

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

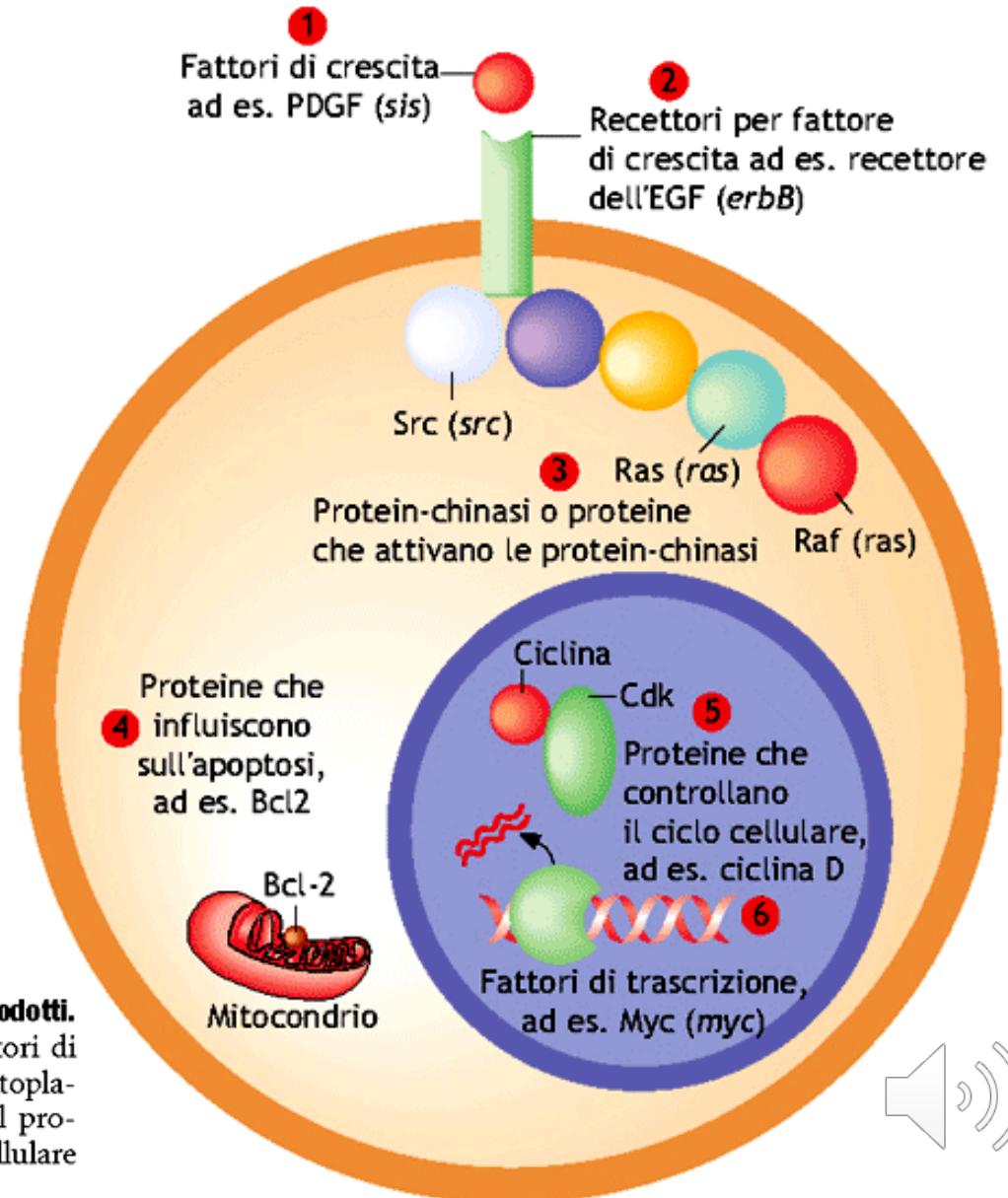
Un gene oncosoppressore (o semplicemente oncosoppressore) è un gene che codifica per prodotti che agiscono negativamente sulla progressione del ciclo cellulare e proteggono la cellula dall'accumulo di mutazioni.

