

# **Gli oncogeni**



# Alterazioni= mutazioni di 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 oncogenico a causa di mutazioni

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

La mutazione di una singola copia di un protooncogene può avere un effetto **dominante** che promuove la crescita di una cellula

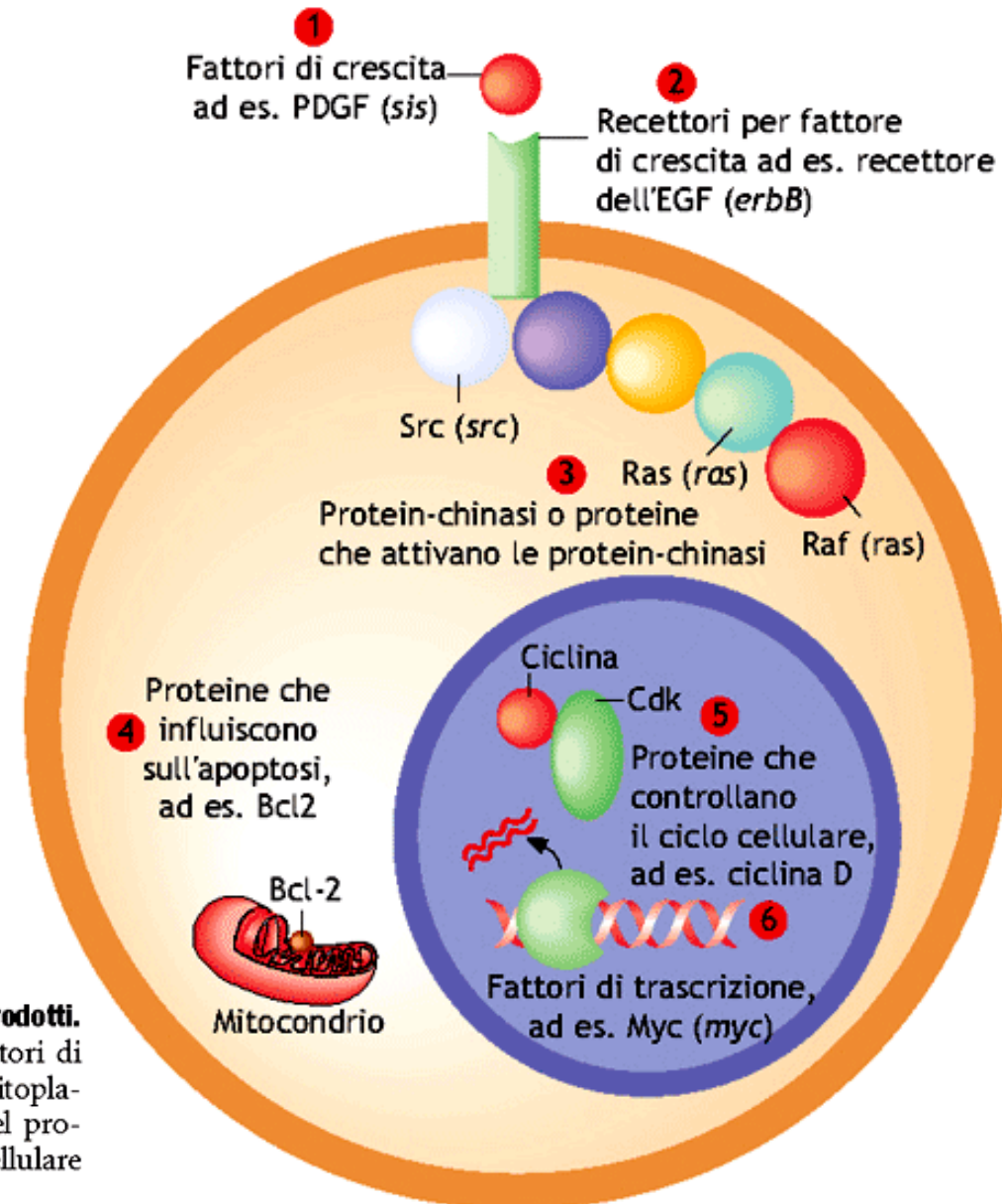
Un **gene oncosoppressore** (o semplicemente oncosoppressore) è un gene che codifica per prodotti che agiscono negativamente sulla progressione del ciclo cellulare proteggendo in tal modo la cellula dall'accumulo di mutazioni potenzialmente tumorali.

Nel caso di un gene oncosoppressore, le mutazioni devono ricadere in entrambi gli alleli per avere un effetto sulla 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).

