



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

Titolo Tesi:

PROSPETTIVE ATTUALI SULLE MUTAZIONI DI CHEK2 NEL CANCRO AL SENO
CURRENT PERSPECTIVES ON CHEK2 MUTATIONS IN BREAST CANCER

Tesi di Laurea di:

FRANCESCA ROMITELLI

Docente Referente

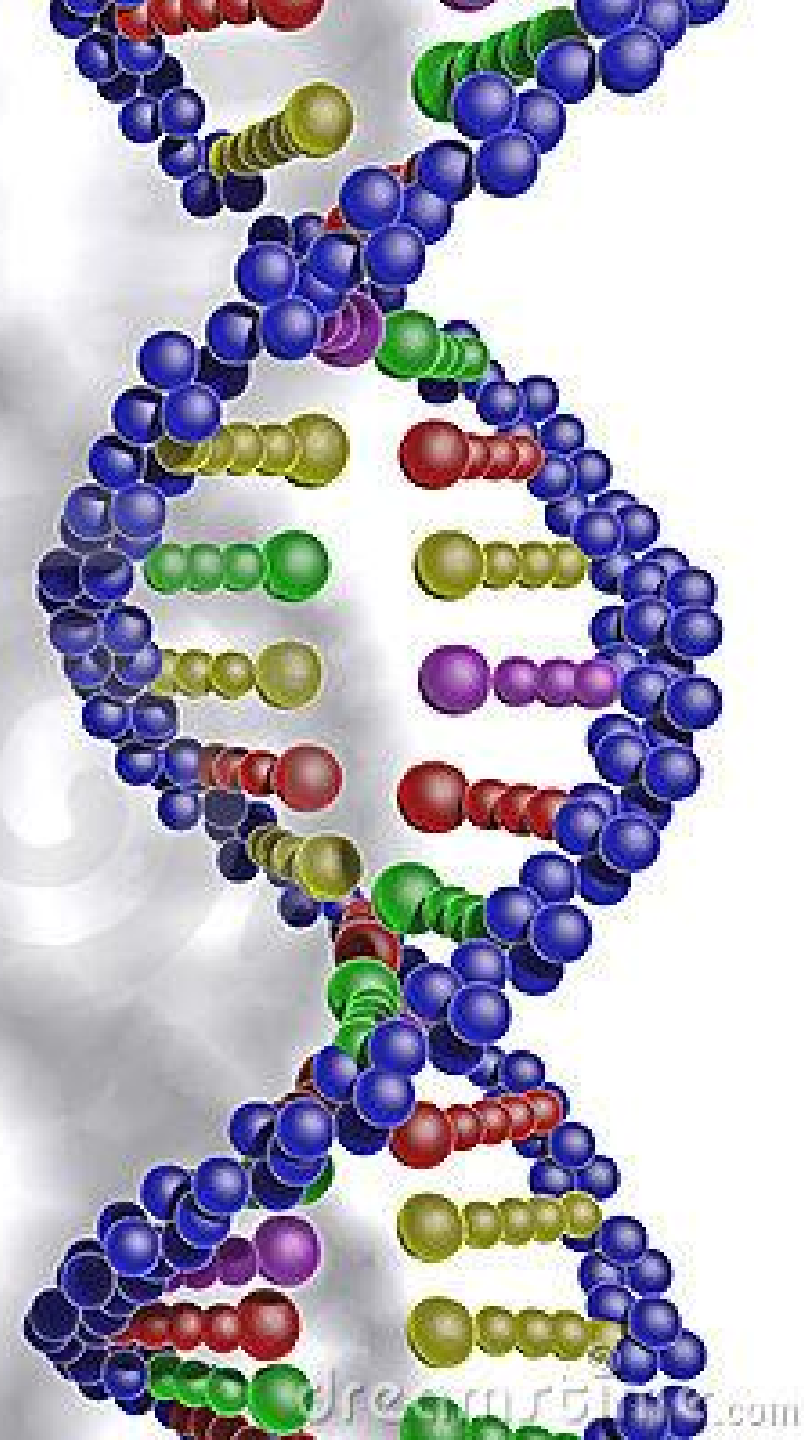
Chiar.ma Prof.ssa

GIORGIA GIOACCHINI

Sessione Autunnale
