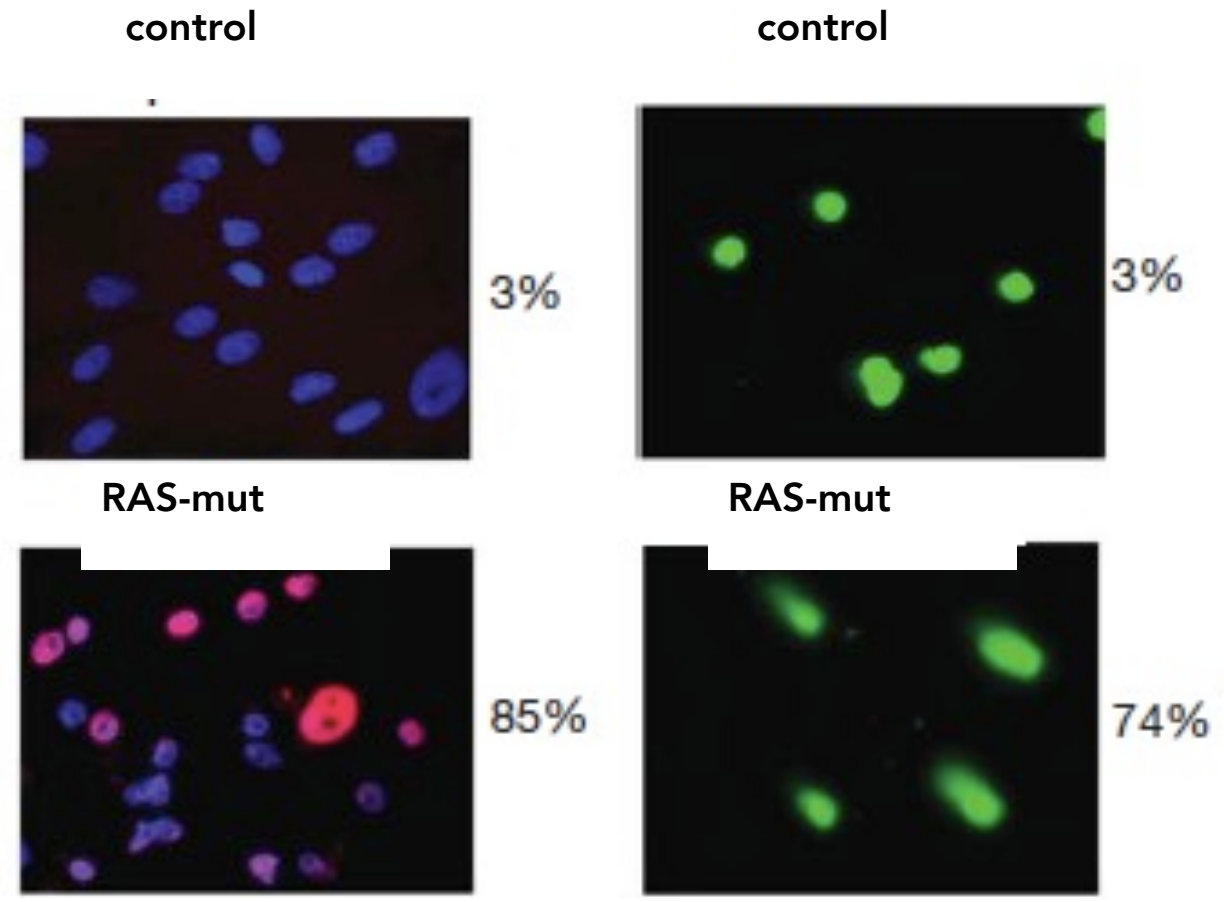
Corso di Oncologia Molecolare AA 2020-2021

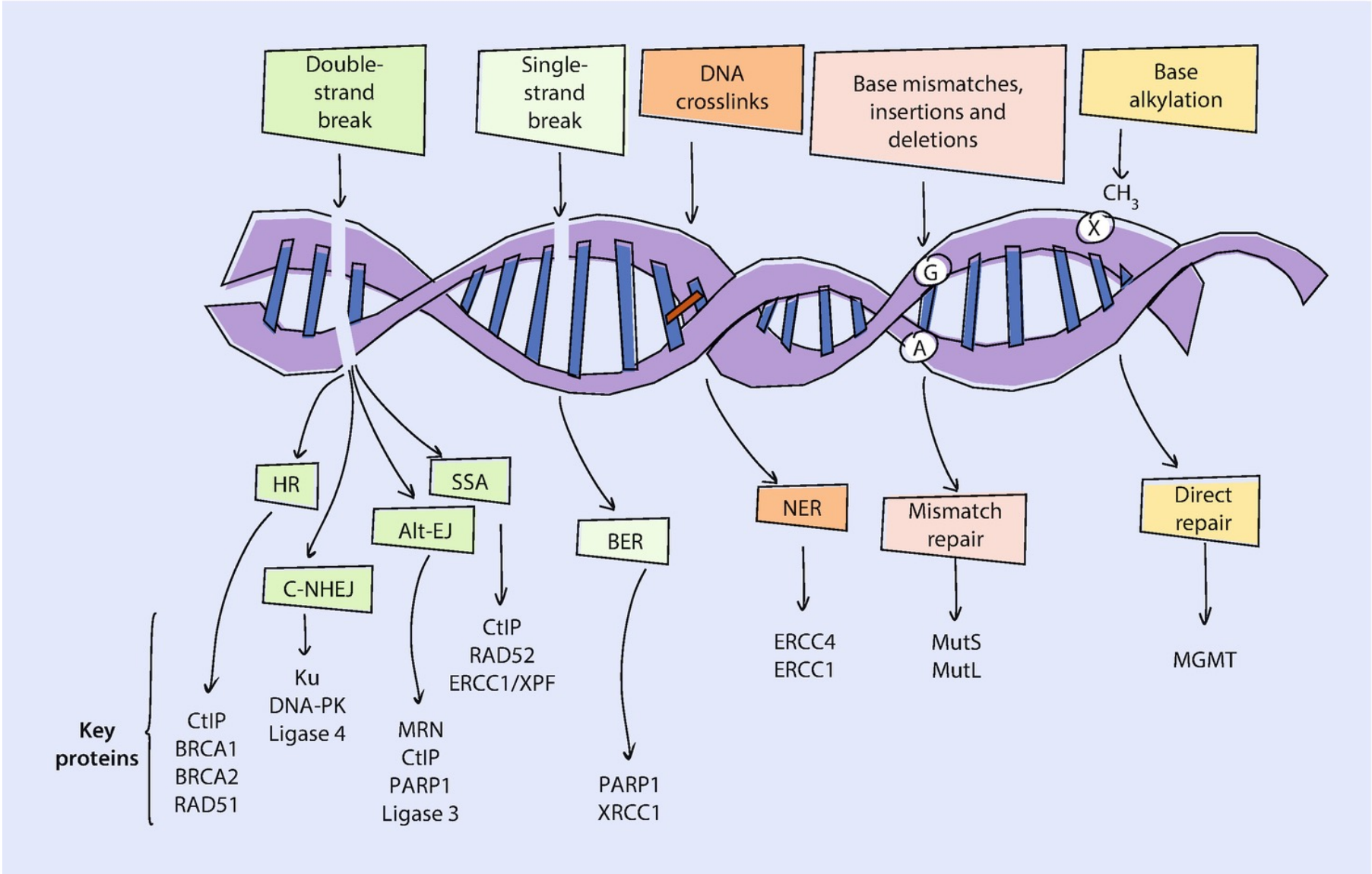
MUTAZIONE E INSTABILITÀ GENOMICA

Oncogeni che inducono iper-replicazione del DNA causano DSBs

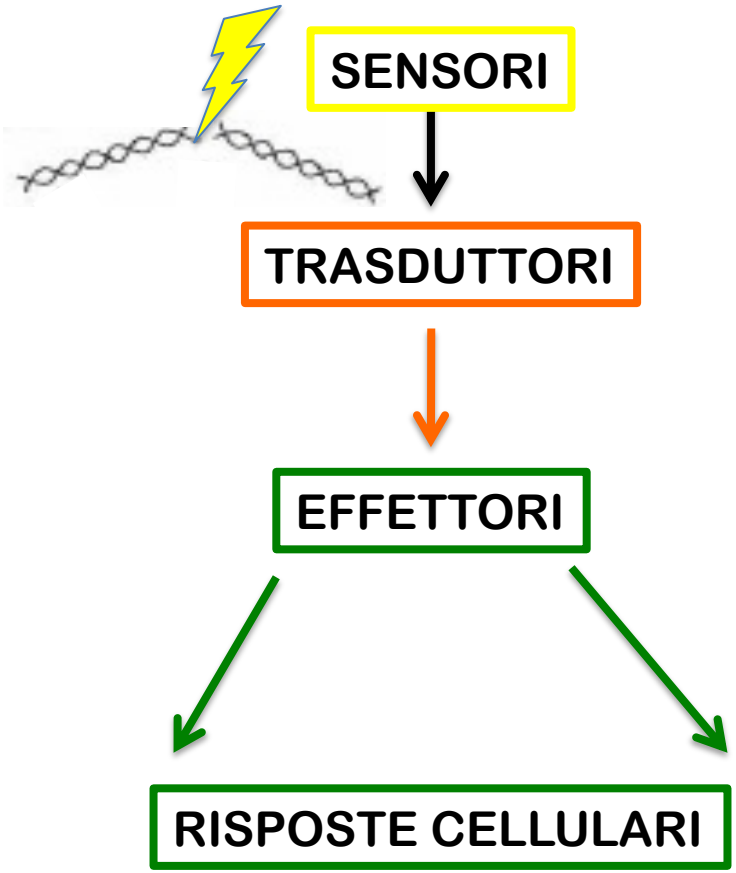


Di Micco et al., Nature 2006

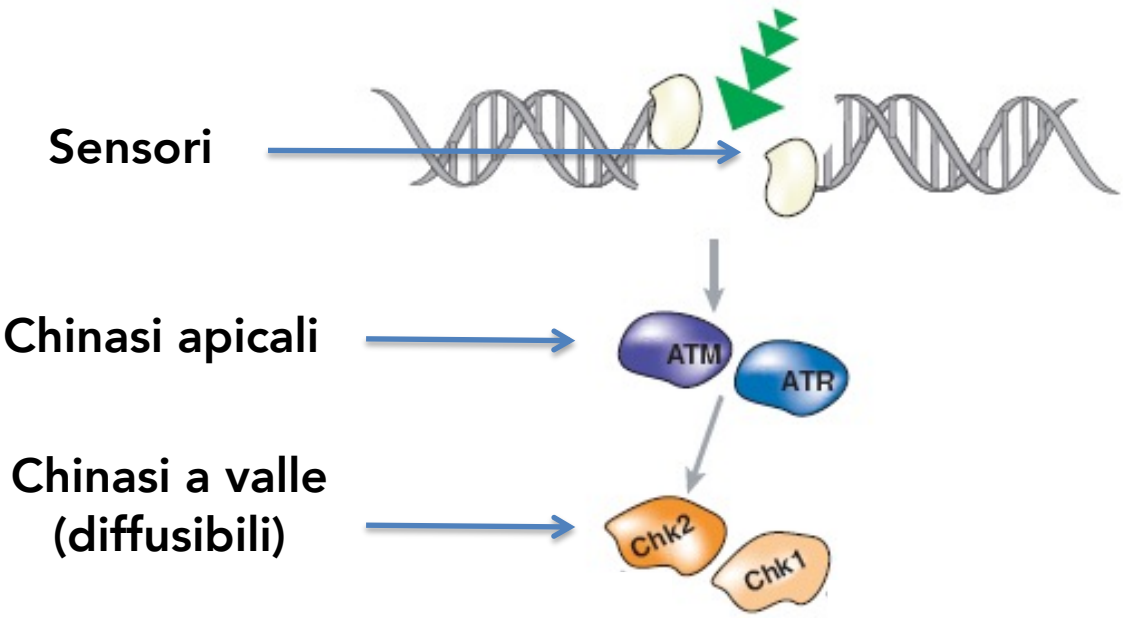
Meccanismi di riparazione del DNA



La risposta ai danni al DNA (DSBs)
= DDR, DNA Damage Response



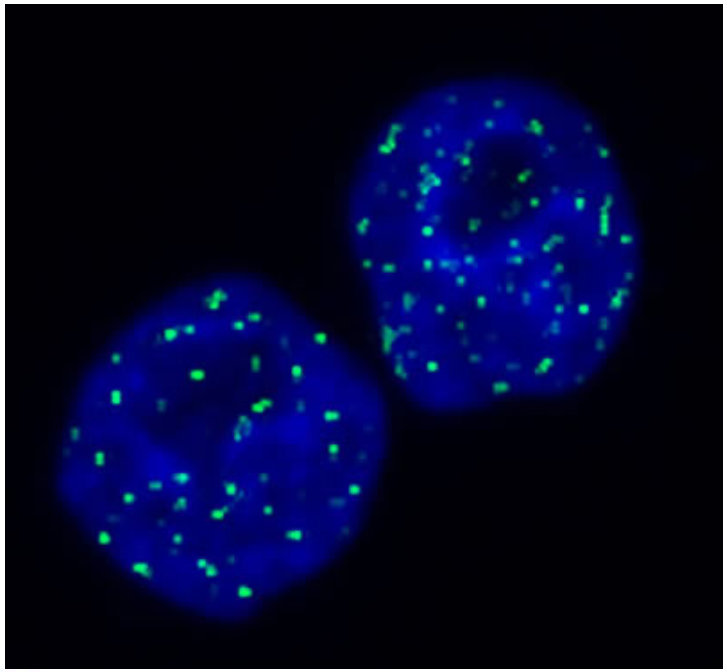
La risposta ai danni al DNA (DDR, DNA Damage Response)

