

Come viene regolato il ciclo cellulare?



Proliferation /Quiescence?



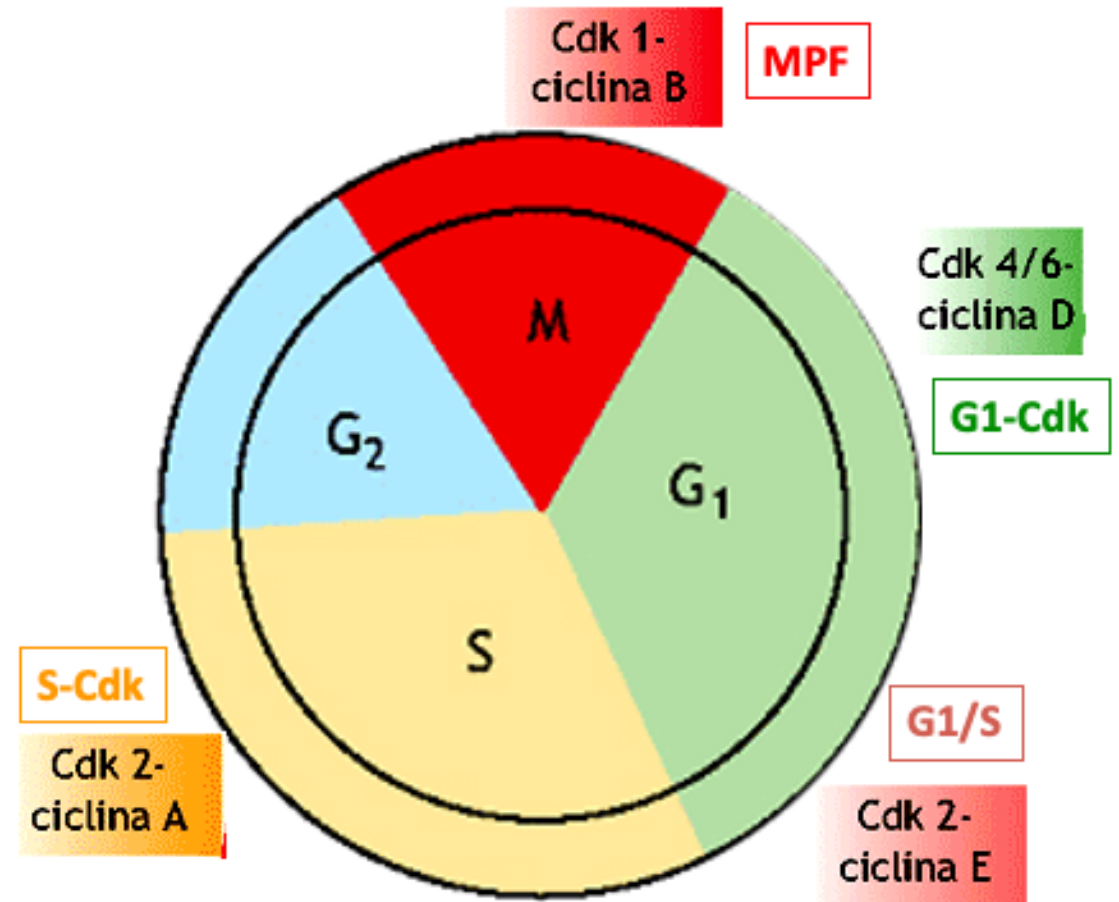
Differentiation/Stemness?



Apoptosis/Survival?

Complessi ciclina- cdk durante le fasi del ciclo cellulare

Cyclin-Cdk Complex	Cyclin	Cdk partner
G ₁ -Cdk	cyclin D	Cdk4/Cdk6
G ₁ /S-Cdk	cyclin E	Cdk2
S-Cdk	cyclin A	Cdk2
M-Cdk	cyclin B	Cdk1



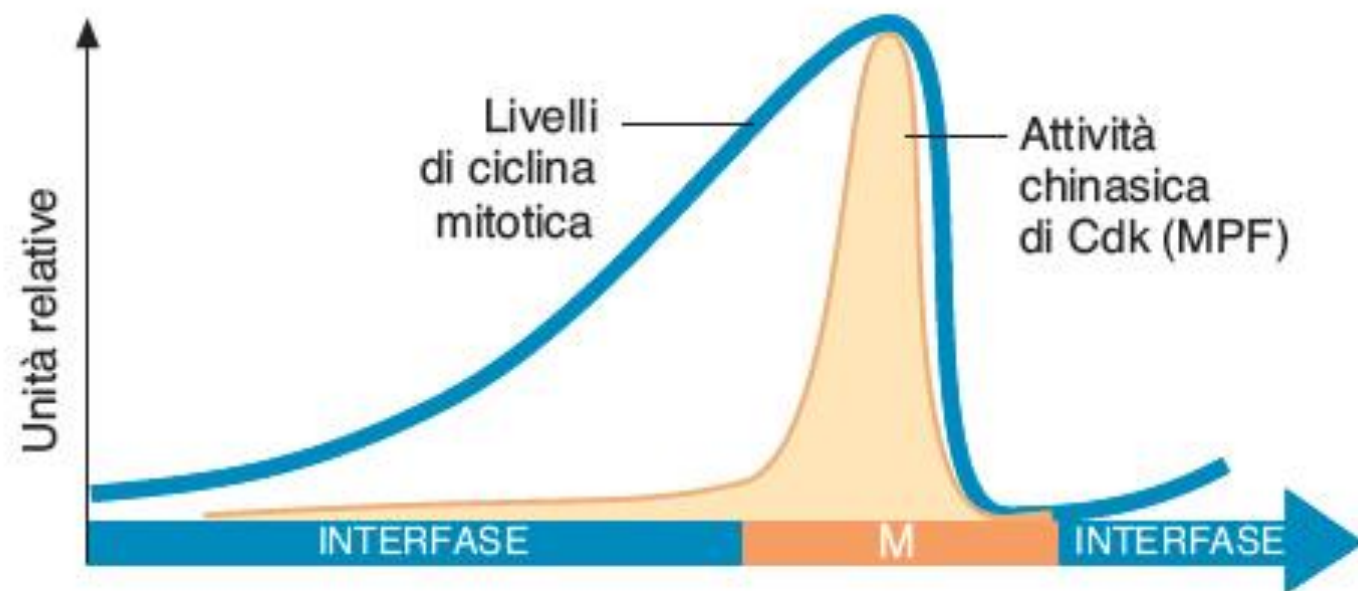


FIGURA 7.12 Analisi comparativa dei livelli della ciclina B (mitotica) e dell'attività di Cdk nel corso del ciclo cellulare. All'accumulo progressivo di ciclina durante l'interfase non corrisponde un'attivazione progressiva dell'attività chinastica, la quale invece si manifesta repentinamente solo alla transizione $G_2 \rightarrow M$.

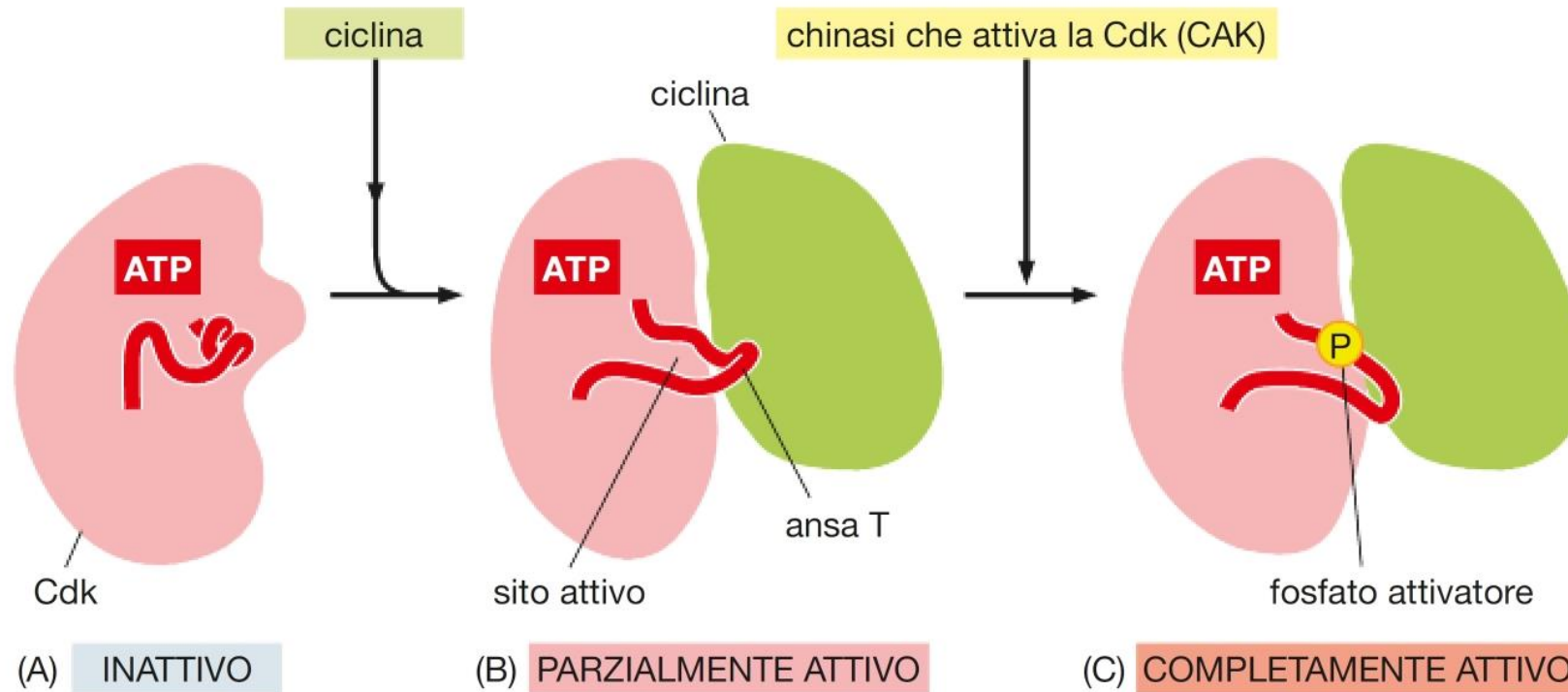
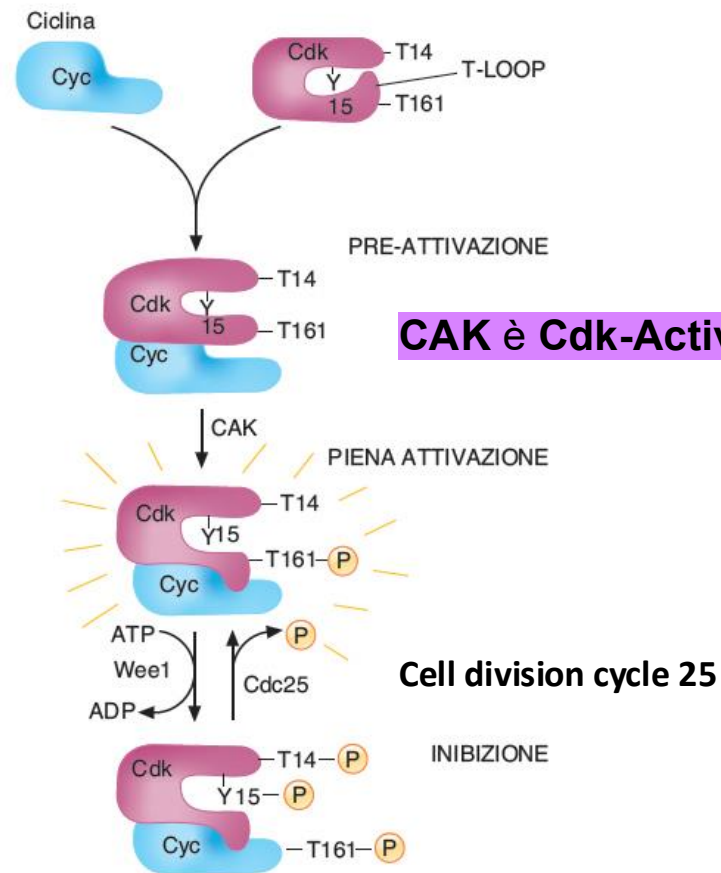


