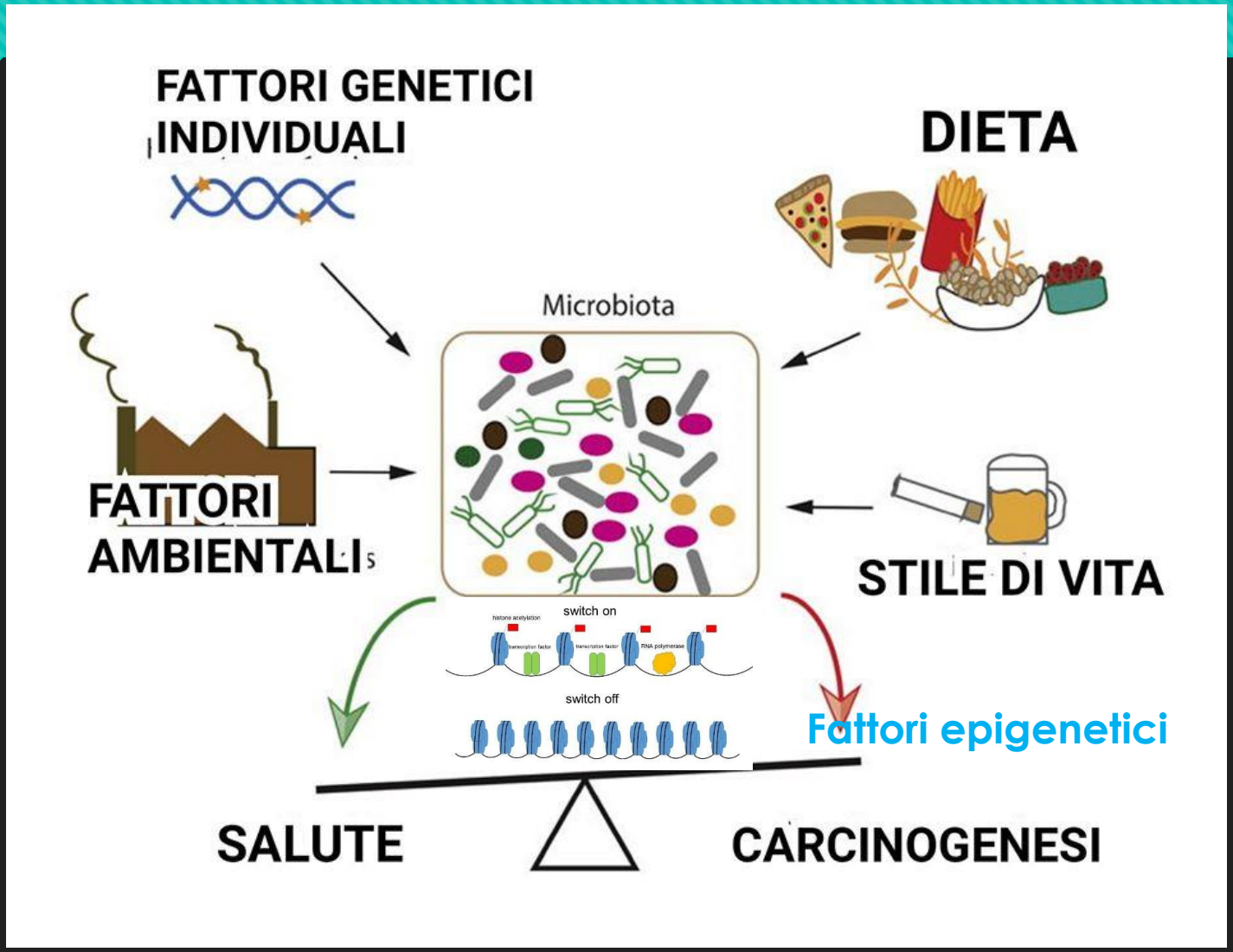
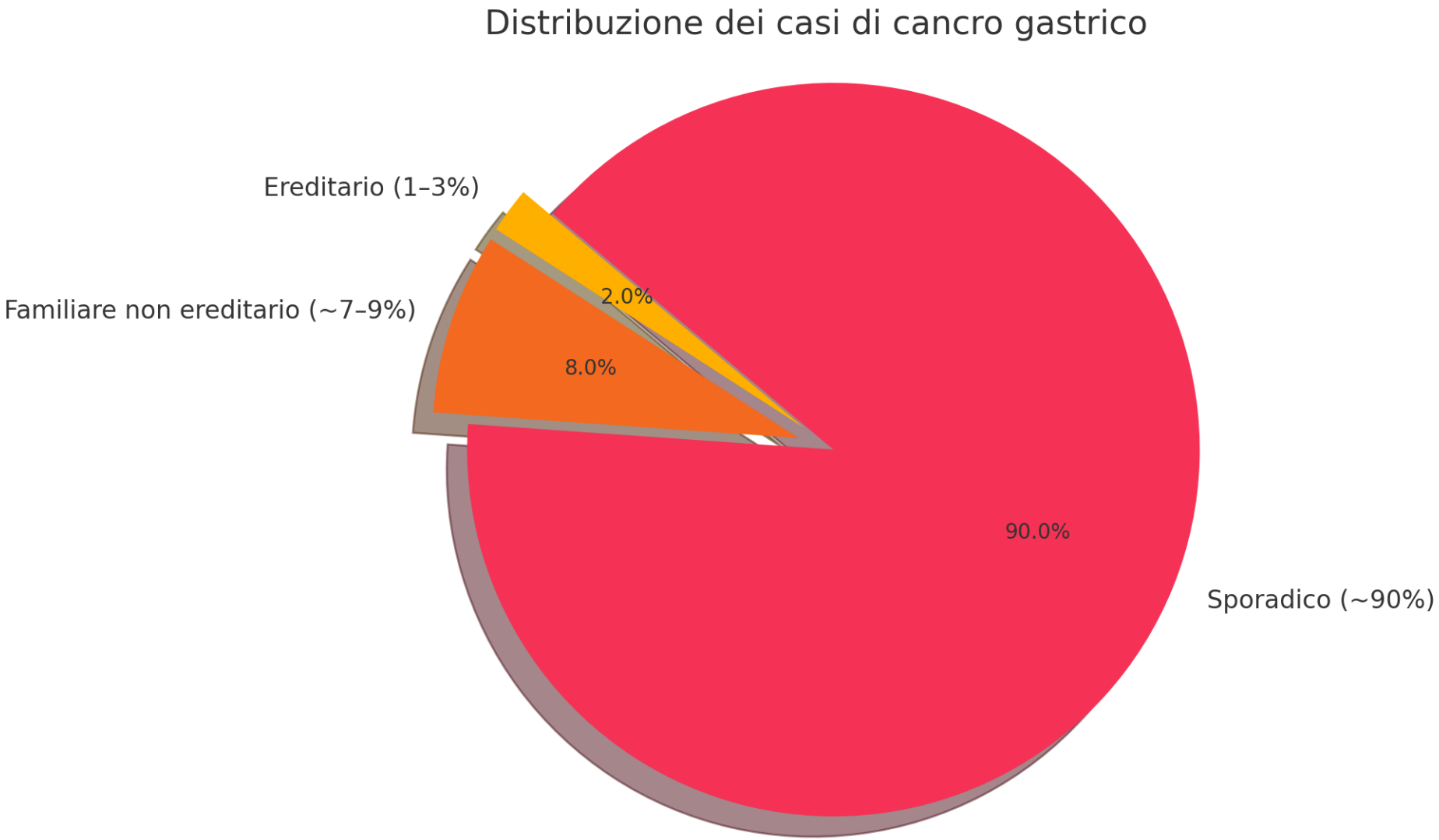
Genetica ed Epigenetica del Cancro Gastrico

