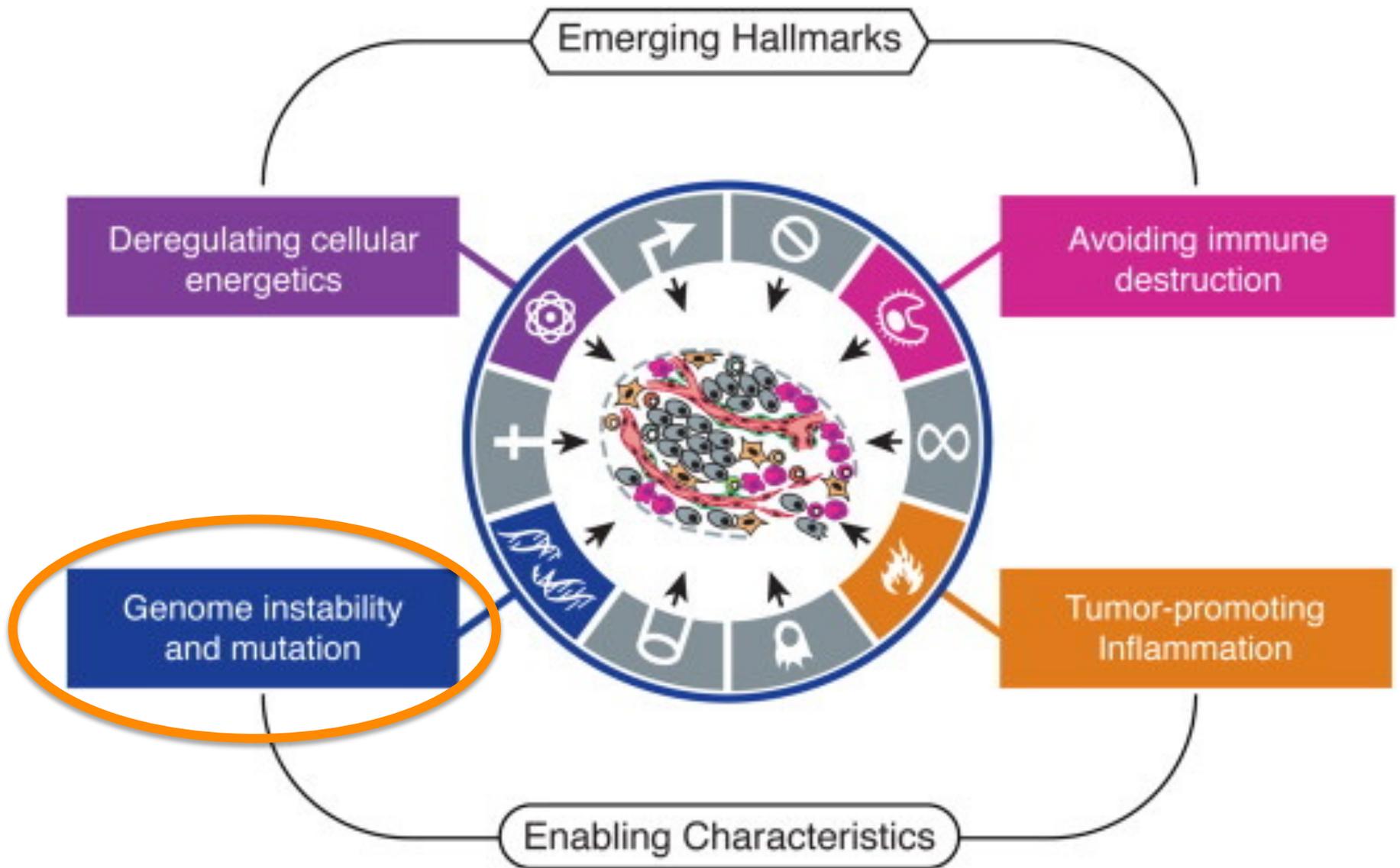


**HALLMARK del cancro #3
(enabling characteristic):**

MUTAZIONE E INSTABILITÀ GENOMICA

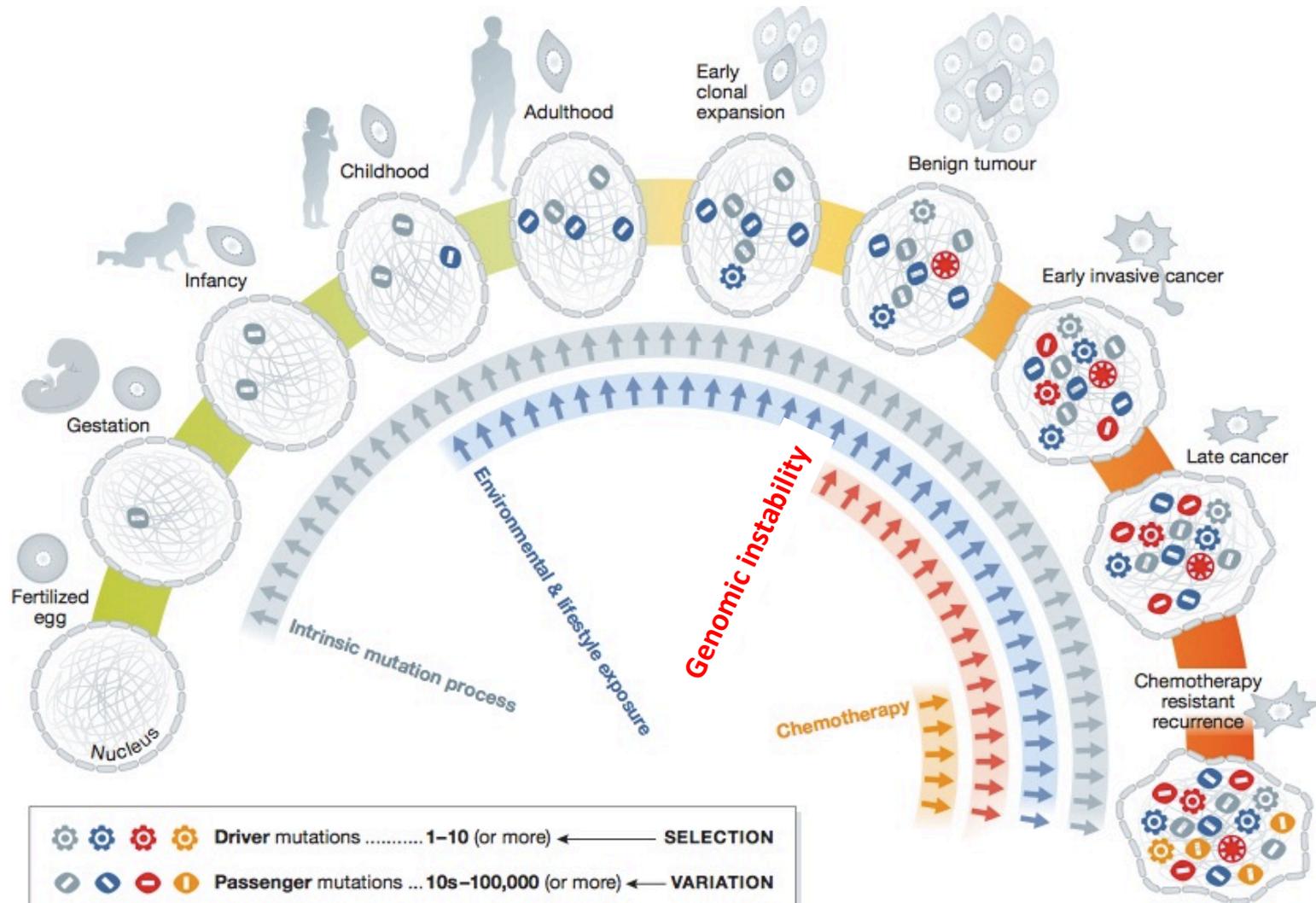


[Cell, Volume 144, Issue 5, Pages 646-674](#)

