

RUOLO DELL'EPIGENETICA NELLA TUMORIGENESI E POSSIBILI APPLICAZIONI TERAPEUTICHE

EPIGENETIC ROLE IN TUMORIGENESIS AND POSSIBLE
THERAPEUTIC APPLICATIONS

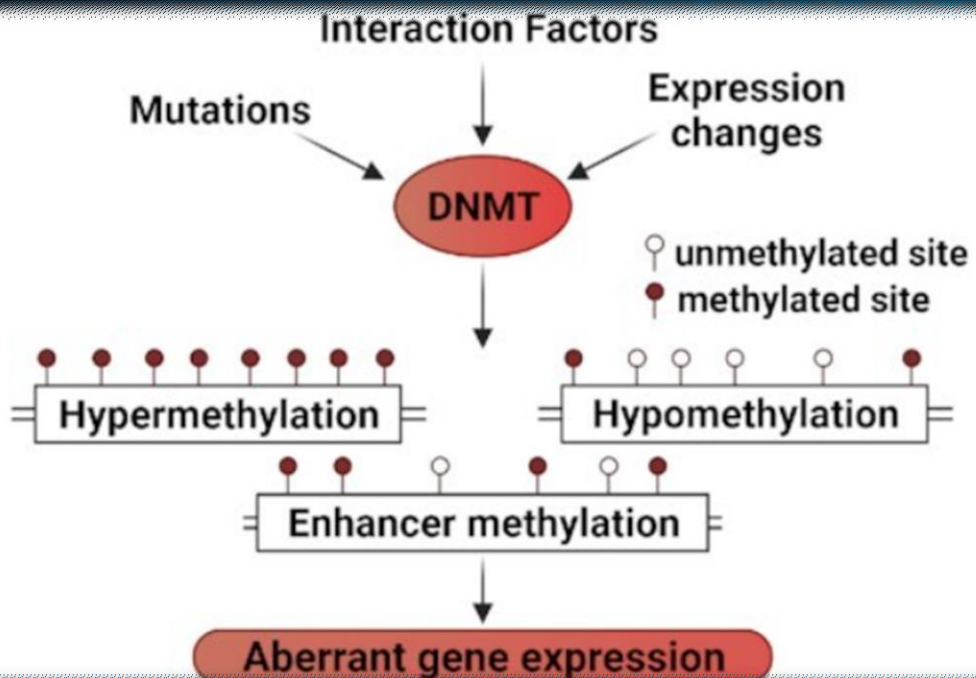


Il **cancro** può essere identificato come uno stato cellulare caotico, che infrange i meccanismi che regolano la crescita e la riproduzione cellulare [1]. Le cause attualmente identificate sono:

- Anomalie cromosomiche → traslocazione cromosoma Philadelphia
- Mutazioni a proto-oncogeni → guadagno di funzione causato da mutazioni puntiformi
- Mutazioni a geni oncosoppressori → perdita di funzione causata da delezioni
- **Modifiche epigenetiche → ampia gamma di cambiamenti ereditabili nell'espressione genica, che non derivano da alcuna alterazione nelle sequenze del DNA.[1]**

