



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

Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

ELEMENTI TRASPONIBILI NEL CANCRO
TRANSPOSABLE ELEMENTS IN CANCER

Tesi di Laurea di:
Martina Schiarante

Docente Referente di:
Chiar.mo Prof.
Marco Barucca

Sessione Straordinaria

Anno Accademico 2022/2023

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE Corso di Laurea Triennale in
Scienze Biologiche

ELEMENTI TRASPONIBILI NEL CANCRO

Transposable Elements in Cancers

Relazione finale di Martina Schiarante
Laurea Triennale in Scienze Biologiche
A.A. 2022/2023

Referente
Marco Barucca



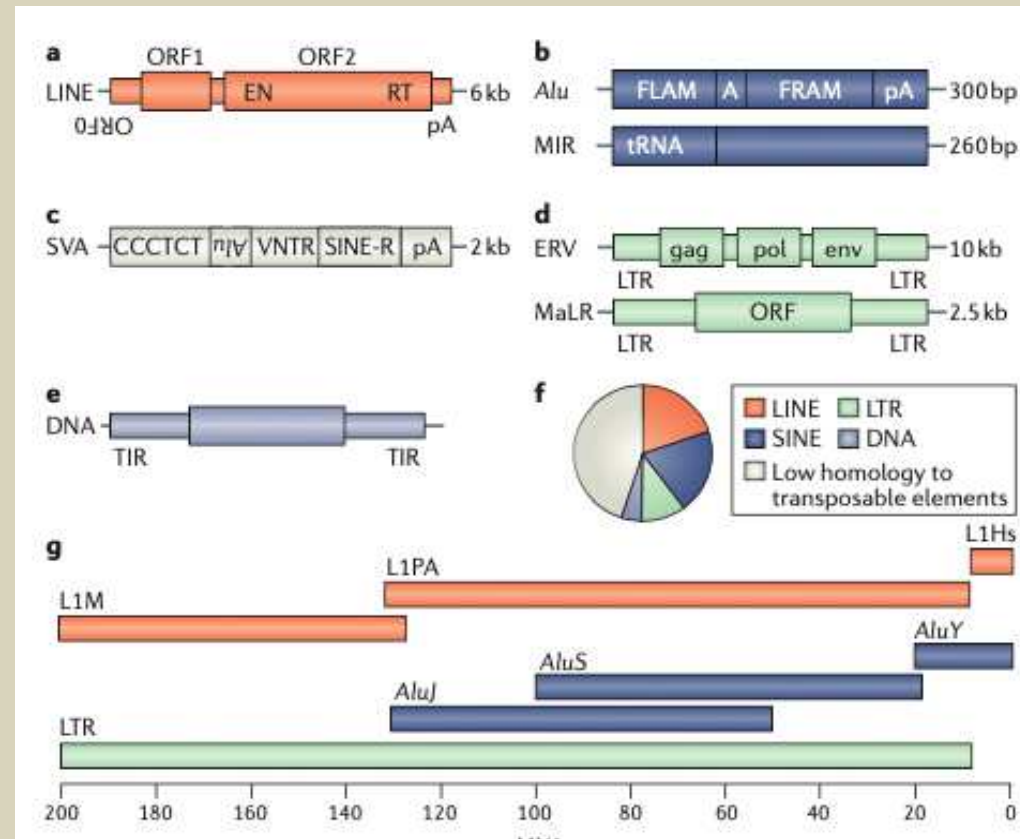
CARATTERISTICHE

L'alta frequenza di eventi di variazione strutturale quali duplicazione dell'intero genoma, inversioni, delezioni o duplicazioni di porzioni genomiche ed inserzioni ed escissioni di elementi trasponibili portano a profondi rimodellamenti del genoma nel corso della evoluzione che possono compromettere la maggior parte del nostro genoma.

In genetica, si definiscono **elementi trasponibili** (TE) dei segmenti di DNA capaci di spostarsi e inserirsi in diverse posizioni del genoma, sia sulla stessa molecola di DNA che su molecole distinte.

Vengono suddivisi, sulla base del meccanismo con cui traspongono, in 2 classi:

- **Classe I**: comprende **retrotrasposoni**, che sfruttano un intermedio a RNA, per poi integrarsi nel sito bersaglio;
- **Classe II**: comprende elementi che non usano un intermedio a RNA durante la trasposizione; per muoversi necessitano di un intermedio a DNA. Sono un gruppo eterogeneo e nel quale troviamo i trasposoni che usano un **meccanismo taglia e incolla**.



Gli elementi della Classe I si dividono in due gruppi sulla base della composizione nucleotidica e del meccanismo di trasposizione:

- Retrotrasposoni LTR
- Retrotrasposoni Non-LTR (LINEs e SINEs).