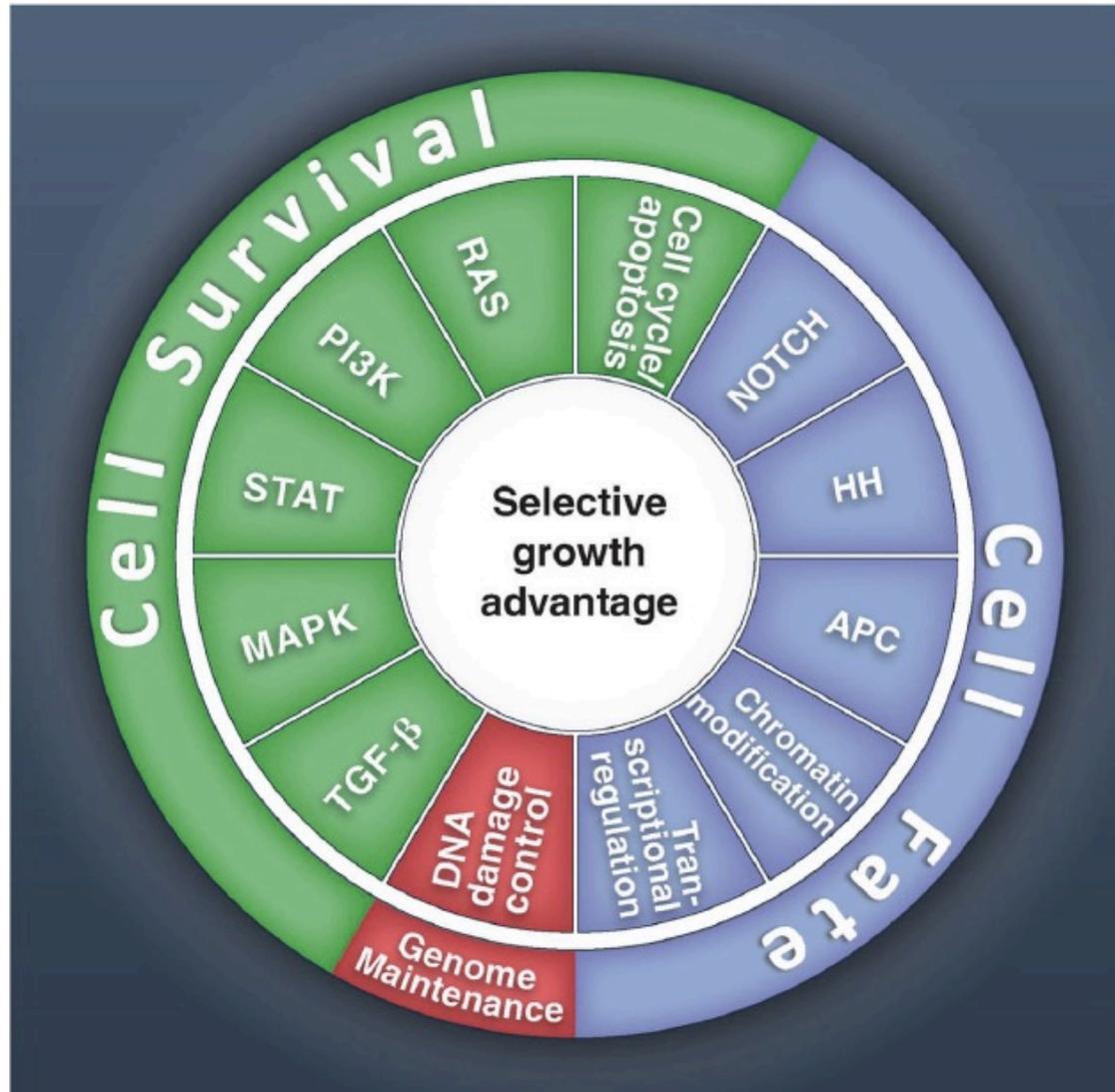
[Terms and Conditions](#)

Mutazione e instabilità genomica

Le cellule normali possiedono meccanismi che ne assicurano la stabilità genomica
Le cellule tumorali presentano frequenti alterazioni in questi meccanismi e il loro genoma è instabile.



Mutazioni driver nei geni per il mantenimento del genoma

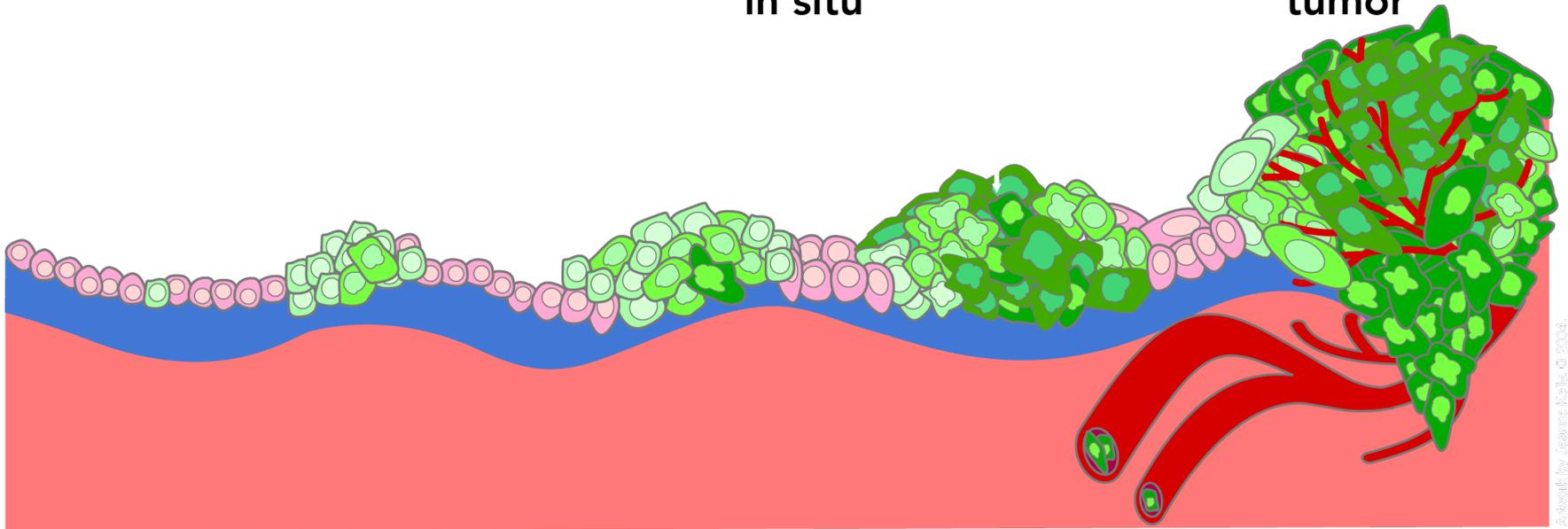


Il cancro è un processo evolutivo guidato dalla selezione clonale di cellule portatrici di alterazioni geniche che conferiscono caratteristiche fenotipiche vantaggiose

Hyperplasia

Carcinoma
in situ

Invasive/metastatic
tumor



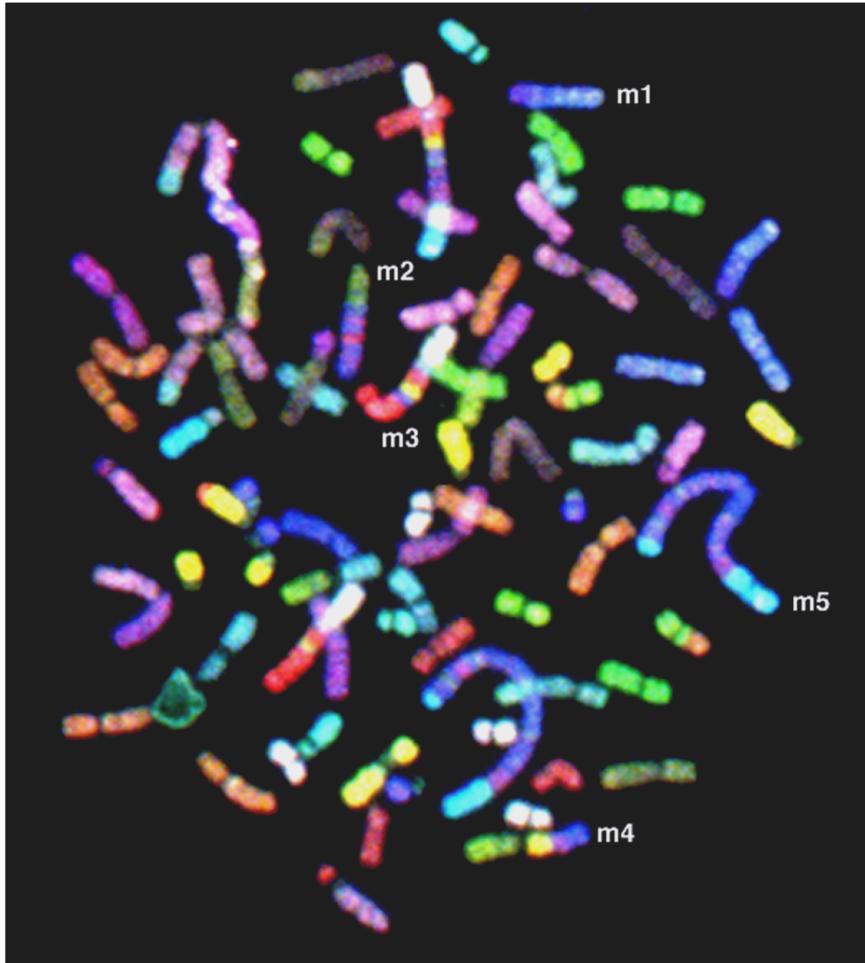
Time



Artwork by Jeanne Kelly, © 2004.

