

La scoperta del DNA e i tumori

Ugo Testa

Laboratorio di Ematologia ed Oncologia, ISS

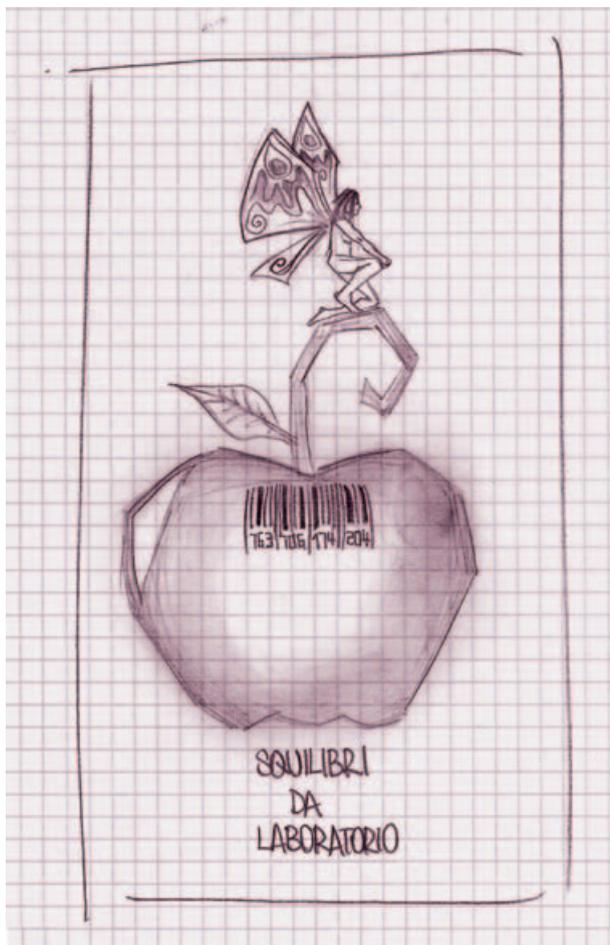


L'idea che il cancro sia una malattia legata a mutazioni a livello di cellule somatiche è nata prima della scoperta della doppia elica del DNA. Questa teoria ha il suo punto d'inizio nei primi anni del XX secolo in seguito a una serie di osservazioni effettuate dall'embriologo Teodoro Boveri che mostravano la presenza di un numero anormale di cromosomi in cellule somatiche cancerose.

La scoperta poi della struttura del DNA ha dato un impulso fondamentale allo studio delle basi genetiche del cancro, in particolare per quanto riguarda gli studi di mutagenesi (agenti mutageni modificano la se-

quenza nucleotidica di alcuni geni e tramite tale meccanismo favoriscono l'insorgere dei tumori) e lo studio delle anomalie di ricombinazione che sono degli eventi chiave nello sviluppo di molte neoplasie (ad esempio, le traslocazioni cromosomiche che determinano la formazione di cromosomi ibridi, dove un cromosoma si viene a trovare giustapposto a un altro cromosoma). Successivamente, l'analisi molecolare di alcune di queste traslocazioni ha mostrato che l'evento di ricombinazione anormale porta in genere alla formazione di un gene di fusione e quindi di una proteina di fusione, cioè una proteina che contiene la sequenza aminoacidica di due proteine diverse. I geni coinvolti in questi eventi di fusione sono implicati nel controllo della proliferazione e differenziazione cellulare.

“
La scoperta della struttura del DNA ha dato impulso allo studio delle basi geniche del cancro
”



Realizzato da Paolo Castelluccio, Liceo Ginnasio "Virgilio" di Roma, 2ª I

NOZIONI DI BASE SULLE NEOPLASIE

Nelle ultime quattro decadi è stata accumulata una considerevole mole di evidenze in favore della teoria del patologo Boveri secondo cui il cancro è una malattia somatica genetica.

È bene partire dal concetto di base di che cosa è una neoplasia. All'origine della formazione dei tumori avvengono degli eventi in seguito ai quali una cellula perde i meccanismi di controllo della proliferazione cellulare. Quando questa cellula genera cellule figlie che hanno perso come la cellula madre la capacità di avere un controllo normale della proliferazione cellulare la conseguenza è che progressivamente si forma un clone di cellule capaci di andare incontro a espansione indefinitamente. Alla fine di questo processo si ha la formazione di una massa di cellule, chiamata tumore, a partire da questo clone di cellule trasformate. Alcuni tumori non hanno delle conseguenze importanti sul piano della salute poiché il processo di crescita del clone tumorale rimane circoscritto; altri tumori, hanno invece la capacità di svi-

luppate una crescita invasiva e quindi si diffondono in varie sedi anatomiche causando una malattia grave sotto il profilo clinico. I tumori sono in genere causati da mutazioni a livello del materiale genetico, ma esistono due differenze importanti fra i tumori e le malattie su base genetica. La prima differenza è che il cancro è causato solo da mutazioni che avvengono a livello di cellule somatiche, mentre le malattie genetiche sono causate solamente da mutazioni che avvengono nella linea germinale e sono quindi trasmesse ereditariamente. Alcuni individui, tuttavia, hanno mutazioni genetiche ereditarie che, pur non causando di per sé la genesi di un tumore, predispongono allo sviluppo del tumore stesso. La seconda differenza è che un singolo tumore non deriva da una singola mutazione genica, ma dall'accumulo progressivo nel tempo di almeno 3 mutazioni geniche (ma che possono arrivare fino a 20) a livello di geni che sono implicati nel controllo della proliferazione e differenziazione cellulare (Figura 1).

