

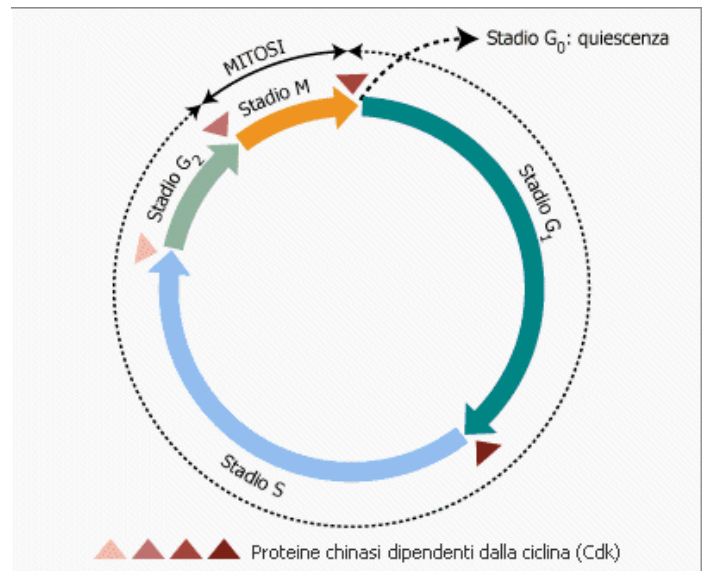
Regolazione del Ciclo Cellulare e Cancro

Ciclo Cellulare

$M \rightarrow G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M$

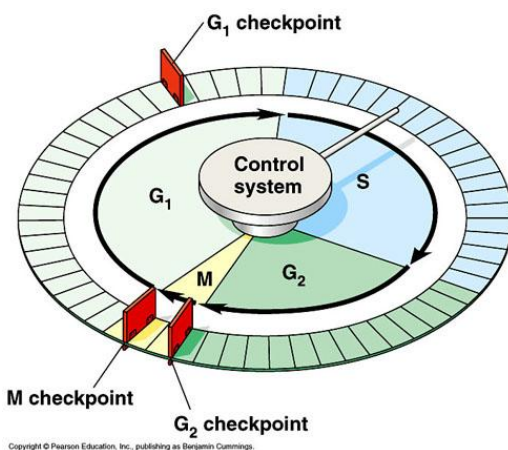
S, G₂ e M hanno durata sempre uguale mentre la fase G₁ (in media 10 ore) può subire enormi variazioni da tessuto a tessuto (fino a migliaia di ore per i neuroni).

Tutte le cellule, tranne quelle staminali e tumorali, prima o poi escono dal ciclo cellulare ed entrano (temporaneamente o definitivamente) nella fase G₀ (quiescenza), cessando così di dividersi.



Checkpoint (punti di controllo)

Un **checkpoint** è un punto nel ciclo cellulare nel quale le cellule eucariotiche controllano di avere completato correttamente la fase precedente prima di iniziare la fase successiva. I **checkpoint** agiscono a livello della transizione fra la fase G₁ e la fase S (*checkpoint G₁*), a livello della transizione fra la fase G₂ e la fase M (*checkpoint G₂*) e all'interno della fase M.



Il checkpoint G₁

Il checkpoint di fase G₁ è localizzato al termine della fase G₁ ed è il punto in cui la cellula prende la decisione chiave se dividersi o entrare in uno stato di quiescenza (anche detto G₀). Nelle cellule animali questo checkpoint è detto anche "*restriction point*" o "*Start*". Lo stato di questo checkpoint dipende sia dalle condizioni nutrizionali in cui si trova la cellula, sia da particolari messaggeri chimici (es. fattori di crescita).

Checkpoint G₂

Il checkpoint di fase G₂ è localizzato al termine della fase G₂ e controlla l'entrata della cellula in mitosi. Questo checkpoint, negli eucarioti superiori, permette l'avvio della fase M se sono soddisfatte alcune condizioni fra cui ad esempio la fine della replicazione del DNA (che deve essere avvenuta correttamente).

Checkpoint M

Durante la *metafase*, il checkpoint del fuso mitotico impedisce il passaggio all'*anafase* quando le fibre del fuso non sono tutte collegate ai centromeri dei cromosomi.

