

LE MUTAZIONI GENETICHE

Per mutazione genetica si intende ogni **modifica nella sequenza nucleotidica** del materiale genetico dovuta ad agenti esterni (**mutazioni indotte**) o ad alterazioni della molecola di DNA in assenza di agenti mutageni noti (**mutazioni spontanee**)



MUTAZIONI SOMATICHE e GERMINALI

Se le mutazioni avvengono in una **cellula somatica**, queste, assieme ai relativi effetti, saranno presenti in tutte le cellule da essa derivate per mitosi; alcune di queste mutazioni possono rendere le cellule maligne e provocare **il cancro**, oppure sono responsabili di **alcune malformazioni non tumorali, talora congenite**.

Se le mutazioni sono presenti nelle **cellule delle linee germinali** o nei gameti sono ereditate dalle generazioni successive e possono eventualmente provocare **malattie genetiche ereditarie**.

MUTAZIONI PUNTIFORMI

Le mutazioni puntiformi sono il risultato dell'**aggiunta** o della **perdita** di una base del DNA, oppure della **sostituzione** di una base nucleotidica con un'altra.

Si possono produrre in seguito a un errore nella duplicazione del DNA sfuggito al processo di correzione di bozze oppure a causa di agenti mutageni ambientali, come le radiazioni e certe sostanze chimiche.

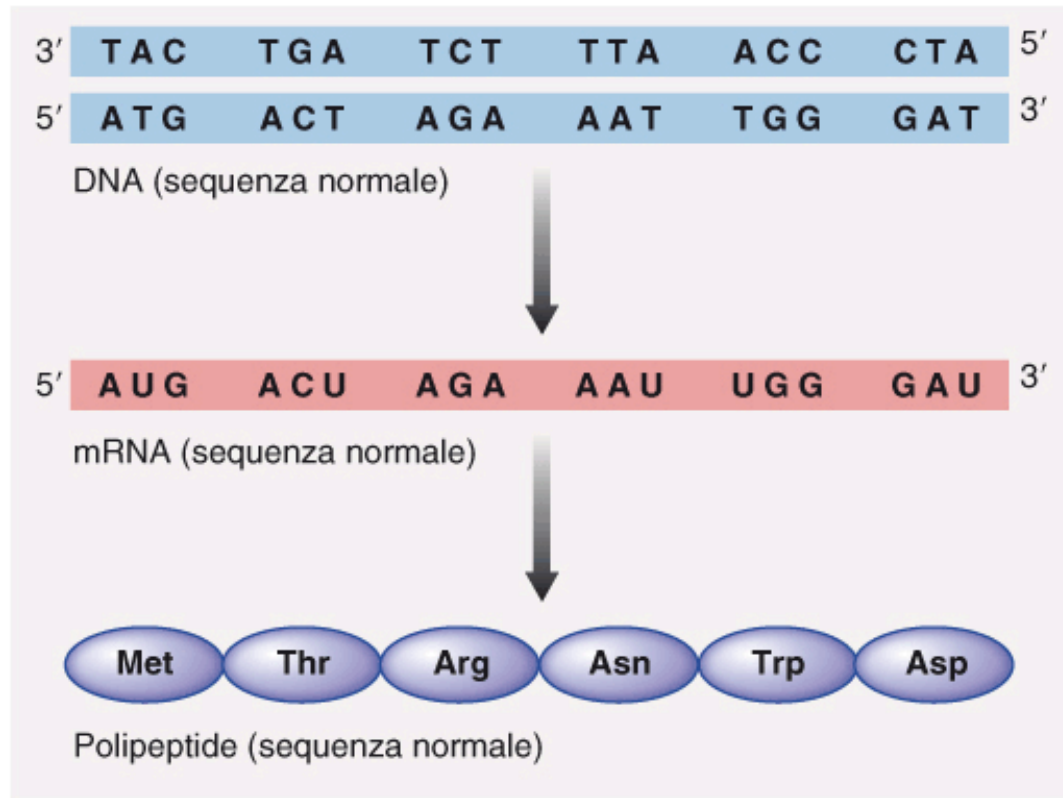
MUTAZIONI SILENTI

MUTAZIONI DI SENSO (o missenso)

