

Geni oncosoppressori e cause di mutazioni (parte 1)



Geni coinvolti nello sviluppo dei tumori

Un oncogene è un gene che codifica una proteina che potenzialmente indirizza la cellula verso lo sviluppo di un fenotipo neoplastico

Un proto-oncogene è un gene normale che può diventare oncogenetico a causa di mutazioni o di un aumento dell'espressione.

I proto-oncogeni codificano proteine che regolano il ciclo cellulare e il differenziamento. Possono anche essere coinvolti nella trasduzione del segnale di avvio della mitosi.

La mutazione di una singola copia di un proto-oncogene può avere un effetto dominante che promuove la crescita di una cellula

Un gene oncosoppressore (o semplicemente oncosoppressore) è un gene che codifica per prodotti che agiscono negativamente sulla progressione del ciclo cellulare e proteggono la cellula dall'accumulo di mutazioni.

Nel caso di un gene oncosoppressore, le mutazioni devono ricadere in entrambi gli alleli per promuovere un effetto la crescita cellulare.



Chi sono i proto-oncogeni /oncogeni?

Sono geni che promuovono la proliferazione e la sopravvivenza della cellula

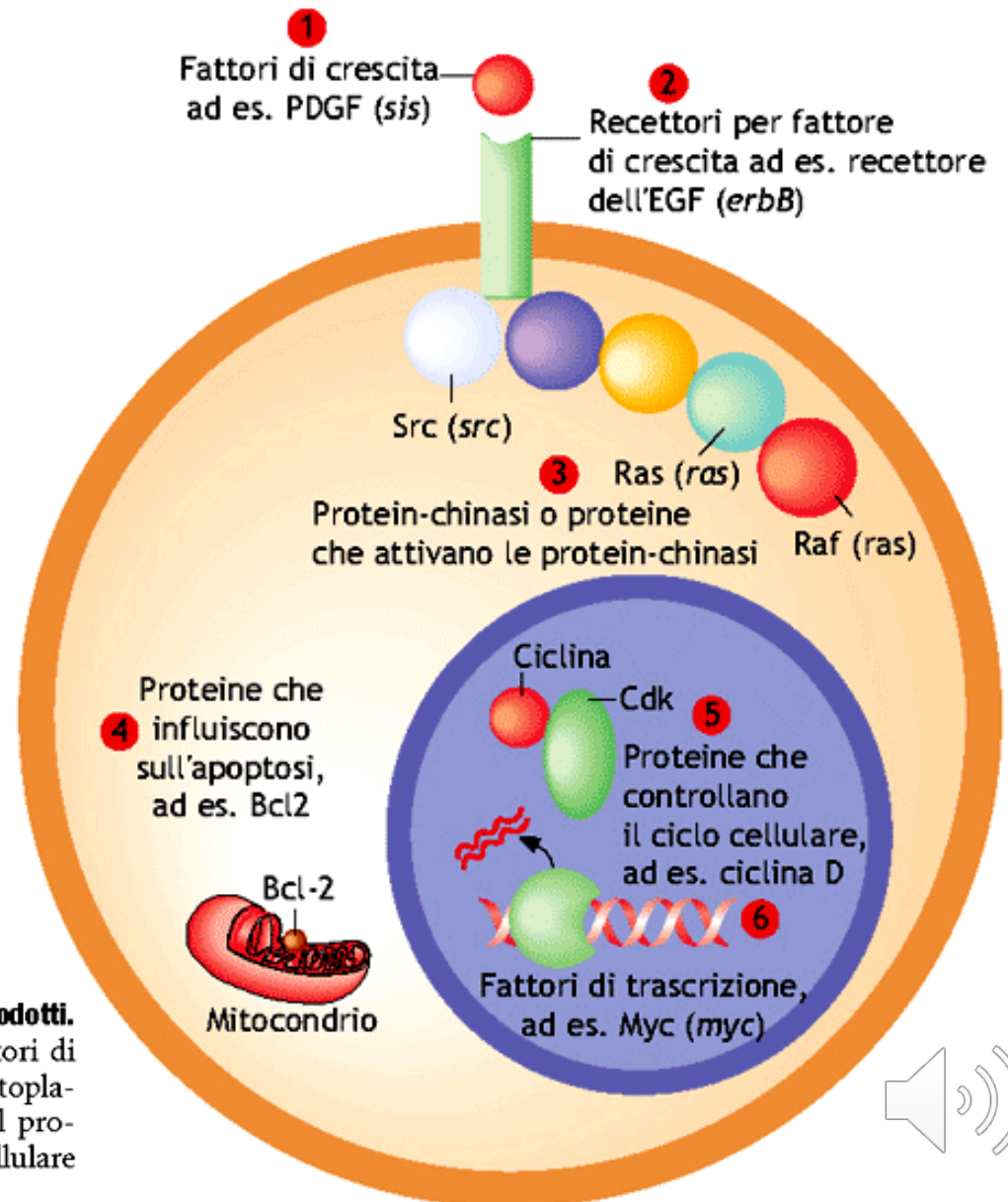


Figura 12.7 Oncogeni e localizzazione cellulare dei loro prodotti.

Le proteine codificate dagli oncogeni possono essere dei fattori di crescita (1), recettori per i fattori di crescita (2), molecole citoplasmatiche per la trasduzione del segnale (3), componenti del processo apoptotico (4), proteine nucleari che regolano il ciclo cellulare (5) e fattori di trascrizione (6).

