



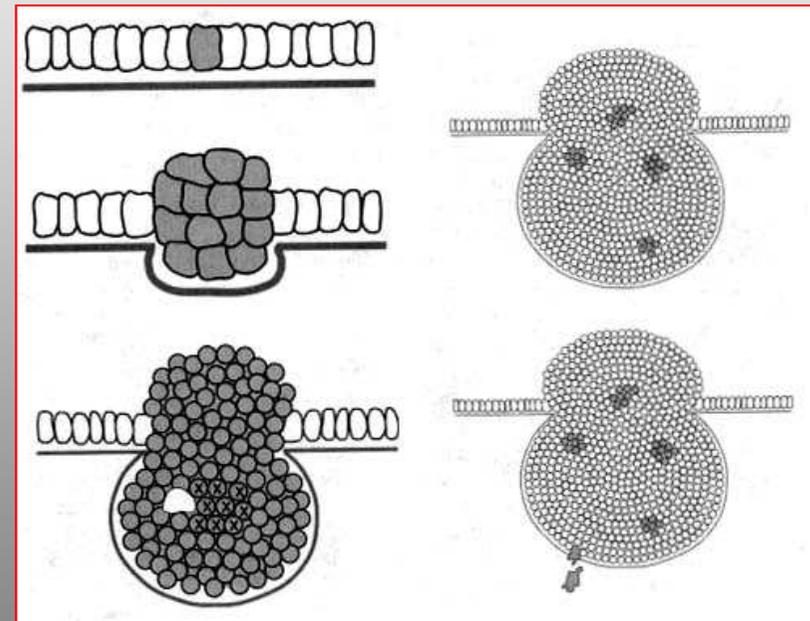
# NEOPLASIE

- Le neoplasie consistono nella proliferazione di una o più cellule che sfuggono ai normali controlli.
- Processo (fisiologico nelle cellule senescenti) attraverso il quale le cellule deviano dal normale programma di divisione cellulare e differenziazione con perdita del controllo dei segnali cellulari



# GENESI DELLE NEOPLASIE

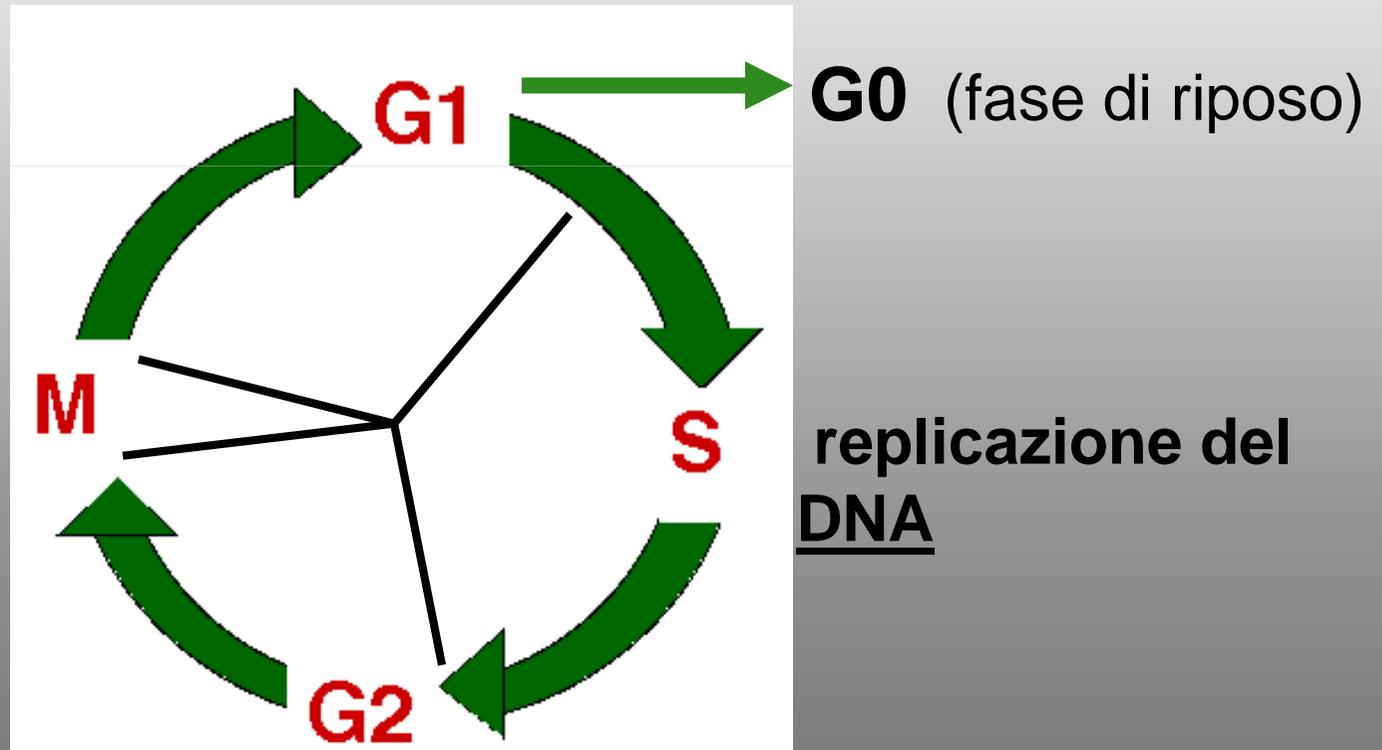
- **Oncogenesi** = processo tramite il quale inizia il tumore
- **Tumori benigni** = la cellula tumorale permane all'interno della massa e non invade i tessuti circostanti (mantenimento delle proprietà di adesione cellulare)
- **Tumori maligni** = le cellule tumorali invadono e colonizzano i tessuti circostanti
- **Metastasi** = diffusione delle cellule tumorali in altri organi o tessuti diversi da quello di origine (per contiguità, per via linfatica, per via ematica, per via liquorale)



# Il ciclo cellulare

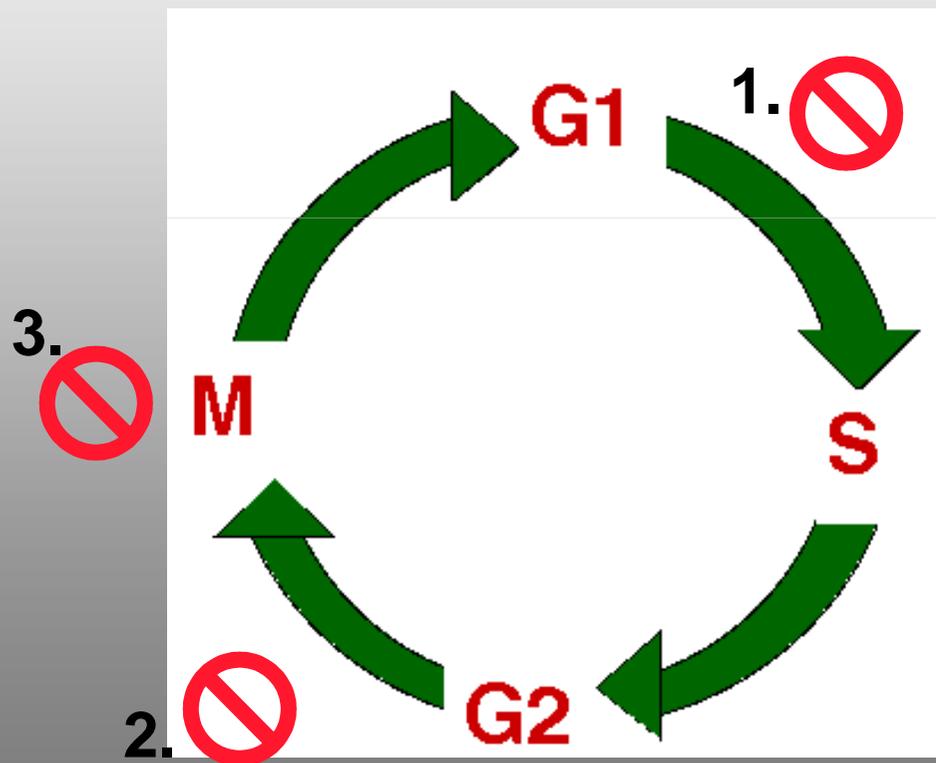
Gap 1; attività metabolica e crescita cellulare

Mitosi



Gap 2; attività metabolica e crescita cellulare

# I tre checkpoints del ciclo



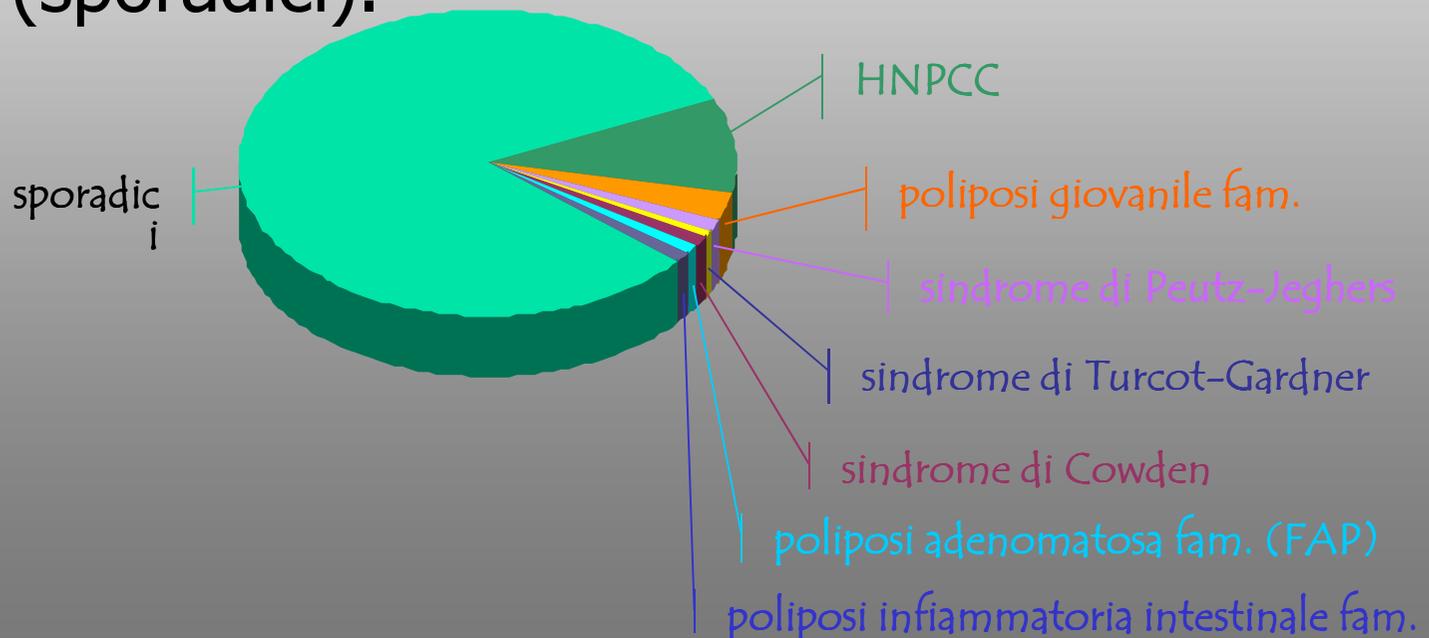
1. G1/S  
Forma cellulare corretta  
DNA danneggiato
2. G2/M  
Replicazione DNA completa  
Danni DNA riparati
3. M  
Formazione dei fusi mitotici

# GENESI DELLE NEOPLASIE



■ TUTTI I TUMORI HANNO UNA ORIGINE GENETICA. INFATTI INSORGONO PER MODIFICAZIONI NEL PATRIMONIO GENETICO E, IN PARTICOLARE, PER MUTAZIONI A CARICO DEI GENI CHE REGOLANO LA PROLIFERAZIONE CELLULARE

- -Mutazioni germinali: tumori ereditari
- -Mutazioni somatiche: tumori confinati al singolo individuo (sporadici).

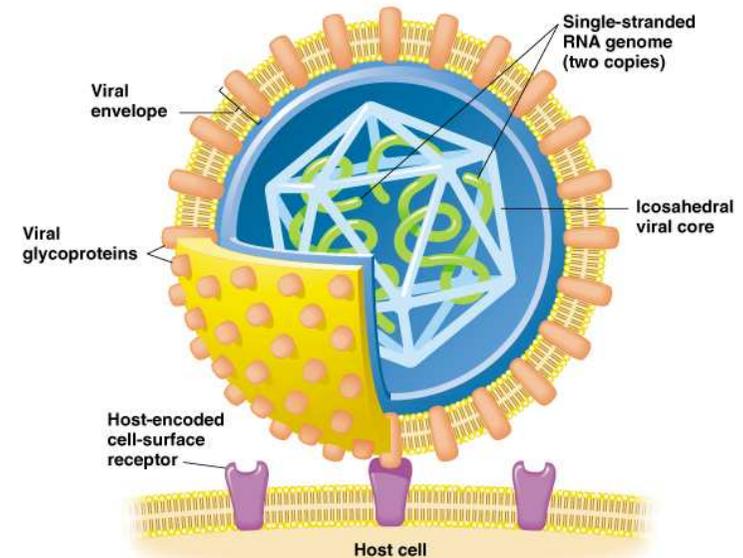


# FATTORI GENETICI COME CAUSA DI NEOPLASIE

- ONCOGENI geni la cui azione promuove positivamente la proliferazione cellulare. Un singolo allele mutante può influenzare il fenotipo dell'intera cellula (mutazioni dominanti);
- ONCOSOPPRESSORI i prodotti di tali geni inibiscono la proliferazione cellulare. Per cambiare il comportamento di una cellula devono essere inattivati entrambi gli alleli (mutazioni recessive).
- GENI MUTATORI (REPAIR) responsabili del mantenimento dell'integrità del genoma durante la replicazione cellulare. La perdita di funzione di entrambi gli alleli espone la cellula a commettere errori (mutazioni recessive);
- RIARRANGIAMENTI CROMOSOMICI
- "RISK INCREASERS"  
geni di suscettibilità rispondenti al modello poligenico
- FATTORI EPIGENETICI



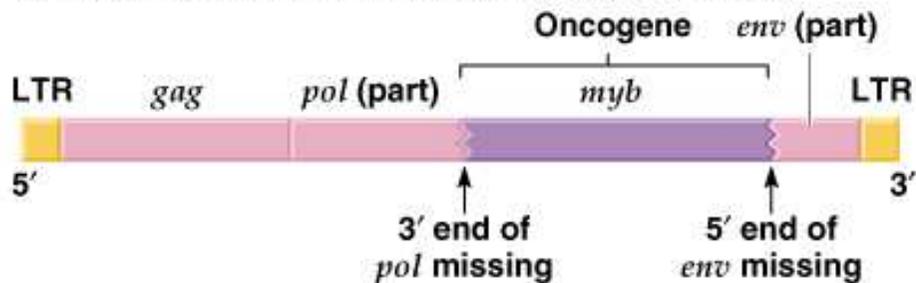
# ■ ONCOGENI



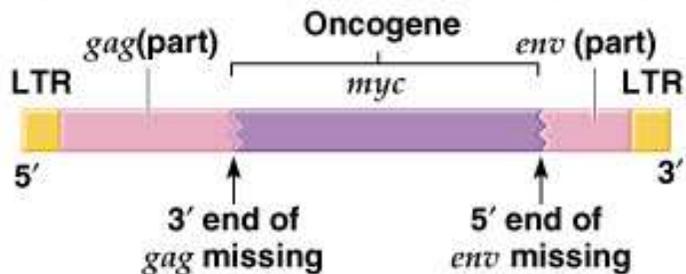
- I virus possono causare cancro
- I geni virali cancro-correlati sono oncogeni
- Sono coinvolti nella regolazione della divisione cellulare tramite la attivazione del sistema tirosina-kinasi
- Noti circa 20 (patogenetici nell'uomo)
- Oggetti di mutazioni (gain of function)

# ■ Struttura di alcuni oncogeni virali

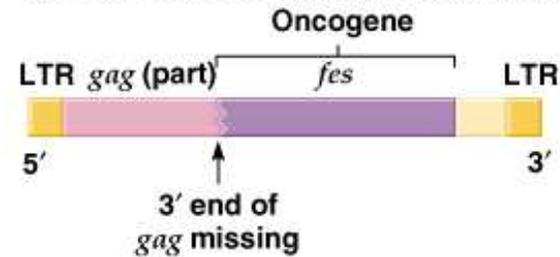
a) Avian myeloblastosis virus (AMV) genomic RNA



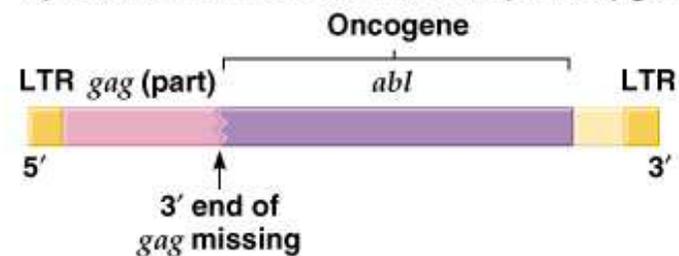
b) Avian defective leukemia virus (DLV) genomic RNA



c) Feline sarcoma virus (FeSV) genomic RNA



d) Abelson murine leukemia virus (AbMLV) genomic RNA



## ■ **ONCOGENI** mutati in patologie umane

| Oncogene | Tumour   | Cause          | Gene Product               |
|----------|----------|----------------|----------------------------|
| ERBB     | Breast   | Amplification  | Growth Factor Rc           |
| RAF      | Stomach  | Rearrangement  | Cytoplasmic Ser/Thr Kinase |
| RAS      | Various  | Point Mutation | GDP/GTP Binding            |
| MYC      | Lymphoma | Amp/Transloc   | Transcription Factor       |
| BCL2     | Lymphoma | Translocation  | Anti-apoptotic             |
| HST      | Stomach  | Rearrangement  | Growth Factor              |
| RET      | Thyroid  | Rearrangement  | Growth Factor Rc           |

- Focus on RAS
  - HARAS: Bladder cancer
  - KIRAS: Lung and colon cancer
  - NRAS: Leukaemias

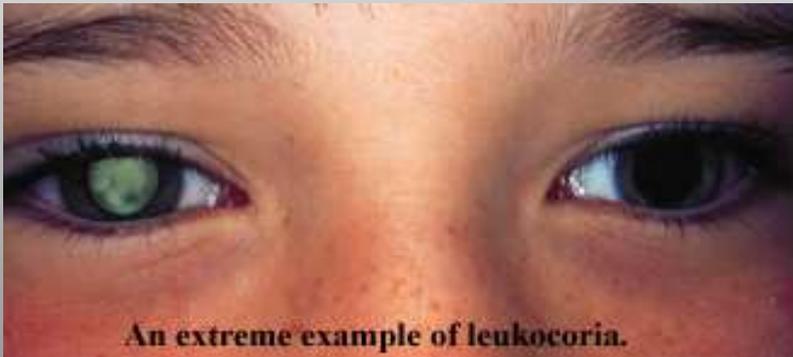
## ■ ONCOSOPPRESSORI

Hanno come ruolo naturale quello di  
“cellular brake”

- Inducono carcinogenesi se mutazioni causano la loro inattivazione (loss of function)