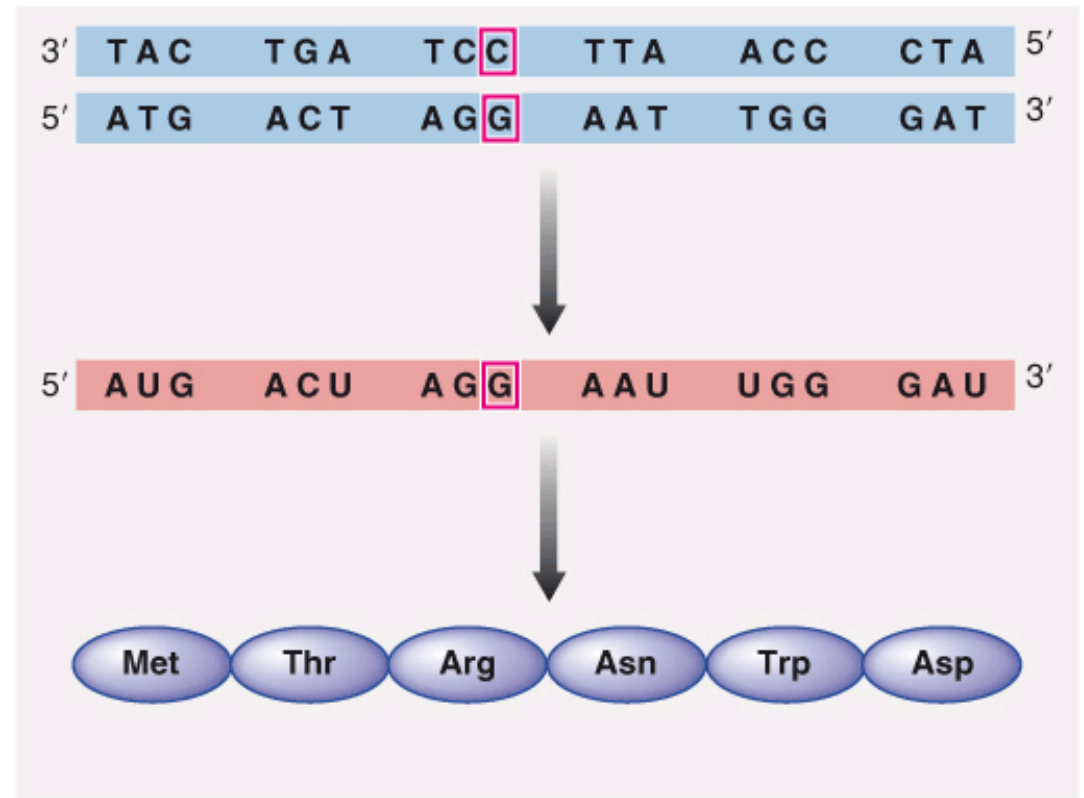
MUTAZIONI NON SENSO

MUTAZIONI CON SLITTAMENTO DELLA CORNICE DI LETTURA

MUTAZIONE SILENTE

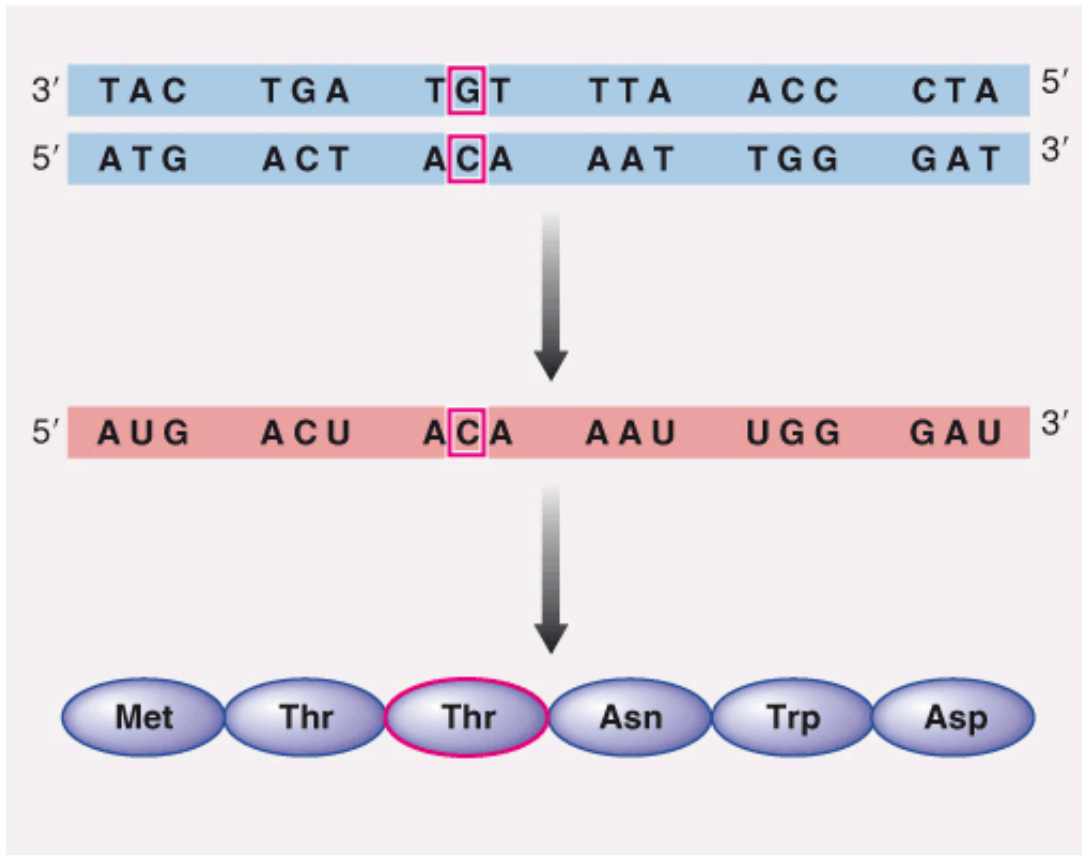


(a) Sequenza di DNA normale

