

8. Luglio

Svelato il mistero della aneuploidia dei tumori

*Quello che è più incomprensibile
è che ci sia ancora qualcosa di comprensibile.*
Albert Einstein

I cambiamenti del numero di copie del cromosoma, altrimenti noti come **aneuploidia**, sono una caratteristica onnipresente dei genomi tumorali .

Mentre la pervasività dell'aneuploidia nel cancro è nota da oltre un secolo il suo ruolo dell'aneuploidia nello sviluppo del tumore è sempre rimasto controverso e "misterioso".

È stato proposto che i *guadagni cromosomici* siano un meccanismo per aumentare l'attività dei geni che promuovono il tumore che si trovano all'interno delle regioni alterate

Tuttavia, mancano prove di questa ipotesi ed è stato alternativamente suggerito che l'**aneuploidia** potrebbe insorgere come risultato della *perdita del controllo del checkpoint* che si verifica frequentemente nei tumori maligni avanzati.

Infatti, gli individui con sindrome di Down, che è causata dalla triplicazione del cromosoma 21, hanno un rischio significativamente ridotto di sviluppare la maggior parte dei tumori solidi, suggerendo che in alcuni casi l'**aneuploidia** può effettivamente avere proprietà di soppressione del tumore



Questi cromosomi provengono da una cellula tumorale del polmone che trasporta copie extra di quasi tutti i cromosomi. ONCOTARGET E TERAPIA

La capacità di interrogare direttamente il ruolo dell'**aneuploidia** nel cancro è stata storicamente limitata dalle difficoltà sperimentali coinvolte nella manipolazione di interi bracci cromosomici.

Negli ultimi 40 anni, i ricercatori sul cancro hanno utilizzato tutti gli *strumenti standard* della genetica molecolare, tra cui la *sovraespressione genica*, il *knockdown* e la *mutagenesi*, per sviluppare una profonda comprensione di molti singoli oncogeni e soppressori tumorali .

Ad esempio, le funzioni biologiche di geni come **KRAS e TP53** sono state chiarite in parte creando e analizzando linee cellulari isogeniche che esprimono o mancano questi geni

-Bunz F. et al. Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage. *Science* 282, 1497–1501 (1998).

-Shirasawa S., Furuse M., Yokoyama N. & Sasazuki T. Altered growth of human colon cancer cell lines disrupted at activated Ki-ras. *Science* 260, 85–88 (1993).

Tuttavia, gli approcci esistenti per le manipolazioni di un singolo gene non sono sufficienti per comprendere i cambiamenti su scala cromosomica che si verificano comunemente nei tumori e che influenzano *centinaia o migliaia* di geni contemporaneamente. Le conseguenze dell'eliminazione di specifici cromosomi aneuploidi dalle cellule tumorali umane non sono state mai precedentemente stabilite.

Gli studi sui singoli *geni driver* del cancro hanno portato alla scoperta di un fenomeno chiamato da **Bernard Weinstein's della Columbia**



"dipendenza da oncogeni", in cui la perdita o l'inibizione di un singolo oncogene è sufficiente per indurre la regressione del cancro

Weinstein I. B. Addiction to Oncogenes--the Achilles Heal of Cancer. *Science* 297, 63–64 (2002).

Ad esempio, le *mutazioni in KRAS* causano lo sviluppo del cancro del pancreas e l'ablazione genetica di *KRAS* in un tumore del pancreas **"dipendente da KRAS"** blocca la crescita e innesca l'apoptosi .

Il principio della dipendenza da oncogeni è anche alla base dell'efficacia delle terapie mirate al cancro: i farmaci che inibiscono le "dipendenze" come **EGFR e BRAF** possono provocare risposte cliniche sostenute nei tumori che sono guidate da questi oncogeni

-Sharma S. V. & Settleman J. Oncogene addiction: setting the stage for molecularly targeted cancer therapy. *Genes Dev.* 21, 3214–3231 (2007).

- Ono M. et al. Sensitivity to gefitinib (Iressa, ZD1839) in non-small cell lung cancer cell lines correlates with dependence on the epidermal growth factor (EGF) receptor/extracellular signal-regulated kinase 1/2 and EGF receptor/Akt pathway for proliferation. *Mol. Cancer Ther.* 3, 465–472 (2004)

- Chapman P. B. et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N. Engl. J. Med.* 364, 2507–2516 (2011).