L'instabilità genomica favorisce l'acquisizione di mutazioni: accelera la progressione tumorale e promuove l'eterogeneità tumorale

TIPI DI INSTABILITÀ GENOMICA riscontrati nei tumori



Adapted by Jenny Mello © 2004.

SKY / chromosome painting of BC cells

Aneuploidie

Alterazioni nel numero di cromosomi

Causate da difetti nella segregazione

Poliploidie

CIN = chromosomal instability

Alterazioni strutturali

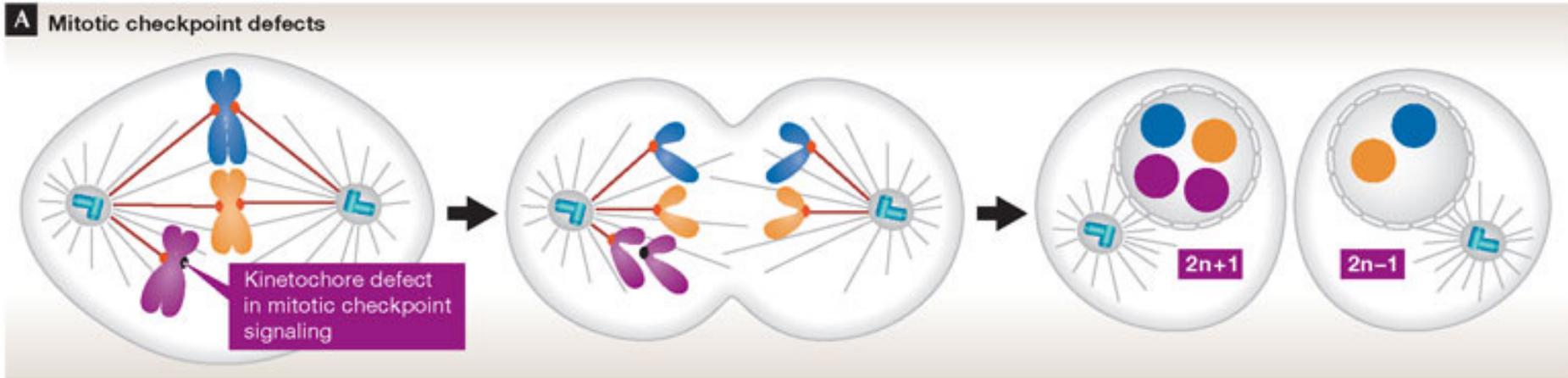
Causate da riparazione difettosa dei
DSBs /SSBs

MIN = microsatellite instability

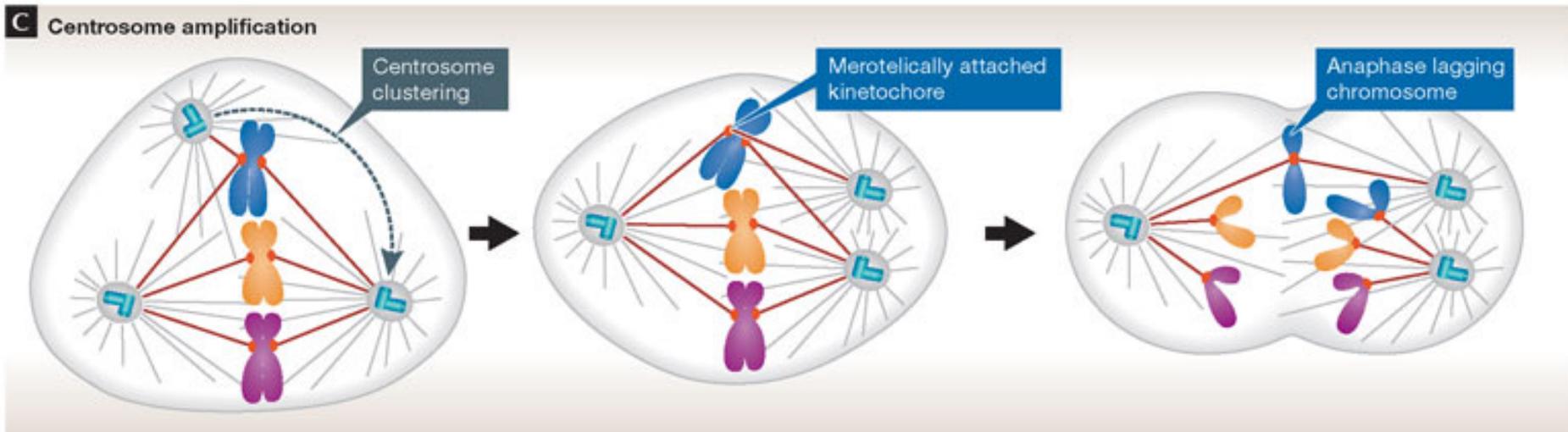
Causata da difetti nel mismatch repair

Possibili cause di aneuploidia

Difetti del checkpoint del fuso mitotico e amplificazione dei centrosomi

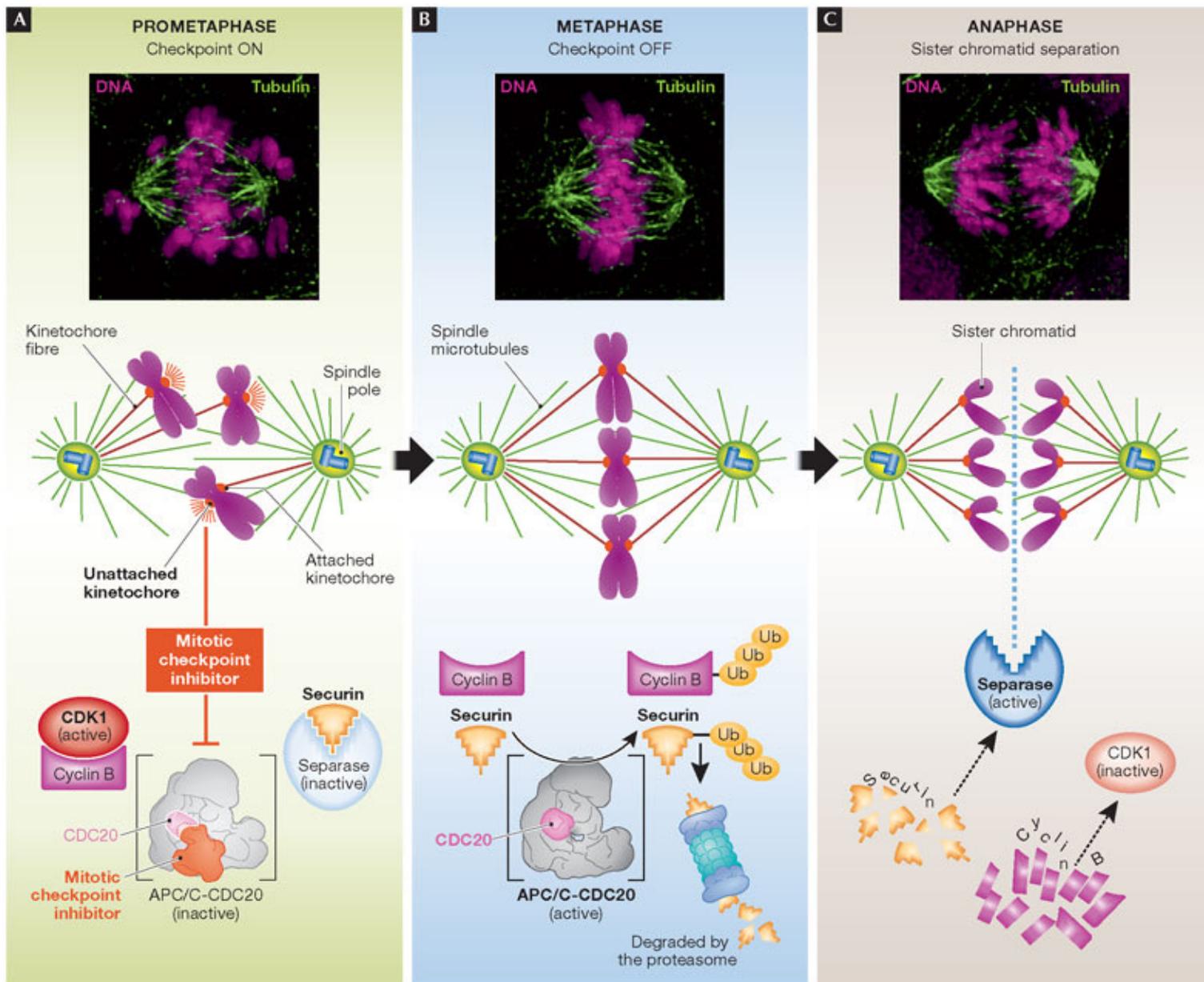


Ruolo delle Aurora chinasi (A e B)