Geni oncosoppressori: Gene del retinoblastoma

Controllo della transizione $G_1 \rightarrow S$

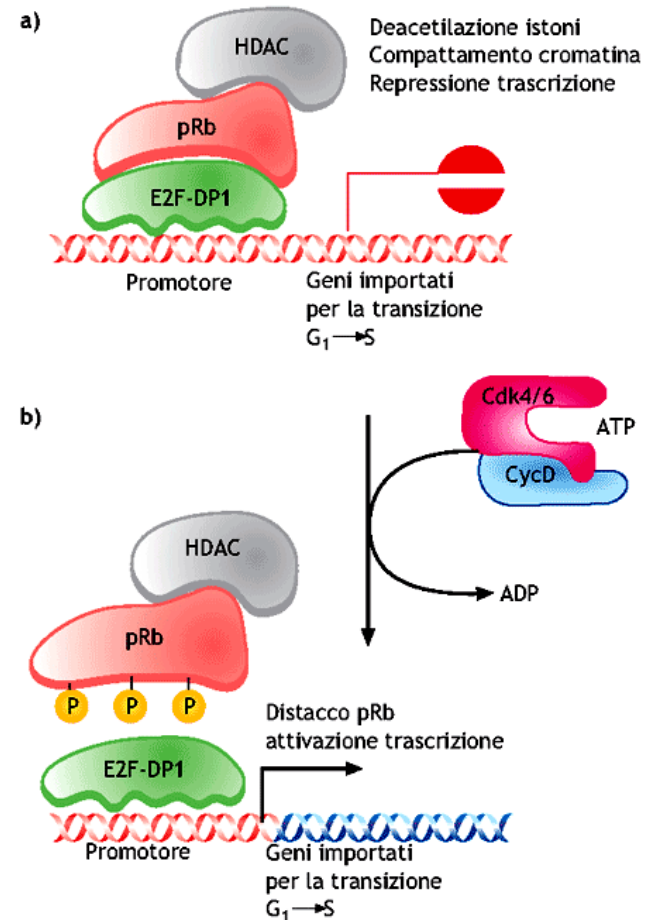
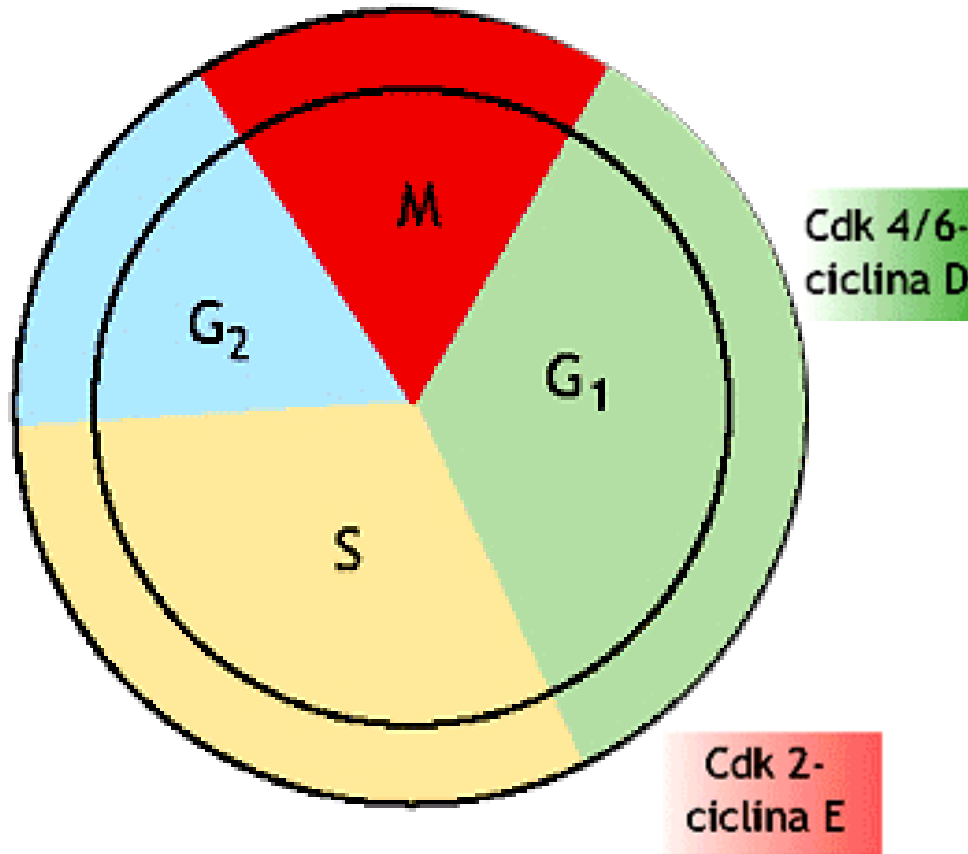


Figura 7.17 Fattore di trascrizione E2F e progressione $G_1 \rightarrow S$.

In assenza di segnali che promuovono la proliferazione cellulare, quali ad esempio fattori di crescita, pRb non è fosforilata dai complessi ciclina-cdk e può legare il fattore di trascrizione E2F-DP1. In questo modo pRb posiziona sui promotori legati da E2F-DP1 enzimi modificatori della cromatina quali le HDAC che causano la repressione della trascrizione a causa del compattamento locale della cromatina. Questa condizione appena descritta è quella di una cellula nella fase G₀ del ciclo cellulare. Segnali che portano all'attivazione del complesso Cdk-ciclina innescano la fosforilazione di pRb ed il suo distacco da E2F-DP1. In questo modo la cromatina è meno compatta e l'RNA polimerasi può iniziare a trascrivere i geni sotto il controllo di E2F.

