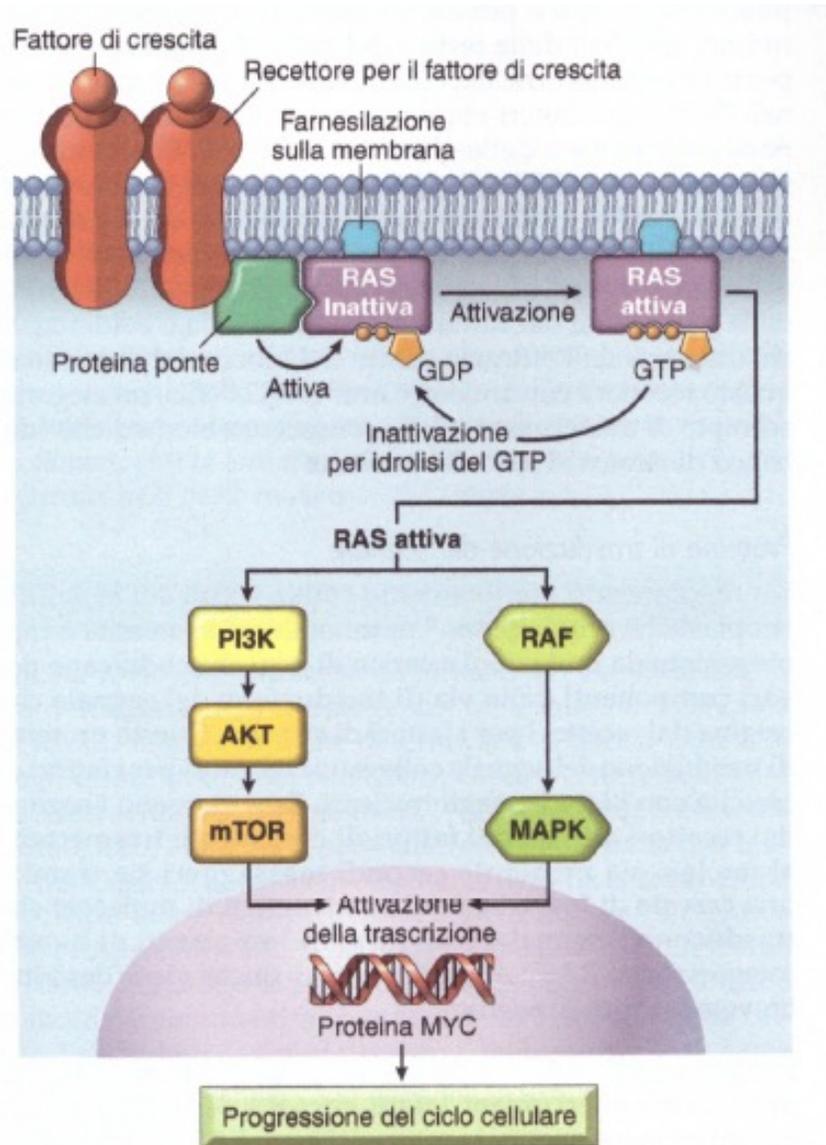


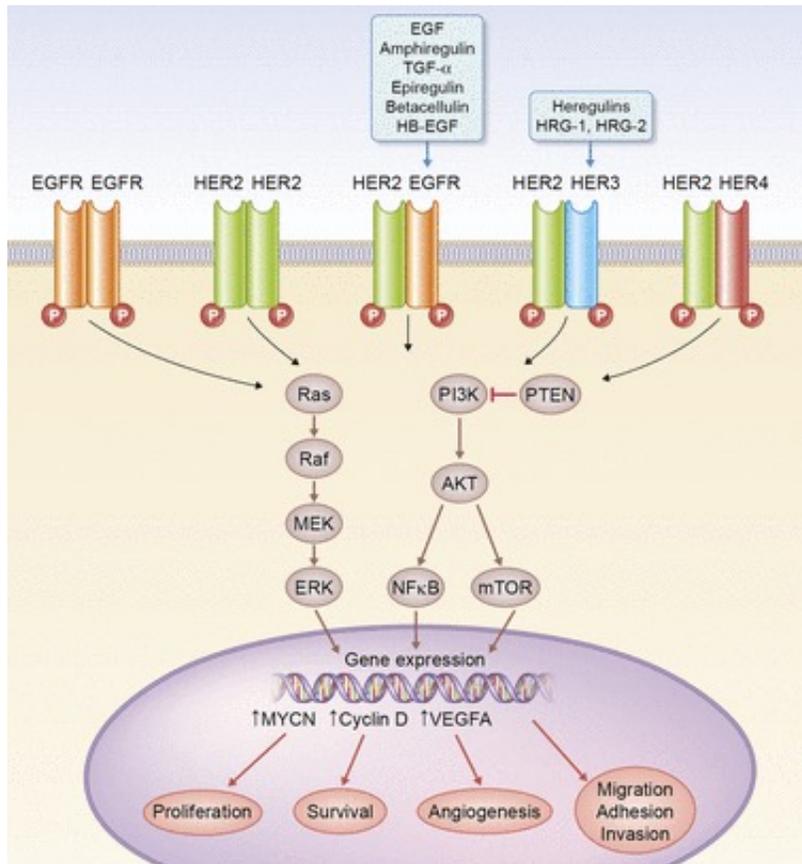
Capacità proliferativa indipendente dalla presenza di segnali di crescita



I meccanismi che conferiscono alle cellule neoplastiche la capacità di proliferare possono interessare ognuna di queste fasi. Quindi le cellule tumorali possono

- i) produrre i fattori di crescita
- ii) avere mutazioni in recettori di crescita o alterata espressione dei recettori
- iii) avere mutazioni in componenti della cascata di trasduzione del segnale del fattore di crescita
- iv) avere mutazioni in geni che regolano la trascrizione del DNA

Capacità proliferativa indipendente dalla presenza di segnali di crescita: alterazione nel legame fra recettore e fattore di crescita

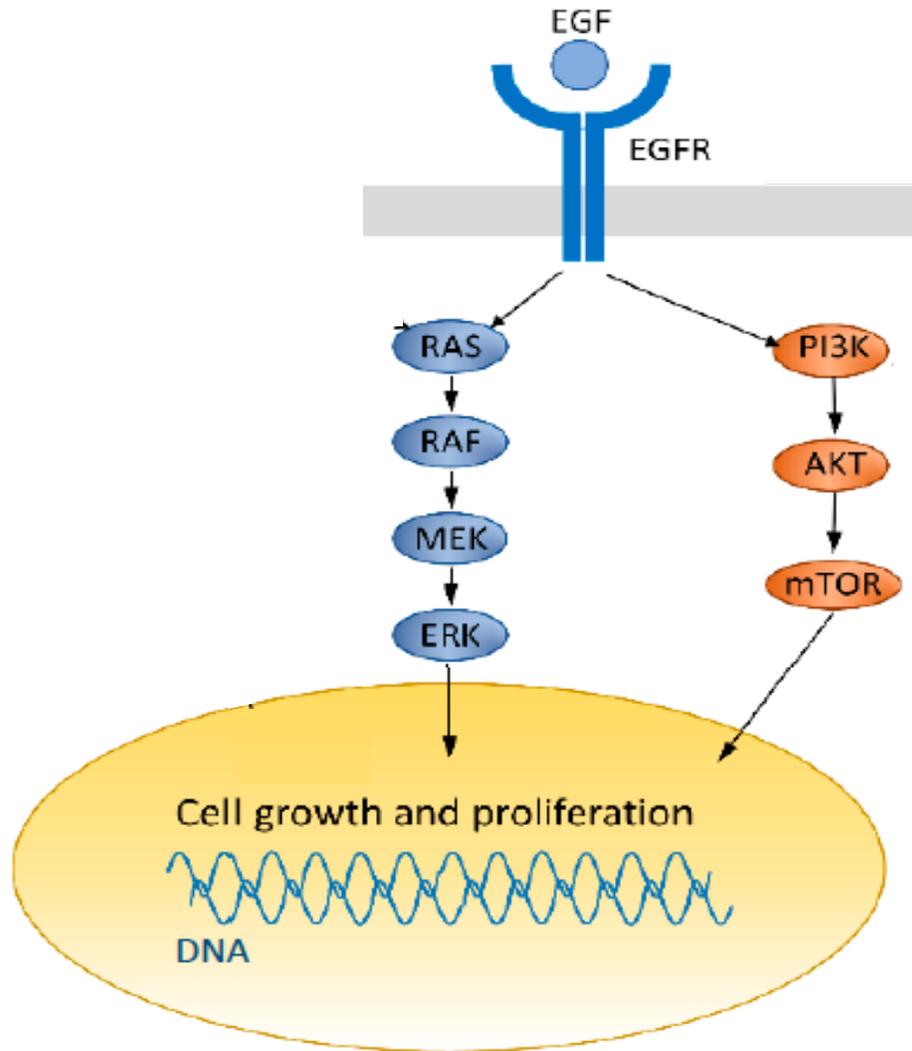


Molti oncogeni codificano per i recettori di fattori di crescita. Fra questi i più diffusi nei tumori sono i recettori ad attività tirosin chinasi. Tali recettori presentano una regione extracitoplasmatica che lega il fattore di crescita e una regione intracitoplasmatica che possiede attività tirosin chinasi. In seguito alla interazione con il ligando il recettore omo- o etero-dimerizza e fosforila le tirosine nella propria regione intracitoplasmatica. Questi residui fosforilati agiscono da sedi per l'interazione con altre molecole di segnalazione.

La famiglia dei recettori dell'epidermal growth factor (EGFR) sono recettori ad attività tirosin chinasi. Questa famiglia include ErbB1/HER1, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3, ErbB4/HER4. ErbB2 non contiene il dominio che lega il ligando ma dimerizza con gli altri membri della famiglia.

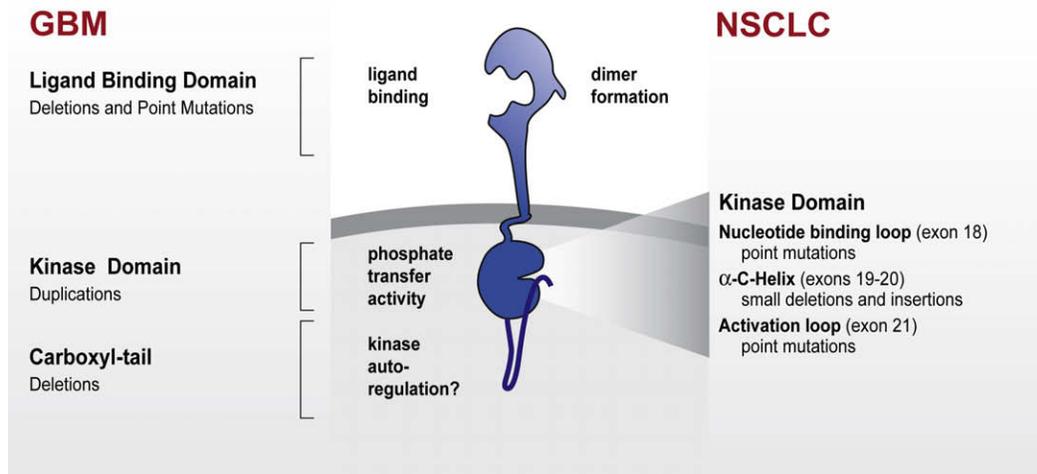
Tutte le cellule ad eccezione di quelle ematopoietiche esprimono le molecole appartenenti alla famiglia ErbB. Mutazioni nei geni ErbB causano la morte embrionaria o perinatale nel modello murino.

Vie di segnalazione dell' EGFR



In seguito all'interazione con il ligando l'EGFR dimerizza e si autofosforila nella regione intracitoplasmatica avviando diverse vie di segnalazione fra cui la via delle MAP chinasi (MAPK, RAS-ERK) e la via della PI3K-AKT-mTOR. Entrambe queste vie sono necessarie per stimolare la crescita e la proliferazione cellulare promuovendo l'entrata della cellula nella fase G1/S del ciclo cellulare.

Mutazioni dell'EGFR nei tumori



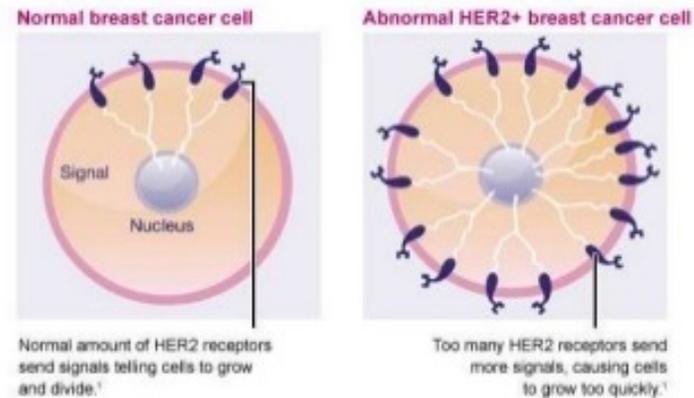
Mutazioni nell' EGFR avvengono in mutational «hotspots» nella regione extracitoplasmatica, nel dominio chinasi e nella regione C-terminale intracitoplasmatica.

Nei glioblastomi (GBM) sono presenti mutazioni nella regione extracitoplasmatica mentre nei tumori del polmone (non-small cell lung cancer NSCLC) mutazioni nel dominio chinasi. Queste mutazioni determinano l'attivazione costitutiva del recettore.

Capacità proliferativa indipendente dalla presenza di segnali di crescita: alterazione nel legame fra recettore e fattore di crescita

Overexpression

- HER2 is overexpressed in 15–30% of invasive breast cancer.
- Associated with high-grade disease, nodal metastases and tumour size.
- HER2 Overexpression occurs also in other forms of cancers also such as stomach, ovary, uterine serous endometrial carcinoma, colon, bladder, lung, uterine cervix, head and neck, and esophagus.



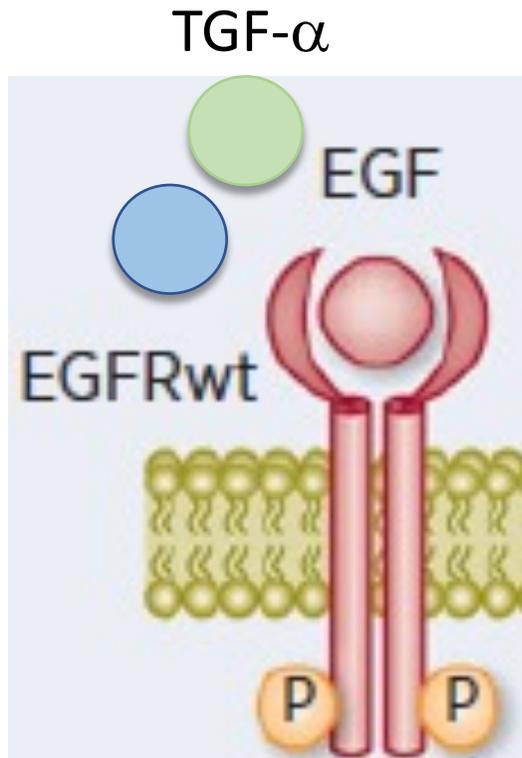
I recettori per i fattori di crescita possono essere alterati attraverso l'amplificazione del gene e l'overespressione del recettore.

HER2 è overespresso nel 15-30% dei tumori invasivi del seno e in altre forme di cancro.

L'importanza di questi recettori tirosin chinasi mutati nella crescita e proliferazione delle cellule tumorali è dimostrata dall'efficacia degli agenti che hanno come bersaglio tali molecole.

