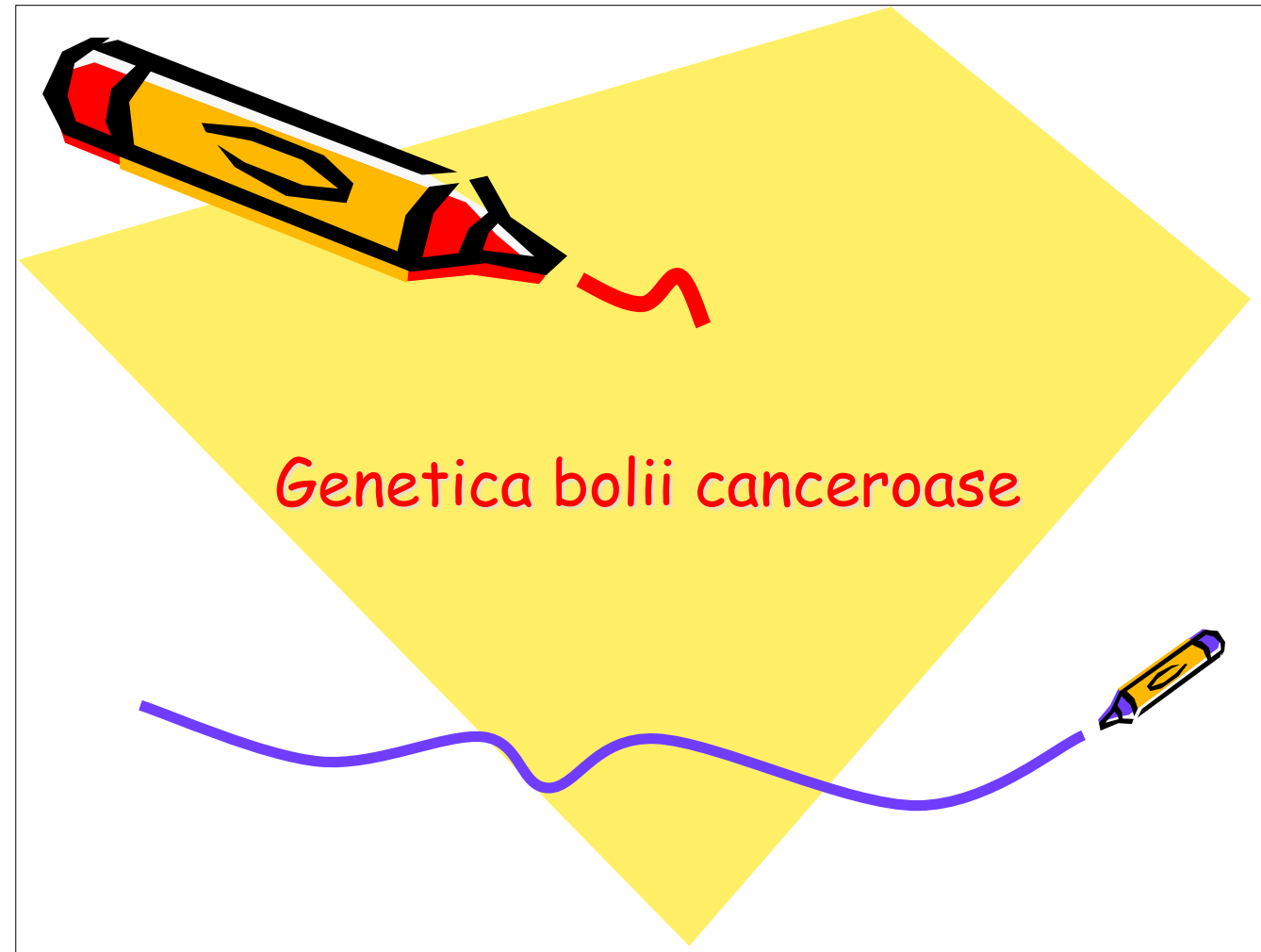
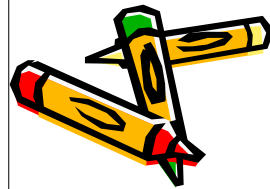




Neoplasm (neo + plasein)

Patologie canceroasa: boli caracterizate prin alterarea proceselor de crestere si proliferare celulara —————→ neoplasm

- Sunt considerate a fi a doua cauza de deces - mai mult de jumătate din populație ar putea fi afectată, la un moment dat, de o astfel de patologie



Cancerul este un termen generic pentru o gamă extrem de largă de boli caracterizate prin alterarea proceselor de creștere și proliferare celulară.

În prezent cancerul este a două cauză de deces după bolile cardiovasculare (circa 25%) dar, o dată cu creșterea duratei medii de viață, se estimează că peste jumătate din populație ar putea fi diagnosticată cu o formă de cancer într-un anumit moment al vieții.

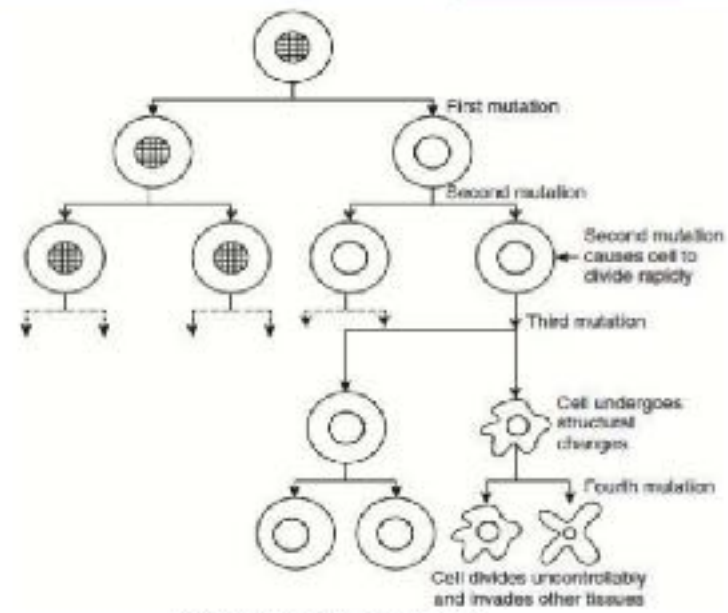
Cancer cell

A cell obsessed with cell division



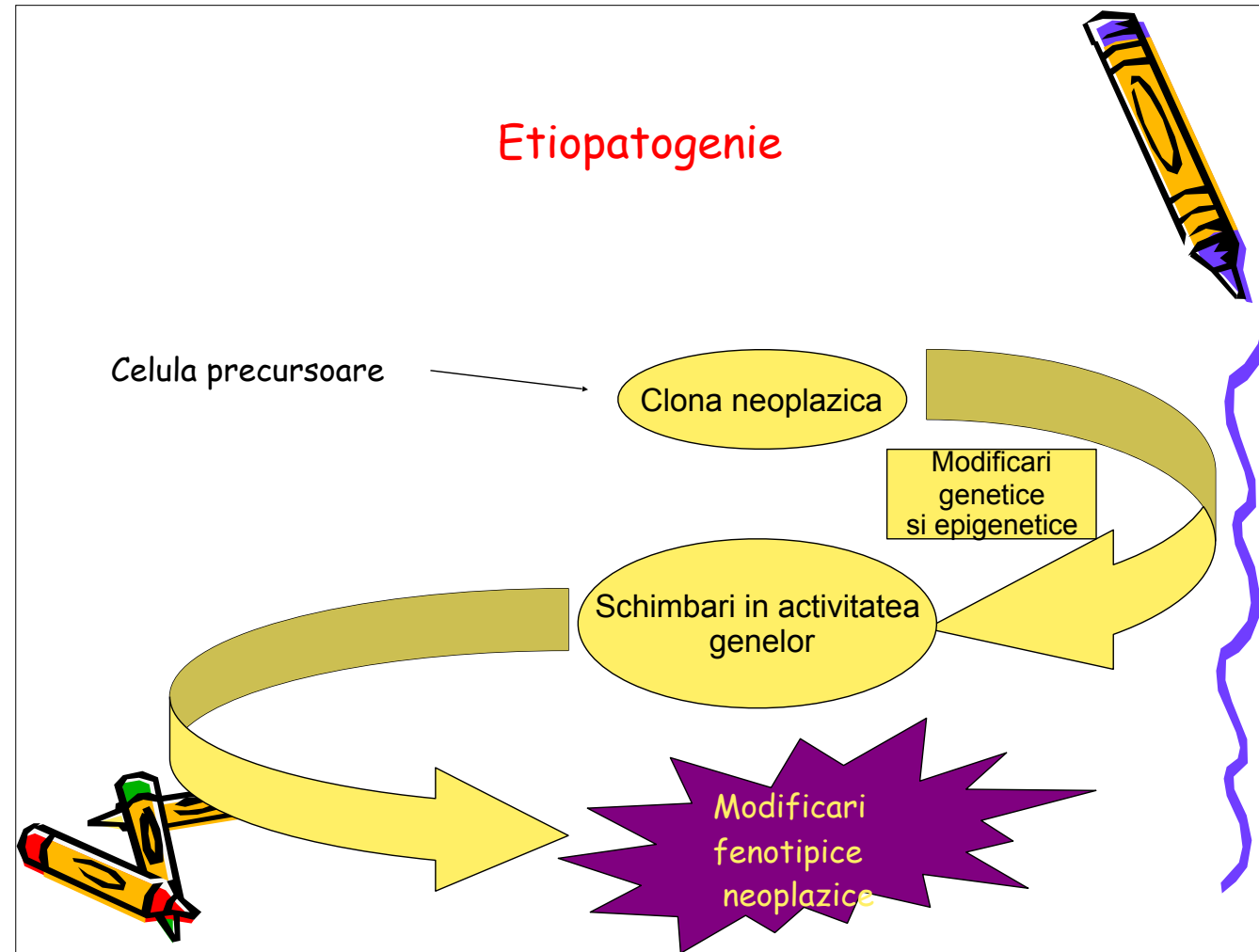
- Neoplaziile sunt boli caracterizate de o deficiență a controlului creșterii și proliferării celulare
 - 10^{16} diviziuni celulare au loc pe parcursul vieții unui individ
 - Rata de mutații spontane ce pot surveni unei celule per diviziune este de 10^{-7} - 10^{-10} mutații per genă

Proliferarea celulară necontrolată are ca rezultat formarea unei mase celulare numite **tumoră** sau *neoplasm* (gr. neo = nou, plasein = a forma). Procesul de formare a unei tumori este denumit *tumorigeneză*. Neoplasmele *maligne* invadează țesuturile învecinate și adesea *metastazează* (diseminează) colonizând teritorii aflate la distanță, trăsături care le disting pe acestea de tumorile *benigne*



Celulele care formează o tumoră au originea într-o singură celulă precursoare, care se multiplică activ și formează o clonă.

Etiopatogenie



Celulele din clona neoplazică în formare *acumulează o serie de modificări genetice și epigenetice* care conduc la schimbări în activitatea unor gene și, datorită acestora, la modificări fenotipice. Celulele sunt supuse selecției și, în final, o populație a celulelor clonale acumulează suficiente modificări fenotipice pentru ca acel teritoriu să devină un cancer. Aceste trăsături sunt: autosuficiența factorilor de creștere, insensibilitatea la semnalele care blochează creșterea, capacitatea de proliferare necontrolată, sustragerea de sub controlul mecanismelor apoptotice, capacitatea de invazie, metastazare și angiogeneza susținută.