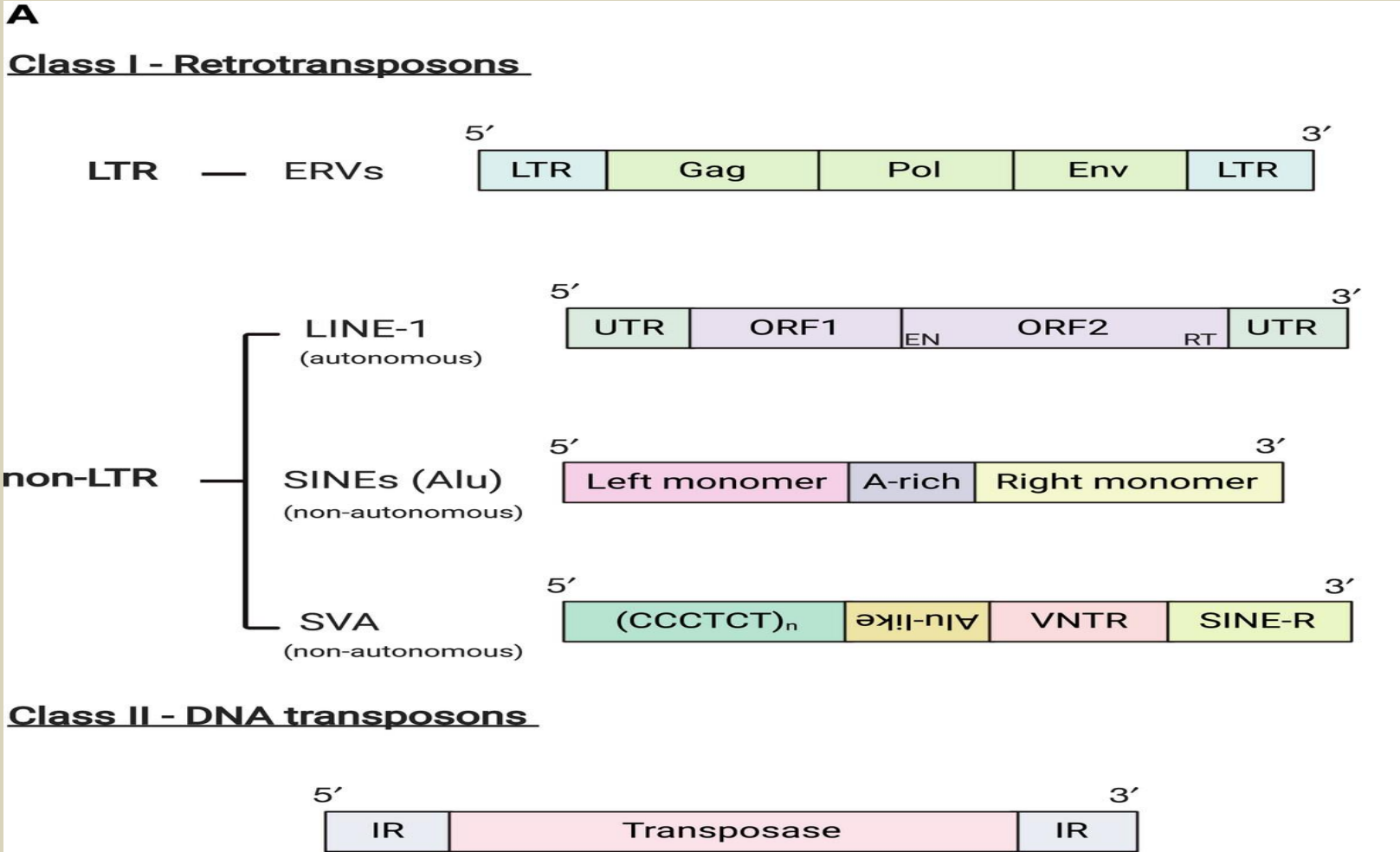


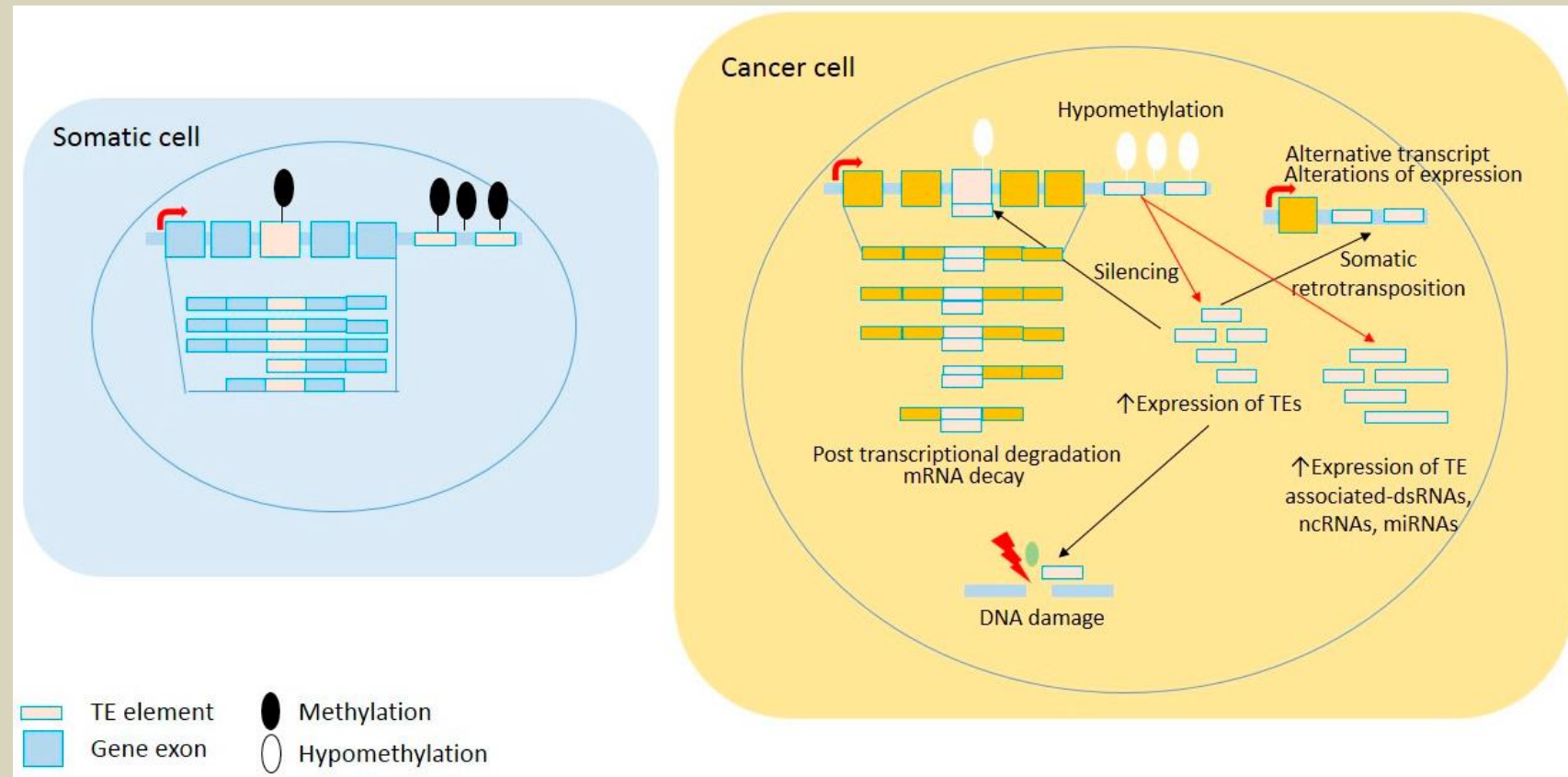
Figura 2: classi di elementi trasponibili

IL NEMICO ALL'INTERNO

Gli elementi trasponibili attivi sono considerati altamente mutageni e sono associati alle molteplici fasi del cancro quali sviluppo e progressione: è stato infatti dimostrato che gli TE svolgono un ruolo attivo nel controllo del genoma umano regolando l'espressione genica endogena e generando nuovi loci genetici.

Un numero crescente di prove ha documentato il ruolo essenziale degli TE nella **cancerogenesi umana**.

Per prevenire questa mobilitazione potenzialmente mutagena, la maggior parte dei TE sono epigeneticamente silenziati nelle cellule somatiche, attraverso diversi meccanismi, tra cui la **metilazione del DNA**, le **modifiche degli istoni** e dell'**RNA**, che sopprimono efficacemente i TE pur mantenendo la loro presenza nel genoma umano.



Ruolo di L1 nel cancro

Gli elementi L1 sono solitamente silenziati epigeneticamente nei tessuti somatici normali, ma occasionalmente i promotori L1 diventano attivi. La retrotrasposizione degli elementi L1 ha ruoli contrastanti nell'oncogenesi.

