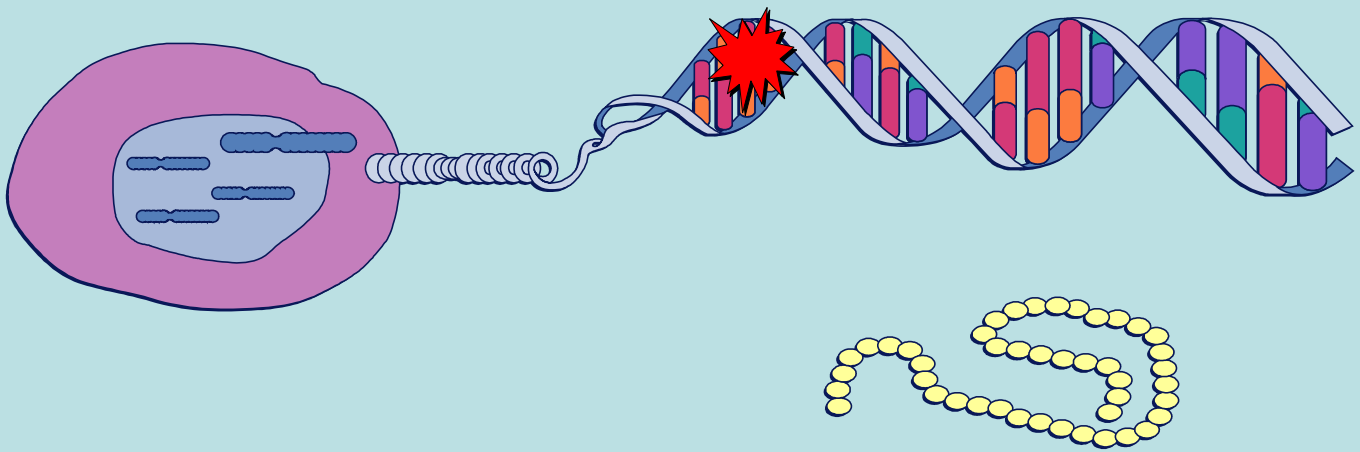
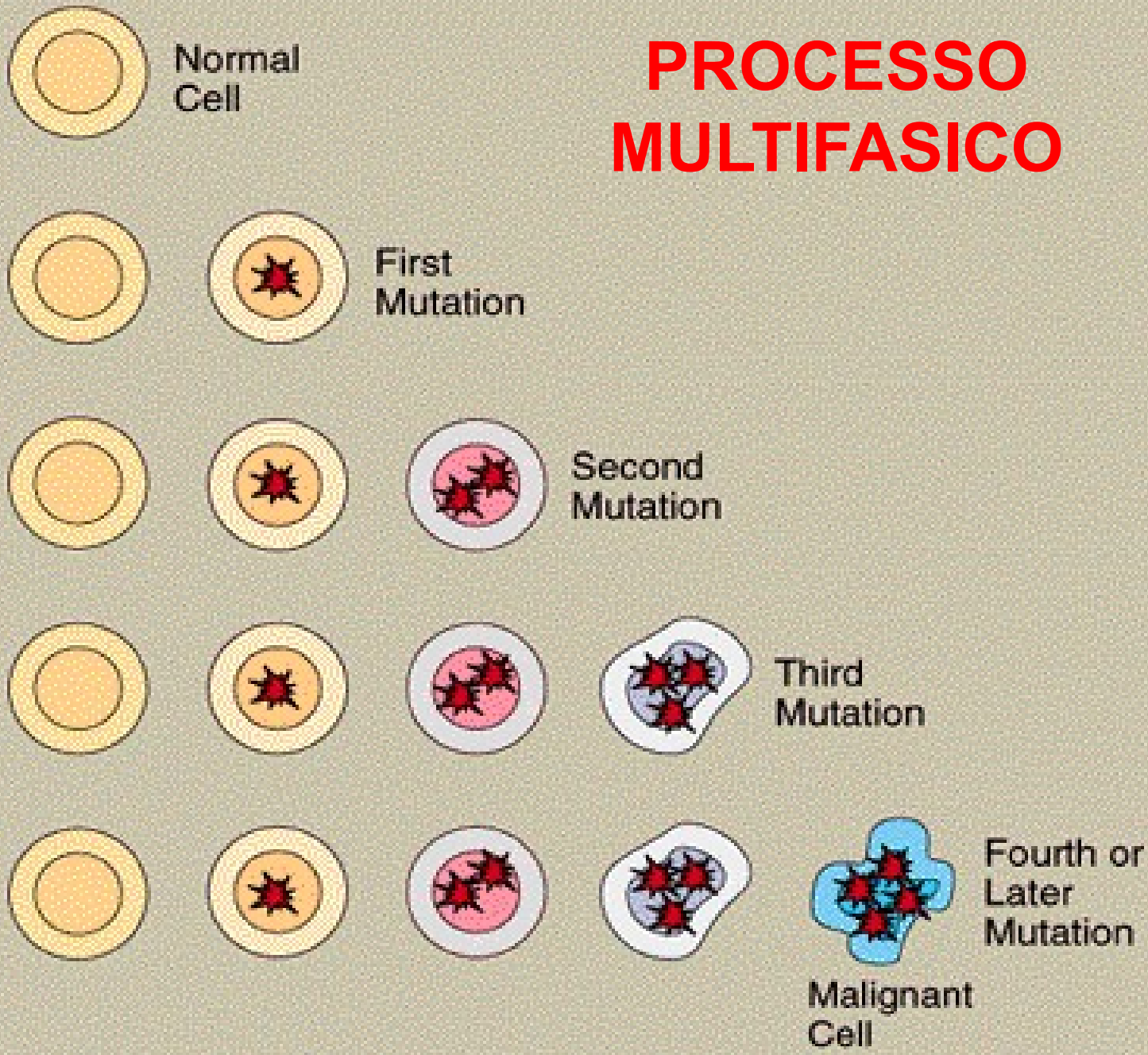
Il Cancro è una malattia genetica



