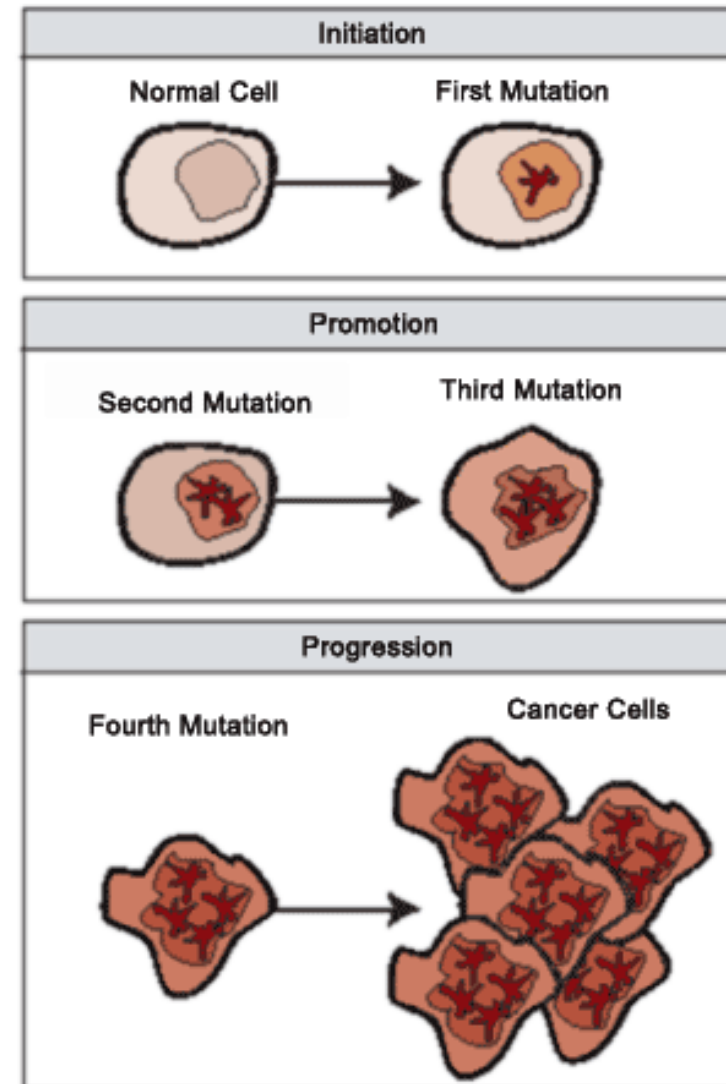


GENETICA CANCERULUI

CANCERUL

- Definește un grup de boli caracterizate prin alterarea proceselor de creștere și proliferare celulară
- Proliferarea celulară necontrolată → tumoră sau neoplasm
- O tumoră își are originea într-o singură celulă precursoră care se multiplică activ și formează o CLONĂ



CAUZELE CANCERULUI

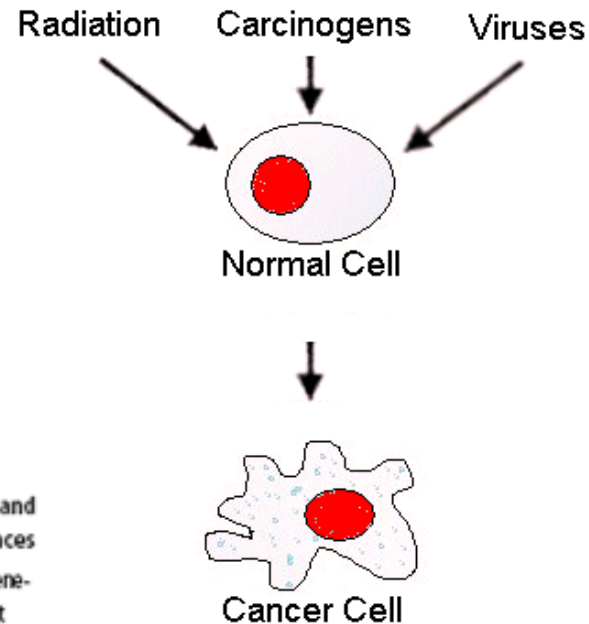
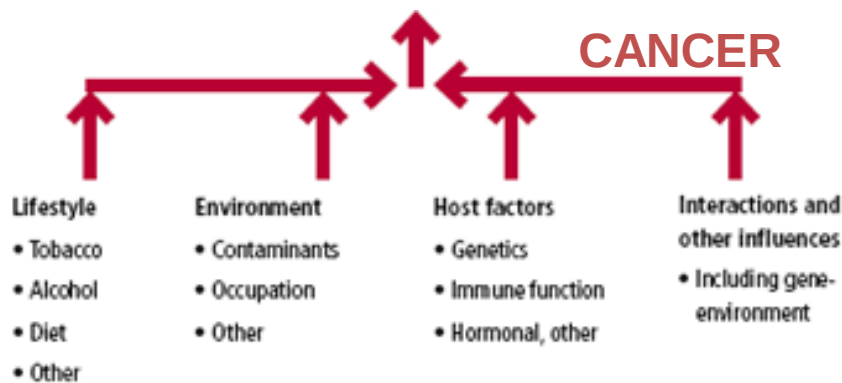
Majoritatea cancerelor au o **etiologie multifactorială**, ce implică factori de mediu, predispoziția genetică, vârsta.

Cancerul este o boală genetică.

Toate cancerele apar datorită unor evenimente genetice și epigenetice.

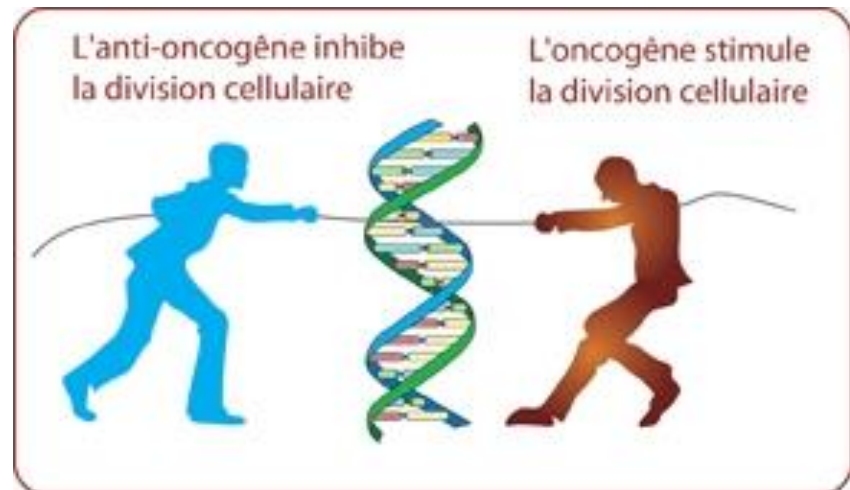
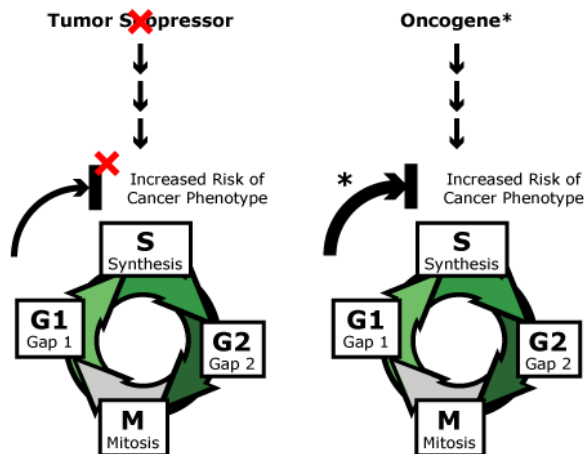
Majoritatea evenimentelor apar în celule somatice → o clonă celulară la nivelul unui țesut/organ (nu sunt ereditare).

Mai rar se pot produce la nivelul celulelor germinale → agregare familială (cancere ereditare).



CLASE DE GENE IMPLICATE ÎN DEZVOLTAREA CANCERULUI

- **Oncogenele**
- **Genele supresoare de tumori**
- **Gene de stabilitate**
- **Genele micro ARN -ARNmi**