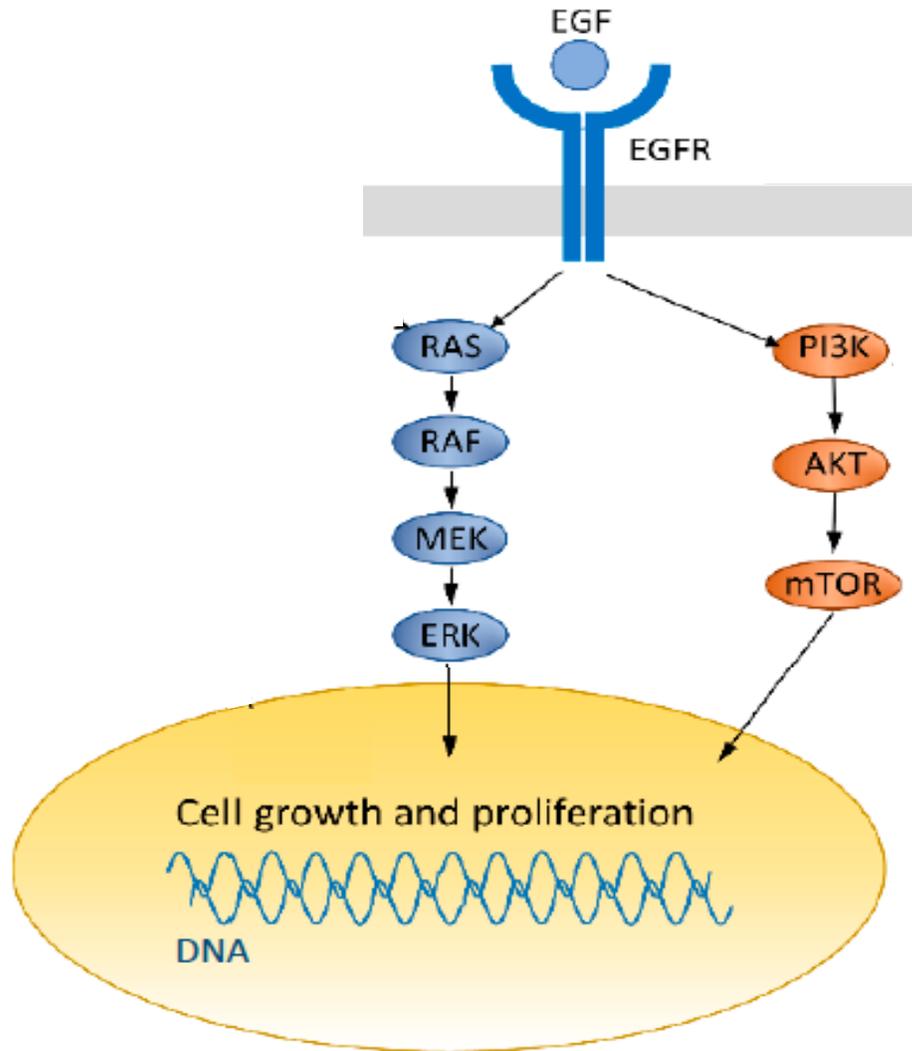
I tumori della mammella con amplificazione di HER2 rispondono al trattamento con anticorpi anti-HER2 che bloccano la crescita del tumore e ne inducono l'apoptosi.

Ligandi della famiglia dell'EGFR



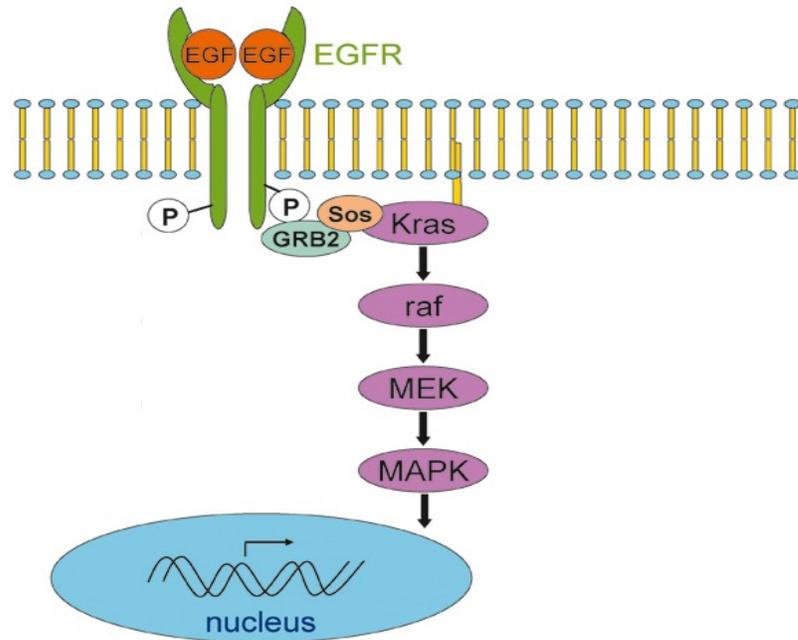
Il recettore per il fattore di crescita epidermico oltre all'EGF ha altri ligandi che includono: il (transforming growth factor- α (TGF- α), l'amfiredulina (AREG) l'epiregulina (EREG), betacellulina (BTC)

Vie di segnalazione dell' EGFR



La stimolazione dell'EGFR avvia diverse vie di segnalazione fra cui la **via delle MAP chinasi (MAPK, RAS-ERK)** e la via della PI3K-AKT-mTOR. Entrambe queste vie sono necessarie per stimolare la crescita e la proliferazione cellulare promuovendo l'entrata della cellula nella fase G1/S del ciclo cellulare.

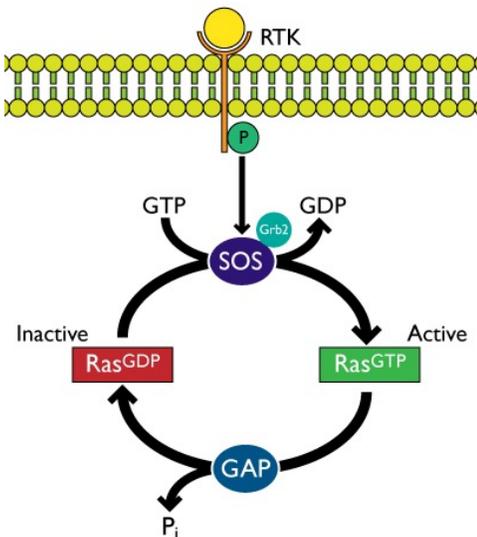
La segnalazione dell'EGFR: attivazione della via delle MAP chinasi nelle cellule sane



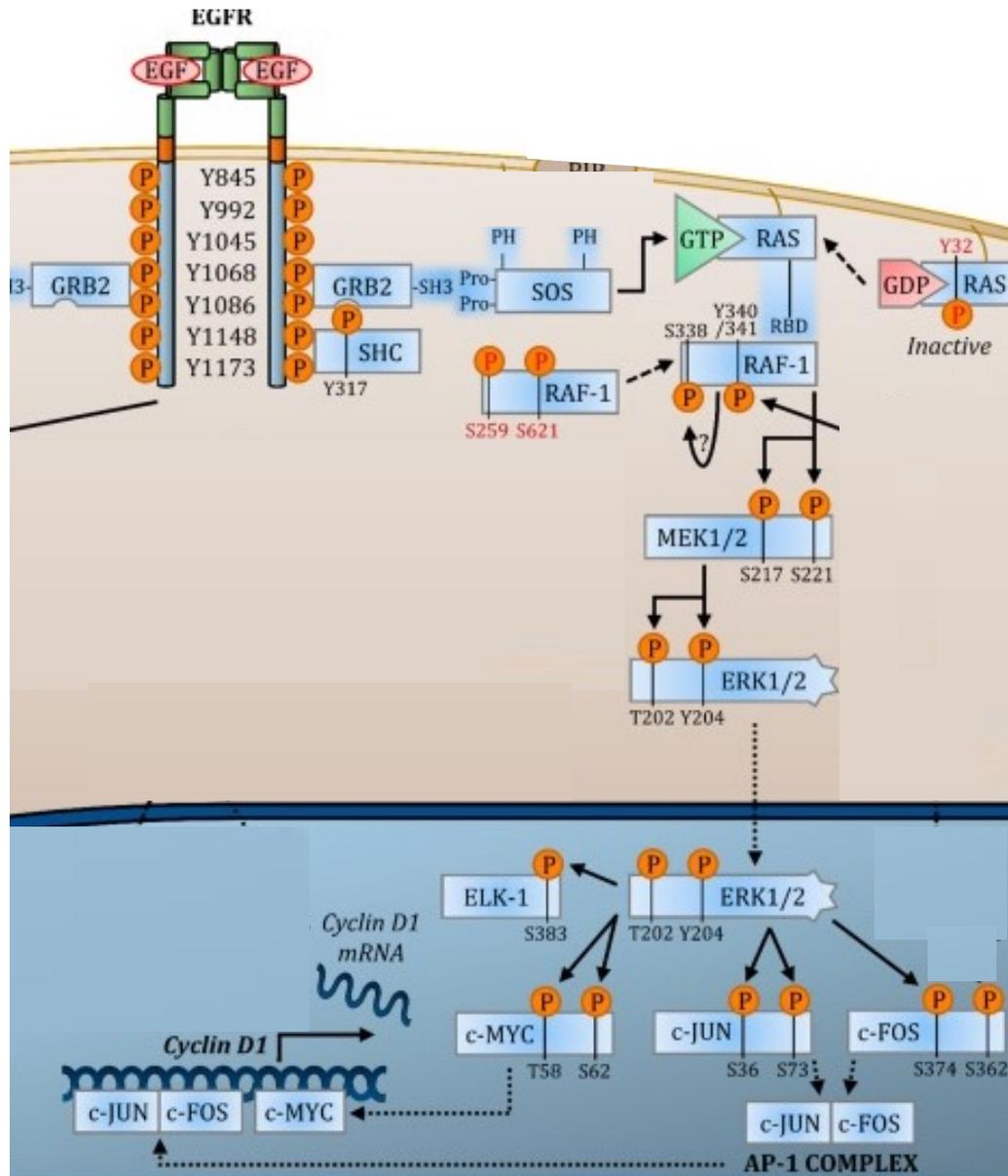
In seguito alla transfosforilazione dell' EGFR i residui di tirosina fosforilati legano la proteina GRB2 (growth factor binding receptor 2) attraverso il suo dominio SH2.

GRB2 a sua volta si lega allo scambiatore di nucleotidi SOS1 (son of sevenless 1) attraverso i suoi domini SH3.

- SOS1 attiva RAS attraverso lo scambio di GDP con il GTP inducendo un cambiamento conformazionale di RAS.
- RAS attivato attiva la serin treonin chinasi RAF
- RAF attiva le MAPKK chinasi MEK1/2
- MEK1/2 attivano attraverso la fosforilazione le MAPK ERK1/2 che a loro volta attivano diversi fattori trascrizionali responsabili della trascrizione di geni coinvolti nella progressione del ciclo cellulare.

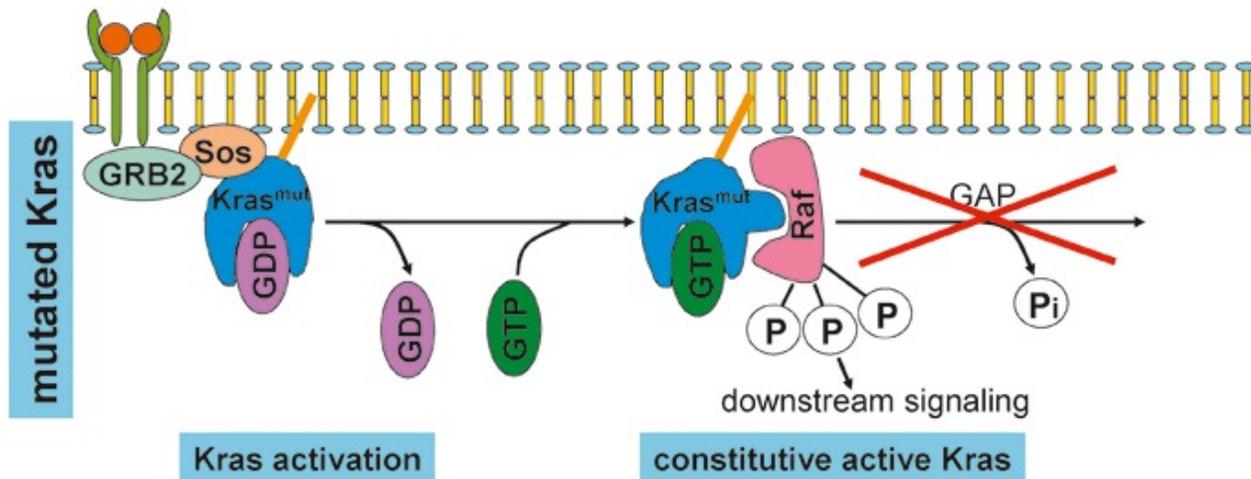
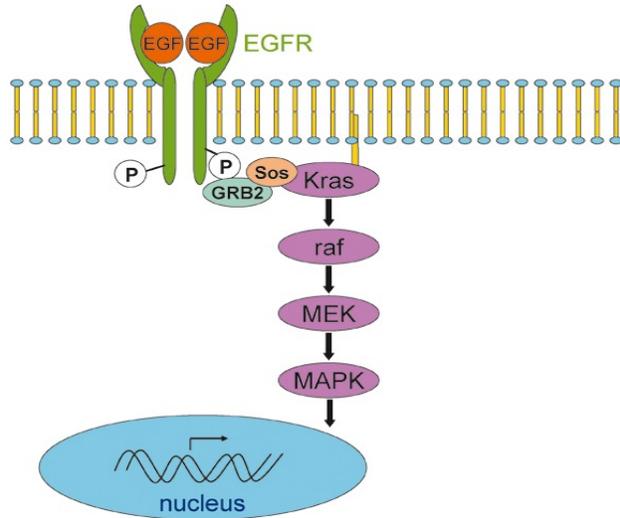


La segnalazione dell'EGFR: attivazione della via delle MAP chinasi nelle cellule sane



I geni codificanti le proteine RAS sono tre (*HRAS*, *KRAS*, *NRAS*) e codificano per proteine G associate alla membrana che legano il GDP e il GTP.

Attivazione della via delle MAPK chinasi nei tumori umani



In circa il 25% dei tumori umani le proteine Ras presentano mutazioni che alterano la struttura della molecola causando l'attivazione costitutiva della segnalazione.

