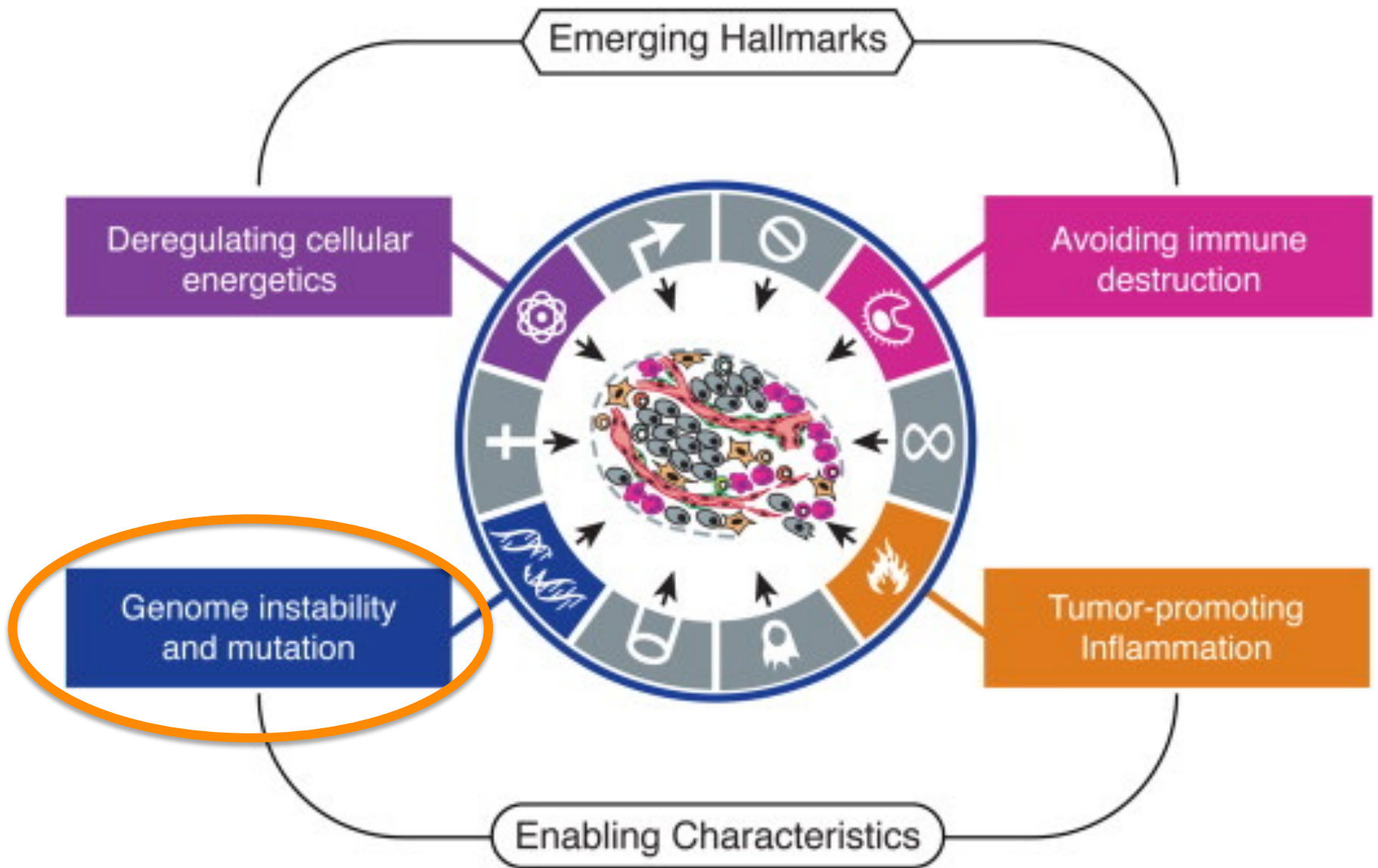


**HALLMARK del cancro #3  
(enabling characteristic):**

**MUTAZIONE E INSTABILITÀ GENOMICA**

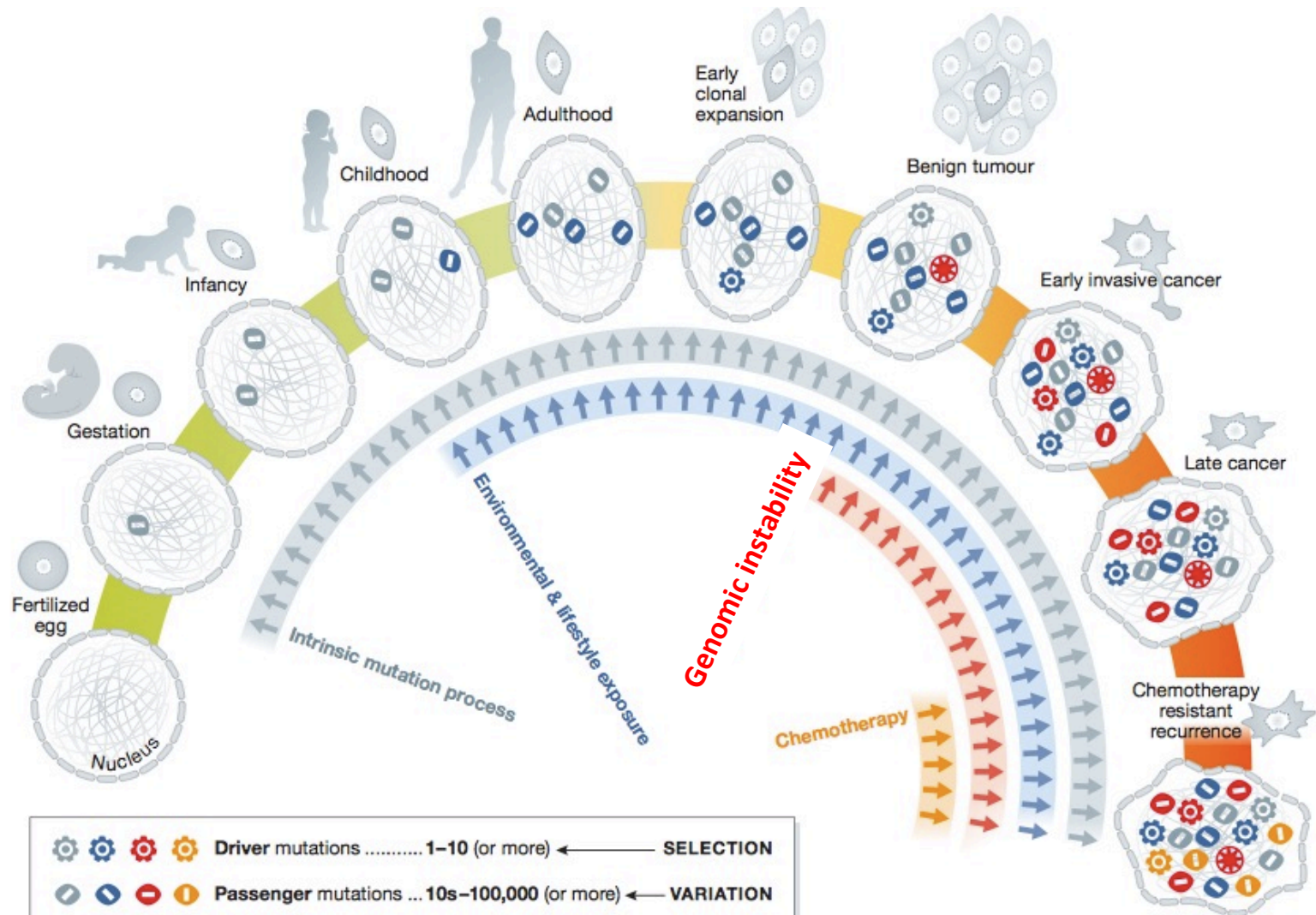


[Cell, Volume 144, Issue 5, Pages 646-674](#)