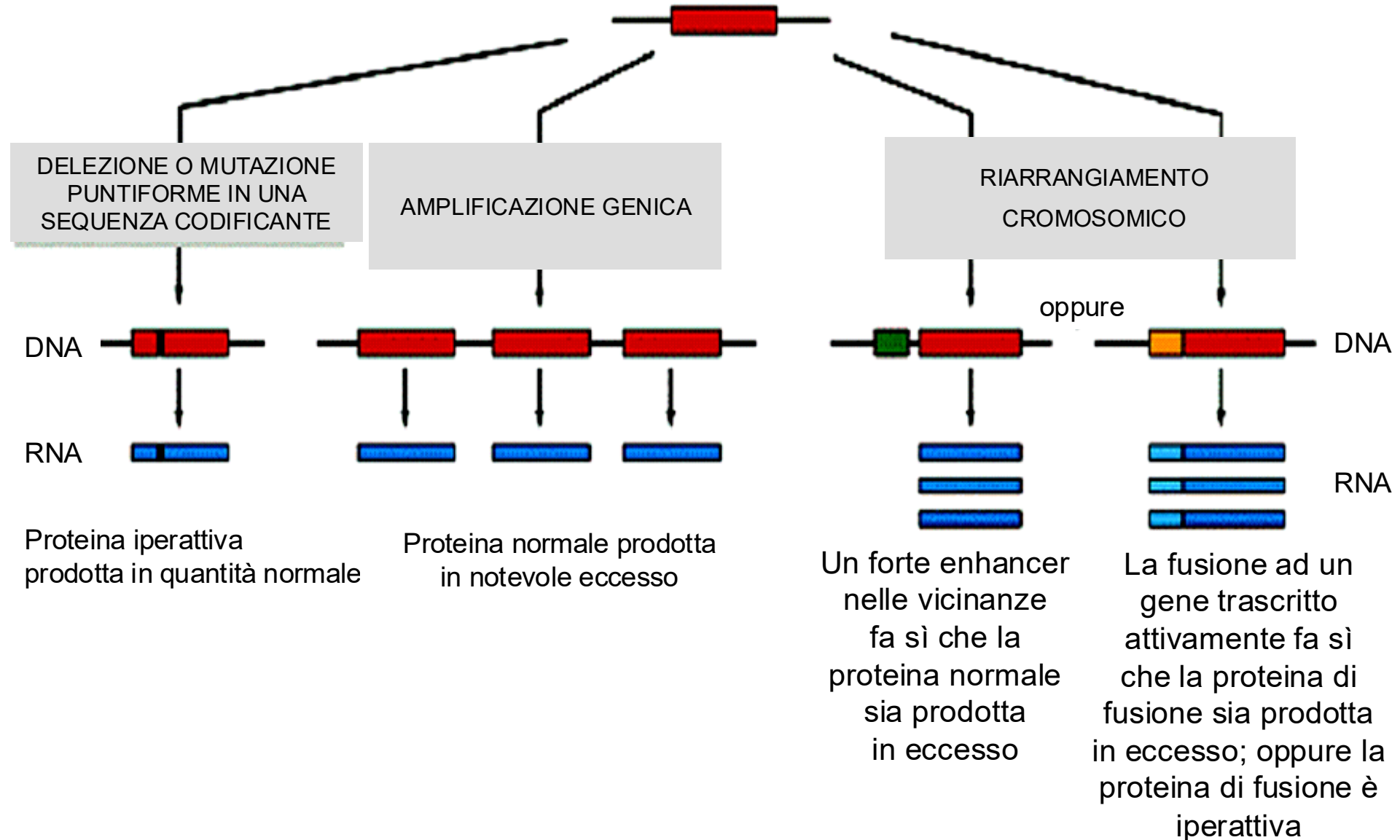


Protooncogeni	Localizzazione subcellulare della proteina	Proprietà e normale funzione della proteina
<b>Classe I: fattori di crescita/mitogeni</b>		
sis	secreto	derivato da un gene che codifica PDGF
<b>Classe II: recettori membrana</b>		
erbB	membr. citoplas. (transmembranale)	prot. chin. tir.-spec./recettore dell'EGF
fms	membr. citoplas. (transmembranale)	prot. chin. tir.-spec./recettore di CFS-1
ros	membr. citoplas. (transmembranale)	proteina chinasi tirosina-specifica
<b>Classe III: proteina chinasi o proteine che le attivano</b>		
yes	membrana citoplasmatica	proteina chinasi tirosina-specifica
fgr	?	proteina chinasi tirosina-specifica
abl	membrana citoplasmatica	proteina chinasi tirosina-specifica
fps (fes)	citoplasma	proteina chinasi tirosina-specifica
kit	membrana citoplasmatica	
mos	citoplasma	proteina chinasi serina/treonina
raf (mil)	?	proteina chinasi serina/treonina
H-ras	membrana citoplasmatica	prot. lega nucleot. G con attività GTPasica
K-ras	membrana citoplasmatica	prot. lega nucleot. G con attività GTPasica
<b>Classe IV: proteina che inibiscono apoptosi</b>		
Bcl-2	membrana mitocondrio	
<b>Classe V: proteine che regolano ciclo cellulare</b>		
Cicline es: D		
<b>Classe VI: proteine nucleari/ fattori specifici della trascrizione</b>		
myb	nucleo	
myc	nucleo	
fos	nucleo	
ski	nucleo	

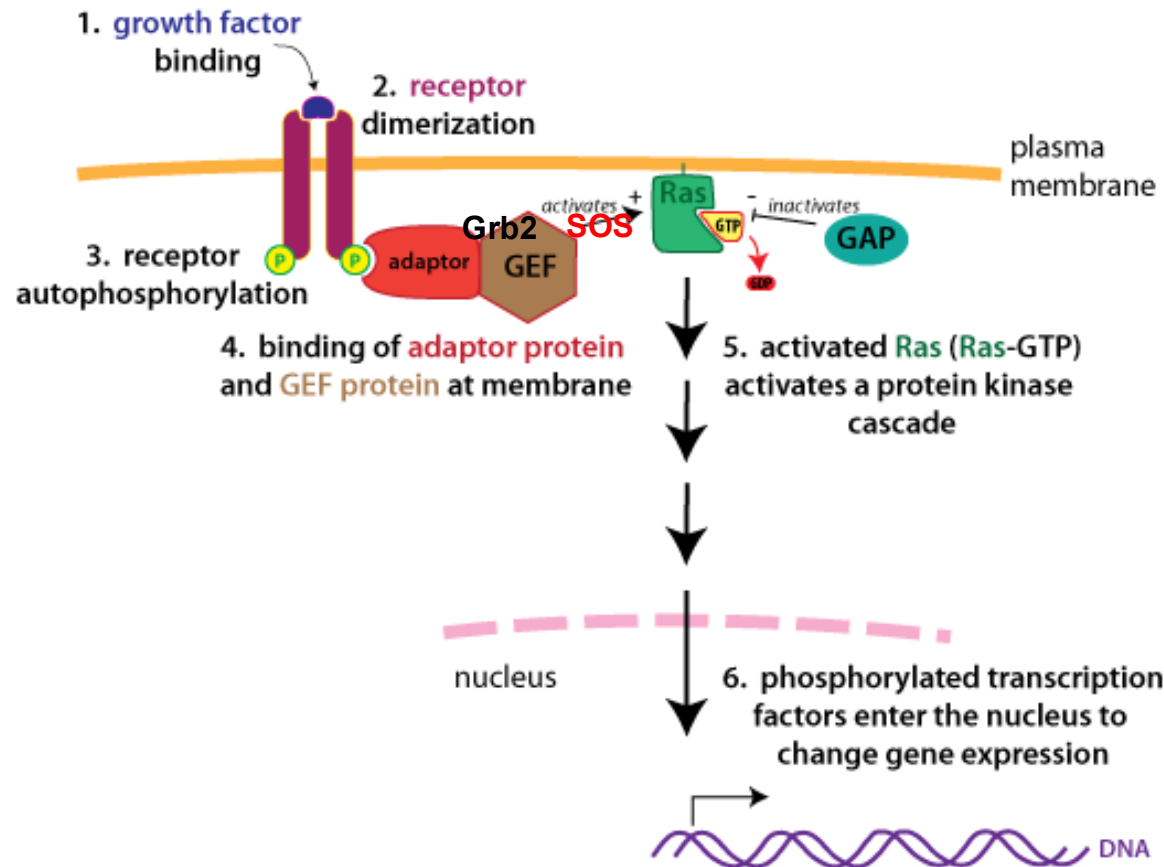


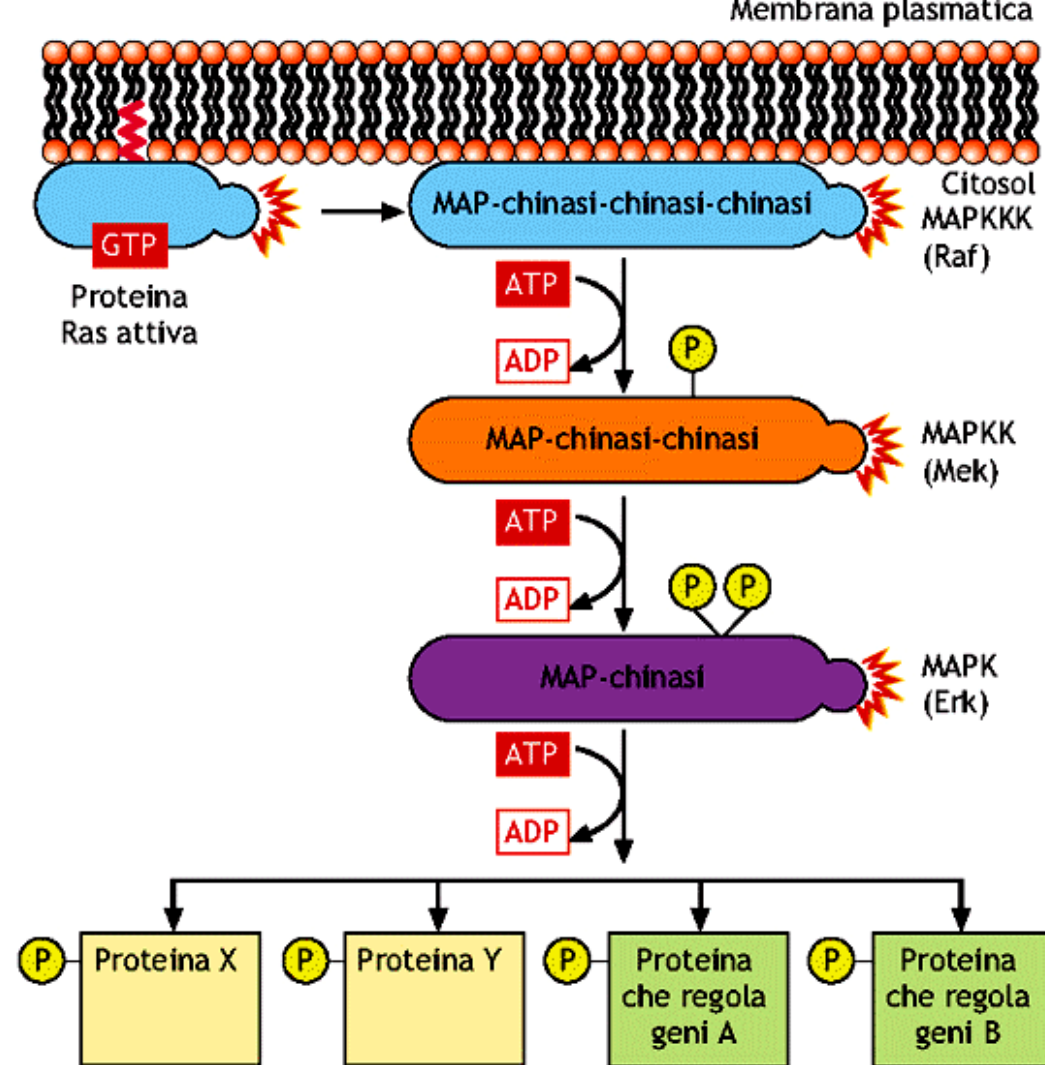
# Attivazione di un proto-oncogene

Un meccanismo distinto per cui gli oncogeni sono attivati nei tumori umani è l'**amplificazione genica**, che porta all'elevata espressione del gene. L'amplificazione genica è comune nelle cellule tumorali e avviene con una frequenza mille volte maggiore rispetto alle cellule normali e l'amplificazione degli oncogeni potrebbe avere un ruolo nella progressione di molti tumori verso una crescita più rapida e una maggiore malignità