PROCESSO MULTIFASICO



Il Cancro è sempre *genetico*

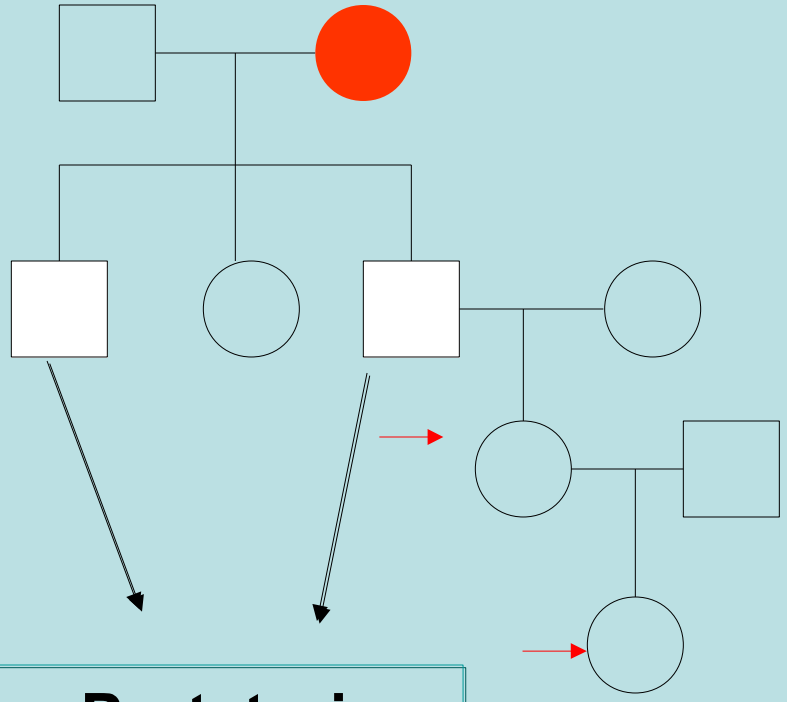
Talvolta il cancro è *ereditario*

Ciò che viene ereditato non è la malattia, bensì la PREDISPOSIZIONE

In assenza di ulteriori mutazioni nella cellula

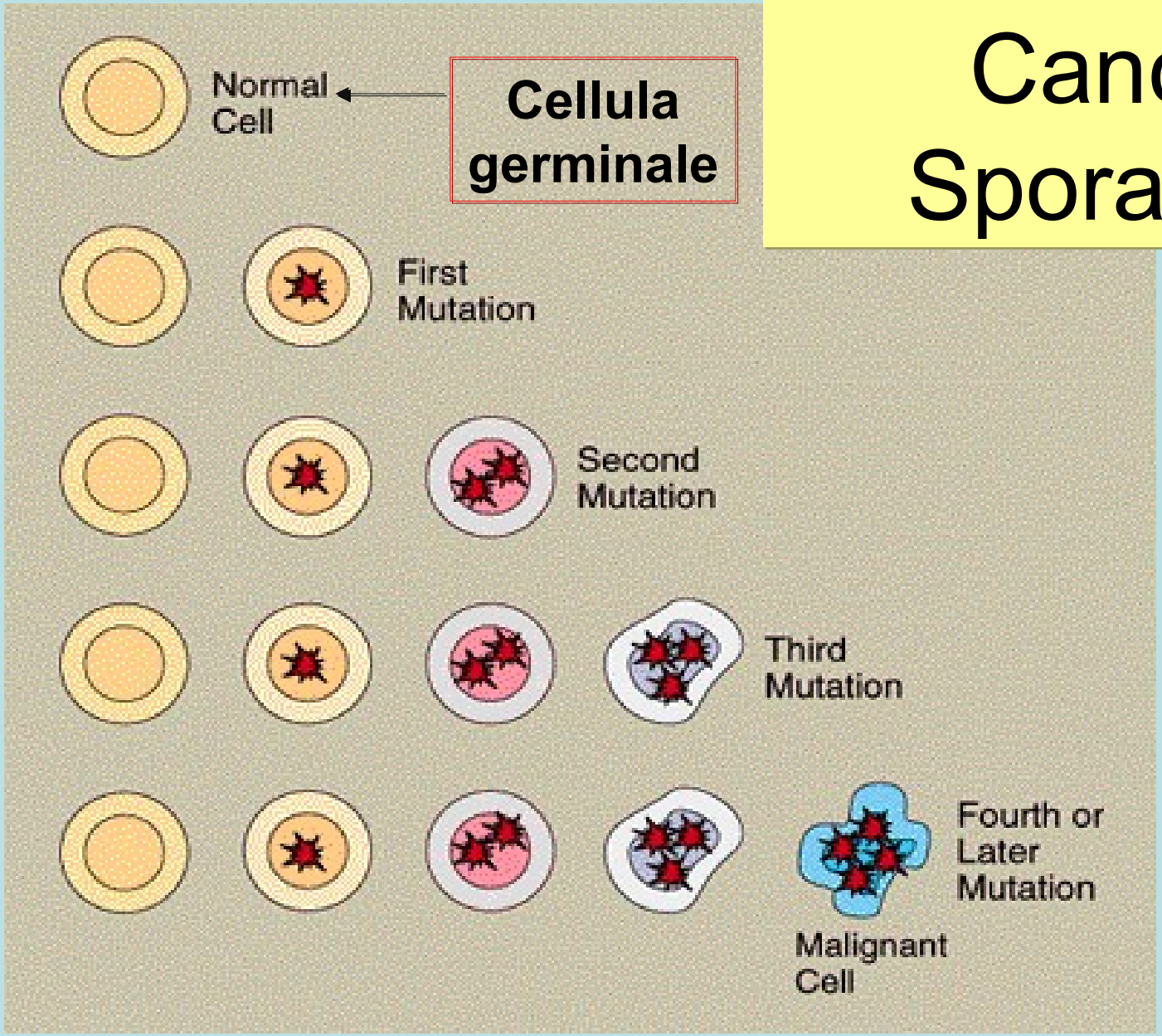
=

NO CANCRO

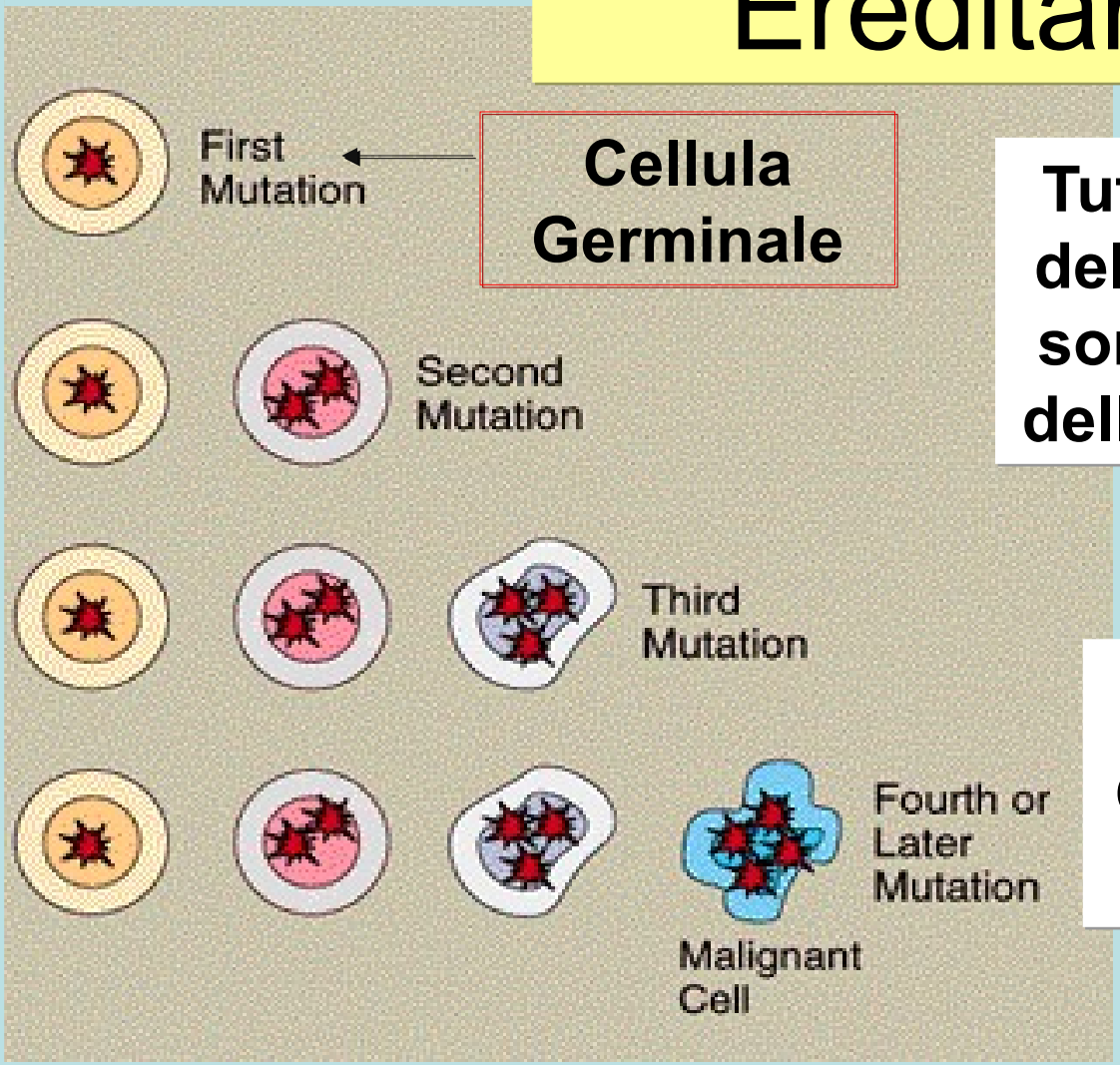


Portatori asintomatici

Cancro Sporadico



Cancro Ereditario



Cellula Germinale

Tutte le cellule dell'organismo sono portatrici della mutazione

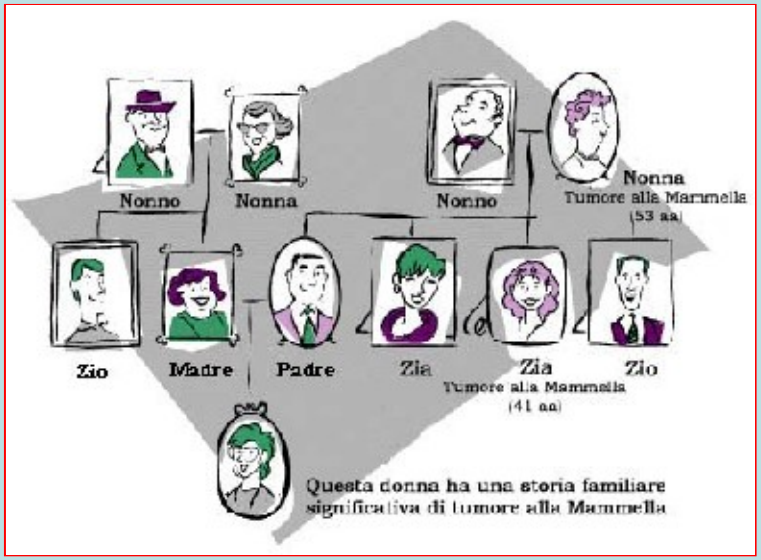
Aumento del rischio di cancro

Mutazioni Germinali e Somatiche

- Linea germinale
  - In tutte le cellule
  - Screening familiare

Consulenza genetica

individuare i familiari sani a rischio genetico



Precoci, Bilaterali, Multipli

- Somatica
  - E' presente nelle cellule differenziate
  - Nessuna trasmissione genetica

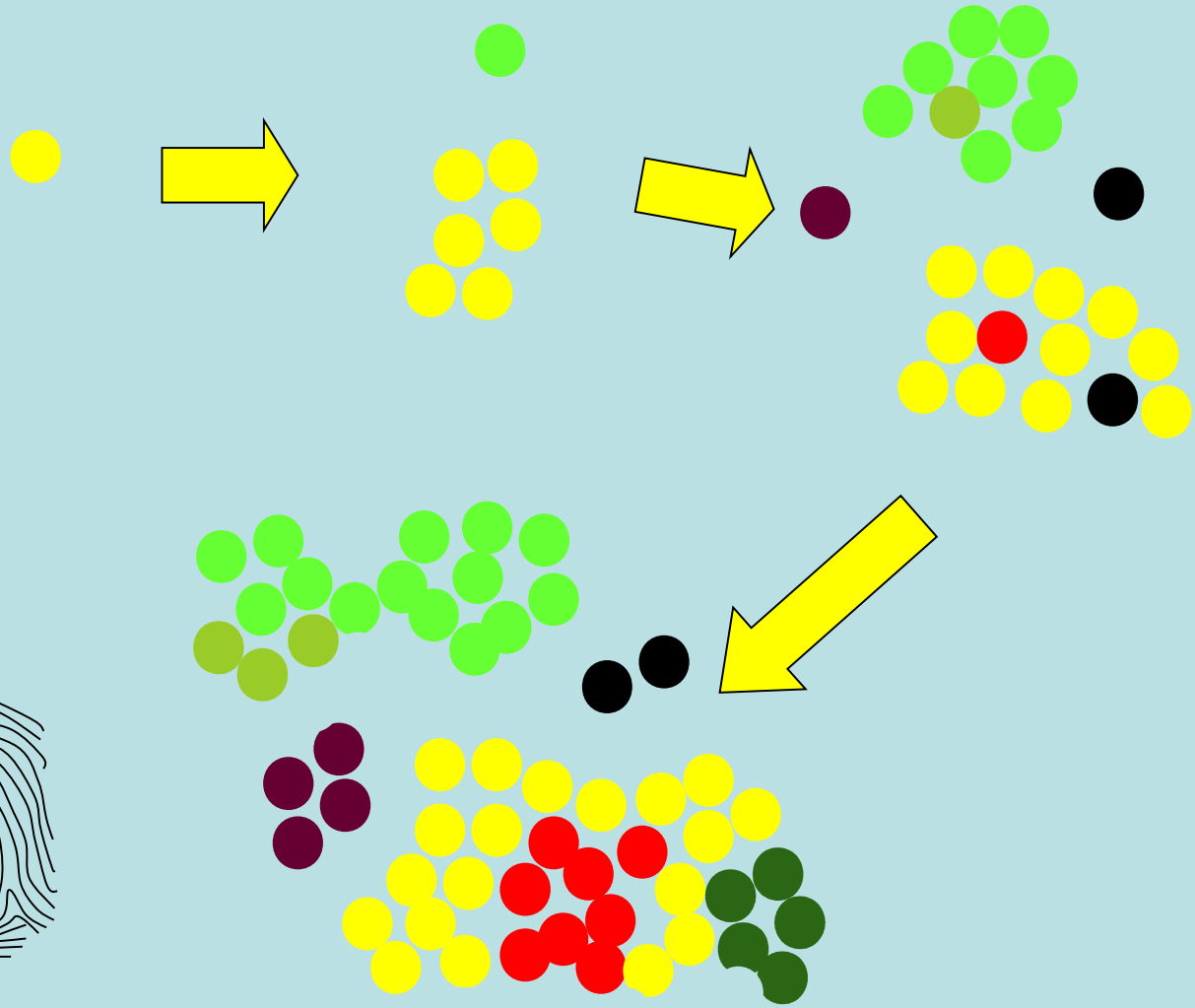
Mutazioni

- Tumori
  - Espansione clonale
  - Accumulo di mutazioni e selezione di nuovi cloni.