Figura 17.11 Le basi strutturali dell'attivazione di Cdk. Questi disegni sono basati sulle strutture tridimensionali della Cdk2 umana, determinata mediante cristallografia a raggi X. È indicata la posizione dell'ATP attaccato. L'enzima è mostrato in tre stati. (A) Nello stato inattivo, senza ciclina legata, il sito attivo è bloccato da una regione della proteina chiamata ansa T (*rossa*). (B) L'attacco della ciclina provoca lo spostamento dell'ansa T dal sito attivo, portando a un'attivazione parziale di Cdk2. (C) La fosforilazione di Cdk2 (da parte di CAK) su un residuo di treonina dell'ansa T attiva ulteriormente l'enzima cambiando la forma dell'ansa T, migliorando la capacità dell'enzima di legare i suoi substrati proteici.

Regolazione ciclina/chinasi per l'ingresso in mitosi

amminoacidi (treonina- T, tirosina- Y)



CAK è Cdk-Activating Kinase (Chinasi Attivante le Cdk)

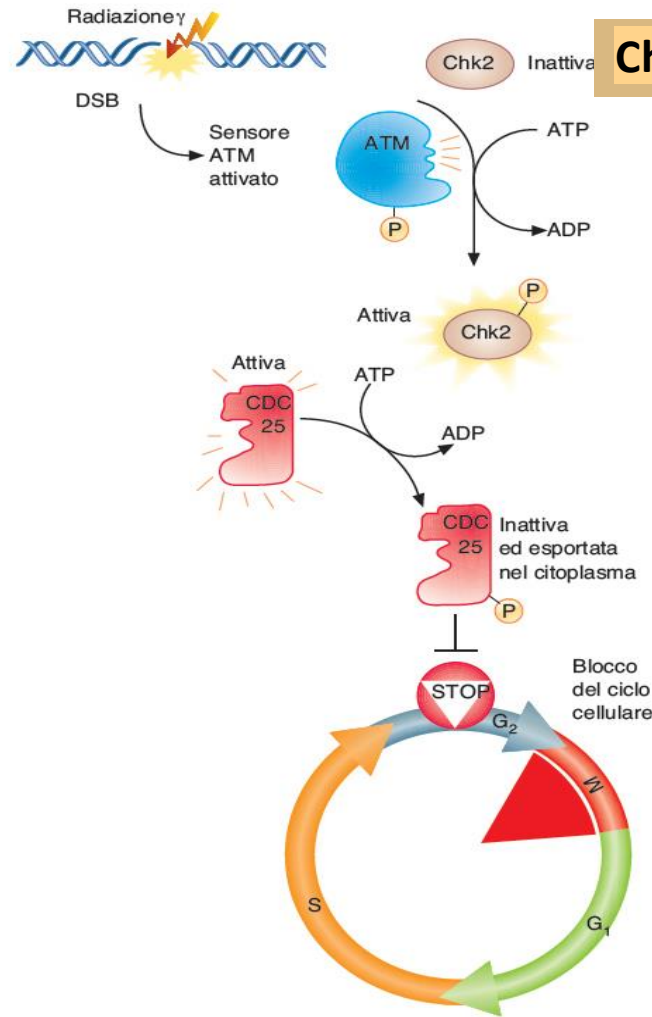
Cell division cycle 25

FIGURA 7.13 Regolazione dell'attivazione del complesso ciclina-cdk necessaria per l'entrata in mitosi. Si evidenziano il T-loop e i residui amminoacidici soggetti a fosforilazione: la treonina 14 (T14), la tirosina 15 (Y15) e la treonina 161 (T161). La chinasi a doppia specificità Wee1 e la fosfatasi Cdc25 agiscono in modo antagonista per inibire ed attivare la Cdk. L'interazione con la ciclina determina un primo spostamento del T-loop, spostamento che viene sostenuto dalla fosforilazione della T161 ad opera di CAK. La fosforilazione in T14 ed Y15 blocca la capacità di idrolizzare l'ATP di Cdk.

- Wee1 inibisce
- Cdc25 attiva

Blocco della progressione verso mitosi in presenza di danno al DNA

amminoacidi (treonina- T, tirosina- Y)



Chk2= check point chinasi 2

ATM- ataxia-teleangiectasia mutated: chinasi

ATM mutata nella **ataxia teleangiectasia**, una malattia ereditaria caratterizzata da in coordinazione motoria, dilatazione capillare e una progressiva immunodeficienza che aumenta la predisposizione alle infezioni.

FIGURA 7.19 Rotture nella doppia elica del DNA. Tali rotture, indotte ad esempio da radiazioni gamma, provocano l'attivazione della chinasi ATM la quale a sua volta fosforila ed attiva la checkpoint chinasi-2 (Chk2). Un substrato di Chk2 è costituito dalla fosfatasi CDC25 che, in seguito a fosforilazione viene sia esportata dal nucleo al citoplasma, sia inattivata; la inattivazione di CDC25 è fondamentale per arrestare il ciclo cellulare. DSB = rottura di entrambe le eliche.

Blocco della progressione verso mitosi in presenza di danno al DNA: p53

Chk2= check point chinasi 2

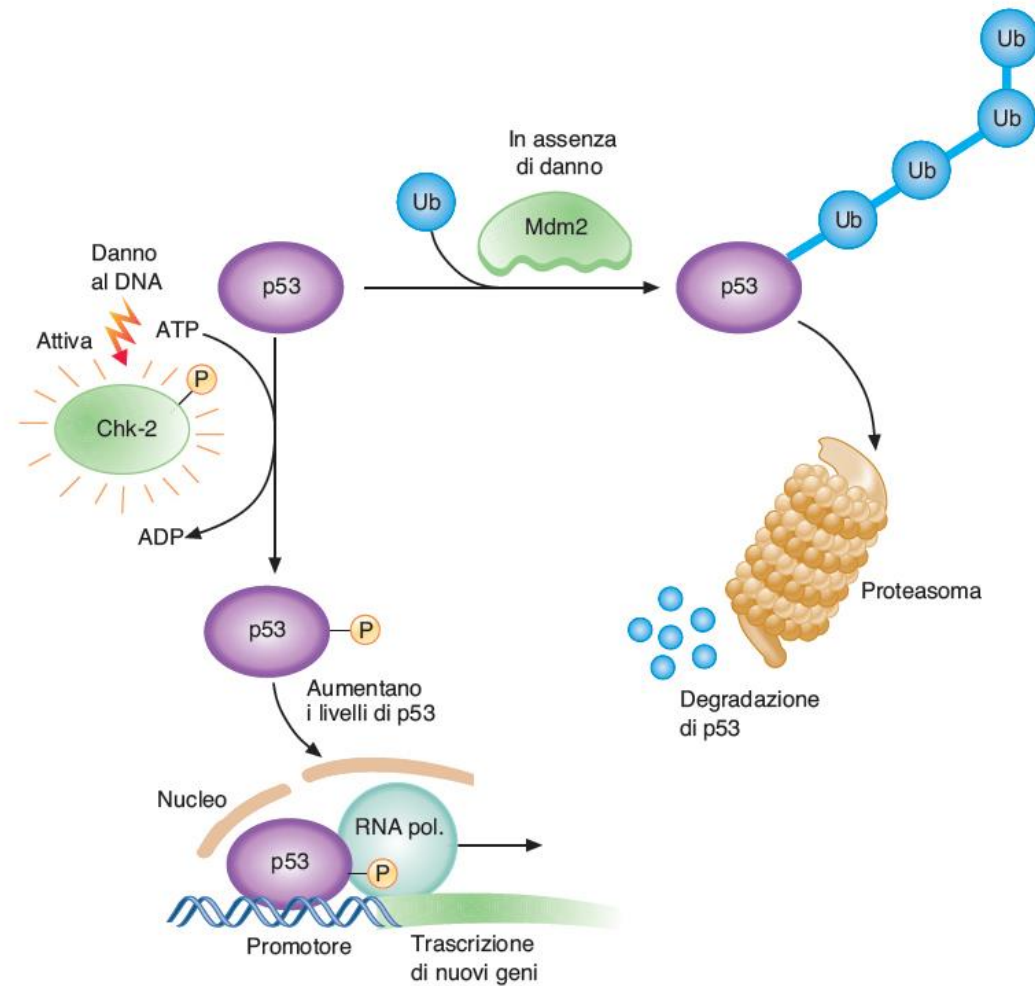


FIGURA 7.20 L'oncosoppressore p53. Nelle cellule i livelli di p53 sono mantenuti molto bassi a causa dell'azione dell'enzima Mdm2, una E3-ligasi che poliubiquitina ed invia p53 al proteosoma per la degradazione. Il danno al DNA induce la fosforilazione di p53 per mezzo delle chinasi del checkpoint (Chk2 in questo esempio) che viene attivata dalla chinasi ATM. Mdm2 non interagisce con p53 fosforilata e quindi si ha un blocco della poli-ubiquitinazione con conseguente rapido aumento dei livelli di p53. Ora p53 può esplicare la sua azione come fattore di trascrizione legandosi ai promotori di alcuni geni essenziali per il controllo del ciclo, del riparo del DNA e dell'apoptosi. Mdm2 = Mouse double minute gene 2.