Precedenti progetti di *sequenziamento del genoma* del cancro hanno rivelato che i **modelli di aneuploidia** osservati nei tumori umani non sono casuali e che eventi specifici di guadagno cromosomico si verificano significativamente più spesso del previsto per caso

-Knouse K. A. et al. [*Aneuploidy in Cancer: Seq-ing Answers to Old Questions*](#). *Annu. Rev. Cancer Biol.* 1, 335–354 (2017).

-Beroukhim R. et al. [*The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers*](#). *Nature* 463, 899–905 (2010).

-Zack T. I. et al. [*Pan-cancer patterns of somatic copy number alteration*](#). *Nat. Genet.* 45, 1134–1140 (2013). [

In sintesi: Le cellule tumorali presentano numerose alterazioni genomiche. Il cambiamento più comune, noto come aneuploidia, comporta la perdita o l'acquisizione di cromosomi completi o di sezioni di cromosomi (braccia). Circa il **90% dei tumori** e il **75% dei tumori del sangue** sono **aneuploidi**. Sebbene l'aneuploidia possa favorire lo sviluppo e la crescita del cancro, potrebbe invece essere il risultato del "tumulto" nelle cellule tumorali e non avere effetti positivi o negativi.

Jason Sheltzer



con il suo team della Yale University School of Medicine **ha ipotizzato** che queste ricorrenti aneuploidie potessero esse stesse rappresentare un nuovo tipo di "dipendenza" dal cancro, analogo al concetto di dipendenza da oncogeni. Allo stesso modo, l'eliminazione di queste "dipendenze da aneuploidia" potrebbe bloccare la crescita del cancro e sopprimere i fenotipi maligni.

Per verificare questa ipotesi il suo team ha sviluppato una serie di *tecniche computazionali e funzionali* per esplorare le somiglianze tra **aneuploidia** e **oncogeni** e per scoprire le *conseguenze fenotipiche* dell'eliminazione dei cromosomi aneuploidi ricorrenti dai tumori consolidati.

Hanno così dimostrato che il **DNA extra può accelerare la crescita delle cellule e ostacolare una delle principali difese antitumorali del corpo**. Questo accumulo cromosomico può lasciare alcuni tumori suscettibili a determinati farmaci, aprendo tuttavia la possibilità di trattamenti su misura.

Determinare se le cellule tumorali guadagnano da numeri di cromosomi anormali si è rivelato difficile.

Tuttavia, i ricercatori hanno recentemente iniziato a implementare *l'editor del genoma CRISPR/Cas9*, che consente agli scienziati di estrarre il DNA in posizioni specifiche o inserire nuove sequenze, per produrre aneuploidie nelle cellule e rimuoverle.

Nel report descritto su Science

Oncogene-like addiction to aneuploidy in human cancers

descrivono la tecnica per testare gli effetti di un tipo di aneuploidia, in cui le cellule acquisiscono una copia extra del braccio più grande del **cromosoma 1**, **Il più grande dei nostri cromosomi, porta circa 2000 geni, quasi il 10% del nostro totale numero.**

I dati sui campioni di tumore esaminati hanno indicato che la duplicazione di questo braccio è una delle prime anomalie genomiche a comparire nel **cancro al seno** e **nel melanoma**, suggerendo che potrebbe essere alla base di questi e forse di altri tumori.

Dopo aver eliminato il braccio in eccesso dalle linee cellulari di **carcinoma ovarico aneuploide**, **cancro allo stomaco** e **melanoma**. Hanno quindi misurato la velocità con cui le cellule crescevano in coltura. Rispetto alle cellule che sono rimaste aneuploidi, le cellule "disarmate" erano più lente a proliferare

I ricercatori del **team Sheltzer** hanno quindi iniettato nei topi le **cellule modificate con CRISPR**, così come le cellule che conservavano la copia di riserva del braccio del **cromosoma 1**.

Dopo circa **4 settimane**, i tumori generati dalle cellule ancora aneuploidi erano **25 volte più grandi** delle crescite risultanti dalle cellule modificate; Il braccio in più era anche necessario affinché le cellule diventassero cancerose.

Le cellule potenzialmente cancerose prive del braccio non hanno prodotto tumori quando iniettate nei topi.

