
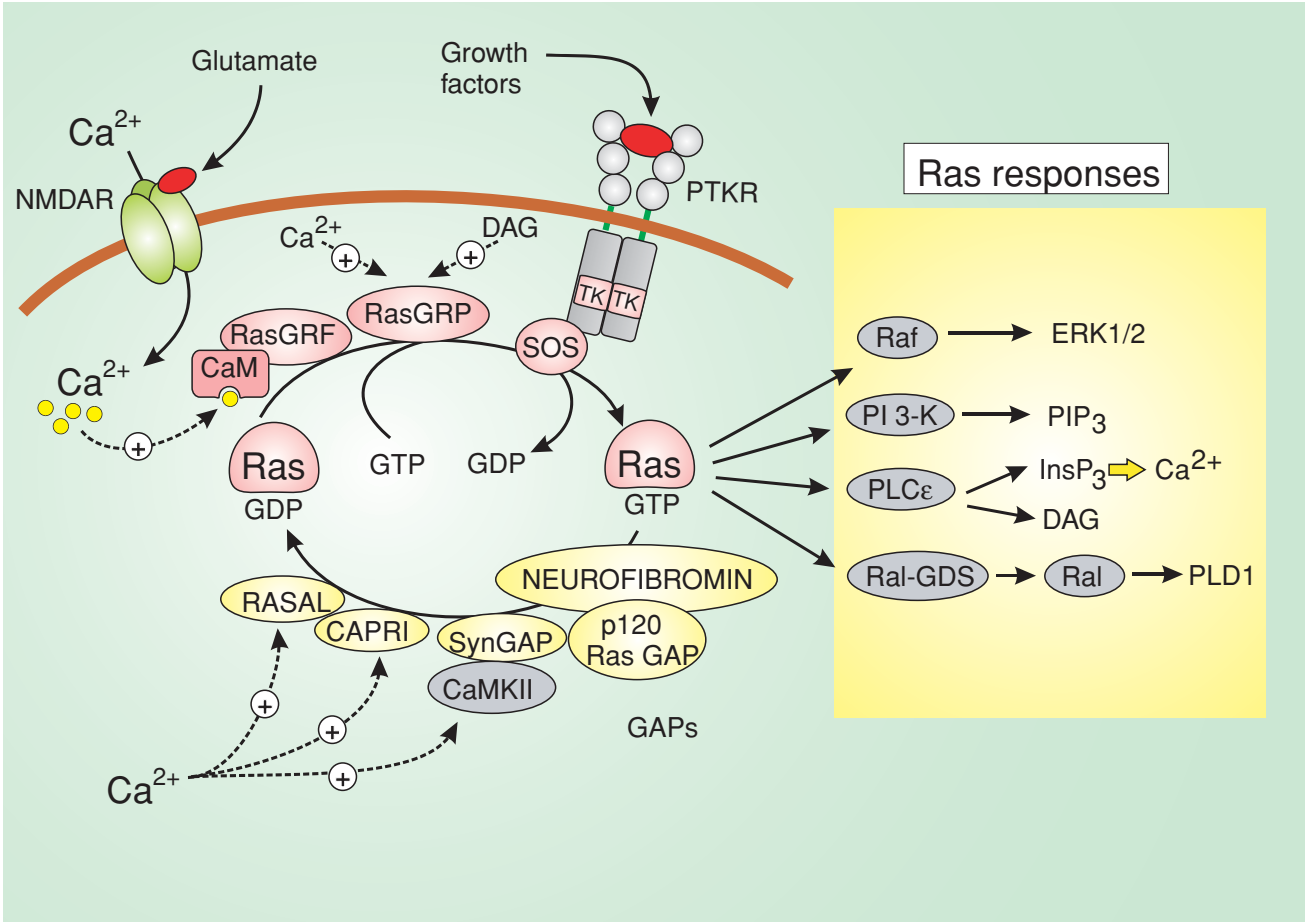


Figure 5.30 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Le proteine Ras GAP sono oncosoppressori

Module 2: | Figure Ras signalling



Function of the monomeric Ras G protein in cell signal transduction.

Le proteine Ras GAP sono oncosoppressori

NF1 (neurofibromin): An important tumor suppressor in familial and sporadic cancers

neurofibromatosis: familial cancer syndrome
Benign neurofibromas (peripheral neural system) that occasionally may progress into neurofibrosarcomas + risk of other cancer types

DAB2IP: A tumor and metastasis suppressor that functions by concurrently regulating different oncogenic pathways