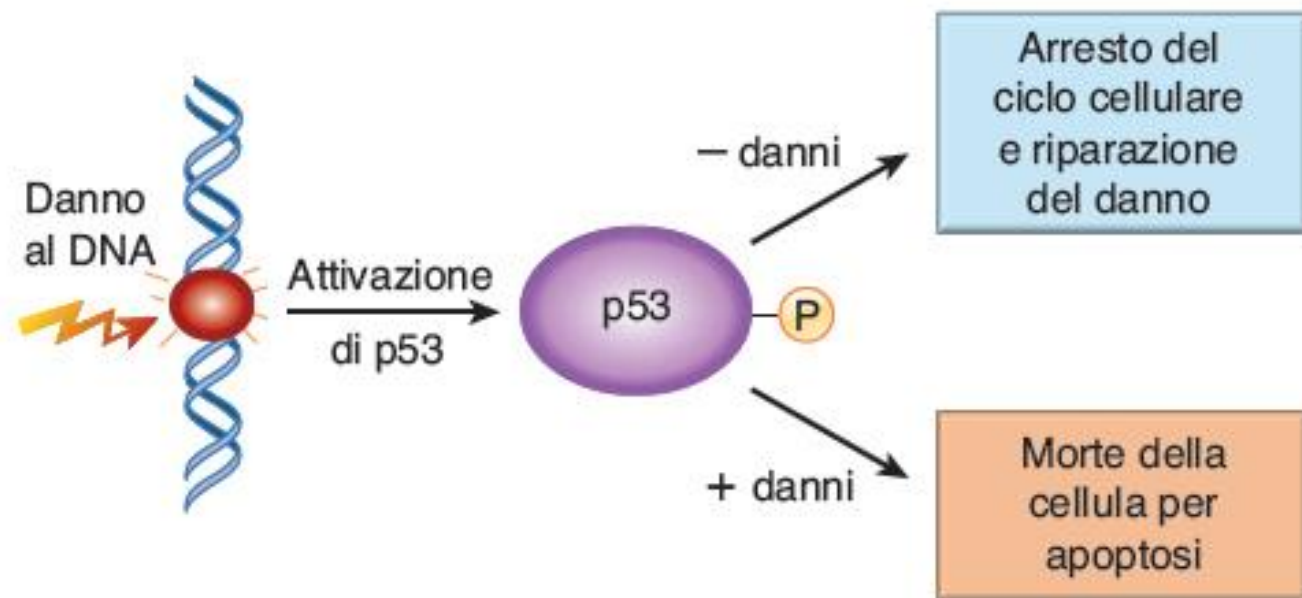


FIGURA 7.21 p53 indirizza le cellule verso una delle due vie. Un esteso danno al DNA aumenta in modo massiccio i livelli di p53 la quale, controllando i promotori di geni coinvolti nell'apoptosi, provoca la morte della cellula. Un ridotto danno al DNA, invece, attiva a livelli minori p53 ed in questo caso prevale l'induzione di geni coinvolti nell'arresto del ciclo e nel riparo del DNA.

Blocco del ciclo cellulare: inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti

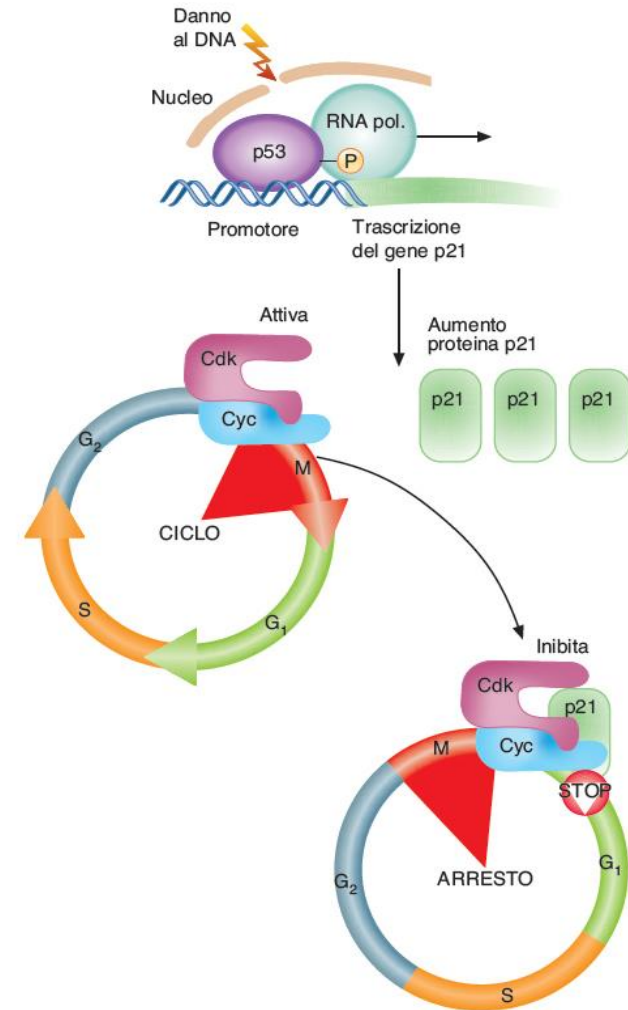
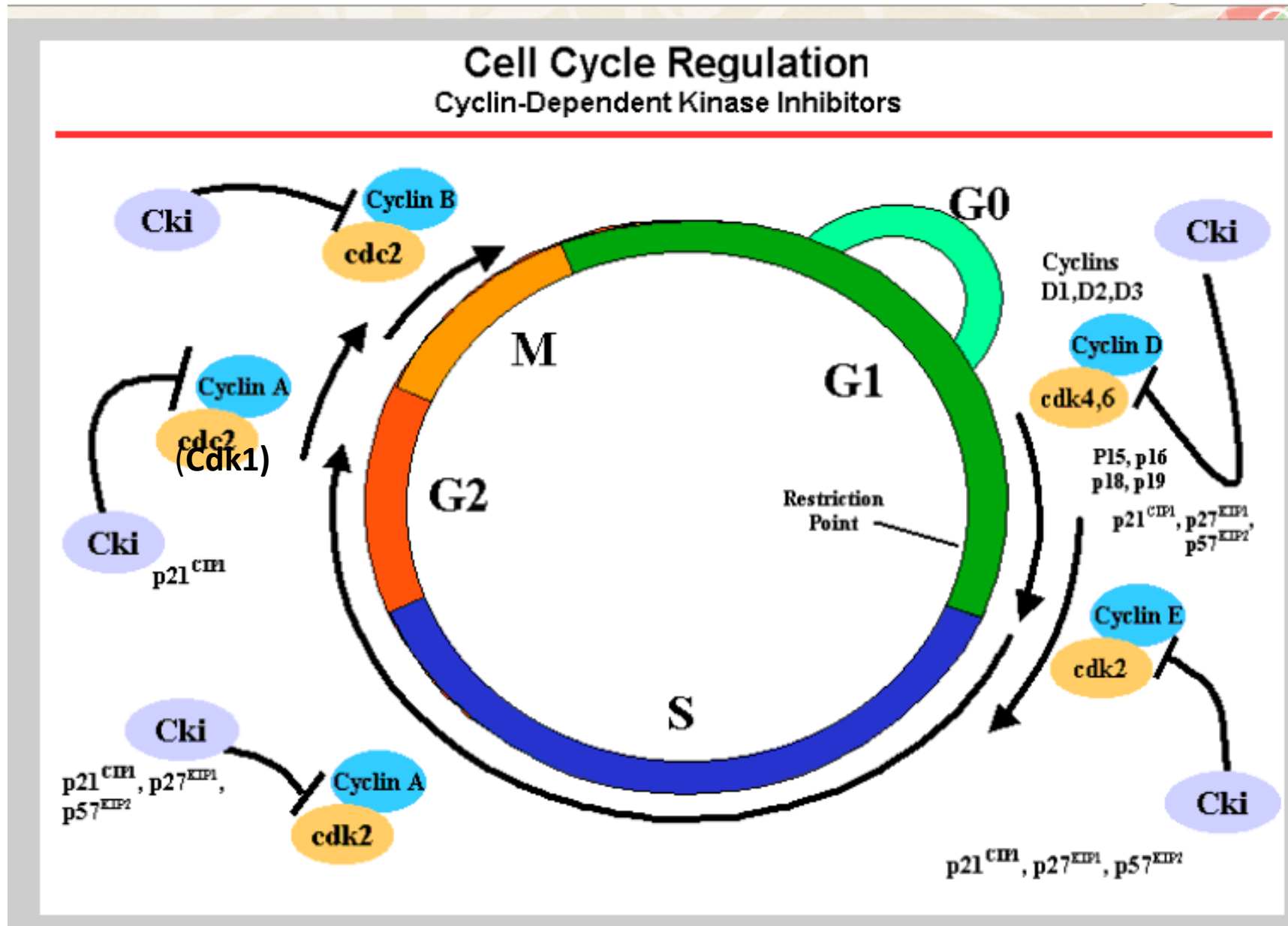


FIGURA 7.22 Gli inibitori del complesso Cdk-ciclina. L'oncosoppressore p53, stabilizzato dal danno al DNA, si lega ai promotori di geni di rilievo nel controllo del ciclo cellulare, promuovendone la trascrizione mediata dalla RNA polimerasi. Tra questi geni c'è il gene per p21 che rende possibile l'immediato blocco del ciclo grazie al suo prodotto proteico che si lega ed inibisce diversi complessi Cdk-ciclina.