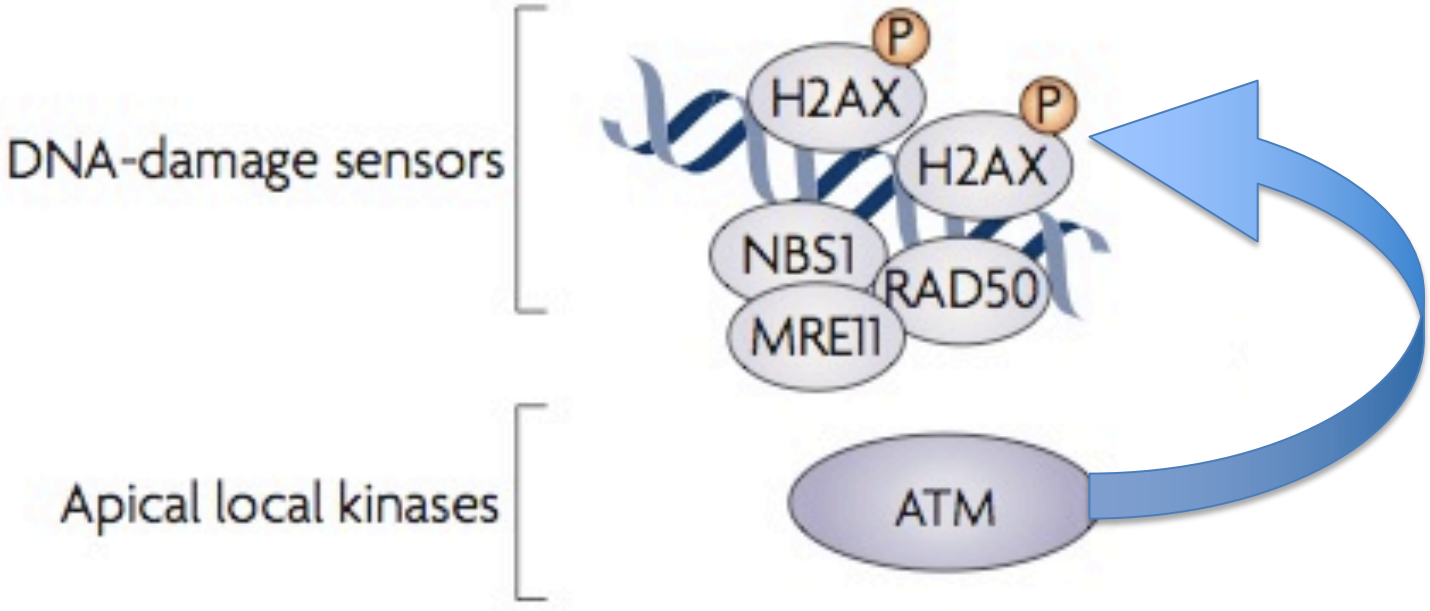


SENSORI

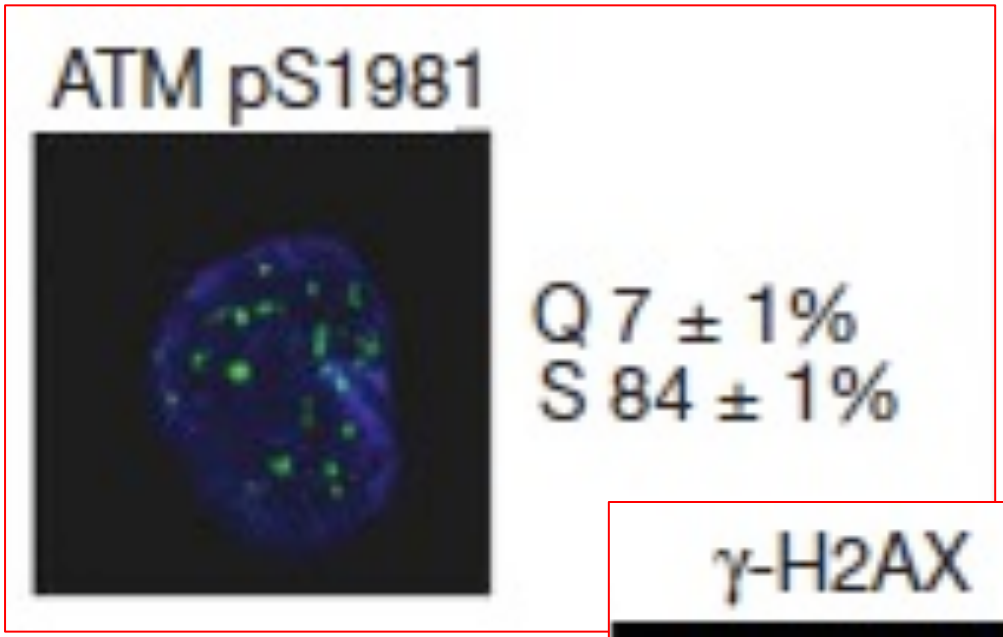
TRASDUTTORI

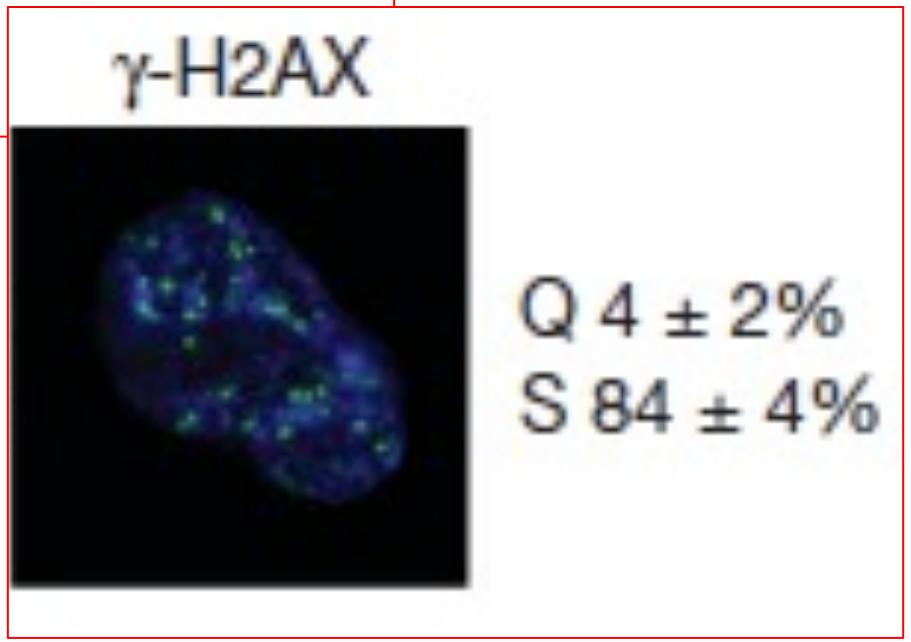
IF: γH2AX




DNA-damage sensors
Apical local kinases
P
H2AX
P
H2AX
NBS1
RAD50
MRE11
ATM

Oncogeni che causano iper-replicazione del DNA attivano la DDR

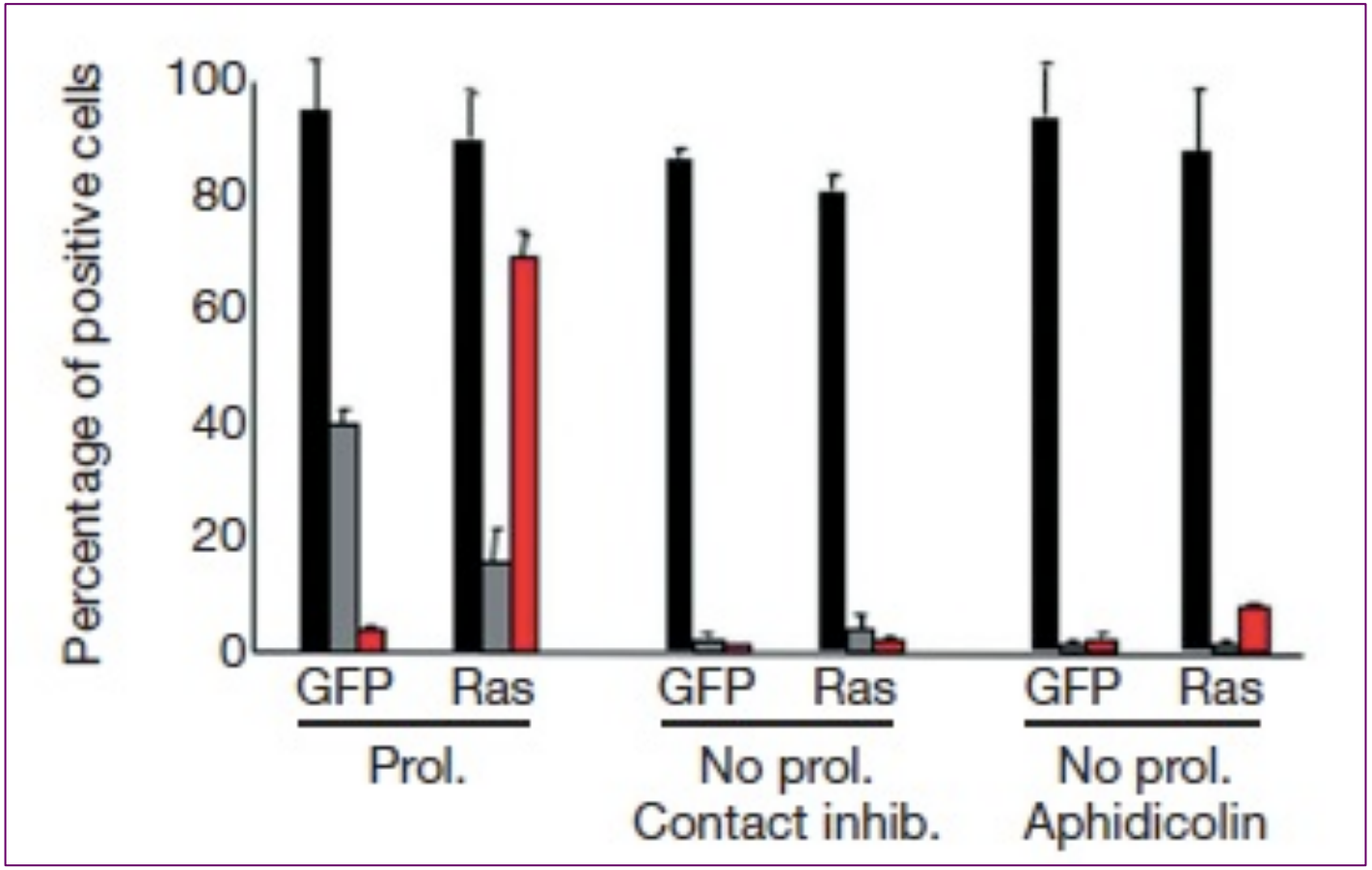




Di Micco et al., Nature 2006

L'iper-replicazione indotta da oncogeni causa attivazione della DDR

ATM activation



Di Micco, Nature 2006

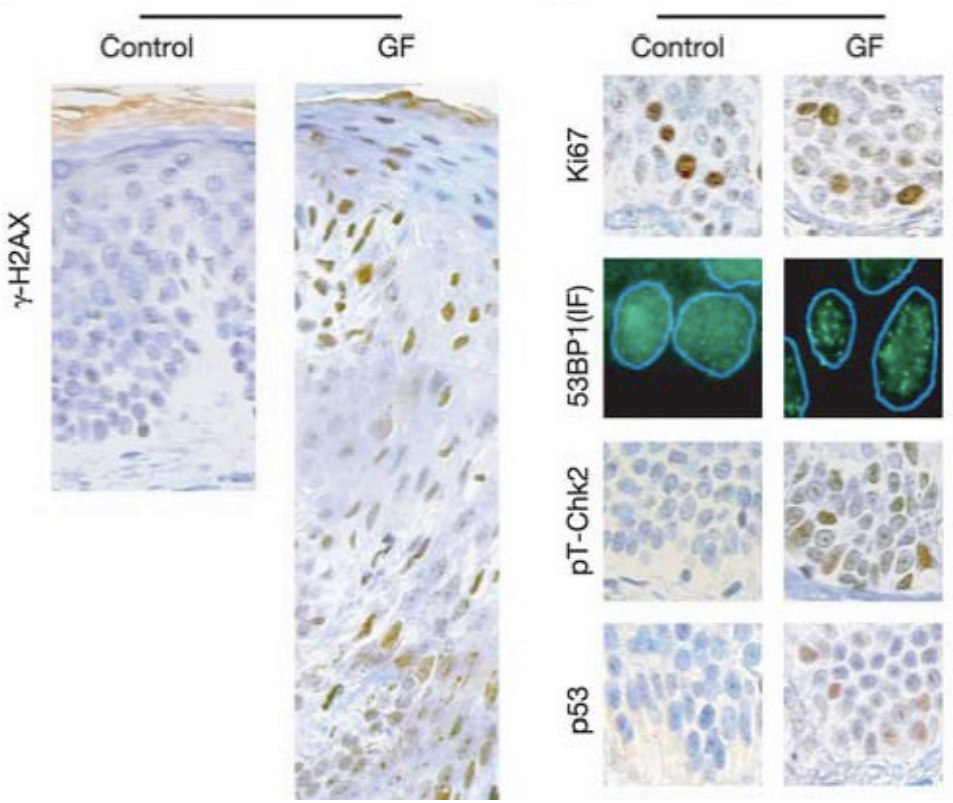
L'iper-proliferazione è associata ad attivazione della DDR in vivo

letters to nature

Activation of the DNA damage checkpoint and genomic instability in human precancerous lesions

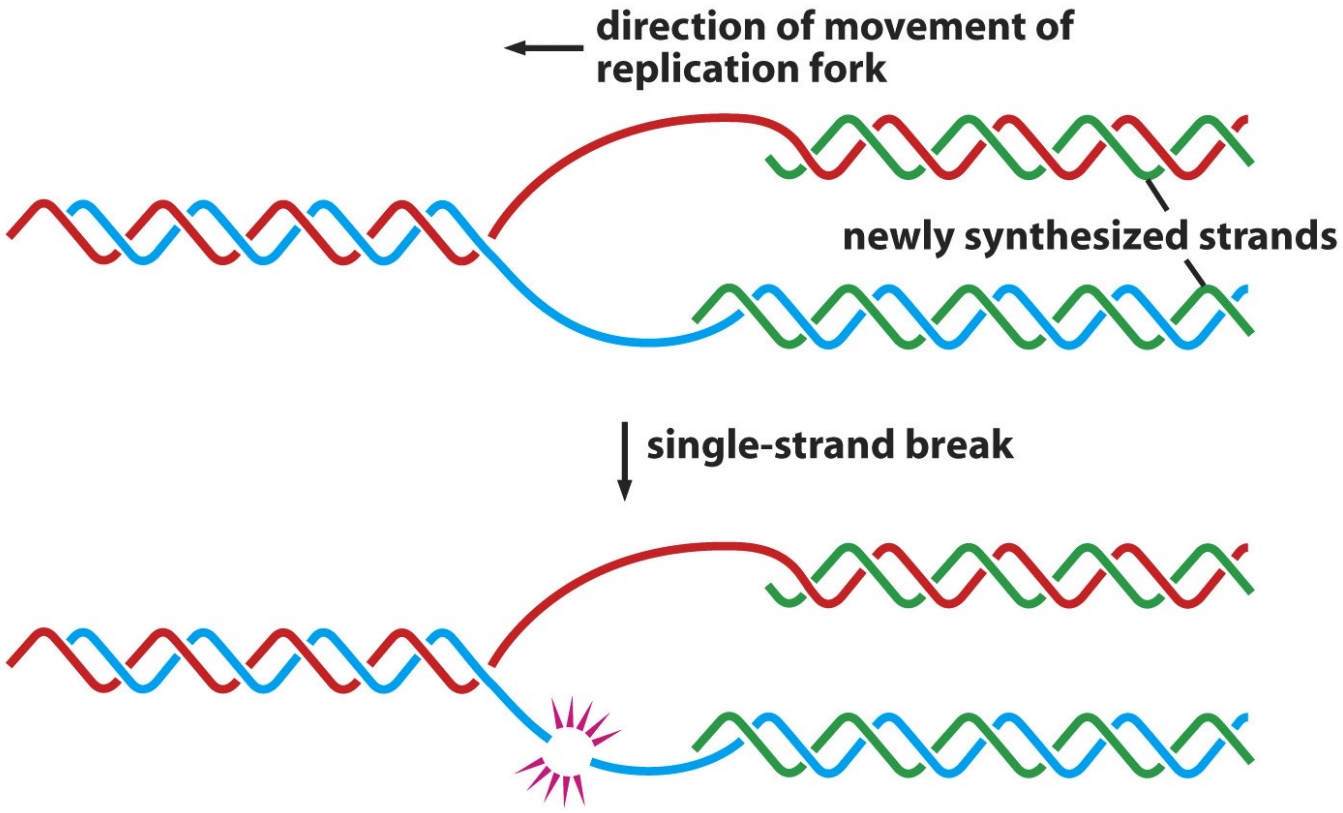
Vassilis G. Gorgoulis[1]*, Leandros-Vassilios F. Vassiliou[1]*, Panagiotis Karakaidos[1], Panayotis Zacharatos[1], Athanassios Kotsinas[1], Triantafillos Liloglou[2], Monica Venere[3,4], Richard A. DiTullio Jr[3,4], Nikolaos G. Kastrinakis[1], Brynn Levy[6], Dimitris Kletsas[7], Akihiro Yoneta[3], Meenhard Herlyn[3], Christos Kittas[1] & Thanos D. Halazonetis[3,5]

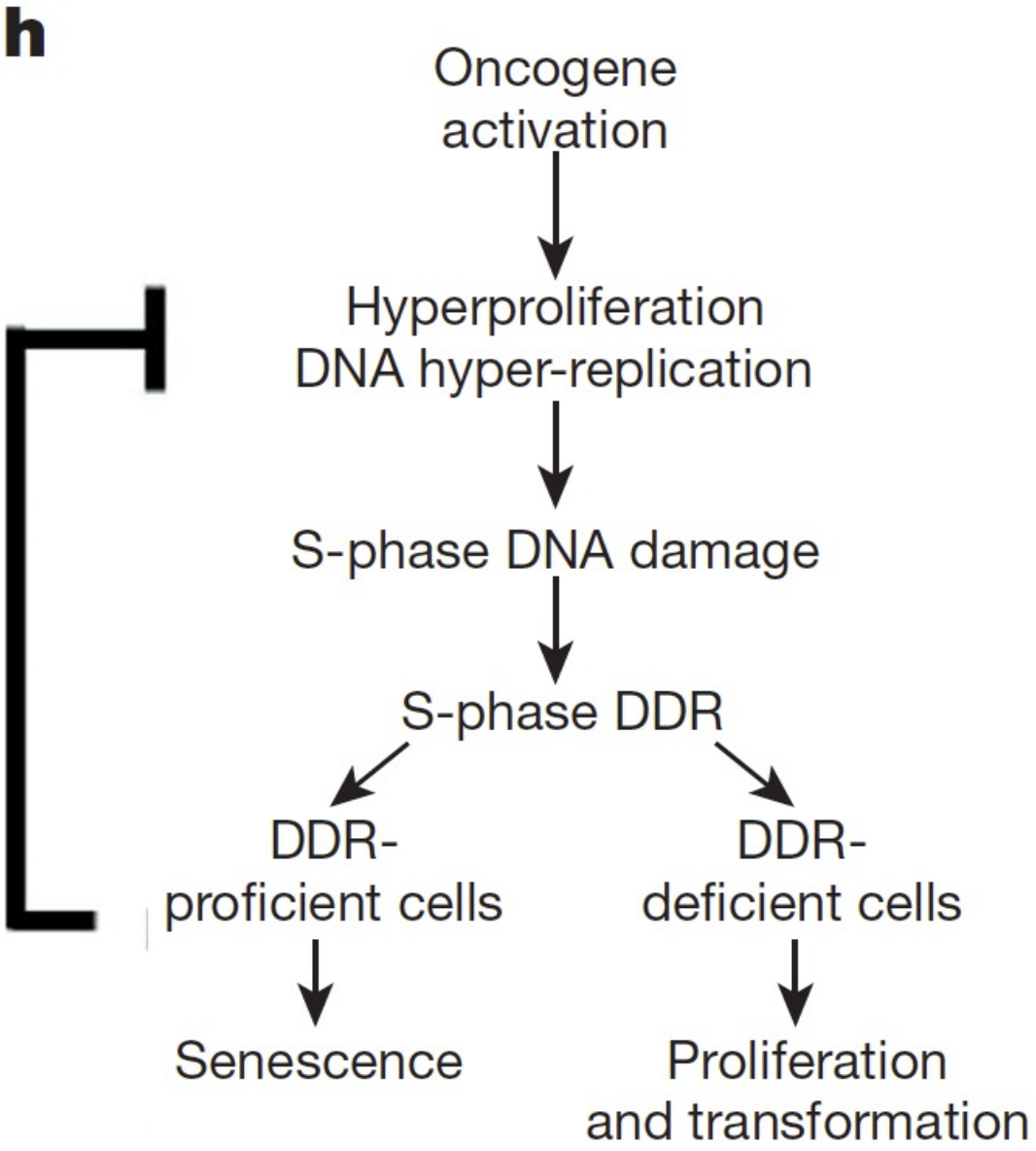
DDR found also in skin hyperplasia induced by Growth Factor stimulation