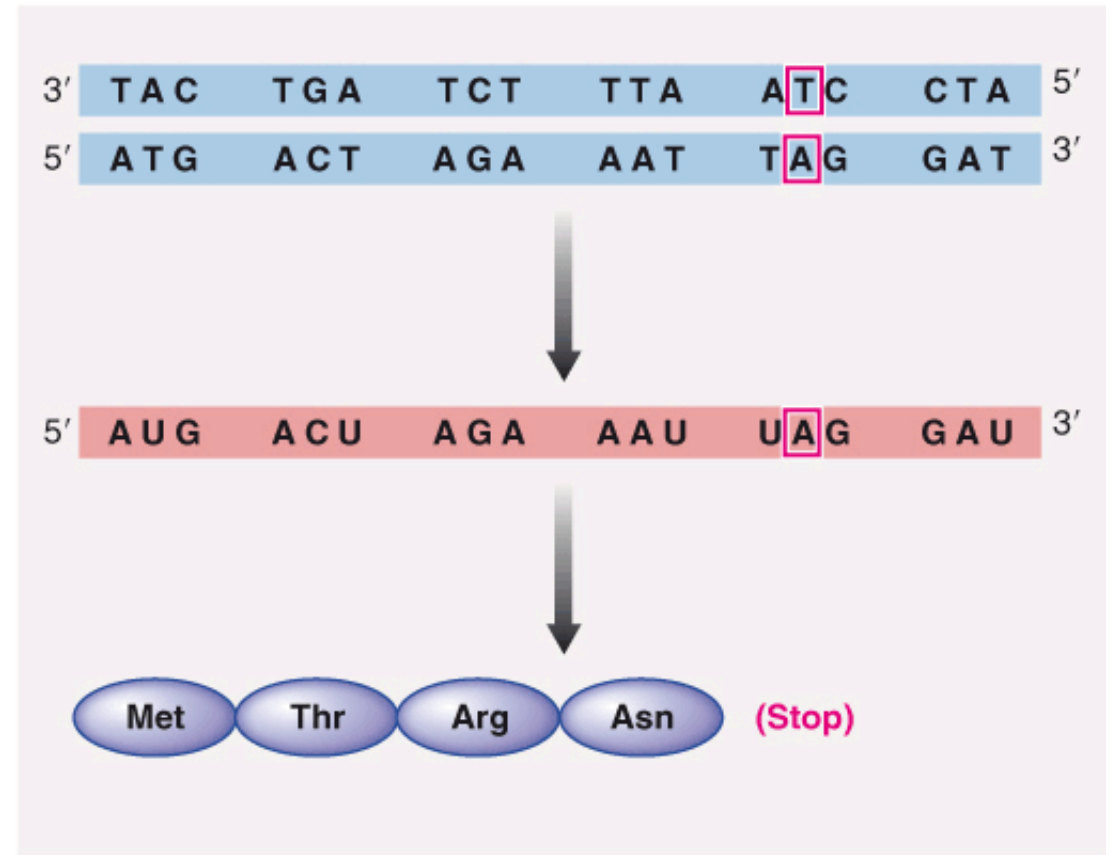


(b) Sostituzione di base (mutazione silente)

MUTAZIONE DI SENSO E NON SENSO

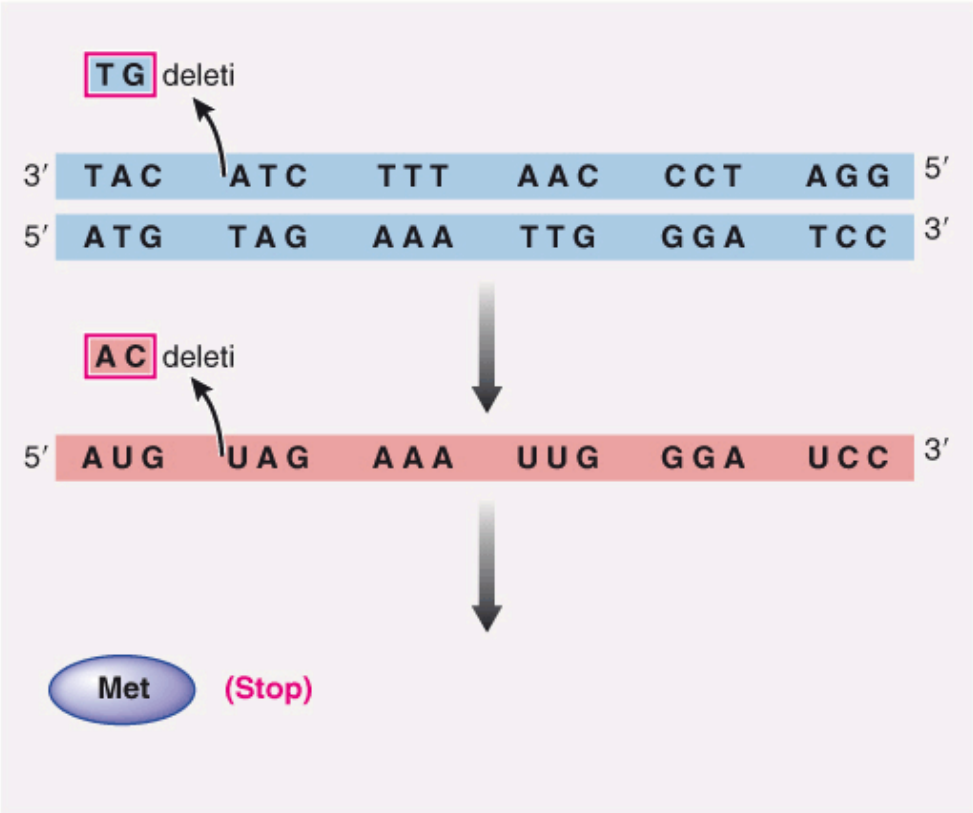


(c) Sostituzione di base (mutazione missenso)