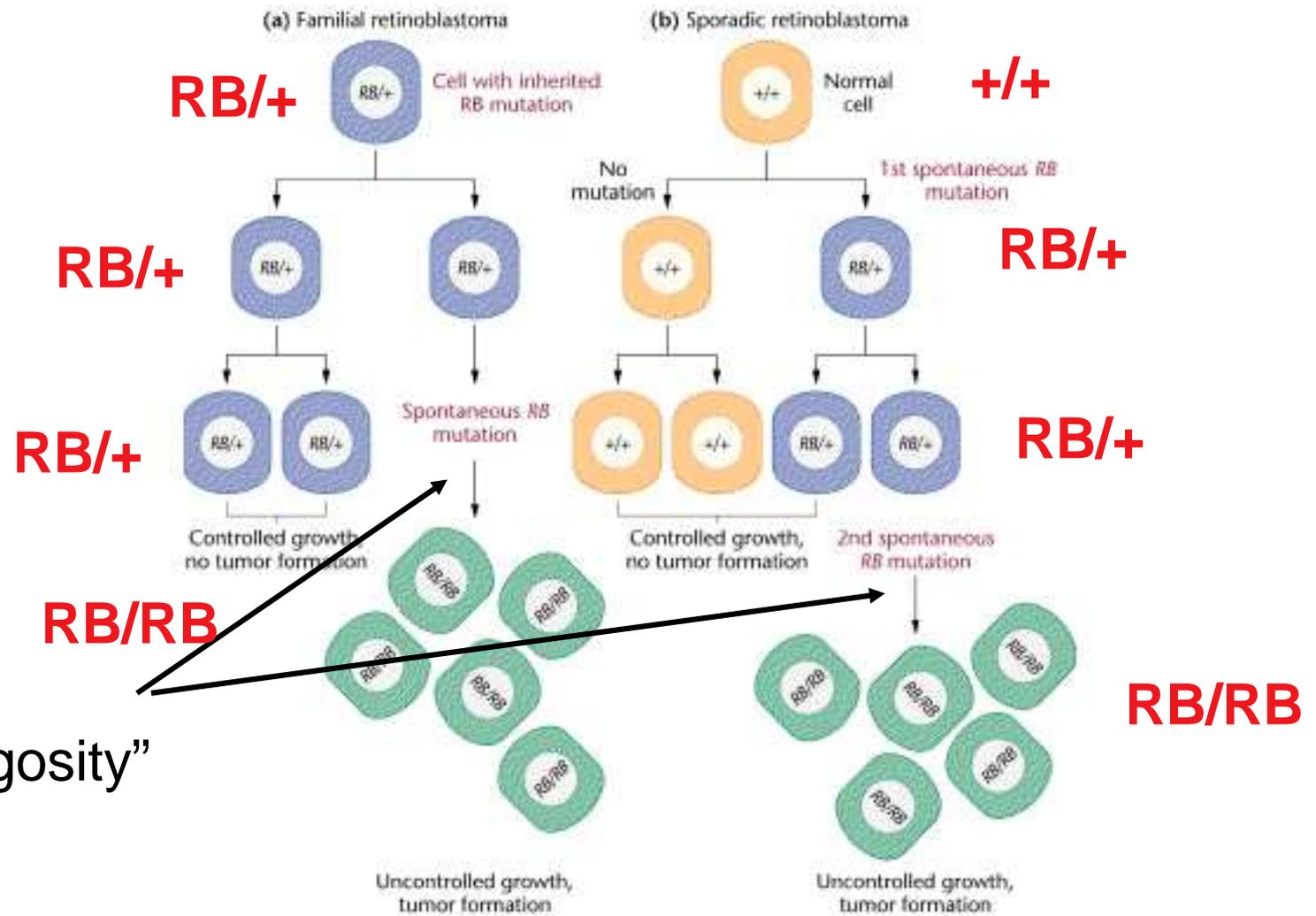
| Suppressor | Tumour                 | Gene Product                                       |
|------------|------------------------|--|
| RB1        | Retinoblastoma         | Cell cycle regulator                               |
| P53        | Sarcoma/ breast cancer | Transcription factor                               |
| APC        | Colorectal cancer      | Regulation of $\beta$ -catenin microtubule binding |
| MSH2       | Colorectal cancer      | DNA mismatch repair                                |
| NF1        | Neurofibromas          | RAS regulation                                     |
| PTCH       | Basal skin cell cancer | Hedgehog R <sub>c</sub>                            |
| BRCA1      | Breast cancer          | DNA repair   |

# L' oncosoppressore pRB: Retinoblastoma



- Diagnosi di “occhio di gatto” per la presenza del tipico riflesso (leukocoria) della retina.
- E' il più comune tumore nei bambini (1/20,000 )
- Sopravvivenza elevata (> 90% ) con diagnosi precoce e trattamento (radioterapia).
- Rischi elevati di sviluppare altri tumori

# Retinoblastoma: familiare vs sporadico



“Loss of Heterozygosity”

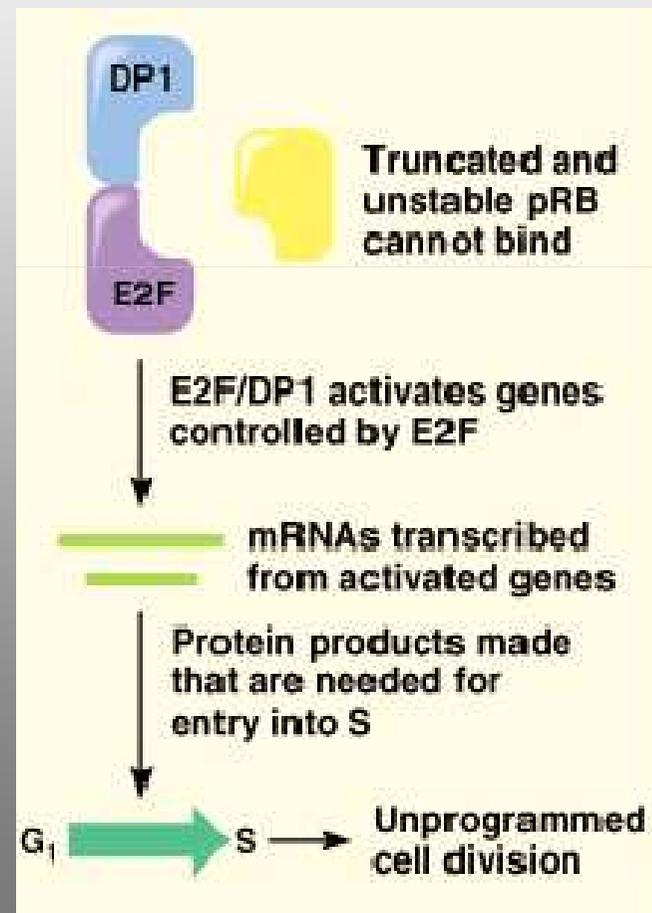
Comune

Raro

# Retinoblastoma : eziologia e patogenesi

- Rb è un oncosoppressore che normalmente sopprime la crescita cellulare incontrollata
- Regola la crescita di neuroblasti nelle retina durante lo sviluppo dell'occhio
- La inattivazione di entrambe le copie di pRb rimuove il "freno " (brake) cellulare, determinando la trasformazione neoplastica
- E' un gene "housekeeping" quindi attivo in tutte le cellule
- Mappa sul cromosoma 13
- Le mutazioni a carico di pRb sono puntiformi, piccoli e grandi riarrangiamenti (delezioni)
- Nel retinoblastoma ereditario la seconda mutazione (somatica) è spesso identica a quella germinale ( un possibile meccanismo alla base di questo fenomeno è la gene conversion).

# Retinoblastoma e ciclo cellulare: pRb controlla la fase di transizione da G1 a G0 (G1>S)

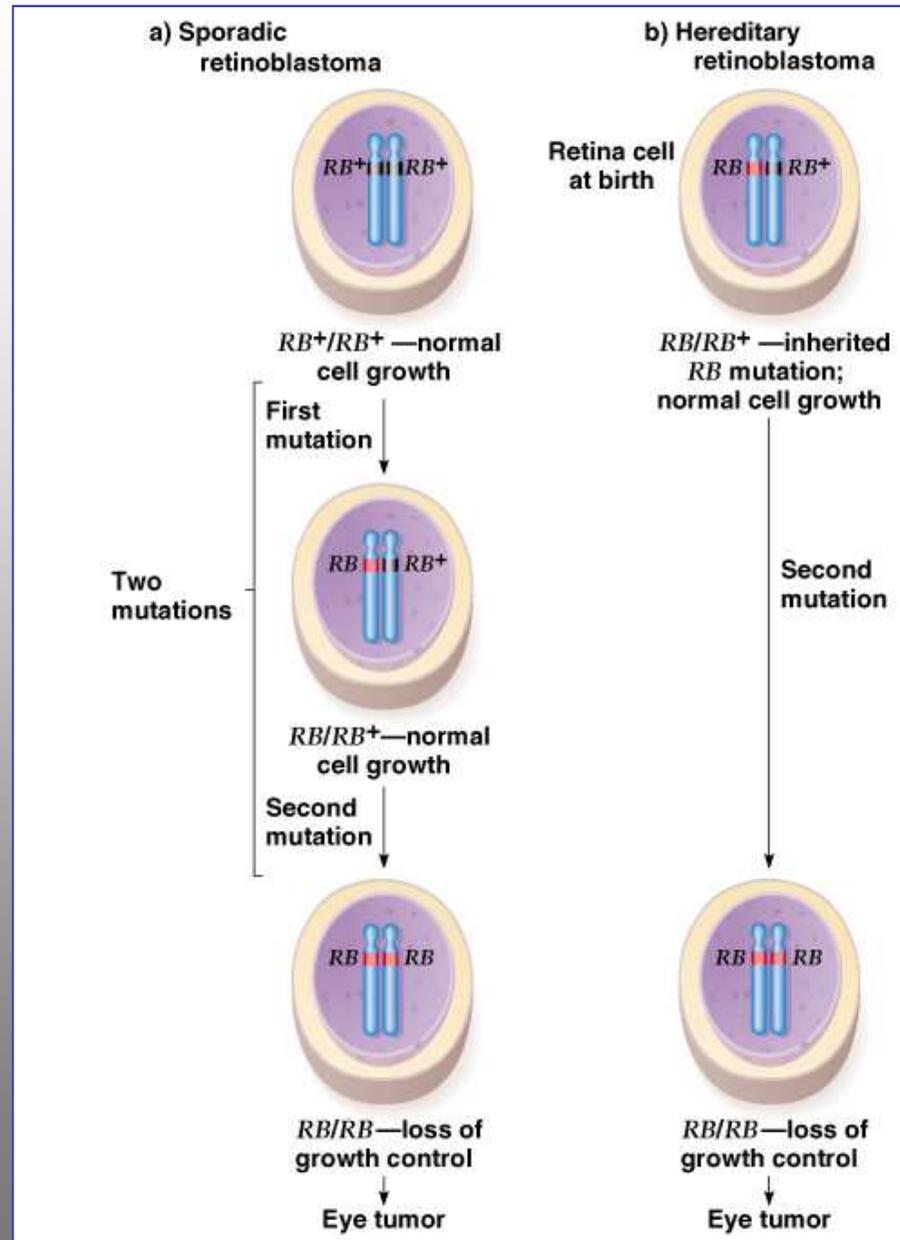


# **Retinoblastoma : ereditarietà**

- **Il retinoblastoma mostra forme sia sporadiche (60%) che ereditarie (40%)**
- **La forma sporadica è monolaterale, sono assenti altre neoplasie associate, la storia familiare è negativa. L'esordio è più tardivo**
- **La forma ereditaria è spesso bilaterale, si associa ad altre forme neoplastiche, l'albero genealogico evidenzia un pattern di trasmissione di tipo dominante. L'esordio è precoce**

# MODELLO DI KNUDSON PER LA IPOTESI TWO-HITS

- **Due mutazioni** sono necessarie per lo sviluppo del RB
- **Forma ereditarie: 1 allele normale ed 1 mutato (Rb+ / Rb-)**
- **Il genotipo deve essere omozigote recessivo, tuttavia il pattern di trasmissione è dominante (effetto del modello two hits)**

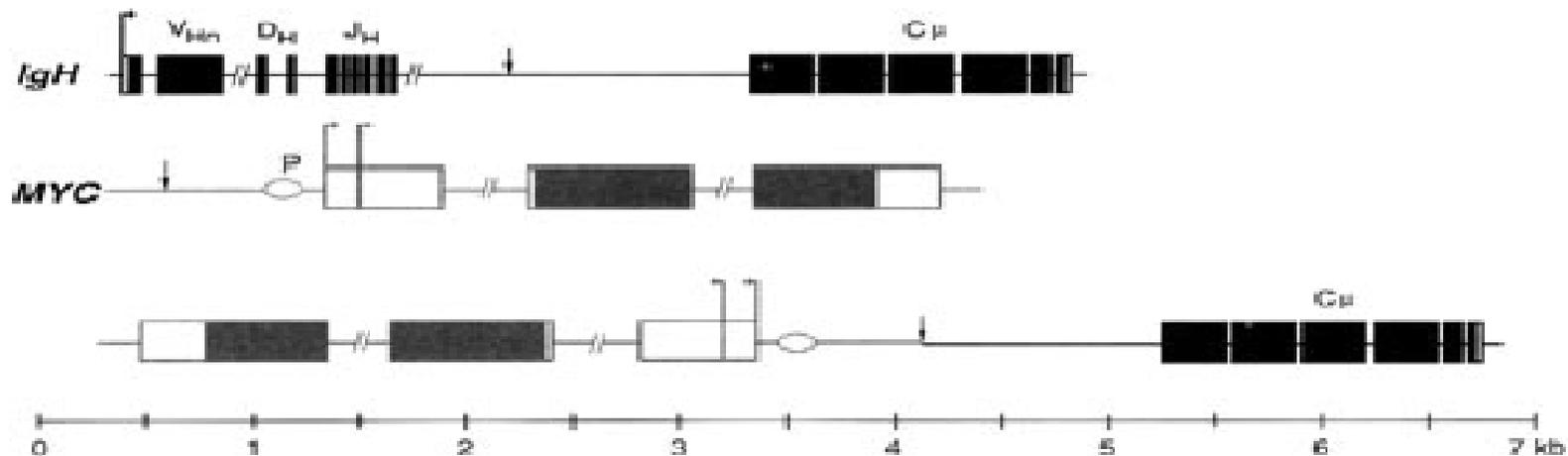


## ■ RIARRANGIAMENTI CROMOSOMICI

- Posizionano un oncogene vicino ad un promotore forte
- Geni di fusione con proteine chimeriche
- Attivazione di geni silenti

# ■ RIARRANGIAMENTI CROMOSOMICI

- Linfoma di Burkitt t (8;14) (q24;q32)
- Posizione il gene MYC vicino ai geni IgH

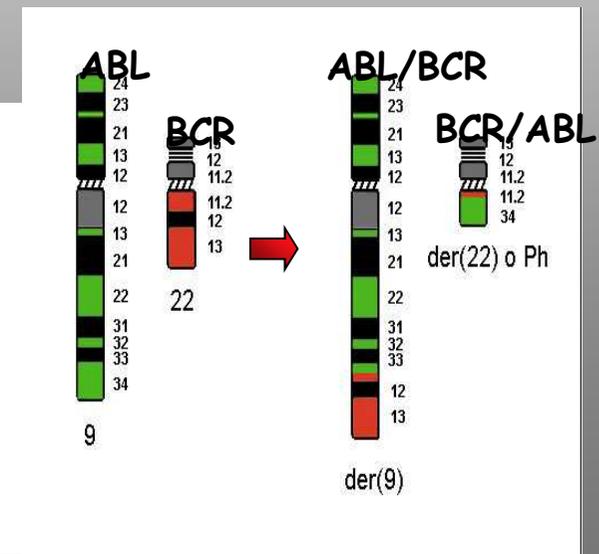
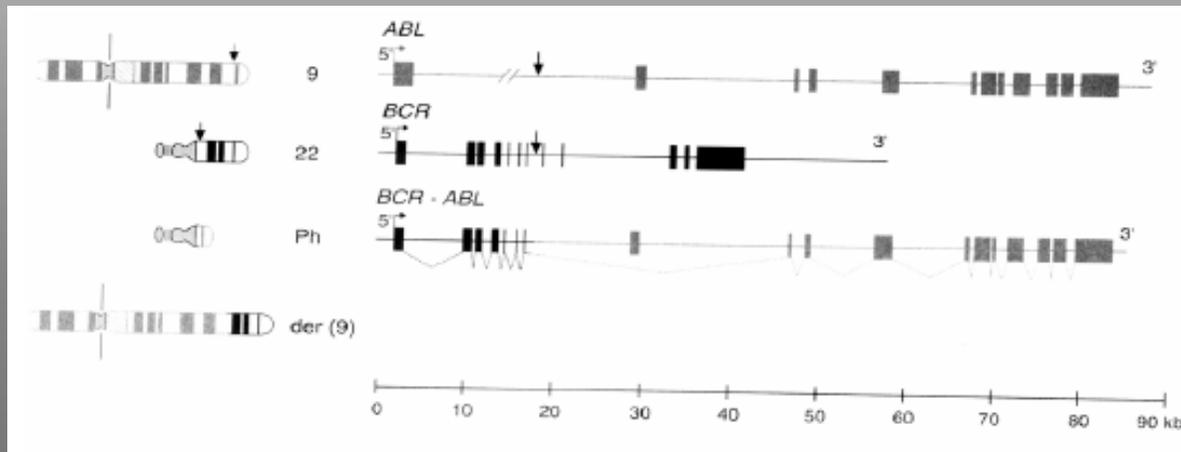
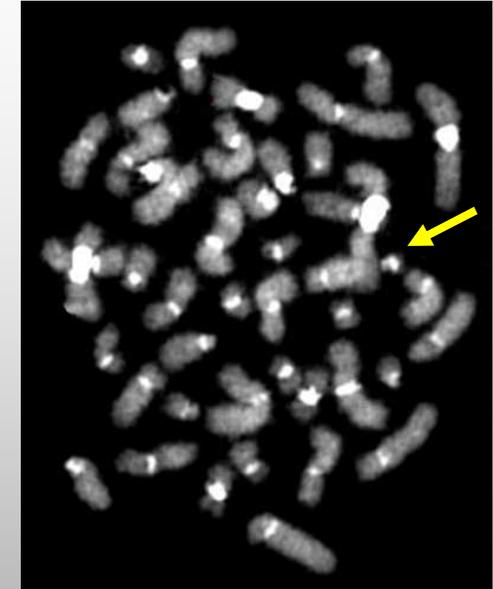


# ■ RIARRANGIAMENTI CROMOSOMICI

Leucemia mieloide cronica

t (9;2) (q34;q11) cromosoma Philadelphia

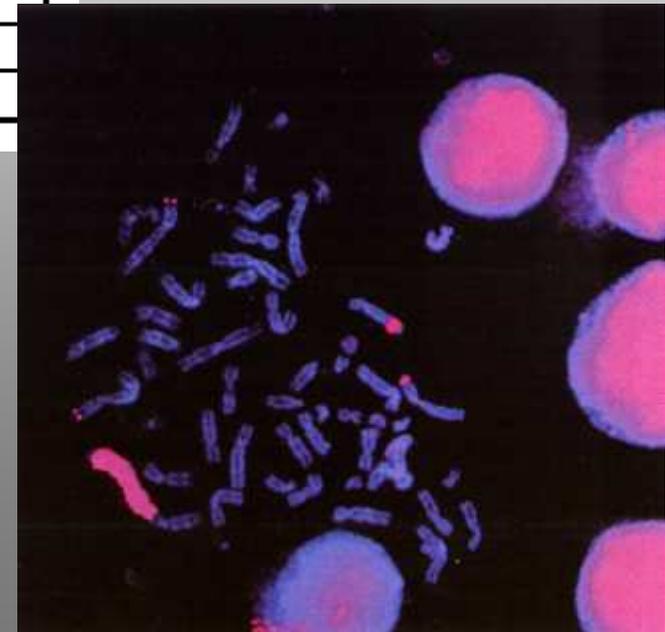
- Presente nel 90% dei casi
- Gene di fusione e proteina chimerica ABL-BCR: conseguente incremento della attività kinasica di ABL



