Corso di Biologia Cellulare del Cancro AA 2020-2021



HALLMARK #4: **EVASIONE DAI MECCANISMI ONCOSOPPRESSIVI INTRINSECI**

p53 e la SENESCENZA CELLULARE

Evasione dai meccanismi oncosoppressivi intrinseci



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



p53 induce diverse risposte cellulari oncosoppressive...





PROTECTION/REPAIR Transient cell cycle arrest Anti-oxidant functions DNA repair Cell metabolism

TUMOR PREVENTION LONGEVITY FERTILITY ELIMINATION OF DAMAGED CELLS Apoptosis/autophagy Senescence Differentiation

TUMOR SUPPRESSION TOXICITY OF THERAPIES AGING DEVELOPMENT

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 (1 α and 1 β) 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 1 α , 2 and 3 are denoted by light shading, and *Arf* coding sequences in exons 1 β 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 1 α and 1 β are separated by >15 kb. (**b** is adapted from REF. 14.)

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

p53 (TA-p53 α) è un fattore di trascrizione



p53 può regolare diversi set di geni bersaglio



p53 può indurre l'arresto del ciclo cellulare



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



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





Number of cell divisions

Telomeri accorciati causano induzione cronica della DDR



Telomeri accorciati causano induzione cronica della DDR



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

•Short telomeres are DNA DSBs



Attivazione della DDR

- 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

Senescence-induced phagocytosis



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

Wen Xue¹*, Lars Zender¹*, Cornelius Miething¹, Ross A. Dickins^{1,2}, Eva Hernando³, Valery Krizhanovsky¹, Carlos Cordon-Cardo³ & Scott W. Lowe^{1,2}



La decisione di indurre l'apoptosi dipende dal tipo ed entità dello stress e dal contesto cellulare



Severe/persistent DNA damage

Activation of specific enzymes

p53 threshold levels

Code of PTMs

Interaction with cofactors

L'attivazione di uno specifico programma trascrizionale da parte di p53 causa induzione di apoptosi