Il passo successivo del team è stato quello di chiedersi in che modo le cellule tumorali traggono profitto da copie aggiuntive del braccio cromosomico. Sebbene ci siano più di 1000 geni su questo braccio, i ricercatori ne hanno individuato uno che sembrava conferire molti dei benefici. Rubricato come **MDM4**, contrasta gli effetti della p53, una potente proteina che combatte i tumori che consente alle cellule di riparare i danni al DNA.

Sempre utilizzando **CRISPR**, è stato dimostrato che anche altri tipi di aneuploidie erano risorse. Anche le cellule tumorali con **braccia extra di cromosomi 7 o 8** hanno ottenuto una spinta alla crescita. Tuttavia, **l'aneuploidia del cromosoma 1** ha fornito un vantaggio maggiore. Come hanno evidenziato le cellule tumorali erano "dipendenti" da questa alterazione, necessaria per una rapida crescita.

Tuttavia, questa dipendenza da aneuploidia potrebbe essere una vulnerabilità.

Il braccio più grande del **cromosoma 1** porta un gene la cui proteina può attivare determinati farmaci. Le cellule aneuploidi hanno una terza copia del gene, quindi dovrebbero generare più versioni attive. Quando i ricercatori hanno testato due dei farmaci sulle cellule tumorali, hanno scoperto che le molecole "uccidevano" una percentuale maggiore di cellule che erano aneuploidi per il braccio lungo del **cromosoma 1**.

Uno di questi farmaci è ora in sperimentazione clinica come trattamento del cancro; i ricercatori suggeriscono che funzionerebbe meglio per i pazienti i cui tumori hanno aneuploidia del cromosoma 1.

Alcune considerazioni a margine del lavoro

I risultati ottenuti sollevano l'entusiasmante possibilità che le **"dipendenze da aneuploidia"** possano rappresentare una nuova vulnerabilità terapeutica nel cancro.

I precedenti tentativi di colpire l'aneuploidia si sono concentrati su fenotipi condivisi tra cellule altamente aneuploidi, come alterazioni nella geometria del fuso

-[Quinton R. J. et al. *Whole-genome doubling confers unique genetic vulnerabilities on tumour cells*. *Nature* 590, 492–497 \(2021\).](#)

-[Cohen-Sharir Y. et al. *Aneuploidy renders cancer cells vulnerable to mitotic checkpoint inhibition*. *Nature* 590, 486–491 \(2021\).](#)

L'approccio originale di [Jason Sheltzer](#) di sfruttare i geni che sono codificati su un cromosoma aneuploide, consentirebbe un targeting specifico del cromosoma.

In particolare la sovraespressione di geni specifici, ad esempio pompe importatrici di farmaci o enzimi necessari per l'attivazione di un profarmaco, potrebbe sensibilizzare i tumori a composti altrimenti meglio tollerati nel tessuto euploide.

Questi farmaci potrebbero essere particolarmente efficaci se somministrati a pazienti con tumori che presentano guadagni del **cromosoma 1**. Più in generale, i composti la cui funzione anticancro è potenziata dai geni codificati sui cromosomi aneuploidi potrebbero essere usati per dirigere l'evoluzione cellulare lontano da certe aneuploidie e verso lo stato diploide a bassa malignità.

Ma l'aneuploidia è solo una delle confusioni genomiche nelle cellule tumorali, avverte il biologo e patologo del cancro [Jinsong Liu dell'MD Anderson Cancer Center dell'Università del Texas](#).