- **ERRORI DI REPLICAZIONE**
- **AMPLIFICAZIONE GENICA**
- **OVERESPRESSIONE DI ONCOGENI**

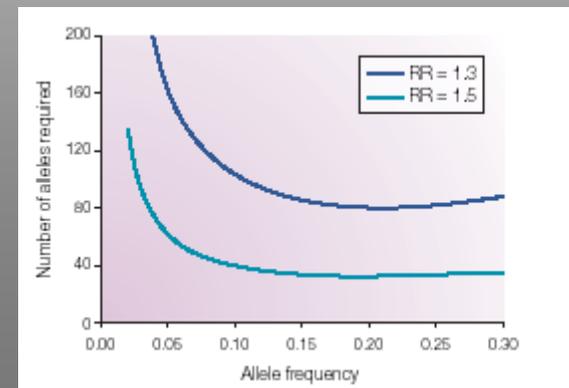
| Oncogene | Tumour                    | Amplification |
|----------|---------------------------|---------------|
| MYC      | Promyelocytic leukemia    | 20x           |
| MYC      | Small-cell lung carcinoma | 5→30x         |
| MYCN     | Neuroblastoma             | >100x         |
| MYB      | Acute myeloid leukemia    | 10x           |
| MYB      | Colon carcinoma           | 10x           |
| EGFR     | Epidermal carcinoma       | 30x           |
| KRAS     | Lung cancer               | 10x           |

- **Homogeneously stained regions (HSR)**
  - **NMYC**



## ■ RISK INCREASEASERS

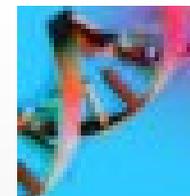
- Effetto indiretto
- Interazione fra fattori ereditari e ambiente
- Modello poligenico di suscettibilità ai tumori (major genes)
- Alterazione del bilanciamento fra DNA sintesi e apoptosi



## ■ CAUSE NON GENICHE

- Effetto indiretto
- Fattori epigenetici (metilazione)
  - Tumore di Wilms: perdita di imprinting con overespressione di più di 20 geni
- -Gene silencing (incrementa con l'età)

# TUMORI EREDITARI



| TUMOR TYPE                                    | GENE                             | CHROMOSOME                            | PROTEIN DOMAIN                   | PROTEIN FUNCTION   |
|---|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--|
| Retinoblastoma                                | RB1                              | 13q14.1                               | Nucleus                          | Transcription factor<br>Cell Cycle regulator   |
| Wilms Tumor<br>Familial                       | WT1                              | 11p13                                 | Nucleus                          | Transcription factor   |
| Adenomatosis<br>Polyposis of colon-<br>rectum | APC                              | 5q21                                  | Cytoplasm                        | Bind microtubules<br>signal translator   |
| Li Fraumeni<br>syndrome                       | TP53                             | 17p13                                 | Nucleus                          | Transcription factor<br>Activator of Apoptosis<br>Cell Cycle regulator                 |
| Neurofibromatosis                             | NF1                              | 17p11.2                               | Cytoplasm                        | Like GTP Proteins  |
| Multiple Endocrine<br>Neoplasia               | RET                              | 10q11.2                               | Cell Wall                        | Tyrosin-kinase activity<br>Neural Crest Regulator                                      |
| Hereditary non<br>polyposis cancer            | hMSH2<br>hMLH1<br>hPMS1<br>hPMS2 | 2p21-22<br>3p21-23<br>2q31-33<br>7p22 | Nucleus                          | Protein Repair of DNA<br>damage  |
| Familial Melanoma                             | CDKM2H                           | 9p21                                  | Cytoplasm                        | Cell Cycle Inhibitor   |
| <b>Hereditary Breast<br/>Cancer</b>           | <b>BRCA1</b><br><b>BRCA2</b>     | <b>17q21</b><br><b>13q12-13</b>       | <b>nucleus</b><br><b>nucleus</b> | <b>Cell cycle control</b><br><b>Transcription control</b><br><b>DNA repair control</b> |

# CANCRO MAMMARIO: GENERALITÀ



- Il **cancro mammario** rappresenta la principale causa di morte per tumore tra le donne occidentali
- È il tumore femminile più comune (1:3 diagnosticati).
- Incidenza: - 1:50 donne entro i 50 anni;  
- 1:10 donne entro gli 80 anni.
- Il tumore si sviluppa per la combinazione di fattori ambientali e genetici.
- **Circa il 10% dei casi riconosce un modello autosomico mendeliano**



# FATTORI DI RISCHIO



- Menarca precoce (<12 aa).
- Menopausa tardiva (>55 aa).
- Prima gravidanza a termine dopo i 30 aa e nulliparità.
- Iperplasia atipica della mammella.
- Obesità
- Alcool
- Esposizione a carcinogeni.
- **Storia familiare positiva per cancro mammario.**

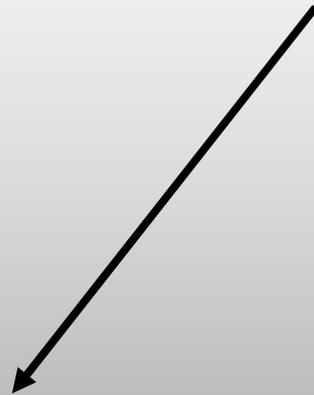
# CANCRO MAMMARIO



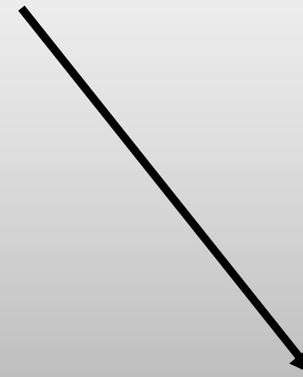
- Forma sporadica: 80-90% dei casi
- Forma ereditaria: 6-19% dei casi



# CANCRO MAMMARIO



AUTOSOMICO  
RECESSIVO

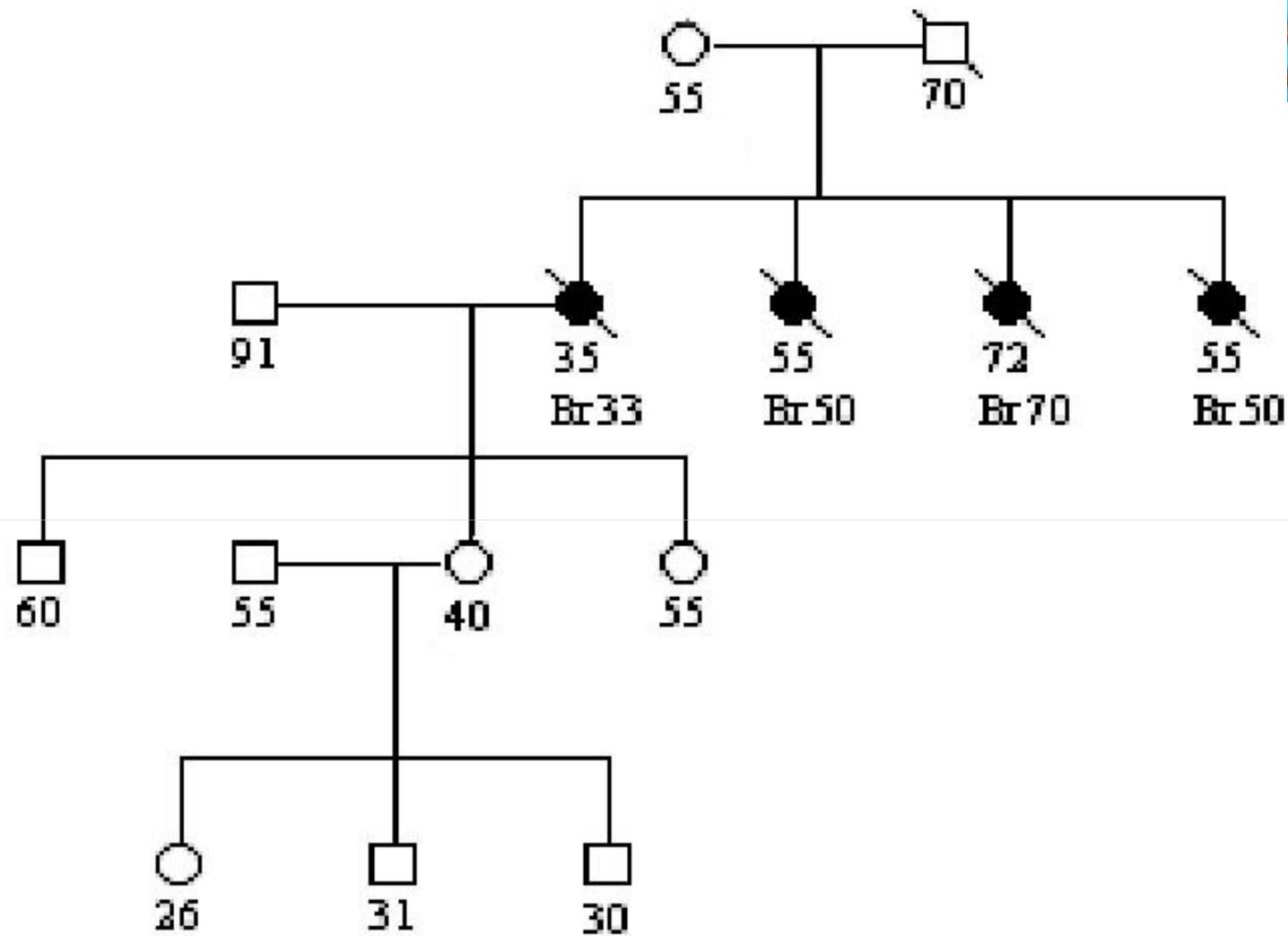


AUTOSOMICO  
DOMINANTE

# CANCRO MAMMARIO RECESSIVO



- Frequenza: 1:150 donne
- Esordio >50 anni
- Numerosi casi familiari
- Nessuna mutazione nei geni BCRA1 e BCRA2
- I geni coinvolti sono sconosciuti

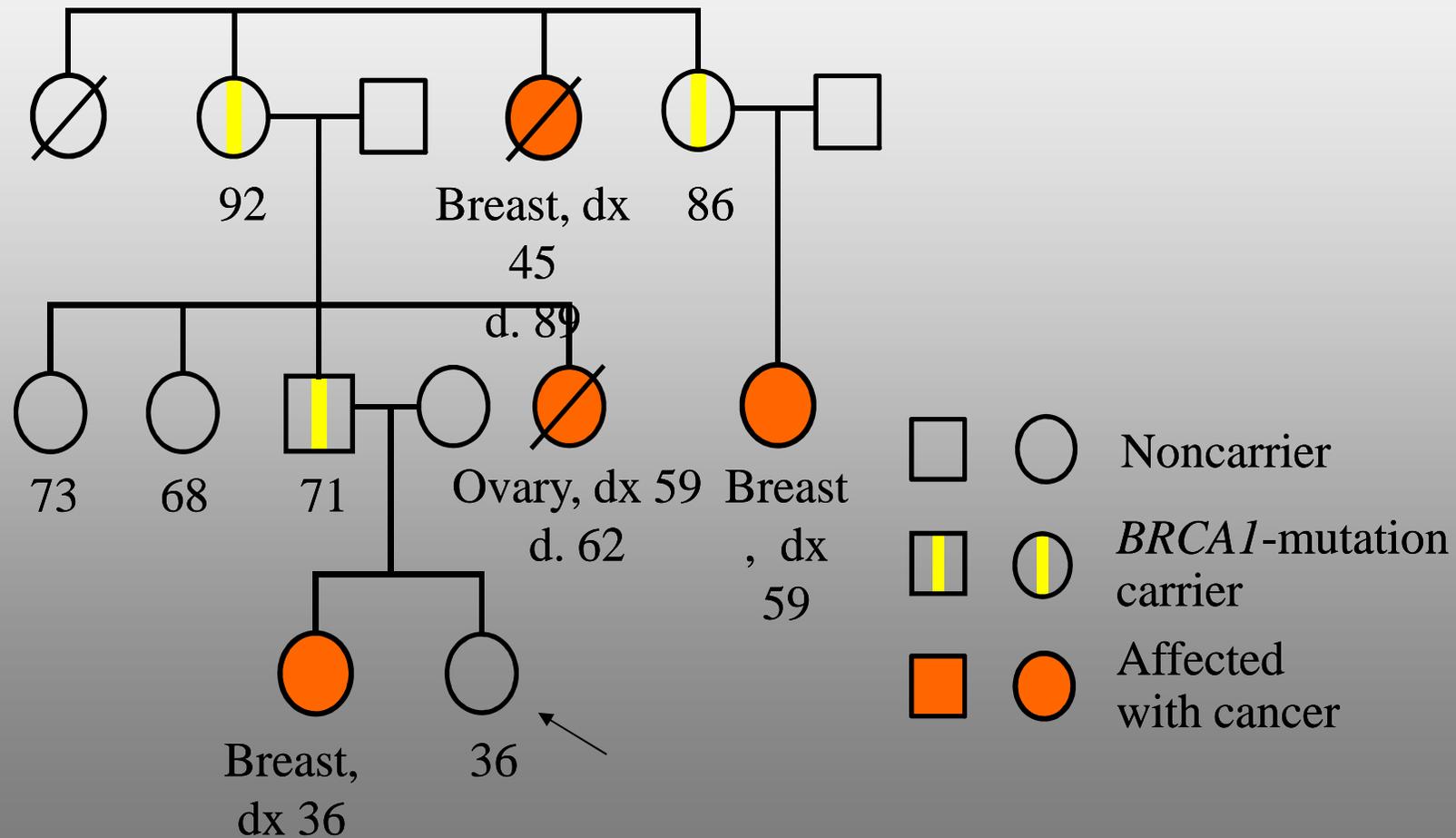


# CANCRO MAMMARIO DOMINANTE



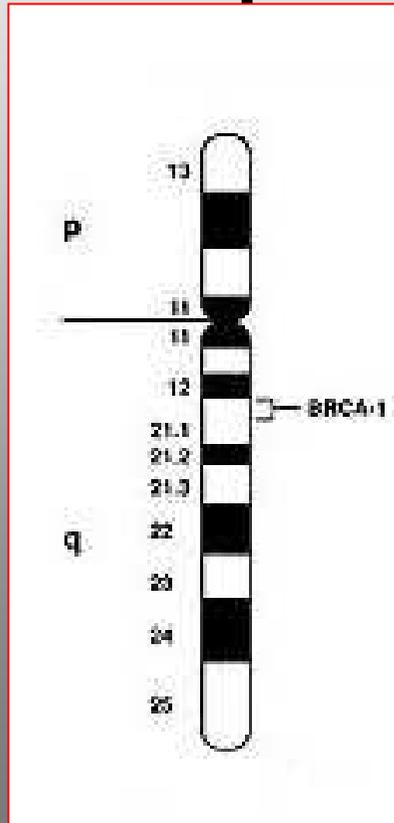
- Forma più comune.
- Frequenza: 6-19%.
- Spesso familiare
- Esordio precoce
- Tumore spesso bilaterale
- Associazione con altri tipi di neoplasie: ovariche, epatiche, pancreatiche, cancro del colon.
- **Mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2.**
- **Trasmissione mendeliana al 50% della prole.**
- Penetranza: 35-95%.

# BRCA1-Linked Hereditary Breast and Ovarian Cancer

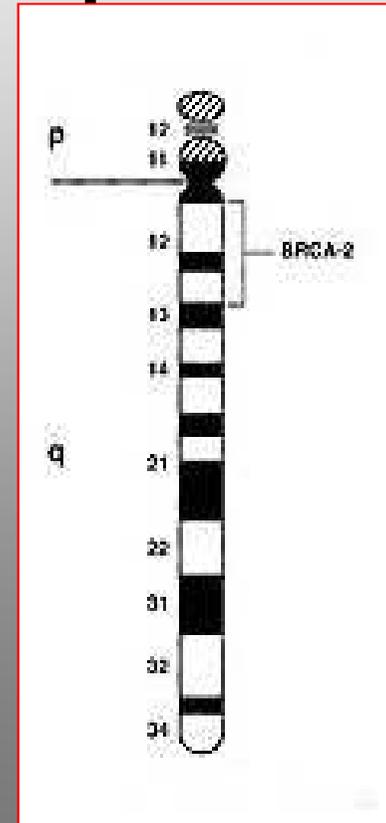


# BRCA1 E BRCA2

BRCA1 : **17q12**



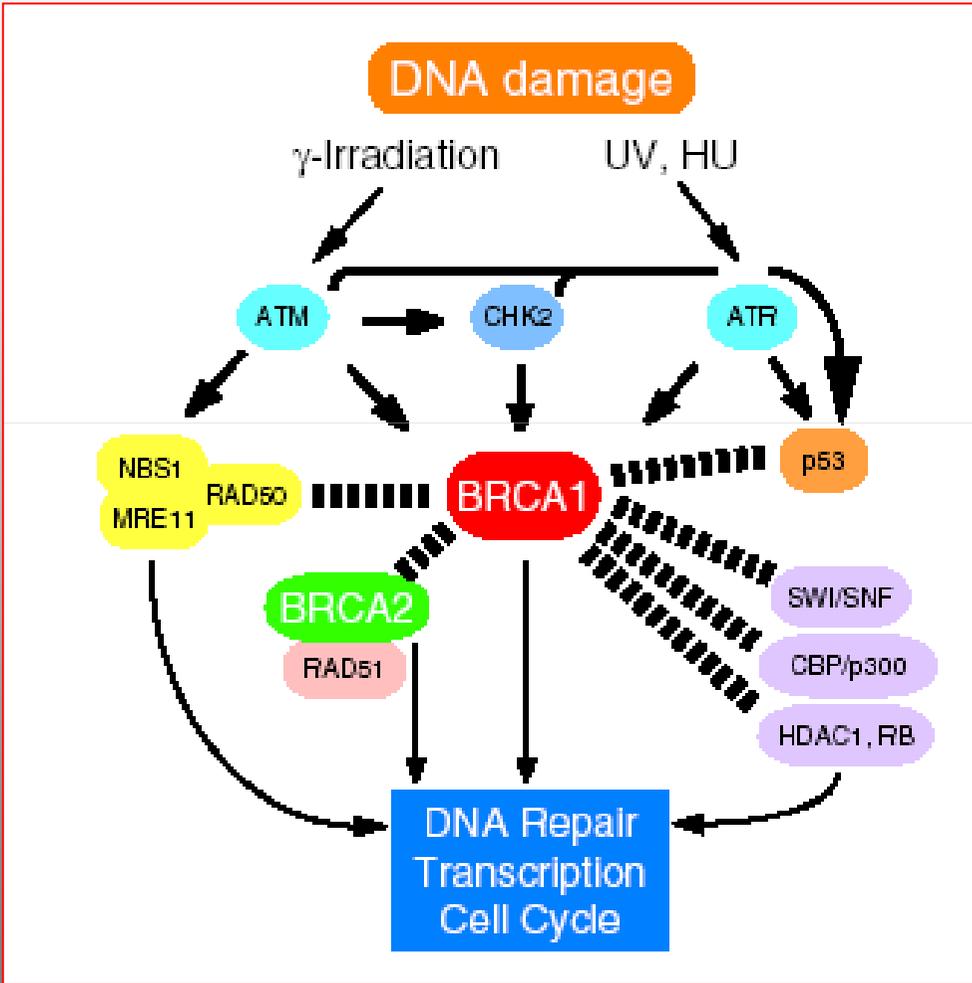
BRCA2 : **13q12**



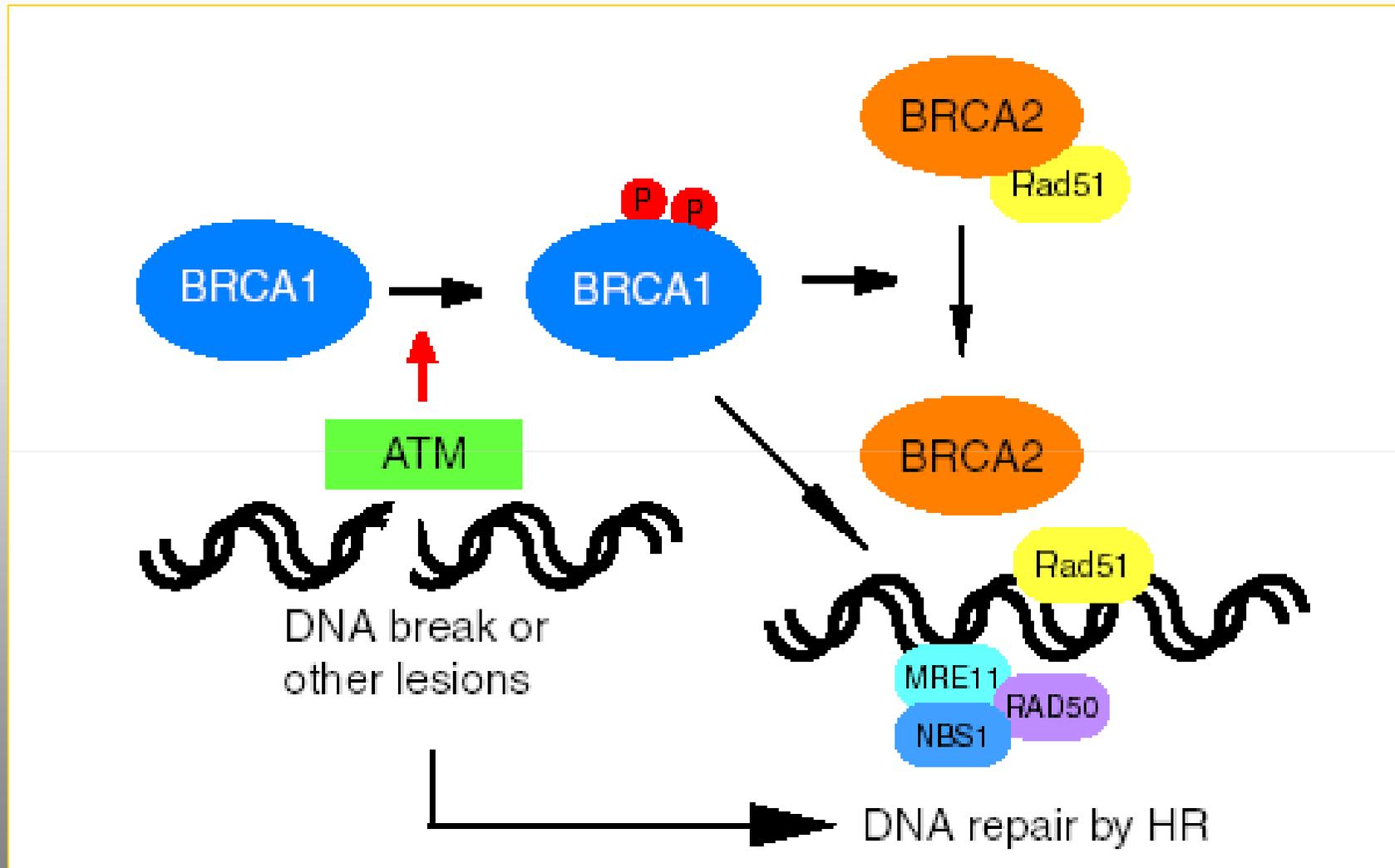
# BRCA1 E BRCA2

- **Geni molto grandi**
- **BRCA1: 170 Kb (24 esoni, splicing alternativi)**
- **BRCA2: 170 Kb (27 esoni)**
- **Diagnosi molecolare complessa**
- **Mutazioni puntiformi, **delezioni****
- **Funzioni delle proteine BRCA:**
  - **riparazione** del DNA
  - regolazione del **ciclo cellulare**
  - regolazione della **trascrizione**