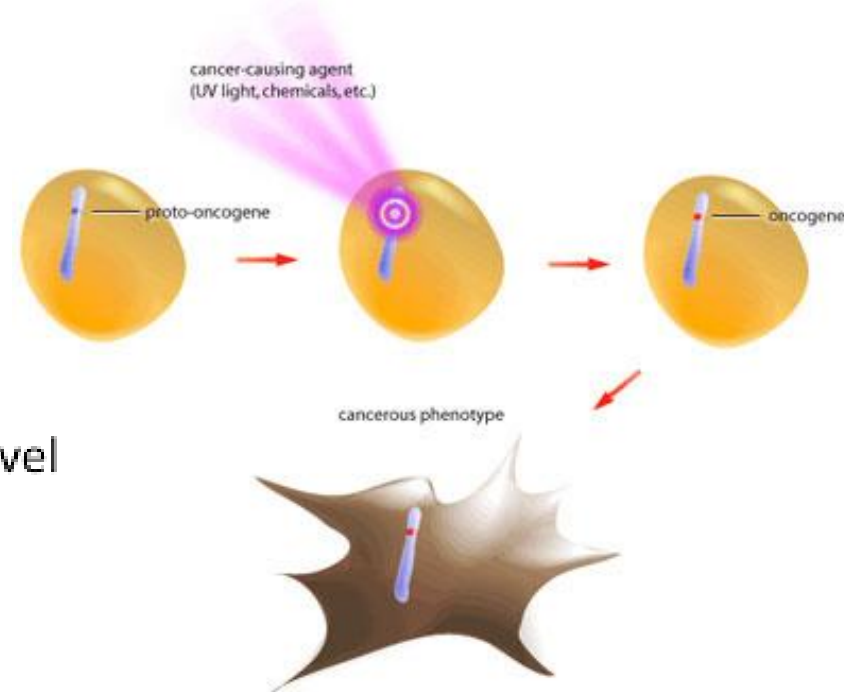


1. ONCOGENELE

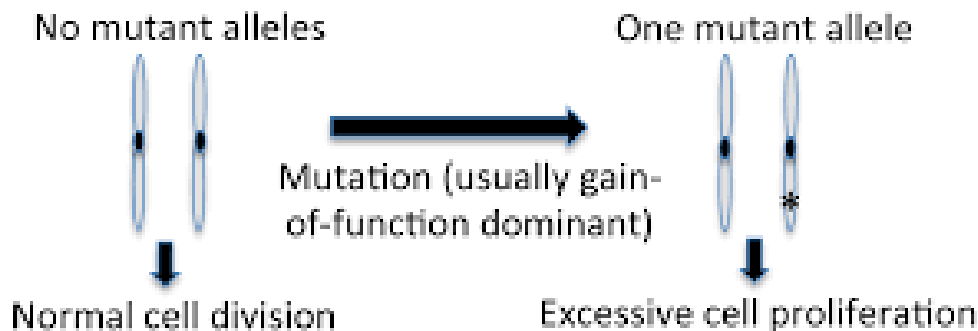
Oncogenele variante mutante ale proto-oncogenelor o clasă de gene normale implicate în controlul creșterii și diferențierii celulare.

Oncogenele sunt **gene dominante** la nivel celular, pentru convertirea fenotipului (apariția cancerului) fiind necesară **o singură mutație**.

Mutațiile determină **câștig de funcție**.

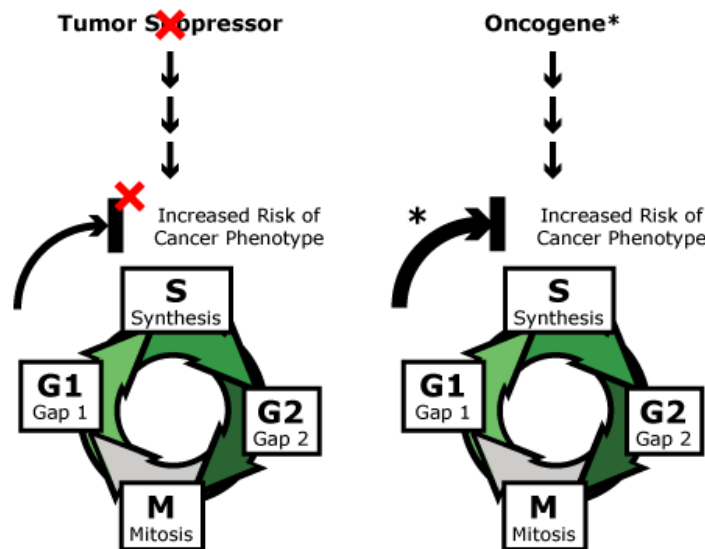


Example of a proto-oncogene at the cellular level



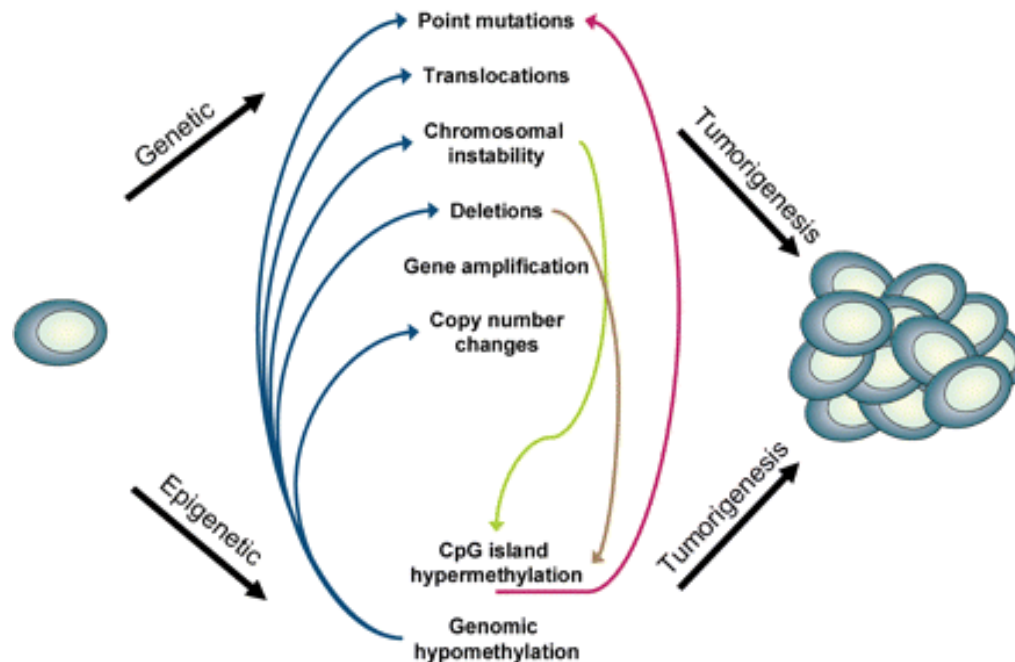
Exemple de proteine codificate de oncogene (sunt cunoscute peste 100 de oncogene):

- Factori de creștere –ex. factorul de creștere trombocitar tip beta
- Receptori ai factorilor de creștere – ex. EGFR
- Proteine implicate în semnalizarea celulară – protein kinaze – ex. ABL
- Factori de transcripție – ex. Fos
- Proteine de remodelare a cromatinei – ex. MLTT1
- Reglatori ai ciclului celular – ex. BCL2



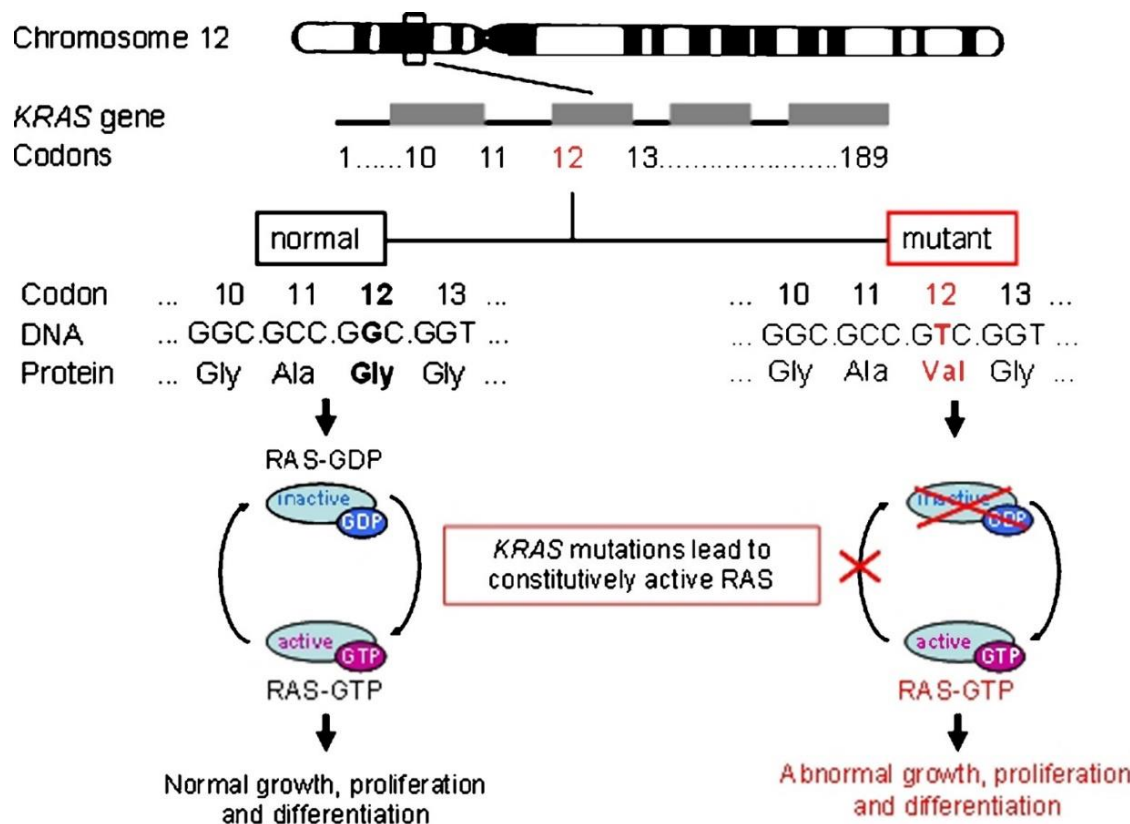
ACTIVAREA ONCOGENELOR

- **Activarea prin mutații punctiforme:** KRAS - plămân colon, pancreas
- **Activarea oncogenelor prin translocatii cromozomiale:**
 - *producerea unei gene hibride prin fuzionare → proteină cu proprietăți noi BCR-ABL*
 - *plasarea lângă un promotor activ din structura unei alte gene MYC*
- **Activarea genelor prin amplificare genică prin producerea mai multor copii**
- **Activarea oncogenelor prin pierderea expresiei unor gene microARN**
- **Activarea oncogenelor prin hipometilarea regiunii promotor**
- **Activarea oncogenelor prin inserție virală**



A. Activarea oncogenelor prin mutații punctiforme

Acest mecanism este întâlnit în cazul unor oncogene care codifică receptori transmembranari sau proteine citoplasmatiche (exemple: gena RET, familia genelor RAS, gena BRAF etc.).