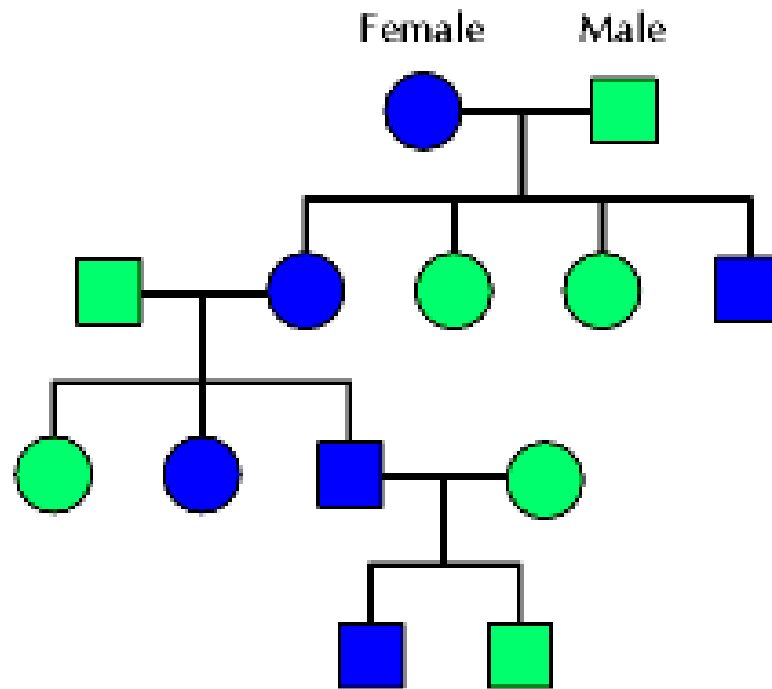
Geni oncosoppressori: Gene del retinoblastoma

Il primo gene oncosoppressore venne identificato da studi del retinoblastoma, un raro tumore (1 su 20000) oculare dei bambini che può colpire la retina di un solo occhio oppure di entrambi.

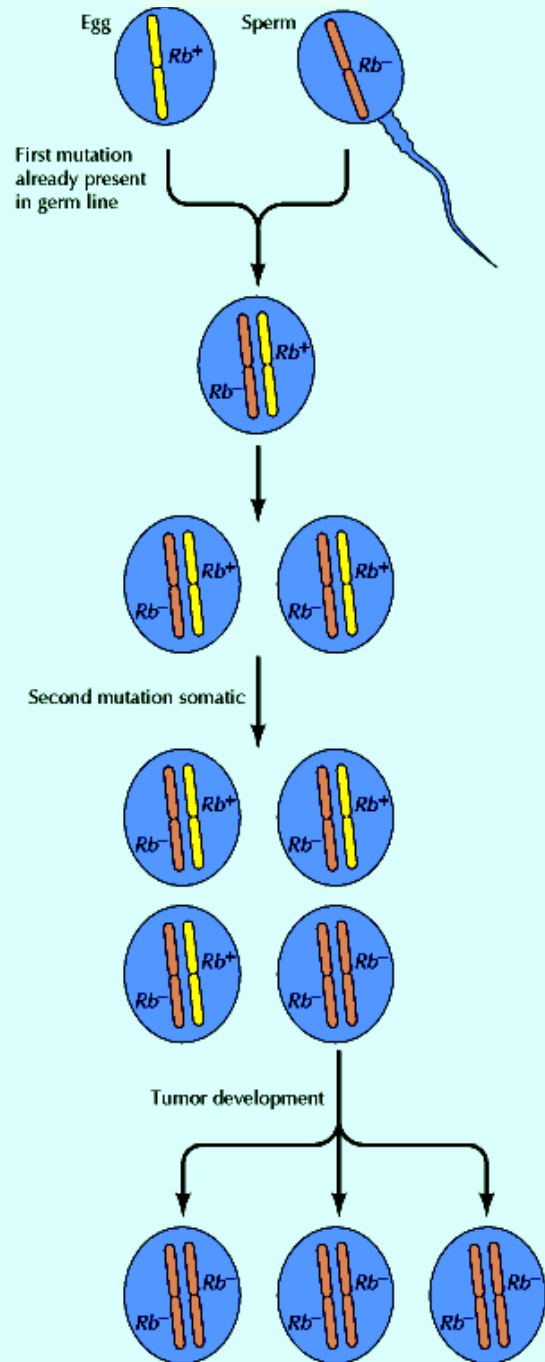
Purché rivelato precocemente, il retinoblastoma può essere trattato con successo e molti pazienti sopravvivono fino ad avere una famiglia. Di conseguenza ci si accorse che alcuni casi di retinoblastoma sono ereditari.

In questi casi circa il 50% dei bambini di un genitore colpito sviluppa il retinoblastoma, in accordo con la trasmissione mendeliana di un singolo gene dominante che conferisce suscettibilità allo sviluppo del tumore.

