

Le basi molecolari del cancro.

Prima di entrare nel dettaglio delle basi genetiche del cancro è necessario richiamare l'attenzione sul rapporto uomo-ambiente.

Simbiosi fra uomo e ambiente.

Gli organismi e la termodinamica.

Le interazioni degli organismi viventi e l'ambiente terrestre sono molto complesse; ciascun organismo infatti scambia con l'ambiente energia e materia in vario modo secondo i momenti della sua esistenza ed inoltre, al suo interno, avvengono continuamente trasformazioni di energia.

Tutte queste trasformazioni interne di energia all'organismo mettono capo sempre alla cessione di energia all'ambiente (in forma di lavoro, di energia chimica contenuta in sostanze cedute); è allora evidente che ogni organismo, per compensare le proprie perdite e mantenere in pareggio il proprio bilancio energetico deve continuamente assumere energia dall'ambiente.

Nel corso delle trasformazioni che accompagnano i processi vitali, l'entropia nell'organismo (S_{org}) può diminuire se aumenta il suo ordine interno o aumentare se l'ordine interno diminuisce; a queste variazioni dell'entropia, corrisponderanno variazioni in senso opposto all'energia libera interna dell'organismo, si avrà allora che:

1. quando l'organismo si sviluppa e cresce, aumenta la sua energia interna, perché assume sostanze e quindi energia chimica ($\Delta U_{org} > 0$)
D'altro canto, con la biosintesi di molecole complesse che determina l'accrescimento, diminuisce l'entropia dell'organismo ($\Delta S_{sorg} < 0$); cresce perciò la sua energia libera ($\Delta G_{org} > 0$). Ovviamente questa diminuzione dell'entropia e questo aumento dell'energia libera all'interno dell'organismo comporteranno un maggiore incremento dell'entropia e una maggiore diminuzione dell'energia libera nell'ambiente in cui l'organismo vive.
2. Quando, dopo essersi sviluppato, l'organismo mantiene costante la sua organizzazione e l'equilibrio dei suoi scambi con l'ambiente, resta invariata anche la sua energia interna ($\Delta U_{org} = 0$). La sua entropia e la sua energia libera si mantengono perciò mediamente costanti ($\Delta S_{org} = 0$ e $\Delta G_{org} = 0$), il che comporta un aumento della entropia e una diminuzione dell'energia libera dell'ambiente.
3. Quando con la vecchiaia decade la sua organizzazione ed infine con la morte l'organismo si spegne, diminuisce la sua energia interna ($\Delta U_{org} < 0$), aumenta la sua entropia e diminuisce la sua energia libera ($\Delta S_{org} > 0$ e $\Delta G_{org} < 0$), finché con la finale decomposizione del suo corpo l'essere vivente restituisce all'ambiente tutta l'energia che contiene.

E' un fatto ormai evidente che ambiente, alimentazione e salute sono tre vagoni di un convoglio e, se uno di questi vagoni si inceppa tutto il convoglio si ferma; Il danno genetico è quella cosa che cambia l'insieme della targhetta di riconoscimento (badge) e questi cambiamenti di solito hanno dei nomi e degli effetti spiacevoli. essi si chiamano invecchiamento accelerato, insorgenza di condizioni che riducono le risposte immunitarie e fenomeni ascrivibili ad alcune classi di tumori.

Da questo punto di vista esistono dei test che permettono di decidere se un prodotto contiene sostanze mutagene.

Tutto questo in quali termini riguarda il settore agro-alimentare? Pensiamo che gli alimenti sono fortemente invasi, "quasi intossicati", da metalli pesanti; pensiamo che durante i processi di ebollizione di prodotti di origine alimentare si formano dei prodotti che sono altamente dannosi.

I processi naturali che caratterizzano tutti gli organismi viventi e i sistemi ecologici sono: **l'autoregolazione** ovvero l'adattamento alle condizioni esterne; quello che di solito chiamiamo **equilibrio della natura**.

Le interazioni degli organismi viventi e l'ambiente terrestre sono molto complesse; ciascun organismo infatti scambia con l'ambiente energia e materia in vario modo secondo i momenti della sua esistenza ed inoltre, al suo interno, avvengono continuamente trasformazioni di energia.

Questa assunzione avviene praticamente per intero in forma di energia chimica contenuta nei legami molecolari negli alimenti; dalle molecole nutritive l'energia necessaria per i processi vitali si libera poi nel corso del metabolismo materiale.

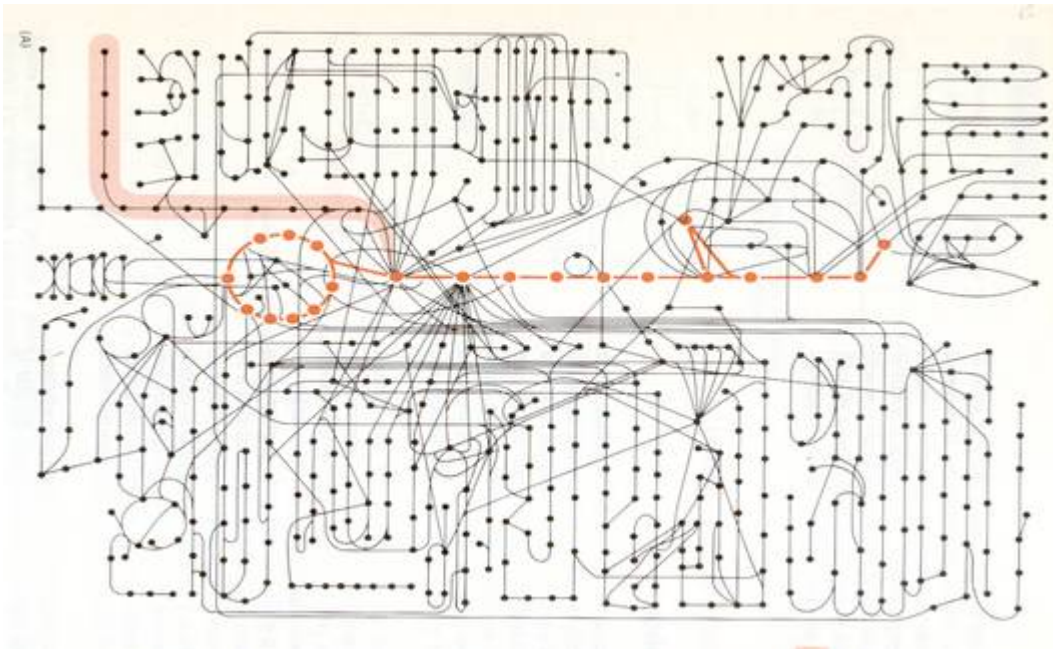
Quello che siamo ora è il risultato di milioni di anni di trasformazioni biodinamiche che hanno camminato a pari passo con le trasformazioni del regno vegetale; l'evento dei cibi transgenici, le concimazioni forzate chimicamente, pesticidi, fitofarmaci e mille veleni usati in agricoltura stanno cambiando radicalmente il bioma umano.

Nella pagina che segue abbiamo tracciato una configurazione del coordinamento del catabolismo umano dove sono dimostrate alcune delle reazioni che si verificano all'interno della cellula (A) dal percorso della glicolisi e dal ciclo dell'acido citrico (contraddistinti dal colore in figura) si dipartono all'incirca 500 reazioni metaboliche comuni.

Una tipica cellula comune di mammifero sintetizza all'incirca 10.000 proteine, la maggior parte delle quali sono costituite da enzimi-

Nel segmento di questo labirinto metabolico che appare in figura contraddistinto dal retino colorato, ha luogo la sintesi del colesterolo a partire dall'AcetilCoA .