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 $G_1 \rightarrow S$

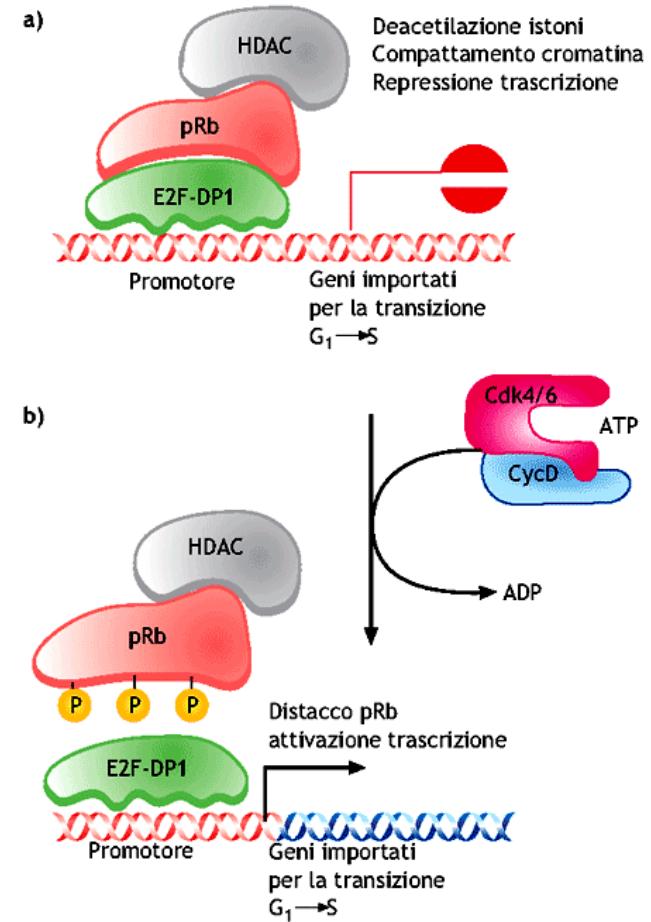
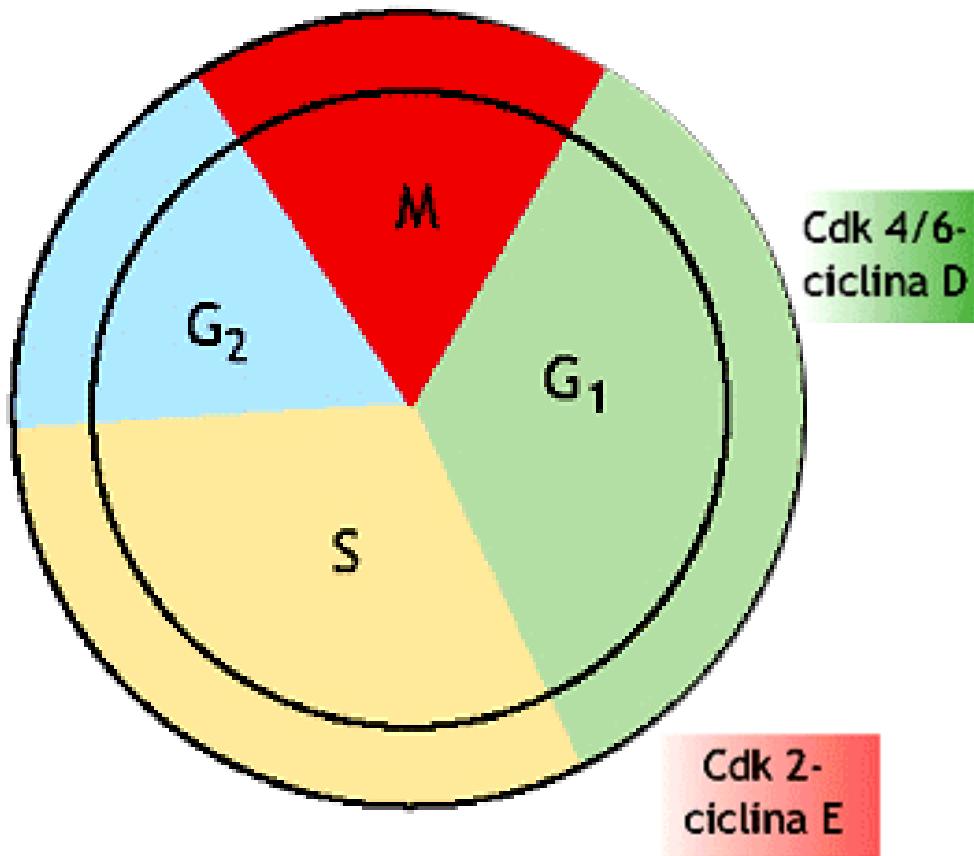


Figura 7.17 Fattore di trascrizione E2F e progressione $G_1 \rightarrow S$. In assenza di segnali che promuovono la proliferazione cellulare, quali ad esempio fattori di crescita, pRb non è fosforilata dai complessi ciclina-cdk e può legare il fattore di trascrizione E2F-DP1. (a) In questo modo pRb posiziona 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 quella di una cellula nella fase G_0 del ciclo cellulare. (b) Segnali portati 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.