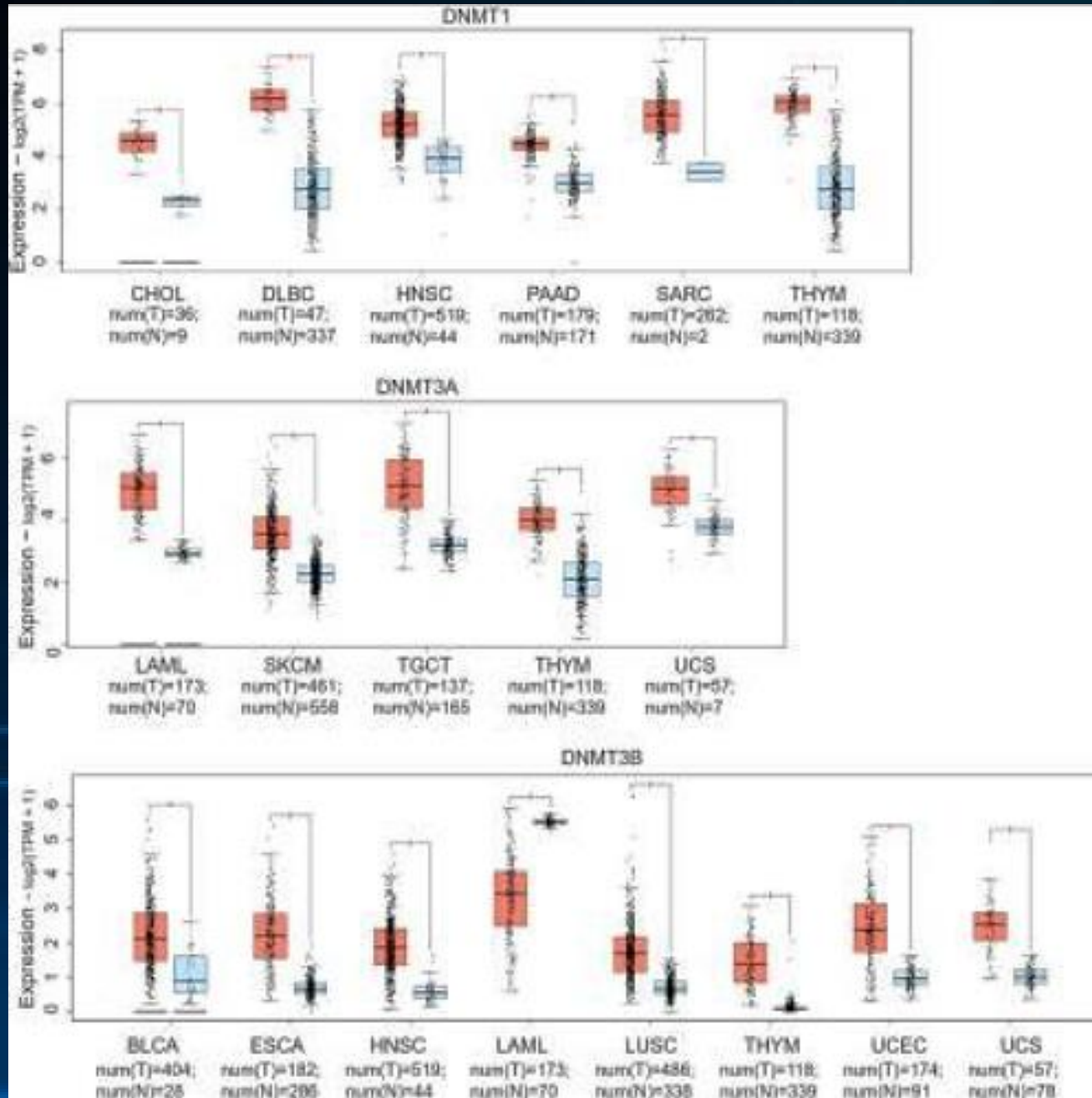
METILAZIONE DEL DNA

Si verifica quando una citosina di un dinucleotide CpG è modificata covalentemente da un gruppo metilico a formare la 5-metilcitosina. Questa modifica è catalizzata da tre enzimi che utilizzano S-adenosilmetionina come donatore del gruppo metile[2]



	IPOMETILAZIONE	IPERMETILAZIONE
CONDIZIONI FISILOGICHE	Geni attivamente espressi (eucromatina)	Eterocromatina (centromero, corpo di Barr)
CANCRO	Attivazione proto-oncogeni, perdita imprinting IGF2	Silenziamento geni oncosoppressori (es. p53 e pRB)

Espressione differenziale DNMT associata al cancro [3]



Modificazione degli istoni:

modificazioni conformazionali della cromatina che permettono il passaggio da uno stato più condensato ad uno stato non condensato e ciò influenza l'espressione genica [1].