# La proteins ras





Cambiamenti nell'attività di proteine    Cambiamenti nell'espressione genica

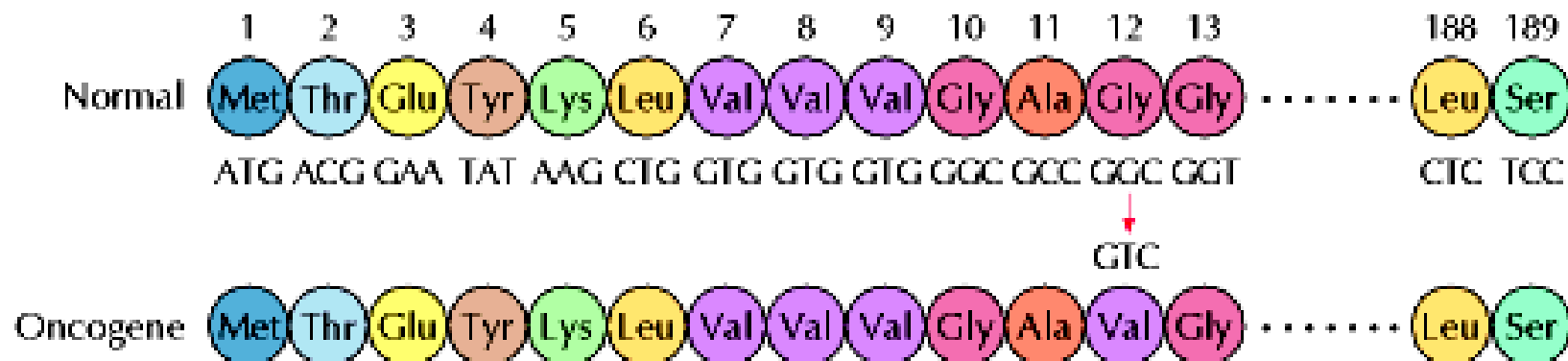
**Figura 5.58 Via di attivazione innescata da Ras mediata da MAP chinasi.** La cascata inizia con una MAP-chinasi-chinasi-chinasi (Raf) che attiva una MAP-chinasi-chinasi (Mek) che a sua volta attiva una MAP-chinasi (Erk). Erk è in grado di fosforilare numerose proteine che vanno a modulare l'espressione genica.



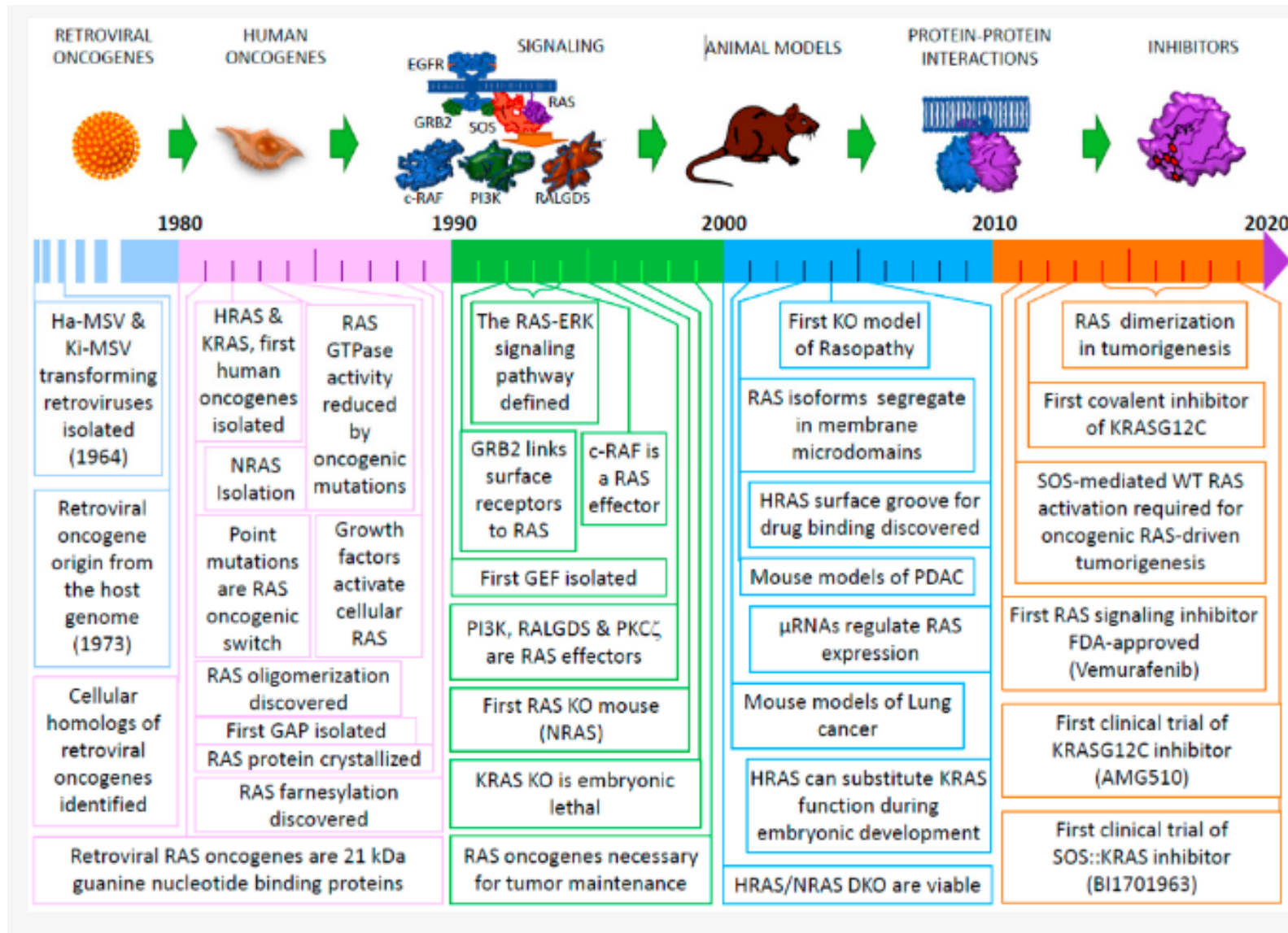
# 1. Mutazione puntiforme che attiva un proto-oncogene: proteina RAS

Gli oncogeni ras si generano nelle cellule tumorali come conseguenza di mutazioni puntiformi (che portano a sostituzioni aminoacidiche critiche) che avvengono durante lo sviluppo del tumore. Le tre mutazioni ricadono nei codoni **12, 13** (Gly) e **61** (Gln). Le mutazioni sono indotte da carcinogeni chimici e hanno l'effetto di mantenere la proteina costitutivamente attiva.

Tre membri strettamente correlati della famiglia di geni **ras** (*rasH*, *rasK*, *Kirsten-derivato sarcoma murino* e *rasN*) sono gli oncogeni che si incontrano più di frequente nei tumori umani. Questi geni sono coinvolti approssimativamente nel 15% di tutte le neoplasie maligne umane, fra cui circa il 50% dei carcinomi del colon e il 25% di quelli del polmone.



