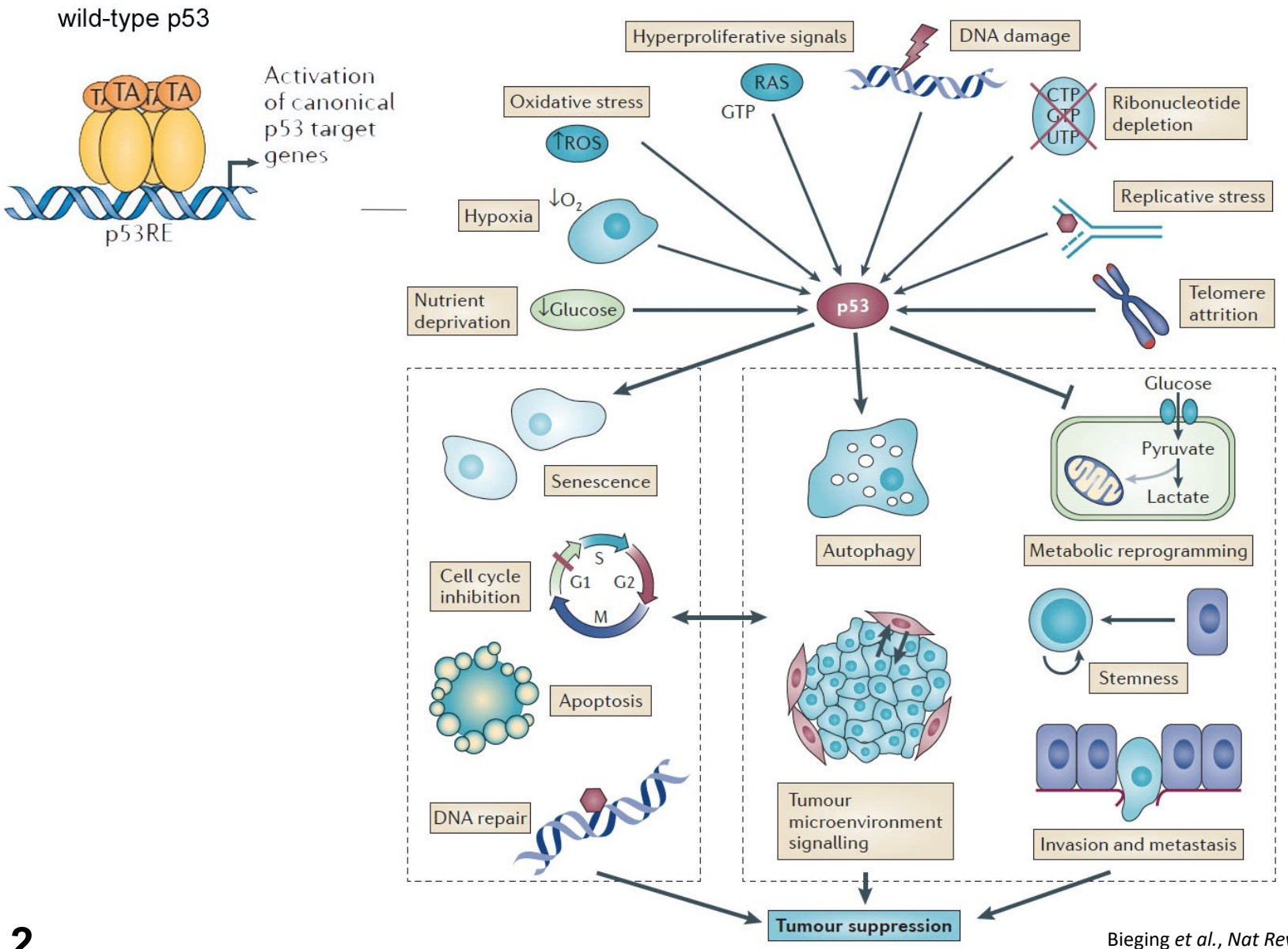
Corso di Oncologia Molecolare AA 2020-2021

Alterazioni della pathway di p53 nei tumori

p53 induce diverse risposte cellulari oncosoppressive…



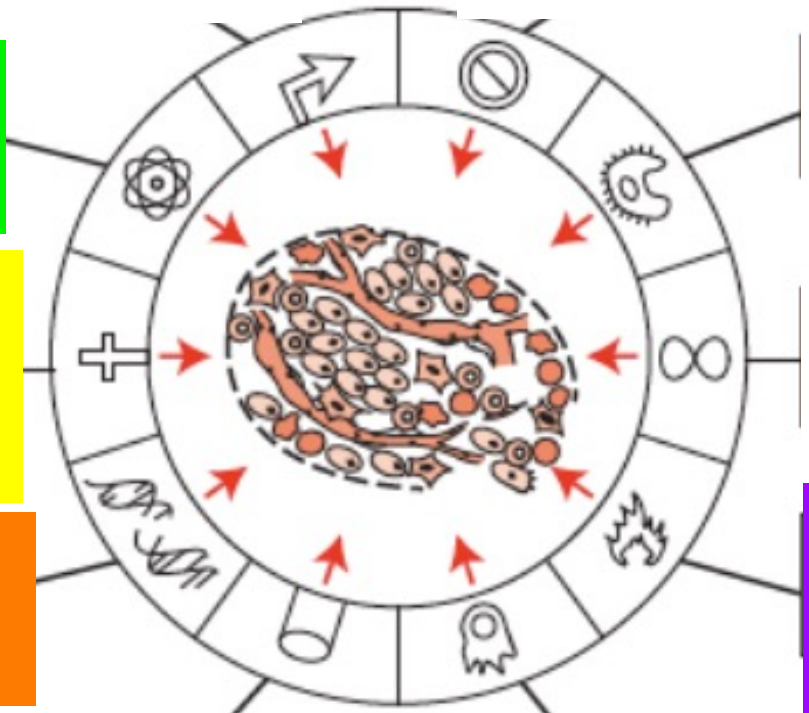
Bieging *et al.*, *Nat Rev Cancer*, 2014

Quindi l'inattivazione di p53 facilita l'acquisizione di diversi hallmarks tumorali

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 (cell nonautonomous)

Angiogenesi (cell nonautonomous)

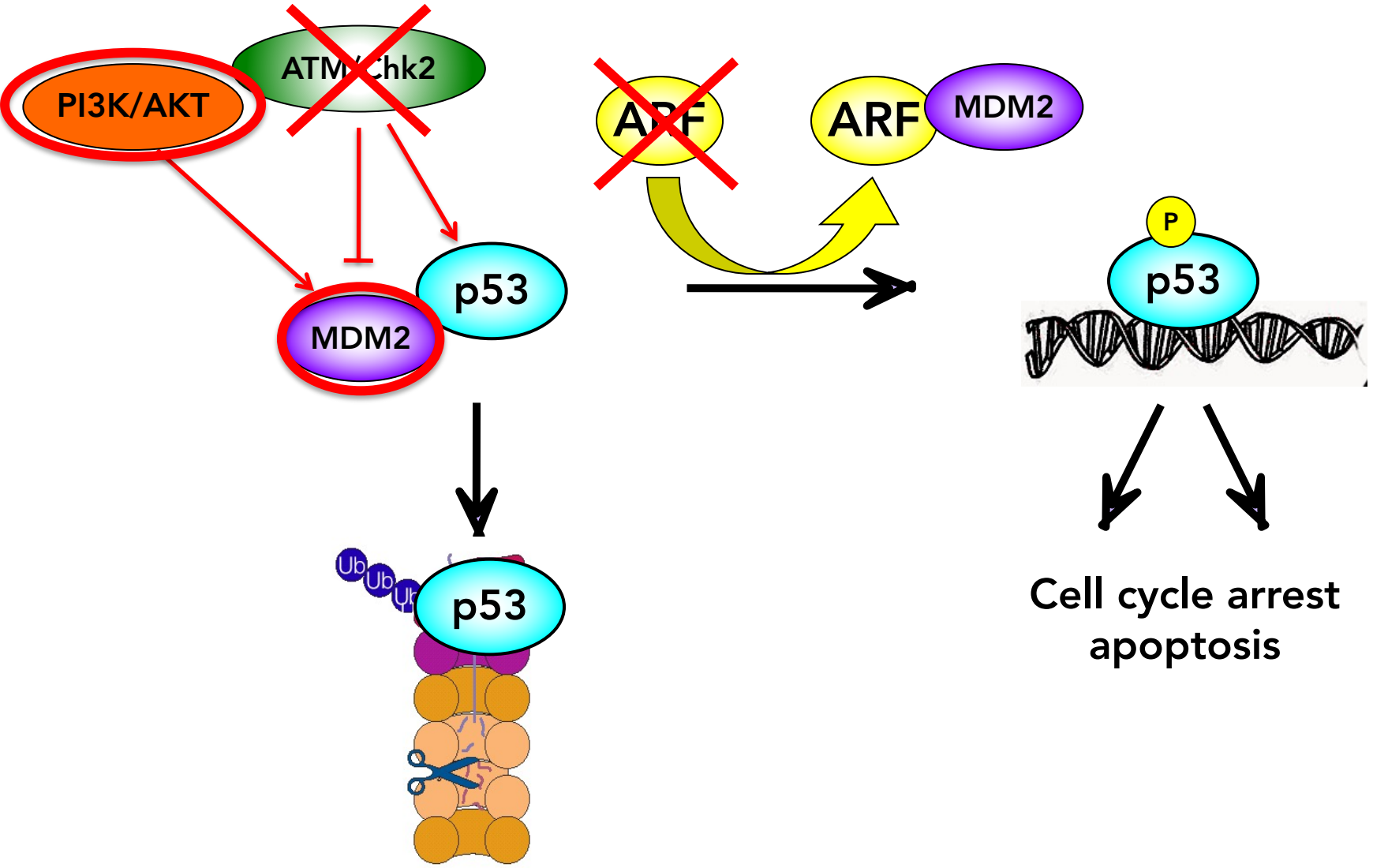
Invasione e metastasi (CSCs)

Esperimenti in animali modello hanno indicato che l'inattivazione persistente della pathway di p53 è necessaria per lo sviluppo e l'evoluzione tumorale.

