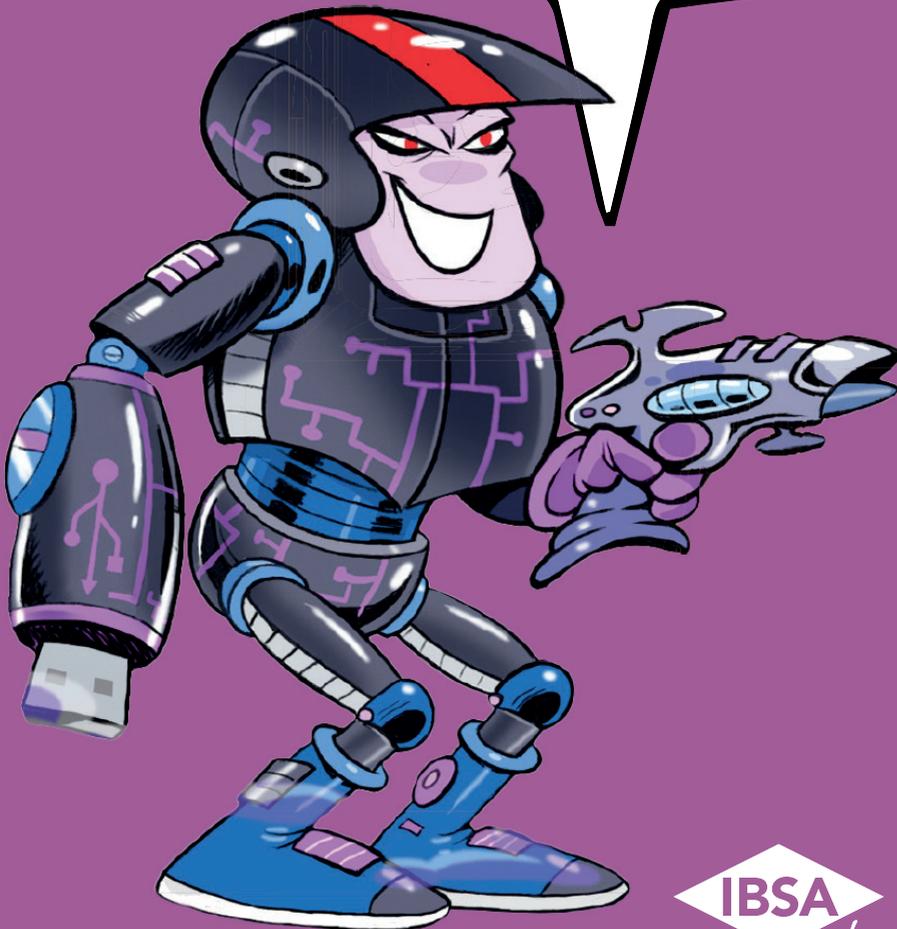




Antonio Musarò
Andrea Alimonti
Nicolò Pernigoni

TRASFORMAZIONI

Come impazzisce
una cellula





Antonio Musarò
Andrea Alimonti
Nicolò Pernigoni

TRASFORMAZIONI

Come impazzisce
una cellula

© copyright 2024 by Carocci editore

Finito di stampare nel mese di dicembre 2024 da EuroLit

Progetto grafico di Ulderico Iorillo e Valentina Pochesci

Riproduzione vietata ai sensi di legge (art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia, anche per uso interno o didattico.

Stampato su carta Coral Book 300 g (copertina) e 100 g (interno)

Coral Book è riciclabile al 100% e priva di cloro elementare (ECF)





05 Prefazione

07 PARTE PRIMA TRASFORMAZIONI

08 Introduzione

09 Siamo fatti di cellule!

10 Lo zigote: l'inizio di una nuova entità biologica

14 Le caratteristiche generali delle cellule

17 La specializzazione cellulare

22 Quando le cellule "stonano"...

23 I segreti del cancro

29 La cellula impazzita invade altri tessuti

32 La cellula impazzita può sfuggire ai soldati del sistema immunitario

36 Storia del tumore e situazione attuale

37 Evitare il cancro è una questione di stile

39 Conclusioni

41 PARTE SECONDA LA CELLULA IMPAZZITA

55 Glossario



PREFAZIONE

Quanto sono conosciute le ricadute, sulla nostra vita quotidiana, della ricerca scientifica e della pratica medica? Quali sono le “passioni” e le motivazioni che animano i ricercatori e i professionisti della salute? Che cosa conosciamo della loro professione?

Molti sono gli sforzi che la società mette in atto per far conoscere la scienza e le sue implicazioni alle persone comuni. Pensiamo, ad esempio, alla varietà di opuscoli che promuovono l'importanza di uno stile di vita sano e, in generale, il benessere. Naturalmente anche la scuola fa la sua parte, proponendo dei principi di alfabetizzazione scientifica e la sensibilizzazione su una serie di tematiche che favoriscono la costruzione di una cultura scientifica per i nostri giovani.

Il progetto *Let's Science!* – realizzato da Fondazione IBSA per la ricerca scientifica in collaborazione con il Dipartimento dell'educazione, della cultura e dello sport del Canton Ticino (DECS) – prende avvio proprio da queste riflessioni. Il partenariato ha permesso di individuare interessanti aree tematiche che sono state affrontate coinvolgendo gli scienziati operanti sul territorio cantonale. Sono state così accostate due realtà – la ricerca scientifica e la scuola – spesso distanti, favorendo il dialogo tra professionisti e allievi, coinvolti in workshop tematici allo scopo di sviluppare una sensibilità sia al tema che alla sua comunicazione.

Ma qual è stato l'orizzonte tematico del progetto e quali le riflessioni che hanno portato a determinate scelte strategiche? La scienza e la ricerca, specie nella biomedicina e nelle discipline correlate, avanzano rapidamente e il continuo ampliarsi dei campi di indagine richiede un costante sforzo di aggiornamento sia per mantenere una prospettiva storica che per accogliere le non poche novità. Poter disporre di informazioni scientificamente corrette, proposte attraverso un linguaggio accessibile, apre la possibilità a ragazze e ragazzi di avvicinarsi e appassionarsi a tematiche giudicate in genere “difficili”.

Nasce così la collana *Let's Science!* che si propone di ampliare il panorama degli argomenti scientifici che possono essere approfonditi a scuola. I temi, di natura interdisciplinare e direttamente correlati con la salute e il benessere della persona, sono presentati in modo innovativo: il testo scientifico è infatti

accompagnato da una storia realizzata partendo dall'esperienza di classi delle scuole medie cantonali che, accompagnate dai loro docenti, hanno sviluppato delle sceneggiature originali tradotte poi in altrettanti fumetti da professionisti del settore.

Non ci resta, dunque, che invitare il giovane lettore a lasciarsi sorprendere dai campi di ricerca di sicuro fascino di *Let's Science!* che aprono a loro volta opportunità di ulteriori domande e approfondimenti. Chissà che qualcuno tra questi lettori non diventi a sua volta un giorno colei o colui che compirà importanti passi avanti nella comprensione della complessità della vita e del delicato equilibrio che permette di vivere sani e felici. Buona lettura!

SILVIA MISITI

Direttore della Fondazione IBSA per la ricerca scientifica

NICOLÒ OSTERWALDER

Consulente didattico della Divisione scuola per le scienze naturali (DECS)

Trasformazioni

PARTE PRIMA





INTRODUZIONE

Lo straordinario processo di sviluppo di un essere umano inizia da una singola cellula, lo zigote, la quale è il risultato della fecondazione di un ovocito (gamete femminile) da parte dello spermatozoo (gamete maschile). Comincia così l'avventuroso viaggio di una cellula che, divisione dopo divisione, va incontro a una serie di trasformazioni che portano alla formazione di altre cellule sempre più specializzate per formare i vari organi, tessuti e apparati di un organismo vivente. Siamo in pratica fatti di cellule, da miliardi di cellule.

Come funziona tutto questo? In che modo una cellula si specializza? Chi dirige e controlla la specializzazione cellulare? E cosa succede se qualcosa va storto in questo perfetto macchinario della vita di una cellula? Sono questi gli interrogativi a cui cercheremo di dare una risposta nel presente volume.

A partire dallo sviluppo embrionale per arrivare poi all'adulto, ogni processo biologico è caratterizzato da una serie di trasformazioni e mutamenti volti a raggiungere la completa armonia di tutte le parti. Tutto sembra quindi regolato da equilibri dinamici, la cui alterazione porta a cambiamenti e condizioni patologiche. Tra queste, i tumori rappresentano forse le patologie più complesse.

Negli anni recenti, diverse evidenze sperimentali hanno portato al concetto che lo sviluppo del cancro rappresenti un sovvertimento dei naturali processi di omeostasi (equilibrio). Le cellule tumorali infatti acquisiscono la capacità di proliferare senza sottostare ai segnali, esterni o interni alla cellula stessa, che inibiscono di solito la crescita anomala delle cellule e sfruttano invece, a loro vantaggio, i segnali che la promuovono.

Il risultato è una proliferazione incontrollata delle cellule, spesso una loro invasione in altri tessuti (metastasi) e l'acquisizione di proprietà che fanno sì che il sistema di difesa dell'organismo, il sistema immunitario, non riesca ad aggredirle con efficacia.

Fortunatamente, la ricerca scientifica ha segnato diversi punti a favore della lotta contro molti tumori. Tuttavia, molto resta ancora da fare per capire in che modo una cellula normale impazzisce e per trovare gli approcci terapeutici più promettenti per aggredire o perlomeno domare una cellula impazzita.

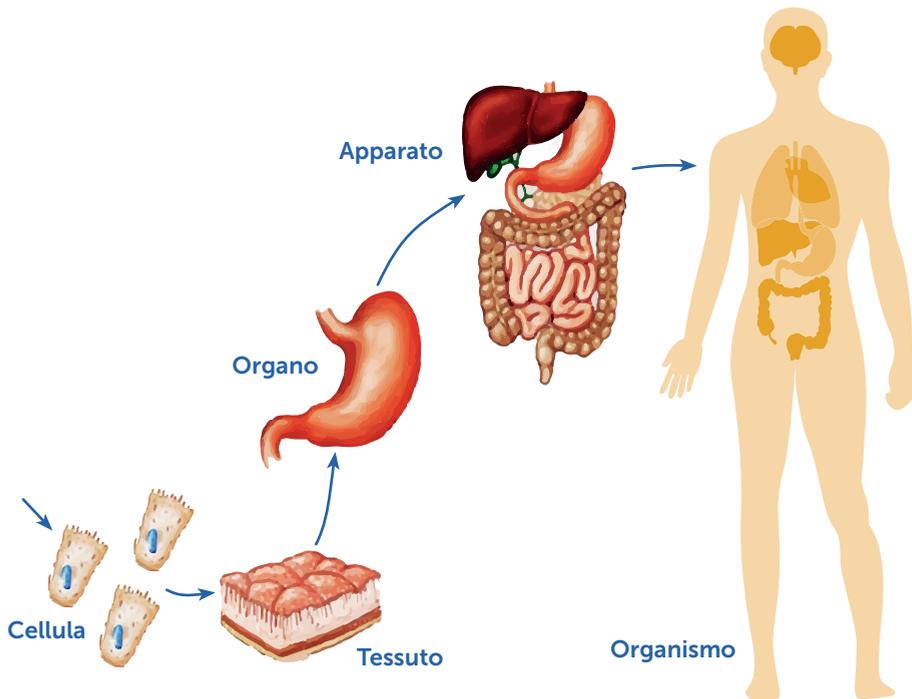
In tutto questo, bisogna anche diffidare di chi propone cure “fasulle” senza alcun fondamento scientifico, illudendo e ingannando i pazienti. La ricerca scientifica ha ovviamente i suoi tempi, ma ha anche regole rigorose per fornire risultati tangibili e cure sicure ed efficaci.