Anno Accademico 2023/2024

INTRODUZIONE

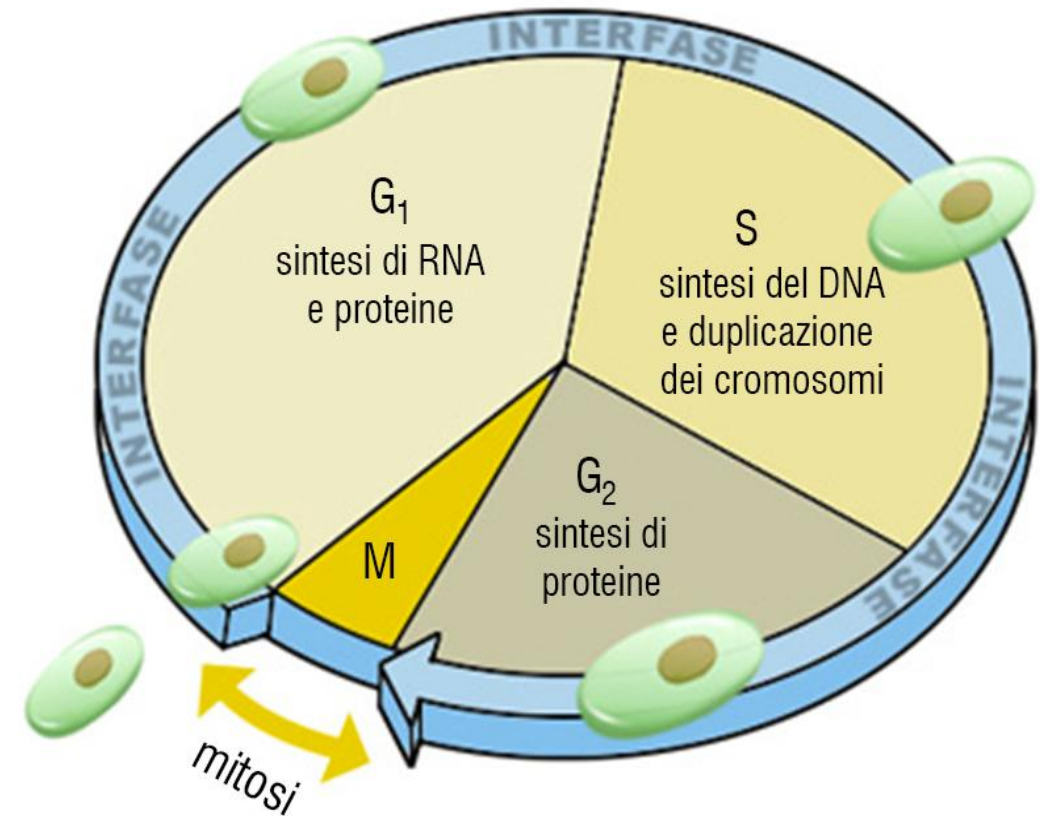
- Il Gene CHEK2 è localizzato sul cromosoma 22 e codifica per la proteina chinasi CHK2.
- La proteina CHK2 ha un ruolo chiave nel controllo del ciclo cellulare.
- Eventuali mutazioni nel gene CHEK2, contribuiscono all'insorgere di diversi tipi di cancro, soprattutto al seno.