# FUNZIONI DI BRCA1 E BRCA2

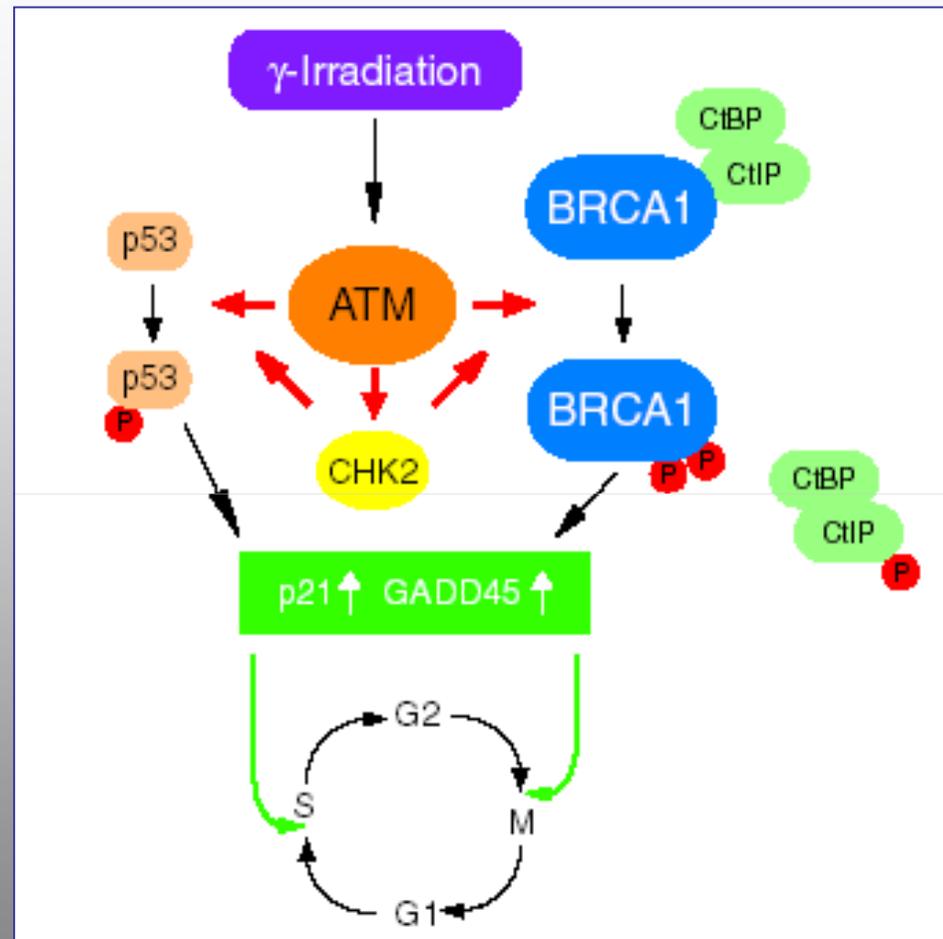
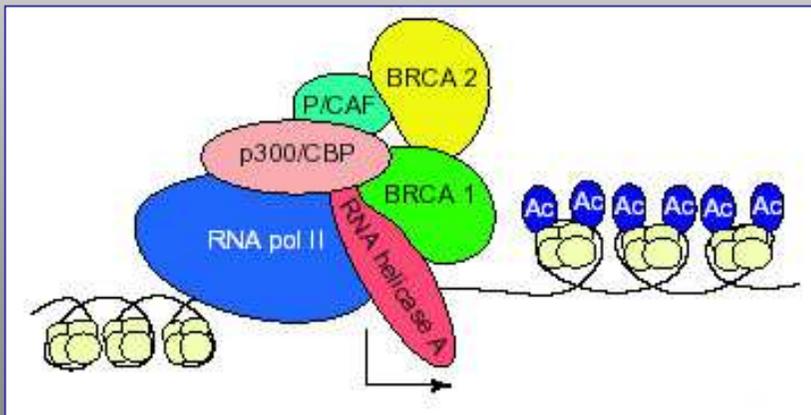


# FUNZIONI DI BRCA1 E BRCA2



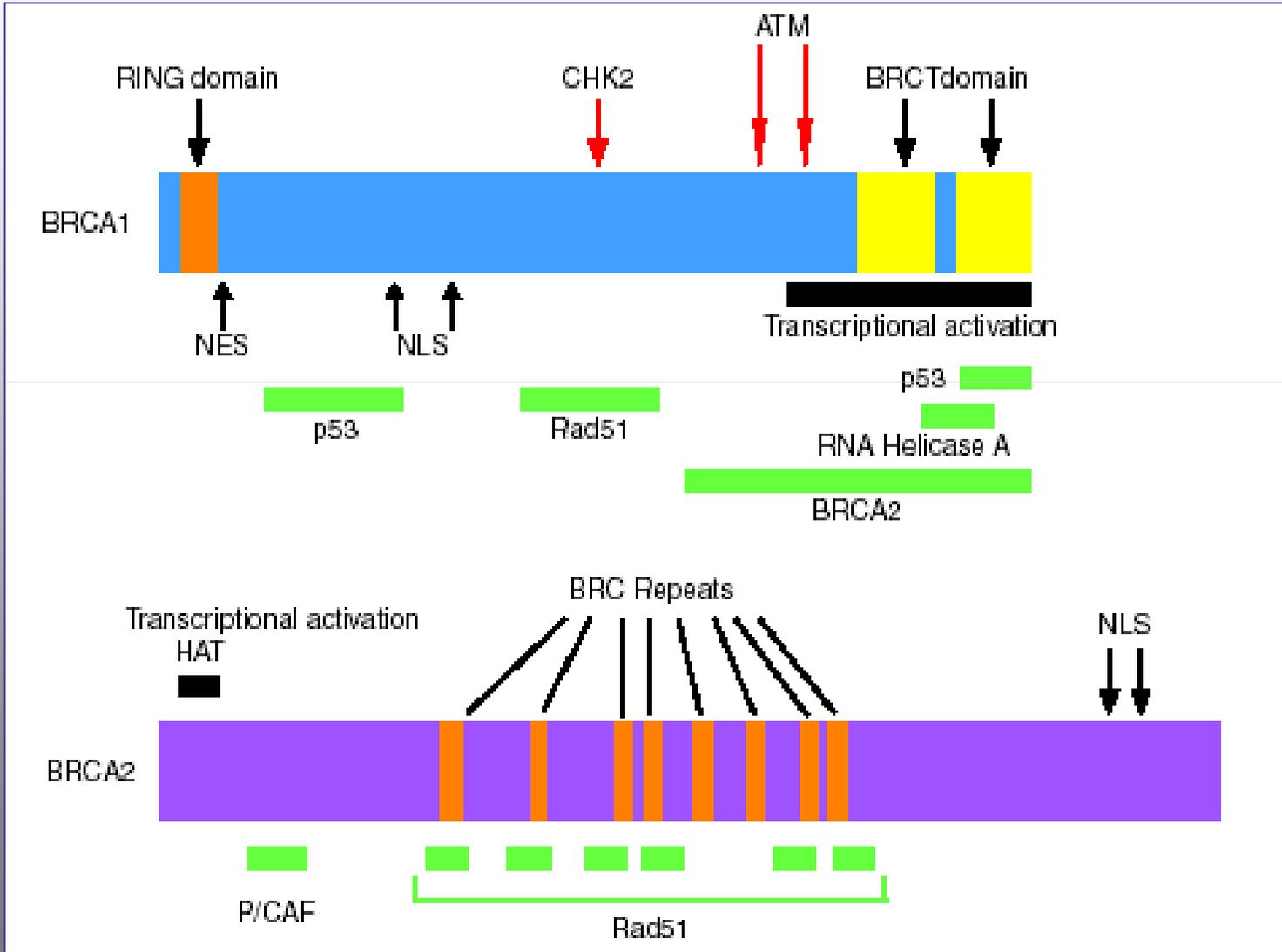
**Controllo della riparazione del DNA**

# FUNZIONI DI BRCA1 E BRCA2

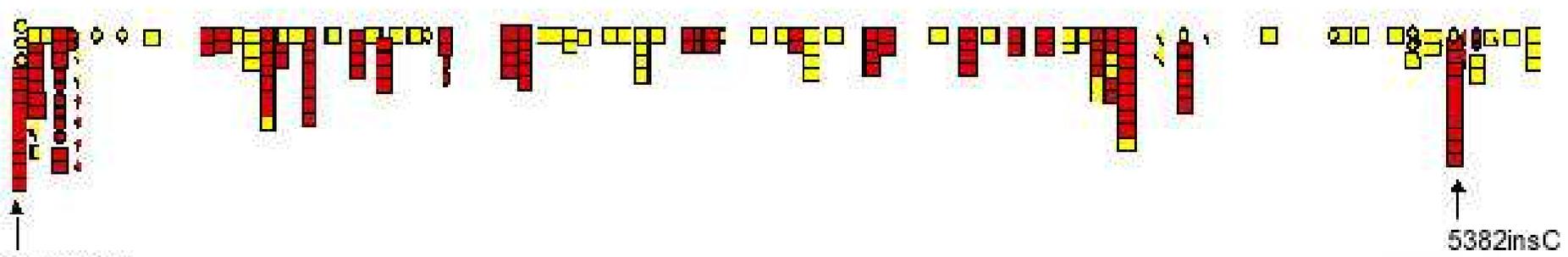
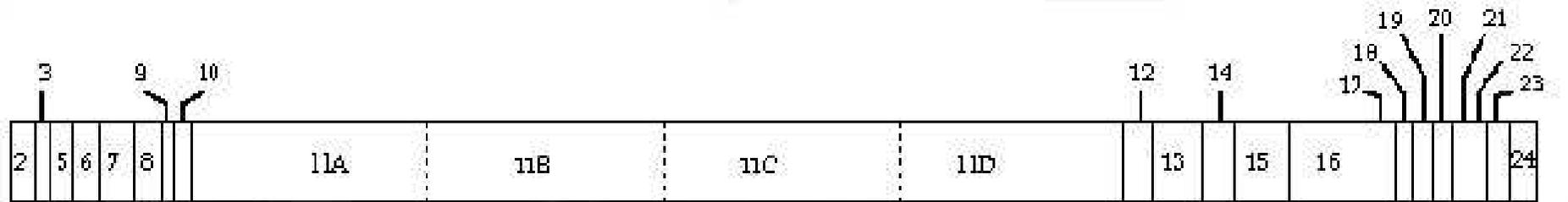
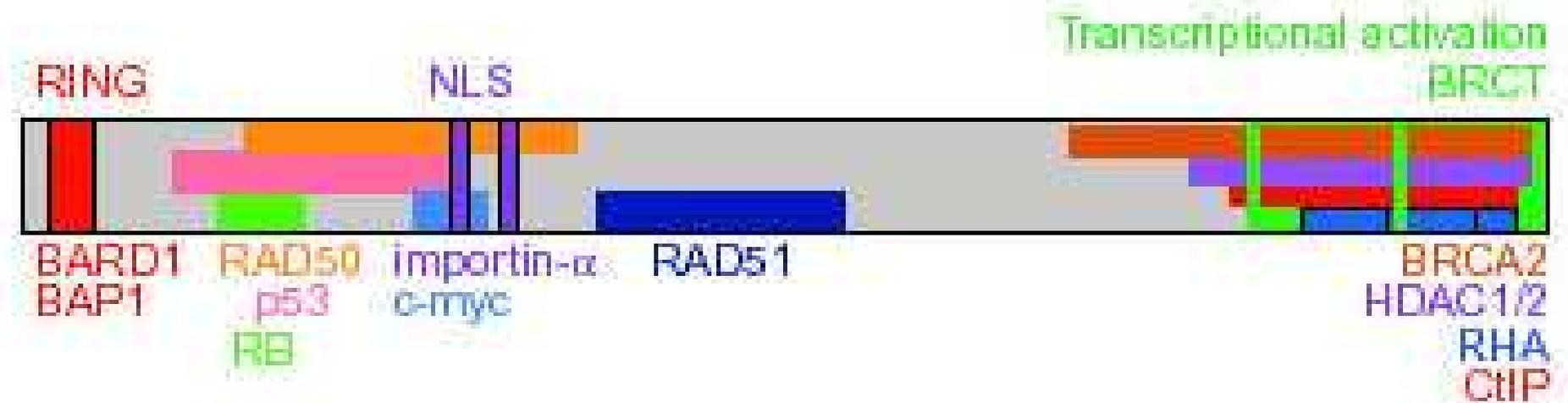


**Regolazione della trascrizione e del ciclo cellulare**

# STRUTTURA DI BRCA1 E BRCA2



# BRCA1

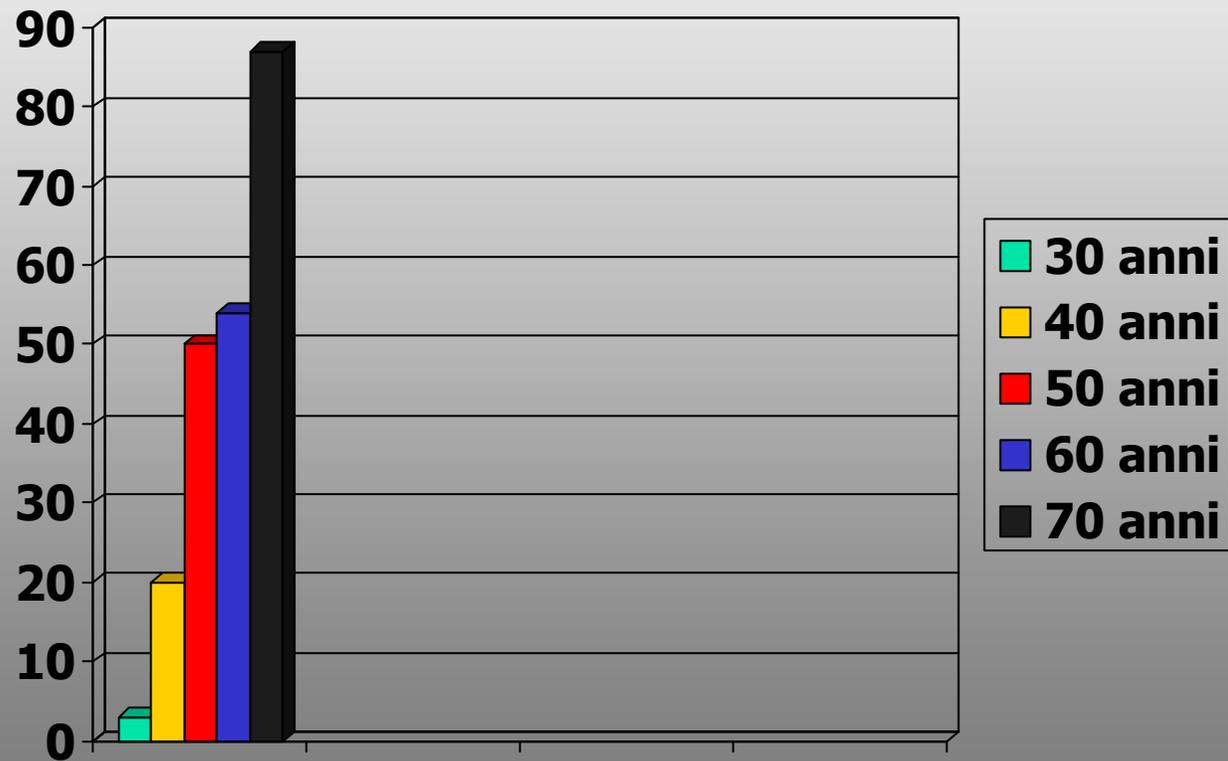


- Mutazioni ricorrenti
- Mutazioni individuali riportate solo una volta
- Mutazioni missenso
- ⤴ Alterazioni del sito di splicing
- Mutazioni frameshift e nonsense

