



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

ONCOGENEZA

Genetica și Genomica Cancerului

Cancerul este una dintre cele mai frecvente și grave boli observate în medicina clinică. Există 14 milioane de cazuri noi de cancer diagnosticate în fiecare an și peste 8 milioane de decese din aceasta cauză la nivel mondial.

Cancerul conduce în mod invariabil la deces, dacă nu este tratat. Identificarea persoanelor cu risc crescut de cancer înainte de dezvoltarea acestuia este un obiectiv important al cercetărilor genetice.

Atât pentru cei cu o predispoziție moștenită pentru cancer, precum și pentru cei din populația generală, diagnosticul precoce al cancerului și tratamentul său rapid sunt vitale și ambele se bazează tot mai mult pe progresele înregistrate în secvențierea genomului și analiza expresiei genelor.

Uneori, anumite tipuri de cancer au o frecvență mai mare în cadrul aceleiași familii. Cauzele acestui fenomen sunt multiple - membrii aceleiași familii au în comun aceiași factori de risc (de exemplu fumatul, care poate cauza multiple forme de cancer; obezitatea etc.) sau împart aceeași moștenire genetică (gene anormale care se transmit în succesiunea generațiilor).

Aproximativ 5-10 % dintre toate formele de cancer se transmit ereditar.

Neoplazia

Cancerul este numele folosit pentru a descrie cele mai virulente forme de **neoplazie**, un proces patologic caracterizat prin proliferare celulară necontrolată care conduce la o masă sau tumoră (**neoplasm**).

Acumularea anormală de celule în neoplasme apare din cauza unui dezechilibru între procesele normale de proliferare și pierdere celulară. Celulele proliferază pe măsură ce parcurg ciclul celular și se divid prin mitoză. Pierderea celulară, datorită morții celulare programate, îndepărtează celulele dintr-un țesut.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Pentru ca un neoplasm să fie un cancer, trebuie să fie **malign**, ceea ce înseamnă nu numai că este capabil de o creștere necontrolată, dar de asemenea are capacitatea de a invadea țesuturile învecinate care înconjoară locul de origine (**situsul primar**) și de a se răspândi (**metastaza**) la distanță.

Cancerul nu este o singură boală, ci mai degrabă se prezintă sub multe forme și grade de malignitate.

Există trei clase principale de cancer:

- **Sarcoame**, în care tumora apare în țesutul mezenchimal, cum ar fi osul, mușchiul, țesutul conjunctiv sau sistemul nervos;
- **Carcinoame**, care provin din țesut epitelial, cum ar fi celulele mucoasei intestinale, bronhiile sau ductele mamare; și
- **Neoplasme maligne hematopoietice și limfoide**, cum ar fi leucemia și limfomul, care se răspândesc în măduva osoasă, sistemul limfatic și sângele periferic.

În cadrul fiecărui grup major, tumorile sunt clasificate în funcție de localizare, tipul de țesut, aspectul histologic, gradul malignității, aneuploidia cromozomială și, din ce în ce mai mult, în funcție de mutațiile genetice sau anomaliile expresiei genice găsite în interiorul tumorii.

Descoperirile continue din domeniul geneticii moleculare au îmbunătățit cunoștințele legate de ciclul celular și funcțiile celulelor. Plecând de la informații din ce în ce mai amanunțite și precise legate de comportamentul fiziologic al celulelor organismului uman - au fost elucidate aspecte importante ale apariției și dezvoltării proceselor neoplazice.

Fiecare celulă are un centru de control - nucleul - care conține informațiile necesare celulei pentru procesele de creștere, diviziune și îndeplinirea funcțiilor specifice. Celulele folosesc genele în mod selectiv, astfel încât unele dintre ele sunt activate sau inactivate în anumite momente ale ciclului celular în funcție de necesitățile celulare de moment.

Cancerul este un grup de afecțiuni determinate de modificări patologice ale creșterii, proliferării și morții celulare. Aceste procese sunt controlate de 3 clase de gene majore: oncogene, gene supresor al creșterii tumorale și gene de stabilitate.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Numărul de mutații prezente într-o tumoră poate varia de la câteva până la mai multe zeci de mii. Majoritatea mutațiilor identificate prin secvențiere în țesutul tumoral par să fie accidentale (întâmplătoare) și nu sunt recurente în anumite tipuri de cancer, probabil apar odată cu dezvoltarea cancerului, mai degrabă decât să determine dezvoltarea și progresia neoplaziei în mod direct. Asemenea mutații sunt denumite **mutații pasagere („passenger mutations“)**.

Cu toate acestea, un subset de câteva sute de gene a fost găsit în mod repetat a avea mutații cu o frecvență ridicată în multe probe de același tip sau chiar în tipuri diferite de cancer, mutații care apar prea frecvent pentru a fi pur și simplu mutații pasagere.

Astfel, aceste gene sunt considerate a fi implicate în dezvoltarea sau progresia cancerul în sine și sunt prin urmare, denumite **gene conductoare („driver genes“)**, adică ele conțin mutații (așa numitele **mutații ale genelor conductoare**) care ar putea determina dezvoltarea și progresia cancerului.

Deși multe gene conductoare sunt specifice anumitor tipuri de tumori, unele dintre ele, cum ar fi cele din gena TP53 ce codifică proteina p53, sunt găsite în marea majoritate a cancerelor de diferite tipuri.

Spectrul de mutații al genelor conductoare

Diferite modificări ale genomului pot acționa ca mutații ale genelor conductoare. În unele cazuri, o schimbare a unui singur nucleotid sau inserțiile și delețiile mici pot constitui o mutație conductoare. Sunt necesare numeroase diviziuni celulare pentru a produce un organism adult de aproximativ 10^{14} celule dintr-o singură celulă, zigotul.

Dată fiind frecvența de 10^{-10} erorilor de replicare/bază de ADN/diviziune celulară și estimarea de 10^{15} diviziuni celulare în timpul vieții unui pacient adult, numai erorile de replicare au ca rezultat apariția a mii de noi mononucleotide sau de mutații mici de tip inserție/deleție în genomul fiecărei celule a organismului.

Unii factori de mediu, cum ar fi agenții carcinogeni din fumul de țigară, ultravioletele sau razele X, cresc rata mutațiilor în întregul genom. Dacă din întâmplare, mutațiile apar în genele conductoare critice dintr-un anumită celulă, atunci procesul oncogenic poate fi inițiat.

De asemenea, mutațiile cromozomiale (de număr) și subcromozomiale (de structură) se pot constitui ca mutații conductoare. Anumite translocații sunt uneori foarte specifice pentru anumite tipuri de



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

cancer și implică gene specifice (de exemplu, translocația BCR - ABL din **leucemia mieloidă cronică** (cazul 10); în contrast, alte tipuri de cancer sunt asociate cu rearanjamente complexe în care cromozomii se rup în numeroase fragmente care apoi se reunesc, formând combinații noi complexe (proces cunoscut sub numele de "distrugere cromozomială").

În cele din urmă, modificările genomice mari implicând mai multe kilobaze de ADN pot constitui baza pentru pierderea sau creșterea funcției uneia sau mai multor gene conductoare.