[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

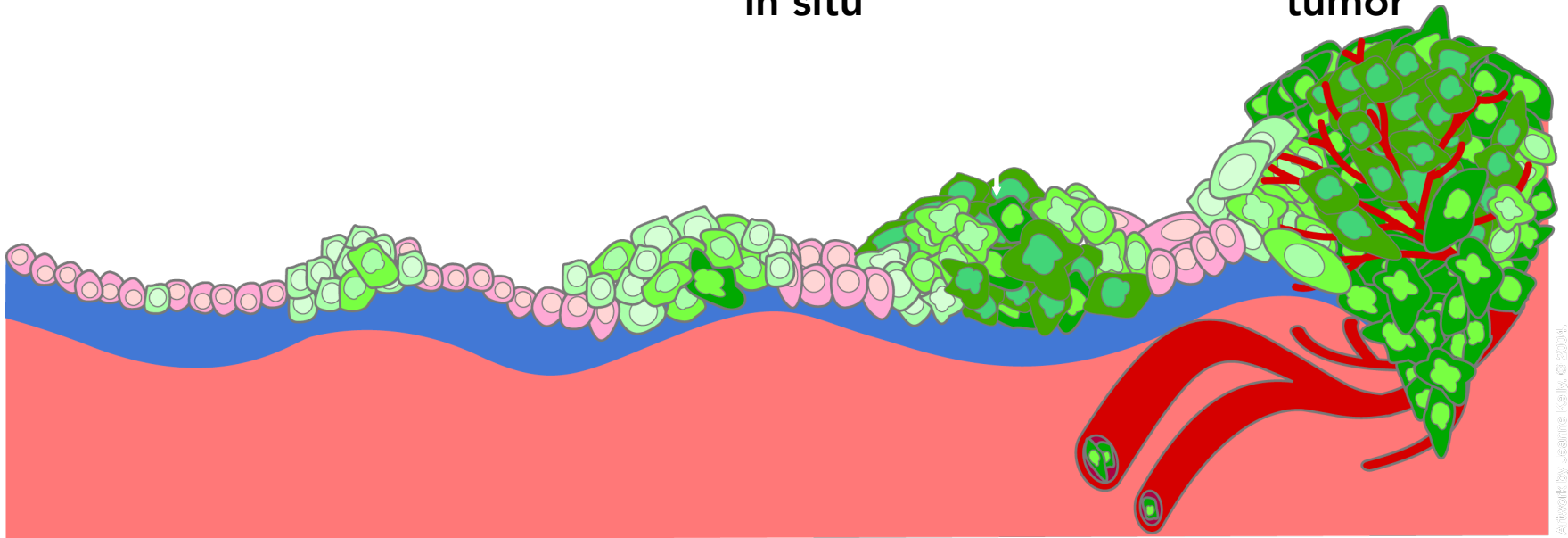


**Il cancro è un processo evolutivo guidato dalla selezione clonale di cellule portatrici di alterazioni geniche che conferiscono caratteristiche fenotipiche vantaggiose**

Hyperplasia

Carcinoma  
in situ

Invasive/metastatic  
tumor

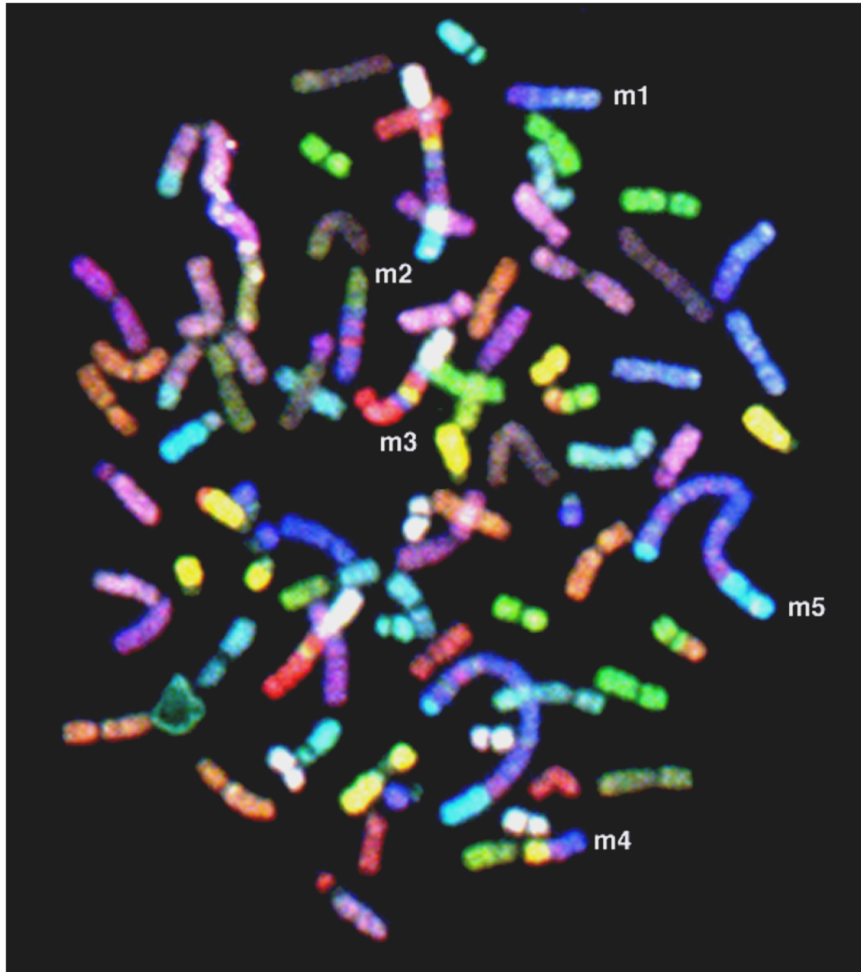


Time



**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**

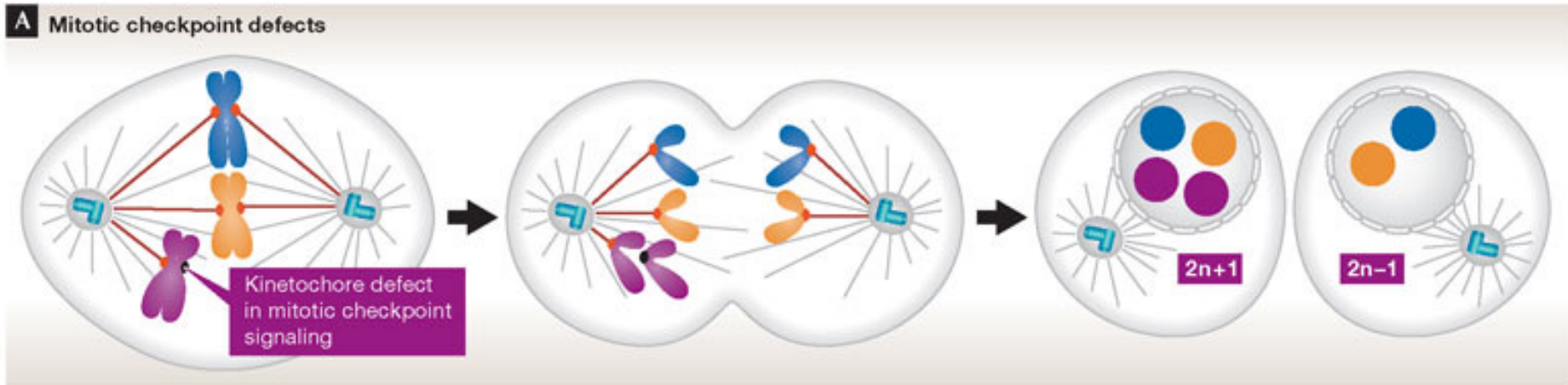
Causate da riparazione difettosa dei  
DSBs /SSBs