CICLO CELLULARE

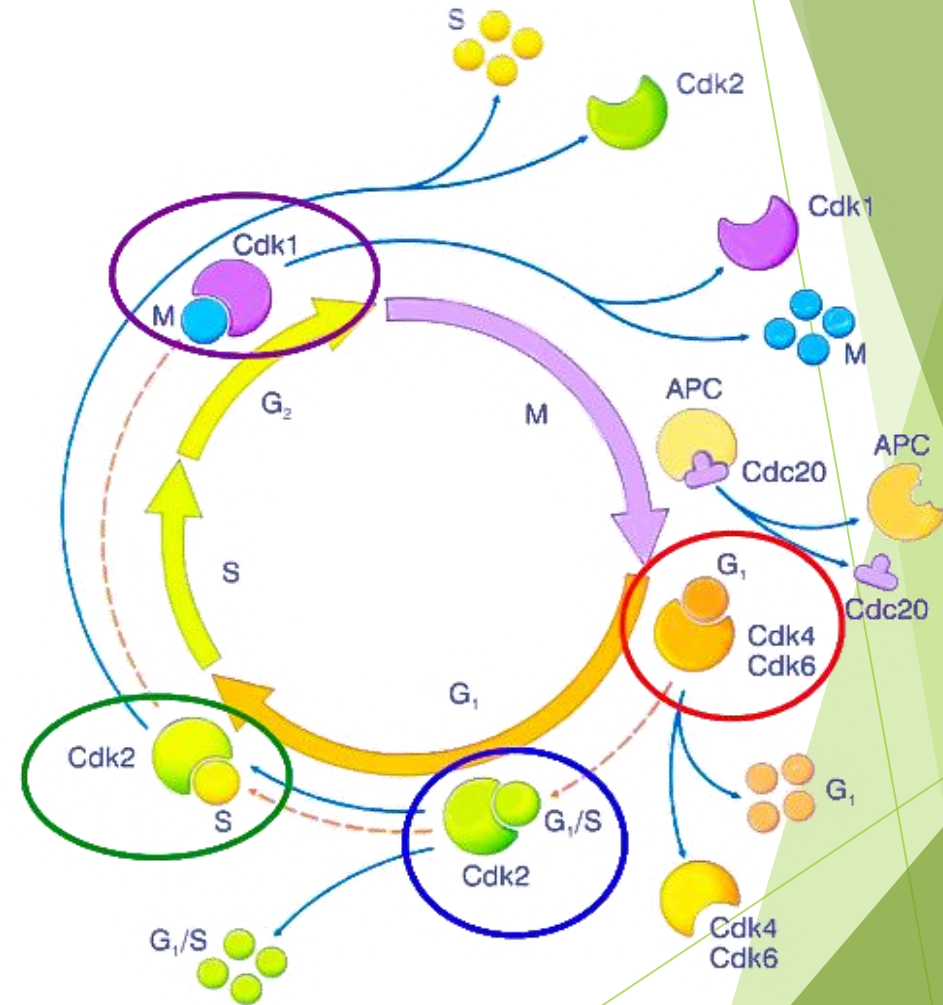
- Serie di eventi ordinati che porta alla crescita e alla duplicazione cellulare.
- Costituito da 2 fasi principali:

INTERFASE	FASE G₁ Sintesi di proteine, carboidrati e lipidi Sintetizzati in quantità doppia Duplicazione organelli citoplasmatici
	FASE S Sintesi del DNA Duplicazione cromosomi
	FASE G₂ Preparazione per la fase M
FASE M	MITOSI Segregazione patrimonio genetico delle 2 cellule figlie.
	CITODIERESI Divisione citoplasmatica



CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE

- ▶ Il passaggio da una fase all'altra del ciclo cellulare viene regolato tramite dei Checkpoint **INTRACELLULARI** e **EXTRACELLULARI**, che consentono o arrestano il passaggio della cellula allo stadio successivo.
- ▶ I checkpoint, oltre ad assicurare che tutti i componenti cellulari siano presenti e operino in una corretta successione temporale, sono necessari ad evitare che cellule danneggiate o con cromosomi mancanti possano moltiplicarsi.