Segnali Esterni

I segnali esterni (in genere molecole definite *fattori di crescita*) stimolano la cellula alla divisione e la rendono capace di superare il punto di restrizione (Checkpoint G1)

La cellula fuoriesce dalla fase G1 ed entra in fase G0 per:

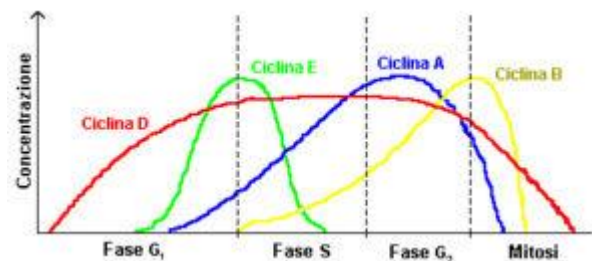
- Assenza di fattori di crescita (o prevalenza degli inibitori del ciclo cellulare)
- Presenza di segnali conflittuali (se durano troppo va incontro a morte cellulare programmata)
- Segnali differenziativi

La cellula fuoriesce dal ciclo e va incontro a morte cellulare programmata per:

- Errori nel ciclo cellulare (ad esempio nella replicazione del DNA o nella mitosi)
- Accorciamento eccessivo dei telomeri (estremità dei cromosomi che non vengono duplicate)

Cicline

Le **cicline** sono una famiglia di proteine che intervengono, regolando, nella progressione del ciclo cellulare. Le cicline sono così chiamate perché la loro concentrazione varia ciclicamente durante il ciclo cellulare; la loro produzione e degradazione è necessaria per dirigere la progressione dei differenti stadi del ciclo.



Ciclo Cellulare e Cancro

Il ciclo cellulare è regolato da geni (segmenti di DNA) definiti **oncogeni** e **oncosoppressori**

Gli **oncogeni** attivati favoriscono la progressione lungo il ciclo cellulare; il contrario fanno i geni **oncosoppressori**.

Gli **oncogeni** (il più famoso dei quali è *Ras*) sono segmenti di DNA che normalmente codificano per proteine che promuovono la divisione cellulare (per esempio i fattori di crescita), ma che in caso di mutazioni o di overespressione (cioè nei casi in cui un gene è sempre “acceso”) favoriscono l’insorgenza di tumori.

I **geni oncosoppressori** (o semplicemente **oncosoppressori**) sono quelli che codificano per inibitori della progressione del ciclo cellulare proteggendo in tal modo la cellula dall'accumulo di mutazioni potenzialmente cancerose. Quando tale gene è assente o inattivato - ad esempio in seguito all'insorgenza di una mutazione - la cellula può progredire verso la trasformazione in cellula tumorale (cancerosa), solitamente in presenza di altre modificazioni genetiche. Il più noto tra gli oncosoppressori è p53, le cui mutazioni sono presenti in almeno il 50% dei casi di tumore.

Il processo di trasformazione di una cellula da normale a tumorale può essere dovuto a:

- attivazione permanente di fattori di crescita (mutazioni in oncogeni)
- superamento del punto di restrizione (checkpoint G1) anche in assenza di fattori di crescita (mutazioni in oncogeni)
- cicline overesprese, ovvero la cui concentrazione non varia durante il ciclo cellulare (mutazioni in oncogeni)
- superamento dei checkpoint G2 ed M anche in presenza di errori (mutazioni in oncosoppressori)
- mancata attivazione del processo di morte cellulare programmata (mutazioni in oncosoppressori)
- mancato funzionamento dell'*inibizione da contatto* e della *dipendenza da ancoraggio*
- attivazione permanente dell'enzima telomerasi

Teoria della cancerogenesi multifasica

L'insorgere del cancro avviene generalmente durante un periodo di tempo sufficientemente lungo da permettere l'accumulo di diverse mutazioni somatiche in un singolo tipo di cellula. Almeno in alcuni tipi di tumori (ad es. quello del colon) è stato dimostrato che devono accumularsi diverse mutazioni sia a carico di oncogeni sia a carico di geni oncosoppressori affinché si abbia l'insorgenza del cancro. Se qualcuno di questi geni è mutato già alla nascita è evidente che aumenta la probabilità che nel corso della vita ci si ammali di tumore. Quindi il cancro è una malattia genetica ma non ereditaria in senso stretto, ovvero non si può trasmettere ai figli un tumore specifico, ma semmai la predisposizione (in termini probabilistici) ad ammalarsi di esso.

Principali fattori di rischio dei tumori

Stili di vita

- Fumo attivo e fumo passivo
- Alcol
- Diete ipercaloriche ed eccessivamente ricche in grassi

Rischio ambientale e occupazionale

- Inquinamento atmosferico
- Radon
- Amianto
- Benzene
- Radiazioni (U.V. e raggi X)

Infezioni batteriche o virali

- Virus del papilloma umano (HPV)
- Epatite B e C
- Virus Epstein-Barr (EBV)
- HIV
- Helicobacter pylori