Exemplu: genele RAS codifică proteine G (care leagă guanozin-trifosfat GTP) implicate în căile de transducție ale semnalelor. Mutațiile punctiforme pot conduce la sinteza unor proteine RAS anormale, capabile să semnalizeze continuu, chiar în absența GTP. Rezultatul este stimularea creșterii celulare și transformarea tumorală. Mutațiile genelor RAS sunt întâlnite în cancerul de colon, plămân, pancreas.

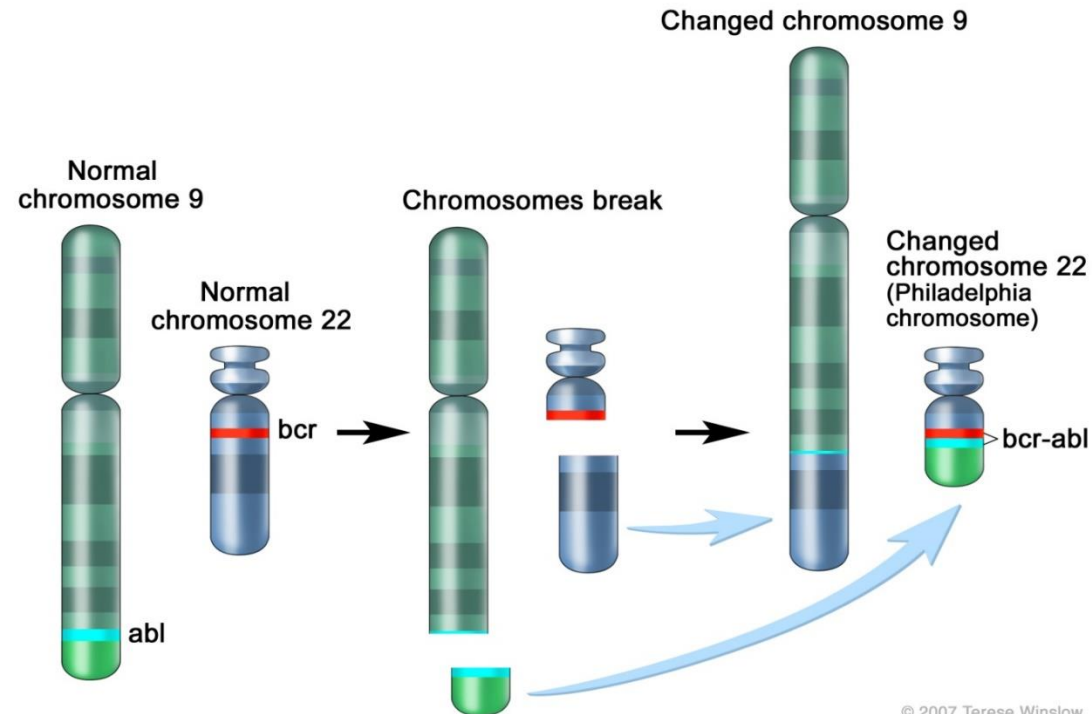
B. Activarea oncogenelor prin translocatii cromozomiale (în special în leucemii și limfoame) prin 2 mecanisme:

B1. producerea unei gene hibride prin fuzionare

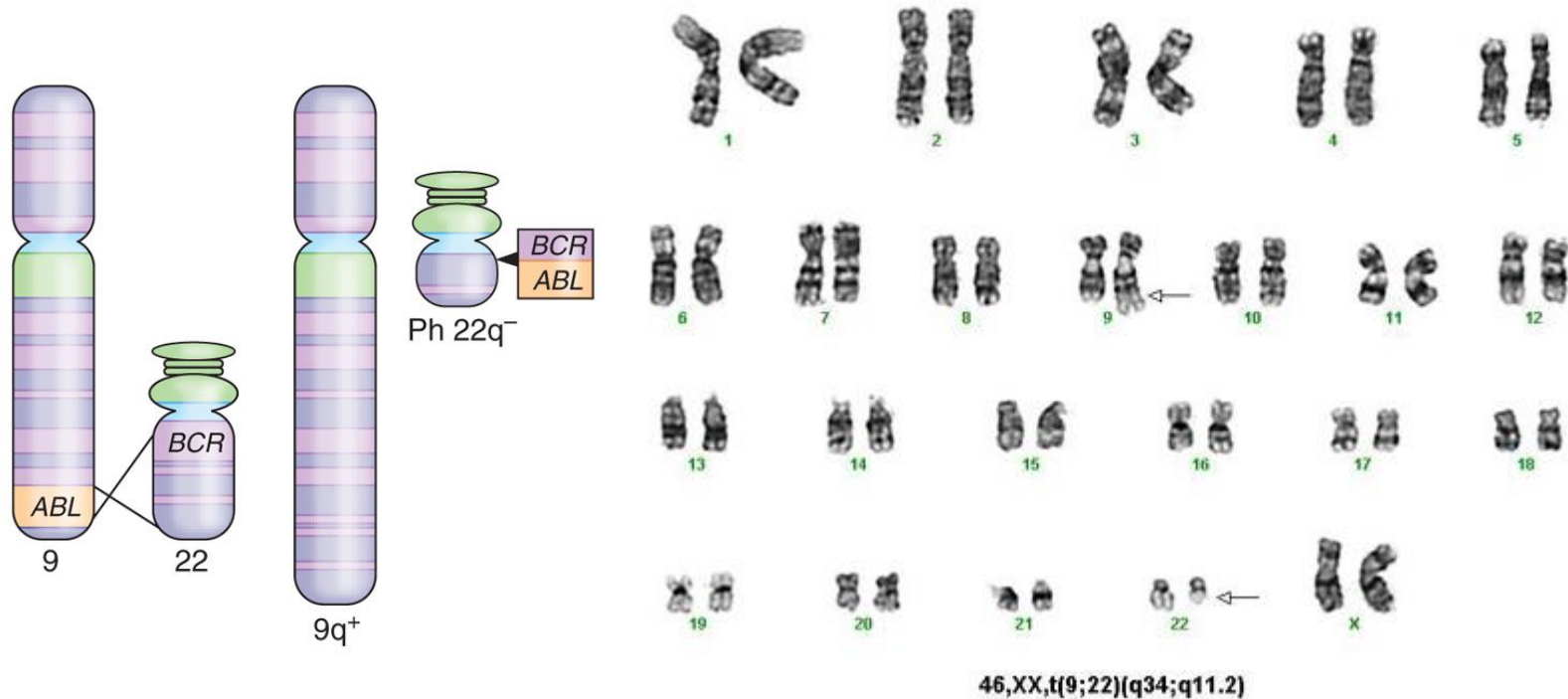
Translocatiile pot activa proto-oncogenele, rezultatul rearanjării cromozomiale fiind o genă hibridă prin fuzionare ce produce o proteină himeră, cu proprietăți noi (mutație cu câștig de funcție).

Exemplu: *translocatia între cromozomii 9 și 22 – t(9;22) întâlnită în leucemia mieloidă cronică are ca rezultat producerea unei gene hibride BCR-ABL.*

Cromozomul 22 implicat în translocatie se numește cromozom Philadelphia.



Leucemia mieloidă cronică cromozom Philadelphia

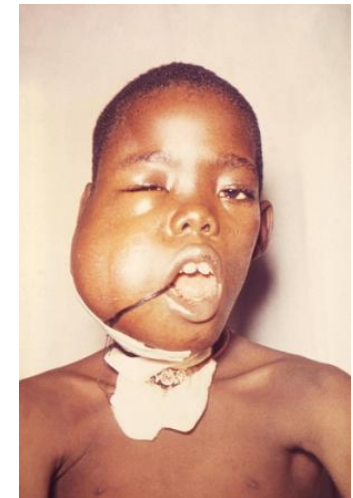
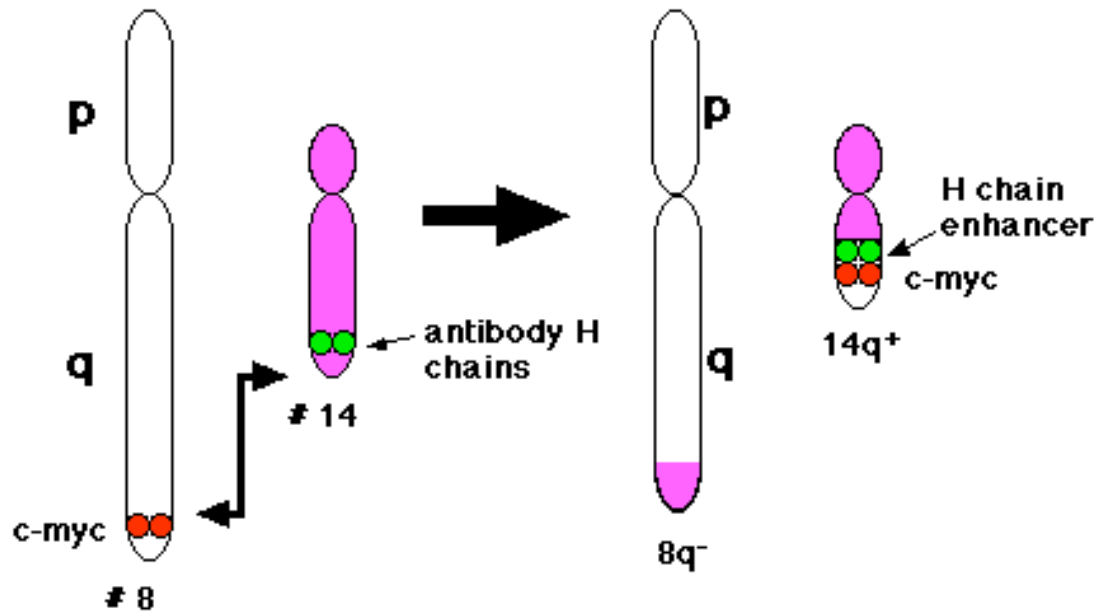


Proteina himerică BCR-ABL formată în urma translocăției 9;22 (proteina BCR este codificată de gena BCR-22q11, iar proteina ABL codificată de proto-oncogenul ABL - 9q34) are activitate tirozin-kinazică crescută, stimulând proliferarea celulelor stem hematopoietice.