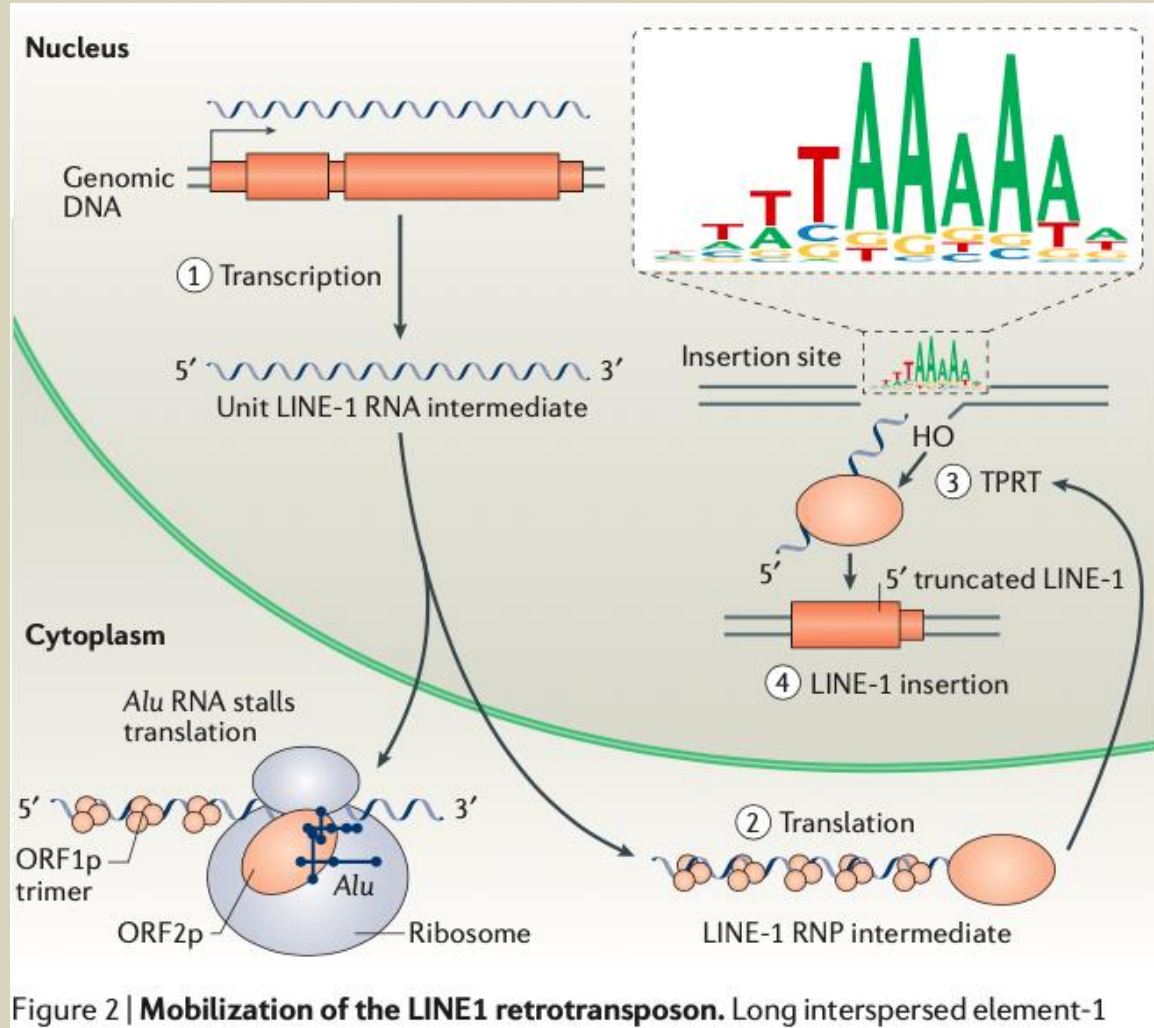


Figure 2 | Mobilization of the LINE1 retrotransposon. Long interspersed element-1

La sovraespressione di LINE-1 ORF1p è un segno distintivo dei tumori umani.

ORF1p può essere rilevato mediante immunohistochimica in oltre il 90% dei tumori al seno e alle ovaie, nonché in quasi il 90% dei tumori del pancreas, nel 50-60% dei tumori tubulari del tratto gastrointestinale, compresi i tumori dell'esofago e del colon, il 50% dei tumori del polmone e il 40% dei tumori della prostata.

Pertanto, l'origine del tumore è un importante determinante dell'espressione della LINE-1, sebbene i meccanismi molecolari alla base di ciò siano sconosciuti.

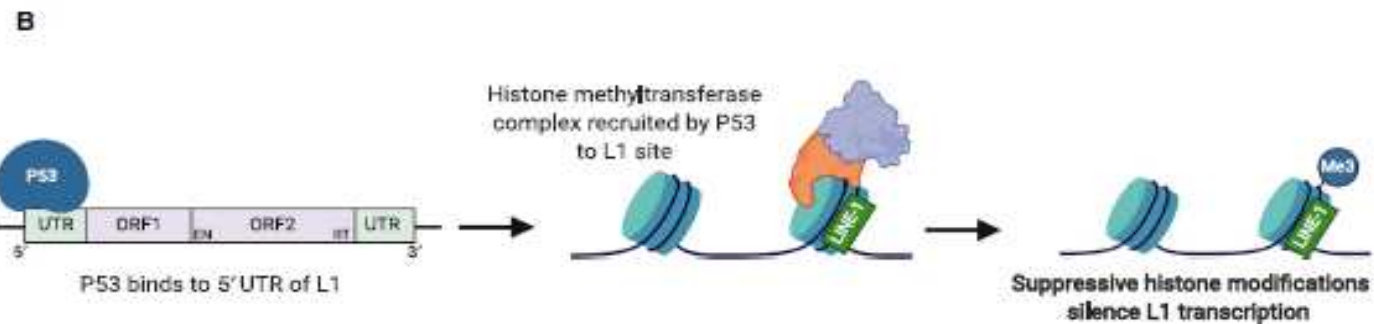
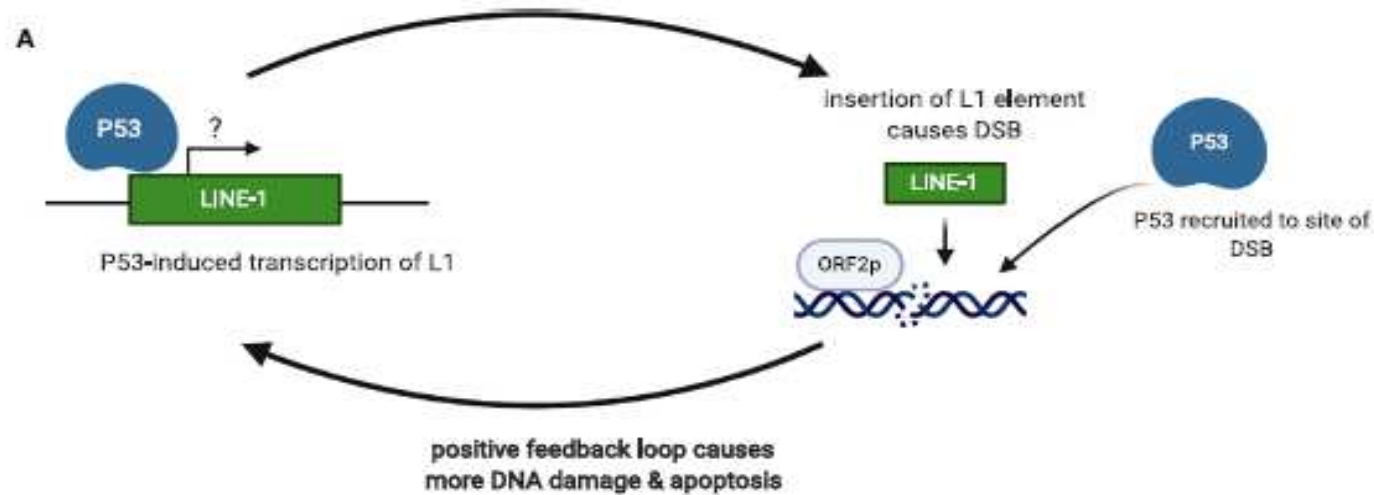
Anche se restano da fare ulteriori studi per convalidare questi risultati e testare la loro rilevanza clinica, questi dati suggeriscono che LINE-1 ORF1p e ORF2p potrebbero avere utilità come **biomarcatori del cancro** per lo screening non invasivo o per prevedere gli esiti clinici.

