

The Role of Chromosomal Instability in Cancer and How It Might Forever Change Cancer Treatment

Oana-Maria Costin

Studentă anul I, Facultatea de Farmacie,
Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Coordonator: Șef de lucrări Dr. Pop Cristina

Cuprins

1. Introducere
2. Mecanisme de apariție a instabilității cromozomiale
3. Rezistența anomaliilor cromozomiale în fața sistemului imunitar și rolul acestora în dezvoltarea cancerului
4. Tratamente asociate
5. Concluzie

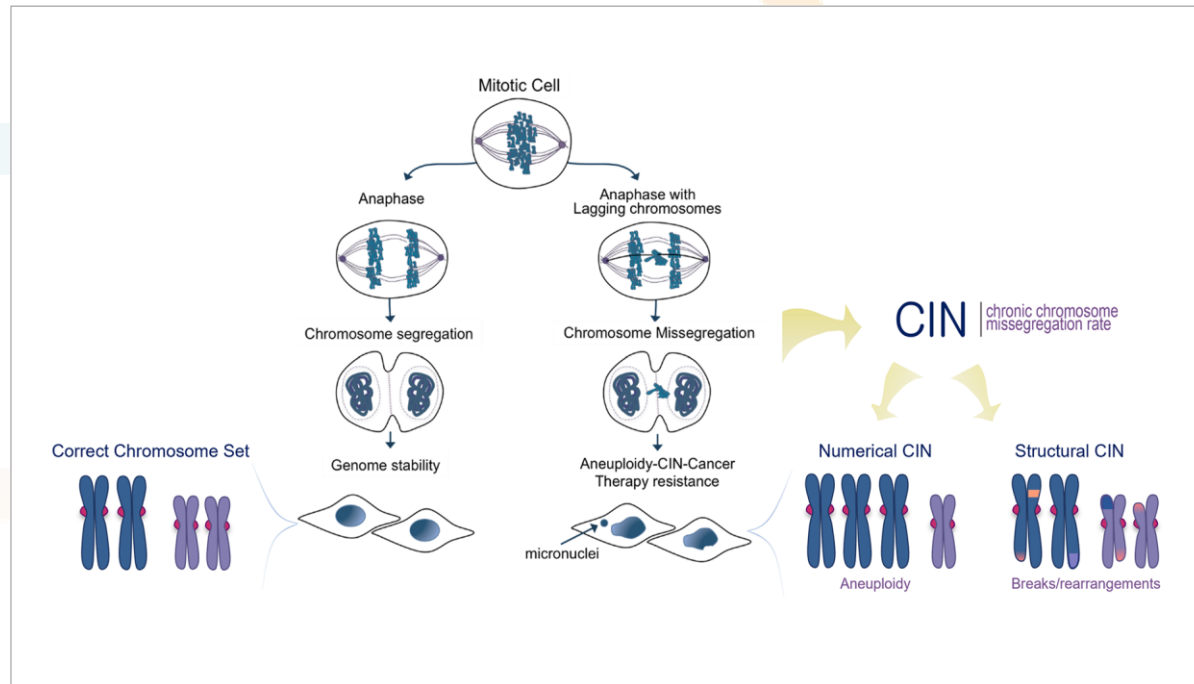
Introducere

Instabilitatea cromozomială (CIN) face referire la o serie de eliminări, duplicări și rearanjări ale unor cromozomi sau părți din cromozomi care se perpetuează pe parcursul a mai multe diviziuni celulare succesive.