Blocco del ciclo cellulare: inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti



Controllo della transizione G1/S

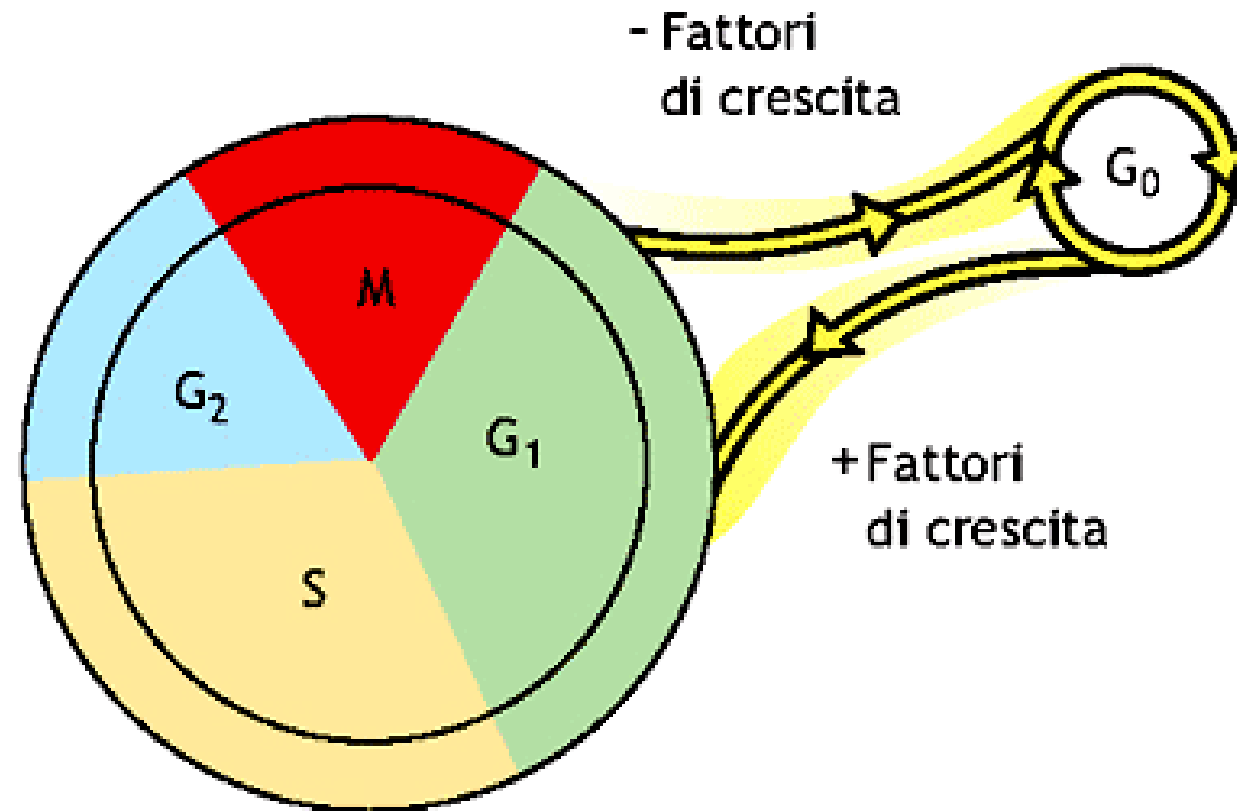


Figura 7.18 L'assenza di fattori di crescita provoca l'uscita dal ciclo cellulare e l'entrata nella fase G₀.

Controllo della transizione G₁/S: proteina del retinoblastoma (pRb)

Il complesso ciclina D/CDK 4/6 fosforila pRB promuovendo la transizione verso la fase S

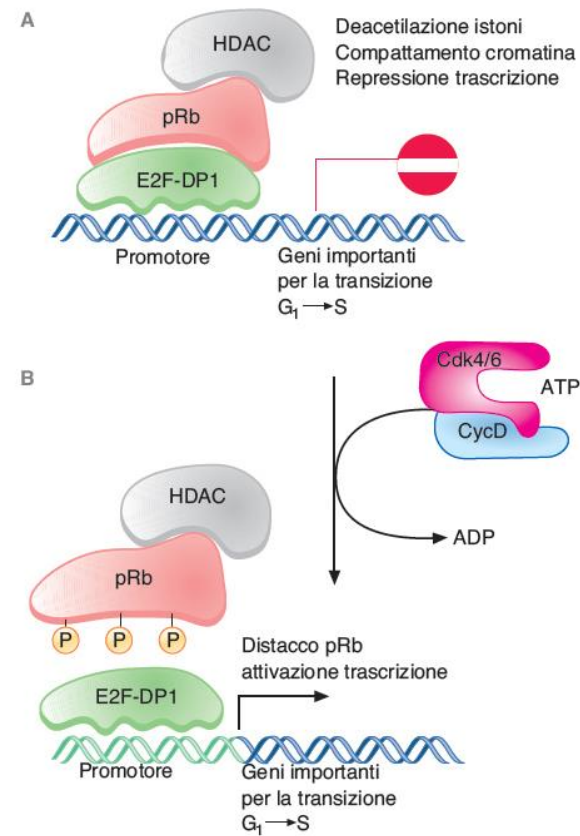
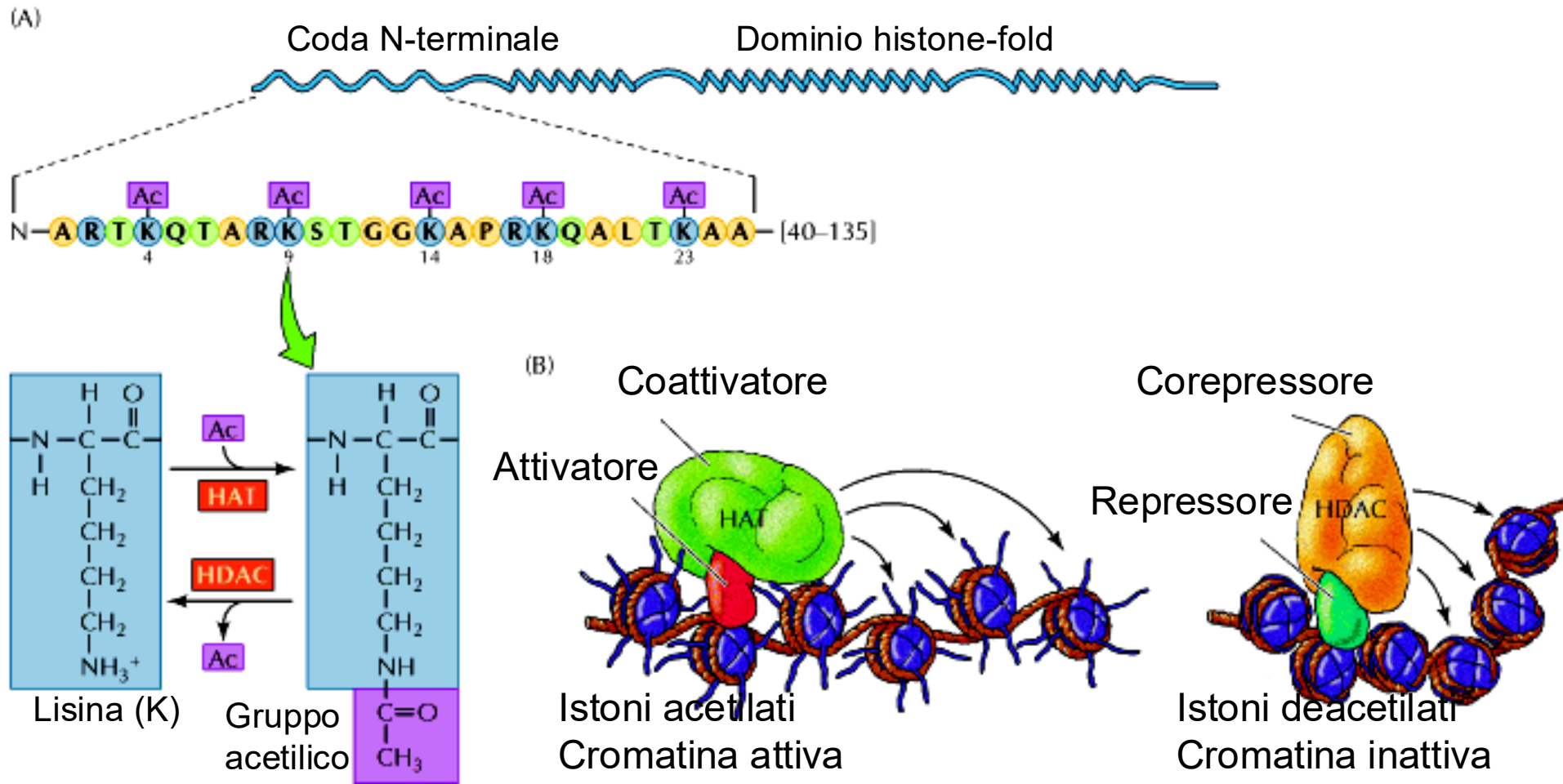