Regolazione di L1 da parte di P53

Il soppressore tumorale P53 è uno dei regolatori chiave che prevengono il cancro e il gene TP53 che codifica la proteina è il gene più comunemente mutato nei tumori umani.

Circa il 90% delle mutazioni di TP53 nei tumori umani, chiamate mutazioni “hotspot”, si raggruppano nel dominio di legame del DNA del gene.

Il P53 mutato può impedire il legame con bersagli canonici promuovendo al tempo stesso la trascrizione oncogenica legandosi ad altri loci con diversi partner di legame trascrizionale.



Questo circuito di feedback positivo creato in risposta al danno al DNA alla fine causerebbe l'apoptosi della cellula (**Fig. 5**).

La maggior parte delle prove, tuttavia, suggerisce una relazione **antagonista tra p53 e L1**.

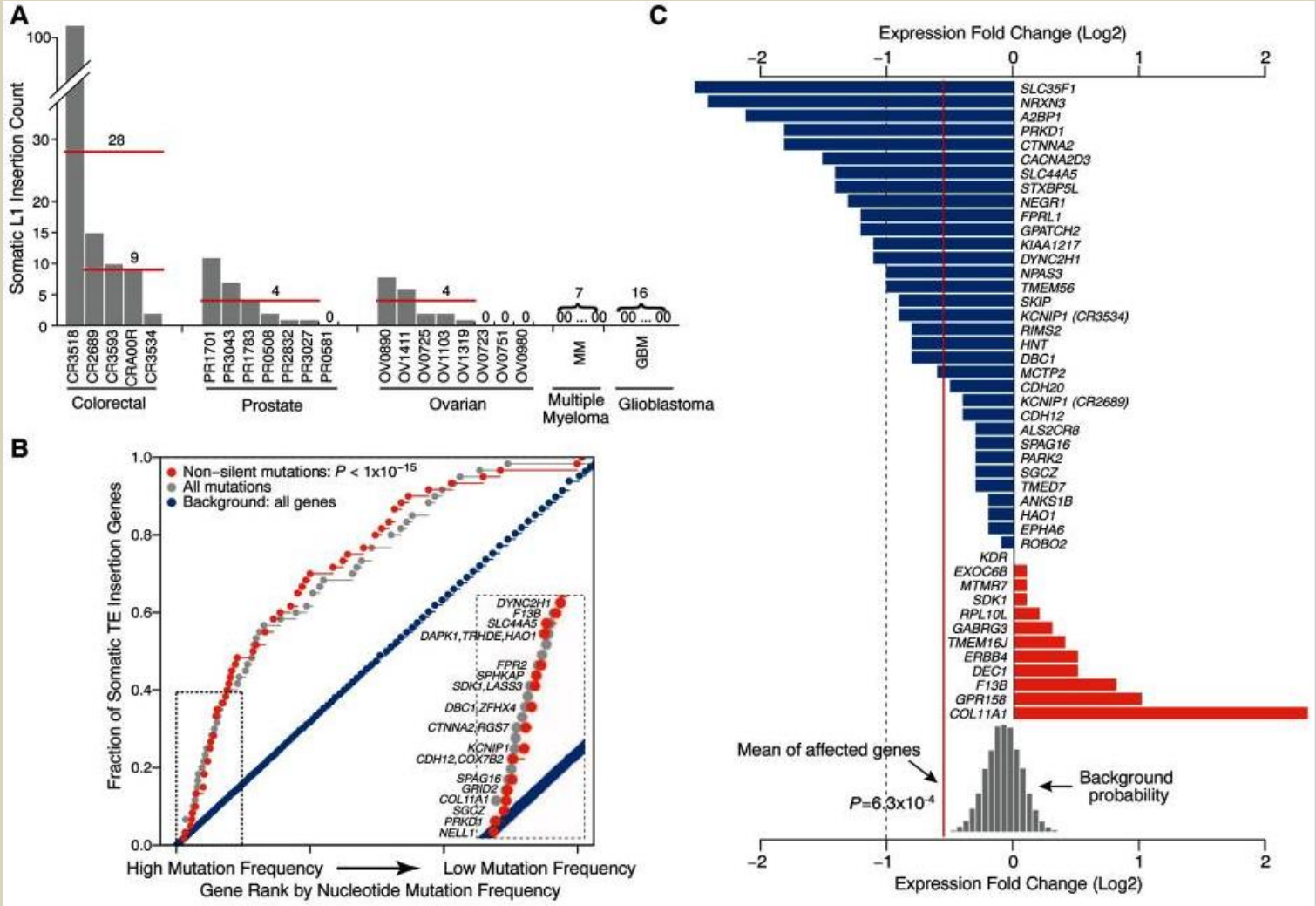
Funzione delle nuove inserzioni.

Le inserzioni di LINE-1 e Alu possono interrompere direttamente gli esoni codificanti e interferire con lo splicing dell'mRNA quando atterrano vicino agli esoni. Entrambi i meccanismi sono in grado di produrre alleli con perdita di funzione nelle malattie genetiche umane.

Le inserzioni somatiche di LINE-1 scoperte nel locus APC nel cancro del colon si adattano a questo modello.

Come altre mutazioni nel DNA non codificante, l'inserimento di un DNA mobile ha il potenziale di interrompere i siti di legame delle proteine e le sequenze regolatrici; l'inserimento di elementi trasponibili è unico nella capacità di introdurre un modulo di sequenza complesso (FIG. 6).