Fiorella Gurrieri
Genetica Medica Università Campus Bio-Medico di Roma

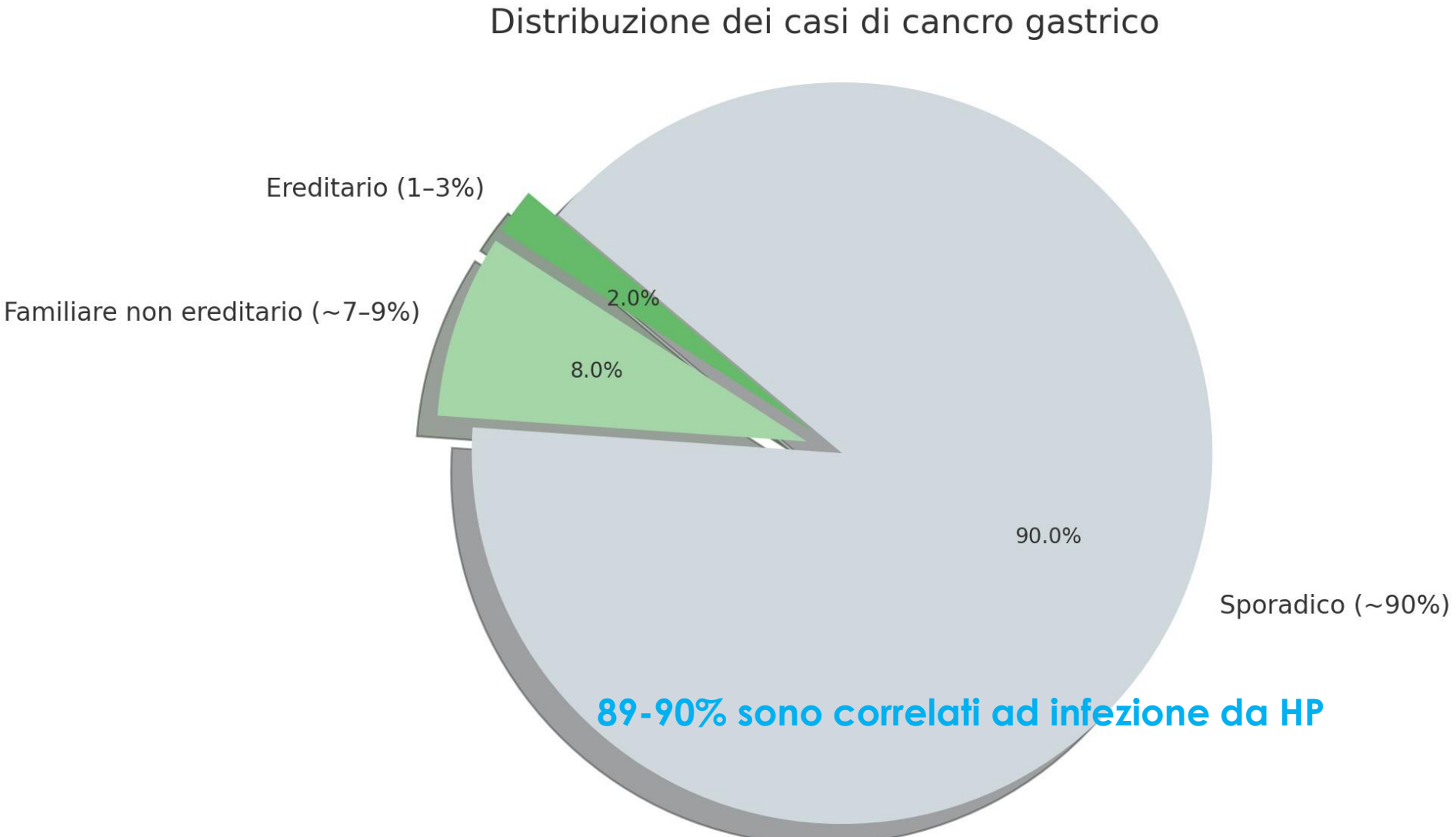
Eziologia del CG



Cancro Gastrico: il carico genetico….