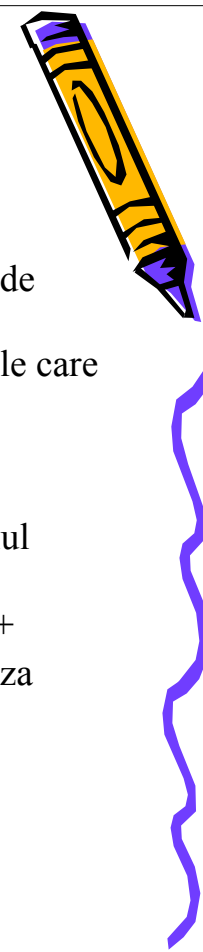
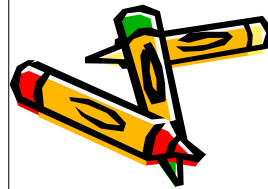
Cauze si conditii

Cauze:

- Factori de mediu
- Predispozitia genetica
- Varsta

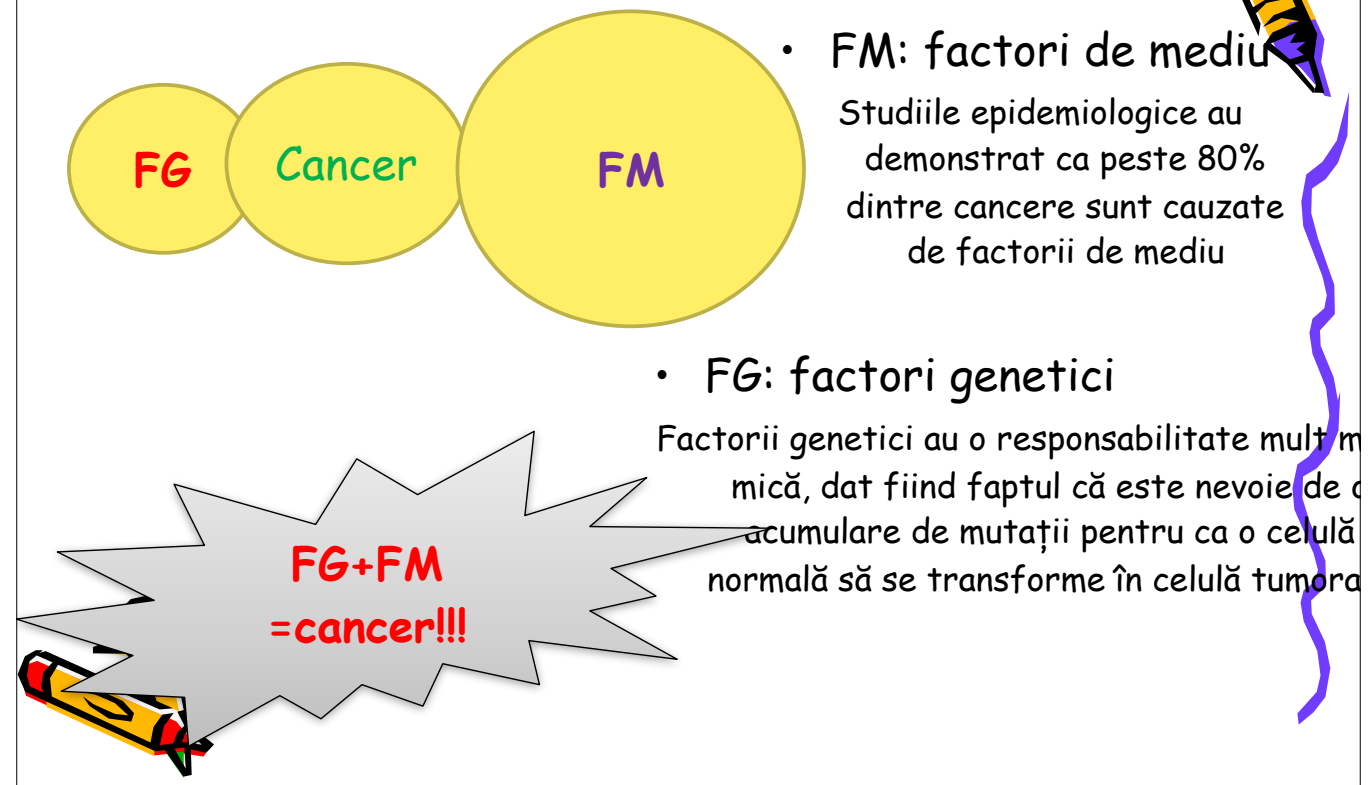
Trasaturi clonale :

- Autosuficienta factorilor de crestere
- Insensibilitate la semnalele care blocheaza cresterea
- Capacitate de proliferare necontrolata
- Sustragere de sub controlul mecanismelor apoptotice
- Capacitate de invazie +++
- Metastazare si angiogeneza



Cauzele care conduc la apariția cancerelor sunt numeroase și variate și includ *factorii de mediu, predispoziția genetică și vârsta*. Acești factori determină sau contribuie la transformarea celulelor normale în celule canceroase prin perturbarea unui spectru larg de căi fiziologice. Această complexitate a mecanismelor fiziopatologice este principala piedică în dezvoltarea unor mijloace terapeutice specifice și eficiente.

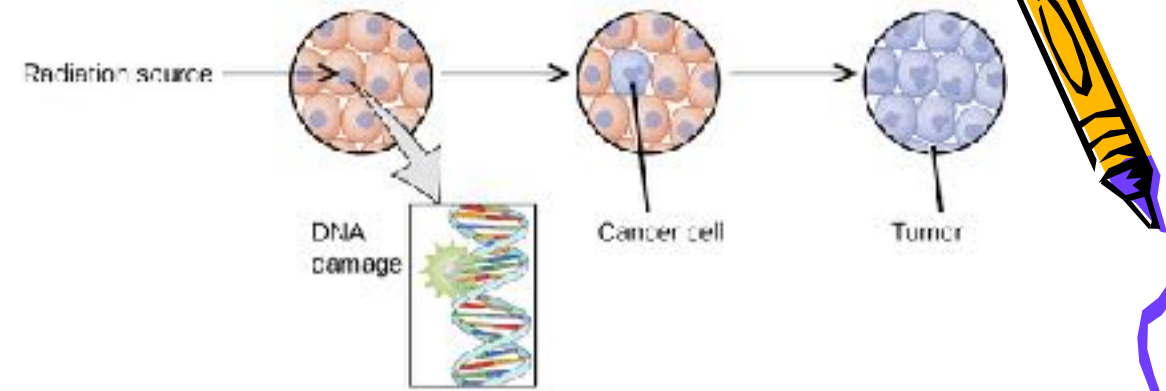
Cauză și efect



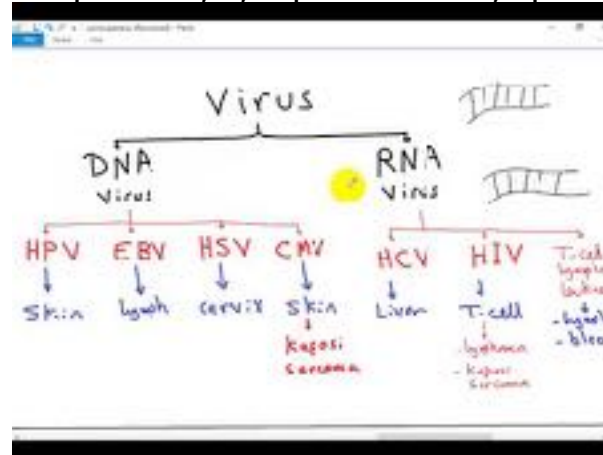
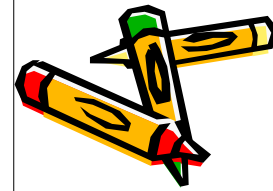
Factorii de mediu sunt considerați a fi principala cauză în dezvoltarea cancerelor (aproximativ 75% din cazuri)

Deși cele două categorii de factori (genetici și de mediu) pot acționa independent în producerea bolii cancerose, cel mai adesea este necesară asocierea lor pentru a declanșa cascada de evenimente ce va duce la dezvoltarea acestor patologii.

RADIOCARCINOGENEZĂ: RX, UV, Radioactivitate



FACTORI VIRALI: Virus hepatitis B, C, Papilloma Virus, Epstein Barr virus



FACTORI CHIMICI: alcool, tutun, medicamente (estrogeni, imunosupresoare)



FACTORI GENETICI: forme familiale, mutații individuale

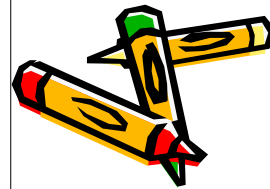
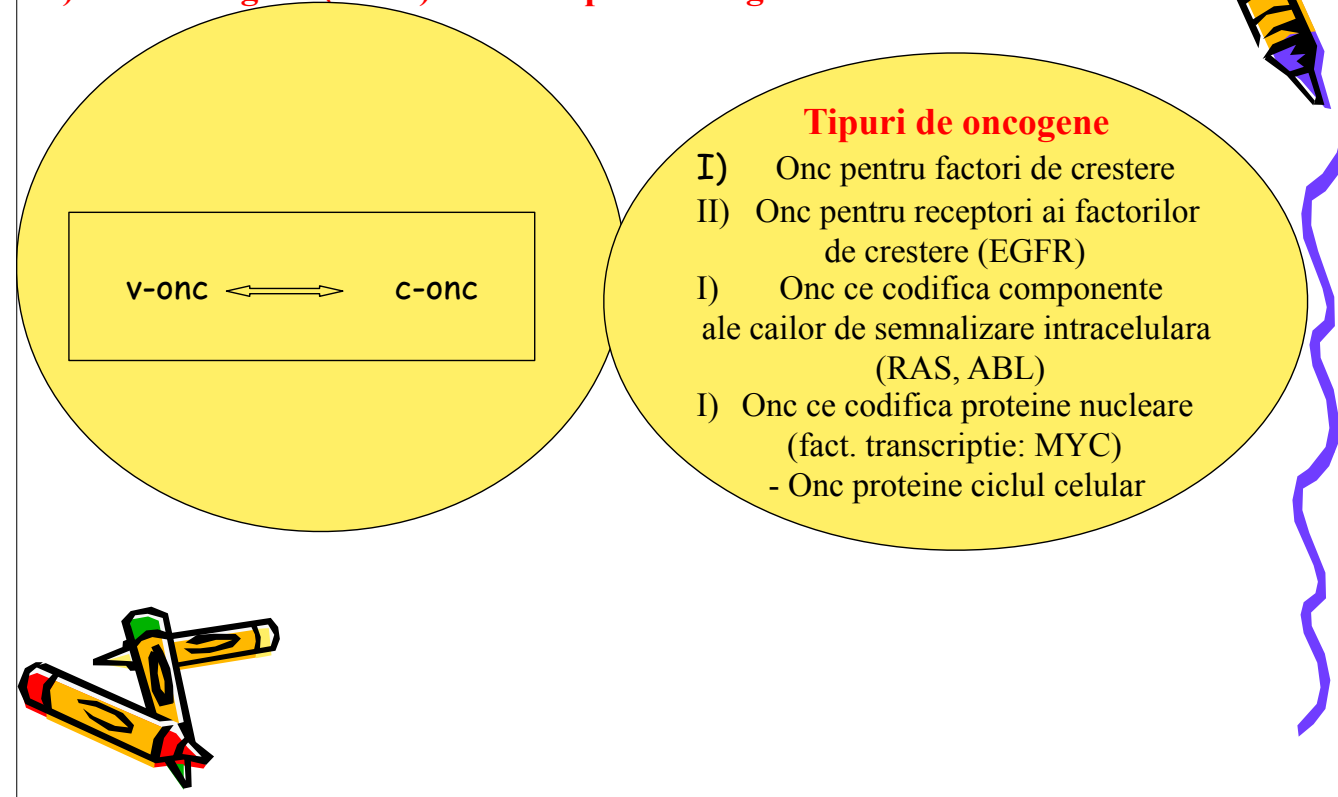


Figure 1 Inherited Cancers Account for About 10% of All Cancers

Gene implicate in dezvoltarea cancerului

I) Oncogene (c-onc) ↔ protooncogene mutante



Cancerul se dezvoltă ca urmare a mutațiilor la nivelul genelor care controlează proliferarea și moartea celulară. Aceste gene pot fi separate în două categorii majore: *oncogenele* și *genele supresoare de tumori*.

Oncogenele reprezintă variantele mutante (activate) ale unei clase de gene normale numite **protooncogene**. Activarea acestor gene este rezultatul unor mutații *cu câștig de funcție*. Oncogenele au efect *dominant* la nivel celular; ca atare, o singură alelă mutantă (activată) este suficientă pentru modificarea fenotipului celular.

Primele date despre existența oncogenelor au fost aduse la sfârșitul anilor '60 prin studiul unor *virusuri* capabile să inducă dezvoltarea unor tumori la diverse specii animale. Ulterior s-a demonstrat că o singură genă din structura acestor virusuri poate fi responsabilă de această transformare. Primul exemplu a fost gena *src* a virusului sarcomului avian Rous. Asemenea gene au fost denumite **oncogene virale** (*v-onc*). Gene înrudite ca secvență cu cele ale retrovirusurilor oncogene au fost însă identificate și în ADN-ul celulelor umane normale. Aceste gene îndeplinesc funcții în controlul creșterii și diferențierii celulare, iar *activarea* lor necorespunzătoare, ca moment și ca loc, poate conduce la apariția cancerului. Genele celulare normale au fost denumite **protooncogene**, iar variantele lor activate – **oncogene celulare** (*c-onc*).

Au fost identificate și virusuri oncogenice umane. Printre acestea se numără atât virusuri ARN (precum virusul HTLV1 implicat în etiologia leucemiilor adulte cu celule T sau virusul hepatitic tip C care determină cancere hepatocelulare), cât și virusuri cu genom ADN (cum sunt, de exemplu, virusul *Papilloma* – HPV – implicat în producerea cancerelor tractului genital, virusul hepatitic tip B – hepatocarcinoame, virusul Epstein-Barr – limfomul Burkitt, virusul HV40 – mezoteliom sau virusul herpetic tip 8 – sarcomul Kaposi).