In questo fantastico mondo biochimico le macchine della vita sono gli enzimi, proteine attive senza le quali la vita non avrebbe possibilità di esistere sia nel regno vegetale che animale.



Diverse sindromi morbose che incidono, per esempio, sull'efficienza dei muscoli, sulla funzione renale e quella neurale, ecc. sono dovute a carenze nei sistemi enzimatici dei mitocondri.

Gli enzimi sono in grado di coadiuvare le difese immunitarie dell'organismo.

Se ora spostiamo la nostra attenzione sui cibi transgenici (OGM) e consideriamo che detti prodotti sono il risultato dell'introduzione di enzimi diversi dal loro bioma, associamo questa considerazione al sistema delle coltivazioni agricole, ci si può rendere conto quanto possa essere minata la salute umana.

Si possono avere, in questi casi, un danno genetico che rappresenta quella cosa che cambia l'insieme delle schede perforate e questi cambiamenti di solito hanno dei nomi e degli effetti spiacevoli. essi si chiamano invecchiamento accelerato, insorgenza di condizioni che riducono le risposte immunitarie e fenomeni ascrivibili ad alcune classi di tumori.

E' chiaro, quindi, che l'accertamento di tali caratteristiche non è legato ad una voglia "apicale", tanto per fare della genetica ovunque, il problema è quello di vedere se la qualità alterata dei prodotti alimentari per colpa dell'alterazione ambientale non corra il rischio di compromettere in modo irreversibile la qualità della nostra memoria genetica.

Contemporaneamente va tenuto conto che se non si fa questa domanda di qualità genetica estesa al territorio, può accadere che, se la vita biologica e fisica del sistema ambiente viene attaccata massicciamente da prodotti presenti nell'ambiente stesso cominciando a perdere memoria genetica, si perde anche la capacità di esprimere questa memoria in funzioni indispensabili per alimentare tutto il sistema.

Il risultato finale è che l'attenzione sulla potenzialità mutagenica dei prodotti alimentari sia per quanto riguarda la contaminazione del prodotto in quanto tale sia la contaminazione per effetto di processi di bollitura, deve essere tenuta estremamente da conto perchè è una valutazione che aggiunge una qualità innovativa.

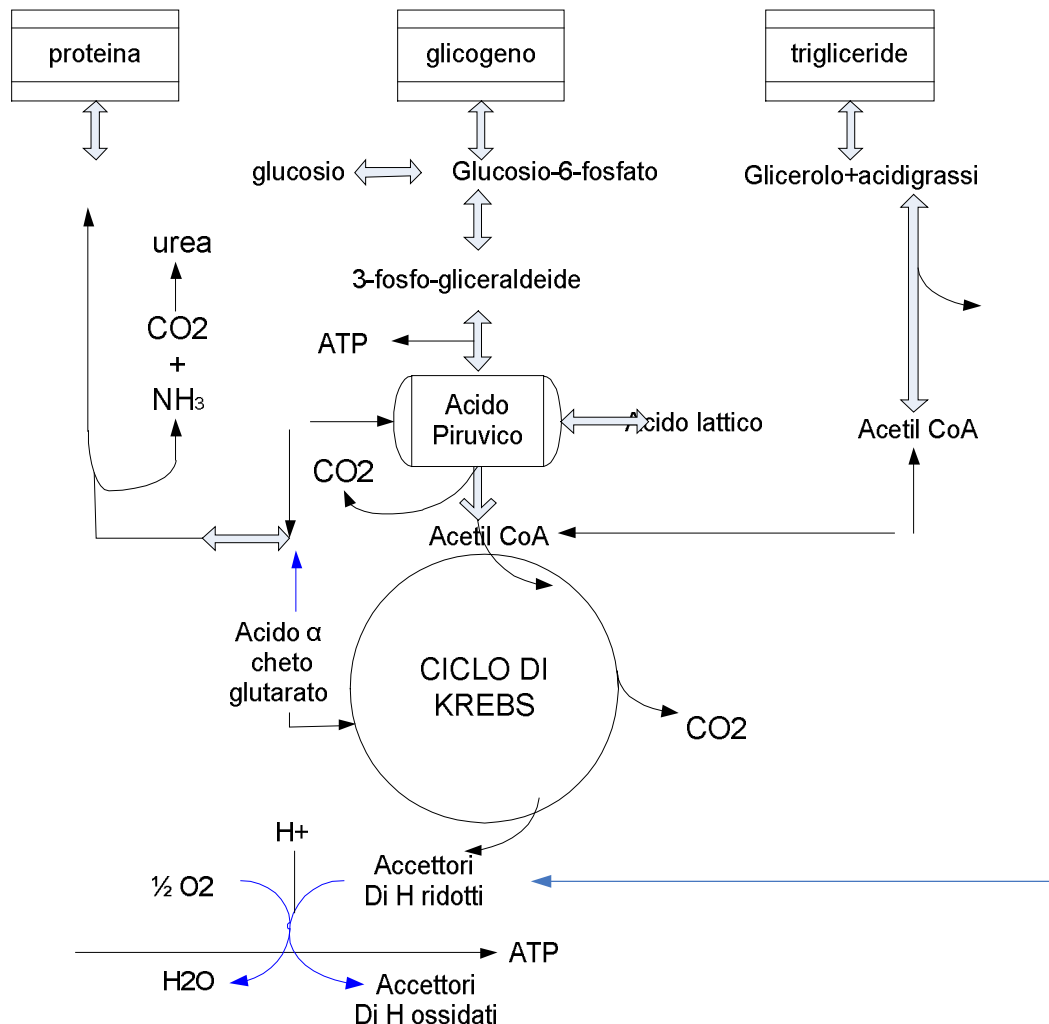
Le basi molecolari del cancro

Intendiamo richiamare l'attenzione su uno dei cicli vitali del nostro organismo.

Descrizione del metabolismo umano.

L'utilizzazione degli alimenti comporta, in tutti gli animali, una sequenza di processi preliminari, in parte extra e in parte intra cellulare, in cui le complesse molecole vengono trasformate in molecole più semplici e utilizzabili a livello cellulare.

Nella figura sotto riportata sono rappresentate, in forma molto riassuntiva, le possibilità di interscambio biochimico tra le vie metaboliche delle tre classi di sostanze nutritive (glucidi, lipidi e protidi).



nello schema sono messi in evidenza i tre fondamentali composti intermedi: l'acido piruvico, l'acetil-CoA e l'acido- α -chetoglutarico, che essendo comuni al metabolismo delle tre classi di sostanze, possono consentire un passaggio da un metabolismo all'altro.

La risultante netta dei due processi opposti di demolizione e di sintesi dipende per ogni sostanza dalle condizioni metaboliche in cui le cellule vengono a trovarsi.

L'intero sistema è talmente complesso da rassomigliare ad una giungla metabolica; se prendiamo, ad es., in considerazione una molecola di amminoacido serina si potrà notare che ci sono una dozzina e più di enzimi capaci di modificarla chimicamente in maniere differenti: possono legarla all'AMP per la sintesi proteica, degradarla a glicina, trasformarla in piruvato, ecc.

Si è portati a credere che l'intero sistema debba essere così equilibrato che un alterazione minima, come un mutamento temporaneo di alimentazione, debba sortire effetti disastrosi; questo è in parte vero anche se la cellula gode di una stabilità stupefacente, tale che essa può adattarsi e continuare a funzionare coerentemente così durante il digiuno che nella malattia, ma questo a valore purché siano assicurati alcuni requisiti minimi.

Negli organismi multicellulari, invece, l'aumento delle dimensioni corporee ed il differenziarsi delle funzioni di tessuti e organi diversi rende più critico il problema di mantenere costante il mezzo intracellulare ove si svolgono i processi vitali.