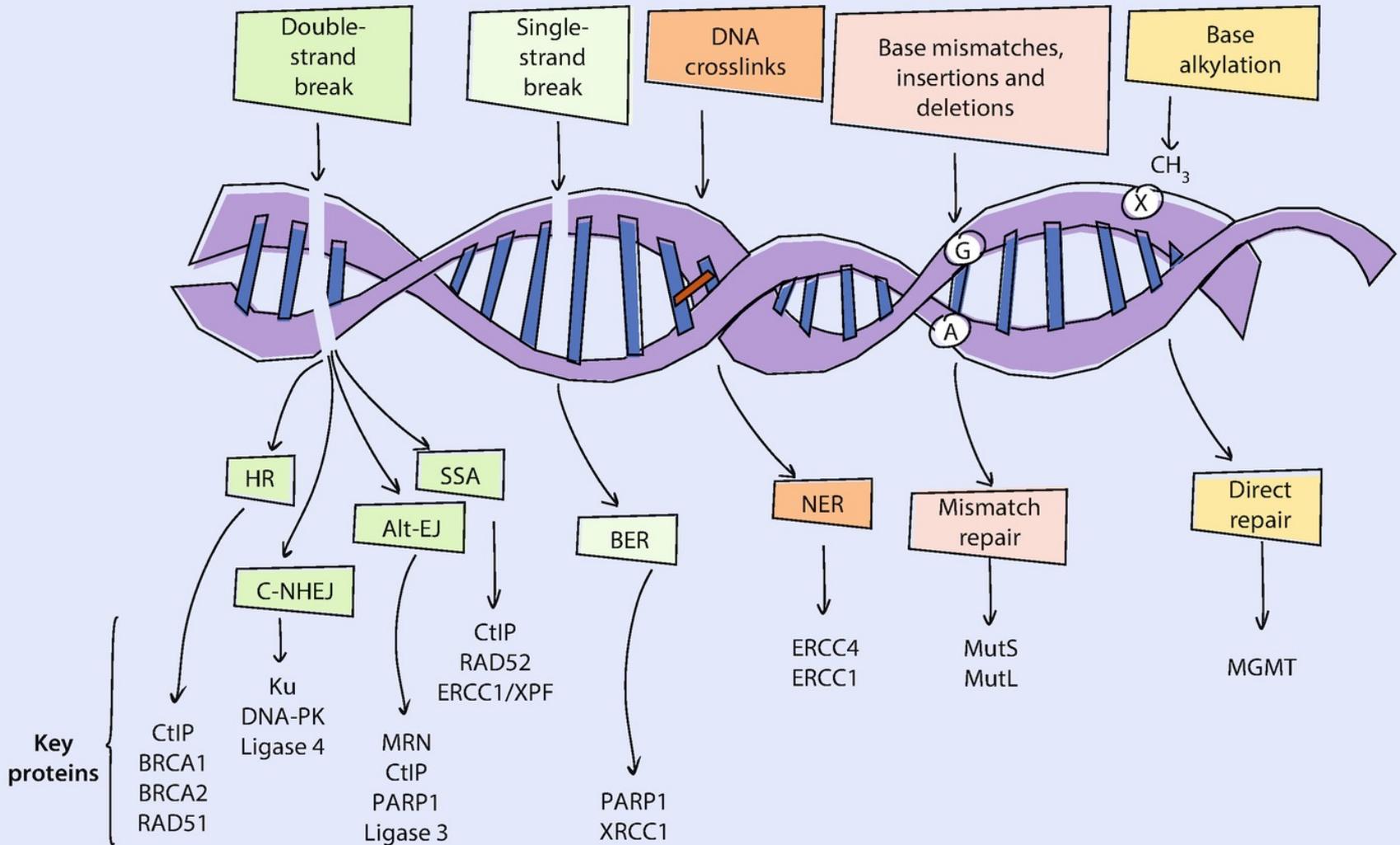


Aurora A attiva POLO-like Kinase: duplicazione dei centrosomi (spesso amplificata nei tumori)

Il checkpoint del fuso mitotico



CIN: causata da difetti nella riparazione di DNA DSBs



La riparazione dei DSBs mediante ricombinazione omologa (HR) è fedele (error free) ma non può avvenire in tutte le fasi del ciclo cellulare e in molti tumori non è funzionale

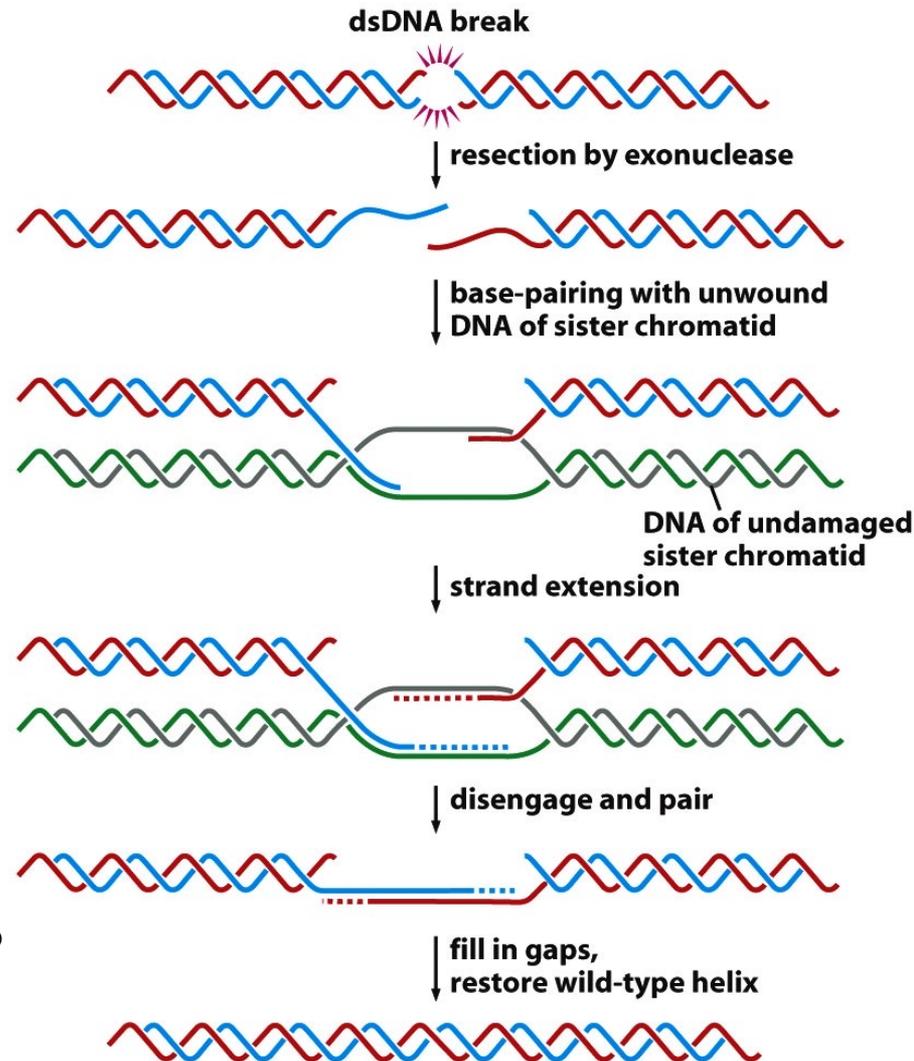


Figure 12.32 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

CIN: causata da difetti nella riparazione di DNA DSBs mediante NHEJ (error prone)