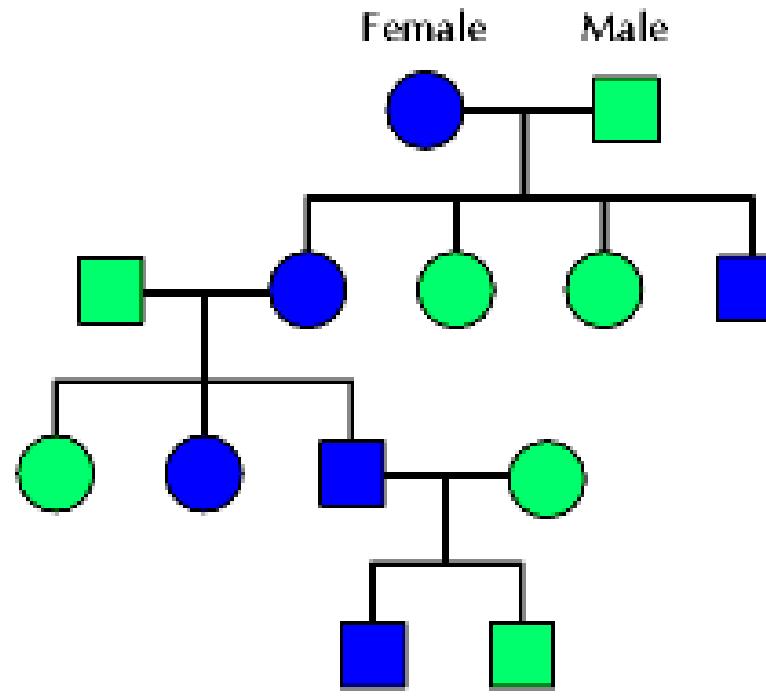
Geni oncosoppressori: Gene del retinoblastoma

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.

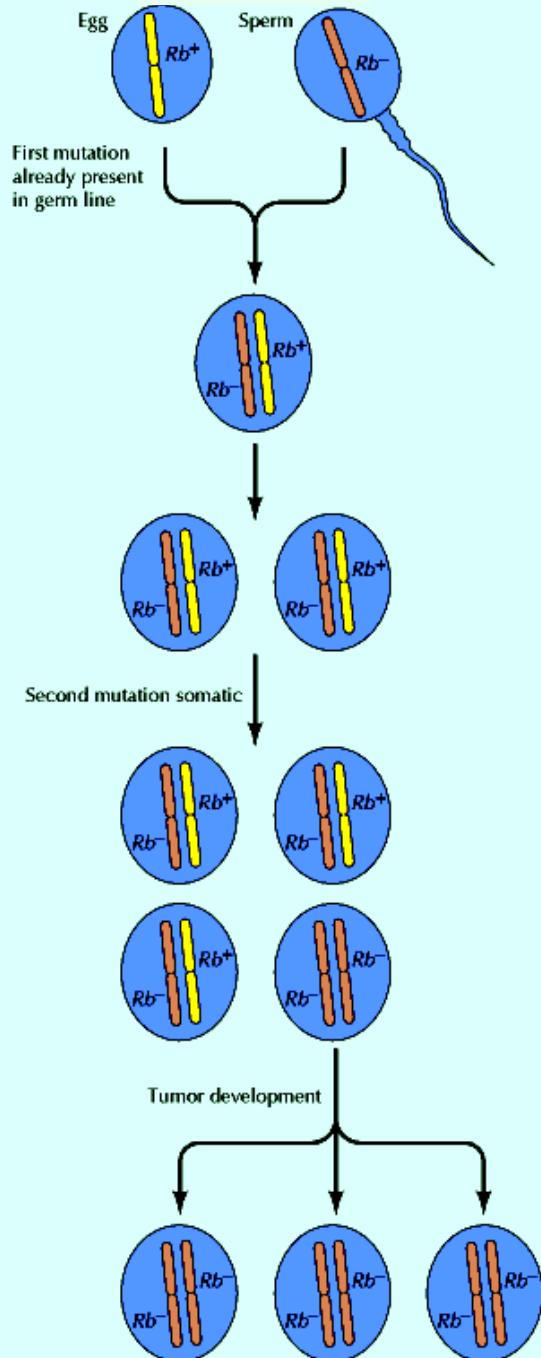
Purché rivelato precocemente, il retinoblastoma può essere trattato con successo e molti pazienti sopravvivono fino ad avere una famiglia. Di conseguenza ci si accorse che alcuni casi di retinoblastoma sono ereditari.

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.

