



Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ιατρική Σχολή

Π.Μ.Σ

«Μυοσκελετική Ογκολογία: Διάγνωση-Θεραπεία-Έρευνα»



Διάλεξη:

Κυτταρικός κύκλος- Κυτταρικός πολλαπλασιασμός

Επικ. Καθ. Χρήστος Αδαμόπουλος

cadamop@med.uoa.gr

Κτήριο 16, 2^{ος} όροφος, Γραφείο 240

“Omnis cellula e cellula”

Rudolph Virchow, 1855

«Κάθε κύτταρο από ένα κύτταρο»

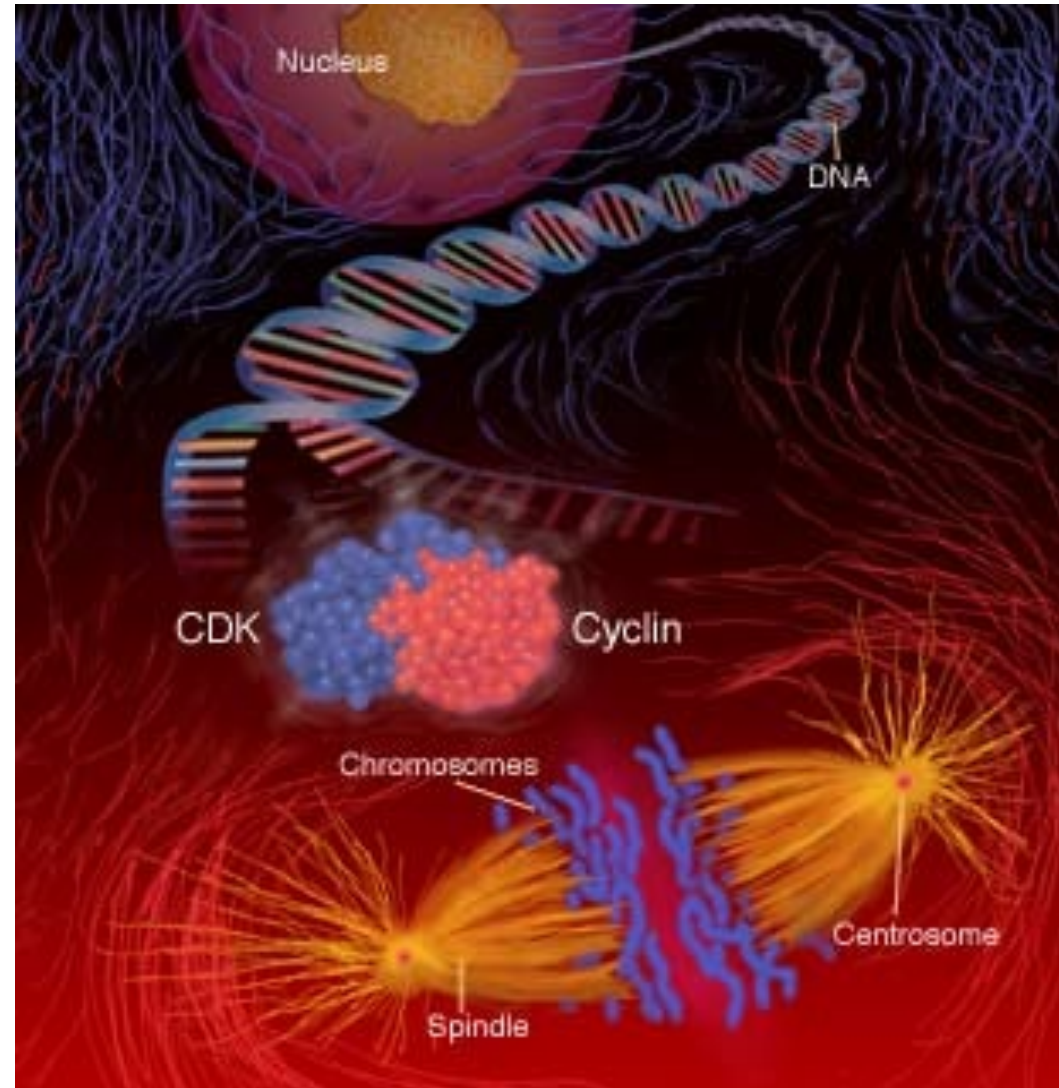
Βραβείο Nobel στη Φυσιολογία ή Ιατρική 2001



Leland Hartwell, Paul Nurse & Tim Hunt

- Κυκλίνες (cyclines)
- Κινάσες που εξαρτώνται από τις κυκλίνες (CDKs, cyclin dependent kinases)

- σύνθεση του DNA
- διαχωρισμός των χρωσωμάτων
- κυτταρική διαίρεση



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001. NobelPrize.org

Κυτταρικός κύκλος - Κυτταρική διαίρεση

- ❑ Η διαδικασία της **κυτταρικής διαίρεσης** συνιστά αναπόσπαστο μέρος του **κυτταρικού κύκλου**, δηλαδή του κύκλου της ζωής του κυττάρου από τότε που πρωτοσχηματίζεται από κάποιο διαιρούμενο γονικό κύτταρο μέχρι τη δική του διαίρεση σε δύο νέα κύτταρα
- ❑ Η παραγωγή δύο πανομοιότυπων αντιγράφων του γενετικού υλικού και η μεταβίβασή τους στους δύο κυτταρικούς απογόνους αποτελεί την πιο θεμελιώδη λειτουργία της κυτταρικής διαίρεσης
- ❑ Η παραγωγή δύο πανομοιότυπων αντιγράφων του γενετικού υλικού και η μεταβίβασή τους στους δύο κυτταρικούς απογόνους αποτελεί την πιο θεμελιώδη λειτουργία της κυτταρικής διαίρεσης

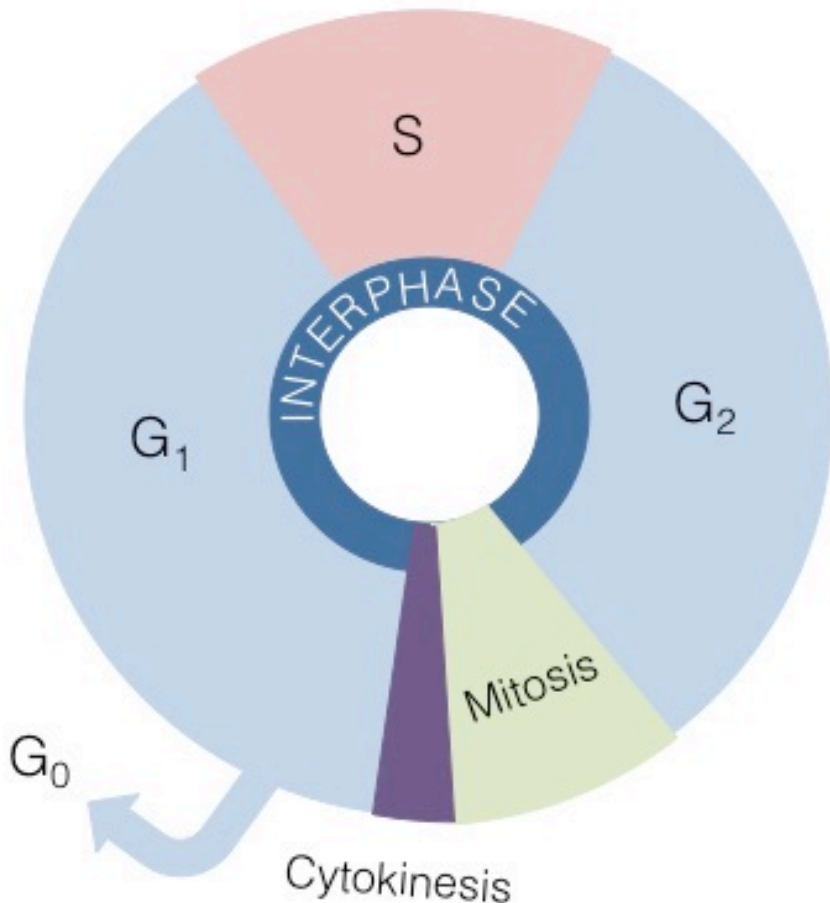
Χαρακτηριστικό: η μεγάλη πιστότητα

Κυτταρικός κύκλος: εναλλαγή μεσόφασης και μιτωτικής φάσης

☐ **Μίτωση** (διαδικασία διαίρεσης του πυρήνα)

☐ **Κυτταροκίνηση** (διαδικασία διαίρεσης του κυτταροπλάσματος)