- PROCESSO DINAMICO!

Cancerogenesi multifasica

descrive il progressivo accumularsi di queste alterazioni, sia a livello di genotipo che di fenotipo.



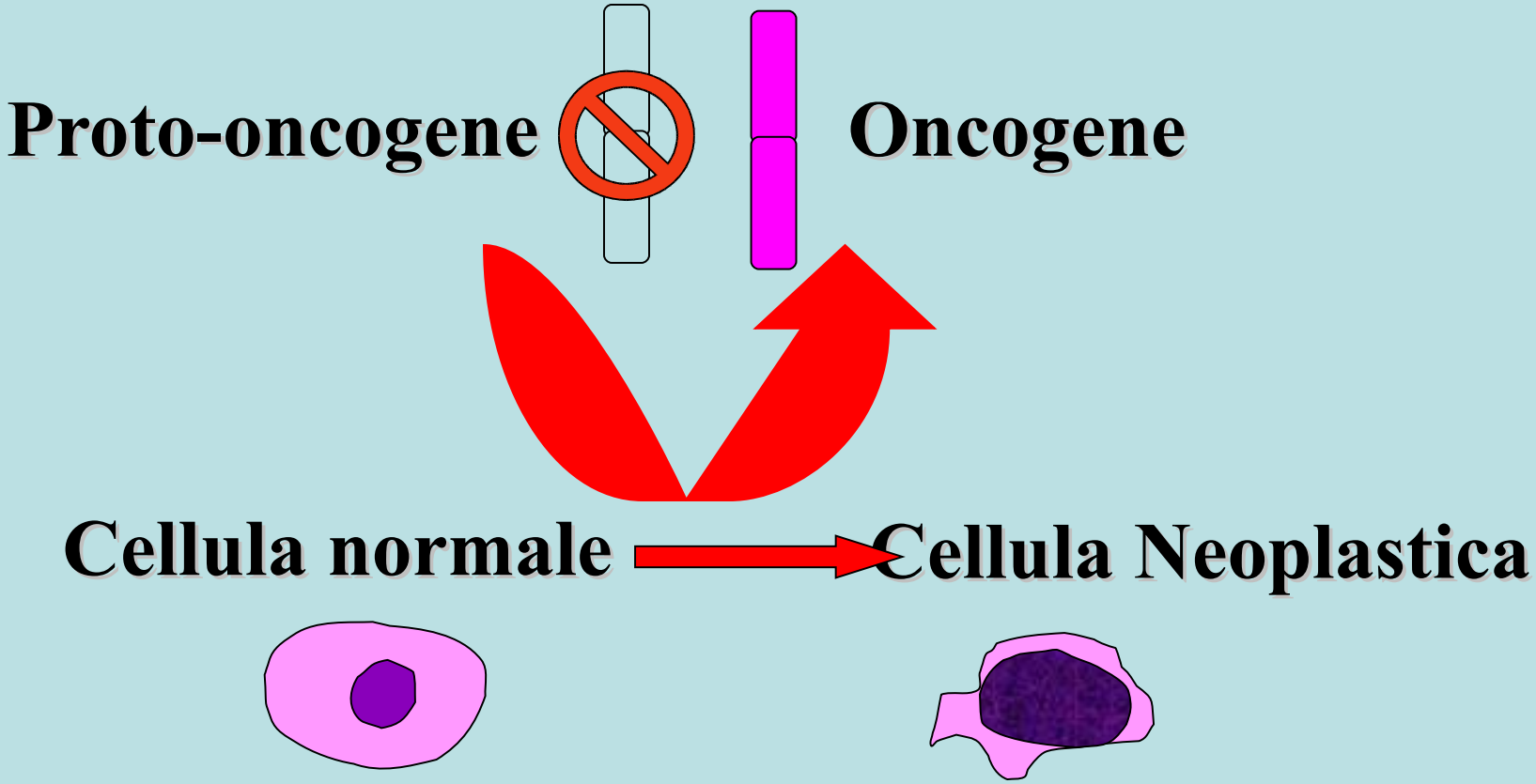
Geni di suscettibilità al Cancro

1. Oncogeni
2. Geni oncosoppressori
3. Geni di risposta al danno al DNA

1. Oncogeni

- Accelerano la moltiplicazione cellulare
- Il Cancro è causato da una mutazione attivante in uno dei due alleli
- Spesso coinvolti nel cancro sporadico (mutazioni somatiche), raramente nel cancro ereditario

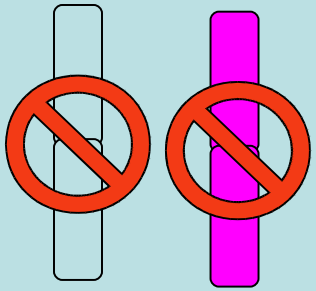
Oncogeni


Proto-oncogene
Oncogene
Cellula normale
Cellula Neoplastica

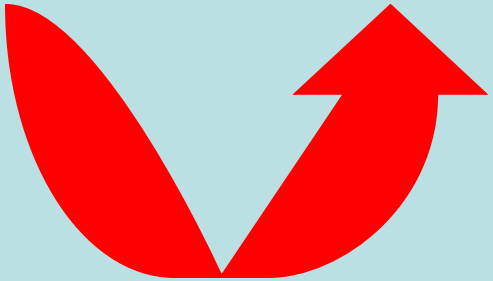
1. Geni Oncosoppressori

- Controllano la proliferazione cellulare
- Il Cancro è causato da una mutazione inattivante in entrambi gli alleli
- Responsabili della maggior parte di sindromi neoplastiche ereditarie

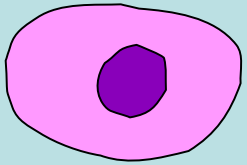
Tumor Suppressor Genes

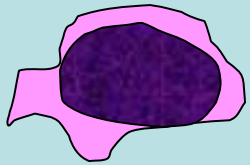


Gene soppressore

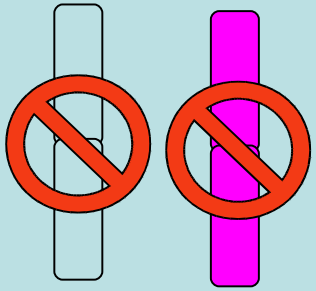


Cellula normale → **Cellula Neoplastica**

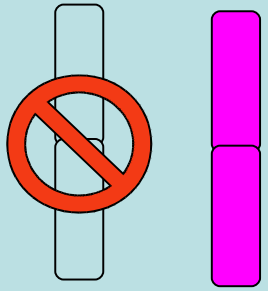




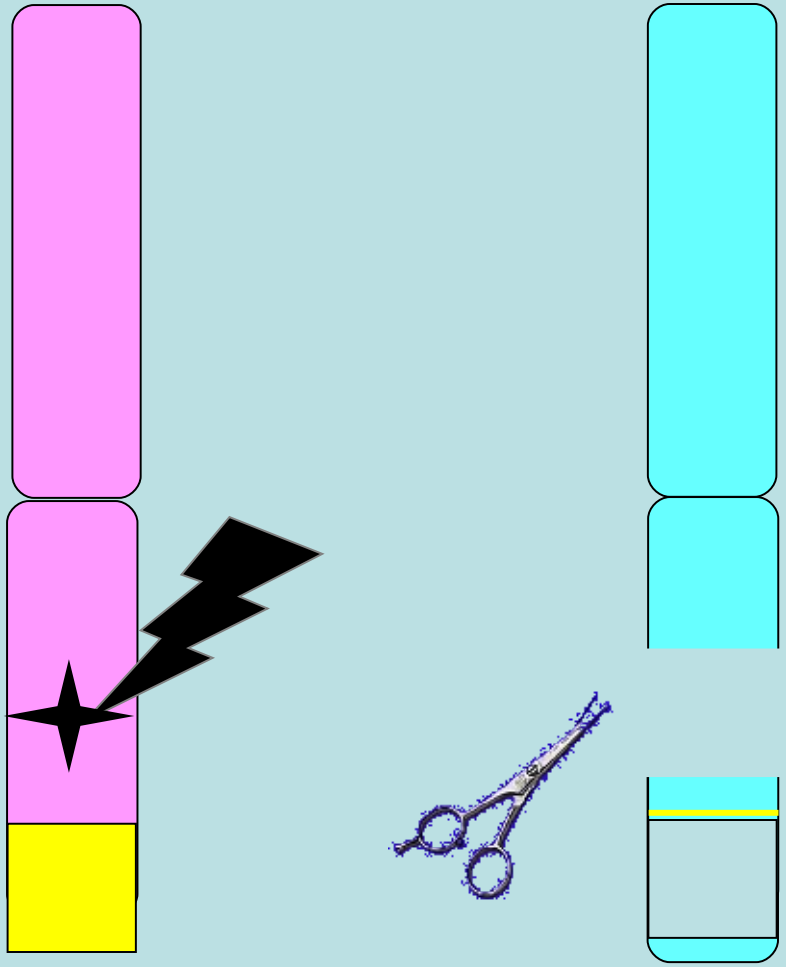
- Tumor suppressor genes
  - Recessive, loss of property