RASAL2: another tumor and metastasis suppressor

p120 RAS GAP and RASAL1: mutated in some cancers

Eventi che promuovono la proliferazione cellulare nei tumori

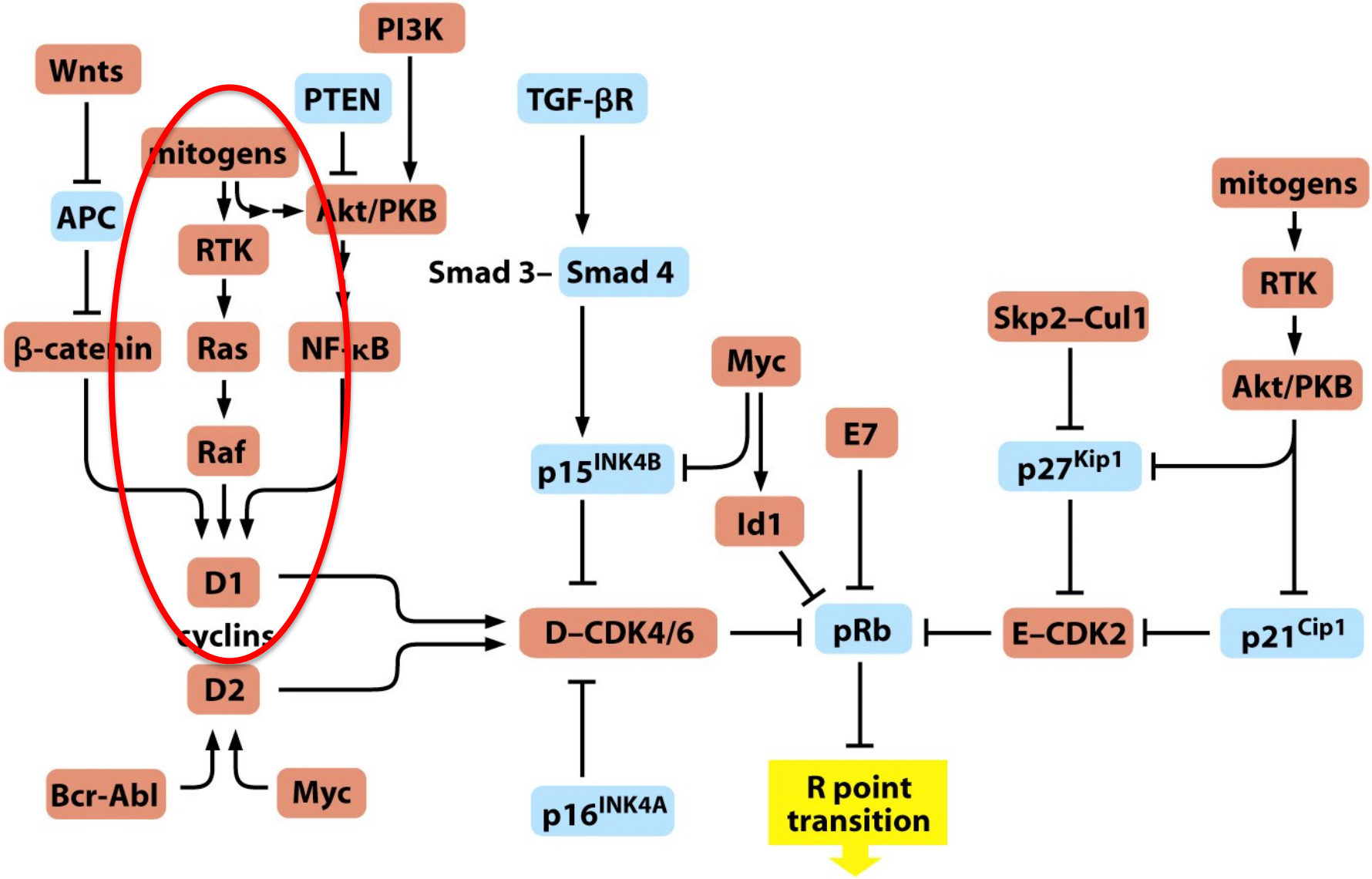
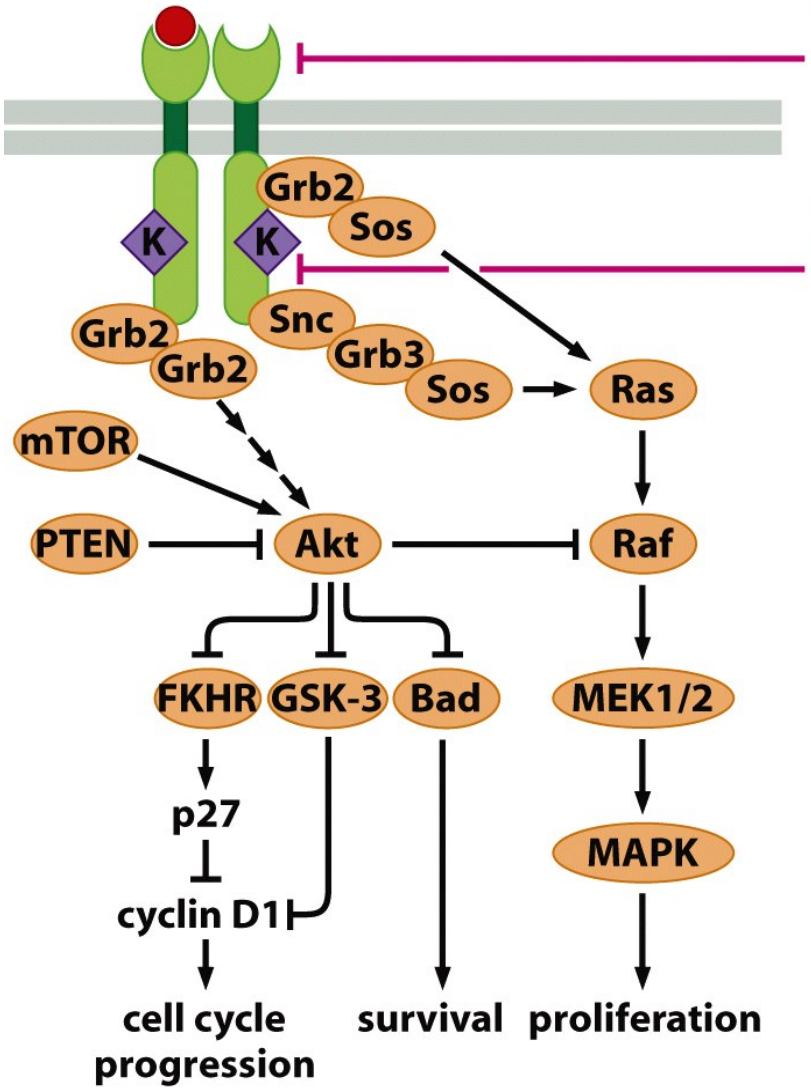


Figure 8.35 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Attivazione delle RTK pathways nel cancro e terapie mirate