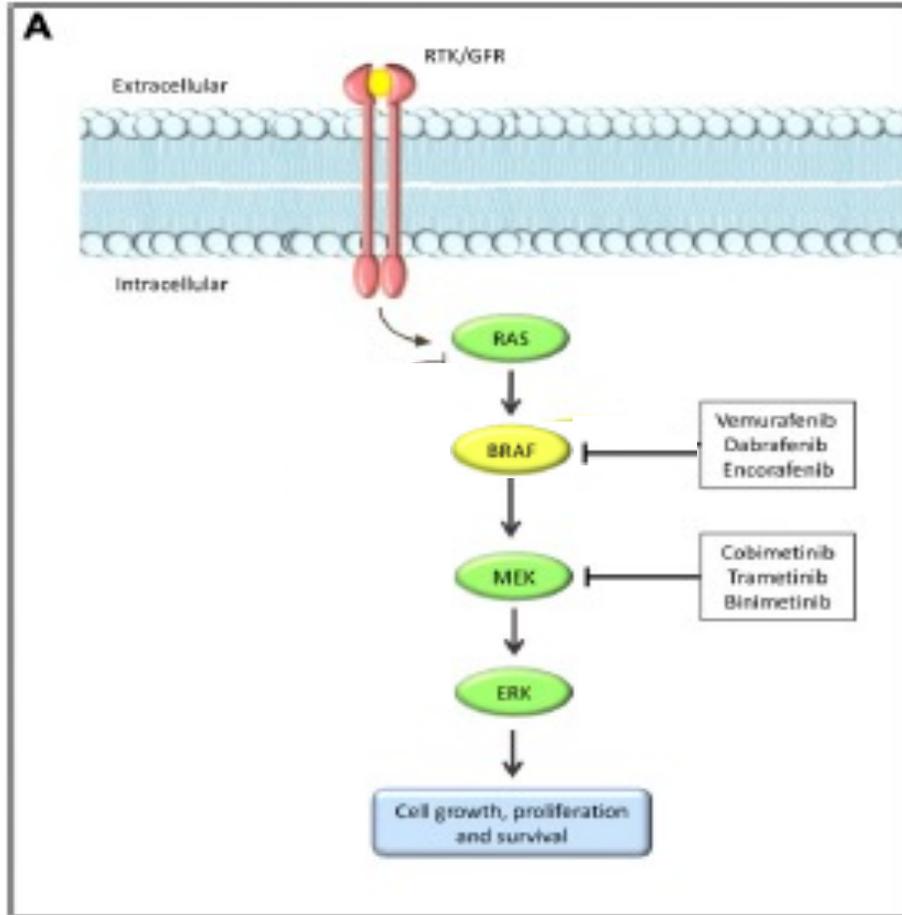
Nella forma attiva Ras interagisce con la proteina citosolica Raf sulla via delle MAP chinasi. Le MAP chinasi attivate attivano fattori trascrizionali e promuovono la mitosi. Mutazioni in RAS sono presenti nel 90% dei carcinomi del pancreas e nel 50% delle neoplasie del colon.

Frequenza delle mutazioni di RAS nei tumori

Table 2
Frequency of RAS mutation in various cancers.

Tissue/ organ	Type of cancers	Type of mutation	Percentage of RAS mutation	References	
Pancreas	Pancreatic ductal adenocarcinoma	K-RAS	50–90%	[44–48]	
Colon	Colorectal cancer	K-RAS	> 40%	[57–60]	
Thyroid	Anaplastic carcinoma	N-RAS	10–20%	[42,73]	
	Follicular carcinoma	N-RAS	15–20%	[42]	
	Hurthle cell carcinoma	H-RAS	15–20%	[42]	
	Papillary Thyroid Carcinoma	K-RAS	15–30%	[74,75]	
Leukemia	Chronic myelomonocytic leukemia	N-RAS	17–60%	[42,80]	
	Juvenile myelomonocytic myeloid leukemia	N-RAS	15–20%	[42]	
	Acute myelogenous leukemia	K-RAS N-RAS	4–10% 4–10%	[42,81]	
	Acute lymphoblastic leukemia	K-RAS N-RAS	10–15% 10–15%	[42,82]	
	Lung	Non-small cell lung carcinoma	K-RAS	20–50%	[91–93]
	Liver	Hepatocellular carcinoma	K-RAS	5–20%	[96]
Breast	Carcinoma	K-RAS	0.9–20%	[97–100]	
		N-RAS	1–5%	[97,98]	
Ovary	Ovarian carcinoma	N-RAS	1–10%	[101]	
		K-RAS	10–15%	[102]	
Kidney	Renal cell carcinoma	H-RAS	2%	[103]	
Skin	Malignant melanoma	N-RAS	10–25%	[104–107]	
Urinary Bladder	Urothelial bladder cancer	H-RAS	10–30%	[108–110]	

Capacità proliferativa indipendente dalla presenza di segnali di crescita: alterazione delle molecole che mediano la trasduzione del segnale dei recettori per i fattori di crescita



Oltre a RAS altri membri della cascata di trasduzione del segnale RAS/RAF/MAP chinasi possono essere alterati nelle cellule tumorali.

Il 40-50% dei melanomi presentano mutazioni attivanti la proteina BRAF.

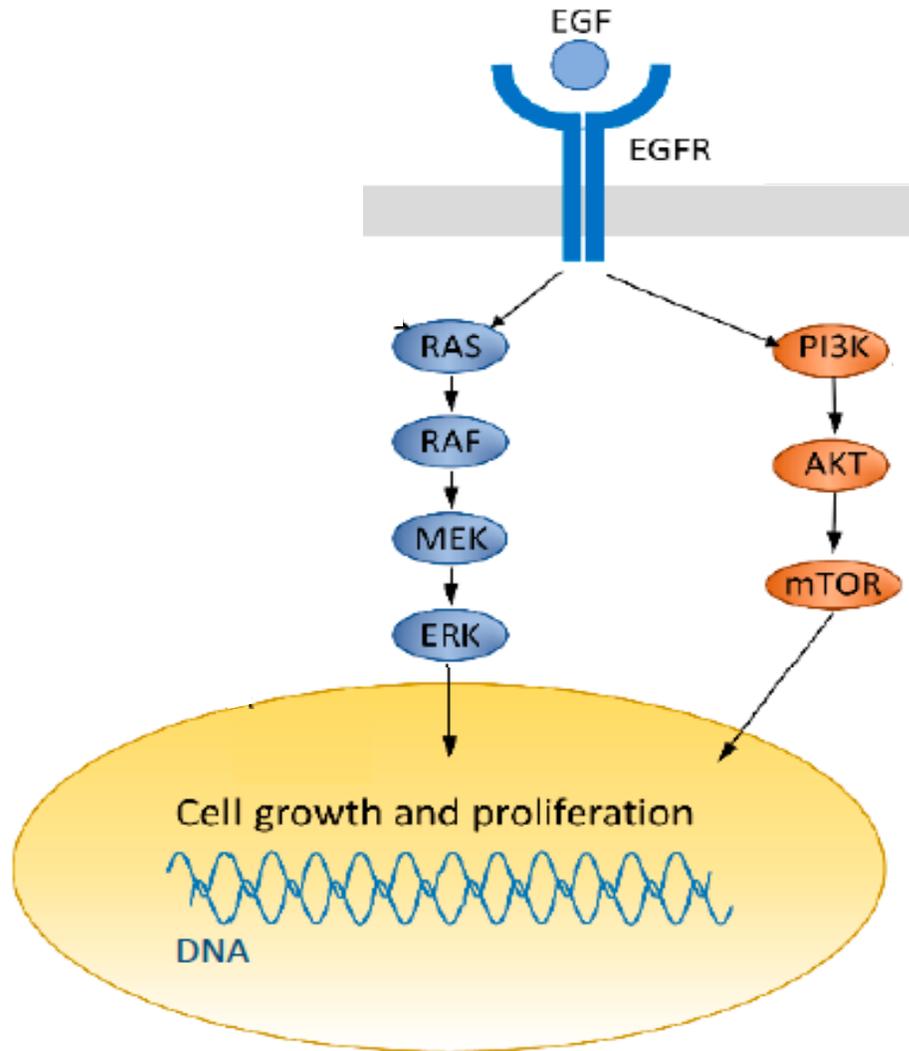
BRAF è una serin treonin chinasi e la mutazione V600E è presente nel 70-88% dei casi.

I melanomi con tale mutazione sono sensibili al trattamento con inibitori di BRAF.

La alta dipendenza di un tumore da un oncogene prende il nome di «oncogene addiction».

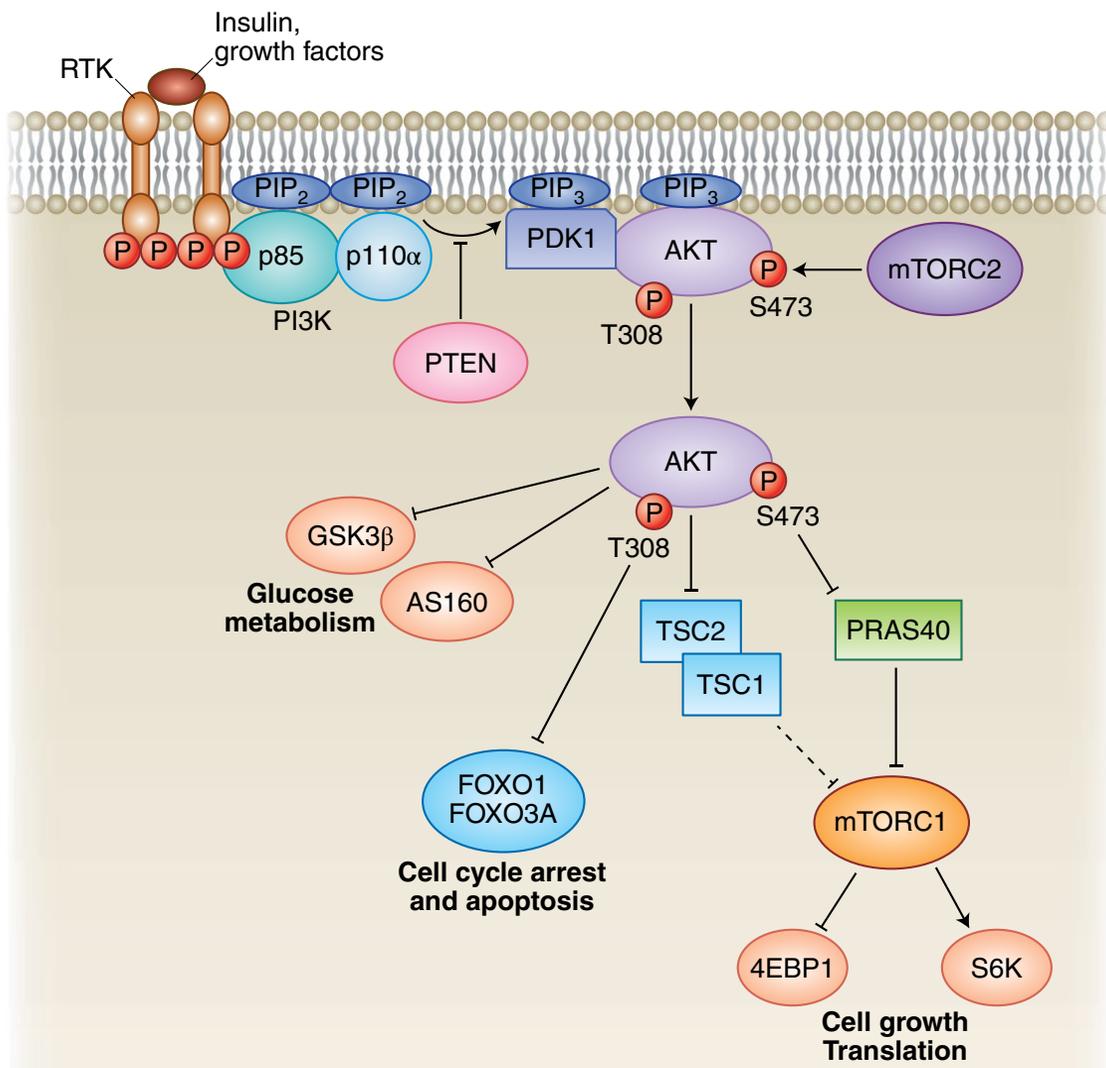
Sebbene, il cancro si sviluppi attraverso l'accumulo progressivo di mutazioni geniche che attivano diversi oncogeni, studi preclinici e di pazienti trattati con terapie oncogene-mirate suggeriscono che la sopravvivenza del tumore dipende da un numero ristretto di alterazioni geniche definite «driver». Il termine «oncogene addiction» è stato coniato per descrivere questo fenomeno di dipendenza del tumore da pochi oncogeni per sopravvivere.

Vie di segnalazione dell' EGFR



La stimolazione dell'EGFR avvia diverse vie di segnalazione fra cui la via delle MAP chinasi (MAPK, RAS-ERK) e la via della fosfatidil inositolo 3 chinasi o PI-3 chinasi (PI3K) **PI3K-AKT-mTOR**. Entrambe queste vie sono necessarie per stimolare la crescita e la proliferazione cellulare promuovendo l'entrata della cellula nella fase G1/S del ciclo cellulare.

La segnalazione dell'EGFR: attivazione della via della PI3K nelle cellule sane



L'interazione del fattore di crescita con il suo recettore ad attività tirosin chinasi media la fosforilazione del recettore che permette il reclutamento della PI3K alla membrana mediante la sua subunità regolatoria p85. La PI3K fosforila il fosfatidil inositolo bi-fosfato (PIP₂) in fosfatidil inositolo trifosfato (PIP₃). Il PIP₃ recluta la serin treonin chinasi AKT alla membrana plasmatica dove è attivata dalla fosforilazione mediata dalla chinasi PDK1.

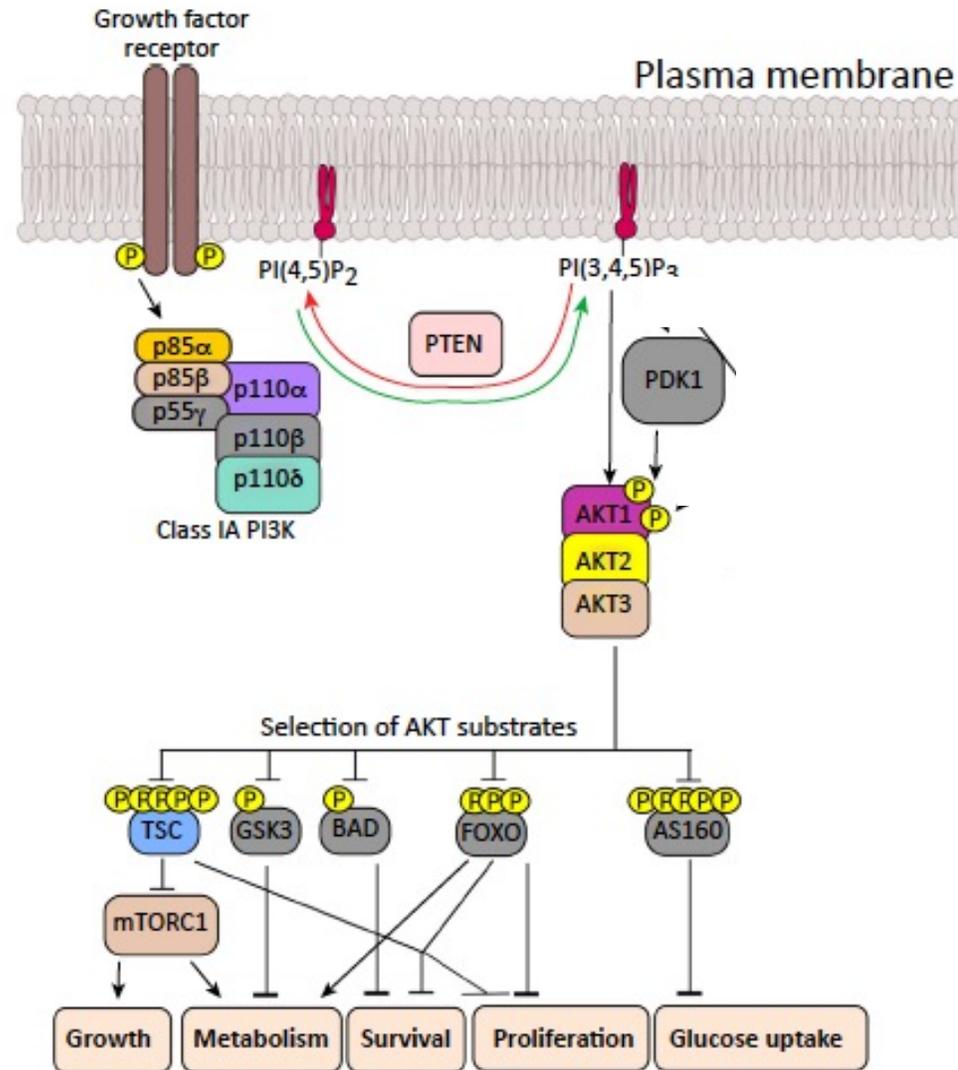
AKT fosforila diversi substrati che controllano processi cellulari fondamentali. Fra questi substrati è compreso mTORC1. AKT attiva mTORC1 inibendo gli inibitori di mTORC1 TSC2 e TSC1.

mTORC1 regola la crescita, la sintesi proteica e il metabolismo cellulare.

mTORC1 inibisce 4E-BP che inibisce eIF4E (eukariotic translation initiation factor 4E). Inoltre mTOR attiva la chinasi S6K che fosforila la proteina ribosomale S6. Questo determina un aumento della sintesi proteica della cellula.