B. Activarea oncogenelor prin translocatii cromozomiale

B2 . plasarea lângă un promotor activ din structura unei alte gene

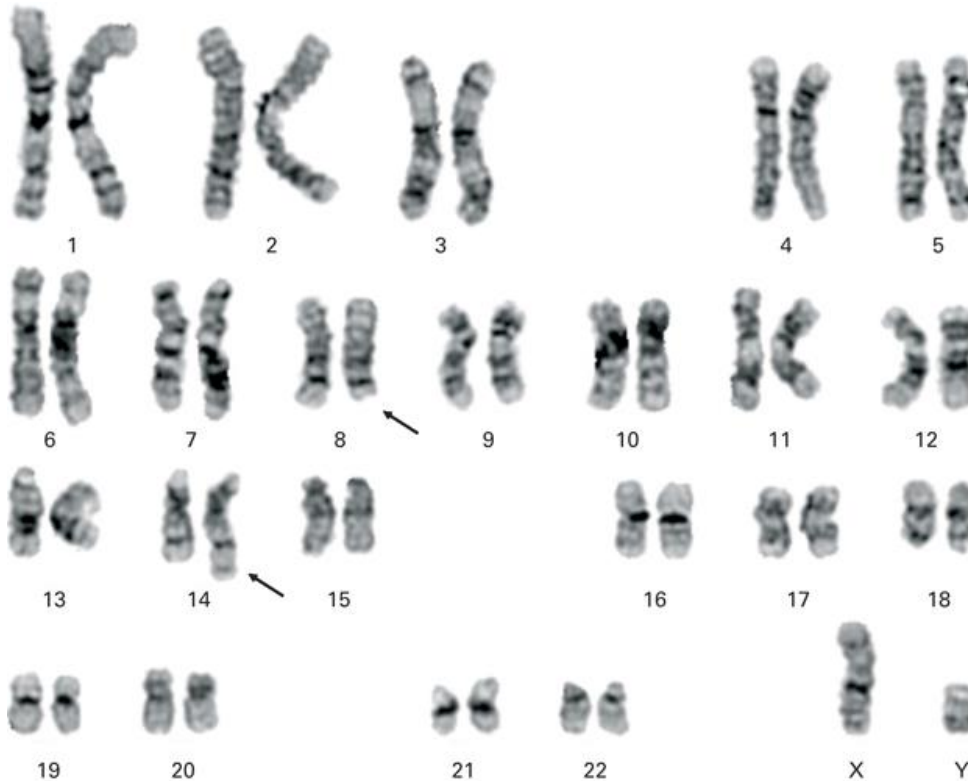
Translocatia activează o oncogenă prin plasarea acesteia în apropierea unui promotor puternic din structura altei gene.



Limfom Burkitt

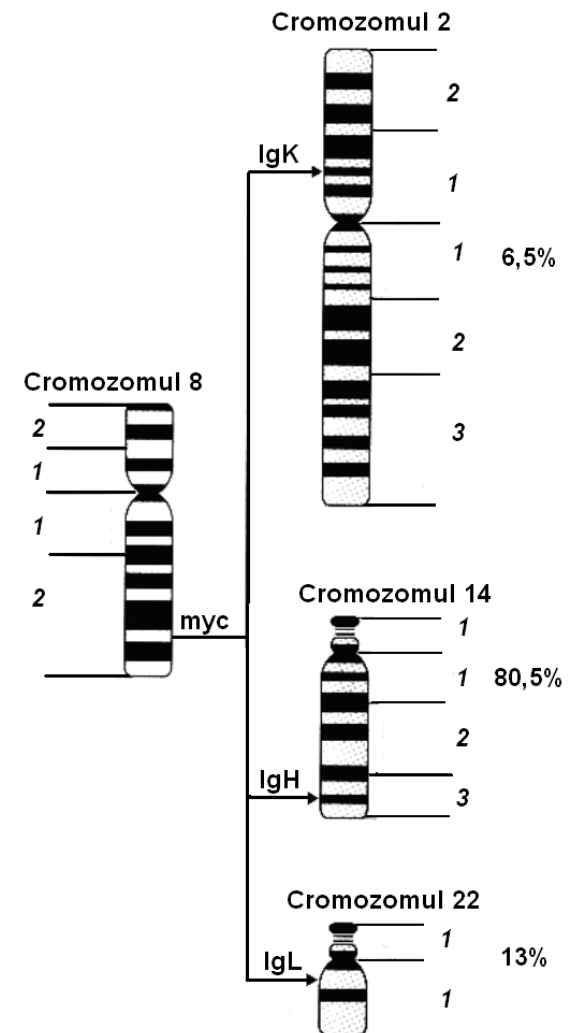
Exemplu: *activarea oncogenei MYC în limfomul Burkitt, prin plasarea acesteia din poziția sa normală (8q24) în proximitatea promotorului genei pentru lanțul greu al imunoglobulinelor (14q32) - IgH, foarte activ în celulele B care sintetizează imunoglobuline – translocatie t(8;14)*

Translocatie 46,XY t(8;14)(q24;q32)

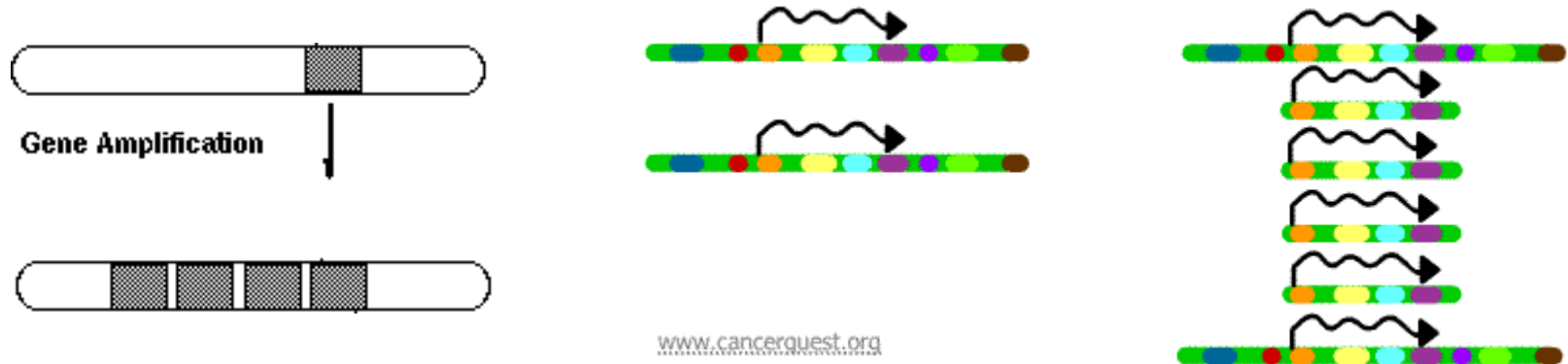


Repoziționarea proto-oncogenei MYC din cromozomul 8 lângă gena IgH din cromozomul 14 este asociată cu intensificarea transcripției și stimularea altor gene implicate în proliferarea celulară.

Limfomul Burkitt este produs în cele mai multe cazuri prin translocatie t(8;14), dar pot exista și translocatii t(2;8), t(8;22)



C. Activarea genelor prin amplificare genică- prin producerea mai multor copii



Amplificarea genică este un fenomen care are ca rezultat producerea mai multor copii ale unor oncogene normale structural. Amplificarea unei proto-oncogene conduce la creșterea cantității de proteină codificată.

Fenomenul este responsabil de activarea unor oncogene precum cele din clasa MYC și ERB.

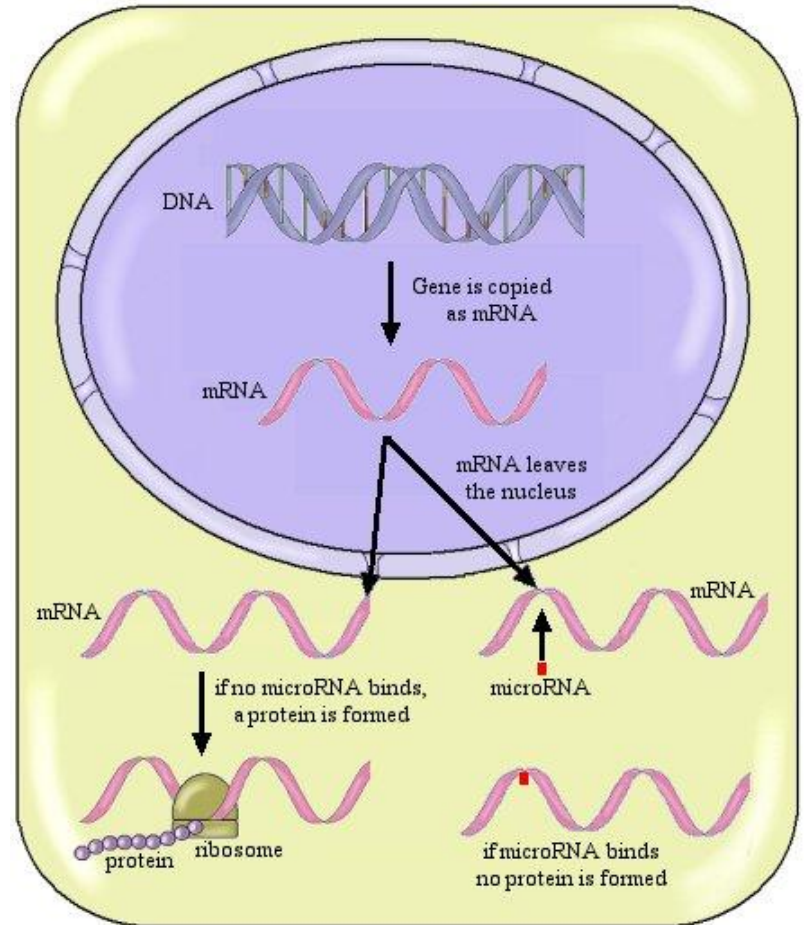
Gena ERB – cancer esofagian, cancer gastric

D. Activarea oncogenelor prin pierderea expresiei unor gene microARN

Genele microARN (ARNmi) codifică molecule mici de ARN necodant (de circa 22 nucleotide) cu rol în reglarea post-transcripțională a expresiei genice.