ACETILAZIONE

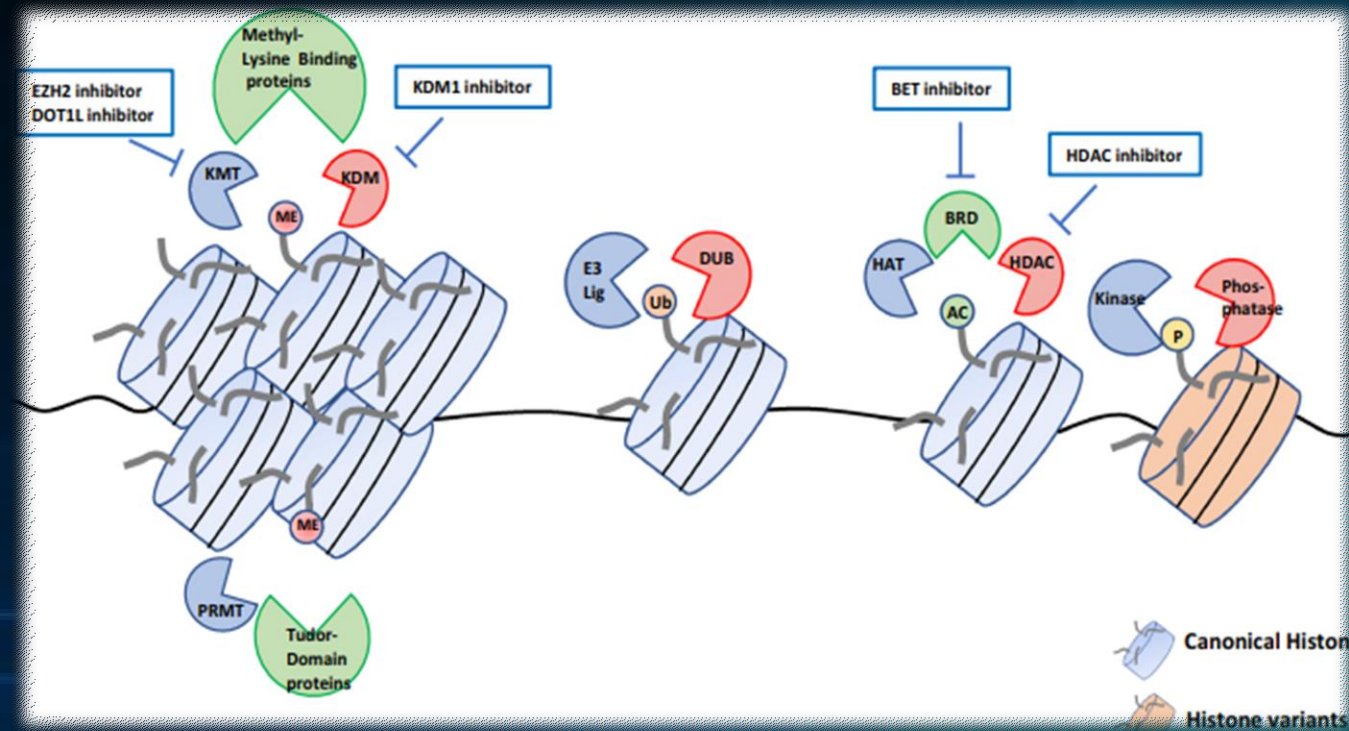
- influenza lo stato di compattazione della cromatina neutralizzando le cariche positive sui residui di lisina non modificati diminuendo l'attrazione elettrostatica tra DNA carico negativamente e istoni [2]
- istone acetiltrasferasi (HAT) e istone deacetilasi (HDAC)
- perdita dell'acetilazione di H4K16, sono stati segnalati come un segno distintivo comune del cancro umano[2]
- maggiore espressione HDAC in molti tumori, tra cui la leucemia linfoblastica acuta (ALL) a cellule B e a cellule T [2]

METILAZIONE

- Non modifica l'interazione fisica tra DNA e istoni, avviene a livello di residui di lisina ed arginina
- istone metiltrasferasi (HMT) istone demetilasi (HDM)
- Demetilasi LSD1 (KDM1A) è altamente espresso in diversi tumori[2]
- Bassi livelli di H3K4me2 sono correlati a bassi tassi di sopravvivenza nei tumori del polmone e del rene mentre un livello ridotto di H3K4me3 è associato ad una prognosi migliore [1]
- PRMT1 è sovraregolato nel cancro al seno, cancro alla vescica, ALL pediatrico [2].