Modificările genomice mari includ deleția unui segment al unui cromozom sau multiplicarea unui fragment cromozomial pentru a produce regiuni cu mai multe copii ale aceleiași gene (**amplificare genică**).

Funcțiile Celulare ale Genelor Conductoare

Natura anumitor mutații ale genelor conductoare nu este surprinzătoare: mutațiile afectează în mod direct gene specifice ce reglează procese care sunt ușor de înțeles ca fiind importante în oncogeneză.

Aceste procese includ reglarea ciclului celular, proliferarea celulară, diferențierea și ieșirea din ciclul celular, inhibarea creșterii și moartea celulară programată (apoptoză). Cu toate acestea, efectele altor mutații în gene conductoare nu sunt atât de ușor de înțeles și includ gene care acționează mai mult la nivel global și care afectează indirect exprimarea multor altor gene.

Sunt incluse în acest grup gene ai căror produși codificați mențin integritatea genomului și ADN-ului sau gene care afectează expresia genică, fie la nivel transcripțional prin modificări epigenomice, fie la nivel post-transcripțional prin efecte asupra stabilității sau translației ARN mesager (ARNm) sau la nivel post-translațional prin efecte asupra turnover-ului proteic.

Alte gene conductoare afectează translația, de exemplu, genele care codifică ARN necodant din care moleculele microARN reglatoare (ARNmi) derivă (vezi capitolul 3). Mai multe ARNmi au fost găsite intens supraexprimate sau subreglate în diferite tumori, uneori în mod evident.

Deoarece fiecare ARNmi poate regla până la 200 de gene țintă diferite, supraexpresia sau subexpresia ARNmi-urilor poate produce efecte oncogenice pe scară largă deoarece multe gene conductoare vor fi dereglate. Moleculele ARNmi care influențează expresia genelor și contribuie la oncogeneză sunt denumite **oncomir-uri**.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Cancerul este o boală genetică indiferent dacă un cancer apare sporadic la un individ ca urmare a unei mutații somatice sau repetat la mai multe persoane dintr-o familie ca o trăsătură ereditară.

- Genele ale căror mutații provoacă cancer sunt cunoscute ca **gene conductoare (driver genes)** iar mutațiile acestor gene asociate cancerului sunt denumite **mutații conductoare (driver mutations)**.
- Genele driver pot fi încadrate în două categorii distincte: **oncogene activate** și **gene supresoare de tumori (GST)**.

ONCOGENELE

Oncogenele sunt variante ale unor gene normale (protooncogene) care au suferit mutații.

Protooncogenele controlează ciclul celular transmitând celulei informații legate de momentul și frecvența diviziunilor celulare.

Activarea protooncogenelor în oncogene este rezultatul unor mutații cu câștig de funcție, care au efect dominant la nivel celular (o singură alelă este suficientă pentru exprimarea efectului patologic).

Acestea sunt gene normale care, atunci când suferă mutații foarte specifice, devin gene conductoare prin modificări care conduc la *niveluri excesive de activitate*. Odată ce suferă astfel de mutații, genele conductoare de acest tip sunt denumite **oncogene activate**.

O singură mutație la nivelul unei alele poate fi suficientă pentru activare, iar mutațiile care activează proto-oncogenele pot varia de la mutații punctiforme foarte specifice care determină dereglarea sau hiperactivitatea unei proteine, la translocări cromozomiale care conduc la supraexprimarea unei gene sau amplificări genice care generează un exces de ARNm codificat și produs proteic.

Primele informații despre influența virusurilor în apariția cancerelor au fost obținute în urma unor studii realizate de Peyton Rous în 1911. Acesta a arătat că anumite virusuri sunt capabile să inducă tumorigeneza la diverse specii de animale.

Primul exemplu a fost virusul Rous al sarcomului (RSV) identificat la păsări. Pentru descoperirile sale, Rous a primit premiul Nobel în 1966. În anii '60 - '70 au fost identificate mecanismele moleculare



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

ale actiunii virusurilor, astfel incat s-a demonstrat ca RSV este un retrovirus al carui genom ARN este reverstranscris in ADN care va fi incorporat in genomul celulei gazda.

In 1977, Michael Bishop si Harold Varmus au aratat ca ADN celulelor umane normale contine gene asemanatoare ca secventa cu cele ale retrovirusurilor. Aceste gene au fost numite protooncogene.

Activarea necorespunzatoare a acestora ca moment si ca loc poate determina aparitia procesului de tumorigeneza. Sunt cunoscute pana in prezent aproximativ 100 de oncogene. Acestea pot codifica pentru proteine celulare variate cu roluri importante in structura si functia celulara.

Clasificarea protooncogenelor

A. Factori de crestere - gena SIS (v-sis este o oncogena a virusului sarcomului simian) codifica pentru lantul β al factorului de crestere trombocitara (PDGF); gena KGF codifica pentru un factor de crestere fibroblastica si a fost identificata in carcinoamele gastrice si in celulele sarcomului Kaposi.

B. Receptori tirozinkinazici - gena FMS codifica pentru receptorul factorului de stimulare coloniala-1 (CSF-1); Gena FLG codifica pentru un tip de receptor al factorului de crestere fibroblastica (FGF); receptorul factorului de crestere epidermala 1 (EGFR1 sau HER 1) este amplificat in numeroase cancere, in special in carcinoamele cu celule scuamoase.

C. Proteine de semnalizare intracelulara: proteinkinaze intracelulare (tirozinkinaze si serin/treoninkinaze) si asociate proteinelor G care cupleaza GTP.

D. Factori de transcriptie - alterarea genelor care codifica pentru factorii de transcriptie (alterand expresia genica) au un impact major in tumorigeneza. Mutatii ale genei MYC apar in numeroase tipuri de neoplazii hematologice. Sunt cunoscute 3 tipuri de gene MYC: - MYC, N-MYC si L- MYC toate fiind implicate in oncogeneza. Proteina codificata de gena FOS interactioneaza cu o alta proteina codificata de o protooncogena, JUN ducand la formarea unui complex reglator transcriptional, mutatii ale acestor gene determinand cresterea expresiei unor gene care controleaza activitatea celulara.

E. Cicline care controleaza diferite etape ale ciclului celular (Ciclina D1 mutanta in diferite tipuri de cancere).



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Mecanisme de activare a protooncogenelor

1. Mutatii punctiforme la nivelul protooncogenelor - aceste modificari sunt de regula la nivelul regiunilor reglatorii ale genelor, ducand la exprimarea continua si necontrolata a unor proteine implicate in caile de semnalizare intracelulare.

Exemplu gena RAS, ale carei mutatii apar in ~ 15% dintre cancerile umane. Acest mecanism duce la sinteza unei proteine care este diferita structural fata de proteina normala codificata de protooncogena.

2. Amplificare genica - prin reduplicatia segmentului de ADN care contine o oncogena structural normala. Acest mecanism duce la supraexprimarea celulara a proteinei codificate de gena respectiva.

3. Translocatie cromozomiala - care actioneaza prin 2 mecanisme :

A. Translocatie care aduce o gena care controleaza cresterea celulara in vecinatatea unui promotor genic puternic, determinand expresia exagerata a genei (activarea oncogenei MYC in limfomul Burkitt). Efectul oncogenic al acestui mecanism se datoreaza unei proteine normale dar care are un nivel crescut de expresie.