**Μιτωτική
φάση (M)**



☐ **Φάση G₁**

☐ **Φάση G₀**

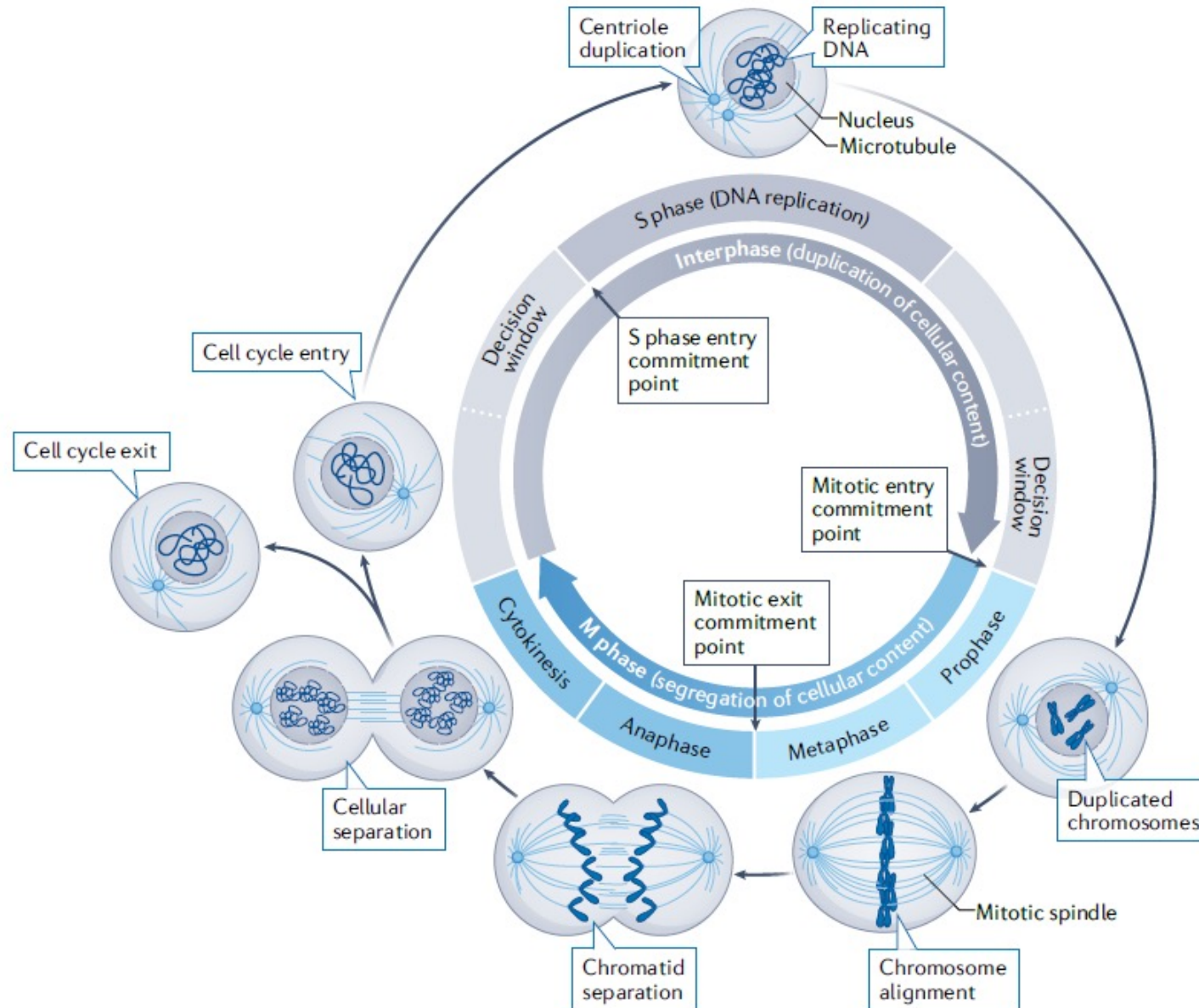
☐ **Φάση S**

☐ **Φάση G₂**

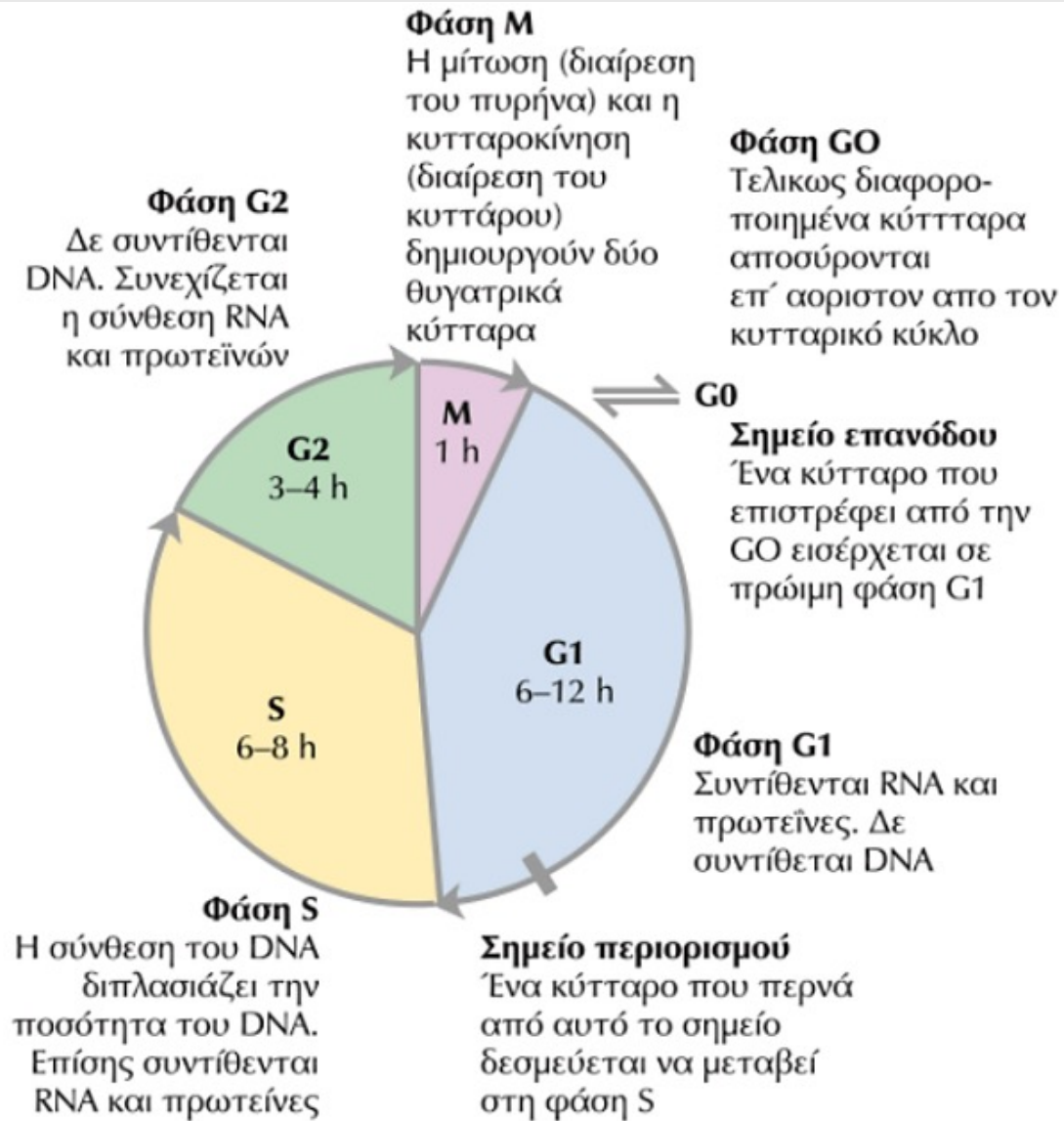
Μεσόφαση

- Ο κύκλος διπλασιασμού και διαίρεσης του κυττάρου ονομάζεται **κυτταρικός κύκλος**
- Η διάρκεια του κυτταρικού κύκλου ποικίλλει ανάλογα με το είδος του κυττάρου

Κυτταρικός κύκλος: εναλλαγή μεσόφασης και μιτωτικής φάσης



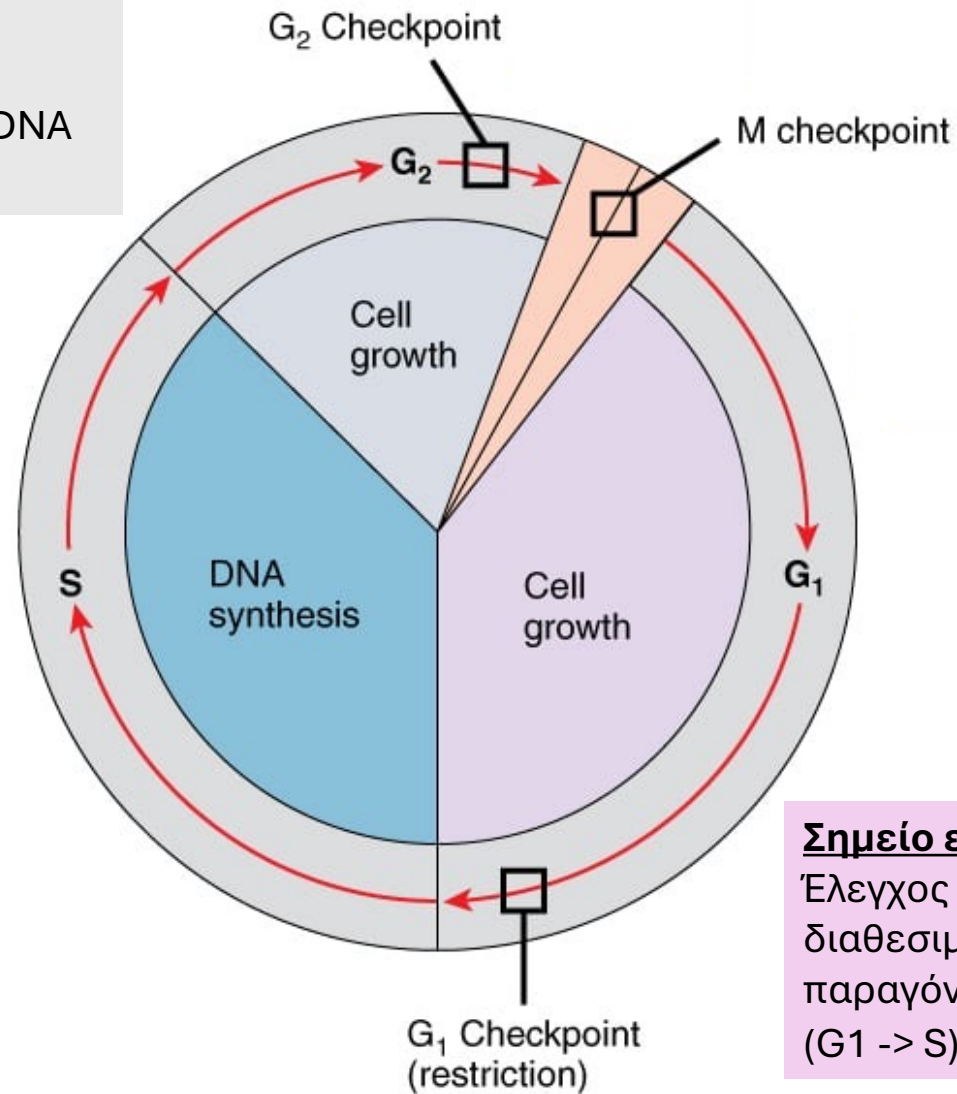
Κυτταρικός κύκλος: φάσεις



Κυτταρικός κύκλος: σημεία ελέγχου

Σημείο ελέγχου G₂:

Έλεγχος βλαβών στο DNA, ολοκλήρωσης αντιγραφής του DNA (G₂ -> M)



Σημείο ελέγχου M (ή σημείο ελέγχου της μιτωτικής ατράκτου):

Έλεγχος της πρόσδεσης των αδελφών χρωματίδων στους μικροσωληνίσκους της μιτωτικής ατράκτου (Μετάφαση -> Ανάφαση)

Σημείο ελέγχου G₁ (ή σημείο περιορισμού):

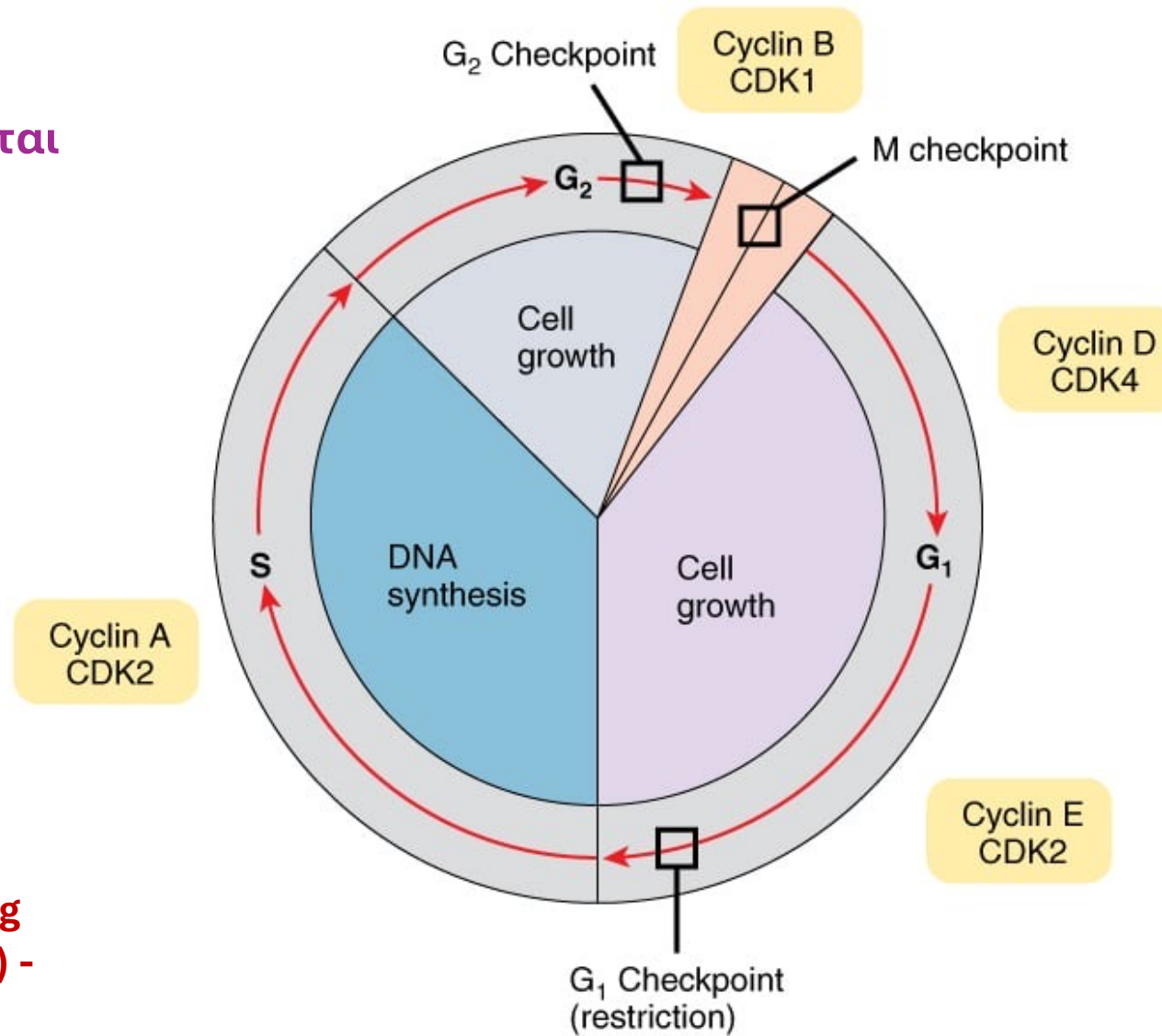
Έλεγχος βλαβών στο DNA, διαθεσιμότητας θρεπτικών, αυξητικών παραγόντων, μεγέθους κυττάρου (G₁ -> S)