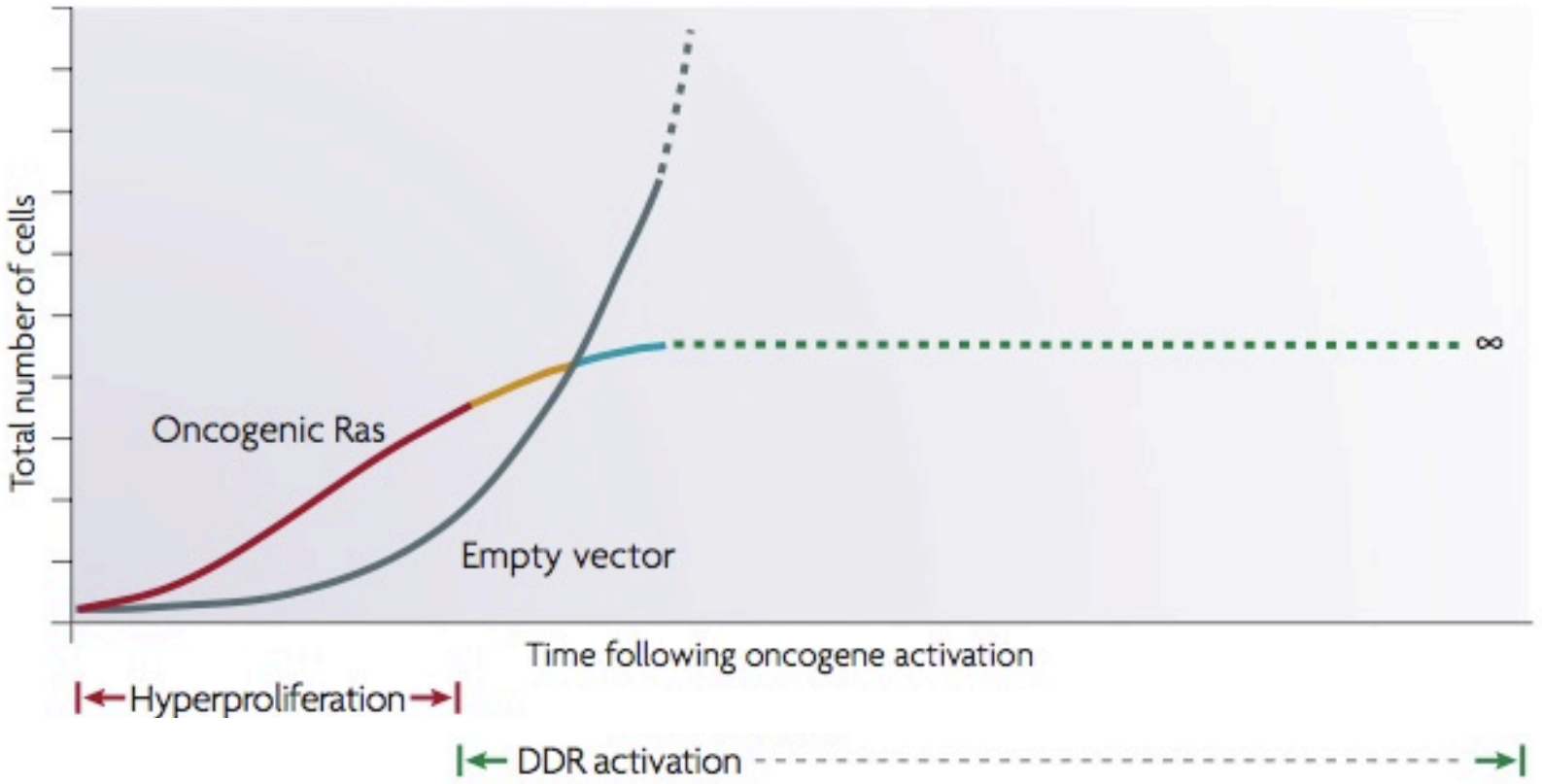
Attivazione di pathways oncogeniche e iper-proliferazione

Iper-replicazione del DNA
Danni al DNA
Attivazione della DDR



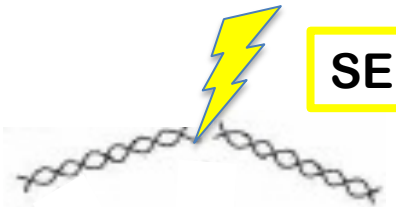

h
Oncogene activation
Hyperproliferation DNA hyper-replication
S-phase DNA damage
S-phase DDR
DDR-proficient cells
DDR-deficient cells
Senescence
Proliferation and transformation

L'iper-replicazione indotta da oncogeni attiva la DDR



Di Micco, Trends Cell Biol 2007

La risposta ai DANNI AL DNA e l'attivazione dei sistemi checkpoint



SENSORI

TRASDUTTORI

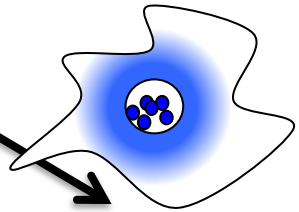
EFFETTORI

RIPARAZIONE DEL DANNO

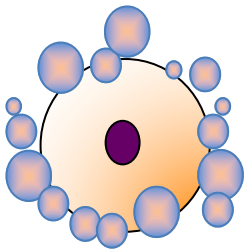
ARRESTO DEL CICLO

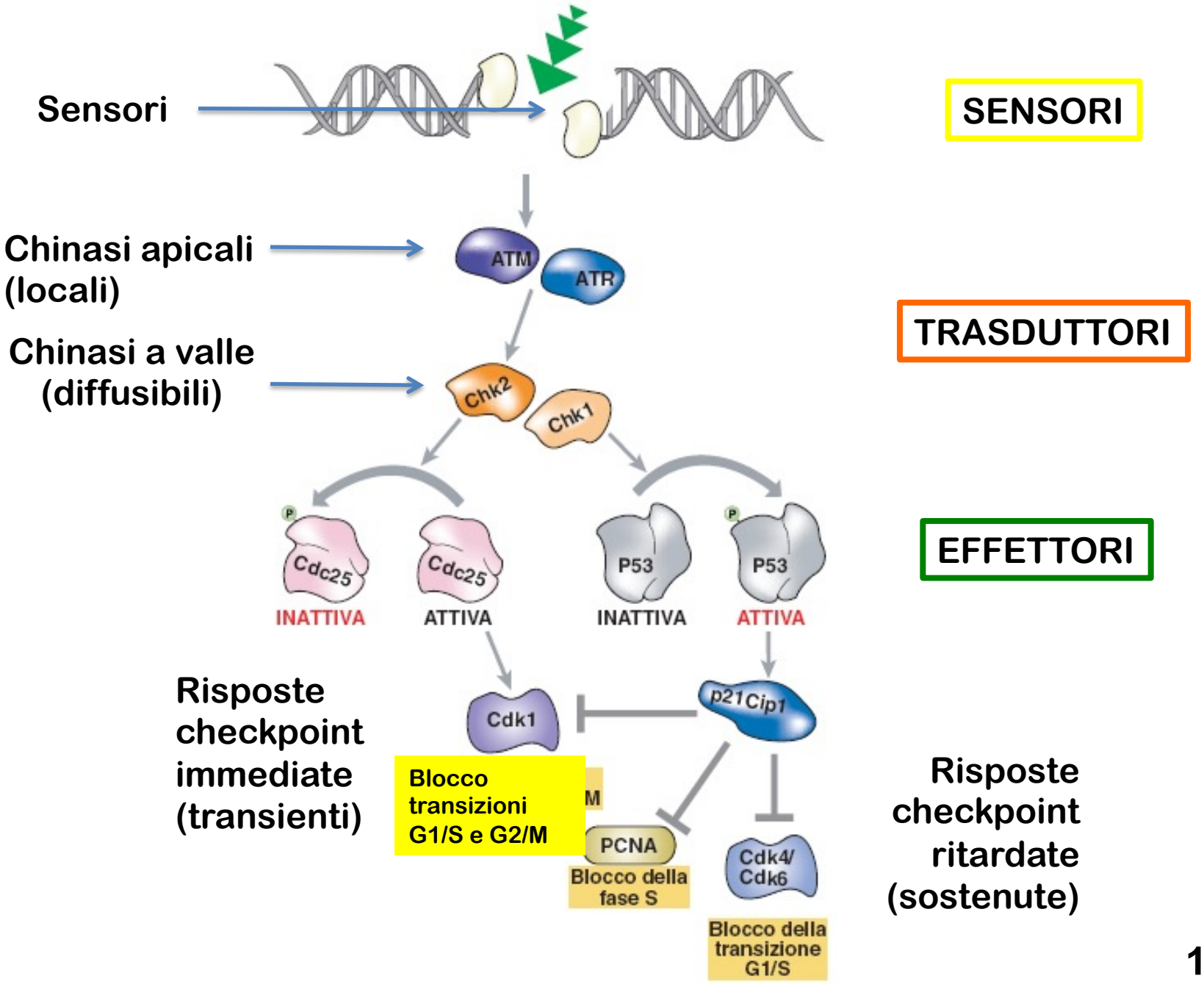
MORTE CELLULARE PROGRAMMATA (APOPTOSI)

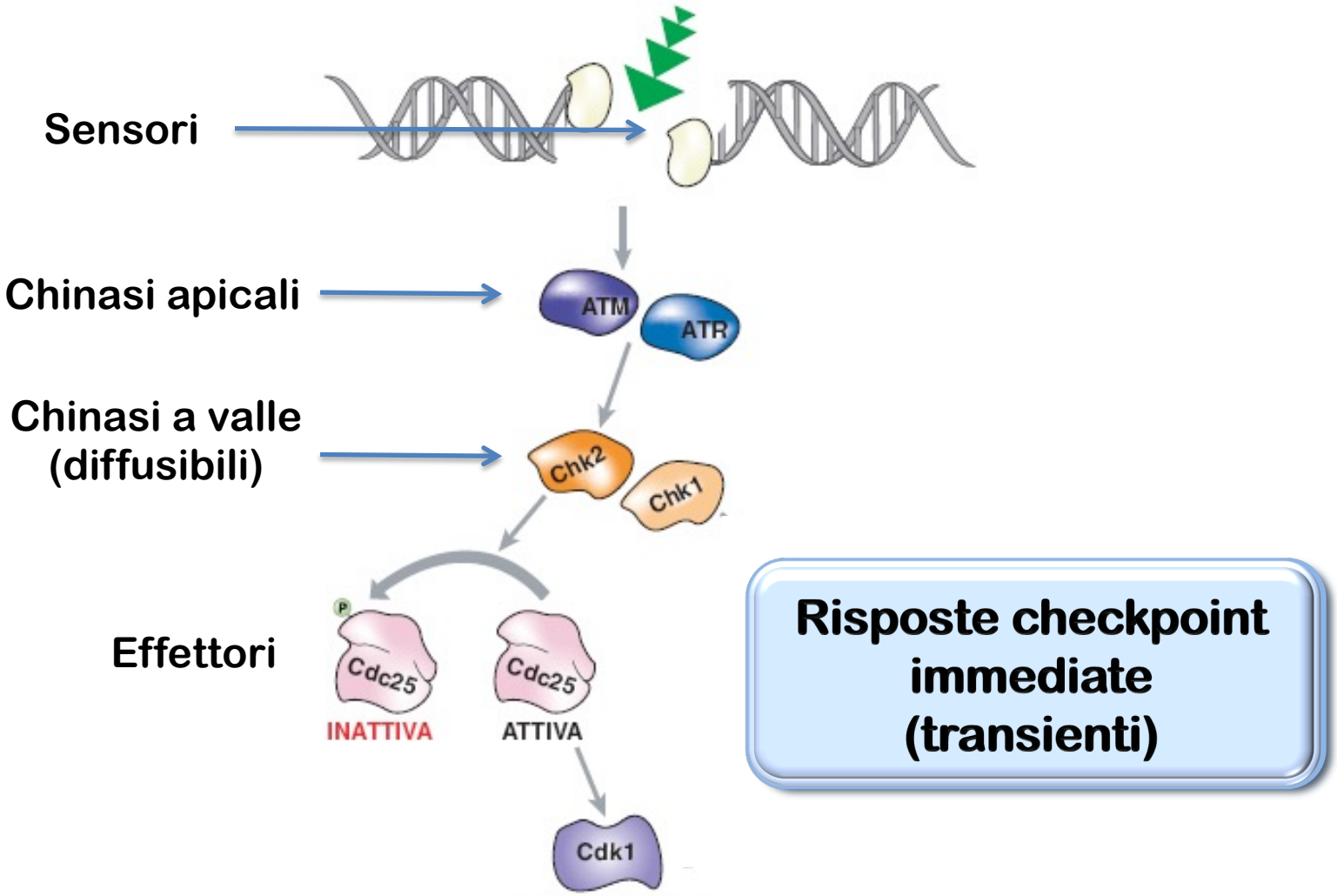
TRANSITORIO REVERSIBILE



PERMANENTE (SENESCENZA)

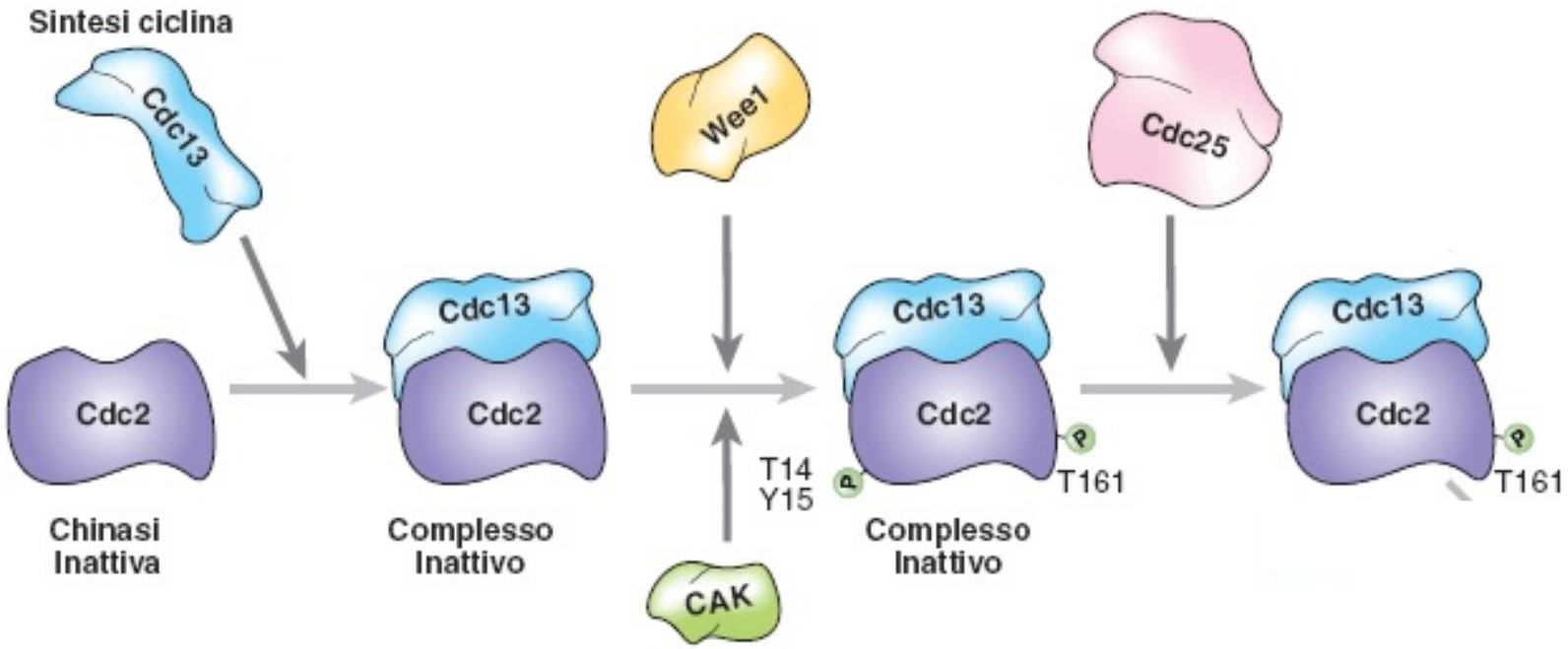



Sensori
SENSORI
Chinasi apicali (locali)
ATM
ATR
TRASDUTTORI
Chinasi a valle (diffusibili)
Chk2
Chk1
Cdc25
INATTIVA
Cdc25
ATTIVA
P53
INATTIVA
P53
ATTIVA
EFFETTORI
Risposte checkpoint immediate (transienti)
Cdk1
p21Cip1
Blocco transizioni G1/S e G2/M
PCNA
Blocco della fase S
Cdk4/ Cdk6
Blocco della transizione G1/S
Risposte checkpoint ritardate (sostenute)