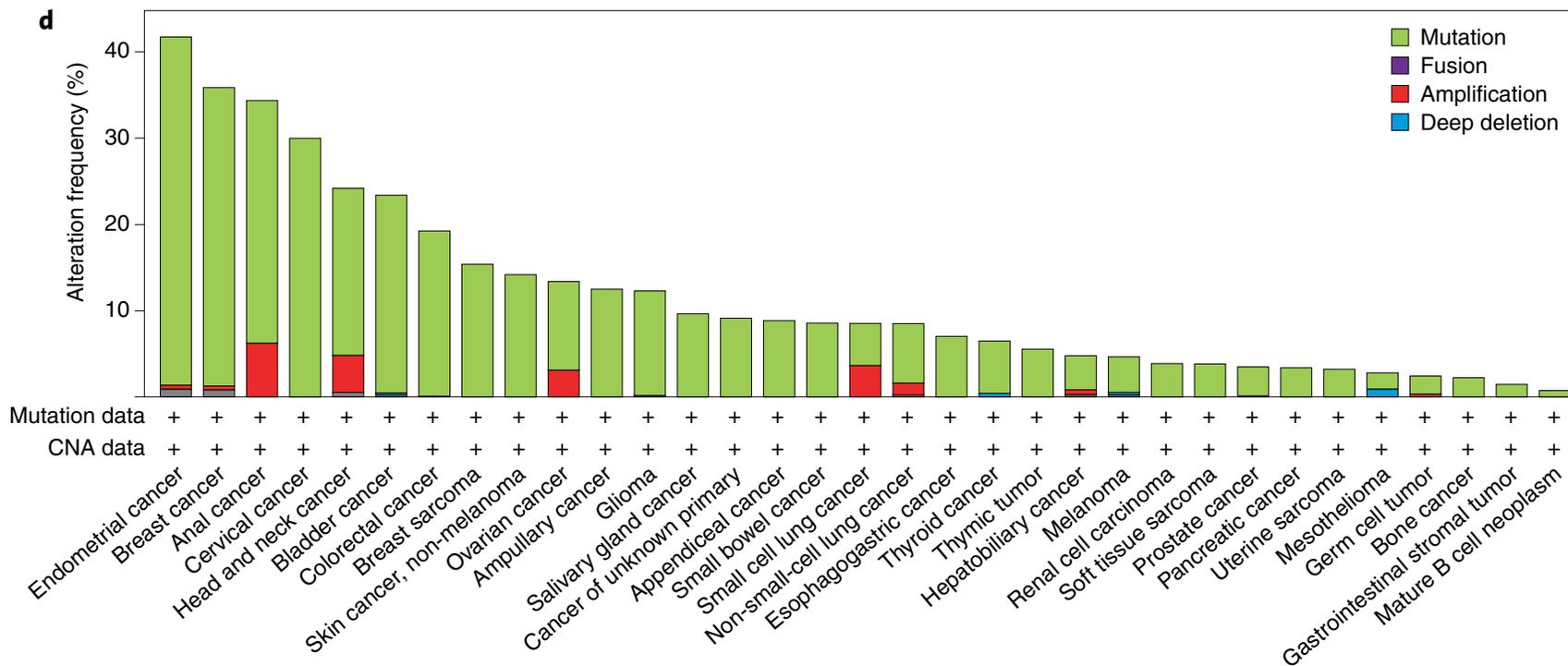
Questa via è regolata dalla fosfatasi PTEN che converte il PIP₃ in PIP₂ inattivando la segnalazione della PI3K.

Mutazioni attivanti la via di segnalazione PI3K/AKT sono frequenti nei tumori solidi umani



Mutazioni attivanti la via di segnalazione PI3K/AKT sono frequenti nei tumori solidi umani

Frequenza delle mutazioni della PI3K

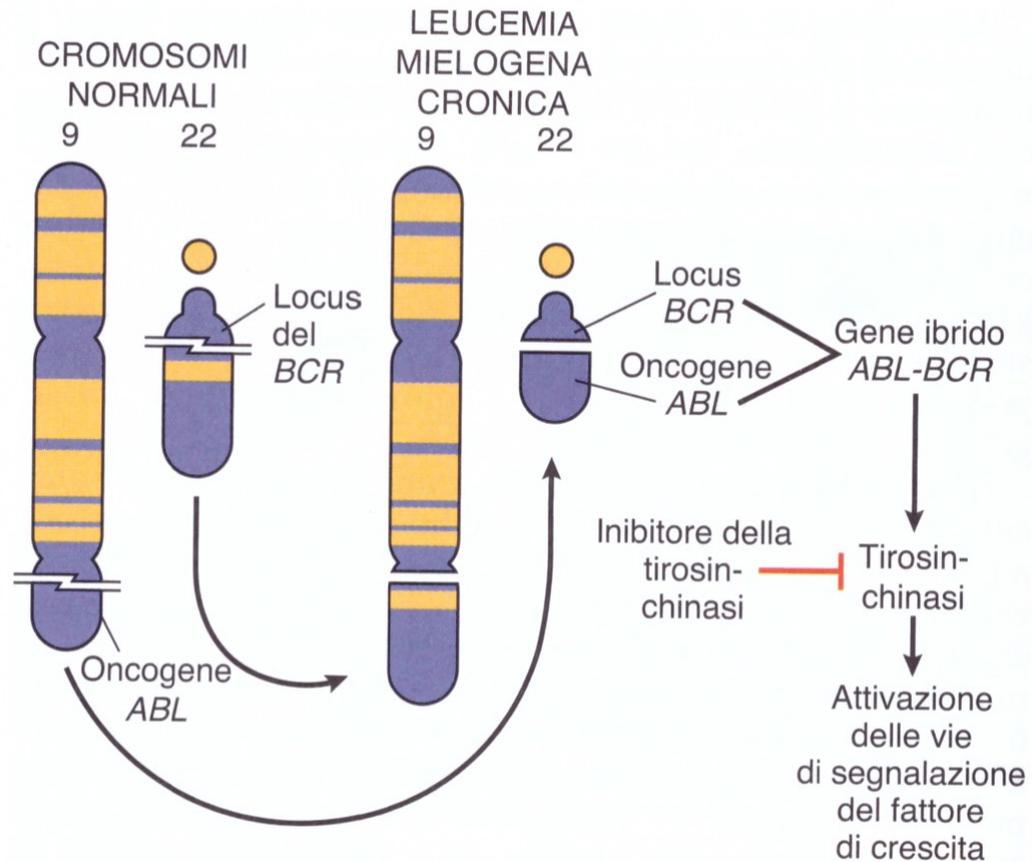


L'iper-attivazione genetica della via di segnalazione PI3K/AKT è uno dei meccanismi «driver» in molti tumori.

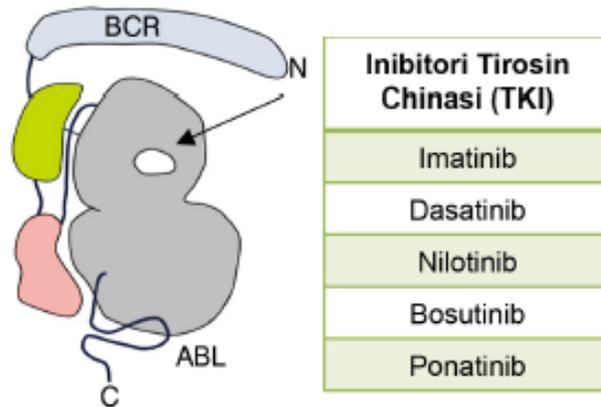
L'analisi di tutti i tumori nel Cancer Genome Atlas ha identificato *PIK3* e *PTEN* come i geni che più frequentemente presentano mutazioni in più di 12 tumori solidi.

I tumori che presentano più frequentemente mutazioni attivanti di *PIK3* sono il carcinoma dell'endometrio (40%) della mammella (30%), della vescica (20%) e del colon-retto (17%).

Mutazioni oncogeniche in proteine intracitoplasmatiche

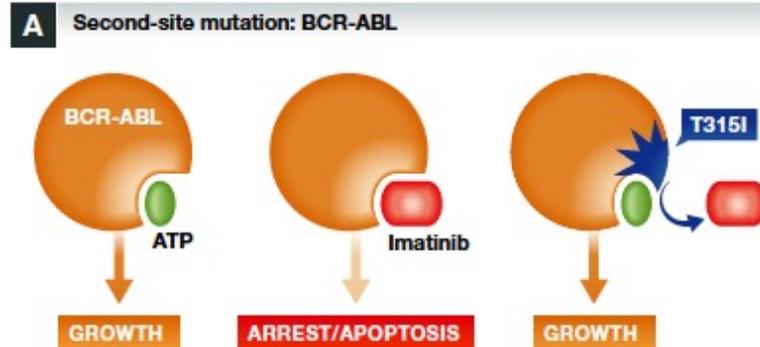


Le mutazioni oncogeniche avvengono anche in proteine localizzate nel nucleo o nel citoplasma delle cellule. Nella leucemia mieloide cronica e in un sottogruppo della leucemia linfoblastica acuta il gene ABL è soggetto a traslocazione dalla sua normale sede sul cromosoma 9 al cromosoma 22 dove si fonde con il gene BCR dando origine al cromosoma Philadelphia. Il gene risultante codifica per una proteina chimerica BCR-ABL che ha attività tirosin chinasi costitutiva. Le chinasi ABL sono tirosi chinasi coinvolte nello sviluppo embrionario, nella divisione cellulare, adesione e risposta allo stress.

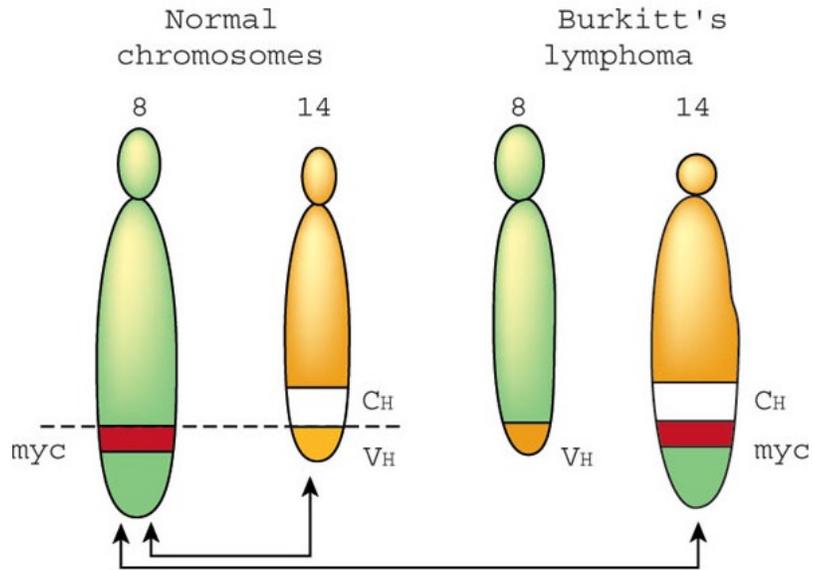


Il trattamento con inibitori della chinasi BCR-ABL rappresenta un esempio di «oncogenic target therapy» (terapia oncogene mirata). Il trattamento con l'inibitore Imatinib ha dimostrato una robusta risposta clinica in un'elevata percentuale di pazienti affetti da leucemia mieloide cronica dovuta alla induzione di apoptosi nelle cellule tumorali. Questo è un altro esempio di «oncogene addiction».

Nel tempo tuttavia una frazione di pazienti sviluppa resistenza al trattamento.



Oncogeni: fattori trascrizionali



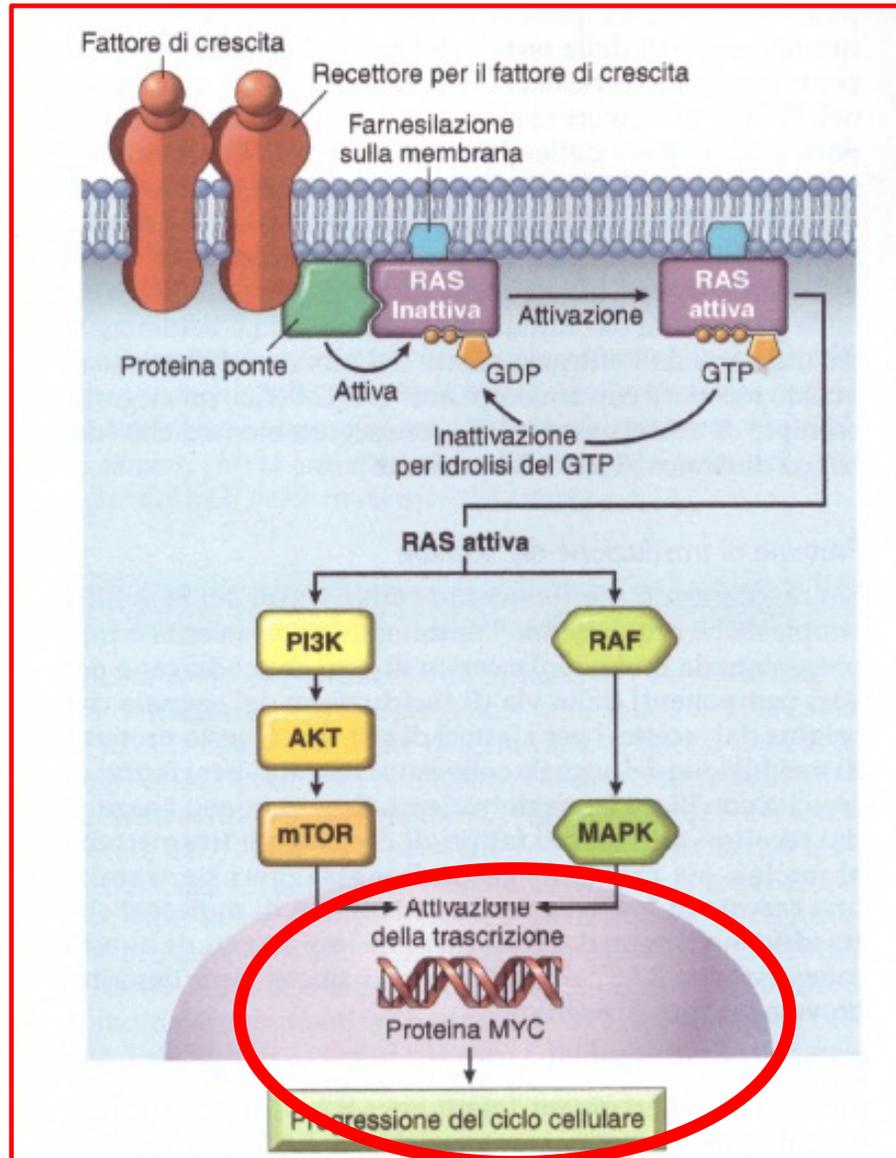
Tutte le vie di trasduzione del segnale avviate dai fattori di crescita culminano con la attivazione di fattori trascrizionali che guidano l'espressione di geni che promuovono la crescita cellulare.