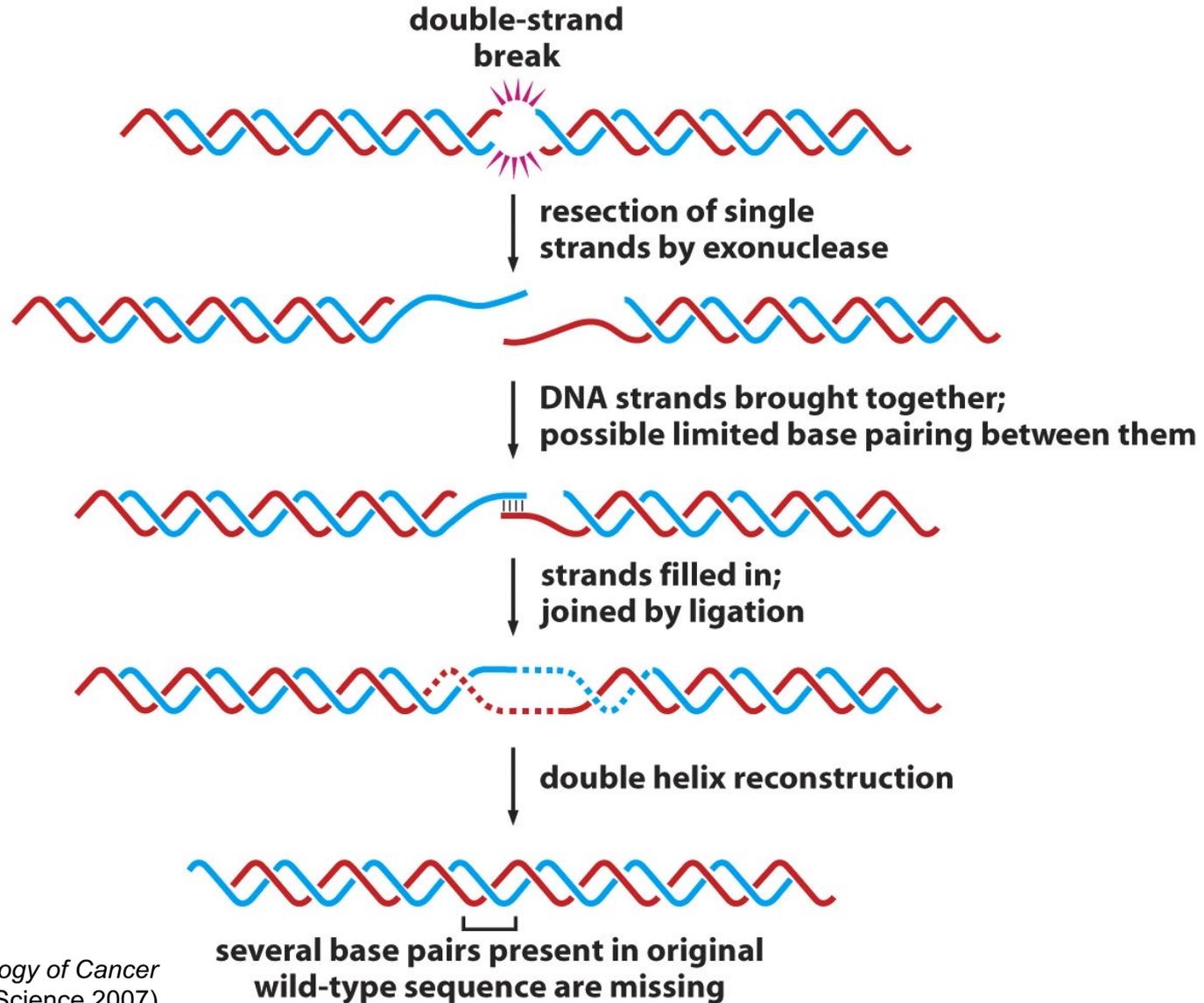
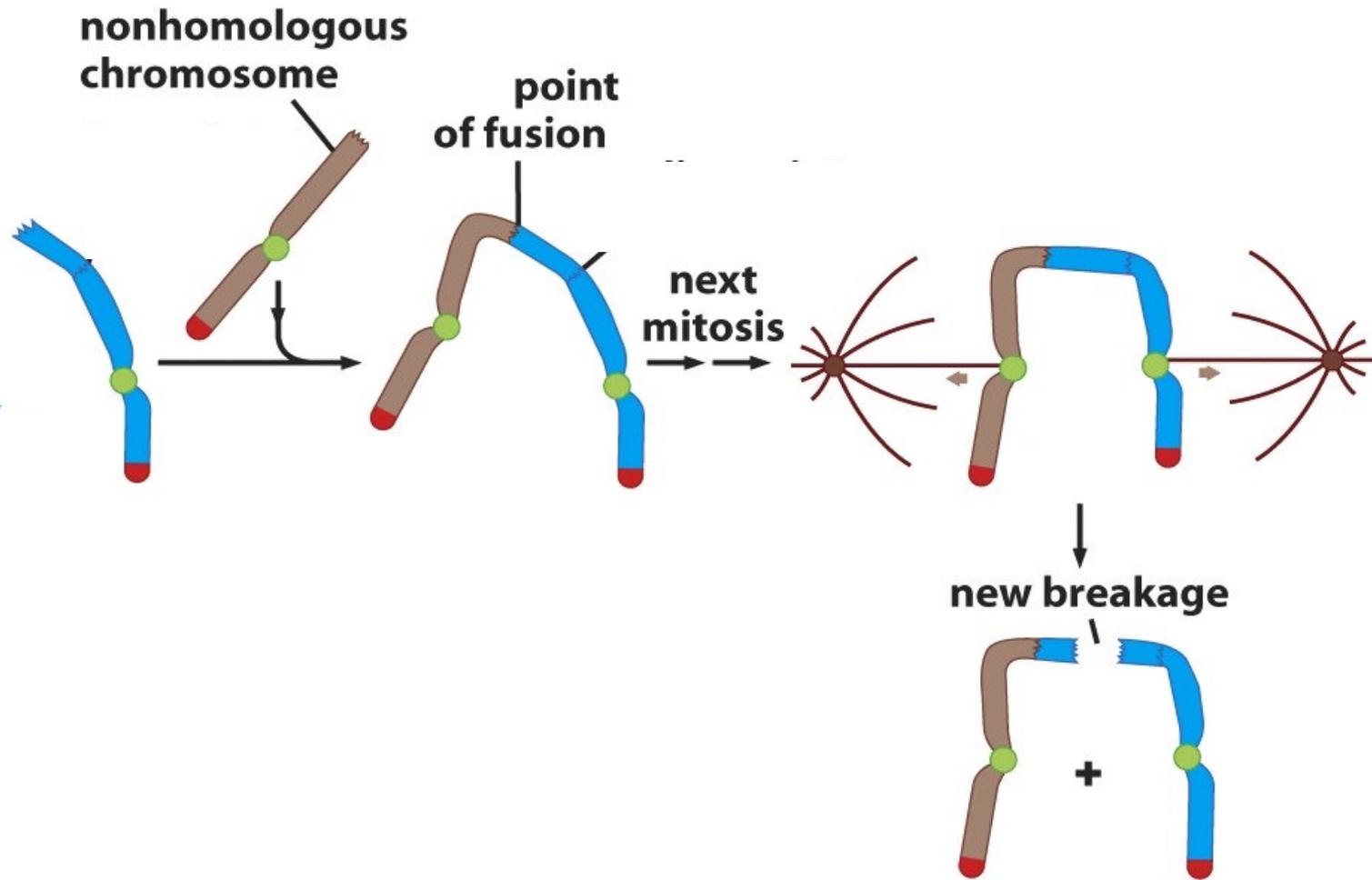


Figure 12.33 *The Biology of Cancer*
(© Garland Science 2007)

CIN: causata da difetti nella riparazione di DNA DSBs mediante NHEJ



Generazione di DNA DSBs durante la tumorigenesi



- **accorciamento dei telomeri**
- **danni al DNA da agenti estrinseci e intrinseci**
- **iperproliferazione**

L'accorciamento dei telomeri è una fonte di DNA DSBs che causa instabilità cromosomica.