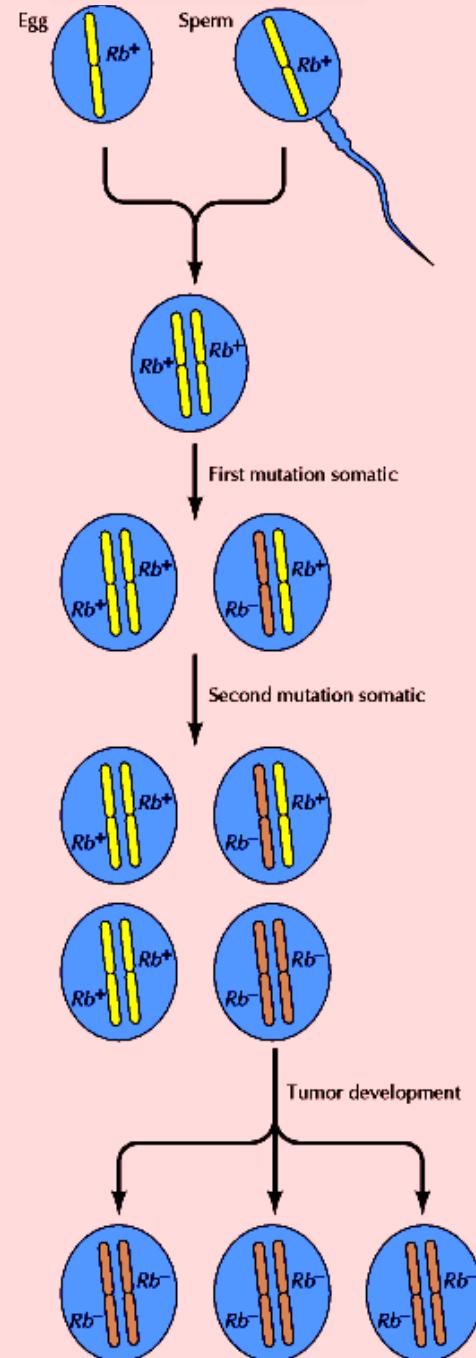
Ereditarietà del retinoblastoma



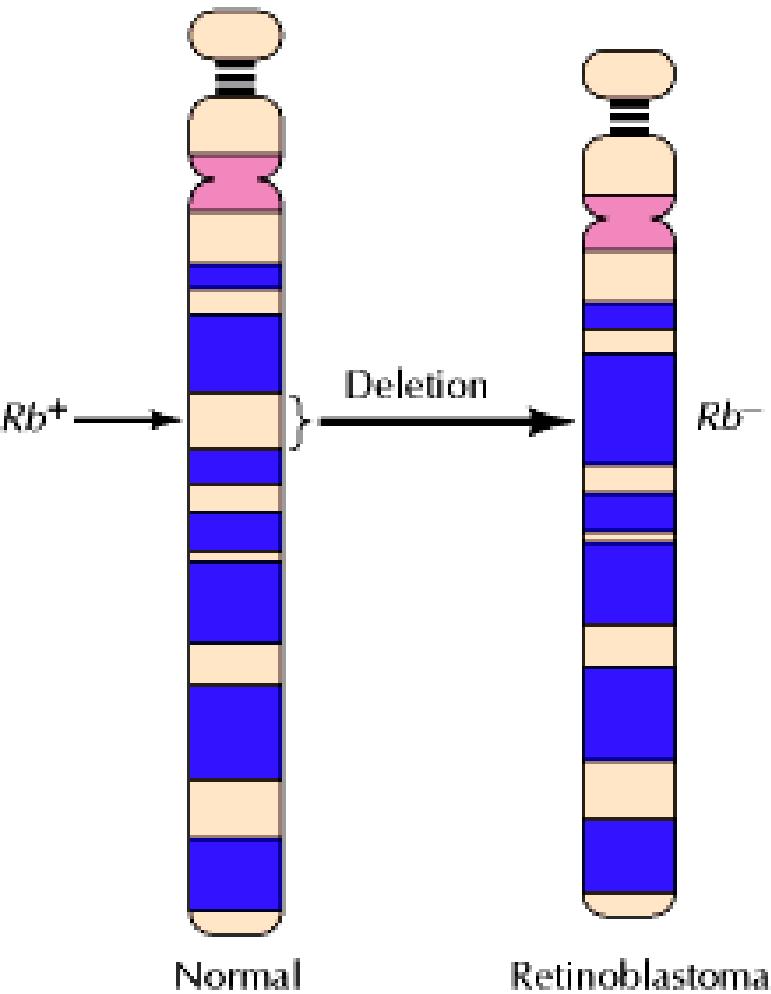
EREDITARIO



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

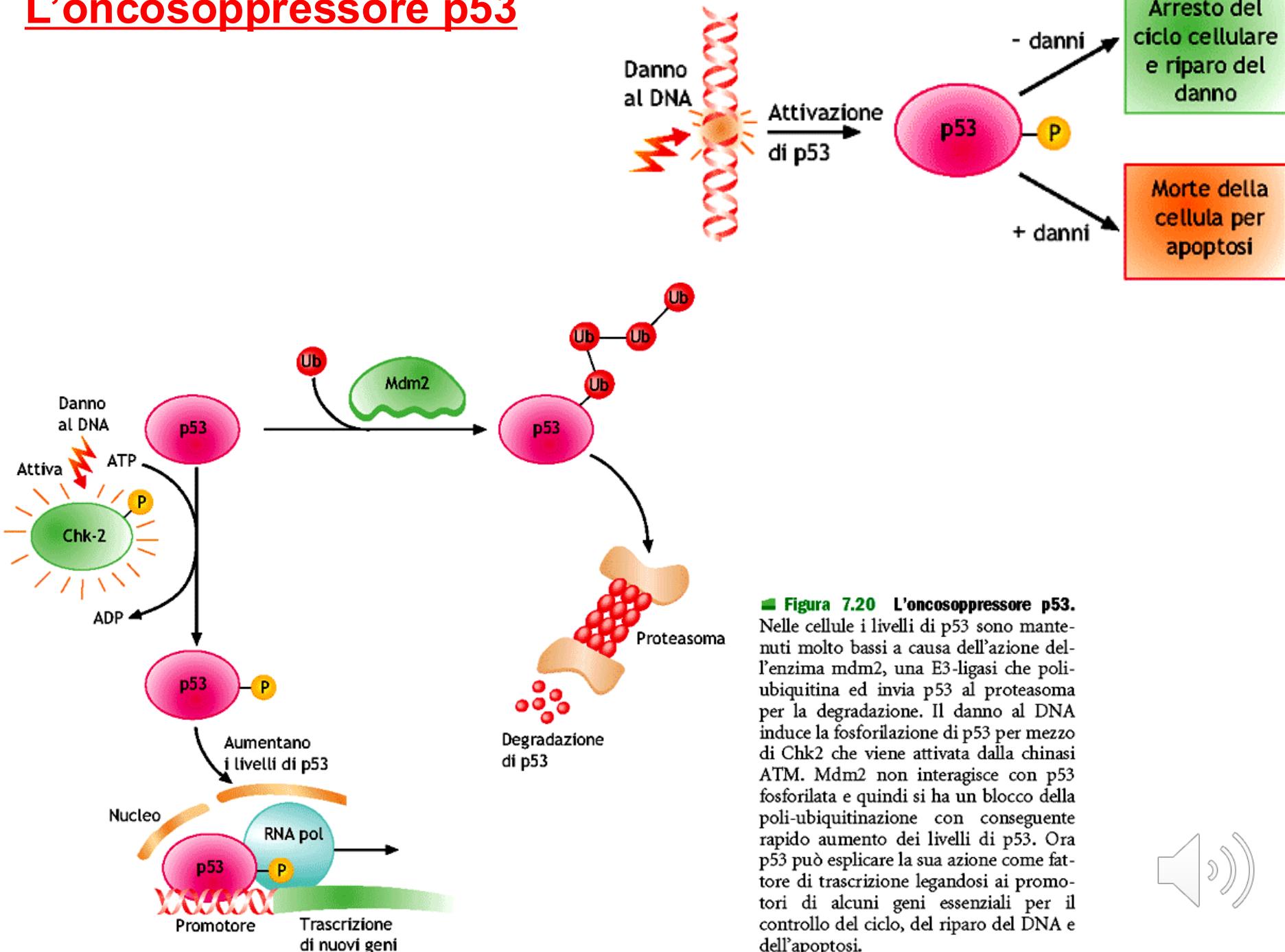


Figura 7.20 L'oncosoppressore p53.

Nelle cellule i livelli di p53 sono mantenuti molto bassi a causa dell'azione dell'enzima mdm2, una E3-ligasi che poli-ubiquitina ed invia p53 al proteasoma per la degradazione. Il danno al DNA induce la fosforilazione di p53 per mezzo di Chk2 che viene attivata dalla chinasi ATM. Mdm2 non interagisce con p53 fosforilata e quindi si ha un blocco della poli-ubiquitinazione con conseguente rapido aumento dei livelli di p53. Ora p53 può esplicare la sua azione come fattore di trascrizione legandosi ai promotori di alcuni geni essenziali per il controllo del ciclo, del riparo del DNA e dell'apoptosi.



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**.