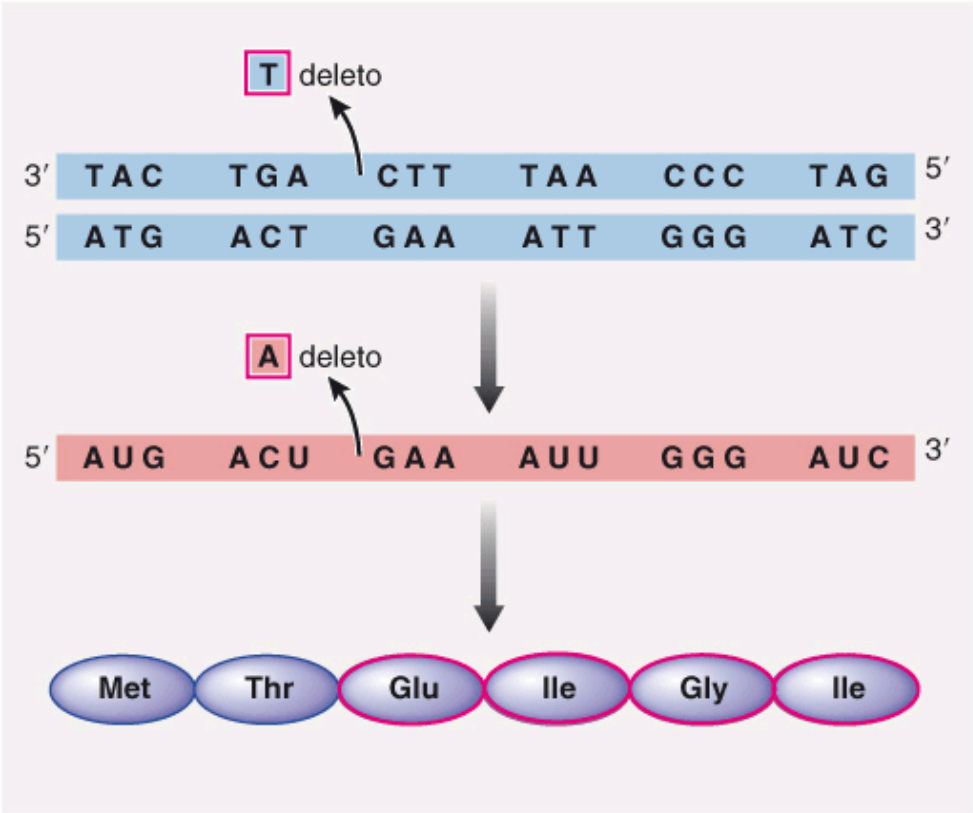


(d) Sostituzione di base (mutazione non senso)

MUTAZIONE FRAMESHIFT



(e) Frameshift (mutazione non senso)



(f) Frameshift (alterazione della sequenza aminoacidica)

GLI AGENTI MUTAGENI

Gli agenti in grado di causare una mutazione nella sequenza del DNA sono detti agenti mutageni.