L'autonomia della crescita cellulare può essere acquisita dalle cellule tumorali come conseguenza di mutazioni in geni che regolano la trascrizione del DNA.

Diverse oncoproteine fra cui MYC, JUN, FOS sono fattori di trascrizione che regolano l'espressione di geni che promuovono la crescita cellulare. Fra questi MYC è quello più comunemente attivato nel cancro.

L'attivazione dell'oncogene MYC è stata inizialmente descritta nel linfoma di Burkitt. MYC è trascrizionalmente attivato come conseguenza della traslocazione fra il cromosoma 8 e il cromosoma 14 nella regione contenente i geni per le immunoglobuline.

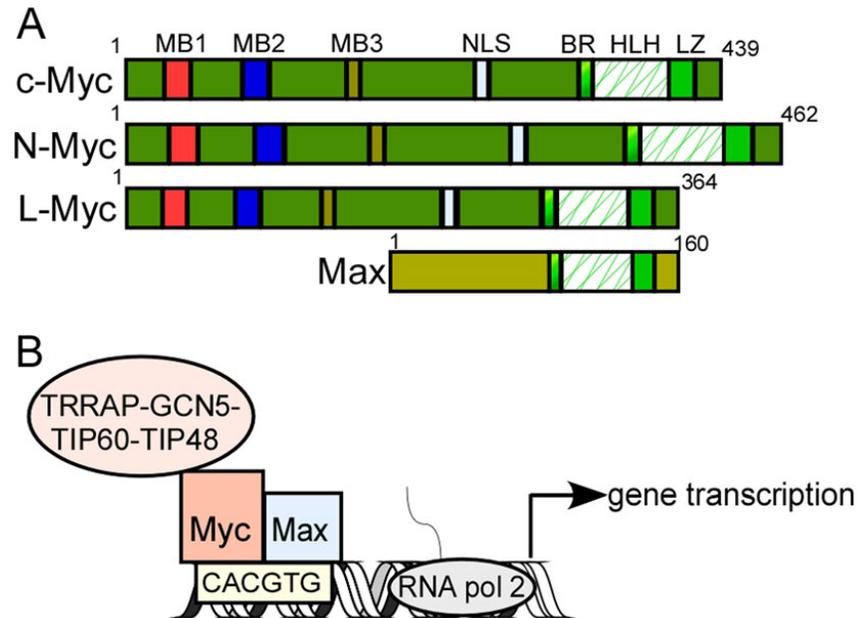
Capacità proliferativa indipendente dalla presenza di segnali di crescita



I meccanismi che conferiscono alle cellule neoplastiche la capacità di proliferare possono interessare ognuna di queste fasi. Quindi le cellule tumorali possono

- i) produrre i fattori di crescita
- ii) avere mutazioni in recettori di crescita o alterata espressione dei recettori
- iii) avere mutazioni in componenti della cascata di trasduzione del segnale del fattore di crescita
- iv) avere mutazioni in geni che regolano la trascrizione del DNA

La famiglia dei proto-oncogeni MYC

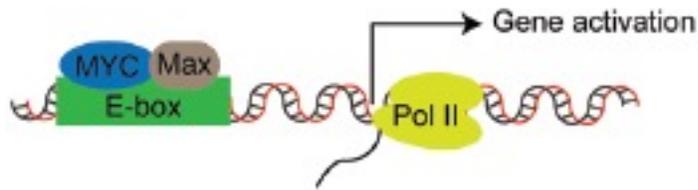


I proto-oncogeni MYC codificano per una famiglia di fattori di trascrizione a cui appartengono *MYC*, *MYCL* e *MYCN*.

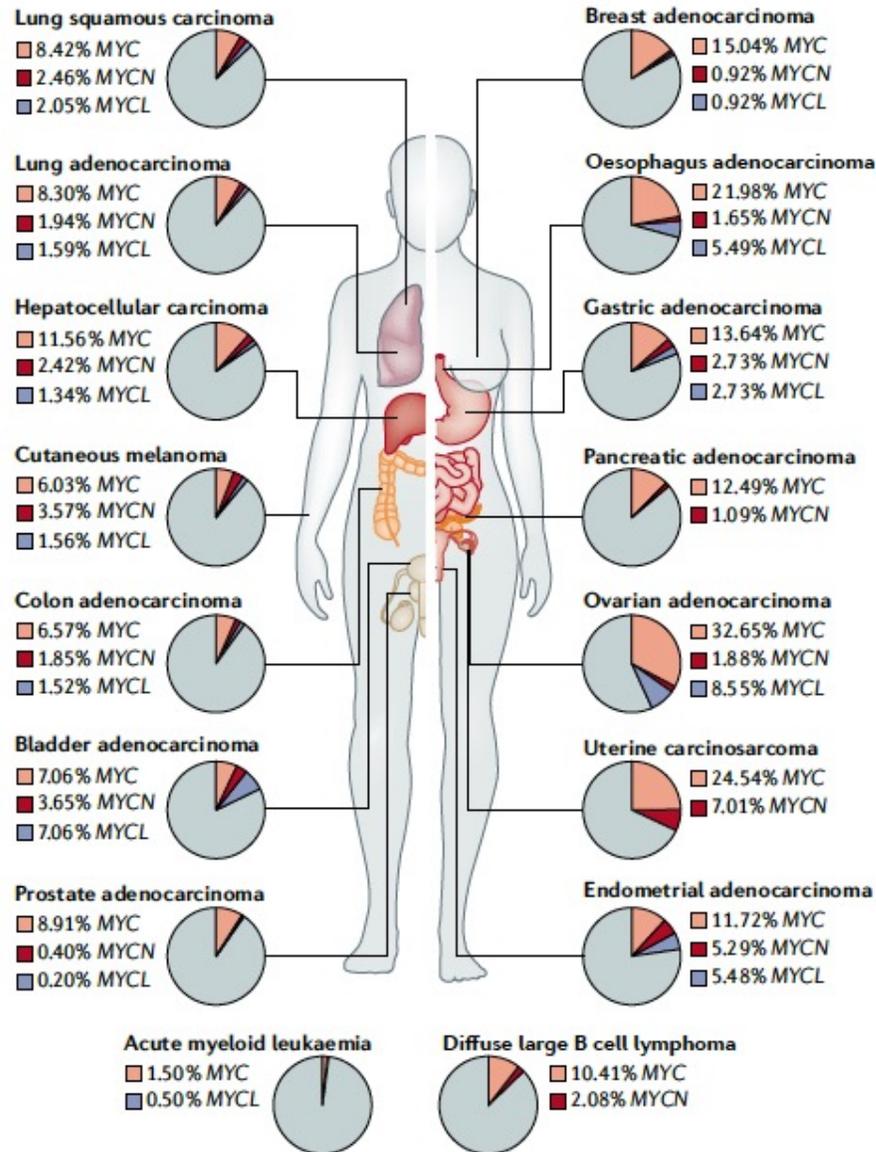
Le oncoproteine Myc regolano potenzialmente la trascrizione di almeno il 15% dell'intero genoma. I geni bersaglio di Myc includono quelli coinvolti nella biogenesi dei ribosomi, nella traduzione delle proteine, nella progressione del ciclo cellulare orchestrando diverse funzioni biologiche come la proliferazione, la sopravvivenza, il differenziamento cellulare.

Proto-oncogene: c-MYC

- Il proto-oncogene c-MYC codifica per un fattore di trascrizione
- negli adulti è espresso nei tessuti con elevata capacità proliferativa come la pelle, l'intestino e la sua espressione correla con la proliferazione
- nelle cellule in coltura in risposta a fattori di crescita l'mRNA e la proteina c-MYC sono rapidamente espressi e la cellula entra nella fase G1 del ciclo cellulare. Successivamente i livelli di mRNA e proteina declinano e restano bassi ma evidenziabili nelle cellule proliferanti
- C-MYC forma un complesso eterodimerico con la molecola MAX che lega specifiche sequenze di DNA denominate E-box. Attraverso il reclutamento di molecole co-regolatorie associate alla acetilazione degli istoni aumenta l'espressione di una serie selettiva di geni.



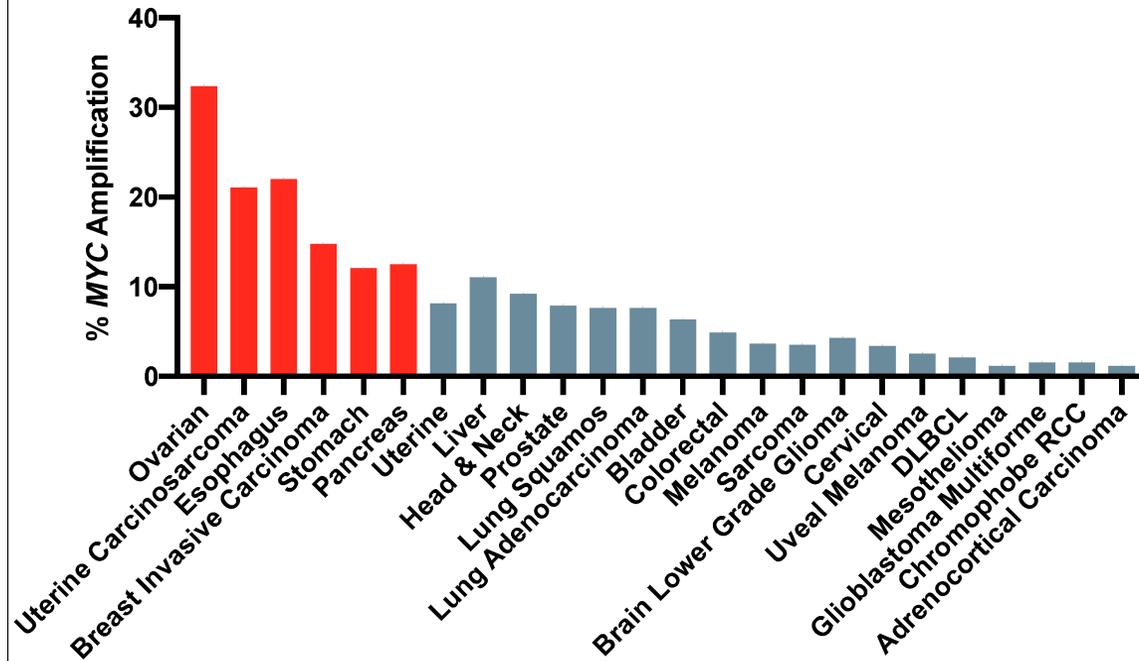
Alterazioni dei fattori di trascrizione della famiglia MYC nei tumori umani



Alterazioni dei proto-oncogeni MYC sono riscontrate nel 28% dei tumori umani. Le alterazioni geniche includono l'amplificazione del gene, traslocazioni e mutazioni che determinano un aumento della espressione di MYC.

Fig. 1 | Major genetic alterations involving MYC and its paralogues in human cancers. Prevalence of gene amplification of the three MYC paralogues MYC, MYCL and MYCN across 16 major human cancer types in The Cancer Genome Atlas.

MYC Amplification Across Cancers



L'espressione di c-MYC è deregolata in un ampio numero di tumori umani.

Mutazioni puntiformi, traslocazioni cromosomiche, amplificazione genica che attivano la trascrizione o stabilizzano MYC sono state osservate in numerosi tumori umani.

Meccanismi di attivazione di MYC nei tumori

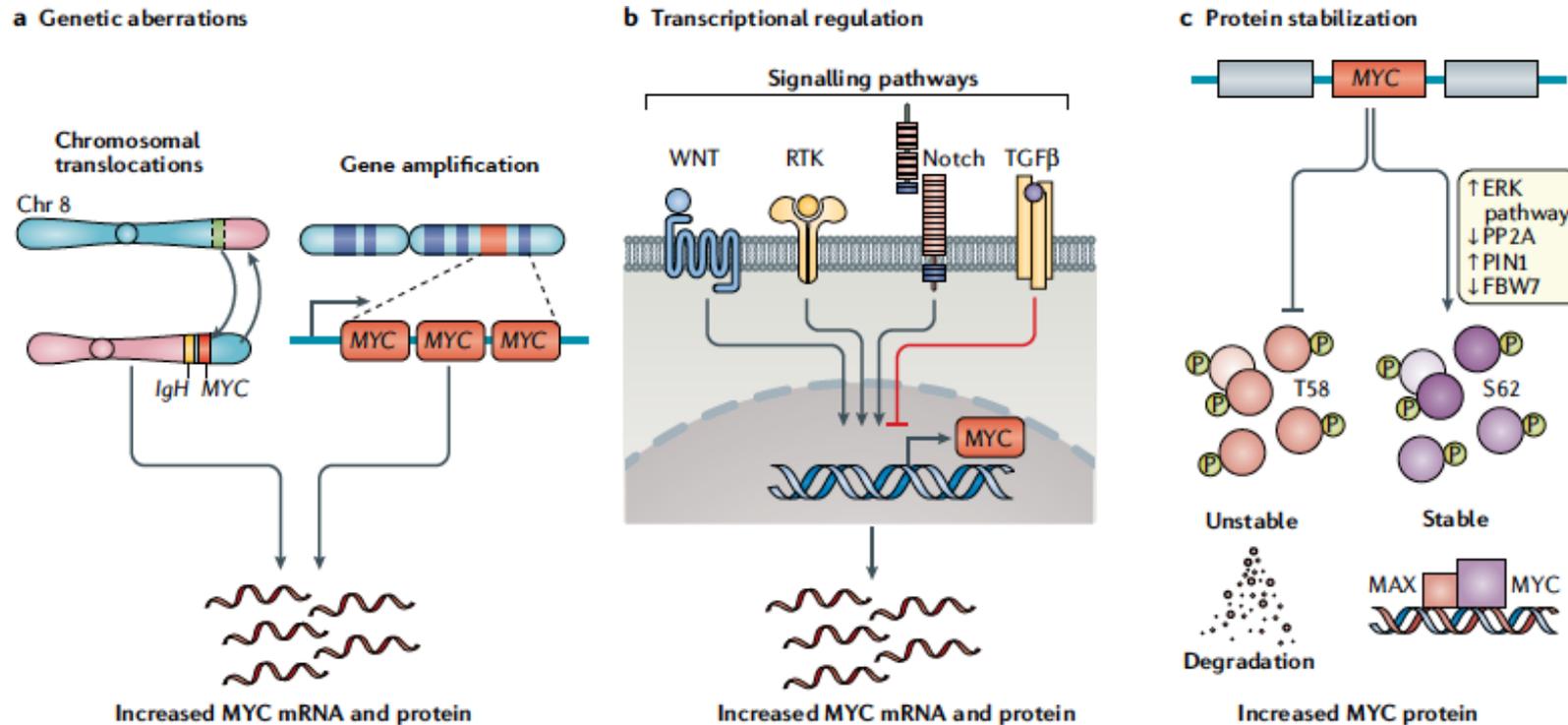
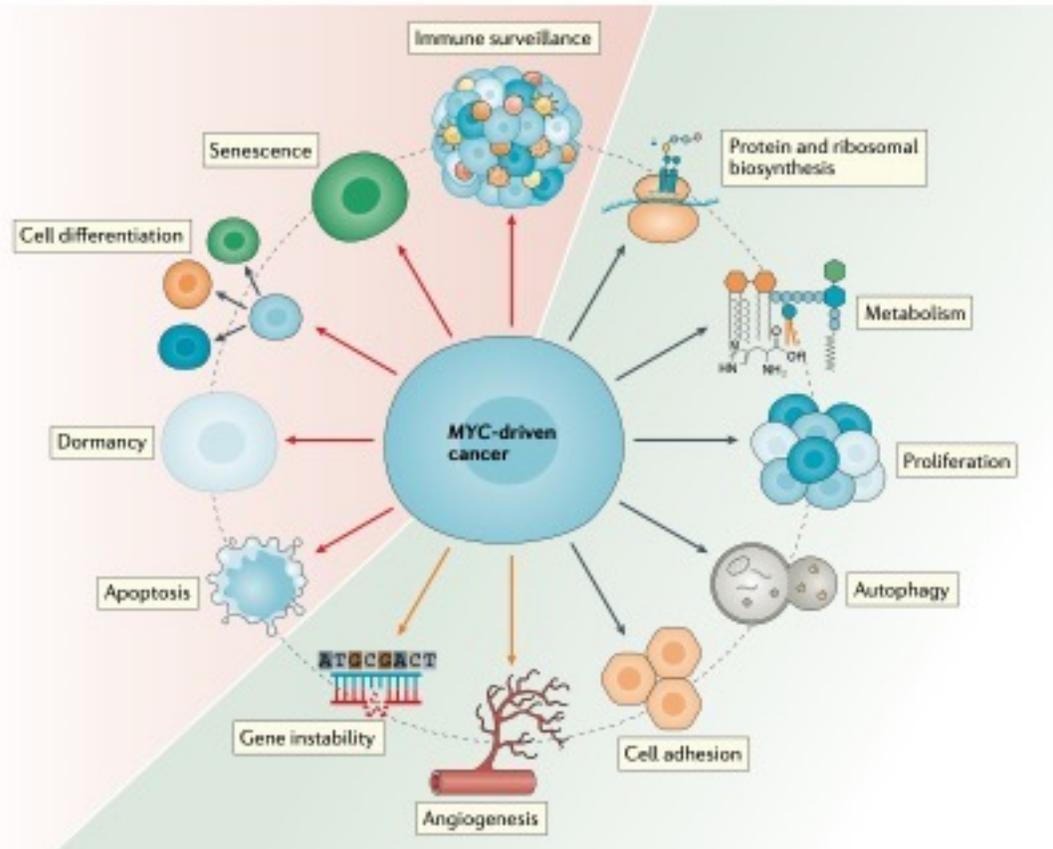