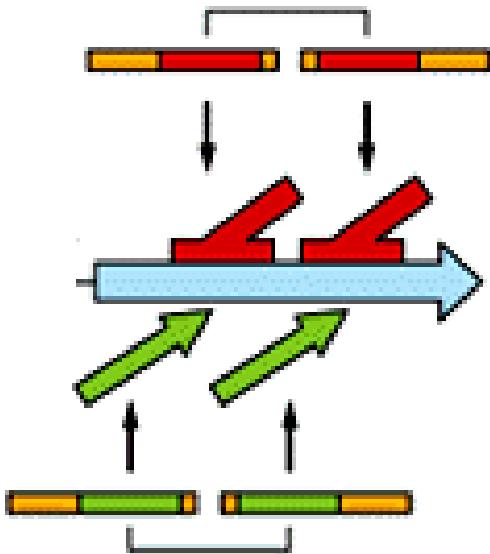


Controllo del ciclo cellulare: Geni Oncosoppressori

Gene	Tumori ereditari associati	Tumori con mutazioni somatiche	Presunta funzione della proteina
RB1	retinoblastoma famigliare	retinoblastoma, osteosarcoma, tumori mammella, prostata ecc. circa 50% in quasi tutti i tumori	regolatore trascrizionale; lega E2F
TP53	sindrome di Li-Fraumeni		fattore di trascrizione; regola ciclo cellulare e apoptosi
INK4a p16	melanoma famigliare, carcinoma pancreatico fam. ? Melanoma famigliare?	25-30% in diversi tipi di t. (mammella, polmone, pancreas) 15% in molti tipi di tumore	inibitore di chinasi cicline-dipend. (Cdk4-6)
p19 ^{ARF}		tumori colorettali	regola stabilità di mdm2 e p53
APC	poliposi adenomatosa fam.		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	ependimoma neoplasie endocrine multiple tipo 1	adenoma paratiroide, adenoma pituitario, tumori endocrini del pancreas	non conosciuta
PTEN/MMAC1	sindrome di Cowden;	gliomi, mammella, prostata sporadici carcinomi papillari tiroide, t. squamosi testa-collo	fosfoinositolo 3-fosfatas; proteina tirosin fosfatasi