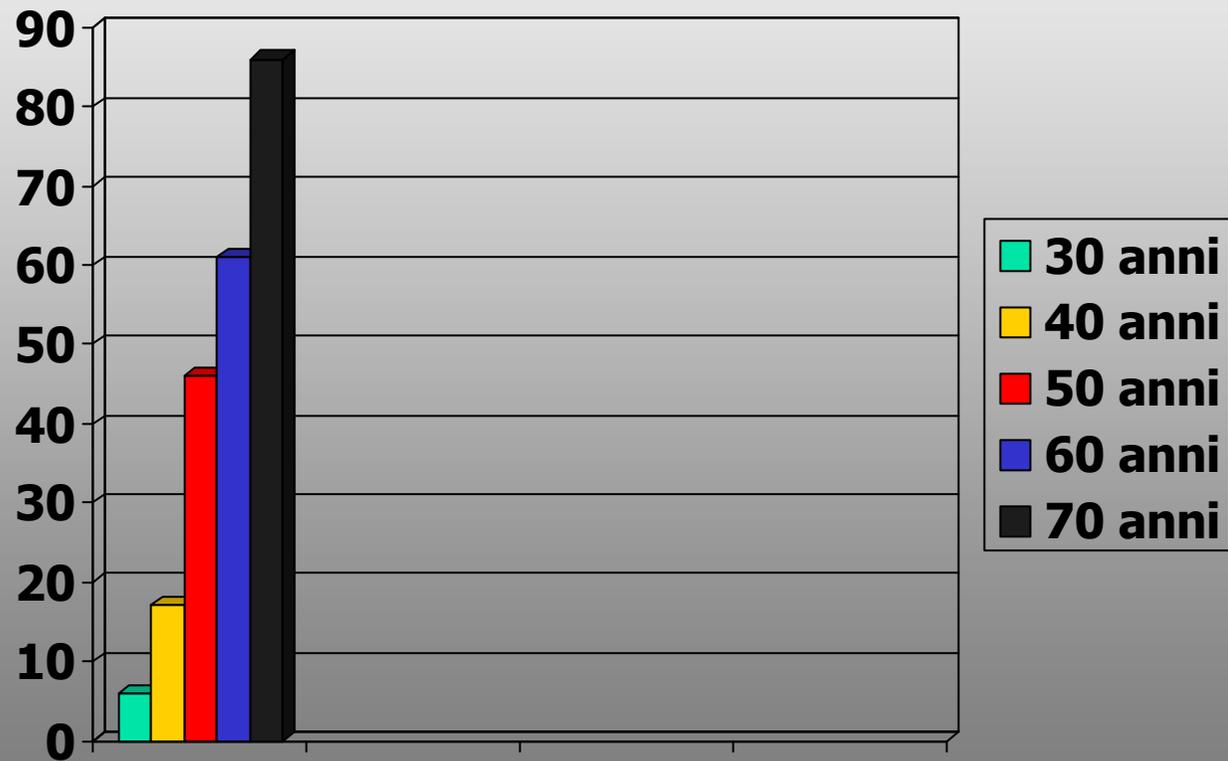
# BRCA1 E BRCA2

- **BRCA1:** Cancro ovarico (40-60%)  
Cancro del colon
- **BRCA2:** Cancro mammario maschile (11%)  
Cancro ovarico  
Cancro del colon  
Cancro del pancreas  
Carcinoma prostatico

# RISCHIO DI CANCRO MAMMARIO IN PORTATORI DI MUTAZIONI DI BRCA1



# RISCHIO DI CANCRO MAMMARIO IN PORTATORI DI MUTAZIONI DI BRCA2



# CANCRO MAMMARIO: ALTRI GENI COINVOLTI

| Gene      | Cromosoma | %   |
|-----------|-----------|-----|
| P53       | 17p11     | 1   |
| ATM       | 11q22     | 3-8 |
| NF1       | 17q11     |     |
| ERB-B/neu | 17q23     |     |
| hMSH2     | 2p16      |     |

# Patologie neoplastiche: problematiche diagnostiche e di consulenza

- ❖ problematiche dei test predittivi
- ❖ sensibilità dei test genetici
- ❖ rischi di ricorrenza
- ❖ linee guida

# Malattie neoplastiche ereditarie: problematiche

---



E' impossibile individuare su base clinica le persone destinate ad ammalare, quando si trovano ancora in fase presintomatica

Le persone interessate alla consulenza non sono di solito "pazienti", ma soggetti sani, che vogliono avere informazioni sulla probabilità di sviluppare la malattia, per sé e per i propri figli →

**test presintomatico!**

**penetranza**

**espressione variabile**

**disponibilità di  
terapie o trattamenti  
preventivi**

**difficoltà  
diagnostiche**

**aspetti psicologici**

**eterogeneità  
genetica**

**aspetti familiari**

**aspetti sociali**

# Neoplasie: nuove frontiere

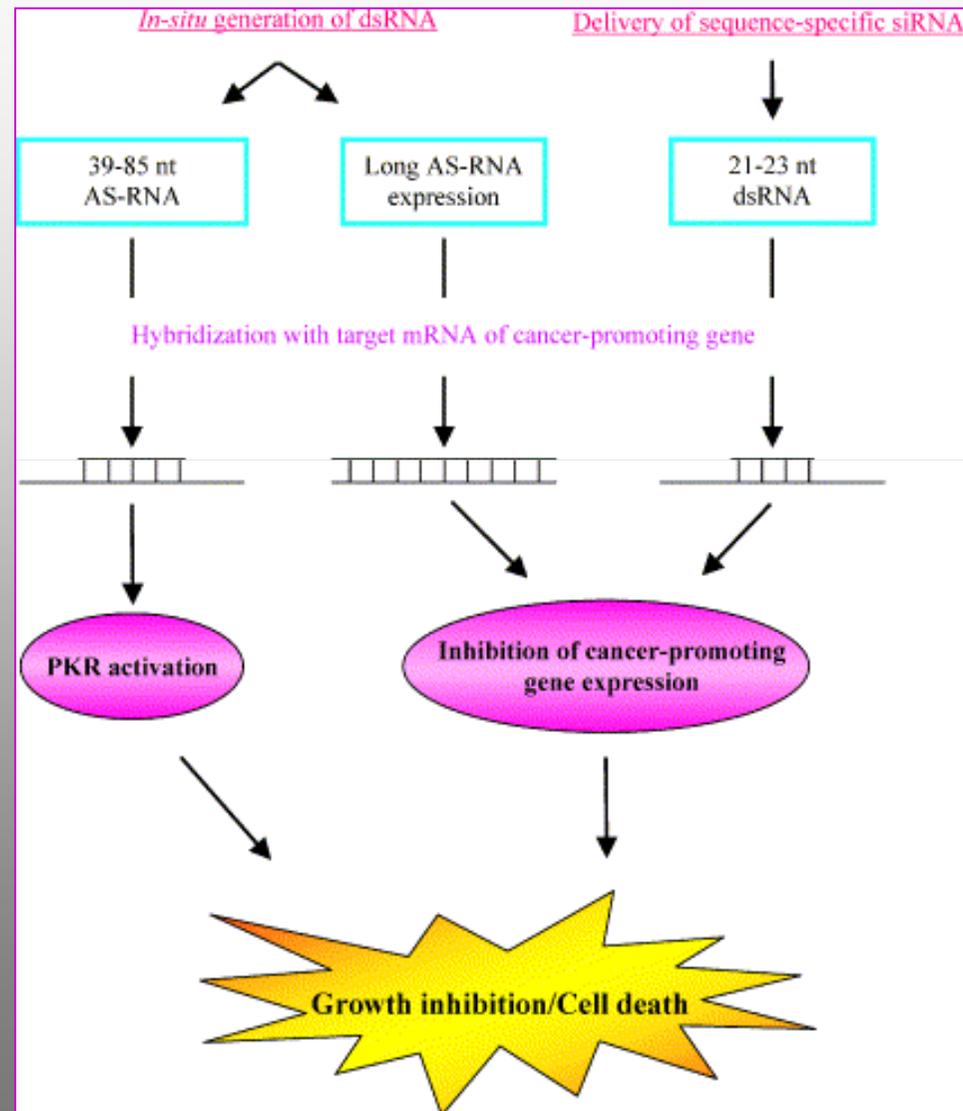
- Diagnostiche
- Prognostiche
- Terapeutiche

# Terapia

- **Possibilità di modulare in vivo la espressione di geni correlati a neoplasie con oligonucleotidi antisenso**

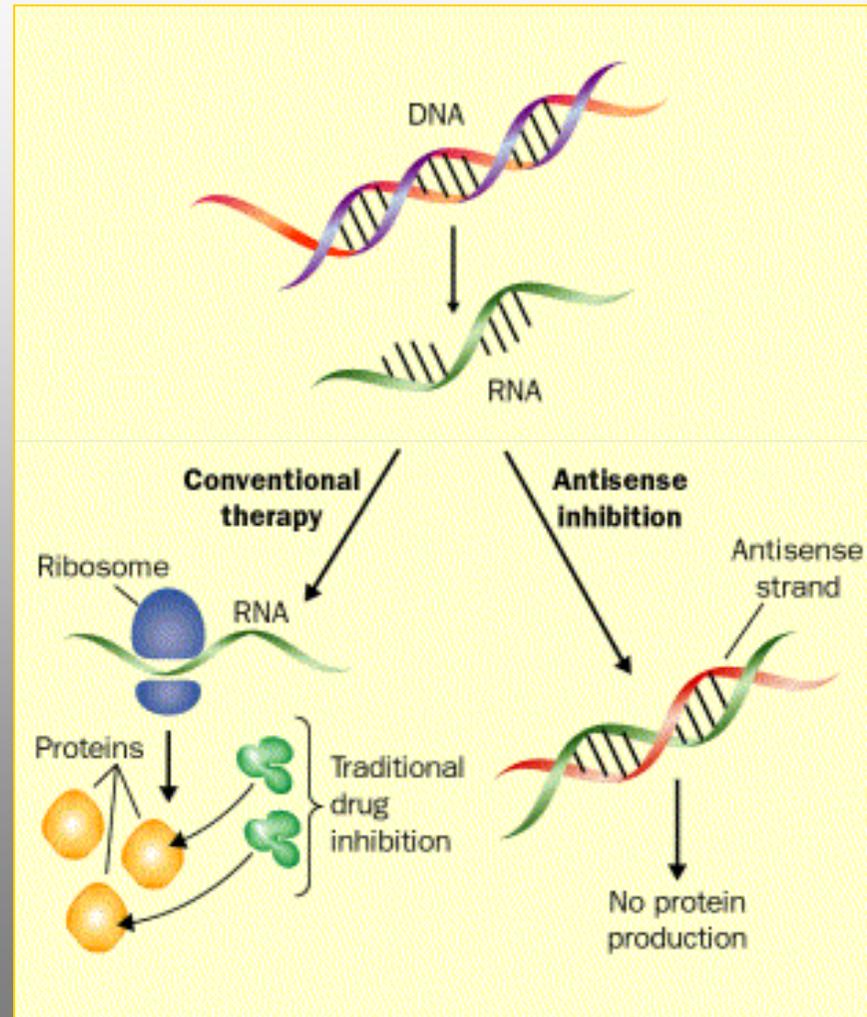
# ■ Cancro e antisenso

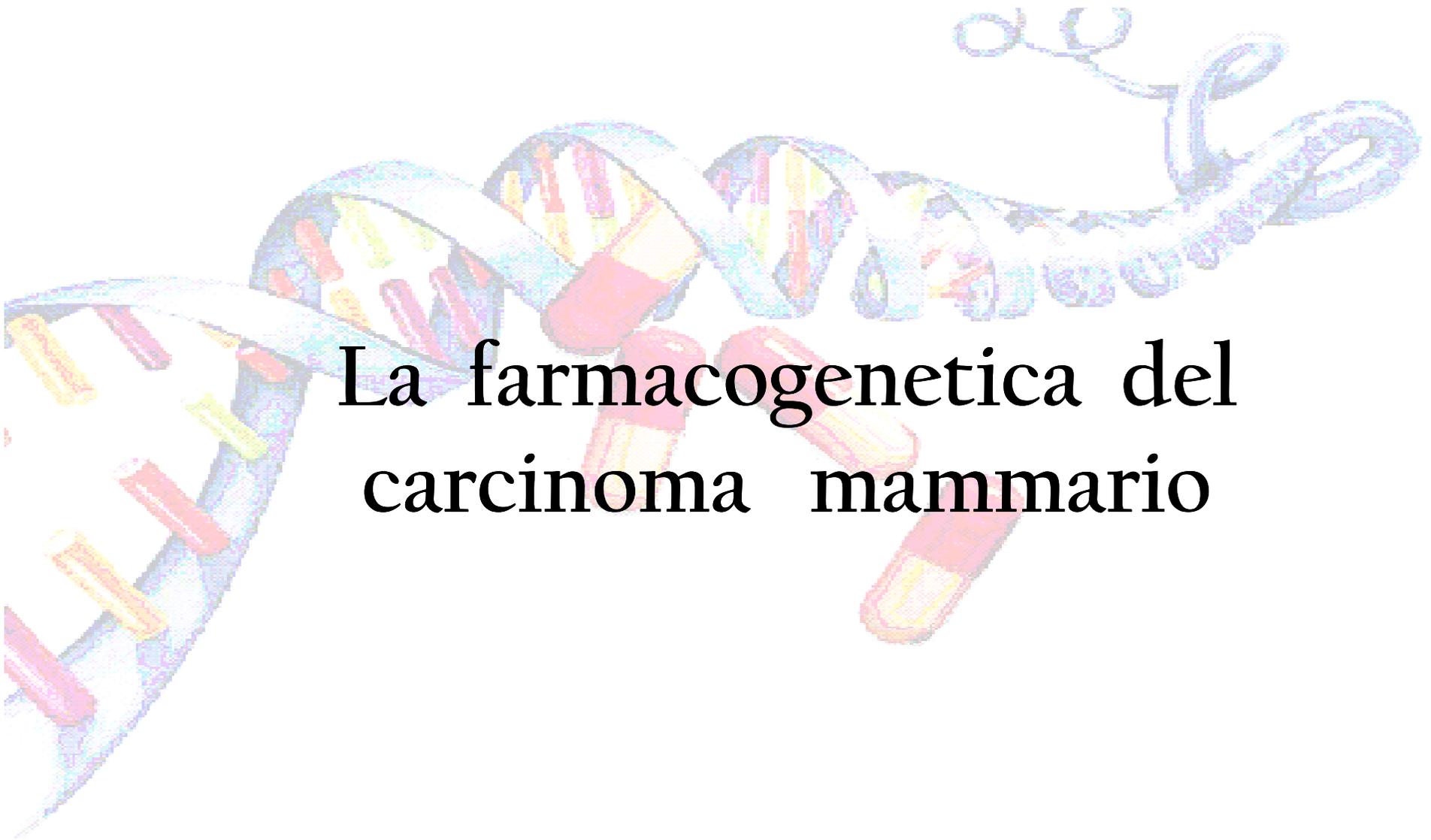
**Oligonucleotidi antisenso**  
**disegnati ad hoc**  
**per target a RNA**  
**consentono di**  
**inibire la**  
**espressione di**  
**un gene**  
**anomalo (ad es.**  
**sovraespresso)**



# ■ Cancro e antisenso

**Approccio terapeutico innovativo e molto promettente per la terapia tumorale, utilizzato in via sperimentale ed in modo tumore-specifico in alcune forme tumorali**



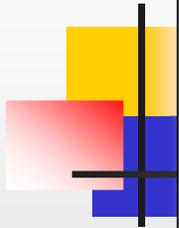


# La farmacogenetica del carcinoma mammario

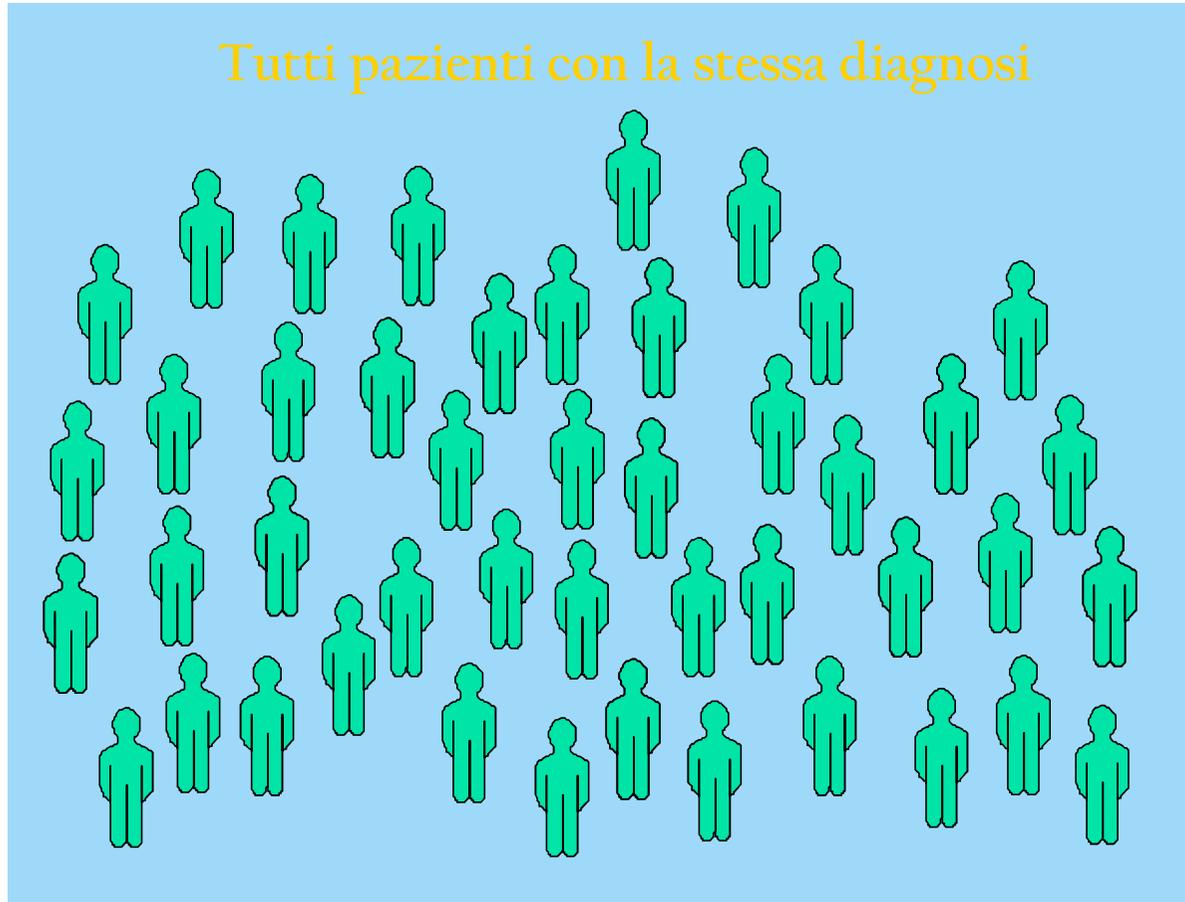
# Reazione avversa ai farmaci



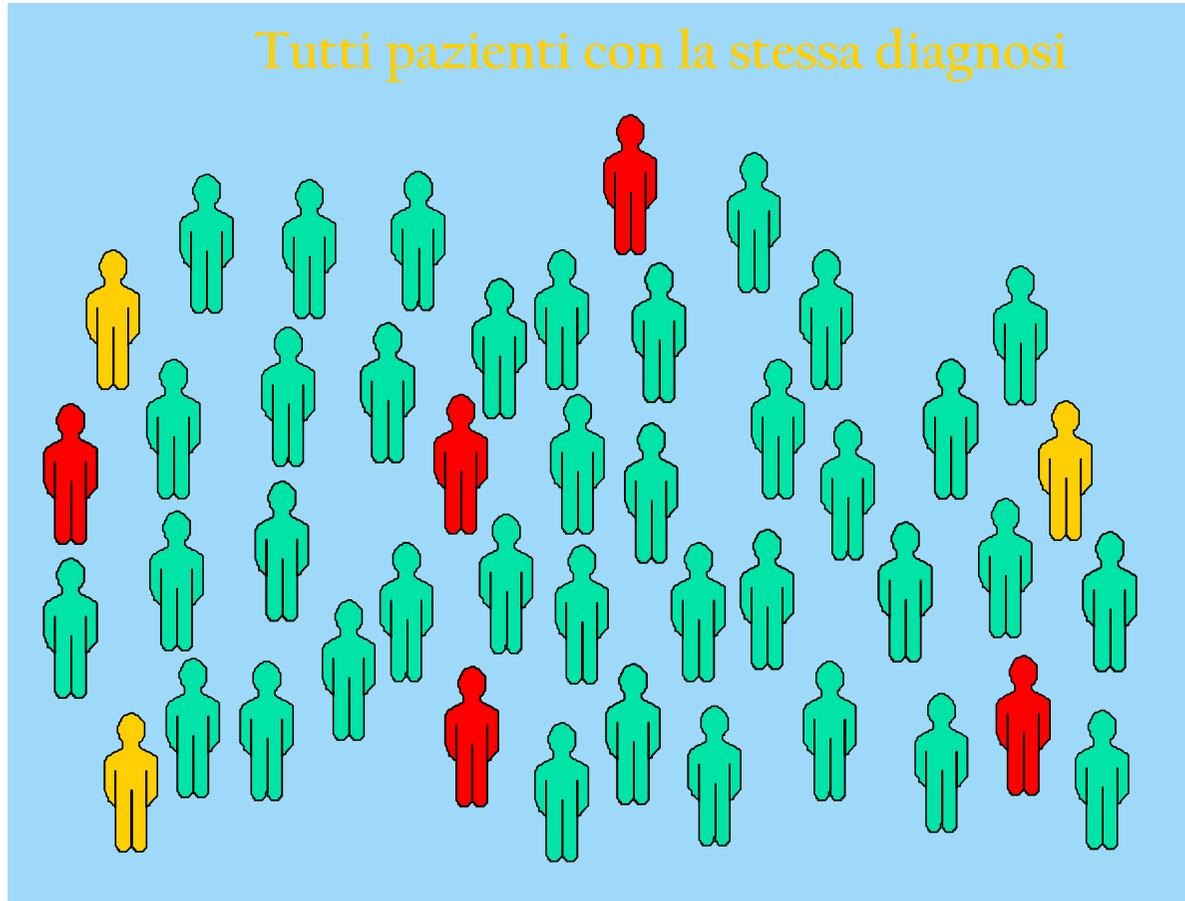
- Segnalata in 2.2 milioni di ricoveri ospedalieri
- Una delle maggiori cause di morte (100,000 morti)
- Nessun mezzo semplice per determinare chi avrà reazioni avverse
- Sistema attuale “una misura per tutti”



Tutti pazienti con la stessa diagnosi



Tutti pazienti con la stessa diagnosi



Grigio: Responder normali.