Oncogenele

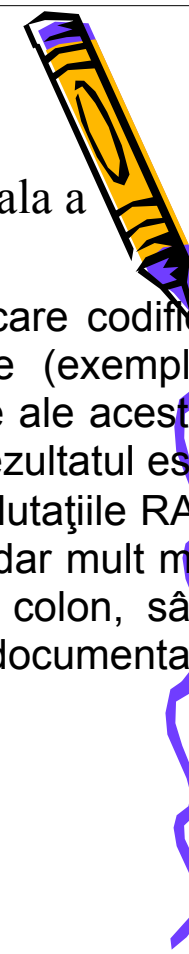
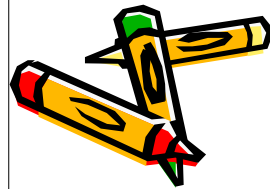
- Fiind gene dominante, majoritatea mutațiilor responsabile de activarea oncogenelor apar la nivelul celulelor somatice. Mutațiile germinale sunt considerate a fi, foarte probabil, incompatibile cu dezvoltarea embrionară. Sunt cunoscute totuși două excepții în care mutațiile oncogenelor pot fi transmise de la o generație la alta, determinând forme ereditare de cancer:
 - neoplaziile endocrine multiple tip 2 determinate de mutațiile oncogenei RET
 - cancerul renal papilar ereditar produs prin mutația oncogenei MET.



Activarea oncogenelor

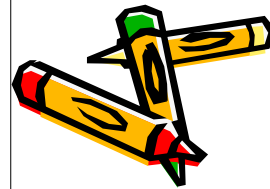
➤ **Mutatii punctiforme** (ex: RAS – 15%, tinta mutationala a agentilor cancerigeni)

Acest mecanism este întâlnit în cazul unor oncogene care codifică receptori transmembranari sau proteine citoplasmatiche (exemple: gena RET, familia genelor RAS etc). Mutațiile punctiforme ale acestor gene conduc la sinteza unor proteine RAS anormale. Rezultatul este stimularea creșterii celulare și transformarea tumorală. Mutațiile RAS sunt observate în aproximativ 15% din toate cancerele, dar mult mai adesea în unele forme de cancer, cum sunt cele de colon, sân, plămâni și vezica urinară. În plus, genele RAS au fost documentate experimental a fi ținta mutațională a diverși carcinogeni.



Activarea oncogenelor

- **Translocatii cromozomiale** (40):
 - Gene himere (BCR-ABL)
 - Oncog + promotor (Sdr. Burkitt)



. Uneori protooncogenele pot fi activate prin mutații cromozomice, cel mai adesea translocatii. Au fost descrise peste 40 asemenea translocatii cu potential activator al unor oncogene, în special în leucemii și limfoame, dar și în unele sarcoame

Există două mecanisme prin care translocatiile cromozomice pot conduce la activarea oncogenelor. În unele cazuri punctele de ruptură sunt localizate la nivelul intronilor a două gene, rezultatul rearanjării cromozomice fiind producerea unei proteine *himerice*, cu proprietăți noi (mutație cu câștig de funcție). Cel mai cunoscut exemplu este translocatia între cromosomii 9 și 22 întâlnită în **leucemia mieloidă cronică**. Alterori translocatia activează o oncogenă prin plasarea acesteia în apropierea unui promotor puternic din structura altei gene. Un asemenea exemplu îl constituie activarea oncogenei MYC în limfomul Burkitt prin plasarea acesteia din poziția sa normală (8q24) în proximitatea promotorului genei pentru lanțul greu al imunoglobulinelor (14q32), foarte activ în celulele B care sintetizează Ig.

Activarea oncogenelor

➤ Amplificare genică

Amplificarea genică este un fenomen care are ca rezultat producerea mai multor copii ale unor oncogene normale structural.

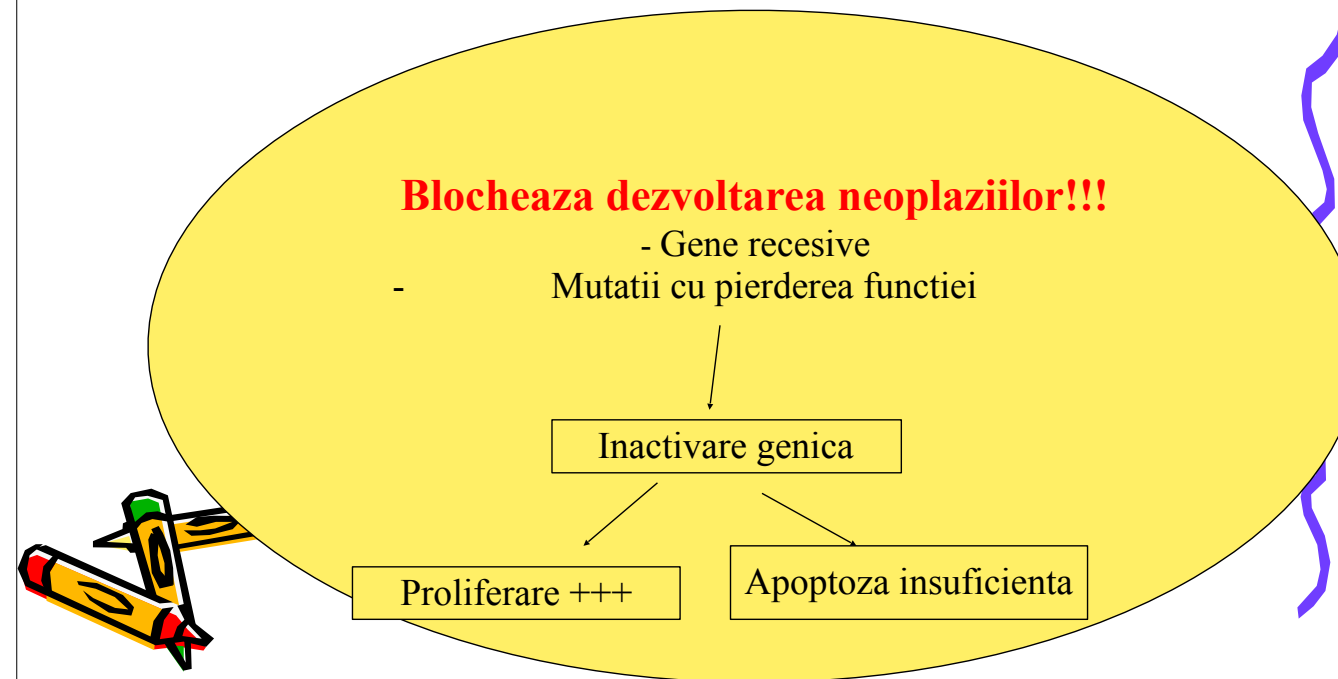
➤ Inserție virală

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 (ca, de pildă antigenele papilomavirusului tip 16 - implicat în producerea cancerelor de col uterin).



Gene implicate in dezvoltarea cancerului

II) Gene supresoare de tumori



Experimentele de fuziune celulară au evidențiat faptul că fenotipul transformant al unei celule tumorale poate fi adesea corectat prin fuziunea celulei maligne cu una normală. Aceasta arată că tumorigeneza implică nu numai activarea dominantă a unor oncogene, dar și mutații *cu pierderea funcției* ale altor gene. Aceste gene au fost denumite **gene supresoare de tumori** (*"tumor-suppressor genes"*). Deoarece celulele rezultate în urma acestor fuziuni sunt cu certitudine heterozigote, genele supresoare de tumori au efect *recesiv* la nivel celular, DECI atunci cum DE SE POT MANIFESTA?

Explicatia mecanismului etiopatogenic:

Conceptele și metodele de cercetare ale genelor supresoare de tumori au fost definite prin studiul retinoblastomului, o formă rară de tumoră oculară. Circa 60% din cazurile de **retinoblastom** apar ca tumori sporadice și unilaterale, iar 40% în cadrul unei boli ereditare cu transmitere autosomal dominantă, neoplazia fiind adeseori bilaterală, multicentrică și cu debut mai timpuriu. Pentru a explica diferențele între cele două forme de boală, Knudson a propus în 1971 *ipoteza celor două evenimente* ("two hits") necesare pentru transformarea unei celule normale într-o celulă tumorală. În cazurile de retinoblastom 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. De asemenea, moștenirea primei mutații explică debutul mai timpuriu al bolii.

Gene implicate in dezvoltarea cancerului



II) Gene supresoare de tumori - tipuri

Gene caretaker: stabilitatea genomului

Gene care codifică proteine implicate în
menținerea stabilității genomului.

Alterările acestor gene au
drept consecință creșterea frecvenței mutațiilor la
scara întregului genom, inclusiv a
protooncogenelor și a genelor supresoare de tumori

Gene gatekeeper: control creșterea celulara

Sunt gene care codifică proteine implicate direct în *controlul creșterii*
de exemplu inhibând mitoza sau promovând apoptoza).

Funcția acestor gene este critică pentru supresia tumorală



A) Pierdere heterozigozitatii (LOH)

- Deletii
- Recombinari somatice
- Pierdere unui cromozom
- Pierdere unui cromozom+duplicatie cz. restant

B) Mutatie punctiforma

C) Eveniment epigenetic

- Hipermetilarea
- Pierdere amprentarii

Cavenee și colaboratorii săi (1983) au demonstrat validitatea ipotezei lui Knudson și au evidențiat o serie de mecanisme răspunzătoare de inactivarea celei de-a doua alele a unei gene supresoare de tumori la nivel somatic. Autorii au comparat rezultatele obținute în urma tipării unor markeri polimorfici de pe cromosomul 13q (identificat a fi purtătorul genei RB – responsabilă de producerea retinoblastomului ereditar) al celulelor sanguine și al celulelor tumorale. Ei au observat unele cazuri în care probele din sânge prezentau heterozigozitate pentru asemenea markeri, în timp ce celulele tumorale erau aparent homozigote. Concluzia a fost aceea că fenomenul se datorează unuiia dintre evenimentele Knudson: pierderea unei copii funcționale a unei gene supresoare de tumori. Fenomenul a fost denumit *pierdere heterozigozității* ("loss of heterozygosity" - LOH).

Studiile citogenetice au permis identificarea mai multor mecanisme de inactivare a celei de-a doua copii a unei gene supresoare de tumori în cancerelor ereditare:

deletii;

recombinări somatice – prima dovadă a existenței acestui fenomen la nivelul celulelor somatice;

pierdere unui cromozom;

pierdere unui cromozom asociată cu duplicația cromozomului restant;

Pierdere heterozigozității este mecanismul cel mai frecvent de inactivare a celei de a doua alele în cancerelor ereditare produse prin moștenirea unei gene supresoare de tumori mutante. Când pierdere heterozigozității nu este observată, cel de-al doilea eveniment mutațional este de regulă o *mutație punctiformă* sau inactivarea transcripțională a celei de-a doua alele printr-un *eveniment epigenetic*.

Anomalii citogenetice in cancer

Numerice

- a) Hiperploidie
- b) Hipoploidie

• Structurale

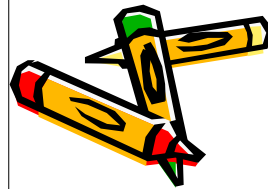
- *Tip simplu*

Translocatii (LMC, Sdr. Burkitt)

- *Tip complex*

Cromozomi marker (FISH, CGH)

- pierdere, câstig, functii noi



Anomaliile citogenetice sunt consecința instabilității genomice - caracteristică tuturor cancerelor și responsabilă de creșterea numărului mutațiilor care conduc la dezvoltarea neoplaziilor. Există trei categorii majore de anomalii cromozomice care pot fi întâlnite în cancer: anomalii numerice, anomalii structurale și amplificări genice.

Anomaliile cromozomice numerice implică pierderea sau câștigul unor cromozomi în întregime – *aneuploidie*. Numărul cromozomilor poate fi redus – *hipoploidie*, crescut – *hiperploidie* sau aparent normal – *pseudodiploidie*. Asemenea modificări sunt întâlnite în majoritatea tipurilor tumorale. În general nu există anomalii numerice specifice pentru un anumit tip tumoral, deși unele variante pot fi întâlnite mai frecvent în unele forme de cancer. Asemenea exemple sunt pierderea cromozomului 10 în glioblastoame (reflectând adesea inactivarea genei supresoare de tumori PTEN), ori adiția unui cromozom 7 în carcinoamele renale papilare (reflectând duplicația oncogenei MET).