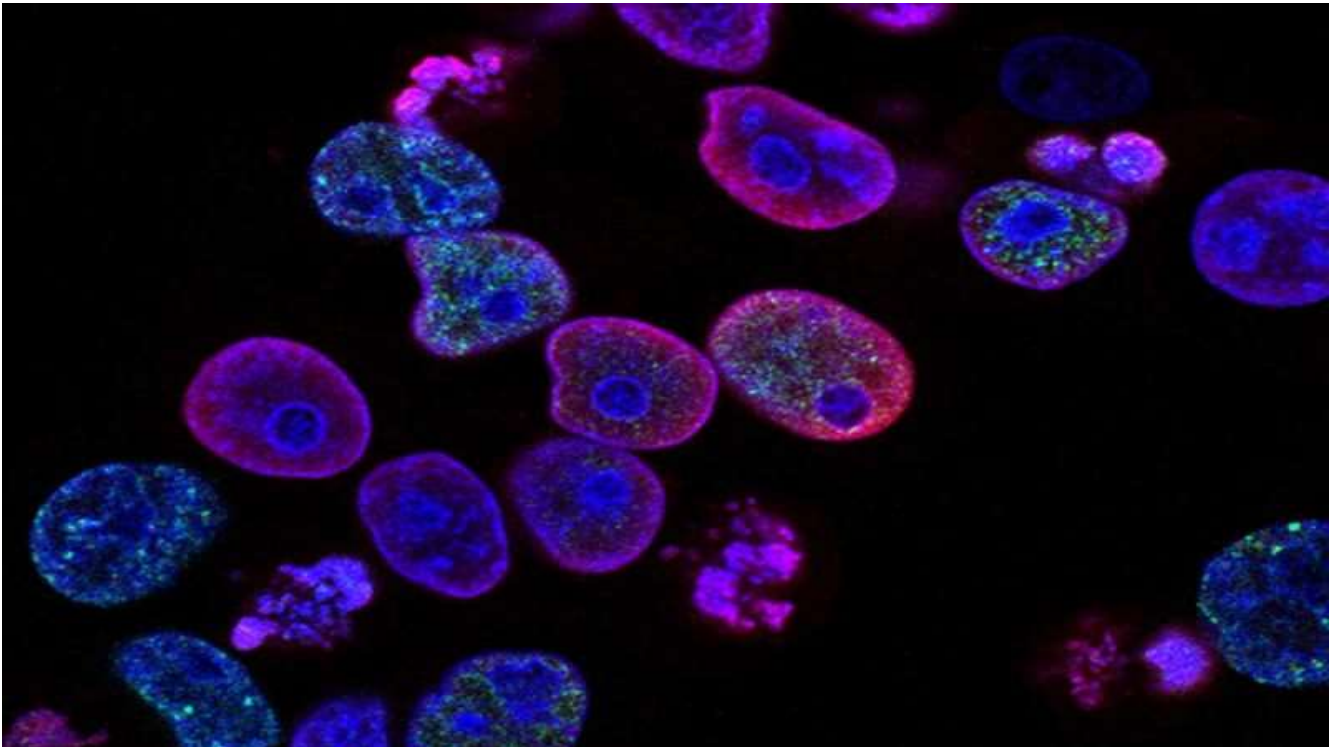


Le cellule tumorali spesso acquisiscono interi set di cromosomi, non solo singoli, con conseguente numero anormale di tutti i 23 cromosomi.

Ritiene che il [team Sheltzer](#) ha perso qualcosa di fondamentale" concentrandosi sull'aneuploidia, e che il targeting dell'aneuploidia potrebbe non essere efficace, dati i numerosi e complessi cambiamenti genomici nelle cellule tumorali.

Il [team della Yale](#) rimane convinto che valga la pena scoprire se altri tipi di aneuploidie apportano benefici alle cellule tumorali. Attualmente stanno analizzando con la loro metodica ogni braccio cromosomico e ogni tipo di cancro.

Work in progress...Buona fortuna !



Cellule tumorali aneuploidi

Lecture consigliate

Bosco N et al [KaryoCreate: A CRISPR-based technology to study chromosome-specific aneuploidy by targeting human centromeres.](#) *Cell.* 2023 Apr 27;186(9):1985-2001.e19.

L'aneuploidia, la presenza di guadagni o perdite cromosomiche, è un segno distintivo del cancro. Qui, descriviamo KaryoCreate (tecnologia di aneuploidia progettata da CRISPR del cariotipo), un sistema che consente la generazione di aneuploidie specifiche del cromosoma mediante la co-espressione di uno sgRNA che prende di mira le ripetizioni α -satellite di legame CENPA specifiche del cromosoma insieme a dCas9 fuso con KNL1 mutante. Progettiamo sgRNA unici e altamente specifici per 19 dei 24 cromosomi. L'espressione di questi costrutti porta alla misgregazione e all'induzione di guadagni o perdite del cromosoma mirato nella progenie cellulare, con un'efficienza media dell'8% per i guadagni e del 12% per le perdite (fino al 20%) convalidata su 10 cromosomi. Utilizzando KaryoCreate nelle cellule epiteliali del colon, dimostriamo che la perdita del cromosoma 18q, frequente nei tumori gastrointestinali, promuove la resistenza al TGF- β , probabilmente a causa della delezione emizigote sinergica di più geni. Complessivamente, descriviamo una tecnologia innovativa per creare e studiare la missegregazione cromosomica e l'aneuploidia nel contesto del cancro e oltre.