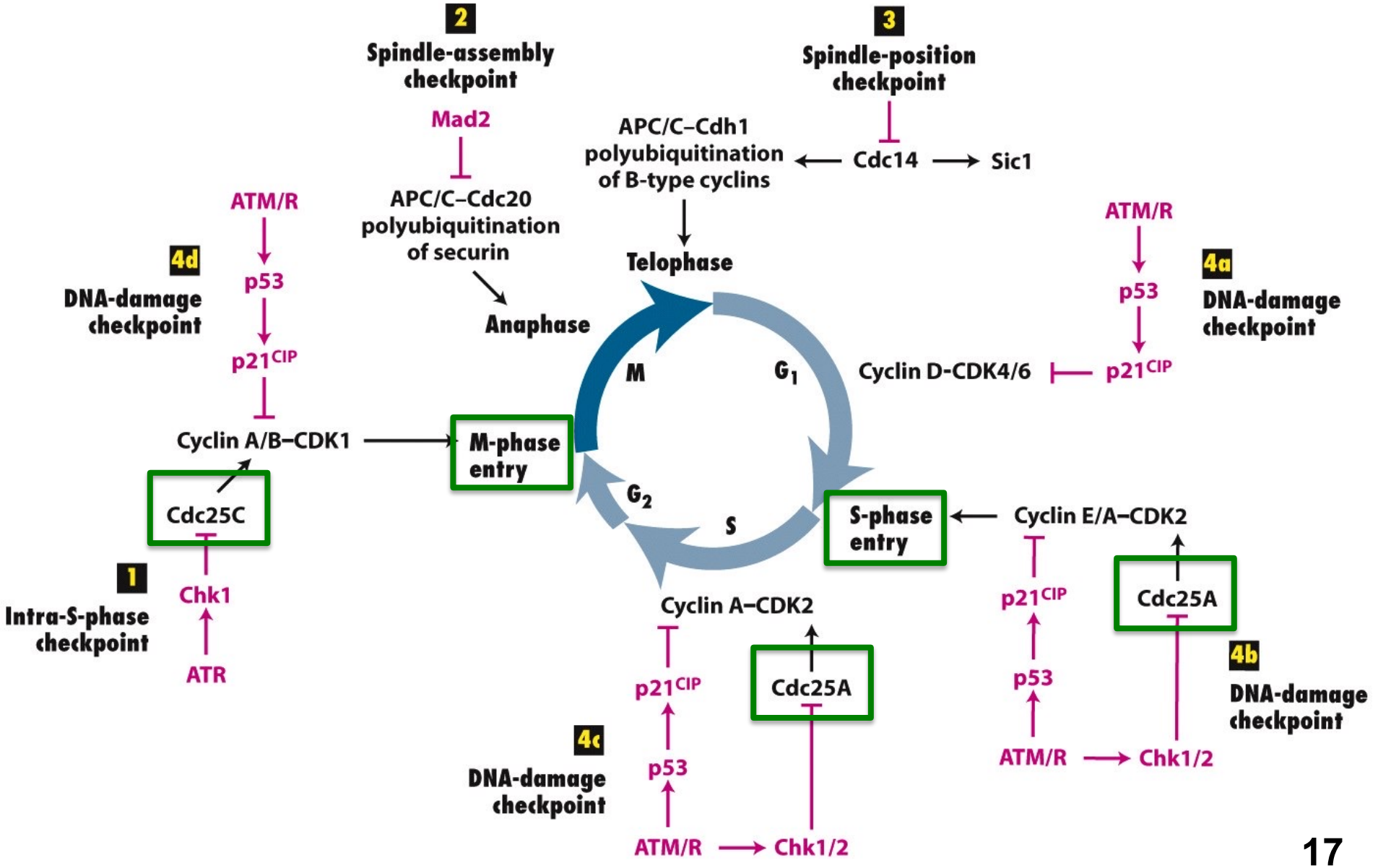


Blocco transizioni G1/S e G2/M

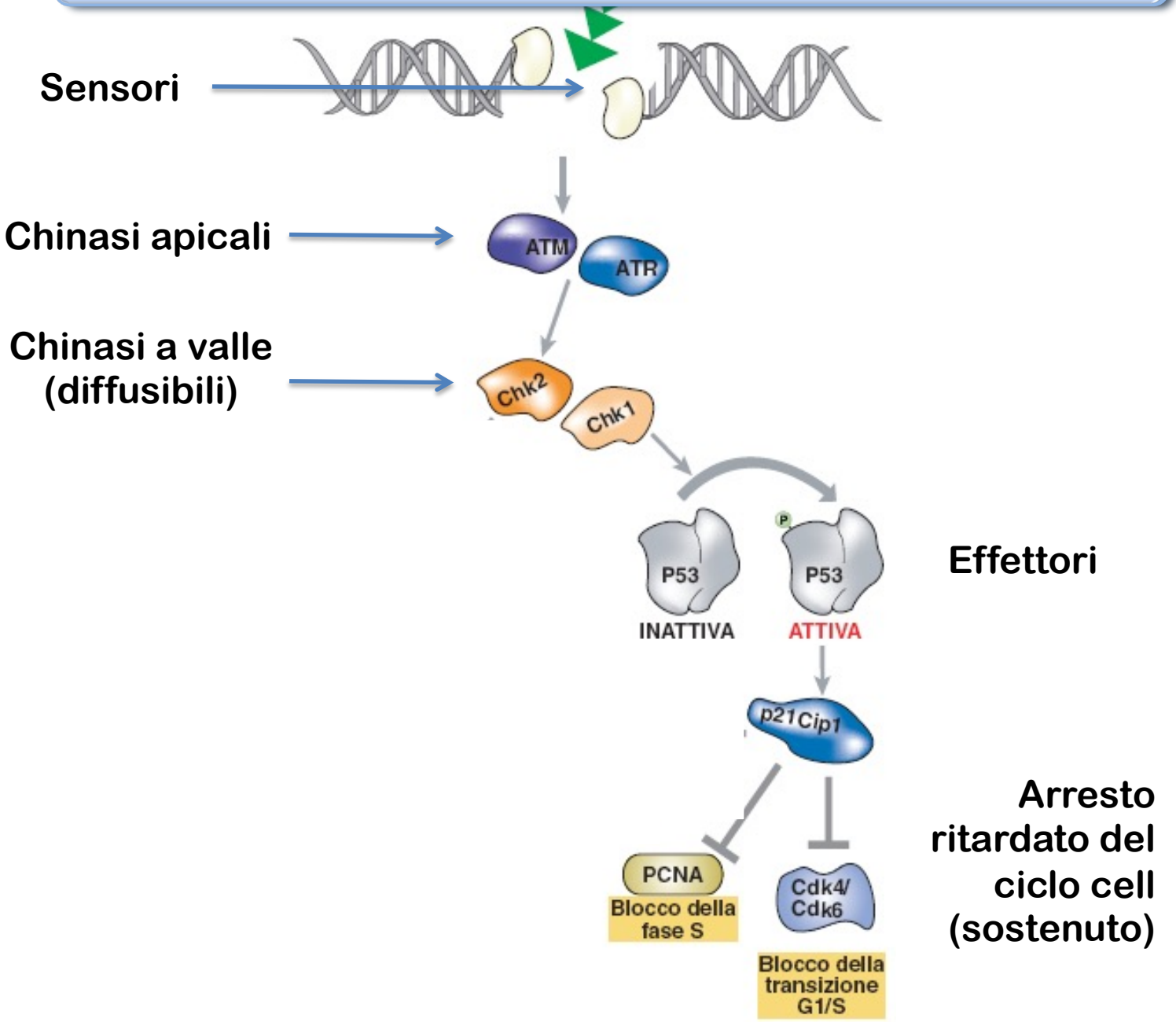
Le fosfatasi Cdc25 sono necessarie per l'attivazione delle Cdk



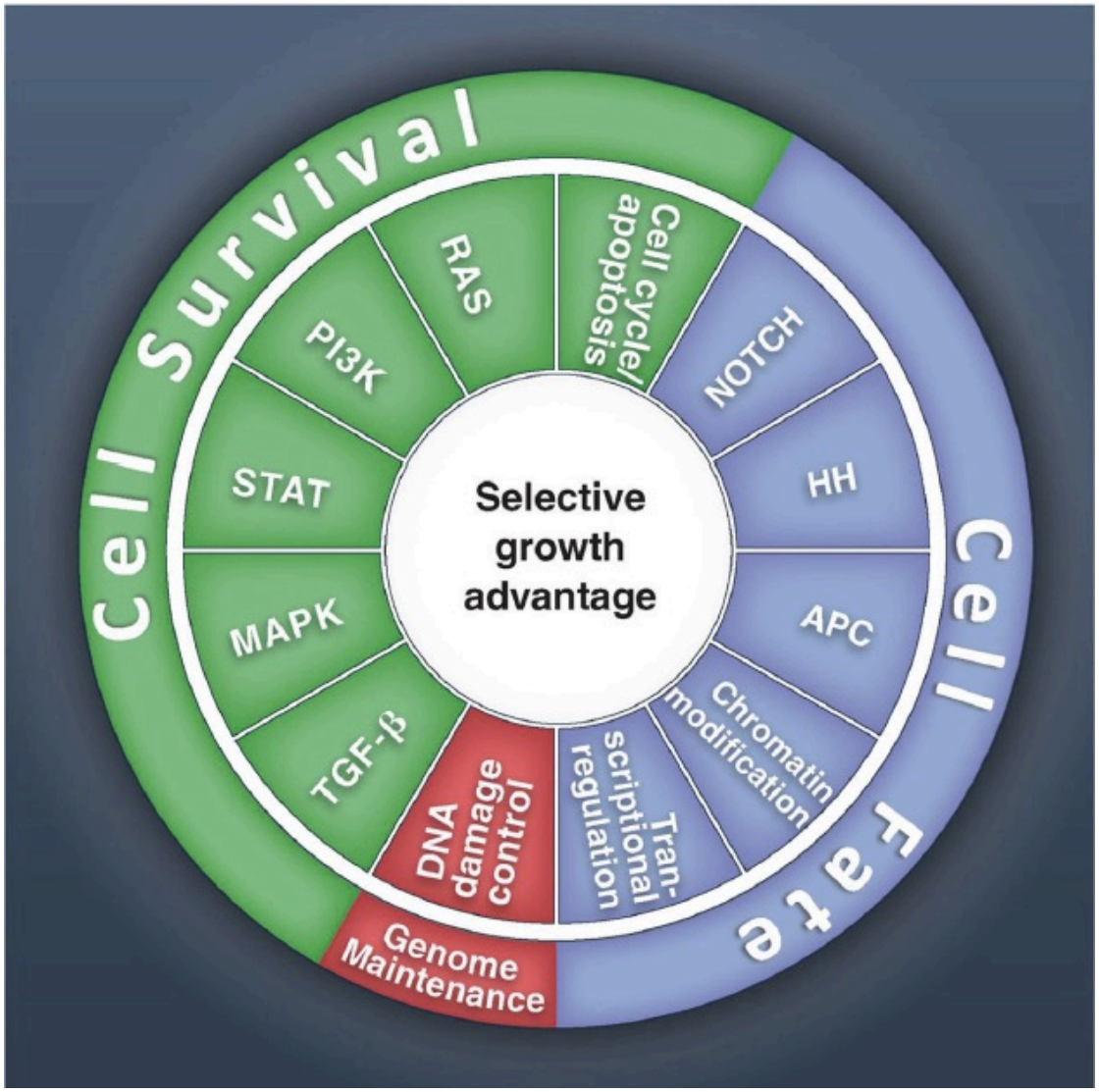
I checkpoint del ciclo cellulare



Risposte checkpoint ritardate



Mutazioni driver nei geni per il mantenimento del genoma



Vogelstein et al *Science,* 2013

Mutazioni driver nei geni per il mantenimento del genoma

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)

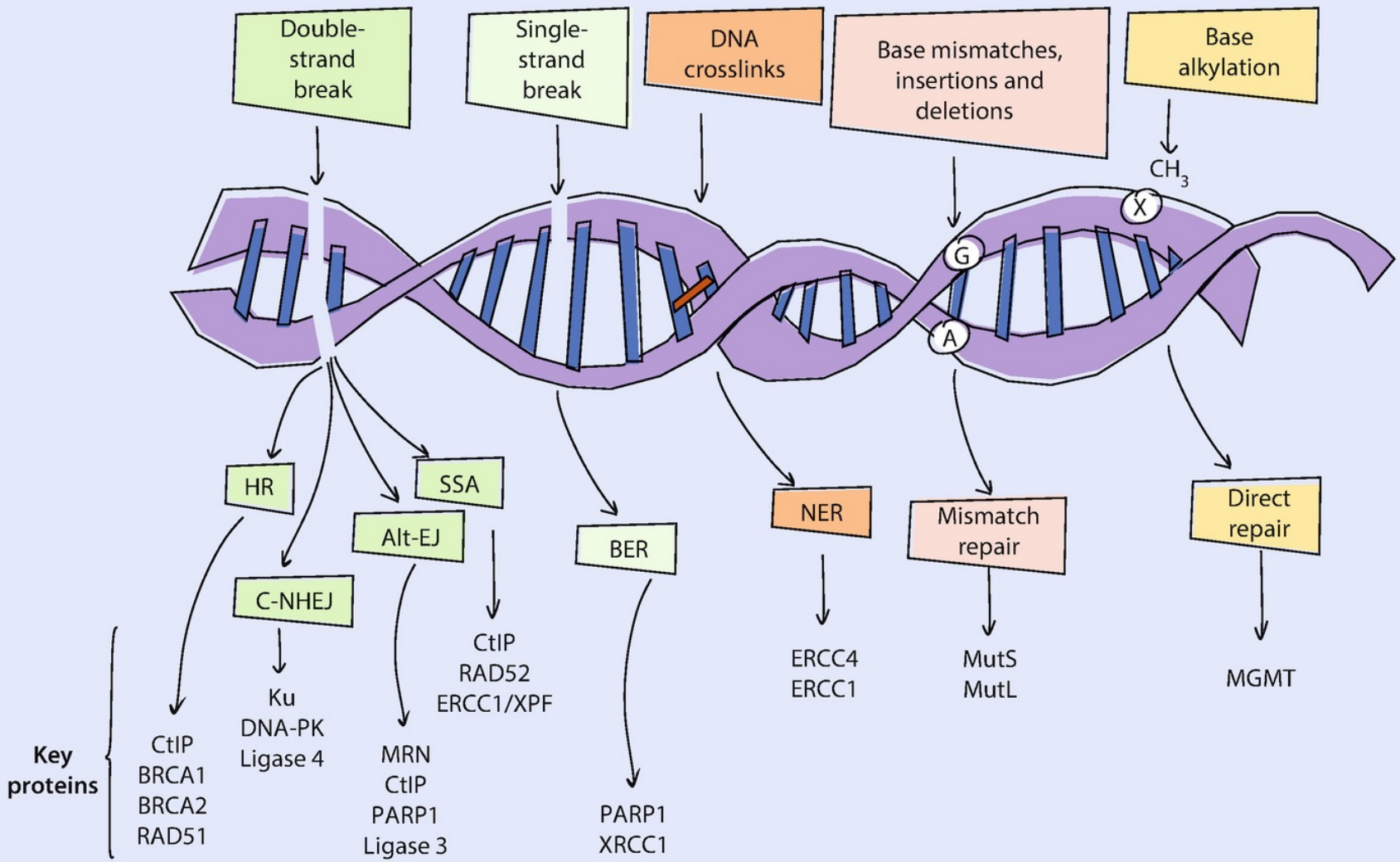
Oncosoppressori: la perdita di funzione/espressione comporta vantaggi selettivi

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

DNA-damage checkpoint genes: controllano le riposte oncosoppressive intrinseche (trasduttori ed effettori della DNA-damage response (e.g. ATM, chk2, p53)

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

Geni caretaker coinvolti nella riparazione del DNA



Geni del DNA damage checkpoint e geni caretaker sono ONCOSOPPRESSORI: evidenze dalle sindromi familiari di predisposizione tumorale

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

Sindromi familiari tumorali causate da difetti ereditari nella riparazione del DNA e nella DDR

Name of syndrome	Name of gene	Cancer phenotype	Enzyme or process affected
HNPCC	(4–5 genes)[a]	colonic polyposis	mismatch repair enzymes
XP[b]	(8 genes)[b]	UV-induced skin cancers	nucleotide-excision repair
AT[c]	*ATM*	leukemia, lymphoma	response to dsDNA breaks
AT-like disorder[c]	*MRE11*	not yet determined	dsDNA repair by NHEJ
Familial breast, ovarian cancer	*BRCA1, BRCA2*[d]	breast and ovarian carcinomas	homology-directed repair of dsDNA breaks
Werner	*WRN*	several cancers	exonuclease and DNA helicase[e], replication
Bloom	*BLM*	solid tumors	DNA helicase, replication
Fanconi anemia	(9 genes)[f]	AML, HNSCC	repair of DNA cross-links and ds breaks
Nijmegen break[g]	*NBS*	mostly lymphomas	processing of dsDNA breaks, NHEJ
Li–Fraumeni	*TP53*	multiple cancers	DNA damage alarm protein
Li–Fraumeni	*CHK2*	colon, breast	kinase signaling DNA damage

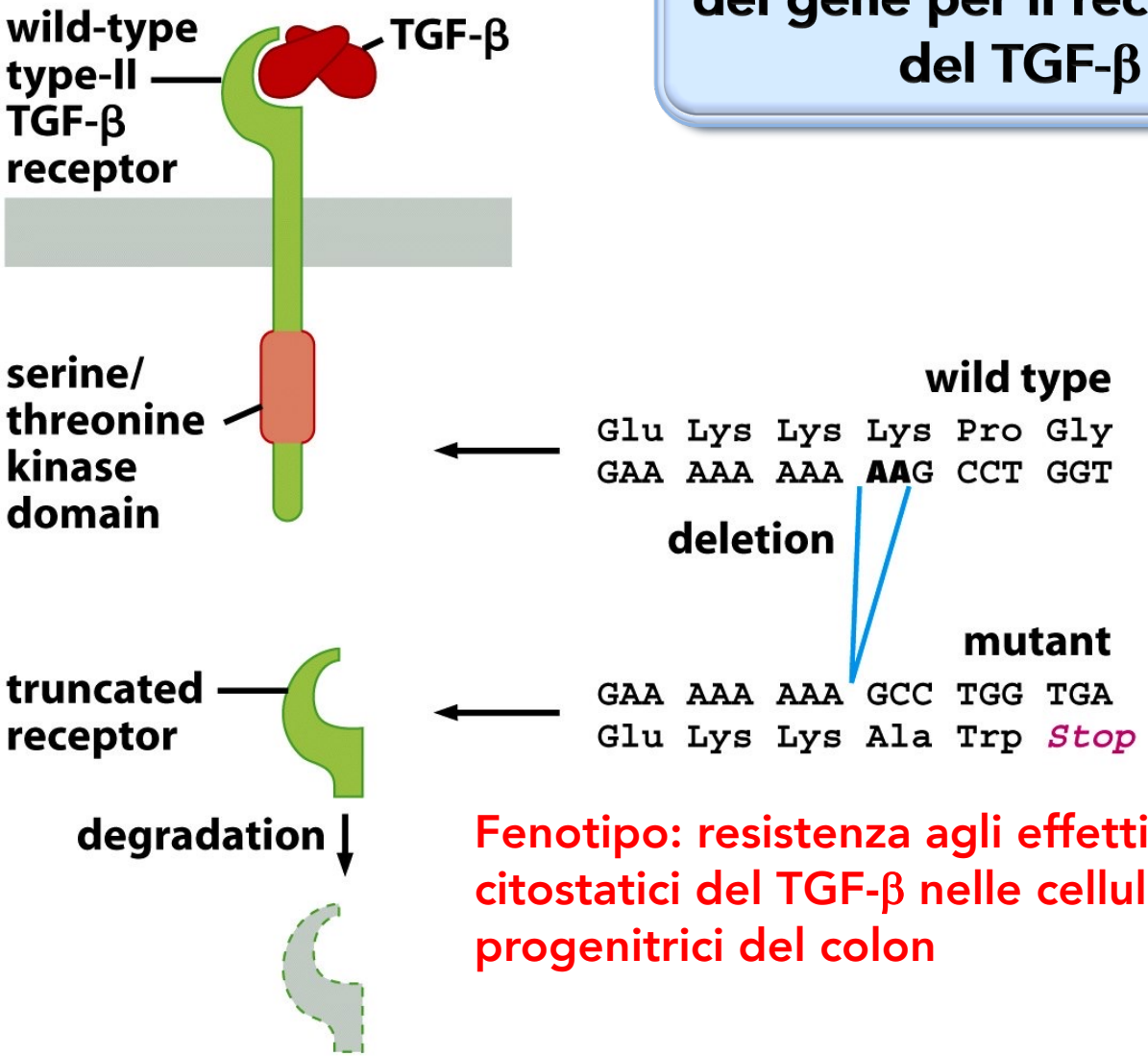
Table 12.1 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

