

# Genetica Molecolare

Anno accademico 2019/2020

## Lezione 35

### Conditional Synthetic Lethality in Cancer Treatment

Le terapie antitumorali attualmente più usate sono radioterapia, chemioterapia e chirurgia. Radioterapia e chemioterapia sono usate perché le cellule tumorali hanno spesso dei difetti nella riparazione dei danni al DNA, per cui sono più suscettibili ad essere uccise da trattamenti con agenti che danneggiano il DNA.

Radioterapia ed agenti chemioterapici hanno però effetti nocivi anche sulle cellule sane, ed aumentano il rischio di insorgenza di mutazioni nel DNA delle cellule sane, aumentando il rischio di tumore nel paziente.

L'aumentata insorgenza di mutazioni nelle cellule tumorali aumenta il rischio che queste diventino resistenti ai trattamenti.

Il concetto di letalità sintetica nello studio di terapie antitumorali è stato proposto da Hartwell nel 1997.

Sappiamo che due mutazioni,  $a$  e  $b$ , se presenti contemporaneamente nella cellula danno morte cellulare. Se la mutazione  $a$  è implicata nella cancerogenesi, si potrebbe generare un inibitore della proteina B che permette di uccidere le cellule con la mutazione  $a$ , lasciando le altre vitali, in quanto la mutazione  $b$  da sola non è letale per la cellula.

Una alternativa di più frequente riscontro è usare la letalità sintetica condizionale. Si sa ad esempio che le cellule  $a$   $b$  sono vitali, ma hanno una aumentata sensibilità ad un agente mutageno. La cellula tumorale ha una mutazione in  $a$ , per cui usando un inibitore di B in combinazione ad un agente chemioterapico mutageno si colpiscono preferenzialmente le cellule tumorali target. Questo permette di usare dosi di chemioterapico più basse.

In questo modo la terapia diventa personalizzata. Si deve infatti conoscere il meccanismo molecolare del singolo paziente per poter selezionare il trattamento più adatto.

### ***Inibitori di PARP***

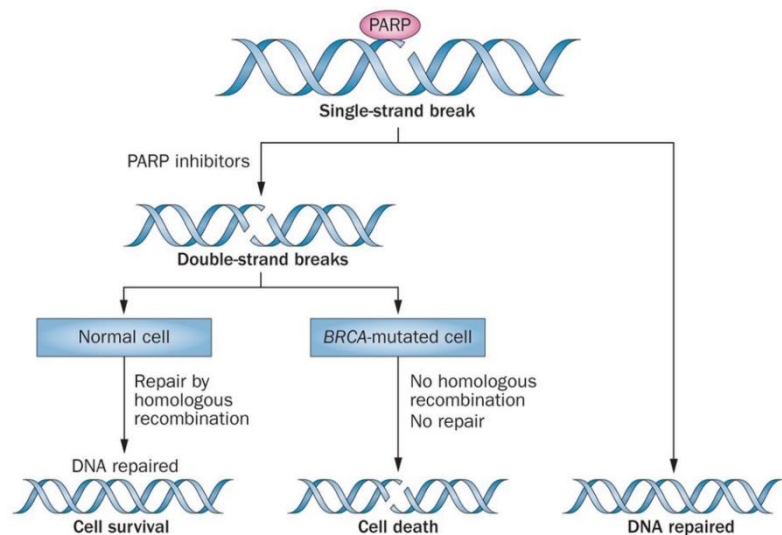
PARP è una Poli ADP-ribosio polimerasi, che aggiunge molecole di ADP-ribosio sulle proteine, formando polimeri lunghi anche più di 200 unità su alcune proteine. L'inibizione di PARP sembra essere efficace nel trattamento di tumori in cui BRCA-deficient.

PARP idrolizza NAD<sup>+</sup>, rilasciando nicotinamide e ADP-ribosio; l'ADP ribosio è legato da PARP alla proteina accettrice. Altre molecole di ADP-ribosio possono essere legate da PARP al primo ADP-ribosio con legame glicosidico ribosio-ribosio. Il poly ADP-ribosio può anche essere ramificato.

PARP-1 ha molti target, controllando la riparazione del DNA, la sopravvivenza cellulare, la trascrizione e molti altri importanti bersagli.

PARP è specifica per le rotture a singolo filamento del DNA. La proteina riconosce le rotture e ne promuove la riparazione. Se PARP è inibito le rotture non vengono ben riparate e possono diventare rotture a doppio filamento del DNA. Le rotture della doppia elica possono venire riparate per ricombinazione omologa o NHEJ.

Se la cellula tumorale è mutata in *brca1* o *brca2* questo avrà problemi nella ricombinazione omologa, in quanto le proteine BRCA WT svolgono un ruolo nella riparazione omologa.



Nelle cellule tumorali che hanno mutazioni in BRCA non funzionerà la riparazione omologa, e l'aggiunta di inibitori di PARP limitano il riconoscimento di rotture della singola elica, favorendo la formazione di double strand breaks DSBs, che non possono essere riparate. Nelle cellule sane la sola inibizione di PARP non altera la vitalità della cellula perché i DSBs saranno riparati da BRCA funzionante.

Il trattamento con inibitori di PARP uccide quindi in maniera preferenziale le cellule con mutazione di BRCA, che sono le cellule tumorali.

### ***Methotrexato***

Il metotrexato è in valutazione per il trattamento del cancro del colon retto con difetti della riparazione da mismatch, HNPCC.

### ***Terapia personalizzata***

Un esempio è il trattamento di un paziente con cancro metastatico, in cui tramite sequenziamento si è identificata una mutazione del complesso MRN, nel gene RAD50. Dopo diverse terapie si è effettuato un trattamento con un inibitore di ATM combinato ad un agente chemioterapico, e si è visto che questo trattamento ha portato alla guarigione.