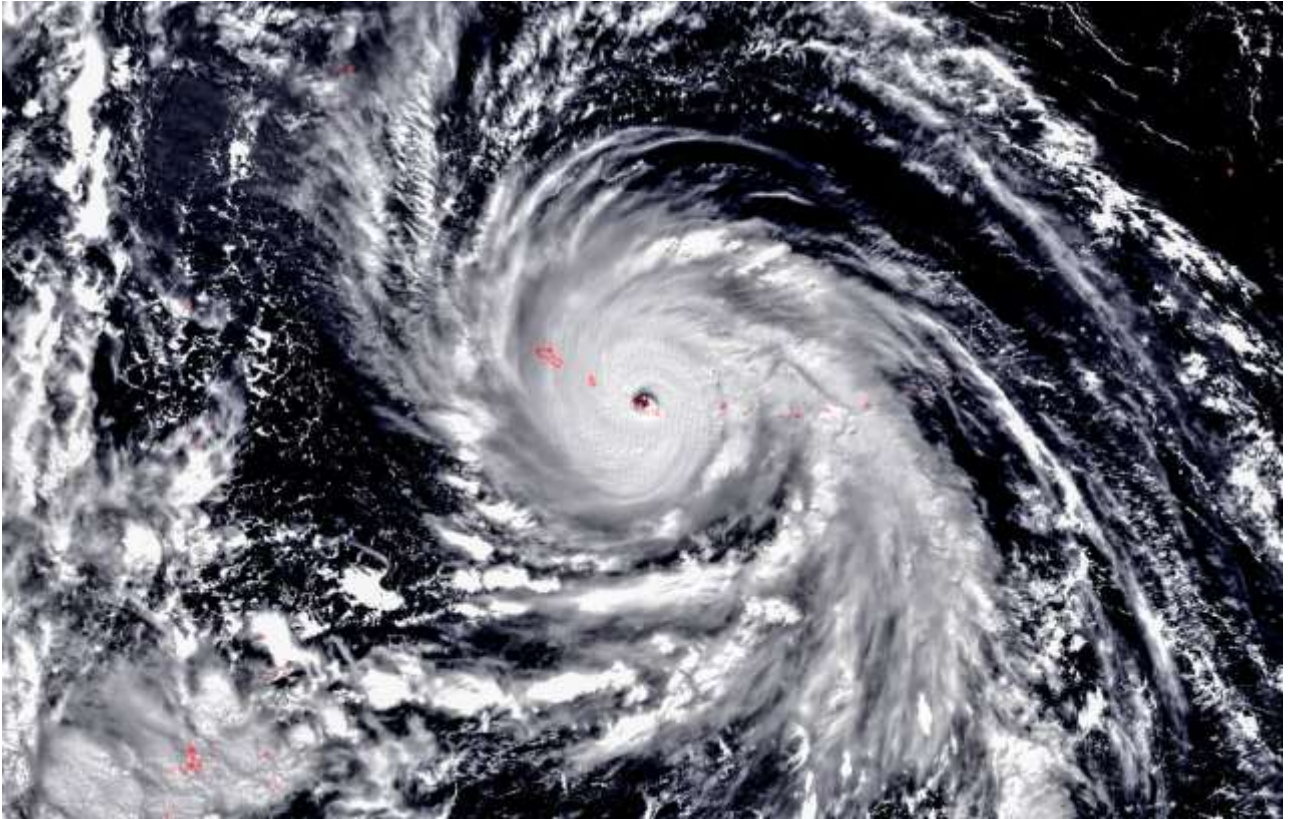
Guo KS et al [Tumor collagens predict genetic features and patient outcomes.](#) *NPJ Genom Med.* 2023 Jul 6;8(1):15