ANOMALIE MOLECOLARI NELLE LEUCEMIE ACUTE

Le leucemie sono neoplasie delle cellule del sangue e rappresentano forse i tumori meglio studiati da un punto di vista molecolare. Le leucemie sono stati i primi tumori che hanno portato storicamen-

te alla scoperta di traslocazioni cromosomiche specifiche. Allo stato attuale delle conoscenze sono state rinvenute anomalie cromosomiche nel 60-65% delle leucemie acute: queste anomalie sono per lo più rappresentate da traslocazioni cromosomiche e più raramente da inversioni cromosomiche. Entrambe queste anomalie hanno come conseguenza la formazione di proteine di fusione che svolgono un ruolo chiave nel determinare lo sviluppo della leucemia e in particolare esplicano un'azione d'inibizione della differenziazione cellulare. Una delle caratteristiche peculiari delle cellule leucemiche consiste, infatti, nel blocco della differenziazione cellulare a livello di stadi più o meno precoci in base al tipo di leucemia. I geni più frequentemente implicati nelle traslocazioni sono i geni che codificano per i fattori trascrizionali.

In aggiunta a queste lesioni molecolari, che sono specifiche per un determinato tipo di leucemia, sono poi rinvenute nelle cellule leucemiche altre anomalie genetiche, quali mutazioni di recettori di fattori di crescita o mutazioni dei geni RAS o mutazioni di cosiddetti *tumor suppressor*, quali retinoblastoma e p53. Le mutazioni di questi geni conferiscono un vantaggio proliferativo alle cellule leucemiche. La cooperazione fra questi due tipi di geni mutati determina lo sviluppo della leucemia e delle sue caratteristiche.

“
Le leucemie sono i tumori studiati meglio dal punto di vista molecolare
”

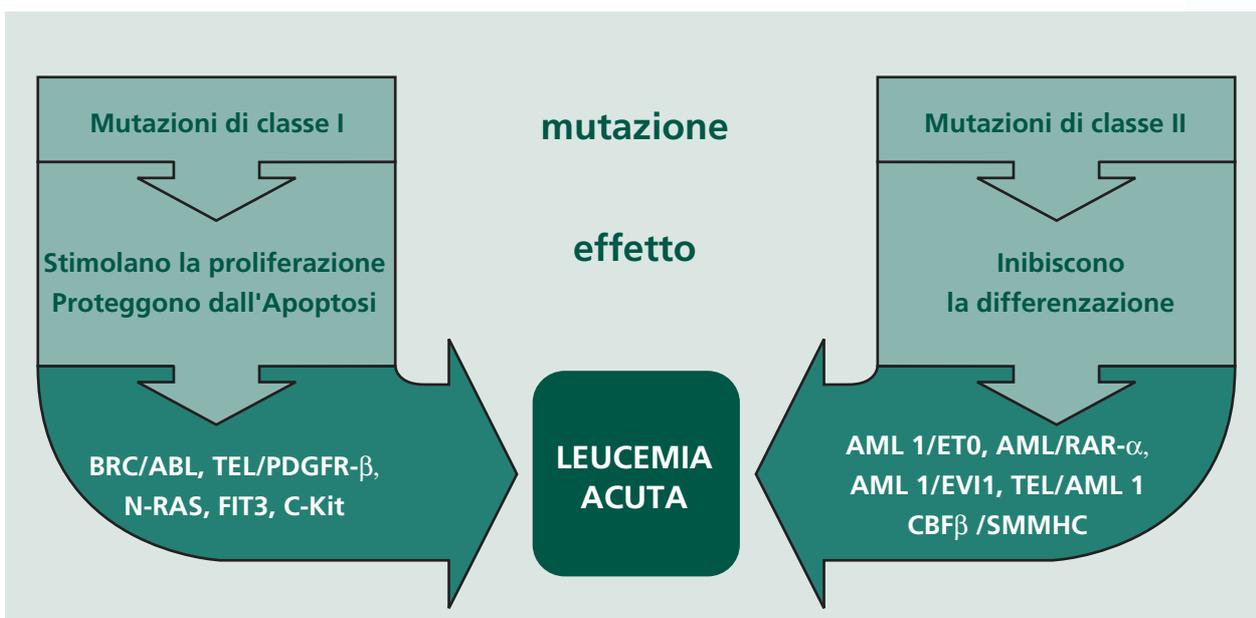


Figura 1 - Due tipi di mutazioni diverse cooperano allo sviluppo delle leucemie acute. In base a questo modello schematico le leucemie derivano dalla cooperazione di due tipi diversi di mutazioni: mutazioni di classe I che hanno come effetto di determinare uno stimolo proliferativo e un'inibizione dell'apoptosi; mutazioni di classe II che determinano un'inibizione della differenziazione. In ogni singola leucemia vengono rinvenute sia mutazioni di classe I che di classe II