Da qui viene la necessità che le cellule degli organismi più evoluti siano circondate da un particolare liquido interstiziale, prodotto dall'organismo stesso, con il quale avvengono tutti gli scambi metabolici, respiratori ed energetici; si dice perciò che il liquido interstiziale costituisce l'ambiente o mezzo interno dell'organismo.

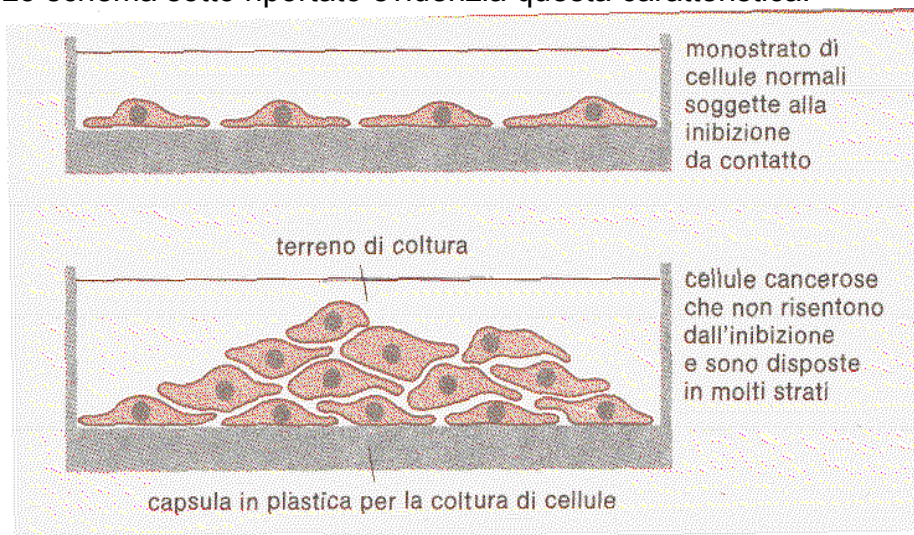
Poiché i parametri chimici e fisici del mezzo interno verrebbero continuamente modificati dall'attività metabolica delle cellule, la loro costanza è garantita da un continuo processo di rinnovamento e di depurazione attuato da apparati regolatori molto perfezionati (respiratorio, circolatorio, digerente ed escretore) che fungono da intermediari tra il mezzo interno e l'ambiente esterno, apparati che sono a loro volta sottoposti ad un continuo controllo da parte del sistema nervoso e di quello endocrino; in questa continua regolazione del mezzo interno consiste l'omeostasi dell'organismo.

Per quanto sopra espresso, le cellule cancerose presentano una serie di caratteristiche che le rendono dannose per l'ospite, tra queste è spesso compresa la capacità di invadere altri tessuti e di provocare la crescita di capillari che consente loro di avere un adeguato rifornimento di sangue durante la proliferazione.

Tuttavia una delle caratteristiche più tipiche delle cellule cancerose è che esse rispondono in modo anormale ai meccanismi di controllo che regolano le divisioni delle cellule normali e che continuano a dividersi in modo relativamente incontrollato finché uccidono il loro ospite. **(fenomeno di Feede-Back)**

Anche se i veri meccanismi molecolari ancora sfuggono, è evidente che le cellule cancerose vanno meno soggette alla maggior parte dei meccanismi di feedback che controllano la divisione delle cellule normali, sia nei tessuti che in coltura.

Lo schema sotto riportato evidenzia questa caratteristica.



A differenza della maggior parte delle cellule normali, le cellule tumorali di solito continuano a crescere e, dopo aver formato un monostrato continuo, si ammassano l'una sull'altra.

Una seconda differenza tra le cellule normali e quelle cancerose, che è di importanza fondamentale, consiste nel fatto che queste ultime, come popolazione, possono dividersi in modo indefinito; viceversa quasi tutte le cellule normali dei mammiferi paiono morire dopo un limitato numero di divisioni.

meccanismi di regolazione delle funzioni vitali, sia a livello delle singole cellule che degli apparati, si estrinseca in una varietà di modi così ampia da rendere ardua una descrizione in termini generali; essi però trovano sempre fondamento in un principio noto come **retroazione o feed-back**.

Principio del feed-back.

Lo schema elementare di un sistema a feed-back viene indicato nella figura sotto riportata.

Esistono due possibilità di retroazione quella negativa (negative feed-back) quando il segnale di retroazione ha un segno opposto (-) a quello di A, e quella positiva (positive feed-back) quando invece ha un segno consensuale ad A (+); nel primo caso si richiede che il segnale di retroazione venga invertito di segno rispetto ad E, mentre nel secondo il segno non deve essere invertito.

Delle due modalità, la retroazione negativa o controreazione è quella su cui si basa la regolazione dei fenomeni naturali, perché essa è intrinsecamente stabilizzante, risponde cioè alla primordiale esigenza di garantire un sufficiente grado di stazionarietà e di indipendenza dalle azioni perturbatrici a

Il gene p53.

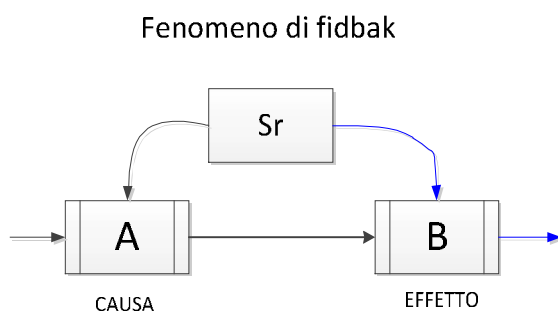
Le azioni relative alla proteina E2F richiede, per la sua attività, la funzione del gene p53; questi è localizzato sul cromosoma 17 (banda p13.1), e rappresenta la seconda sede più frequente di alterazioni geniche nei tumori umani.

La perdita omozigote del gene p53 si riscontra virtualmente in tutti i tipi di neoplasie, compresi i carcinomi del polmone, del colon, della mammella, che rappresentano i tre casi di morte più frequenti nelle neoplasie.

La proteina p53 è localizzata nel nucleo, e quando entra in azione la sua funzione primaria è rappresentata dal controllo di trascrizione di diversi altri geni; probabilmente per l'azione proteolitica del sistema mediato dalla ubiquitina, la sua emivita è breve (20 minuti), pertanto a differenza di pRb, non sorveglia il ciclo cellulare.

La proteina p53 entra in gioco come freno di emergenza quando il DNA è danneggiato da radiazioni ionizzanti, luce ultravioletta o sostanze chimiche mutagene; in risposta a questi attacchi al patrimonio genetico della cellula, il prodotto del gene p53 si lega al DNA e stimola la trascrizione di alcuni geni che

mediano due funzioni fondamentali: l'arresto del ciclo cellulare e la apoptosi.

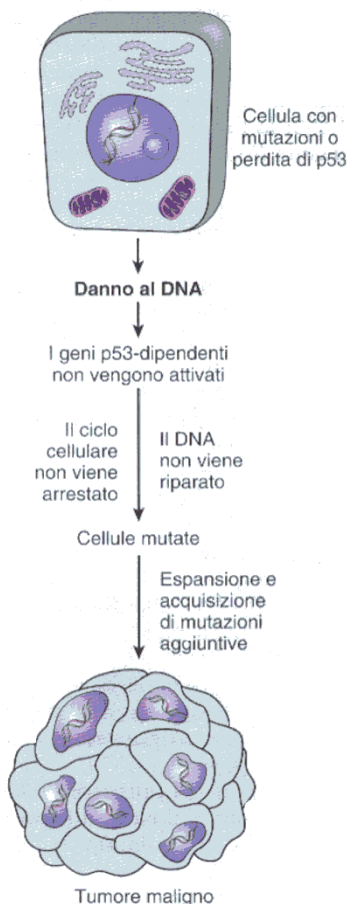


L'arresto del ciclo cellulare avviene nella fase G₁ tardiva ed è causato dalla trascrizione, mediata da p53 e dell'inibitore delle CDK p21 inibendo in questo modo la fosforilazione di pRb necessaria alla progressione della cellula nella fase S.