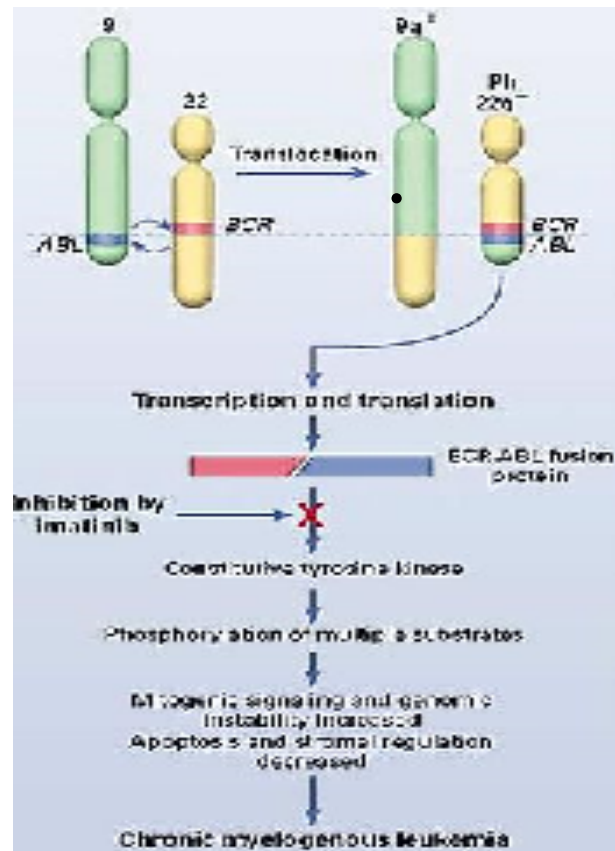
Aneuploidia este definită ca fiind orice număr al cromosomilor care nu este un multiplu exact al unui set haploid de cromosomi.

Cea mai frecventă categorie de anomalii cromozomice structurale întâlnite în cancerele umane este cea a translocațiilor. Pot fi evidențiate două categorii majore de anomalii structurale: tipul complex și tipul simplu.

Tipul complex este observat în special în tumorile solide și constă în rearanjări complicate ce interesează mai mulți cromozomi. O consecință frecventă a unor asemenea rearanjări complexe este apariția *cromozomilor marker*, întâlniți frecvent în tumorile solide. De asemeni, pot rezulta adeseori pierderi ale unor fragmente cromosomice mari (traduse la nivel molecular prin pierderea heterozigozității), câștiguri de material genetic ori generarea unor noi produși genici.

Tipul simplu de anomalii cromozomice de structură este caracterizat prin apariția unor rearanjări care implică segmente cromozomice adeseori specifice pentru anumite tipuri de neoplazii. Ele apar mai frecvent în leucemii și limfoame ca și în unele tipuri de sarcoame sau forme rare de cancer. Aceste rearanjări conduc în general la activarea oncogenelor prin repoziționarea lor lângă un promotor puternic sau prin fuziunea cu o altă genă activă.

LMC



LMC este o boală caracterizată prin expansiunea clonală a celulelor stem hematopoietice transformate malign, ceea ce are drept rezultat o creștere a numărului celulelor mieloide, eritroide și al plachetelor circulante. Transformarea celulelor circulante are loc ca rezultat al expresiei oncogenei himerice BCR-ABL.

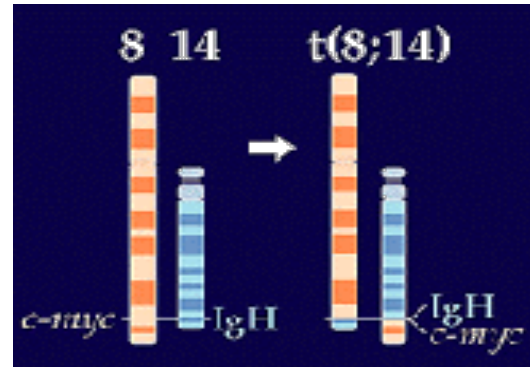
Aproximativ 95% din pacienții cu LMC au un cromozom Philadelphia, produs prin translocția t(9;22), iar restul au translocții complexe sau variante ale translocției principale. Protooncogenă ABL (Abelson) care codifică o tirozin kinază citoplasmatică este localizată pe cromozomul 9q34, iar gena BCR (*breakpoint cluster region*), ce codifică o fosfoproteină, este localizată pe cromozomul 22q11. În cursul formării cromosomului Philadelphia gena ABL este ruptă la nivelul intronului 1, iar gena BCR cel mai adesea la nivelul intronului 11. În urma translocției, la nivelul cromosomului 22 se formează gena himerică BCR-ABL alcătuită din exonii 1-11 ai genei BCR și 2-11 ai genei ABL.

Până în prezent nu se cunosc pe deplin funcțiile proteinelor BCR și ABL. Proteina ABL se găsește în citoplasmă, nucleu și la nivelul membranei celulare și intervine în multiple procese: controlul ciclului celular, semnalizarea integrinică și dezvoltarea neurală. Proteina BCR este implicată în reglarea activității proteinelor din familia RAS și a GTP-azelor RAC și RHO. Spre deosebire de proteina ABL normală, proteina himerică are activitate tirozin kinazică constitutivă și este localizată în principal în citoplasmă, unde se leagă intens de microfilamentele de actină. BCR-ABL activează, probabil, o serie de cascade de semnalizare care controlează creșterea și diferențierea, precum și adeziunea celulelor hematopoietice. Proliferarea necontrolată a celulelor stem hematopoietice conduce la eliberarea în circulație a unor celule imature, generând LMC.

Din punct de vedere clinic LMC se caracterizează prin evoluție trifazică. Stadiul inițial (sau cronic) este caracterizat prin debut insidios cu manifestări precum fatigabilitatea, pierderea ponderală, splenomegalia minimă sau moderată. În timp, LMC evoluează spre o fază accelerată și apoi spre criza blastică caracterizată prin leucocitoză progresivă, anemie, trombocitoză sau trombocitopenie, febră, accentuarea splenomegaliei și leziuni osoase, cu evoluție fatală rapidă.

Metodele de tratament utilizate constau în transplantul medular sau administrarea de alpha interferon pentru cei fără donori compatibili. Administrarea altor citostatice are efecte numai pe scurte perioade de timp. Identificarea proteinei de fuziune BCR-ABL a condus la sinteza unui inhibitor specific (Imatinib mesylate – Gleevec) capabil să inducă moartea prin apoptoză exclusiv a celulelor care exprimă proteina anormală. Imatinib mesylate-ul este un medicament extrem de eficient și a devenit rapid agentul terapeutic de elecție pentru cazurile noi de LMC pentru care nu este indicat transplantul medular alogenic.

Sindromul Burkitt



In Burkitt lymphoma, *myc*, which is normally found on chromosome 8 is transferred to chromosome 14. This is known as chromosome translocation and can be characteristic of a cancer type. [image credit: Gragov Schuler, NCBI, NLM, NIH.]



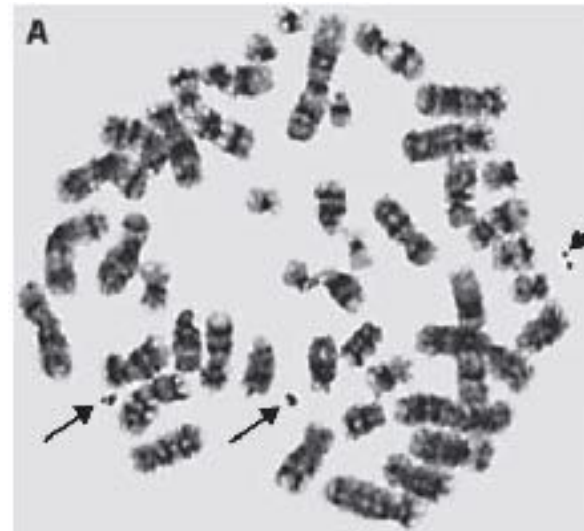
Sindromul Burkitt, [tumora](#) ganglionara [maligna](#) a [copilului](#), [limfomul](#) lui [burkitt](#), de tip ne Hodgkinian, se întâlnește aproape exclusiv în Africa tropicală, unde reprezintă cea mai frecventă dintre [tumorile copilului](#). În Europa și în America de Nord, limfomul lui [Burkitt](#) este foarte rar, dar constituie totuși jumătate dintre [limfoamele copilului](#).

Cauze - În Africa, apariția [tumorii](#) este consecința mai multor [infecții](#) succesive ale subiectului, antrenând o stimulare a sistemului său [imunitar](#) și, în special, a [limfocitelor B](#). Se constată, de exemplu, o [infecție](#) cu [virusul Epstein-Barr](#), contractat, în general, plecând de la mama, apoi un paludism cu *Plasmodium falciparum*; în continuare va surveni tumora, atunci accidente genetice antrenează translocatia (schimbul) cromozomilor 8 și 14.

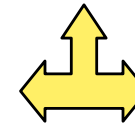
Simptome - Forma africană este caracterizată printr-o tumefacție situată, în general, la maxilar; forma din Europa și America de Nord este mai degrabă localizată în abdomen sau în amigdale. Evoluția este rapidă: creșterea în volum a tumorii, apoi diseminarea în ganglioni și, mai ales, în [sistemul nervos central](#), în [maduva osoasă](#) și în [sânge](#) ([leucemie acută](#)).

Anomalii citogenetice in cancer

- Amplificari genice



Regiuni
colorate
omogen



Cromozomi
minusculi

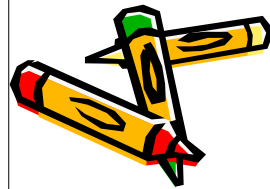
Prognostic nefavorabil !!!

Amplificările genice sunt evidențiate citogenetic sub forma *regiunilor colorate omogen* (*homogeneously stained regions* - HSR) ori a *cromosomilor minusculi* (*double minutes* – DMIN). Ampliconii rezultați conțin 0,5 - 10 megabaze ADN. Rezultatul îl reprezintă apariția a zeci sau sute de copii ale unei singure gene, în general protooncogene sau gene implicate în rezistența la agenți antitumorali. Amplificarea genică este un fenomen întâlnit în numeroase tipuri de cancere: colorectale, de sân, cancerele capului și gâtului sau în neuroblastoame. Fenomenul este asociat în special fazelor avansate de boală și implică un prognostic nefavorabil. Câteva exemple sunt amplificarea N-MYC în 30% din neuroblastoamele avansate, ori amplificarea ERBB2 (HER2/neu) în cancerul mamar avansat.

Celule normale versus celule neoplazice

Mitoze rare

- Protooncogenele se exprimă foarte puțin
- Secreția factorilor de creștere este redusă și controlată
- Genele supresoare de tumori sunt active