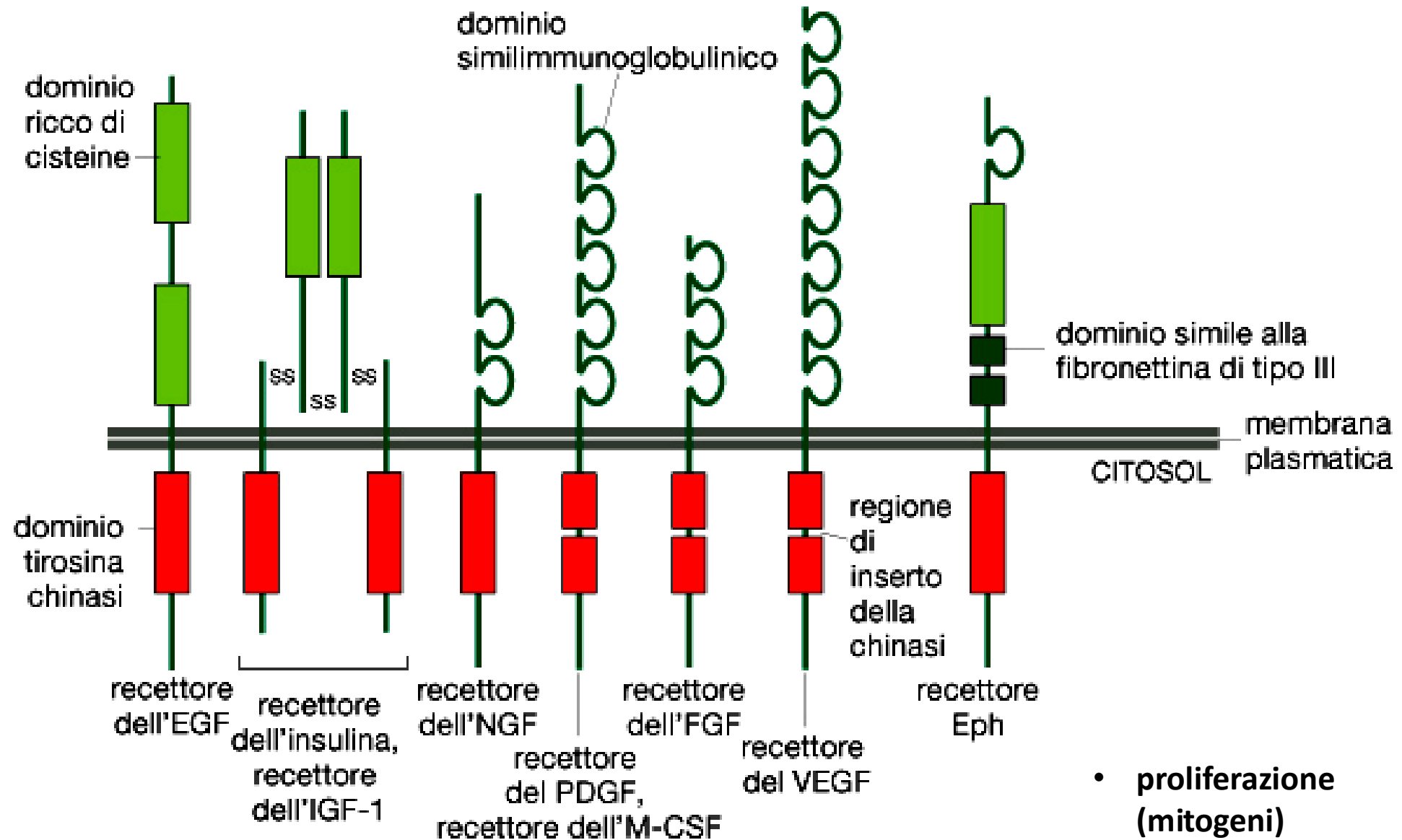
FIGURA 7.17 Fattore di trascrizione E2F e progressione G₁→S. In assenza di segnali che promuovono la proliferazione cellulare, quali ad esempio fattori di crescita, pRb non è fosforilata dai complessi Cdk-ciclina e può legare il fattore di trascrizione E2F-DP1. **(A)** In questo modo pRb posiziona sui promotori legati da E2F-DP1 enzimi modificatori della cromatina quali le HDAC che causano la repressione della trascrizione a causa del compattamento locale della cromatina. Questa condizione appena descritta è quella di una cellula nella fase G₀ del ciclo cellulare. **(B)** Segnali che portano all'attivazione del complesso Cdk-ciclina innescano la fosforilazione di pRb e il suo distacco da E2F-DP1. In questo modo la cromatina è meno compatta e l'RNA polimerasi può iniziare a trascrivere i geni sotto il controllo di E2F.

Perchè pRb deve essere fosforilata per la progressione del ciclo?

Molte modificazioni sono caratteristiche della cromatina trascrizionalmente attiva, incluse le modificazioni degli istoni e i riarrangiamenti dei nucleosomi. L'**acetilazione** degli istoni è stata collegata alla cromatina **trascrizionalmente attiva** in un largo numero di tipi cellulari. (A) Gli istoni del core (H2A, H2B, H3, H4) hanno domini histone fold, che interagiscono con gli istoni e il DNA del nucleosoma. Le code N-terminali degli istoni del core sono modificate attraverso l'aggiunta di gruppi acetilici (ac) alle catene laterali di specifici residui di lisina. (B) gli attivatori e repressori trascrizionali sono associati con co-attivatori e co-repressori, che possiedono attività iston-acetiltrasferasica (HAT) e iston-deacetilasi, rispettivamente. L'acetilazione degli istoni è caratteristica della cromatina attivamente trascritta e rende più debole il legame degli istoni al DNA e altera la loro interazione con altre proteine.

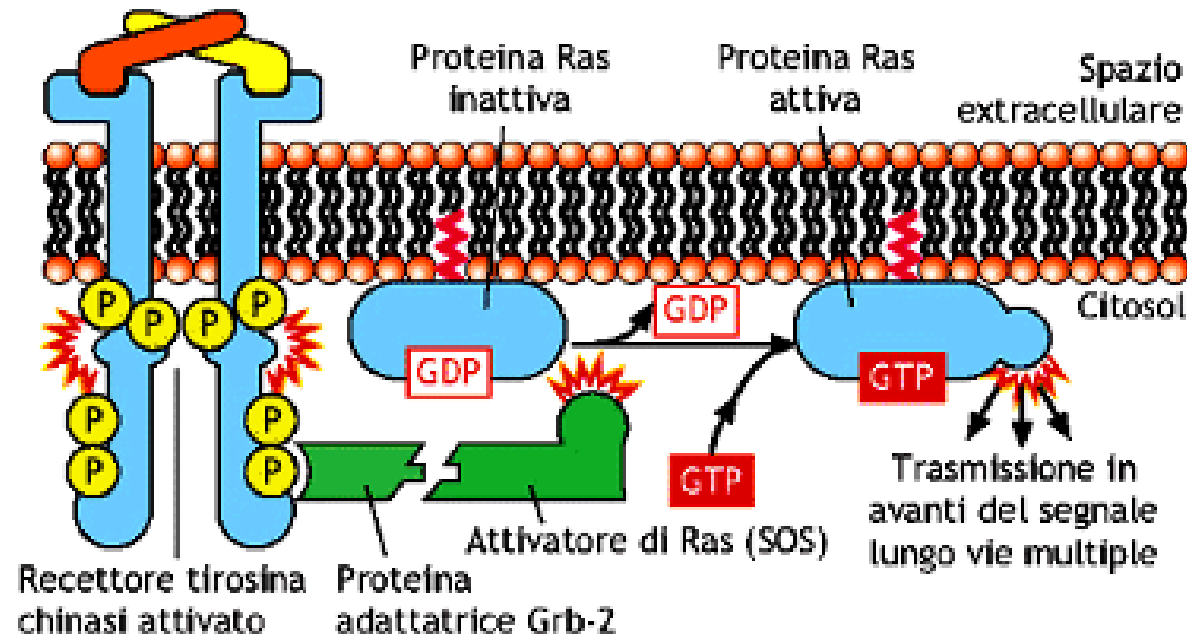


I fattori di crescita attivano i recettori con attività tirosin-chinasica...



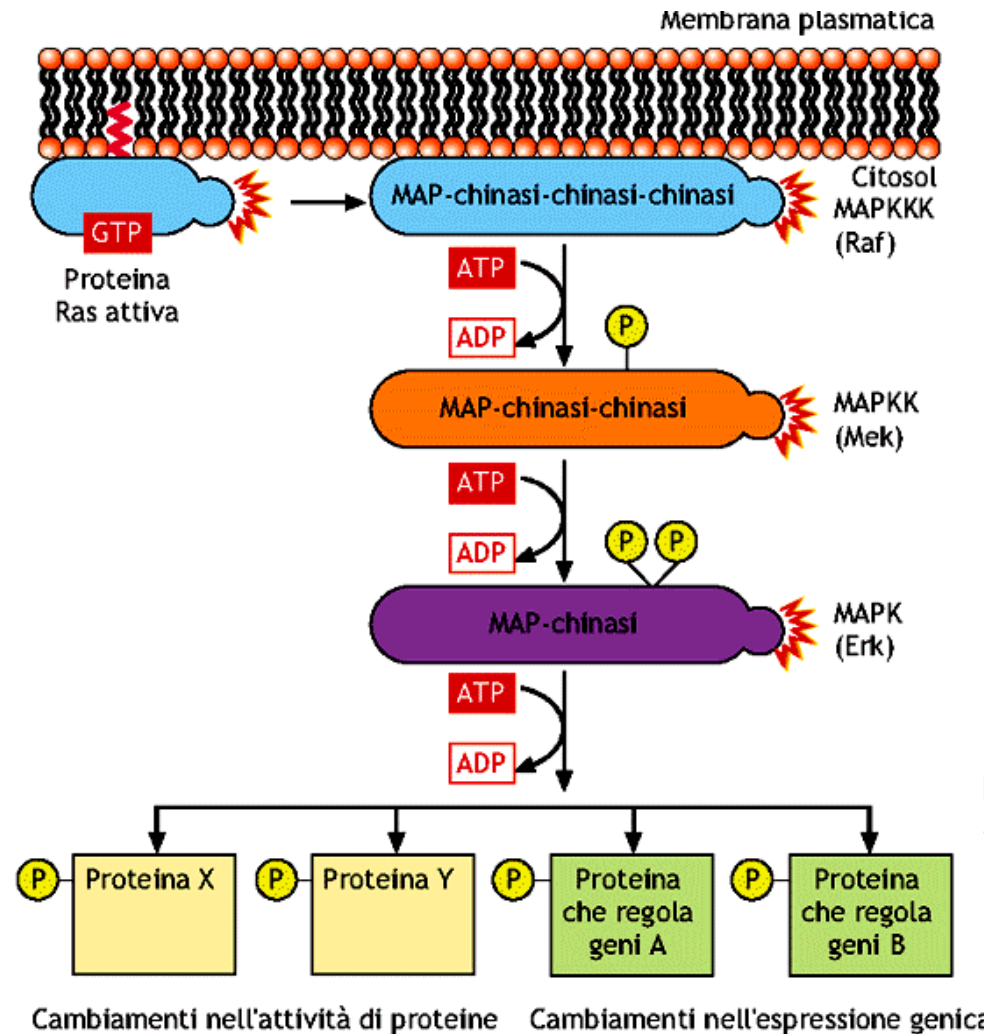
- proliferazione (mitogeni)
- movimento
- fenotipo

...che attivano ras



■ **Figura 5.57 Coinvolgimento della proteina Ras.** Una volta che il recettore è stato attivato dal legame con il ligando, la proteina Ras, inattiva, viene attivata da Grb-2, che lega il recettore, grazie ad una fosfotirosina e da un attivatore di Ras, la proteina SOS. Quest'ultimo stimola Ras a scambiare GDP con GTP. Così attivata, Ras può, a sua volta, attivare numerose vie di trasduzione del segnale.