- Mutageni chimici
- Mutageni fisici
- Mutageni biologici

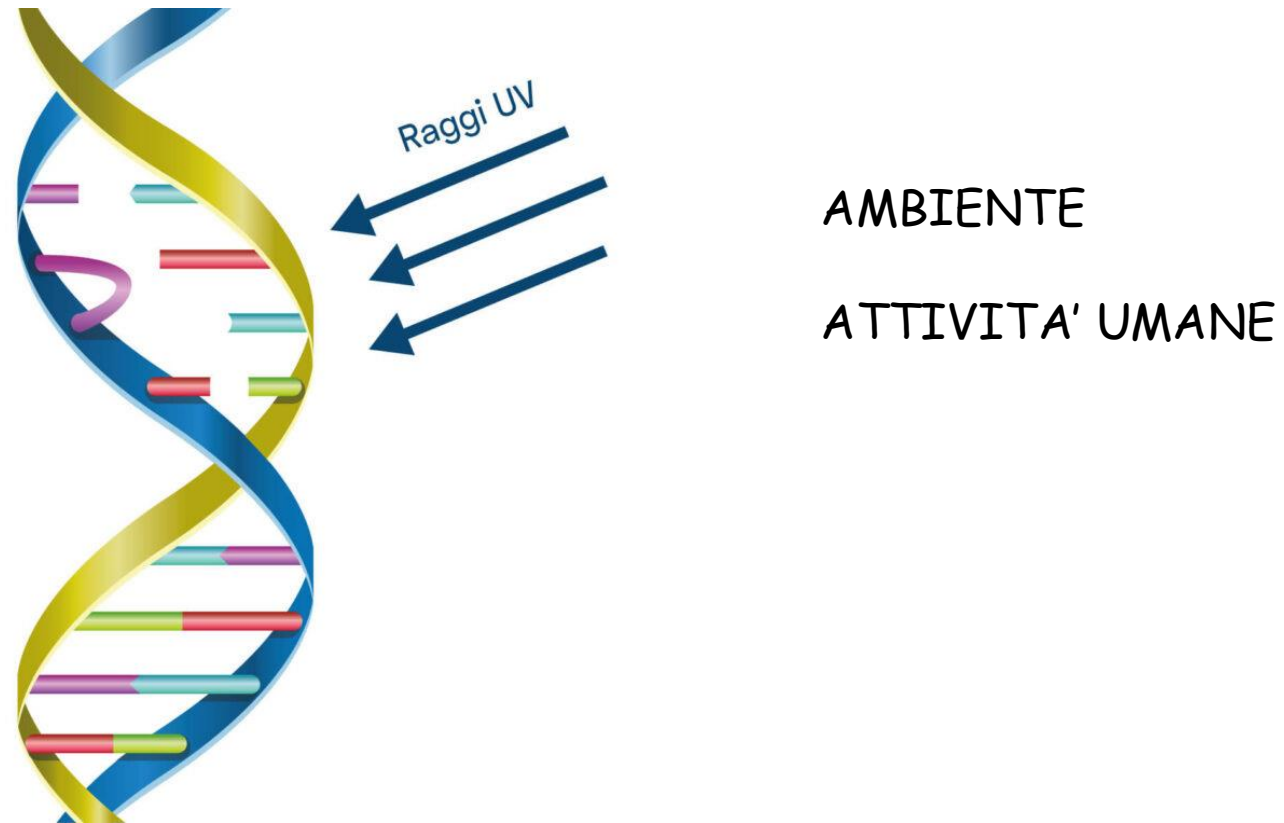
I mutageni chimici

Numerose sostanze chimiche sono in grado di danneggiare il **DNA**.

Queste sostanze appartengono a diverse categorie: solventi (es. benzene), coloranti (es. ammine aromatiche), composti di metalli pesanti (es. composti del cromo esavalente), sostanze di origine naturale (es. aflatossina B1), sostanze prodotte nelle combustioni (es. idrocarburi policiclici aromatici), sostanze contenute nel fumo di sigaretta ecc.

I mutageni fisici

Sono agenti fisici con attività mutagena alcuni tipi di radiazioni ionizzanti (raggi X, radiazioni alfa, beta e gamma) e i raggi ultravioletti (UV). Le radiazioni si propagano sotto forma di onde elettromagnetiche o di particelle (radiazioni corpuscolate).



I mutageni biologici

I virus oncogeni possono causare tumori perché i loro geni, talvolta integrati nel genoma della cellula, stimolano la proliferazione cellulare, aumentando il rischio di mutazioni secondarie.

Virus a DNA: virus dell'epatite B [HBV] e C [HCV], papillomavirus umano [HPV], virus di Epstein-Barr [EBV], virus del sarcoma di Kaposi

Virus a RNA: virus della leucemia umana a cellule T di tipo 1 (HTLV-1)

Un altro meccanismo della cancerogenesi virale, ma anche di quella provocata da altri microrganismi oncogeni quali il batterio *Helicobacter pylori* e i vermi *Opisthorchis viverrini* e *Clonorchis sinensis*, è la stimolazione dell'infiammazione: nell'ambiente infiammatorio vengono prodotti agenti genotossici come le specie reattive dell'ossigeno (ROS).

GLI AGENTI CANCEROGENI

Favoriscono la proliferazione della cellula con il DNA mutato che accumulerà poi altre mutazioni, acquisendo infine le caratteristiche di una cellula tumorale.