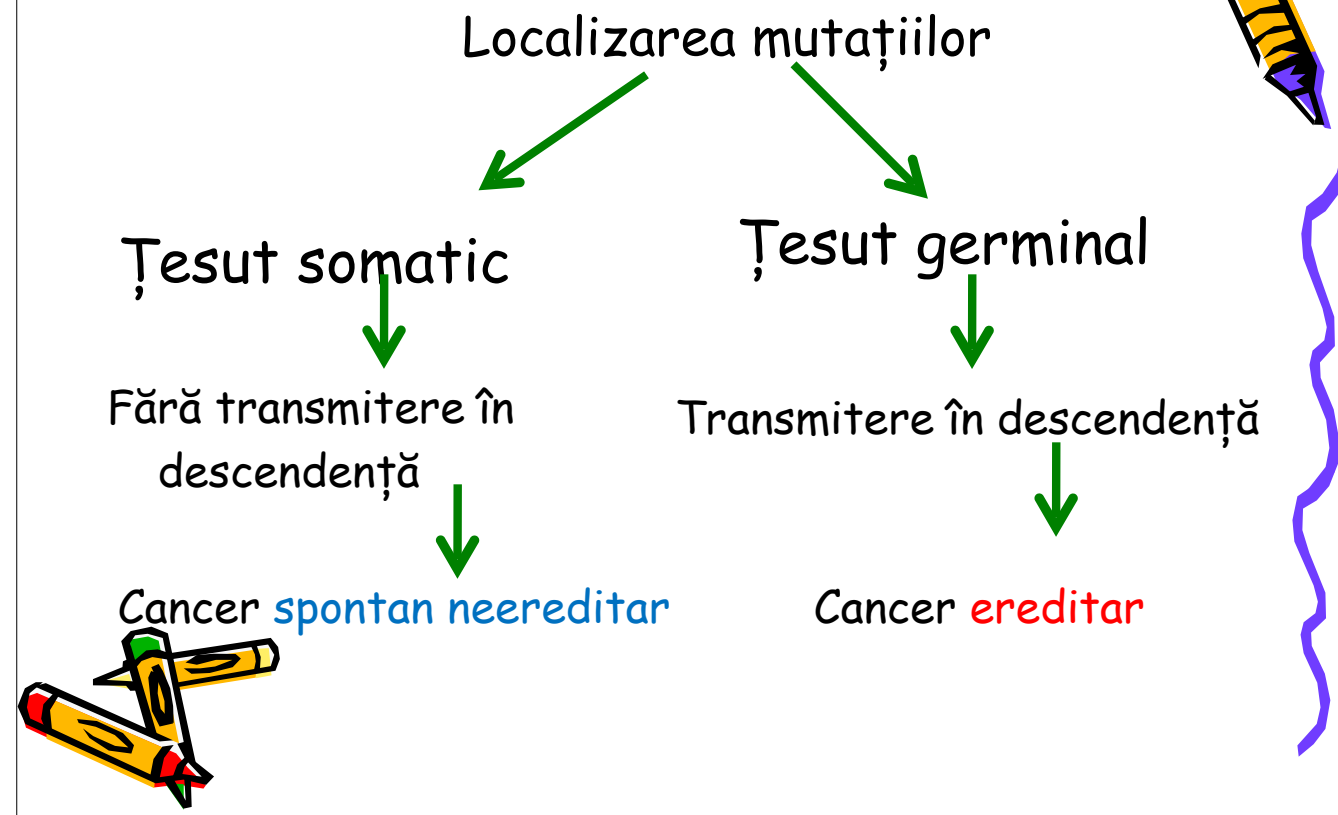


Mitoze frecvente

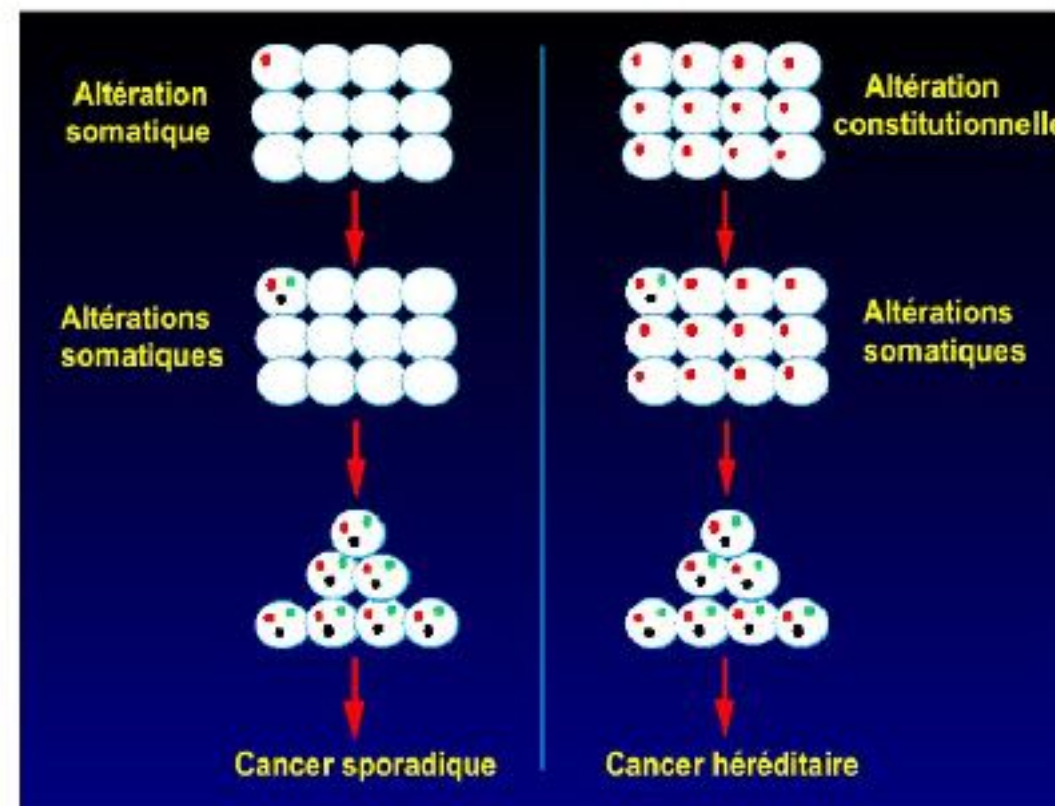
- Se pierde inhibiția de contact
- Amplificarea secreției factorilor de creștere
- Amplificarea expresiei oncogenelor
- Pierderea acțiunii genelor supresoare de tumori



Este cancerul ereditar ?!



Indiferent dacă un cancer apare spontan la un singur individ sau se produce la mai multe persoane dintr-o familie, ca un caracter ereditar – *cancerul este considerat o boală genetică* deoarece inițierea și dezvoltarea unei tumori implică producerea în cascadă a unor mutații multiple, în diferite gene care controlează proliferarea celulară, repararea ADN, ciclul mitotic și moartea celulară.



Majoritatea mutațiilor se produc în cursul vieții individului, la nivelul celulelor somatice. În absența reparării lor, aceste *mutații somatice* sau *dobândite* se vor transmite la celulele fiice, conducând la formarea unei clone. Deoarece apar la nivelul celulelor somatice, asemenea mutații nu pot fi însă transmise în succesiunea generațiilor de organisme; ele nu sunt ereditare.

Uneori, anumite mutații care predispun la apariția cancerului apar la nivelul celulelor germinale. Asemenea *mutații germinale* se transmit de la o generație la alta și au ca rezultat agregarea familială a unor cancere specifice.

Ereditatea neoplazica ???

- **Cancerale ereditare**

- ✓ Aprox. 50
- ✓ Specificitate tisulara
- ✓ Variabilitate de virsta si tip de cancer (heterogenitate alelica, gene modificatoare, fact. md)
- ✓ Testare genetica (MEN 2, RB familial, FAP)



- **Cancerale familiale**

Predispozitie genetica asociata cu un risc scazut de dezvoltare a unor cancer

- ❖ Agregare familiala

Preventie: analiza SNPs !!!

- **Cancerale cu predipozie genetica fara istoric familial**

- ❖ Boli multifactoriale
- ❖ Risc variat:
 - gene implicate in metabolismul substantelor carcinogene
 - gene implicate in repararea leziunilor ADN

!!!CYP1A1 – cancer pulmonar (8-10 x)

!!! CYP2D6 – debrisoquinei (4x)



Principala trăsătură care permite recunoașterea clinică a existenței unei predispoziții genetice este istoricul familial pozitiv. Cancerul este însă o afecțiune frecventă și, ca urmare, în unele familii se pot înregistra câteva cazuri, aparenta agregare familială fiind întâmplătoare. Predispoziția genetică poate îmbrăca un spectru larg, de la existența unor forme rare de cancer ereditare până la cancer cu predispoziție genetică, dar fără istoric familial sugestiv

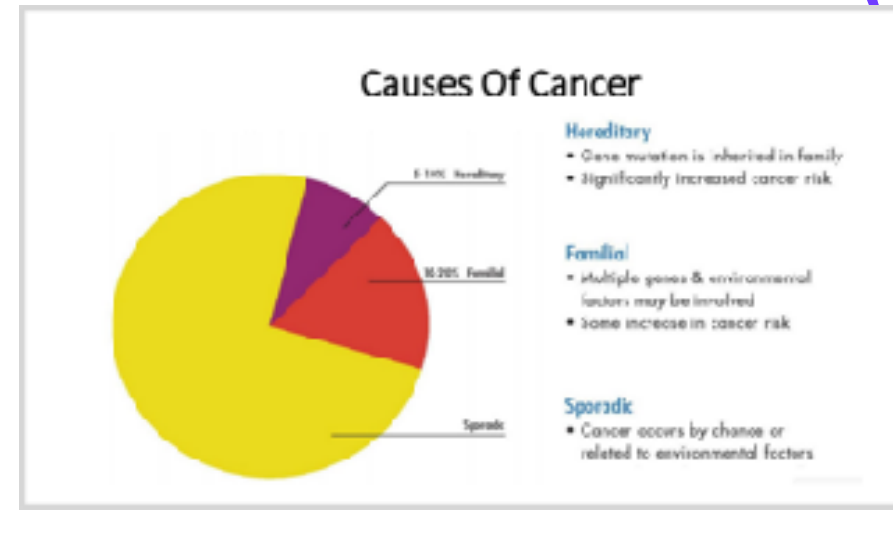
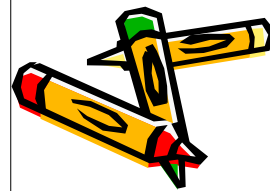
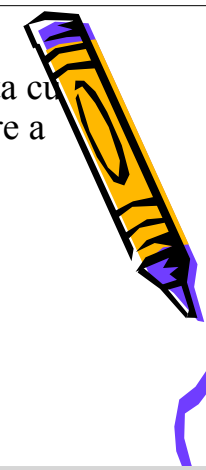
- **Cancerle ereditare**

- ✓ Aprox. 50 tipuri
- ✓ Specificitate tisulara
- ✓ Variabilitate de virsta si tip de cancer (heterogenitate alelica, gene modificatoare, fact. md)
- ✓ Testare genetica (MEN 2, RB familial, FAP)

- **Cancerle familiale**

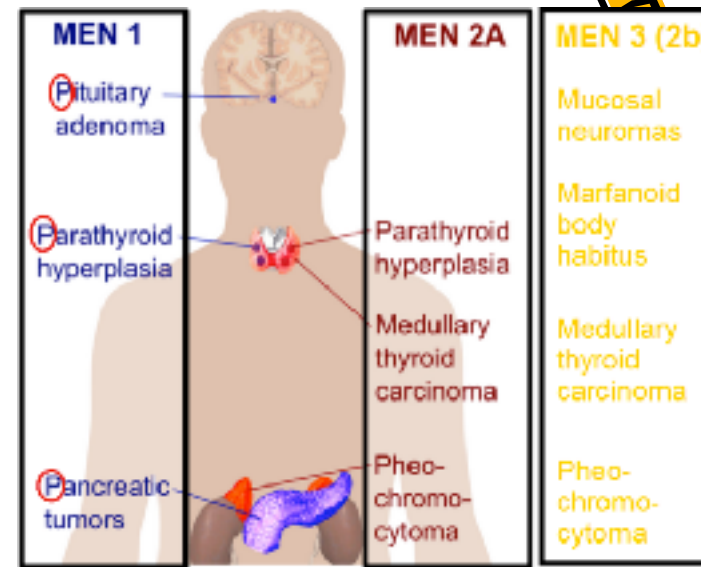
Predispozitie genetica asociata cu un risc scazut de dezvoltare a unor cancer

- ❖ Agregare familiala



Neoplaziile endocrine multiple tip 2 (MEN 2)

- TAD
- Mutatii germinale
- Gena RET (rec. tirozin-kinazic)



3 forme clinice

MEN2 este o boală genetică transmisă autosomal dominant, care prezintă două variante clinice. *Varianta A* este cea mai frecventă și este caracterizată printr-o incidență crescută a carcinoamelor medulare de tiroidă (cu originea în celulele parafoliculare C care produc calcitonina), asociate adeseori cu feocromocitoame și/sau adenoame paratiroidiene benigne. *Varianta B*, mai rară, este caracterizată printr-un status marfanoid și prin dezvoltarea tumorilor descrise în varianta A (în general cu debut mai precoce), dar și a unor tumori benigne cu origine neurală (neurinoame) la nivelul mucoasei bucale și al buzelor.