Scriveva Freud: “La Scienza non è un’illusione. Ma sarebbe illusione credere di poter trovare altrove quello che essa non può darci”.

👉 SIAMO FATTI DI CELLULE!

Una delle caratteristiche che accomuna quasi tutti gli esseri viventi, soprattutto quelli superiori nella scala evolutiva, è di possedere un’**organizzazione gerarchica**: ogni organismo è composto da organi che svolgono diverse funzioni. Ogni organo, a sua volta, è composto di tessuti, i quali sono composti, a loro volta, da piccole unità elementari: le cellule [**figura 1** 📖].

📖 **Figura 1** Dalla cellula all’organismo



Stabilire il numero esatto di cellule che compongono un organismo vivente non è così facile. Diverse, infatti, possono essere le variabili: età, peso corporeo, altezza e così via. Tuttavia, alcuni studi recenti, utilizzando degli approcci matematici, hanno fornito delle approssimazioni ragionevoli. Prendendo in considerazione fattori, parametri e caratteristiche di un essere umano medio di 30 anni di età, che pesi 70 chili, sia alto circa 1,70 metri e abbia una superficie corporea di quasi 2 metri quadri si è arrivati a stabilire che il numero approssimativo di cellule che compongono tale organismo è di circa 37.200 miliardi. Un numero impressionante, se pensiamo che l'intero organismo con questa miriade di cellule deriva da una singola cellula "madre": lo zigote.

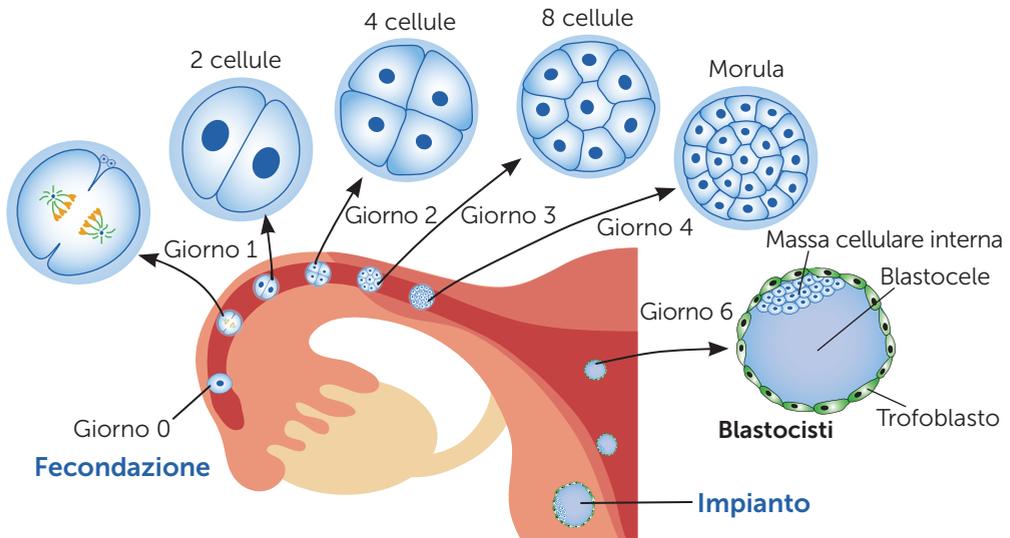
LO ZIGOTE: L'INIZIO DI UNA NUOVA ENTITÀ BIOLOGICA

Lo **zigote**, stadio iniziale dello sviluppo embrionale, è un'entità biologica che ha inizio con la **fecondazione di un ovocito** (gamete femminile) **da parte dello spermatozoo** (gamete maschile). Il processo di fecondazione si attua con una sequenza coordinata di eventi che ha luogo nella tuba uterina al momento del contatto tra i due gameti per portare alla formazione di un'unità biologica distinta e nuova, chiamata appunto "zigote".

Una volta formato, lo zigote inizia a subire una serie di cambiamenti morfologici e comincia il suo "cammino" di discesa, proprio come fosse uno sciatore, dalla tuba uterina fino all'utero, sede dell'impianto dell'embrione. In particolare, lo zigote va incontro a una serie di divisioni cellulari: si divide in due cellule, successivamente in quattro, poi in otto e così via [**figura 2** morula, uno stadio embrionale formato da circa 16 cellule totipotenti, il cui nome deriva dalla sua particolare morfologia che ricorda il frutto del rovo.

Al quarto giorno l'embrione (la morula) arriva nell'utero. Al suo interno, formato ora da 32-64 cellule, comincia a penetrare del liquido, si forma gradualmente una cavità, il **blastocoele**, e l'embrione, definito ora **blastocisti**, è pronto per impiantarsi nell'utero materno. La blastocisti è caratterizzata da uno strato di cellule esterno, il **trofoblasto**, e da una massa cellulare interna che costituisce l'**embrioblasto**. Dal trofoblasto avranno origine i tessuti fetali della pla-

 **Figura 2** Prime fasi dello sviluppo embrionale: divisione dello zigote, formazione della morula, sviluppo della blastocisti e impianto dell'embrione in utero

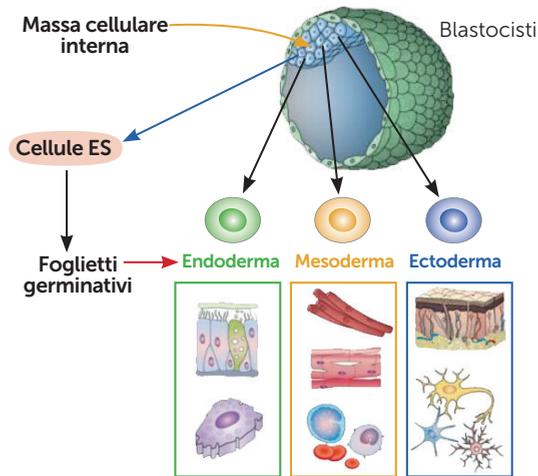


centa, mentre dalla massa cellulare interna prenderanno origine i tre foglietti germinativi (ectoderma, endoderma e mesoderma) da cui deriveranno tutti i tipi cellulari che compongono i vari tessuti, organi e apparati dell'intero organismo. Da questi tre foglietti si formeranno in pratica i miliardi di cellule che compongono il corpo umano. Per tale proprietà le cellule dell'embrioblasto sono definite **cellule staminali embrionali pluripotenti** [figura 3 ].

Una volta che l'embrione si è impiantato nell'utero materno inizia uno dei processi più importanti dello sviluppo embrionale: la **gastrulazione** o transizione epitelio-mesenchimale primaria; avviene cioè un movimento di alcune cellule dell'embrione per formare i famosi tre foglietti germinativi. A partire quindi da queste tre strutture comincia la fase di **specializzazione cellulare** necessaria per la formazione dei vari organi, apparati e tessuti. Questa fase è chiamata **organogenesi**. Si comincia così ad abbozzare il cuore (intorno al diciannovesimo giorno), poi il cervello, i muscoli e così via.

La crescita della massa corporea durante la vita embrionale, fetale, durante la giovinezza e nell'età adulta è accompagnata dal concomitante aumento del

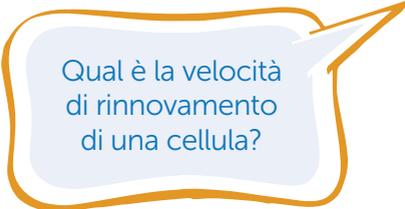
 **Figura 3** La blastocisti e la rappresentazione schematica della formazione dei vari tessuti, organi e apparati



numero delle cellule, fino a uno stadio di “maturità” (intorno ai vent’anni). A ogni ciclo di divisione, alcune cellule smettono di proliferare e si specializzano per diventare cellule del cuore, altre del cervello, altre del fegato, altre ancora dei muscoli, della pelle, del sangue, delle ossa, degli occhi e così via.

Generalmente, i processi di differenziamento cellulare sono gradualmente. Una cellula, inizialmente indifferenziata, intraprende un percorso differenziativo che comporta l’attivazione di uno specifico programma di espressione genica associato a un progressivo cambiamento di forma e di funzione fino a raggiungere lo stato differenziativo terminale o di maturazione cellulare. Alla fine di questo processo i diversi tipi cellulari differenziati saranno specializzati a compiere specifiche funzioni. È importante notare, tuttavia, che alla fine dello sviluppo embrionale, i vari tessuti, costituiti principalmente da cellule differenziate e specializzate, mantengono alcune cellule indifferenziate, le quali possono attivarsi in seguito a stimoli di rigenerazione, rinnovamento e riparo di una lesione.

Diverse popolazioni cellulari possono essere così classificate non solo in base alla specializzazione, ma anche alle loro caratteristiche di crescita. Alcune cellule nell’adulto si dividono raramente o per niente; altre possono rinnovarsi



Qual è la velocità di rinnovamento di una cellula?

o essere sostituite; altre sono sottoposte a un costante **autorinnovamento**, la cui frequenza dipende dal tipo cellulare e dal tipo di tessuto. In pratica, esiste una velocità di rinnovamento dei vari organi e tessuti del corpo. Le cellule del sangue o della pelle, ad esempio, si rinnovano a una velocità

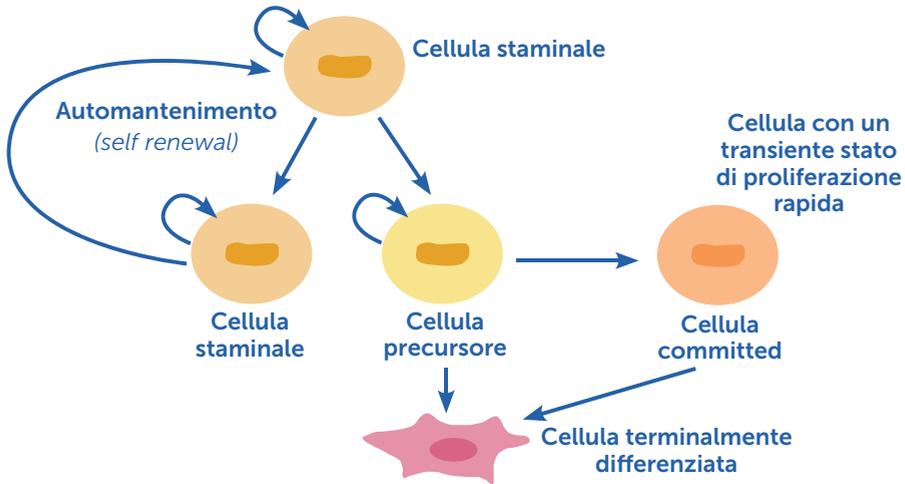
piuttosto alta durante tutto il corso della vita: tre mesi i globuli rossi, due settimane la pelle. Le cellule di altri tessuti si rinnovano, invece, con una velocità più bassa: un anno-un anno e mezzo il fegato; dieci anni lo scheletro (fino ai 18-20 anni circa le ossa del corpo umano sono impegnate soprattutto a crescere e a raggiungere le dimensioni “definitive”, poi cominciano a rinnovarsi); quindici anni i muscoli.