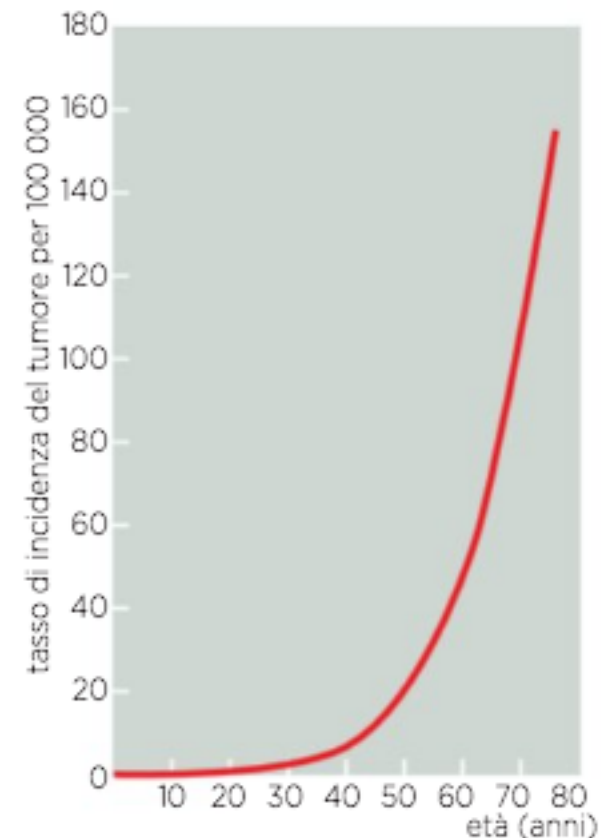
CANCEROGENESI

- Tumori per mutazioni spontanee

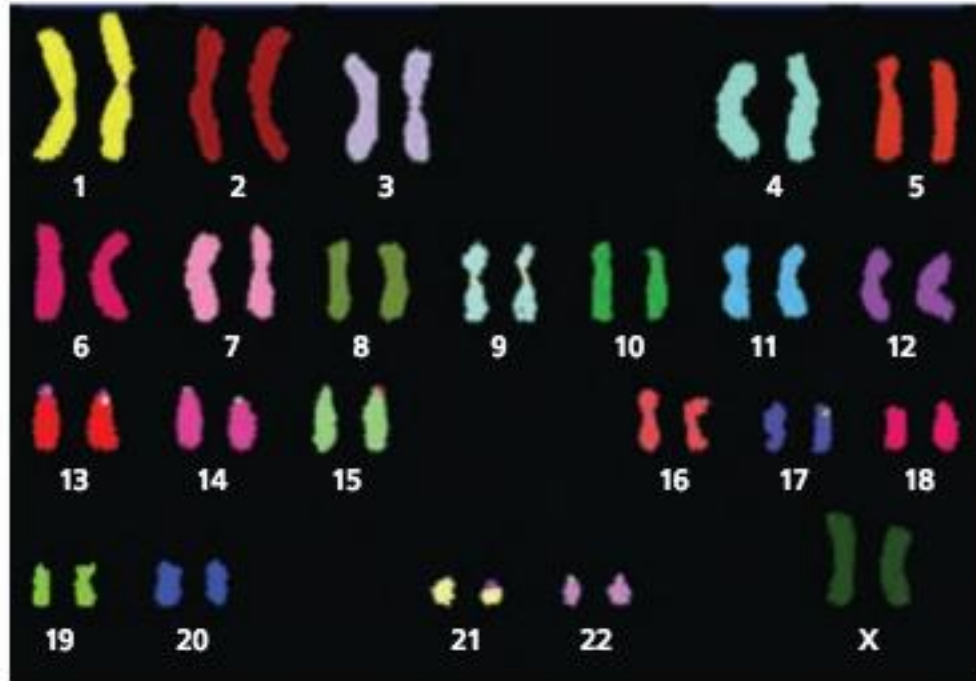
Errore nella replicazione del DNA: ogni 10^9 - 10^{10} nucleotidi copiati

Mutazioni *passeggiere* e mutazioni *driver*

L'incidenza dei tumori aumenta con l'età

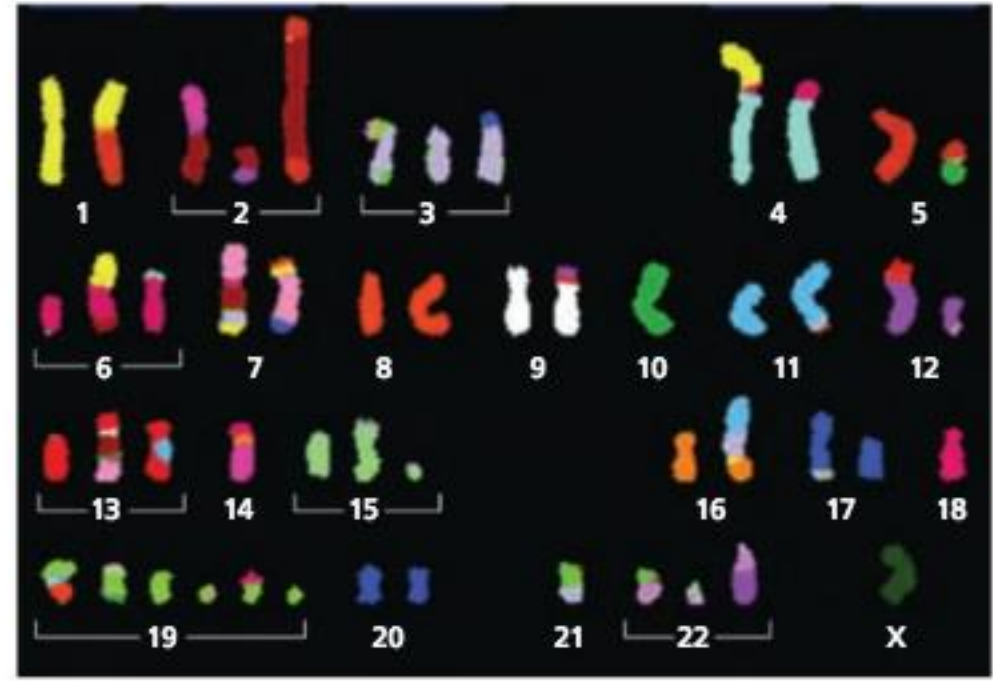


LE CELLULE TUMORALI ACCUMULANO ANOMALIE DIVERSE



(A)

CELLULA SANA



(B)

CELLULA CARCINOMA MAMMARIO

I TUMORI SI EVOLVONO IN CICLI SUCCESSIVI DI MUTAZIONE, PROLIFERAZIONE E SELEZIONE NATURALE



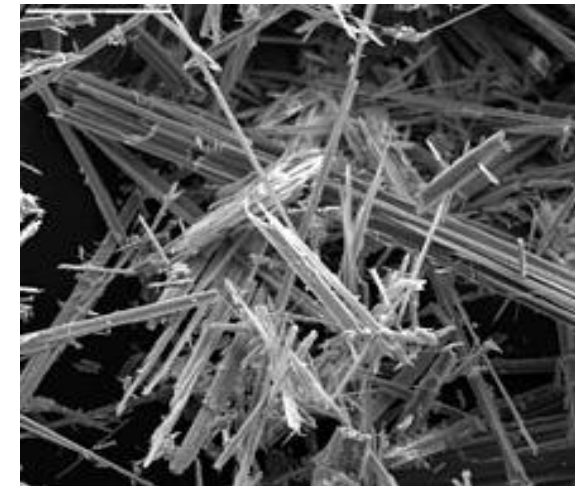
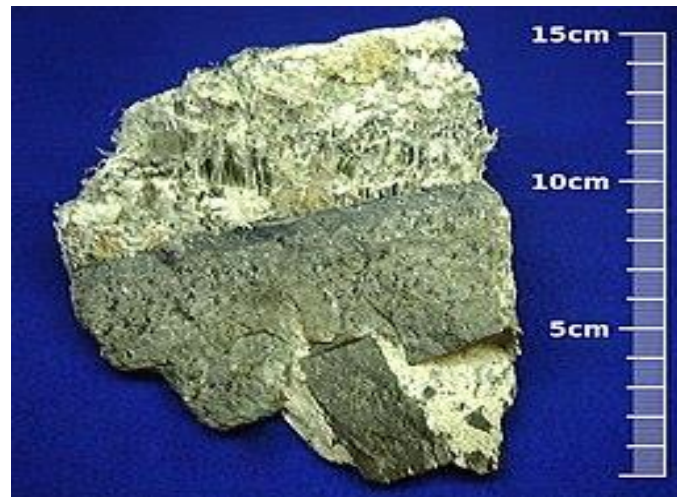
ESEMPIO DI DANNO DA CONTAMINANTI AMBIENTALI: ASBESTO