La matrice extracellulare (ECM) è un determinante critico del destino del tumore che riflette l'uscita da una miriade di tipi di cellule nel tumore. I collagene costituiscono i componenti principali della MEC tumorale. La modifica della composizione del collagene nei tumori insieme al loro impatto sugli esiti dei pazienti e sui possibili biomarcatori rimane in gran parte sconosciuta. L'espressione dell'RNA dei 43 geni del collagene da tumori solidi in The Cancer Genome Atlas (TCGA) è stata raggruppata per classificare i tumori. L'analisi di PanCancer ha rivelato come i collagene da soli possano identificare il tessuto di origine. Il raggruppamento di collagene in ciascun tipo di cancro ha dimostrato forti associazioni con sopravvivenza, immunoambienti specifici, mutazioni geniche somatiche, variazioni del numero di copie e aneuploidia. Abbiamo sviluppato

un classificatore di machine learning che prevede l'aneuploidia, e lo stato di alterazione del numero di copie del braccio cromosomico (CNA) basato sulla sola espressione del collagene con elevata precisione in molti tipi di cancro con mutazioni somatiche, suggerendo una forte relazione tra il contesto dell'ECM del collagene e specifiche alterazioni molecolari. Questi risultati hanno ampie implicazioni nella definizione della relazione tra i difetti genetici correlati al cancro e il microambiente tumorale per migliorare la prognosi e il targeting terapeutico per la cura del paziente, aprendo nuove strade di indagine per definire gli ecosistemi tumorali.

Sanz-Gómez N et al. [Whole-Genome Doubling as a source of cancer: how, when, where, and why?](#) Front Cell Dev Biol. 2023 Jun 5;11:1209136.

L'instabilità cromosomica è un noto segno distintivo del cancro, che porta ad una maggiore plasticità genetica delle cellule tumorali, che favorisce l'aggressività del cancro e una prognosi infausta. Una delle principali fonti di instabilità cromosomica sono gli eventi che portano a una duplicazione del genoma intero (WGD) e alla poliploidia cellulare successivamente generata. Negli ultimi anni, diversi studi hanno dimostrato che il WGD si verifica nelle prime fasi della trasformazione cellulare, il che consente alle cellule di diventare successivamente aneuploidi, portando così alla progressione del cancro. D'altra parte, altri studi indicano che la poliploidia svolge un ruolo di soppressore del tumore, inducendo l'arresto del ciclo cellulare, la senescenza cellulare, l'apoptosi e persino la differenziazione cellulare, a seconda del tipo di cellula del tessuto. C'è ancora una lacuna nella comprensione di come le cellule sottoposte a WGD possano superare l'effetto deleterio sulla forma fisica delle cellule ed evolversi per diventare tumorali. Alcuni laboratori nel campo dell'instabilità cromosomica hanno recentemente esplorato questo paradosso, trovando biomarcatori che modulano le cellule poliploidi a diventare oncogeniche. Questa recensione offre una visione storica di come il WGD e la poliploidia influenzano la forma fisica delle cellule e la progressione del cancro e riunisce gli ultimi studi che descrivono i geni che aiutano le cellule ad adattarsi alla poliploidia.



Nuove tecniche di intelligenza artificiale potrebbero aiutare a prevedere meglio i cicloni come il tifone Yutu del 2018, che si è intensificato rapidamente prima di colpire Tinian e Saipan

L'intelligenza artificiale prevede il tempo in un lampo. Un modello che utilizza l'intelligenza artificiale (AI) prevede il tempo globale in modo accurato e oltre 10.000 volte più velocemente rispetto al miglior sistema attualmente in uso riferiscono i ricercatori questa settimana su *Nature*.

Lo strumento convenzionale, gestito dal Centro europeo per le previsioni meteorologiche a medio termine, è computazionalmente intensivo e richiede ore di calcoli del supercomputer per produrre una previsione di 10 giorni.