Mutațiile responsabile de producerea MEN2 interesează gena RET care codifică un receptor tirozin-kinazic pentru patru liganzi: factorul de creștere derivat din celulele gliale (GDNF), neurturina, artemina și persefina

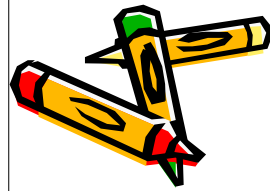
Neoplaziile endocrine multiple tip 2 (MEN 2)

Management

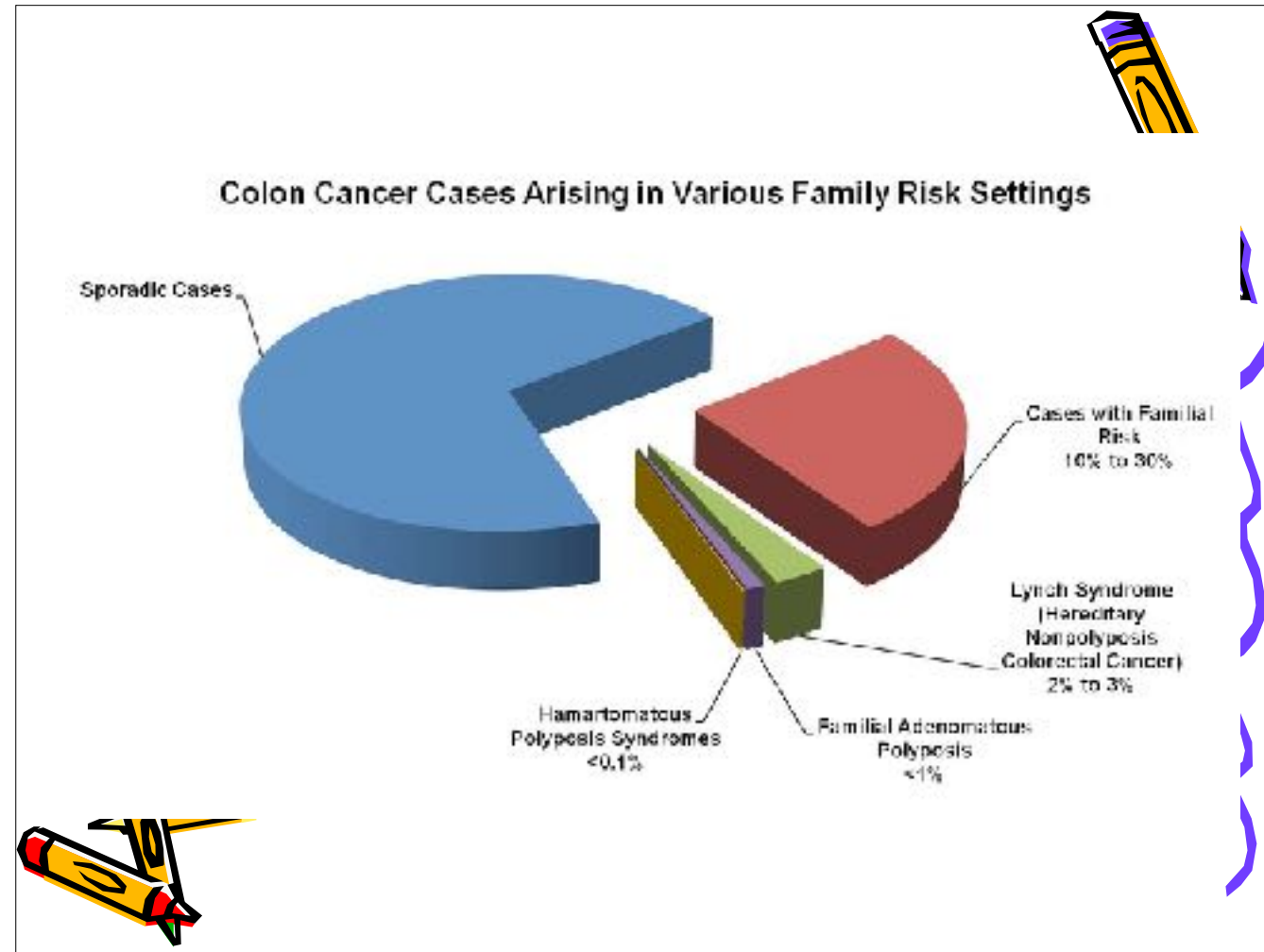
Mostenirea mutatiei $\longleftrightarrow$ 60% risc de dezvoltare a bolii



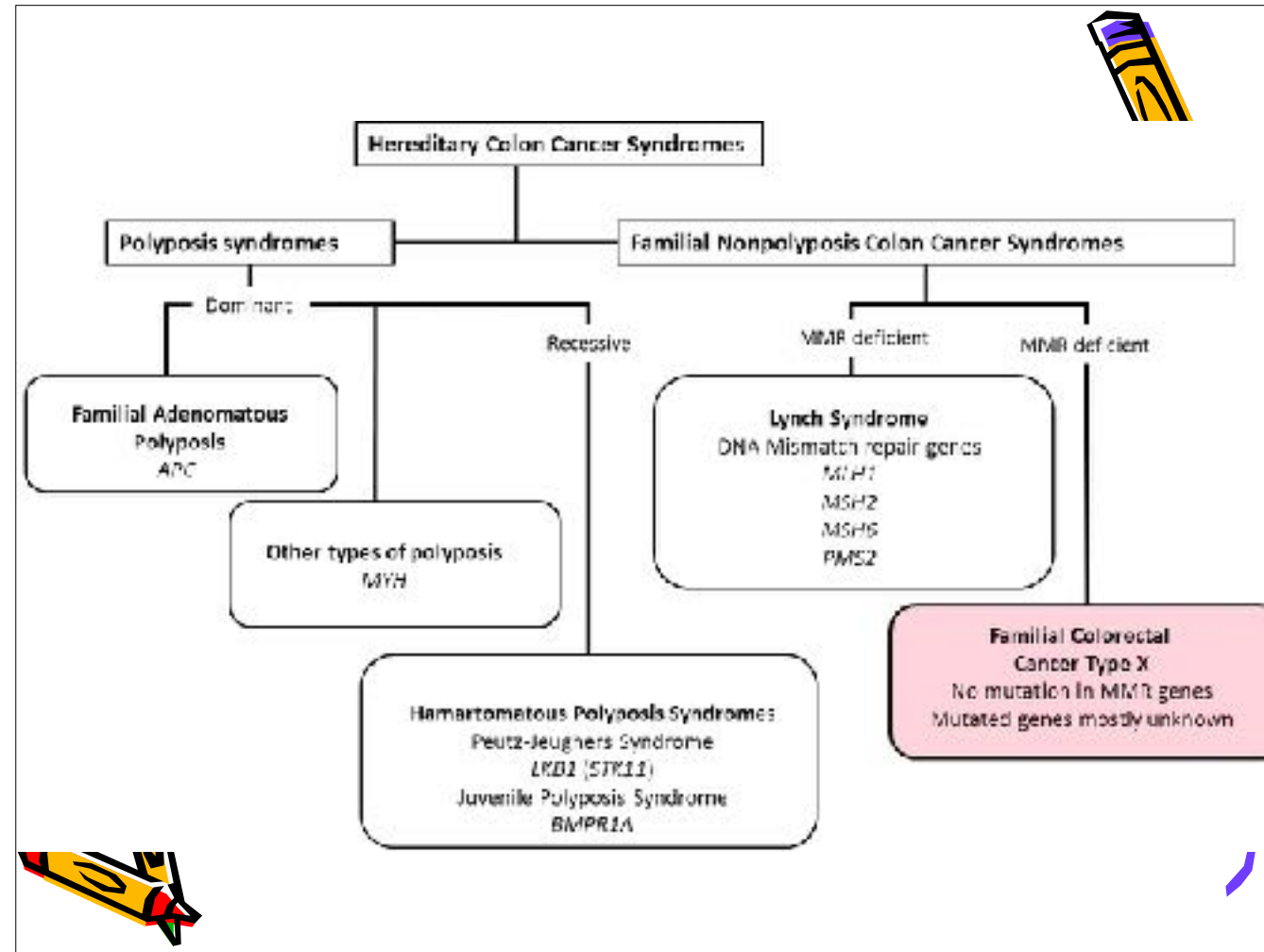
Screening biochimic (6 ani!!!) pt. feocromocitom si hiperparatiroidie
+
Tiroidectomie profilactica



Indivizii care au moștenit o mutație activatoare a RET au un risc de aproximativ 60% de a dezvolta carcinoame medulare de tiroidă simptomatice. MEN2 este un exemplu de boală genetică în care *testarea genetică precoce* se impune cu necesitate. Aceasta trebuie efectuată înainte a vârstei de 6 ani. Indivizii cu mutații prezente trebuie să beneficieze, începând cu aceeași vârstă, de screening biochimic pentru identificarea feocromocitomului și a hiperparatiroidismului, precum și de tiroidectomie profilactică. În varianta MEN2B tiroidectomia trebuie efectuată chiar mai precoce.



Familia extinsa a afectarii de tip neoplazic a colonului, reuneste atat boli strict determinate genetic(Lynch sdr, PSF, Hamartomous Polyposis Sdr), cat si boli cu predispozitie genetica (cazuri familiale), dar si cazuri sporadice, probabil multifactoriale, pentru care o cauza genetica nu poate fi incriminata in prim plan



Identificarea de noi gene, care au permis asocierea neoplaziilor de colon cu mutatii ale acestora, a permis, de asemenea si largirea spectrului acestei categorii de afectiuni. Actualmente o clasificare succinta ar putea fi ilustrata de schema din imagine care incadreaza afectarea neoplazica a colonului in doua categorii: cu prezenta polipozei sau lipsa acesteia. De asemenea, se observa ca, uneori cancerul de colon face parte din sindroame cu un tablou clinic mai complex, dar, totusi cu o etiopatogenie bine determinata dpdv genetic

Cancer colorectal nonpolipozic ereditar (HNPCC)

- Sdr. Lynch

HNPCC: - 80% cancer colorectal <70 ani
- 60% cancer endometrial,
- cancer gastric, ovarian, renal

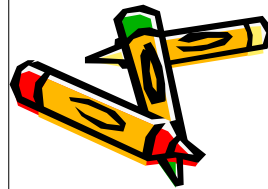
> **Genetica**

TAD

Mutatii MMR = Instabilitatea microsatelitilor (MIN)



Testarea fenotipului inaintea
identificarii mutatiilor !!!



HNPCC cunoscut și sub denumirea de **sindromul Lynch**, este cea mai frecventă formă de predispoziție genetică cunoscută pentru cancerul de colon. Incidența în populația generală este de 1 la 1000 și de circa 3-6% dintre pacienții diagnosticați cu neoplasm de colon. HNPCC este caracterizat printr-un risc de 80% de dezvoltare a cancerului colorectal până la vârsta de 70 de ani și de 60% pentru cancerul endometrial la femei. Indivizii cu HNPCC au deasemeni un risc crescut pentru dezvoltarea altor cancere: gastric , ovarian , de intestin subțire, tract biliar, urinar, rinichi, SNC .

HNPCC este o afecțiune autosomal dominantă cauzată de mutații germinale ale genelor care intervin în repararea erorilor de împerechere – MMR.

Alterarea funcției acestor gene are drept consecință esențială apariția unor substituții nucleotidice (de exemplu G - T) ori câștigul sau pierderea unor scurte unități repetitive (tip CA) din constituția microsateliților, fenomen denumit **instabilitatea microsateliților – MIN**

Deoarece 95% dintre cancerule de colon dezvoltate în cadrul HNPCC prezintă instabilitatea microsateliților, testarea acestui fenotip trebuie efectuată înaintea testelor genetice pentru identificarea unor mutații ale genelor MMR la toți pacienții care întrunesc criteriile clinice de diagnostic.

Testarea pentru MIN trebuie efectuată însă și la alte categorii de pacienți, cum sunt cei diagnosticați înainte de 50 de ani, cei cu o rudă de gradul I diagnosticată cu cancer de colon sau endometrial sau cei care au fost diagnosticați anterior cu una dintre aceste neoplazii

• **Clinic**

Debut < 44 ani

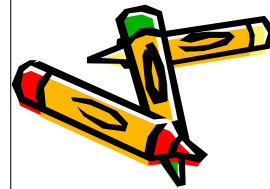
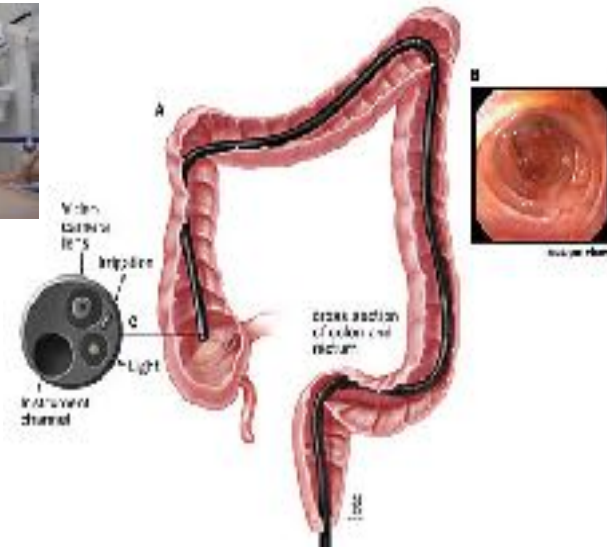
Hemicolon dr

Canc. multiple de colon

Prognostic favorabil !!!

➤ **Recomandari**

- Screening diverse tipuri de cancer
- Colonoscopie 20-25 ani, repetata la 3 ani
- Canc. endometru: 25-35 ani
- Canc gastric: control daca istoric fam.



Cancerle de colon care se dezvoltă în cadrul HNPCC diferă de cele sporadice prin mai multe caracteristici: debutul mai precoce (vârsta medie fiind 44 ani), localizarea predominantă la nivelul hemicolonului drept (60-70% din cazuri), riscul crescut de dezvoltare a unor cancere de colon multiple sincrone sau metacrone, frecvența crescută a unor cancerelor coloide, cu infiltrat abundent limfocitar, prognosticul mai bun.