B. Translocatie cu obtinerea unei proteine hibrid, cu proprietati noi (de exemplu translocatia 9;22 in leucemia mieloida cronica, prin formarea proteinei BCR-ABL)

4. Insertia retrovirusurilor in secventa protooncogenelor (de exemplu virusul HTLV1, HPV)

GENELE SUPRESOARE ALE CRESTERII TUMORALE

Cea de-a doua și mai frecventă categorie de gene conductoare include **genele supresoare de tumori (GST)**, a căror mutații determină o *pierdere a expresiei* proteinelor necesare pentru controlul dezvoltării cancerelor.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Pentru a stimula oncogeneza, pierderea funcției unei GST necesită de obicei mutații la nivelul ambelor alele. Există multe moduri prin care o celulă poate pierde funcția alelelor GST. Mecanismele de pierdere a funcției pot varia de la mutații cu sens greșit, nonsens sau cu decalarea cadrului de citire până la deleția genelor sau pierderea unui fragment sau chiar a unui întreg cromozom.

Pierderea funcției GST poate rezulta și din inactivarea transcripțională epigenomică datorată modificărilor de conformație ale cromatinei sau metilării zonei promotor sau datorită inactivării translaționale de către ARNmi sau unor perturbări ale altor componente ale mașinării de translație

Genele supresoare ale creșterii tumorale controlează diviziunea celulară, încetinind acest proces. În plus, proteinele care sunt codificate de aceste gene au rol în repararea leziunilor ADN sau controlează apoptoza (moartea celulară programată).

Mutațiile apărute la nivelul genelor supresor tumorale duc la pierderea funcției proteice și au caracter recesiv la nivelul fenotipului celular (ambele variante alelice ale genei trebuie să fie anormale pentru a se exprima). Au fost identificate prin studiul unor cazuri familiale de retinoblastom (forma rară de cancer ocular).

Mutațiile cu deficit de funcție în genele supresor ale creșterii tumorale au potențial oncogenic. Există 5 clase de proteine codificate de gene supresor ale creșterii tumorale

- A. Proteine intracelulare care blochează ciclul celular în anumite etape ale acestuia (gena care codifică pentru inhibitorul ciclinkinazei p16).
- B. Proteine care funcționează ca receptori pentru hormoni care inhibă proliferarea celulară (exemplu - TGF β).
- C. Proteine care controlează ciclul celular în anumite etape cheie, blocându-l în cazul în care apar alterări ale ADN-ului.
- D. Proteine care promovează apoptoza

Mecanisme de inactivare a celei de a II a alele a genelor supresor a creșterii tumorale-Pierderea heterozigozității (loss of heterozygosity).



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

1. Non disjunctia cromozomilor care poarta alelele heterozigote ale genei supresor a cresterii tumorale. In urma unui astfel de proces, o celula fiica mosteneste 1 singur cromozom normal (si probabil moare) iar cealalta mosteneste 3 cromozomi (unul normal si 2 cu alela mutanta).
2. Recombinarea mitotica intre cromatida purtand alela normala si cromatida care poarta alela mutanta, produsul unui astfel de proces fiind 2 cromatide normale si 2 cromatide cu alela mutanta. Segregarea cromozomiala ulterioara poate genera 3 tipuri de celule fiice : un tip celular homozigot pentru alela mutanta a genei supresor tumoral; un tip celular homozigot pentru alela normala si un tip celular heterozigot avand o alela normala si una mutanta).
3. Deletii cromozomiale - cu pierderea alelei normale.

GENELE DE STABILITATE (caretaker genes)

Reprezinta o clasa de gene implicate in monitorizarea si mentinerea integritatii ADN -ului. Mutatiile aparute la nivelul acestor gene determina acumularea de mutatii la nivelul intregului genom.

Cele mai multe gene de stabilitate codifica pentru enzime care participa la mecanismele de reparare a leziunilor ADN. Aceste enzime nu inhiba direct proliferarea celulara, insa celulele care si-au pierdut abilitatea de a repara leziunile ADN acumuleaza mutatii in mai multe gene, inclusiv in cele cu roluri cheie in controlul cresterii si proliferarii celulare.

Mutatiile in genele care fac parte din sistemele de aparare ale leziunilor ADN pot determina cancere diverse, in functie de tipul leziunii de a carui reparare sunt raspunzatoare.

De exemplu , mutatiile genelor care repara ADN prin excizie nucleotidica duc la aparitia unor cancere cutanate, deoarece acest tip de reparare este raspunzator de leziunile produse de radiatiile UV.

Mutatiile genelor care codifica pentru proteine implicate in sistemul de reparare a erorilor de imperechere (mismatch repair) determina instabilitatea microsatelitelor care apare frecvent in cancerul de colon ereditar non polipozic.

ANOMALII CROMOZOMIALE IN CANCERE



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Anomaliile cromozomiale aparute in cancere se datoreaza instabilitatii genomice determinate de mutatiile genelor implicate in repararea leziunilor ADN, fenomen caracteristic tuturor formelor de cancer. Analiza citogenetica in anumite forme de cancere permite identificarea unor markeri de prognostic si contribuie la dezvoltarea unor terapii specifice.

In cancer pot aparea atat anomalii cromozomiale numerice cat si structurale echilibrate (translocatii, inversii) si neechilibrate (deletii, duplicatii). Anomaliile cromozomiale structurale pot aparea precoce in evolutia bolii sau chiar reprezenta evenimentul initiator al dezvoltarii tumorale.

In urma unor modificari cromozomiale structurale pot aparea gene noi, hibrid/ himera (sunt implicate in special genele care codifica pentru tirozinkinaze si factori de transcriptie).

Un exemplu clasic este formarea genei BCR-ABL1 in leucemia mieloida cronica. Anomaliile cromozomiale structurale pot duce si la modificarea expresiei unor gene normale - de exemplu translocatia t(8;14)(q24.21;q32.33) in limfomul Burkitt care aduce impreuna gena MYC si un enhancer al genei care codifica pentru imunoglobuline.

Heterogenitatea Celulară în Tumori

Acumularea de mutații ale genelor conductoare nu are loc în mod sincron, în bloc, în fiecare celulă a unei tumori. Dimpotrivă, cancerul evoluează de-a lungul mai multor linii celulare dintr-o tumoră, deoarece evenimente mutaționale și epigenetice întâmplătoare din diferite celule activează proto-oncogene și distrug mecanismele de menținere a integrității genomului, conducând la mai multe modificări genetice într-un cerc vicios de mai multe mutații și la înrăutățirea controlului creșterii.