Fig. 2 | **Mechanisms leading to MYC activation in human cancers.** **a** | Genetic aberrations, such as chromosomal translocations and genomic amplifications, lead to increased MYC mRNA expression. **b** | Alteration of upstream regulatory pathways can lead to increased or decreased transcription of the MYC oncogene. **c** | Post-translational modifications of the MYC protein, such as preferential phosphorylation of the serine 62 (S62) residue versus threonine 58 (T58), can block degradation and promote stabilization of MYC, thereby enhancing activation of the MYC pathway.

MYC è amplificato in tumori solidi umani come il tumore della mammella e del fegato. Nelle leucemie T e B e nei linfomi l'attivazione di MYC è conseguente a traslocazione cromosomica.

Inoltre l'espressione di MYC può essere aumentata dall'attivazione anomala delle vie di segnalazione oncogeniche come quelle mediate dai recettori ad attività tirosin chinasi (RTK), WNT, Notch o attraverso la perdita di oncosoppressori come il TGF-beta. MYC può essere attivata da modificazioni della stabilità della proteina attraverso l'aumento della forma fosforilata in serina 62 rispetto a quella fosforilata in treonina 58.

Effetti dell'attivazione di MYC nelle cellule tumorali

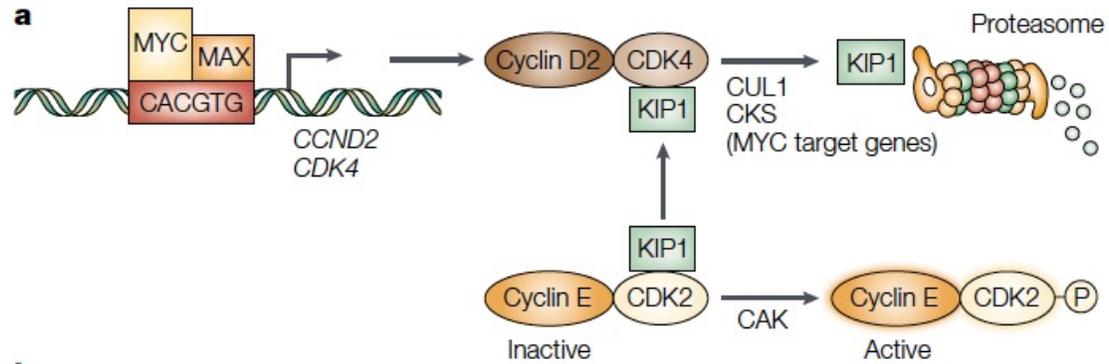


Nelle cellule normali l'espressione di MYC è strettamente controllata. L'overespressione di MYC promuove la crescita e la proliferazione delle cellule tumorali attraverso:

- i) l'aumento della sintesi proteica e dei ribosomi
- ii) modificazioni del metabolismo che facilitano l'assorbimento di nutrienti. Es: l'induzione di trasportatori del glucosio e della glutammina
- iii) lo shift metabolico dalla fosforilazione ossidativa alla glicolisi (effetto Warburg)
- iv) L'aumento di espressione dei geni coinvolti nella progressione del ciclo cellulare come la ciclina D.

L'attivazione di MYC da sola non è sufficiente a indurre la trasformazione neoplastica nelle cellule non maligne. L'over-espressione di MYC nelle cellule normali induce l'arresto del ciclo cellulare, la morte cellulare. Per questo l'inattivazione di geni oncosoppressori o regolatori dell'apoptosi è necessaria per la trasformazione tumorale.

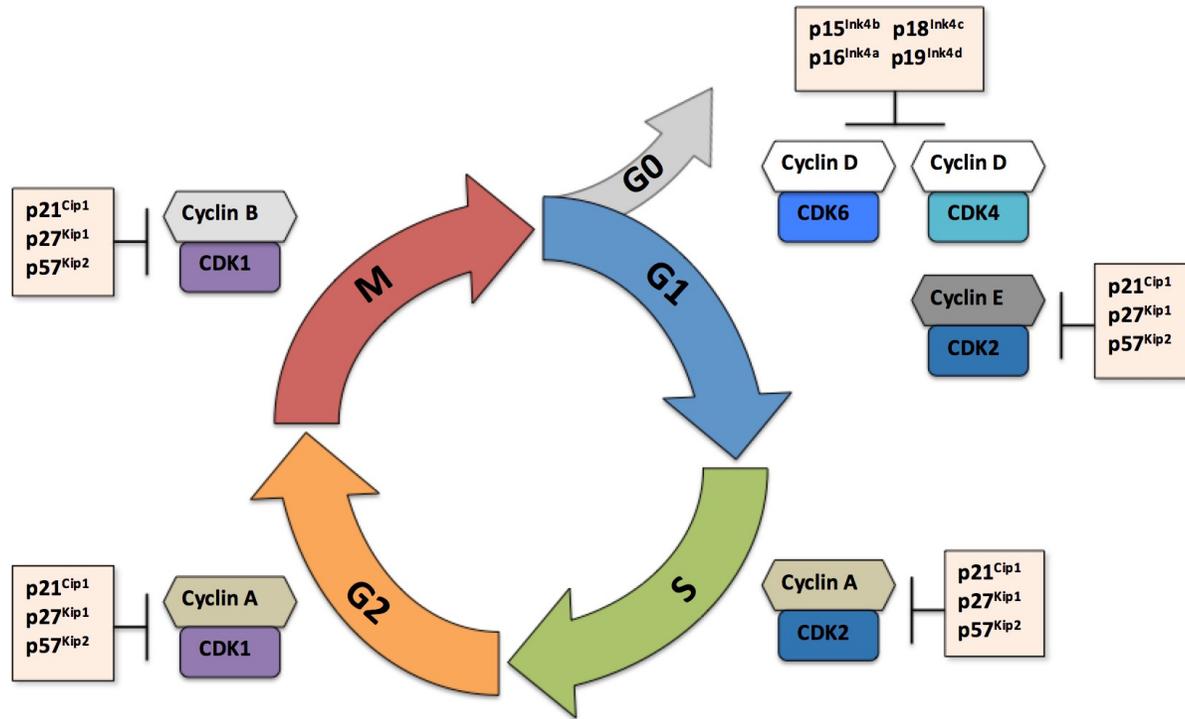
C-MYC e proliferazione cellulare



C-MYC promuove la proliferazione cellulare inducendo:

- l'espressione delle cicline D
- la degradazione dell'inibitore KIP1 (p27) attraverso i suoi geni target CUL1 e CKS.

Ciclo cellulare



L'esito finale di tutti gli stimoli che promuovono la crescita cellulare è l'ingresso delle cellule nel ciclo cellulare.

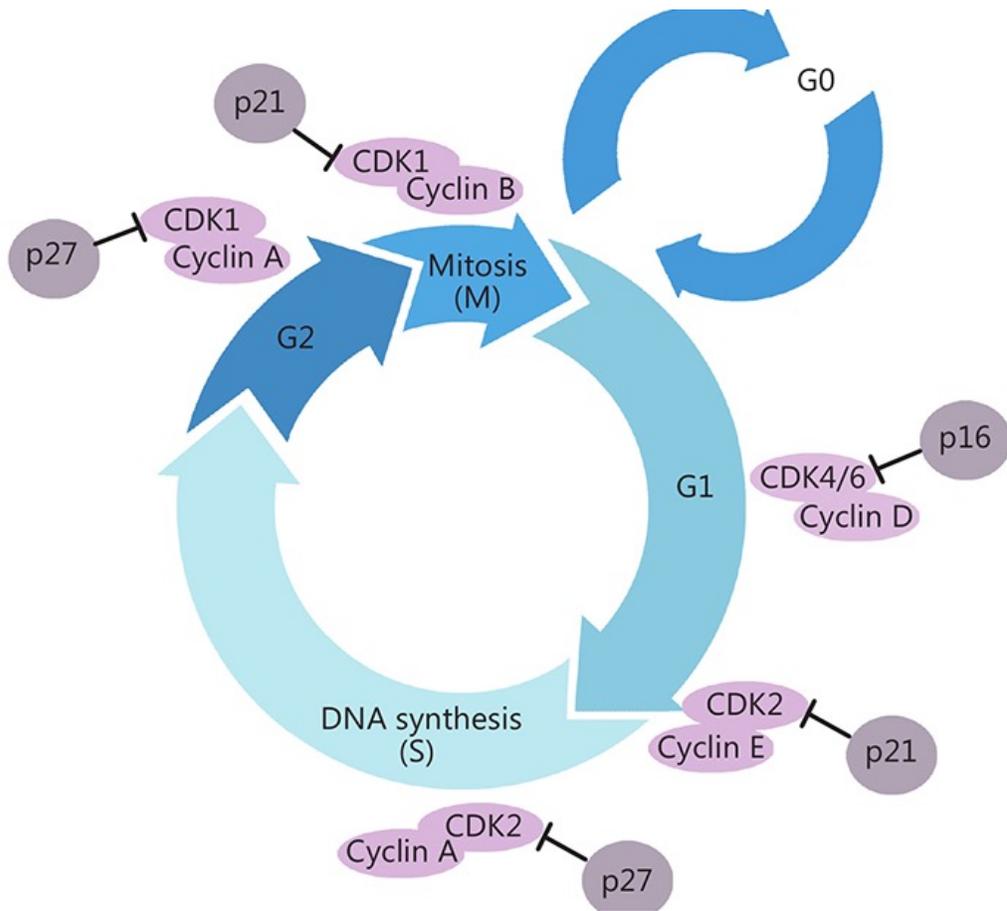
I tumori possono proliferare in modo autonomo se i geni che regolano il ciclo cellulare diventano deregolati a causa di mutazioni o amplificazioni.

La replicazione delle cellule prevede la duplicazione del DNA e la divisione cellulare che dà origine a due cellule figlie. Per poter duplicare la cellula va incontro ad una serie di eventi ordinati che prende il nome di ciclo cellulare.

Il ciclo cellulare consiste di 4 fasi G1 (presintetica), S (sintesi del DNA) G2 (premitotica) M (mitosi).

Il ciclo cellulare è controllato da numerose molecole e ciascuna fase del ciclo cellulare dipende dall'attivazione appropriata della fase precedente.

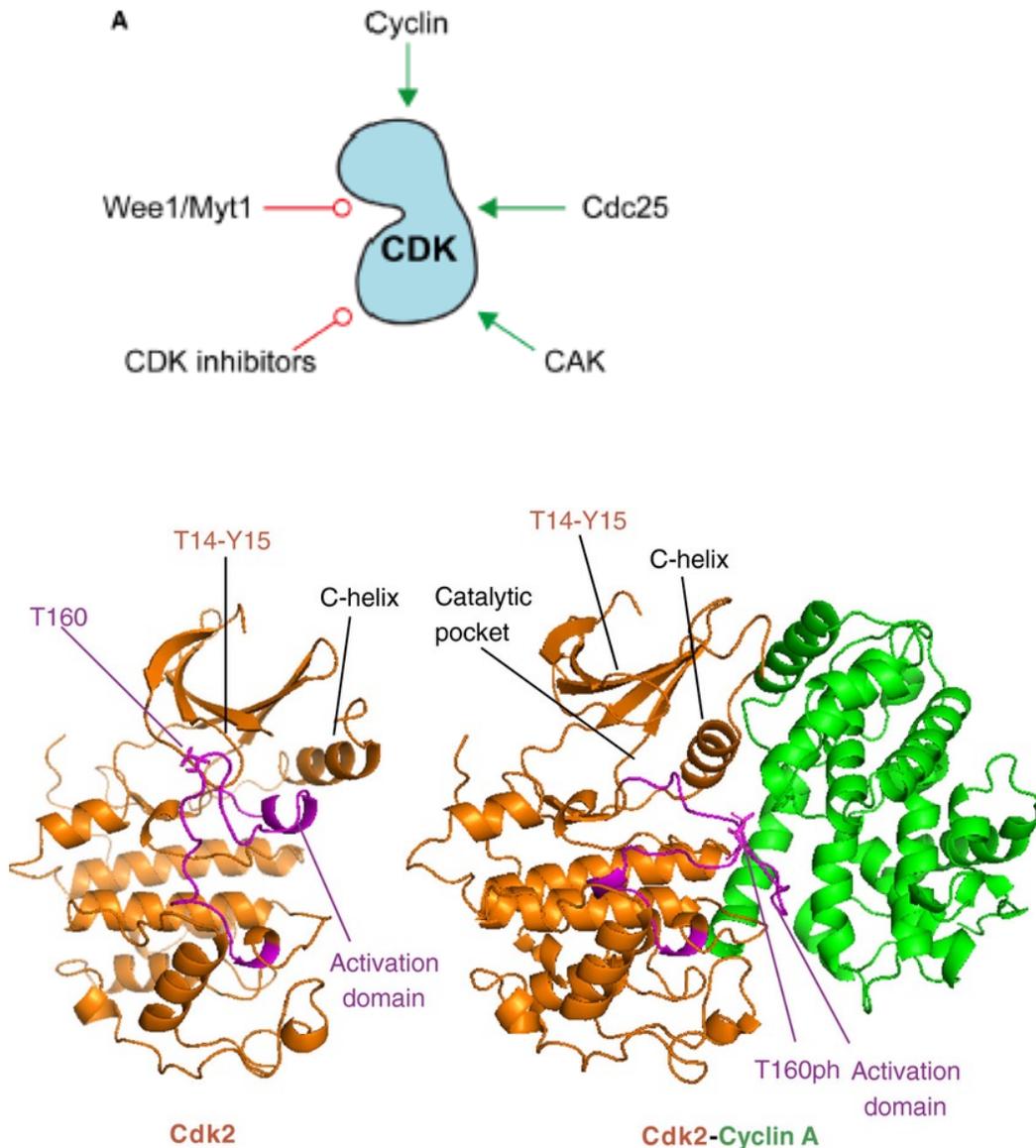
I complessi CDK-ciclina



Ogni fase del ciclo cellulare è strettamente regolata dalle CDK (cyclin dependent kinase) che sono serin/treonin chinasi con i loro partner le cicline. Le CDK sono inibite da inibitori denominati CDKI.