I geni della DDR e riparazione del DNA sono ONCOSOPPRESSORI

HNPCC hereditary non-polyposis colon cancer

- Autosomica dominante
- 5-7% dei tumori al colon

La MIN causa mutazione del gene per il recettore II del TGF-β

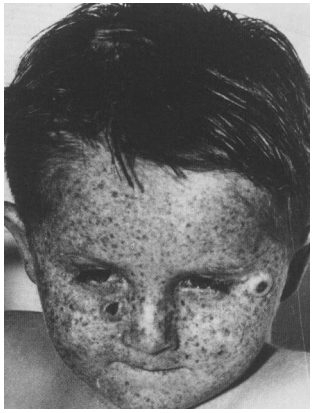


Fenotipo: resistenza agli effetti citostatici del TGF-β nelle cellule progenitrici del colon

Microsatellite instability (MIN)
Si osserva anche in diversi tumori sporadici (colon, endometrio, stomaco)

E in tali casi è causata da silenziamento epigenetico (metilazione) del gene MLH1 (MMR)

XP Xeroderma Pigmentosum



- autosomico recessivo

- Causato da mutazioni in uno di 7 geni XPA-XPG (riparazione NER e TCR)

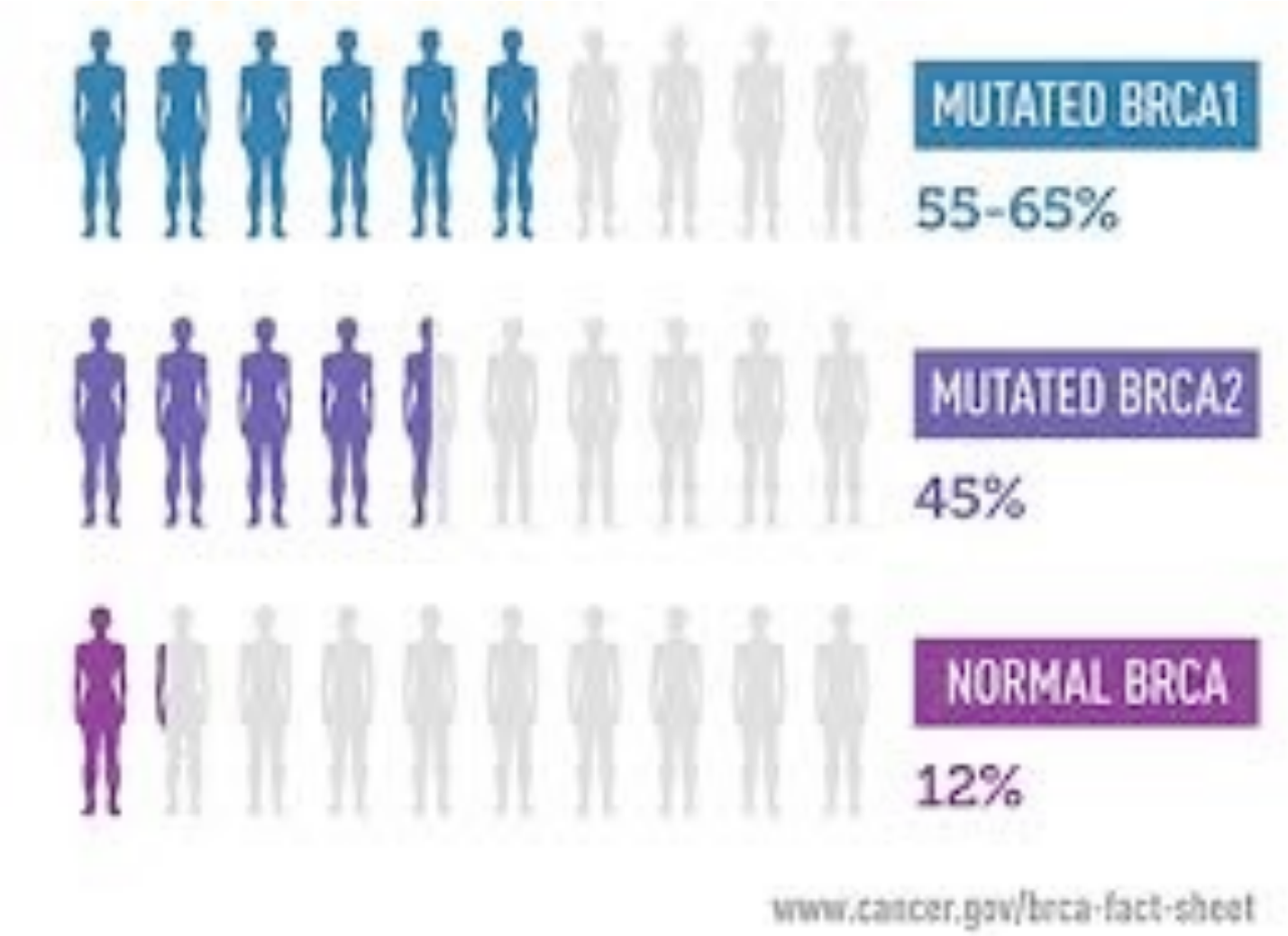
- sintomi: Neurodegenerazione, ritardo della crescita

- ipersensibilità epidermica alle radiazioni UV

- elevata incidenza di carcinomi della pelle indotti da esposizione agli UV (basal squamous cell carcinomas and melanomas)

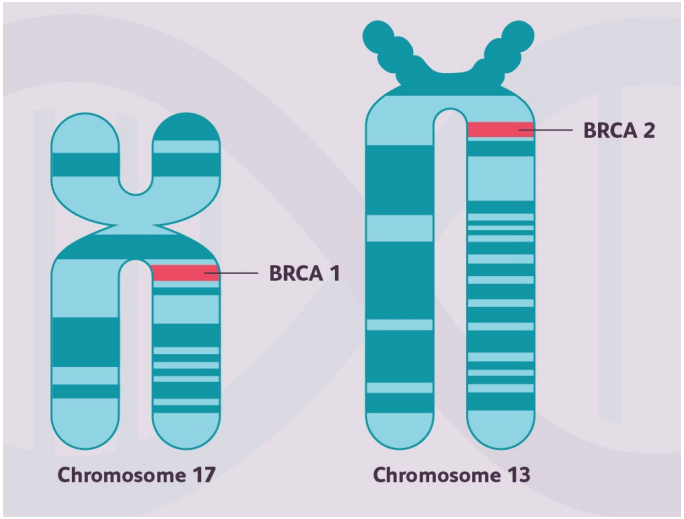

MAY 27, 2013
The IRS Mess / Syria's YouTube War / The End of Alimony
TIME
THE
ANGELINA
EFFECT
Angelina Jolie's double mastectomy puts genetic testing in the spotlight. What her choice reveals about calculating risk, cost and peace of mind
BY JEFFREY KLUGER & ALICE PARK
time.com

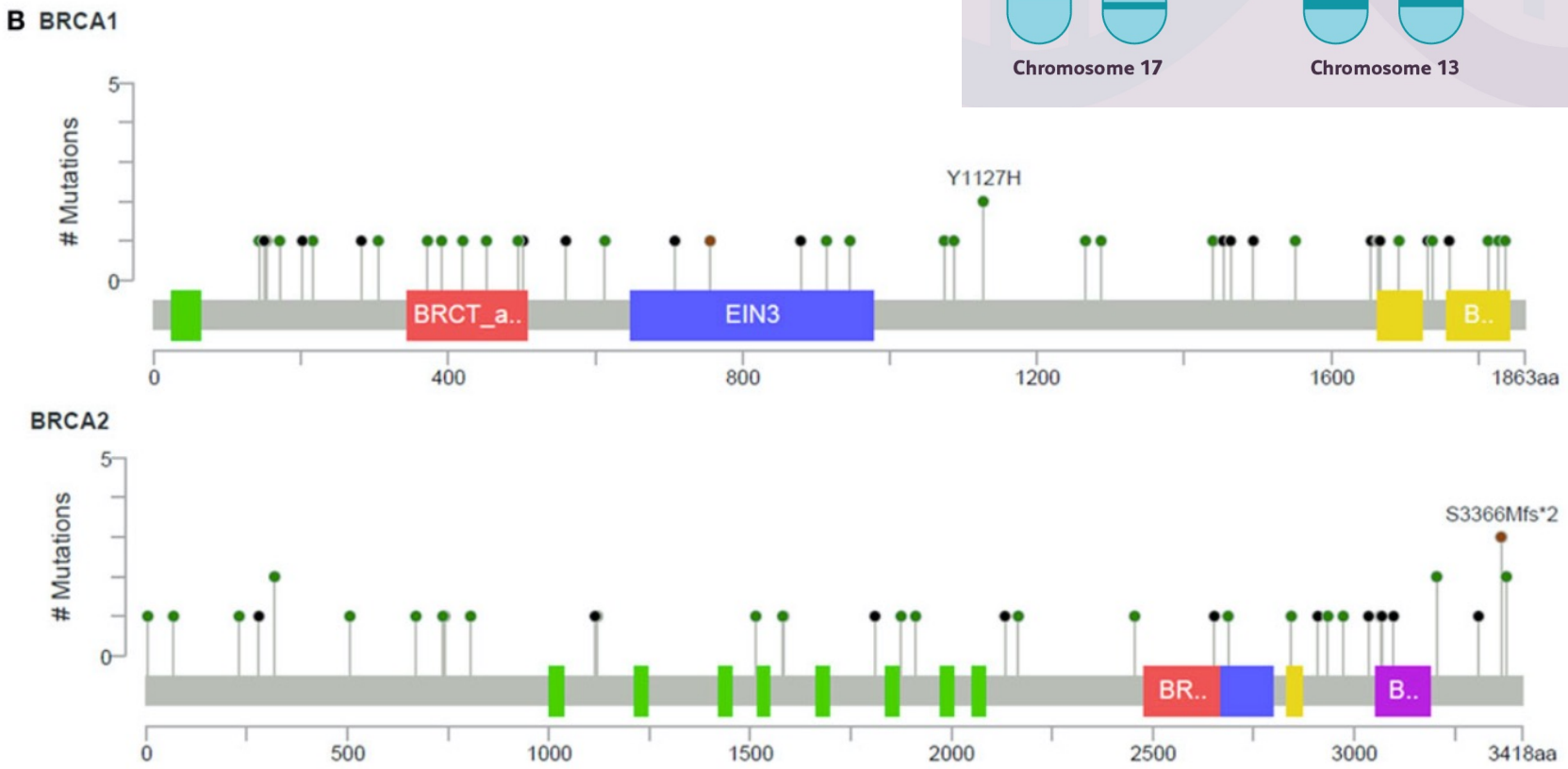
Mutazioni nei geni BRCA1/2 aumentano il rischio di tumore al seno e all'ovario



Età: 70

Mutazioni nei geni BRCA1 e 2





Front. Oncol., 05 February 2018 |
https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00016

BRCA1/2 sono oncosoppressori essenziali per la riparazione HR

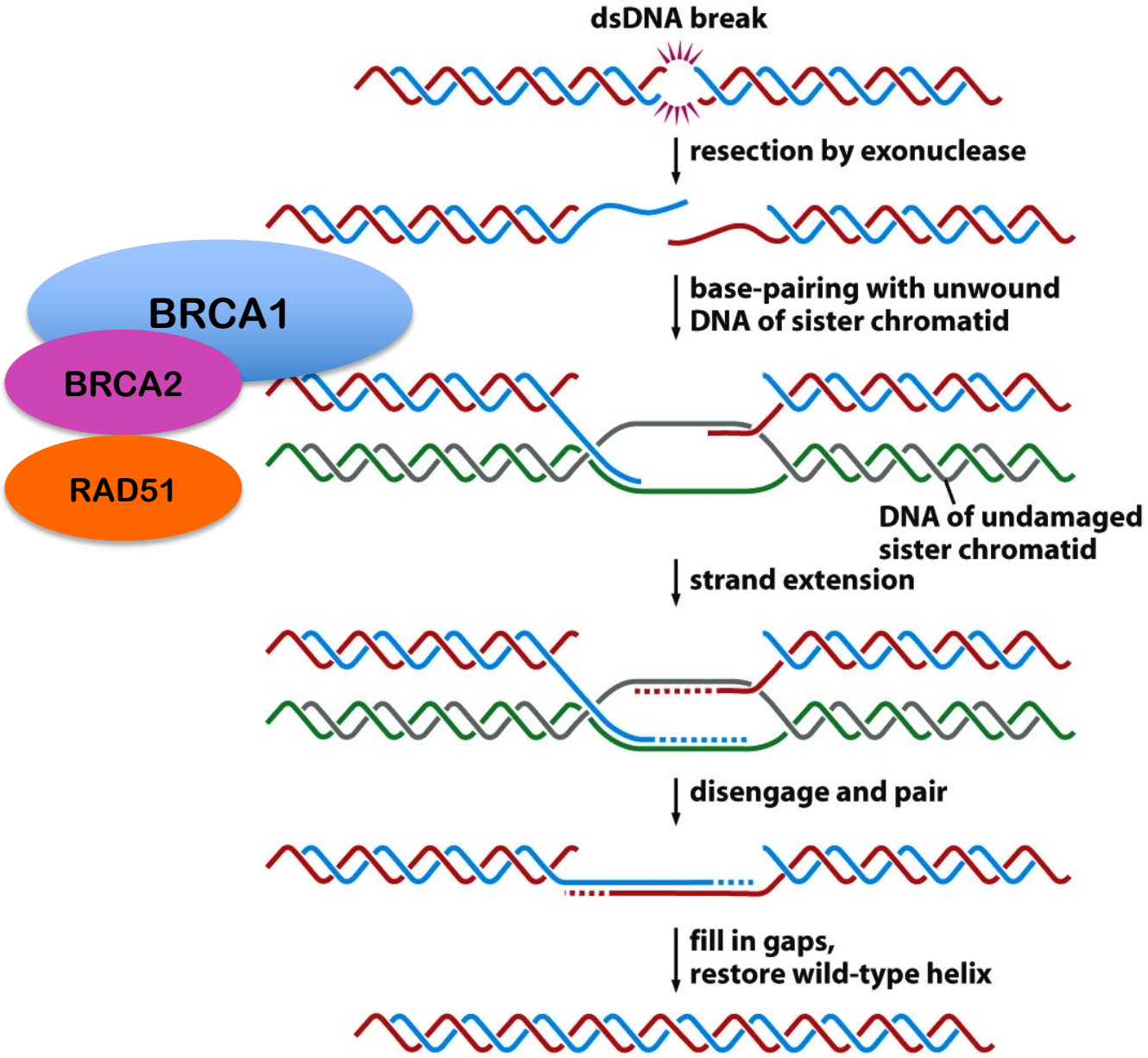
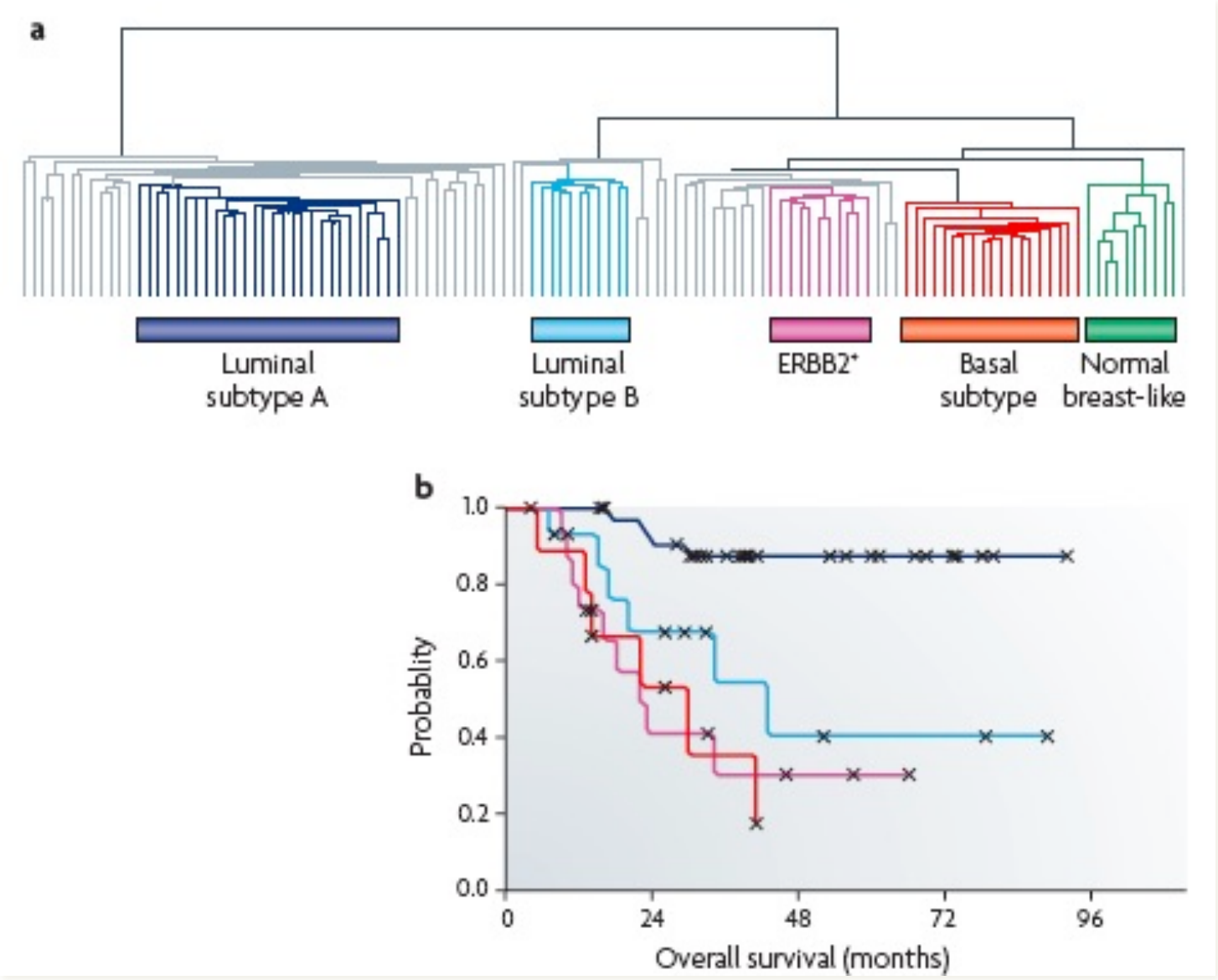
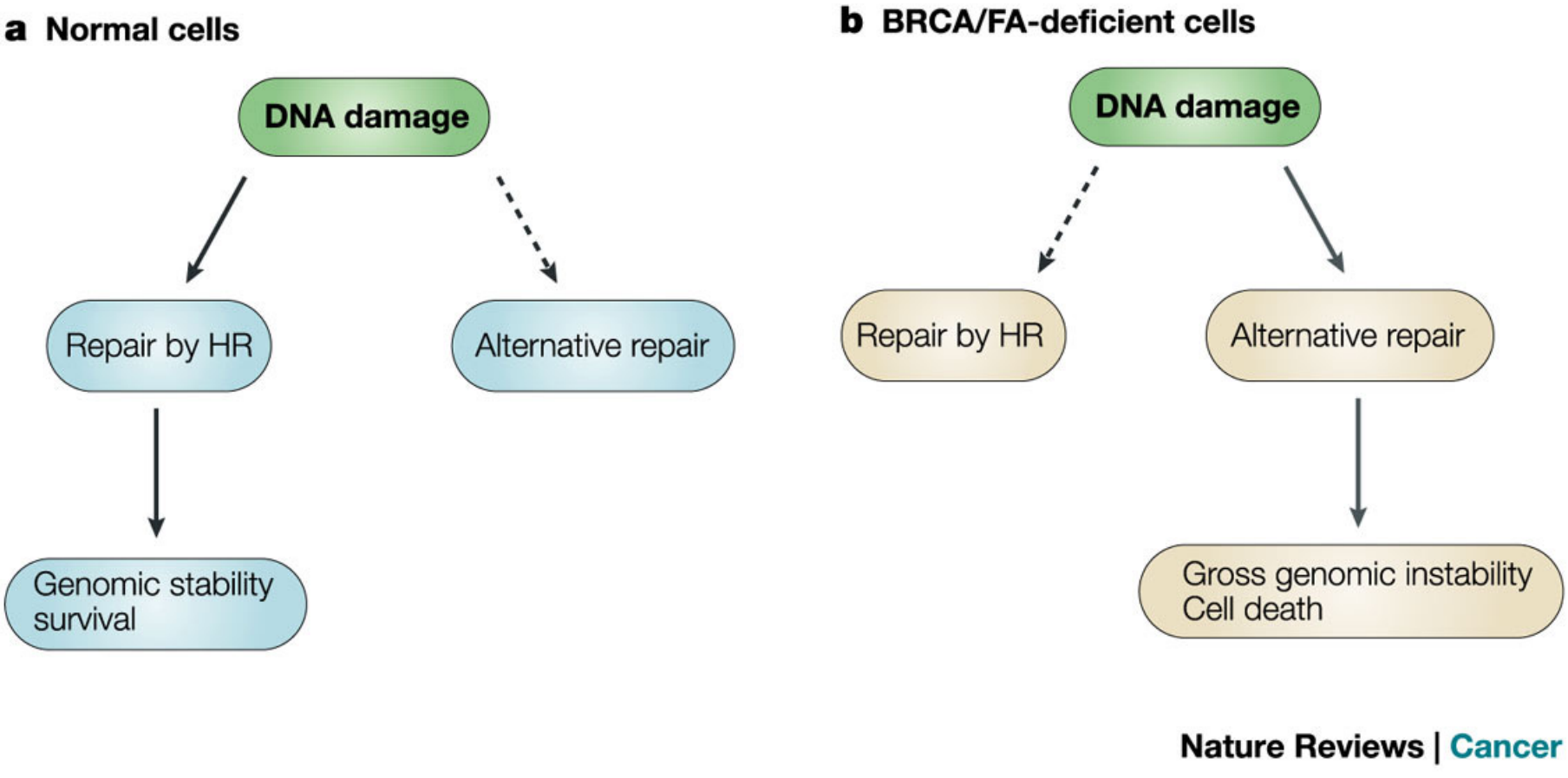