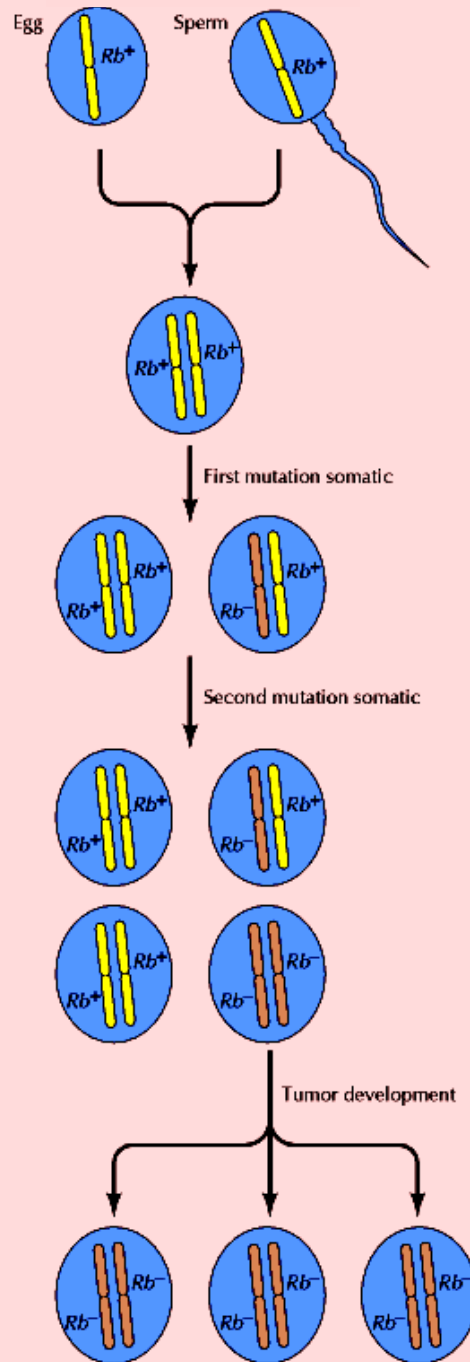
Ereditarietà del retinoblastoma



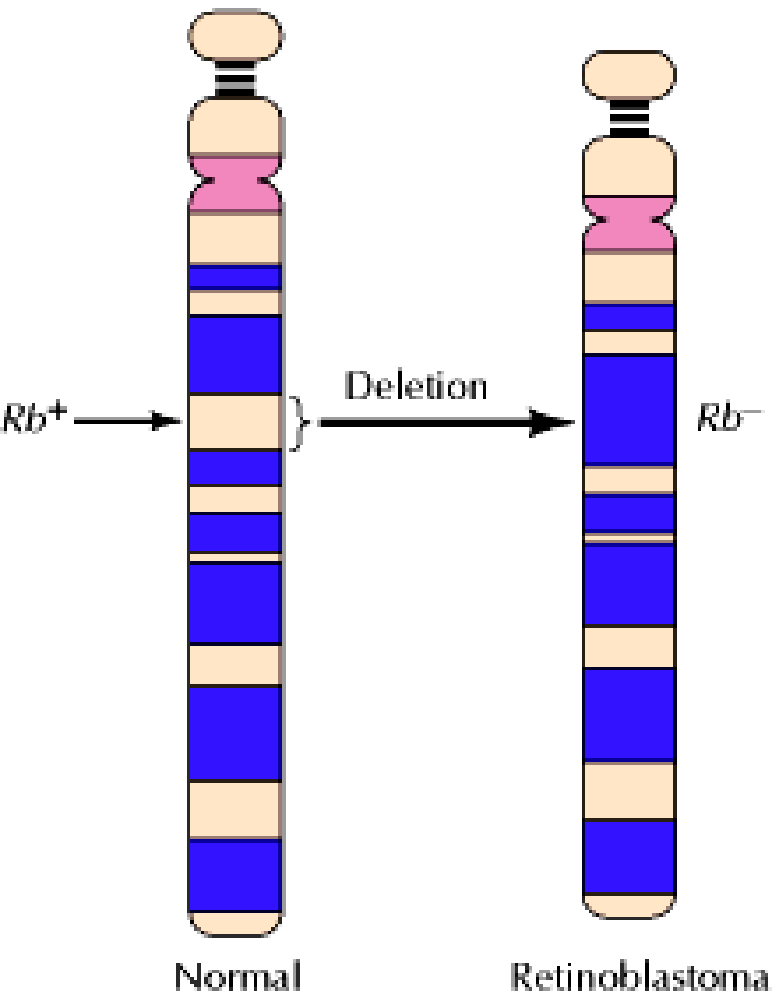
EREDITARIO



NON EREDITARIO



Geni oncosoppressori: Rb



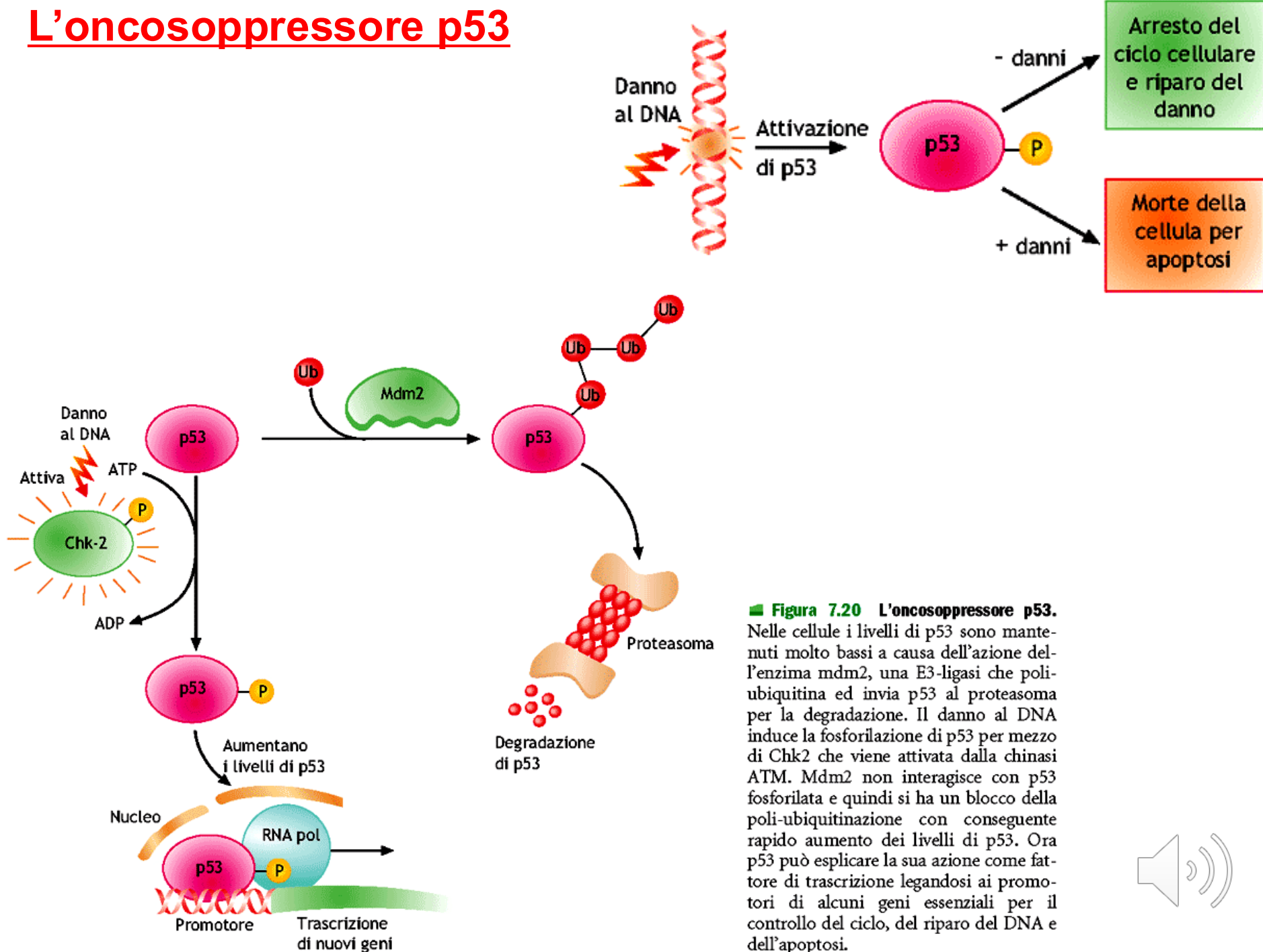
Molti retinoblastomi hanno delezioni del locus cromosomico (13q14) che contiene il gene Rb.