Mabs

Trastuzumab

Inibitori delle tirosina chinasi
EGFR inhibitors:
Erlotinib
Gefitinib
Block ATP-binding site

Meccanismi di resistenza a questi agenti dipendono da mutazioni a carico dei recettori stessi e/o di componenti a valle nelle pathways di risposta ai GF e.g. Ras, Raf, PI3K, PTEN

Figure 16.8 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Le mutazioni di Ras che ne inibiscono l'attività GTP-asica riducono l'attenuazione dei segnali mitogeni

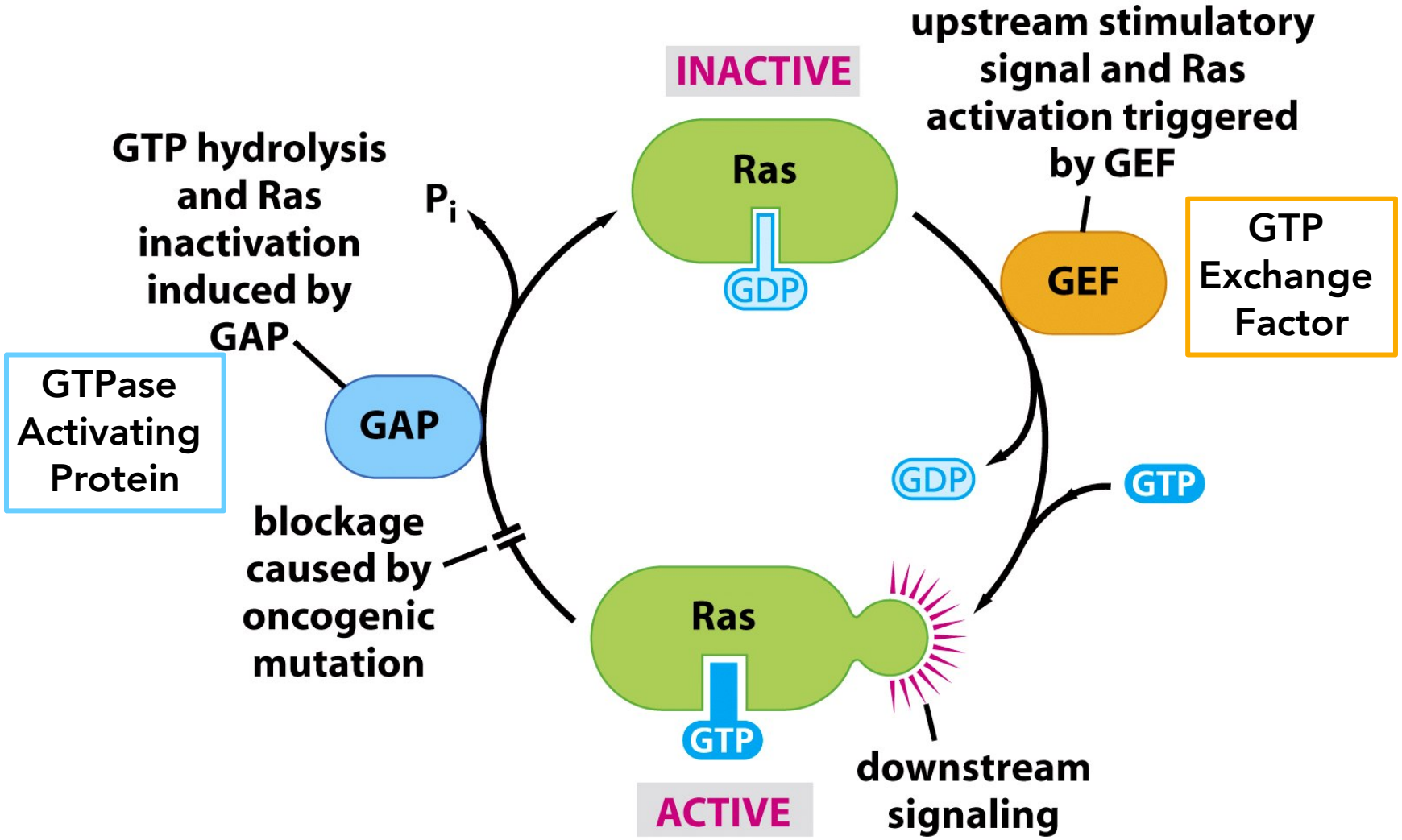
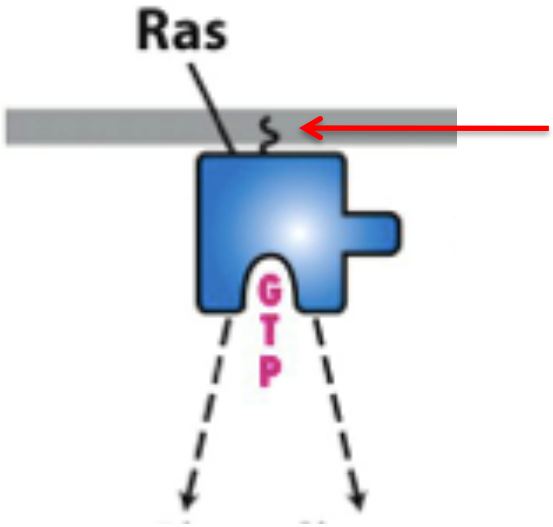


Figure 5.30 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Ras FTI inhibitors



Farnesilazione

L'enzima **farnesil-transferasi** è cruciale per la localizzazione di Ras alla membrana ed è stato considerato un bersaglio razionale per la generazione di nuovi farmaci contro il cancro: **FTI**

risultati preclinici = promettenti

Risultati trial clinici = scoraggianti

Nell'uomo, Ras è modificato anche dall'enzima **geranil-geranil-transferasi**.
L'utilizzo di **GGTI** è promettente perchè blocca anche l'attivazione di altre GTPasi di membrana tra cui RhoA