Κυτταρικός κύκλος: σημεία ελέγχου & ρυθμιστές

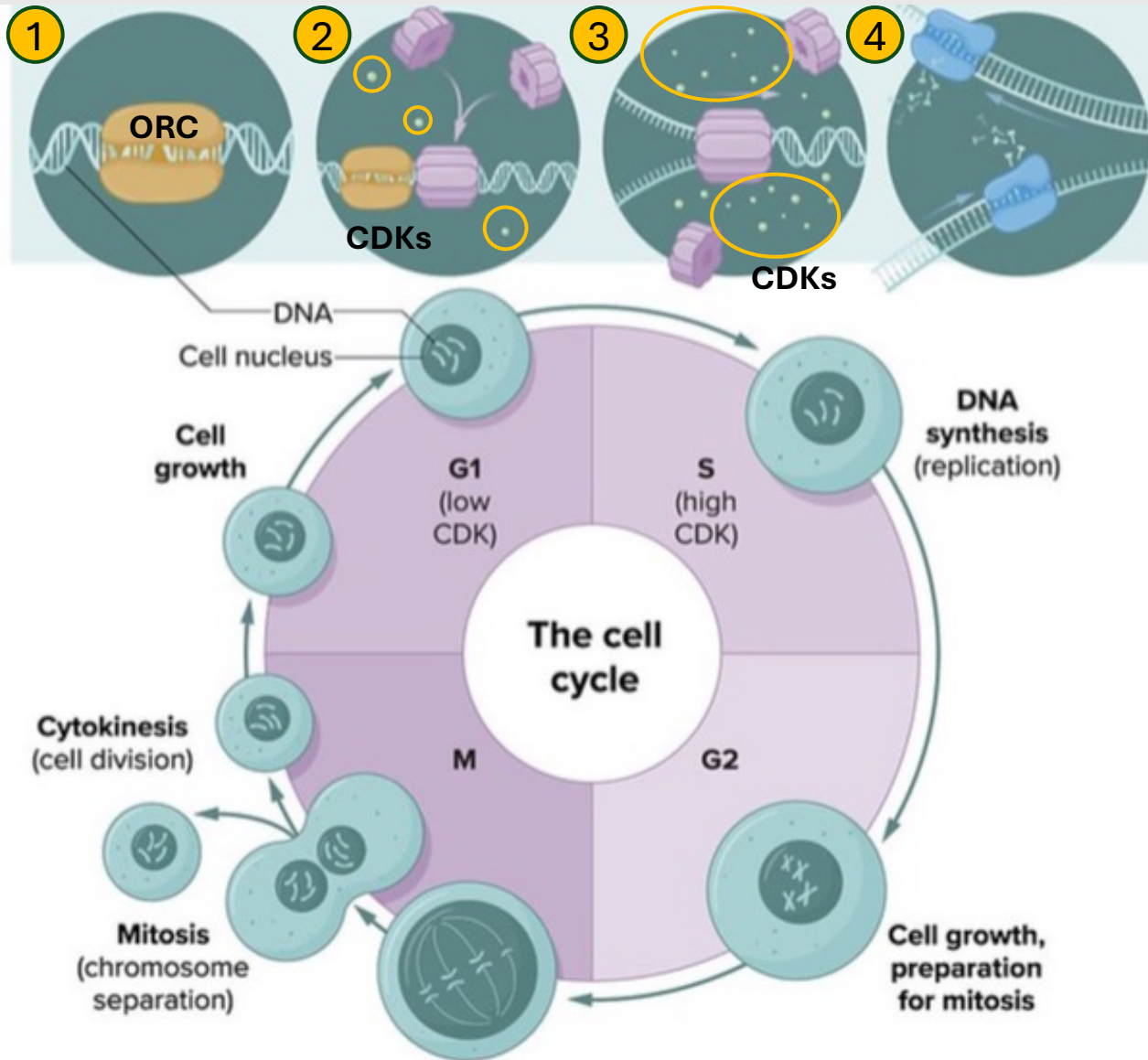
Οι ρυθμιστές:

- 1) **Κυκλίνες (cyclines)**
- 2) **Κινάσες που εξαρτώνται από τις κυκλίνες ή κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (Cyclin-dependent kinases, CDKs)**
- 3) **Αναστολείς των CDKs**
- 4) **Το ενζυμικό σύμπλοκο APC/C ή κυκλώσωμα**

APC/C: Anaphase-promoting complex/cyclosome (APC/C) - δράση λιγάσης ουβικιτίνης



Ο προσεκτικός έλεγχος της αντιγραφής του DNA

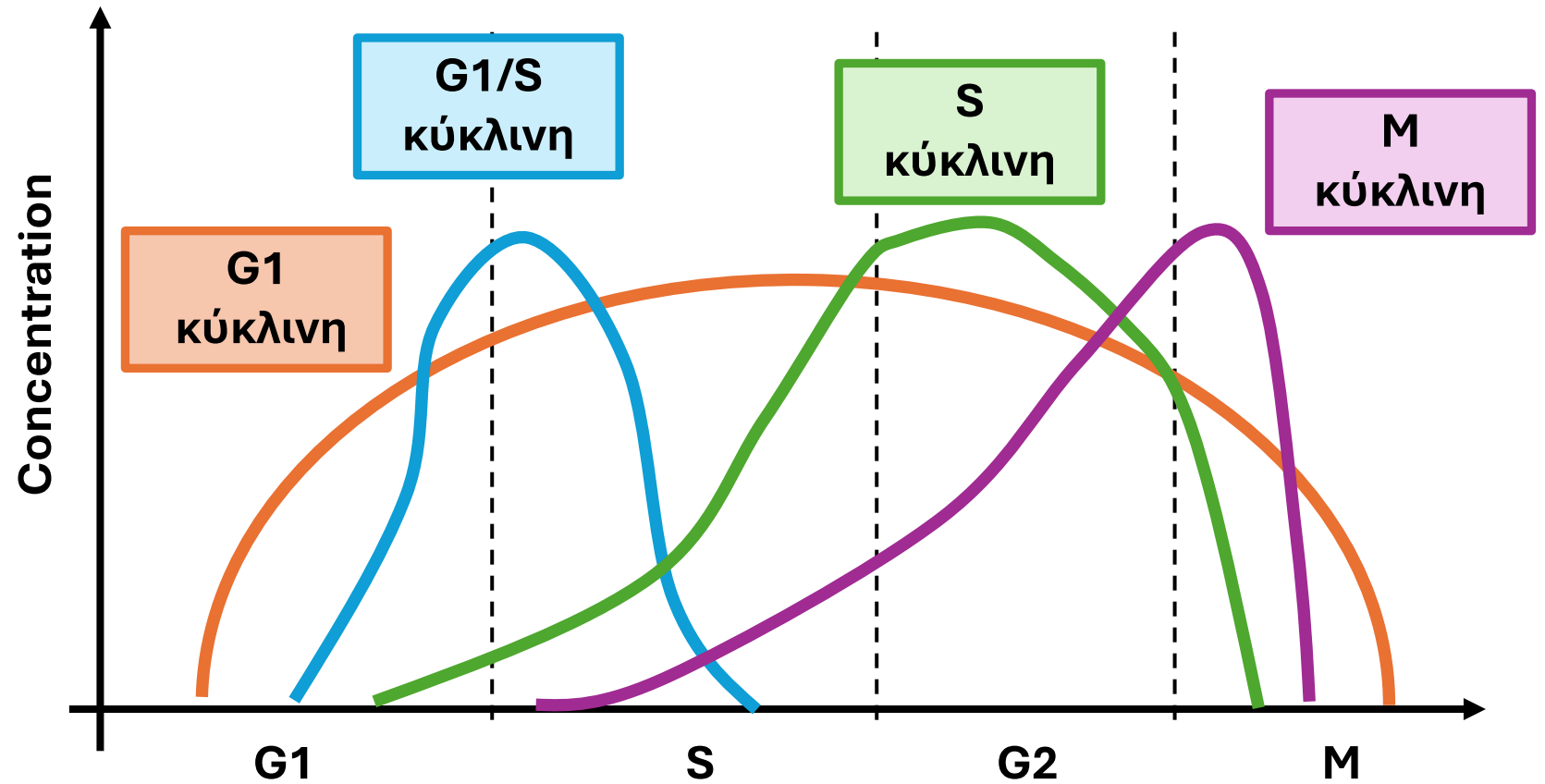


Η αντιγραφή του DNA ξεκινά στο τέλος της φάσης G1 του κυτταρικού κύκλου:

1. Το σύμπλοκο αναγνώρισης της θέσης έναρξης αντιγραφής **ORC** (origin recognition complex), προσδένεται σε μία περιοχή του DNA που ονομάζεται θέση έναρξης.
2. Το ORC προσελκύει δύο σύμπλοκα **ελικασών**. Τα επίπεδα της **CDK1** είναι **χαμηλά**, επιτρέποντας στις **ελικάσες** να προσδεθούν στο DNA.
3. Στη φάση S οι **ελικάσες** ξετυλίζουν το DNA και οι δύο αλυσίδες αποτελούν μήτρες για αντιγραφή. Τα επίπεδα της **CDK1** είναι τώρα **ψηλά** οπότε δεν μπορούν να προσδεθούν επιπλέον ελικάσες.
4. Οι **πολυμεράσες** προσθέτουν ειδικά νουκλεοτίδια στις δύο αλυσίδες παράγοντας δύο πανομοιότυπες διπλές αλυσίδες DNA.

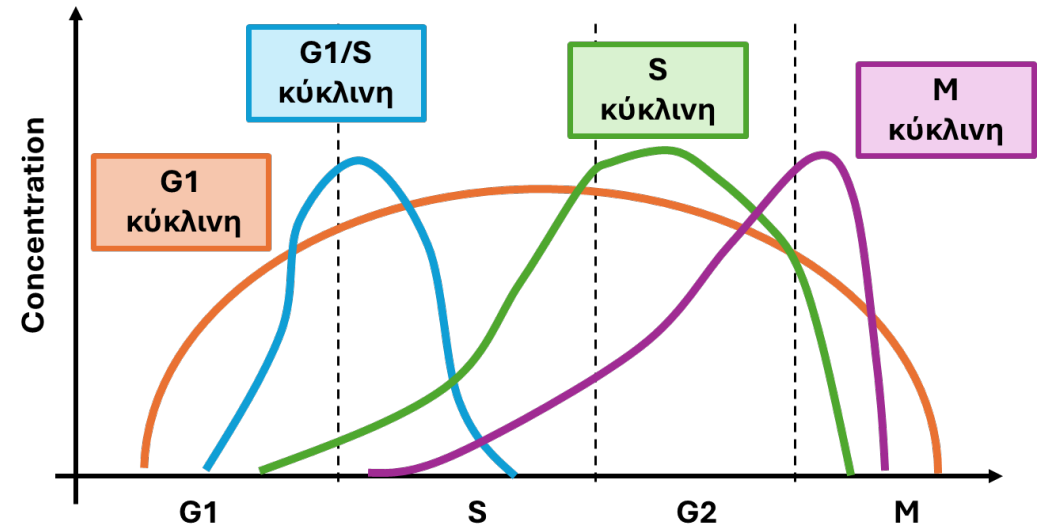
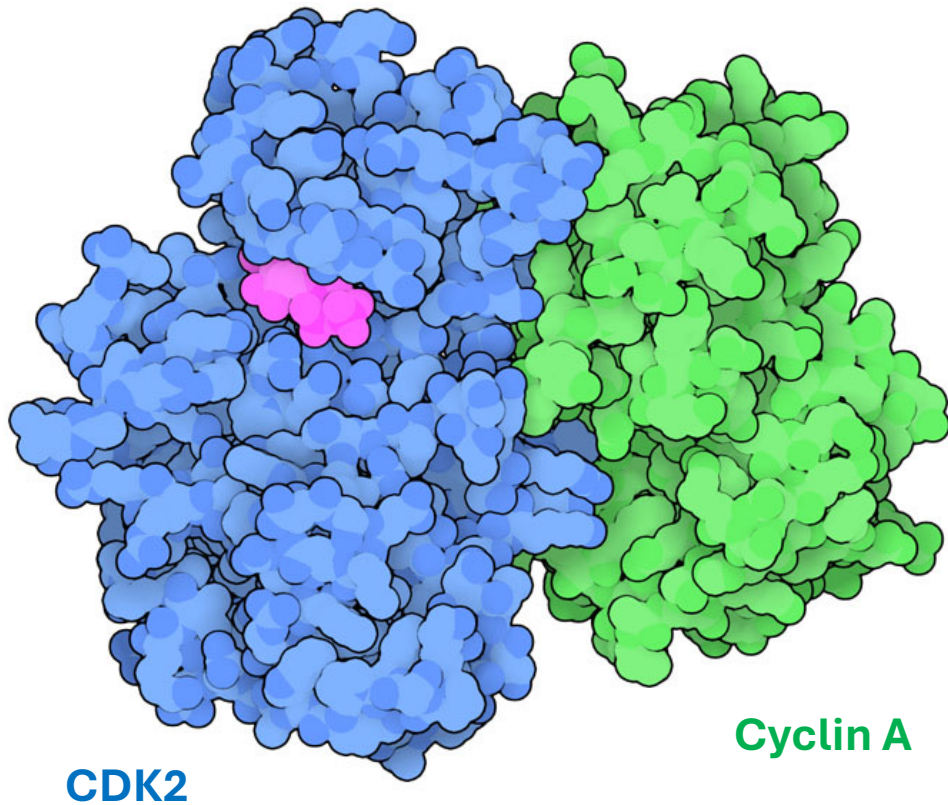
Ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου: Κυκλίνες

Cyclin	Cell cycle
Cyclin D1/2/3	G1 phase
Cyclin D1/2/3	G1 phase
Cyclin E	G1/S phase transition
Cyclin A	S phase
Cyclin A	G2/M phase transition
Cyclin B	Mitosis



Ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου: Κυκλίνες - CDKs

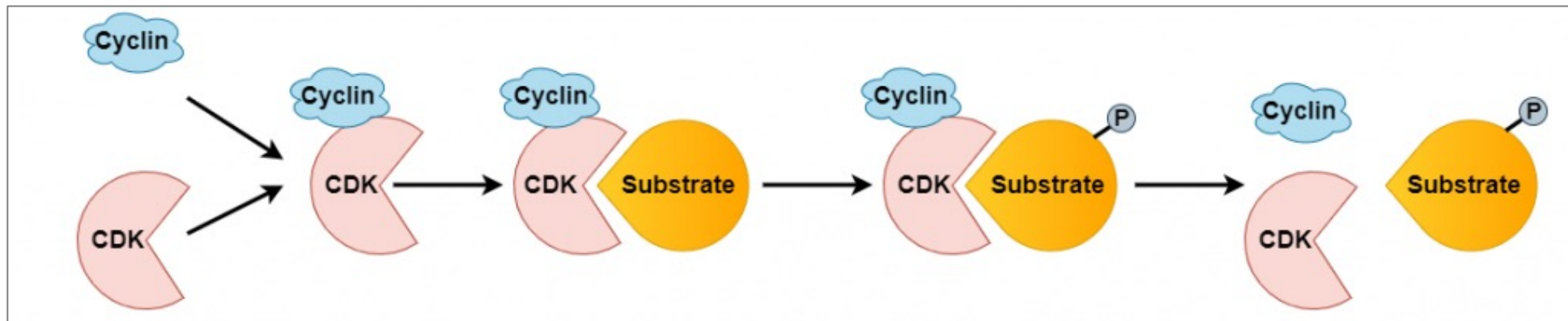
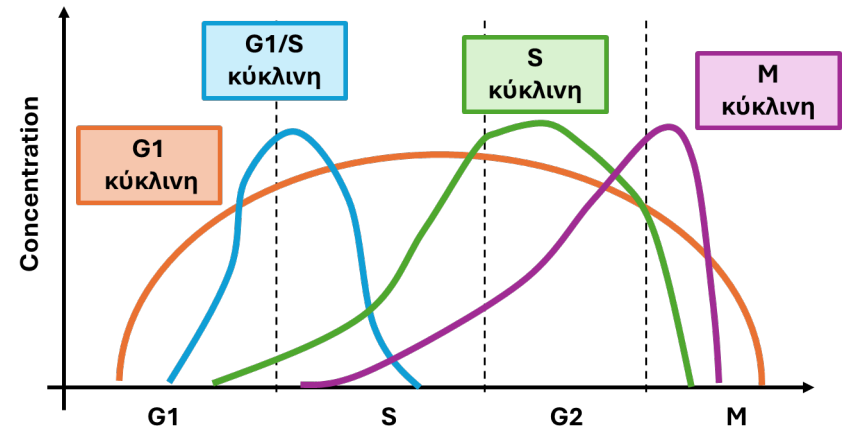
Σύμπλοκο CDK2-κυκλίνης A



Ετεροδιμέρη σύμπλοκα:

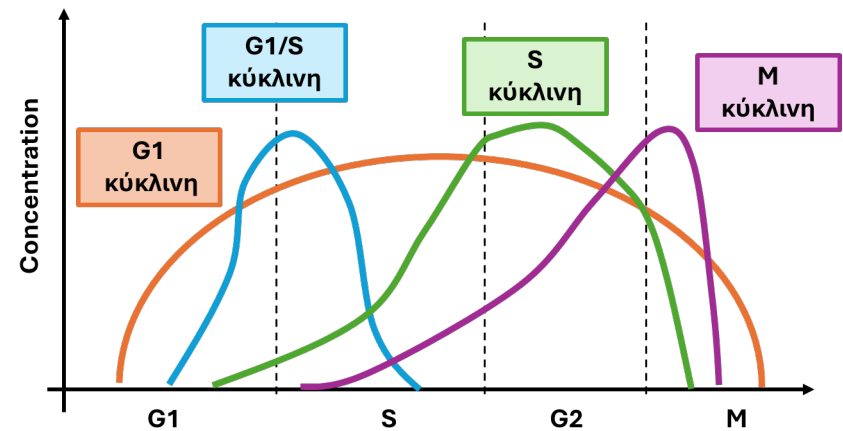
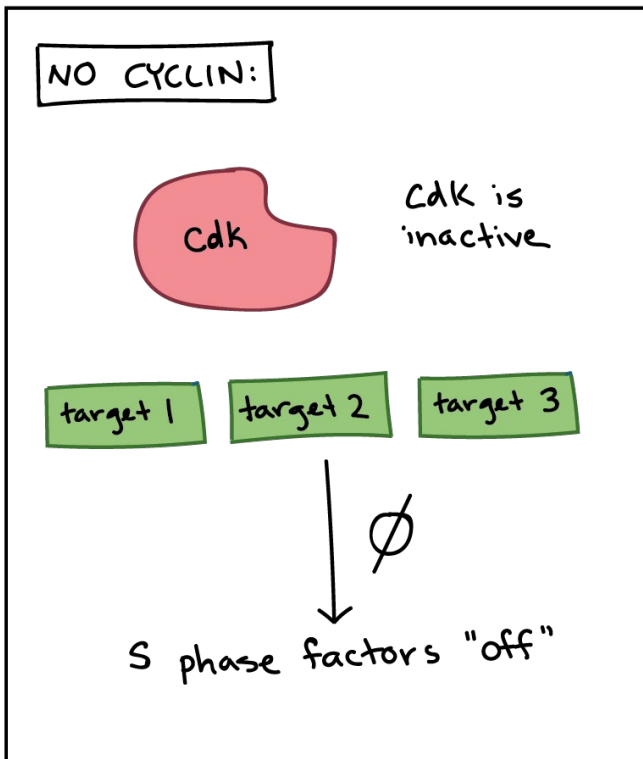
- Ρυθμιστική υπομονάδα – **κυκλίνη**
- Καταλυτική υπομονάδα – **CDK (ATP)**

Ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου: Κυκλίνες - CDKs

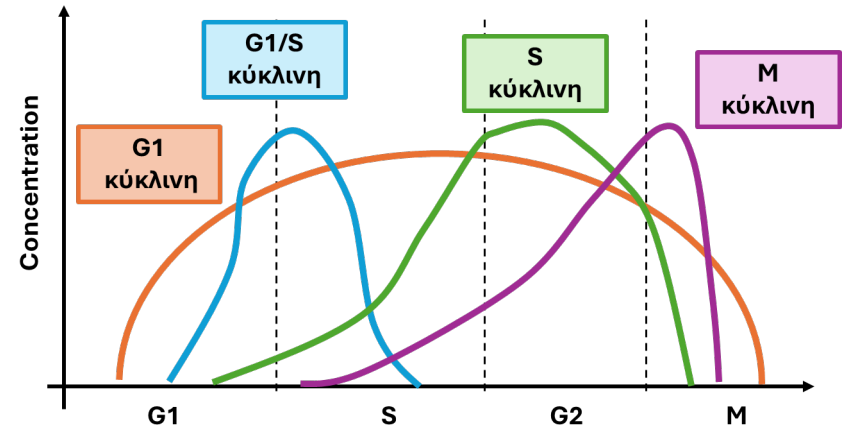
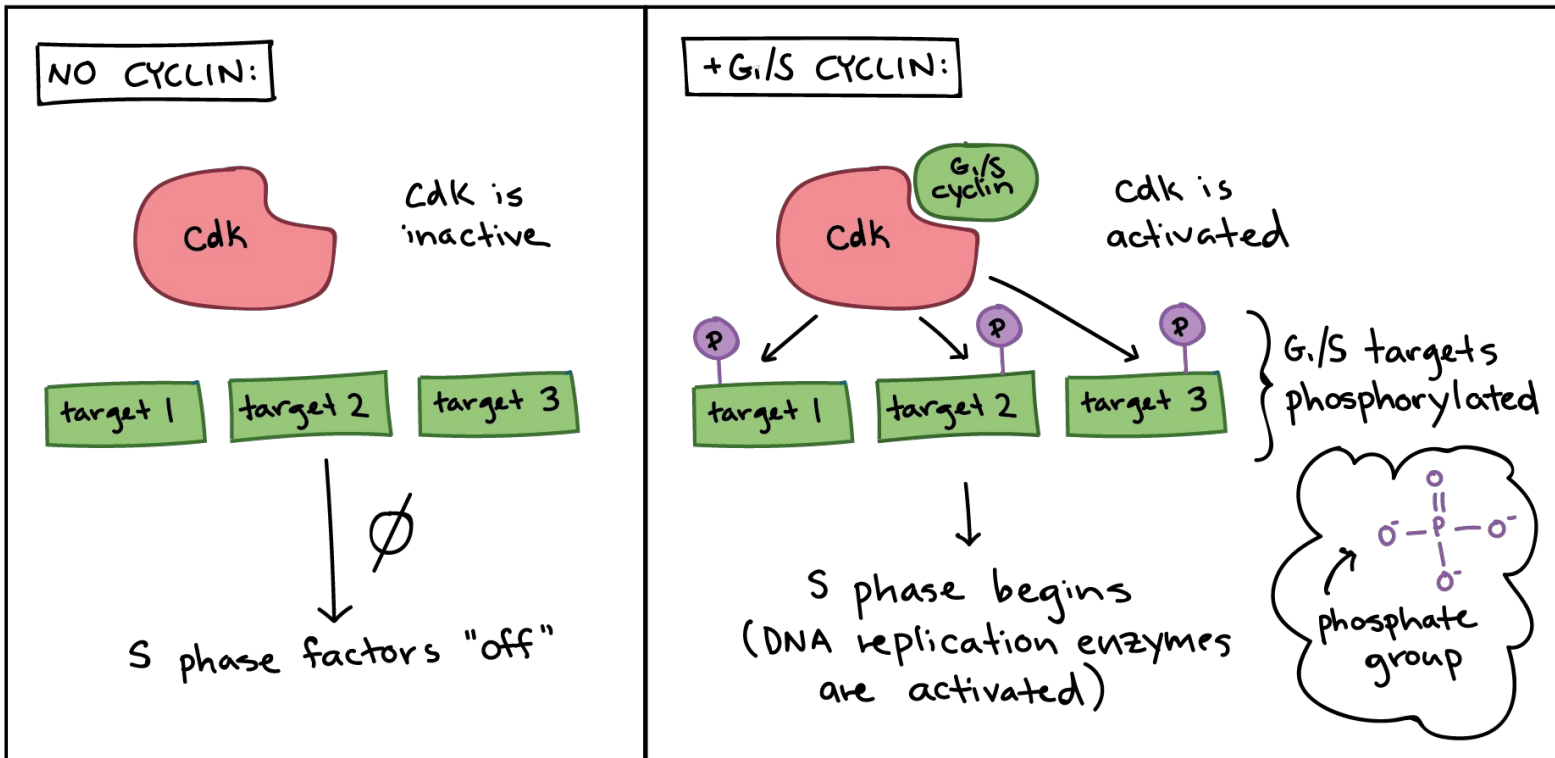


- Δέσμευση της κυκλίνης
- Ενεργοποίηση της CDK
- Δέσμευση υποστρώματος
- Ενεργοποίηση μέσω φωσφορυλίωσης του υποστρώματος
- Απελευθέρωση του ενεργοποιημένου υποστρώματος

Ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου: Κυκλίνες - CDKs

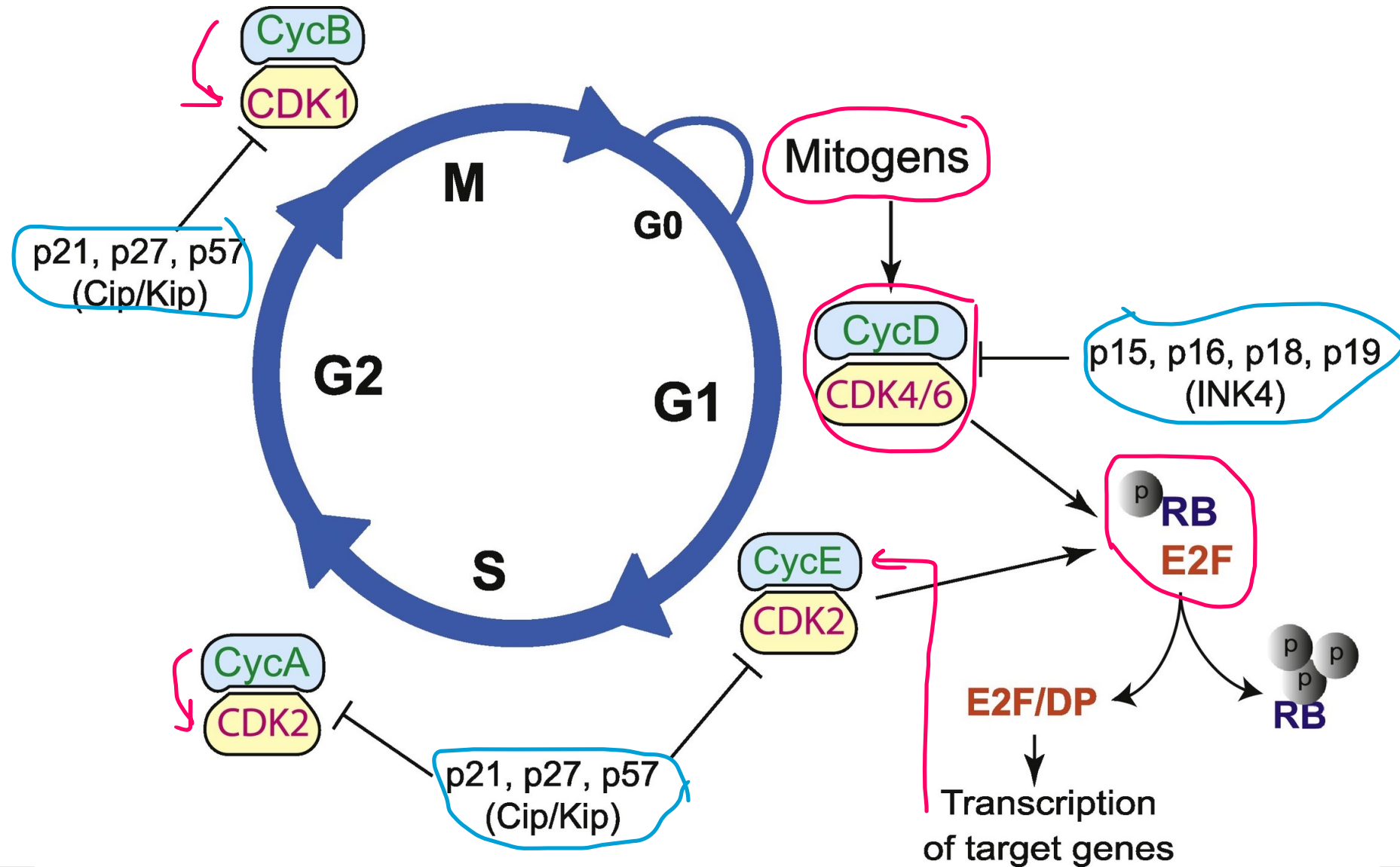


Ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου: Κυκλίνες - CDKs

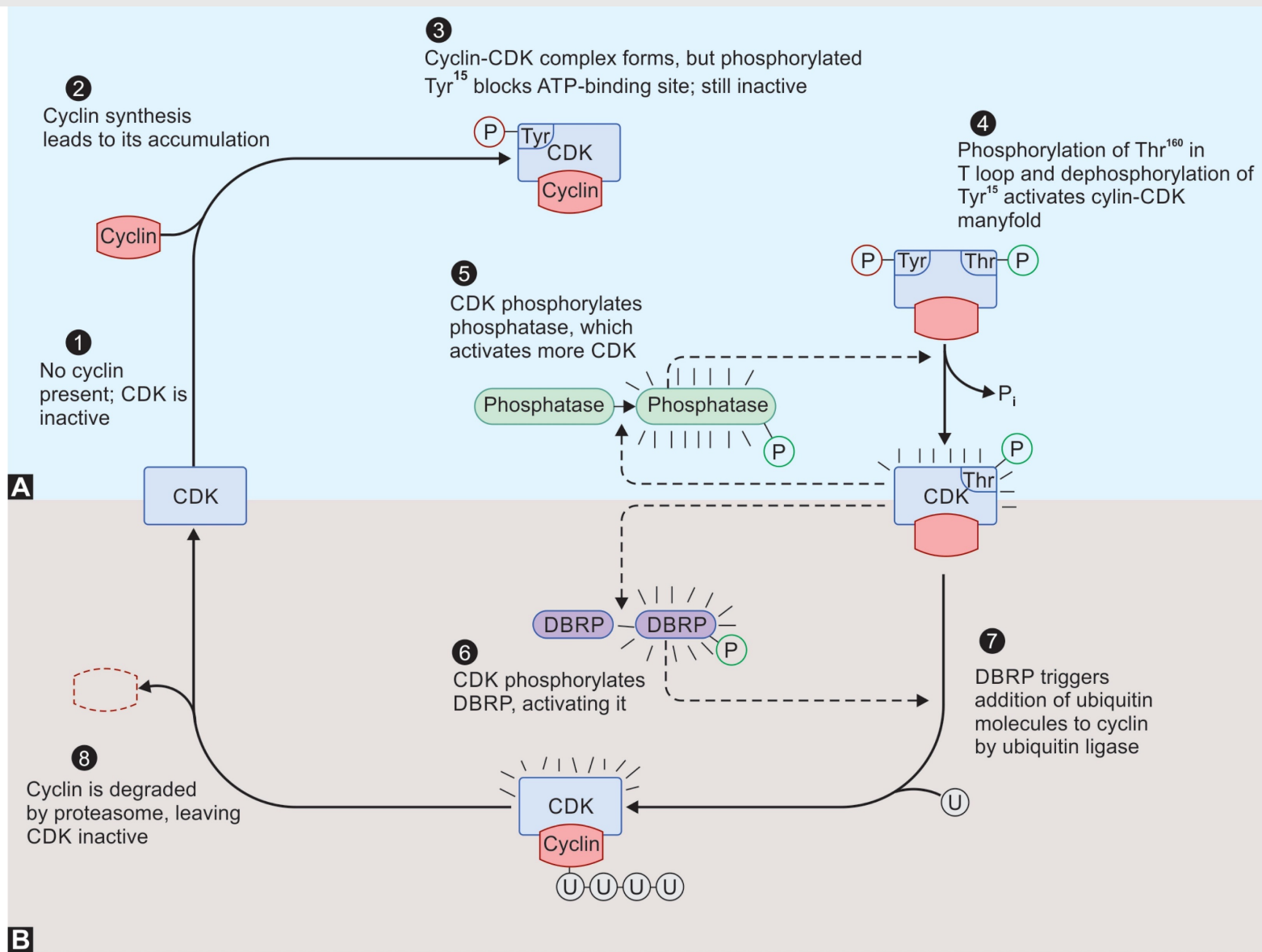


Cyclin	Peak phase expressed	Cdk binding partners
D	G1	Cdk4, Cdk6
E	G1/S	Cdk2
A	S/G2	Cdk1, Cdk2
B	M	Cdk1

Κυτταρικός κύκλος: Ρύθμιση μέσω κυκλικών και CDKs



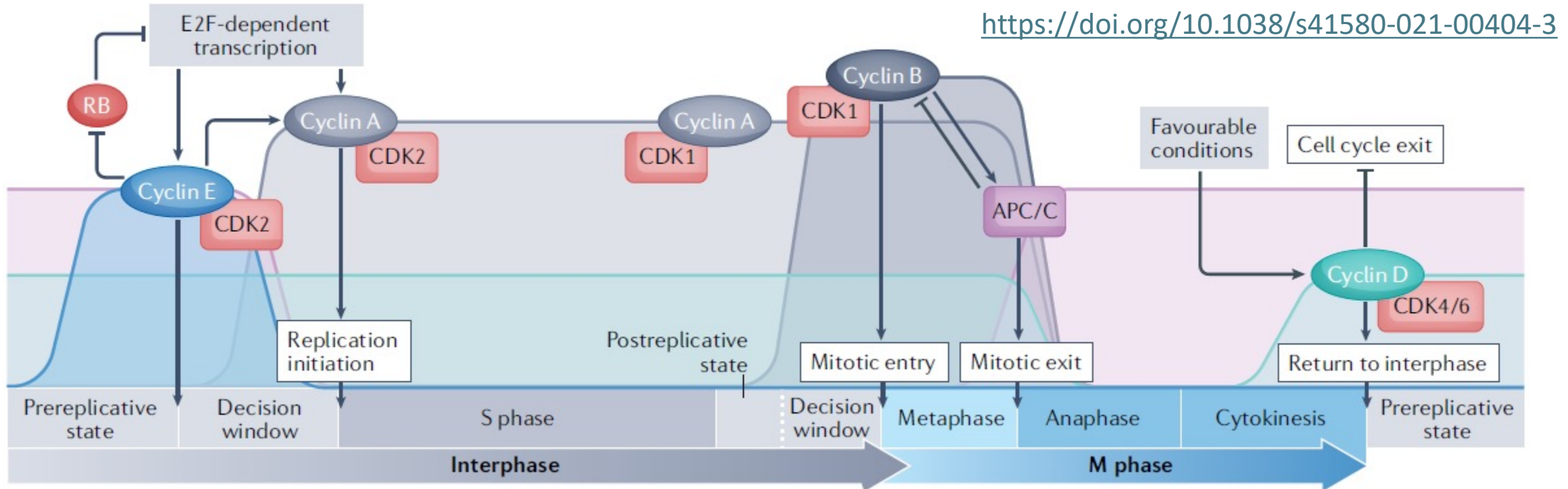
Ρύθμιση των CDKs μέσω φωσφορυλίωσης και πρωτεόλυσης



<https://www.jmedsciences.com/doi/pdf/10.5005/jp-journals-10045-00138>

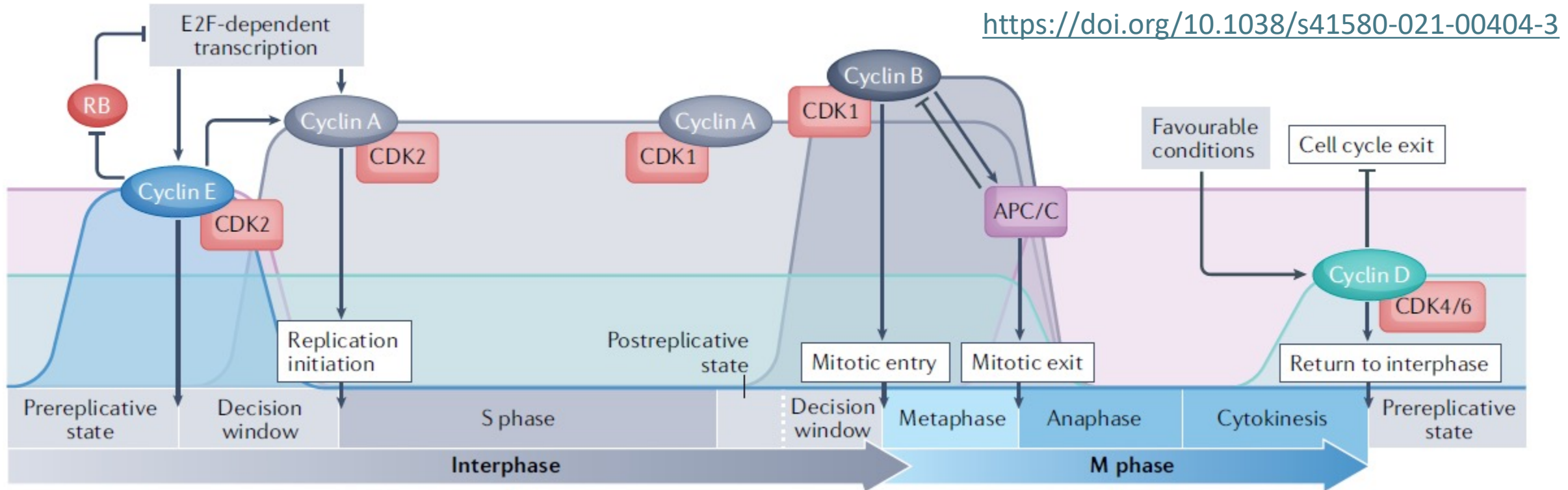
DBRP:
destruction box
recognizing
protein

Οι ενεργότητες των CDKs και του APC/C είναι καθοριστικές για τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου (1)



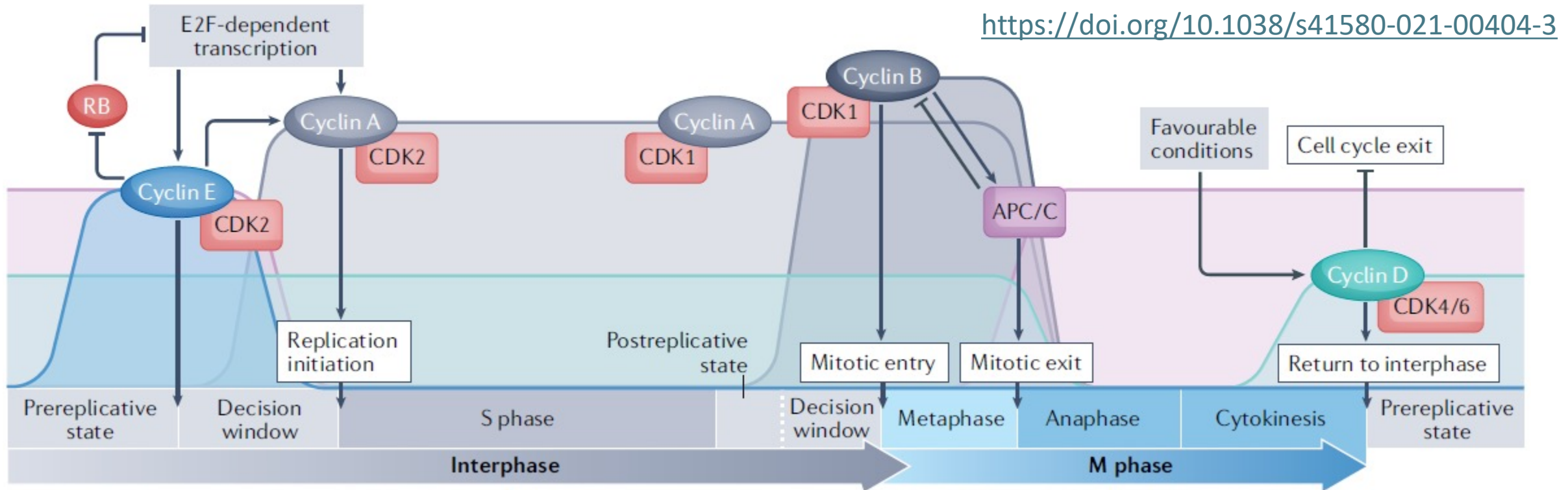
- Accumulation of CDK activity during interphase and M phase drives cell cycle progression
- APC/C in complex with the activator protein CDC20 during mitosis, and then with CDH1 during G1 leads to the degradation of cyclins, marking the return back to interphase
- Cyclin D–CDK4/6 accumulation allows entry into the cell cycle, thereby preventing cell cycle exit
- E2F-dependent transcription results in accumulation of cyclin -E and -A, decision window to enter S phase

Οι ενεργότητες των CDKs και του APC/C είναι καθοριστικές για τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου (2)



- Cyclin E–CDK2 activity further activates E2F-dependent transcription, creating a positive feedback loop that results in increased cyclin E–CDK2 activity and cyclin A–CDK2 complex, allowing the accumulation of cyclin A–CDK2 activity and replication initiation and S phase entry.
- Subsequent accumulation of cyclin a/B–CDK1 complex creates a second decision window, following s phase completion, for mitotic entry.