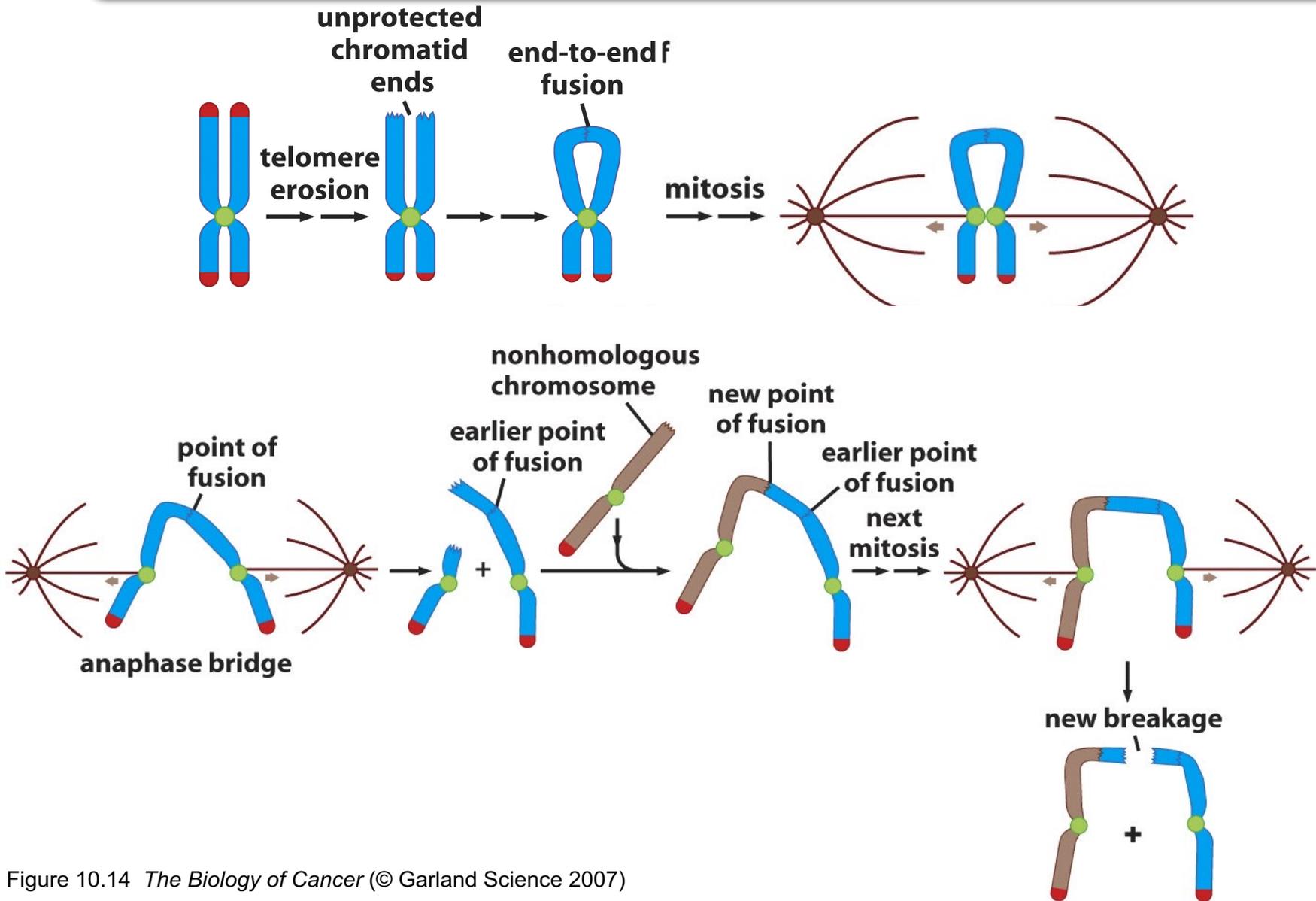
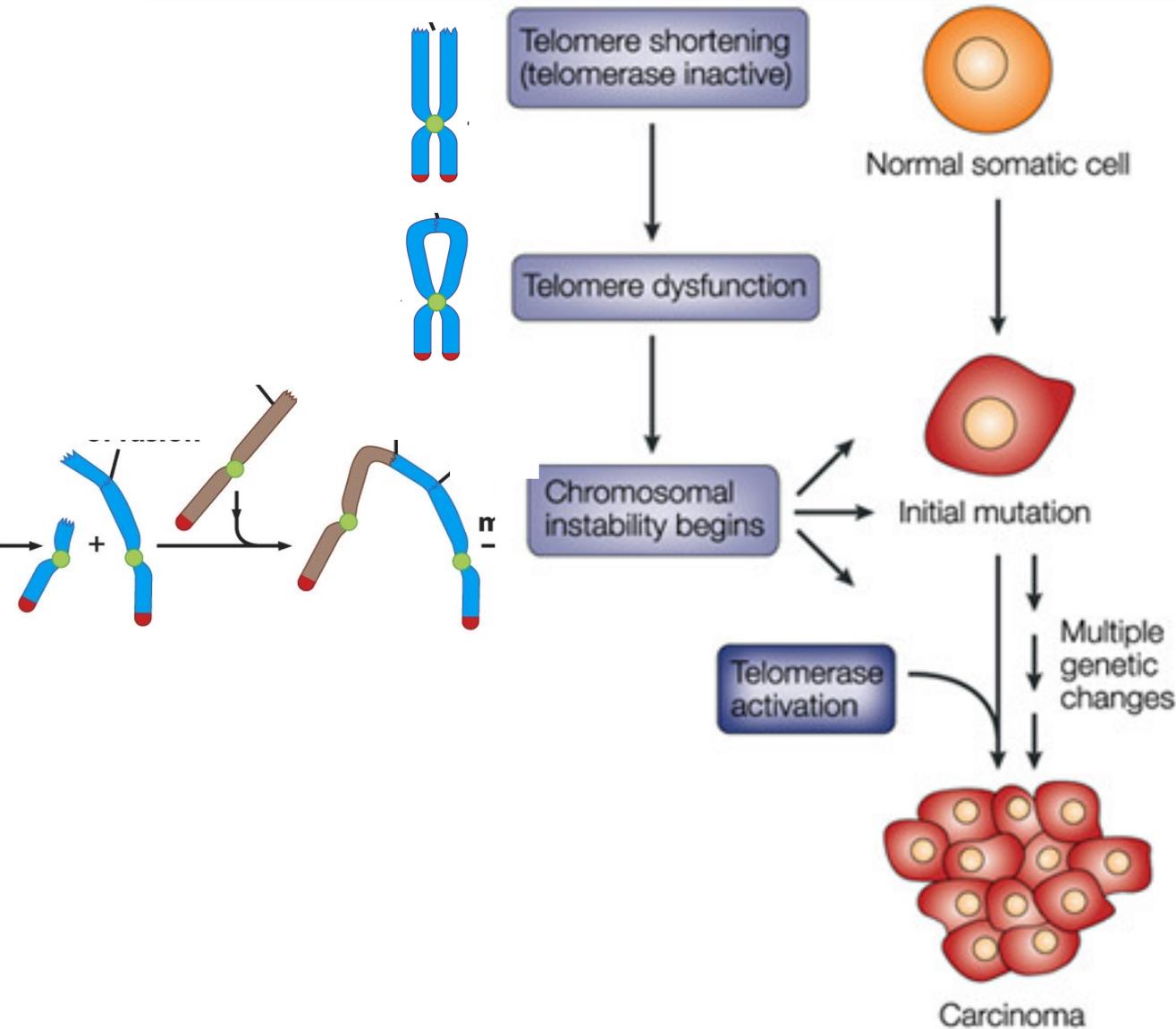


Figure 10.14 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

L'accorciamento dei telomeri è una fonte di DNA DSBs che causa instabilità cromosomica.