Ras downstream signaling pathways

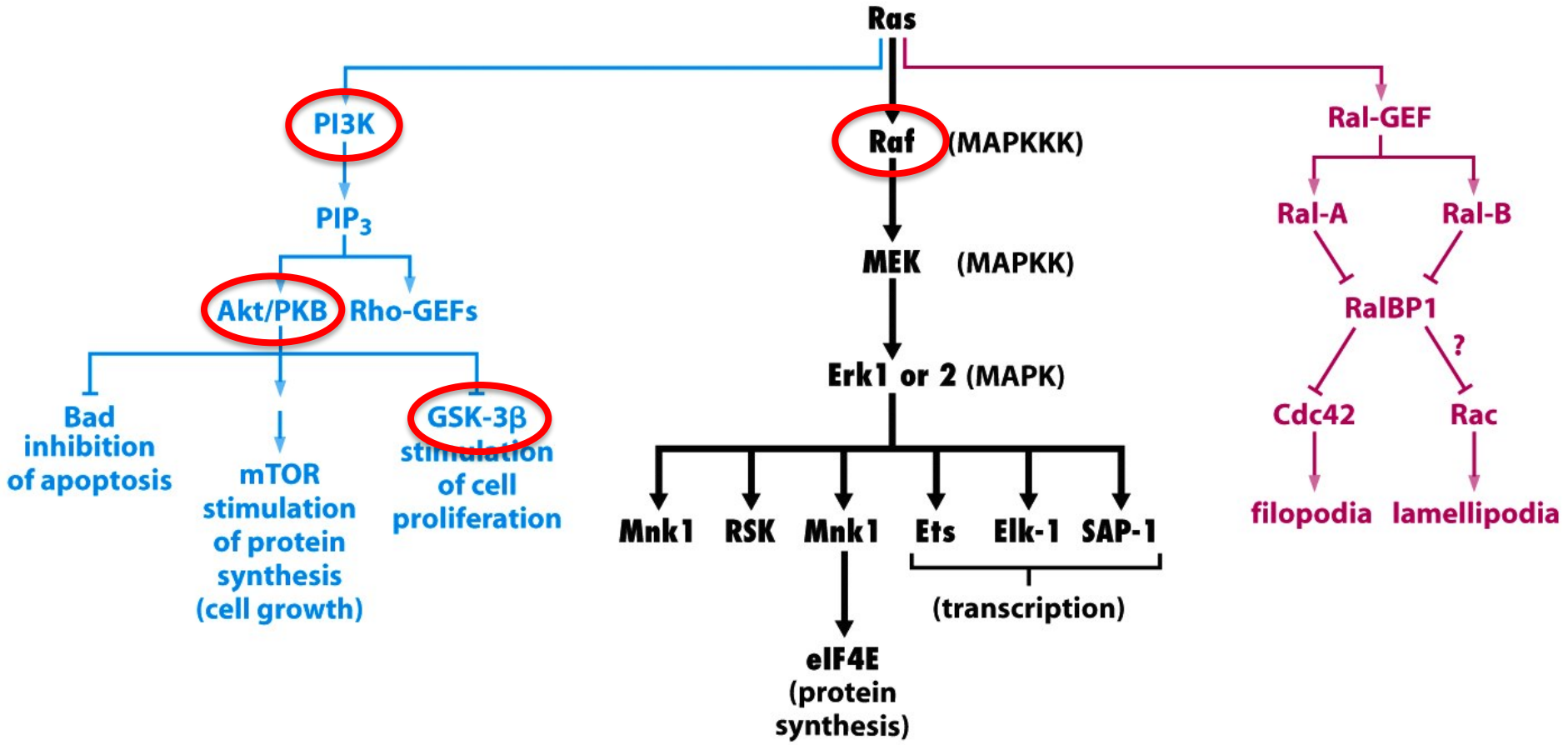
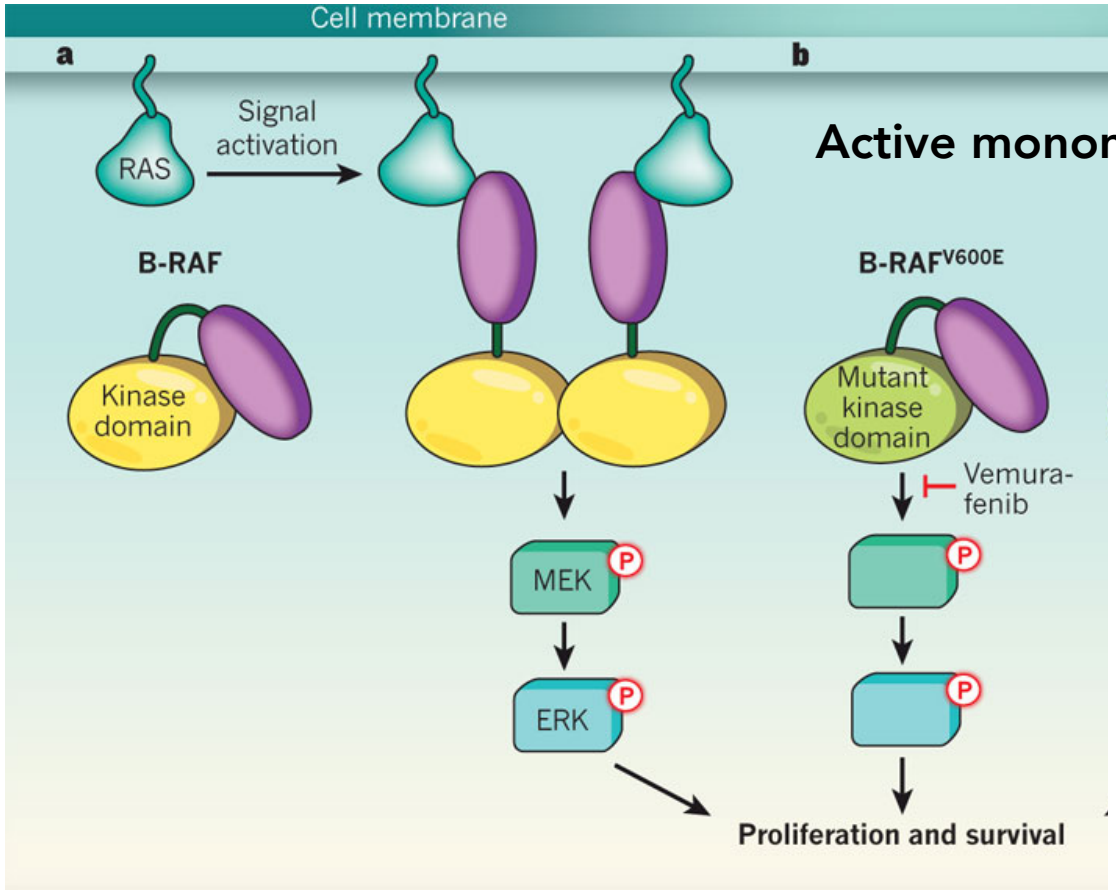
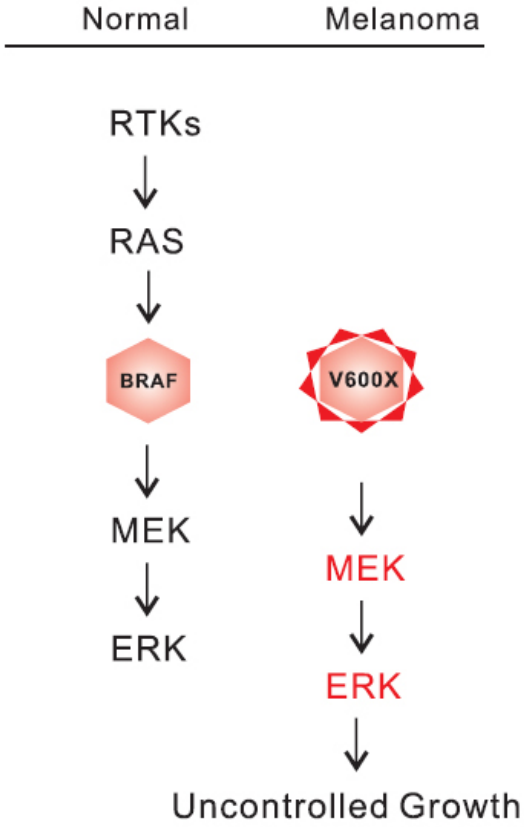