Liniile celulare care înregistrează o intensificare a creșterii, supraviețuirii, invaziei și răspândirii la distanță vor ajunge să predomine pe măsură ce cancerul evoluează și progresează. În acest fel, clona originală a celulelor neoplazice evoluează și dă naștere unor multiple sublinii, fiecare purtând un set de mutații și modificări epigenomice care sunt diferite, dar se suprapun peste cele ale altor sublinii. Profilul mutațiilor și modificărilor epigenomice poate fi diferit între tumorile primare și metastaze, între diferite metastaze și chiar între celulele tumorii primare sau ale unei singure metastaze.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Deși acest capitol se concentrează pe genomica și modificările epigenomice din interiorul tumorii, țesutul peritumoral joacă, de asemenea, un rol important atât prin alimentarea cu sânge a tumorii ce permite astfel celulelor canceroase să metastazeze, cât și prin protejarea de atacul imun.

Prin urmare, cancerul este un proces complex, atât la nivel tumoral cât și peritumoral.

EVOLUTIA MULTISTADIALA A CANCERELOR

Carcinogeneza este un proces multistadial de lunga durata care presupune parcurgerea unor etape obligatorii.

- Inițierea tumorigenezei începe cu acțiunea agentului carcinogen asupra materialului genetic determinând o leziune care poate fi reparată sau nu. Factorul timp este esențial în repararea ADN-ului.

Astfel dacă ciclul celular este oprit și mecanismele de reparare sunt competente modificarea materialului genetic este corectată înainte de a fi transmisă celulelor fiice. Stadiul de inițiere a tumorigenezei este determinat de imposibilitatea de a repara leziunile ADN.

- Imortalizarea celulelor tumorale este un alt eveniment obligatoriu al evoluției multistadiale a cancerelor. Fiecare celulă din organismul uman suferă un număr limitat de replicări (limita Hayflick) datorită scurtării capetelor cromozomilor – telomere - cu fiecare replicare. Celulele canceroase capătă proprietăți de proliferare nelimitată prin reactivarea telomerazei care reface telomerele (în 90% dintre cancerele umane telomeraza este reactivată).

Există un procent mic de cancere în care proprietățile proliferative nelimitate ale celulei sunt datorate altor fenomene decât activarea telomerazei.

- Modificările epigenetice au și ele un rol important în tumorigeneza, intervenind în menținerea modelelor de expresie genică cu specificitate de timp și de țesut.
- Angiogeneza. - celulele tumorale sintetizează numeroase proteine cu rol în angiogeneza
- Rezistența la mecanismele de moarte celulară programată. Celulele care nu reușesc să repare leziunile materialului genetic inițiază prin acțiunea genei p53 declanșarea morții celulare programate (apoptoză). Cele mai multe cancere umane au mutații în gena p53.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

- Rezistența la acțiunea mecanismelor imunologice de apărare antitumorală. Sistemul imun recunoaște 2 tipuri de antigene specifice de pe suprafața celulelor canceroase - antigene tumorale specifice și antigene asociate tumorilor
- Metastazarea celulelor canceroase se produce prin acțiunea unor gene implicate în inițierea procesului de metastazare, în progresia și virulența acestuia.

PREDISPOZIȚIA GENETICĂ ÎN CANCERE

I. Cancere ereditare familiale

IA. Sindromul Li Fraumeni

IB. Retinoblastomul

IC. Polipoza adenomatoasă familială

ID. Cancerul de sân și ovar ereditar

IE. Neoplazie endocrină multiplă (MEN)

IF. Sindromul Cowden

IG. Sindromul Lynch

Cancerle Familiale

Deși, în esență, toate persoanele pot prezenta risc pentru o formă sau alta de cancer la un moment dat în timpul vieții, multe forme de cancer au o incidență mai mare la rudele pacienților decât în populația generală.

În unele cazuri, această incidență crescută se datorează în primul rând moștenirii unei singure gene mutante cu o penetranță înaltă. Aceste mutații au ca rezultat apariția de cancer ereditare care se conformează modelelor cu transmitere mendeliană.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Referitor la aceste sindroame, sunt cunoscute în prezent aproximativ 100 de gene diferite în care mutații patogene cresc riscul de cancer de mai multe ori față de populația generală.

Totodată, sunt multe alte zeci de tulburări genetice care de obicei nu sunt considerate a face parte dintre cancerelor ereditare și, totuși, prezintă o predispoziție crescută pentru cancer (de exemplu, riscul de a dezvolta leucemie de-a lungul vieții pentru individ cu sindrom Down este de zece până la douăzeci de ori mai mare).

În pofida acestor exemple, este important să subliniem faptul că nu toate familiile cu o incidență aparent crescută a cancerului pot avea ca explicație o afecțiune cu transmiterea mendeliană sau o boală genetică identificată clar.

Apariția cancerelor în aceste familii este datorat cel mai probabil efectului combinat dintre factorii de mediu și una sau mai multe variante genetice care cresc susceptibilitatea și prin urmare sunt clasificate ca multifactoriale, cu ereditate complexă.

Deși persoanele cu un sindrom de cancer ereditar reprezintă probabil mai puțin de 5% din toți pacienții cu cancer, identificarea unei baze genetice pentru boala lor, are o mare importanță atât pentru managementul clinic cât și pentru înțelegerea cancerului în general.

În primul rând, rudele pacienților cu predispoziție ereditară crescută, afectați cel mai adesea de mutații într-o singură genă, pot beneficia de testare și consiliere pentru a le oferi o confirmare obiectivă sau o monitorizare și terapie mai intensă, în funcție de rezultatele testelor.

În al doilea rând, ca în cazul multor altor boli comune, înțelegerea formelor ereditare de boală oferă informații esențiale despre mecanismul acestora, care depășesc cu mult datele referitoare formele ereditare rare.

Sindromul Li Fraumeni

Este un sindrom genetic extrem de rar caracterizat prin aparitia mai multor forme diferite de cancer la varste tinere si uneori afecteaza aceeasi persoana. Incidenta reala este necunoscuta, fiind raportate pana in prezent ~ 400 de familii.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Este determinat de mutatii in gena TP53 (localizata pe cromozomul 17, 17 p13.1) care codifica pentru proteina p53 cu rol de supresor al cresterii tumorale. Transmiterea este autozomal dominanta.

Proteina p53 este o proteina de legare la ADN, care are rol foarte important in raspunsul celular la alterarea materialului genetic sub actiunea factorilor endogeni si exogeni, functioneaza ca un factor de transcriptie pentru genele care blocheaza ciclul celular permitand sistemelor de aparare sa intervina, inainte ca modificarea sa fie transmisa celulelor fiice.

In plus, p53 initiaza moartea celulara programata (apoptoza) in celulele in care mecanismele de reparare nu au reusit sa corecteze modificarile ADN - ului.

Pierderea functiei p53 permite celulelor cu leziuni ale materialului genetic sa se divida si sa propage astfel mutatiile cu potential oncogenic.

Retinoblastomul

Este o forma rara de cancer ocular infantil, cu o incidenta de ~ 1:20 000 de nou nascuti. Este determinat de mutatii in gena RB1 care codifica pentru o proteina supresor tumoral.

Gena RB1 se afla pe cromozomul 13 (13q14) si codifica pentru o proteina de 110 kdaltoni care in stare hiperfosforilata blocheaza ciclul celular intre fazele G1 si S (un punct de control celular foarte important). Pierderea functiei genei RB1 duce la nefunctionalitatea unui punct de control important al diviziunii celulare, ducand la proliferarea necontrolata a acesteia.