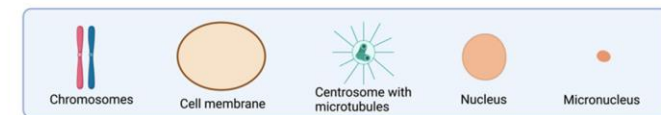
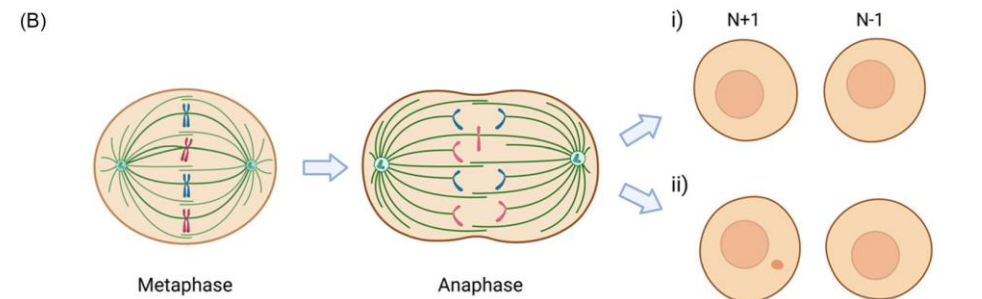
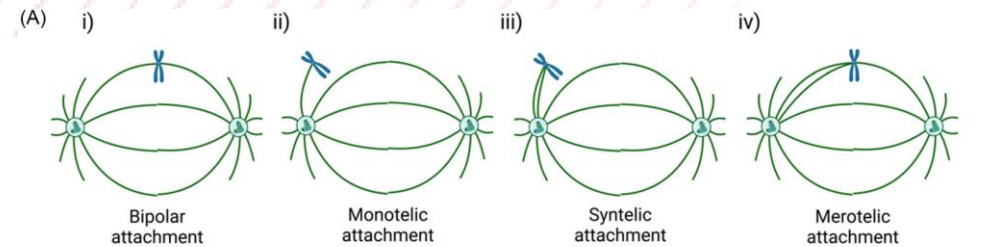
Mecanisme de apariție a instabilității cromozomiale

1. Atașarea incorectă a microtubulilor
2. Telomeri deficienți
3. Amplificarea centrozomilor
4. Translocarea unor fragmente de cromozomi

1. Atașarea incorectă a microtubulilor



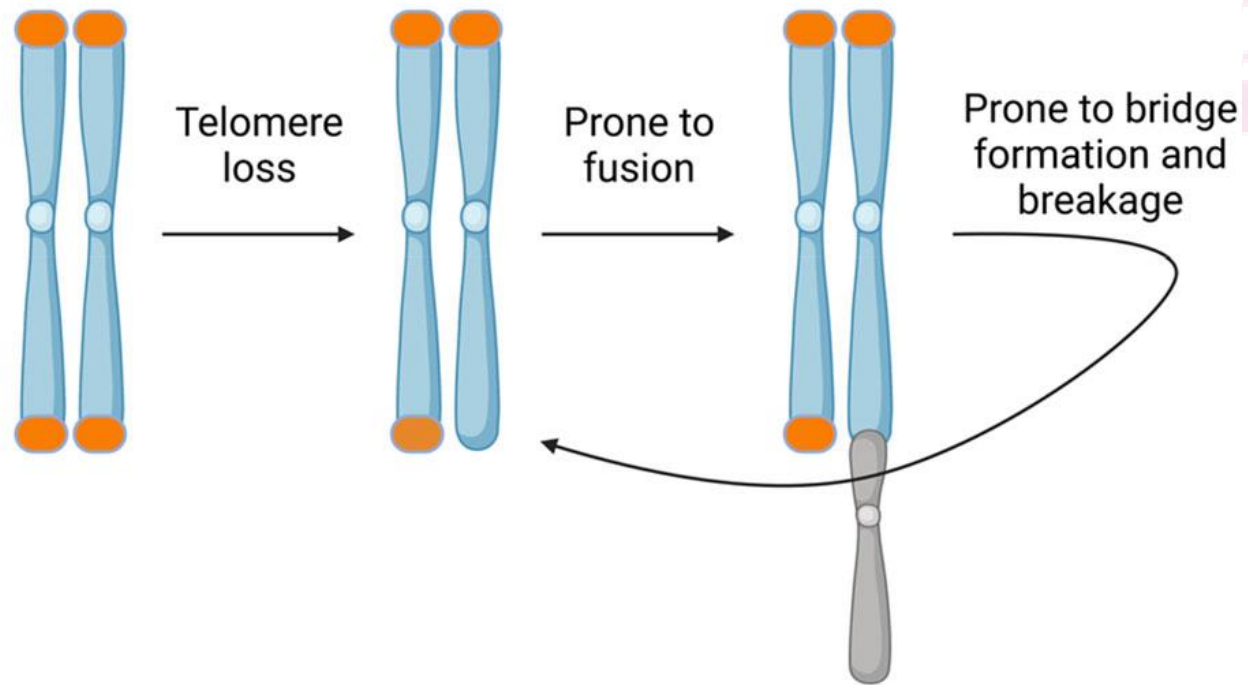
[4]