L'inattivazione può avvenire come conseguenza di alterazioni genetiche:

- **nel gene *TP53***
- **in altri geni della pathway di p53 (a monte o a valle)**

Alterazioni della pathway in tumori che mantengono *TP53* wild-type

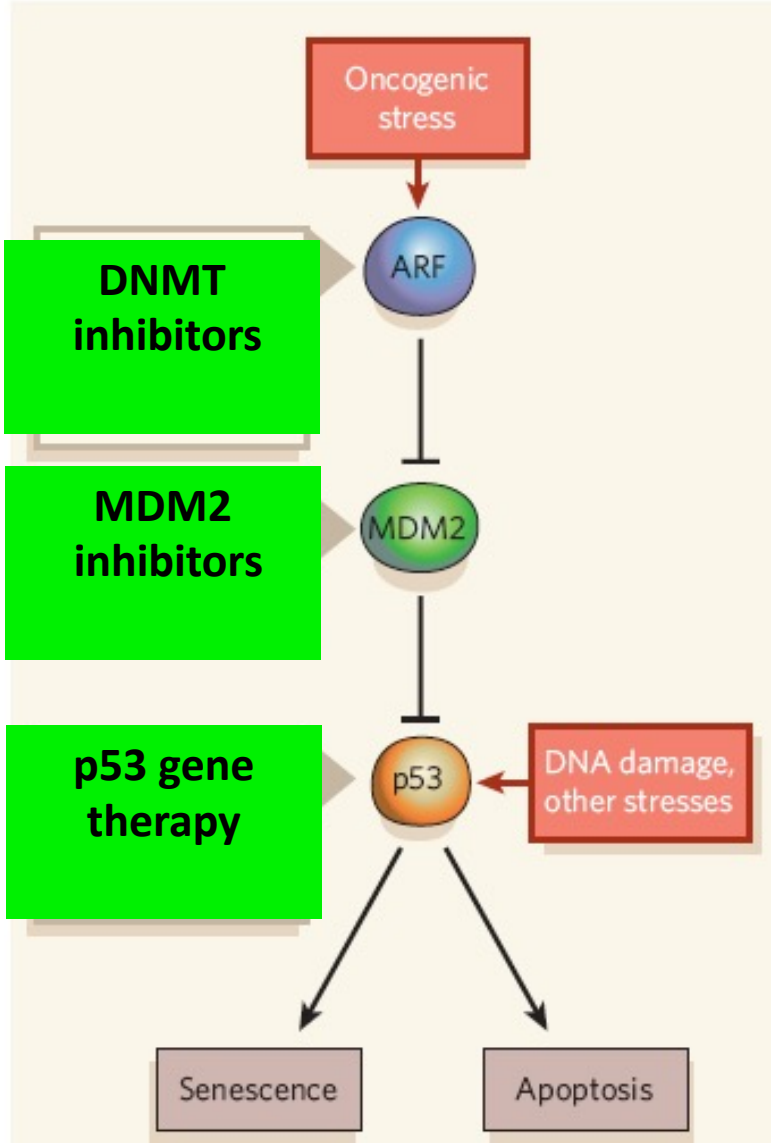


Strategie terapeutiche per la riattivazione della pathway di p53 in tumori che mantengono *TP53* wild-type

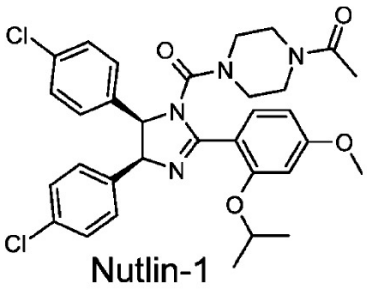
Esperimenti in animali modello hanno indicato la necessità di una inattivazione persistente della pathway di p53 per lo sviluppo e l'evoluzione tumorale.

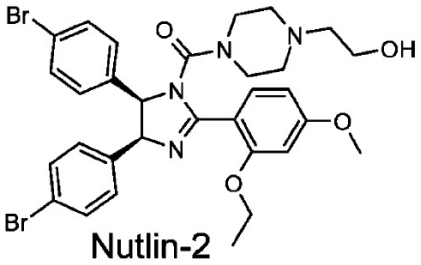
La riattivazione di p53 in vivo risulta nella regressione tumorale.

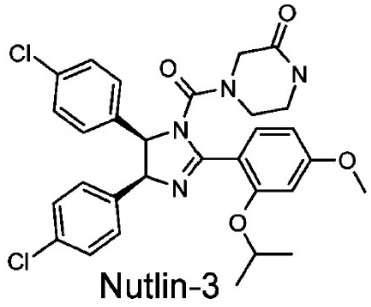
Strategie terapeutiche per la riattivazione della pathway in tumori che mantengono *TP53* wild-type

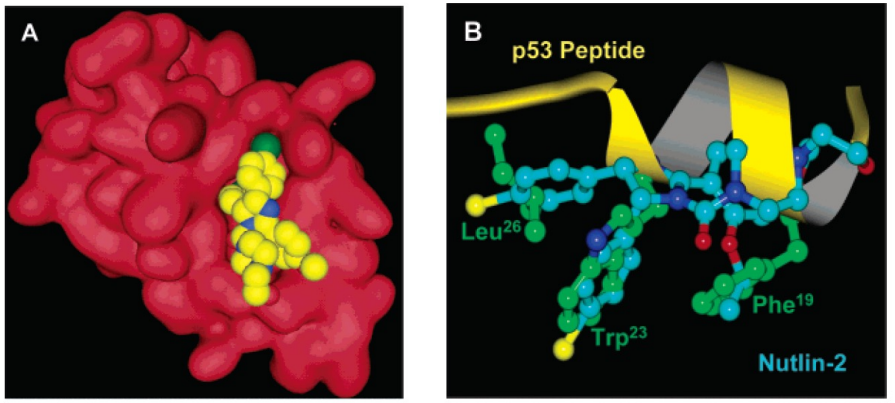


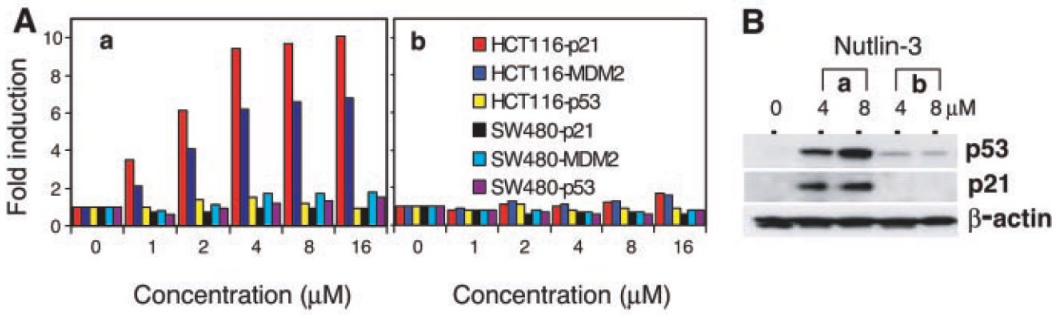
Le NUTLINE inibiscono l'interazione di MDM2 con p53

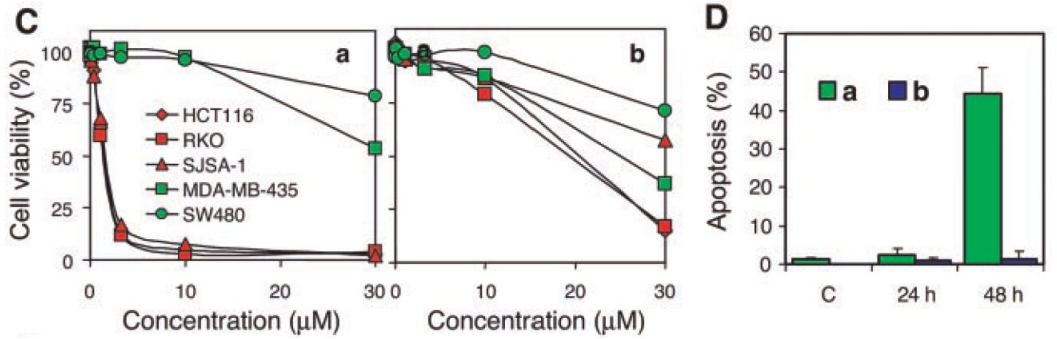








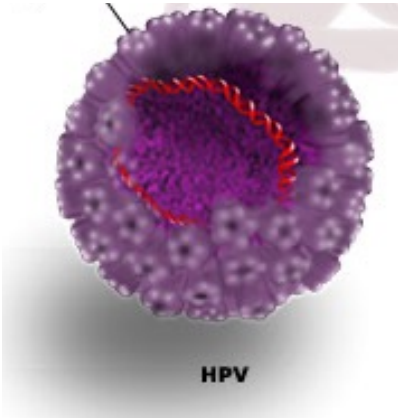




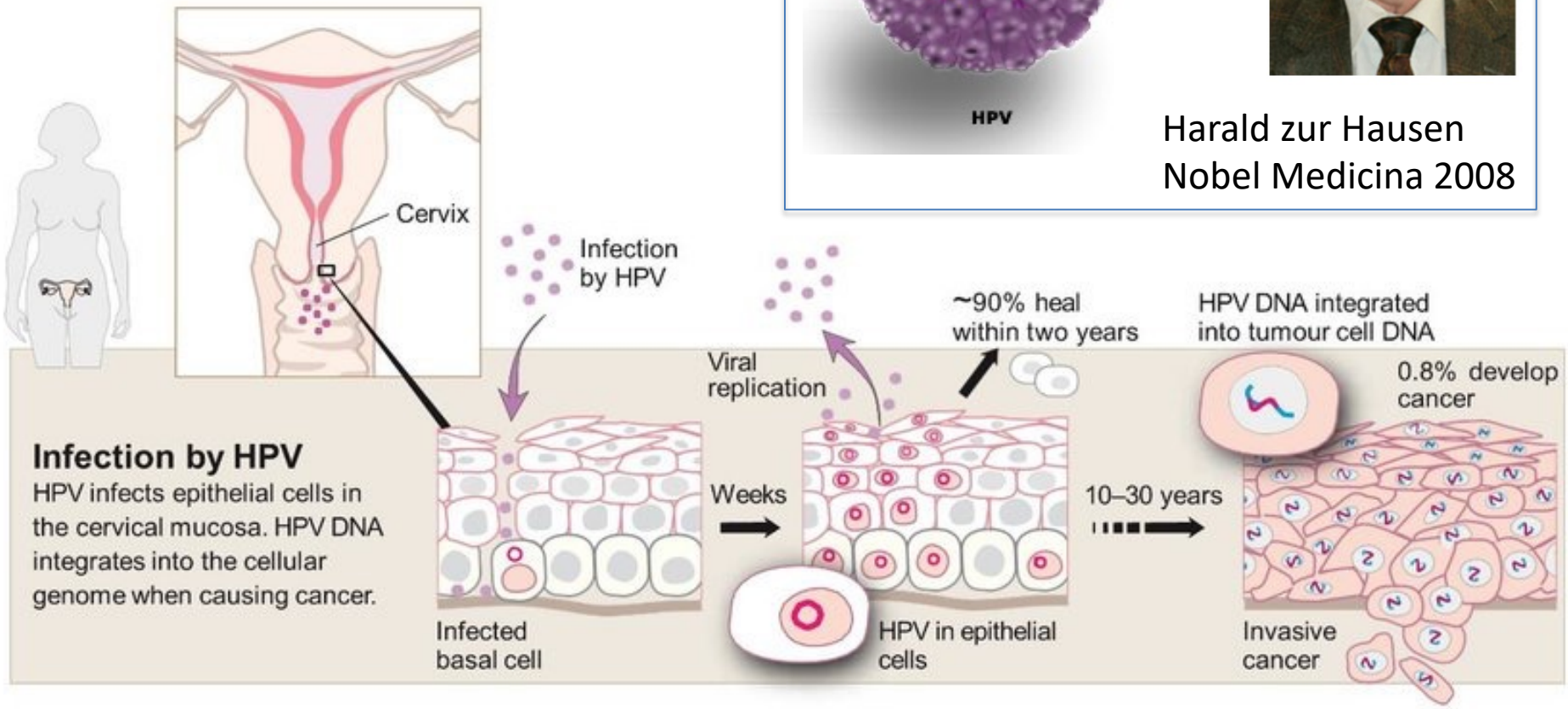
(Vassilev, 2004)