Aproximativ ~40% dintre formele de retinoblastom sunt ereditare, copilul mostenind o alela mutanta a genei RB1 prin gameti. O alta mutatie, de data aceasta somatica, aparuta intr-o celula retiniana duce la pierderea functiei genei RB1 in acea celula, acesta fiind fenomenul de initiere a dezvoltarii tumorale.

La acești copii, celulele retiniene au deja o alela RB1 mutantă moștenită, la fel ca toate celelalte celule ale corpului, și suferă o mutație somatică sau o altă modificare în alela normală rămasă, eveniment conduce astfel la pierderea ambelor copii ale genei RB1 și inițierea dezvoltării unei tumori în fiecare dintre aceste celule.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Transmiterea este autosomal dominantă, cu penetranță ridicată, dar nu completă deoarece apariția celei de a II-a modificări în gena RB este dependentă de șansa. În formele ereditare, de obicei, afectarea este bilaterală (doar în 15% dintre cazurile ereditare este unilaterală).

Numărul mare de celule retiniene primordiale și rata lor rapidă de proliferare crește probabilitatea ca o mutație somatică să apară ca un al doilea eveniment în una sau mai multe dintre cele peste 10^6 de celule retiniene ce poartă deja o mutație RB1 moștenită. Pentru că șansa unui al doilea eveniment este atât de mare, acesta are loc frecvent în mai multe celule și, prin urmare, heterozigoții ce prezintă această tulburare au adesea tumori ce apar în locații multiple, cum ar fi **tumori multifocale** într-un singur ochi, în ambii ochi (**retinoblastom bilateral**) sau în ambii ochi și în glanda pineală (condiție denumită "retinoblastom trilateral").

Merită totuși subliniat faptul că apariția celui de-al doilea eveniment este o chestiune de șansă și nu apare în 100% din cazuri; prin urmare penetranța retinoblastomului, deși mai mare de 90%, nu este completă.

60% dintre formele de retinoblastom sunt sporadice, în aceste cazuri ambele alele ale genei RB1 sunt inactivate prin mutații somatice independente, copilul nu este purtător al unei mutații RB moștenite pe linie germinală.

Deoarece apariția a două evenimente în aceeași celulă este un din punct de vedere statistic rar întâlnit, există, de obicei, numai o singură clonă celulară tumorală și retinoblastomul este observat într-o singură locație (unifocal), la un singur ochi.

Tumora unilaterală nu garantează excluderea unei forme ereditare de retinoblastom, deoarece doar 15% dintre pacienții cu tip ereditar dezvoltă o tumoră numai într-un singur ochi.

O altă diferență între tumorile ereditare și cele sporadice este vârsta medie de debut a formei sporadice, care este mai avansată decât în cazul formei ereditare ce are loc mai precoce, reflectând timpul mai mare necesar pentru apariția a două mutații față de doar una.

Într-un procent mic de pacienți cu retinoblastom, mutația responsabilă este o translocare sau deleție a fragmentului cromozomului 13 ce conține gena RB1, identificabilă citogenetic.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Astfel de modificări cromozomiale, în cazul în care, implică de asemenea gene adiacente RB1, pot conduce la trăsături dismorfice suplimentare față de retinoblastom.

În aceste forme afectarea este de obicei unilaterală.

Copiii cu retinoblastom ereditară au un risc crescut de a dezvolta și alte tumori mezenchimale. Diagnosticul de retinoblastom trebuie, de obicei, urmat de îndepărtarea ochiului afectat, deși pentru tumorile mai mici, depistate într-un stadiu incipient, există posibilitatea de tratament prin terapie locală, astfel încât vederea să poată fi păstrată.

Această tulburare pare a fi moștenită ca o trăsătură dominantă, deoarece numărul mare de celule retiniene primordiale și rata lor rapidă de proliferare crește probabilitatea ca o mutație somatică să apară ca un al doilea eveniment în una sau mai multe dintre cele peste 10^6 de celule retiniene ce poartă deja o mutație RB1 moștenită.

Pentru că șansa unui al doilea eveniment este atât de mare, acesta are loc frecvent în mai multe celule și, prin urmare, heterozigoții ce prezintă această tulburare au adesea tumori ce apar în locații multiple, cum ar fi **tumori multifocale** într-un singur ochi, în ambii ochi (**retinoblastom bilateral**) sau în ambii ochi și în glanda pineală (condiție denumită "retinoblastom trilateral").

Celelalte 60% din cazurile de retinoblastom sunt sporadice; în aceste cazuri, ambele alele RB1 dintr-o singură celulă retiniană au suferit mutații sau au fost inactivate independent întâmplător, copilul nu este purtător al unei mutații RB moștenite pe linie germinală.

Deoarece apariția a două evenimente în aceeași celulă este un din punct de vedere statistic rar întâlnit, există, de obicei, numai o singură clonă celulară tumorală și retinoblastomul este observat într-o singură locație (unifocal), la un singur ochi.

Tumora unilaterală nu garantează excluderea unei forme ereditare de retinoblastom, deoarece doar 15% dintre pacienții cu tip ereditară dezvoltă o tumoră numai într-un singur ochi.

O altă diferență între tumorile ereditare și cele sporadice este vârsta medie de debut a formei sporadice, care este mai avansată decât în cazul formei ereditare ce are loc mai precoce, reflectând timpul mai mare necesar pentru apariția a două mutații față de doar una.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Într-un procent mic de pacienți cu retinoblastom, mutația responsabilă este o translocăție sau deleție a fragmentului cromozomului 13 ce conține gena RB1, identificabilă citogenetic. Astfel de modificări cromozomiale, în cazul în care, implică de asemenea gene adiacente RB1, pot conduce la trăsături dismorfice suplimentare față de retinoblastom.

Cancerul de colon non polipozic familial (HNPCC)

Aproximativ 2-4% dintre cancerurile de colon apar în cadrul cancerului non polipozic ereditar (HNPCC), cu transmitere autozomal dominantă.

Genele responsabile de apariția HNPCC fac parte din sistemele de reparare a leziunilor ADN determinate de împerecheri necomplementare (mismatch repair system) - MLH1, MSH2, PMSL1, PMSL2 și MSH6. Aceste gene reprezintă prototipul genelor caretaker de supresori ai creșterii tumorale. MLH1 și MSH2 sunt responsabile de ~ 60-70% dintre cazurile de HNPCC.

Barbații care sunt heterozigoti pentru una dintre genele implicate în etiologia HNPCC au un risc de ~ 90% de a dezvolta cancer de colon, în timp ce femeile heterozigote au un risc de ~70% de a dezvolta cancer de colon, 40% de a dezvolta cancer endometrial și un risc adițional de 10-20% pentru cancer biliar, urinar sau de ovar.

Mutațiile aparute la nivelul acestor gene determină acumularea la nivel celular a numeroase mutații punctiforme și instabilitate genomică la nivelul secvențelor ADN care conțin secvențe repetitive sau polimorfisme ale microsateliților. Se estimează că celulele cu mutații în genele sistemului mismatch repair acumulează aproximativ 100000 de mutații.