Se recomandă ca persoanele din aceste familii să beneficieze de screening pentru diverse variante de cancer. Astfel, colonoscopia trebuie începută la 20-25 de ani și efectuată la fiecare 1-3 ani. Screening-ul pentru cancerul endometrial trebuie început la 25-35 de ani, cu repetare la fiecare 1-2 ani. Screening-ul pentru cancerle gastrice sau de tract urinar trebuie recomandat numai în familiile care au avut asemenea cazuri și constă în gastroscopie, ecografie și analize urinare efectuate la fiecare 1-2 ani începând cu vârsta de 30-35 de ani. Opțiunea colectomiei profilactice trebuie avută în vedere atunci când sunt identificate adenoame colonice sau la diagnosticul primului cancer de colon. De asemenea, histero-salpingo-ooforectomia bilaterală poate fi efectuată profilactic, mai ales că riscul de dezvoltare a cancerelor endometriale depășește la aceste femei chiar pe cel al dezvoltării cancerelor de colon.

Polipoza adenomatoasa familiala (FAP)

- 1% din cazurile de cancer colonic
- TAD
- Mutatii APC (non-sens, frame-shift)

- *Mangement*

Dg FAP _50% risc

Testare genetică !!!
(STANDARD 10-11 ani)

TRATAMENT

Asocieri fenotipice

- osteoame mandibulare
- dinti supranumerari sau neerupti
- SDR. Gardner (osteoame+chisturi desmoide)

COLECTOMIE PROFILACTICA

FAP este o boală rară, răspunzătoare de 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 pacienții cu FAP dezvoltă cancer de colon, majoritatea până la vârsta de 40 de ani.

Polipii adenomatoși pot apare de asemenea la nivelul tractului gastro-intestinal superior, putând determina o creștere a riscului pentru cancerul duodenal.

Alte manifestări fenotipice includ: dezvoltarea osteoamelor mandibulare (peste 90% din cazuri), a hipertrofiei congenitale a epitelului pigmentar retinian – CHRPE – (58-88%), prezența dinților supranumerari sau neerupti (33%). Tumorile desmoide apar la 5-10% din pacienții cu FAP, sunt mai frecvente la femei și reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Există un grad crescut de variabilitate în cadrul acestui sindrom, astfel că pacienții pot avea orice combinație a acestor trăsături clinice și cu diferite grade de severitate.

FAP este o boală transmisă autosomal dominant, determinată de mutațiile **genei APC** (cromosomul 5q21). Aproape o treime dintre pacienții cu FAP au mutații APC de novo. Manifestările FAP sunt corelate specific cu localizarea mutației la nivelul genei APC.

O dată ce este afirmat diagnosticul de FAP, rudele de gradul I ale persoanelor afectate au un risc de 50% de a fi moștenit mutația. Testarea genetică este considerată un standard pentru această boală. Este recomandat ca testarea genetică să se facă la descendenții persoanelor afectate la vârsta de 10-11 ani, aceasta fiind și vârsta când se recomandă începerea screening-ului clinic. Pentru familiile în care mutația nu este detectabilă, examenul endoscopic și/sau oftalmologic pentru identificarea CHRPE pot ajuta la diagnosticarea rudelor cu risc teoretic.. Colectomia profilactică poate fi efectuată în general între 17 și 20 de ani.

Genetics of CRC

Sporadic
(65%–85%)

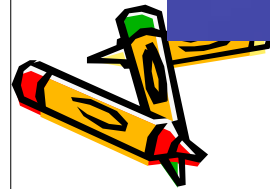
Rare CRC
syndromes
($<0.1\%$)

MYH associated
polyposis (MAP)
(1%)

Familial adenomatous
polyposis (FAP) (1%)

Familial
(10%–30%)

Lynch syndrome
(aka Hereditary
nonpolyposis
colorectal cancer -
HNPCC) (3%)



Cancerul de sân

1 din 8 femei
va dezvolta un
cancer de sân !!!



Cel mai frecvent cancer la femeie
SCREENING →



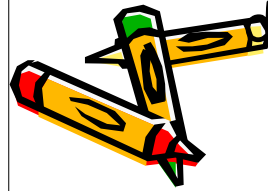
1 IN 8 WOMEN
in the United States will develop
breast cancer in her lifetime



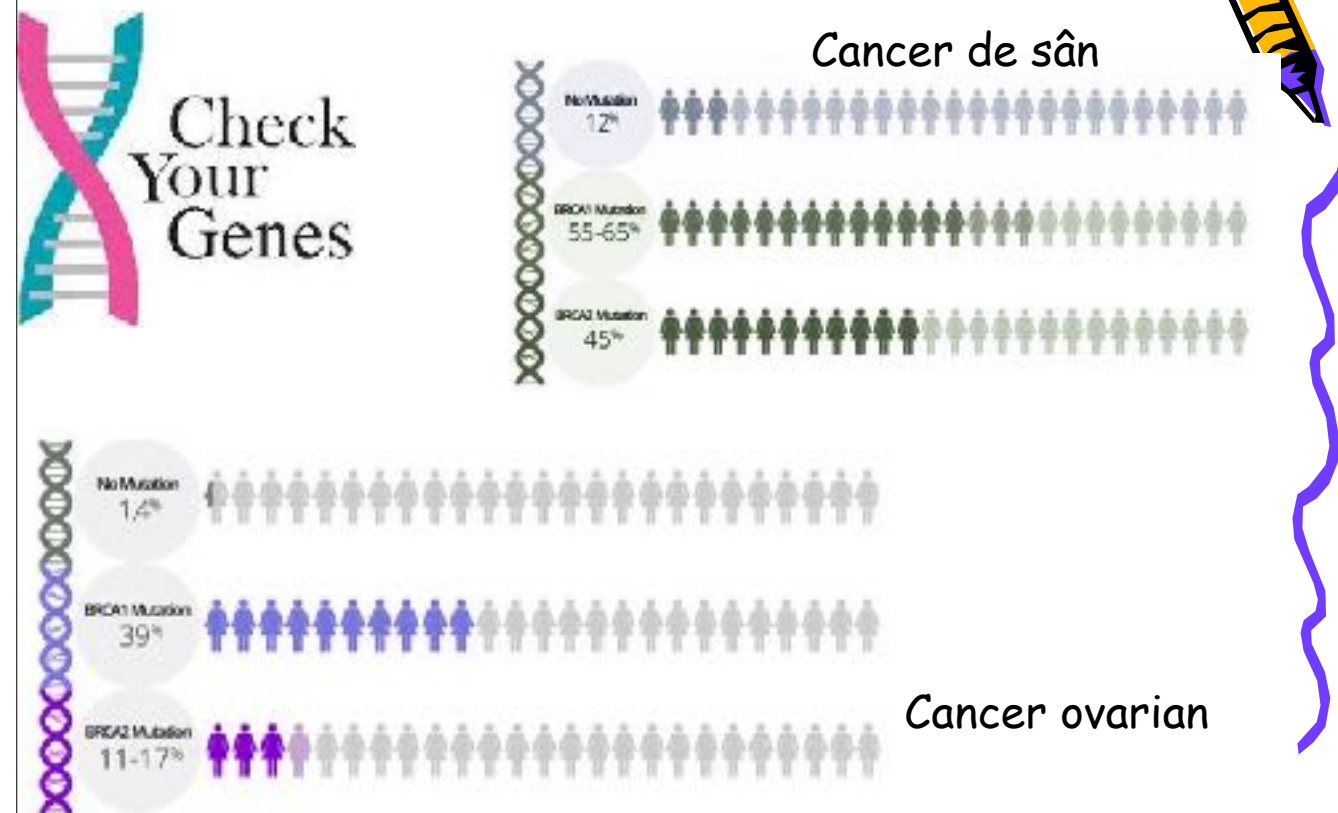
Predispoziția genetică

- Anomalii genetice izolate
 - ❖ BRCA1
 - ❖ BRCA2
- Sindroame genetice - cu TAD, de obicei
 - ❖ TP53 (Li Fraumeni)
 - ❖ PTEN (boala Cowden)
 - ❖ STK11 (boala Peutz-Jeghers)
 - ❖

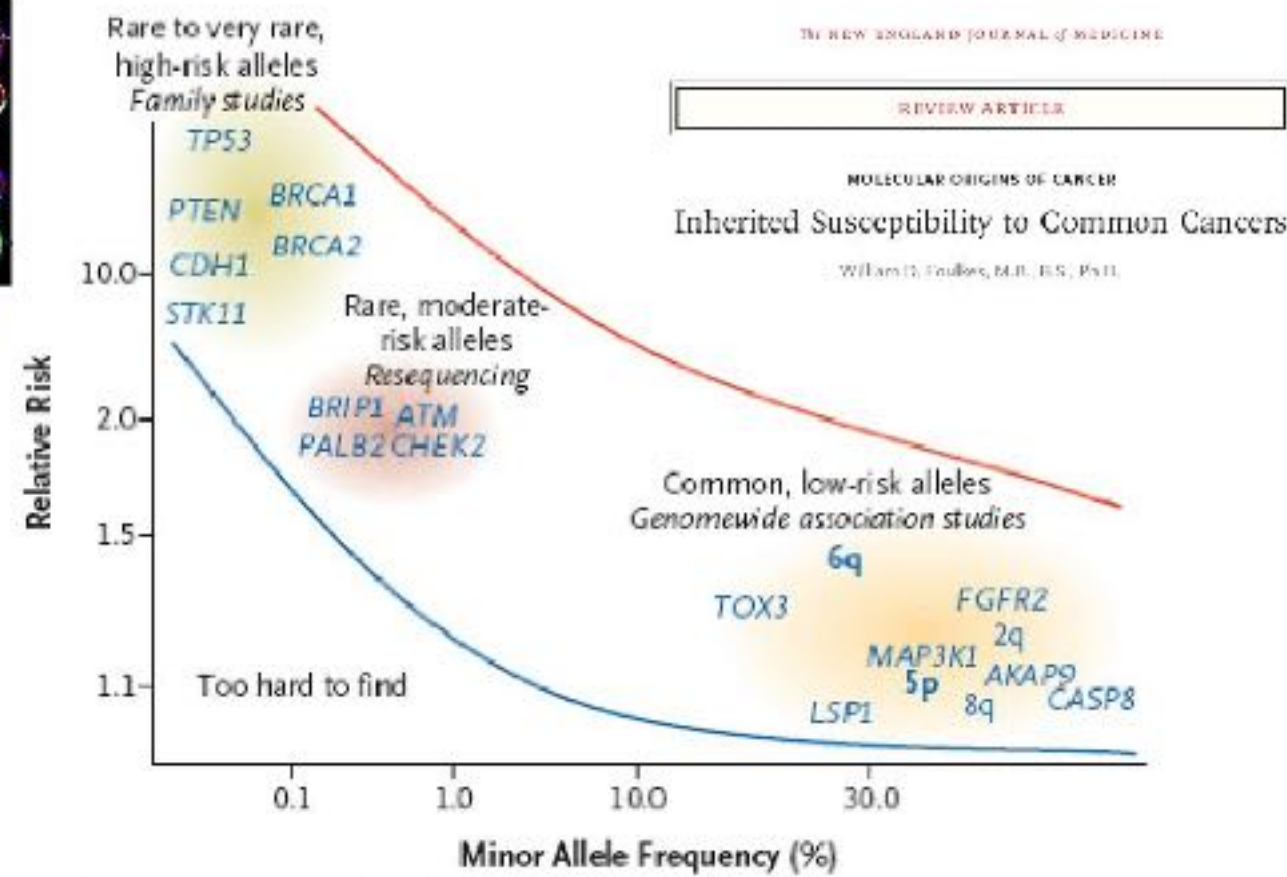
- Anomalii genetice necunoscute sau în curs de identificare



Cancerul ereditar de san si ovar



Deși au fost identificate peste 25 de gene implicate în dezvoltarea acestei patologii, două dintre ele dețin un rol major, fiind responsabile de apariția a circa 2-3% din cancerul de sân și ovar și circa 40% din cazurile cu istoric familial pozitiv. Aceste gene au transmitere autosomal dominantă : BRCA1 (cromozomul 17q21) și BRCA2 (cromozomul 13q12.3).