I piccoli virus oncogeni a DNA inibiscono le pathways di RB e p53

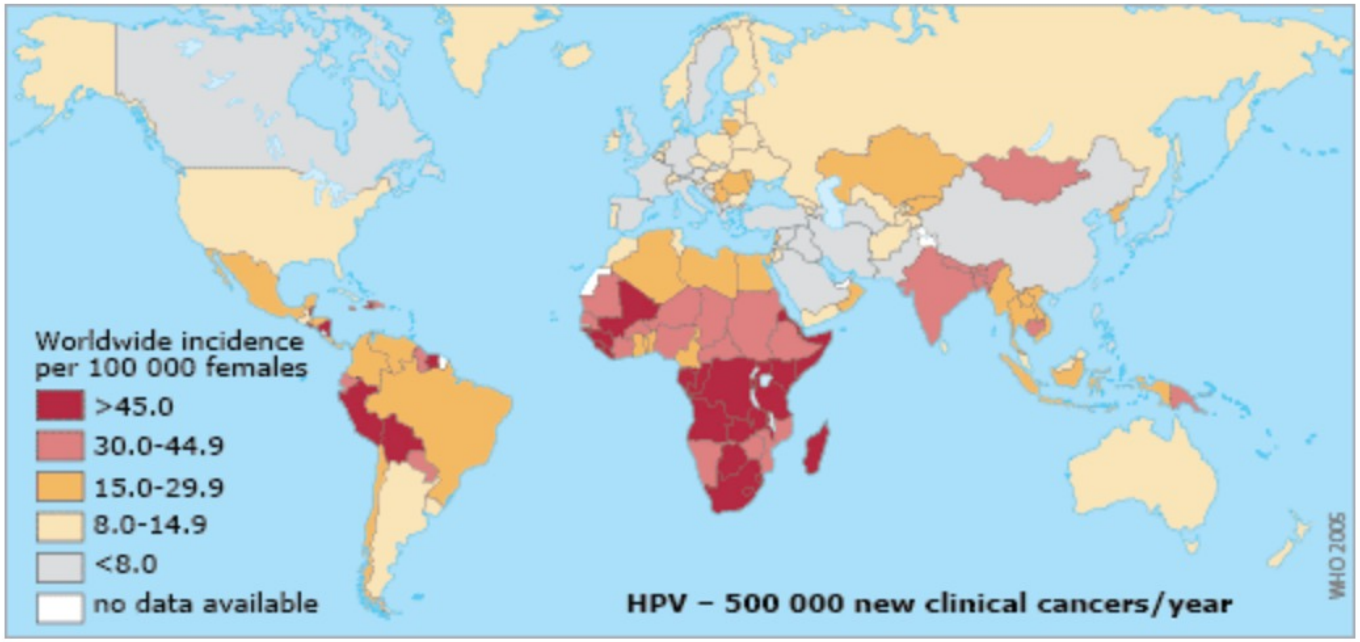
Cervical cancer is associated to high-risk HPV infection



Harald zur Hausen
Nobel Medicina 2008

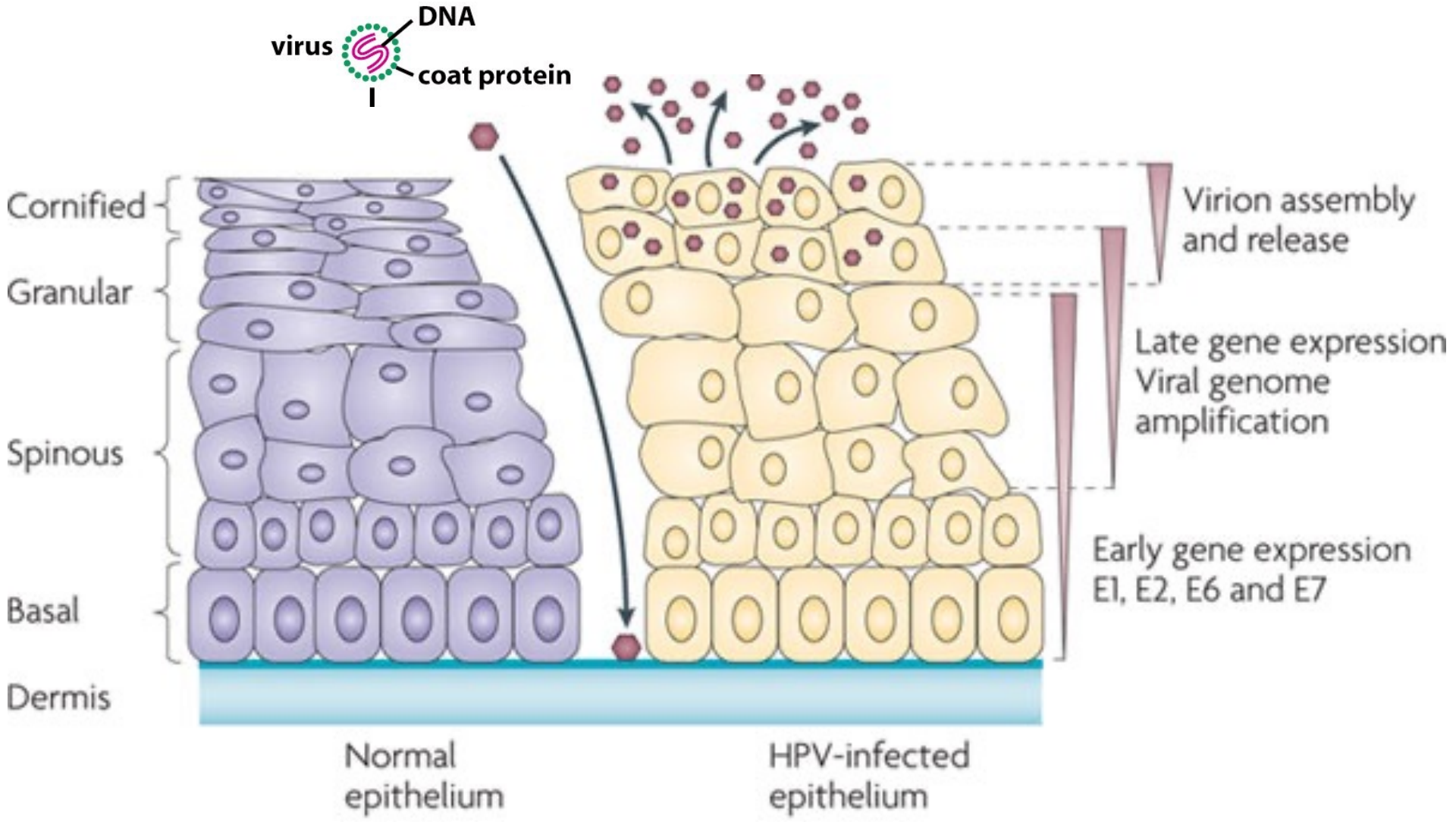


Prevalence of HPV-associated cervical cancer worldwide



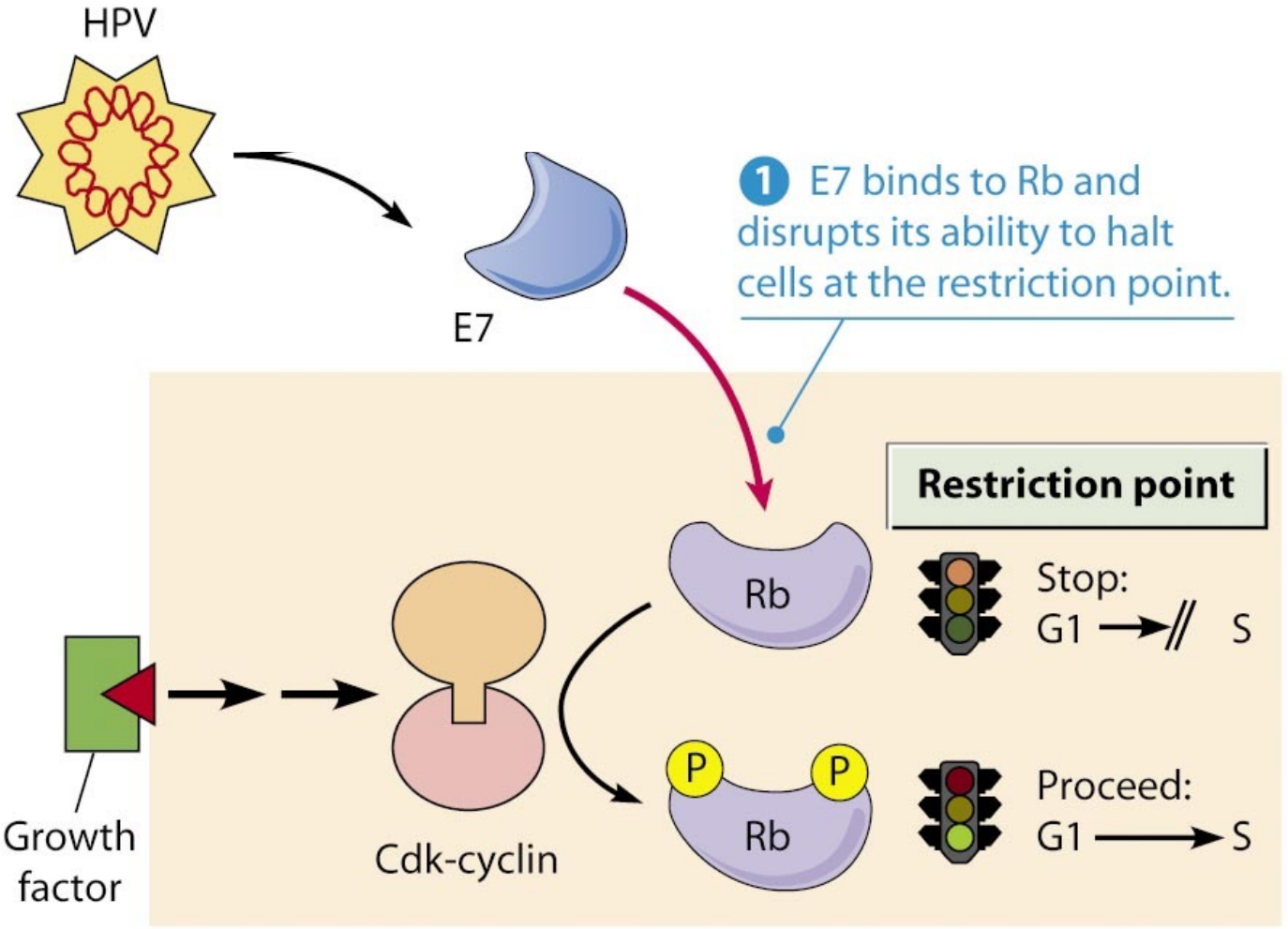
The global public health burden attributable to human papilloma virus is considerable. More than 5% of all cancers worldwide are caused by persistent infection with this virus. Infection by the human papilloma virus is the most common sexually transmitted agent, afflicting 50-80% of the population.