ASBESTOSI
(infiammazione)

Il meccanismo alla base della cancerogenicità dell'amianto prevede una complessa interazione tra le fibre minerali e i target cellulari.

MESOTELIOMA
(Tumore)

- infiammazione cronica mediata dalla produzione di fattori di crescita come il TNF-alfa e di specie radicaliche dell'ossigeno, con conseguente danno al DNA;
- danni al DNA diretti dovuti ad una interazione fisica della fibra con gli acidi nucleici;
- induzione di proliferazione cellulare a seguito dei fenomeni sopra elencati, causa di tumore attraverso meccanismi di tipo epigenetico.
- Un'altra ipotesi prevede che le fibre agiscano da carrier per il trasporto di cancerogeni chimici.



AMIANTO: MECCANISMI DI AZIONE

Azione FIBROGENICA: le fibre di amianto penetrate nell'albero respiratorio producono danni alle pareti alveolari, microemorragie e successivo intervento di macrofagi alveolari con formazione dei corpuscoli dell'asbesto, oltre all'attivazione della reazione infiammatoria che determina fibrosi progressiva con ispessimento dei setti alveolari e dell'interstizio polmonare, riduzione dell'elasticità del polmone e deficit degli scambi respiratori.

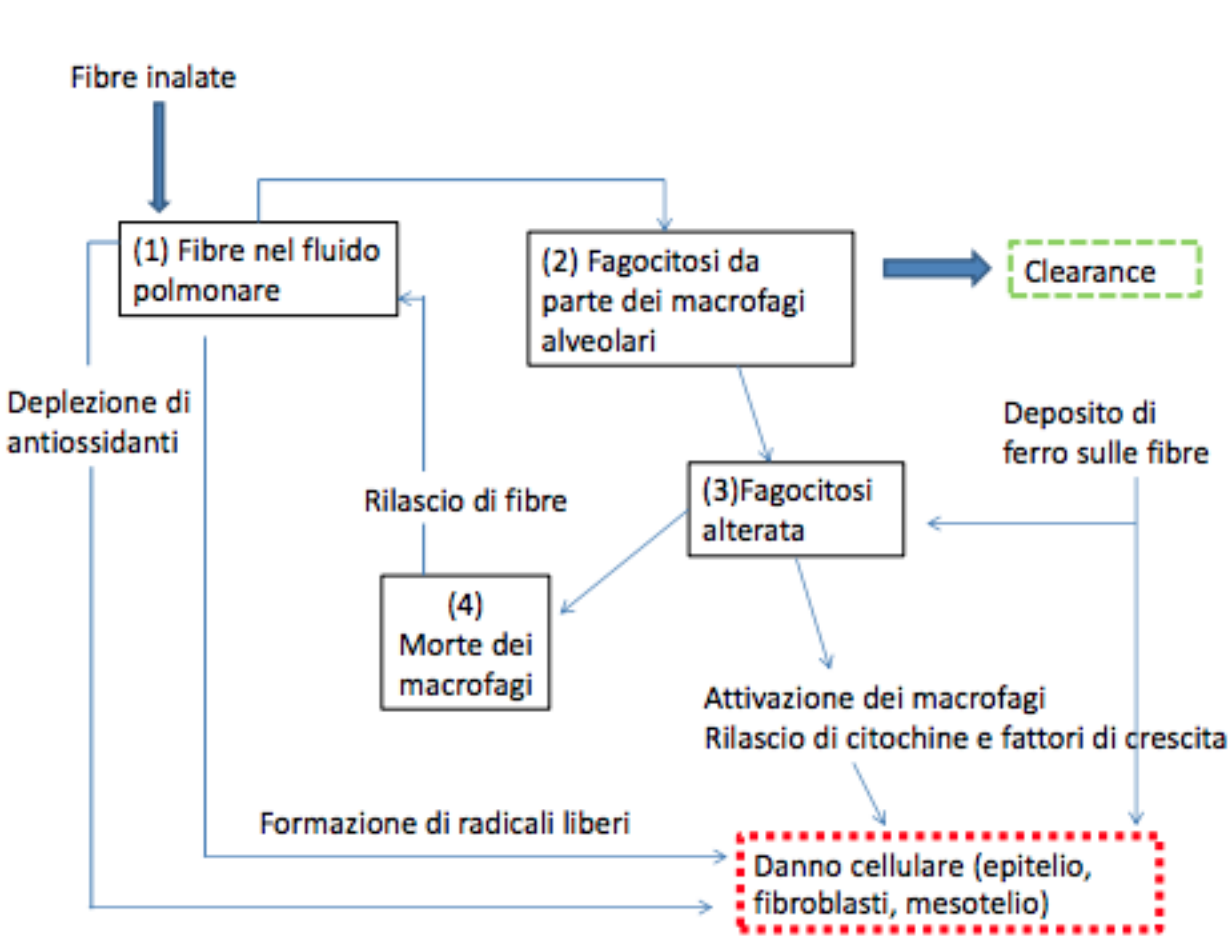


Figura 1. Schema dei processi da cui dipende il danno cellulare polmonare

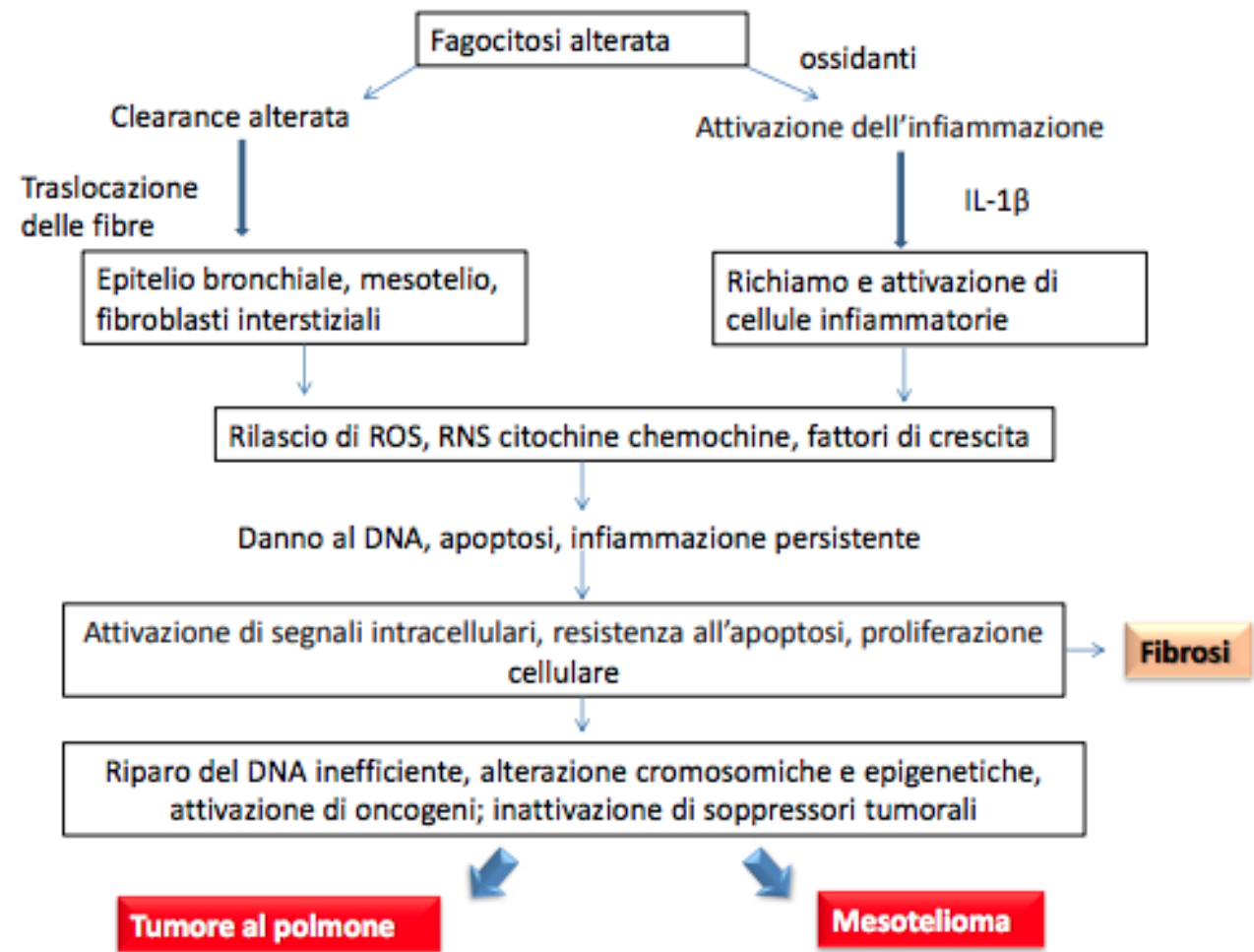


Figura 2. Meccanismi di induzione del tumore al polmone e del mesotelioma

Mesotelioma

- E' tumore maligno che può colpire le membrane sierose di rivestimento dei polmoni (pleura) e degli organi addominali (peritoneo). Sono quasi inesistenti nella popolazione non esposta ad asbesto. I mesoteliomi sono ritenuti tumori spia di una esposizione da amianto (lavoratori, persone residenti intorno a miniere, familiari venuti in contatto con le polveri accumulate sulle tute di lavoratori direttamente esposti)
- Il tempo di latenza è dell'ordine di decenni e può arrivare a superare anche 40 anni. Il decorso è quasi sempre molto rapido e accompagnato da un progressivo deterioramento delle condizioni generali. La sopravvivenza è in genere inferiore a 1 anno dalla scoperta del tumore; attualmente non sono state individuate ancora terapie efficaci.