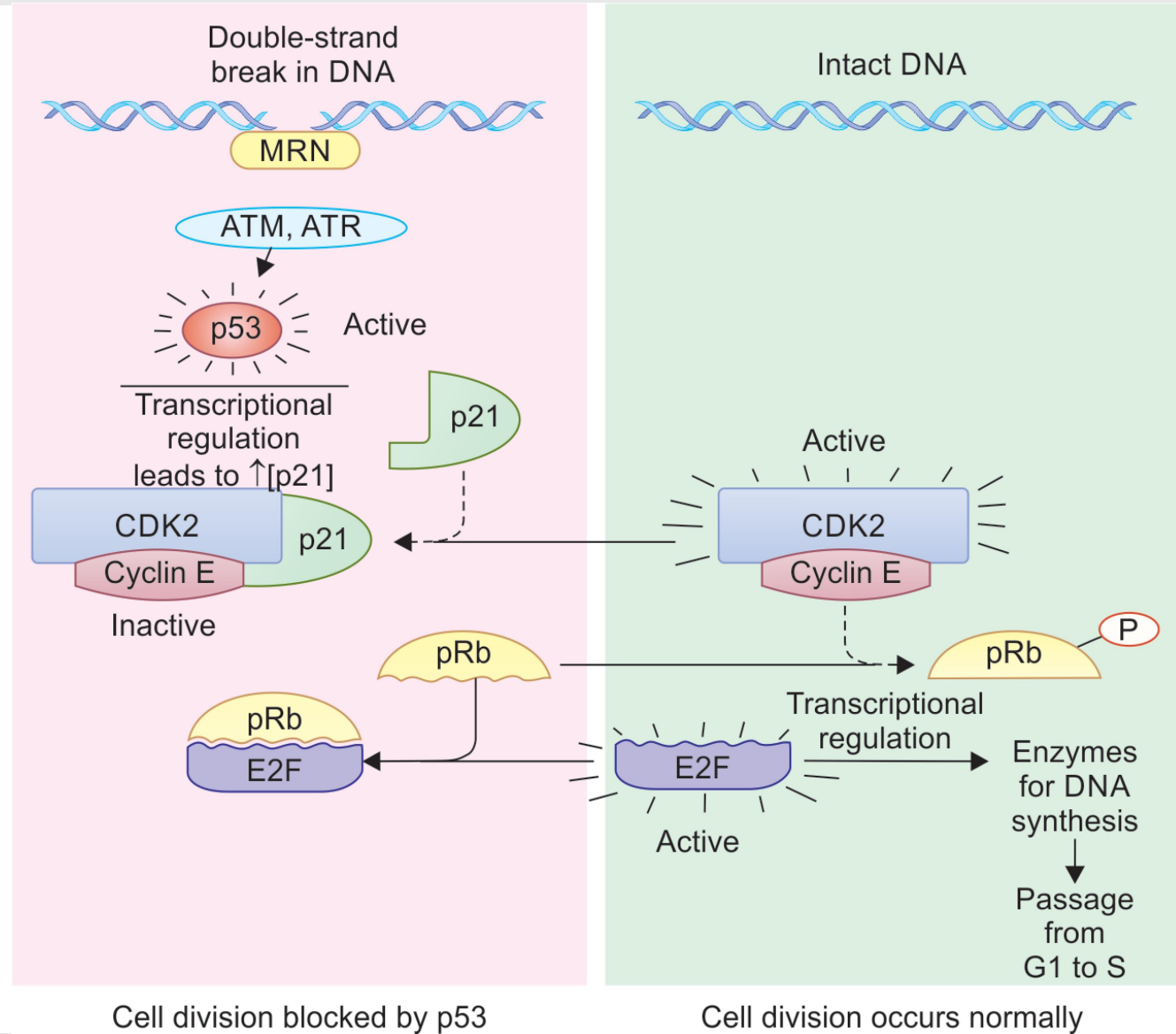
Οι ενεργότητες των CDKs και του APC/C είναι καθοριστικές για τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου (3)



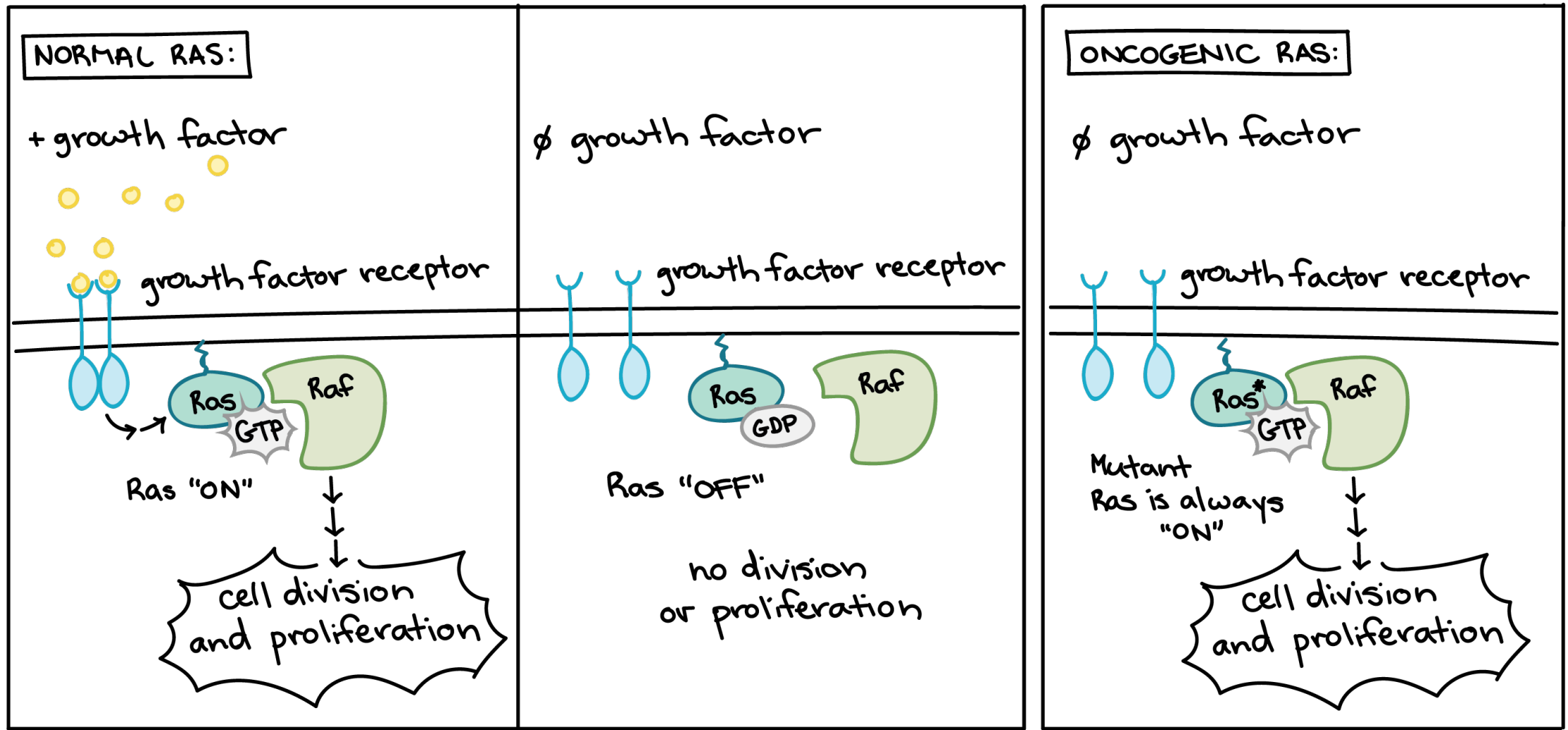
- Accumulation of cyclin A/B–CDK1 activity drives mitotic entry and allows APC/C activation, which is required for mitotic exit and targeted degradation of cyclins, to complete a cell cycle.
- Under favourable conditions, accumulation of cyclin D–CDK4/6 activity allows cells to re-enter the cell cycle....

Cell cycle regulation: G1 to S phase transition

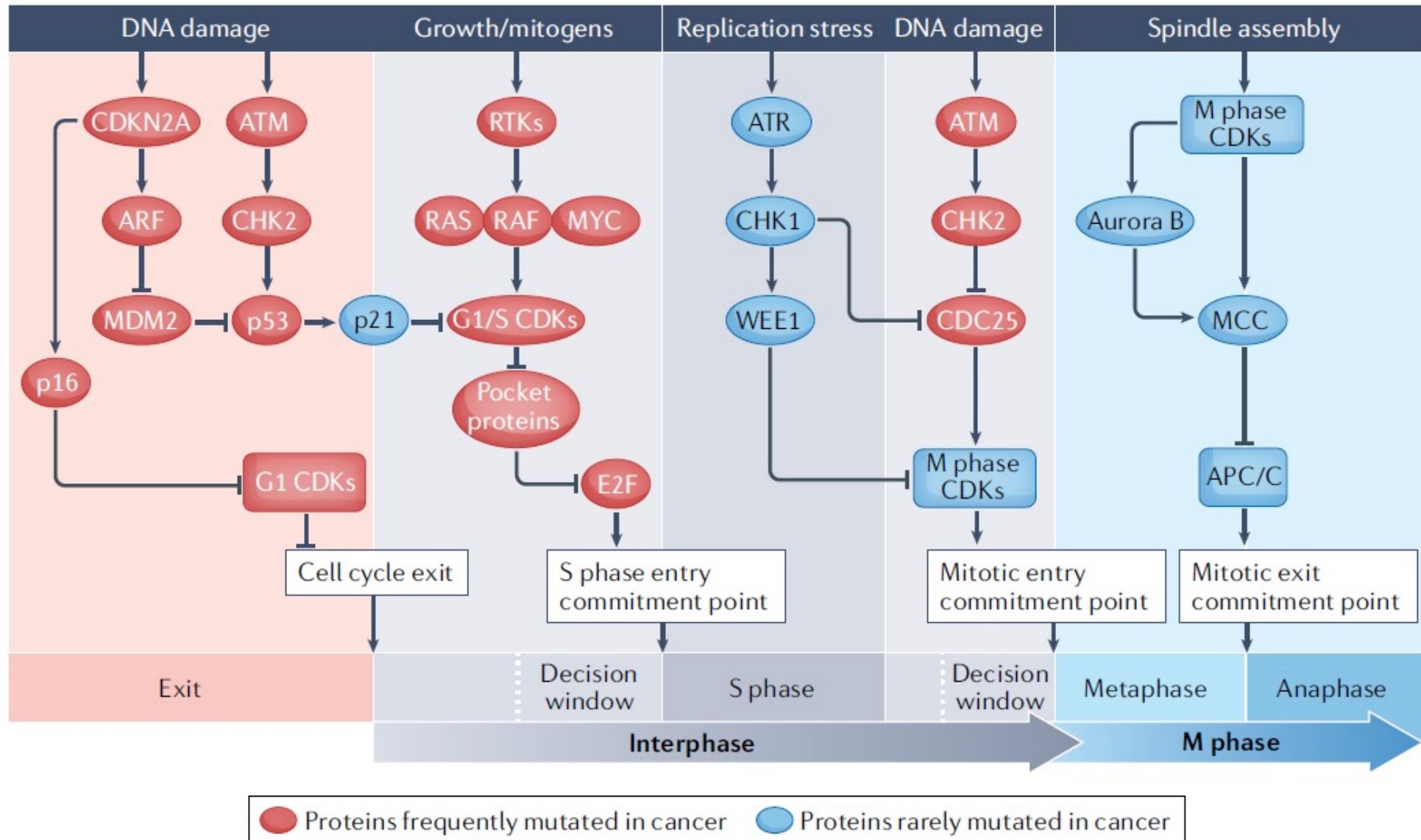
- ❑ When MRN detects DNA damage, it activates protein kinases ATM & ATR → p53 phosphorylation & activation
- ❑ Active p53 promotes synthesis of p21 (CDK2 inhibitor)
- ❑ CDK2 inhibition stops pRb phosphorylation, which therefore continues binding & inhibiting E2F
- ❑ Inactive E2F → genes essential to cell division not transcribed & cell division blocked