Figure 6.14 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

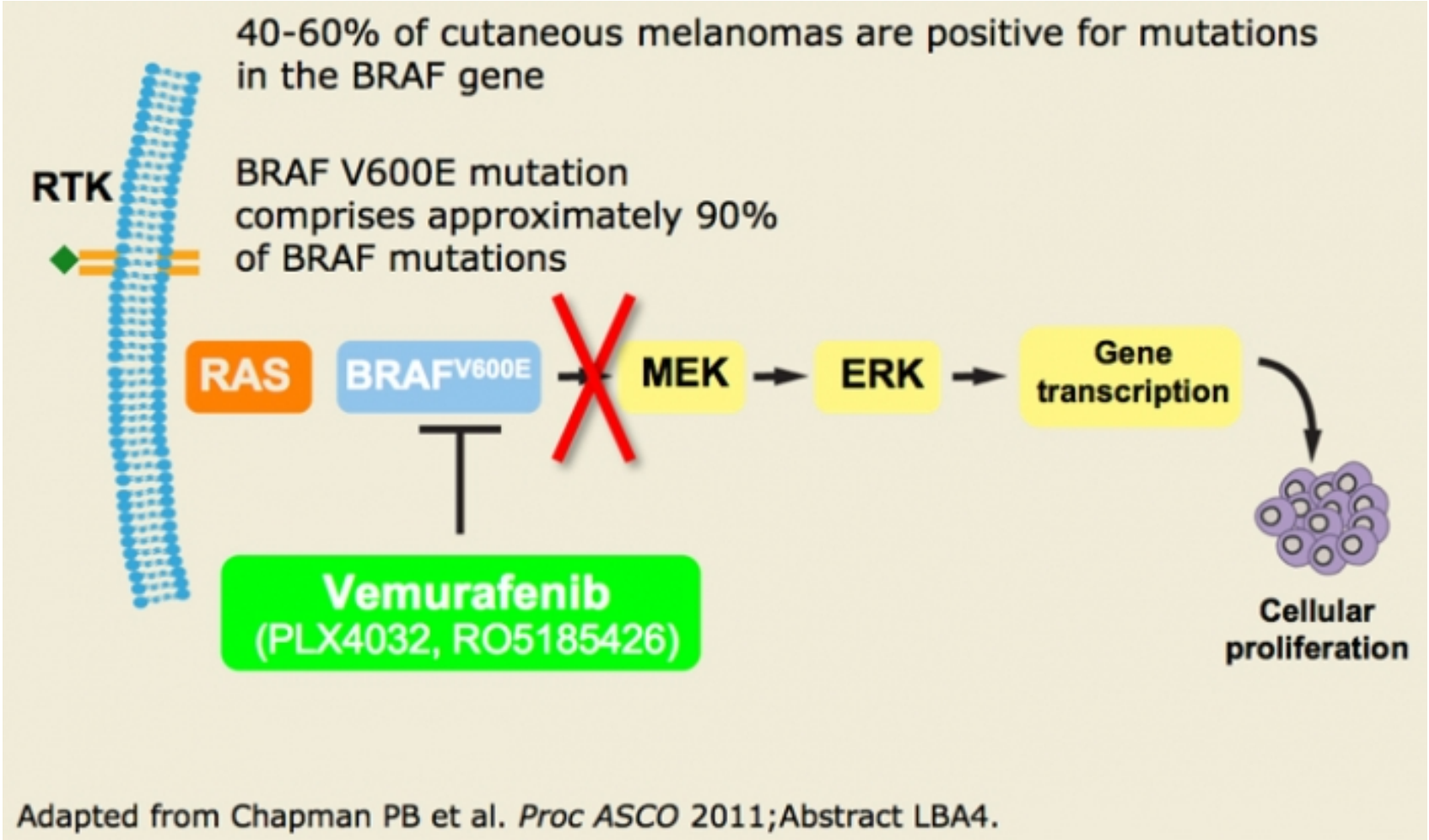
Mutazioni della chinasi B-RAF si osservano in ~ 50% dei melanomi cutanei