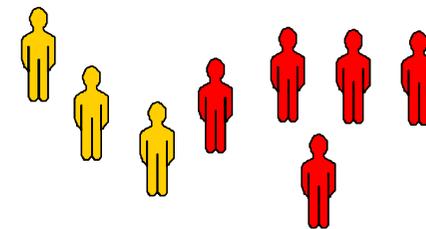
Rosso: Responder con tossicità. Blue: Non-responder.

Tutti pazienti con la stessa diagnosi



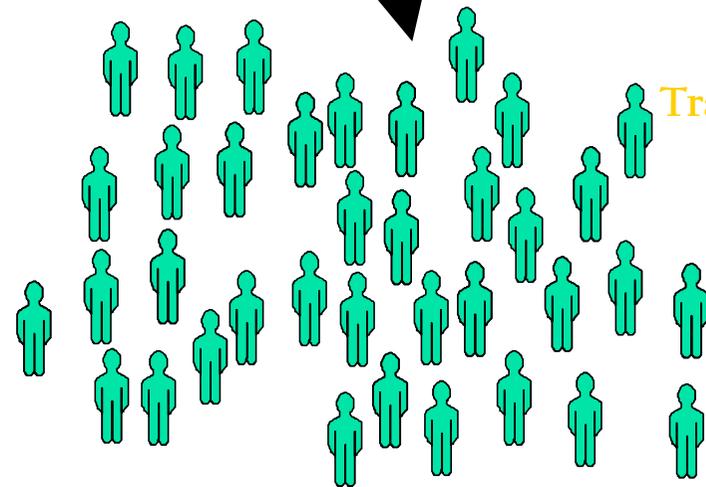
Trattati con farmaci alternativi

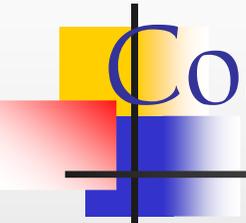
Non-responders  
e responders con tossicità



Trattati con farmaci convenzionali

Responders e pazienti  
non predisposti a tossicità



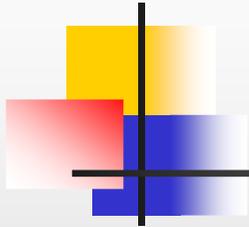


# Cos'è la medicina personalizzata?

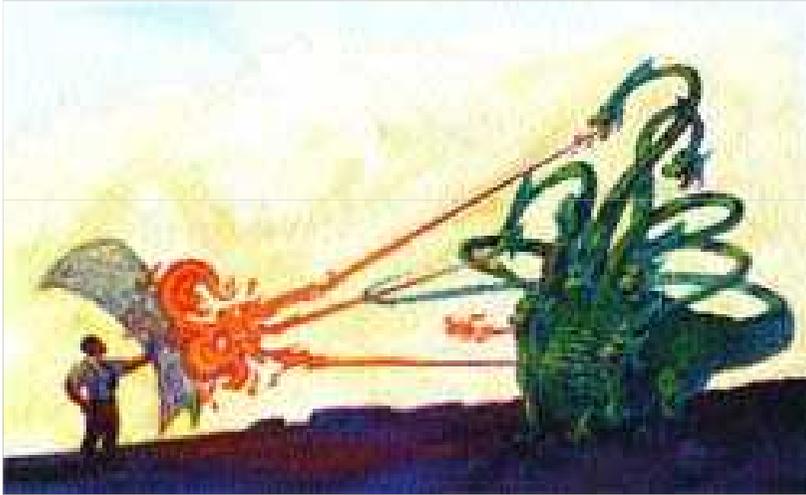
---

La gestione della patologia o della predisposizione, utilizzando analisi molecolari per raggiungere il miglior esito clinico per l'individuo – migliorare la qualità di vita e di salute, ridurre il costo per la sanità pubblica

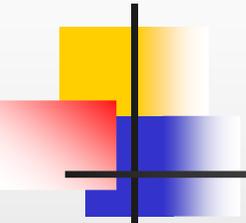
# Perchè una medicina personalizzata?



- Individui diversi nella loro risposta ai farmaci
- Et , sesso, massa/peso corporeo
- Stato fisico/malattia
- Uso di altri farmaci / interazioni
- Fattori ambientali
- Genetica



# Perchè abbiamo bisogno della medicina personalizzata?



---

- Per sviluppare nuovi farmaci
- Per migliorare la qualità di vita e di salute dell'individuo
- Per ridurre il costo a carico della sanità pubblica

# Farmacogenetica

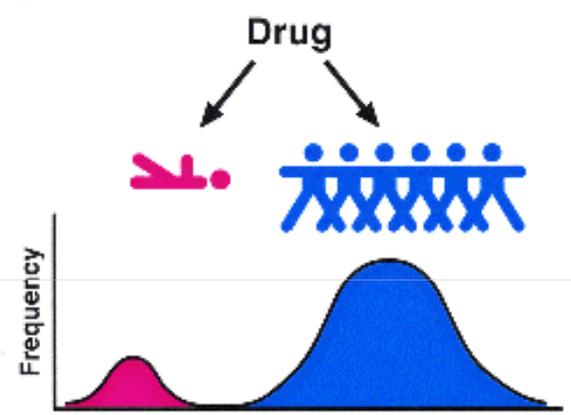
studia l'associazione tra varianti genetiche di determinati geni e la risposta a trattamenti farmacologici

# Farmacogenomica

studia gli effetti di un determinato farmaco in base al genotipo dell'individuo

# Pharmacogenetic Discovery

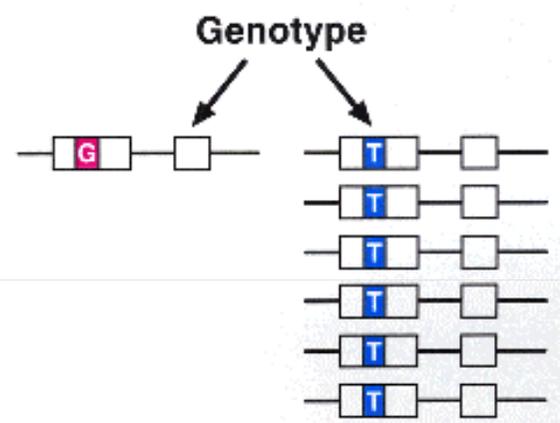
## Pre-Genomics



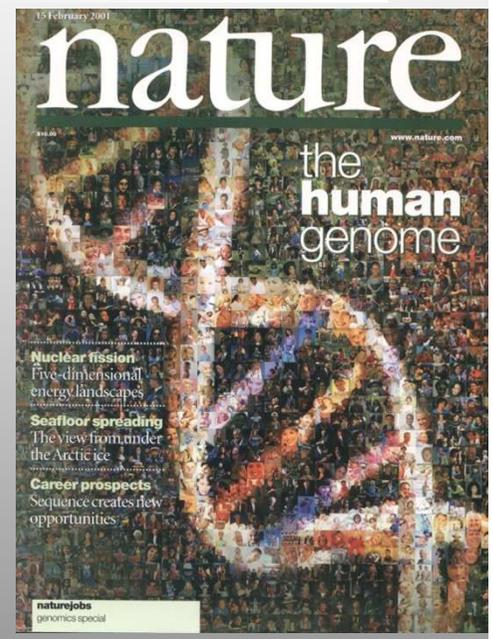
Genotype

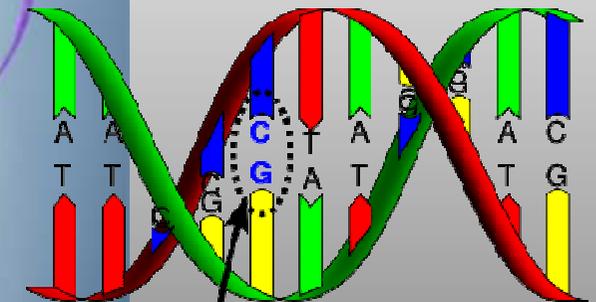
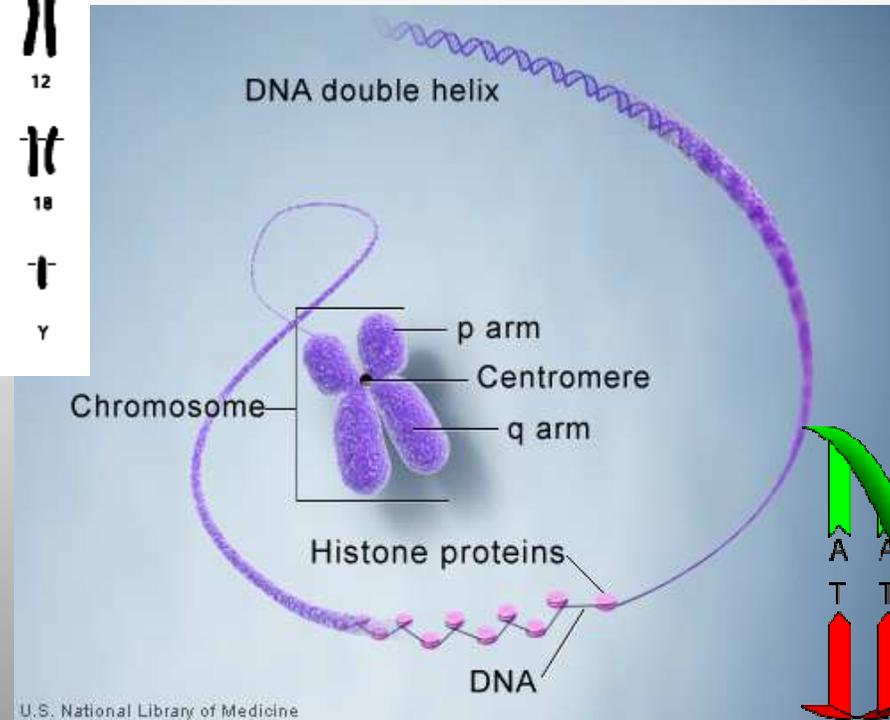
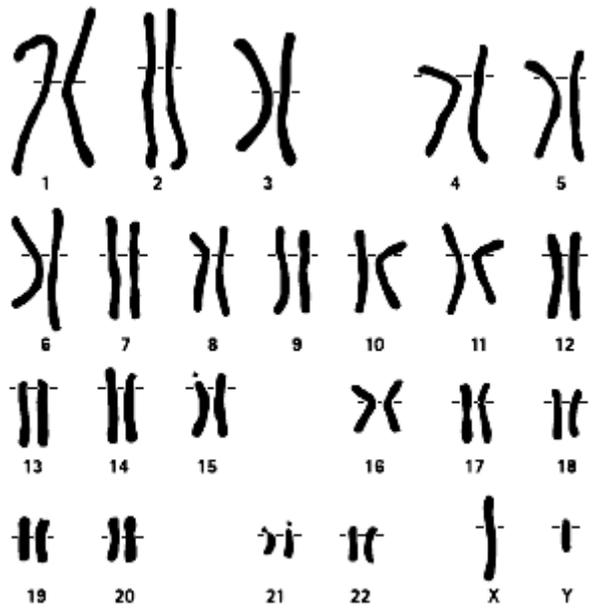
Compare genetic polymorphisms  
in *phenotypic* groups

## Post-Genomics

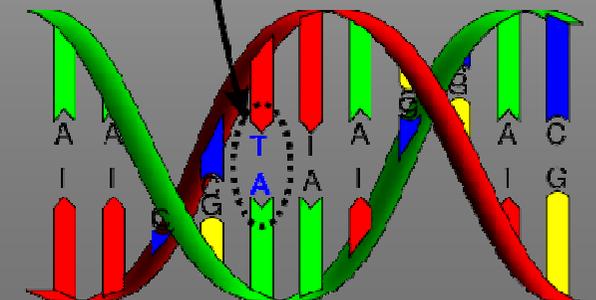


Compare phenotypes  
in *genotypic* groups





SNP

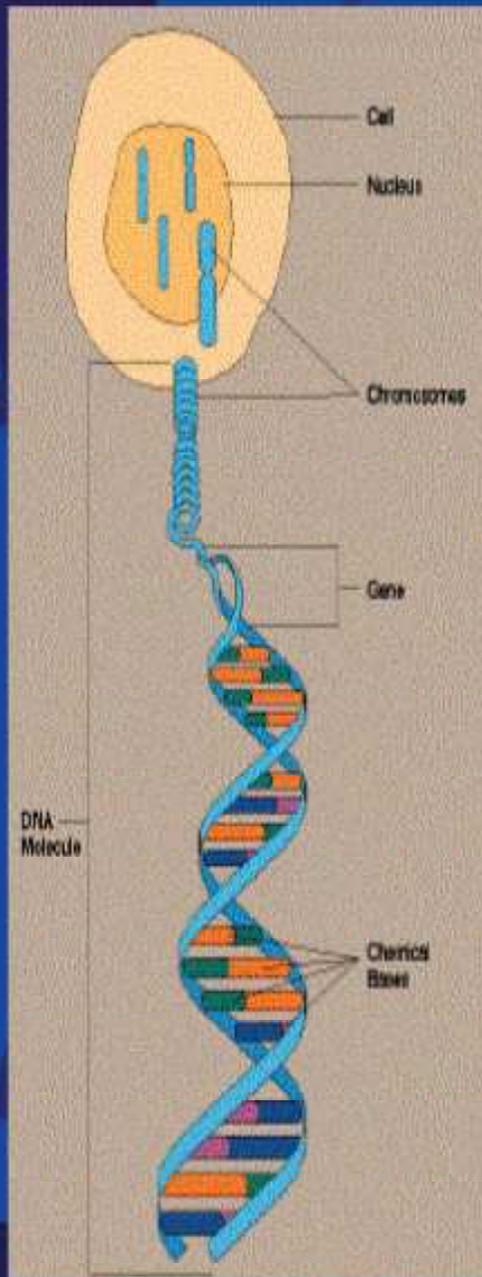


SNP: single nucleotide polymorphism

Genoma umano :  $3 \times 10^6$  SNPs

60.000 in coding regions

## Che cosa comporta un SNP



...GG**T**AACTG...

...GG**C**AACTG...



La produzione di una proteina diversa  
dalla proteina *wild type*



- **Meno efficacia nel trattamento farmacologico**
- **Tossicità maggiore**

# Farmacogenetica

“ La Farmacogenetica studia l’associazione tra varianti genetiche di determinati geni e la risposta a trattamenti farmacologici”



Si basa sull’identificazione di polimorfismi **SNP** (Single Nucleotide Polymorphism) a carico di geni coinvolti nella risposta farmacologica

**COSA È UN SNP**

Soggetti diversi possono avere un nucleotide diverso nella stessa posizione di un gene

...GGTAACTG...  
...GGCAACTG...

**MAPPA DEI SNPs**

Posizione dei SNPs nel DNA umano

**COME PREVEDERE LA RISPOSTA AI FARMACI CON LA MAPPA DEI SNPs**

|  | Profilo genotipico dei SNPs               |
|--|---|
| Pazienti per i quali il farmaco è efficace     | [Diagram showing a specific SNP profile]  |
| Pazienti per i quali il farmaco non è efficace | [Diagram showing a different SNP profile] |
| Predittivo di efficacia                        | [Diagram showing a specific SNP profile]  |
| Predittivo di non efficacia                    | [Diagram showing a different SNP profile] |

Confrontando la frequenza di tali polimorfismi presenti in pazienti con diversa risposta ad un trattamento è possibile identificare SNP associati ad una specifica risposta ad un determinato farmaco

...GGTAACTG...

...GGCAACTG...



# Come si determina un SNP



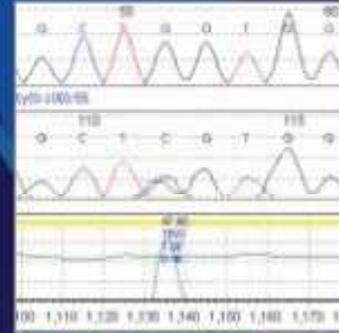
Prelievo



Estrazione  
DNA



PCR  
(amplificazione a  
catena della  
polimerasi)

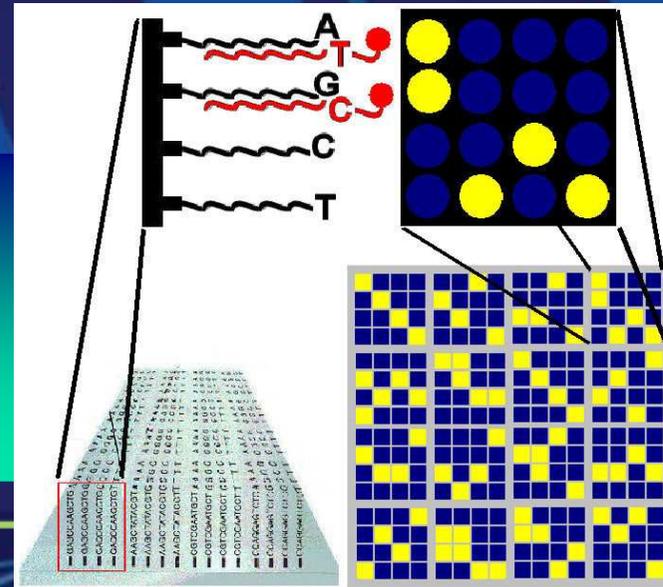
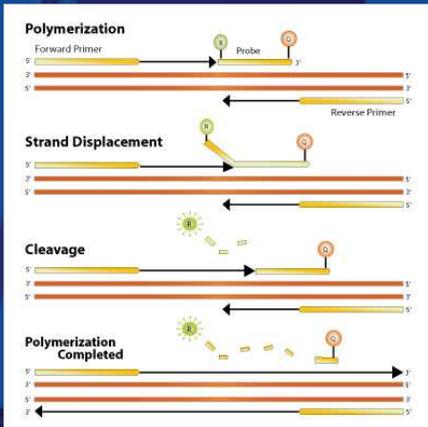


Sequenziamento  
diretto  
dei prodotti  
amplificati  
mediante PCR



Alternativamente...