Figure 12.32 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

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



Implicazioni terapeutiche: Stress overload & synthetic lethality



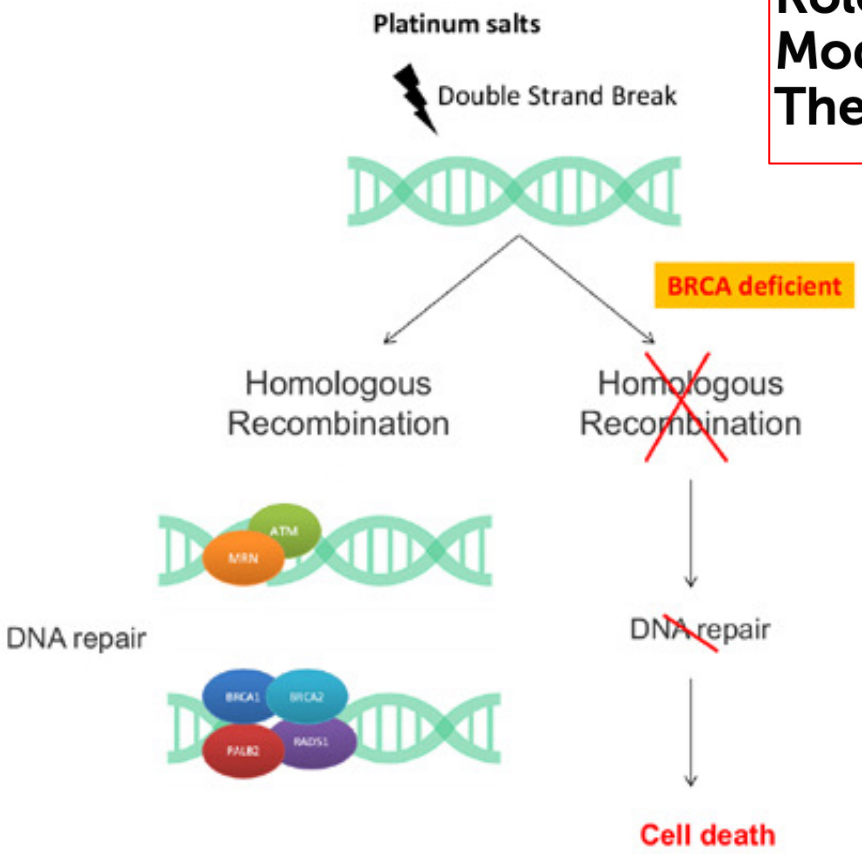
BRCA1/2 sono essenziali per HR

Implicazioni terapeutiche (I): Cisplatino per la terapia di tumori BRCAmut

Front. Oncol., 05 February 2018 |
https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00016

Check for updates

Role of BRCA Mutations in the Modulation of Response to Platinum Therapy



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

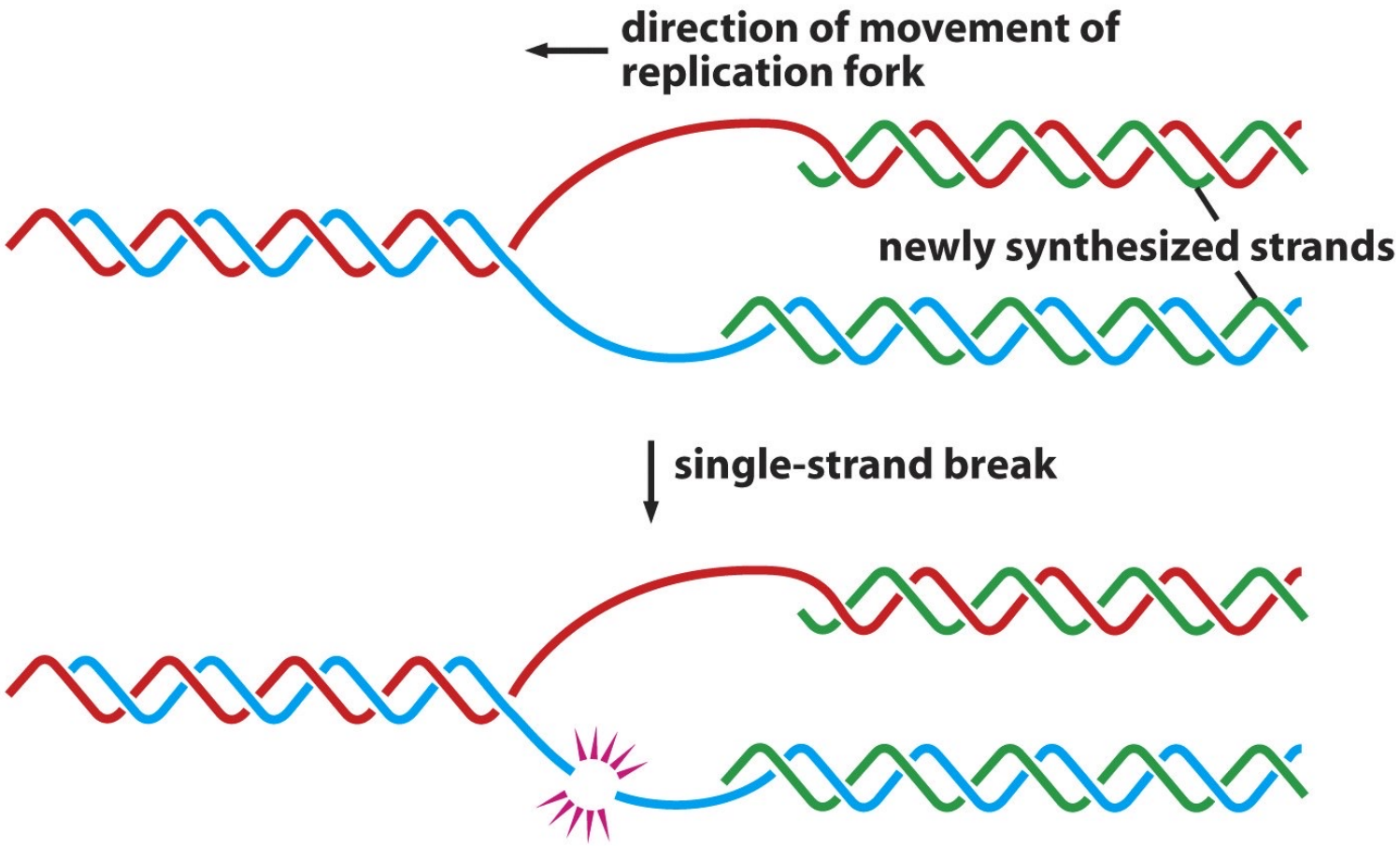
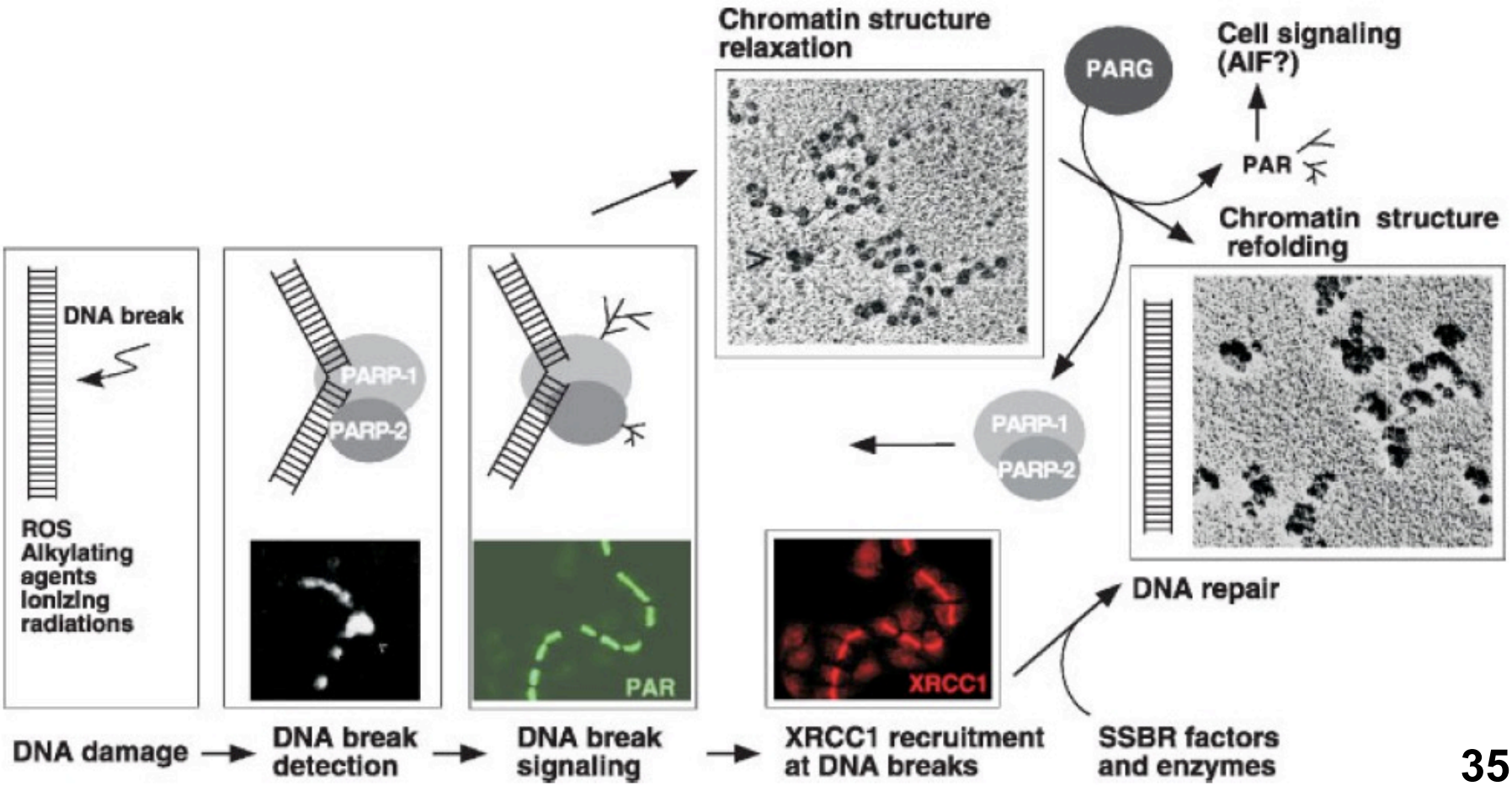


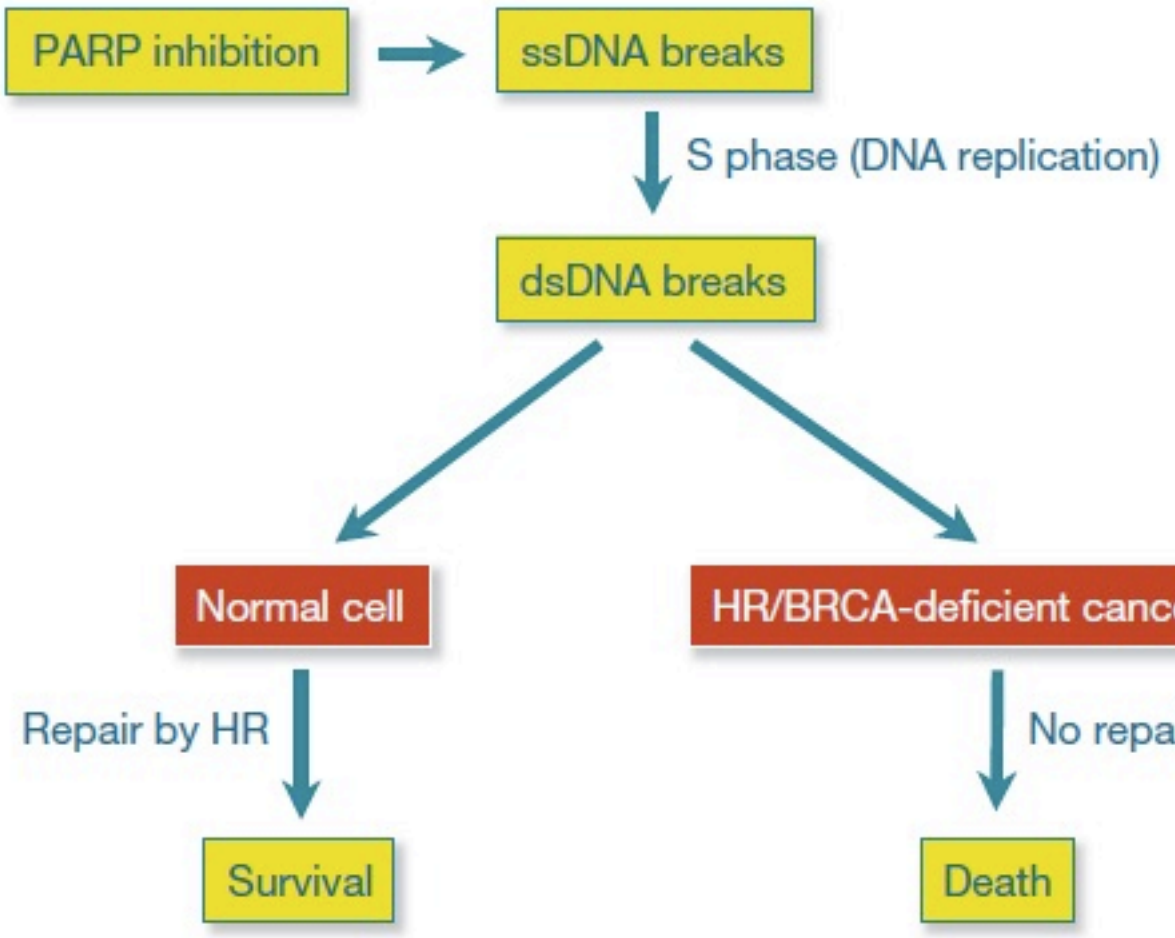
Figure 12.10 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