Active monomer



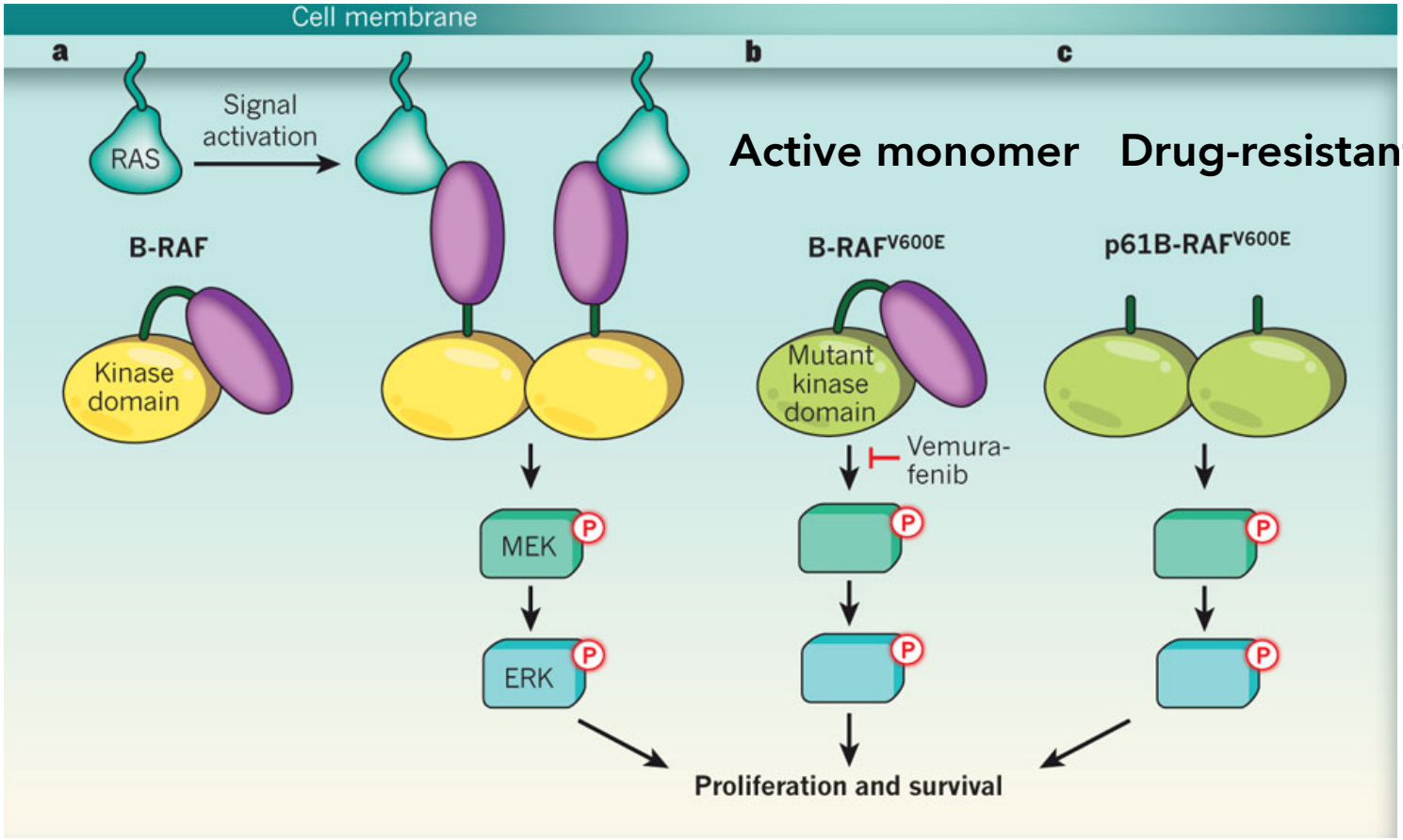
Inibitori della chinasi RAF (Vemurafenib, Sorafenib, Dabrafenib)