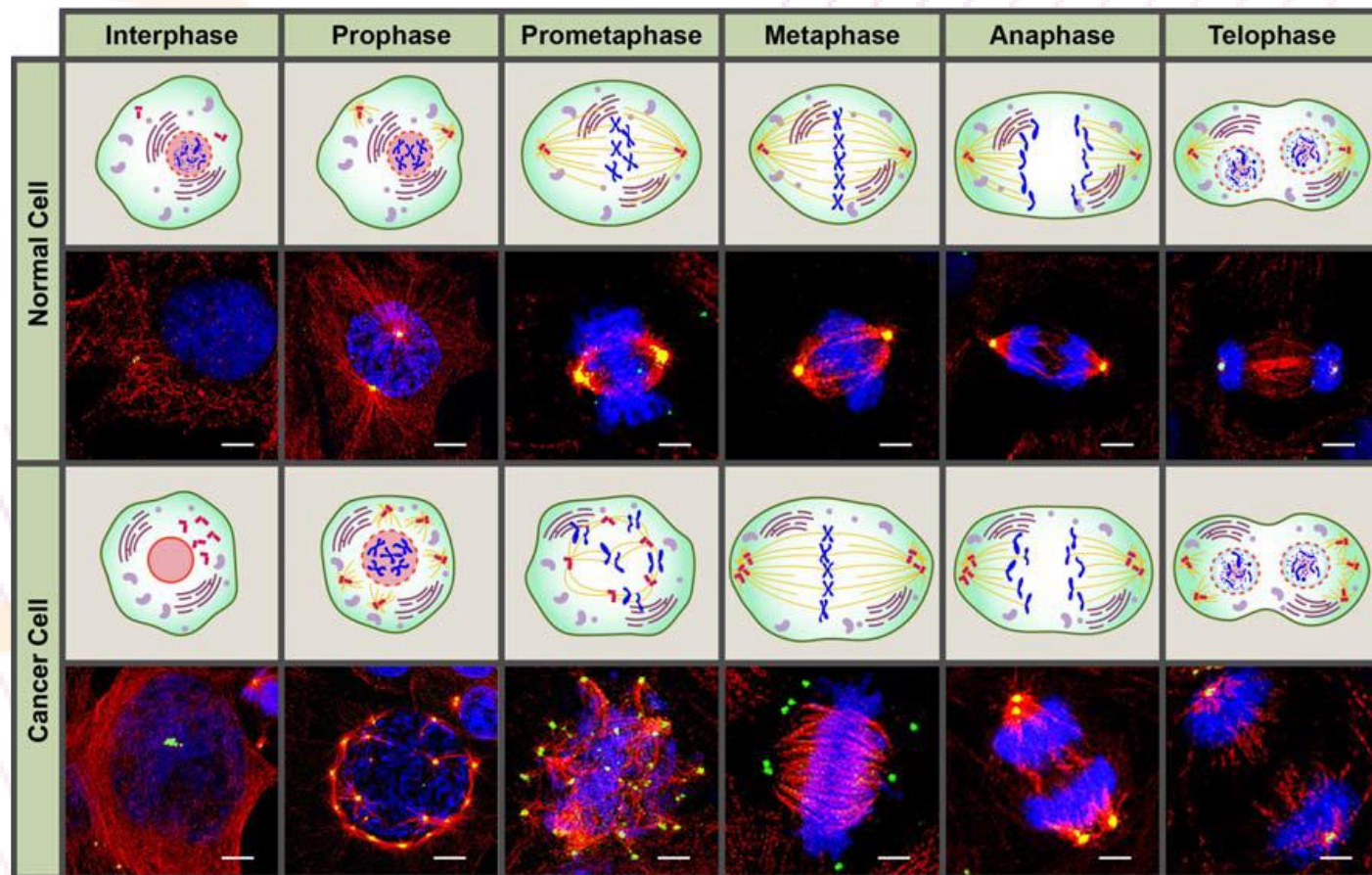
[2]