La nivel celular, fenotipul cel mai frapant al celulelor cărora le lipsesc proteinele de reparare a erorilor de împerechere este reprezentat de o creștere foarte mare a mutațiilor punctiforme și a celor ce au loc în timpul replicării secvențelor repetitive simple de ADN, cum ar fi un segment care conține o succesiune de baze identice, de exemplu: (A)_n, sau un microsatelit, cum ar fi (TG)_n.

Se sugerează că microsateliții sunt în mod special vulnerabili la erorile de împerechere datorită alunecării catenei în curs de sintetizare pe catena matriță, care are loc mult mai ușor când o repetiție scurtă în tandem este sintetizată.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

O astfel de instabilitate, denumită fenotip pozitiv de **instabilitate a microsateleților** (MSI+), apare cu o frecvență cu două ordine de mărime în plus în celulele care au absente ambele copii ale genelor de reparare a erorilor de împerechere.

Fenotipul MSI + este ușor de vizualizat în ADN-ul tumoral al unui singur individ ca trei, patru sau chiar mai multe alele ale unui microsatelelit polimorfic (Fig.15-9). Se estimează că celulele în care lipsesc ambele copii ale unei gene cu rol în repararea erorilor de împerechere pot fi purta 100.000 de mutații în cadrul repetițiilor simple din întregul genomul.

Din cauza creșterii ratei de mutație în aceste categorii de secvențe, pierderea funcției genelor de reparare a erorilor de împerechere va conduce la mutații somatice în alte gene conductoare. Două asemenea gene conductoare au fost izolate și caracterizate.

Prima este *APC*, a cărei funcție normală și rol în PAF au fost descrise anterior.

A doua este gena *TGFBR2*, ale cărei mutații determină, de asemenea, un sindrom de cancer de colon ereditar cu transmitere autozomal dominantă. *TGFBR2* codifică receptorul II al factorului β de creștere, o serin-treonin kinază care inhibă diviziunea celulară la nivel intestinal.

Gena *TGFBR2* este în mod special vulnerabilă la mutații în momentul când sunt pierdute proteinele de reparare a bazelor împerecheate greșit, deoarece aceasta conține o secvență de 10 adenine ce codifică trei lizine la nivelul regiunii codante; deleția uneia sau mai multor adenine va avea ca rezultat decalarea cadrului de citire și apariția unei mutații cu pierderea funcției.

SL este un exemplu excelent despre modul în care o genă precum *MLH1*, care are un efect global asupra ratei de mutații la nivelul întregului genom, poate juca rolul de genă conductoare prin efectul său asupra altor gene care sunt implicate mai specific în dirijarea dezvoltării cancerului, cum ar fi *TGFBR2*.

Cancerul de san si de ovar ereditar

Cancerul de san este o afectiune comuna care are o componenta genetica importanta.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Aproximativ 20% dintre cancerule de sân au un determinism multifactorial - atât genetic cât și de mediu, dintre acestea doar o mică proporție sunt cauzate de o predispoziție genetică cu transmitere mendeliană autozomal dominantă.

Există 2 astfel de sindroame genetice determinate de mutații ale genelor BRCA1 (17q21) și BRCA2 (13q12.3) care sunt răspunzătoare de ~ 40% dintre cazurile cu istoric familial pozitiv.

Dintre toate cazurile de cancer de sân, o proporție mică ($\approx 3\%$ până la 5%) pare să se datoreze unei predispoziții cu transmitere mendeliană dominantă cu penetranță înaltă care crește riscul de cancer de sân la femei de patru până la șapte ori pe durata vieții, față de riscul de 12% observat în populația feminină generală. În aceste familii au fost observate deseori caracteristici specifice cancerelor ereditare (spre deosebire de cancerul sporadic): multiple persoane afectate în aceeași familie, vârstă mai scăzută de debut, frecvent boală multifocală, bilaterală sau o a doua tumoră primară independentă a sânelui și secundar tumori primare în alte țesuturi, cum ar fi la nivelul ovarului și prostatei.

Genele BRCA1 și BRCA2 codifică pentru proteine implicate în repararea rupturilor bicatenare ale ADN - ului, fiind gene supresoare ale creșterii tumorale.

Riscul de a dezvolta cancer de sân la femeile purtătoare ale unei mutații într-una dintre aceste gene este de ~ 80-90%. Mutațiile BRCA2 sunt implicate în 10-20% dintre cazurile de sân aparute la bărbați.

Producția genelor BRCA1 și BRCA2 sunt proteine nucleare conținute în același complex multiproteic. Acest complex este implicat în răspunsul celular la rupturile bicatenare de ADN, care pot să apară în mod normal în timpul recombinării omoloage sau aberant ca urmare a deteriorării ADN-ului. Cum era de așteptat în cazul oricărei GST, țesutul tumoral de la persoanele heterozigote pentru mutații BRCA1 și BRCA2 demonstrează frecvent LOH cu pierderea funcției alelei normale.

Penetranța Mutațiilor BRCA1 și BRCA2.

Detectarea presimptomatică a femeilor cu risc de dezvoltare a cancerului de sân, ca urmare a prezenței oricărei dintre aceste gene de susceptibilitate se bazează pe detecția în mod clar a unei mutații patologice identificată prin secvențierea genelor.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Pentru managementul și consilierea pacientului, ar fi util să se cunoască riscul pentru dezvoltarea cancerului de sân de-a lungul vieții unei persoane care poartă mutații specifice în genele BRCA1 și BRCA2, indiferent de sex, comparativ cu riscul din populația generală pentru sexul masculin sau feminin.

Studiile inițiale au evidențiat un risc mai mare de 80% de cancer de sân până la vârsta de 70 de ani pentru femeile heterozigote cu mutații patogene BRCA1, cu o estimare oarecum mai mică pentru purtătorii de mutații BRCA2. Aceste date s-au bazat pe estimarea riscului de apariție a cancerului la rudele de sex feminin din cadrul familiilor la membri cărora s-a constatat o frecvență crescută a cancerului de sân; adică familii în care mutațiile BRCA1 sau BRCA2 au penetranță ridicată.

Când estimări similare de risc au fost făcute pe baza unor studii populaționale în care femeile purtătoare de mutații BRCA1 și BRCA2 nu au fost selectate pentru că erau membri ai unor familii cu o frecvență crescută de cazuri de cancer de sân, riscul a fost mai scăzut, variind între 40-50 % până la vârsta de 70 de ani.

Această discrepanță între penetranța alelei mutante în familiile cu multiple cazuri de cancer de sân și penetranța observată la femeile identificate prin screening populațional și nu datorită istoricului lor familial, sugerează că și alți factori genetici sau de mediu au un rol în penetranța finală a mutațiilor BRCA1 și BRCA2 la femeile heterozigote pentru aceste mutații.

Pe lângă mutațiile BRCA1 și BRCA2, mutațiile altor gene pot provoca, de asemenea, cancere de sân ereditare autozomal dominante, cu toate că sunt mai puțin comune. Aceste sindroame, care includ **sindromul Li-Fraumeni, cancerul gastric difuz ereditar, sindroamele Peutz-Jeghers și Cowden** demonstrează o prezență a riscului de cancer de sân pe parcursul vieții care se compară cu cel observat la purtătorii mutațiilor BRCA1 sau BRCA2, precum și pentru alte forme de cancer cum ar fi sarcoame, tumori cerebrale, carcinoame ale stomacului, tiroidei și intestinului subțire.