GENI ONCOSOPPRESSORI E PROTO-ONCOGENI

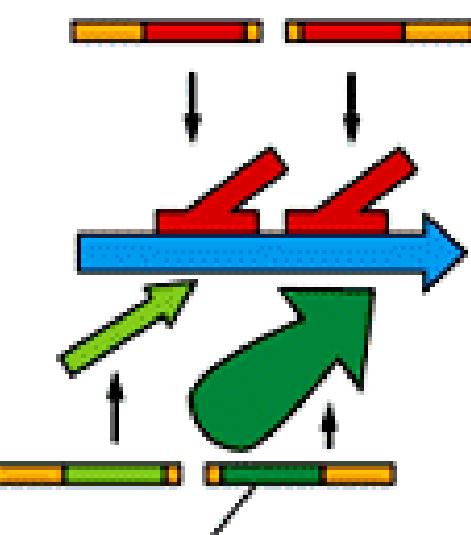
due copie del gene oncosoppressore



due copie del proto-oncogene

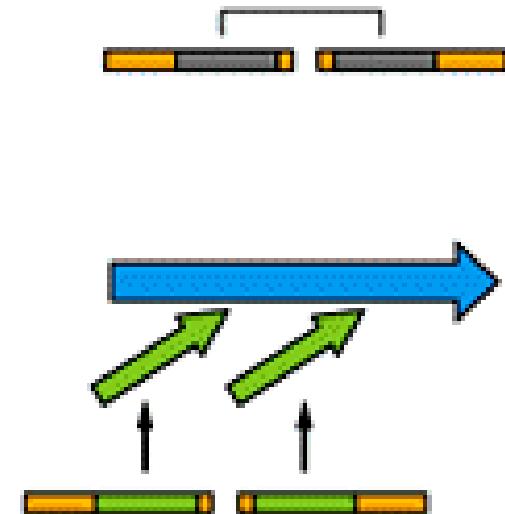
PROLIFERAZIONE
CELLULARE NORMALE

entrambi gli alleli oncosoppressori sono inattivati. Es:p53



una mutazione rende un singolo proto- oncogene iperattivo

PROLIFERAZIONE
CELLULARE ECCESSIVA



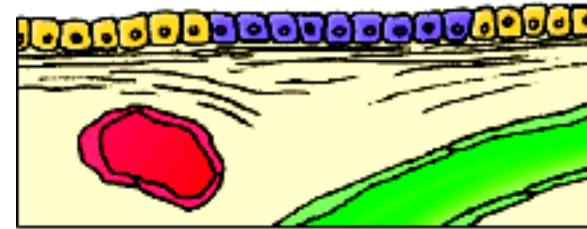
PROLIFERAZIONE
CELLULARE ECCESSIVA

Alterazioni genetiche nei carcinomi del colon

Cellule normali

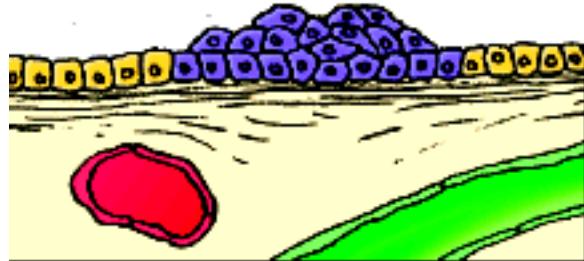


APC
oncosoppressore
Popolazione cellulare
in proliferazione



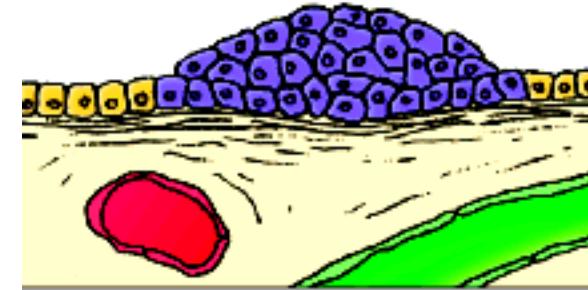
rask
oncogene

rask
oncogene



Deleted
Colon Cancer
(DCC)
oncosoppressore

Adenoma precoce



Adenoma tardivo

p53

p53
oncosoppressore



carcinoma



MUTAZIONI GENICHE

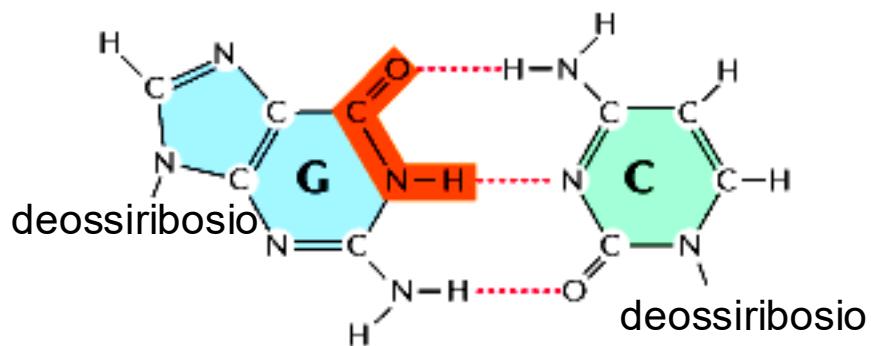
L'accuratezza della replicazione del DNA è critica per la riproduzione cellulare, e le stime del tasso di mutazione dei diversi geni indicano che la frequenza di errori durante la replicazione corrisponde solamente una base sbagliata ogni 10^9 - 10^{10} nucleotidi incorporati.

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

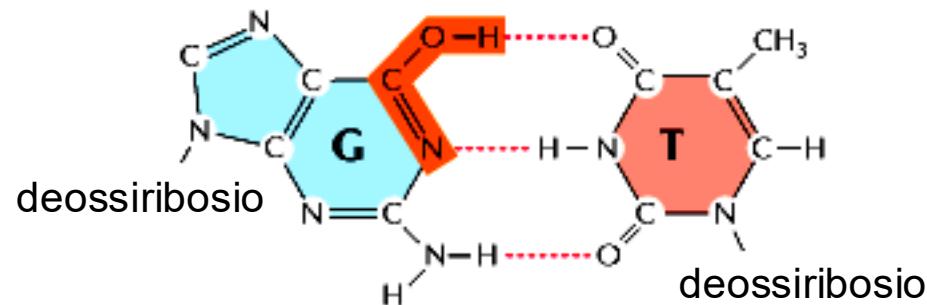


CAUSE DI MUTAZIONI: REAZIONI CHIMICHE SPONTANEE

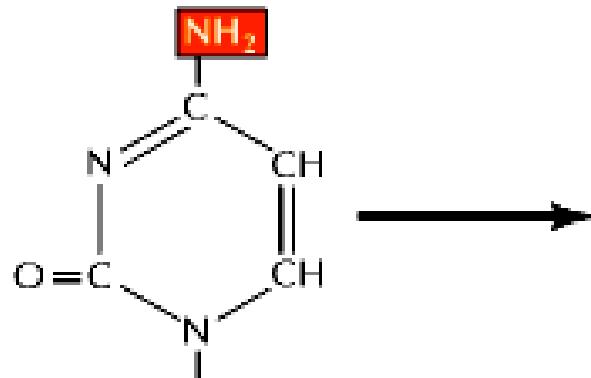
Appaiamento G-C normale



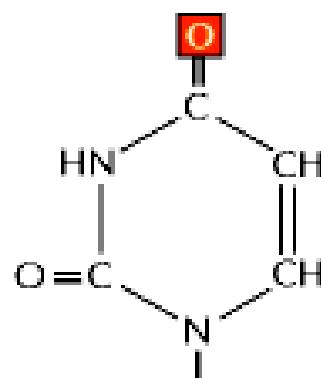
La forma tautomerica rara di G si accoppia con T