Questo significa che se ci sono popolazioni di cellule che vengono rinnovate/rimpiazzate (perché invecchiate o danneggiate o morte), il tessuto deve necessariamente avere a disposizione una riserva di cellule pronte a entrare in gioco. Queste cellule sono dette **cellule staminali**.

Una cellula staminale presenta delle particolari proprietà funzionali che la distinguono dalle altre. Intanto, per essere definita staminale, la cellula deve necessariamente soddisfare alcuni importanti requisiti:

- ⊙ deve avere la capacità di dividersi per mitosi numerose volte mantenendo lo stato indifferenziato (il termine inglese con cui si indica questa proprietà è self-renewal); questa proprietà è spesso associata alla capacità di formare cellule che rimangono raggruppate e che, derivando da un'unica madre, formano cloni cellulari; Quando una cellula figlia viene poi indotta a differenziare, entra prima in un transiente stato di proliferazione rapida, quindi fuoriesce dal ciclo cellulare ed esegue il suo programma di differenziamento terminale, cioè si specializza [figura 4 ];
- ⊙ deve essere capace di differenziare/specializzarsi in tipi cellulari maturi;
- ⊙ deve avere la capacità di dividersi molto lentamente.

 **Figura 4** Le proprietà di una cellula staminale



LE CARATTERISTICHE GENERALI DELLE CELLULE

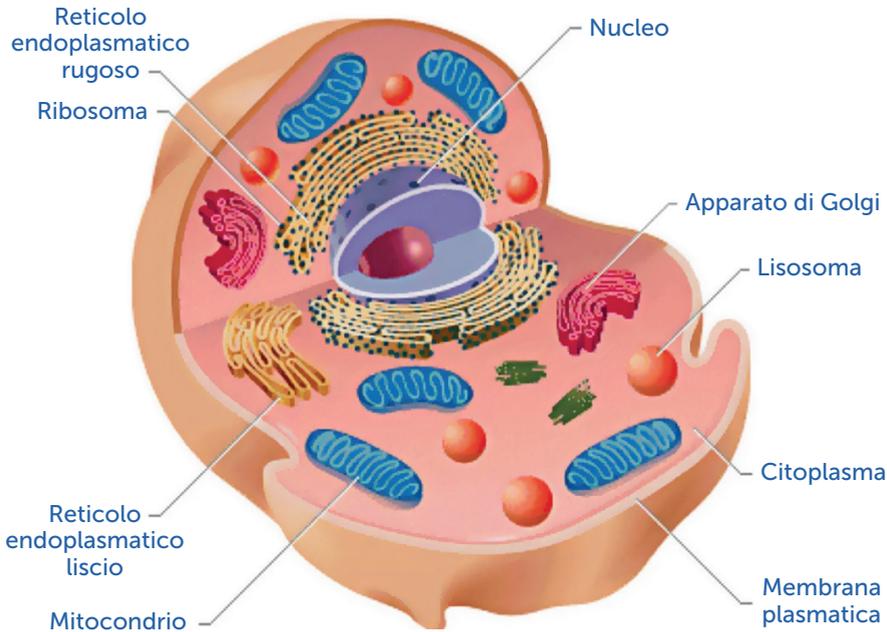
I componenti principali di una cellula, a prescindere dalla specializzazione, sono tre: la membrana plasmatica, il citoplasma (dove sono immersi i vari organelli) e il nucleo (la cassaforte dell'informazione genetica) [figura 5 

Le cellule hanno una struttura ben definita; sono circondate dalla **membrana plasmatica**, una barriera semipermeabile tra il citoplasma e l'ambiente extracellulare, formata da un doppio strato lipidico.

Il **citoplasma** contiene gli organelli citoplasmatici, quali i mitocondri, i lisosomi, i ribosomi, il reticolo endoplasmatico e l'apparato di Golgi, importanti per le varie funzioni della cellula.

I **mitocondri** sono la centrale elettrica della cellula in quanto producono la molecola di adenosina trifosfato (ATP), cioè l'energia necessaria per tutte le reazioni e funzioni delle cellule. Inoltre, i mitocondri sono fondamentali per riassorbire l'eccesso di ioni calcio (importanti messaggeri) al loro interno, partecipando alla regolazione della concentrazione di questi ioni nel citoplasma cellulare.

 **Figura 5** Rappresentazione schematica di una cellula eucariota



I **ribosomi** e il **reticolo endoplasmatico rugoso** — detto così perché, osservato al microscopio elettronico, presenta dei rilievi costituiti dai ribosomi adesi alla sua membrana — rappresentano una piccola officina dove vengono prodotte e trasformate le proteine, i veri mattoni della vita, cioè quelle molecole che attivano, regolano e dirigono le varie funzioni della cellula, dei tessuti e degli organi. Il **reticolo endoplasmatico liscio** è sprovvisto, invece, di ribosomi e partecipa alla sintesi dei lipidi costituenti le membrane della cellula, del colesterolo e degli ormoni steroidei. È particolarmente sviluppato nel tessuto muscolare dove svolge la funzione di magazzino degli ioni calcio, i quali sono importanti per la contrazione muscolare.

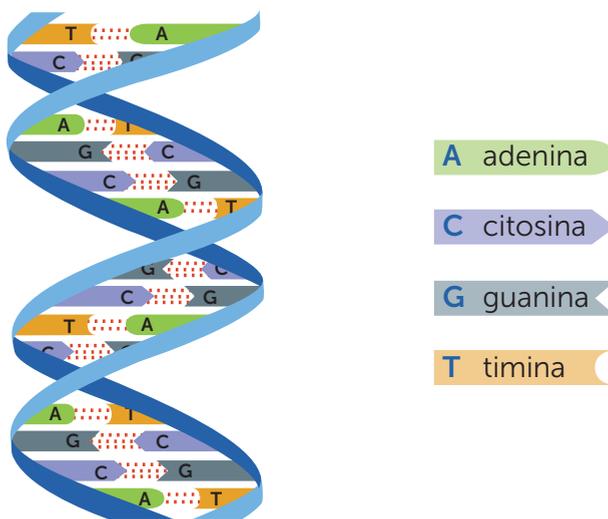
L'**apparato di Golgi** è un insieme di foglietti membranosi compattati e impiantati che, insieme al reticolo endoplasmatico, partecipa alla modificazione e allo smistamento delle proteine. Molte proteine, prima di espletare la loro funzione, vanno incontro infatti a delle modificazioni. Le prime avvengono all'interno del reticolo endoplasmatico, le successive nell'apparato di Golgi. Una volta

pronte, le proteine mature vengono smistate, raggiungendo la loro destinazione “operativa”: possono essere riversate all’esterno della cellula (secrezione), oppure rimanere all’interno della cellula che le ha prodotte diventando parte integrante della membrana cellulare o degli organuli cellulari.

I **lisosomi** sono dei veri e propri centri di smaltimento di quei componenti cellulari che devono essere eliminati, una sorta di inceneritore. Possiamo immaginarli come dei sacchetti membranosi che racchiudono speciali proteine, gli enzimi idrolitici, in grado di degradare e tagliare in maniera specifica e controllata grosse molecole, microrganismi, frammenti cellulari e organuli invecchiati.

Il **nucleo** è una delle componenti più importanti delle cellule eucariotiche; lì risiede il materiale genetico, cioè il **DNA**, l’acido desossiribonucleico. Dobbiamo immaginare il DNA come un libro di migliaia di pagine in cui sono scritte tutte le informazioni che determinano le caratteristiche di un individuo: l’altezza, il colore dei capelli, la forma del naso eccetera. In questo “libro” l’alfabeto è costituito solo da 4 lettere, i **nucleotidi** — adenina, citosina, guanina e timina, comunemente abbreviate in A, C, G e T — che formano due lunghe catene che si avvolgono creando una struttura simile a una scala a chiocciola chiamata doppia elica [figura 6 ]. Così come le lettere dell’alfabeto si combinano insieme per formare le parole, i nucleotidi combinati in

 **Figura 6** Il DNA



sequenze formano i **geni**, le unità dell'informazione ereditaria degli esseri viventi. Il genoma umano, nell'insieme, è composto di circa 3 miliardi di nucleotidi e 20 mila geni.

Possiamo quindi immaginare la cellula come un'officina in cui i diversi comparti e macchinari (gli organelli citoplasmatici) producono, assemblano, modificano, smistano e riciclano i diversi materiali, utili non solo per la cellula che li produce, ma anche per altre popolazioni cellulari. Le informazioni per fare tutto questo risiedono nel nucleo, dove è custodito il patrimonio genetico, che rappresenta il centro di controllo che programma, coordina e regola le varie attività della cellula.

Il processo tramite il quale le cellule acquisiscono caratteri di specificità diversi da tessuto a tessuto e da un tipo cellulare all'altro è definito **differenziamento cellulare** o **istogenesi**. Benché i processi di differenziamento siano particolarmente attivi durante l'embriogenesi e lo sviluppo fetale, perché le cellule, inizialmente tutte uguali, devono formare tutti i diversi tipi cellulari che si trovano nell'organismo, in numerosi tessuti essi continuano anche durante la vita adulta.

LA SPECIALIZZAZIONE CELLULARE

Se tutte le cellule del nostro organismo contengono la stessa informazione genetica, cioè lo stesso DNA, come mai sono diverse tra loro per forma e funzione?

Come fa una cellula "indifferenziata" a specializzarsi rispetto a un'altra?

Immaginiamo che il nostro DNA sia uno spartito composto da 4 note musicali; tutto lo sviluppo e l'attività dei nostri tessuti, organi e apparati dipende da come viene suonato questo spartito. Quando il direttore d'orchestra impartisce il segnale di

inizio, gli orchestrali (speciali proteine chiamate fattori di trascrizione) iniziano a leggere lo spartito e a elaborare i suoni. L'espressione genica rappresenta proprio i suoni: non solo permette di produrre il suono (come un interruttore on/off), ma agisce come una manopola che controlla il volume per modulare finemente il livello del suono prodotto.