Clinicienii care se confruntă cu o familie cu mai mulți membri afectați de cancer de sân caută de multe ori semne specifice la pacient și în istoricul familial utile pentru alegerea genelor de analizat. Totuși, declinul rapid al costurilor de secvențiere a unei gene sau chiar a secvențierii pe scară largă a genomului a permis dezvoltarea de **paneluri de gene** în care zeci sau mai multe gene candidat pot fi



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

testate simultan și cu mare acuratețe pentru detecția de mutații, adesea la un cost echivalent sau chiar mai mic decât cel perceput anterior pentru a analiza una sau doar două gene.

Adenomatoza endocrină multiplă tip 2

Varianta de tip A a adenomatozei endocrine multiple tip 2 (MEN2) este o afecțiune autozomal dominantă caracterizată printr-o incidență ridicată a carcinomului medular tiroidian, care este adesea, dar nu întotdeauna, asociat cu feocromocitom, adenoame paratiroidiene benigne sau cu ambele.

Pacienții cu varianta mai rară de tip B, denumită MEN2B, au în plus față de tumorile observate la pacienții cu MEN2A, leziuni nervoase și dezvoltare tumori benigne neurale, cunoscute ca neurinoame, ce apar la nivelul bucoasei bucale și buzelor, precum și de-a lungul tractului gastro-intestinal.

Mutațiile responsabile pentru MEN2 se găsesc la nivelul genei RET. Persoanele care moștenesc o mutație activatoare în gena RET au o probabilitate mai mare de 60% de a dezvolta un tip particular de carcinom tiroidian (medular), chiar dacă teste mai sensibile, cum ar fi testele de sânge pentru tirocalcitonina sau catecolaminele urinare sintetizate de către feocromocitom, sunt anormale în mai mult de 90% dintre cazurile MEN2 heterozigote.

Gena RET codifică o proteină de pe suprafața celulară ce conține un domeniu extracelular care poate lega moleculele de semnalizare și un domeniu citoplasmatic tirozin-kinazic. Tirozin-kinazele sunt o clasă de enzime care fosforilează tirozine de la nivel proteinelor. Fosforilarea tirozinei inițiază semnalizarea unei cascade de modificări în interacțiunile proteină -proteină și ADN – proteină, precum și în activitatea enzimatică a multor proteine.

În mod normal, receptorii tirozin-kinazici trebuie să lege moleculele de semnalizare specifice cu scopul de a produce schimbări conformaționale ce produc activarea enzimatică și fac posibilă fosforilarea altor proteine celulare. Mutațiile genei RET ce produc MEN2A cresc activitatea kinazei chiar și în absența ligandului (stare denumită activare constitutivă).

Gena RET este exprimată în multe țesuturi ale organismului și este necesară pentru dezvoltarea embrionară normală a ganglionilor autonomi și a rinichilor. Nu este clar de ce mutații germinale



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

activatoare în această protooncogenă conduc la un anumit tip de cancer cu tipuri histologice distincte limitate la anumite țesuturi, în timp ce la nivelul altor țesuturi în care se exprimă oncogenă nu dezvoltă tumori.

Există totuși unele familii în care aceeași mutație în gena RET poate acționa ca o oncogenă activată în unele țesuturi (cum ar fi tiroida) și provoacă MEN2A, în timp ce funcția insuficientă în alte țesuturi, cum ar fi dezvoltarea neuronilor enterici la nivelul tractului gastrointestinal, are ca rezultat boala Hirschsprung. Așadar, chiar și aceeași mutație poate avea efecte diferite în funcție de țesutul vizat.

Polipoza Adenomatoasă Familială

FAP și subvariantele acesteia, **sindromul Gardner**, au împreună o incidență de aproximativ 1 la 10000. La heterozigoții FAP, mai multe sute de polipi adenomatoși benigni se dezvoltă la nivelul colonului în timpul primelor două decenii de viață. În aproape toate cazurile, unul sau mai mulți polipi malignizează. Rezecția chirurgicală a colonului (colectomie) previne apariția malignizării.

Deoarece această tulburare este transmisă autozomal dominant, rudele persoanelor afectate trebuie să fie examinate periodic prin colonoscopie. PAF este cauzată de mutații cu pierderea funcției a unei GST, cunoscută sub numele de gena APC (denumită astfel datorită bolii ce a fost numită polipoză adenomatoasă coli).

Sindromul Gardner este de asemenea cauzat de mutații în APC, fiind împreună cu PAF boli cu heterogenitate alelică. Pacienții cu sindrom Gardner au, în plus față de polipii adenomatoși cu transformare malignă observați în PAF, alte anomalii extracolonic, acestea incluzând osteoame la nivelul maxilarului și chisturi desmoide, care sunt tumori ce apar în mușchii peretelui abdominal.

Cu toate că rudele persoanelor cu sindrom Gardner ce poartă aceeași mutație APC tind să prezinte, de asemenea, manifestările extracolonic ale sindromului Gardner, aceeași mutație la indivizi neînruditi a fost raportată a cauza PAF la unele persoane și sindrom Gardner la altele.

Astfel, dacă un individ are PAF sau sindrom Gardner nu este datorită unei simple mutații ce este prezentă în gena APC, fiind probabil afectat și de variații genetice din altă parte a genomului.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Sindromul Cowden

- Cancer de sân cu debut precoce, în special înainte de vârsta de 40 de ani
- Macrocefalie 63 cm sau mai mare la bărbați, 60 cm sau peste la femei
- Cancer tiroidian, în special tipul folicular, înaintea vârstei de 50 de ani
- Tiroidită Hashimoto, gușă tiroidiană
- Gangliocitom displazic al cerebelului (boala Lhermitte-Duclos)
- Hamartome intestinale
- Acantoză glicogenică esofagiană
- Semne cutanate de trichilemom sau efelide la nivelul penisului
- Papiloame ale cavității bucale

II. MODIFICARI GENETICE IN CANCERELE COMUNE

Predispoziție genetică pentru cancer, dar fara istoric familial pozitiv sunt considerate a fi rezultatul acțiunii factorilor de mediu.

Au fost identificați până în prezent peste 300 de loci cu penetranță scăzută implicați în cancer. Acești loci conțin polimorfisme care determină doar o mică creștere a riscului de dezvoltare a cancerelor (risc x1,5 față de populația generală).



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

Utilitatea clinica a identificării acestor polimorfisme prin teste de medicina personalizata este limitata in prezent.

Multe oncogene mutante au fost inițial identificate prin studiul molecular al unor linii celulare provenite din cancere sporadice. Una dintre primele oncogene activate descoperite a fost gena *RAS* mutantă provgenită dintr-o linie celulară de carcinom de vezică urinară. *RAS* codifică o proteină, membră a unei largi familii de proteine mici ce leagă guanozin-trifosfat (GTP), așa-numitele **proteine G**, ale căror rol este de comutator molecular care se închide și deschide “on-off” pentru a activa sau inhiba moleculele din aval. În mod remarcabil, oncogena activată și protooncogena normală corespunzătoare diferă printr-un singur nucleotid. Alterarea conduce la sinteza unei proteine Ras anormale care are capacitatea de a semnaliza continuu, stimulând astfel diviziunea celulară și transformarea tumorală. Mutațiile punctiforme *RAS* sunt cunoscute a fi implicate în multiple tipuri de tumori și a fost demonstrat experimental că genele *RAS* sunt ținta mutațională a unor carcinogeni cunoscuți, descoperire care susține implicarea genelor *RAS* mutante în dezvoltarea multor cancere.