**MIN = microsatellite instability**

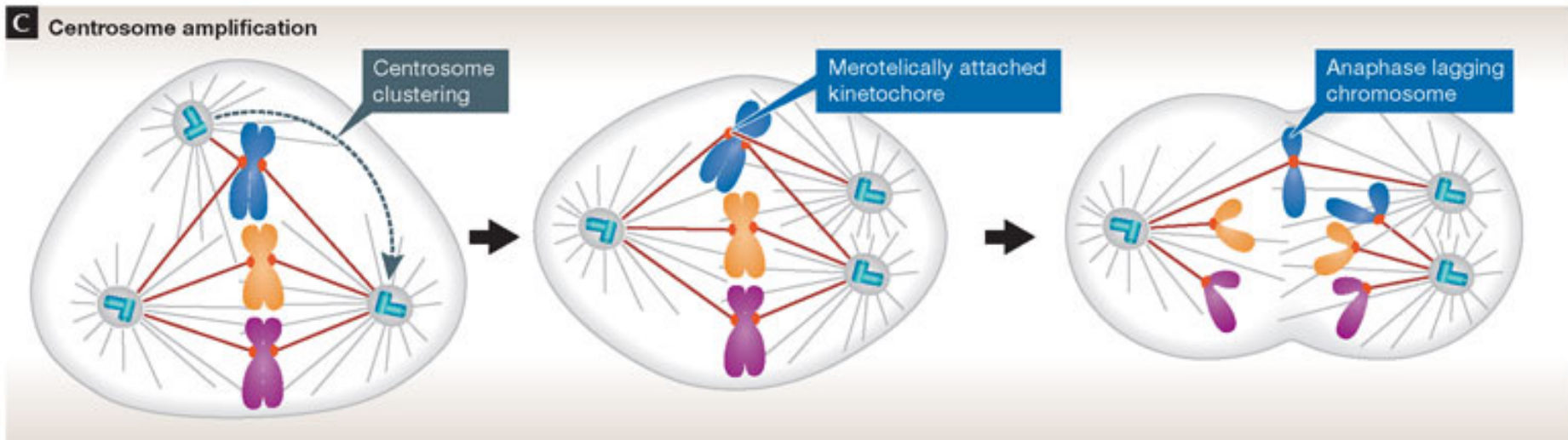
Causata da difetti nel mismatch repair

# Possibili cause di aneuploidia

## Difetti del checkpoint del fuso mitotico e amplificazione dei centrosomi

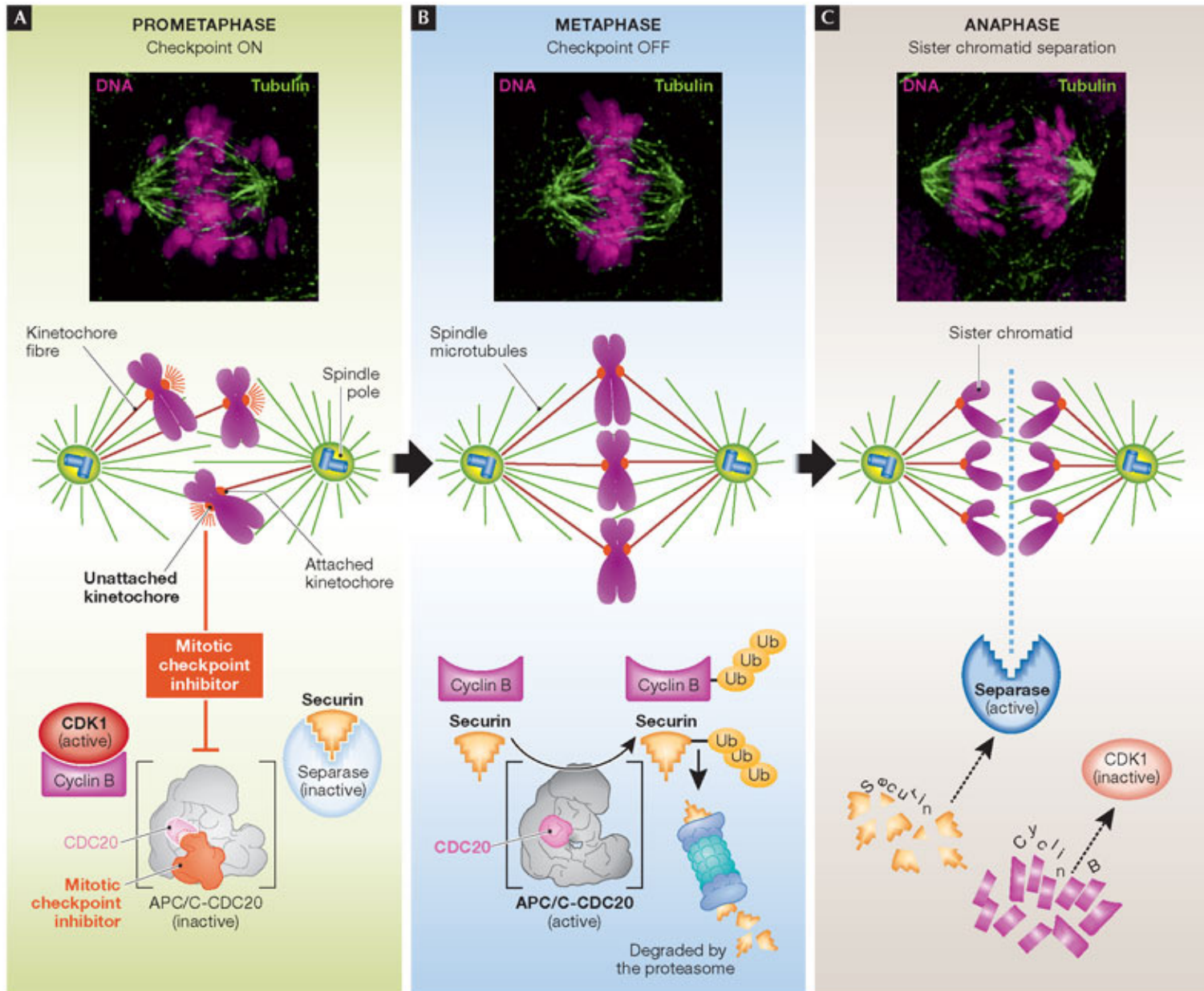


## Ruolo delle Aurora chinasi (A e B)



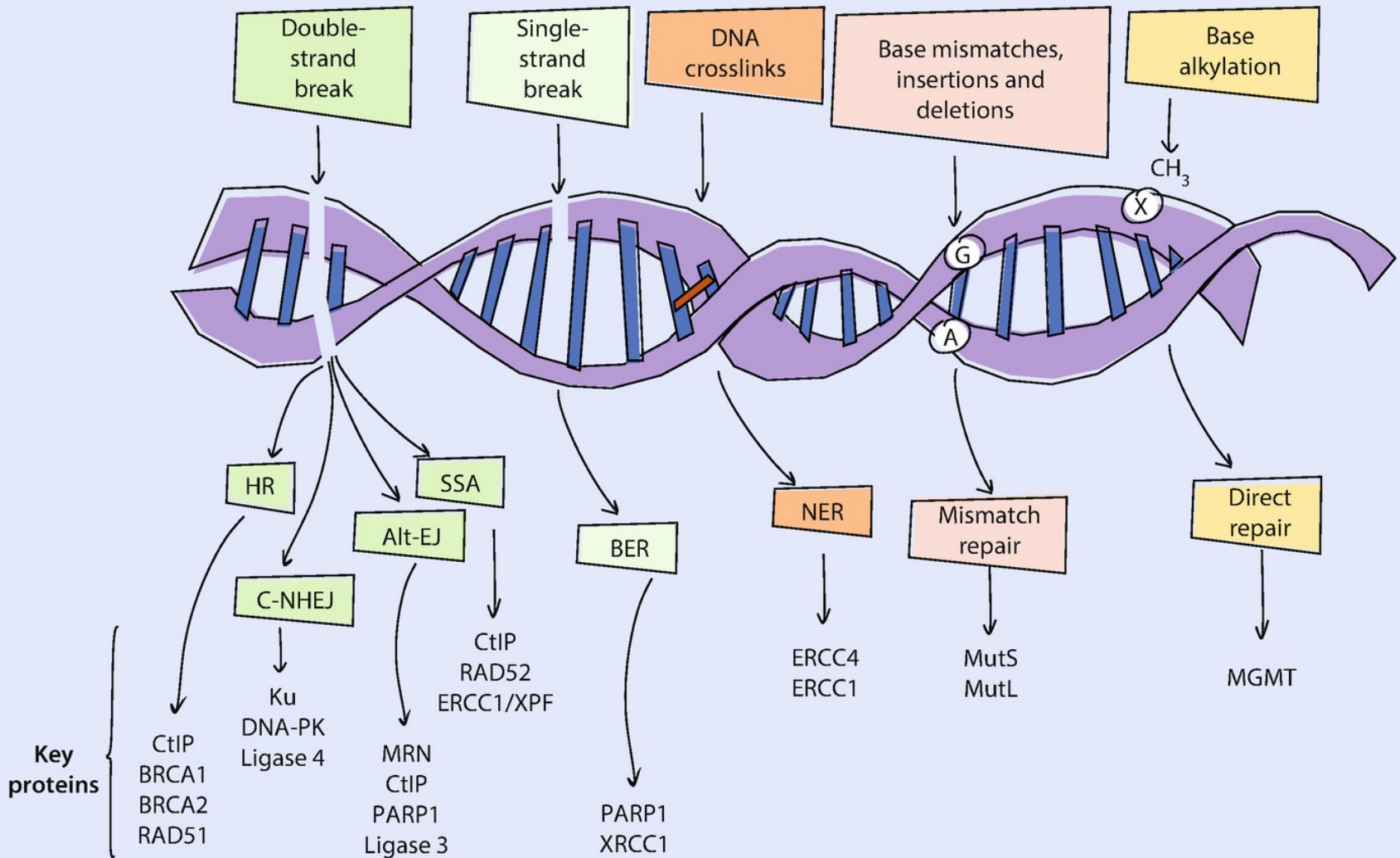
Aurora A attiva POLO-like Kinase: duplicazione dei centrosomi (spesso amplificata nei tumori)