P53 interviene direttamente in questo processo inducendo la trascrizione di GADD45 (Growth Arrest and DNA Damage), una proteina coinvolta nei processi di riparazione del DNA; se il danno viene riparato con successo, p53 attiva un gene chiamato **mdm2**, il cui prodotto si lega a sua volta a p53 e lo inattiva, sbloccando in questo modo il ciclo cellulare. Se invece il danno al DNA non può essere riparato in maniera soddisfacente, la p53 induce i geni dell'apoptosi: i geni bax e IGF-BP3 che stanno sotto il controllo di p53 e che eseguono l'ordine di morte che parte da esso.

Riassumendo, p53 è in grado di riconoscere il danno al DNA e di contribuire alla sua riparazione bloccando le cellule in G₁ ed attivando geni specifici; una cellula che abbia subito un danno al DNA che non può essere riparata è indirizzata da p53 all'apoptosi..

Tenendo conto di queste sue funzioni, nel caso in cui si abbia una perdita omozigote di p53, il danno al DNA non viene riparato e le mutazioni permangono nelle cellule che, continuando a dividersi, iniziano un percorso destinato alla trasformazione maligna. Vedi figura.



Ruolo di p53 nel mantenimento dell'integrità del genoma.

Geni che regolano l'apoptosi.

Recentemente è stata identificata una grande famiglia che regolano l'apoptosi; il primo gene antipaprototico identificato, il bcl2, appartiene ad una grande famiglia di proteine che formano omodimeri ed eterodimeri, alcuni dei quali inibiscono l'apoptosi (come lo stesso bcl-2 e bcl-xS) mentre altri (come bax, bad e bcl-xS) favoriscono la morte cellulare programmata.

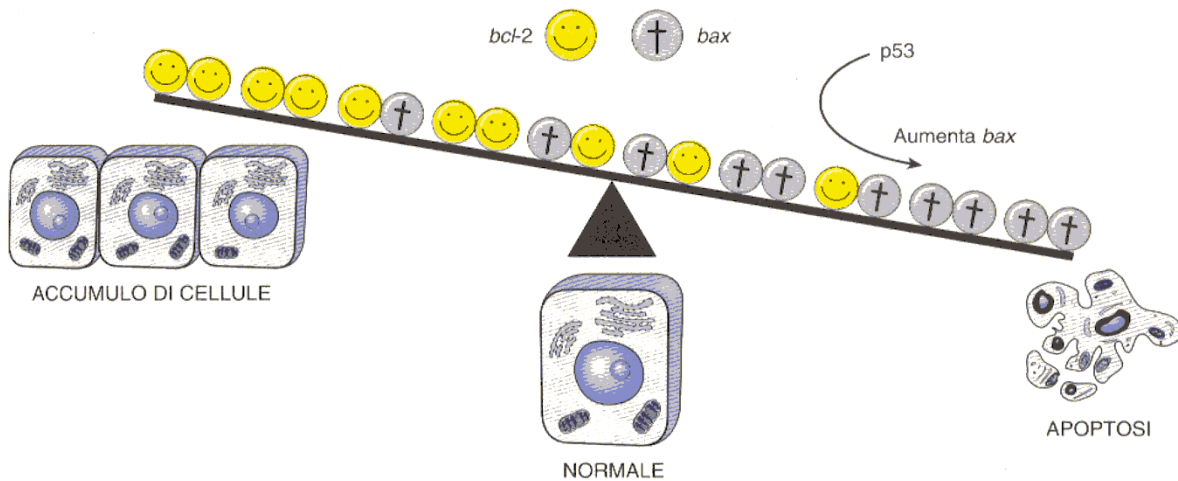
La base biochimica dell'azione di bcl-2, che portano all'attivazione di enzimi proteolitici (caspasi), responsabili della morte cellulare, non sono ancora ben note, ma sulla base delle conoscenze attuali, questi meccanismi possono essere così riassunti:

- ❖ Il rilascio del citocromo C dai mitocondri che sembra rappresentare una fase critica della catena degli eventi che portano alla morte cellulare.

- ❖ Localizzati strategicamente sulla membrana mitocondriale esterna, bcl-2 ed i suoi partner si pensa regolino l'uscita del citocromo C dal mitocondrio verso il citoplasma.

- ❖ La risposta di una cellula agli stimoli apoptotici è determinata dal rapporto tra antagonisti (bcl-2, bcl-sL) ed agonisti (bax, bcl-xS, bad e bid) della morte cellulare;

pertanto, sebbene gli omodimeri di bcl-2 favoriscano la sopravvivenza della cellula (probabilmente annullando bax che forma canali per l'uscita del citocromo C), gli omodimeri di bax favoriscono l'apoptosi. Vedi figura sotto riportata.



Regolazione della morte cellulare da parte di bcl-2, bax e p53.

I dimeri di bcl-2 favoriscono l'accumulo delle cellule inibendo l'apoptosi, mentre i dimeri di bax la favoriscono.

La capacità del gene p53 di indurre l'apoptosi è mediata in parte dall'amentata sintesi della proteina bax.

Invasione della matrice extracellulare.

L'invasione della matrice extracellulare è un processo attivo che può essere schematizzato nei seguenti passaggi:

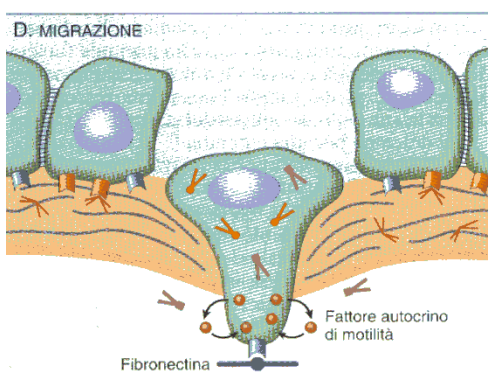
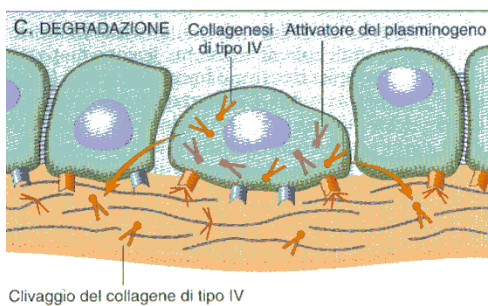
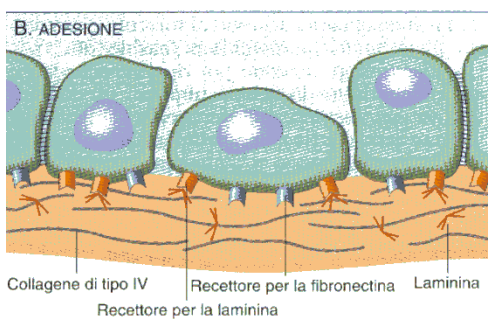
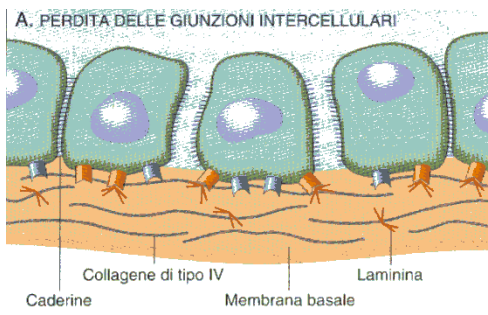
- ❖ distacco delle cellule tumorali le une dalle altre.
- ❖ Attacco alle componenti della matrice.
- ❖ degradazione della matrice extracellulare.
- ❖ Migrazione delle cellule tumorali.