# 40 Years of RAS—A Historic Overview



<https://doi.org/10.3390/genes12050681> -



# The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity

Jude Canon , Karen Rex, [...] J. Russell Lipford 

*Nature* **575**, 217–223(2019) | [Cite this article](#)

**35k** Accesses | **2** Citations | **450** Altmetric | [Metrics](#)

## Abstract

*KRAS* is the most frequently mutated oncogene in cancer and encodes a key signalling protein in tumours<sup>1,2</sup>. The KRAS(G12C) mutant has a cysteine residue that has been exploited to design covalent inhibitors that have promising preclinical activity<sup>3,4,5</sup>. Here we optimized a series of inhibitors, using novel binding interactions to markedly enhance their potency and selectivity. Our efforts have led to the discovery of AMG 510, which is, to our knowledge, the first KRAS(G12C) inhibitor in clinical development. In preclinical analyses, treatment with AMG 510 led to the regression of *KRAS*<sup>G12C</sup> tumours and improved the anti-tumour efficacy of chemotherapy and targeted agents. In immune-competent mice, treatment with AMG 510 resulted in a pro-inflammatory tumour microenvironment and produced durable cures alone as well as in combination with immune-checkpoint inhibitors. Cured mice rejected the growth of isogenic *KRAS*<sup>G12D</sup> tumours, which suggests adaptive immunity against shared antigens. Furthermore, in clinical trials, AMG 510 demonstrated anti-tumour activity in the first dosing cohorts and represents a potentially transformative therapy for patients for whom effective treatments are lacking.

L'inibitore **AMG 510** è  
noto con il nome  
**sotorasib**  
(commercialmente  
“Lumakras” o “Lumykras



## Carcinoma Polmonare Non a Piccole Cellule (NSCLC) in stadio avanzato

Questi farmaci hanno segnato una svolta storica, poiché la proteina KRAS era precedentemente considerata "non druggable" (non trattabile farmacologicamente).

Review > Ann Pharmacother. 2024 Jun;58(6):622-635. doi: 10.1177/10600280231197459.

Epub 2023 Sep 12.

### Targeted Therapies for Previously "Undruggable" KRAS-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of Sotorasib and Adagrasib

Natalie Mausey <sup>1</sup>, Zachery Halford <sup>1</sup>

Affiliations + expand

PMID: 37700573 DOI: 10.1177/10600280231197459

#### Abstract

**Objective:** To evaluate the safety and efficacy of the novel KRAS-targeting agents, sotorasib and adagrasib, in treating *KRAS* G12C-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Data sources:** A comprehensive English-based literature search of PubMed and Clinicaltrials.gov between January 2000 and July 2023 was conducted using the terms *sotorasib*, *Lumakras*, *AMG 510*, *adagrasib*, *Krazati*, and *MRTX849*.

**Study selection and data extraction:** Relevant prescribing information, clinical trials, and treatment guidelines were evaluated.

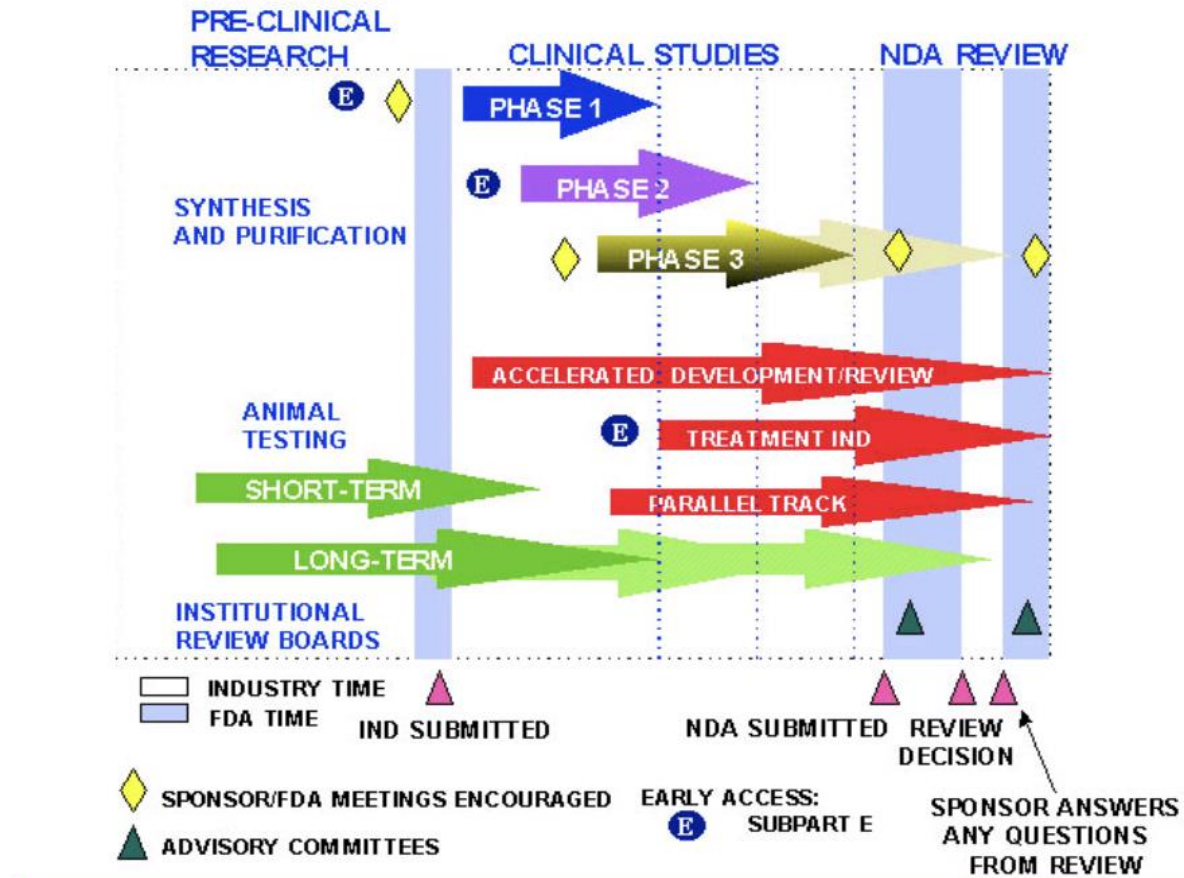
**Data synthesis:** Sotorasib and adagrasib received accelerated US Food and Drug Administration (FDA) approval following pivotal phase I/II clinical trials. Sotorasib, a first-in-class KRAS inhibitor, demonstrated an overall response rate (ORR) of 41% and a progression-free survival (PFS) of 6.3 months. In a phase III confirmatory trial, sotorasib showed significantly longer PFS compared with docetaxel (5.6 vs. 4.5 months;  $P = 0.0017$ ). Adagrasib produced an ORR of 42.9% and a PFS of 6.5 months. Both drugs present unique safety profiles, with common toxicities, including diarrhea, musculoskeletal pain, fatigue, and hepatotoxicity.

**Relevance to patient care and clinical practice:** With *KRAS* mutations being among the most common oncogenic alterations in NSCLC, sotorasib and adagrasib offer new therapeutic avenues for this previously "undruggable" target. Current treatment guidelines list sotorasib and adagrasib as second-line options in patients with confirmed *KRAS* G12C-mutated NSCLC. Additional studies are required to further differentiate the safety and efficacy profiles of these 2 agents and identify their optimal place in therapy.

**Conclusion:** Sotorasib and adagrasib demonstrated promising outcomes in targeting the constitutively active *KRAS* G12C oncogenic driver, underscoring the need for further research to optimize their therapeutic application in this high-risk population.



# Steps of drug development



10-12 years!!!



## Attivazione di un proto-oncogene per amplificazione genica

Un esempio è il coinvolgimento del gene **N-*myc***, che è correlato a c-*myc*, nel **neuroblastoma** (un tumore infantile delle cellule neuronali embrionali).

Copie multiple di N-*myc* sono spesso presenti nei tumori aggressivi a crescita rapida, a indicare che l'amplificazione di N-*myc* è associata con la progressione dei neuroblastomi verso una maggiore malignità.