# 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**

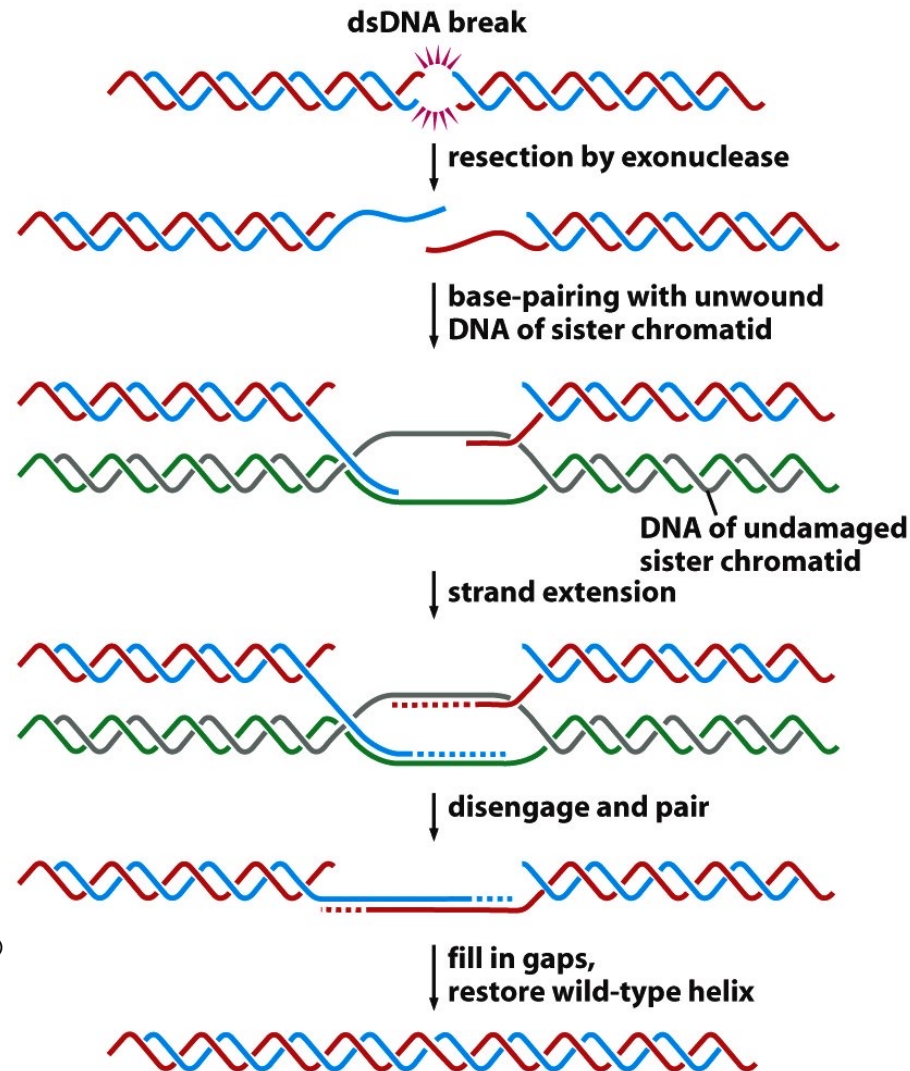


Figure 12.32 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

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