Le cellule normali son ben attaccate le une alle altre ed alle cellule circostanti mediante diversi tipi di molecole di adesione quali le **caderine**, una famiglia di glicoproteine transmembrana.

Le caderine E sono legate al citoscheletro da una famiglia di proteine dette **catenine**, localizzate sotto la membrana plasmatica; in alcuni tumori la caderina E è normale, ma la sua espressione è ridotta a causa di mutazioni del gene per una catenina.

Per penetrare la matrice extracellulare circostante, le cellule tumorali devono prima aderire alle componenti della matrice stessa; esistono prove evidenti del fatto che l'attacco delle cellule tumorali alla lamina e alla fibronectina rappresenti una fase importante del processo di invasione e di metasatattizzazione.

Nella figura sotto riportata viene illustrato gli eventi che porta all'invasione della membrana basale da parte delle cellule tumorali.



Le cellule perdono adesività e si staccano le une dalle altre per aderire alla membrana basale mediante i recettori della laminina.

Esse secernono molti enzimi proteolitici fra cui la collagenasi di tipo IV e l'attivatore del plasminogeno; seguono poi la degradazione della membrana basale e la migrazione delle cellule tumorali.

Mentre l'effetto più ovvio della distruzione della matrice e la creazione di un passaggio che consenta alle cellule tumorali di invadere i tessuti circostanti, i prodotti che si formano dalla degradazione della matrice, derivati dal collagene e dai proteoglicani, hanno attività promovente la crescita, attività angiogenetica e chemiotattica.

Disseminazione vascolare e impianto delle cellule tumorali.

In circolo le cellule tumorali tendono ad aggregarsi in gruppo; questo fenomeno è favorito dall'adesione omotipica tra le cellule tumorali e le cellule del sangue, in particolar modo le piastrine.

La formazione di aggregati piastrine-cellule tumorali sembra aumentare la sopravvivenza e la possibilità di impianto delle cellule tumorali stesse.

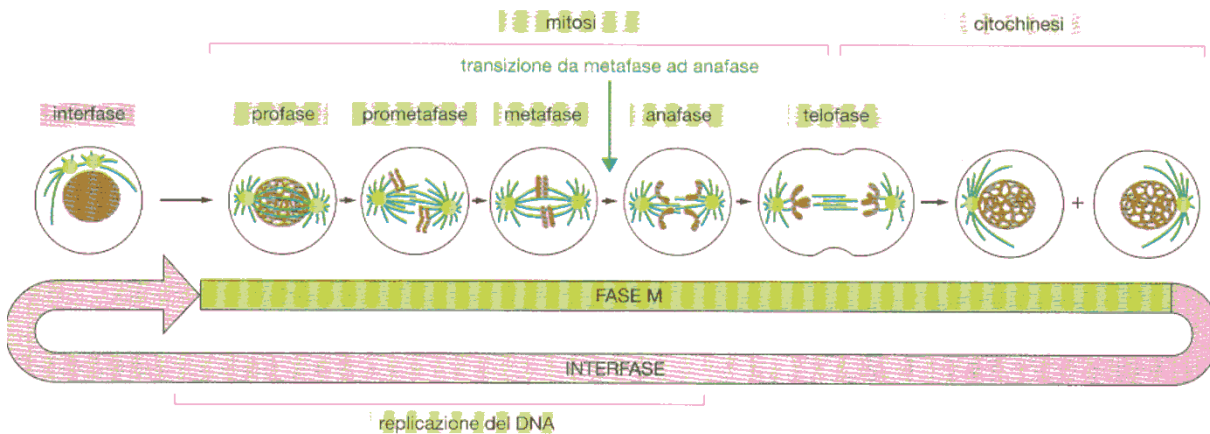
Questi trapianti di cellule neoplastiche può essere riferito a tre meccanismi così ripartiti.

- ❖ Dato che la prima fase del processo che porta le cellule tumorali ad uscire dai vasi è rappresentato dall'adesione all'endotelio, è possibile che le cellule tumorali presentino molecole di adesione i cui ligandi sono espressi preferenzialmente sulle cellule endoteliali di organi bersaglio.
- ❖ Alcuni organi bersaglio possono presentare sostanza chemiotattiche, quali ad esempio i fattori di crescita insulino-simili di tipo I e II, che tendono a reclutare le cellule tumorali.
- ❖ In alcuni casi il tessuto bersaglio può risultare inospitale per la crescita delle cellule tumorali metastatiche, ad esempio producendo in loco proteasi che inibiscono l'impianto di una colonia tumorale.

Caratteristiche generali del ciclo cellulare.

La funzione più basilare del ciclo cellulare è quella di duplicare accuratamente la grande quantità di DNA dei cromosomi e quindi segregare esattamente le copie delle due cellule figlie geneticamente identiche.

La duplicazione del DNA avviene durante la fase S, che richiede 10-12 ore e occupa circa la metà della durata del ciclo cellulare di una tipica cellula di mammifero; dopo la fase S la segregazione dei cromosomi e la divisione cellulare avvengono nella fase M, che richiede molto meno tempo (meno di un'ora in una cellula di un mammifero), la cellula viene quindi pinzata in due dalla divisione citoplasmatica, o citochinesi, e la divisione cellulare è completata. Vedi figura.

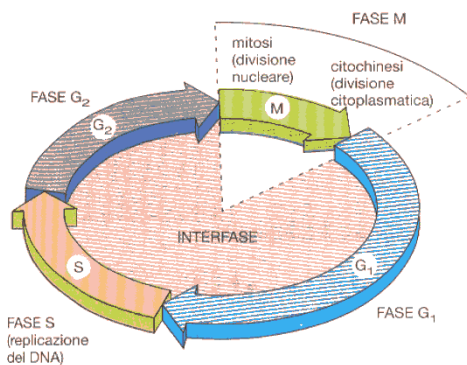


Gli eventi di una divisione di una cellula eucariotica.

I processi di divisione nucleare (mitosi) e divisione cellulare (citogenesi), chiamati collettivamente fase M, occupano di norma soltanto una piccola frazione del ciclo cellulare; l'altra parte, molto più lunga, del ciclo è nota come interfase.

Sono mostrati i cinque stadi della mitosi: un brusco cambiamento dello stato biochimico della cellula avviene alla trascrizione da metafase ad anafase; una cellula si può fermare in metafase prima di questo punto di transizione, ma una volta che questo punto è stato sorpassato, la cellula va avanti fino alla fine della mitosi e attraverso la citochinesi e quindi fino all'interfase.

La maggior parte delle cellule richiede più tempo per crescere raddoppiare la sua massa di proteine e di organelli che per replicare il suo DNA e dividersi; in parte per concedere più tempo alla crescita, fasi gap extra sono inserite nella maggior parte dei cicli cellulari, come illustrato nella figura sotto riportata.