Generazione di DNA DSBs durante la tumorigenesi

- 
- **accorciamento dei telomeri**
 - **danni al DNA da agenti estrinseci e intrinseci**
 - **iperproliferazione**

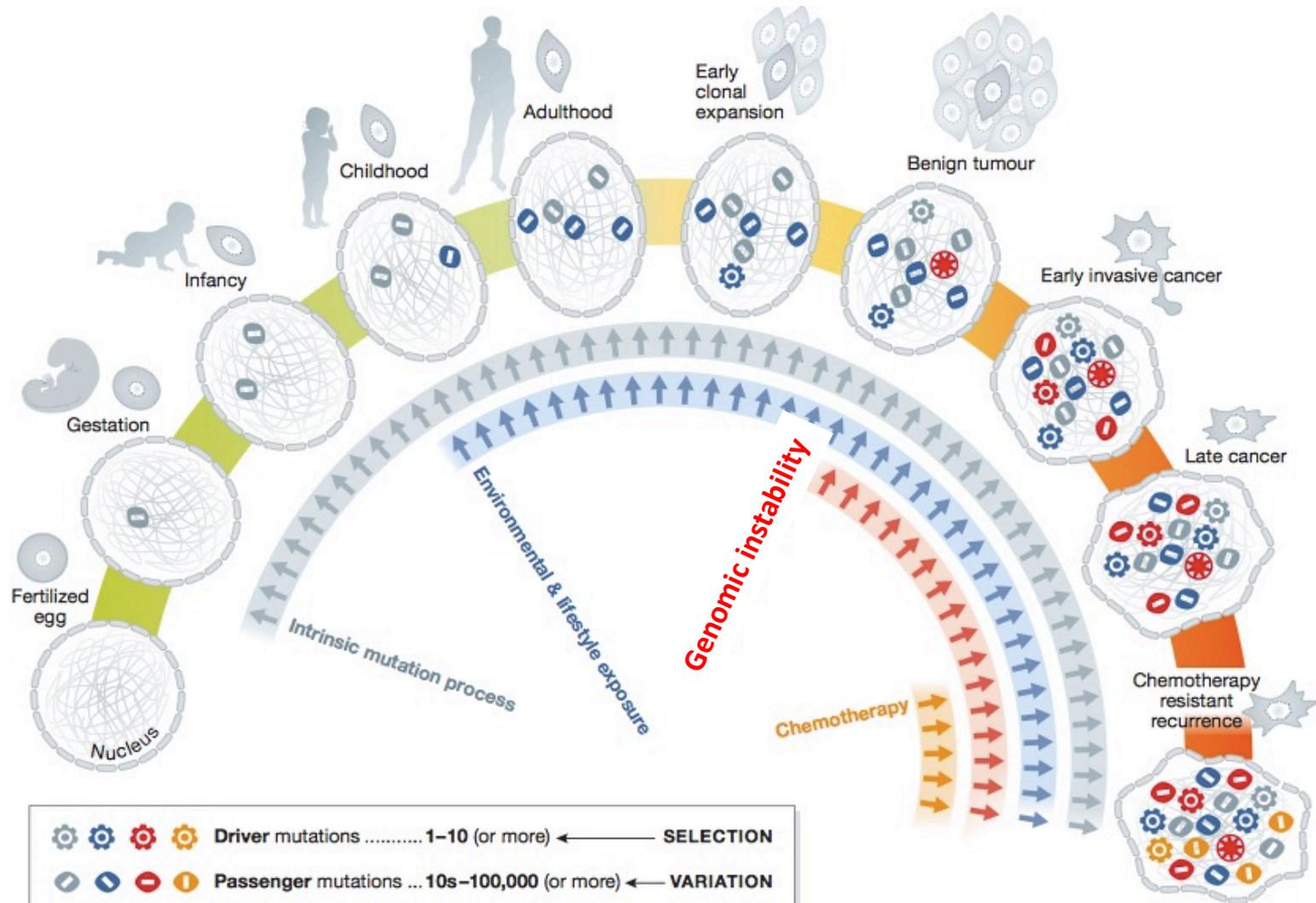
Implicazioni terapeutiche (I): la chemioterapia convenzionale e la radioterapia causano danni al DNA e mutazioni secondarie

Table 3 | Examples of DNA-damaging drugs used to treat cancer

Cancer treatment	Types of DNA lesions induced
Radiotherapy and radiomimetics Ionizing radiation Bleomycin	SSBs, DSB, base damage
Monofunctional alkylators Alkylsulphonates Nitrosourea compounds Temozolomide	Base damage, replication lesions, bulky DNA adducts
Bifunctional alkylators Nitrogen mustard Mitomycin C Cisplatin	DSBs, DNA crosslinks, replication lesions, bulky DNA adducts
Antimetabolites 5-Fluorouracil Thiopurines Folate analogues	Cytotoxic metabolite, inhibits base pairing leading to base damage and replication lesions
Topoisomerase inhibitors Camptothecins (Topo I) Etoposide (Topo II) Anthracyclines (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin) (Topo II)	DSBs, SSBs, replication lesions; anthracyclines also generate free radicals
Replication inhibitors Aphidicolin Hydroxyurea	DSBs, replication lesions

Implicazioni terapeutiche (I):

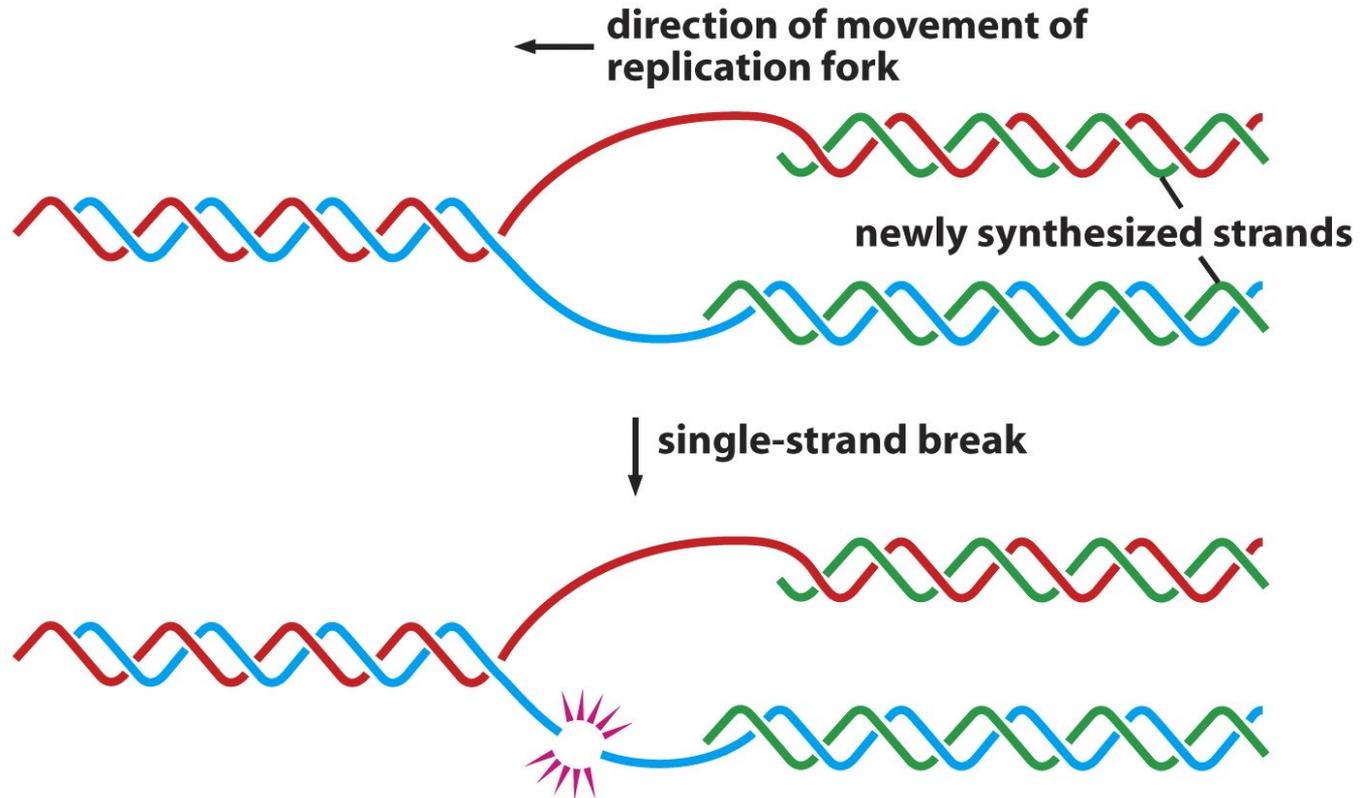
le terapie convenzionali inducono GI e selezione di mutazioni che causano fenotipi di resistenza alle terapie