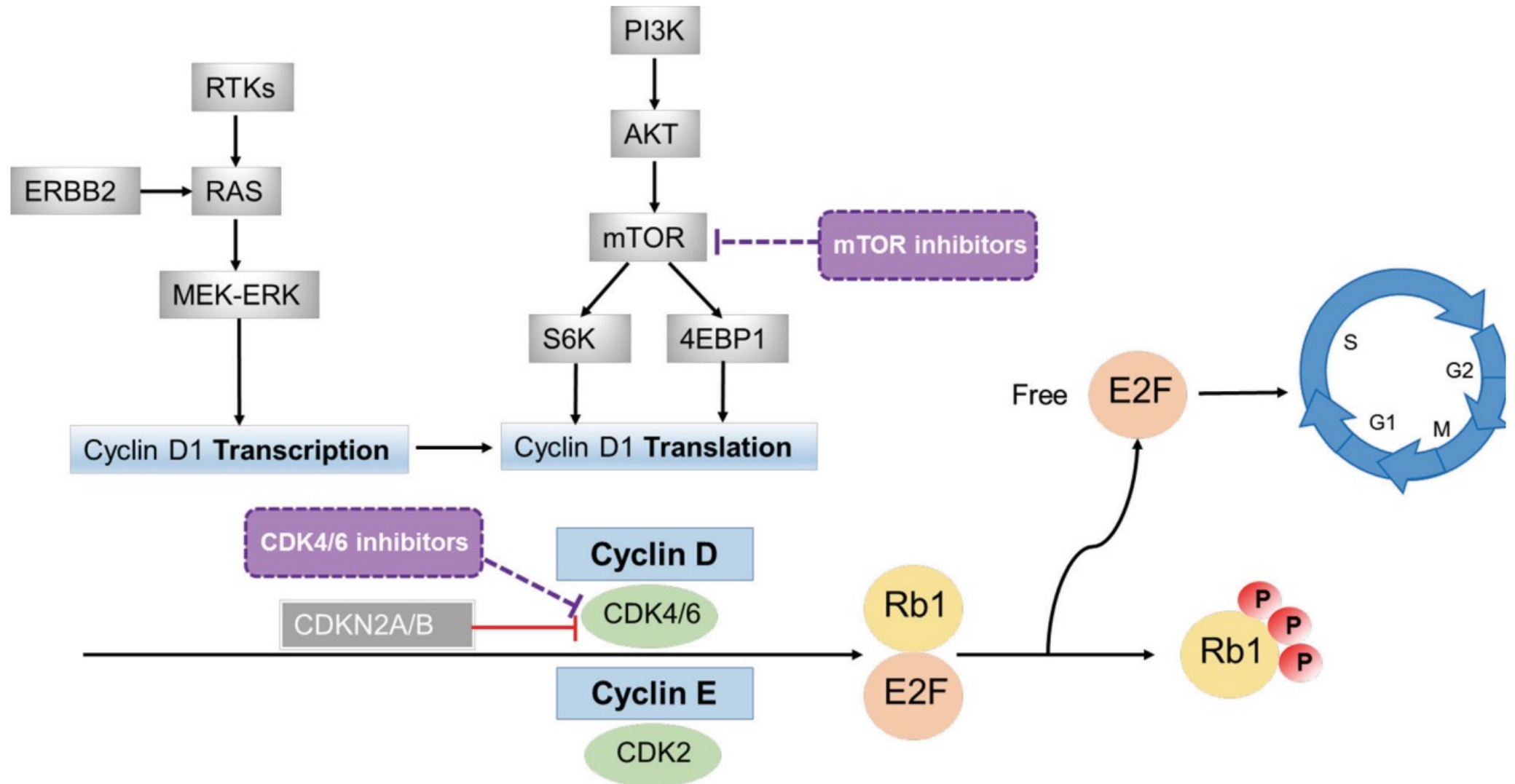
Cell cycle progression via GF signaling & cancer



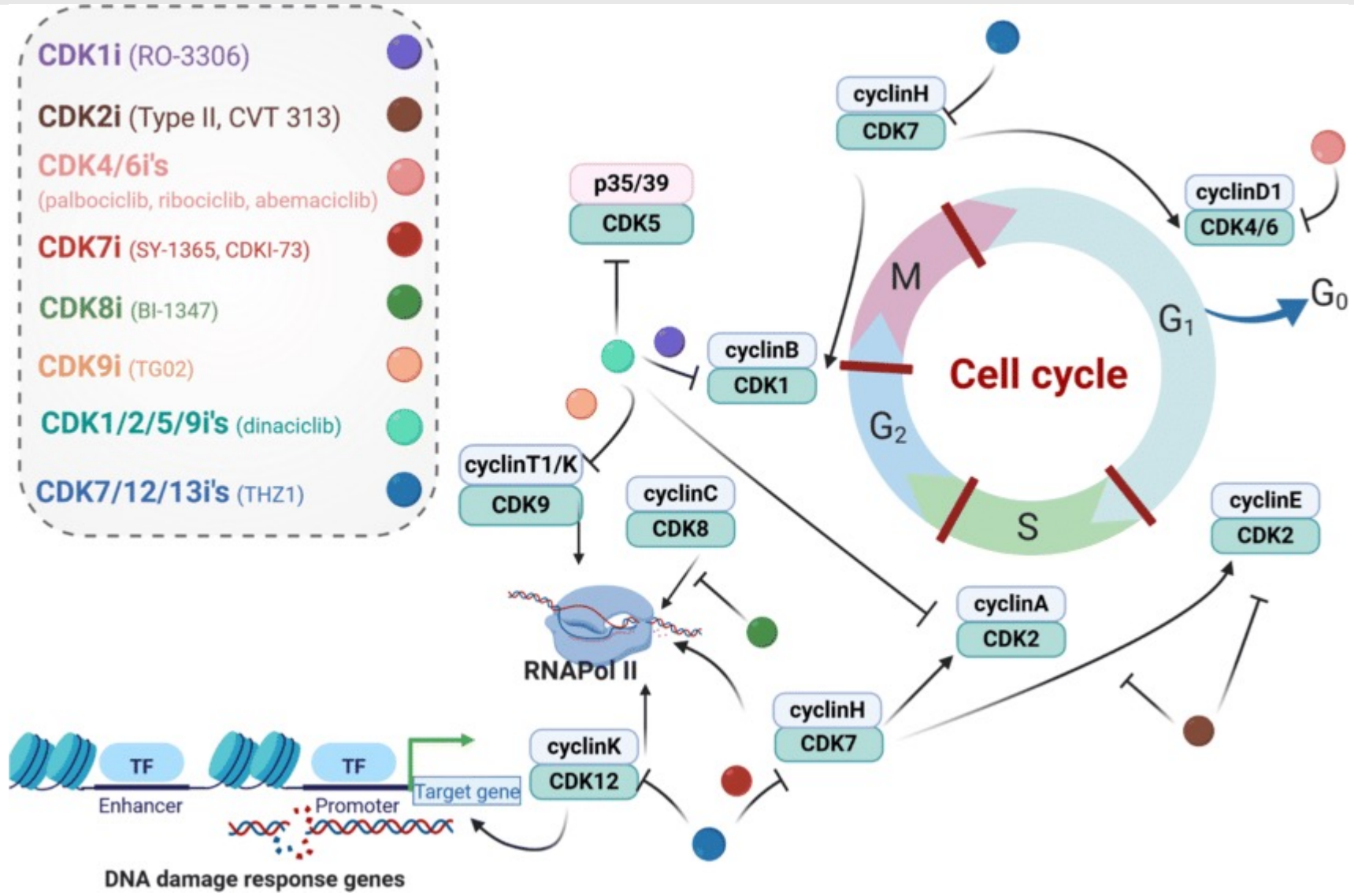
Key signalling pathways involved in cell cycle control and cancer