- Oncogenes
  - Dominant, gain of property

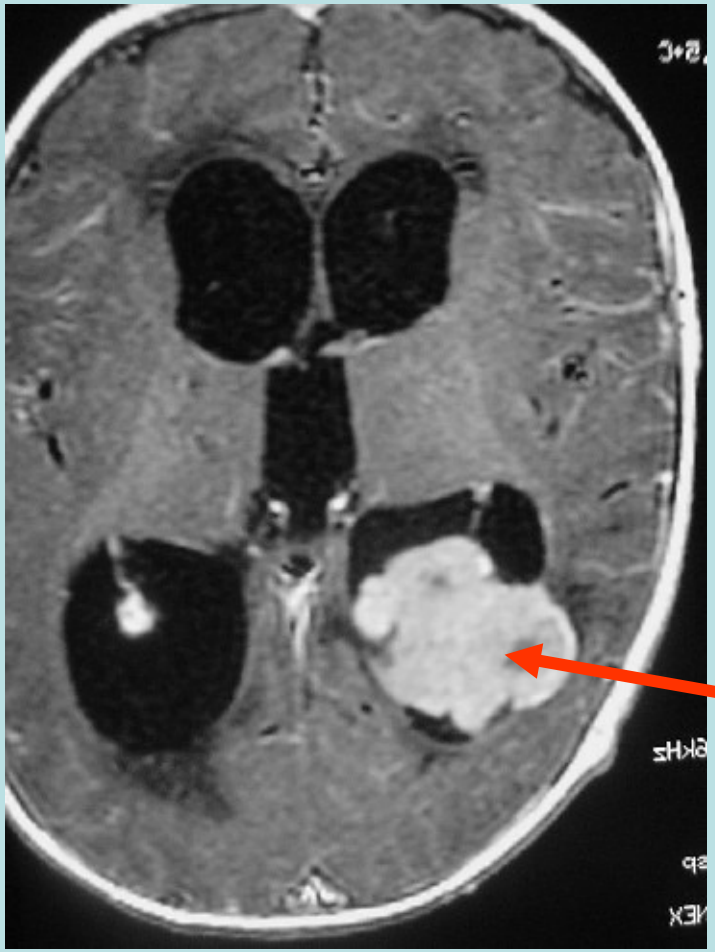


Tumor Suppressor Genes



MOLECULAR PATHOLOGY

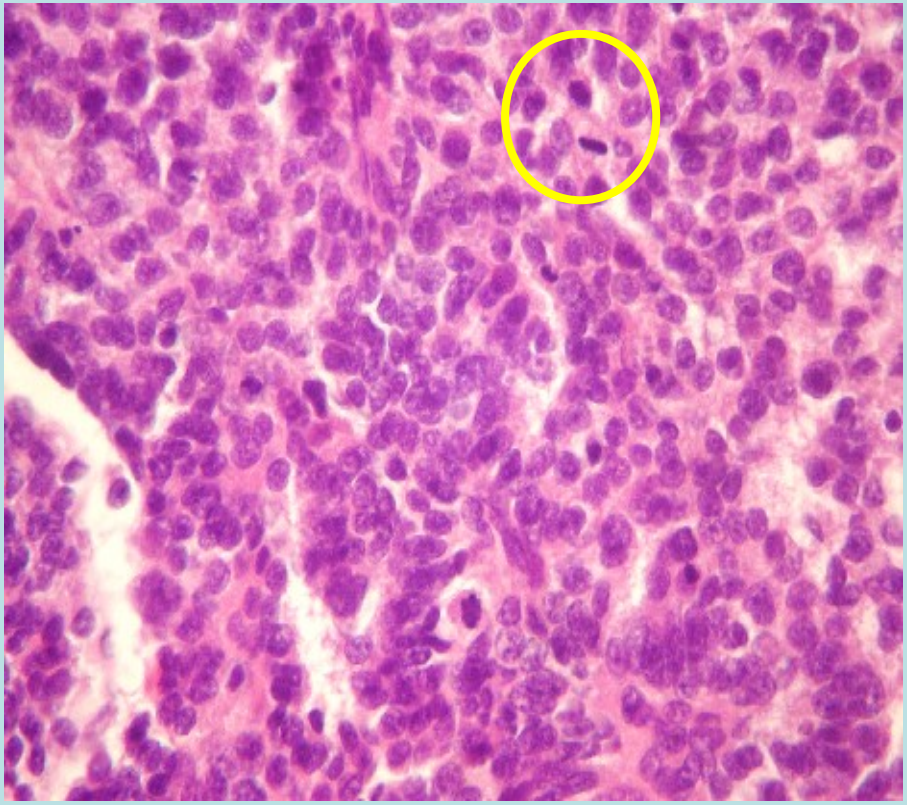
DIAGNOSIS



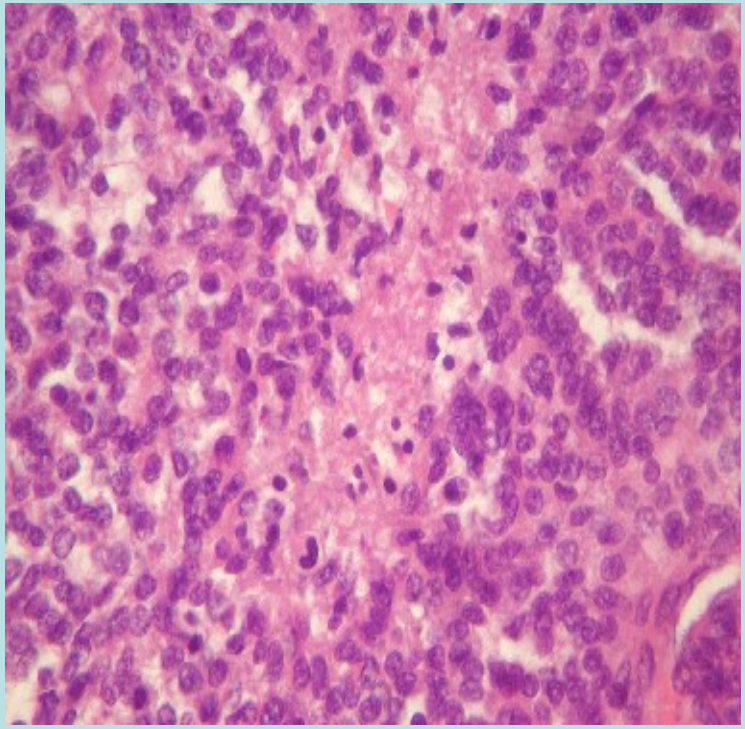
Age: 3 months

expansive lesion
of a lateral ventricle

Epitheliomorph neoplasia with papillary and solid areas



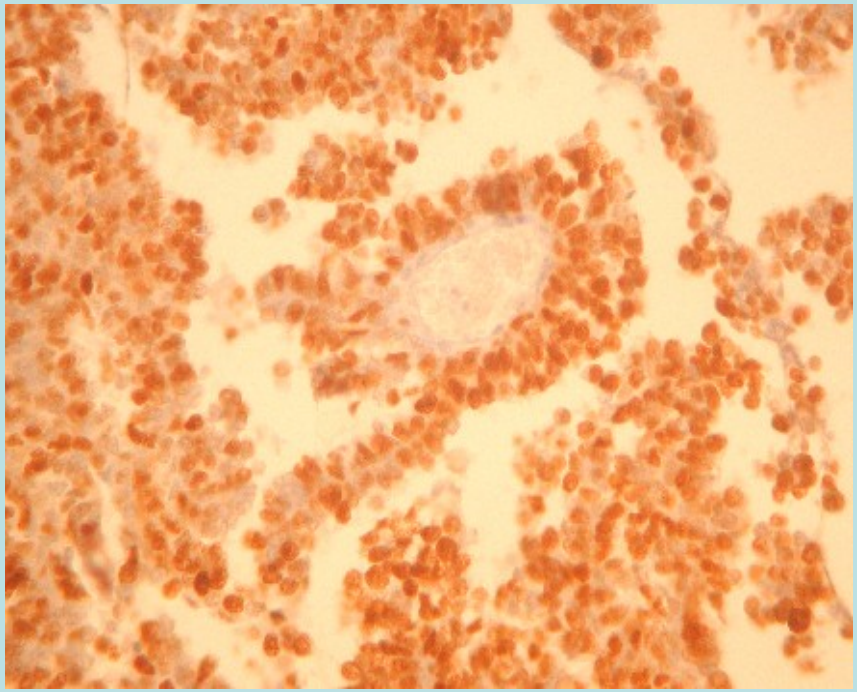
high mitotic index



necrosis

- ***carcinoma of corhoid plexus***

- ***sometime associated to the Li-Fraumeni Syndrome: hereditary transmission of a p53 pathogenic mutation***

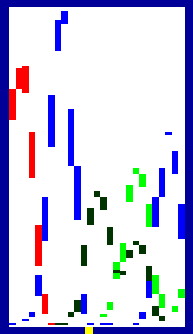


positivity:

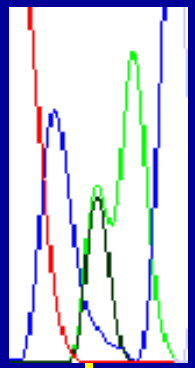
- intense

- 100%

Mather
CGA= Arg
CGG= Arg



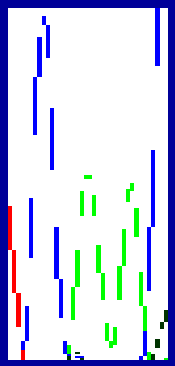
Father
CGA= Arg
CAA= Gln



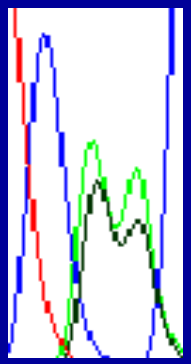
….ttCGAcc….
Codon 213 Arg
Gene p53 exon 6