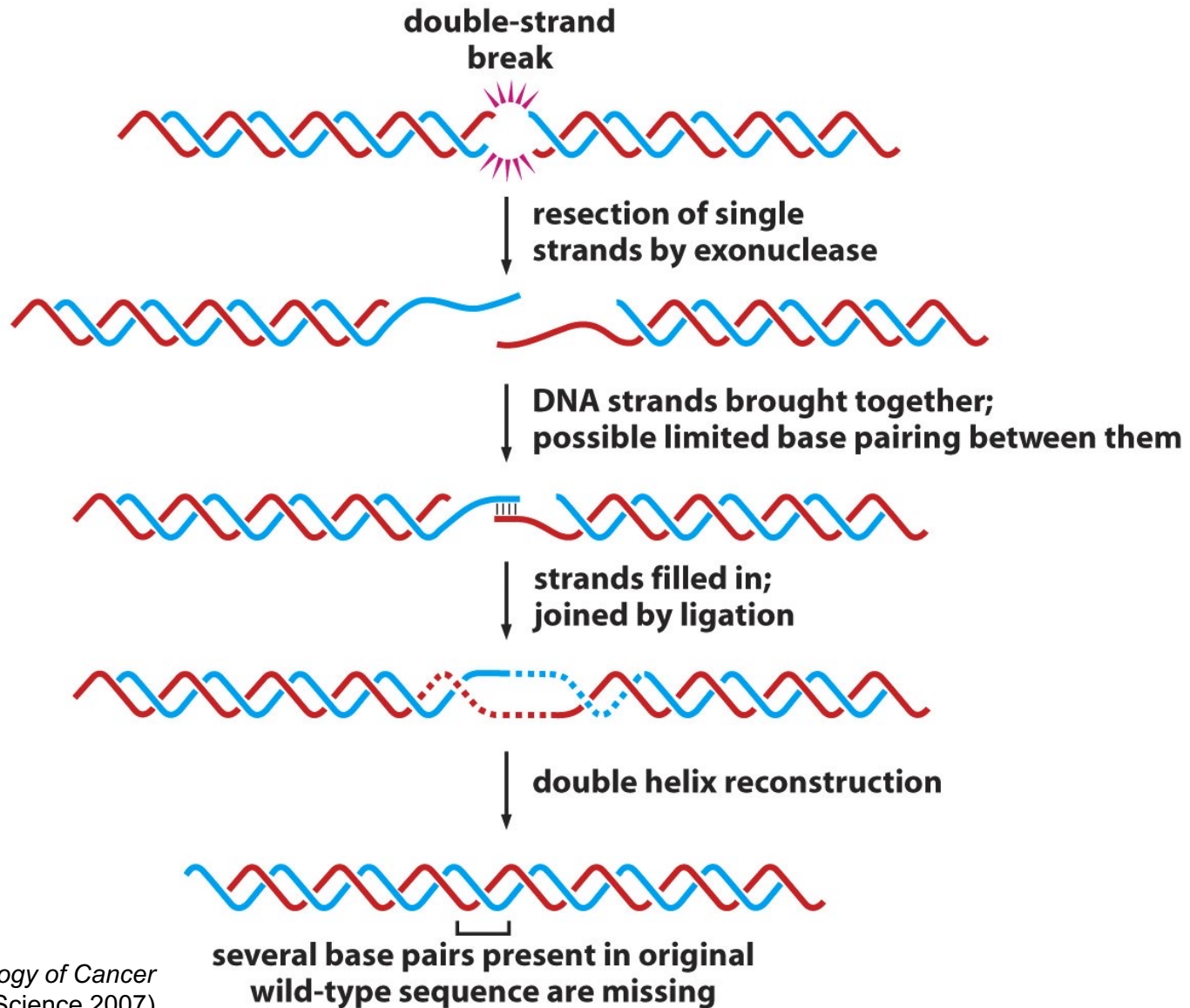
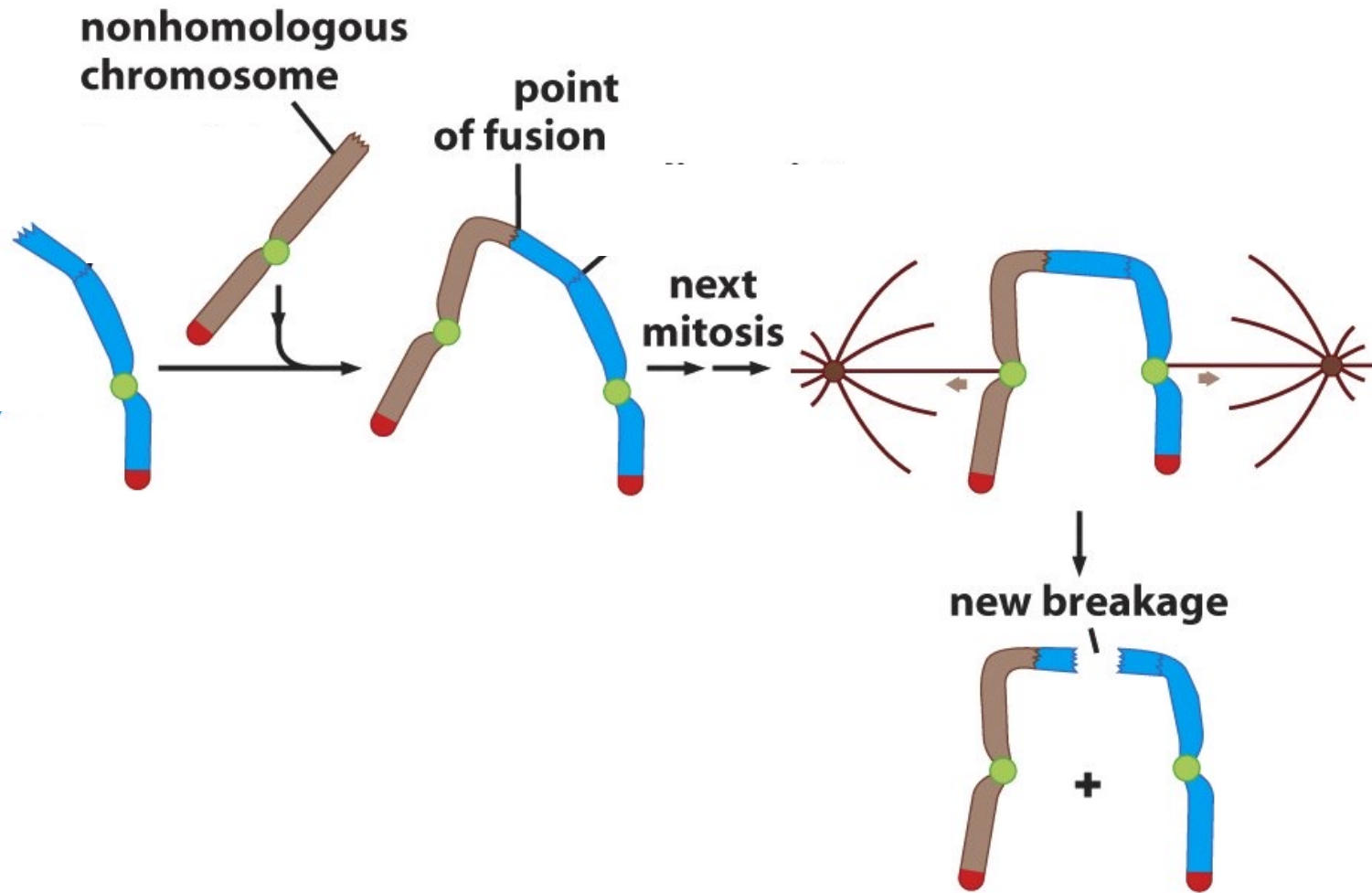
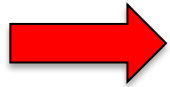


Figure 12.33 *The Biology of Cancer*  
(© Garland Science 2007)