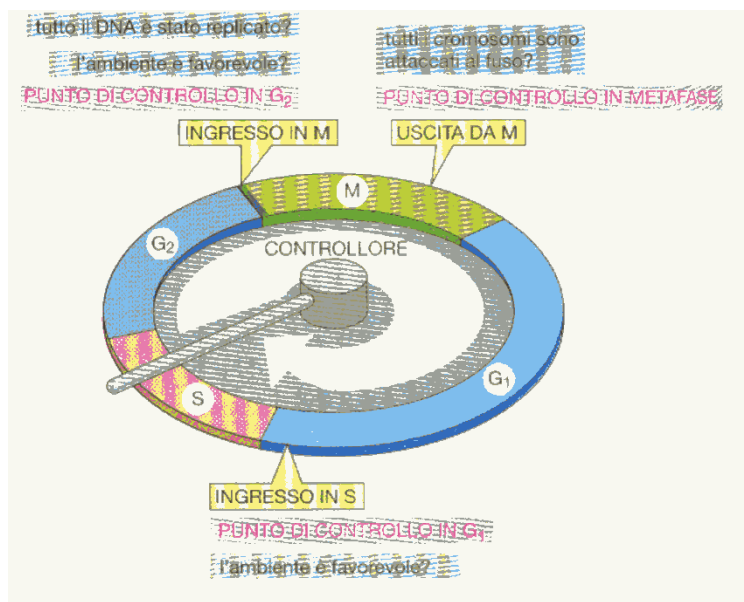


Le fasi del ciclo cellulare.

La cellula cresce in modo continuo in interfase, che consiste di tre fasi: la replicazione del DNA e confinata alla fase S; G₁ è l'intervallo fra la fase M e la fase S.

Mentre G₂ è l'intervallo fra la fase S e la fase M; nella fase M il nucleo e quindi il citoplasma si dividono.

Nella maggior parte delle cellule ci sono diversi punti nel ciclo cellulare, chiamati punti di controllo, a cui il ciclo può essere arrestato se gli eventi precedenti non sono stati completati. Vedi figura sotto riportata.



Punti di controllo e sistema di controllo del ciclo cellulare.

Informazioni sul completamento degli eventi del ciclo cellulare, oltre che segnali provenienti dall'ambiente, possono provocare l'arresto del ciclo da parte del sistema di controllo in

corrispondenza di punti di controllo specifici.

I punti di controllo più evidenti si trovano nelle posizioni marcate con riquadri gialli.

- ❖ essendo incapace di legare i fattori di trascrizione E2F, che al loro volta sono liberi di guidare la progressione della cellula nel ciclo cellulare.
- ❖ Altre alterazioni sono state riscontrate a carico del gene per la suscettibilità al carcinoma mammario chiamato BRCA2.

Il destino finale di tutti i segnali, siano essi positivi che negativi, è quello di arrivare al nucleo dove si decide se la cellula si deve dividere o no; in contrasto con l'oncogene ras che aumenta la sua funzione in seguito ad una mutazione attivante, i geni oncosoppressori contribuiscono al processo di cancerizzazione mediante la loro inattivazione.

Riassunto sulla biochimica delle neoplasie.

Il corpo di un animale opera in un ecosistema i cui singoli membri sono cellule, che si riproducono per divisione cellulare e sono organizzate in complessi collaborativi, ossia i tessuti; molte proteine coinvolte nella riparazione del DNA, nella segnalazione cellulare, nel ciclo cellulare e nella morte cellulare programmata e nell'architettura tissutale sono state scoperte a causa di anomalie della loro funzione che portano alla proliferazione incontrollata, alle alterazioni genetiche e ad altre caratteristiche di comportamento antisociale delle cellule cancerose.

Perché si verifichi una trasformazione neoplastica, sono necessarie svariate alterazioni geniche quali l'aumentata espressione di oncogeni (i quali codificano per i fattori di crescita, recettori per i fattori di crescita o per ormoni, trasduttori intracellulari di segnale proliferativo, fattori di trascrizione nucleare e proteine adibite al controllo del ciclo cellulare), l'inattivazione di geni oncosoppressori e delezioni di frammenti di cromosomi.

Mutazioni durante la mitosi cellulare si verificano continuamente, ma se i processi di correzione non vengono alterati la riparazione del danno cellulare avviene senza conseguenze e la cellula continua la sua crescita senza produrre neoplasie.

È doveroso puntualizzare che uno dei maggiori fattori scatenanti le neoplasie è assolutamente la modalità di vita dove inquinamento, cibi transgenici, conservanti chimici, pesticidi, fitofarmaci, ecc. che non sono in linea alla nostra emostasi, danno severi colpi alle memorie biologiche e biochimiche del nostro organismo e le alterazioni prodotte sono ascrivibili appunto alle neoplasie.

Alla fine, tutte le linee delle cellule somatiche sono impegnate a morire: non lasciano progenie e dedicano invece la loro esistenza a supportare le cellule germinali, che sono le sole ad avere una possibilità di sopravvivere; questo non è un mistero perché il corpo è un clone e il genoma delle cellule somatiche è lo stesso di quello delle cellule germinali che sono indicate a propagare copie dei propri geni.

Perciò ciascuna cellula si comporta in maniera socialmente responsabile, restando a riposo, dividendosi, differenziandosi o morendo in base a ciò che è necessario per il bene dell'organismo; disturbi molecolari che alterano questa armonia significano problemi per l'intera società multicellulare.

Una mutazione può dare a una cellula un vantaggio selettivo, permettendole di dividersi più rapidamente delle sue vicine e di diventare un fondatore di un clone mutante in crescita; una mutazione che dà origine a questo comportamento egoista da parte di singoli

membri della multicellularità può mettere in pericolo il futuro di tutta l'organizzazione cellulare.

Questi sono gli ingredienti base del cancro: è una malattia i cui singoli cloni mutanti di cellule iniziano a proliferare a spese dei loro vicini, ma alla fine distruggono l'intera società cellulare

Si può senza dubbio affermare che le cellule neoplastiche derivano da un'unica cellula mutata, che i cicli cellulari sono processi legati ad una serie di eventi biochimici in parte ben conosciuti: **la correzione degli errori che portano alle neoplasie non possono essere effettuati se non con una precisa e mirata tecnologia biologica che tenga conto dei cicli vitali delle cellule.**

Trasporti nella membrana cellulare.

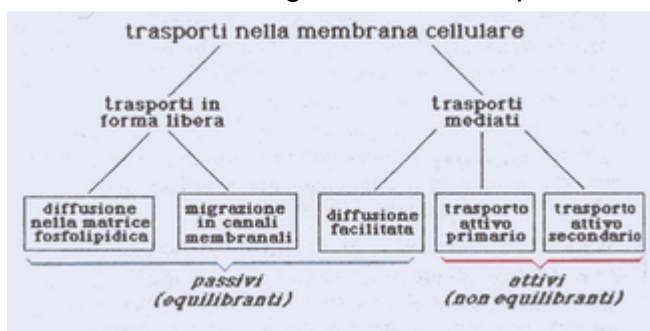
Affinchè una cellula possa espletare la sua funzione deve necessariamente essere alimentata e ciò avviene tramite una complessa attività di trasporto dei fattori nutritivi; i quadri più adottati nella terminologia del trasporto verso la membrana cellulare sono fondamentalmente due:

- Trasporti in forma libera, nei quali le particelle, anche durante la migrazione nello spessore della membrana, mantengono lo stato libero che esse hanno nella soluzione intra ed extra-cellulare.
- I trasporti mediati, nei quali le particelle trasportate all'interno della membrana non sono più libere, ma combinate con le molecole del carrier a formare un complesso particella-carrier dal quale devono poi dissociarsi a trasporto avvenuto.

Il secondo criterio usato per distinguere i trasporti nella membrana cellulare tiene conto dell'origine dell'energia che sostiene il moto delle particelle nella membrana; anche in base a questo criterio i trasporti si possono distinguere in due classi:

1. Trasporti passivi, in cui le particelle, siano esse libere o legate a carrier, migrano nella membrana solo secondo gradiente perché mosse passivamente, come avviene nella diffusione, dalla dissipazione dell'energia del gradiente stesso. Questi trasporti sono anche detti equilibranti perché i loro flussi tendono a raggiungere l'equilibrio diffusionale e quindi la cancellazione dei gradienti; in questa classe di trasporti figura, accanto alla diffusione libera, anche la diffusione facilitata.
2. Trasporti attivi, in cui le particelle possono essere trasferite attivamente attraverso la membrana anche contro gradiente; ciò è possibile solo perché al sistema di trasporto viene fornita energia dal metabolismo cellulare, in alcuni casi direttamente (trasporti attivi primari) in altri indirettamente (trasporti attivi secondari).