# C-myc promuove il ciclo cellulare

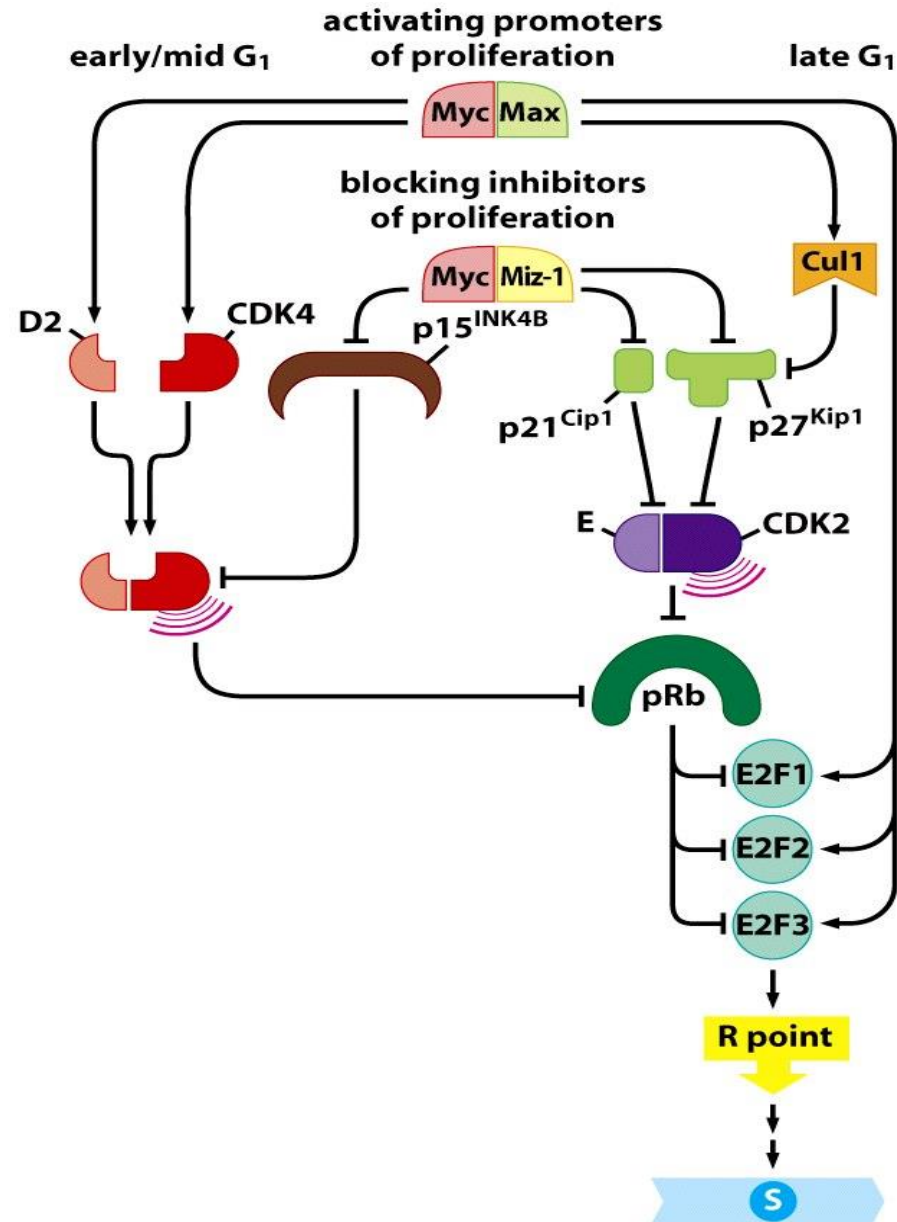
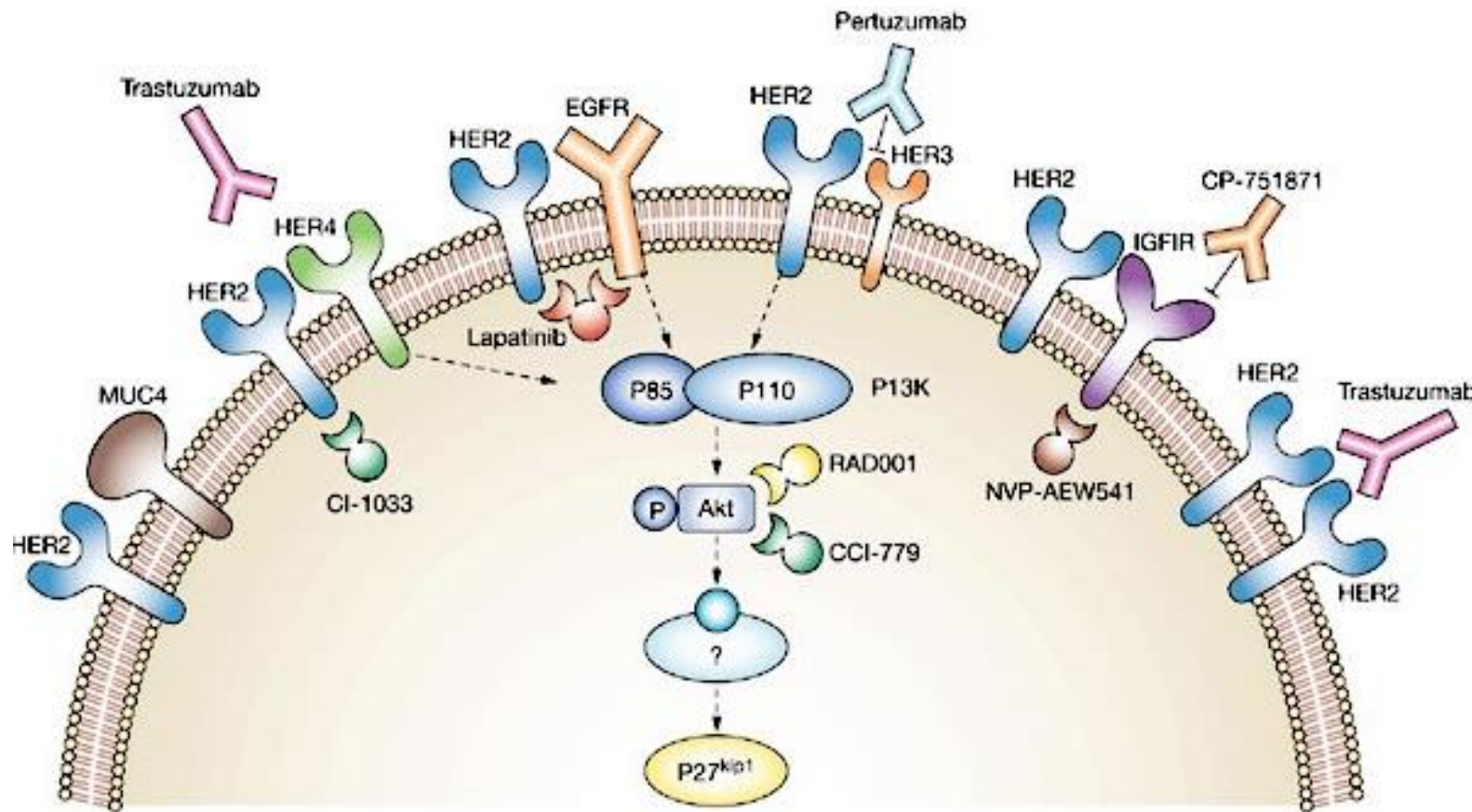


Figure 8.28 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)



## Amplificazione: 20% dei tumori della mammella esprime alti livelli dell' oncogene Her2/neu



L'amplificazione di un altro oncogene, erbB-2, (che codifica un recettore proteina-tirosina chinasi (EGFR2)) è correlata alla progressione di carcinomi della mammella e dell'ovaio.