# 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.

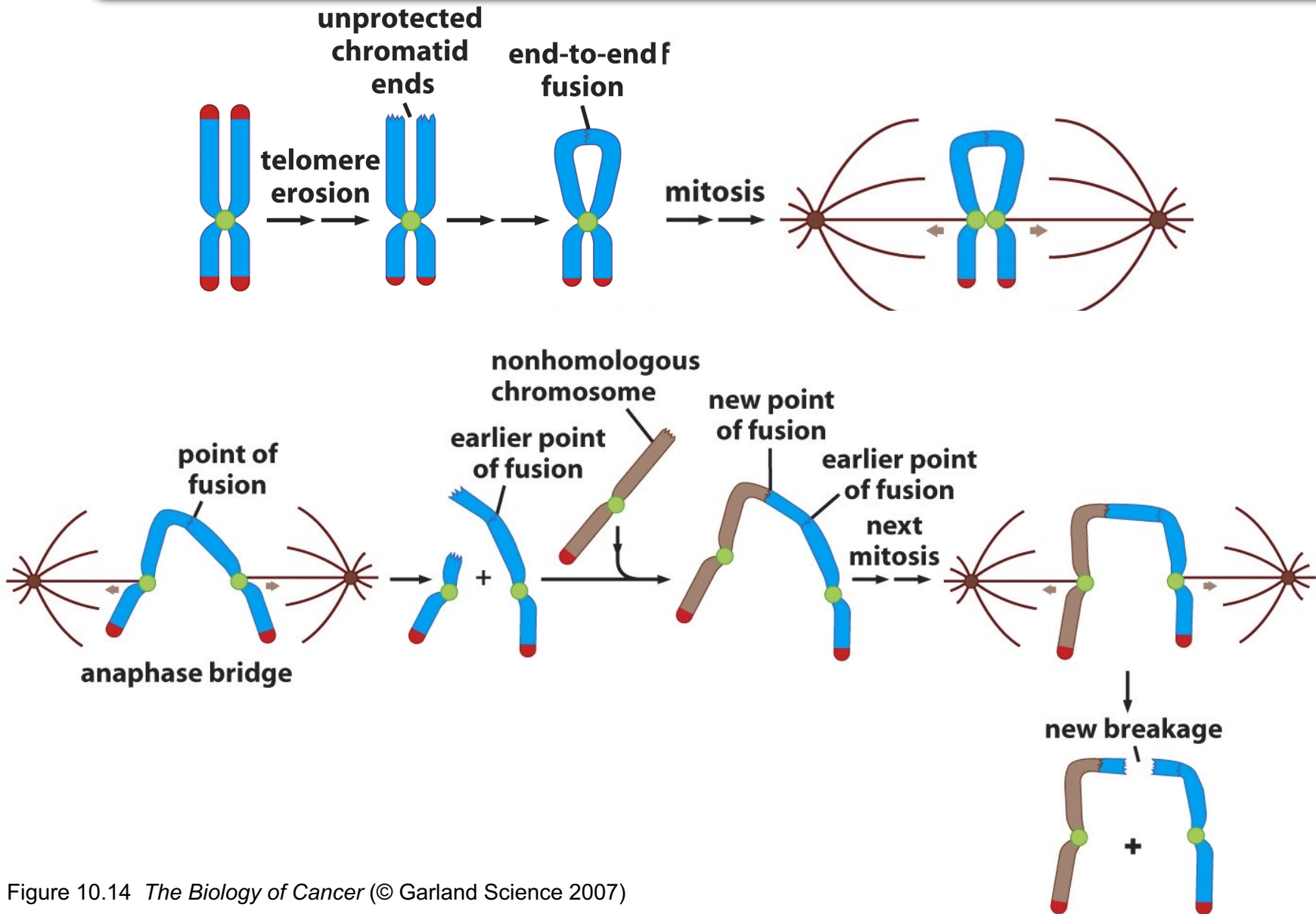
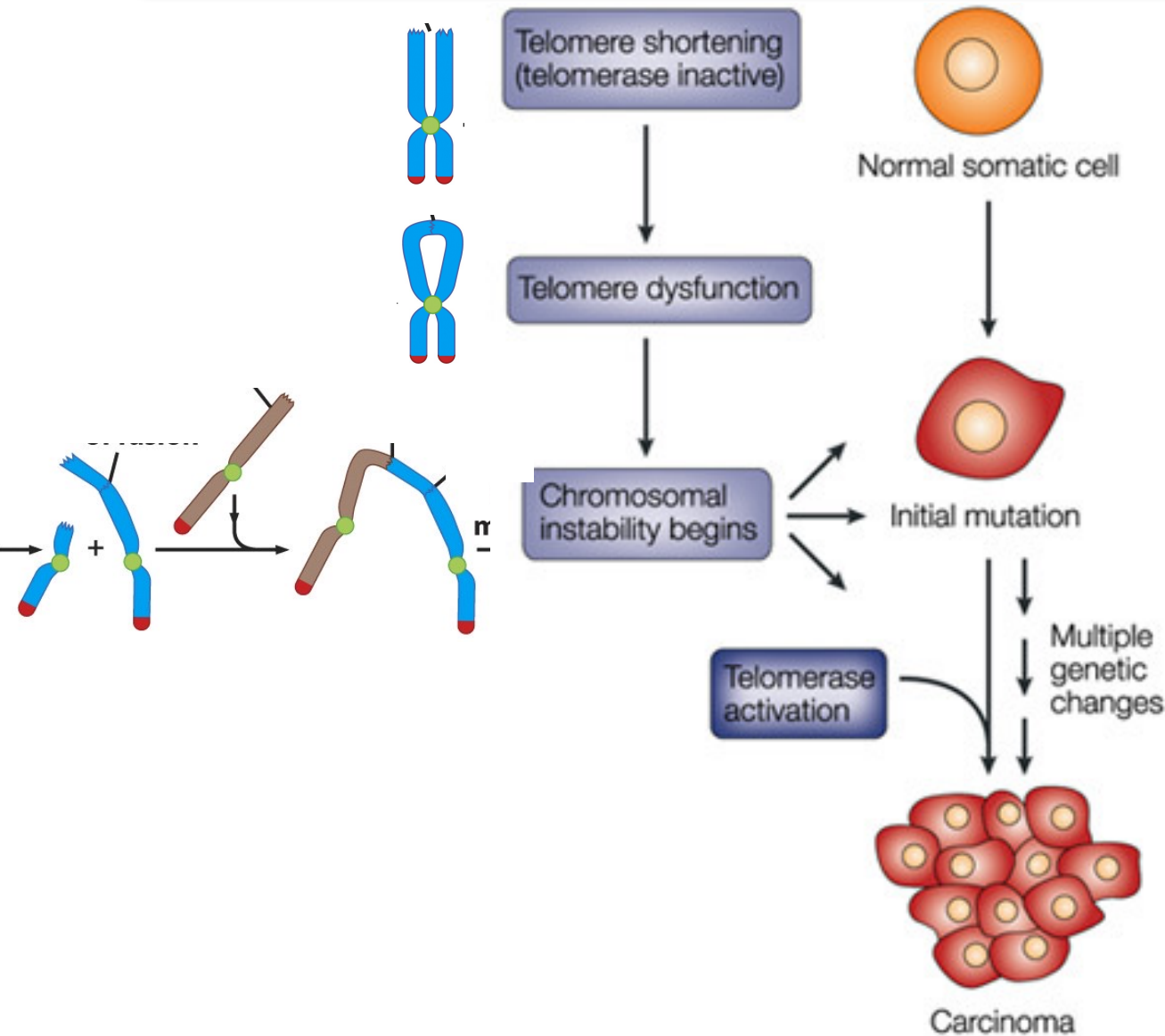



