



## ◆ Fattori interni ed esterni che influenzano il controllo del ciclo cellulare

### Il controllo del ciclo cellulare

Lo studio del ciclo cellulare, soprattutto dei meccanismi che ne determinano l'andamento, è indispensabile per comprendere e descrivere l'origine di numerosi tumori. Alla base della proliferazione incontrollata delle cellule cancerogene c'è infatti sempre un insieme di modificazioni nei sistemi di controllo che regolano gli eventi del ciclo cellulare.

Nel ciclo cellulare il passaggio da una fase all'altra è un processo complesso che coinvolge numerose proteine che hanno il compito, agendo in modo finemente coordinato, di attivare a livello molecolare gli eventi che via via si susseguono. I meccanismi di base che controllano la divisione cellulare sono di tipo *genetico*; su questi agiscono fattori interni o esterni alla cellula che sono in grado di modificare la progressione delle cellule da una fase alla successiva del ciclo di divisione.

• **FATTORI INTERNI.** Data l'estrema importanza del ciclo cellulare, un eventuale errore in questo processo può compromettere la vitalità della cellula. Per tale motivo nel ciclo cellulare sono presenti dei **punti di controllo o checkpoints**, localizzati in corrispondenza delle transizioni  $G_1 - S$  (nell'interfase) e  $G_2 - M$  (tra l'interfase e la fase mitotica). Grazie a studi specifici (effettuati su mutanti del lievito *Saccharomyces cerevisiae*, noto come lievito di birra) si è visto che nel controllo del ciclo cellulare intervengono numerose proteine, tra cui le *ciclina*.

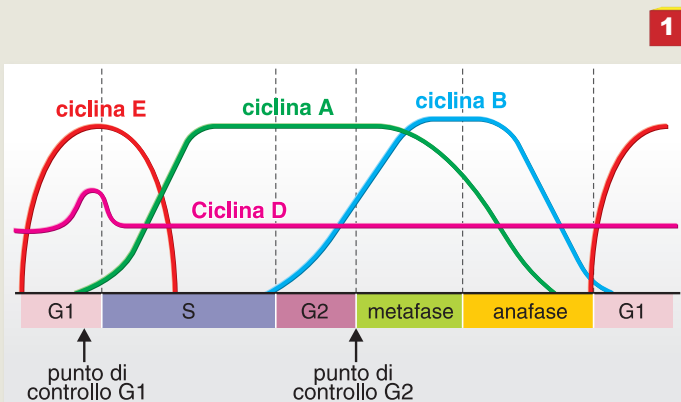
Le *ciclina* devono il loro nome al fatto che la loro abbondanza cambia con la progressione del ciclo cellulare: ciascun tipo ha un livello massimo di abbondanza in corrispondenza della specifica fase del ciclo in cui agisce e poi è velocemente degradata nel momento in cui la cellula entra nella fase successiva (fig. 1).

• **FATTORI ESTERNI.** Il sistema di controllo del ciclo cellulare è, come accennato sopra, in grado anche di ricevere messaggi provenienti dall'esterno della cellula, dovuti per esempio alla presenza di "molecole segnale" provenienti da altre cellule. In questo tipo di controllo si ha l'interazione tra un recettore di membrana e una proteina esterna, come per esempio un **fattore di crescita**, una proteina secreta da cellule che stimola la crescita di altre cellule (in altri casi può essere un *ormone*).

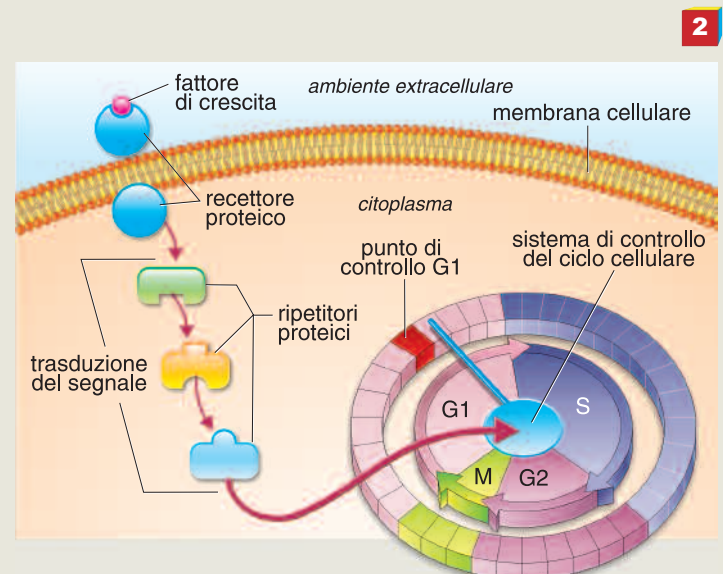
In seguito all'interazione viene trasmesso un segnale in direzione del citoplasma che innesca una serie di reazioni a cascata (definite *trasduzione del segnale*) che a loro volta portano alla divisione delle cellule (fig. 2).

Per fare un esempio si può pensare a una cellula al punto  $G_1$ : se essa riceve un segnale di attivazione del ciclo, tramite un fattore di crescita, proseguirà il ciclo fino alla divisione. Se, al contrario, la cellula non riceve alcun segnale, viene interrotta la progressione del ciclo cellulare: in pratica la cellula rimane bloccata al punto  $G_1$  e non si divide, cosa che per esempio accade nelle cellule nervose che non si riproducono.

In conclusione, va sottolineato che un particolare tipo di cancro raramente deriva da una singola variazione in uno di questi sistemi di controllo. Piuttosto, la maggior parte dei tumori è il risultato di una somma di alterazioni che comportano un progressivo peggioramento del controllo del ciclo cellulare. Alla fine, le cellule coinvolte perdono completamente il controllo della crescita e vanno a competere con le cellule sane all'interno di un determinato tessuto, sopraffacendole (in quanto posseggono una miglior capacità duplicativa) e dando così il via a tutti gli eventi negativi associati alla presenza del cancro.



**Fig. 1.** Relazione fra il livello di vari tipi di cicline in funzione della fase del ciclo cellulare: si vede chiaramente che il livello di ognuna di queste proteine è massimo in corrispondenza della specifica fase controllata. Per esempio la ciclina E interviene nella fase  $G_1$ : la sua concentrazione sale gradualmente e raggiunge il massimo alla fine di questa fase per poi diminuire all'inizio della fase successiva, ovvero la S.



**Fig. 2.** Come agisce un fattore di crescita sul sistema di controllo del ciclo cellulare.