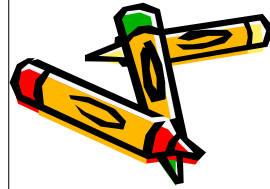


- Inconnus ou en voie de découverte :
gènes à risque intermédiaire ou à bas

BRCA1, BRCA2

- Transmitere autozomal dominantă
- Incidență 1/500 persoane
- Asociate cu cancer de:
 - sân
 - ovar, trompe
 - prostată
 - pancreas

Se manifestă prin risc **exclusiv** de cancer, fără nici o altă asociere sindromică (dismorfism, retard mental)





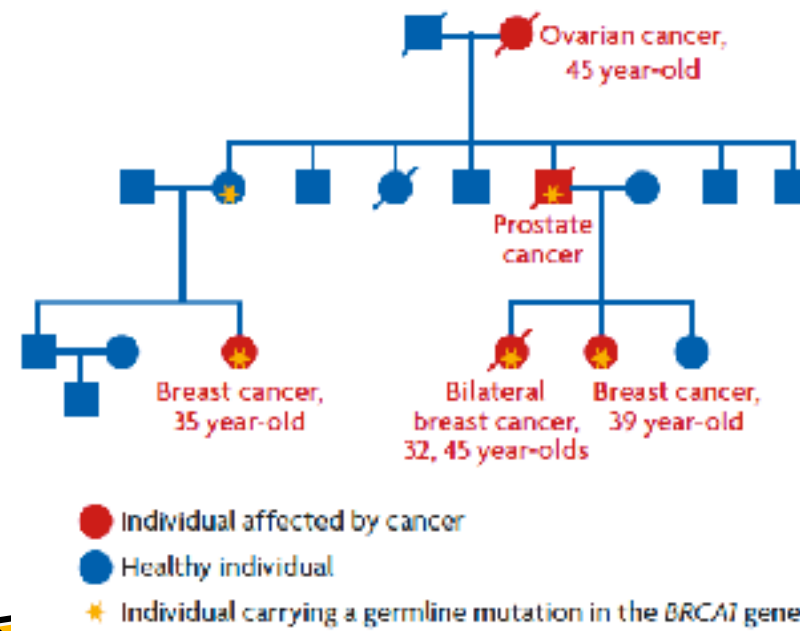
Quel est le risque de cancer ?

RC à 70 ans	<i>BRCA1</i>		<i>BRCA2</i>	
	Sein	Ovaire	Sein	Ovaire
<i>Mavaddat et al. 2013</i>	60% (44-75)	59% (43-76)	55% (41-70)	16.5% (7.5-34)
<i>Chen & Parmigiani, 2007</i>	57% (47-66)	40% (35-46)	49% (40-57)	18% (13-23)
<i>Antoniou et al. 2003</i>	65% (44-78)	39% (18-54)	45% (31-56)	11% (2.4-19)

Sein: 12% ds population générale

Ovaire: 1% ds population générale

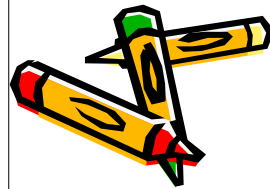
O gena-mai multe tipuri de boală



La ambele sexe este crescut ușor riscul dezvoltării cancerelor colorectale. Bărbații purtători ai unei mutații BRCA1 sau BRCA2 au un risc de circa 8% de dezvoltare a unui cancer de prostată. În plus, mutațiile BRCA2 generează la bărbați un risc de 6% de dezvoltare a unui cancer mamar (ceea ce reprezintă o creștere de peste 100 ori a riscului față de populația generală). În sfârșit, mutațiile germinale ale genei BRCA2 cresc riscul dezvoltării cancerelor de pancreas, cap și gât, vezica urinară, tract biliar, stomac și a melanoamelor.

Pe cine testăm ?

- Fam cu cel puțin două cazuri de cancer de sân 1 < 50 ani, 1 < 70 ani, pe aceeași ramură parentală
- Fam /femei cu cancer de sân și ovar (trompe)
- Bărbați cu cancer de sân,
- Pacienți cu combinații de tipul: sân + prostată, sân +pancreas
- Femei cu cancer de sân < 36 ani
- Femei cu cancer de sân triplu negativ < 50ani



Persoanele din familiile cu cazuri multiple de cancer de sân si/sau de ovar trebuie să beneficieze de consult și teste genetice și, în cazul confirmării prezenței unor mutații germinale BRCA1 ori BRCA2, trebuie incluse în programe de supraveghere sau de utilizare a unor măsuri profilactice.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN - 2016) recomandă ca femeile din aceste familii să înceapă autoexaminarea sânilor la vârsta de 25 de ani, ori cu cel puțin 5 ani mai devreme decât cel mai precoce cancer de sân diagnosticat în familie. Examinarea clinică a sânilor, anual ori semianual, trebuie începută la aceeași vârstă Pentru screening-ul cancerului ovarian se recomandă ultrasonografia transvaginală semianuală ori anuală, împreună cu dozarea markerului CA-125, începând cu vârsta de 25-35 de ani. Sunt încă discutabile o serie de măsuri profilactice chirurgicale cum ar fi mastectomia sau histero-ooforectomia. Modelele teoretice și studiile epidemiologice sugerează că aceste metode de chirurgie profilactică descresc riscul dezvoltării celor două neoplazii, dar nu îl abolesc. Utilizarea chimioprolaxiei cu Tamoxifen este încă în curs de evaluare. Pentru bărbații purtători ai unei mutații BRCA2 trebuie recomandate autoexaminarea sânilor, precum și examinarea clinică și mamografia efectuate anual. De asemenea, trebuie efectuat screening-ul pentru cancerul de prostată, deși nu este încă foarte clar dacă metodele de screening trebuie utilizate pentru aceste cazuri mai precoce sau nu decât pentru populația generală.

Angelina Jolie's preventive double mastectomy

- Angelina Jolie has a **positive family history** of breast cancer
- A **genetic screening test** determined that Jolie was at increased risk of developing **breast cancer (BRCA1)**.
- Angelina Jolie underwent a preventive **double mastectomy**.
- ➔ Mutations in BRCA1 and BRCA2 account for small proportions of all breast cancer cases (1-7%).



O alegere:

-personală sau
medicală?

- individualizată sau
generalizată?

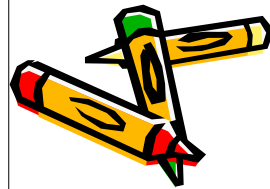


Jolie-Pitt discovered a mutation on her BRCA1, a characteristic that according to the [NHS](#), substantially raises a woman's risk of cancer. For Jolie-Pitt, her chances for developing breast cancer were over 80%, and her chances of developing ovarian cancer were well over 50%.

The film maker spoke about her choice to have her ovaries and fallopian tubes removed last week, after a preventative double mastectomy two years ago.

Cancere familiale

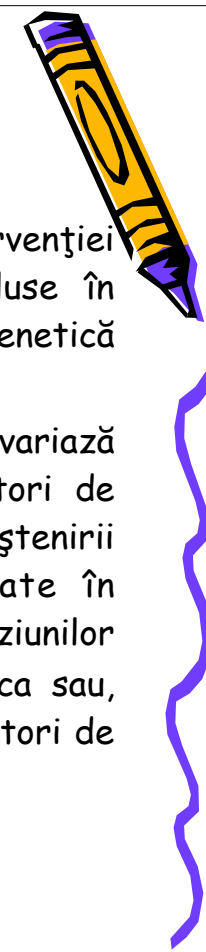
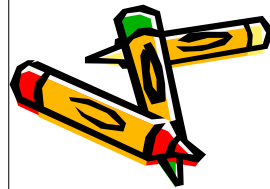
- Predispozitie genetica cu risc redus
- Forme comune de neoplazii
- Variante alelice particulare
- Anamneza familiala
- Perspectiva: studiu SNPs



Această formă de predispoziție genetică este asociată cu un risc redus – moderat de dezvoltare a unor cancere și este întâlnită în special în formele comune de neoplazii precum cancerele ginecologice sau digestive. Spre deosebire de formele ereditare în care se asociază frecvent alte modificări fenotipice nonneoplazice, în cancerele familiale singura trăsătură care poate fi recunoscută este agregarea familială. Aceasta face și mai importantă o anamneză familială corectă. Cauzele cancerelor familiale pot fi variante alelice particulare ale aceluiași gene implicate și în producerea cancerelor ereditare, ori alte gene cu activitate de *caretakers*.. Principala modalitate constă în catalogarea diverselor variante ale genelor întâlnite în populație, asociată cu identificarea corelațiilor existente între asemenea variante specifice și riscul pentru anumite forme de cancer, răspunsul la tratament sau supraviețuirea. Variantele cel mai intens studiate în prezent sunt polimorfismele mononucleotidice - SNPs (single nucleotide polymorphisms), apreciate a fi de ordinul câtorva milioane în întregul genom uman

Cancere cu predispoziție genetică fără istoric familial

- Deși considerate în cea mai mare parte rezultatul intervenției factorilor de mediu, majoritatea cancerelor sunt incluse în prezent în categoria bolilor multifactoriale, componenta genetică și cea de mediu având ponderi variabile de la caz la caz.
- S-a observat că riscul dezvoltării cancerelor "sporadice" variază semnificativ chiar în condițiile expunerii la aceiași factori de mediu. Aceasta se datorează în cea mai mare parte moștenirii unor variante (polimorfisme) ale unor gene implicate în metabolismul substanțelor carcinogene sau în repararea leziunilor ADN. Asemenea variante ale acestor gene pot intensifica sau, dimpotrivă, preveni efectele carcinogene ale diverșilor factori de mediu.



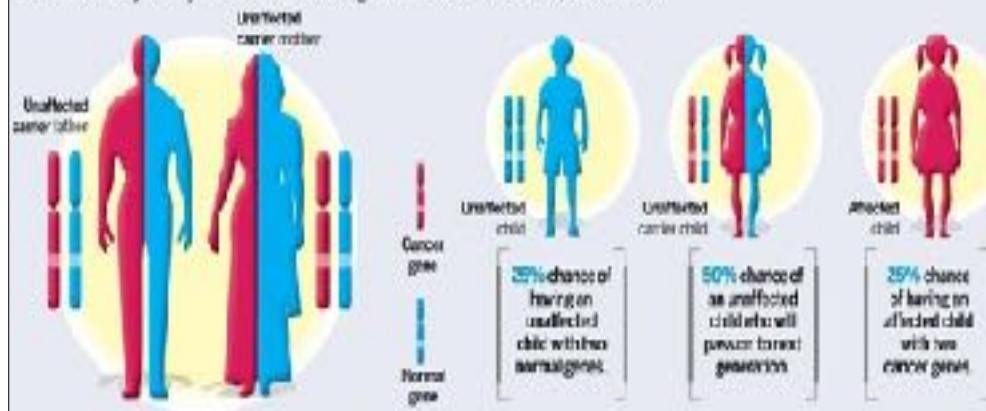
Gena	Localizarea cromosomică	Polimorfismul	Frecvența în populație	Cancerle implicate	Carcinogenii metabolizați
CYP1A1	15q22-q24	exon 7: Ile-Val	~10%	plămân, sân, colon, uter	hidrocarburi policiclice aromatice
CYP1A2	15q22-qter	expresie crescută în absența mutațiilor	30-40%	vezica, colon	nitrozamine, arilamine
CYP2D6	22q13.1	duplicații genice	1-30%	plămân, vezica, ficat	nitrozamine
GSTM1	1p13.3	alele nule	40-45%	colon, uter, ORL	compuși electrofilici
NAT2	8p23.1-p21.3	Arg197Glu, Ile114Thr, Lys268Arg	~72%	vezica, colon, ficat	amine aromatice, hidrazine



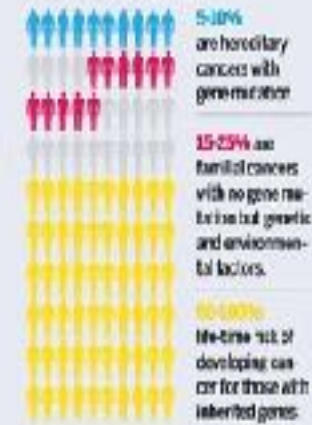
Polimorfisme ale enzimelor implicate în
metabolizarea carcinogenilor

How cancer genes are carried in a family

Parents may carry hidden cancer genes. This is how it is passed on.



FAMILY SHARE



DO YOU RUN THE RISK OF CANCER IN YOUR FAMILY?

Yes, if one or several of these feature in your family

Two or more members on the same side of the family have similar types of cancer.	Cancer in two or more generations.	Cancer at an unusually young age, like colon cancer in a 20-year-old.	Cancer in paired organs (for instance, both breasts, both eyes).	A single person has more than one type of cancer (like both colon and uterine cancer, or both breast and ovarian cancer).	More than one cancer in a set of siblings.	The presence of a very rare cancer (like male breast cancer).	One is a member of a population, including Ashkenazi Jews, Dutch or Irish, known to carry the mutation.
---	---	--	---	--	---	--	--