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+

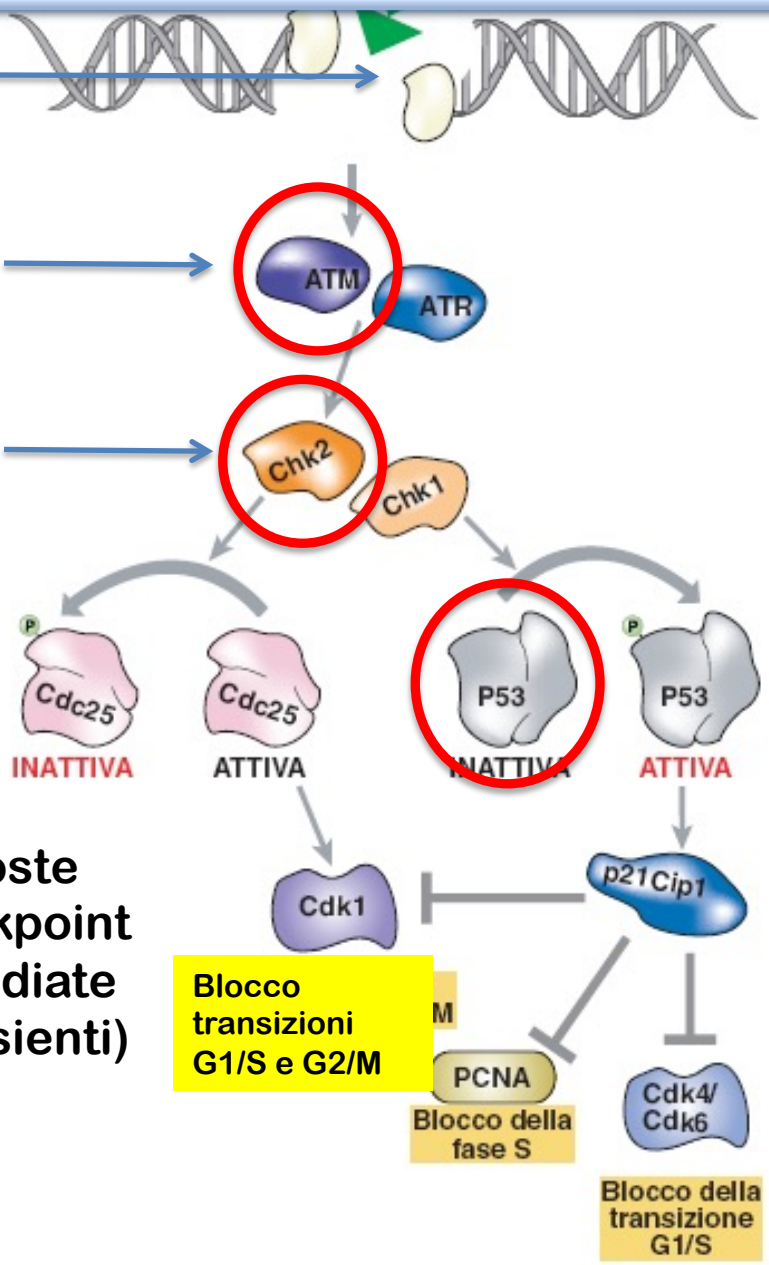


Implicazioni terapeutiche (II):
PARP inhibitors per la terapia di tumori BRCA-mut

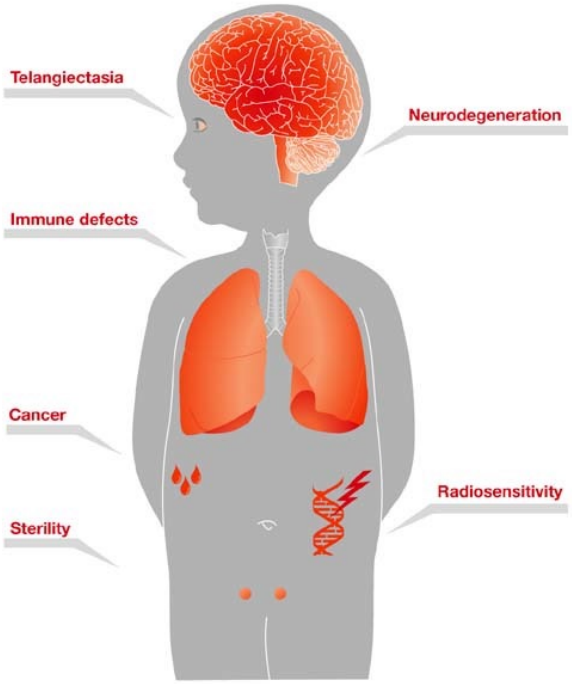


Or BRCA-ness:
ATM
Chk2
o/e miRNAs
….

Mutazioni in geni della DDR nei tumori



Ataxia Telangiectasia



Rara sindrome familiare autosomica recessiva

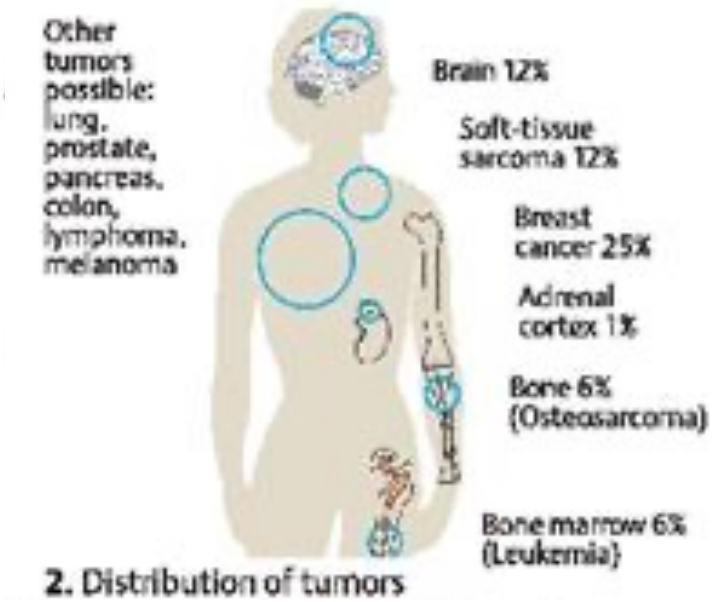
Sintomi:

- Atassia cerebellare
- Teleangectasie oculo-cutanee
- immunodeficienza
- Manifestazioni di invecchiamento precoce
- Predisposizione allo sviluppo di tumori a carico di diversi tessuti
  (lymphoma/leukemia, breast…)
- Ipersensibilità a trattamenti che causano danni al DNA

Causata da mutazione della chinasi apicale ATM
= difetti della DDR

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

I geni della DDR sono oncosoppressori

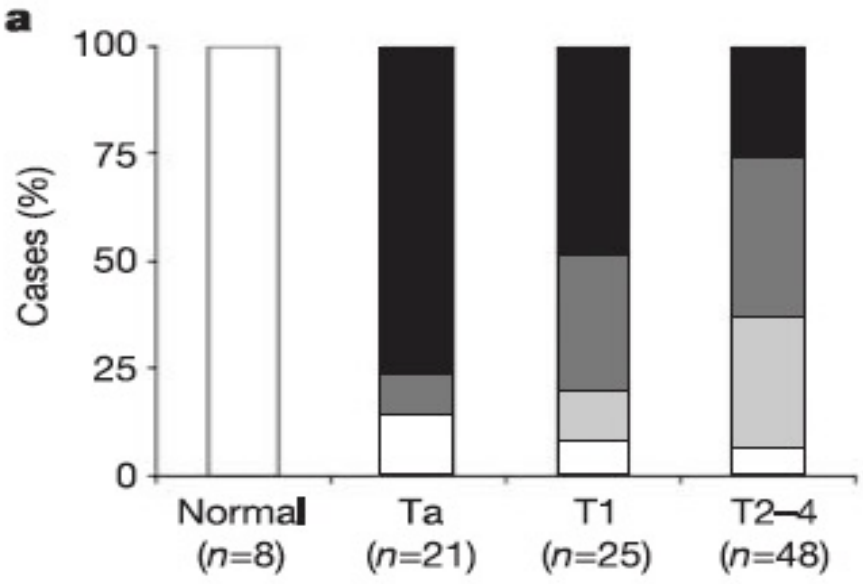
Nature 2005

articles

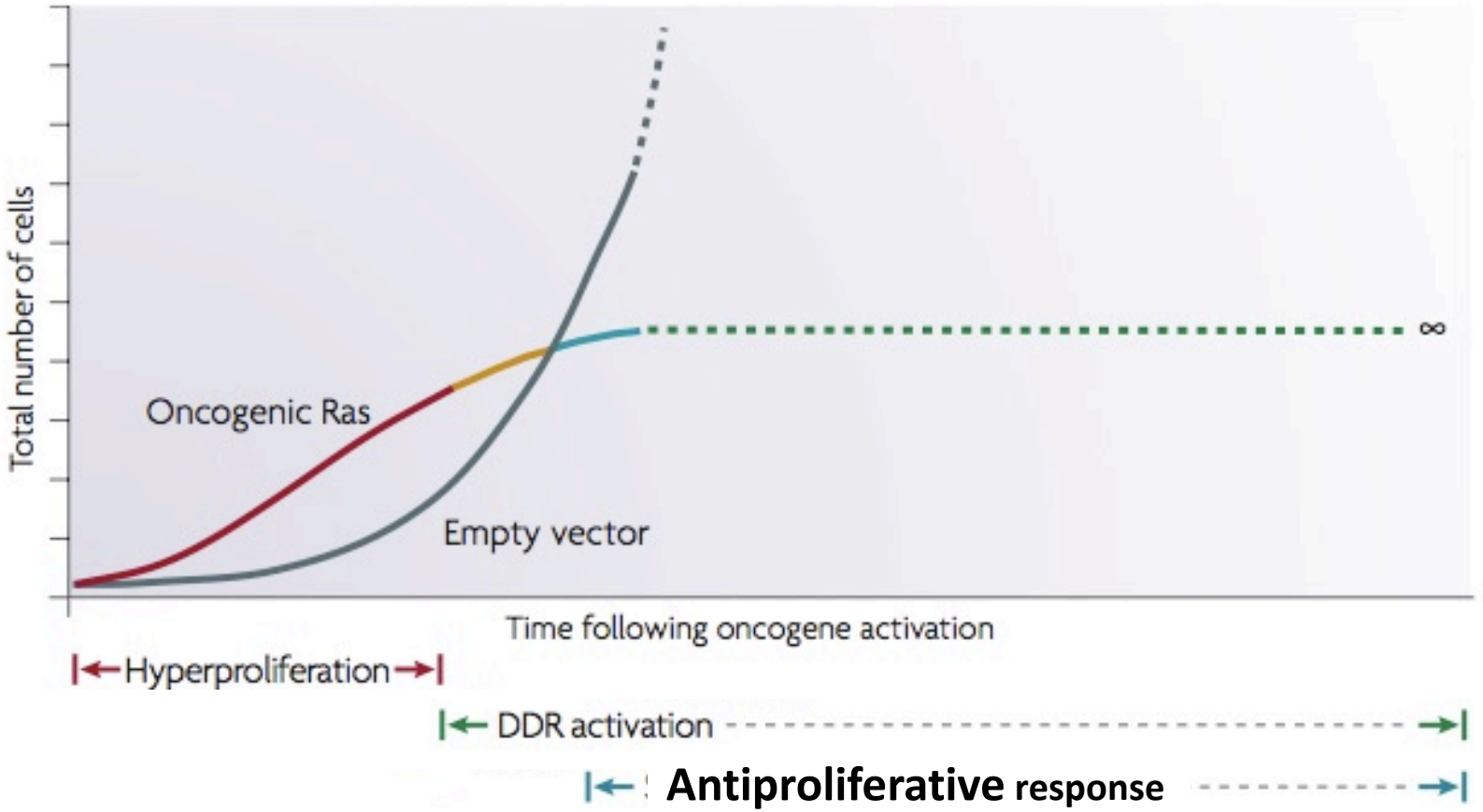
DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis

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

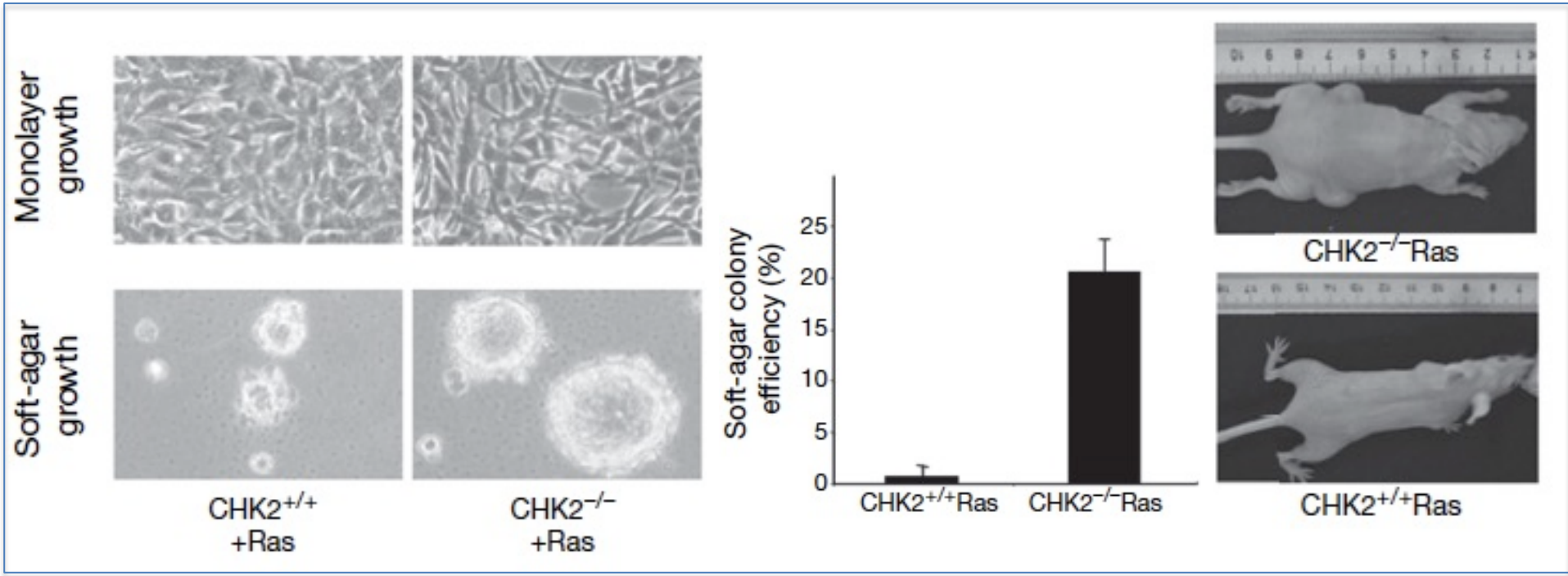


L'attivazione di oncogeni in cellule normali induce risposte antiproliferative = DDR è una barriera oncosoppressiva intrinseca