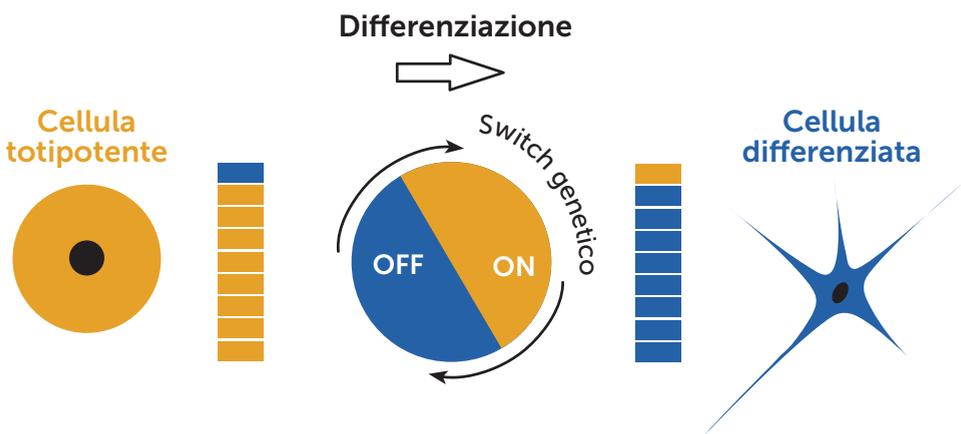
A mano a mano, quindi, che una cellula si specializza si osserva lo spegnimento dei geni della staminalità e l'accensione di un programma di espressione genica tessuto-specifico [figura 7 ].

Bisogna tenere presente che i 20 mila geni di cui è composto il genoma umano non sono tutti accessi contemporaneamente in tutte le cellule del corpo. In una cellula differenziata, specializzata, solo il 10-20% dei geni è attivo, il resto è inattivo. Questo vuol dire che, nei diversi tipi cellulari, alcuni geni devono essere accesi mentre altri devono essere spenti in modo differenziale.

Ma chi dirige questa orchestra? L'accensione o lo spegnimento dei vari geni si deve a una serie di segnali molecolari genetici ed epigenetici.

L'**epigenetica** studia infatti proprio quelle modificazioni che portano a variazioni dell'espressione genica (geni attivi contro inattivi), senza alterare la sequenza di DNA. Studia cioè i cambiamenti nel fenotipo non dovuti a cambiamenti nel genotipo. Ritornando alla similitudine delle note musicali: lo spartito (DNA) può essere lo stesso, ma i direttori d'orchestra (i processi epigenetici) possono scegliere chi far cantare/suonare e chi, invece, far rimanere in silenzio. Sulla base di questa rigorosa sinfonia, alcune cellule attiveranno per esempio i geni che codificano per le cheratine e diventeranno cellule della pelle, altre attiveranno i geni del programma del sistema nervoso, mantenendo silenti i geni della pelle, e diventeranno neuroni, le cellule del cervello, e così

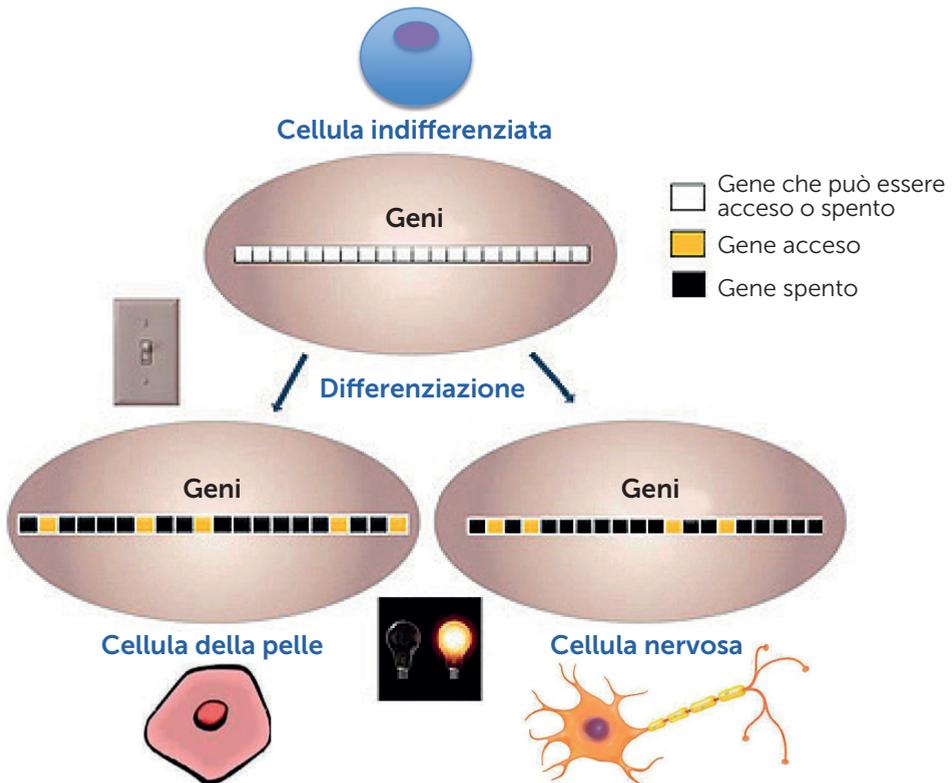
 **Figura 7** Dalla cellula staminale alla cellula differenziata



via [figura 8]. È perciò possibile distinguere un tipo cellulare dall'altro in base all'espressione di una serie di geni specifici che a loro volta determinano la sintesi di proteine tipiche di ogni tipo cellulare.

La fase di specializzazione o differenziamento cellulare coinvolge, di norma, la regolazione dello stato epigenetico della cromatina, una sostanza presente nel nucleo delle cellule composta da DNA e proteine. Alcune regioni del genoma vengono rese stabilmente “non esprimibili”, in modo che una cellula che abbia intrapreso, ad esempio, il differenziamento in cellula del cuore non possa attivare i geni necessari per il differenziamento in neuroni e viceversa. Il reiterarsi di queste scelte permette di rifinire il differenziamento in maniera via via più precisa, fino a che una cellula raggiunge il proprio stato di differenziamento terminale.

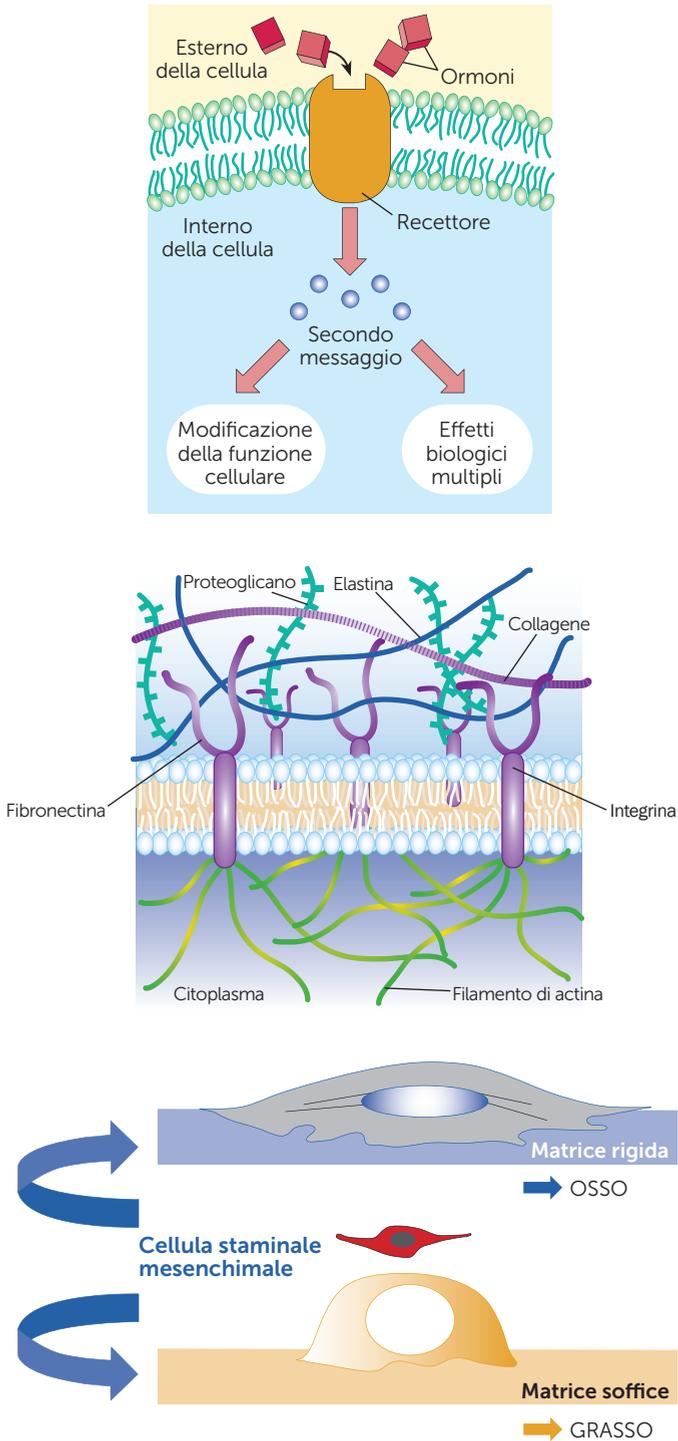
 **Figura 8** Il processo di accensione e spegnimento genico durante il differenziamento cellulare



I segnali che inducono il differenziamento cellulare possono essere di diverso tipo:

- ⊙ alcune cellule rilasciano **molecole-segnale extracellulari** che si diffondono negli spazi extracellulari e si legano a specifici recettori presenti a livello della membrana o del citoplasma delle cellule bersaglio; l'attivazione del recettore genera quindi una cascata di eventi intracellulari che determinano risposte cellulari specifiche. Una categoria ben definita di queste molecole è costituita dagli **ormoni**, prodotti di secrezione delle ghiandole endocrine che vengono trasportati dal sangue nell'intero organismo. Esiste, inoltre, una famiglia eterogenea di molecole-segnale che mediano interazioni tra gruppi di cellule relativamente vicine; ciò avviene all'interno di uno stesso tessuto o tra tessuti diversi adiacenti tra loro (**segnalazione paracrina**). In questa famiglia si annoverano alcuni tra i più potenti regolatori del differenziamento cellulare come i segnali Wnt, Hedgehog, BMP, FGF;
- ⊙ segnali che possono passare da una cellula all'altra unicamente quando le cellule sono a stretto contatto e sono mediati da recettori di superficie che riconoscono gruppi molecolari definiti controrecettori, presenti sulla superficie di cellule limitrofe;
- ⊙ le cellule, infine, possono ricevere informazioni dal resto dell'organismo anche attraverso le interazioni con la matrice extracellulare (**ECM**). Le cellule che compongono i vari tessuti sono infatti separate tra loro, in maniera più o meno variabile, da uno spazio extracellulare occupato da un'intricata rete di macromolecole, l'ECM appunto. Oltre a fornire una sorta di impalcatura necessaria a stabilizzare la struttura fisica dei tessuti, l'ECM rappresenta un substrato su cui tutte le cellule dei tessuti possono aderire, migrare, proliferare e differenziare, influenzando anche la sopravvivenza, la forma e la funzione delle varie cellule. Gli stimoli meccanici, a seconda della **stiffness** (rigidezza) della matrice extracellulare, possono promuovere il differenziamento di una cellula verso un tipo di tessuto piuttosto che un altro. Ad esempio, una cellula staminale mesenchimale adulta può dare origine a cartilagine, osso oppure a tessuto adiposo. La scelta può dipendere dalla rigidezza del substrato, per cui una matrice rigida dirige il differenziamento della cellula staminale mesenchimale verso l'osso, mentre una matrice soffice spinge il differenziamento in senso adipocitario (grasso) [figura 9 

Figura 9 I segnali di induzione al differenziamento cellulare



QUANDO LE CELLULE "STONANO"...