### 3. Riarrangiamenti cromosomici

#### Oncogeni attivati per traslocazione

- oltre 40 traslocazioni cromosomiche oncogeniche descritte
- soprattutto leucemie e linfomi

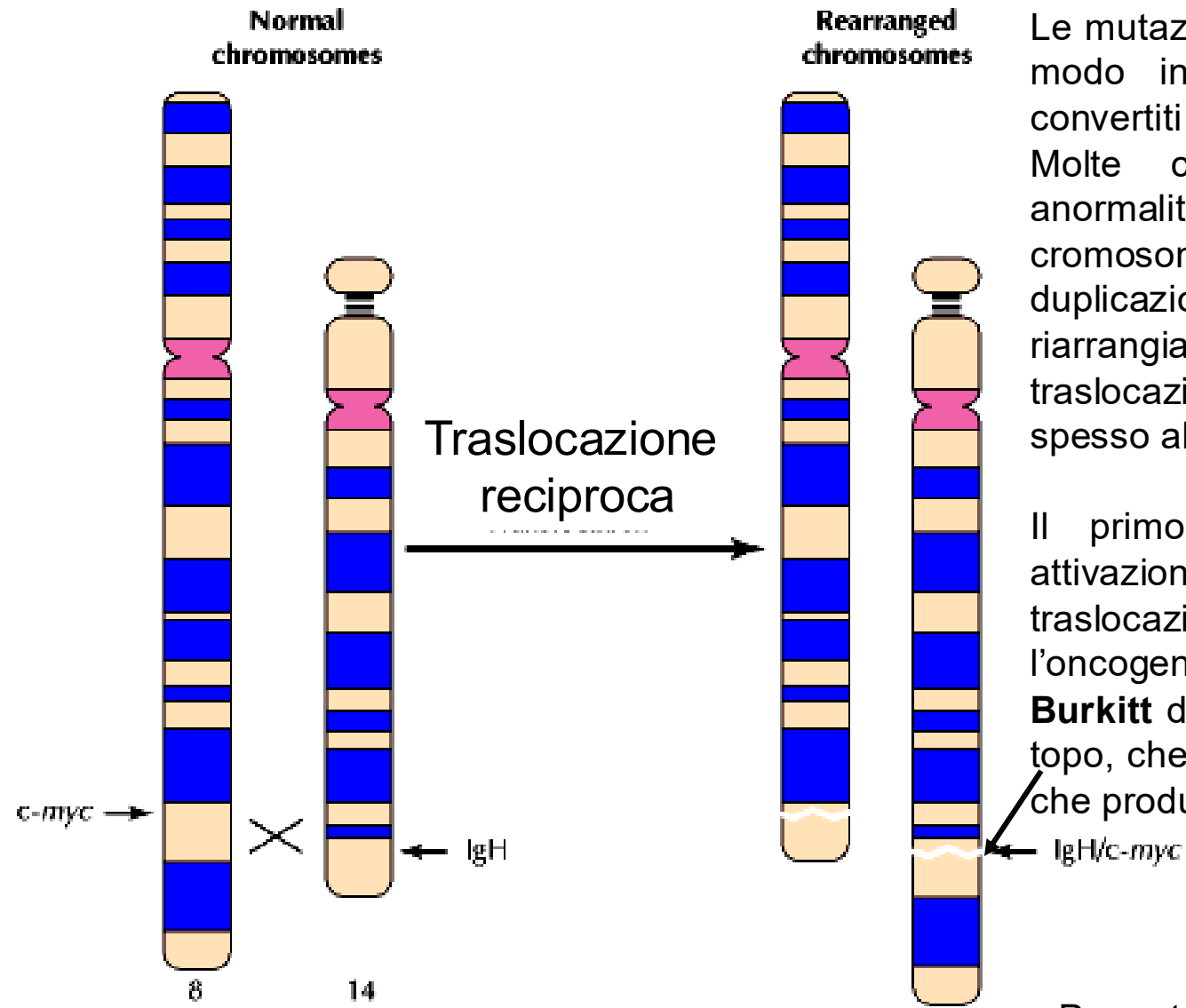
**TABLE 16-3**

**Characteristic Chromosome Translocations in Selected Human Malignancies**

Neoplasm	Chromosome Translocation	% of Cases	Proto-Oncogene Affected
Burkitt lymphoma	t(8;14)(q24;q32)	80%	<i>MYC</i>
	t(8;22)(q24;q11)	15%	
	t(2;8)(q11;q24)	5%	
Chronic myelogenous leukemia	t(9;22)(q34;q11)	90%–95%	<i>BCR-ABL</i>
Acute lymphocytic leukemia	t(9;22)(q34;q11)	10%–15%	<i>BCR-ABL</i>
Acute lymphoblastic leukemia	t(1;19)(q23;p13)		<i>PRL</i> homeobox gene
Acute promyelocytic leukemia	t(15;17)(q22;q11)	10%–30%	retinoic acid receptor
Chronic lymphocytic leukemia	t(11;14)(q13;q32)		<i>BCL-1</i>
Follicular lymphoma	t(14;18)(q32;q21)		<i>BCL-2</i>



# Traslocazioni cromosomiche: linfoma di Burkitt



Le mutazioni puntiformi non sono il solo modo in cui i protooncogeni sono convertiti in oncogeni nei tumori umani. Molte cellule cancerose mostrano anomalie nella struttura dei cromosomi, tra cui traslocazioni, duplicazioni e delezioni. I riarrangiamenti genici che derivano da traslocazioni cromosomiche portano spesso all'attivazione di oncogeni.

Il primo esempio caratterizzato di attivazione di un oncogene per traslocazione cromosomica è stato l'oncogene **c-myc** nei **linfomi di Burkitt** dell'uomo e nei plasmocitomi di topo, che sono neoplasie dei **linfociti B** che producono anticorpi.

Promotore dei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline



## Traslocazione cromosomiche: linfoma follicolare

La traslocazione di materiale genetico tra i cromosomi 14 e 18 t(14;18) è la lesione molecolare tipica che si riscontra nella maggioranza dei linfomi follicolari (60-80% dei casi).

La traslocazione sposta **Bcl-2 dal cromosoma 18 al cromosoma 14, accanto al gene per le catene pesanti delle immunoglobuline JH**. La conseguenza della traslocazione è il riarrangiamento molecolare Bcl-2-JH. Il gene Bcl-2 passa così sotto il controllo trascrizionale di una potente regione del gene per le catene pesanti.

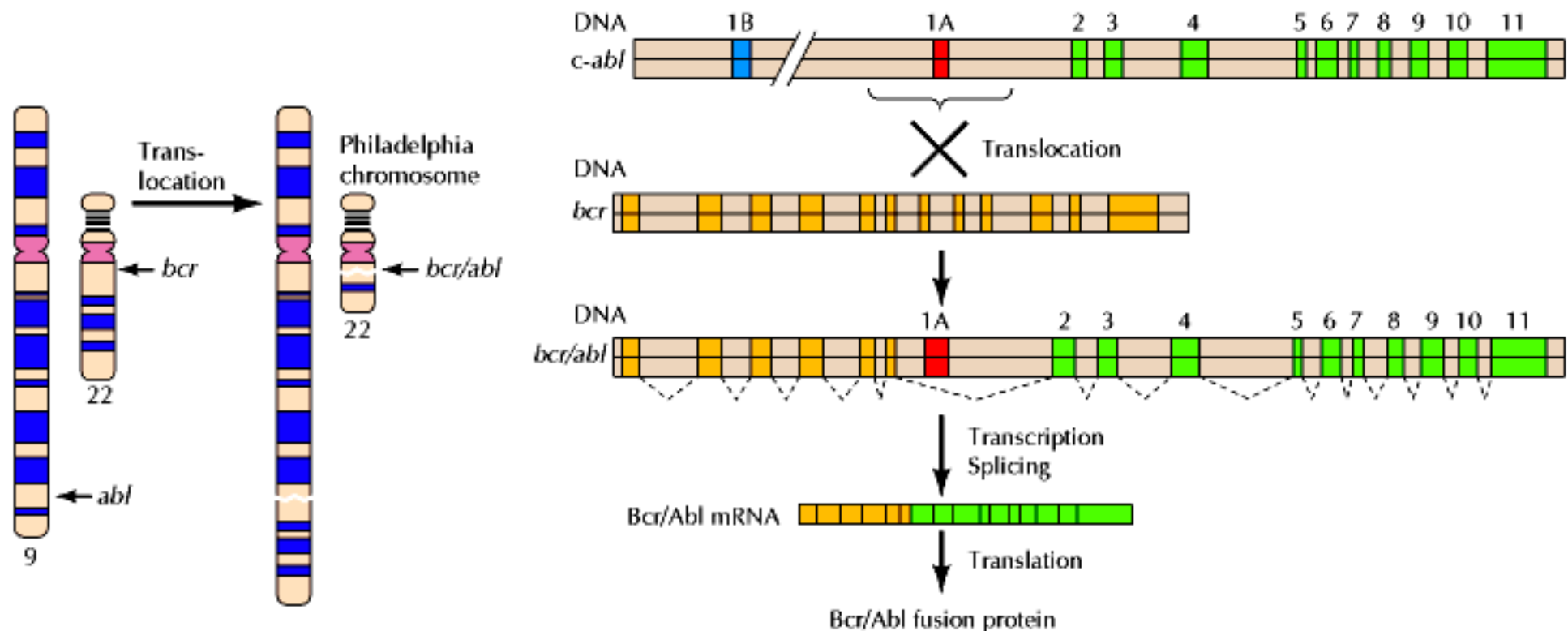
L'alterata regolazione trascrizionale del gene Bcl-2 determina la produzione di alti livelli della proteina anti-apoptotica Bcl-2 (proto- oncogene attivato)



## Traslocazione cromosomiche: leucemia mieloide cronica

La traslocazione del protooncogene ***abl*** dal cromosoma 9 al cromosoma 22 è presente nella **leucemia mieloide cronica**. La traslocazione porta alla fusione del gene *abl* (Abelson) con il suo partner di traslocazione, un gene chiamato *bcr* (breakpoint cluster region), sul cromosoma 22.