Dove non è genetico può essere epigenetico



89-90% sono correlati ad infezione da HP

Principali sindromi ereditarie con alto rischio di cancro gastrico (A)

Carcinoma Gastrico Diffuso Ereditario (HDGC)
- Gene: CDH1 in circa 40% delle forme familiari
- Rischio: 70% uomini, 80% donne

CTNNA1 – alfa-catenina (rischio fino al 57% di CG)

Sindrome di Lynch (< 20% dei casi CG)

FAP (Poliposi Adenomatosa Familiare) (rischio 3% di CG)

Principali sindromi ereditarie con alto rischio di cancro gastrico (B)

- BMPR1A, SMAD4 – Juvenile polyposis syndrome (AD)
  - Gastric cancer, GI polyposis

- MAX, SDHx, TMEM127 – Paraganglioma-pheochromocytoma syndromes (AD)
  - Gastric cancer, GIST, renal clear cell, pulmonary chondromas

- MUTYH – MUTYH polyposis (AR)
  - Gastric cancer, colonic polyps, CRC

- STK11 – Peutz-Jeghers syndrome (AD)
  - Gastric, breast, CRC, pancreatic, ovarian; polyposis, pigmentation

- TP53 – Li-Fraumeni syndrome (AD)
  - Multiple early-onset cancers including gastric

Quando sospettare una predisposizione genetica?

- **Più familiari affetti**
- **Diagnosi in età giovanile (<50 anni)**
- **Altri tumori associati (es. colon, mammella lobulare)**

Alterazioni Genetiche Chiave (somatiche o germinali)

- - Oncogeni: HER2, KRAS, PIK3CA, MET
- - Oncosoppressori: TP53, CDH1, ARID1A
- - Alterazioni cromosomiche: amplificazioni, delezioni, traslocazioni

CDH1 e Cancro Gastrico Ereditario

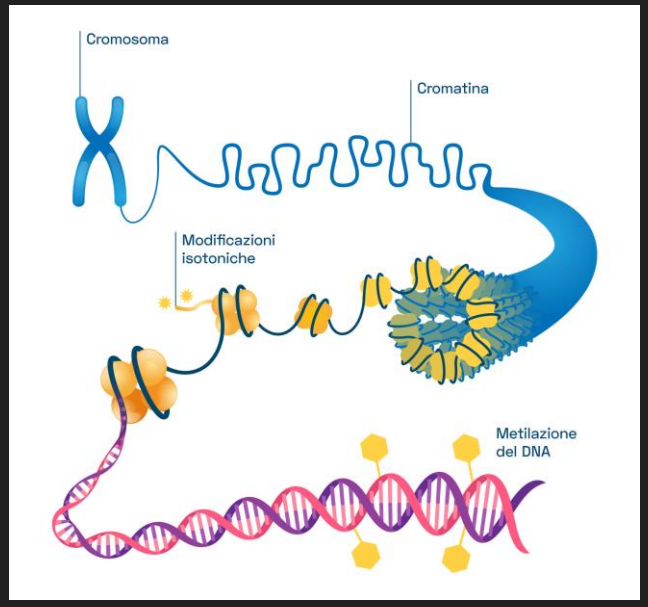
- - Mutazioni germinali di CDH1 → cancro gastrico diffuso ereditario

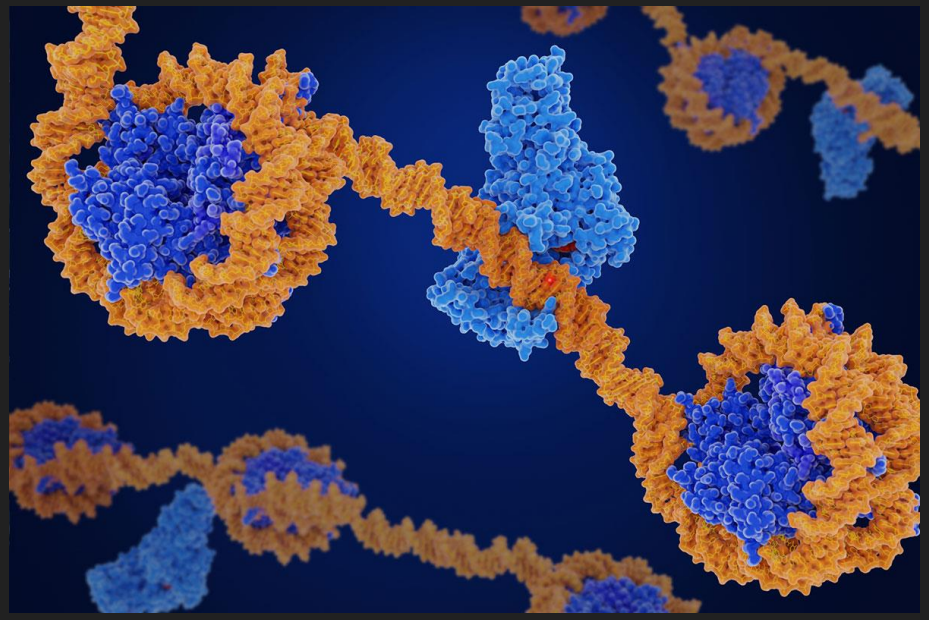
  82-95% varianti puntiformi 5-18% dup/del