LA PROTEINA DI FUSIONE PML/RAR α DETERMINA UN BLOCCO DELLA DIFFERENZIAMENTO CELLULARE

Esiste una forma particolare di leucemia acuta, nota come leucemia acuta promielocitica, nella quale si ha un blocco della differenziazione cellulare allo stadio di promielocita. In questa leucemia, che è identificata a livello morfologico in base alla presenza di blasti leucemici che contengono numerosi granuli azzurrofilo nel loro citoplasma, è riscontrata quasi costantemente una traslocazione fra i cromosomi 15 e 17 con punti di rottura a livello della sequenza codificante il recettore α dell'acido retinoico sul cromosoma 17 e la sequenza codificante il fattore trascrizionale PML sul cromosoma 15. Il gene di fusione PML/RAR α che ne risulta è trascrizionalmente attivo e codifica una proteina di fusione PML/RAR.

La capacità della proteina di fusione PML/RAR α d'inibire la differenziazione cellulare è stata determinata tramite esperimenti condotti presso il nostro Laboratorio in collaborazione con l'Istituto di Ematologia di Perugia, nei quali il gene PML/RAR α è stato dapprima clonato, poi introdotto in una linea cellulare promonocitaria, denominata U-937. L'espressione di questo gene nelle cellule U-937 ne ha determinato un blocco differenziativo (le cellule non differenziano più in seguito a esposizione ad agenti induttivi del differenziamento quali un derivato della vitamina D3), uno stimolo proliferativo e una ridotta sensibilità a stimoli apoptotici. Queste osservazioni sono state importanti in quanto hanno mostrato con chiarezza che la proteina di fusione PML/RAR, patognomica della leucemia

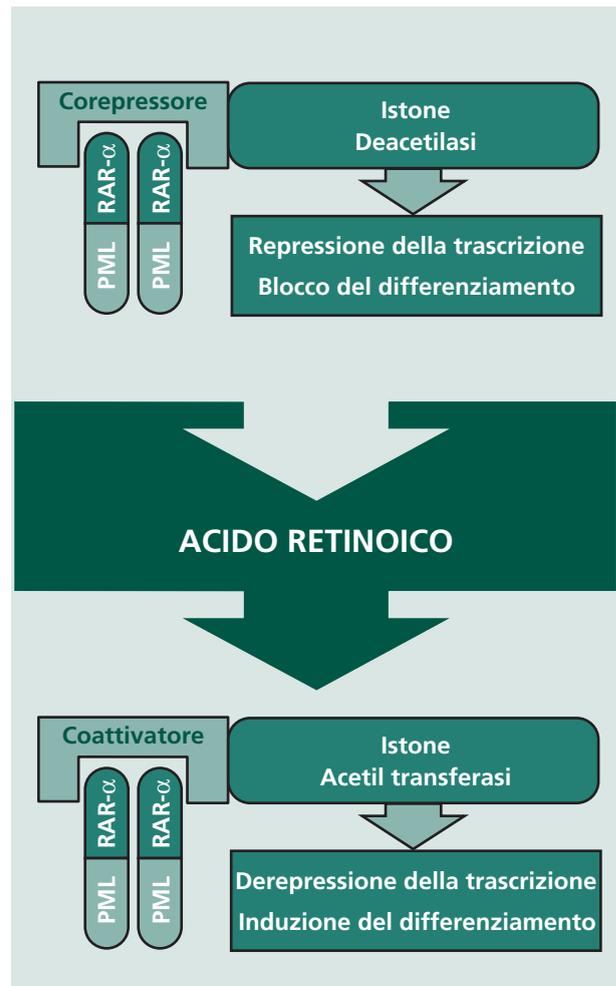


Figura 2 - La proteina di fusione PML/RAR- α blocca il differenziamento cellulare tramite un meccanismo di repressione sulla trascrizione genica, grazie alla formazione di un repressore trascrizionale tramite interazione con un corepressore e con istone deacetilasi. Il trattamento con acido retinoico determina la dissociazione dei corepressori da PML/RAR- α con conseguente trasformazione in un complesso attivatorio trascrizionale tramite interazione con coattivatori ad acetiltransferasi

promielocitica, conferisce da sola alle cellule leucemiche le loro caratteristiche essenziali, in particolare per quanto riguarda il blocco del differenziamento.

È altresì importante notare che queste osservazioni hanno avuto anche delle importanti ripercussioni nello sviluppo di una terapia razionale di questa forma particolare di leucemia acuta. Infatti, in base a una serie di studi, si è arrivati a comprendere che le proteine di fusione PML/RAR α si legano a corepressori trascrizionali che legano a loro volta delle istone deacetilasi; il trattamento con acido retinoico dissocia i corepressori dalla proteina PML/RAR α e la trasforma tramite questo meccanismo in un attivatore con conseguente attivazione dei geni dipendenti dall'acido retinoico (vitamina A, essenziali per la maturazione della linea granulocitaria) (Figura 2).