...che attiva le MAP chinasi



Erk fosforila **Elk1** che trascrive **c-fos** che insieme ad un altro fattore trascrizionale Induce la **ciclina D**

Figura 5.58 Via di attivazione innescata da Ras mediata da MAP chinasi. La cascata inizia con una MAP-chinasi-chinasi-chinasi (Raf) che attiva una MAP-chinasi-chinasi (Mek) che a sua volta attiva una MAP-chinasi (Erk). Erk è in grado di fosforilare numerose proteine che vanno a modulare l'espressione genica.

Il recettore per gli estrogeni ha la ciclina D come target trascrizionale

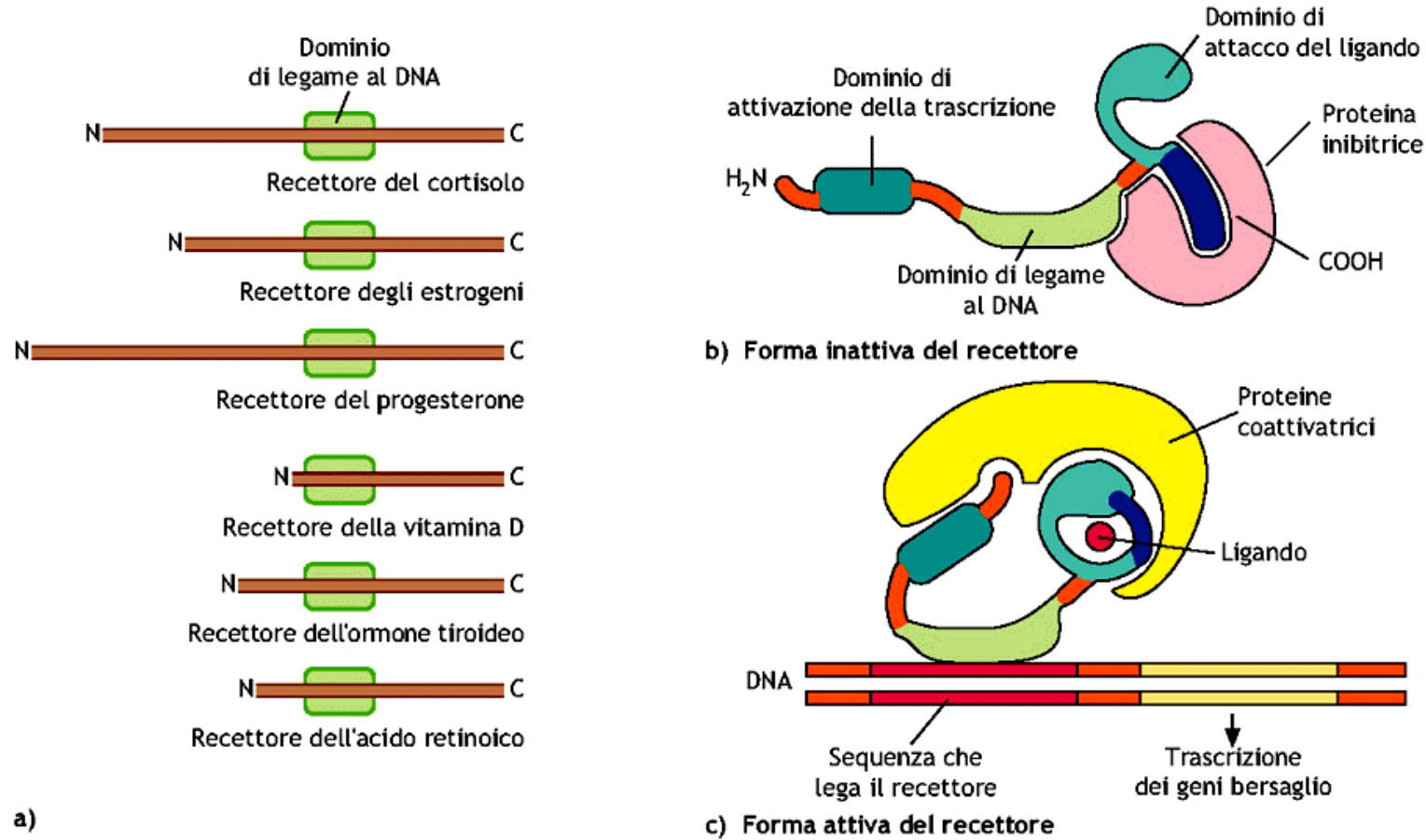


Figura 5.41 I recettori intracellulari sono una superfamiglia costituita da molecole in grado di legare il DNA. In (a) è mostrata la posizione del dominio di legame al DNA di diversi recettori. In forma inattiva (b), il recettore è legato a proteine inibitrici; nel momento in cui il ligando lega il recettore si verifica una modifica della molecola che comporta il distacco della proteina inibitrice e (c) l'attacco di proteine co-attivatrici. Il complesso può allora legare il DNA ed attivare/reprimere l'espressione di geni specifici.

Le integrine sono recettori che collegano le cellule alla matrice extracellulare e sono collegate al citoscheletro

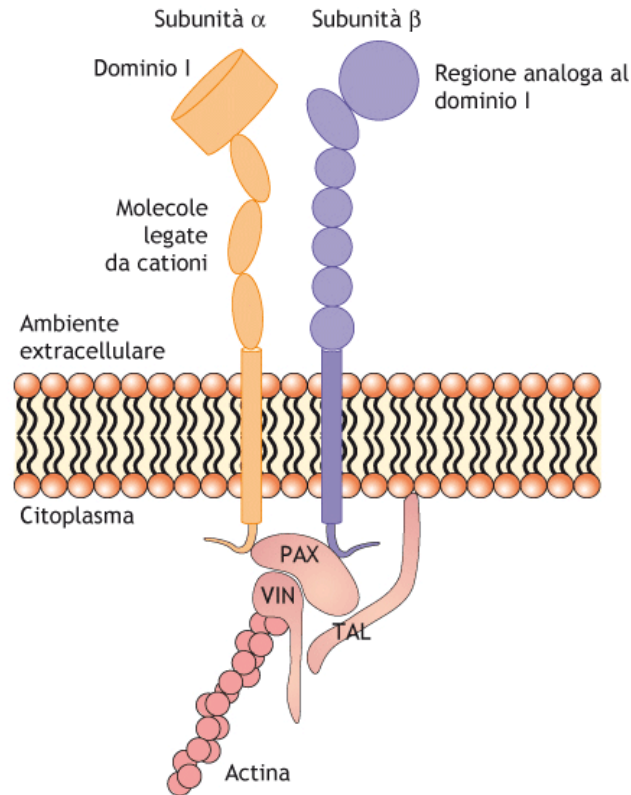


Figura 5.81 Struttura delle integrine, dimeri formati da due subunità, α e β . PAX = pavillina; VIN = vinculina; TAL = talina.

Le integrine attivano anche geni che inducono proliferazione cellulare

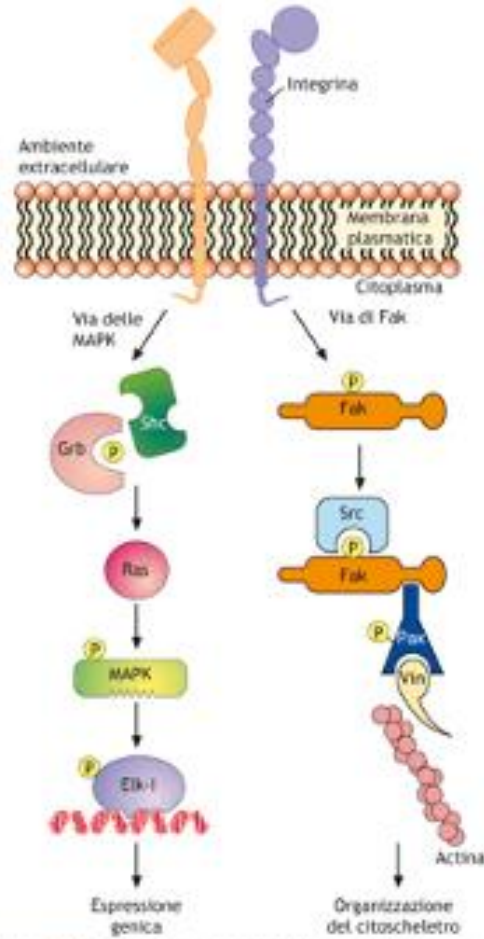
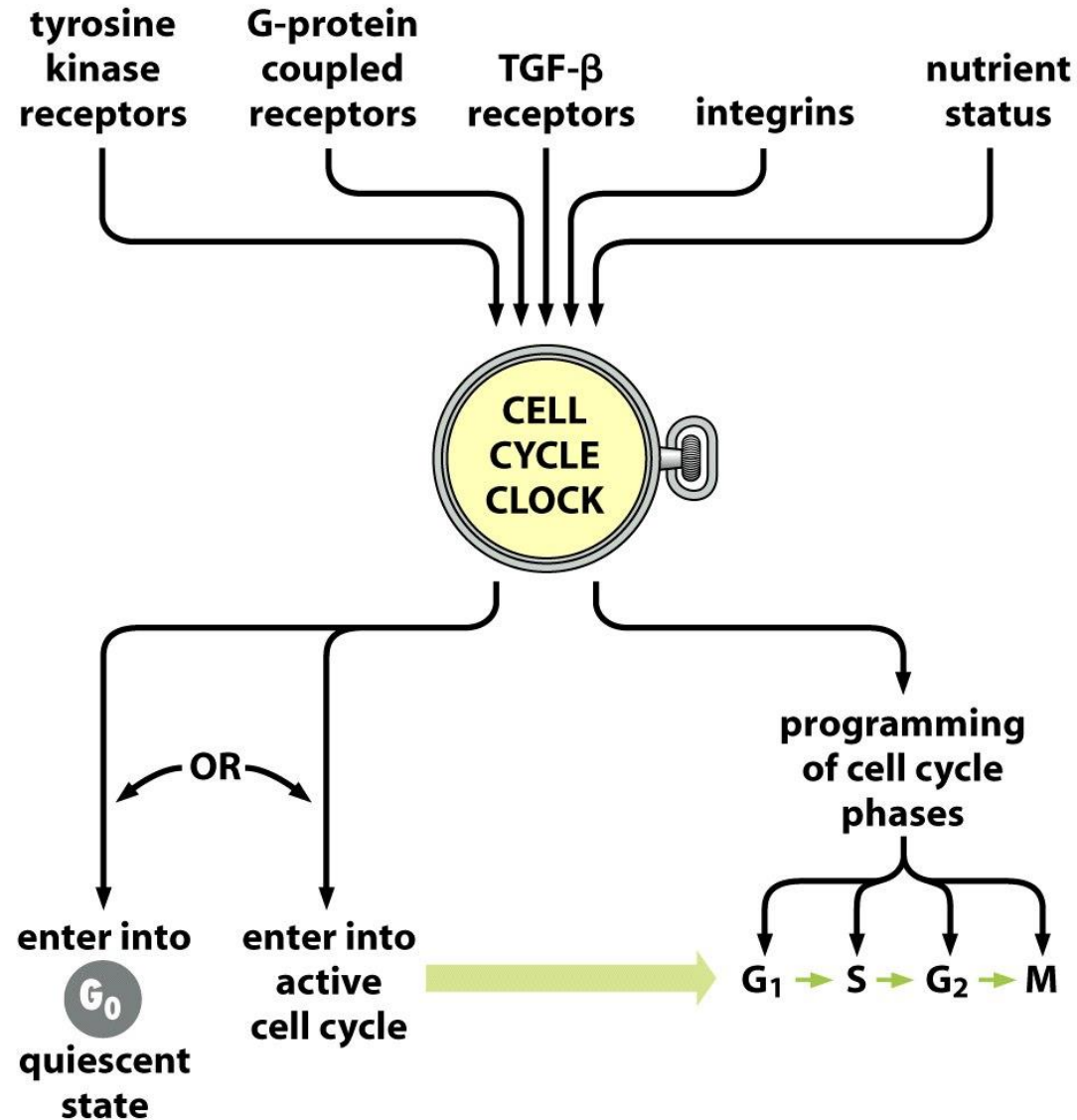