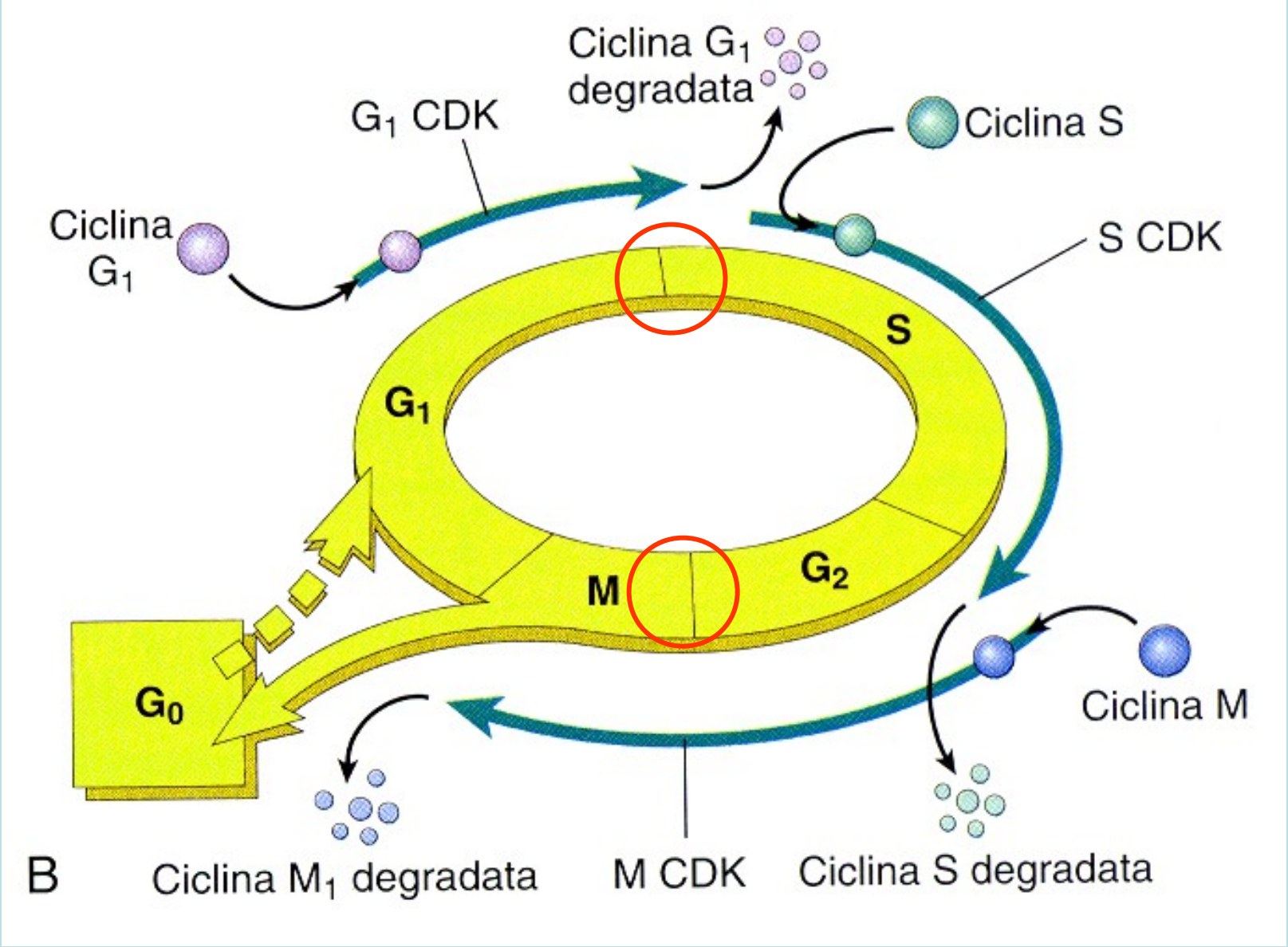
Son

Tumor
CAA= Gln

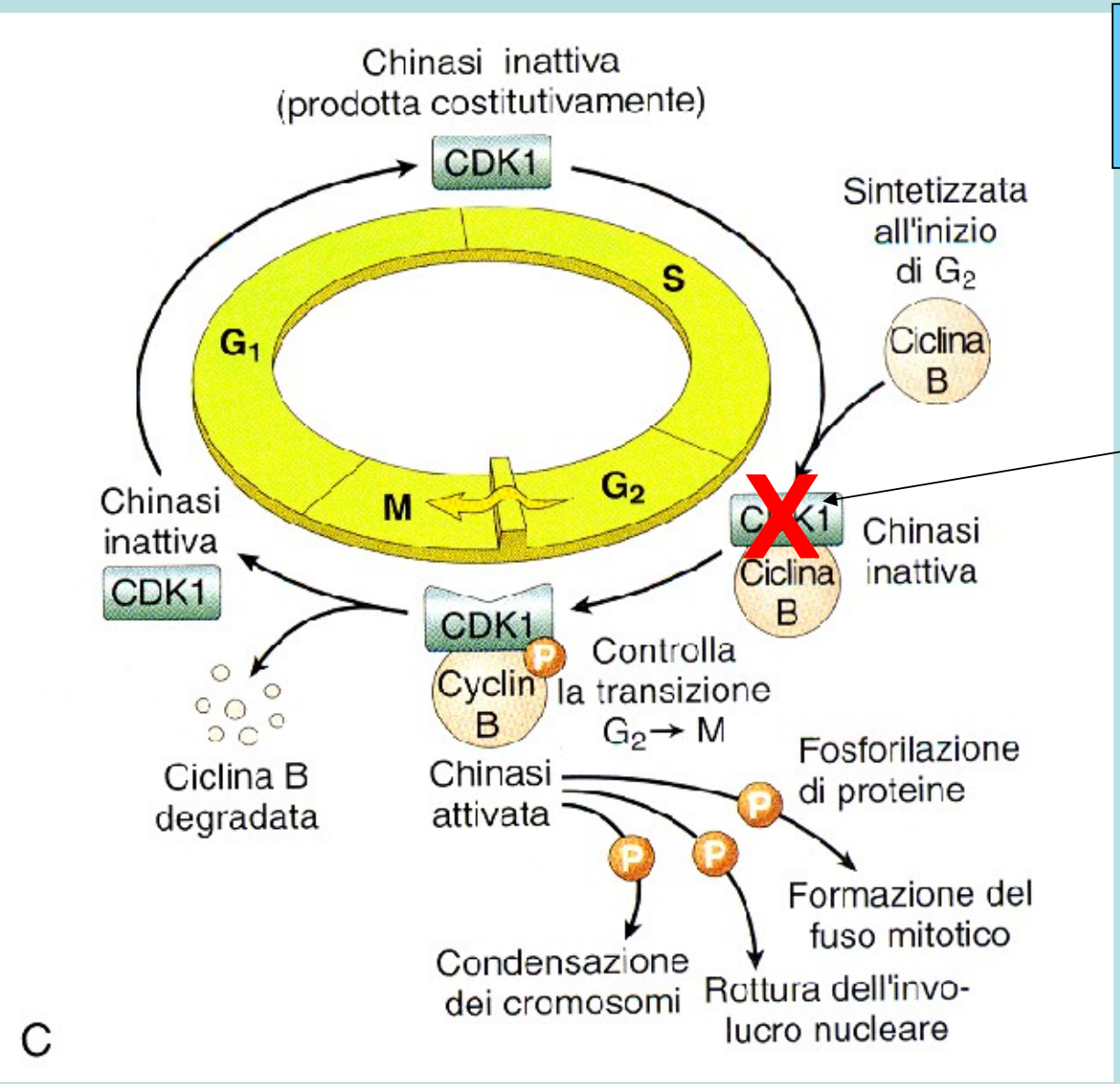


Blood
CGG= Arg
CAA= Gln





Controllo della progressione del ciclo cellulare. Le chinasi ciclina-dipendenti (CDK) sono sintetizzate costitutivamente ma si attivano solo quando formano complessi con le cicline