Viene rimesso il diagramma dei trasporti accennati.



Diffusione nella matrice fosfolipidica:

la diffusione delle particelle di una sostanza (i) attraverso la tela fosfolipidica della membrana cellulare richiede necessariamente due fasi:

1. Ingresso delle particelle nella struttura lipidica della membrana cellulare, in pratica, la loro soluzione nella tela fosfolipidica membranale; questa fase sarà tanto più facile quanto

maggiore è il coefficiente di ripartizione olio/acqua (β_i) della sostanza.

2. **La loro successiva diffusione nello spessore della matrice lipidica fino a superarla; questa sarà tanto più facile, a parità di altri fattori, quanto maggiore è il coefficiente di diffusione (D_m) della sostanza nei liquidi membranali.**

Nel caso di una sostanza lipofila che possa attraversare una membrana plasmatica per diffusione della sua matrice lipidica, una corretta espressione del coefficiente di permeabilità (P_i) dovrà essere comprensivo dei due coefficienti: quello di ripartizione olio/acqua (β_i) e quello di diffusione dei lipidi membranali (D_{mi}); per cui per uno spessore della membrana ∇x si avrà:

$$P_i = D_{mi}\beta_i / \nabla x$$

La diffusione non ionica.

Un caso particolare di diffusione attraverso la matrice lipidica della membrana cellulare riguarda il passaggio di alcuni composti le cui molecole possono trovarsi in forma dissociata (non polare, cioè liposolubile) ad un lato della membrana, ed in forma dissociata (polare, quindi idrosolubile) dall'altro lato.

Le molecole di una sostanza di questo tipo potranno penetrare facilmente nella membrana dal lato opposto ove, dissociandosi, perdono la liposolubilità; esse potranno quindi attraversare rapidamente la membrana solo in una direzione preferenziale.

Migrazione nei canali membranali:

i canali membranali sono costituiti da macromolecole proteiche che attraversano tutto lo spessore della membrana e presentano al loro interno un vero e proprio condotto in cui possono transitare le molecole dell'acqua e, solo in un modo selettivo, anche particelle di soluti che presentano determinate caratteristiche.

Le dimensioni di questi canali, dedotte dalla dimensione delle più grosse particelle che possono attraversarli, corrisponderebbero ad un diametro non maggiore di 8Å; essi quindi non possono essere percorsi dalla maggior parte delle molecole indissociate che si trovano nei liquidi organici, mentre lasciano passare, in modo più o meno selettivo, molti ioni inorganici (Na^+ K^+ Cl^- NH_4^+ , ecc.) grazie alle loro dimensioni relativamente piccole

Canali ionici:

costituiscono una classe di canali membranali particolarmente importante nella economia della cellula per le peculiari caratteristiche che possiedono; la prima di esse è la selettività di ogni tipo di canale nei riguardi delle diverse specie ioniche.

La membrana plasmatica cellulare è infatti un mosaico di canali ionici, ciascuno dei quali è spesso permeabile esclusivamente ad una sola delle specie ioniche presenti in soluzione nei liquidi fisiologici.

Trasporti mediati.

I trasporti mediati, di qualunque tipo essi siano, presentano alcune caratteristiche generali che sono costantemente presenti, anche se in modo più o meno spiccato nei diversi casi; essi possono venire così riassunti:

1. La specificità: ogni trasporto mediato è affidato ad un sistema che opera solo con una particolare sostanza, o per un gruppo di sostanze molto simili; ad esempio il sistema di trasporto degli amminoacidi è diverso da quello dei monosaccaridi.
2. La saturazione: nel trasporto mediato, l'intensità del flusso transmembranario della sostanza trasportata non aumenta in modo proporzionale al gradiente di concentrazione (come previsto per la legge Fick per la diffusione) ma, al crescere del gradiente, tende asintoticamente ad un limite massimo, detto F_{max} ; quando viene raggiunto un flusso transmembranario pari a F_{max} si dice che il trasporto mediato è saturato.
3. La competizione: quando due sostanze simili attraversano la membrana utilizzando lo stesso sistema di trasporto, il trasporto dell'una tende ad inibire il trasporto dell'altra; questa inibizione reciproca tra i due flussi è detta competitiva perché spiegabile con

una competizione delle particelle trasportate di diverso tipo con le molecole di un trasportatore comune.

4. La elevata dipendenza termica: il coefficiente termico di un trasporto mediato, espresso dall'incremento percentuale della velocità di trasporto per un innalzamento di temperatura di 10°C (Q_{10}) è da 1 a 2 volte più elevato rispetto a quello della semplice diffusione.

Per spiegare le caratteristiche dei trasportatori mediati è stata da tempo formulata l'ipotesi che le molecole di un trasportatore, per poter fungere da veicoli all'interno della membrana cellulare, abbiano non solo la capacità di legarsi con le particelle della sostanza trasportata, ma anche quella di muoversi, nello spessore della membrana, in accordo con le leggi della diffusione; ad un trasportatore che operi in tal senso è stato dato il nome di carrier mobile.

Benchè il modello del carrier mobile offra una spiegazione soddisfacente di come possa operare un sistema di trasporto mediato, la sua corrispondenza con la realtà non è mai stata provata sperimentalmente.

Una proteina di trasporto deve possedere particolari requisiti; infatti il trasferimento delle particelle trasportate comporta, oltre alla loro combinazione con i siti di legame specifici della molecola proteica trasportatrice, anche una sua modificazione conformazionale reversibile, che attui la traslazione delle particelle da una lato all'altro della membrana.

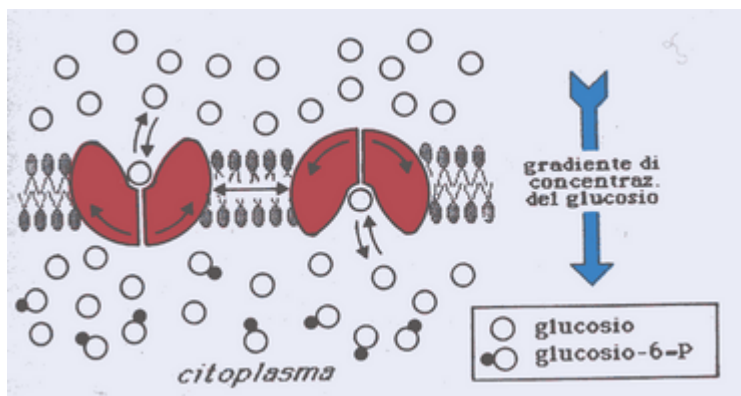
Si è fatta così l'ipotesi che la molecola trasportatrice abbia una struttura bistabile che possa cioè, in seguito al legame con la particella trasportata, passare da una conformazione, nella quale i siti di legame sono esposti ad un versante della membrana, ad un'altra in cui i siti sono esposti al versante opposto; si tratta quindi di un movimento ben diverso dalla supposta migrazione diffusiva di un carrier mobile: questo sistema bistabile è stato indicato con il termine di Flip-flop.

Diffusione facilitata.

Questo tipo di trasporto deve il suo nome al fatto che le particelle trasportate sono vincolate alle molecole di un trasportatore membranale, ma il complesso che si forma può migrare attraverso la membrana solo secondo gradiente.