RIPARAZIONE

TOLLERANZA

DANNI al DNA

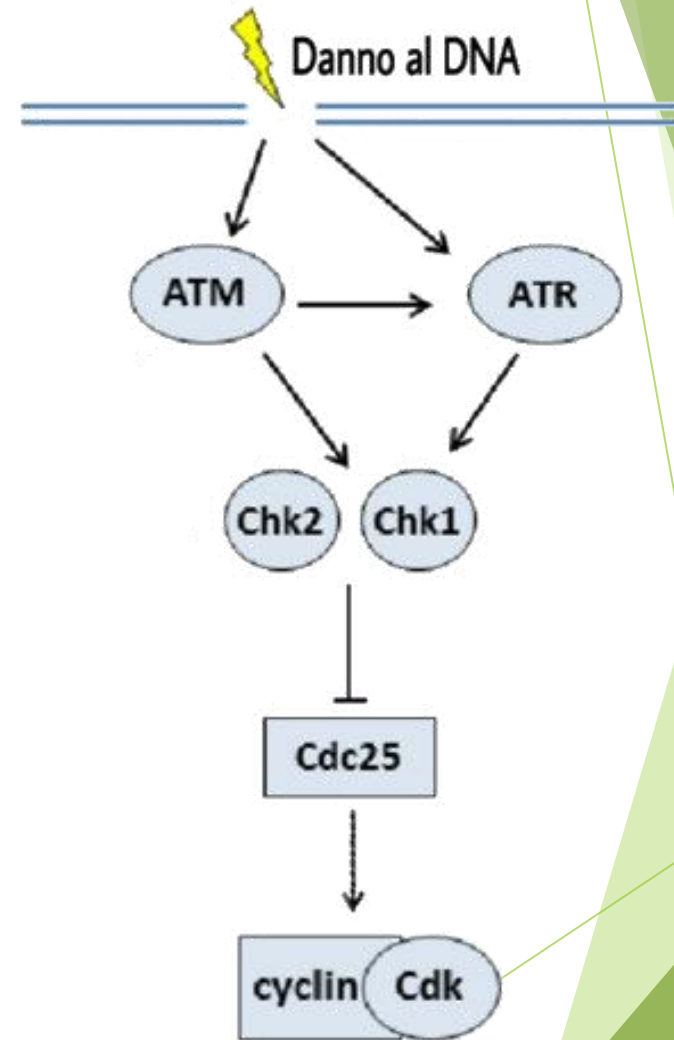
**Attivazione di
Checkpoints**

APOPTOSI

**ARRESTO del
Ciclo Cellulare**

RUOLO DI CHK2 IN CASO DI DANNO AL DNA

- ▶ L'asse ATM-CHK2-p53 è considerato come spina dorsale per il controllo di danni al DNA, ed è una barriera contro l'inizio del cancro.
- ▶ La proteina CHK2 viene attivata tramite fosforilazione di Thr68 da parte di ATM, acquisendo così l'attività di chinasi.
- ▶ CHK2 attivata fosforila CDC25 e p53.
- ▶ Cdc25 fosforilata viene idrolizzata dal proteasoma e degradata, bloccando così il ciclo cellulare perché non viene attivato il complesso CDK-ciclina.
- ▶ P53 fosforilato promuove la trascrizione di p21 con seguente blocco del ciclo cellulare.
- ▶ CHK2 impedisce alla cellula di entrare in mitosi o arresta il ciclo cellulare in fase gap 1 (G1) in caso di danno al DNA.



