

L'apoptosi

L'**apoptosi**, o *morte cellulare programmata*, prende il nome da una parola greca che indica la caduta delle foglie in autunno. A prima vista potrebbe apparire sorprendente che nel programma genetico alla base della vita della cellula sia iscritta anche una routine «suicida» che attiva una serie di modificazioni biochimiche che causano la morte della cellula stessa. Però non è affatto strano che esista l'opportunità che alcune delle cellule di un organismo in certi momenti muoiano spontaneamente. Pensiamo al ciclo ovarico (vedi la scheda 10.2, «Regolazione ormonale del ciclo ovarico e contraccettivi orali»), in cui ciclicamente la mucosa uterina prolifera per poi morire, desquamare ed essere eliminata con la mestruazione; oppure pensiamo allo sviluppo embrionale, in cui si verifica un continuo rimodellamento dei tessuti in via di formazione che richiede che specifici gruppi di cellule, una volta espletato il loro specifico compito, muoiano per essere sostituite da altre, differenti, con ruoli embriogenetici diversi. È questo il caso delle cellule che costituiscono le membrane tra le dita durante lo sviluppo dell'embrione umano. Un altro esempio è fornito dal meccanismo molecolare che evita la produzione di anticorpi contro i propri costituenti (*autoimmunità*); questo meccanismo richiede che i linfociti produttori di tali anticorpi si distruggano per apoptosi nel timo durante la vita embrionale prima di arrivare ad attaccare costituenti normalmente presenti nell'organismo nella vita adulta.

Talvolta la morte cellulare non è «programmata» fisiologicamente, ma si attiva in risposta a situazioni biologiche che rappresentano una minaccia per il resto dell'organismo. Pensiamo a una cellula che va incontro a una mutazione che, seguita da altre, potrebbe trasformarla in una cellula tumorale; è evidente che se i processi di riparazione del DNA mutato falliscono è opportuno che la cellula alterata muoia piuttosto che correre il rischio di trasformarsi in cancerosa. Un altro esempio di risposta di difesa dell'organismo che implica l'ingresso in apoptosi di alcune delle sue cellule è fornito dalla reazione a un'infezione virale. Quando una cellula dell'organismo viene infettata da un virus, è opportuno che questa vada incontro a morte prima che il virus al suo interno completi il proprio ci-

clo riproduttivo lisando la cellula infettata e liberando al suo esterno migliaia di particelle virali neoformate che infetterebbero le cellule vicine. L'apoptosi può essere scatenata anche da condizioni di stress ambientale per una cellula quali quelle rappresentate da stress termico, osmotico, da irradiazione da luce ultravioletta o da radiazioni gamma.

Questi esempi sono sufficienti a dimostrare la necessità che nelle cellule eucariotiche sia iscritto un programma di morte che ovviamente deve essere controllato, cioè attivato soltanto in precise condizioni e per specifici tipi di cellule. L'attivazione e la regolazione del processo apoptotico possono essere scatenate sia da segnali estrinseci, cioè provenienti dall'esterno della cellula, sia intrinseci e richiedono il coinvolgimento di proteine che partecipano alla regolazione del ciclo cellulare.

La **via estrinseca dell'apoptosi** parte da segnali esterni alla cellula. Uno di questi è il *fattore di necrosi tumorale* (TNF), un gruppo di proteine (*TNF α* , *TNF β*) prodotte da cellule del sistema immunitario e da macrofagi stimolati dalla presenza di tossine batteriche, che hanno per bersaglio macrofagi, linfociti, granulociti e cellule tumorali. Un altro fattore è noto come *ligando di Fas* (*Fas-L*), una proteina della stessa famiglia del TNF presente sulla membrana dei linfociti T attivati. Infine, l'apoptosi può anche essere attivata da variazioni dei livelli di specifici ormoni come gli ormoni steroidei. Per esempio, è la marcata riduzione dei livelli ematici di estradiolo e progesterone alla fine di un ciclo ovarico a scatenare l'apoptosi dell'endometrio uterino che si manifesta come mestruazione, oppure è l'aumentata secrezione di cortisolo da parte delle ghiandole surrenali al termine dello sviluppo fetale che scatena il meccanismo apoptotico di involuzione del timo dopo la nascita.