Le diverse fasi del ciclo cellulare richiedono diverse cicline. Le cicline D (D1, D2, D3) si associano alle CDK4 e CDK6 e sono essenziali per l'entrata in G1. La ciclina E associata alla CDK2 regola la tarda fase G1. La ciclina A associata alla CDK2 controlla la sintesi del DNA e la replicazione in fase S. La ciclina A si associa alla CDK1 per promuovere l'entrata in fase M. La mitosi è promossa dalla CDK1 ciclina B.

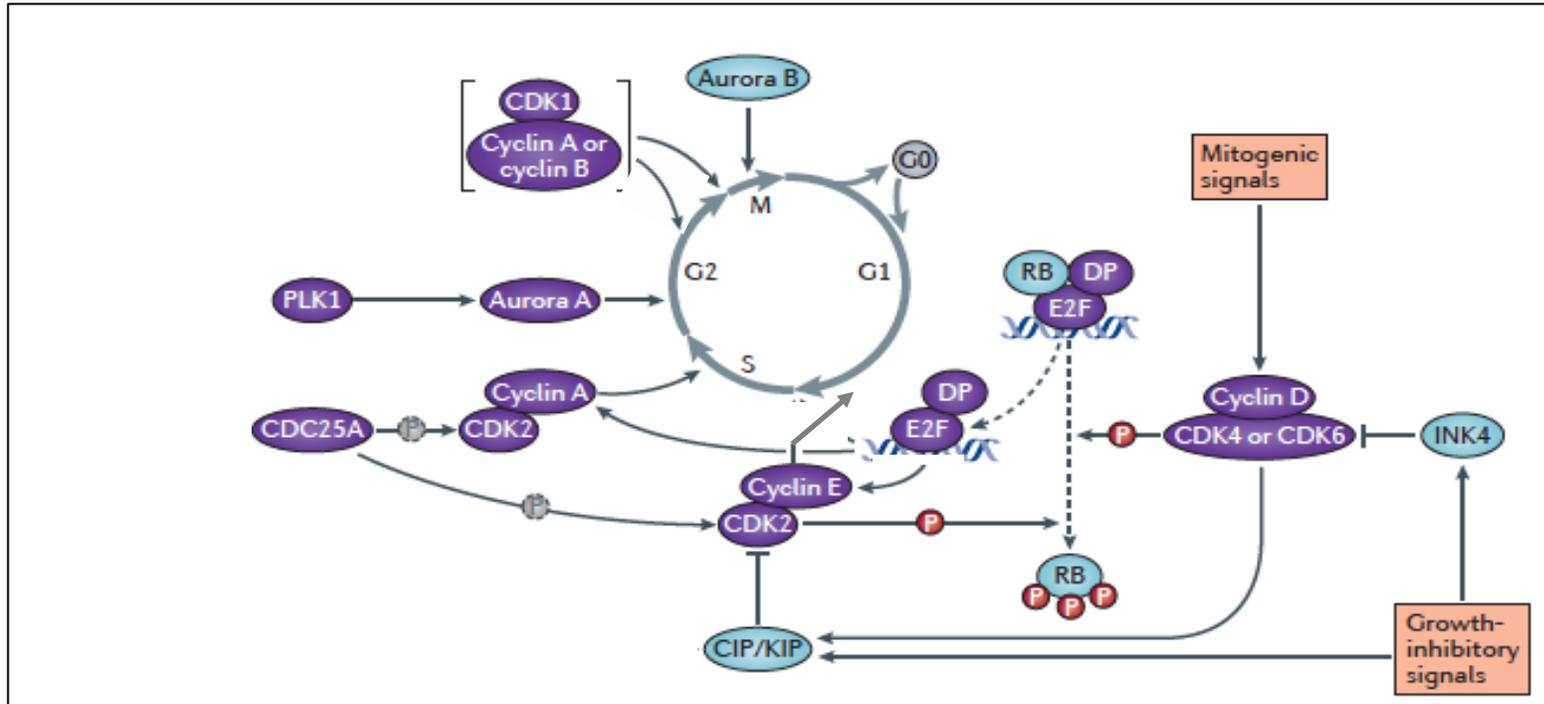
Meccanismi di regolazione delle chinasi ciclina dipendenti



L'attività delle chinasi ciclina dipendenti è controllata a diversi livelli:

- legame con le cicline specifiche
- fosforilazione da parte delle chinasi attivanti le CDK (CAK)
- interazione con gli inibitori
- fosforilazioni inibitorie

Progressione del ciclo cellulare e principali regolatori

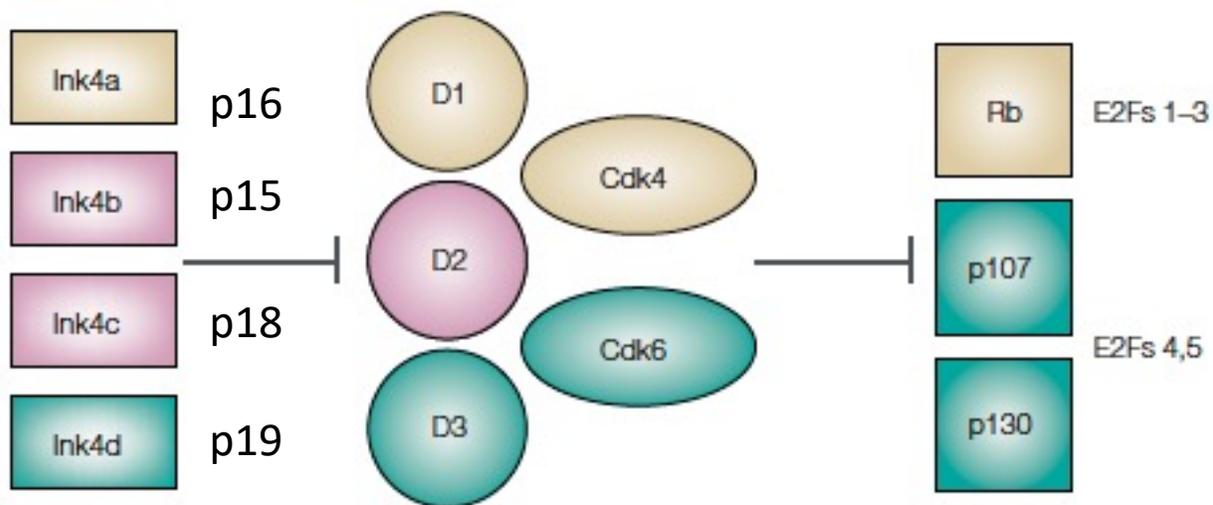


L'attività delle chinasi ciclina dipendenti è regolata dalla associazione con gli inibitori CKI (inibitori delle chinasi ciclina dipendenti).

I CKI includono:

- i membri della famiglia INK4 (p16^{INK4A}, p15^{INK4B}, p18^{INK4C}, p19^{INK4D}) che si legano alle CDK4 e CDK6 e bloccano l'associazione alle cicline D.
- i membri della famiglia Cip/Kip (p21, p27, p57) che si legano e inibiscono l'attività chinasi delle CDK2 e CDK1.

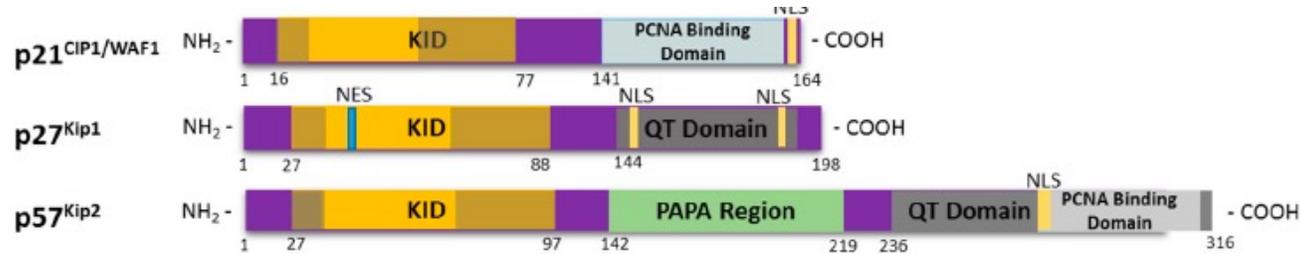
La famiglia INK4



Gli inibitori del ciclo cellulare denominati p15INK4b, p16INK4a, p18INK4c, and p19INKd inibiscono le CDK4 e CDK6 inducendo un cambio conformazionale della chinasi che abroga la sua capacità di legare le cicline D. Questo impedisce la fosforilazione della proteina retinoblastoma da parte dei complessi CDK4/6-ciclina D e di conseguenza la progressione della cellula nel ciclo cellulare. Le proteine p15 e p16 hanno una omologia dell'85%.

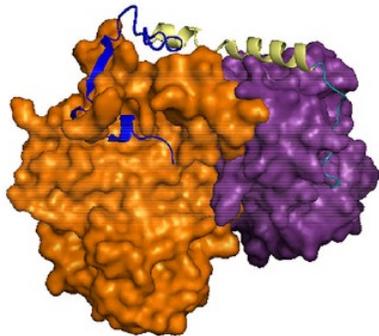
Proteine CIP/KIP

Struttura delle proteine della famiglia CIP/KIP

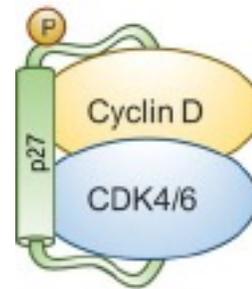


L'attività delle CDK1/2 è regolata negativamente dalle proteine della famiglia Cip/Kip a cui appartengono p21^{CIP/WAF1}, p27^{Kip1}, p57^{Kip2}. Queste proteine inibiscono le CDK1/2 complessate alle cicline A/E/B mentre favoriscono l'assemblaggio dei complessi CDK4/6 ciclina D.

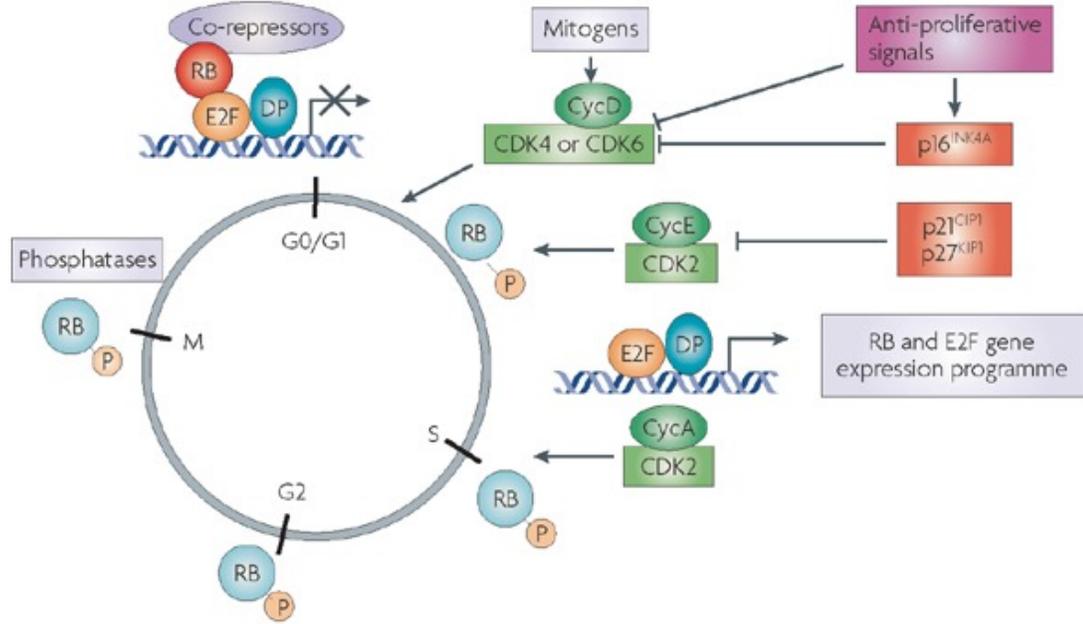
A.



Struttura cristallografica della CDK2/ciclina A con p27



Regolazione della fase G1/S del ciclo cellulare

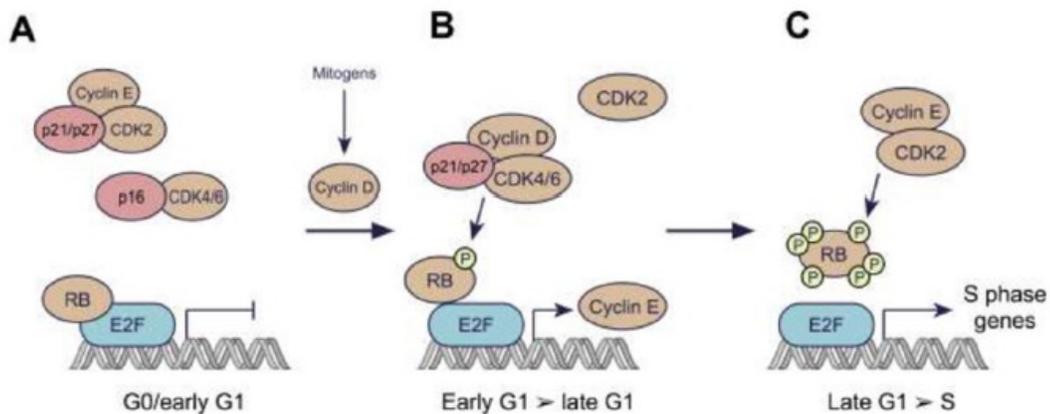


Nelle cellule a riposo le CDK4/6 e la CDK2 sono inattive. I livelli di cicline D sono bassi e le CDK4/6 sono legate agli inibitori appartenenti alla famiglia INK4. I complessi CDK2/cicline E sono inibiti dagli inibitori della famiglia CIP/KIP.