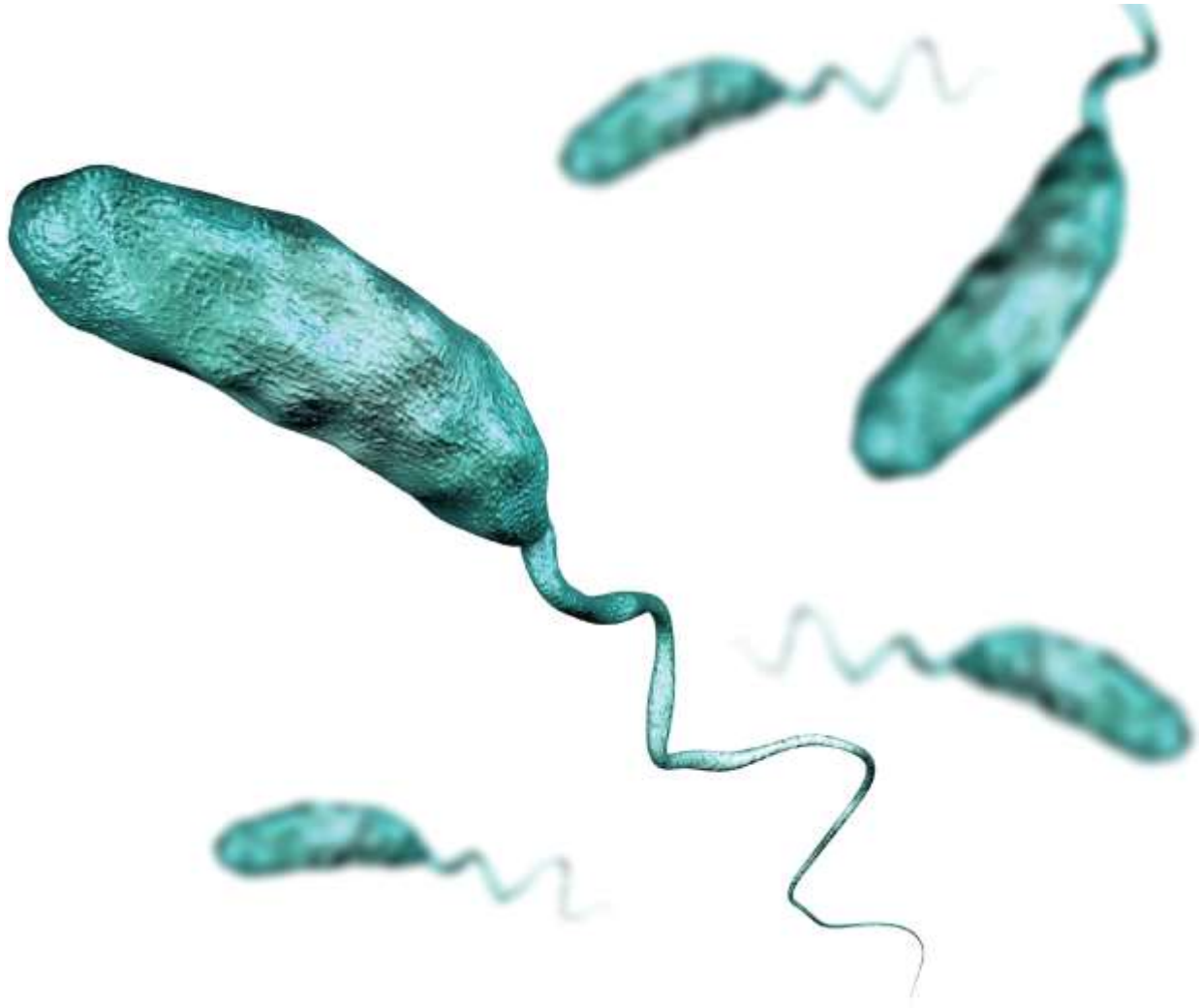
Il nuovo modello basato sull'intelligenza artificiale, denominato **Pangu-Weather e sviluppato da Huawei**, il gigante tecnologico cinese, migliora i precedenti modelli basati sull'intelligenza artificiale simulando il tempo a diverse altitudini e prevedendo i cicloni tropicali, con risultati affidabili fino a 10 giorni, affermano i ricercatori. Il team di ricerca ha addestrato il modello su 39 anni di dati meteorologici storici; il sistema non è ancora testato utilizzando dati osservativi in tempo reale.

Anche un altro modello meteorologico basato sull'intelligenza artificiale, GraphCast, descritto da Google DeepMind in una pre stampa del dicembre 2022, ha superato il sistema europeo.

Domenica 9 Luglio:

Il suono del silenzio

The immunologist's dirty little secret



Come viene regolata la segnalazione immunitaria innata