Le trasposizioni di LINE-1 a lunghezza intera possono andare a posizionare il loro promotore per produrre nuove isoforme di RNA e quindi rompere i geni.

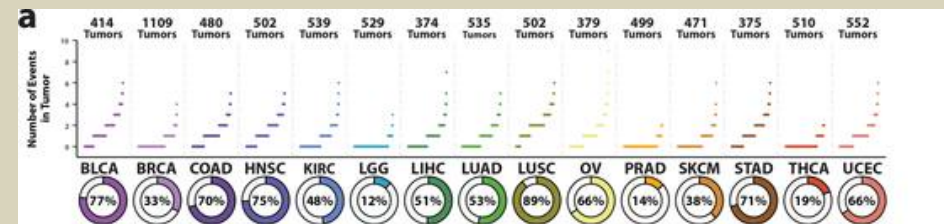


Inattivazione dei geni oncosoppressori e attivazione degli oncogeni

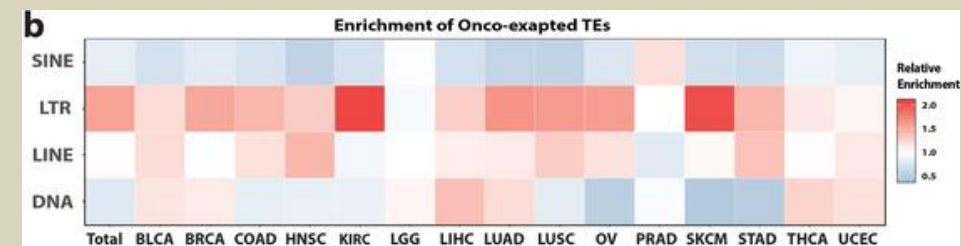
Le integrazioni casuali degli TE in siti specifici del genoma umano aumentano le possibilità per la mutagenesi inserzionale seguita dall'attivazione delle vie di segnalazione che portano a **cancerogenesi**.

Uno studio recente ha dimostrato quanto sia diffuso nel cancro il processo di onco-exaptation (TE riattivati epigeneticamente che funzionano come promotori criptici).

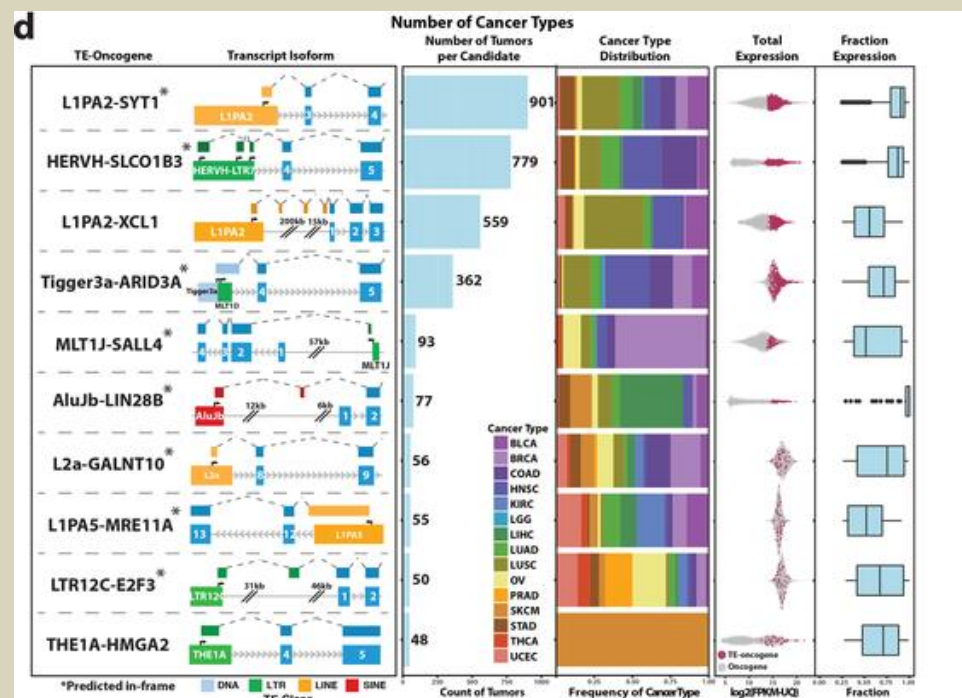
Questo studio ha identificato 129 eventi di onco-exaptation che hanno coinvolto 106 oncogeni in 3.864 tumori. Almeno un evento di onco-exaptation è stato identificato nel 49,7% di tutti i tumori con una prevalenza di onco-exaptation compresa tra il 10 e l'80% tra i diversi tipi di cancro.



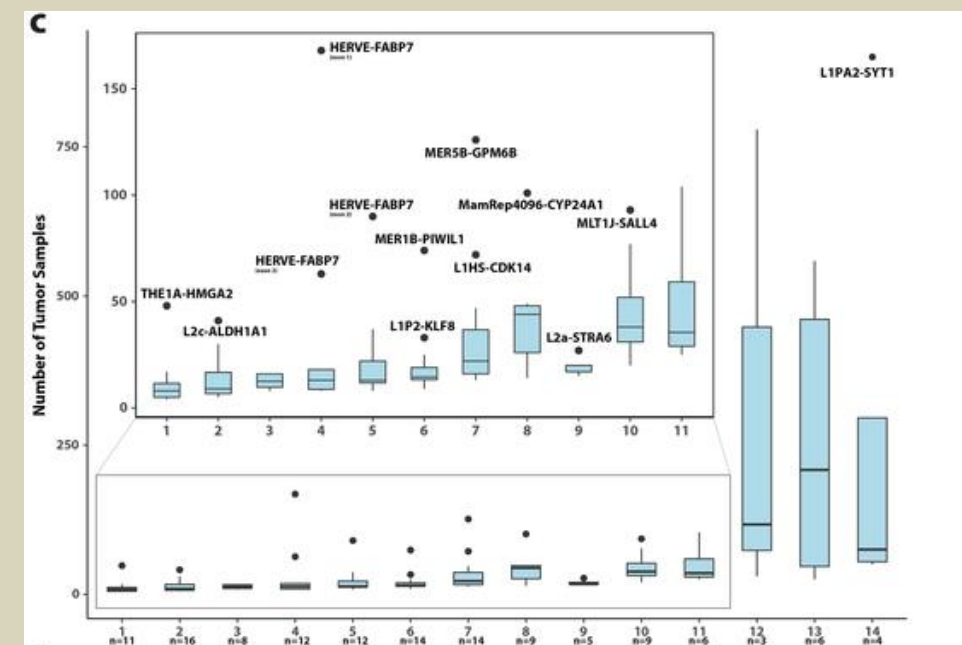
a, Frequency of onco-exaptation events per tumor across cancer types..



b, Enrichment of TE class in onco-exapted TEs across cancer types.



d, The top 10 most prevalent onco-exaptation candidates are presented.



c, A series of boxplots that highlight the distribution of the total number of tumor samples per candidate that is present in a certain number of cancer types.