- - E-caderina: adesione cellulare compromessa
- - Gastrectomia profilattica consigliata in portatori

Epigenetica: Concetti Chiave

- - Espressione genica modificata senza alterazioni del DNA
- - Meccanismi: metilazione DNA, modificazioni istoniche, microRNA





Metilazione del DNA nel Cancro Gastrico

- **- Ipermetilazione promotore→ silenziamento genico (es. CDH1, MLH1)**
- **- CIMP (fenotipo metilatore CpG) in sottotipo MSI**

  CIMP = CpG Island Methylator Phenotype

  * Subtipo molecolare caratterizzato da ipermetilazione delle isole CpG nei promotori genici

  * Porta al silenziamento di geni oncosoppressori e contribuisce alla carcinogenesi

- **- Indotta da H. pylori o EBV**

Sottotipi:

CIMP-High:** Alta ipermetilazione; associato a mutazioni BRAF, metilazione MLH1, MSI
CIMP-Low:** Ipermetilazione minore; associato a mutazioni KRAS

Implicazioni Cliniche:

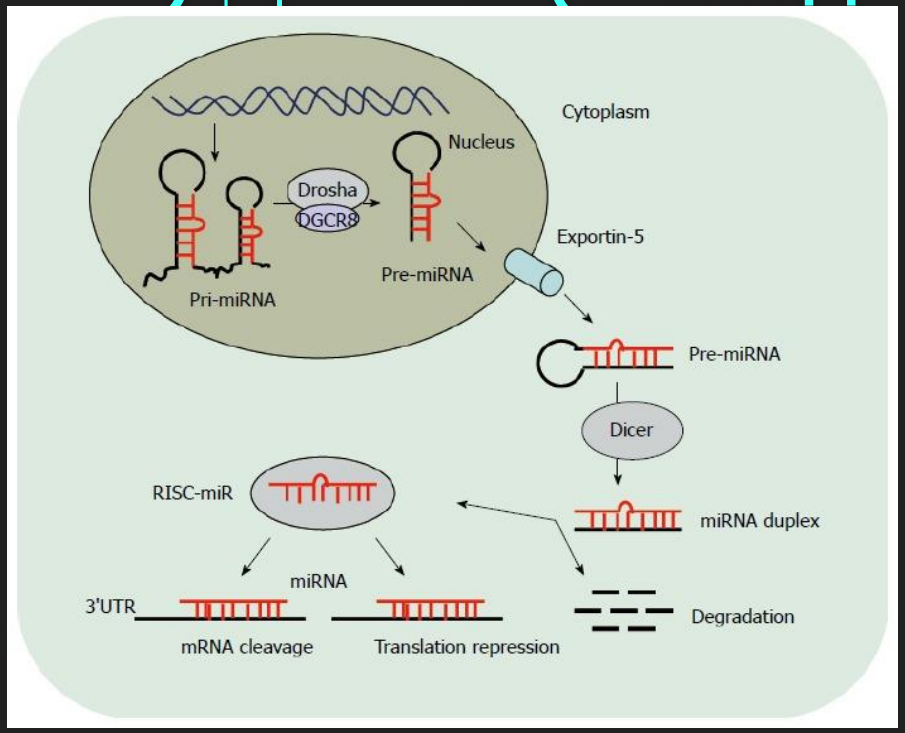
Prognosi variabile (CIMP-High spesso più aggressivo)
Impatto su risposta a chemioterapia e immunoterapia
Possibile target per terapie epigenetiche