Esistono anche mutazioni puntiformi che causano la perdita di attività della proteina.

Il gene Rb è inattivato anche in molti carcinomi della vescica, della mammella e del polmone.



L'oncosoppressore p53



Geni oncosoppressori: APC (Adenomatous Polyposis Coli)

- La proteina **APC** forma un complesso con la **beta-catenina**, un fattore di trascrizione, che porta alla **degradazione** della beta-catenina.
- In assenza della proteina APC, si verifica un eccesso di beta-catenina nel nucleo. La beta-catenina si lega a un'altra proteina nel nucleo per formare un complesso che si lega al DNA e **attiva la trascrizione di diversi geni**. Uno dei geni bersaglio di questo complesso è **c-myc**.
- **C-myc** è a sua volta un fattore di trascrizione per numerosi geni che controllano la **crescita e la divisione cellulare**.
- La **mutazione del gene APC** porta quindi a una **cascata di eventi** che culminano in un **aumento della divisione cellulare**.



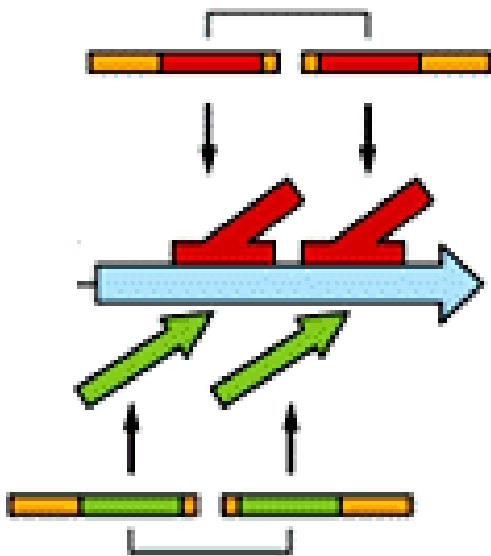
Controllo del ciclo cellulare: Geni Oncosoppressori

| Gene | Tumori ereditari associati | Tumori con mutazioni somatiche | Presunta funzione della proteina |
|--------------------------|--|--|---|
| RB1 | retinoblastoma famigliare | retinoblastoma, osteosarcoma, tumori mammella, prostata ecc. | regolatore trascrizionale; lega E2F |
| TP53 | sindrome di li-Fraumeni | circa 50% in quasi tutti i tumori | fattore di trascrizione; regola ciclo cellulare e apoptosi |
| INK4a p16 | melanoma famigliare, | 25-30% in diversi tipi di t. | inibitore di chinasi |
| p19^{ARF} | carcinoma pancreatico fam. | (mammella, polmone, pancreas) | ciclina-dipend. (Cdk4-6) |
| APC | ? Melanoma famigliare? | 15% in molti tipi di tumore | regola stabilità di mdm2 e p53 |
| | poliposi adenomatosa fam. | tumori colorettali | regola livelli della β -catenina nel citosol; lega i microtubuli |
| BRCA1 | tumori ereditari della mammella e ovaie | ovaie (circa 10%) rari nella mammella | riparo del DNA; complessa Rad51 e BRCA2; regolatore trascrizionale |
| BRCA2 | t. ereditari della mammella (sia maschi che femmine), tumori pancreatici | rare mutazioni pancreatiche | riparo DNA; complessa Rad51 e BRCA1 |
| WT-1 | sindrome di Denys-Drash | tumori di Wilms | fattore di trascrizione |
| NF-1 | neurofibromatosi tipo 1 | melanoma, neuroblastoma | p21ras-GTPasi |
| NF-2 | neurofibromatosi tipo 2 | Schwannoma, meningioma, | legame tra membrana citopl. e citoscheletro |
| MEN-1 | neoplasie endocrine multiple tipo 1 | adenoma paratiroide, adenoma | non conosciuta |
| PTEN/MMAC1 | sindrome di Cowden; | gliomi, mammella, prostata | pituitario, tumori endocrini del pancreas |
| | | sporadici carcinomi papillari tiroide, t. squamosi testa-collo | fosfoinositolo 3-fosfatasi proteina tirosin fosfatasi |