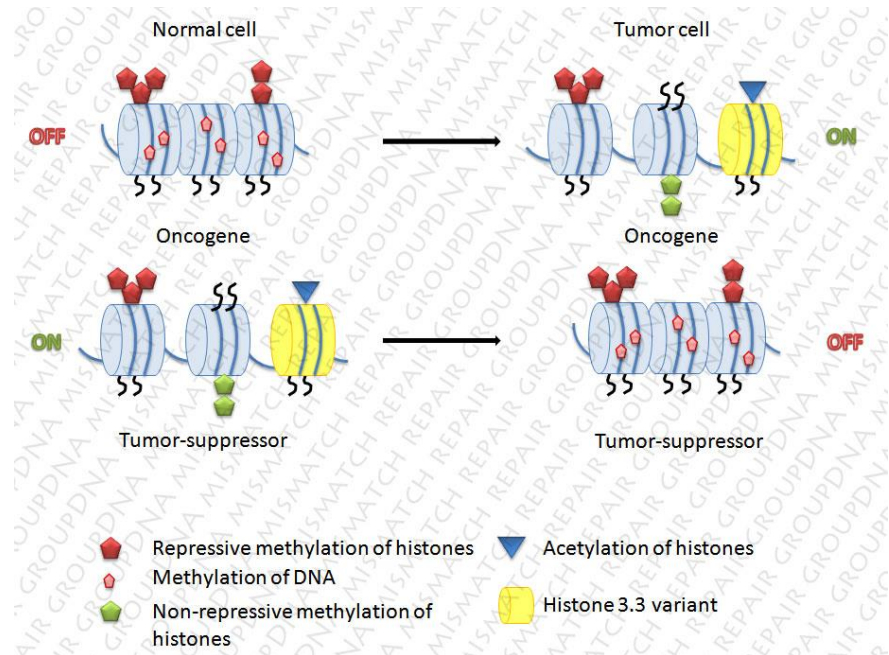
ARNmi se cuplează pe bază de complementaritate a secvenței cu regiunile netranslate 3' ale moleculelor ARNm țintă **inducând degradarea ARNm** sau **inhibarea translației**.

Pierderea expresiei unor miRNA ce blocau expresia unor proto-oncogene are ca rezultat creșterea nivelului proteinei codificate de proto-oncogenă.

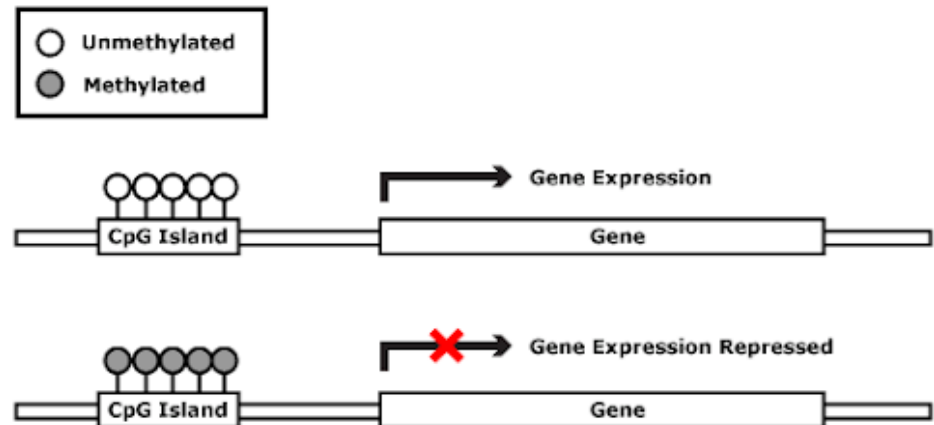


E. Activarea oncogenelor prin hipometilarea regiunii promotor

- Unele oncogene pot fi activate prin demetilarea secvențelor CpG de la nivelul promotorului genelor, de către demetilaze care îndepărtează gruparea metil de la citozină.
- Demetilazele sunt activate de semnale fiziologice extracelulare, demetilarea favorizează atașarea factorilor transcripționali stimulatori (inductori) ai transcripției la promotorul genei.