Figure 10.14 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

# 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

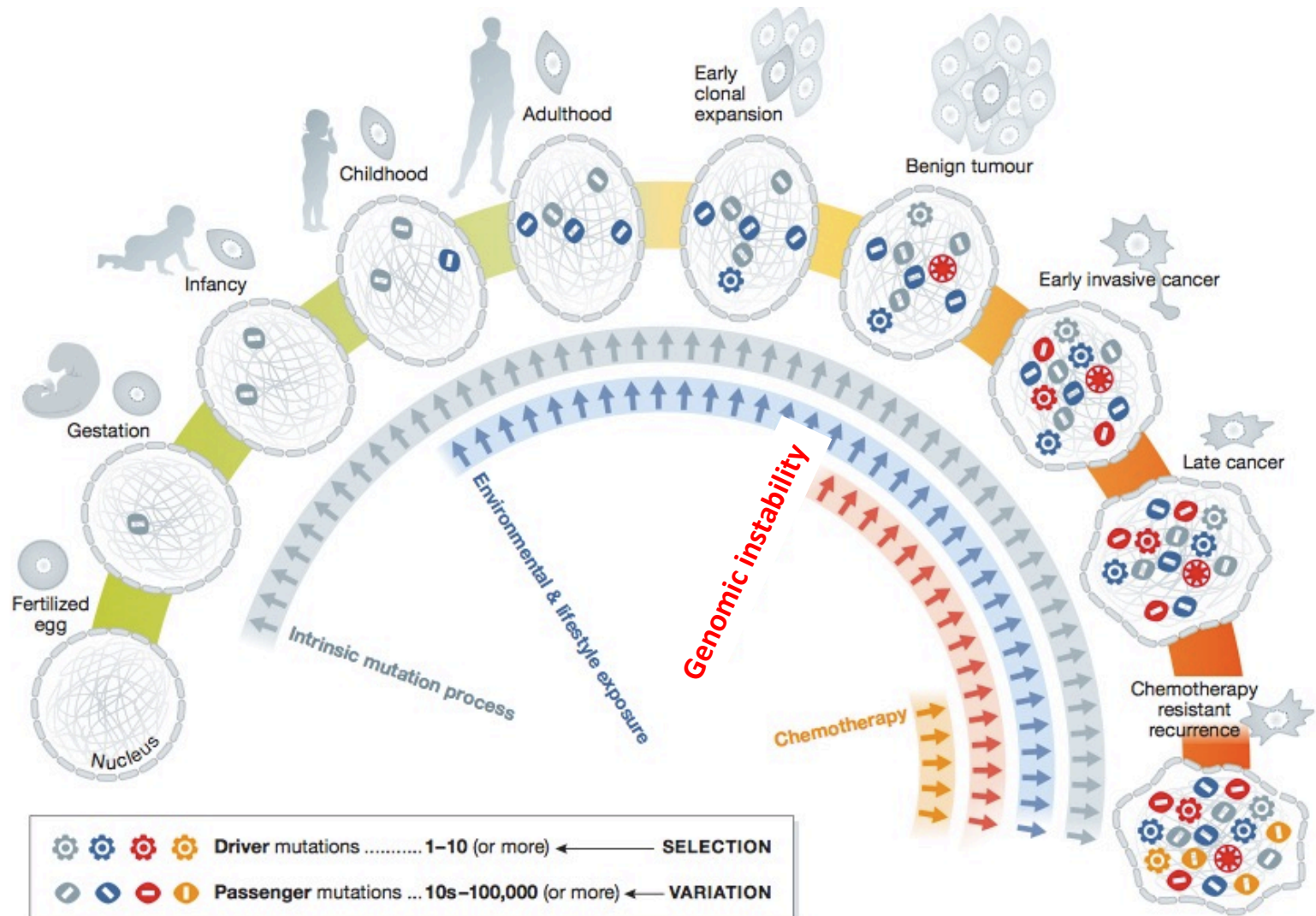


# Implicazioni terapeutiche (I): la chemioterapia convenzionale e la radioterapia causano danni al DNA e mutazioni secondarie


**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

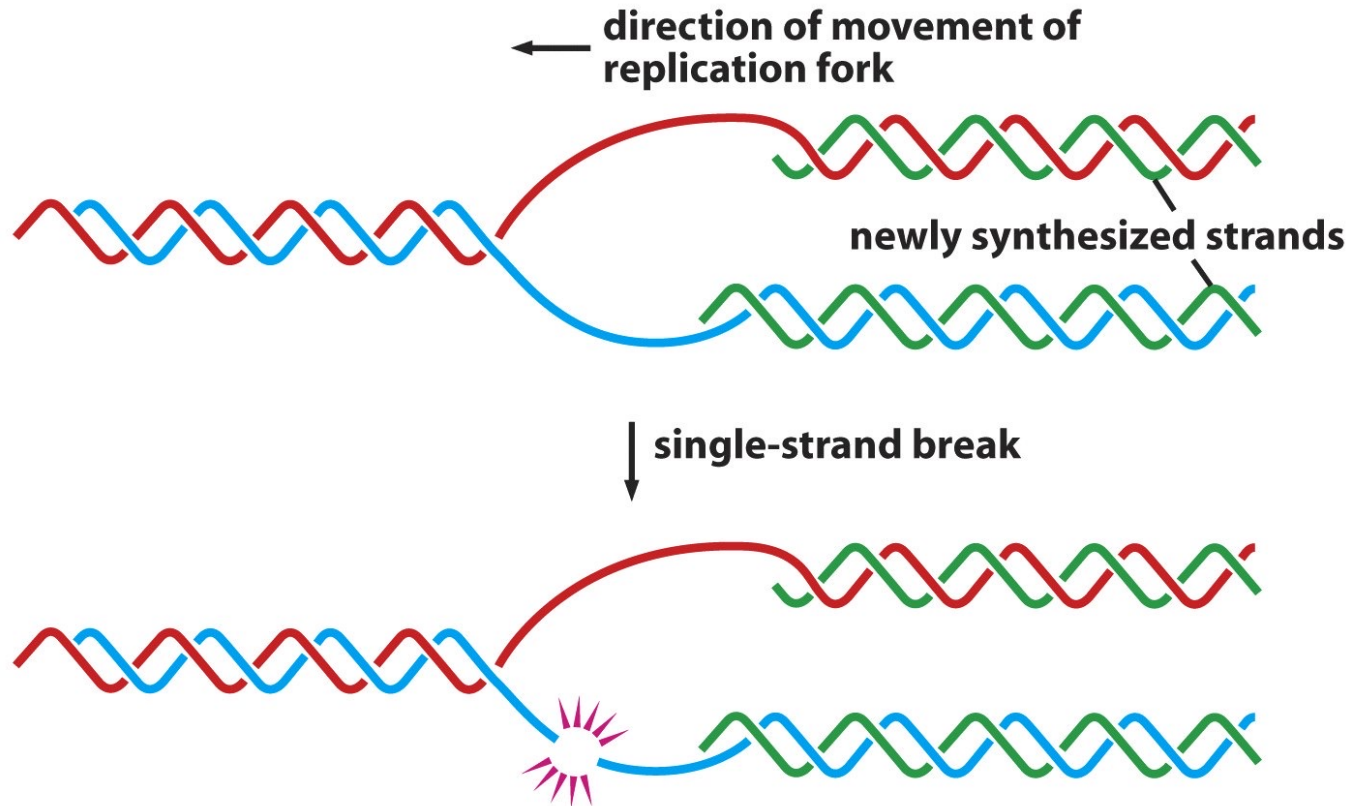
# Implicazioni terapeutiche (I): le terapie convenzionali inducono GI e selezione di mutazioni che causano fenotipi di resistenza alle terapie