GENI ONCOSOPPRESSORI E PROTO-ONCOGENI

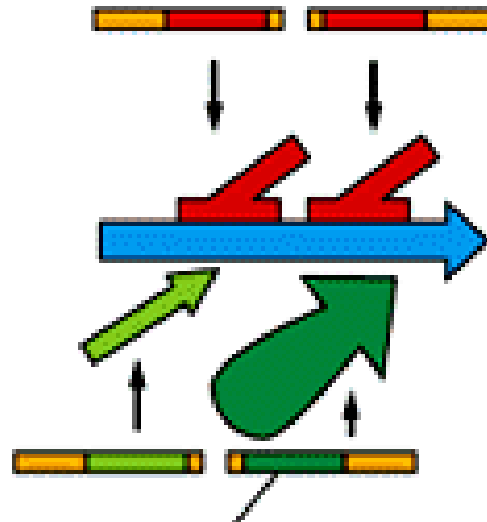
due copie del gene
oncosoppressore



due copie del
proto-oncogene

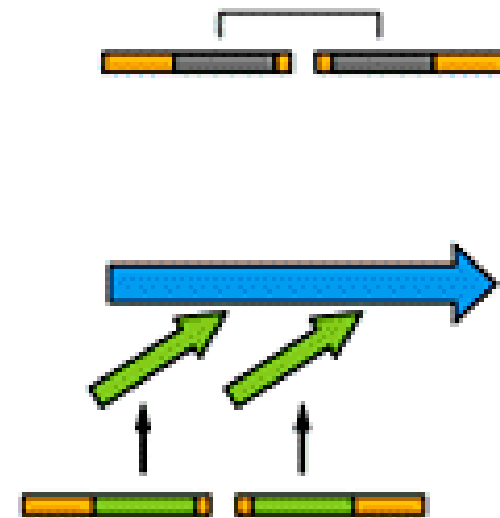
PROLIFERAZIONE
CELLULARE **NORMALE**

entrambi gli alleli
oncosoppressori
sono inattivati. Es:p53



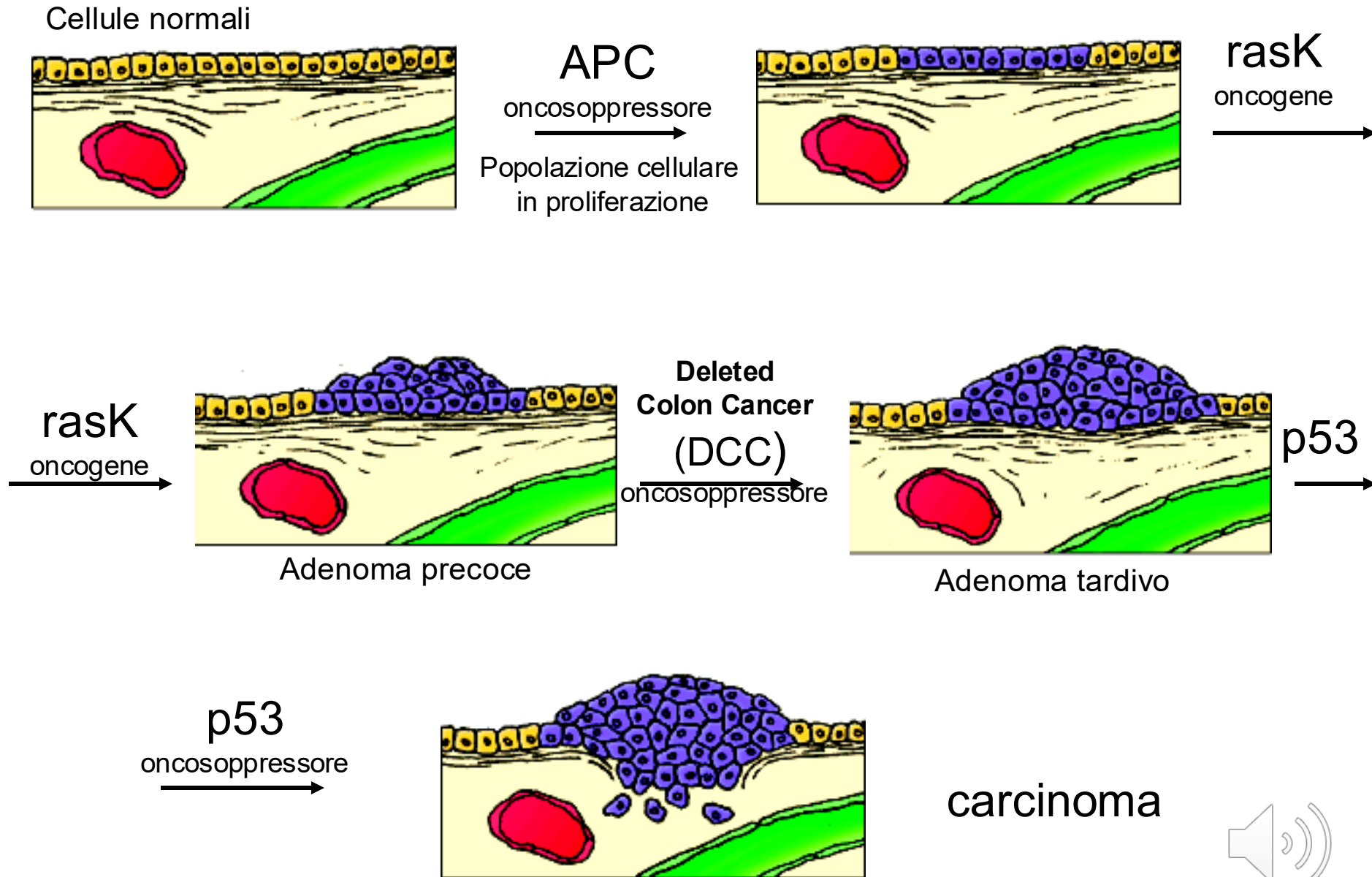
una mutazione rende un singolo
proto- oncogene iperattivo