P53

Guardiano del genoma

p21/waf

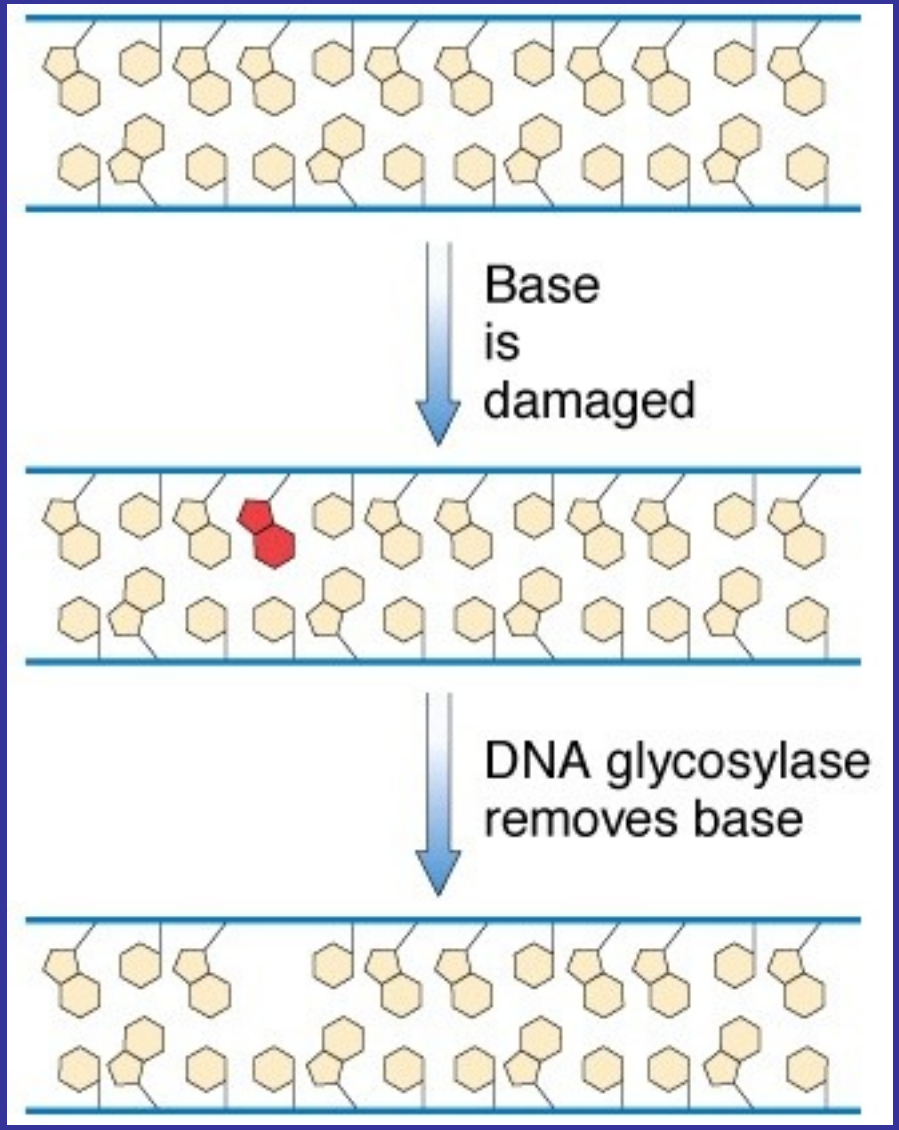
Inibitori delle CDK

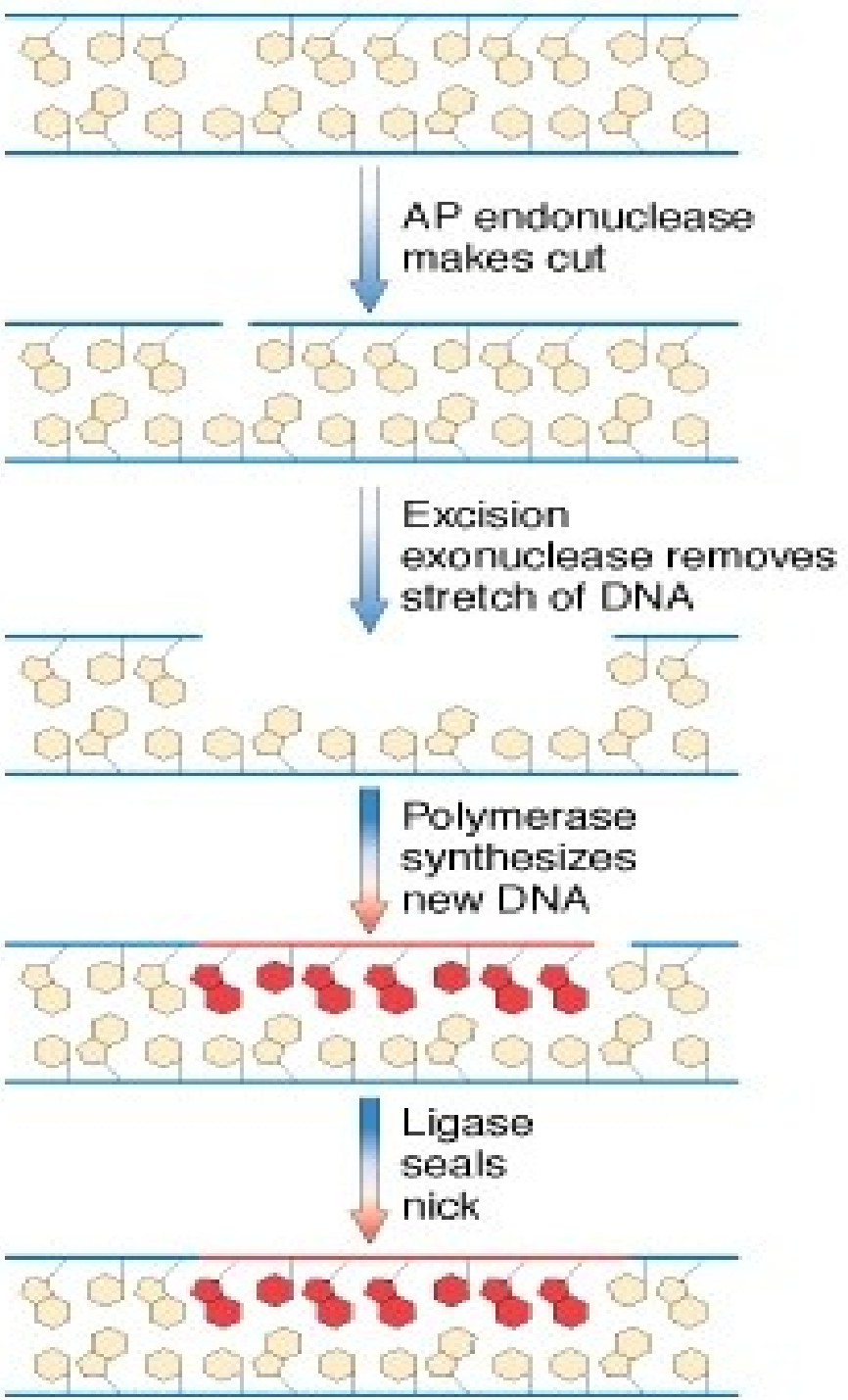
Apoptosi

Regolazione dell'attività chinassicaCDK1 da parte della ciclina B nella transizione G2→M

1. Geni di Risposta al danno del DNA

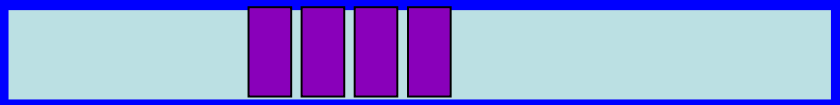
- Riparano i danni al DNA
- Il cancro è causato da mutazioni inattivanti in entrambi gli alleli (considerati un sottogruppo di Geni Oncosoppressori)
- La perdita della loro funzione determina l'accumulo di mutazioni in altri geni cruciali


Base
is
damaged
DNA glycosylase
removes base

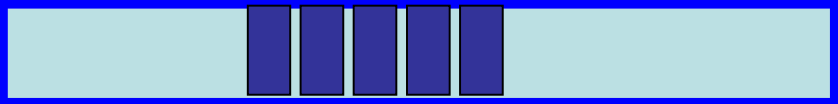

AP endonuclease
makes cut
Excision
exonuclease removes
stretch of DNA
Polymerase
synthesizes
new DNA
Ligase
seals
nick