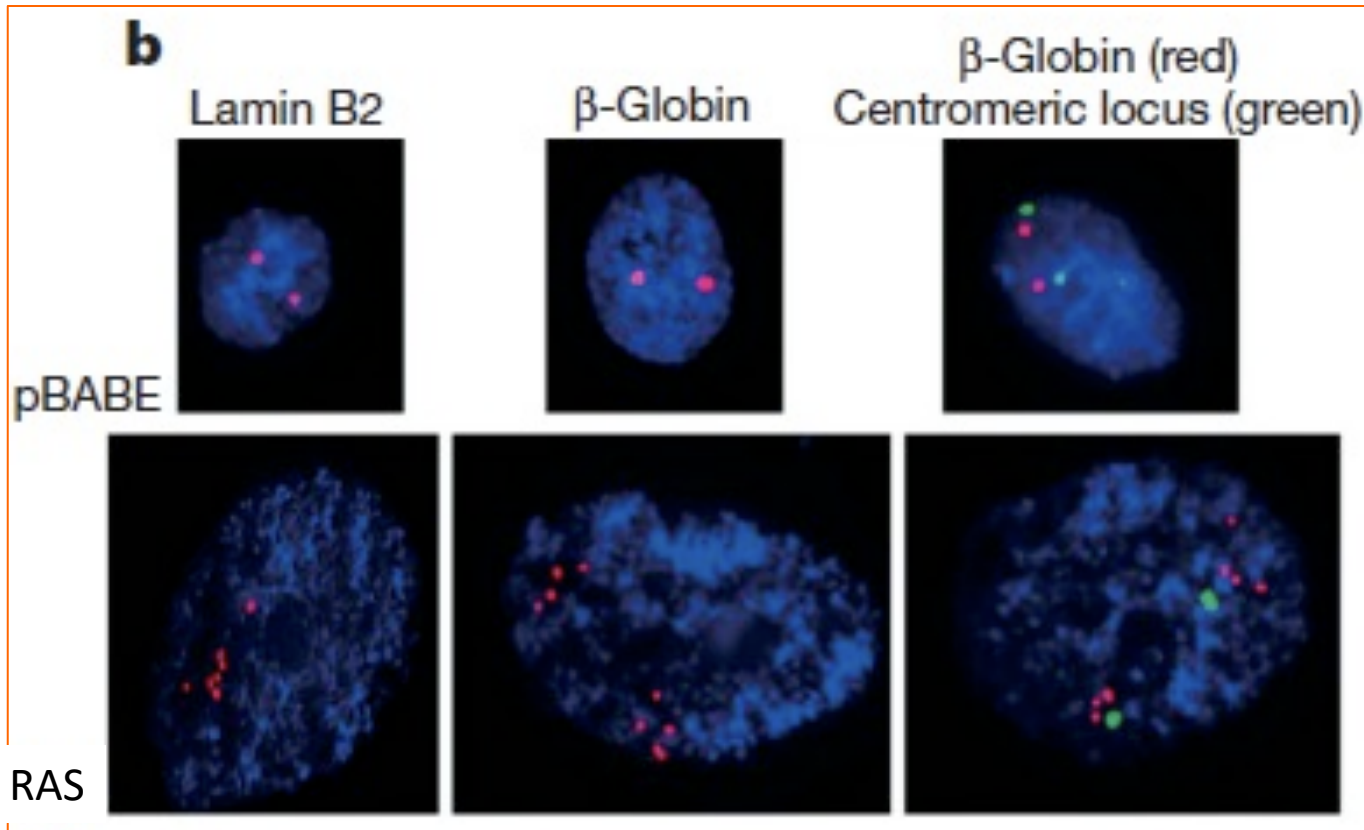
## Generazione di DNA DSBs durante la tumorigenesi

- 
- 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

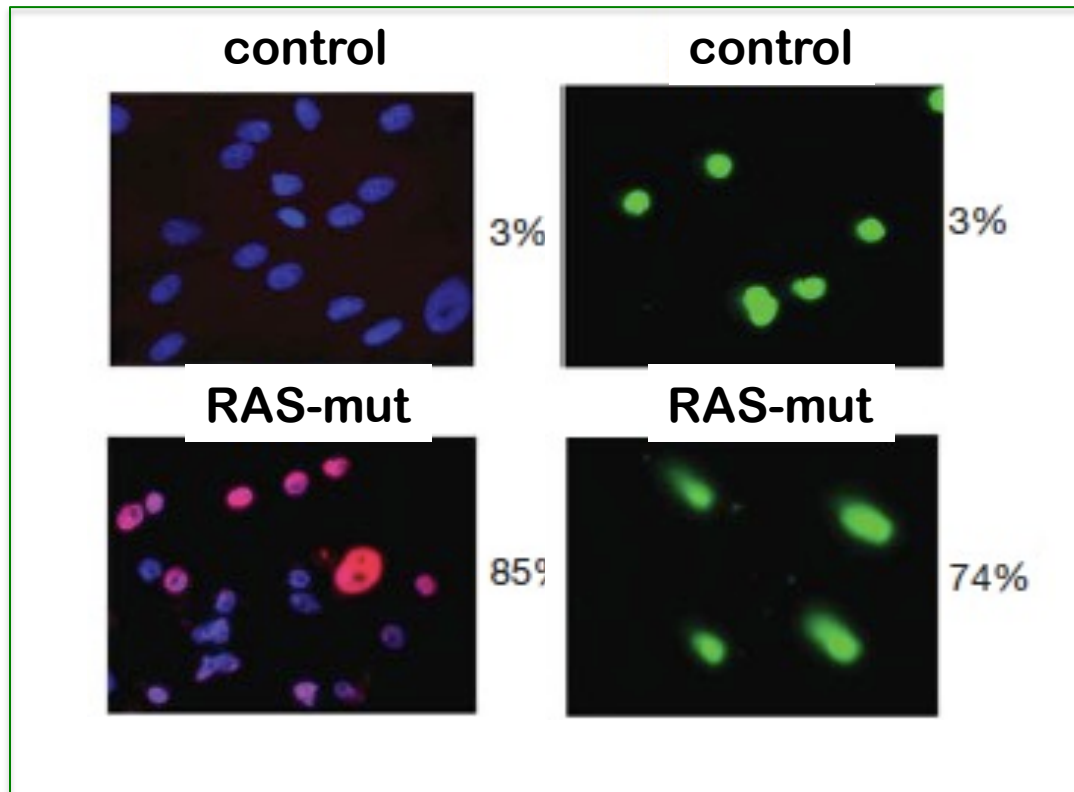


# L'attivazione di oncogeni induce iper-replicazione del DNA



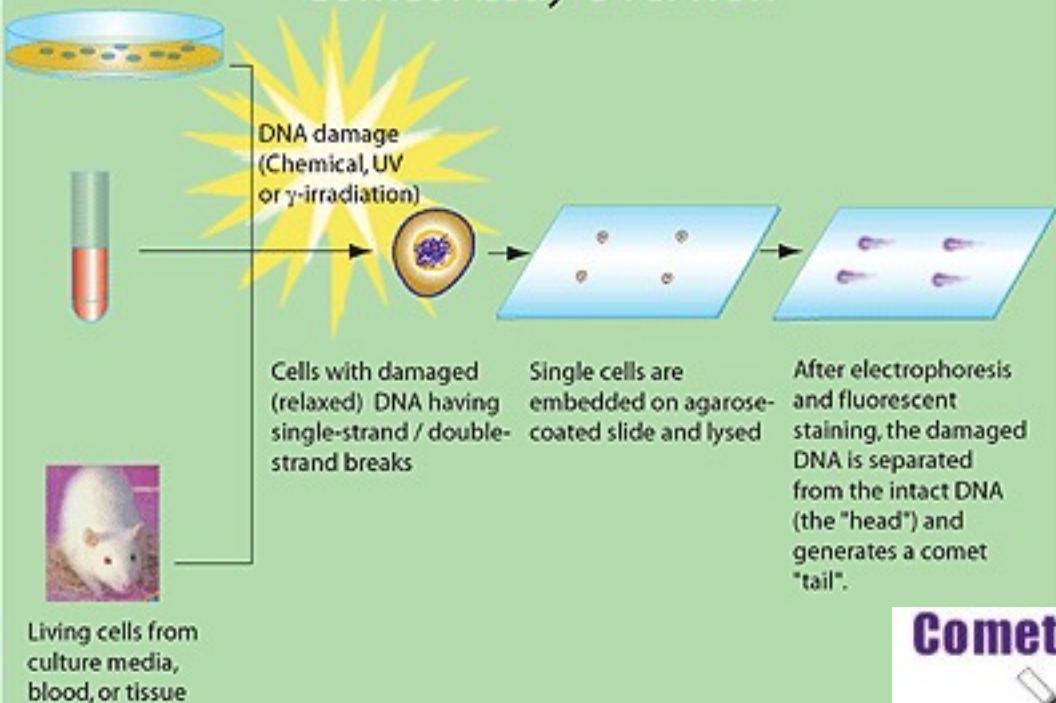
*Di Micco, Nature 2006*

# Oncogeni che inducono iper-replicazione causano danni al DNA



*Di Micco et al., Nature 2006*

# Comet Assay Overview



## Comet Assay Procedure