Ciclo vitale dei papillomavirus (HPV)

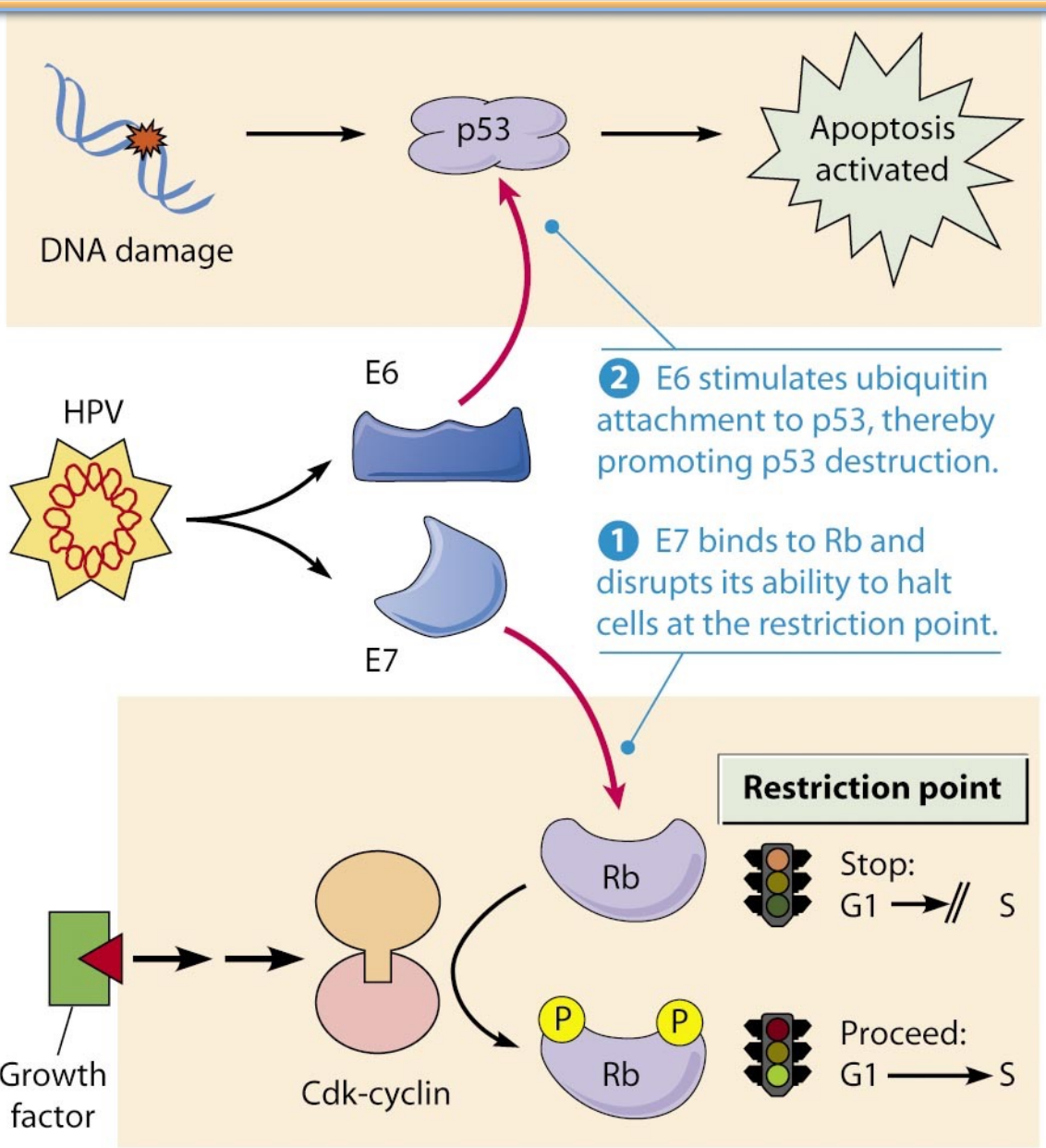


Nature Reviews | Cancer

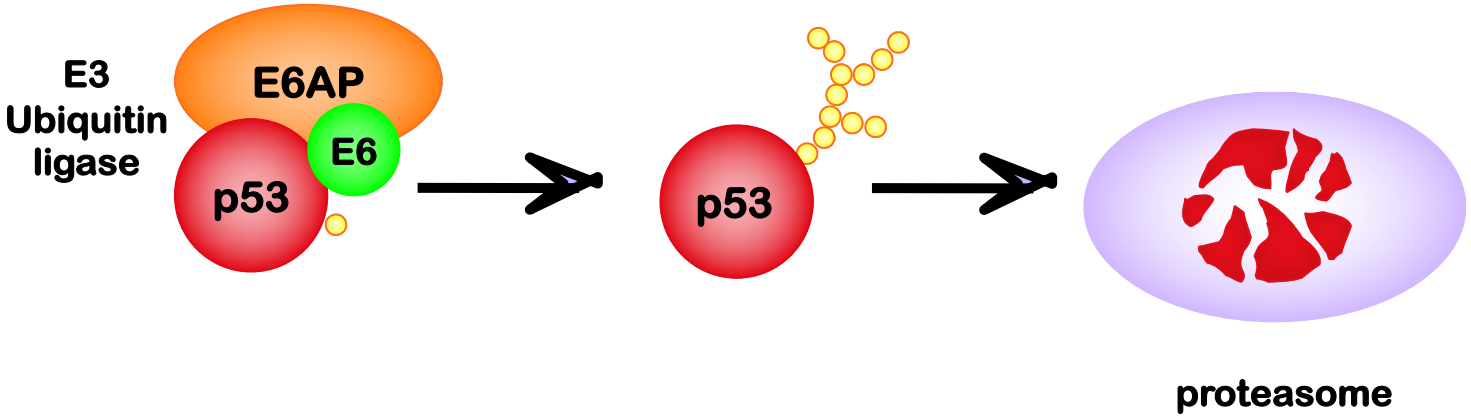
Il potenziale oncogenico dei piccoli virus a DNA dipende da oncoproteine che inibiscono RB e p53, i fattori di competenza virale



HPV E6 and E7 sono fattori di competenza



La degradazione di p53 indotta da E6 non viene bloccata dagli stress cellulari

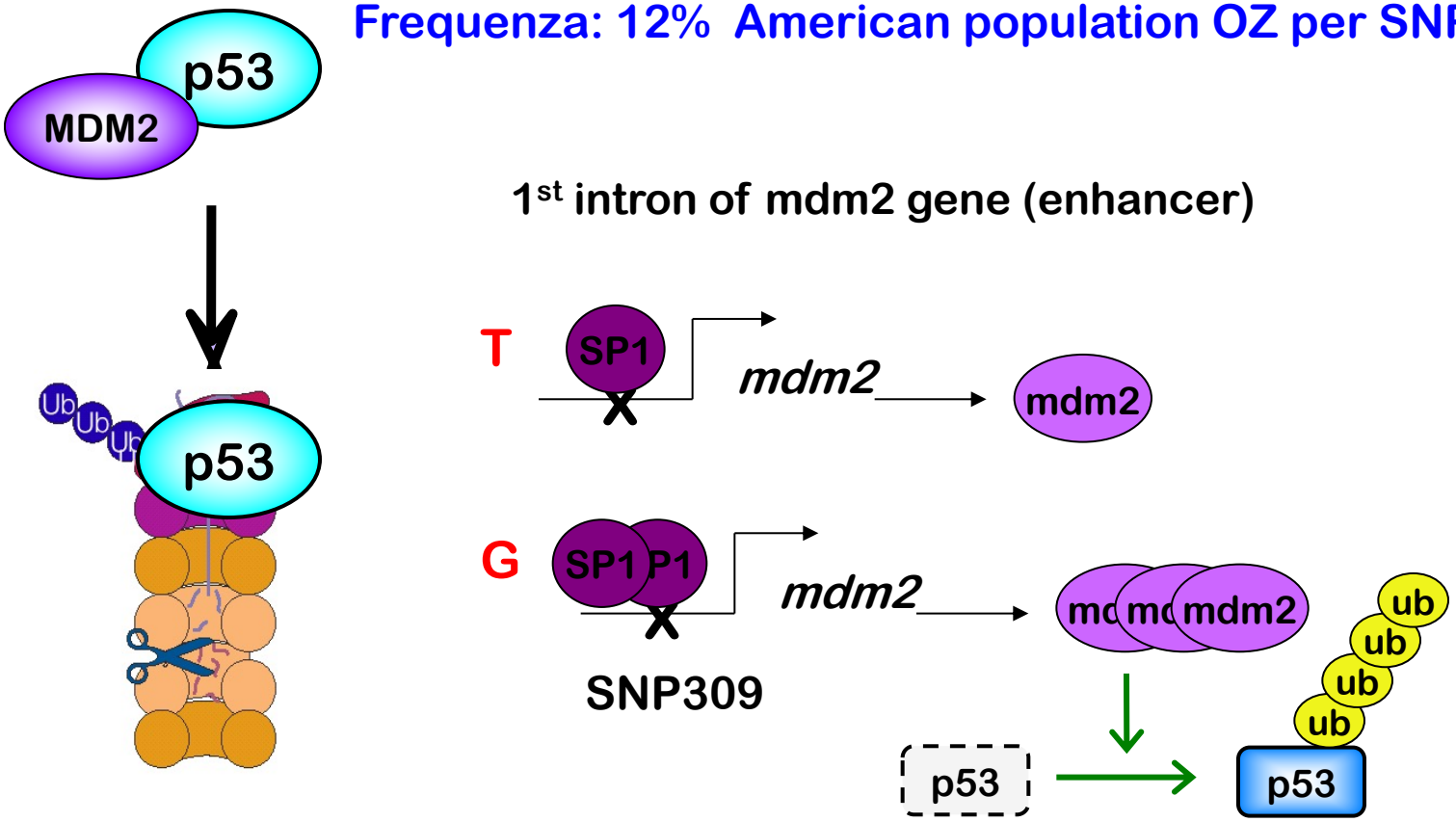


La stategia più efficace per i tumori associati a infezione da HPV è la prevenzione