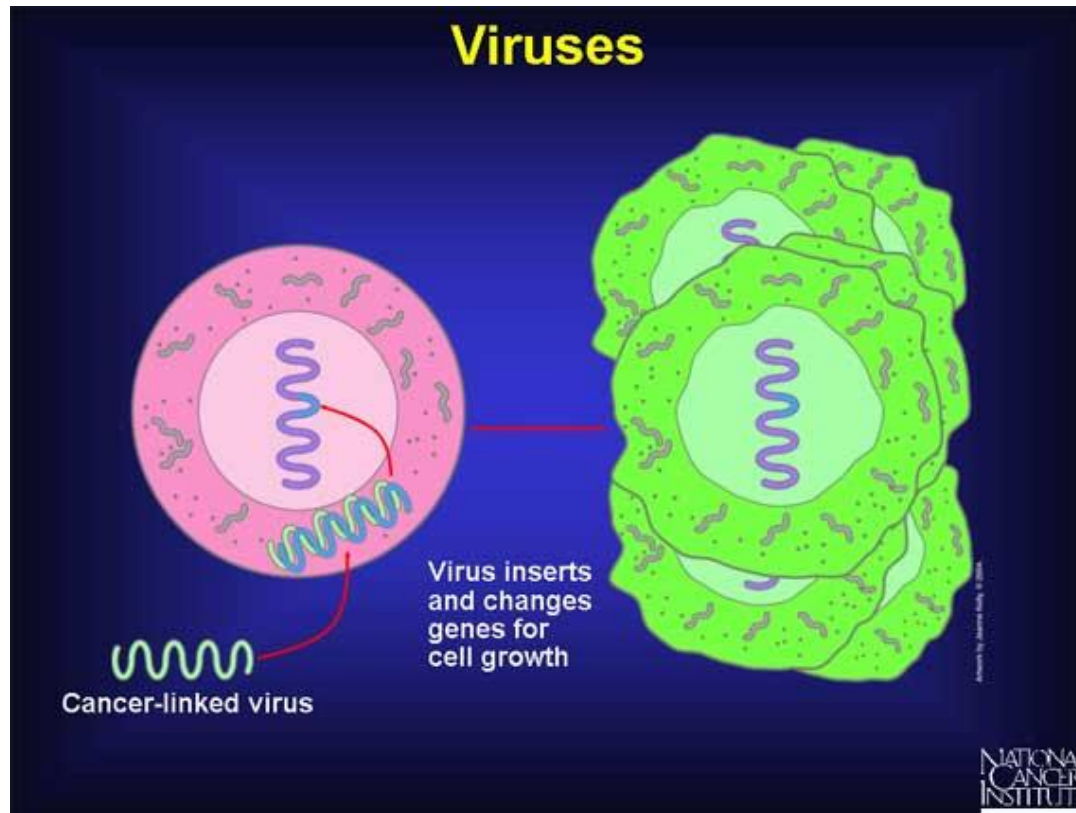


Demetilare → Activare genică



Metilare → Inactivare genică

F. Activarea oncogenelor prin inserție virală



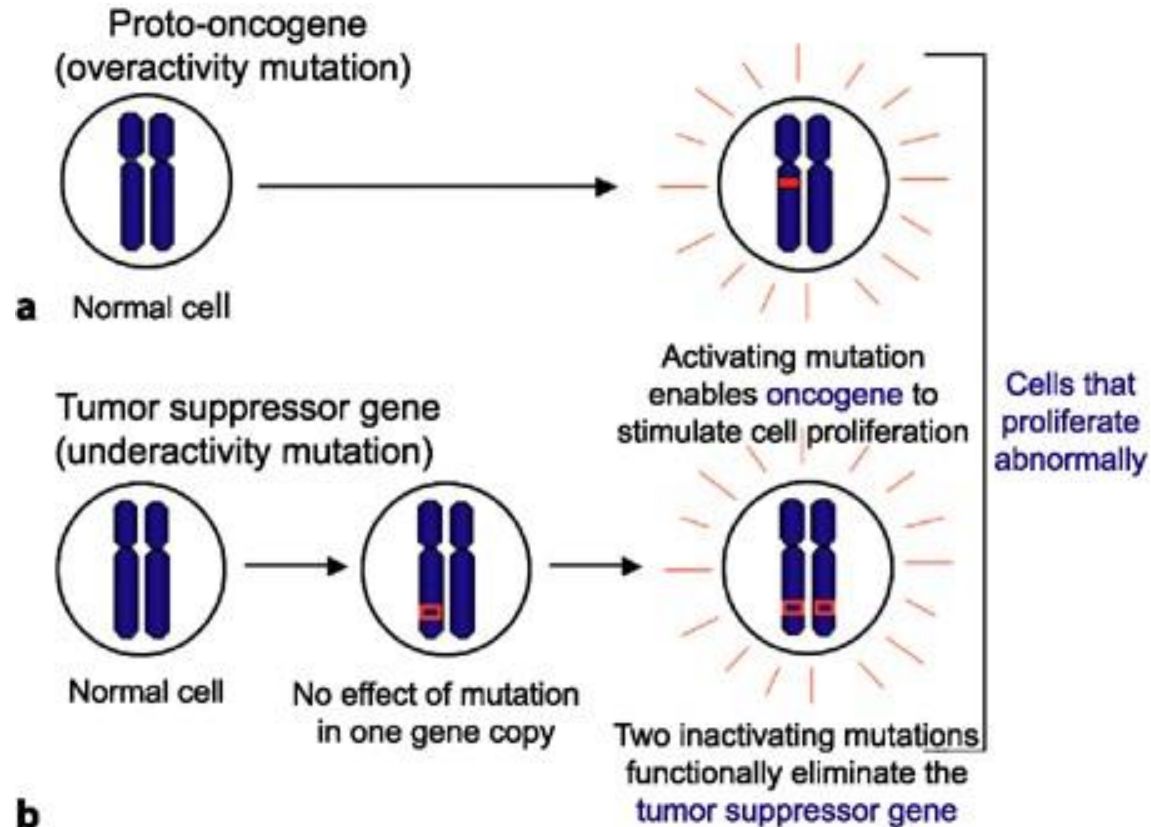
Retrovirusurile oncogene, ca de exemplu HTLV1, îndeplinesc rolul unor vectori, transportând oncogene activate de la un organism la altul.

Virusurile ADN acționează însă prin inserția în genomul gazdă a unor oncogene fără corespondent uman (papilomavirusul tip 16 implicat în producerea cancerelor de col uterin).

2. GENE SUPRESOARE DE TUMORI

Genele supresoare de tumori sunt gene care blochează dezvoltarea neoplaziilor maligne prin reglarea creșterii și proliferării celulare.

Genele supresoare de tumori se manifestă ca **gene recesive** la nivel celular, **pentru convertirea fenotipului (apariția cancerului) fiind necesare 2 mutații/evenimente**. **Mutațiile determină pierdere de funcție.**

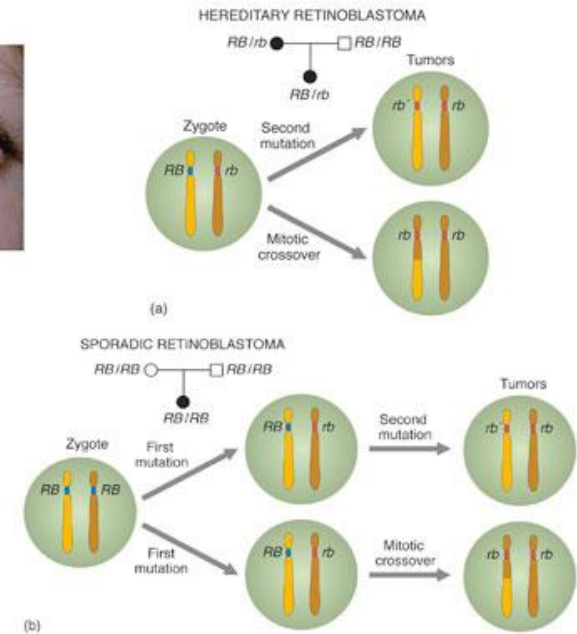


Retinoblastomul = tumoră oculară cu originea în celulele retiniene

- 60% din cazuri sunt sporadice, unilaterale
- 40% din cazuri sunt ereditare, bilaterale.

În retinoblastomul ereditar prima mutație este moștenită și prezentă la naștere în toate celulele organismului.

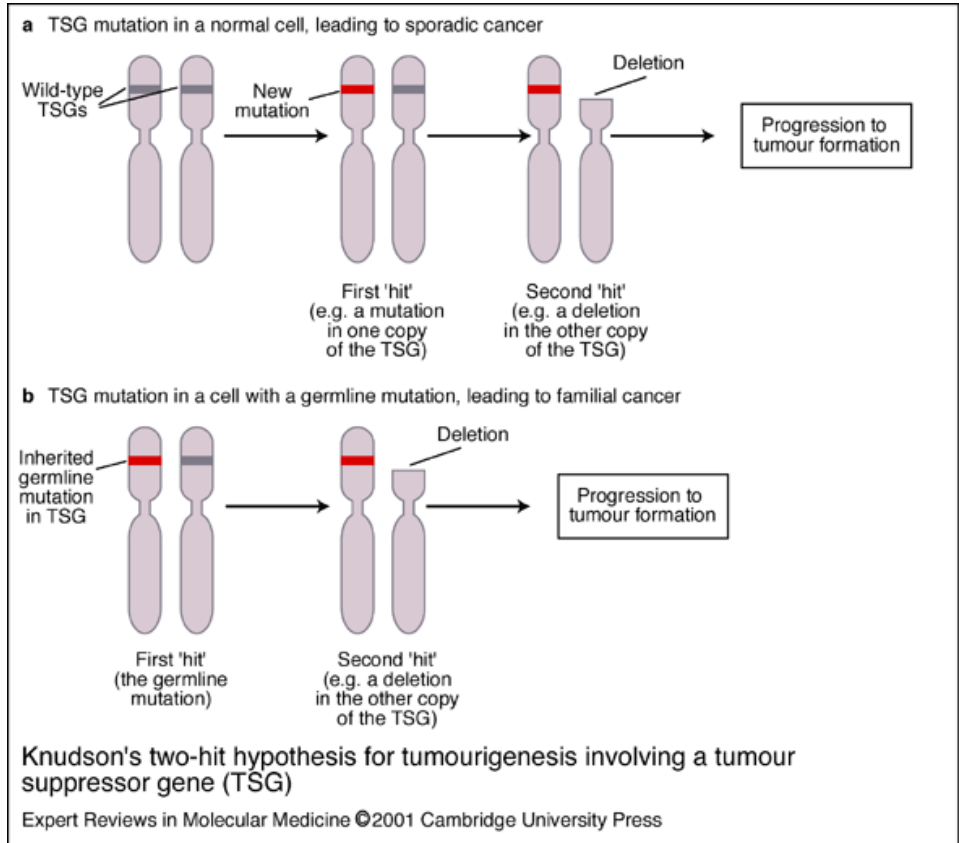
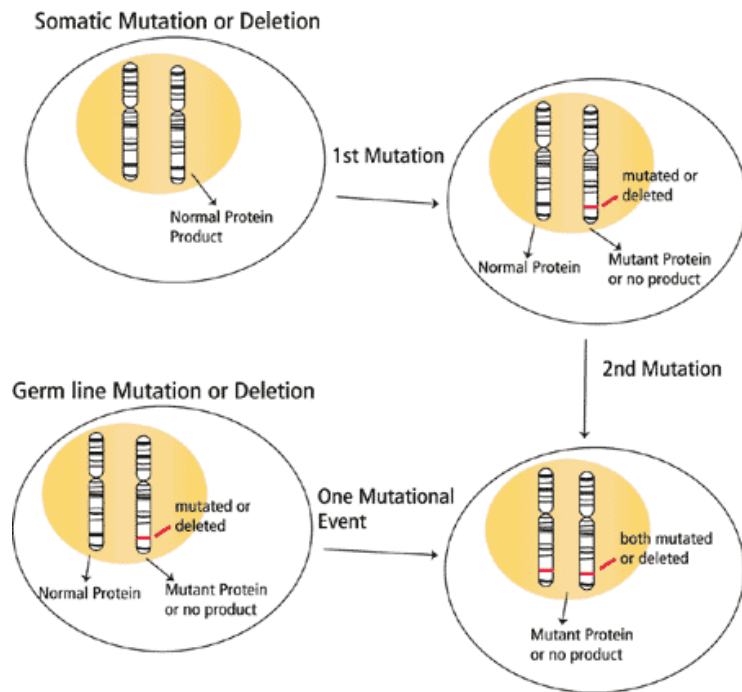
A doua mutație poate apărea la nivelul uneia sau mai multor celule retiniene, ceea ce explică frecvența relativ crescută a retinoblastomelor bilaterale în forma familială de boală.