Elementi trasponibili e RNA non codificanti

L'interconnessione tra TE e RNA non codificanti (ncRNA) è stata recentemente delineata, soprattutto nella biogenesi di piccoli ncRNA, compresi i microRNA associati ai TE.

Il coinvolgimento degli lncRNA nei tumori e le loro potenziali applicazioni nella gestione clinica del cancro sono state esaminate in modo esaustivo.

Poiché sono importanti anche gli lncRNA contenenti sequenze ripetute nella regolazione di altri meccanismi epigenetici, tra cui l'imprinting genomico e la cromatina rimodellamento, si suggerisce che la deregolamentazione di questa rete svolga un ruolo nello sviluppo del cancro nell'uomo.

La deregolamentazione degli TE potrebbe interrompere le funzioni dell'ncRNA ed è associato all'inizio della cancerogenesi.

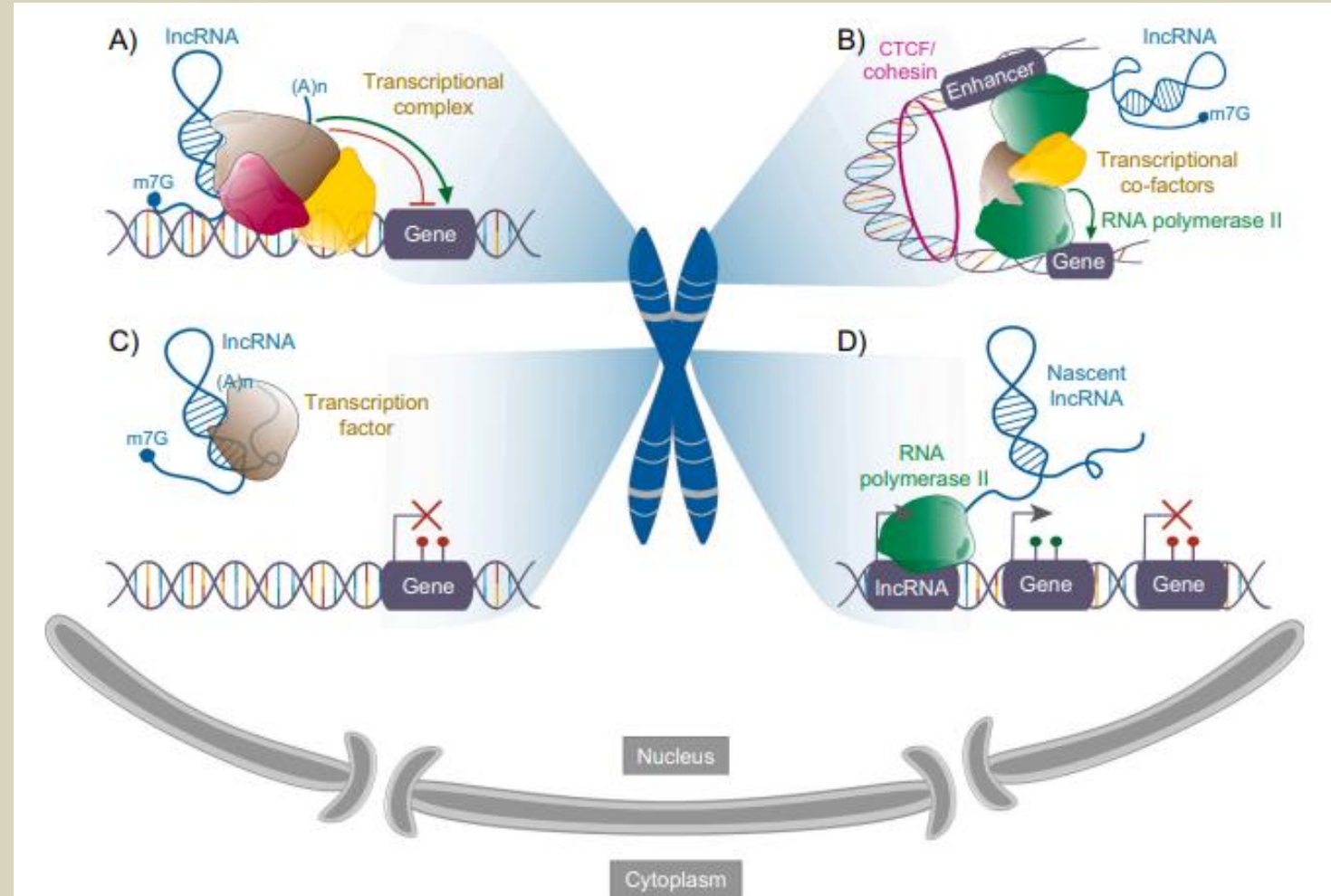


Fig. 8: LncRNAs directly regulate gene transcription.

Perturbazione della regolazione epigenetica dei TE nelle terapie per il cancro

Lavori recenti mostrano che l'attivazione terapeutica degli TE nei tumori può effettivamente avviare una **risposta immunitaria antitumorale**.