CHEK2 NEL CANCRO

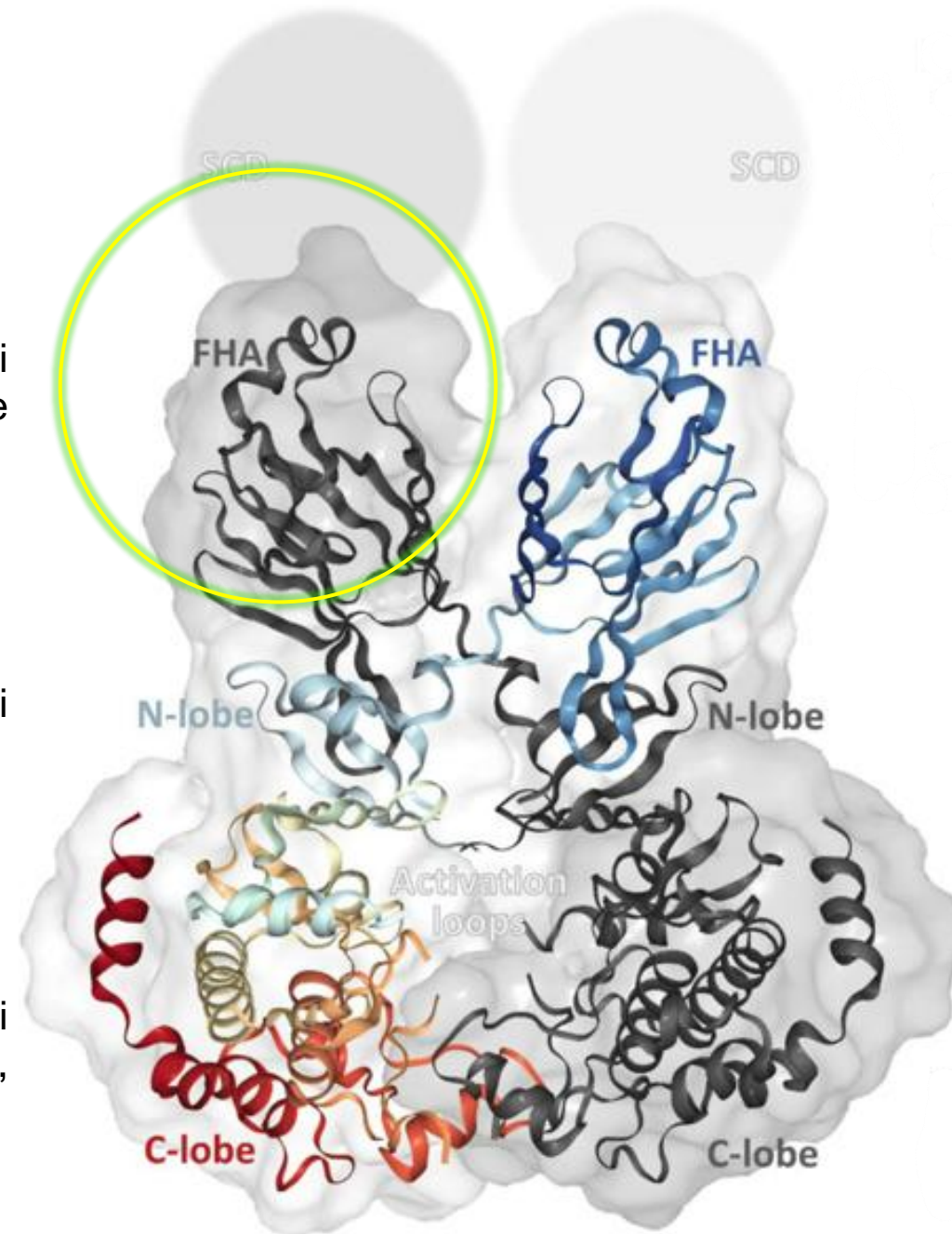
- ▶ La presenza di una mutazione nel gene CHEK2, implica un'espressione genica anomala, con seguente produzione di una proteina malfunzionante.
- ▶ Le alterazioni della linea germinale in molti geni che codificano per proteine che regolano la riparazione del DNA e la risposta al danno del DNA, sono state riconosciute come fattori patogeni nella predisposizione ereditaria al cancro.
- ▶ Soggetti portatori di varianti patologiche della linea germinale CHEK2, hanno una predisposizione maggiore per lo sviluppo di neoplasie, in particolare, cancro al seno.
- ▶ Sono state riscontrate due varianti di notevole importanza che coinvolgono il CHEK2:
 - **CHEK2*1100delC**
 - **CHEK2*I157T**