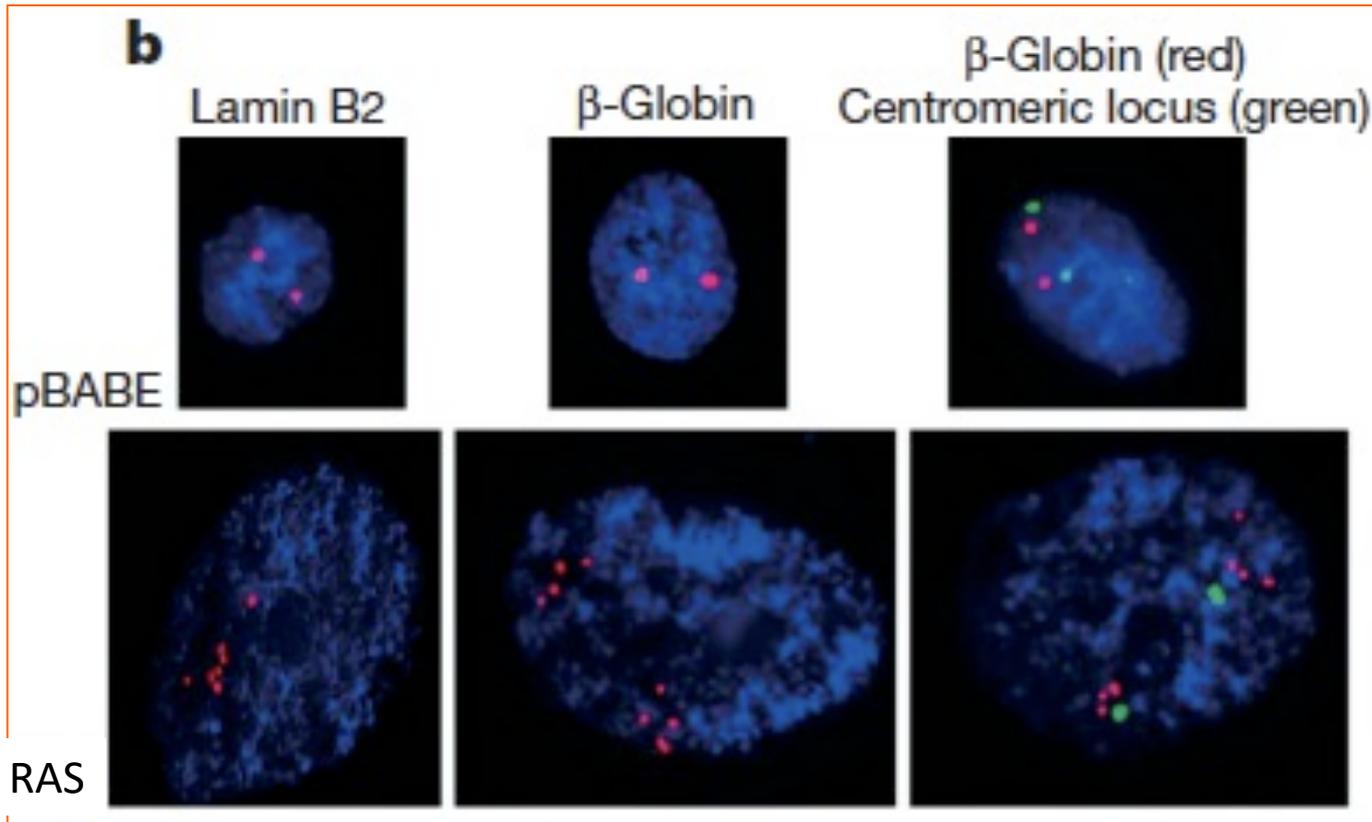
Generazione di DNA DSBs durante la tumorigenesi

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

Generazione di DNA DSBs durante lo stallo delle forcelle replicative

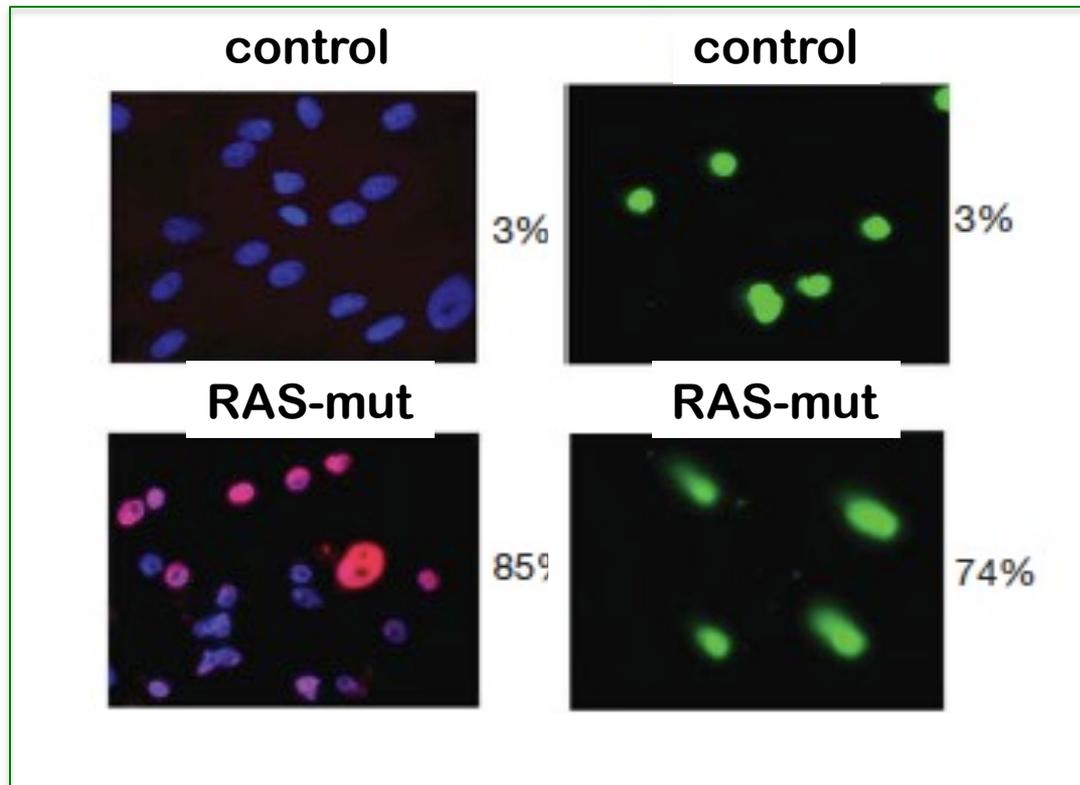


L'attivazione di oncogeni induce iper-replicazione del DNA



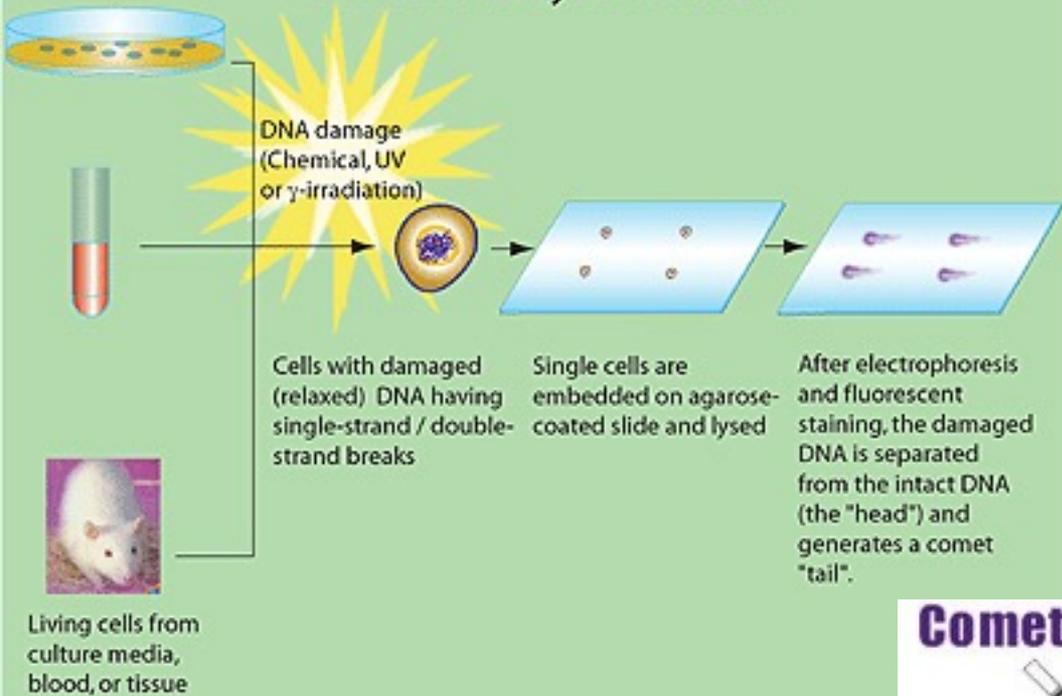
Di Micco, Nature 2006

Oncogeni che inducono iper-replicazione causano danni al DNA



Di Micco et al., Nature 2006

Comet Assay Overview



Comet Assay Procedure