Figura 5.83 Cascata di reazioni innescata dal legame fra integrine e proteine della matrice.

L'orologio del ciclo cellulare è una rete di proteine interagenti che riceve segnali dall'esterno e dall'interno delle cellule, le integra e decide il destino cellulare



Figur 8.1 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Transforming growth factor (TGF) β (una proteina che blocca la proliferazione cellulare e induce il differenziamento) induce p15 inibisce in maniera specifica cdk4-ciclina D e quindi la cellula va in G0

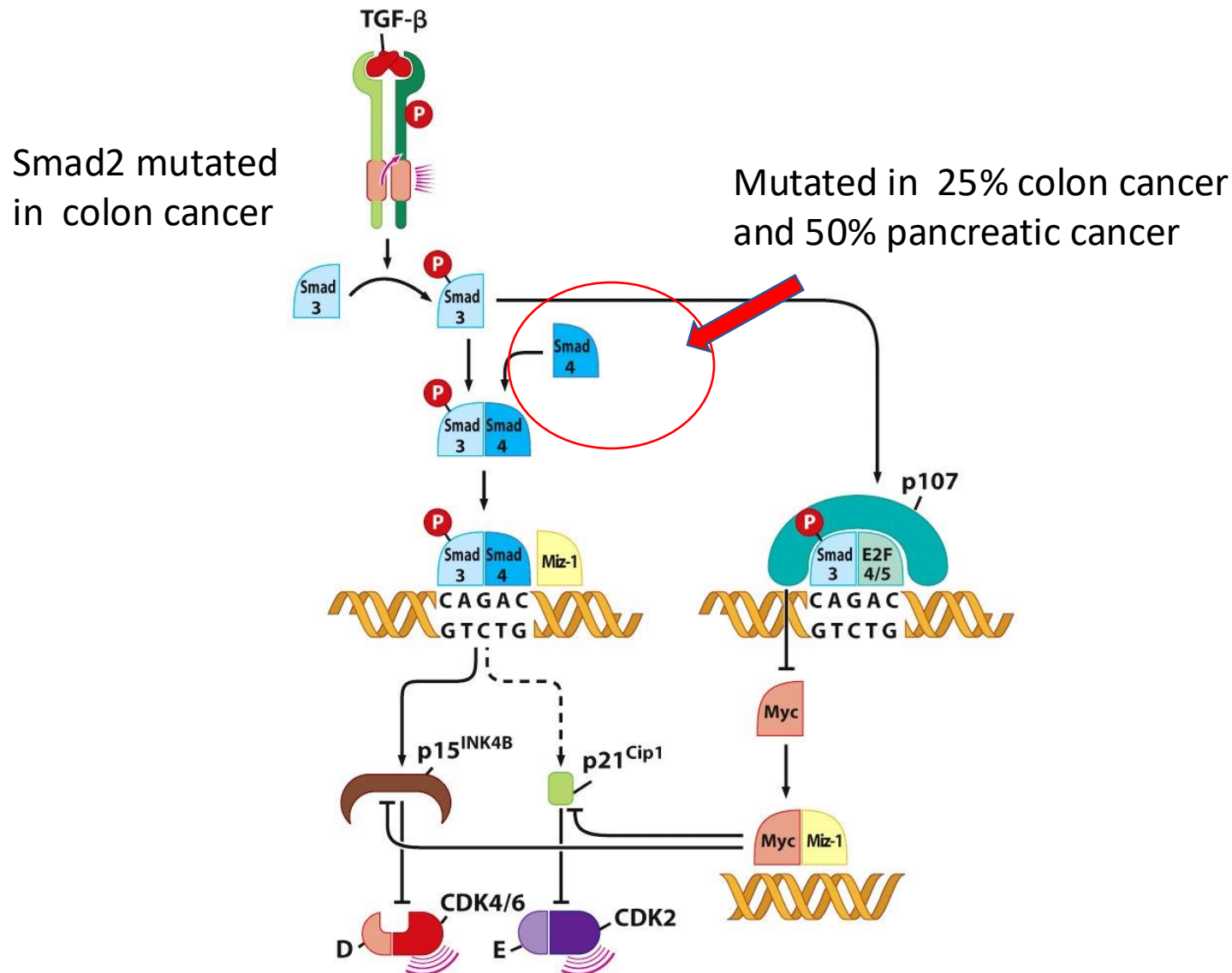
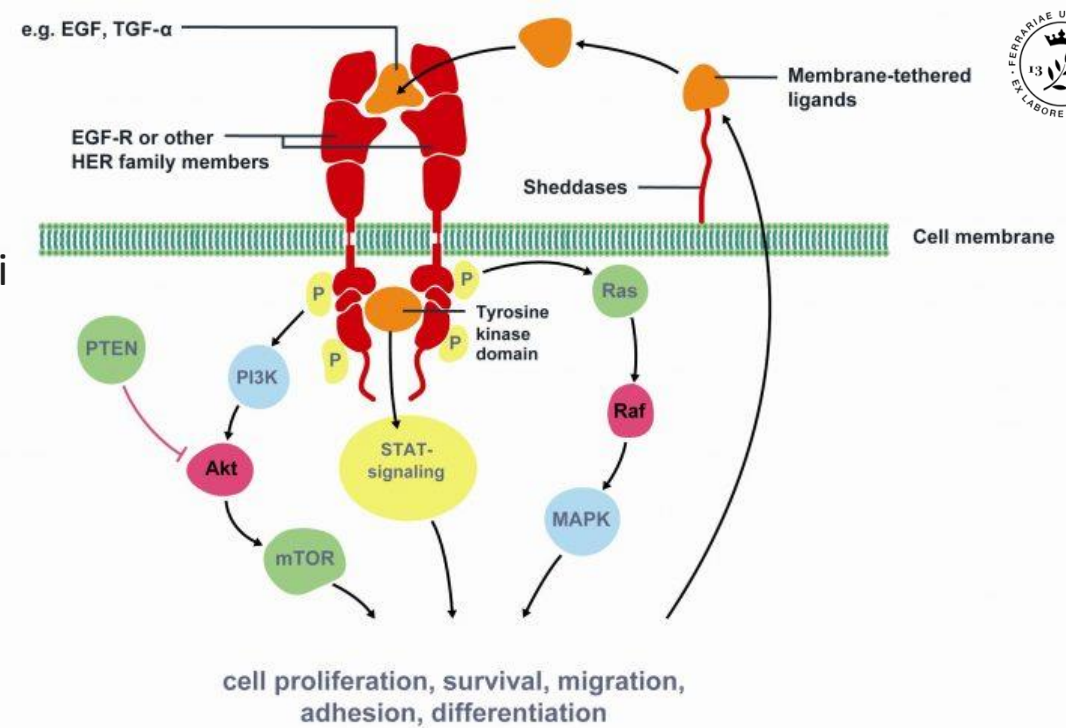


Figure 8.31 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Table 8.3 Molecular changes in human cancers leading to deregulation of the cell cycle clock

Specific alteration	Clinical result
Alterations of pRb	
Inactivation of the <i>Rb</i> gene by mutation	retinoblastoma, osteosarcoma, small-cell lung carcinoma
Methylation of <i>Rb</i> gene promoter	brain tumors, diverse others
Sequestration of pRb by Id1, Id2	diverse carcinomas, neuroblastoma, melanoma
Sequestration of pRb by the HPV E7 viral oncoprotein	cervical carcinoma
Alteration of cyclins	
Cyclin D1 overexpression through amplification of <i>cyclin D1</i> gene	breast carcinoma, leukemias
Cyclin D1 overexpression caused by hyperactivity of <i>cyclin D1</i> gene promoter driven by upstream mitogenic pathways	diverse tumors
Cyclin D1 overexpression due to reduced degradation of cyclin D1 because of depressed activity of GSK-3 β	diverse tumors
Cyclin D3 overexpression caused by hyperactivity of <i>cyclin D3</i> gene	hematopoietic malignancies
Cyclin E overexpression	breast carcinoma
Defective degradation of cyclin E protein due to loss of hCDC4	endometrial, breast, and ovarian carcinomas
Alteration of cyclin-dependent kinases	
CDK4 structural mutation	melanoma
Alteration of CDK inhibitors	
Deletion of 15 ^{INK4B} gene	diverse tumors
Deletion of 16 ^{INK4A} gene	diverse tumors
Methylation of p16 ^{INK4A} gene promoter	melanoma, diverse tumors
Decreased transcription of p27 ^{Kip1} gene because of action of Akt/PKB on Forkhead transcription factor	diverse tumors
Increased degradation of p27 ^{Kip1} protein due to Skp2 overexpression	breast, colorectal, and lung carcinomas, and lymphomas
Cytoplasmic localization of p27 ^{Kip1} protein due to Akt/PKB action	breast, esophagus, colon, thyroid carcinomas
Cytoplasmic localization of p21 ^{Cip1} protein due to Akt/PKB action	diverse tumors
Multiple concomitant alterations by Myc, N-myc or L-myc	
Increased expression of Id1, Id2 leading to pRb sequestration	diverse tumors
Increased expression of cyclin D2 leading to pRb phosphorylation	diverse tumors
Increased expression of E2F1, E2F2 E2F3 leading to expression of cyclin E	diverse tumor
Increased expression of CDK4 leading to pRb phosphorylation	diverse tumors
Increased expression of Cul1 leading to p27 ^{Kip1} degradation	diverse tumors
Repression of p15 ^{INK4B} and p21 ^{Cip1} expression allowing pRb phosphorylation	diverse tumors

Recettore per il fattore di crescita dell'epidermide (EGF). Il recettore EGFR è una tirosin-chinasi transmembrana, la cui attivazione porta a un incremento dell'attività chinastica (trasferimento di gruppi fosfato) intracellulare.