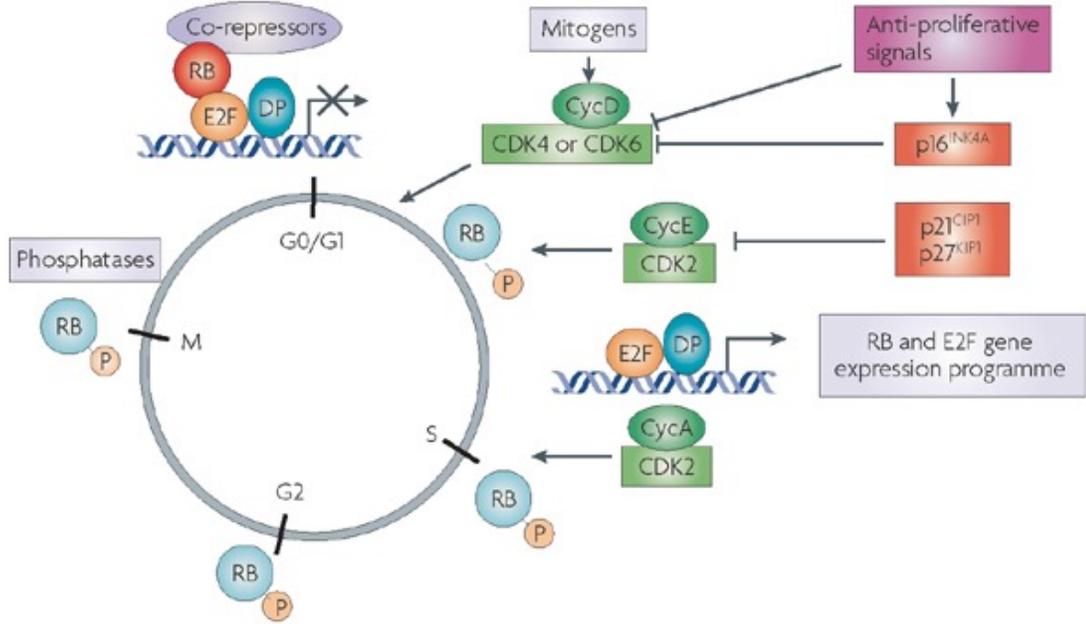
In queste condizioni la proteina Retinoblastoma (Rb) si trova in uno stato ipofosforilato che la rende capace di legare i fattori trascrizionali E2F bloccando la loro funzione.

In presenza di stimoli che inducono la proliferazione cellulare si ha un aumento dei livelli di cicline D dovuto ad un aumento della trascrizione.

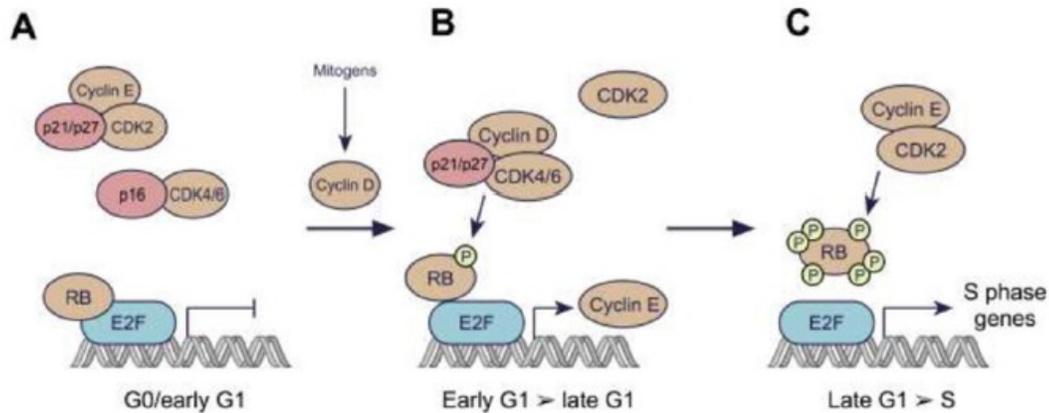
Il complesso CDK4/6-ciclina D entra nel nucleo dove fosforila la proteina Retinoblastoma (Rb). La fosforilazione di Rb parzialmente dereprime E2F con espressione di geni fra cui quelli codificanti le cicline E.



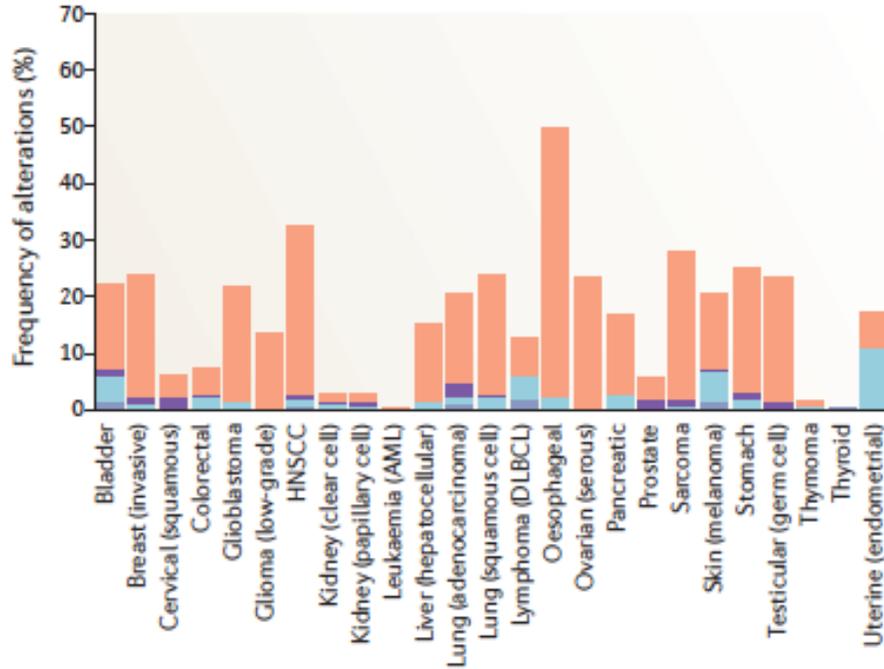
Regolazione della fase G1/S del ciclo cellulare



Le cicline E si associano alla CDK2 attivandola. Il complesso CDK2-ciclina E fosforila completamente Rb che rilascia il fattore E2F con conseguente trascrizione dei geni necessari alla sintesi del DNA e alla progressione della cellula nella fase S.



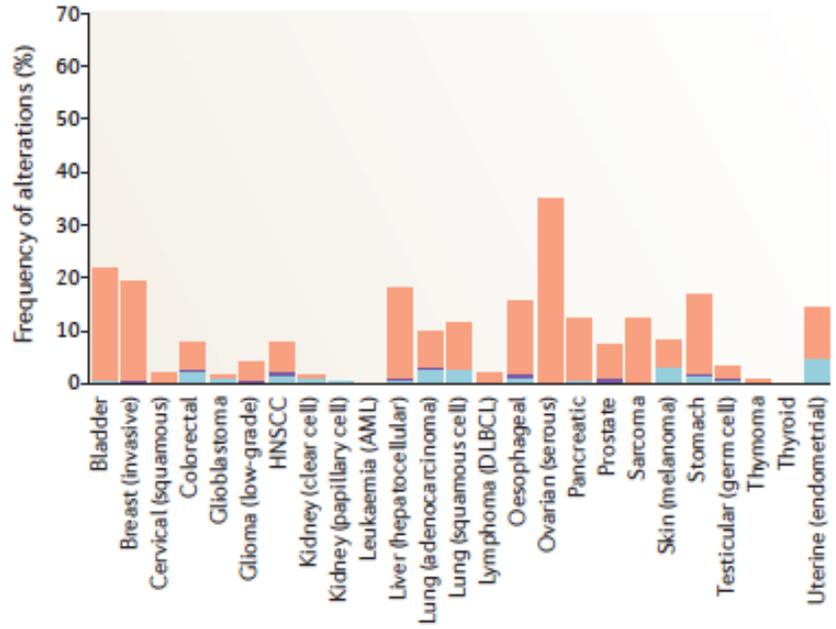
c CCND1, CCND2, CCND3, CDK4 and CDK6



Mutazioni nei geni codificanti

Componenti dei complessi CDK cicline della fase G1 sono frequentemente mutati nei tumori umani. Il gene delle cicline D è spesso amplificato nei tumori umani. Il gene *CDK4* è amplificato nel 50% dei glioblastomi mentre presenta una mutazione puntiforme che impedisce l'interazione con gli inibitori della famiglia INK4 causando l'attivazione della chinasi nei melanomi.

d CCNE1 and CCNE2



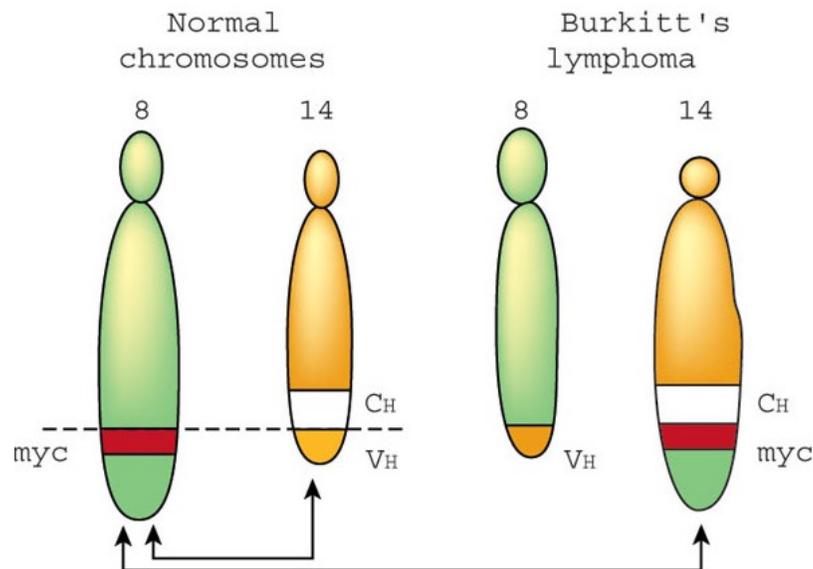
Amplification Deletion Point mutation Multiple alterations

Oncogeni

Categoria	Proto-oncogene	Modalità di attivazione	Tumore umano associato
Fattori di crescita			
PDGFb	PDGFB	Iperespressione	Astrocitoma
Fattori di crescita fibroblastici	HST1 FGF3	Iperespressione Amplificazione	Osteosarcoma Tumore dello stomaco Tumore della vescica Tumore della mammella Melanoma
TGFa	TGFA	Iperespressione	Astrocitomi
HGF	HGF	Iperespressione	Carcinomi epatocellulari Tumore della tiroide
Recettori per fattori di crescita			
Famiglia dei recettori dell'EGF	ERBB1 (EGFR)	Mutazione	Adenocarcinoma polmonare
	ERBB2 (HER)	Amplificazione	Carcinoma della mammella
Tirosin-chinasi 3 FMS-simile	FLT3	Mutazione puntiforme o piccole duplicazioni	Leucemia
Recettore per i fattori neurotrofici	RET	Mutazione puntiforme	Neoplasie endocrine multiple di tipo 2A e B, carcinomi midollari familiari della tiroide
Recettore per il PDGF	PDGFRB	Amplificazione, traslocazione	Gliomi, leucemie
Recettore per il ligando KIT	KIT	Mutazione puntiforme	Tumori stromali gastrointestinali, seminomi, leucemie
Recettore per ALK	ALK	Traslocazione, mutazione puntiforme	Adenocarcinoma del polmone, alcuni linfomi Neuroblastoma
Proteine coinvolte nella trasduzione dei segnali			
Leganti GTP (G)	KRAS	Mutazione puntiforme	Tumori del colon, del polmone e del pancreas
	HRAS	Mutazione puntiforme	Tumori della vescica e del rene
	NRAS	Mutazione puntiforme	Melanomi, neoplasie ematologiche
	GNAQ	Mutazione puntiforme	Melanoma uveale
	GNAS	Mutazione puntiforme	Adenoma della ghiandola pituitaria, altri tumori endocrini
Tirosin-chinasi non recettoriale	ABL	Traslocazione	Leucemia mieloide cronica Leucemia linfoblastica acuta
Trasduzione del segnale RAS	BRAF	Mutazione puntiforme	Melanomi, leucemie, carcinoma del colon, altro
Trasduzione del segnale Notch	NOTCH1	Mutazione puntiforme, traslocazione	Leucemie, linfomi, carcinomi della mammella
Trasduzione del segnale JAK/STAT	JAK2	Mutazione puntiforme, traslocazione	Malattie mieloproliferative Leucemia linfoblastica acuta
Proteine di regolazione nucleare			
Attivatori trascrizionali	MYC	Traslocazione	Linfoma di Burkitt
	N-MYC	Amplificazione	Neuroblastoma
Regolatori del ciclo cellulare			
Cicline	CCND1 (ciclina D1)	Traslocazione Amplificazione	Linfoma mantellare, mieloma multiplo Tumore della mammella e dell'esofago
Chinasi ciclina-dipendente	CDK4	Amplificazione o mutazione puntiforme	Glioblastoma, melanoma, sarcoma

Il danno genetico che attiva gli oncogeni

Il danno genetico che attiva gli oncogeni può essere minimo e quindi includere mutazioni puntiformi o può essere esteso. Tutti i tipi di riarrangiamento cromosomico (traslocazioni, inversioni, amplificazioni e delezioni) possono attivare proto-oncogeni. Le traslocazioni cromosomiche sono il meccanismo più comune. Un esempio è il linfoma di Burkitt in cui avviene la traslocazione fra il cromosoma 8q24 dove risiede il gene MYC sul cromosoma 14q32 dove si localizza il gene codificante la catena pesante delle Immunoglobuline.



Il danno genetico che attiva gli oncogeni

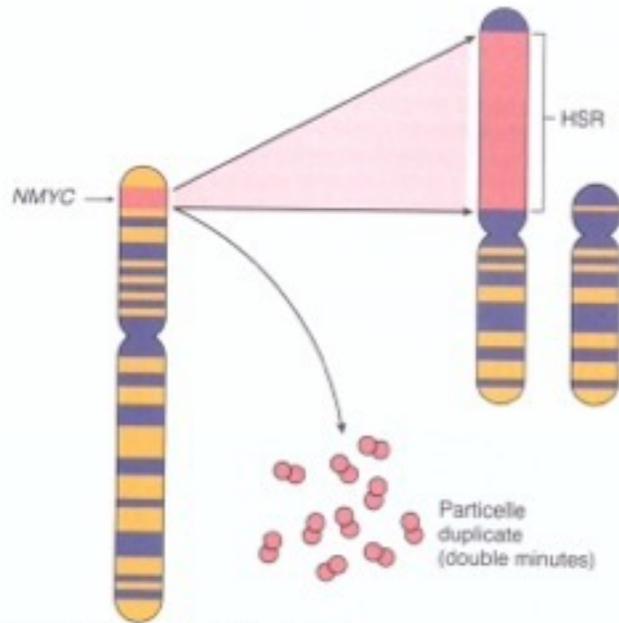


Figura 7.24 Amplificazione del gene *NMYC* nel neuroblastoma umano. Il gene *NMYC*, normalmente presente sul cromosoma 2p, è amplificato e si presenta sotto forma di particelle duplicate extracromosomiche (double minutes) o di regioni uniformemente colorate (HSR, Homogeneous Staining Regions) integrate nel cromosoma. L'integrazione può coinvolgere altri autosomi, quali il 4, il 9 o il 13. (Modificata da Brodeur GM: Molecular correlates of cytogenetic abnormalities in human cancer cells: implications for oncogene activation. In Brown EB [editor] Progress in Hematology, vol 14, Orlando, Fla, Grune & Stratton, pp. 229-256.)

L'iperespressione di oncogeni può essere causata da duplicazioni e amplificazioni delle loro sequenze di DNA. In alcuni casi i geni amplificati possono essere rilevati al microscopio.

I geni amplificati possono dare origine a strutture multiple extracromosomiche chiamate particelle duplicate o a regioni a colorazione omogenea che derivano dall'inserimento dei geni amplificati in nuove collocazioni cromosomiche che possono essere distanti dalla collocazione normale.