Applicazioni:

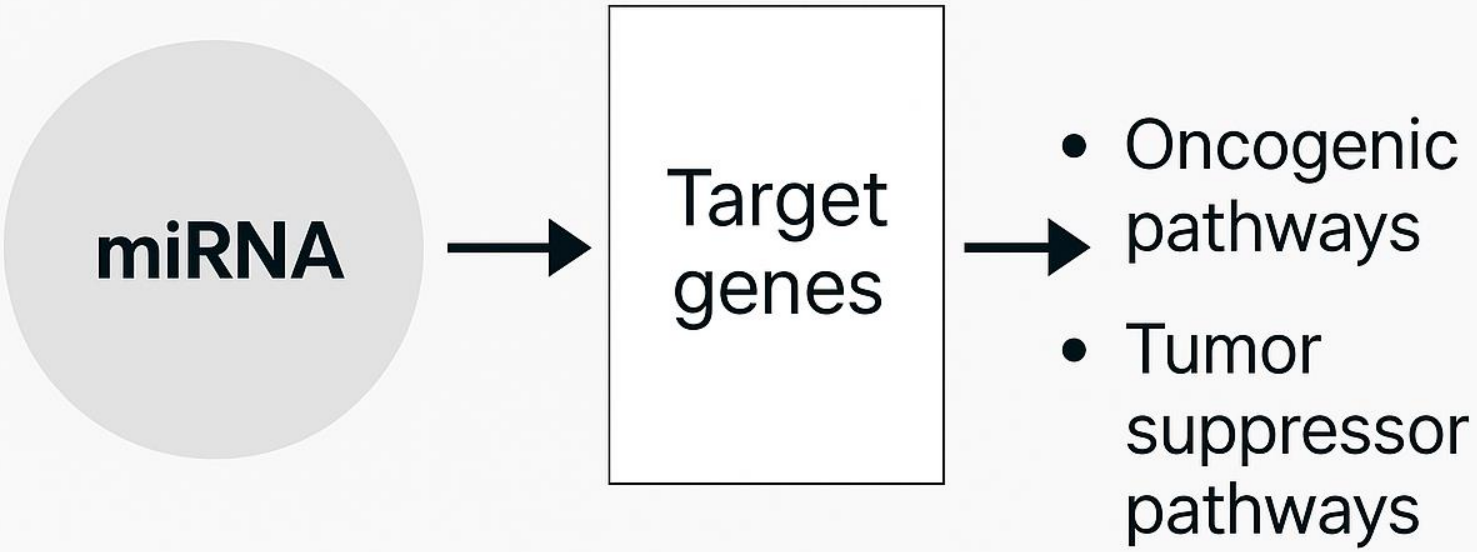
* Stratificazione prognostica
* Personalizzazione delle terapie

Alterazioni dei microRNA

- - Deregolazione dei microRNA nella tumorigenesi
- - miR-21 (oncomiR) ↑ | miR-34 (oncosoppressore) ↓



miRNA and Gastric Cancer



Gastric cancer

Interazione Genetica-Epigenetica

- - Mutazioni + metilazione cooperano nell'oncogenesi
  - *Es.: TP53 mutato + CDKN2A metilato*
- - Ambiente e infezioni influenzano entrambi i livelli

Conclusioni 1

- - Meccanismi genetici ed epigenetici complessi nel CG
- - Approccio integrato = miglior prognosi
- - Genetica ha ruolo importante sotto diversi aspetti

Conclusioni 2 ruolo della genetica nel CG

- - identificazione precoce dei soggetti a rischio mediante test genetico
- - sorveglianza personalizzata (*Gastrectomia profilattica*)
- - comprensione dei meccanismi molecolari del cancro gastrico con sviluppo di terapie personalizzate (*varianti HER2 o MSI-H*)

.....Importante inserire la genetica medica nel percorso clinico del CG...

Grazie