Sulla base di quanto abbiamo descritto, tutti i processi cellulari, quali proliferazione, differenziamento, morte cellulare ecc. sono finemente regolati. È quindi abbastanza facile immaginare che se i direttori d'orchestra sbagliano a dirigere, le cellule cominciano a stonare.

Quando una cellula stona significa che non è più in grado di esercitare la sua corretta funzione: ciò è alla base di molte malattie, compreso il tumore maligno (cancro).

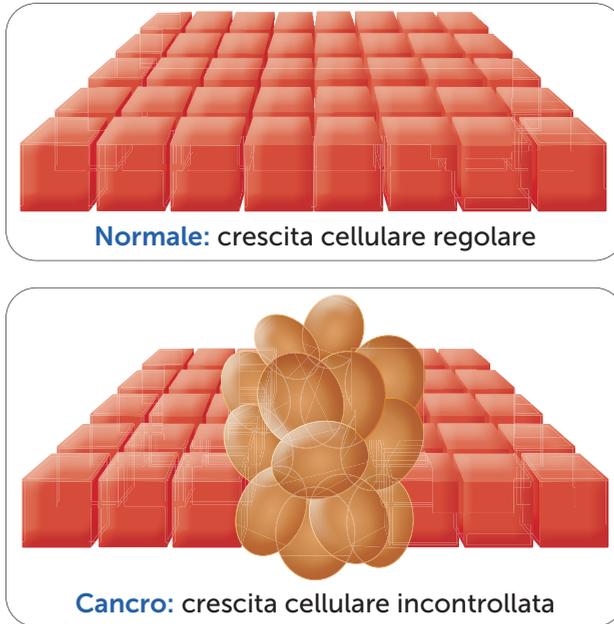
La parola tumore deriva dal latino *tumor* (rigonfiamento, gonfiore) ed è usata per indicare l'abnorme sviluppo di un tessuto dell'organismo. Generalmente i tumori sono suddivisi in due grandi categorie: i tumori benigni e quelli maligni.

Il tumore rappresenta una delle prime malattie umane a essere stata collegata a un difetto nei meccanismi di regolazione epigenetica. Si è osservato, ad esempio, che il mancato silenziamento di alcuni geni causa una perdita di specializzazione funzionale delle cellule, le quali impazziscono e "suonano" lo spartito (DNA) in modo sbagliato.

Analogamente, un'alterazione nella stiffness di un tessuto, determinata da una modificazione della matrice extracellulare, può essere la causa dell'insorgenza di diversi tumori e dell'invasione delle cellule impazzite (tumorali) verso altri organi e tessuti (metastasi).

Negli anni recenti, diverse evidenze sperimentali hanno portato quindi al concetto che lo sviluppo del cancro rappresenti un sovvertimento dei naturali processi di omeostasi (equilibrio). Le cellule tumorali infatti acquisiscono la capacità di proliferare senza sottostare ai segnali, esterni o interni alla cellula stessa, che dovrebbero di solito inibire la crescita dei tessuti (**oncosoppressori**) e sfruttano invece, a loro vantaggio, i segnali che la promuovono (**oncogeni**). Il risultato è una proliferazione incontrollata delle cellule [figura 10 

 **Figura 10** La proliferazione cellulare in condizioni normali (pannello in alto) e nei tumori (pannello in basso)



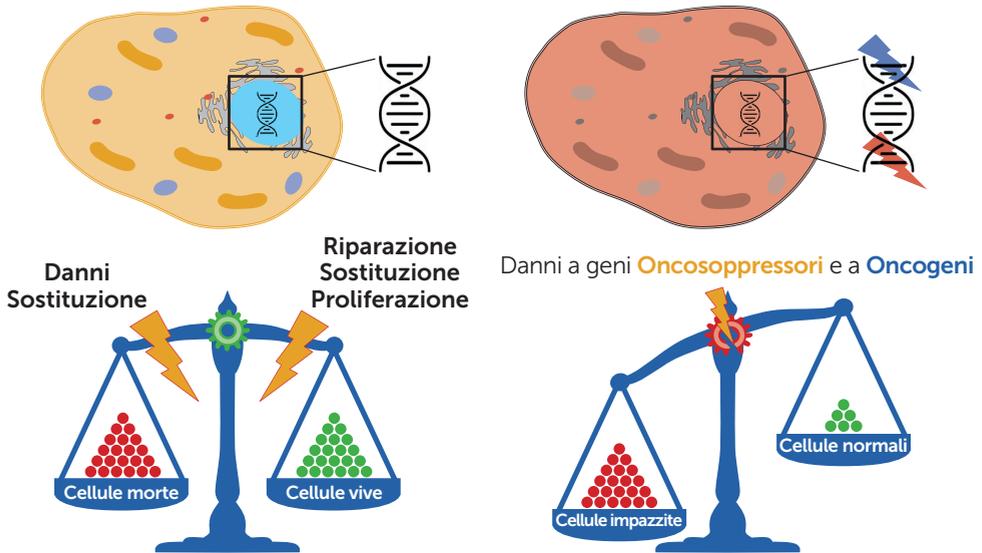
I SEGRETI DEL CANCRO

In che modo
le cellule del nostro
corpo possono dare
origine al cancro?

In realtà, non si può parlare di un'unica malattia chiamata cancro, ma di diverse malattie, con cause diverse e distinte, che colpiscono i vari organi e tessuti, e che richiedono quindi esami diagnostici e soluzioni terapeutiche particolari.

Tuttavia, è possibile identificare, nonostante le molteplici sfaccettature, delle caratteristiche e particolarità comuni a tutti i tumori. Abbiamo visto che, a volte, una cellula dell'organismo impazzisce: perde alcune sue proprietà di regolazione, acquisisce la capacità di dividersi senza controllo e comincia a moltiplicarsi al di fuori di ogni regola. Questa cellula tumorale è ora in grado di vivere più a lungo e può invadere i tessuti adiacenti [**figura 11** .

Figura 11 Cellule normali e cellule impazzite



Alterazioni a livello della molecola del DNA e dei meccanismi di riparo e di controllo della proliferazione cellulare possono portare una cellula normale a diventare una cellula tumorale, impazzita.

Ma perché accade? Il DNA contiene tutte le informazioni necessarie alla cellula per poter vivere e crescere, ma anche regolare le cellule circostanti e autoregolarsi. All'interno del DNA, infatti, possiamo identificare delle regioni contenenti i geni (l'informazione genica), molti dei quali codificano per **proteine**, altri hanno una funzione di **regolazione**, altri ancora hanno una **funzione sconosciuta**.

Sappiamo che il cancro origina da un accumulo di mutazioni, cioè una serie di **alterazioni dei geni** in grado di regolare la proliferazione, la sopravvivenza delle cellule, la loro adesione e la loro mobilità. Queste mutazioni possono svilupparsi in tempi molto lunghi, anche sotto l'influenza di stimoli esterni.

Spesso, grazie a una serie di **freni di emergenza** all'interno delle cellule stesse, il tumore può esistere in forma benigna: le cellule proliferano più del dovuto ma rimangono delle masse ben delimitate. Quando questa tappa viene saltata, si arriva alla malignità senza evidenti segni precursori.

Quali sono le cause della mutazione genetica? Oggi i ricercatori sanno che solo in rari casi le cause necessarie e sufficienti per lo sviluppo del tumore sono già “scritte” nei geni, cioè sono **ereditarie**. Nella maggioranza dei tumori, sono determinate da **cause ambientali**; sono il frutto cioè dell’esposizione prolungata ad agenti cancerogeni, di origine chimica, fisica o virale. È stato dimostrato, ad esempio, che il fumo di sigaretta, l’amianto, alcune sostanze sviluppate dalla combustione del petrolio o del carbone, l’alcol, una dieta squilibrata, i raggi ultravioletti del sole, possono **sommarsi a una “fragilità” genetica** e arrivare a creare delle mutazioni che non si riscontrano in altri individui. In altri casi, le mutazioni si generano a causa di errori nel meccanismo di replicazione delle cellule, indipendentemente dall’influenza dell’ambiente esterno.

Sono quattro le classi di geni che, se alterati, possono dare origine alla cellula tumorale e quindi al tumore:

- ⊙ **geni proto-oncogeni**: codificano per proteine che controllano l’entrata in ciclo della cellula e la progressione del ciclo mitotico. I proto-oncogeni, mutati o attivati in seguito ad alterazioni a livello del DNA, vengono chiamati **oncogeni** (ad esempio: Ras, Rb, Src ecc.);
- ⊙ **geni oncosoppressori**: codificano per proteine che sono in grado di inibire la proliferazione cellulare, agendo come un freno;
- ⊙ **geni implicati nel processo di morte cellulare programmata**: codificano per proteine implicate nel processo di apoptosi (una sorta di autodistruzione delle cellule che si attiva quando la cellula è danneggiata, per evitare danni maggiori all’individuo). Le mutazioni a livello di questi geni impediscono che la cellula possa entrare in apoptosi e favoriscono quindi la sopravvivenza della cellula mutata;
- ⊙ **geni implicati nei meccanismi di riparazione del DNA**: la cellula possiede diversi sistemi di controllo e riparazione del DNA e, se una proteina che ripara il DNA è mutata, questa mutazione rende impossibile la riparazione delle lesioni al genoma cellulare. Le mutazioni non riparate possono accumularsi e portare allo sviluppo di una cellula tumorale.

Ci possono essere, inoltre, altri geni che aiutano il tumore, come ad esempio quelli che interferiscono con le risposte del sistema immunitario oppure i geni che aumentano le capacità migratorie delle cellule tumorali.