CHEK2*1100delC

- ▶ È una variante patogena molto frequente che porta alla terminazione prematura della traduzione.
- ▶ Causa la delezione del nucleotide C in posizione 1100 dell'esone 11 del gene CHEK2, con seguente slittamento della cornice di lettura e produzione di una proteina accorciata.
- ▶ La proteina originata è incompleta e non funzionante.
- ▶ I portatori dell'allele CHEK2*1100delC hanno un rischio più elevato di sviluppare un cancro al seno.
- ▶ Inoltre, i portatori acquisiscono una maggiore probabilità di sviluppare un cancro al seno positivo al recettore degli estrogeni rispetto ai non portatori.

CHEK2*I157T

- Comporta la sostituzione dell'Isoleucina 157 con la Treonina.
- Questa sostituzione influisce su diverse interazioni all'interfaccia dei domini portando a problemi nell'omodimerizzazione di CHK2 che è necessaria per la sua attivazione.
- La variante I157T di CHEK2 risiede nel dominio FHA.
- Studi funzionali dimostrano che il legame della proteina CHEK2 I157T ai suoi substrati come p53, cdc25, è influenzato negativamente.
- Numero ridotto di proteine CHK2 funzionali nella cellula.
- Meccanismo molecolare che potrebbe contribuire alla tumorigenesi tramite un effetto dominante negativo sul CK2 di tipo selvaggio rimanente, piuttosto che tramite la perdita di funzione come variante 1100delC.



CONCLUSIONI

Il cancro al seno (BC) è il tumore più comune tra le donne.

Fino al 10% di tutti i tumori al seno (BC) sono attribuiti a varianti patogene ereditarie nei geni di suscettibilità al BC.

Prevenzione mediante test genetici.

I Test genetici sono uno strumento diagnostico di fondamentale importanza in quanto determina l'eventuale presenza di mutazioni nei geni in esame, valutando la predisposizione a vari tipi di tumori ereditari.

I principali geni che si vanno a studiare nel caso di tumore alla mammella: BRCA1, BRCA2, TP53, CHEK2, ATM, e molti altri.

In presenza di un'eventuale mutazione su un particolare gene, si può fornire al paziente una terapia mirata, che va ad agire in maniera specifica sul bersaglio molecolare identificato attraverso il test.

RIASSUNTO

Il tumore al seno è una delle principali cause di morte tra le donne di tutto il mondo. I geni più studiati che correlano con la predisposizione al rischio sono BRCA1/2, ma sono stati identificati anche altri geni che correlano con un aumento del rischio di cancro al seno; uno di questi geni è CHEK2, un gene soppressore del tumore che codifica per la proteina CHK2.

La Checkpoint chinasi 2 è una serina/treonina chinasi che viene attivata in seguito a un danno al DNA ed è implicata in percorsi che regolano la riparazione del DNA, l'arresto del ciclo cellulare o l'apoptosi in risposta al danno iniziale.

La perdita di funzione della chinasi è stata correlata a diversi tipi di cancro, soprattutto al seno. La funzionalità di CHEK2 è influenzata da diverse mutazioni missense o deleterie. CHEK2*1100delC e I157T sono le più studiate nelle popolazioni di tutto il mondo.

SITOGRAFIA E BIBLIOGRAFIA

- ▶ [https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765\(09\)00635-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1097276509006352%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/molecular-cell/fulltext/S1097-2765(09)00635-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1097276509006352%3Fshowall%3Dtrue)
- ▶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5439543/>
- ▶ [https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297\(07\)62704-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0002929707627049%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297(07)62704-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0002929707627049%3Fshowall%3Dtrue)
- ▶ [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(03\)00110-7](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(03)00110-7)
- ▶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2564563/>
- ▶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11967536/>