 **Call the Lung HelpLine**
 **Ask a Question**

[Lung Health & Diseases](#)

[Quit Smoking](#)

[Clean Air](#)

[Research & Reports](#)

[Policy & Advocacy](#)

[Get Involved](#)

[Ways to Give](#)

[DONATE](#)

(Gilotrif), erlotinib (Tarceva), and lazertinib (Lazcluze).

Combination Therapies

In some instances, your doctor may recommend combining an EGFR inhibitor with a different type of therapy as an initial treatment for your lung cancer. Combinations may include osimertinib (Tagrisso) combined with chemotherapy or lazertinib (Lazcluze) combined with a medication called amivantamab (Rybrevant). Amivantamab is an antibody-based therapy that blocks the EGFR protein on the surface of cancer cells.

For lung cancer with EGFR exon 20 insertions, the combination of amivantamab and chemotherapy is generally used for initial treatment.

Progressione del
cancro al seno

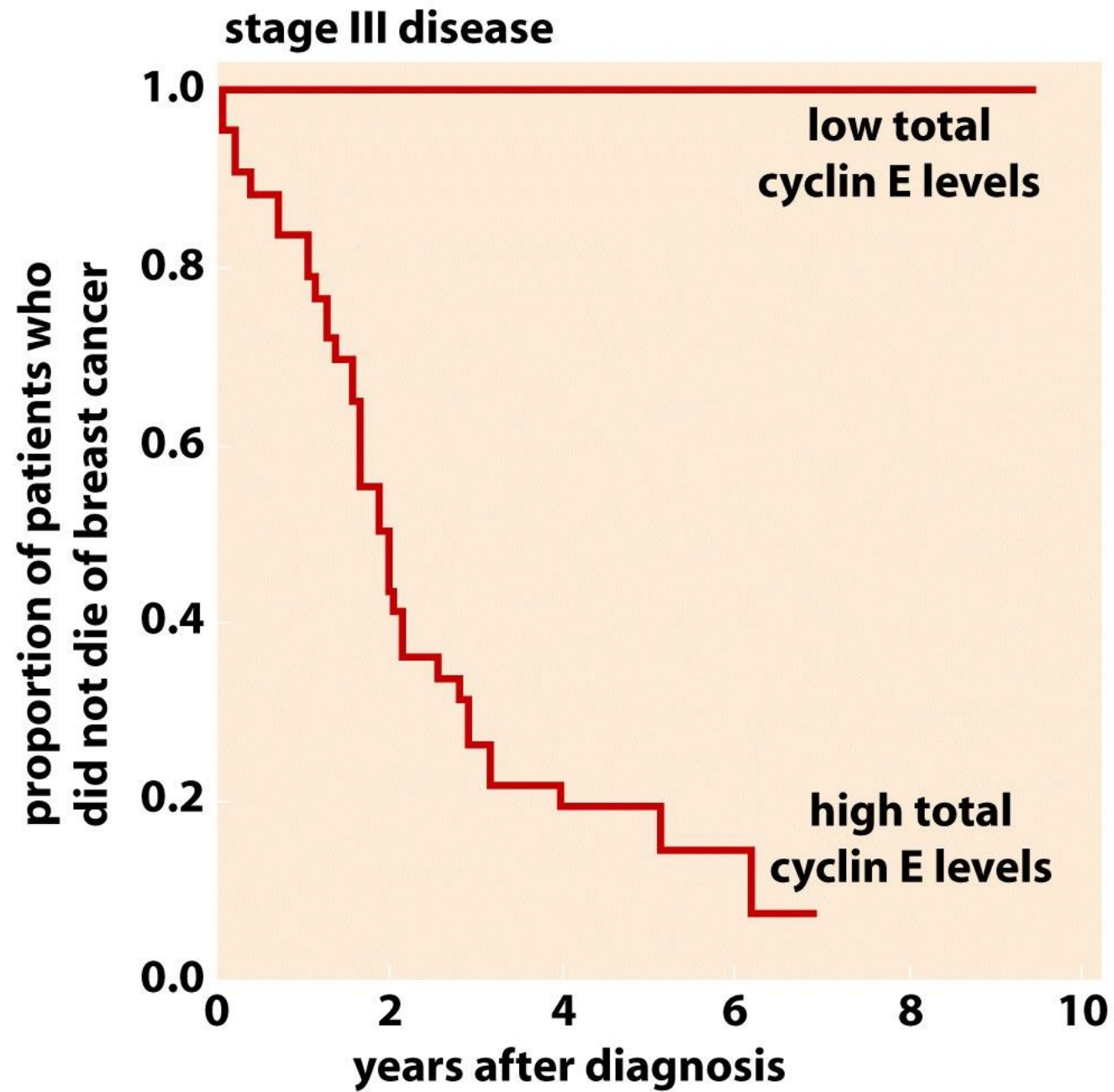


Figure 8.38 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

CDK inhibitors in cancer therapy, an overview of recent development

[Mengna Zhang](#),^{1,*} [Lingxian Zhang](#),^{1,*} [Ruoxuan Hei](#),² [Xiao Li](#),¹ [Haonan Cai](#),³ [Xuan Wu](#),² [Qiping Zheng](#),^{2,4} and [Cheguo Cai](#)¹

CDK4/6 inhibitors

CDK4/6 inhibitors are the first ones that were approved by FDA for clinical treatment. These inhibitors specifically inhibit CDK4/6 and show limited toxicity to normal cells. There are three FDA-approved CDK4/6 inhibitors and they are Palbociclib produced by Pfizer, Ribociclib produced by Novartis and Abemaciclib produced by Eli Lilly. Palbociclib is the first and most popular CDK4/6 inhibitor, which reached \$2.135 billion of global sales in 2016, and is expected to reach \$7 billion in 2022. Ribociclib is very similar to Palbociclib in structure, but Abemaciclib is quite different. In vitro studies indicated that Palbociclib has almost equivalent inhibition effect on CDK4 and CDK6, while Abemaciclib and Ribociclib are more potent against CDK4 than CDK6 [45–47].

All three CDK4/6 inhibitors can effectively arrest cell cycle from G1 to S phase by blocking the phosphorylation of Rb protein, and thus inhibit the proliferation of Rb-positive tumor cells. These inhibitors are currently approved for the first-line treatment of HR⁺ advanced breast cancer, which can effectively reduce resistance to mono-endocrine therapy and significantly extend survival in HR⁺/HER2⁻ breast cancer patients. Recent studies have shown that, besides blocking of the cell cycle, CDK4/6 inhibitors also suppress tumor growth through multiple other mechanisms, including enhancing cytostasis caused by signaling pathway inhibitors, inducing senescence, regulation of cell metabolism, and even promoting anti-tumor immune responses [48]. These novel molecular mechanisms provide a theoretical basis for combination therapy with CDK4/6 inhibitors. For instance, CDK4/6 inhibitors combined with hormone receptor antagonist letrozole have been applied for breast cancer therapy. Many other combination therapies involving CDK4/6 inhibitors are currently under clinical trials for a variety of diseases including anti-cancer therapy.

Palbociclib
Ribociclib
Abemaciclib

Eligibility Criteria

Age ⓘ :

years
 OR

Age Group ⓘ:

☐ Child (birth–17)
 ☐ Adult (18–64)
 ☐ Older Adult (65+)

Sex ⓘ :

☒ All
 ☐ Female
 ☐ Male

☐ Accepts Healthy Volunteers ⓘ

Study Type

Study Results

Study Phase

Funder Type

Study Documents

Apply

Clear

Sets all filter values to their defaults and then applies the changes

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
CDK Inhibitor						
3	<input type="checkbox"/>	Completed	A Phase II Study of AT7519M, a CDK Inhibitor, in Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma	<ul style="list-style-type: none"> Mantle Cell Lymphoma 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: AT7519M 	<ul style="list-style-type: none"> CancerCare Manitoba Winnipeg, Manitoba, Canada QEII Health Sciences Centre Halifax, Nova Scotia, Canada Juravinski Cancer Centre at Hamilton Health Sciences Hamilton, Ontario, Canada (and 3 more...)
4	<input type="checkbox"/>	Completed	A Phase II Study of AT7519M, a CDK Inhibitor, in Patients With Relapsed and/or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia	<ul style="list-style-type: none"> Chronic Lymphocytic Leukemia 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: AT7519M 	<ul style="list-style-type: none"> CancerCare Manitoba Winnipeg, Manitoba, Canada Juravinski Cancer Centre at Hamilton Health Sciences Hamilton, Ontario, Canada Univ. Health Network-Princess Margaret Hospital Toronto, Ontario, Canada
5	<input type="checkbox"/>	Completed Has Results	Dinaciclib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	<ul style="list-style-type: none"> Refractory Multiple Myeloma 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: dinaciclib Other: laboratory biomarker analysis 	<ul style="list-style-type: none"> Mayo Clinic in Arizona Scottsdale, Arizona, United States Mayo Clinic in Florida Jacksonville, Florida, United States Wayne State University/Karmanos Cancer

ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world