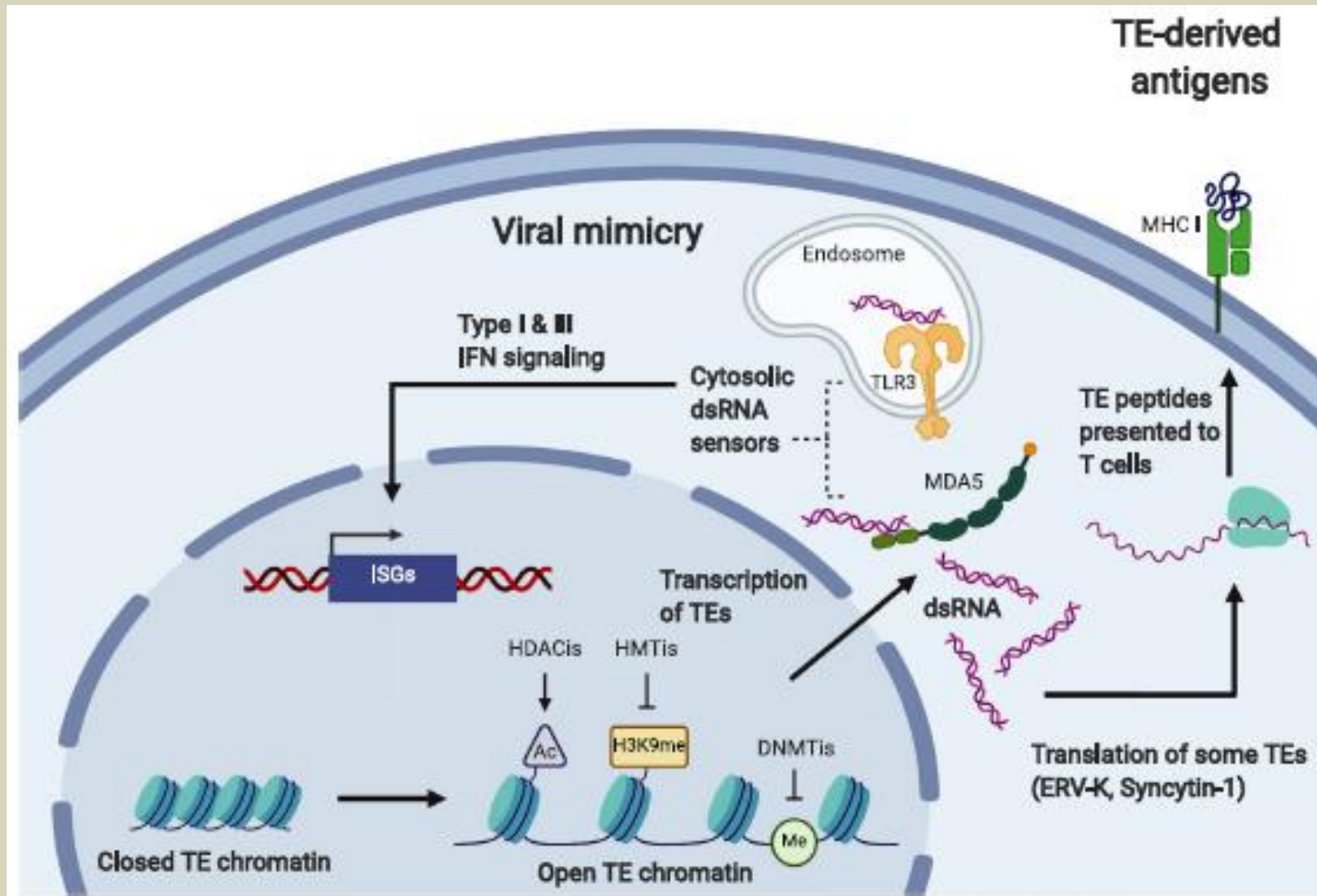


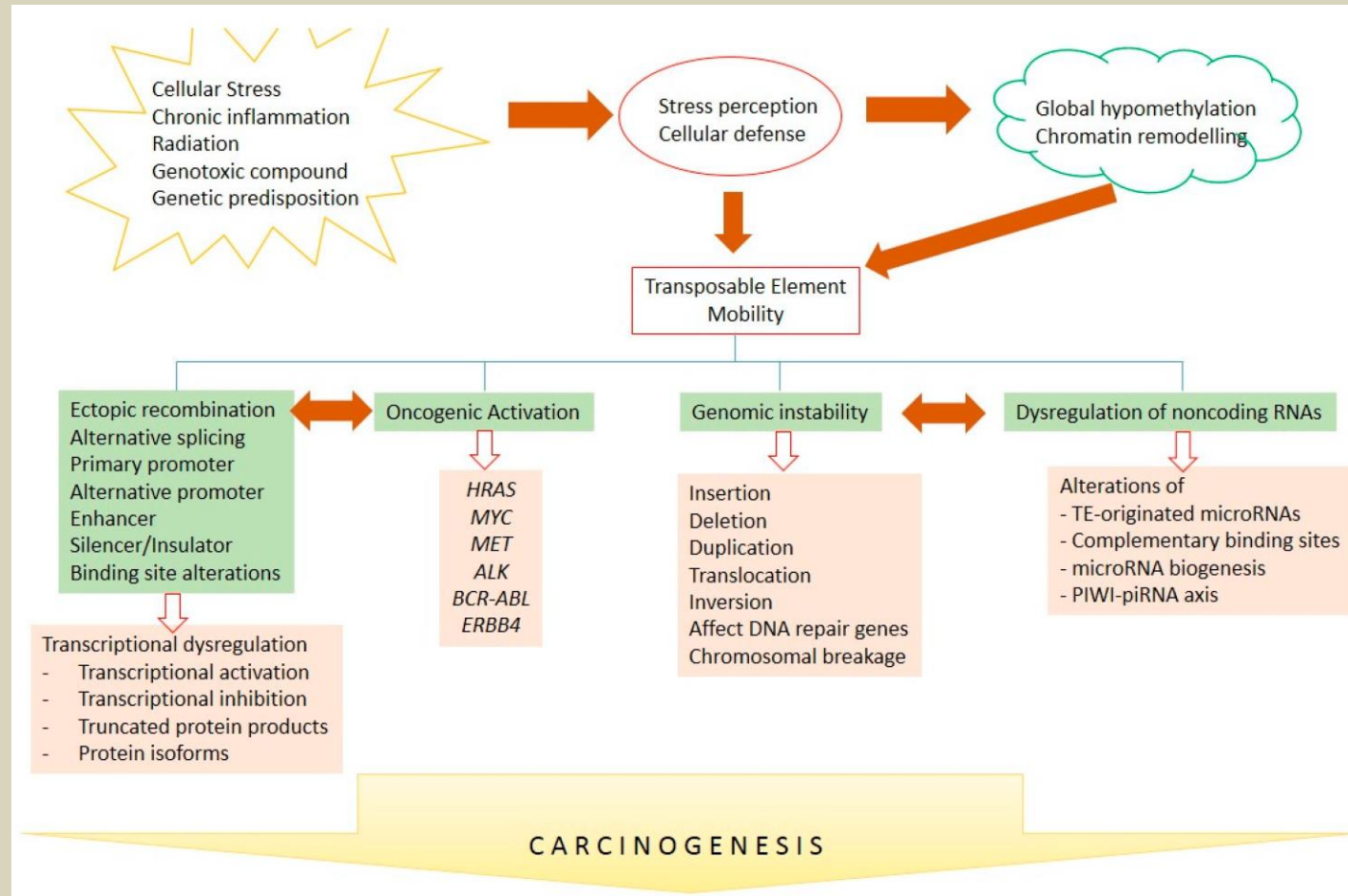
FIG. 9: Anticancer therapeutic strategies using viral mimicry and TE-derived antigen

Il trattamento delle cellule tumorali con gli inibitori della DNA metiltransferasi (DNMTi) “potenzia” la segnalazione immunitaria dei tumori attraverso l'attivazione della segnalazione dell'interferone di tipo I e III indotta dal rilevamento dell'RNA a doppio filamento (dsRNA) derivato dagli TE.

Lavori recenti hanno dimostrato che l'espressione di TE nel cancro può essere sfruttata tramite l'attivazione della risposta al danno del DNA e della segnalazione immunitaria innata.

CONCLUSIONI

Il ruolo degli TE nella plasticità e nell'evoluzione del genoma è ormai accettato come la loro responsabilità nei processi di trascrizione, instabilità genomica, riarrangiamenti cromosomici, regolazione dell'RNA non codificante e oncogeni, che portano allo sviluppo del cancro e nella loro progressione.