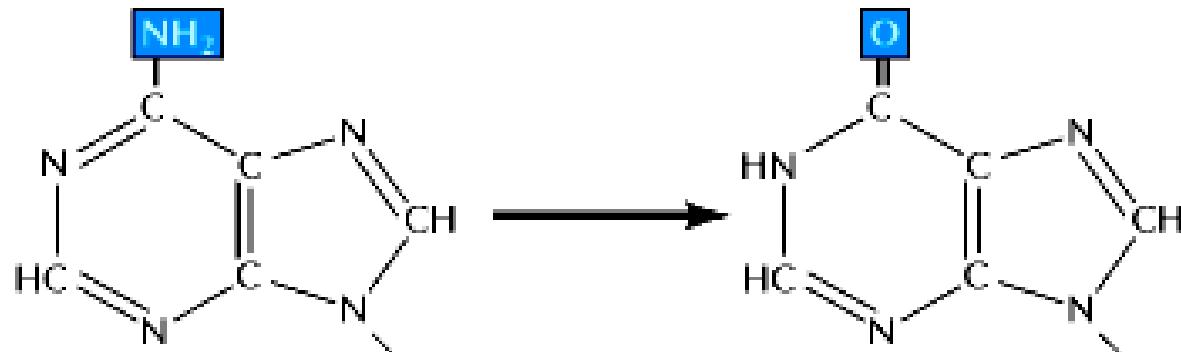
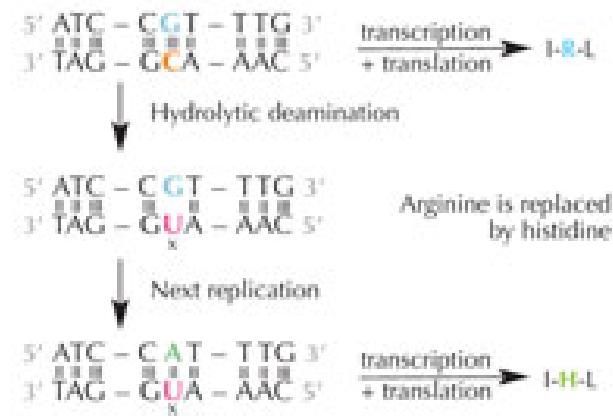
DEAMINAZIONE perdita di un gruppo amminico



Citosina



Uracile



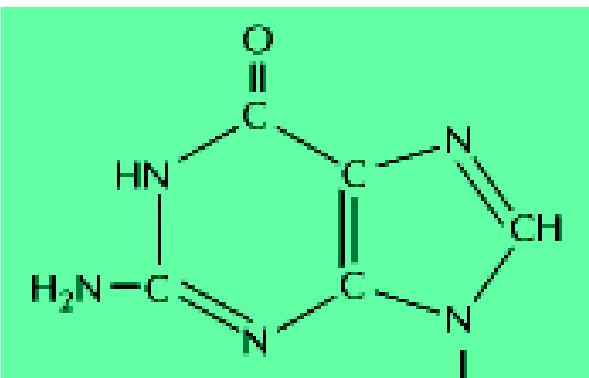
Adenina

Ipxoxantina
(che si appaia con citosina)

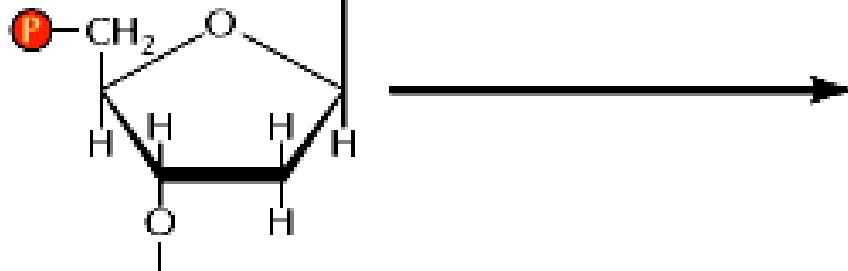


DEPURINAZIONE : perdita di basi puriniche dovuta al taglio del legame fra basi puriniche e il deossiribosio, che lascia un sito apurinico nel DNA (viene incorporato un qualunque nucleotide).

Guanina

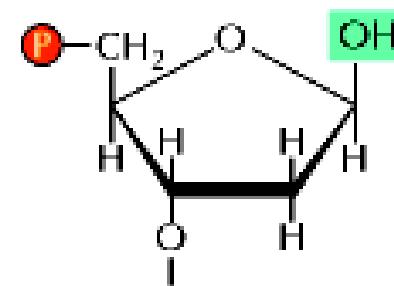


Catena di DNA



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

Radiazioni X, γ , U.V.

- a) Virus oncogeni a DNA
- b) Virus oncogeni a RNA

CHIMICI

FISICI

BIOLOGICI



Mutazioni nel DNA: Agenti chimici

Mutageno	Azione mutagena -			Transizione prevista
	Base originaria	Base modificata	Base con cui si appaia	
(a) Acido nitroso (HNO_2)	Citosina	Uracile	Adenina	$\text{CG} \rightarrow \text{TA}$ deamminazione
I nitriti vengono aggiunti come additivi a insaccati, prosciutti, wurstel, carni in scatola e altri prodotti a base di carne, pesci marinati.	Adenina	Ipoxantina	Citosina	I nitriti in ambiente acido (soprattutto nello stomaco) si trasformano in acido nitroso il quale legandosi alle ammine da origine alle nitrosammime, composti dimostratesi cancerogeni.
(b) Idrossilamina per la pulizia delle superfici dei metalli nella produzione di nylon, di inchiostri	Citosina		Adenina	$\text{CG} \rightarrow \text{TA}$ 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)	Guanina	O^6 - Etilguanina	Timina	$\text{GC} \rightarrow \text{AT}$
	Timina	O^4 -Etiltimina	Guanina	$\text{TA} \rightarrow \text{CG}$

(a) Acido nitroso
drossilamina
Etilmesano sulfonato agente alchilante