Di Micco, Trends Cell Biol 2007

L'inibizione della DDR facilita la trasformazione indotta da oncogeni



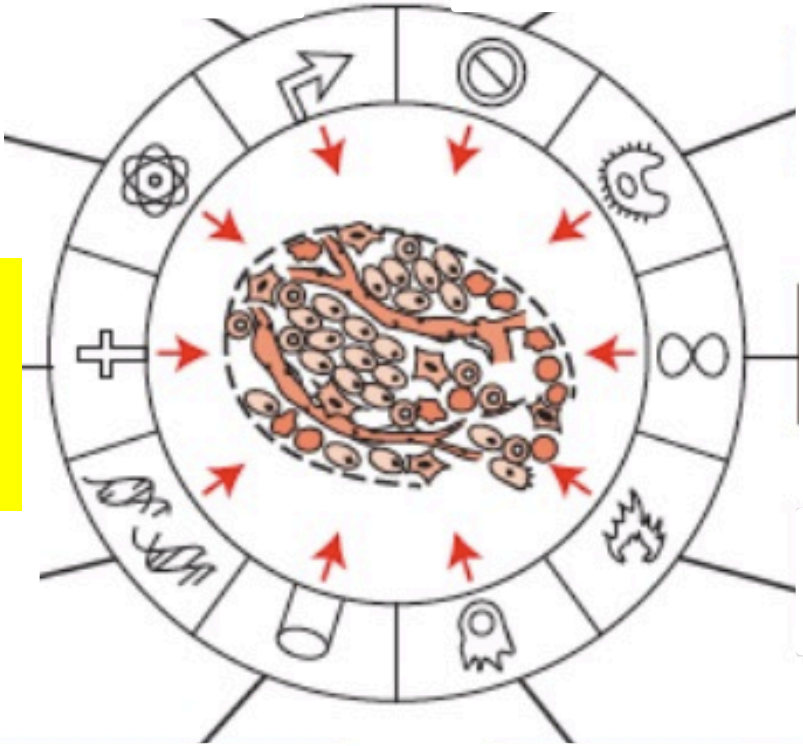
Di Micco et al., Nature 2006

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

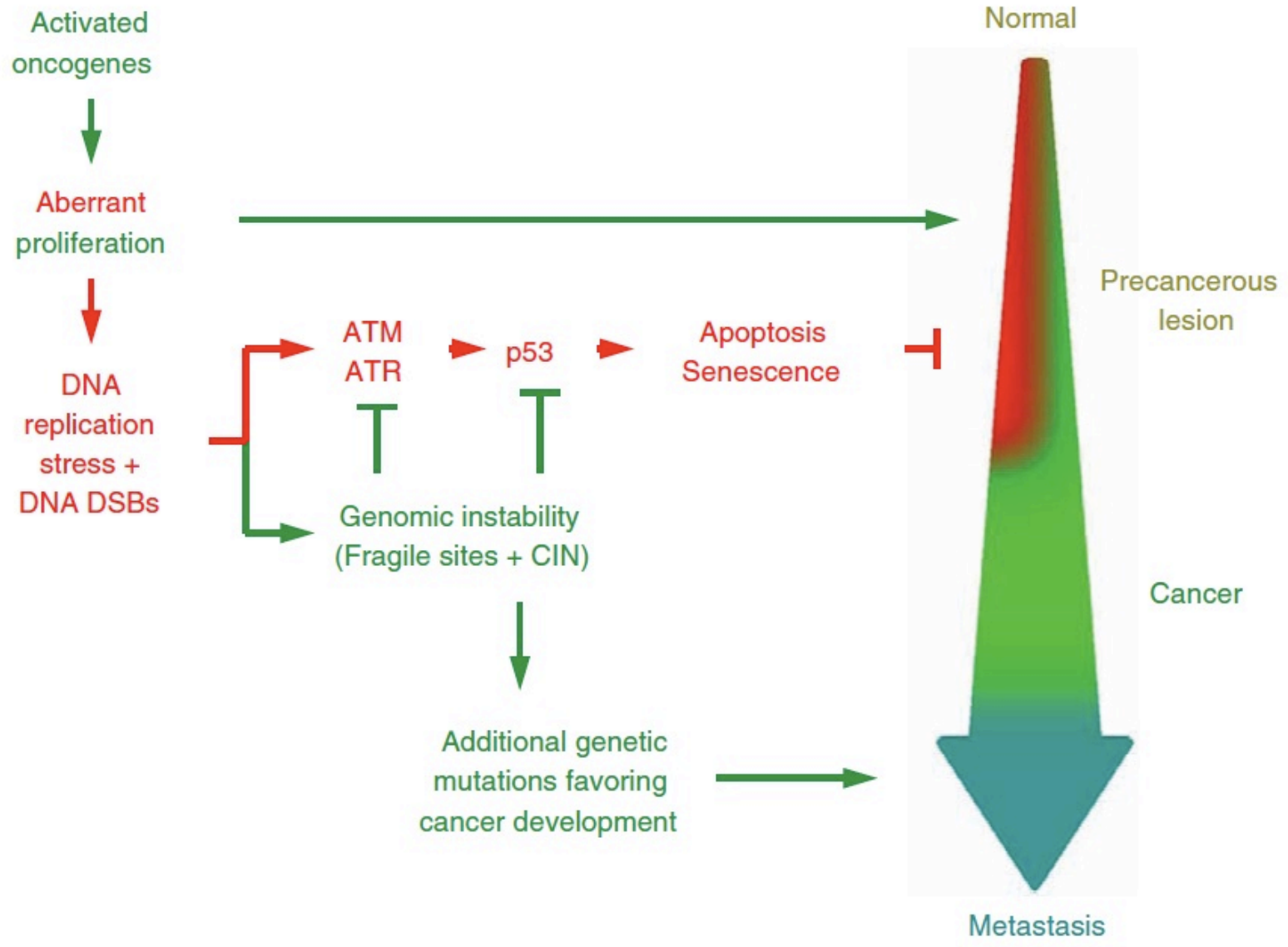
Infiammazione pro-tumorale

Angiogenesi

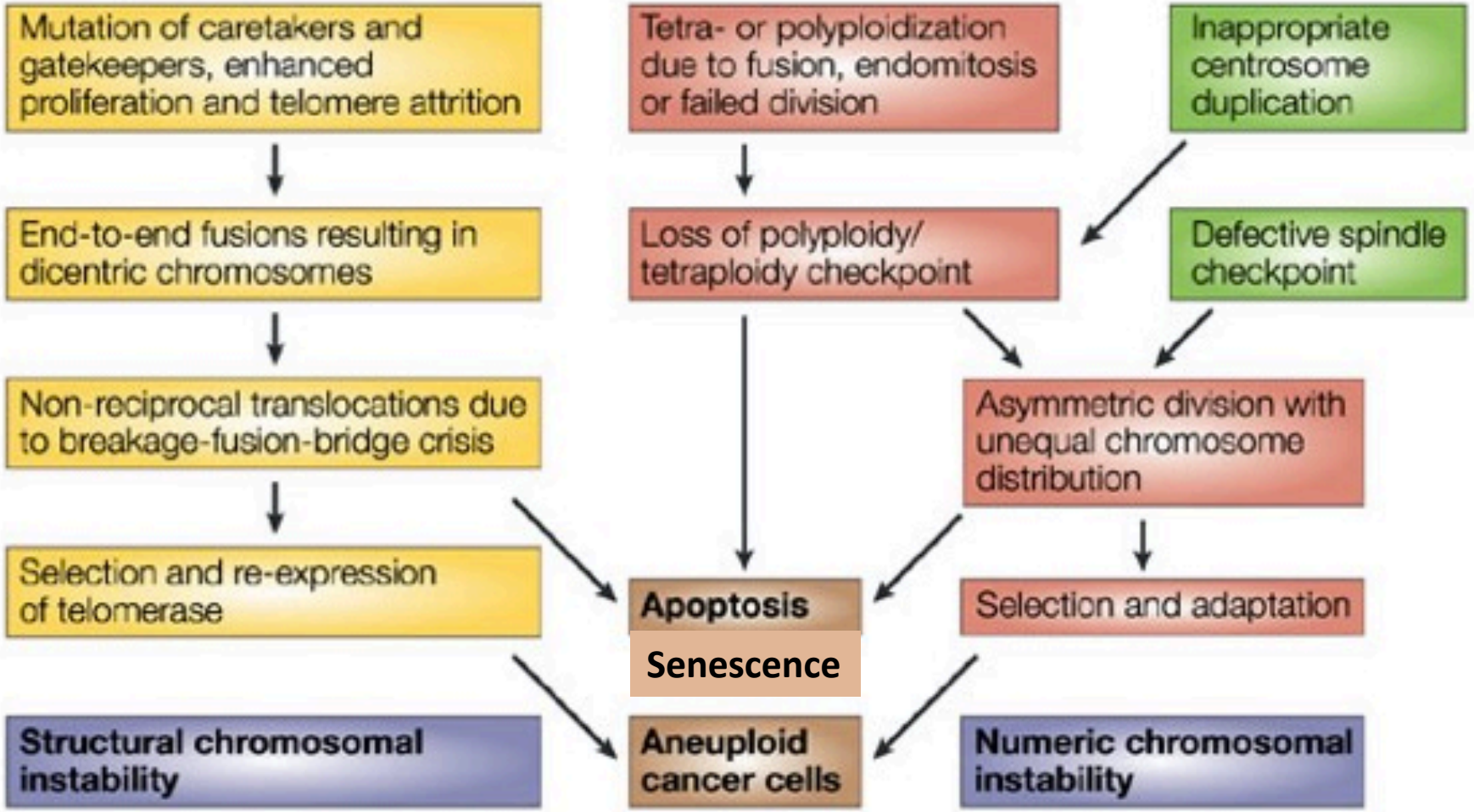
Invasione e metastasi

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



RIASSUNTO: acquisizione dell' INSTABILITA' GENOMICA



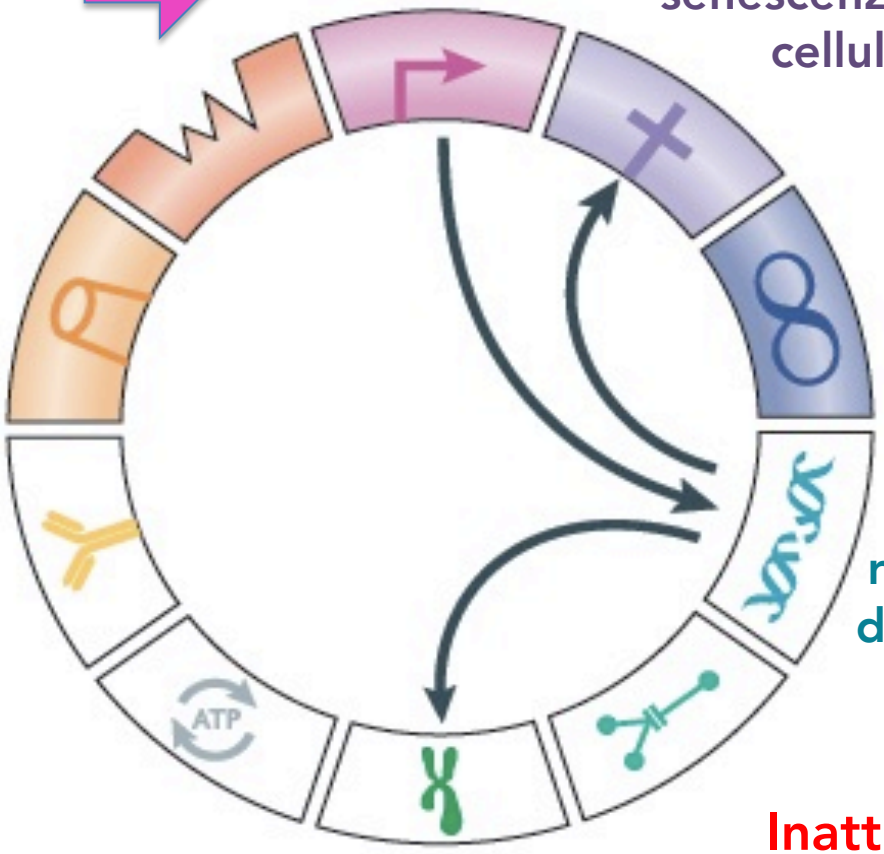
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

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

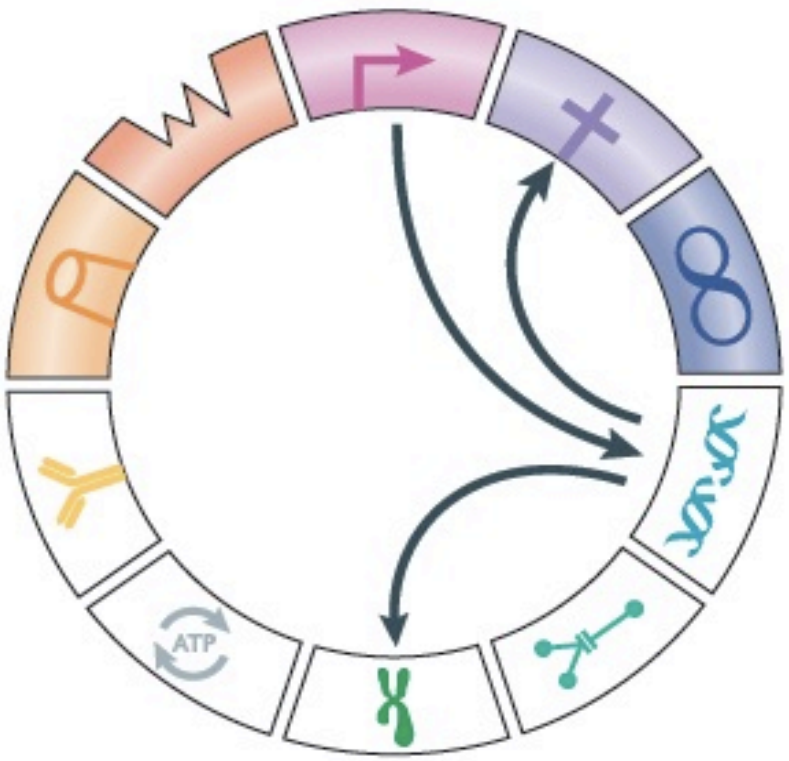
Genomic instability

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

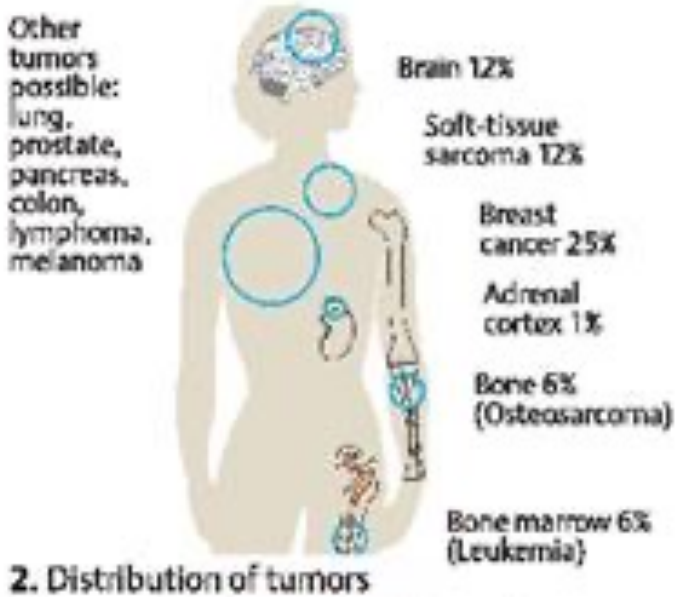
Uno step fondamentale nello sviluppo tumorale è l'inattivazione della DDR

about half
of all tumors bear
TP53 mutations

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

Li-Fraumeni Syndrome

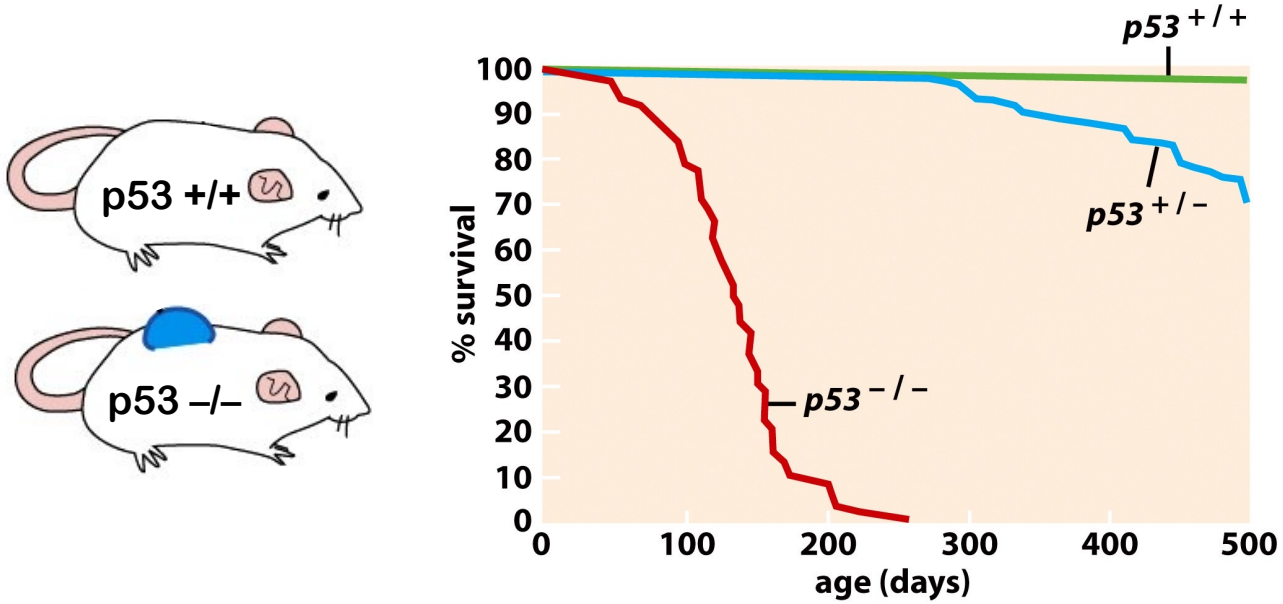
- Prevalence: Up to 1 in 20,000
- Inheritance: Autosomal dominant
- Gene: *TP53*
- Lifetime risk of cancer:
  - 50% by age 30-35y
  - 90% by 60y
  - Female lifetime risk is 90%
  - Male lifetime risk is 70%
  - 57% risk of a second primary



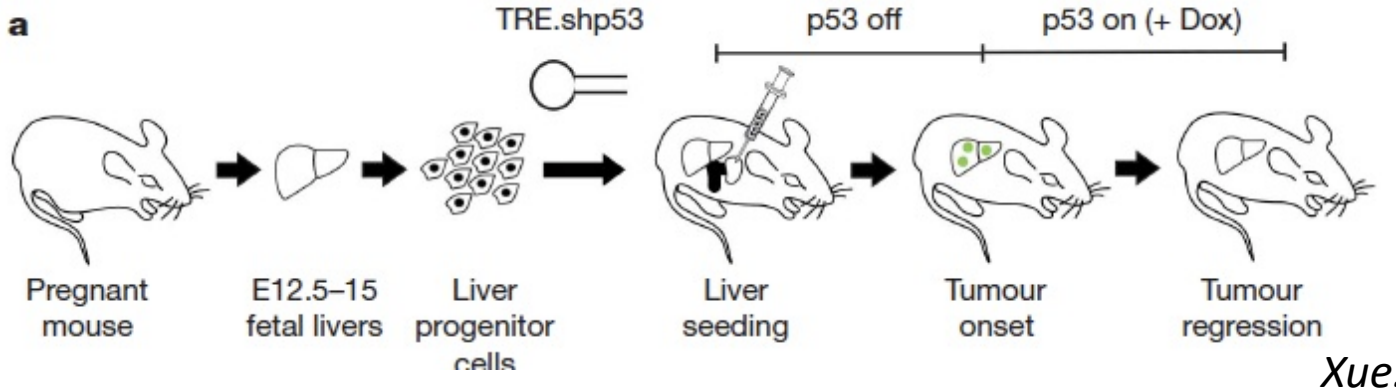
2. Distribution of tumors

Advocate Health Care

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



Donehower et al 1995



Xue… Lowe, 2007

p53 aka the guardian of the genome