Polimorfismi nella pathway di p53: implicazioni per il rischio tumorale

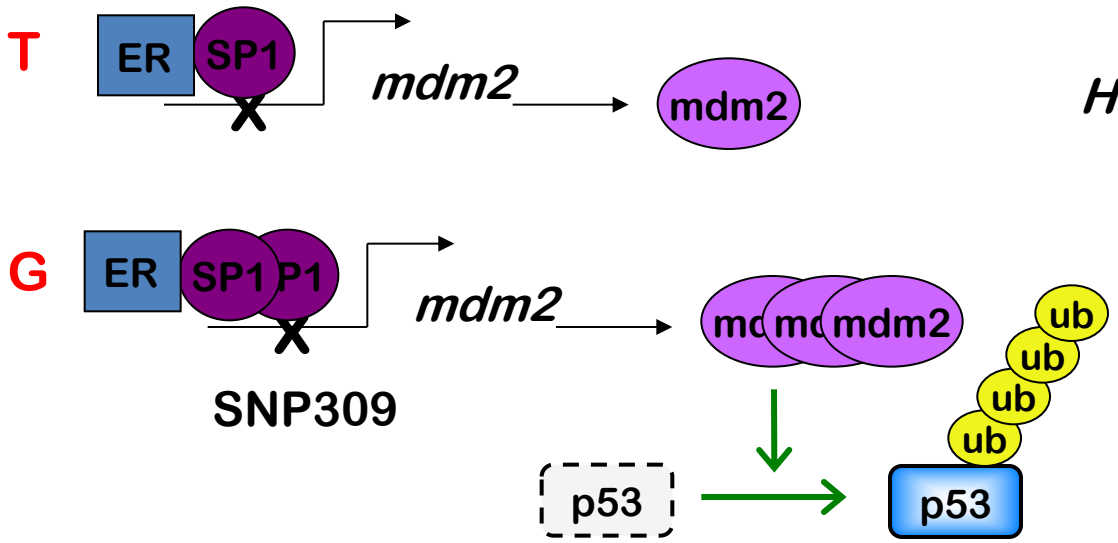
Mdm2 SNP309

Frequenza: 12% American population OZ per SNP309



Cellule con genotipo G/G esprimono quantità 4-volte maggiore di Mdm2: La risposta di p53 è attenuata (in vitro e in modelli sperimentali di tumorigenesi in vivo)

Gli estrogeni promuovono la trascrizione di HDM2



Hu et al. 2007

I livelli di Mdm2 aumentano in cellule responsive agli estrogeni

Aumento del rischio di tumori responsivi agli estrogeni, es. ER+ breast cancer (età media 45 anzichè 57)

~65% dei breast tumours sono ER +

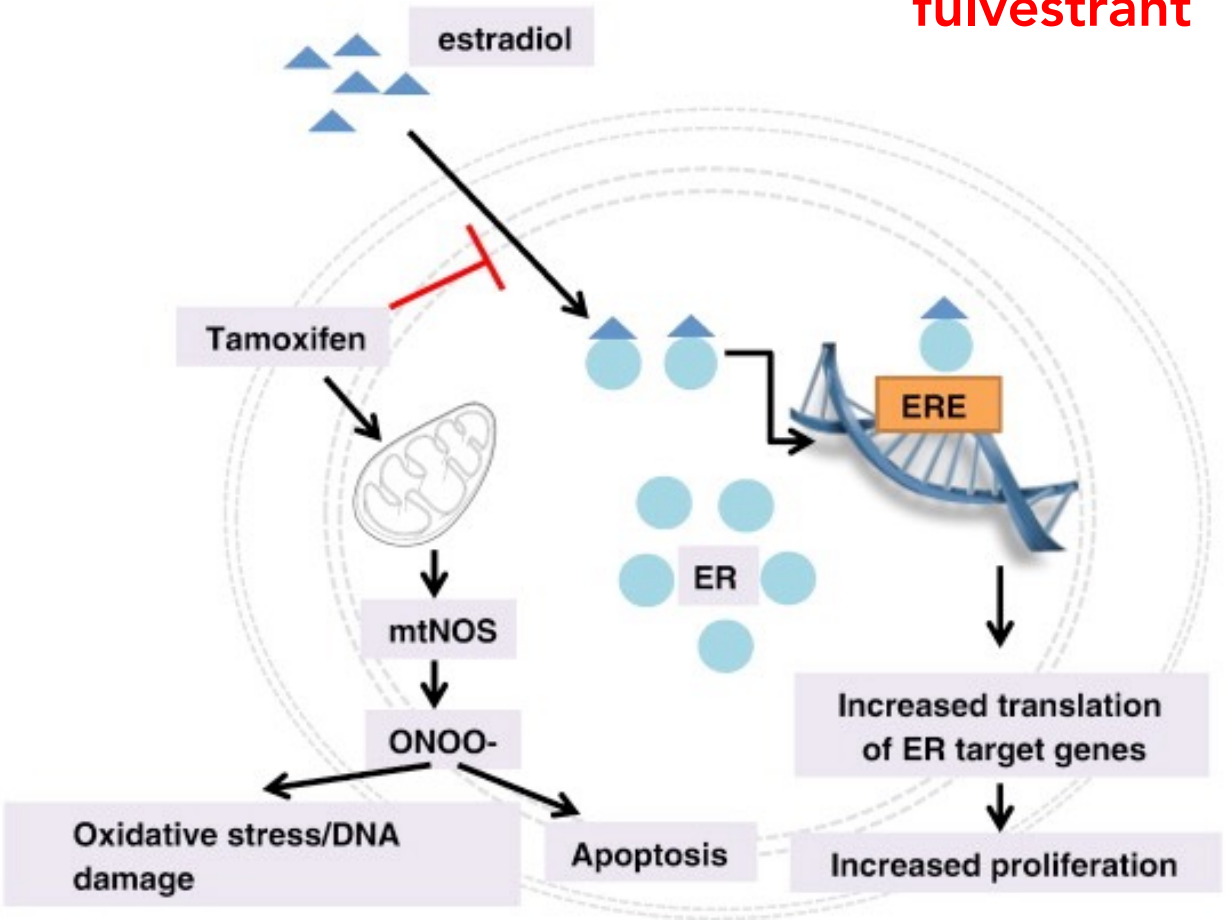
⇨Mostrano risposta proliferativa agli estrogeni (ovaries)

⇨ beneficiano di terapia anti-estrogeni

Tamoxifen (anti-ER therapy)

Aromatase inhibitors

fulvestrant

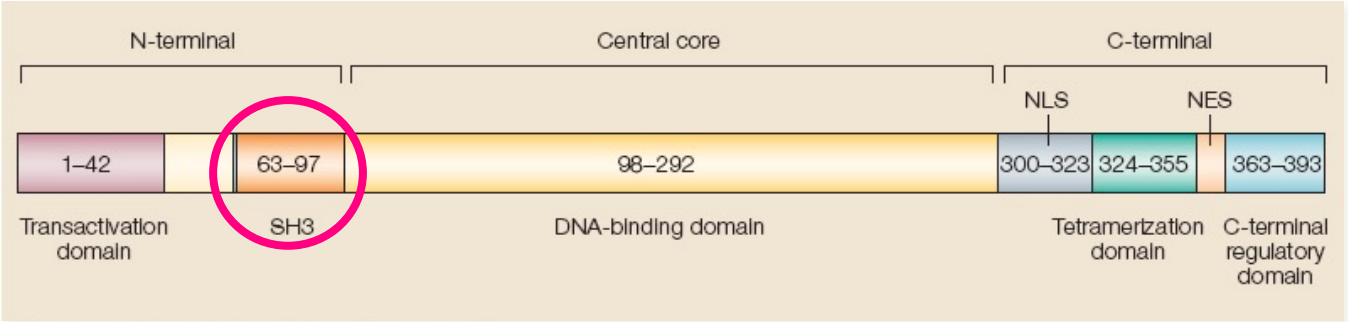


Implicazioni cliniche

La terapia ormonale sostitutiva in donne con genotipo G/G,
può aumentare significativamente il rischio di cancro.

Al contrario tali pazienti beneficerebbero di terapie anti-estrogeniche

Il polimorfismo del codone 72



p53-Arg72 :

•Comune: frequenza nella popolaz caucasica Pro/Pro 5%; Arg/Pro 50%; Arg/Arg 40%

• Arg72 ha maggiore attività proapoptotica di Pro72

maggiore attività di soppressione tumorale e risposta a terapie convenzionali

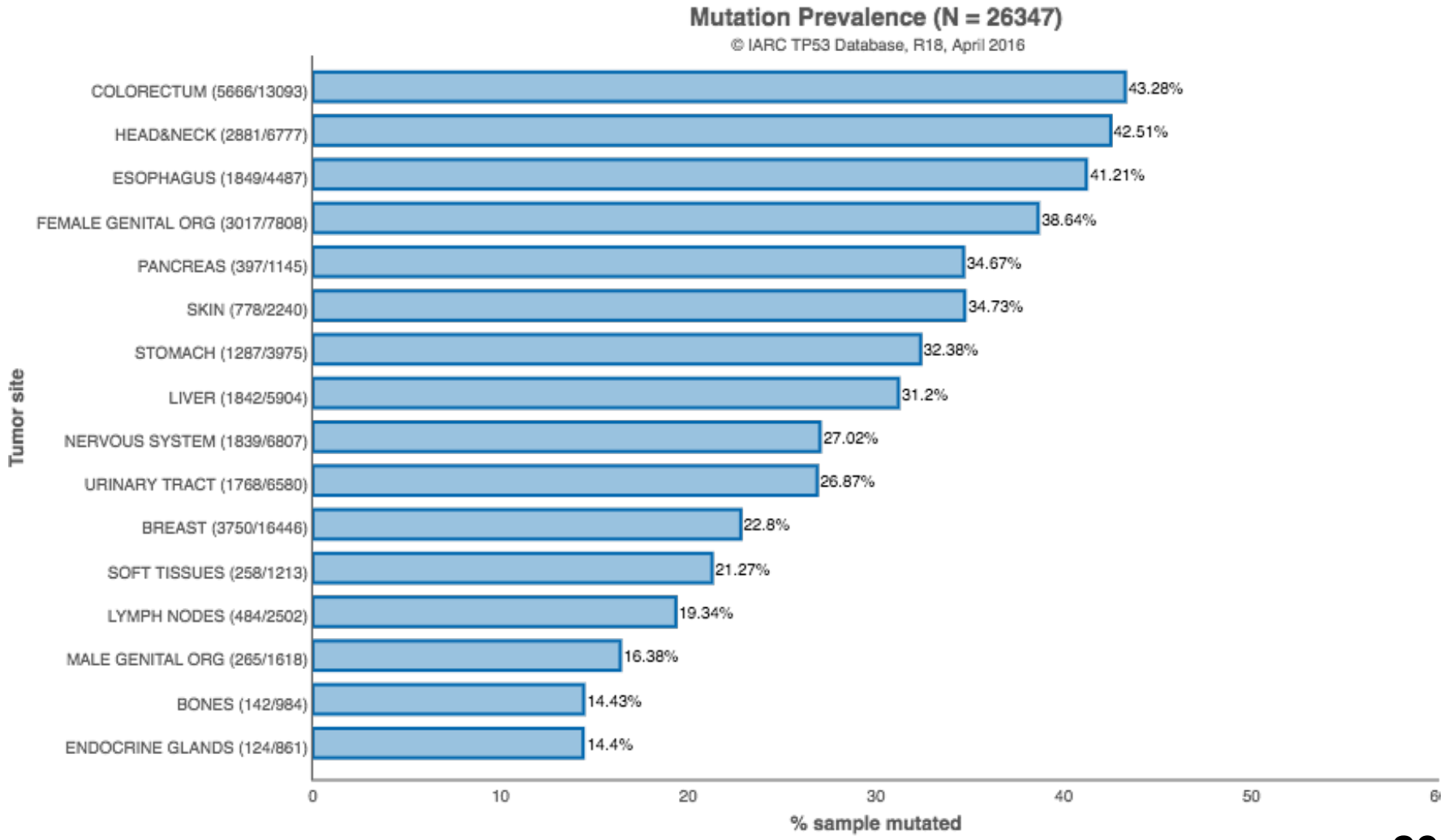
Thomas et al., 1999; Bonafe et al., 2002; Dumont et al., 2003; Sullivan et al., 2004; Pim et al., 2004; Bergamaschi et al., 2006.