Questi «segnali di morte» interagiscono con specifici recettori proteici (*recettore del TNF*, *Fas*, *recettori degli ormoni steroidei*) che attraversano in tutto il suo spessore la membrana (i primi) o si trovano liberi nel citosol (i secondi) delle cellule da eliminare, attivando una via di trasduzione del segnale che porta alla morte per apoptosi della cellula che esprime il recettore in questione. I recettori dei segnali di morte della

membrana cellulare presentano un dominio esterno alla membrana stessa contenente il sito per il legame della molecola «segnale», un dominio transmembrana e un dominio intracitoplasmatico della lunghezza di circa 80 amminoacidi che sporge nel citosol, detto «dominio di morte». La combinazione del segnale di morte con il dominio extracellulare determina una modificazione conformazionale del dominio di morte intracellulare che può così formare un complesso multi proteico con altre proteine citosoliche come TRADD (*TNF receptor-associated death domain*) o FADD (*Fas receptor-associated death domain*) e una specifica proteasi nota come *caspasi 8*. Le **caspasi** (cisteina-aspartato proteasi) sono uno specifico gruppo di proteasi intracellulari contenenti un residuo di cisteina nel sito attivo, che agiscono idrolizzando legami peptidici cui partecipa un residuo di acido aspartico. Le caspasi, di per sé inattive, si attivano con un meccanismo a cascata come quello della coagulazione del sangue. Nel nostro caso il complesso che si forma attiva la caspasi 8 per autoproteoli-

si; a sua volta, la caspasi 8 attivata agisce su un'altra caspasi (*caspasi 3*), attivandola. Una volta attivata, la caspasi 3 penetra nel nucleo cellulare dove taglia una proteina nota come ICAD (*inhibitor of caspase-activated DNase*), una proteina che normalmente si trova complessata con una specifica DNasi inibendone l'attività. Il taglio di ICAD libera la DNasi che inizia la degradazione del DNA intranucleosomico, una delle fasi terminali del processo, che porta rapidamente alla morte cellulare (figura).

La **via intrinseca dell'apoptosi** parte invece dai mitocondri e si attiva soprattutto in risposta alla presenza di anomalie intracellulari come la presenza di mutazioni o infezioni virali. Se, per esempio, una cellula subisce un danno al DNA, una serie di proteine dette «*guardiani del genoma*», di cui la più importante e studiata è la **p53**, attivano la trascrizione di geni i cui prodotti sono coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA. Se per qualche motivo il DNA non viene riparato rapidamente ed efficientemente, le stesse proteine attivano la trascrizione di geni i cui prodotti sono

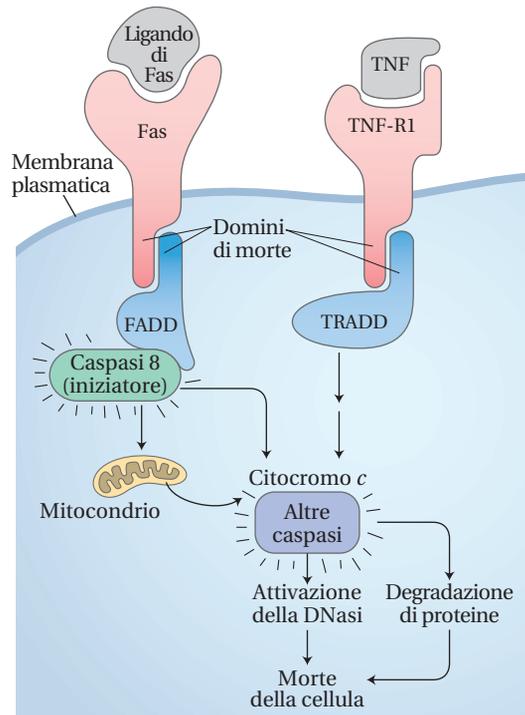


Figura Schema dei principali eventi molecolari dell'apoptosi.

coinvolti nell'apoptosi di origine mitocondriale. Dato il ruolo centrale della p53 nell'impedire che si realizzino le condizioni di accumulo di mutazioni potenzialmente cancerogene in una cellula, non sorprende che in oltre la metà di tutti i tumori si ritrovino mutazioni a carico del gene della p53 che ne alterano la funzione di controllore dell'integrità del DNA cellulare.

La *via intrinseca dell'apoptosi* ha come evento centrale la fuoriuscita del **citocromo c** dallo spazio intermembrana dei mitocondri nel citosol. Qui esso forma un complesso (*apoptosoma*) con altre proteine citosoliche e una terza caspasi, la *caspasi 9*, che ne risulta attivata, attivando a sua volta la caspasi 3. La fuoriuscita del citocromo c dai mitocondri può anche essere favorita da una proteina citosolica, *Bid*, previa attivazione proteolitica di questa da parte della caspasi 8; pertanto l'attivazione di questa caspasi può essere vista anche come il collegamento tra le due vie, intrinseca ed estrinseca.

L'atto finale dell'apoptosi è la degradazione dei costituenti cellulari delle cellule

morte, soprattutto proteine e DNA. Ciò avviene in gran parte nei macrofagi, cellule spazzino dell'organismo, che fagocitano le cellule in apoptosi riconoscendone uno specifico segnale di membrana, la presenza nel foglietto esterno del doppio strato fosfolipidico di **fosfatidilserina**, un particolare fosfolipide di membrana normalmente presente nel foglietto interno del doppio strato. I prodotti della digestione compiuta dai macrofagi vengono rilasciati nello spazio extracellulare da dove sono in gran parte recuperati da parte delle cellule vicine. Pertanto l'apoptosi permette all'organismo di eliminare cellule recuperandone i costituenti.