2. Telomeri deficienți

Telomere dysfunction
Breakage-Fusion-Bridge Cycles



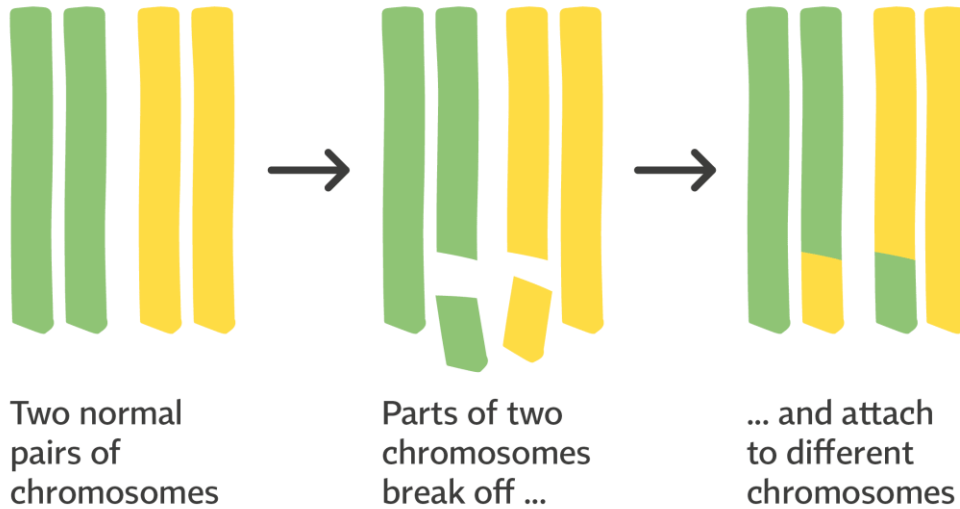
3. Amplificarea centrozomilor



4. Translocarea unor fragmente de cromozomi

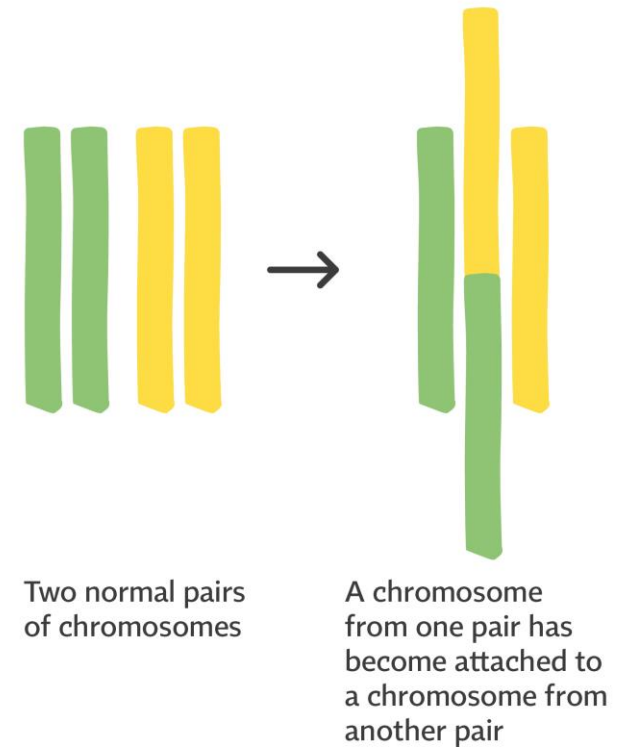
RECIPROCAL TRANSLOCATIONS

How a reciprocal translocation arises

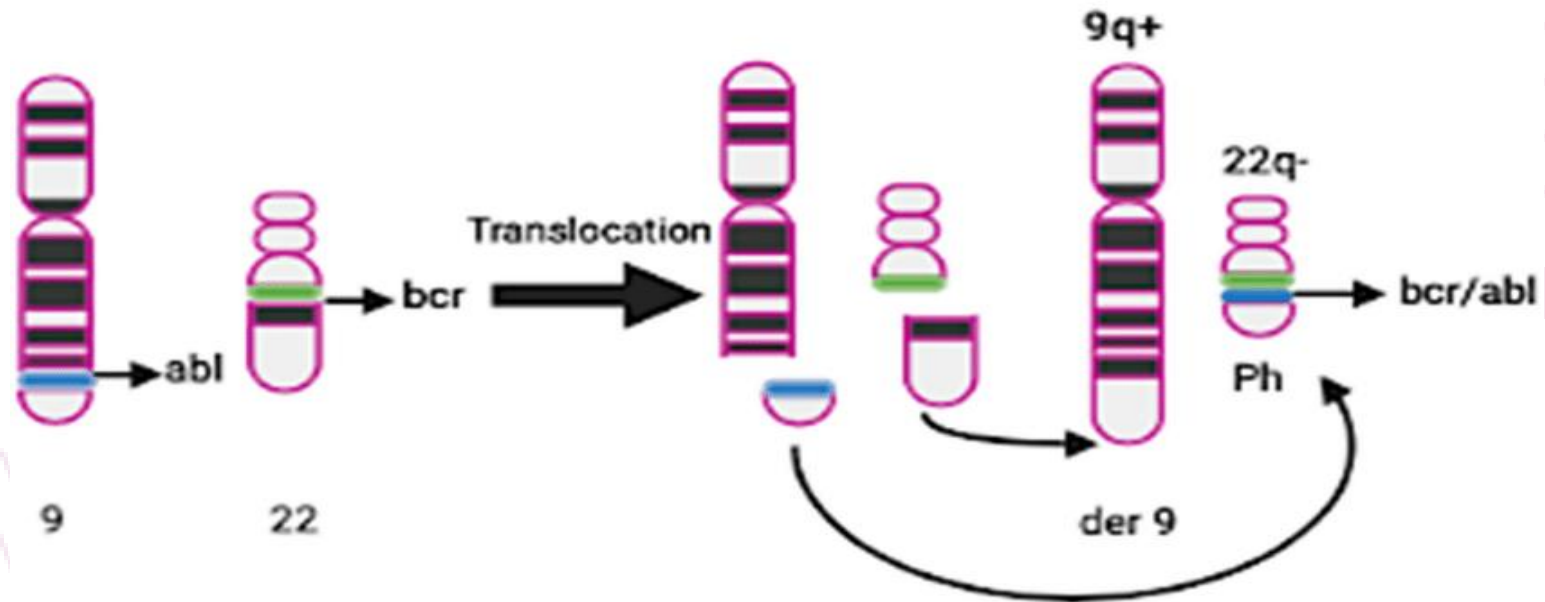


ROBERTSONIAN TRANSLOCATIONS

How a Robertsonian translocation arises



Formation mechanism of Philadelphia chromosome



$t(9:22)(q34;q11)$

Ph: Philadelphia chromosome

Rezistența anomaliilor cromozomiale în fața sistemului imunitar și rolul acestora în dezvoltarea cancerului

- Mecanismul cGAS-STING:

Segregarea eronată a cromozomilor → formarea de micronuclei → ADN-ul ajunge în citoplasmă → cGAS → cGAMP → STING → inflamație cronică

- Proteina oncosupresoare p53:

p53 → p21 → apoptoză

Tratamente asociate

- Modularea formării fusului de diviziune
- Alterarea organizării cromozomilor în metafază
- Exploatarea inflamației cauzate de CIN
- Terapii epigenice

Kinaze Aurora

- Trei izoformi: A, B și C
- Rol: asigură acuratețea atașamentelor microtubulilor, moderează telomeraza, epigenetică
- 59 de studii clinice

KIFC18A

- Rol: aranjarea corectă a cromozomilor în metafază, păstrarea integrității centrozomilor
- VLS-1488

Concluzie

Mai mult de 90% dintre tumorile solide sunt alcătuite din celule ce prezintă instabilitate cromozomială, prin urmare aprofundarea proceselor care o provoacă și care o avantajează joacă un rol esențial în înțelegerea mecanismelor ce stau în spatele dezvoltării cancerului. În opinia mea, aceste cunoștințe ne apropie tot mai mult de descoperirea unui tratament cu un nivel ridicat de eficiență și aplicabilitate, care va diminua considerabil numărul de decese datorate acestei afecțiuni.