NB: l'effetto su MUTANT p53 è opposto

Cells bearing mutp53 Pro72 form undergo more apoptosis compared to isogenic Arg72

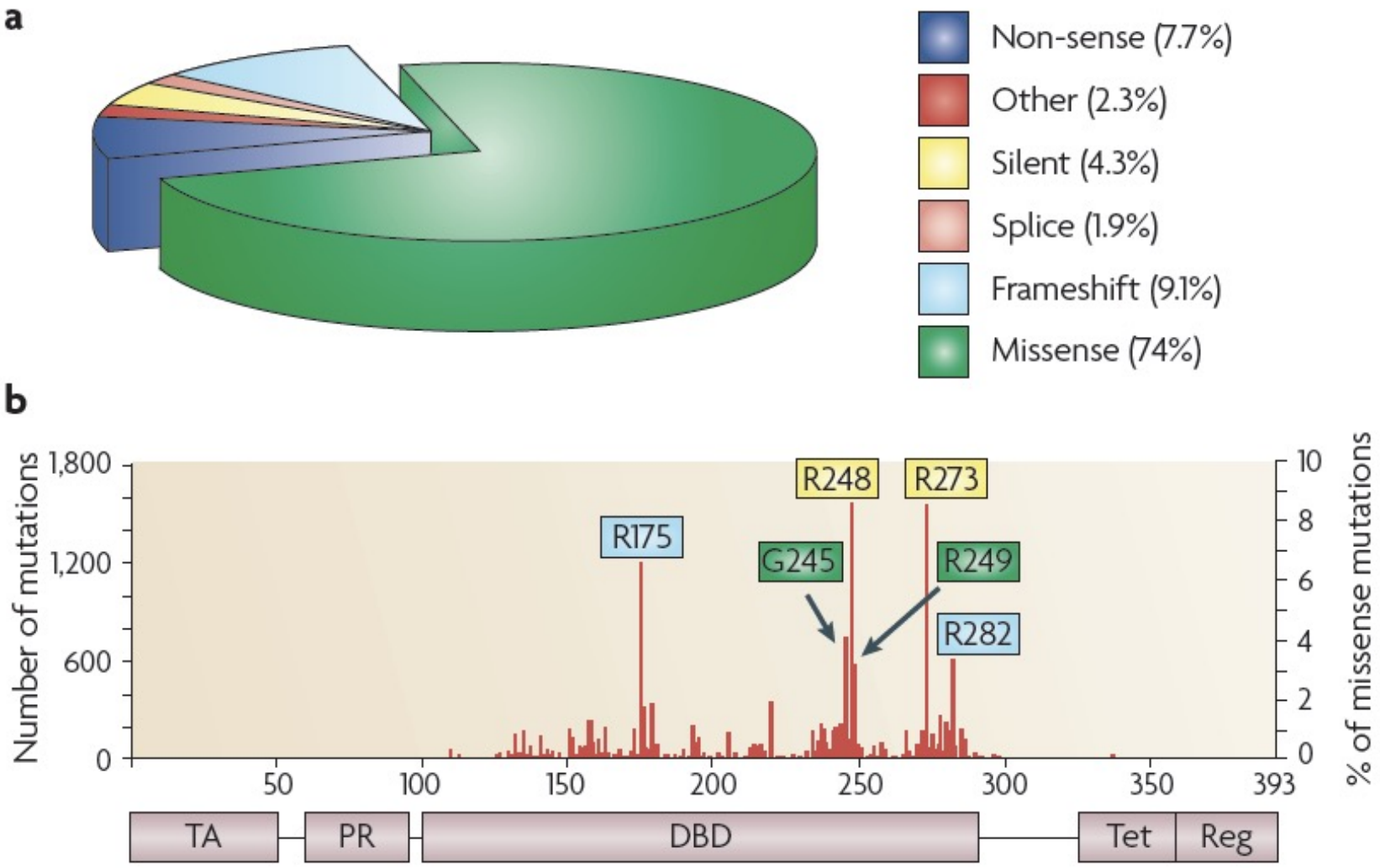
Marin et al., 2000; Bergamaschi et al., 2003; Vikhanskaya et al. 2005

TP53 è il gene più frequentemente mutato nei tumori



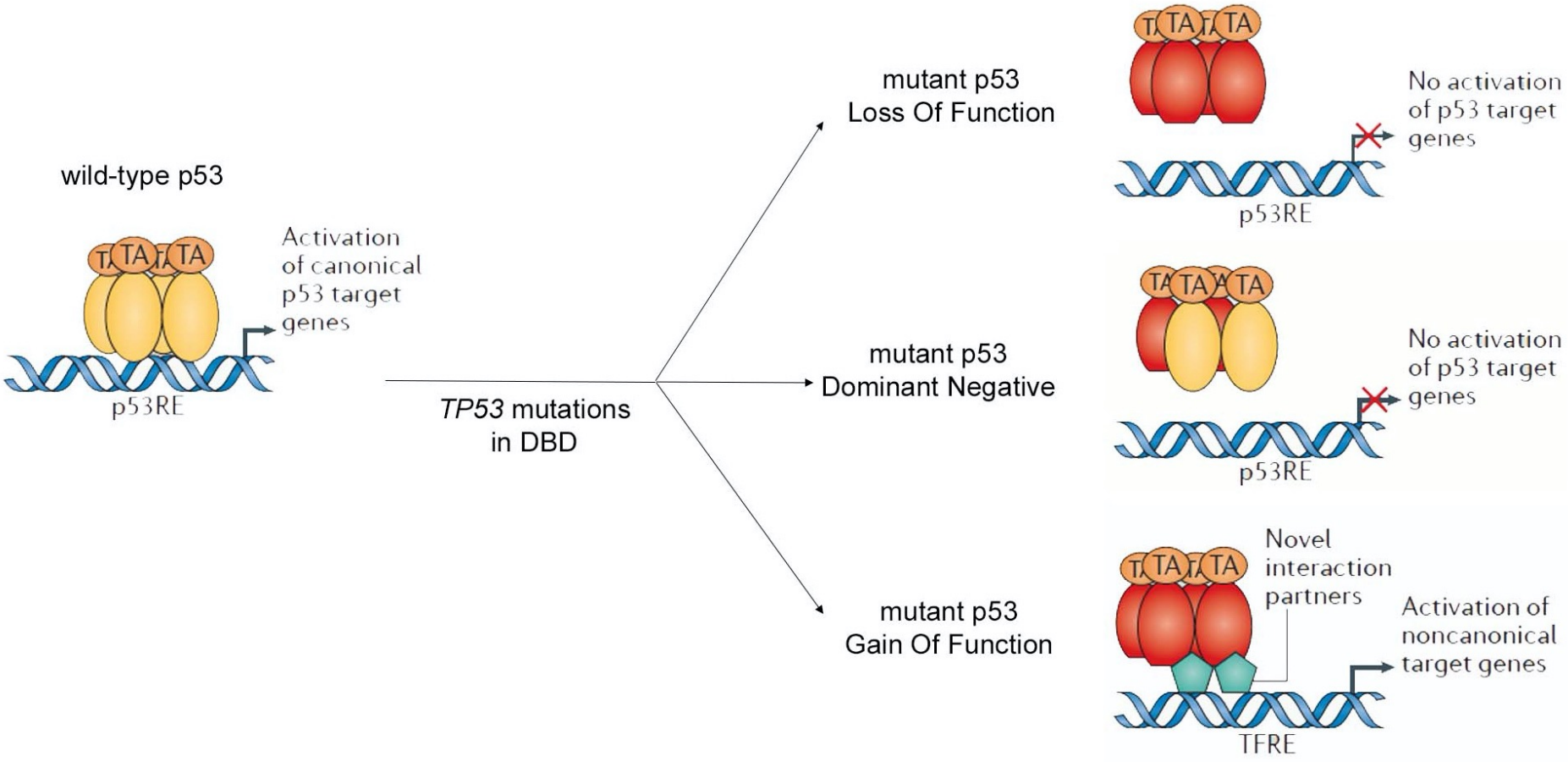
Il gene oncosoppressore *TP53* ha un pattern mutazionale peculiare