 **Figura 12** Le dieci caratteristiche di una cellula tumorale



Oggi sappiamo che tutte le forme di cancro hanno almeno dieci caratteristiche comuni [figura 12 ]. I primi a suggerire che la maggior parte dei tipi di cancro ha dei tratti distintivi comuni (*hallmarks of cancer*) sono stati Douglas Hanahan e Robert A. Weinberg in base ad alcuni studi condotti nel 2000 e poi rivisitati nel 2011.

Le dieci caratteristiche del cancro sono:

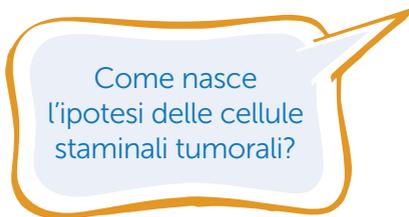
- ⊙ proliferazione indipendente dai fattori di crescita;
- ⊙ insensibilità ai fattori che bloccano la crescita cellulare;
- ⊙ aggirare i meccanismi di morte cellulare;
- ⊙ proliferare in maniera illimitata;

- ⊙ riprogrammare il metabolismo energetico della cellula;
- ⊙ promuovere l'angiogenesi;
- ⊙ migrazione e metastasi;
- ⊙ evasione del sistema immunitario;
- ⊙ instabilità genomica;
- ⊙ infiammazione.

La caratteristica principe del cancro è la crescita incontrollata delle cellule che lo compongono; le cellule tumorali proliferano anche in assenza di fattori che stimolano la crescita, perdono i “freni di emergenza” interni alle cellule stesse e risultano insensibili agli stimoli inibitori provenienti dalle altre cellule del tessuto da cui il tumore si origina. Parallelamente alla divisione incontrollata, le cellule tumorali sono **insensibili agli stimoli di morte** cellulare.

Affinché il tumore però possa continuare a crescere ha bisogno di molte sostanze nutrienti e per fare questo può: 1. rimodellare il proprio metabolismo in modo da permettere un tasso di crescita molto elevato; 2. produrre fattori in grado di agevolare la formazione di nuovi vasi sanguigni. Questo ultimo fenomeno prende il nome di **neo-angiogenesi**; in questo modo il tumore si assicura un approvvigionamento di tutte le sostanze nutritive di cui necessita.

Il tumore, quindi, può continuare a **dividersi all'infinito**, anche a discapito dell'accuratezza con cui replica il suo genoma. Al tumore, infatti, non interessa che la replicazione delle sue cellule figlie sia perfetta, ne vuole solo aumentare il numero. L'elevata e rapida proliferazione cellulare, unita alla mancanza di controllo della qualità del DNA, fa sì che durante la replicazione cellulare si accumulino errori nel DNA che causano **instabilità genetica**.

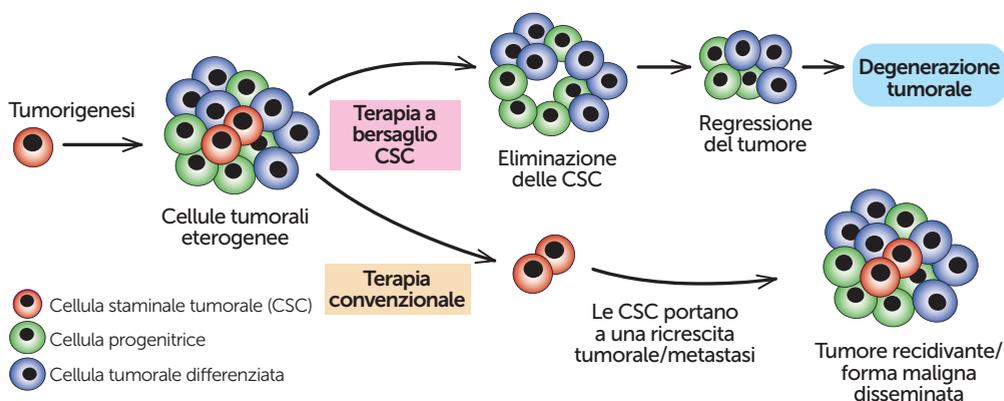


Si pensa, inoltre, che le cellule tumorali sfruttino a loro vantaggio alcuni meccanismi specifici delle cellule staminali normali: innanzitutto, esprimono alti livelli di un enzima, la telomerasi, che permette loro di evitare la senescenza replicativa. Inoltre, alcune cellule del tumore si comportano come vere

e proprie **cellule staminali tumorali**: sono capaci cioè di riformare il tumore nella sua eterogeneità cellulare, mantenendo la capacità di dividersi all'infinito.

L'ipotesi delle cellule staminali tumorali spiegherebbe il motivo per cui solo alcune cellule del tumore sono in grado di riformare una massa tumorale anche in seguito a una resezione apparentemente completa della massa tumorale. Si è osservato, infatti, che i trattamenti chemioterapici utilizzati per la terapia anti-tumorale colpiscono in modo preponderante le cellule con un'elevata attività proliferativa e non colpiscono le cellule staminali, dotate di basso potenziale proliferativo. Questo potrebbe essere il motivo per cui le cellule staminali, se impazzite, riformano per intero il tumore [figura 13 ].

 **Figura 13** Strategie terapeutiche antitumorali

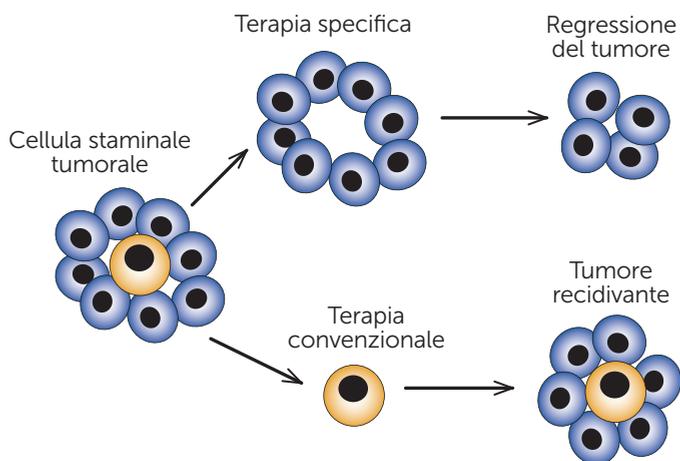


È necessario, quindi, trovare strategie terapeutiche innovative per aggredire in modo selettivo le cellule staminali coinvolte nel tumore e indurre la regressione del tumore stesso [figura 14 ].

Inoltre, recenti evidenze sperimentali hanno chiarito il “doppio” legame tra **tumore e infiammazione**, una delle dieci caratteristiche comuni. I ricercatori hanno dimostrato, infatti, che i **macrofagi**, cellule infiammatorie presenti all'interno dei tumori, non svolgono come dovrebbero il loro ruolo di difesa dell'organismo, ma **aiutano lo sviluppo del cancro** in due modi:

- ⊙ alcune forme croniche di infiammazione in determinati organi favoriscono l'insorgere del tumore: si pensi, ad esempio, alla malattia in-

 **Figura 14** Nuove strategie terapeutiche: aggredire le cellule staminali alterate (tumorali) per colpire più efficacemente il tumore ed evitare le recidive



fiammatoria intestinale, che rappresenta un terreno favorevole per il cancro del colon retto;

- ⊙ indipendentemente dal fatto che il tumore sia stato o meno “determinato/aiutato” a svilupparsi da un’infezione precedente, crea attorno a sé un ambiente infiammatorio, utile per la sua crescita.

LA CELLULA IMPAZZITA INVADE ALTRI TESSUTI

Nelle forme più aggressive di cancro, le cellule tumorali migrano dalla sede originaria (tumore primario) e invadono altri tessuti, generando tumori secondari. Si parla, in questo caso, di metastasi. Sono tipiche delle fasi più avanzate della progressione del tumore che inizialmente è localizzato, cioè limitato all’organo dove si è formato, e solo in seguito cresce e colonizza altri distretti dell’organismo. Le cellule tumorali, al fine di acquisire un fenotipo invasivo, subiscono una serie di modificazioni:

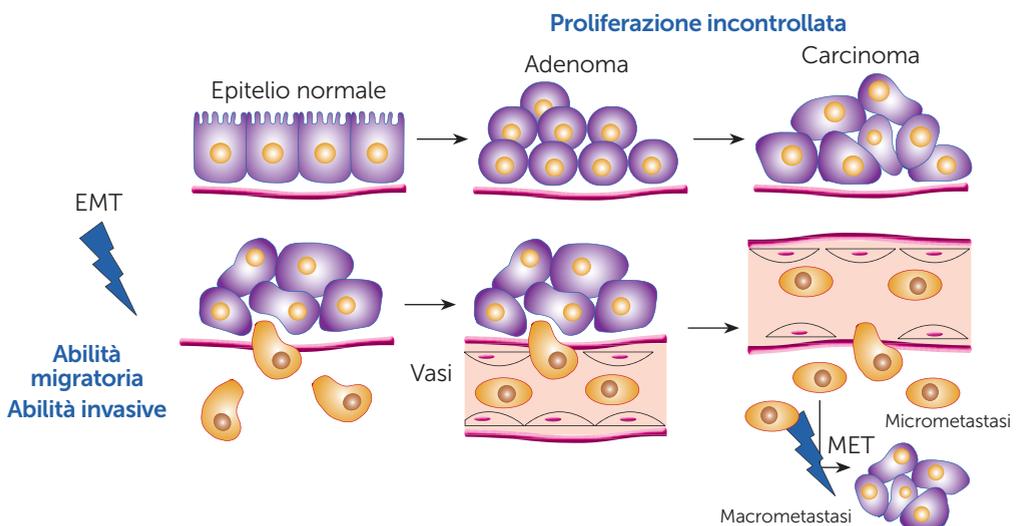
- ⊙ perdita delle adesioni e delle interazioni tra le cellule;
- ⊙ acquisizione della capacità di degradare la matrice extracellulare per aprirsi una nuova “strada”;

- ⊙ acquisizione della capacità di migrare all'interno della matrice extracellulare.

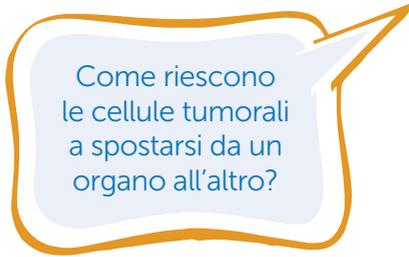
Durante la metastatizzazione le cellule tumorali vanno incontro prima a un processo chiamato transizione epitelio-mesenchimale (**EMT**) e, successivamente, a uno chiamato transizione mesenchima-epiteliale (**MET**).