Până în prezent, modificările a aproape 50 de protooncogene umane au fost identificate ca mutații conductoare în cancerele sporadice. Doar câteva dintre aceste protooncogene s-au dovedit a fi moștenite în cancere ereditare.

CONSILIEREA ONCOGENETICA

Extinderea din ultimii ani a acordării consultului genetic la pacienții cu cancer s-a produs ca urmare a și totodată a evidențiat necesitatea existenței unor servicii specializate de genetica oncologica.

Oncogenetica determina nu doar crearea unor strategii profilactice, dar și influențarea deciziilor terapeutice, astfel încât este necesară customizarea modelelor de consiliere genetică astfel încât acestea să poată veni în întâmpinarea nevoilor din practica clinică actuală.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCUREȘTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

In patologia oncologica, consultul genetic cuprinde: istoricul medical personal si familial, evaluarea psiho-sociala, consilierea pretestare pentru stabilirea riscului si obtinerea unui consimtamant informat de la pacient, precum si consilierea post-testare (inclusive sfatul genetic).

Existenta in mediul online a unui volum ridicat de informatii genetice referitoare la diversele patologii oncogenetice determina o crestere a adresabilitatii pacientilor catre medicul genetician concomitent cu asteptari sporite din partea acestora fata de consultul genetic.

Pe masura ce noi tehnologii genomice sunt disponibile determinand eficientizarea terapiei personalizate in cancer, numarul solicitarilor de testare genetica nu poate decat sa creasca.

Consilierea genetica a pacientilor oncologici trebuie sa evolueze in era medicine personalizate pentru a se adapta necesitatilor de management therapeutic rapid si eficient al pacientului.

Medicina personalizata este, prin definitie, medicina care utilizeaza informatiile despre constelatia genetica personala (genotipul pacientului) si mediu pentru a preveni, diagnostica si trata anumite afectiuni. Similar, consilierea genetica in oncologie trebuie sa fie adaptata in functie de motivul de trimitere astfel incat sa poata fi furnizata solutia ideala pentru pacient.

1. American Cancer Society Cancer Information Database. Breast Cancer. Accessed at <http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer/DetailedGuide/index> on 12/13/2011
2. American Cancer Society Cancer Information Database. Leukemia – Chronic Myeloid (Myelogenous). Accessed at <http://www.cancer.org/Cancer/Leukemia-ChronicMyeloidCML/DetailedGuide/index> on 12/13/2011.
3. American Cancer Society Cancer Information Database. Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). Accessed at <http://www.cancer.org/Cancer/GastrointestinalStromalTumorGIST/DetailedGuide/index> on



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical
Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623
Contract POUCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

12/13/2011.

4. American Cancer Society Cancer Information Database. Stomach Cancer. Accessed at <http://www.cancer.org/Cancer/StomachCancer/DetailedGuide/index> on 12/13/2011.
5. Baker SJ, Markowitz S, Fearon ER, Willson JK, Vogelstein B. (1990). "Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53". *Science* **249** (4971): 912–5. doi:10.1126/science.2144057. PMID 2144057.
6. Chau, B. N., & Wang, J. Y. Coordinated regulation of life and death by RB. *Nature Reviews Cancer* **3**, 130–138 (2003) doi:10.1038/nrc993
7. Fearon ER, Bommer GT. Progressing from Gene Mutations to Cancer. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG. *Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA. Elsevier: 2008: 207-222.
8. Fero ML, Randel E, Gurley KE, Roberts JM, Kemp CJ (1998). "The murine gene p27Kip1 is haplo-insufficient for tumour suppression". *Nature* **396** (6707): 177–80. doi:10.1038/24179. PMID 9823898.
9. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009 Jul 9;361(2):123-34.
10. Francke, U., & Kung, F. Sporadic bilateral retinoblastoma and 13q- chromosomal deletion. *Medical and Pediatric Oncology* **2**, 379–385 (1976)
11. Friend, S. H., et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* **323**, 643–646 (1986) ([link to article](#))
12. Knudson, A. G. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **68**, 820–823 (1971)
13. Knudson AG (1971). "Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma". *Proc Natl Acad of Sci* **68** (4): 820–3. doi:10.1073/pnas.68.4.820. PMC 389051. PMID 5279523.
14. Hawley AT, Pandolfi PP. Etiology of Cancer: Cancer Susceptibility Syndromes. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. 2008; 157–168.
15. Hirohashi S, Kanai Y (2003). "Cell adhesion system and human cancer morphogenesis". *Cancer Sci* **94** (7): 575–81. doi:10.1111/j.1349-7006.2003.tb01485.x. PMID 12841864
16. Markowitz S (November 2000). "DNA repair defects inactivate tumor suppressor genes and induce hereditary and sporadic colon cancers". *J. Clin. Oncol.* **18** (21 Suppl): 75S–80S. PMID 11060332.
17. National Cancer Institute. Understanding Gene Testing. Accessed at <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/genetesting> on 12/13/2011.
18. Ringer DP, Schniper LE. Principles of Cancer Biology. In: Lenhard RE, Osteen RT, Gansler T, eds. *Clinical Oncology*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2001: 25–30.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Proiect cofinanțat din FONDUL SOCIAL EUROPEAN prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020 Axa prioritară: 4 Incluziunea socială și combaterea sărăciei - Obiectiv specific: 4.8 - Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: Formarea PROfesionala a personalului medical in GENetica medicala- PROGEN - SMIS 107623

Contract POCU: 91/4/8/107623/08.12.2017

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI

19. Sherr CJ (January 2004). "Principles of tumor suppression". *Cell* **116** (2): 235–46. doi:10.1016/S0092-8674(03)01075-4. PMID 14744434.
20. Shain, AH; Pollack, JR (2013). "The spectrum of SWI/SNF mutations, ubiquitous in human cancers.". *PLoS ONE* **8** (1): e55119. doi:10.1371/journal.pone.0055119.PMC 3552954. PMID 23355908.
21. Tufts University School of Medicine, Department of Anatomy and Cellular Biology. The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm? *Bioessays*. 2004; 26:1097–1107.
22. Yoshida BA, Sokoloff MM, Welch DR, Rinker-Schaeffer CW (November 2000). "Metastasis-suppressor genes: a review and perspective on an emerging field". *J. Natl. Cancer Inst.* **92** (21): 1717–30. doi:10.1093/jnci/92.21.1717. PMID 11058615.



INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
SOS. FUNDENI, NR.258, SECTOR 2, 022328 BUCURESTI
TEL : 021.317.21.94 FAX : 021.318.04.44
EMAIL:SECRETARIAT@ICFUNDENI.RO