Bibliografie

1. S. L. Thompson, S. F. Bakhoun and D. A. Compton, "Mechanisms of Chromosomal Instability," *Current Biology*, vol. 20, no. 6, March 2010.
2. Z. He, A. Wilson, F. Rich, D. Kenwright, A. Stevens, Y. Suyen and M. Thunders, "Chromosomal instability and its effect on cell lines," *Cancer Reports*, April 2023.
3. S. F. Bakhoun, "How Chaos in Chromosomes Helps Drive Cancer Spread," *The Scientist*, no. 1, March 2022.
4. B. Dhital and V. Rodriguez-Bravo, "Mechanisms of chromosomal instability (CIN) tolerance," April 2023.
5. S. M. Bailey and J. P. Murnane, "Telomeres, chromosome instability and cancer," May 2006.
6. K. Mittal, J. Kaur, M. Jaczko, G. Wei, M. S. Toss, E. A. Rakha, E. A. M. Janssen, H. Sjøiland, O. Kucuk, M. D. Reid, M. V. Gupta and R. Aneja, "Centrosome amplification: a quantifiable cancer cell trait with prognostic value in solid malignancies," *Cancer Metastasis*, no. 40, p. 319–339, 2021.
7. E. S. Wilch and C. C. Morton, "Historical and Clinical Perspectives on Chromosomal Translocations," in *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer Nature, 2018.
8. J. Wapner, *The Philadelphia Chromosome: A Genetic Mystery, a Lethal Cancer, and the Improbable Invention of a Lifesaving Treatment*, The Experiment, 2014.

9. N. Karasu, H. Akalin, N. Gokce, A. Yildirim, M. Demir, H. Kulak, S. Celik, M. Keklik and M. Dundar, "Detection of mutations in CML patients resistant to tyrosine kinase," *Medical Oncology*, no. 38, October 2021.
10. H. Ishikawa, Z. Ma and G. N. Barber, "STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity," *Nature*, no. 461, p. pages 788–792, October 2009.
11. J. Liu, P. C. Lin and B. P. Zhou, "Inflammation Fuels Tumor Progress and Metastasis," *Current Pharmaceutical Design*, vol. 21, no. 21, pp. 3032 - 3040, 2015.
12. G. M. Cooper, *The Cell: A Molecular Approach*, Sinauer Associates, 2000.
13. H. E. Marei, A. Althani, N. Afifi, A. Hasan, T. Caceci, G. Pozzoli, A. Morrione, A. Giordano and C. Cenciarelli, "p53 signaling in cancer progression and therapy," *Cancer Cell International*, no. 21, 2021.
14. A. H. Kovacs, D. Zhao and J. Hou, "Aurora B Inhibitors as Cancer Therapeutics," *Molecules*, no. 28, April 2023.
15. C. Marquis, C. L. Fonseca, K. A. Queen, L. Wood, S. E. Vandal, H. L. H. Malaby, J. E. Clayton and J. Stumpff, "Chromosomally unstable tumor cells specifically require KIF18A for proliferation," *Nature Communications*, no. 21, February 2021.
16. "Volastra Therapeutics Announces First Patient Dosed in Phase I/II Clinical Trial of VLS-1488, One in a Portfolio of Novel and Differentiated KIF18A Inhibitors," Volastra, 30 October 2023. [Online]. Available: <https://www.volastratx.com/volastra-therapeutics-announces-first-patient-dosed-in-phase-i-ii-clinical-trial-of-vls-1488-one-in-a-portfolio-of-novel-and-differentiated-kif18a-inhibitors/>.
17. S. Santaguida and A. Amon, "Short- and long-term effects of chromosome mis-segregation and aneuploidy," *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, no. 16, p. 473–485, 2015.
18. R. Fletcher-Dallas, "What are chromosome translocations?," 24 March 2017. [Online] Available: <https://www.undiagnosed.org.uk/who-we-are/>