Le cellule epiteliali sono le cellule che rivestono gli epitelii, uno dei tessuti che caratterizzano il nostro corpo. Sono in stretto contatto le une con le altre e questo è dovuto all'alto numero di giunzioni cellulari che contribuiscono a formare un tessuto compatto e resistente ai traumi. Le cellule epiteliali poggiano su una membrana (membrana basale) e sono praticamente immobili, con una polarizzazione apice-base. Durante la transizione EMT queste cellule acquisiscono capacità migratorie e invasive. Uno dei primi eventi che si verifica è la perdita della polarizzazione apico-basale, tipica delle cellule immobili, per acquisire la polarizzazione tipica delle cellule migranti. Vengono perse anche tutte le giunzioni e connessioni con le altre cellule circostanti, il che consente a queste cellule di muoversi liberamente. Tutte queste alterazioni fanno sì che queste cellule acquisiscano le caratteristiche fenotipiche delle cellule mesenchimali [figura 15 ].

 **Figura 15** La metastatizzazione delle cellule



Le cellule tumorali-mesenchimali entrano quindi nel circolo sanguigno/linfatico e, una volta allontanatesi dal tessuto di origine, sono in grado di invadere altri tessuti (tessuti secondari).



Il tumore può raggiungere organi lontani utilizzando diverse vie. Le più comuni sono il circolo linfatico e quello sanguigno. Le cellule del tumore cominciano a farsi largo nel tessuto di origine fino ad arrivare ai **linfonodi**, che hanno la funzione di **stazioni di controllo**, con il compito di bloccare il passaggio di molecole estranee.

Se le cellule maligne riescono a superare il filtro dei linfonodi, si immettono nel circolo linfatico e possono arrivare anche in aree molto distanti dal loro organo di origine.

Dal circolo linfatico le metastasi possono passare nel torrente circolatorio grazie alle numerose vie di comunicazione tra i due sistemi.

A volte le cellule tumorali possono entrare direttamente nei vasi sanguigni attraversandone le pareti. Per le cellule tumorali riuscire a sopravvivere all'attacco del sistema immunitario attivo nei vasi sanguigni è un'impresa difficile ma non impossibile. Infatti il tumore riesce a **mascherarsi** e a sfuggire al controllo immunitario.

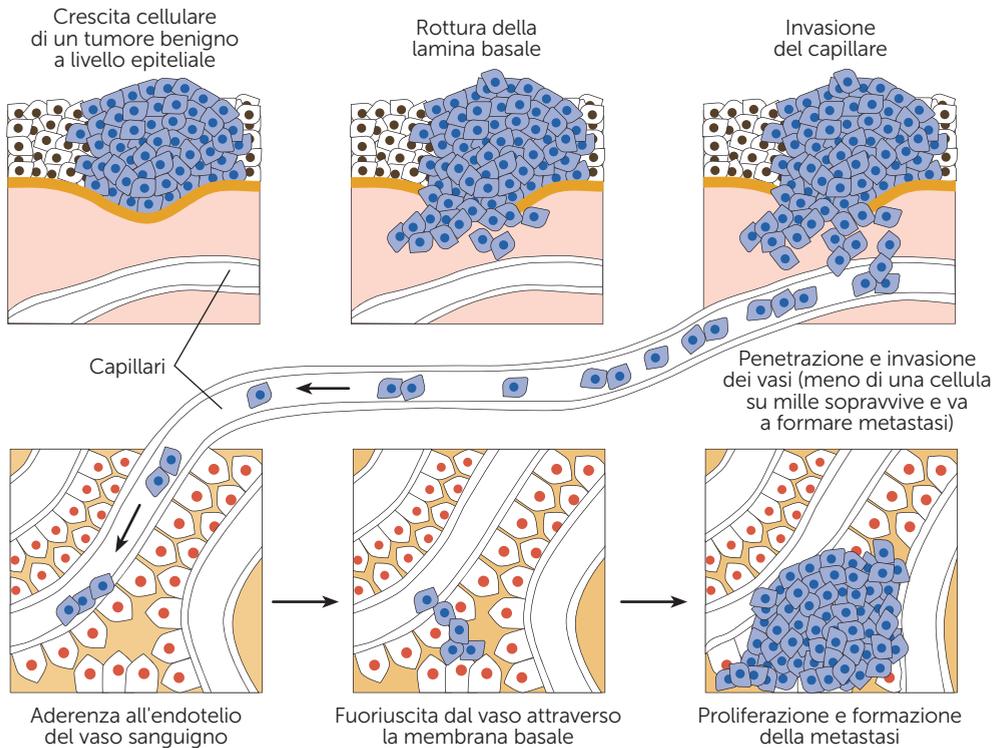
Alcune cellule riescono a raggiungere una nuova sede di colonizzazione dove cominciano a riprodursi e danno origine a un nuovo tumore.

Una volta che queste cellule si sono stabilite nel tessuto secondario devono perdere le loro capacità migratorie e tutte le caratteristiche delle cellule mesenchimali. A questo scopo iniziano il processo MET.

Le cellule tumorali metastatizzanti prendono contatto con le cellule epiteliali tramite fattori di adesione e iniziano una riorganizzazione strutturale che le riporta al loro stato iniziale di cellule epiteliali.

Queste cellule sono quindi in grado di replicarsi e dare origine a un tumore secondario [**figura 16** ].

Figura 16 Irruzione delle cellule tumorali nel circolo sanguigno



LA CELLULA IMPAZZITA PUÒ SFUGGIRE AI SOLDATI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

Il sistema immunitario è una complessa macchina da difesa che il nostro organismo ha messo a punto per prevenire e combattere le aggressioni da agenti patogeni esterni. È una squadra militare ben architettata che comprende diversi tipi cellulari, ognuno dei quali svolge funzioni specifiche. Queste cellule lavorano insieme e si coordinano al meglio per cercare di riconoscere, combattere ed eliminare gli agenti patogeni esterni come virus, batteri, funghi e parassiti.

Discriminando tra **self** (tutto ciò che appartiene all'organismo) e **non-self** (tutto ciò che non appartiene all'organismo), il sistema immunitario riesce a

identificare e a combattere solo le minacce che provengono dall'esterno, preservando l'integrità delle cellule sane. Le molecole riconosciute dal sistema immunitario vengono chiamate **antigeni**: sono proteine o enzimi presenti sugli agenti patogeni e, di conseguenza, riconosciuti come non-self dall'organismo.

Una delle caratteristiche più importanti che una cellula cancerosa deve possedere, oltre a quelle descritte in precedenza, è quindi l'**elusione della risposta immunitaria**.

La prova che il sistema immunitario può identificare ed eliminare le cellule cancerose è data dall'aumento dell'incidenza di malattie tumorali che si verificano in pazienti trapiantati e sottoposti a terapia immunosoppressiva (una terapia che è in grado di inibire l'azione del sistema immunitario). Questa funzione svolta dal sistema immunitario è chiamata **immunosorveglianza** contro il cancro.

Il sistema immunitario può essere suddiviso in due principali categorie: l'immunità innata e l'immunità acquisita (o adattativa).

L'**immunità innata**, detta anche aspecifica, è la prima linea di difesa presente nei soggetti il cui sistema immunitario non si è ancora completamente sviluppato. Sono considerate parte dell'immunità innata:

- ⊙ le **barriere anatomiche**, come ad esempio la pelle, le quali oppongono un'azione soprattutto fisica contro eventuali agenti;
- ⊙ le **barriere fisiologiche**, come ad esempio **a.** l'aumento della temperatura (la febbre), sulla base del fatto che molti microrganismi non sopravvivono a temperature particolarmente alte; **b.** il pH acido di alcuni organi, come lo stomaco, in quanto diversi microrganismi non sopravvivono a un pH acido; **c.** l'infiammazione, che rappresenta la risposta di un tessuto attaccato da un agente patogeno e che comporta l'attivazione di una serie di segnali chimici volti a orchestrare l'eliminazione dell'agente nocivo.

I soldati del sistema immunitario innato sono i linfociti NK (Natural killer), i mastociti, gli eosinofili, i basofili, i macrofagi, i neutrofilo e le cellule dendritiche. Cosa succede se un agente patogeno riesce a superare i meccanismi di difesa dell'immunità innata?

In questo caso interviene l'**immunità acquisita**, che produce una risposta specifica di cui l'organismo conserva poi la memoria.

I soldati dell'immunità acquisita sono i linfociti (B e T), i quali riconoscono l'antigene (una sorta di etichetta) di un agente estraneo e lo attaccano in modo specifico e selettivo attraverso la produzione di speciali "armi", gli **anticorpi** [figura 17 ].

Immunità innata e immunità acquisita possono sferrare insieme, in sinergia, un attacco ancora più efficace verso un agente nocivo. I soldati del sistema immunitario entrano in azione anche nei confronti di una cellula impazzita. La trasformazione neoplastica altera, infatti, l'espressione delle proteine presenti sulla parete delle cellule tumorali e questo fa sì che esse vengano riconosciute come proteine estranee.

Il sistema immunitario attacca le cellule tumorali nello stesso modo in cui attacca le cellule infettate da un virus: i linfociti Natural killer aggrediscono direttamente le cellule tumorali uccidendole; oppure i macrofagi, speciali cellule appartenenti ai globuli bianchi, oltre a distruggere batteri, virus e cellule morte, possono riconoscere alcune proteine anomale (etichette) presenti sulla superficie delle cellule tumorali e quindi aggredirle, fagocitandole.

I tempi di reazione del sistema immunitario nei confronti delle cellule tumorali sono però molto più lenti rispetto a quelli contro i patogeni esterni. In alcuni casi, il tumore non è in grado di produrre infiammazione e passa quindi inosservato per molto tempo; in altri, riesce addirittura a eludere i meccanismi di difesa.

 **Figura 17** Attacco e distruzione di una cellula tumorale da parte di linfociti T



Le cellule tumorali possiedono caratteristiche genetiche che le differenziano dalle altre cellule dell'organismo, sulla base di una differente espressione di antigeni. Gli antigeni che stimolano la risposta immunitaria adattativa anti-tumorale sono chiamati **antigeni tumorali**. Gli antigeni presenti sulle cellule tumorali ma non su quelle normali sono gli antigeni **tumore-specifici**, mentre gli antigeni espressi sulle cellule tumorali, ma in minor quantità anche sulle sane, sono chiamati antigeni **tumore-associati**. Più a lungo il tumore cresce, più acquisisce mutazioni a livello delle proteine che vengono riconosciute dal sistema immunitario. Questo causa un rallentamento nell'individuazione e nell'eliminazione del tumore da parte del sistema immunitario.

I **linfociti T citotossici** sono i maggiori killer delle cellule tumorali che, per sfuggire al loro riconoscimento, diminuiscono drasticamente l'espressione dell'MCH I che presenta gli antigeni. Molti pazienti hanno sviluppato una risposta immunitaria contro il tumore ma alcune cellule, non esprimendo più il complesso MHC I, sfuggono alla risposta immunitaria e si espandono.

I tumori, oltre a eludere la risposta immunitaria, possono riprogrammarla a loro favore. In alcuni casi, alcune cellule T possono aiutare lo sviluppo del tumore; alcuni tumori, inoltre, producono molecole chiamate citochine (ad esempio, TGF- β) che creano un ambiente tumorale immunosoppressivo che può essere rinforzato dal reclutamento di altri tipi cellulari come macrofagi, neutrofilii ecc.