Real time  
Microarray



# Polimorfismi genetici a carico di geni

metabolismo  
dei farmaci

trasporto dei  
farmaci

bersagli molecolari  
dei farmaci

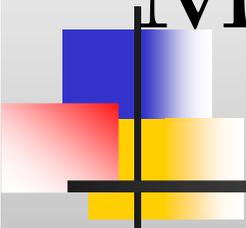


# Come si ottiene una medicina personalizzata?



---

- Selezionando e dosando i farmaci in modo più mirato in base alle informazioni genetiche per ridurre gli effetti collaterali ed aumentarne l'efficacia
- Aumentando la conoscenza del ruolo della genetica individuale e delle caratteristiche biologiche della patologia nella risposta al trattamento
- Sviluppando farmaci più mirati ed individualizzati

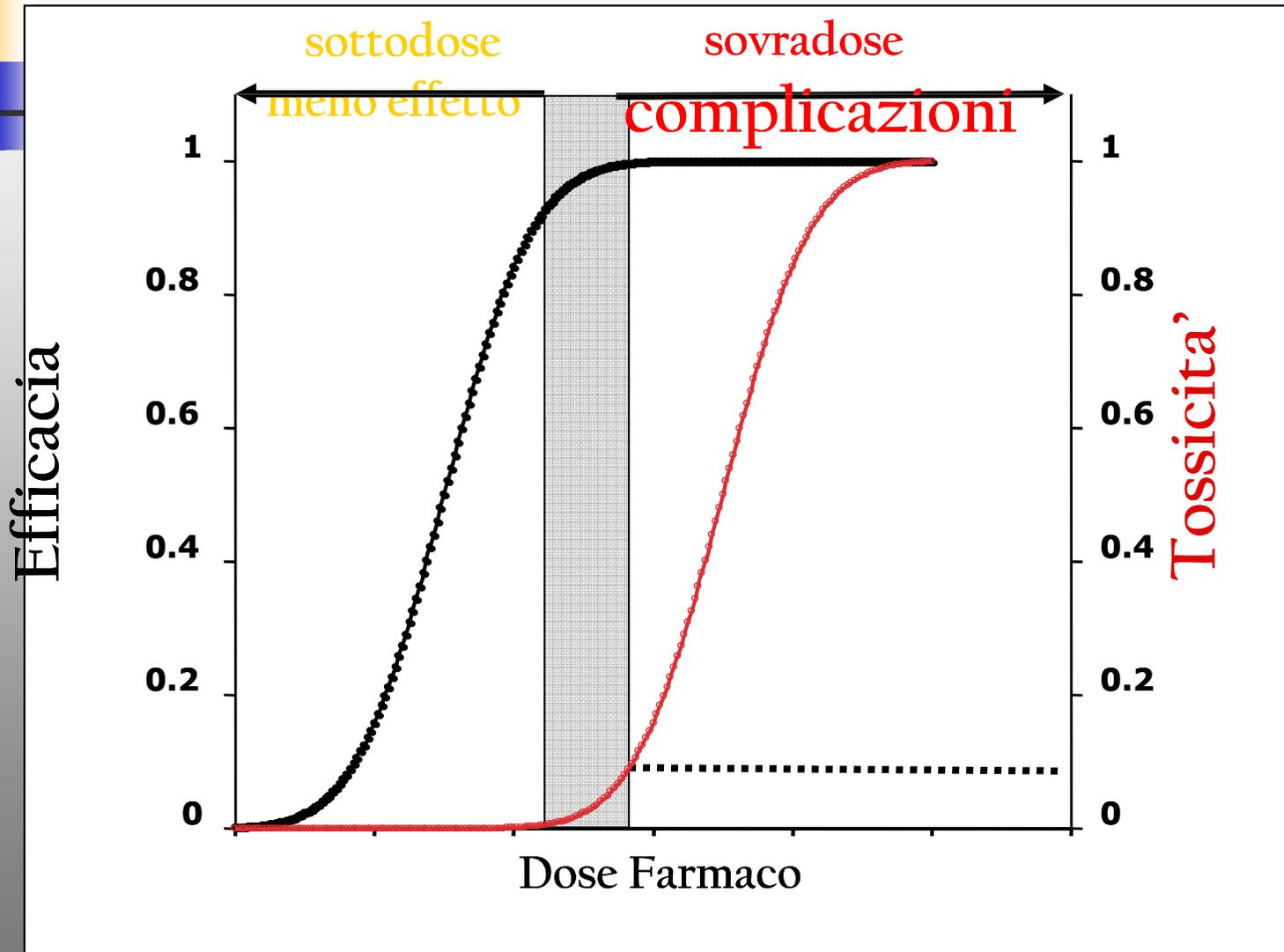


Medicina personalizzata

---

per il carcinoma mammario

# Range terapeutico



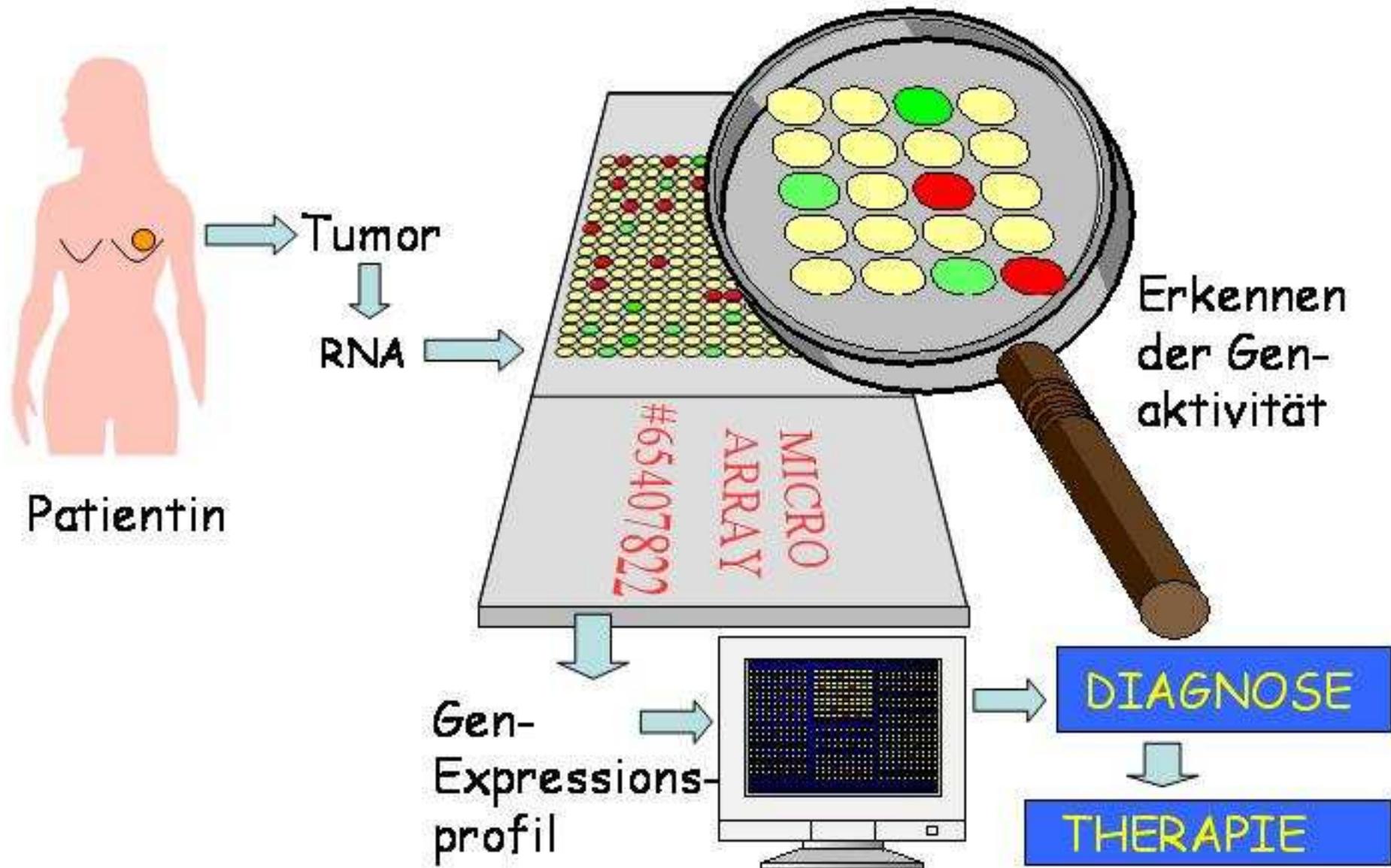
# Come si ottiene una medicina personalizzata?

## Approccio attuale

- Patologia individuale (TRASCRITTOMICA)
- Caratteristiche fisiologiche individuali (storia allergica)
- Scelta medicamento
- Definizione dose ( età; peso corporeo, superficie; condizioni speciali (disordini epatici, renali) )

FARMACOGENETICA

# Diagnose Brustkrebs



**Table 1. Genes/variants putatively involved in breast cancer pharmacogenetics.**

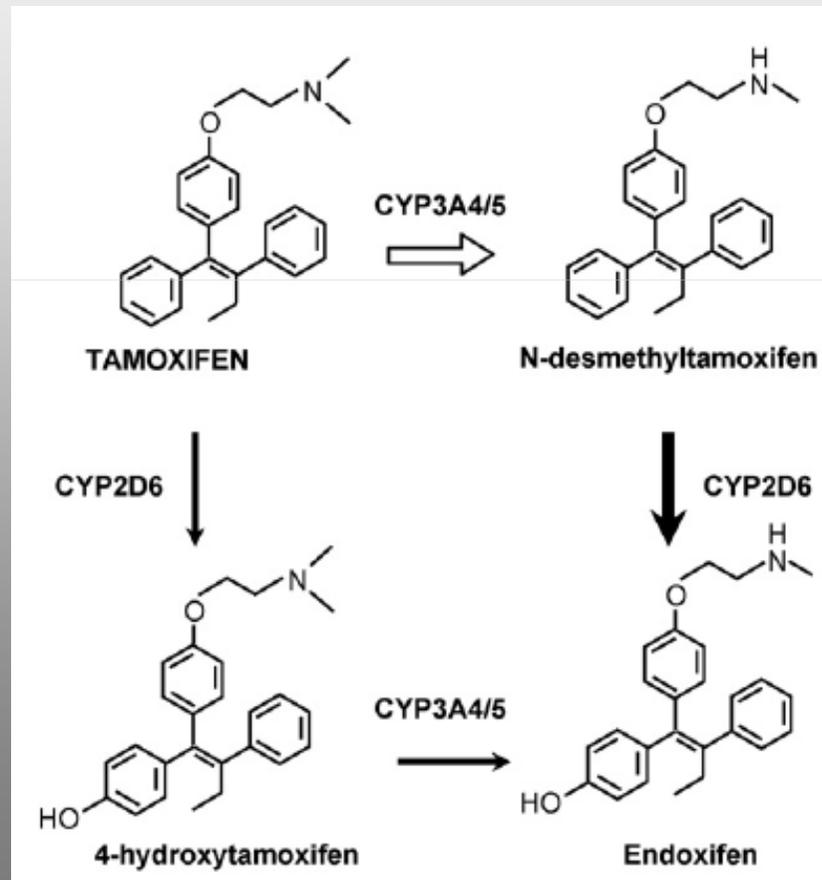
| Gene           | Synonyms                | Drug    | Function                | Variant   | Association   |
|----------------|-------------------------|---------|-------------------------|---|---|
| <i>ABCB1</i>   | MDR1;<br>P-glycoprotein | D, P    | Drug efflux             | 3435C>T<br>(I1145I);<br>1236C>T<br>(G412G);<br>2677G>A/T<br>(A893S/T) | Conflicting data on role in clearance, outcome and toxicity from taxane therapy   |
| <i>CCND1</i>   | Cyclin D1               | T       | Mitotic checkpoint      | Amplification   | Increased recurrence; decreased survival from tamoxifen treatment   |
| <i>CYP17A1</i> | CYP17                   | T       | Estrogen metabolism     | -34T>C (5' UTR)   | Increased tamoxifen-induced hepatic steatosis   |
| <i>CYP19A1</i> | Aromatase;<br>CYP19     | A       | Drug target             | 1531C>T<br>(3' UTR)   | Age-related osteoporosis  |
| <i>CYP1B1</i>  |                         | D, P    | Metabolism/<br>effector | *3 <sup>‡</sup> : 4326C>G<br>(L432V)                                  | Decreased survival from paclitaxel therapy  |
| <i>CYP2C8</i>  |                         | P       | Metabolism              | *3 <sup>‡</sup> : 416G>A<br>(R139K) and<br>1196A>G<br>(K399R)         | Reduced paclitaxel metabolite formation   |
| <i>CYP2D6</i>  |                         | T       | Metabolism              | *4 <sup>‡</sup> : 1846G>A   | Altered tamoxifen metabolism; risk of recurrence  |
| <i>CYP3A4</i>  |                         | D, P, T | Metabolism              | *1B <sup>‡</sup> : -392A>G  | Increased transcription   |
| <i>CYP3A5</i>  |                         | D, T    | Metabolism              | *3C <sup>‡</sup> : 6986A>G  | Absence of protein  |
| <i>ESR1</i>    | Estrogen receptor       | T       | Drug target             | Loss of exon 5 splice variant (ER d5)                                 | Higher expression in recurrent tumours  |
| <i>SULT1A1</i> |                         | T       | Metabolism              | *2: 638G>A<br>(R213H)   | Increased protein degradation; decreased 4-OH T sulfation; decreased survival and increased recurrence from tamoxifen therapy |
| <i>TP53</i>    | p53                     | T       | Cell death              | 215C>G (P72R)   | Reduced response to tamoxifen in estrogen receptor-positive patients  |
| <i>UGT2B15</i> |                         | T       | Metabolism              | *2: 253G>T<br>(D85Y)  | Reduced survival from tamoxifen therapy in <i>SULT1A1</i> *2 patients   |

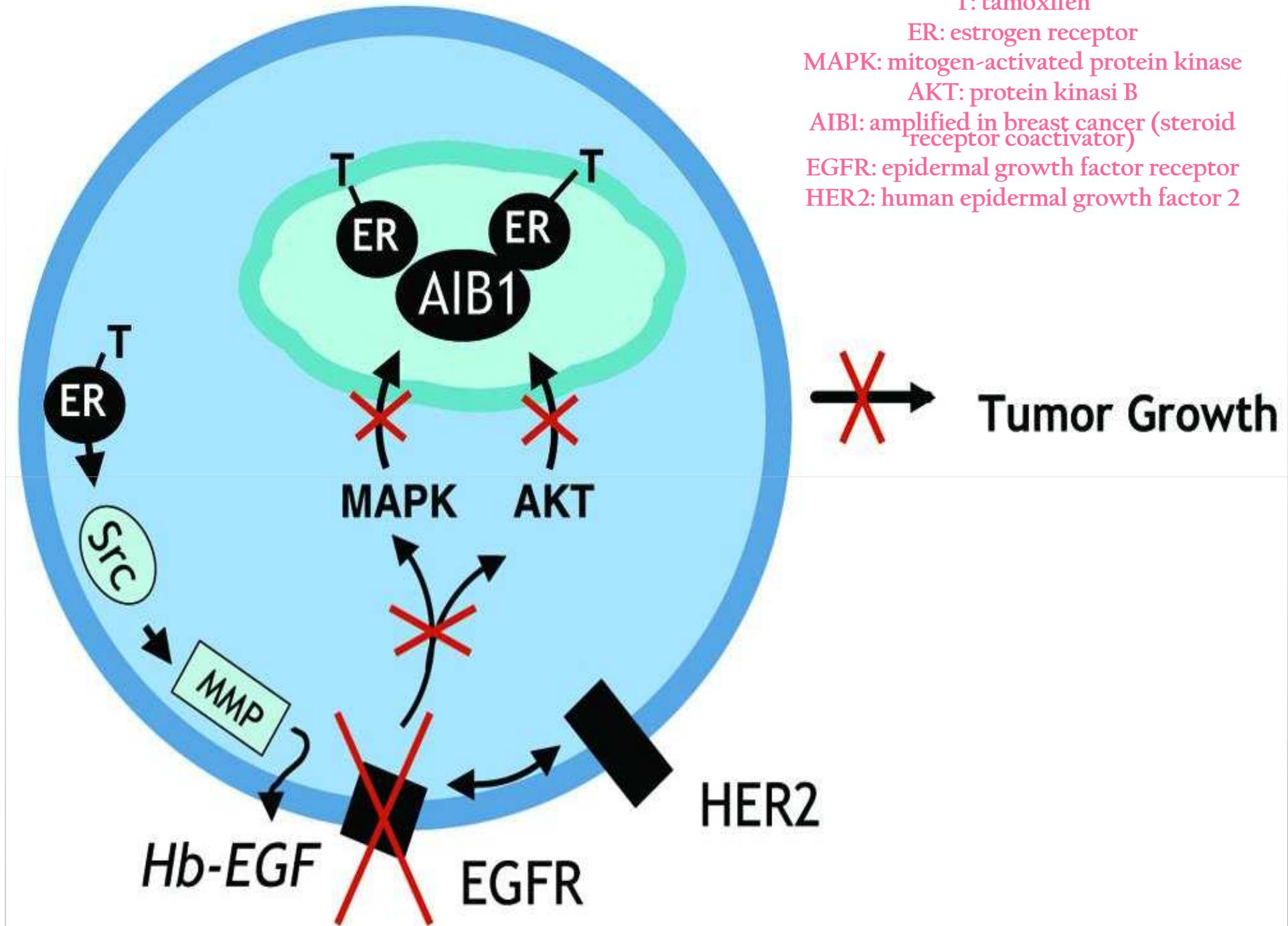
<sup>‡</sup>Naming from the human cytochrome P450 (CYP) Nomenclature Committee [103].

A: Aromatase inhibitors; D: Docetaxel; P: Paclitaxel; T: Tamoxifen; UTR: Untranslated region.