Studiul retinoblastomului a permis definirea ipotezei celor 2 evenimente

Ipoteza Knudson - (two hints, 2 evenimente):

- două evenimente sunt necesare pentru transformarea unei celule normale în celulă tumorală
- o mutație este moștenită și cealaltă apare la nivelul unei sau mai multor celule **retiniene în formele familiale de retinoblastom**



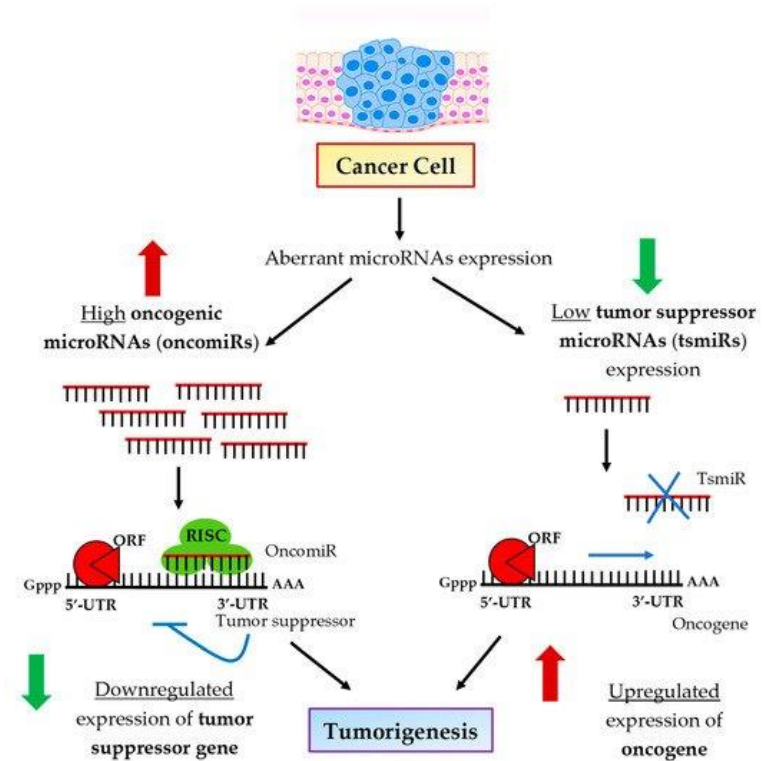
În cazul cancerelor ereditare produse prin moștenirea unei gene supresoare de tumori mutant, **pierderea heterozigozității – LOH (loss of heterozygosity)**– pierderea unei copii funcționale a unei gene supresoare de tumori (deleții, mutații, mecanisme epigenetice, recombinări) este cel mai frecvent mecanism (**o mutație germinală + o mutație somatică**).

În cazul cancerelor sporadice, **ambele mutații sunt somatice, ambele alele fiind inactivate independent și întâmplător, nefiind prezentă o mutație moștenită (o somatică + o mutație somatică)**.

3. Genele microARN

Genele microARN (ARNmi) codifică molecule mici de ARN necodant (de circa 22 nucleotide) cu rol în reglarea post-transcripțională a expresiei genice.

ARNmi se cuplează pe bază de complementaritate a secvenței cu regiunile netranslate 3' ale moleculelor ARNm țintă **inducând degradarea ARNm sau inhibarea translației.**



Genele microARN pot funcționa atât ca gene supresoare de tumori, cât și ca oncogene, în funcție de genele lor țintă.

Consecințele dereglării ARNmi în producerea cancerului:

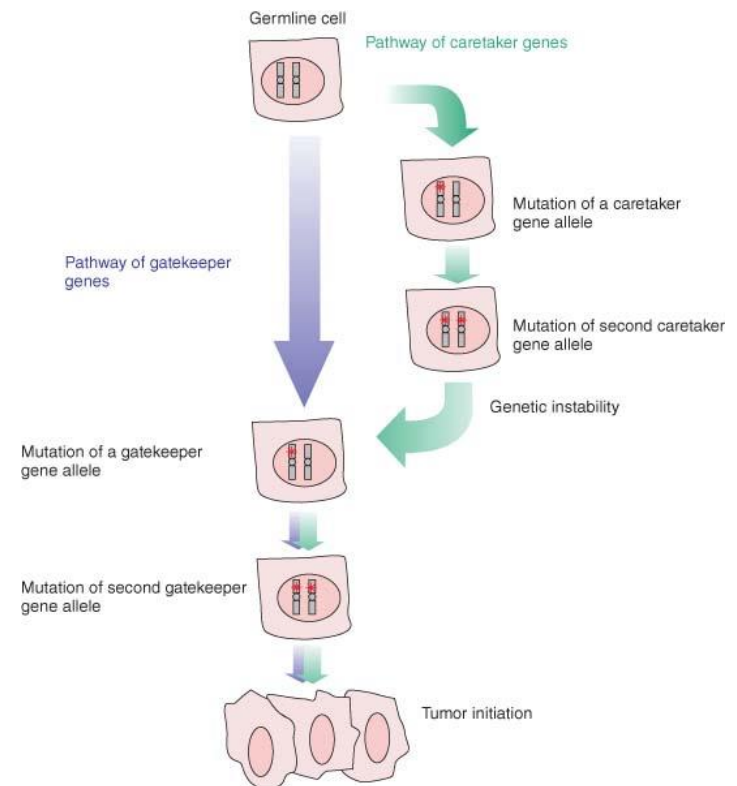
- reducerea nivelului proteinelor codificate de unele gene supresoare de tumori
- creșterea nivelului proteinelor codificate de unele oncogene

4. GENE DE STABILITATE – (gene caretaker)

*Genele de stabilitate codifică proteine implicate în menținerea stabilității genomului, cum ar fi : **genele implicate în repararea leziunilor ADN, gene implicate în segregarea cromozomilor, controlul ciclului celular, activitatea cromozomilor.***

Alterările acestor gene conduc la:

- **1)** creșterea frecvenței mutațiilor în întreg genomul
- **2)** apariția instabilității cromozomiale



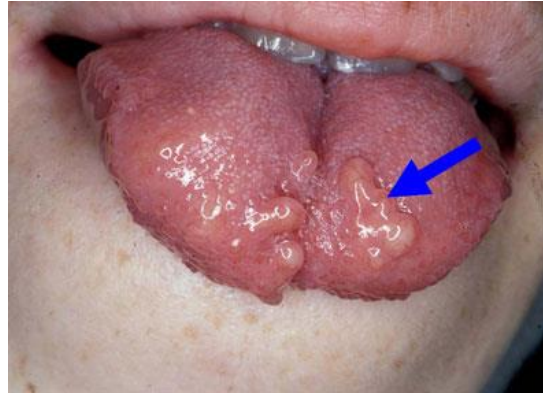
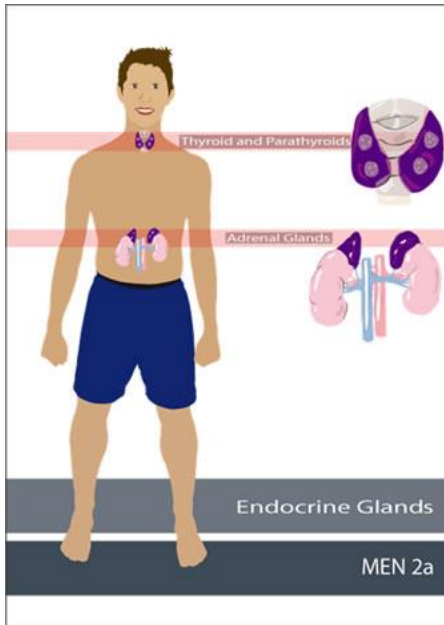
CANCERE EREDITARE (aproximativ 50 de cancere ereditare)

Cancerle ereditare reprezintă 2-3% din cancere

Exemple:

- **Neoplaziile endocrine multiple tip 2 (MEN2)**
- **Retinoblastom Familiar**
- **Sindromul von Hippel- Lindau**
- **Sindromul WAGR**
- **Neurofibromatoza tip 1**
- **Neurofibromatoza tip 2**
- **Polipoza adenomatoasă familială**
- **Sindromul Li- Fraumeni**
- **Cancerul de sân și ovar ereditar**
- **Cancerul colorectal nonpolipozic ereditar (HNPCC)**

NEOPLAZIILE ENDOCRINE MULTIPLE TIP 2 - MEN2

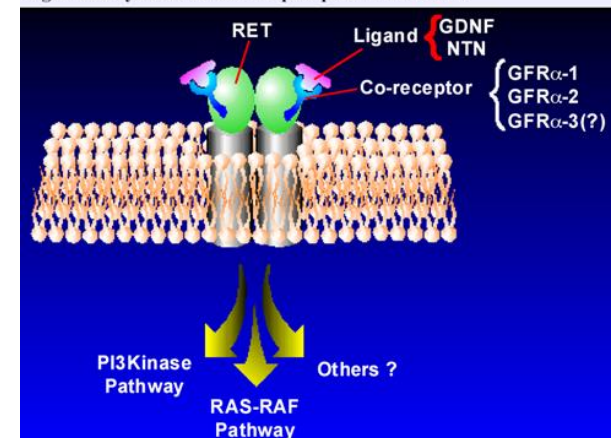


© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

- carcinoamelor tiroidiene medulare
- feocromocitoame
- adenoame paratiroidiene benigne
- tumori benigne cu origine neurală (neurinoame) la nivelul mucoasei bucale și al buzelor

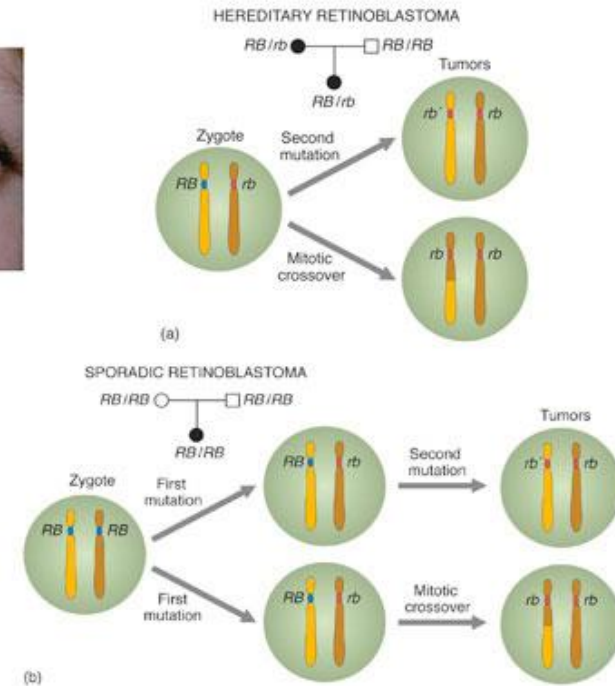
Boala este produsă de mutații ale proto-oncogenei RET

Fig 1: RET tyrosine kinase receptor protein activation



RETINOBLASTOMUL FAMILIAL

- formă rară de tumoră embrionară cu origine în celulele retiniene
- risc crescut pentru dezvoltarea unor neoplazii secundare, cele mai frecvente fiind osteosarcoamele, sarcoamele de părți moi și melanoamele.