I due processi più significativi della diffusione facilitata sono il trasporto del glucosio e degli aminoacidi; la figura sotto riportata schematizza il possibile funzionamento della glucosio-permeasi nella membrana dei globuli rossi secondo il modello di flip-flop dove si immagina che la molecola della glucosio-permeasi affiori ai due lati della membrana e possa oscillare tra due stati in cui il sito di legame per la molecola glucidica sia alternativamente accessibile dall'uno o dall'altro lato della membrana.

Di rilevante significato fisiologico è anche l'osservazione che la glucosio-permeasi presenta un'affinità praticamente nulla per il glucosio-6-fosfato, nel quale il D-glucosio viene prontamente trasformato subito dopo essere entrato nella cellula.



Trasporti attivi.

Si sogliono distinguere due tipi di trasporto attivo: i trasporti attivi primari e secondari.

1. Trasporti attivi primari: sono la forma basilare di trasporto attivo ed interessano il trasferimento contro gradiente di ioni inorganici essenziali (Na^+ , K^+ , Ca^+ , H^+ , Cl^-) attraverso le membrane di tutte le

cellule e sono denominate pompe ioniche. Queste pompe traggono energia direttamente dalla scissione dell'ATP in ADP; esse si differenziano dagli altri sistemi di trasporto mediato perché, almeno nell'ambito delle concentrazioni ioniche fisiologiche, non presentano saturazione senza accrescere la differenza di concentrazione a cavallo della membrana cellulare. Il motivo è derivato dal fatto che la membrana è sempre provvista di canali ionici tramite i quali una frazione degli ioni trasportati da una pompa ionica può attraversare la membrana in direzione opposta al loro trasporto attivo per diffusione retrograda; questa perdita per diffusione è nota come Leakage ed è il fattore che pone un limite alla capacità di una pompa ionica di innalzare il gradiente ionico transmembrana.

Le pompe ioniche meglio conosciute che rivestono maggiore importanza nella economia delle cellule sono: pompa di scambio Na^+/K^+ , la pompa di scambio H^+/K^+ e la pompa del Ca^{2+} .

Nella figura sotto riportata vengono rappresentati i tre tipi di pompe ioniche



POMPA SODIO POTASSIO

Di tutte le pompe ioniche, quella a destra rappresentata è certamente la più diffusa ed è costantemente in attività in tutte le cellule; essa è responsabile del mantenimento, all'interno delle cellule, di una elevata concentrazione di K^+ e di una bassa concentrazione di Na^+ ; il lavoro che deve compiere continuamente questa pompa è elevatissimo: si stima che oltre il 40% dell'energia totale viene spesa dal lavoro di questa pompa.

La caratteristica generale delle pompe in oggetto è la quasi immediata cessazione dell'attività di trasporto per effetto dei veleni metabolici e dell'anossia.

Le tappe fondamentali del ciclo di trasporto sono le reazioni di fosforilazione e di defosforilazione della molecola proteica costitutiva della pompa ionica di scambio, reazioni cui sono legati i cambiamenti di conformazione che determinano il trasferimento dei due ioni attraverso la membrana; sotto questo aspetto il meccanismo della pompa ionica rientra nel caso generale della attivazione per fosforilazione di una proteina, un processo che promuove un gran numero di processi vitali all'interno della cellula.

L'inibitore specifico della pompa di scambio Na^+/K^+ , la ouabaina, è un competitore molto selettivo del K^+ sul rispettivo sito della molecola trasportatrice, essa agisce sul lato esterno della membrana cellulare ed arresta il ciclo di trasporto nelle sue fasi terminali poiché impedisce il legame del K^+ con il proprio sito specifico e, di conseguenza la defosforilazione della proteina trasportatrice che dovrebbe restituirla allo stato iniziale del ciclo di trasporto.

POMPA IDROGENO POTASSIO.

Anche la pompa di scambio H^+/K^+ è un controtrasporto attivo primario, che è alla base del processo di secrezione dell' HCl del succo gastrico da parte delle cellule ossintiche delle ghiandole gastriche.

Il processo opera di concerto con due trasporti accoppiati con carattere attivo secondario: il contro-trasporto Cl^-/HCO_3^- , che avviene alla membrana basale delle cellule ossintiche e che fornisce alle cellule gli ioni Cl^- , ed il co-trasporto Cl^-/K^+ , che avviene invece alla membrana luminale delle cellule ossintiche e trasferisce il Cl^- nel succo gastrico.

POMPA DEL CALCIO.

La pompa del calcio è uno dei pochi casi conosciuti di trasporto ionico attivo primario avente il carattere di uniporto; essa è presente non solo nella membrana di molti organuli intracellulari (mitocondri, reticolo endoplasmatico); la pompa trasferisce in continuità ioni Ca^{++} dallo jaloplasma sia all'esterno della cellula che all'interno degli organuli, in modo da mantenere la concentrazione in forma libera di questo ione nello jaloplasma ad un livello straordinariamente basso (circa 10^{-7} M) rispetto a quello dell'ambiente extracellulare (circa 10^{-3} M).

2. Trasporti attivi secondari.

Sono trasporti mediati accoppiati, che consentono di trasferire attraverso la membrana cellulare, contro gradiente, molecole anche complesse utilizzando come fonte di energia il passaggio transmembranale secondo gradiente di uno ione che funge da motore per il trasporto stesso.

Una rilevante parte di questi trasporti accoppiati utilizzano quale ione il Na^+ definiti Na-dipendenti; alcuni di questi trasporti attivi secondari sono dei co-trasporti (simporti), poiché il trasferimento contro gradiente della sostanza avviene nello stesso senso del passaggio degli ioni Na^+ , altri trasporti attivi Na-dipendenti sono dei contro trasporti (antiporti) in cui il trasferimento della sostanza avviene in senso opposto a quello del Na^+ quindi verso l'esterno delle cellule.

I sistemi di trasporto attivo secondario Na-dipendenti più diffusi e meglio conosciuti sono: il co-trasporto Na^+ /glucosio, il co-trasporto Na^+ /amminoacido, il contro trasporto Na^+/H^+ ed il contro trasporto Na^+/Ca^{2+} ; tra quelli non Na dipendenti vi è il co-trasporto Cl^-/K^+ ed il contro trasporto Cl^-/HCO_3^- .

Comunicazione elettrica e comunicazione chimica.

Negli organismi multicellulari, le diverse cellule debbono continuamente comunicare tra loro mediante segnali che permettano di armonizzare la loro attività al fine di garantire tutte le funzioni dell'intero organismo.

Si ritiene che le radiazioni ionizzanti e alcune sostanze cancerogene come: nitrosammina, polvere di asbesto, anossia, il calore e un gran numero di sostanze chimiche come le mostarde azotate, possono causare effetti dannosi ed irreversibili alle unità funzionali enzimatiche che provoca lesioni o morte della cellula e, se vengono colpiti i geni, la trasformazione di una cellula normale in una neoplastica.

Le mostarde azotate o diclorodietilensolfuro, $S(CH_2CH_2Cl)_2$, dotate di proprietà vescicante e citotossiche (presenti in molti farmaci chemioterapici) decompongono l'enzima acetilcolinesterasi.

L'**acetilcolinesterasi** (AChE) è un enzima appartenente alla classe delle idrolasi che catalizza la acetilcolina + H_2O → colina + acetato

Tale enzima è localizzato nella membrana post-sinaptica delle giunzioni colinergiche.

Nel sito della Citozeatec (www.citozeatec.it) è possibile trovare le ricerche con l'impiego dei modulatori fisiologici: **metastasi epatiche, steatosi epatiche, carcinoma della mammella, iperplasia prostatica, melanoma ecc.**

A cura di
Pasquale Ferorelli