Il risultato è la produzione di una **proteina di fusione Bcr/Abl** in cui il terminale amminico della proteina **Abl** è sostituito da sequenze aminoacidiche **Bcr**. La fusione delle sequenze Bcr porta **all'attività anomala e alla alterata localizzazione subcellulare della proteina-tirosina chinasi Abl** e alla **trasformazione della cellula**.



## Dr. Janet Rowley, la mamma della genetica del cancro

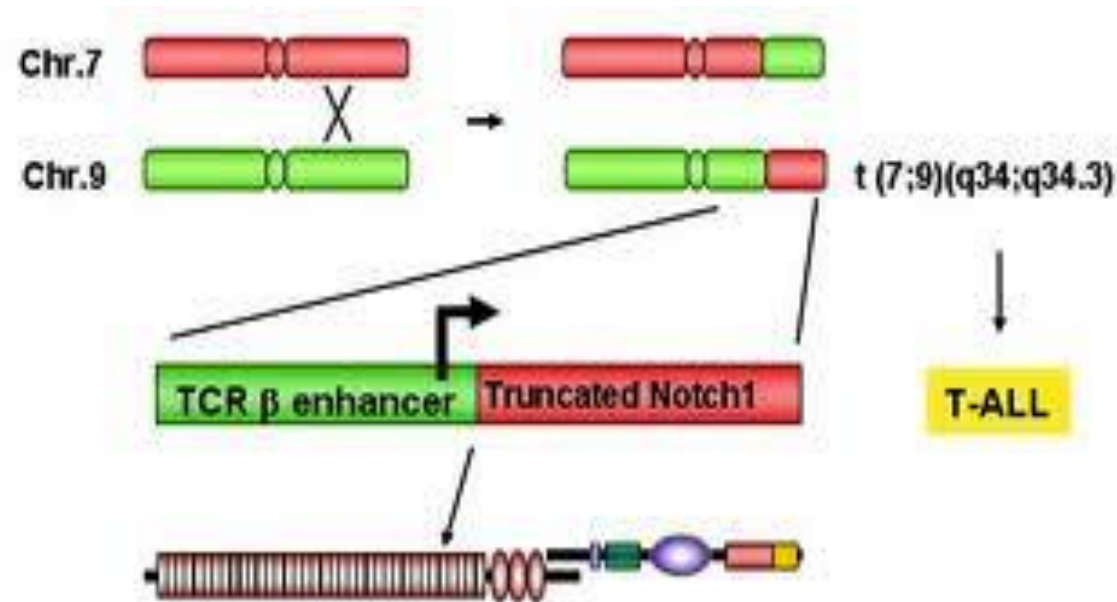


Jason Smith/University of Chicago Medical Center

*Dr. Janet Davison Rowley, 85, is the matriarch of modern cancer genetics. Without her 1970s finding that broken and translocated chromosomes were a factor in blood cancers, we might not have the treatments for leukemia that are commonplace today. We spoke earlier this winter at her University of Chicago offices and also at the Hyde Park home she shares with her husband of 62 years, Donald Rowley, a research pathologist. An edited and condensed version of the interviews follows.*



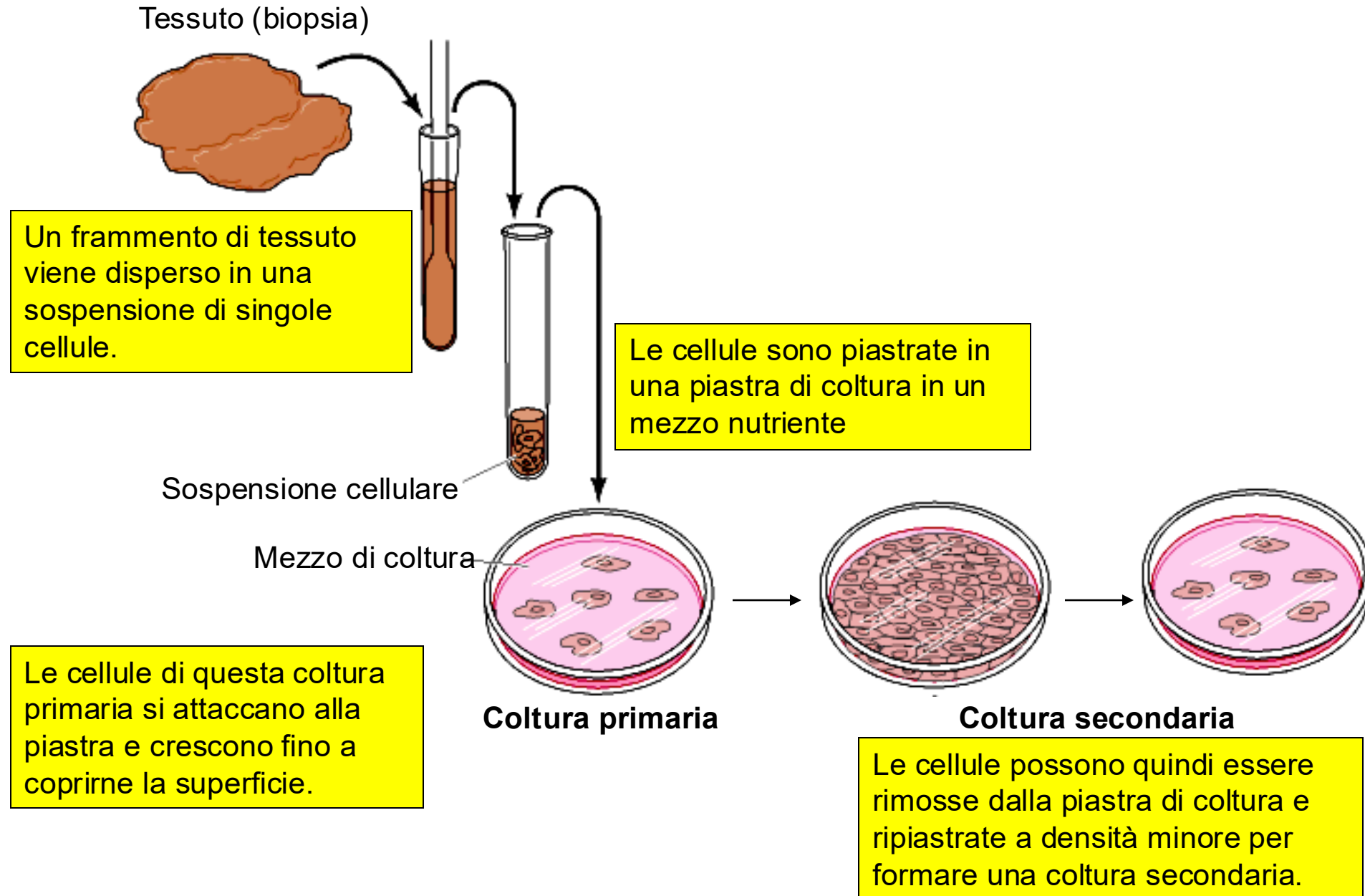
**Il recettore Notch è sovraregolato (o iperespresso) nel 50% delle leucemie linfoblastiche acute a cellule T.**