PROLIFERAZIONE
CELLULARE **ECCESSIVA**



PROLIFERAZIONE
CELLULARE **ECCESSIVA**

Alterazioni genetiche nei carcinomi del colon



MUTAZIONI GENICHE

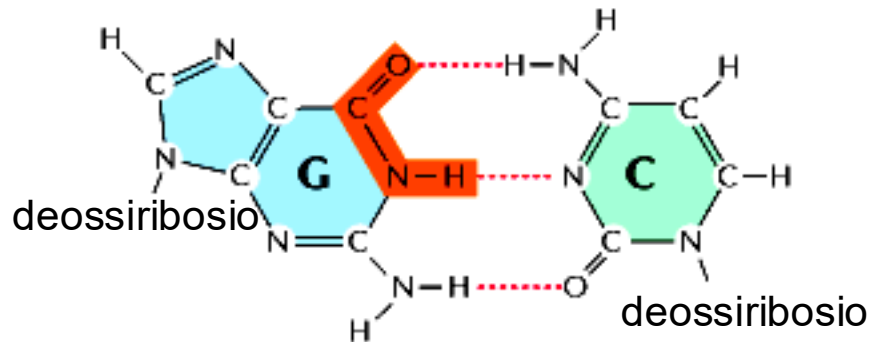
L'accuratezza della replicazione del DNA è critica per la riproduzione cellulare, e le stime del tasso di mutazione dei diversi geni indicano che la frequenza di errori durante la replicazione corrisponde solamente una base sbagliata ogni 10^9 - 10^{10} nucleotidi incorporati.

Il grande margine di fedeltà raggiunto dipende largamente dall'attività della DNA polimerasi (attività **esonucleasica** e **proofreading** = correttore di bozze).

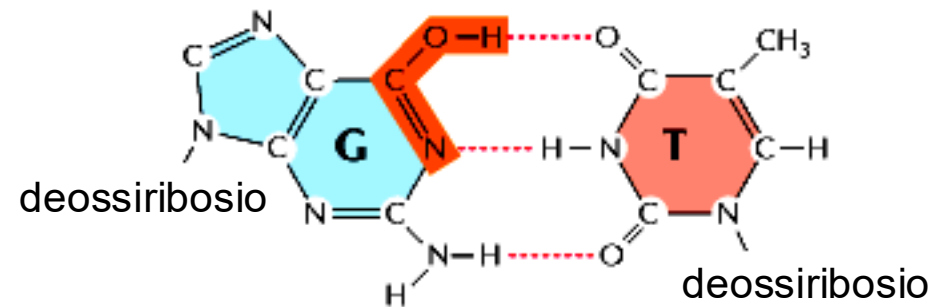


CAUSE DI MUTAZIONI: REAZIONI CHIMICHE SPONTANEE

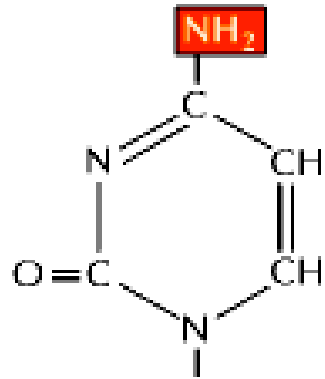
Appaiamento G-C normale



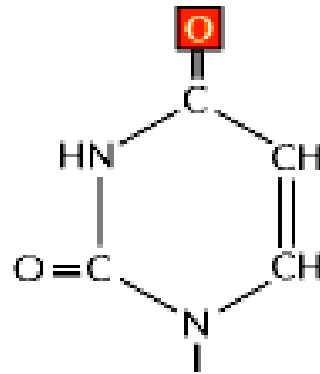
La forma tautomerica rara di G si accoppia con T



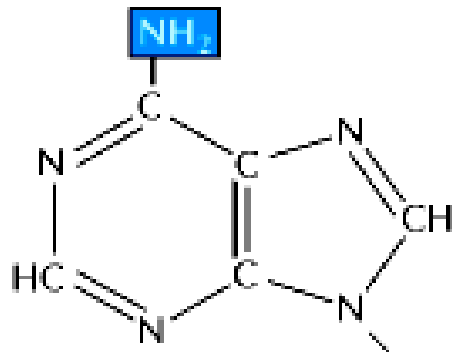
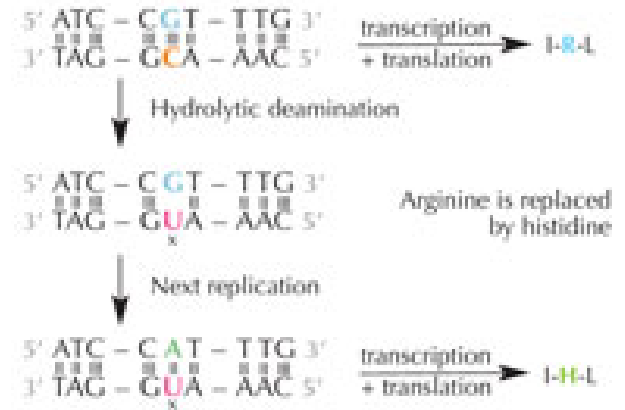
DEAMINAZIONE perdita di un gruppo amminico