Altre modificazioni epigenetiche:

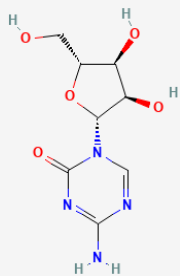
- **Fosforilazione:** avviene su residui di serina, treonina e tirosina grazie ad una protein chinasi mediante l'aggiunta di un gruppo fosfato legato in modo covalente. Aurora B è sovraespressa in una varietà di tumori umani, in particolare nel cancro del colon-retto e della mammella [2]
- **Ubiquitinazione:** prevede l'aggiunta di ubiquitina su un residuo di lisina di una proteina substrato, il suo ruolo più noto è portare alla degradazione del target attraverso i proteasomi.
- **Istoni non canonici:** Le varianti istoniche sono proteine che sostituiscono gli istoni canonici centrali (H3, H4, H2A, H2B) nei nucleosomi negli eucarioti e spesso conferiscono caratteristiche strutturali e funzionali specifiche. Il gene H2AX viene spesso perso nel cancro e il deficit di H2AX può portare a una maggiore sensibilità alle radiazioni ionizzanti, che mostrano instabilità genomica e una maggiore suscettibilità al cancro [2]



[2]

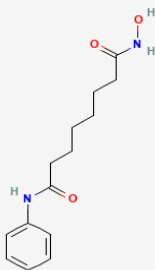
L'EPIGENOMA PUO' ESSERE RIPROGAMMATO

I farmaci epigenetici sono composti chimici che alterano la struttura del DNA e della cromatina favorendo l'interruzione della trascrizione e delle modifiche post-trascrizionali, principalmente regolando gli enzimi necessari per il mantenimento e l'instaurazione delle modificazioni epigenetiche, riattivando ad esempio geni oncosoppressori silenziati. [1]



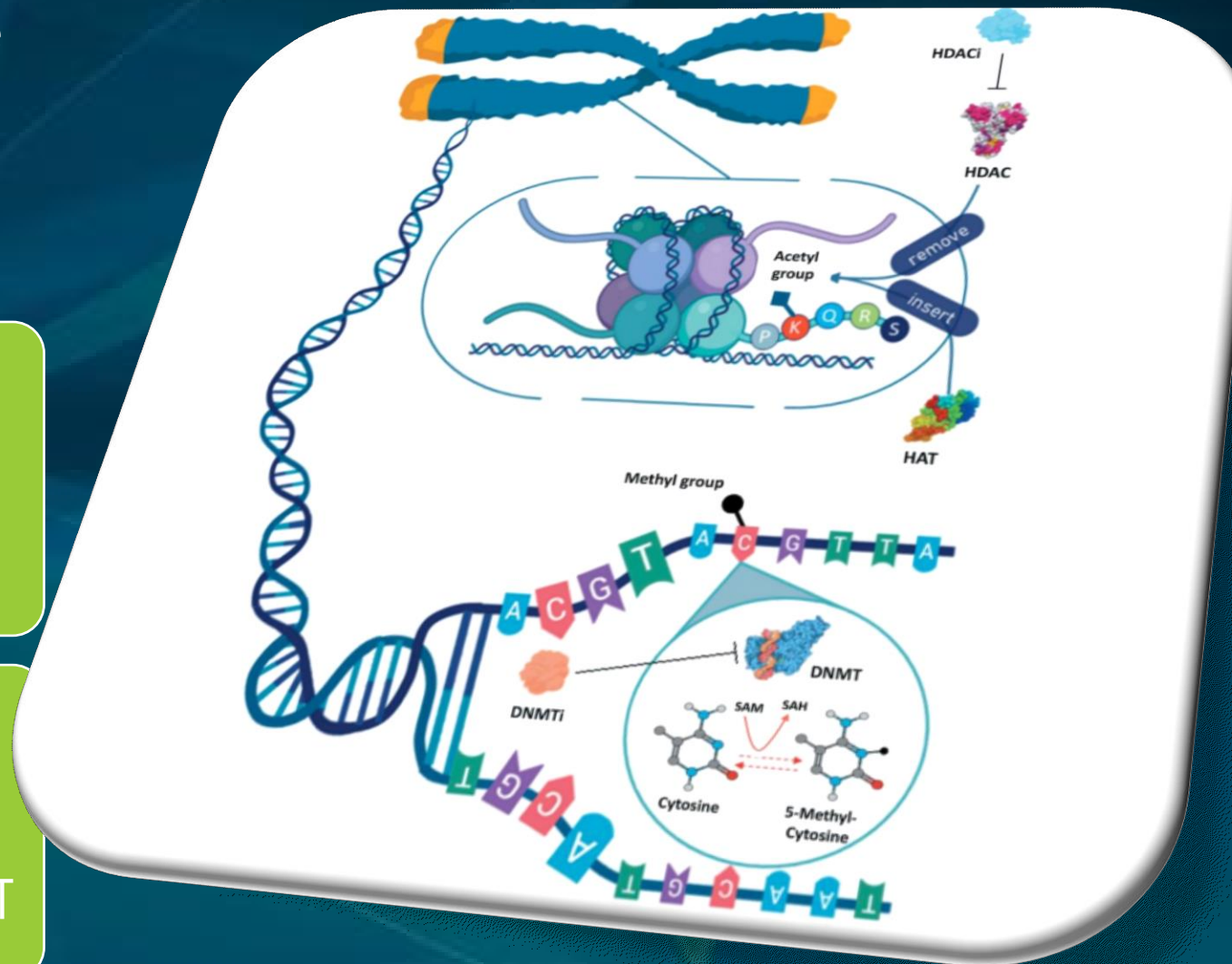
Vidaza (azacitidina)