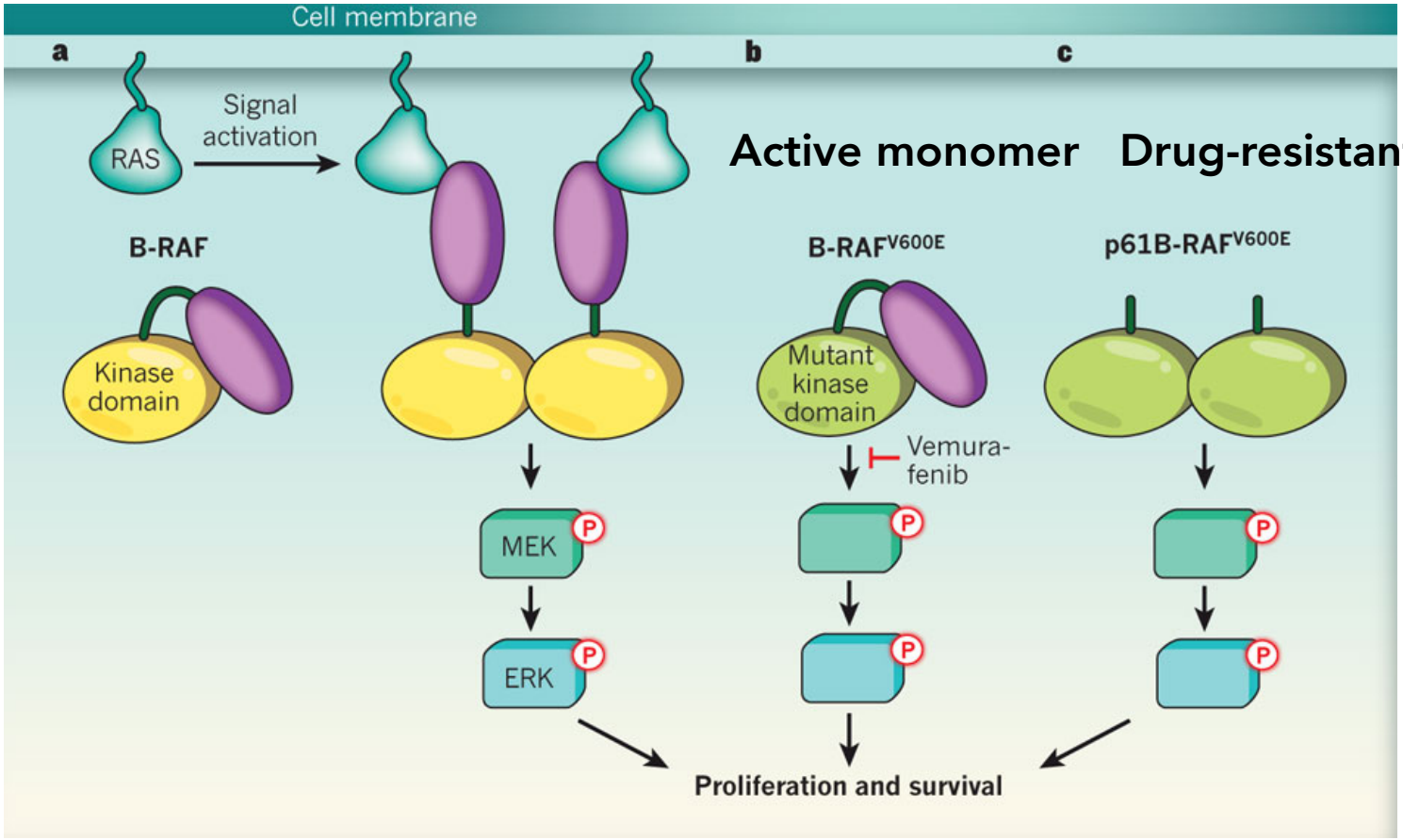
Adapted from Chapman PB et al. *Proc ASCO* 2011;Abstract LBA4.