Microsatellite Instability

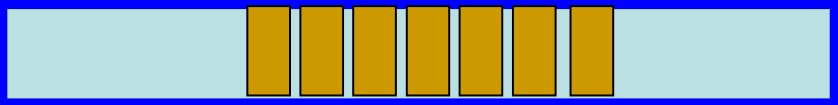
6 repeats



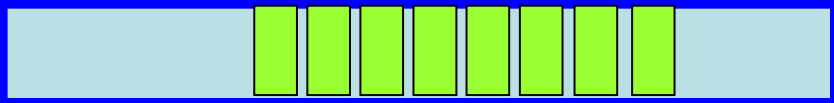
4 repeats



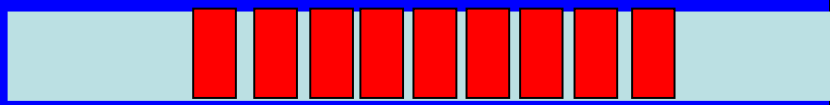
5 repeats



7 repeats

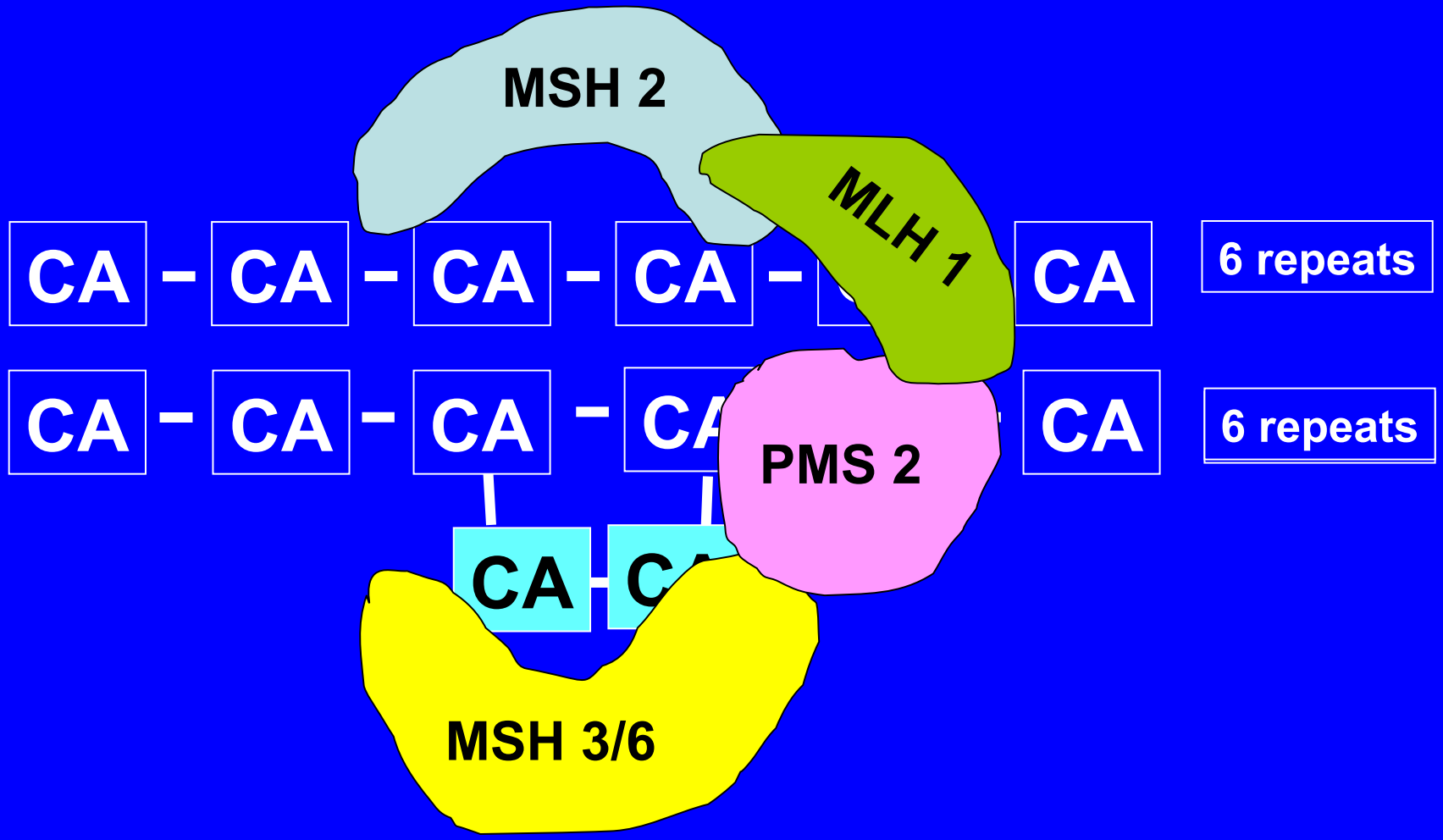


8 repeats



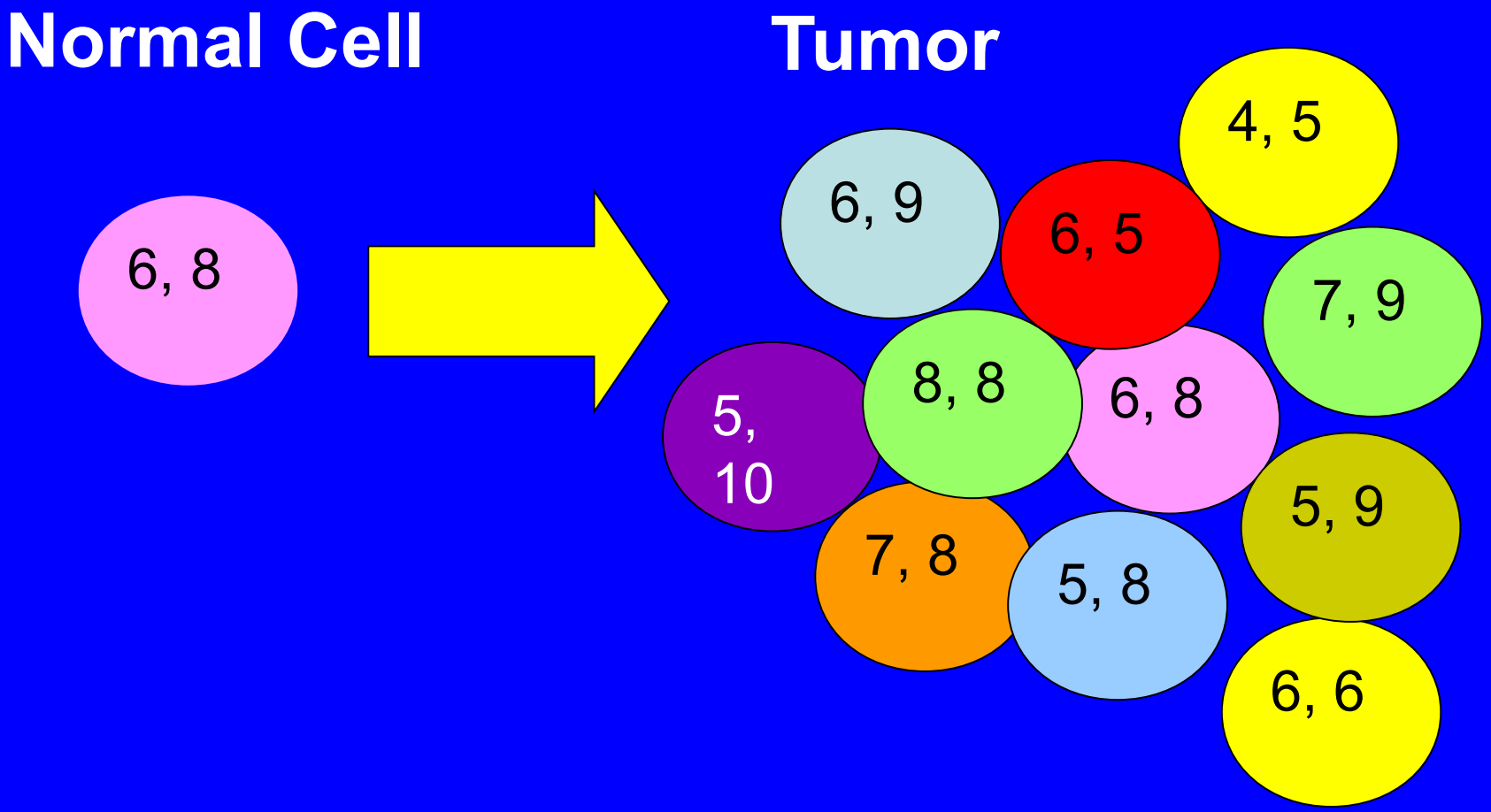
9 repeats

Mis-Match Repair

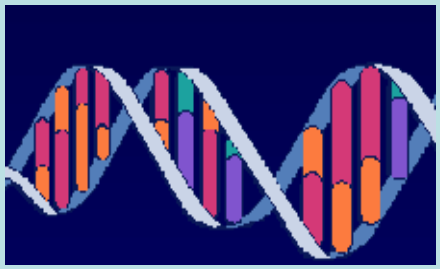


Microsatellite Instability

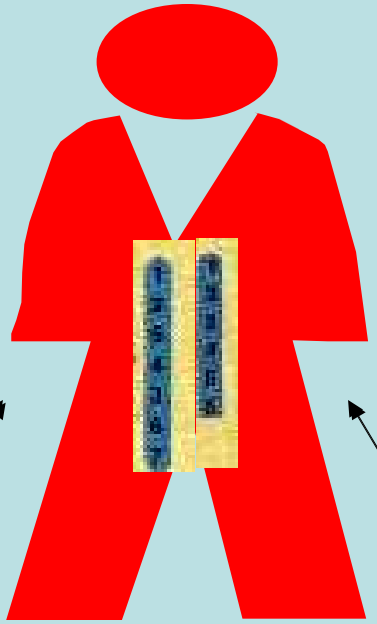
- 100-1000-fold increase in mutation rate
- Tumor progression is faster



Fattori che influenzano la penetranza



Geni modificatori



Carcinogeni

Risposta al danno del DNA

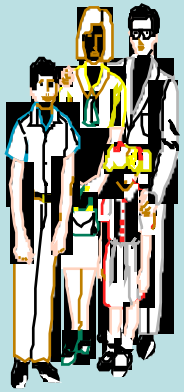
Fattori ormonali/riproduttivi

Non tutti i portatori di un gene alterato sviluppano il cancro

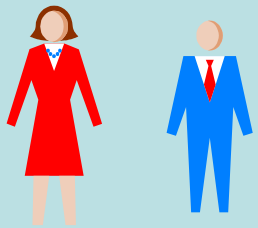
Identificazione delle forme ereditarie di cancro

Identificazione di individui predisposti

Caratteristiche dei Tumori Ereditari

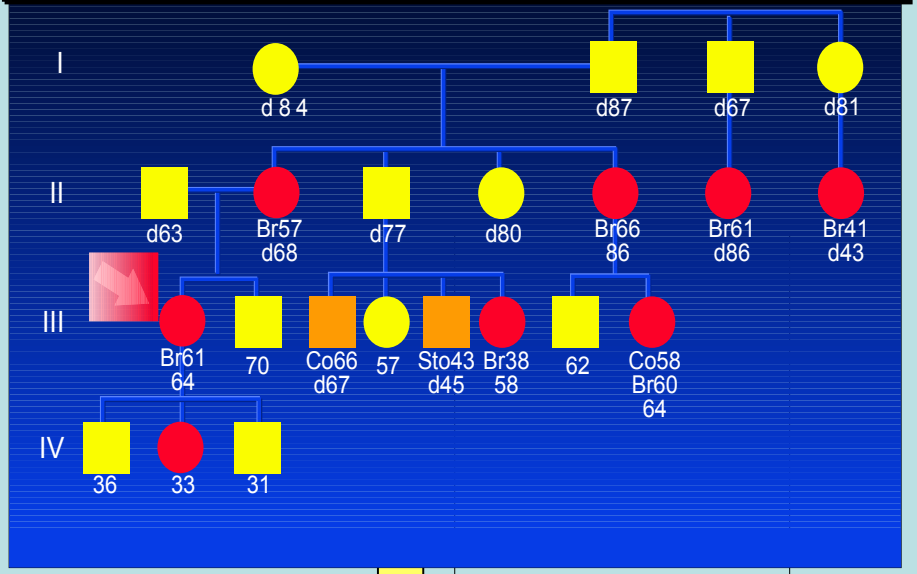


- ✓ Casi multipli nella famiglia
- ✓ Più generazioni colpite
- ✓ Associazione di specifici tipi di cancro
  - ➢ Nella stessa famiglia
  - ➢ Nello stesso individuo



- ✓ Esordio ad un'età più giovane rispetto ai tumori sporadici
- ✓ Caratteristiche tipiche di sindromi specifiche

Analisi del Pedigree



In parte dei casi permette di identificare il difetto molecolare

Test Genetico

Tumori ereditari: l'esempio del Carcinoma della Mammella e dell'Ovaio

Geni BRCA e Carcinoma Mammario

BRCA1 è un gene appartenente ad una famiglia di geni noti come oncosoppressori. Come altri oncosoppressori, BRCA1 controlla che le cellule non crescano né si dividano in modo incontrollato.

BRCA1-topoisomerasi

Carcinoma Mammario Ereditario
Geni coinvolti

Gene	CME associati (%)
BRCA1	20-40%
BRCA2	10-30%
TP53	<1%
PTEN	<1%
Geni sconosciuti	30-70%

Carcinoma Ovarico Ereditario
Geni coinvolti

Gene	COE associati (%)
BRCA1	~ 70%
BRCA2	~ 20%
MSH2, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2	~ 2%
Altri	~ 8%

Famiglie che presentano mutazioni di BRCA1/2 sono anche a maggior rischio di tumori del pancreas, della prostata e dello stomaco.

Genetics of Colon Ca

- Tumor Suppressor Gene inactivation (85%)
  - APC gene (Vogelstein model)
  - Other genes: p53, p16, etc.
- Microsatellite instability (15%)
  - 30% Hereditary (Germline)
  - 70% Sporadic (Somatic)

CANCEROGENESI MULTIFASICA

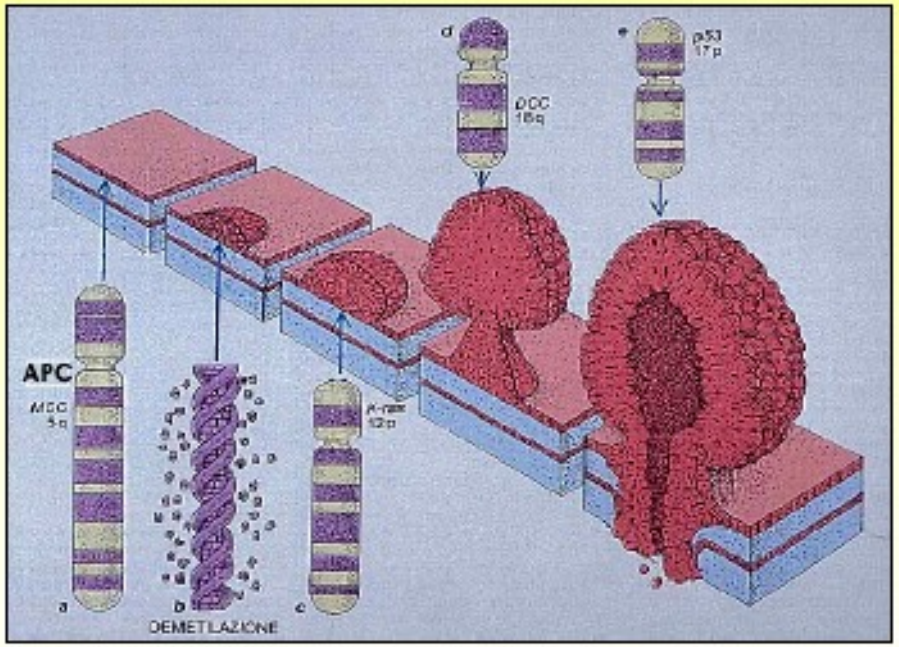
1.L'evento più precoce
mutazioni inattivanti nel gene APC

2. Ipometilazione del DNA

3. Mutazioni attivanti del protooncogene K-ras determiano divisone cellulare svincolata da ogni controllo

4.Perdità del cromosoma 18 (18q) e inattivazione del gene onco-soppressore DCC.

5.Perdita di p53, che consente la perdita del controllo del ciclo cellulare e dell'induzione di apoptosi in cellule tumorali.