TP53 ha un pattern mutazionale peculiare



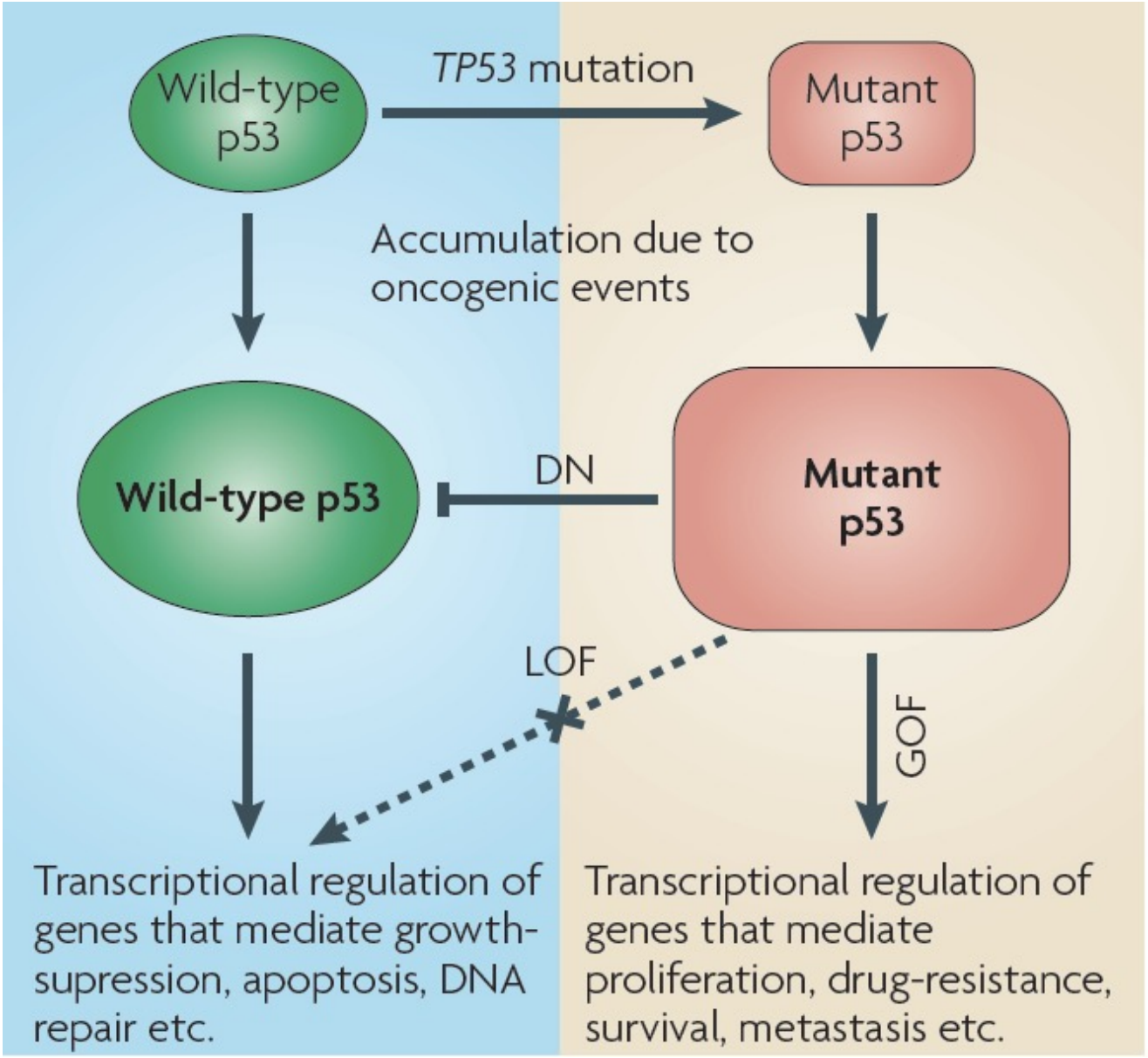
Brosh and Rotter, Nat. Rev. Cancer 2009

Conseguenze funzionali delle mutazioni missenso di *TP53*



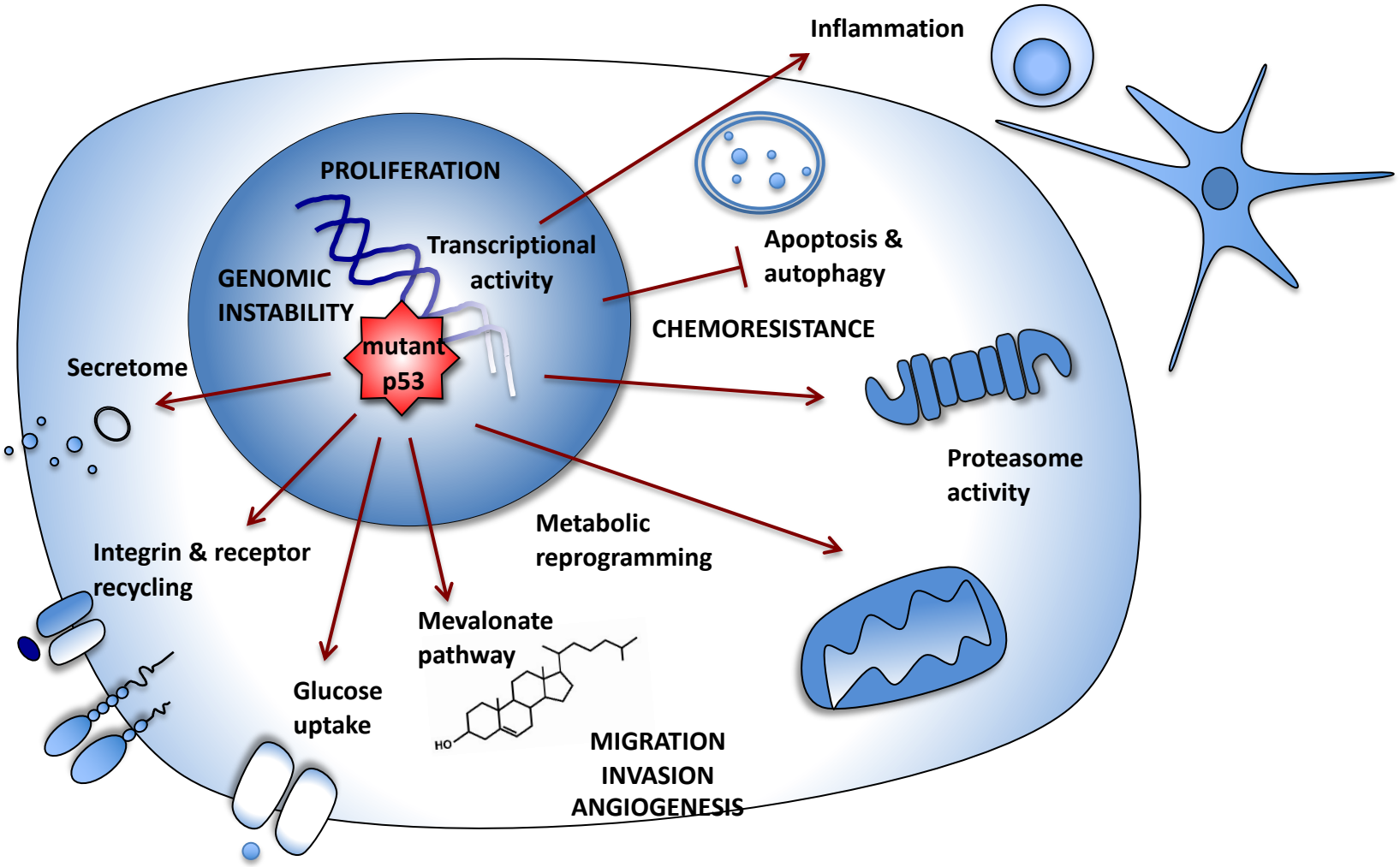
modified from Sabapathy and Lane, *Nat Rev Clin Oncol*, 2018

Functional consequences of *TP53* mutation

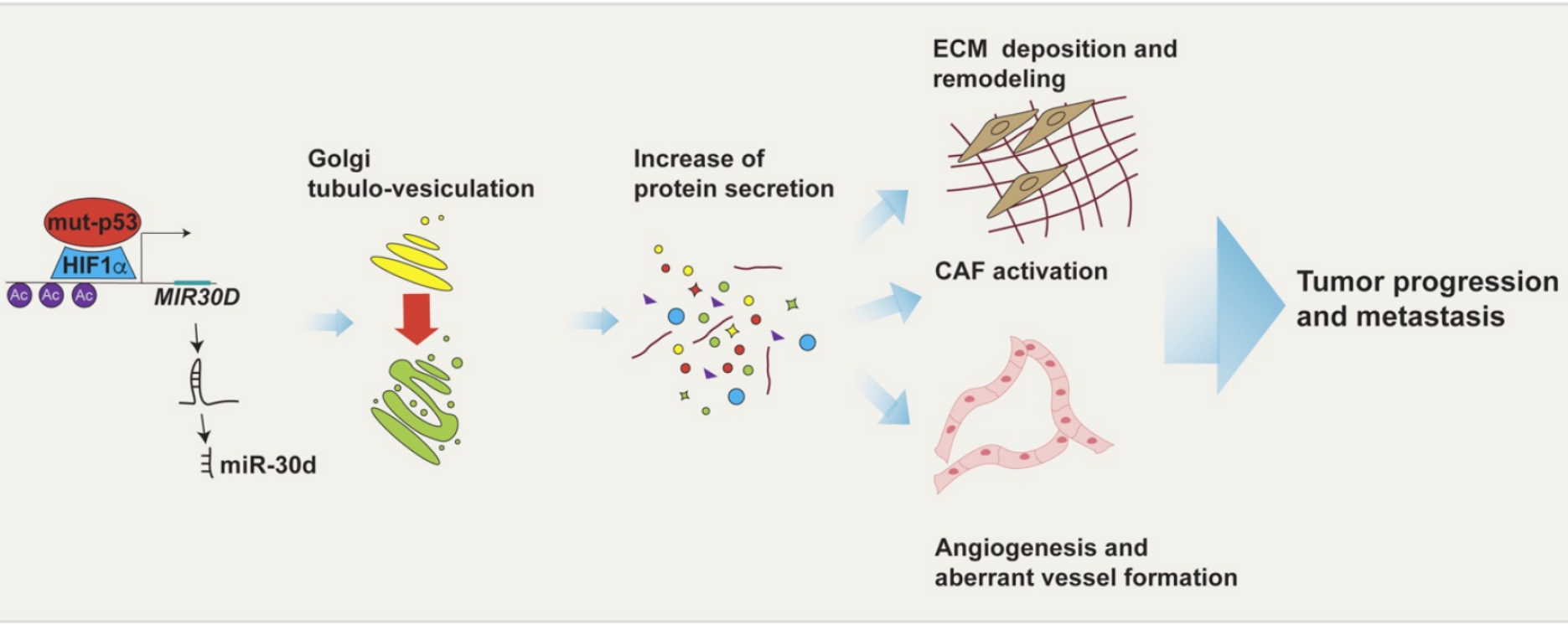


Brosh and Rotter, Nat. Rev. Cancer 2009

L'espressione di forme mutate di p53 conferisce vantaggi selettivi alle cellule tumorali



Adapted from Mantovani et al., FEBSJ 2016


mut-p53
HIF1α
Ac
Ac
Ac
MIR30D
miR-30d
Golgi
tubulo-vesiculation
Increase of
protein secretion
ECM deposition and
remodeling
CAF activation
Angiogenesis and
aberrant vessel formation
Tumor progression
and metastasis