NB Sorafenib è un multikinase inhibitor

Mutazioni secondarie di B-RAF causano resistenza al vemurafenib



Mutazioni secondarie di B-RAF causano resistenza al vemurafenib



Ras downstream signaling pathways

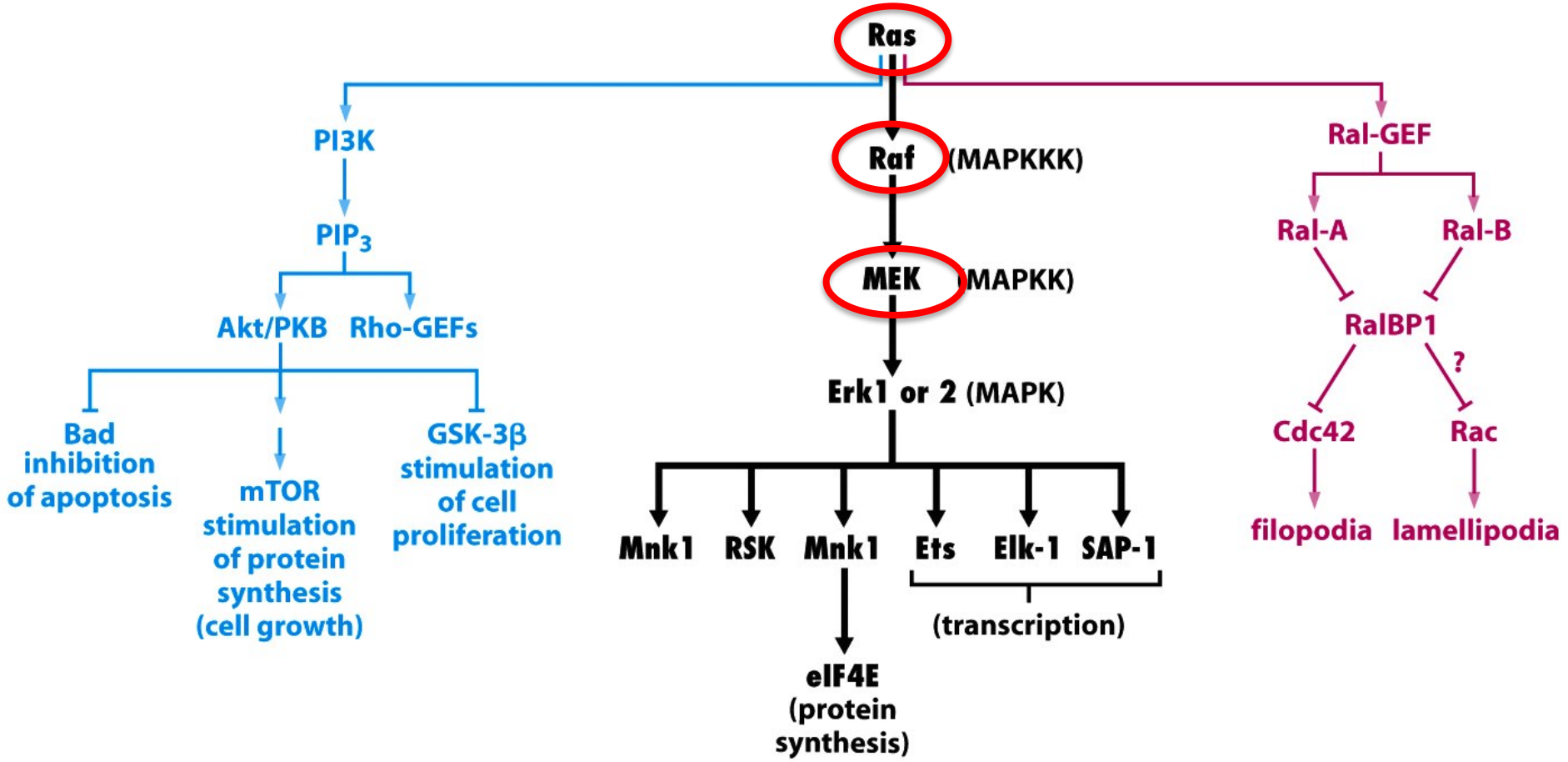
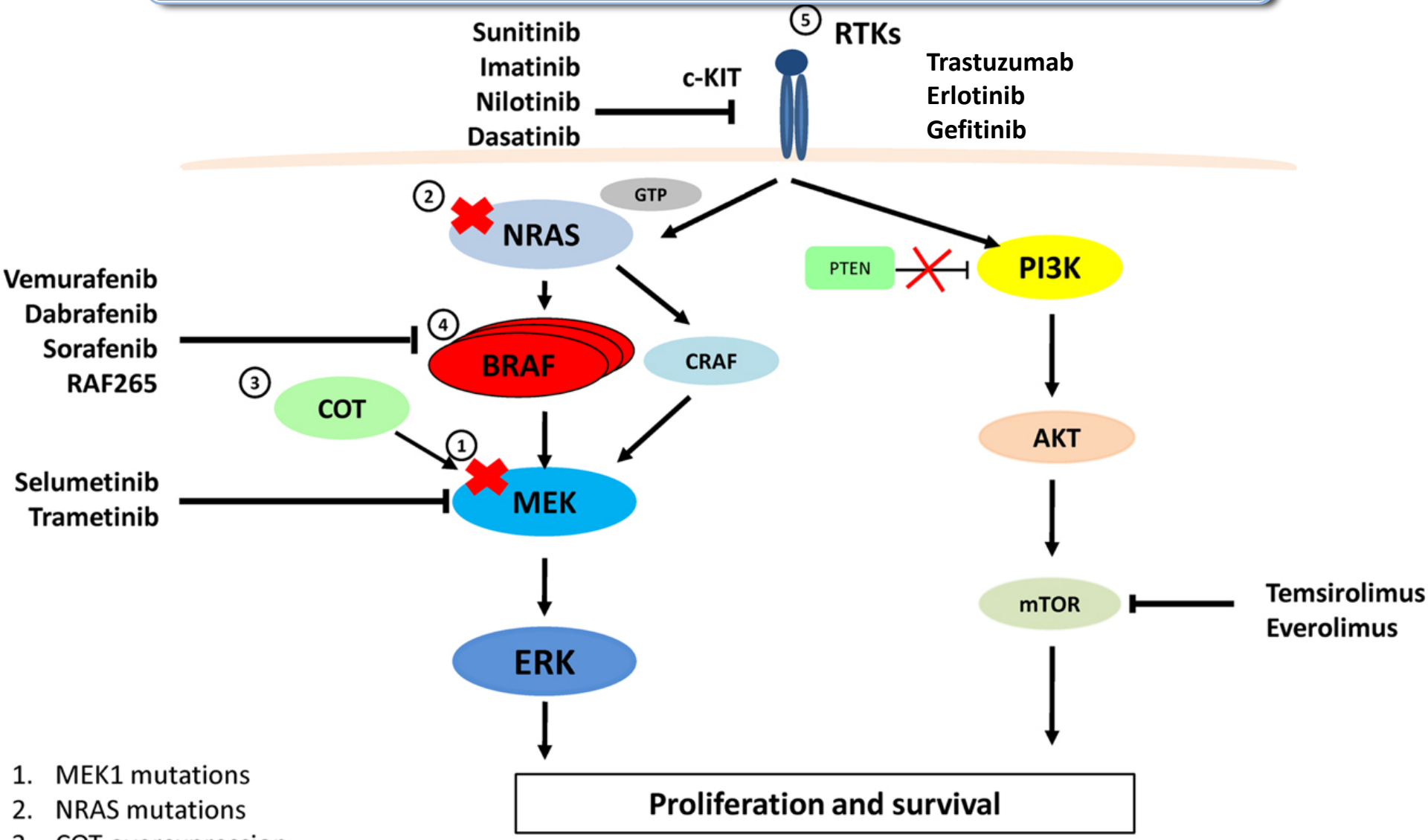


Figure 6.14 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Targeted therapies against oncogenes in GF response



1. MEK1 mutations
2. NRAS mutations
3. COT overexpression
4. BRAF amplification/ splicing
5. RTKs overexpression/activation (PDGFRβ, IGR1F)