- DNMTi
- Sindrome Mielodisplasica



Zolinza (vorinostat)

- HDACi
- Linfoma cutaneo a cellule T



TERAPIA CON lncRNA

miRNA (19-31nt) e lncRNA (>200nt). Questi ncRNA sono stati implicati nella cancerogenesi come oncogeni e/o oncosoppressori in una complessa rete di regolazione. Diversi miRNA hanno un'espressione aberrante in molti tipi di cancro come la leucemia e il cancro colonrettale [1].



CONCLUSIONI

- Analizzando i principali meccanismi epigenetici che, di concerto con le mutazioni geniche, causano l'insorgenza del cancro possiamo notare come le modifiche epigenetiche siano collegate tra loro per causare cambiamenti successivi, e che non siano eventi indipendenti.
- Poiché il cancro è una malattia multifattoriale e complessa, la comprensione delle alterazioni genomiche ed epigenetiche nel microambiente cellulare e di come questo può essere riprogrammato combinata con le informazioni individuali, è la strategia terapeutica più promettente per il trattamento del cancro nell'era della medicina personalizzata e dell'oncologia di precisione.

RIASSUNTO

L'epigenetica comprende tutte quelle modificazioni ereditabili nell'espressione genica che non prevedono in alcun modo la variazione della sequenza di DNA. L'accumulo di prove suggerisce che le modifiche epigenetiche che lavorano di concerto con i meccanismi genetici per regolare l'attività trascrizionale sono deregolate nel cancro. Le modifiche epigenetiche principali sono:

- **Metilazione:** avviene grazie a metiltrasferasi che utilizzano S-adenosilmetionina come donatore del gruppo metile alla citosina di un isola CpG. L'ipermetilazione causa il silenziamento di un gene, al contrario l'ipometilazione è propria dei geni attivamente espressi
- **Modificazione degli istoni:** acetilazione e metilazione, permettono di modificare lo stato di condensazione della cromatina regolando così l'espressione genica. Altre modificazioni istoniche importanti sono la fosforilazione e l'ubiquitinazione che rispettivamente causano attivazione e degradazione di una proteina target
- **InRNA:** sono RNA non codificanti che influenzano l'espressione genica

Oltre alla classica chemioterapia gli studi più recenti stanno cercando di trovare composti chimici in grado di ripristinare il paesaggio epigenetico canonico nelle cellule tumorali: gli epifarmaci.

Citazioni

1) Miranda Furtado CL, Dos Santos Luciano MC, Silva Santos RD, Furtado GP, Moraes MO, Pessoa C. Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. Epigenetics. 2019 Dec;14(12):1164-1176.

2) Park JW, Han JW. Targeting epigenetics for cancer therapy. Arch Pharm Res. 2019 Feb;42(2):159-170.

3) Mensah IK, Norvil AB, AlAbdi L, McGovern S, Petell CJ, He M, Gowher H. Misregulation of the expression and activity of DNA methyltransferases in cancer. NAR Cancer. 2021 Dec 1;3(4):zcab045.