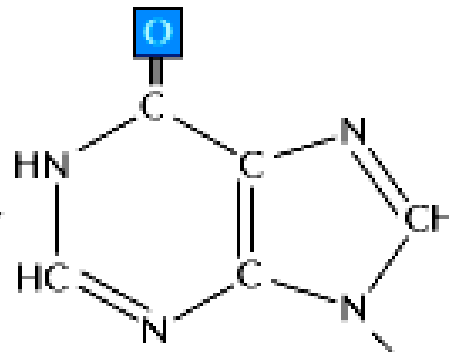
Citosina



Uracile



Adenina

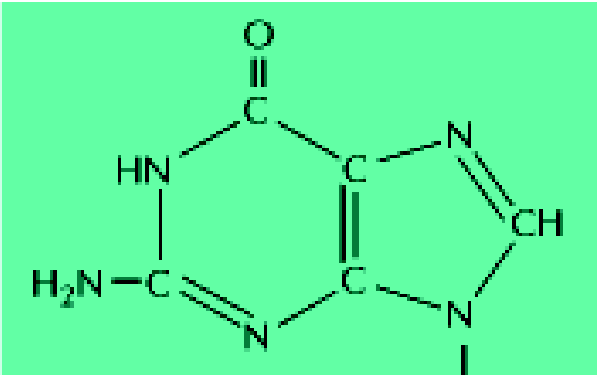


Ipoxantina
(che si appaia con citosina)

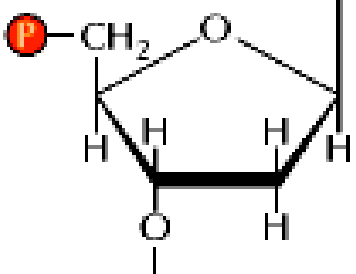


DEPURINAZIONE : perdita di basi puriniche dovuta al taglio del legame fra basi puriniche e il deossiribosio, che lascia un sito apurinico nel DNA (viene incorporato un qualunque nucleotide).

Guanina

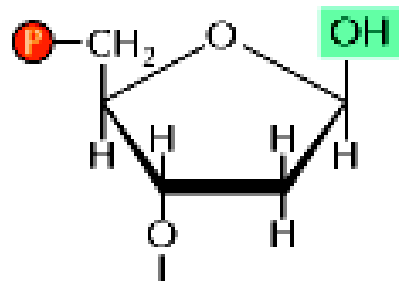


Catena di DNA



dGMP = deossiguanosina monofosfato

Catena di DNA



Sito AP



Mutazioni nel DNA indotte da agenti chimici, fisici e biologici

Una serie di agenti possono indurre alterazioni permanenti nella struttura nucleotidica: tra questi vengono generalmente riportati:

a) Acido nitroso (HNO_2)

a) Idrossilamina (NH_2OH)

a) Agenti alchilanti

b) Analoghi delle basi

CHIMICI

Radiazioni X, γ , U.V.

FISICI

a) Virus oncogeni a DNA

b) Virus oncogeni a RNA

BIOLOGICI



Mutazioni nel DNA: Agenti chimici

Azione mutagena -

Mutageno

Base original

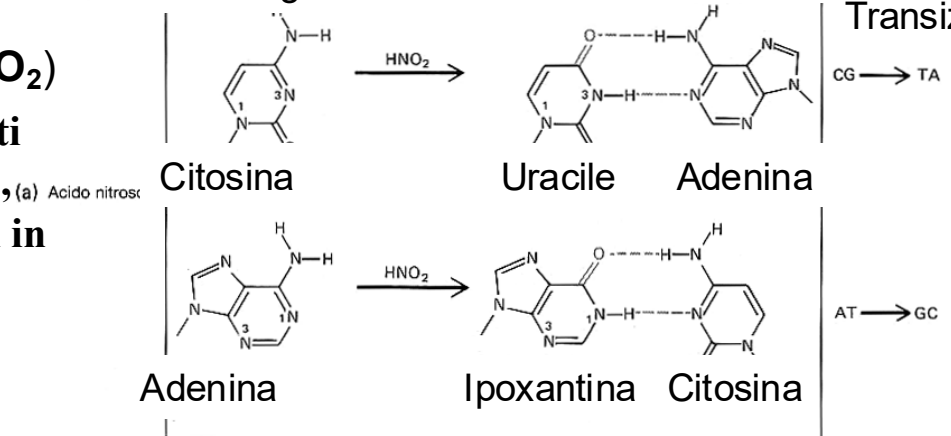
Base modificata

Base con cui si appaia

Transizione prevista

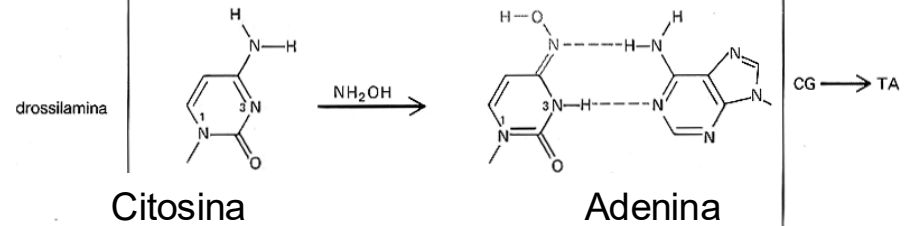
(a) Acido nitroso (HNO_2)

I nitriti vengono aggiunti come additivi a insaccati, prosciutti, wurstel, carni in scatola e altri prodotti a base di carne, pesci marinati.



I nitriti in ambiente acido (soprattutto nello stomaco) si trasformano in acido nitroso il quale legandosi alle ammine da origine alle nitrosammine, composti dimostratesi cancerogeni.

(b) Idrossilamina per la pulizia delle superfici dei metalli nella produzione di nylon, di inchiostri



citosina viene alterata in modo che si accoppi con l'adenina anziché con la guanina

(c) Etilmetano sulfonato: agenti alchilanti (chemioterapici erano impiegati come armi chimiche durante la Prima Guerra Mondiale)