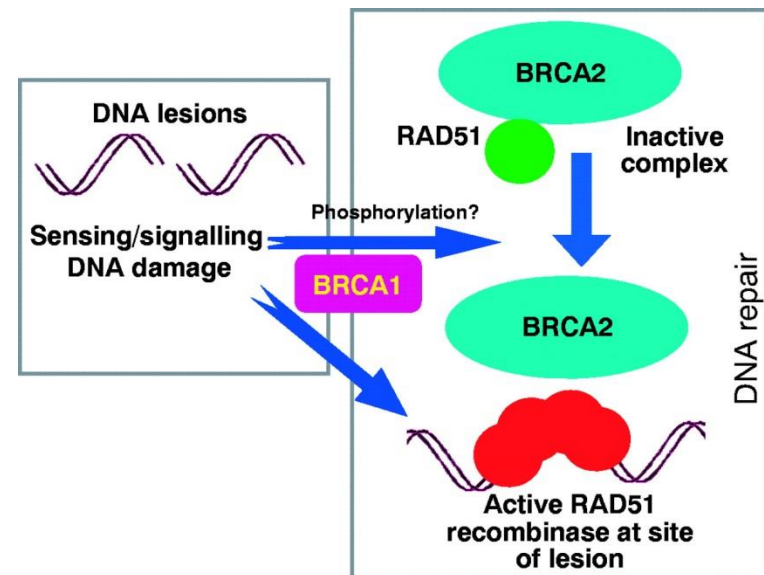
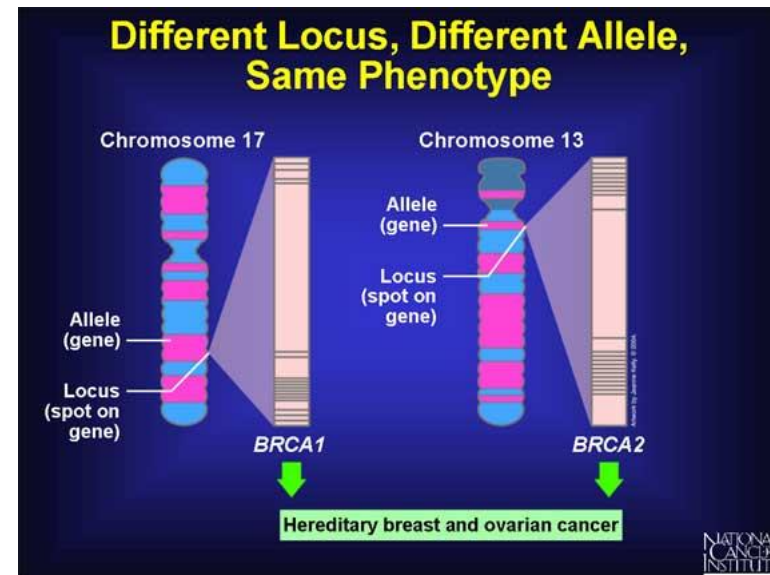


Forma familială de boală este rezultatul transmiterii unor mutații germinale ale genei supresoare de tumori RB1 localizată pe cromozomul 13q14.



CANCERUL DE SÂN ȘI OVAR EREDITAR

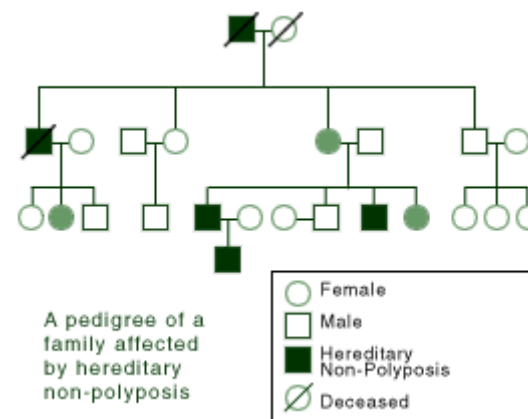
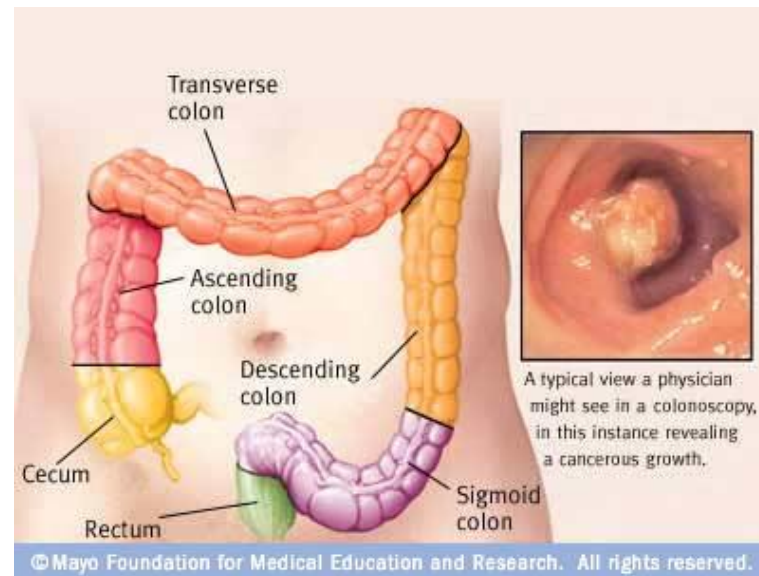
- reprezintă 10% din totalul cancerelor de sân
- cancerul de sân și ovar determinat de mutații ale genelor BRCA1 și BRCA2 reprezintă circa 2-3% din cancerele de sân și ovar și circa 40% din cazurile cu istoric familial pozitiv
- riscul dezvoltării unui cancer de sân la femeile purtătoare ale unor asemenea mutații este de 85-90% pe parcursul întregii vieți și de 50% până la vârsta de 50 de ani
- riscul dezvoltării unui cancer ovarian este diferit pentru cele două gene: 60% pentru BRCA1 și 20% pentru gena BRCA2
- transmitere autozomal dominantă, cauzată de mutațiile germinale ale genelor BRCA1 (cromozomul 17q21) și BRCA2 (cromozomul 13q12.3)



CANCERUL COLORECTAL NONPOLIPOZIC EREDITAR – (HNPCC, SD. LYNCH)

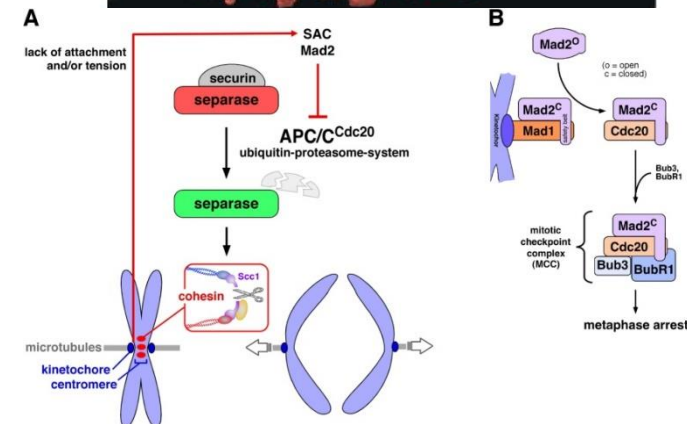
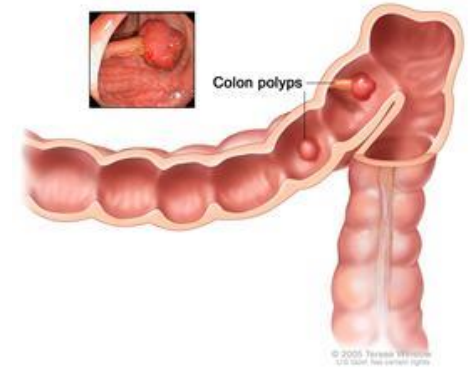
- este cea mai frecventă formă de predispoziție genetică pentru cancerul de colon
- circa 3-6% dintre pacienții diagnosticați cu neoplasm malign de colon
- risc 80% de dezvoltare a cancerului colorectal până la vârsta de 70 de ani și de 60% pentru cancerul endometrial la femei
- risc crescut de dezvoltare a altor cancere: gastric, ovarian, de intestin subțire

➤ *afecțiune autozomal dominantă cauzată de mutații germinale ale genelor care intervin în repararea erorilor de împerechere MMR: MLH1, MSH2 și MSH6.*



POLIPOZA ADENOMATOASĂ FAMILIALĂ

- reprezintă mai puțin de 1% din cazurile de cancer de colon
 - caracterizată prin dezvoltarea a sute sau mii de polipi adenomatoși de-a lungul colonului și rectului
 - în absența colectomiei profilactice, aproape 100% din pacienți dezvoltă cancer de colon, majoritatea până la vârsta de 40 de ani
 - alte manifestări: dezvoltarea osteoamelor mandibulare (peste 90% din cazuri), a hipertrofiei congenitale a epitelului pigmentar retinian –CHRPE, tumori desmoide
- boală transmisă autozomal dominant, determinată de mutațiile genei APC (5q21)



SINDROMUL LI-FRAUMENI

- risc crescut de dezvoltare a unor cancere, în special sarcoame, cancere mamare, cerebrale, adrenocorticale, leucemii și limfoame
- peste 75% dintre pacienți dezvoltă cancere înainte de 45 de ani.
- *mutațiile germinale ale genei supresoare de tumori TP53 (17p13) sunt responsabile de 70-85% din cazurile clasice de sindrom Li-Fraumeni*