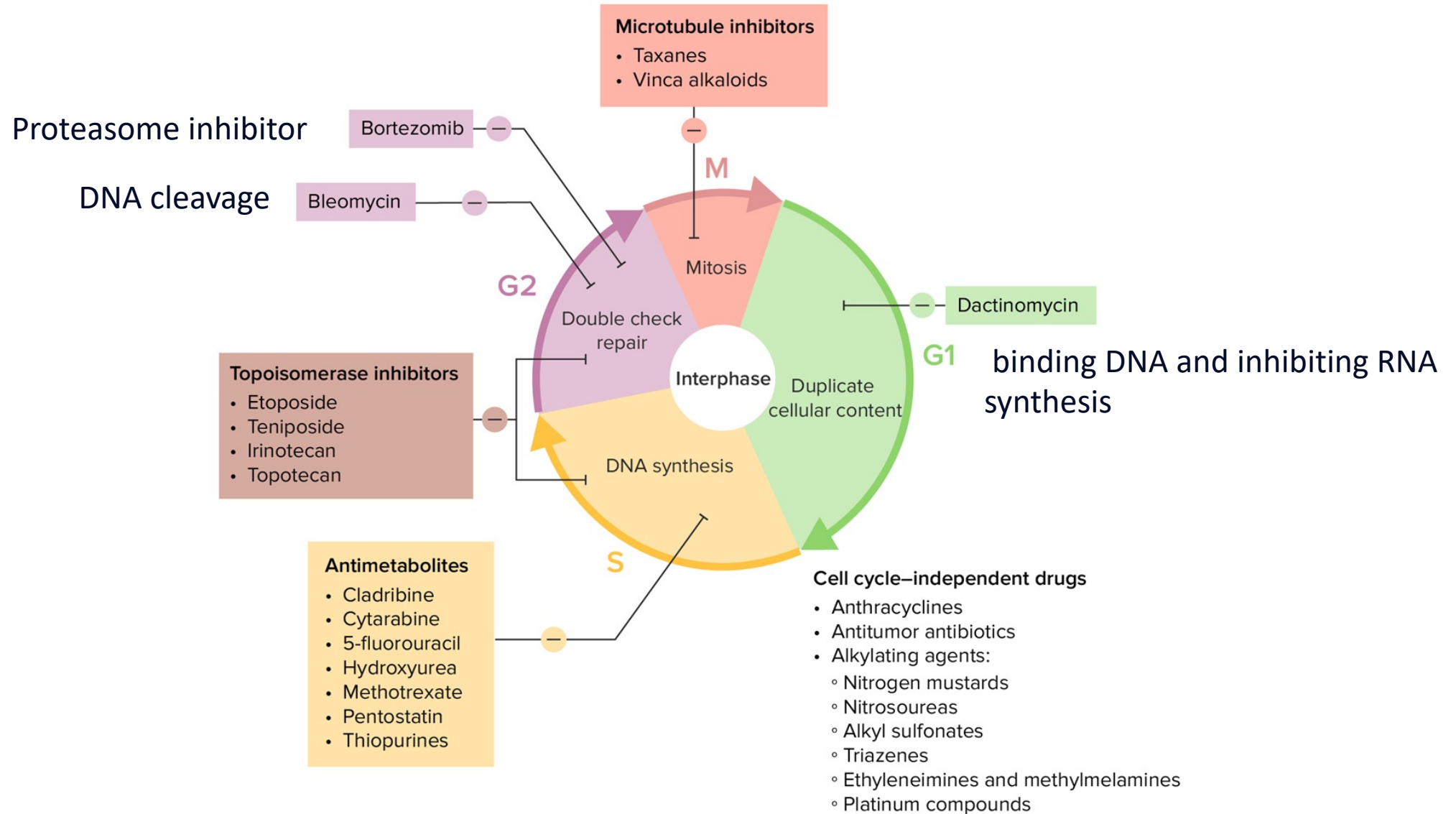
Targeting of Cell Cycle



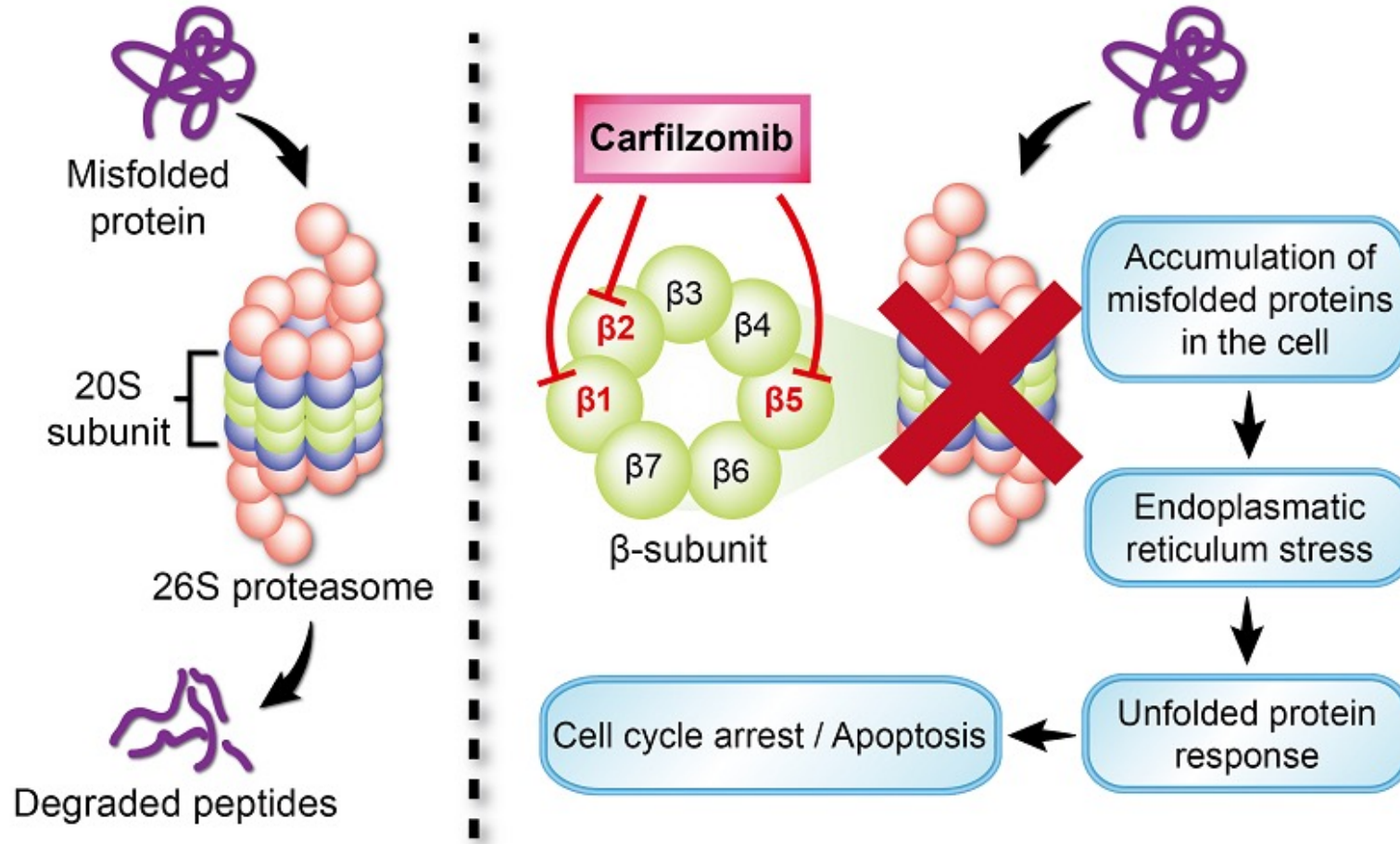
Direct Targeting of Cell Cycle



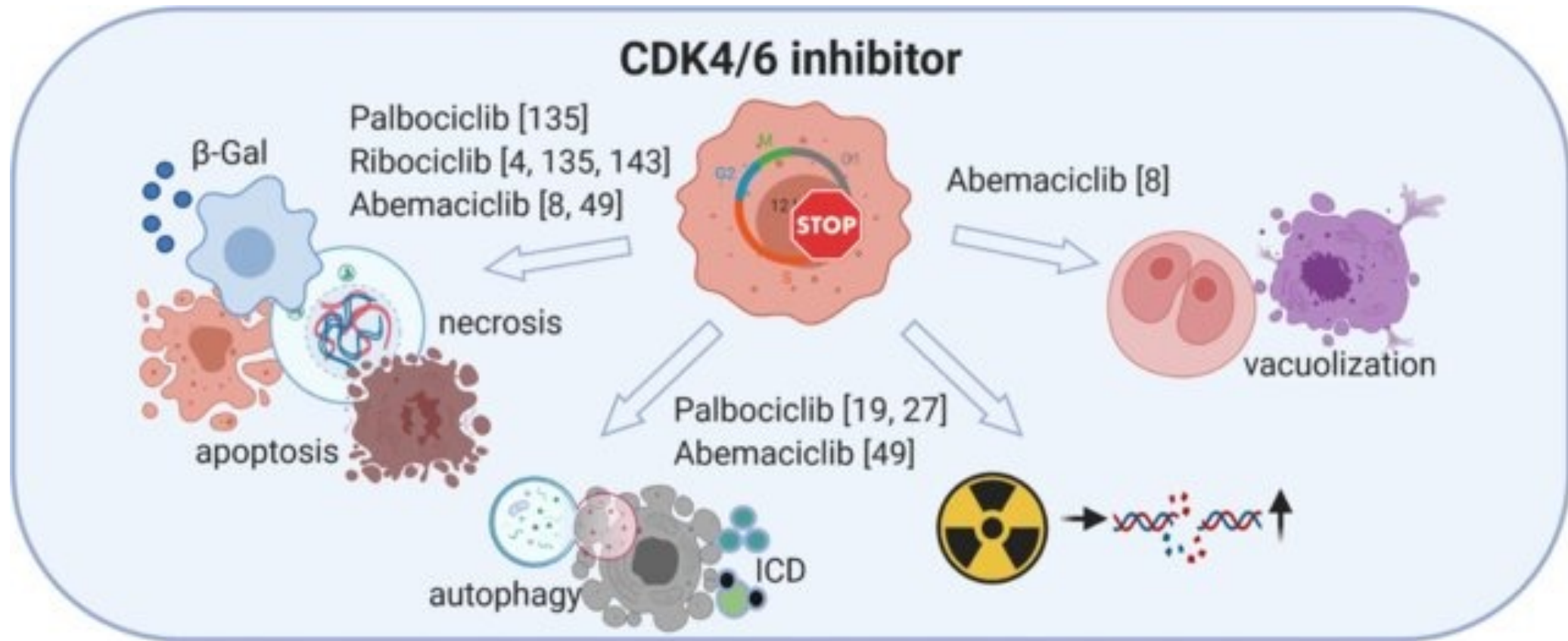
Cell cycle-related drugs



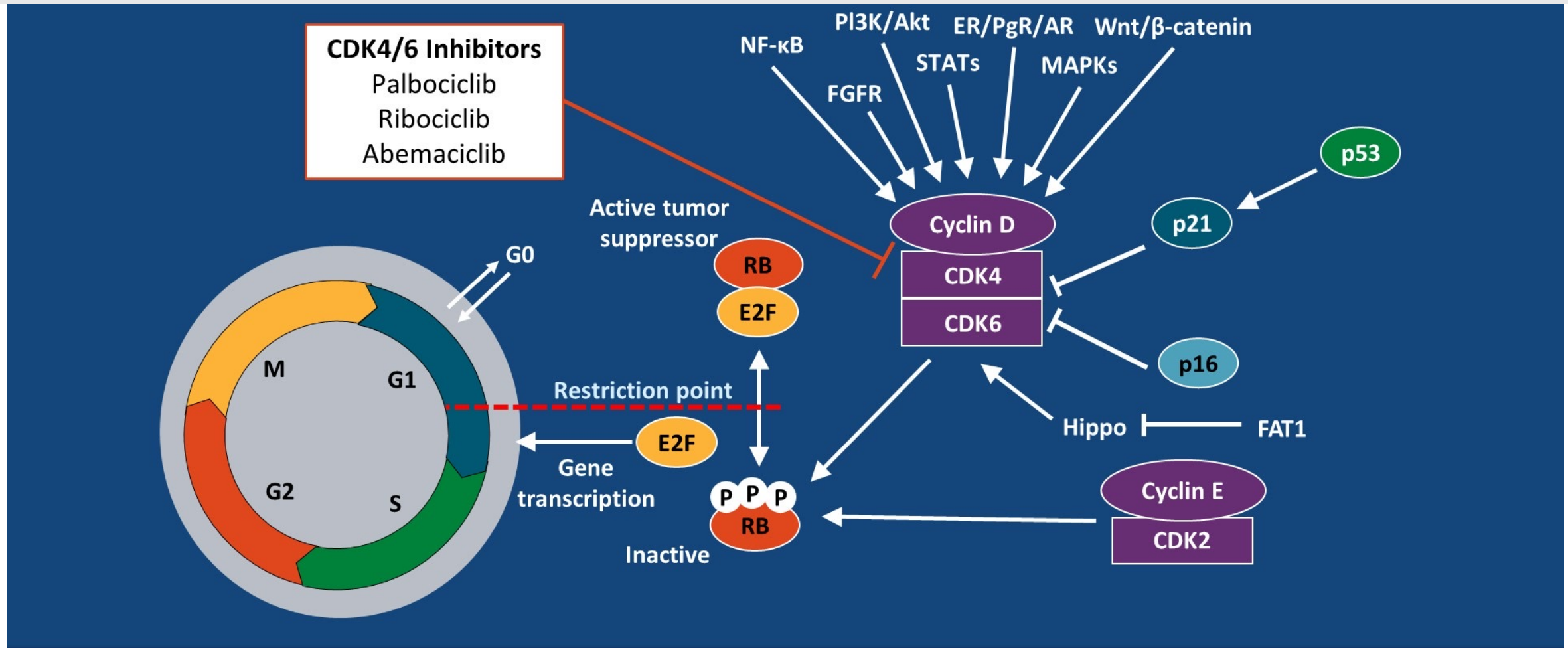
Proteasomal degradation



Direct effects of CDK4/6 inhibition on tumor cells



Mechanism of Action of CDK4/6 inhibitors on tumor cells



PRESENTED AT: **2019 ASCO ANNUAL MEETING**

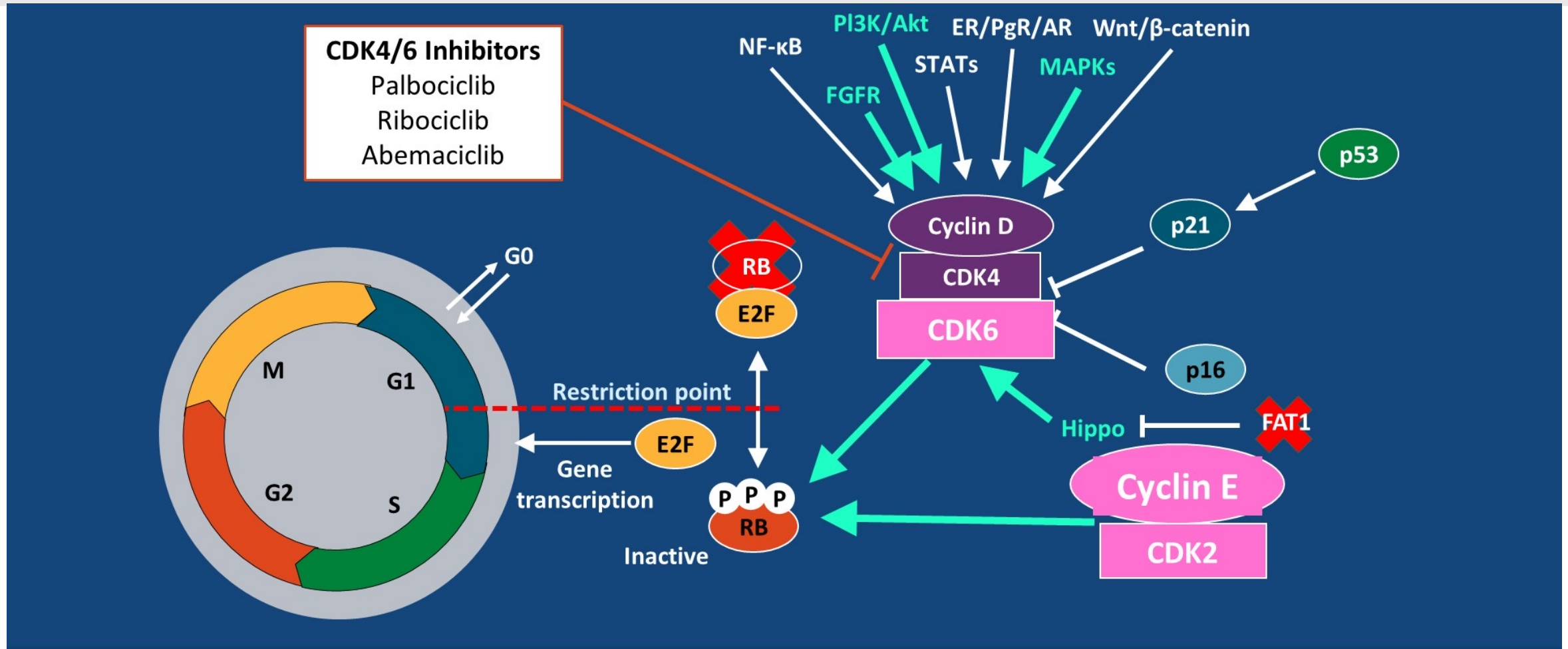
#ASCO19
 Slides are the property of the author, permission required for reuse.

PRESENTED BY: Philippe Bedard

Adapted from 
 Slide credit: clinicaloptions.com

Presented By Philippe Bedard at 2019 ASCO Annual Meeting

Mechanisms of Resistance to CDK4/6



PRESENTED AT: **2019 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO19
 Slides are the property of the author,
 permission required for reuse.

PRESENTED BY: Philippe Bedard

Adapted from 
 Slide credit: clinicaloptions.com

Presented By Philippe Bedard at 2019 ASCO Annual Meeting