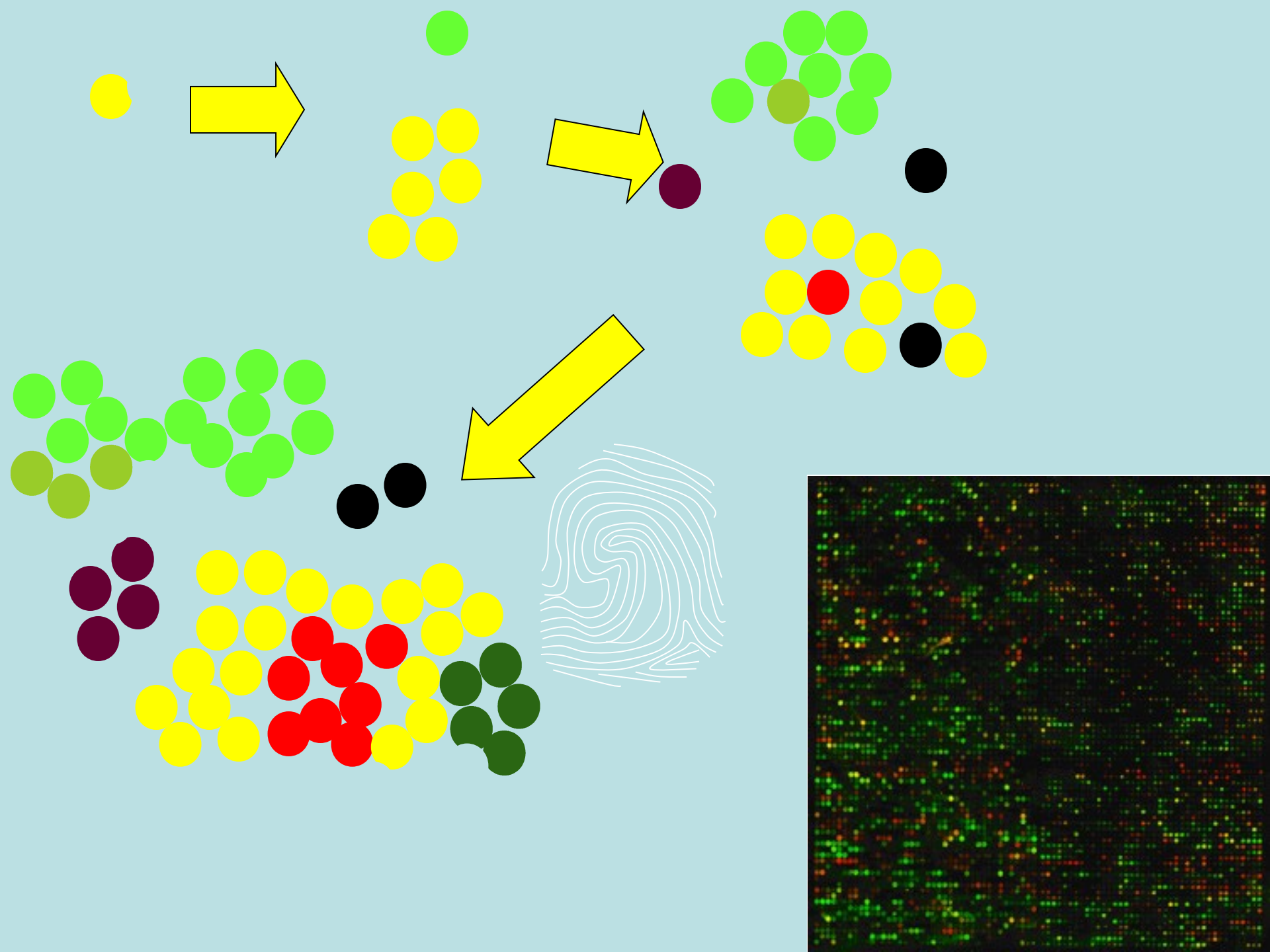


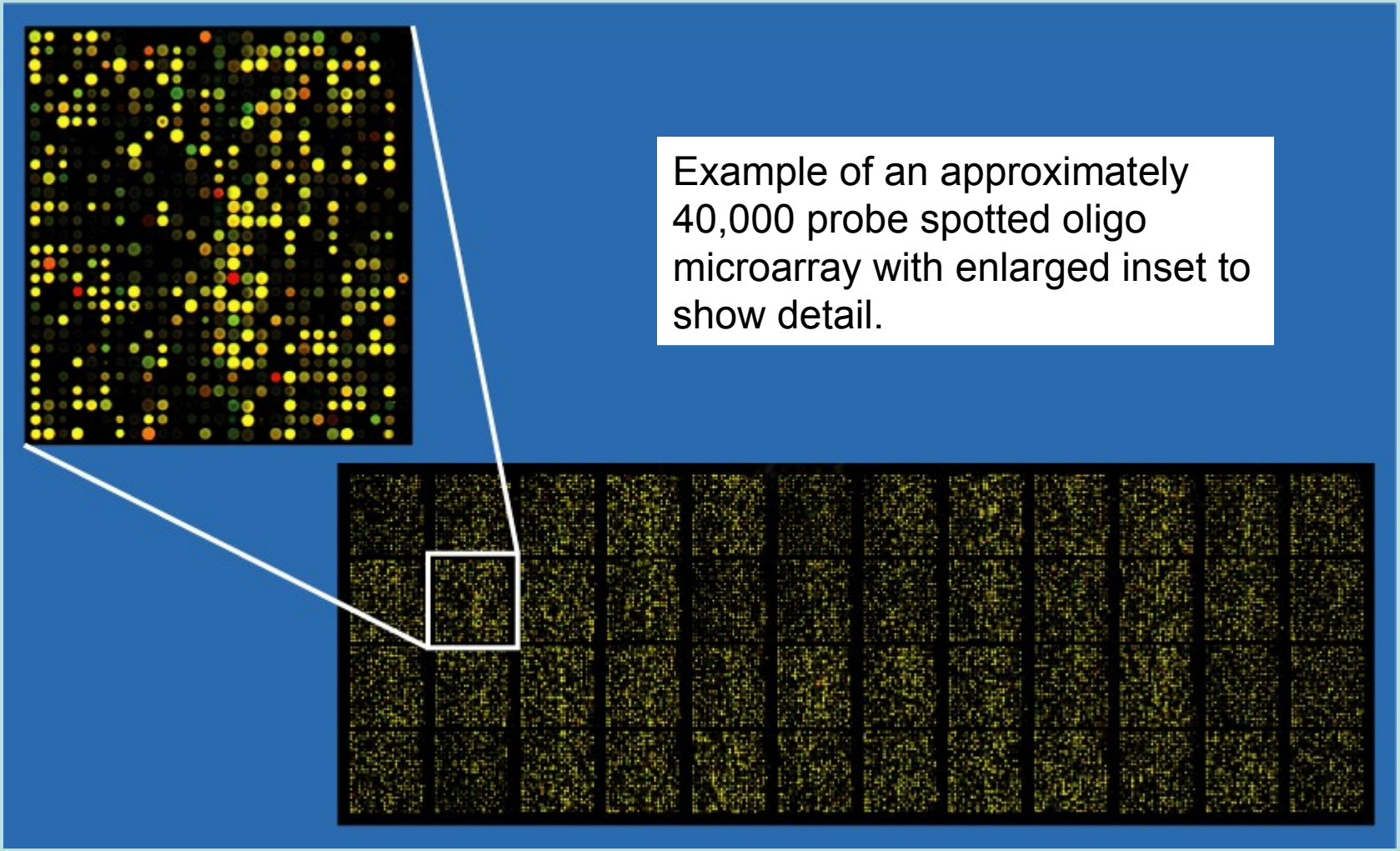
I geni coinvolti nella cancerogenesi sono geni normali presenti in tutti gli individui.

Il tumore insorge quando alcuni di questi geni perdono la loro normale funzione.

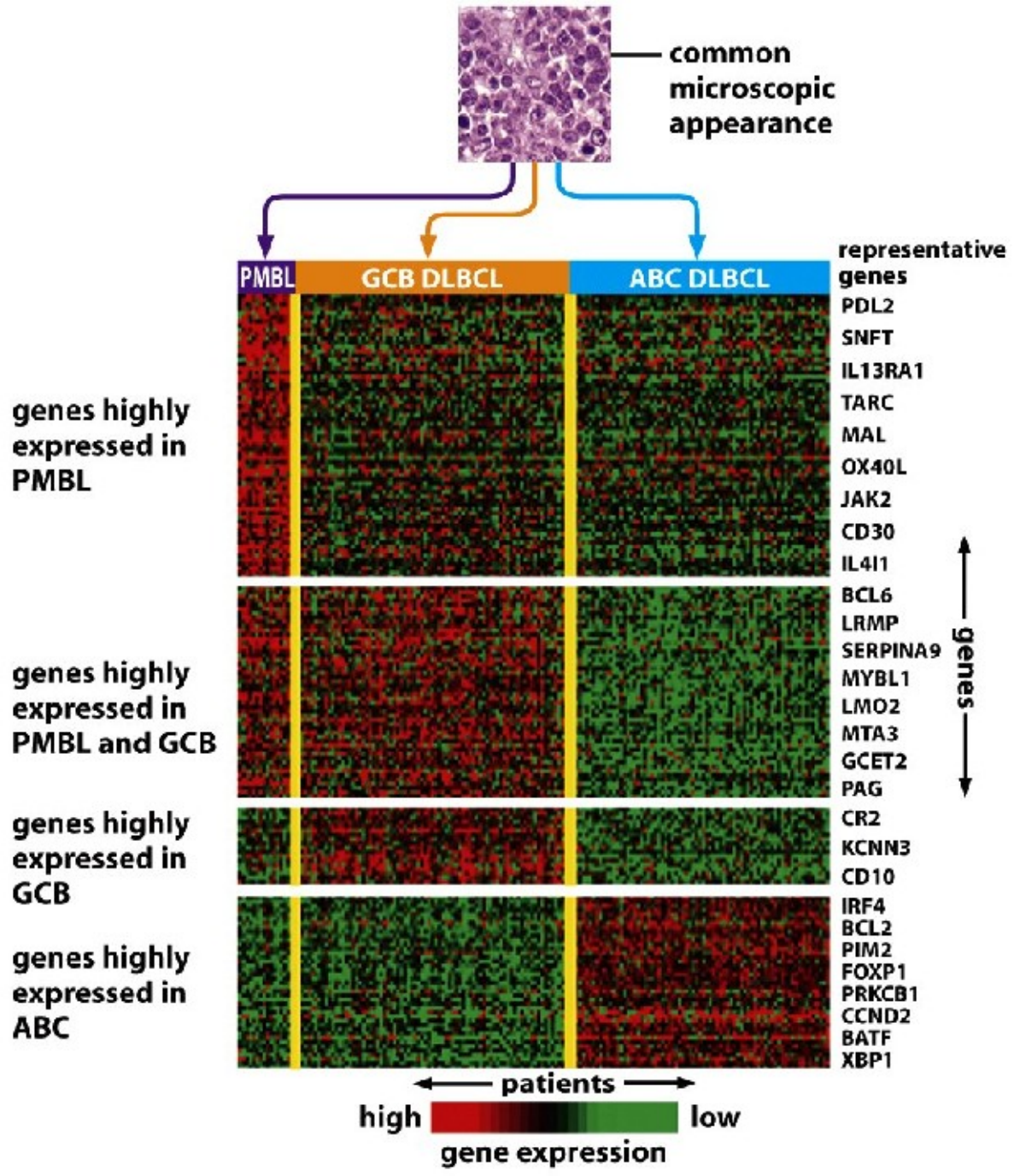
La cancerogenesi multifasica descrive il progressivo accumularsi di queste alterazioni, sia a livello di genotipo che di fenotipo.

Arrestare una o più di queste fasi può impedire o ritardare lo sviluppo del cancro.





Example of an approximately 40,000 probe spotted oligo microarray with enlarged inset to show detail.


common microscopic appearance
PMBL
GCB DLBCL
ABC DLBCL
representative genes
PDL2
SNFT
IL13RA1
TARC
MAL
OX40L
JAK2
CD30
IL4I1
BCL6
LRMP
SERPINA9
MYBL1
LMO2
MTA3
GCET2
PAG
CR2
KCNN3
CD10
IRF4
BCL2
PIM2
FOXP1
PRKCB1
CCND2
BATF
XBP1
genes highly expressed in PMBL
genes highly expressed in PMBL and GCB
genes highly expressed in GCB
genes highly expressed in ABC
genes
patients
high
low
gene expression


rischio individuale
diagnosi
Diagnosi precoce
PATOLOGIA MOLECOLARE
prognosi
therapia
singolo paziente