Tuttavia, i meccanismi di attivazione oncogenica mediata da TE necessitano di essere ulteriormente studiati per rivelare nuove conoscenze sulla cancerogenesi e identificare nuovi bersagli per interventi terapeutici.

RIASSUNTO:

Gran parte del nostro DNA è composto da sequenze ripetute. Quest'ultime furono inizialmente classificate con l'appellativo "DNA spazzatura" (Junk DNA) o "DNA egoista" in quanto non si riusciva ad attribuirne una funzione e non erano ritenute essenziali al funzionamento dell'organismo.

L'alta frequenza di eventi di variazione strutturale quali duplicazione dell'intero genoma, inversioni, delezioni o duplicazioni di porzioni genomiche ed inserzioni ed escissioni di elementi trasponibili portano a profondi rimodellamenti del genoma nel corso della evoluzione che possono compromettere lo stesso. In genetica, si definiscono **elementi trasponibili** (TE) dei segmenti di DNA capaci di spostarsi e inserirsi in diverse posizioni del genoma, sia sulla stessa molecola di DNA che tra molecole distinte. Un numero crescente di prove ha documentato il ruolo essenziale degli TE nella **cancerogenesi umana**: per prevenire questa mobilitazione potenzialmente mutagena, la maggior parte dei TE sono epigeneticamente silenziati nelle cellule somatiche, attraverso diversi meccanismi, tra cui la **metilazione del DNA**, le **modifiche degli istoni** e dell'**RNA**, che sopprimono efficacemente i TE pur mantenendo la loro presenza nel genoma umano.

Tra questi elementi vediamo che L1 svolge un ruolo particolarmente importante nel contribuire all'instabilità genomica nei tumori e la sua espressione è un segno distintivo del cancro insieme a L1 codificante per ORF1p e ORF2p, due proteine la cui sovraespressione. Il soppressore tumorale P53 è uno dei regolatori chiave che prevengono il cancro e il gene TP53 che lo codifica risulta il più comunemente mutato nei tumori umani. Circa il 90% delle mutazioni di TP53 nei tumori umani, chiamate mutazioni "hotspot", si raggruppano nel dominio di legame del DNA del gene. Il P53 mutato può impedire il legame con bersagli canonici promuovendo al tempo stesso la trascrizione oncogenica legandosi ad altri loci e con diversi partner di legame trascrizionale: P53 limita la crescita di queste cellule ma non il loro potenziale di retrotrasposizione.

Le integrazioni casuali di TE in siti specifici del genoma umano aumentano le possibilità per la mutagenesi inserzionale seguita dall'attivazione delle vie di segnalazione che portano a cancerogenesi. L'instabilità genomica, comprese rotture cromosomiche e la ricombinazione del DNA indotta da inserzioni di TE mobili, rafforza maggiormente i tassi di mutazione e cancerogenesi. Oltre a funzionare come promotori, gli TE riattivati epigeneticamente possono agire come potenziatori di geni benigni e di oncogeni tramite processi di onco-exaptation. Un importante fattore da considerare è l'interconnessione tra TE e RNA non codificanti (ncRNA) recentemente delineata nella biogenesi di piccoli ncRNA, compresi i microRNA associati ai TE. Un gran numero di microRNA provengono da loci fiancheggiati da due TE correlati in un locus genomico che viene facilmente trascritto ed elaborato nelle strutture comuni dei microRNA. Il coinvolgimento degli lncRNA nei tumori e le loro potenziali applicazioni nella gestione clinica del cancro sono state esaminate in modo esaustivo.

Le sequenze retrotrasposte possono compromettere la funzione genetica: infatti, le inserzioni di LINE-1 e Alu possono interrompere direttamente gli esoni codificanti e possono interferire con lo splicing dell'mRNA quando si posizionano vicino agli esoni.

Lavori recenti mostrano che l'attivazione terapeutica degli TE nei tumori può effettivamente avviare una risposta immunitaria antitumorale. I risultati degli studi clinici in corso che combinano terapie epigenetiche che attivano gli TE con terapie immunitarie forniranno informazioni sull'efficacia di questa combinazione nei tumori. Sono necessarie ulteriori indagini per determinare la fattibilità dell'utilizzo degli TE come potenziali antigeni tumorali e/o biomarcatori per tumori specifici. Il ruolo degli TE nella plasticità e nell'evoluzione del genoma è ormai accettato come la loro responsabilità nei processi di trascrizione, instabilità genomica, riarrangiamenti cromosomici, regolazione dell'RNA non codificante e oncogeniche portano allo sviluppo del cancro.

BIBLIOGRAFIA

1. Kathleen H. Burns **Transposable elements in cancer.** *Nat Rev Cancer* 2017;
2. Faulkner GJ. **Retrotransposons: mobile and mutagenic from conception to death.** *FEBS Lett.* 2011;
3. Anwar SL, Wulaningsih W, Lehmann U. **Transposable Elements in Human Cancer: Causes and Consequences of Deregulation.** *Int J Mol Sci.* 2017;
4. Erin E. Grundy, Noor Diab, and Katherine B. Chiappinelli, **Transposable element regulation and expression in cancer;**
5. Deniz Ö, Frost JM, Branco MR. **Regulation of transposable elements by DNA modifications.** *Nat Rev Genet.* 2019;
6. Scarfoa I, Pellegrinoa E, Mereua E, Inghiramia G, Pivaa R. **Transposable elements: The enemies within;**
7. Bennett EA, Coleman LE, Tsui C, Pittard WS, Devine SE. **Natural genetic variation caused by transposable elements in humans.** *Genetics* 2004;
8. Collier LS, Largaespada DA. **Transposable elements and the dynamic somatic genome.** *Genome Biol.* 2007;
9. Lu, X.-J.; Xue, H.-Y.; Qi, X.; Xu, J.; Ma, S.-J. **LINE-1 in cancer: Multifaceted functions and potential clinical implications.** *Genet. Med.* 2016;
10. Chenais B. **Transposable Elements in Cancer and other Human Diseases,** 2015;
11. Lee, E.; Iskow, R.; Yang, L.; Gokcumen, O.; Haseley, P.; Luquette, L.J., 3rd; Lohr, J.G.; Harris, C.C.; Ding, L.; Wilson, R.K.; **Cancer genome atlas research network landscape of somatic retrotransposition in human cancers.** *Science* 2012;
12. H. Jang; N. Shah; A. Du; Z. Dailey; E. Pehrsson; P. Godoy; D. Zhang; D. Li; X. Xing; S. Kim; D. O'Donnell; J. Gordon; T. Wang; **Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancers. ;**
13. Fort V.; Khelifi G.; S. Hussein; **Long non-coding RNAs and transposable elements: A functional relationship. ;**

IMMAGINI AGGIUNTIVE:

➔ Copertina: <https://www.the-scientist.com/features/adapting-with-a-little-help-from-jumping-genes-69566>