# TAMOXIFEN

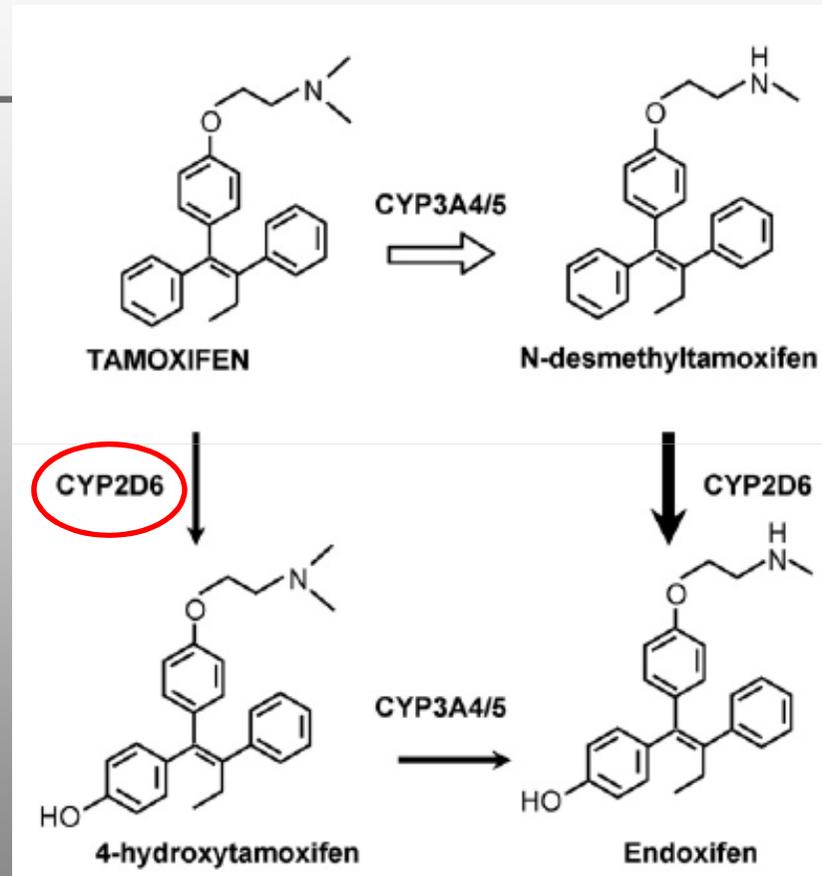
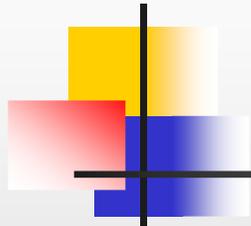
(SERM = modulatore selettivo del recettore degli estrogeni)





T: tamoxifen  
 ER: estrogen receptor  
 MAPK: mitogen-activated protein kinase  
 AKT: protein kinase B  
 AIB1: amplified in breast cancer (steroid receptor coactivator)  
 EGFR: epidermal growth factor receptor  
 HER2: human epidermal growth factor 2

# TAMOXIFEN

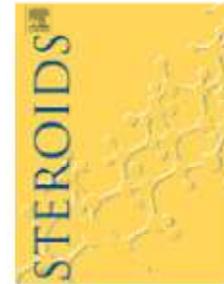




available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/steroids](http://www.elsevier.com/locate/steroids)



Review

## New insights into the metabolism of tamoxifen and its role in the treatment and prevention of breast cancer

*V. Craig Jordan*

Journal Of Pharmaceutical Sciences  
(2007) 96 (9): 2224 – 2231

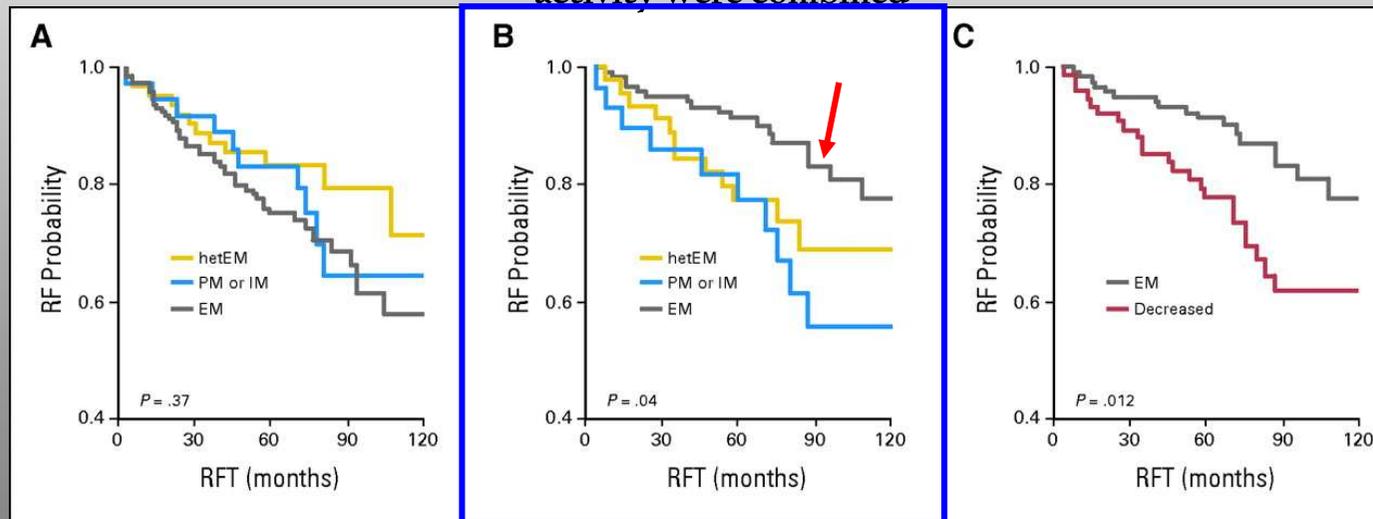
**CYP2D6 polymorphisms and the impact on tamoxifen therapy**

**JN. Beverage, TM. Sissung, AM. Sion, R. Danesi, WD. Figg**

## Breast Cancer Treatment Outcome With Adjuvant Tamoxifen Relative to Patient CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes

Werner Schroth, Lydia Antoniadou, Peter Fritz, Matthias Schwab, Thomas Muerdter, Ulrich M. Zanger, Wolfgang Simon, Michel Eichelbaum, and Hilrud Brauch

Fig 1. Kaplan-Meier probabilities of relapse-free time (RFT) for CYP2D6-metabolizer phenotypes predicted from genotypes: (A) patients not treated with tamoxifen (noTAM); (B) patients treated with adjuvant tamoxifen monotherapy (mTAM); (C) carriers of one or two impaired CYP2D6 alleles predictive for decreased enzyme activity were combined



### Caucasici

EM : metabolizzatore estensivo (\*1, \*2A)  
 IM : metabolizzatore intermedio (\*10; \*41) 71%  
 PM : metabolizzatore basso (\*4; \*5) 26%

CYP2D6 EM beneficio nel ridurre la ricorrenza del tumore alla mammella

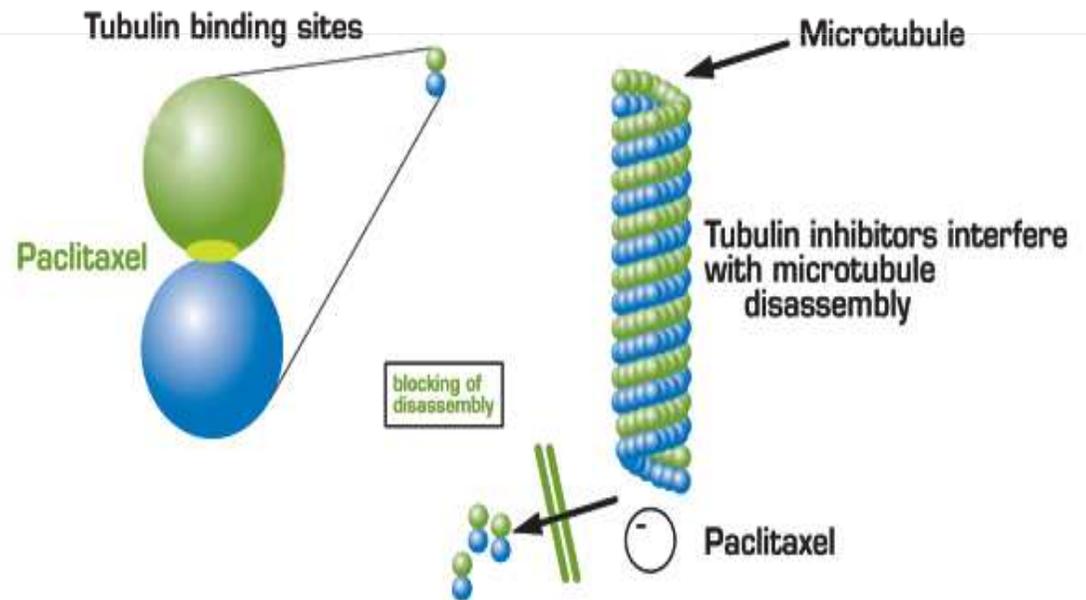
# Common chemotherapy agents administered to women with breast cancer

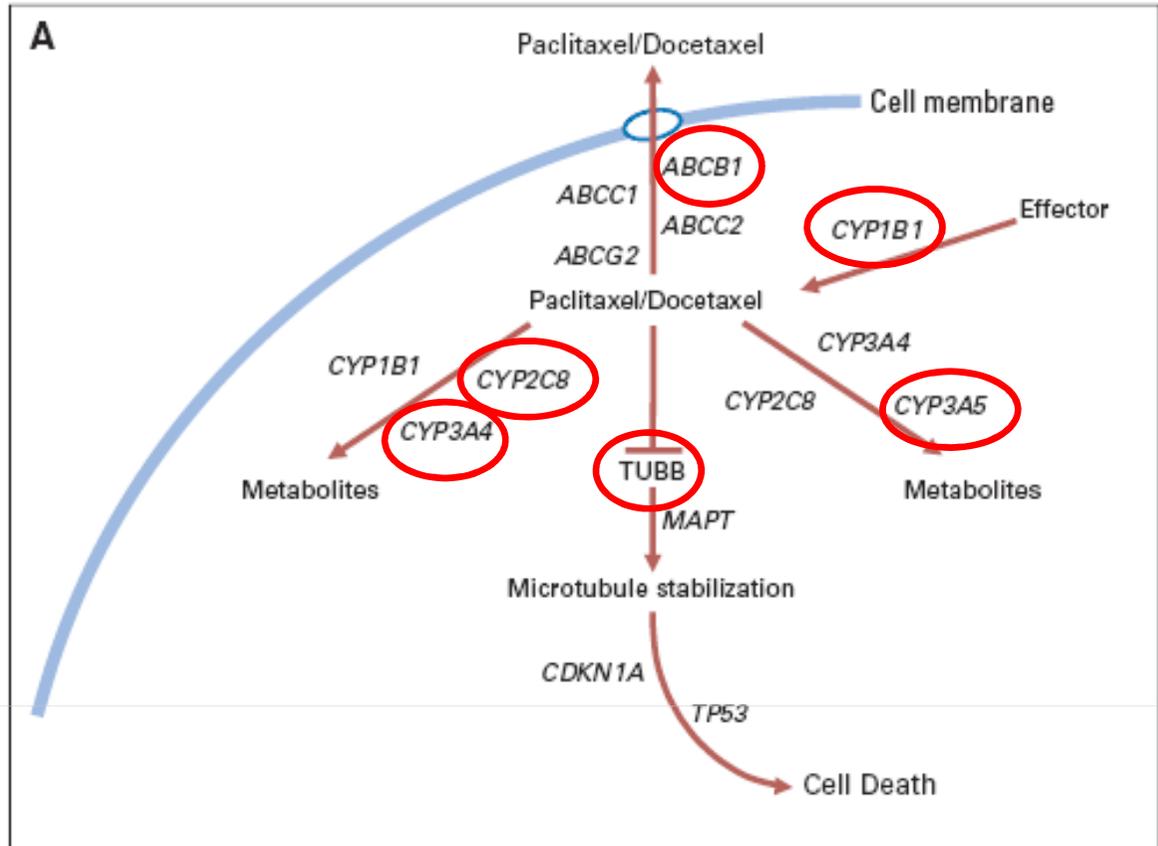
| <i>Regimen</i>               | <i>Mechanism of action</i>   | <i>Common toxicities</i>  |
|------------------------------|--|---|
| Cyclophosphamide             | Alkylating agent. Requires metabolic activation by cytochrome P450 enzymes to 4-hydroxy-cyclophosphamide to exert antitumor activity   | Myelosuppression, mainly leukopenia, nausea and vomiting, skin and nail hyperpigmentation, gonadal dysfunction. High dose: hemorrhagic cystitis, secondary leukemia   |
| Doxorubicin, epirubicin      | Anthracyclines. Form complexes with DNA by intercalation between base pairs, leading to formation of free radicals and inhibition of DNA topoisomerase II catalytic activity. Activates protein kinase C-mediated signal transduction pathways | Myelosuppression, mainly leukopenia, acute and delayed nausea and vomiting, mucositis, and skin and nail hyperpigmentation. Acute and chronic cardiac toxicity associated with higher cumulative doses or with other predisposing cardiac factors.                          |
| Paclitaxel, docetaxel        | Promotes microtubule assembly and stabilizes tubulin formation to induce mitotic block. Possible proapoptotic and antiangiogenic activity  | Myelosuppression, mainly leukopenia, myalgias and arthralgias, sensory peripheral neuropathy, and sporadic anaphylactoid reactions (greatly reduced by the administration of corticosteroids). Edema and nail changes may be seen with higher cumulative doses of docetaxel |
| 5-Fluorouracil, capecitabine | Analogue of naturally occurring pyrimidine uracil. Inhibit thymidylate synthase (TS), which has a significant role in catalyzing deoxyuridylylate (dUMP) to thymidilate (dTMP)   | Myelosuppression, nausea and vomiting, diarrhea, and hand foot syndrome. Rare ocular and neurological toxicity  |

# TAXANI



*Taxus  
brevifolia*  
Paclitaxel

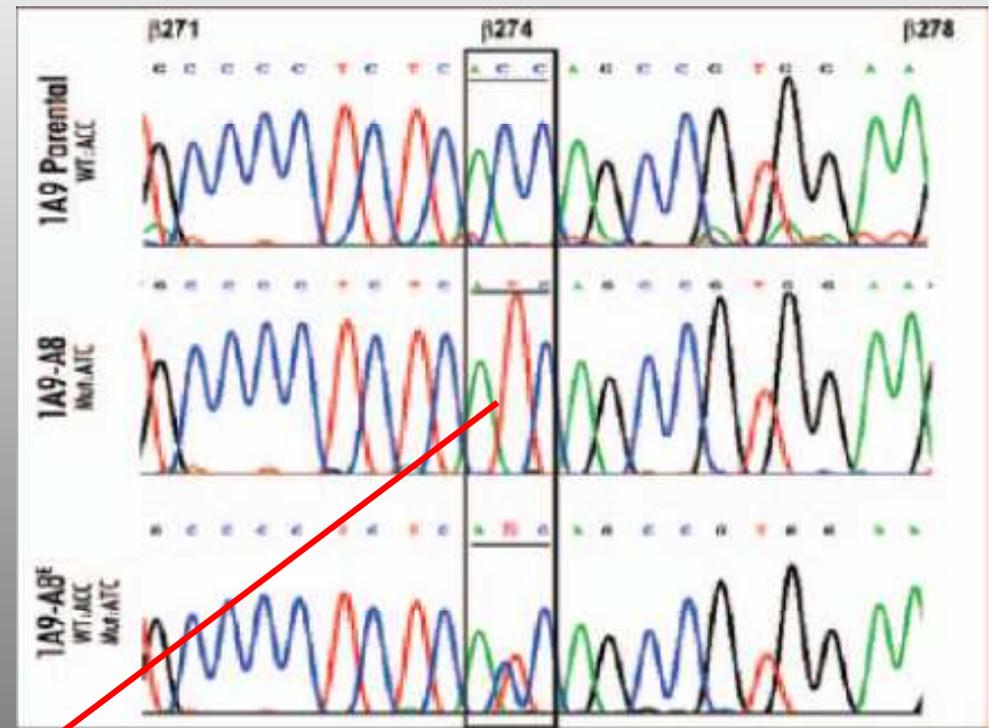
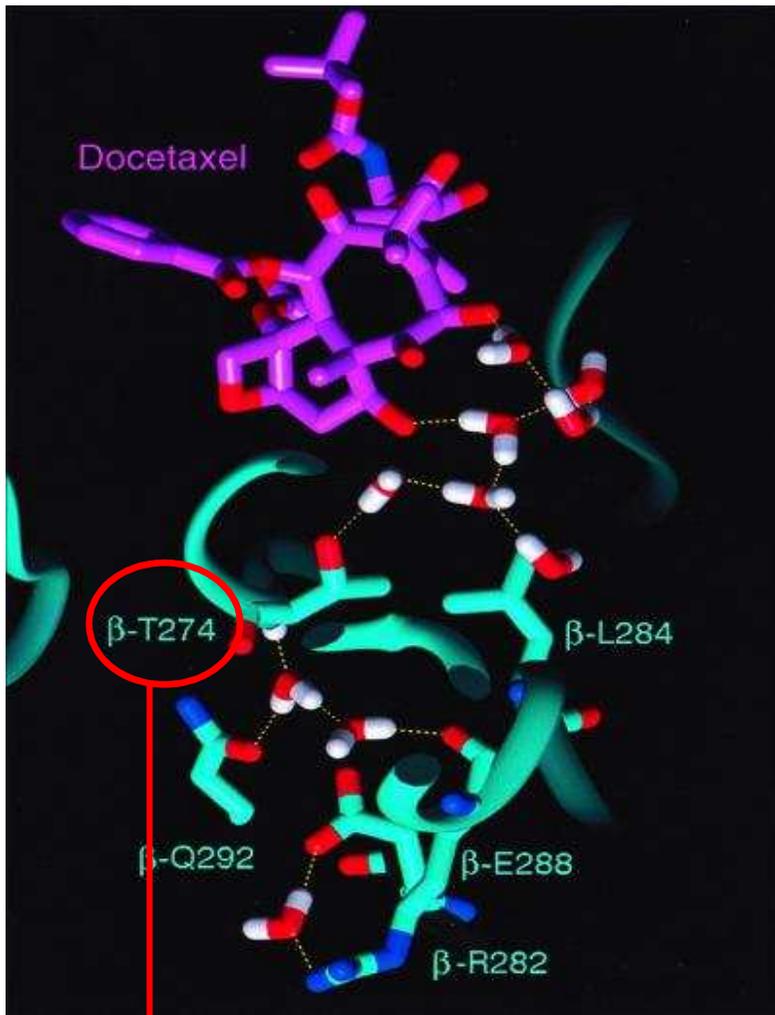




|        |            |            |  |
|--------|------------|------------|--|
| Taxani | TUBB       | Bersaglio  | Resistenza a terapia   |
|        | ABCB1/MDR1 | Transporto | Resistenza a terapia / Aumento risposta<br>Effetti collaterali |
|        | CYP2C8     | DME        | Ridotto metabolismo  |
|        | CYP3A4     | DME        | ?  |
|        | CYP3A5     | DME        | ?  |
|        | CYP1B1     |            | Aumento sopravvivenza  |

Nicoletti MI et al. Clin Cancer Res  
(2001)

TUBB  
Beta C>T 274



Sito di legame  
paclitaxel

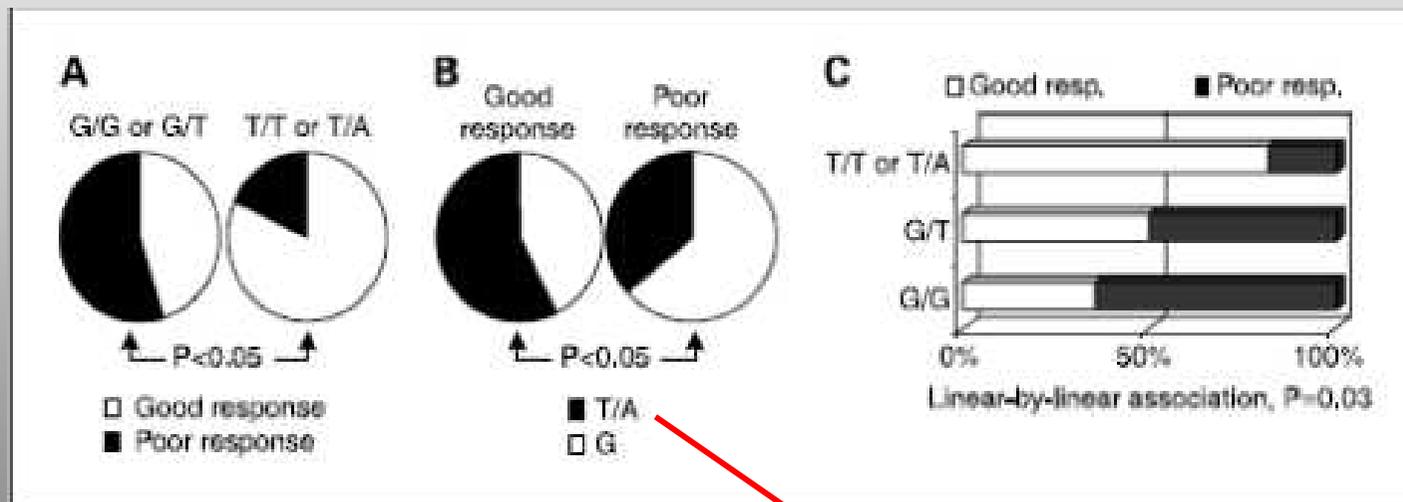
Resistenza a  
terapia

*mdr-1* Single Nucleotide Polymorphisms in Ovarian Cancer Tissue:  
G2677T/A Correlates with Response to Paclitaxel Chemotherapy

Henrik Gréen,<sup>1</sup> Peter Söderkvist,<sup>2</sup> Per Rosenberg,<sup>3</sup> György Horvath,<sup>4</sup> and Curt Peterson<sup>1</sup>

Clin Cancer Res 2006;12(3) February 1, 2006

ABCBI  
G2677T/A



Caucasici  
GG 27%  
GT 39%  
TT 26%

Miglior risposta al trattamento



"Here's my  
sequence..."

*New Yorker*

# ■ Conclusioni

- Le patologie tumorali rappresentano un campo di straordinaria importanza in **genetica medica** per le varie e diverse implicazioni che esse presentano:
  - Caratteristiche **patogenetiche**
  - Interazioni con **step biologici** molto rilevanti nell'economia della cellula
  - Percorsi **diagnostici complessi**
    - **Modelli ereditari**
    - Figure di **rischio**
    - Test genetici **predittivi**
    - **Terapie** innovative