Un gene, molte oncoproteine

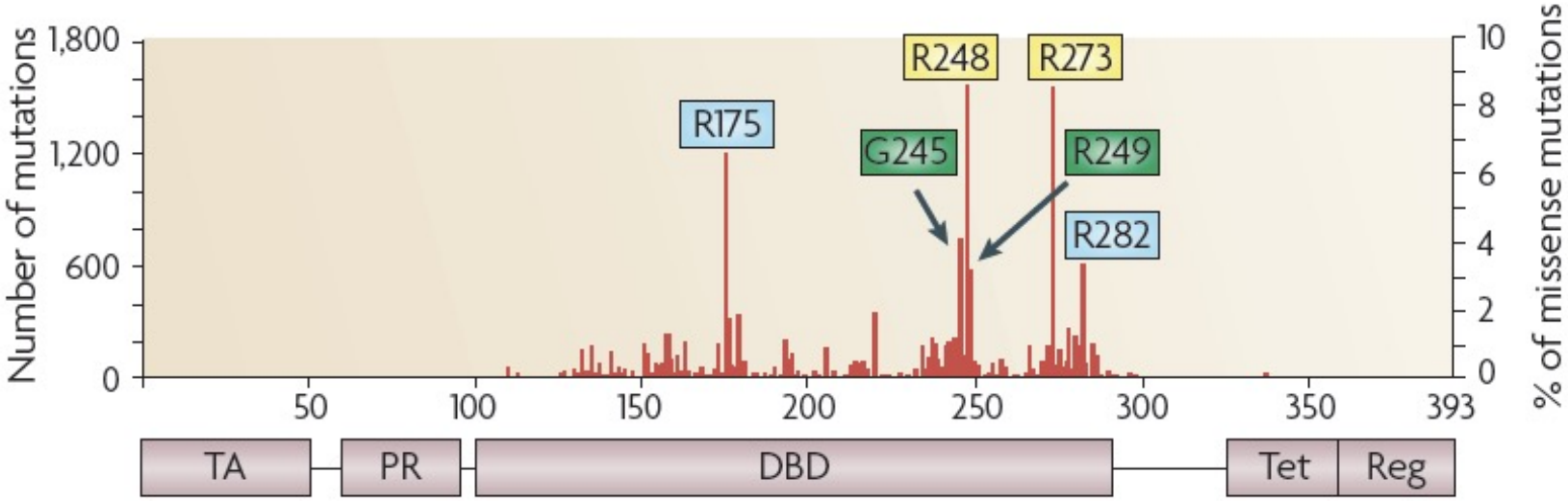
frontiers in Oncology

MINI REVIEW
published: 21 December 2015
doi: 10.3389/fonc.2015.00289

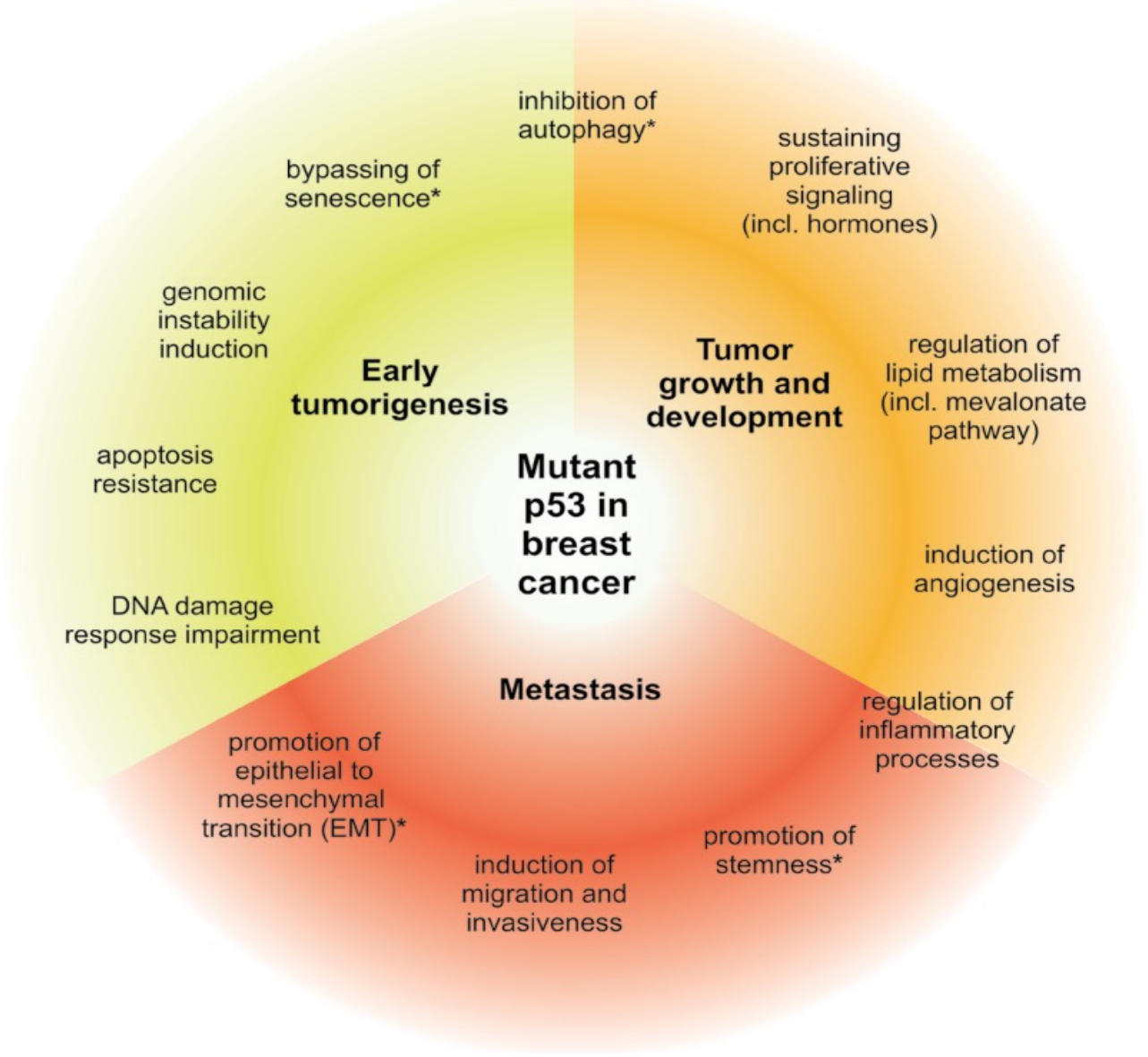
Mutant p53: One, No One, and One Hundred Thousand

*Dawid Walerych[1], Kamil Lisek[1,2] and Giannino Del Sal[1,2]**

[1]Laboratorio Nazionale CIB, Area Science Park Padriciano, Trieste, Italy, [2]Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italy

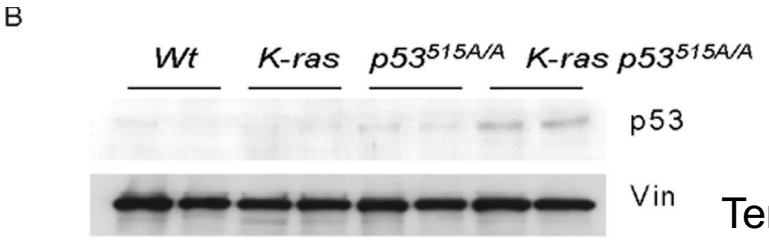


Mut-p53 promuove l'acquisizione dei cancer hallmarks



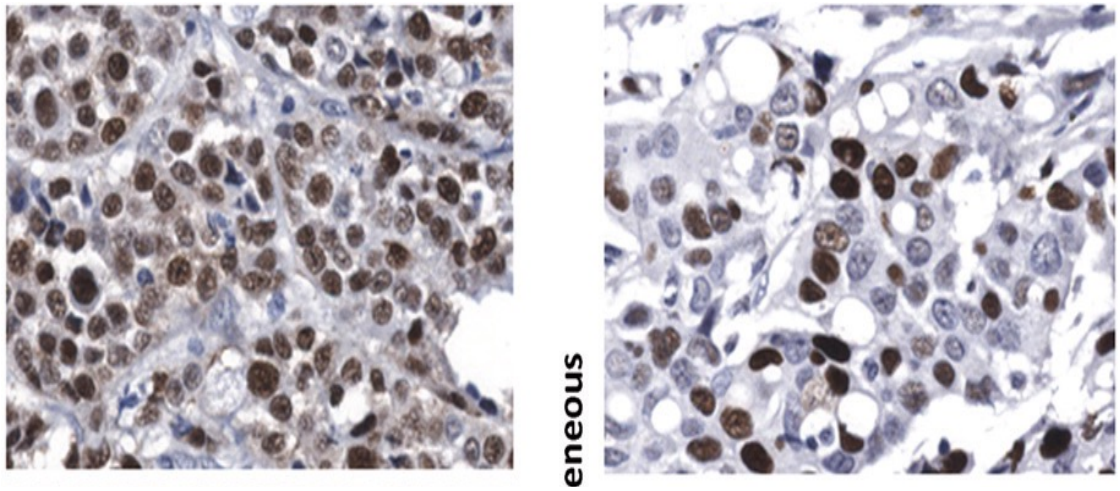
Walerych et al, The rebel angel *Carcinogenesis,* 2012

Mut-p53 è accumulata e attivata nelle cellule tumorali



Terzian et al *Cancer Res* 2011

Mutp53 staining

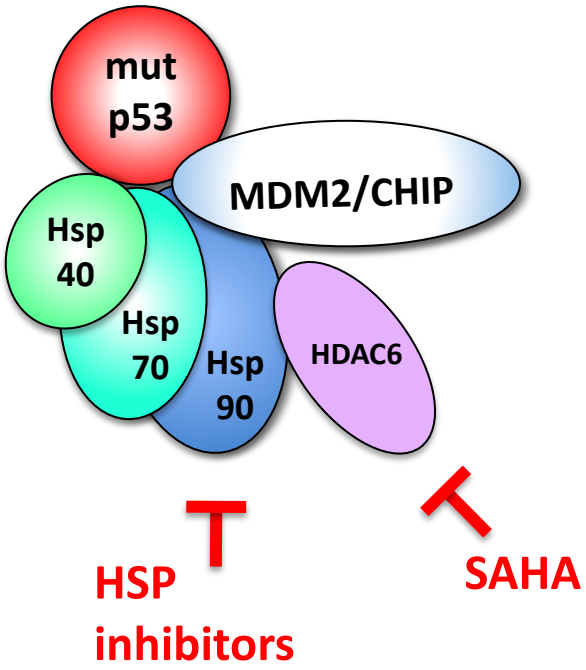


Breast cancers

Bouchalova et al *J Pathol* 2014

mutp53 è stabilizzata e attivata da condizioni di stress associate alla tumorigenesi

Approcci terapeutici: riattivazione di ubiquitina ligasi che inducono degradazione di mutp53



Pharmacological blockade elicits mutp53 destabilization and tumor regression in vivo

Approcci terapeutici: piccole molecole per ri-attivare la conformazione nativa di mut-p53