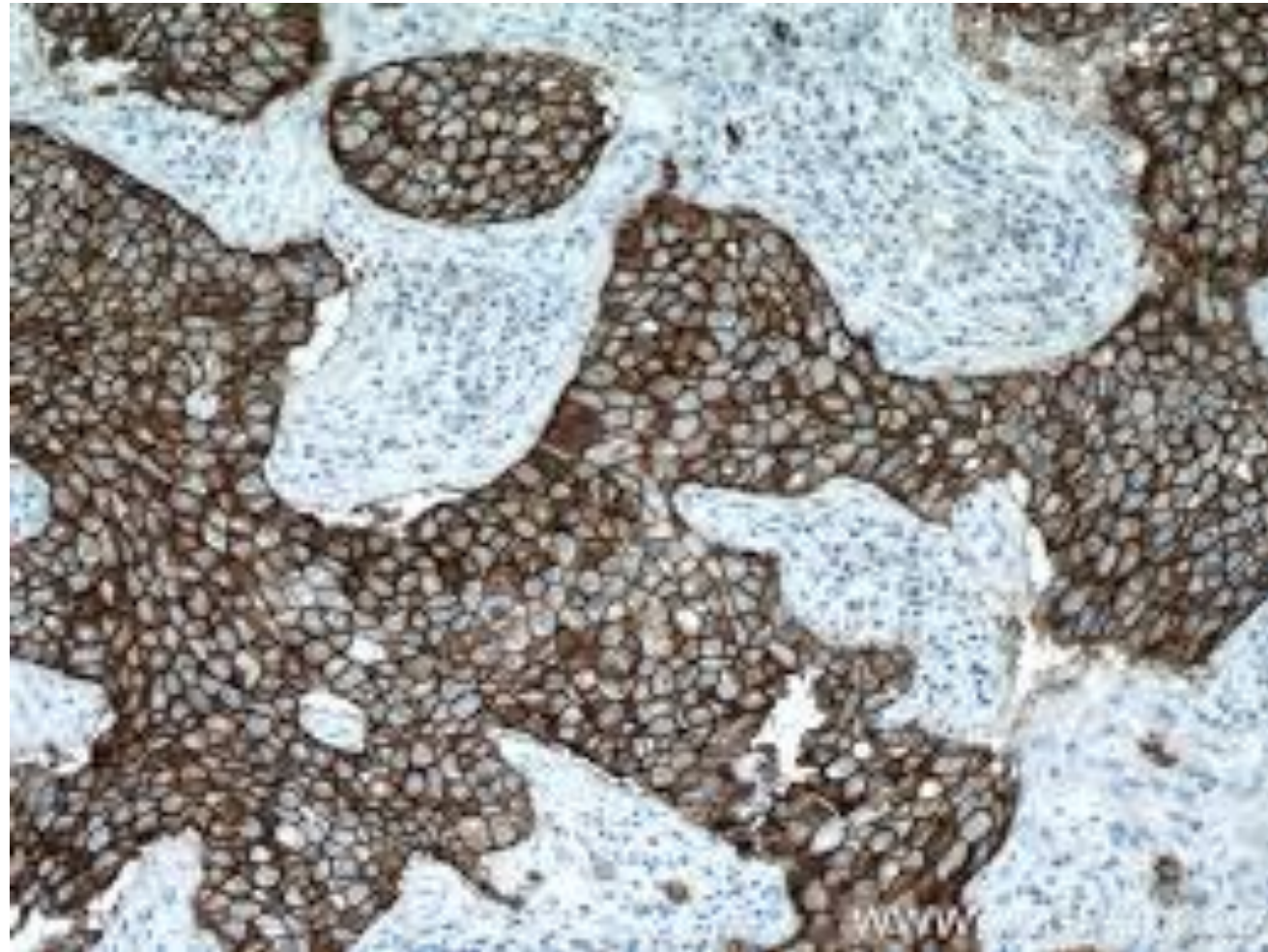
**Notch sotto il controllo del promotore del gene che codifica per il recettore dei linfociti T**



# Studio delle cellule trasformate: colture cellulari da biopsie

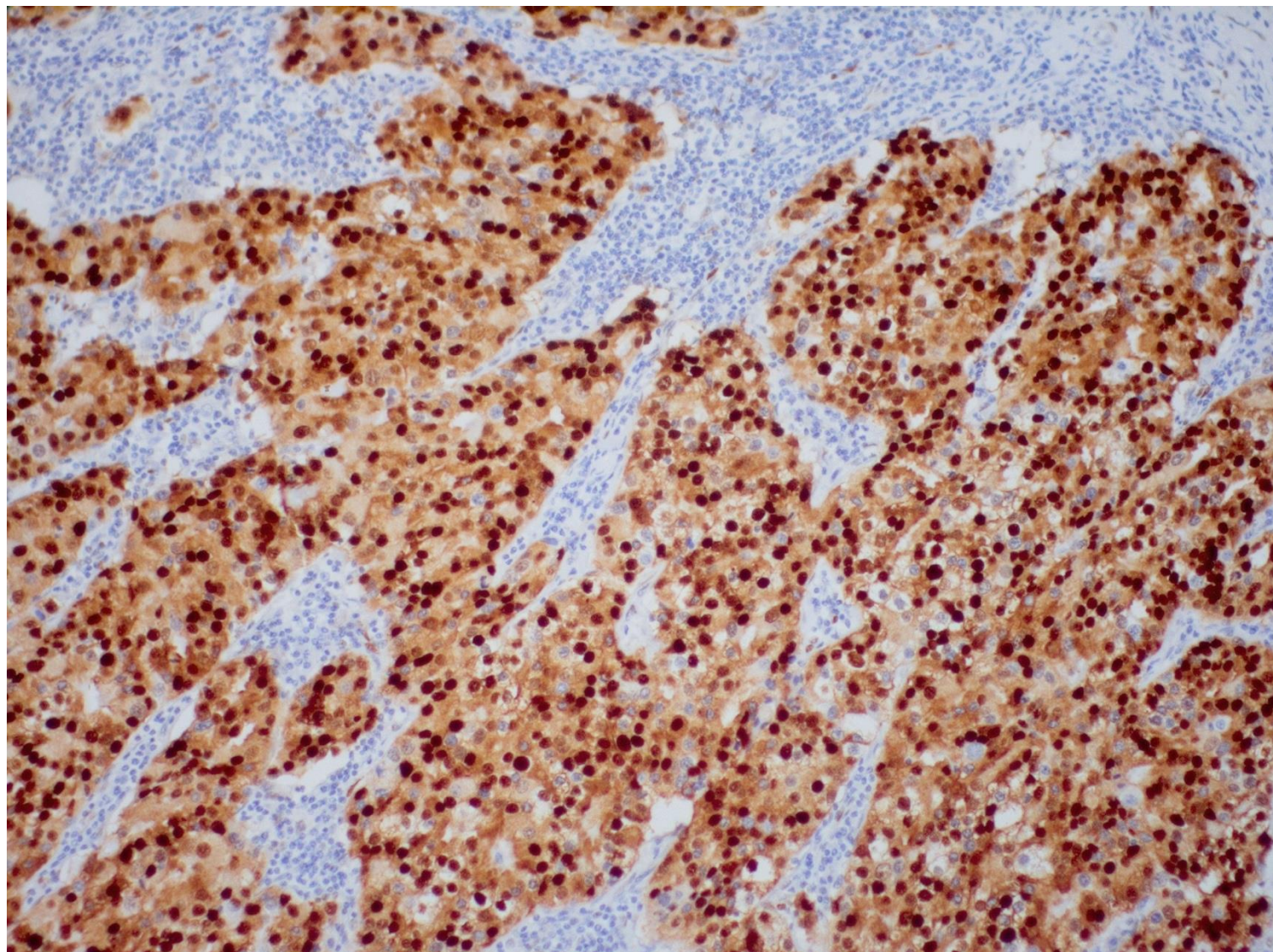


## Studio delle cellule trasformate: Immunoistochimica



p53 - carcinoma della mammella





Cyclin D - carcinoma della mammella



# **Alterazioni= mutazioni di 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 oncogenico a causa di mutazioni*

*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 protooncogene** 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 proteggendo in tal modo la cellula dall'accumulo di mutazioni potenzialmente tumorali.

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