La ricerca degli ultimi decenni ha permesso di capire come il tumore riesca non solo a sfuggire agli attacchi del sistema immunitario, ma addirittura a reclutarne alcune componenti perché lo difendano e ne favoriscano lo sviluppo. Sulla base di queste conoscenze sempre più approfondite, medici e biologi hanno messo in atto diverse strategie, dette "immunoterapie" le quali sono in grado di risvegliare la capacità dell'organismo di difendersi dal tumore, "rieducando" il sistema immunitario a tenere sotto controllo ed eliminare efficacemente le cellule tumorali.

Una delle strade più promettenti per il futuro dell'immunoterapia è quella che prevede l'uso di linfociti CAR-T (Chimeric Antigen Receptor). I linfociti T chimerici sono cellule del sistema immunitario del paziente stesso (i linfociti T, appunto), ingegnerizzati in laboratorio in modo da rispondere in maniera più efficace contro il tumore una volta reintrodotti nell'organismo.

Il metodo prevede in primo luogo il prelievo di linfociti T dal sangue del paziente e la loro modifica in laboratorio. Questi linfociti sono in grado di esprimere il CAR (Chimeric Antigen Receptor). Si tratta di un recettore transmembrana, che attraversa cioè per tutto il suo spessore la membrana cellulare. In questo modo, i linfociti sono in grado prendere di mira in maniera specifica le cellule tumorali e successivamente possono attivarsi con particolare aggressività contro le cellule tumorali stesse. In questo modo, i linfociti diventano dei veri e propri killer antitumorali.

I linfociti CAR-T hanno ottenuto risultati straordinari, con oltre il 90% di successo nelle leucemie linfoblastiche acute dei bambini che resistono alle terapie tradizionali o vanno incontro a una recidiva dopo le cure. Risultati positivi si sono riscontrati anche negli adulti.

L'importanza dell'immunoterapia in campo oncologico è confermata anche dall'assegnazione, nel 2018, del premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina a James P. Allison e Tasuku Honjo. Le loro scoperte riguardano due proteine capaci di attivare il sistema immunitario e renderlo attivo nel combattere i tumori. Queste scoperte hanno permesso lo sviluppo delle terapie anticancro come la CAR-T che, come abbiamo visto, sfruttano proprio l'azione del sistema immunitario contro le cellule malate.



STORIA DEL TUMORE E SITUAZIONE ATTUALE

Contrariamente a quanto si pensi, Il tumore è una malattia antica. Nota già agli antichi egizi nel 1850 a.C., il tumore è stato a lungo considerato una malattia “clandestina, che si esitava perfino a nominare”, come scrive il medico Siddhartha Mukherjee nel suo libro *L'Imperatore del male*.

L'incidenza dei tumori nel mondo è in costante aumento. Questo fenomeno è dovuto soprattutto all'aumento della vita media nella popolazione, che è uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo delle patologie neoplastiche. L'aumento è però in realtà un fenomeno per lo più apparente, che dipende dalla disponibilità di strumenti diagnostici più sofisticati e dai programmi di prevenzione e screening che permettono di individuare forme tumorali tal-

mente precoci da poter essere curate bene e talvolta anche guarire completamente. Aumentano quindi i tassi di incidenza, ma diminuiscono quelli di **mortalità**, perché si evita che la malattia progredisca in maniera aggressiva. Tenendo conto di questa variabile, la frequenza dei nuovi casi di cancro appare stabile.

Secondo uno studio recente, pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica *Annals of Oncology*, il cancro è più curabile rispetto al passato ma resta ancora molto da fare. Per alcuni tipi di cancro, come le leucemie e i tumori al testicolo, il calo di mortalità è significativo e costante nel tempo, soprattutto grazie alle **conquiste della medicina**; per molti altri, il successo è da attribuire soprattutto alla **prevenzione**, con una **diagnosi sempre più precoce**.

Nel caso, ad esempio, del tumore ai polmoni, negli ultimi anni si è registrato un calo di mortalità nei pazienti di sesso maschile, dovuto secondo alcuni studi, al diminuito consumo di tabacco.

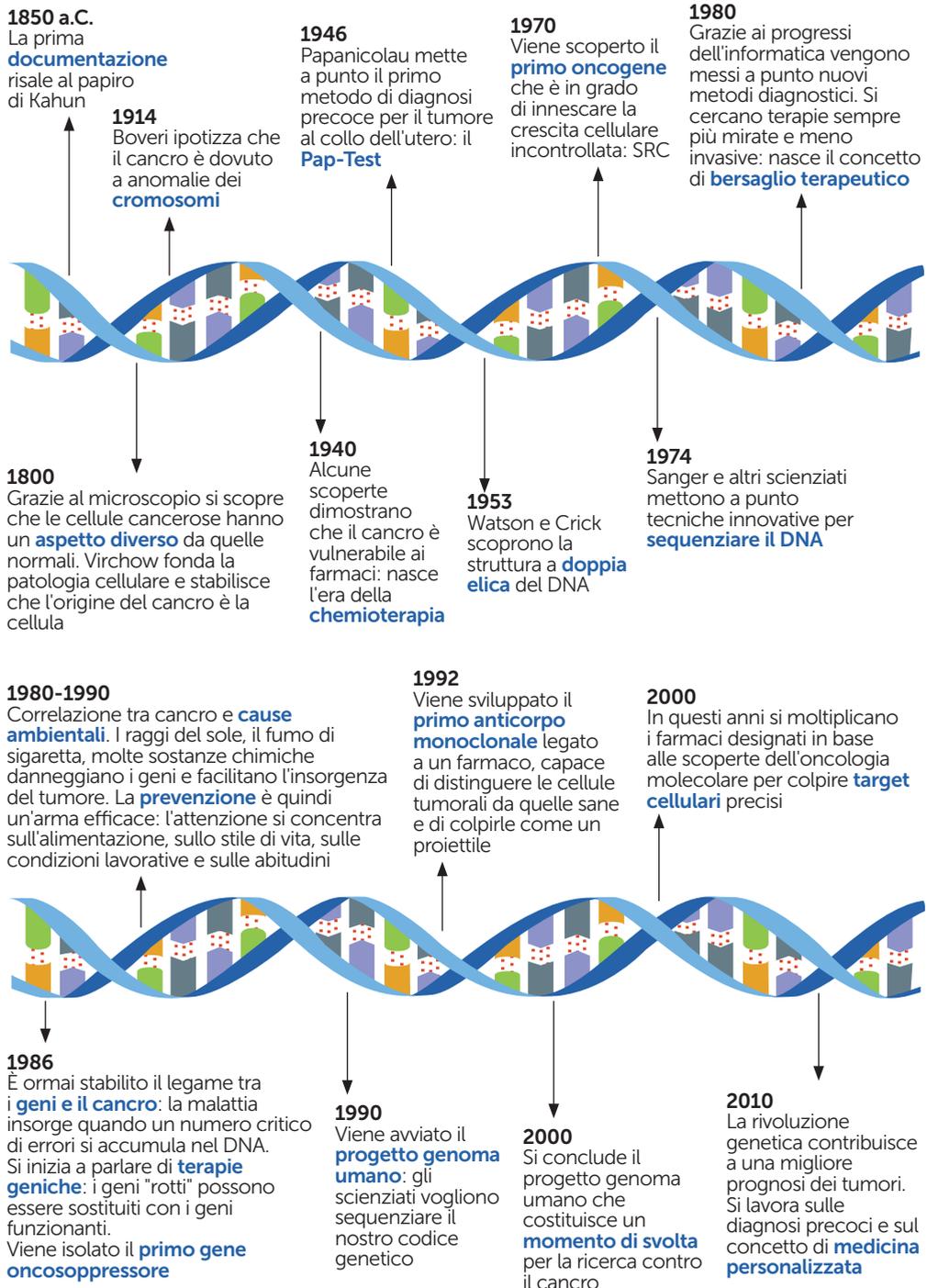
È quindi fondamentale mantenere uno stile di vita sano in grado di prevenire l'insorgenza di tumori o patologie debilitanti, così come è importante contattare un medico non appena qualcosa nel nostro organismo ci sembra strano; questo, unitamente a check-up periodici, ci permette di non ignorare i campanelli di allarme che il nostro corpo ci invia.

La **figura 18**  riassume i principali passaggi chiave nella caratterizzazione e nella lotta a questa malattia, che se una volta “si esitava anche a nominare” oggi appare sempre più curabile.

EVITARE IL CANCRO È UNA QUESTIONE DI STILE

Nei paragrafi precedenti abbiamo visto come, nella maggior parte dei casi, l'insorgenza di un tumore non può essere ricondotta a una singola causa, salvo in alcune rare forme ereditarie. Lo sviluppo di un tumore è generalmente un processo multifattoriale, in cui diversi fattori di rischio contribuiscono alla comparsa della patologia. Tra questi, lo stile di vita e l'ambiente in cui si vive rientrano nei fattori di rischio “modificabili”; in altre parole, adottare uno stile di vita sano è fondamentale per ridurre il rischio di sviluppare un tumore.

 **Figura 18** Le tappe della ricerca oncologica



Nel 2021, il **Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (World Cancer Research Fund, WCRF)** ha pubblicato un importante aggiornamento di tutti gli studi scientifici dedicati al rapporto tra alimentazione, stili di vita e tumori. Il WCRF ribadisce che circa il **40% dei casi di cancro** potrebbe essere prevenuto attraverso scelte di vita salutari. Le raccomandazioni principali degli esperti includono 10 cose da fare per prevenire le malattie oncologiche.

- 1. Mantenere il proprio peso nella norma per tutta la vita** (evitare sovrappeso e obesità per ridurre il rischio di numerosi tumori).
- 2. Mantenersi fisicamente attivi tutti i giorni** (è raccomandato svolgere almeno 150 minuti di attività fisica moderata o 75 minuti di attività intensa ogni settimana per ridurre il rischio oncologico. È comunque sufficiente un impegno fisico pari a una camminata veloce per almeno mezz'ora al giorno).
- 3. Seguire una dieta ricca di cereali integrali, verdura, frutta e legumi.**
- 4. Limitare il consumo di “fast food” e altri alimenti lavorati ricchi in grassi e zuccheri.**
- 5. Limitare il consumo di carni rosse semplici, processate e conservate.**
- 6. Limitare il consumo di bevande zuccherate.**
- 7. Limitare il consumo di bevande alcoliche.**
- 8. Assicurarsi un apporto sufficiente di tutti i nutrienti essenziali attraverso gli alimenti.**
- 9. Allattare i bambini al seno per almeno 6 mesi.**
- 10. Seguire le raccomandazioni per chi ha ricevuto una diagnosi di tumore.**

Nel rapporto redatto dagli esperti del Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro si sottolineano altre buone pratiche che dovrebbero essere seguite dalla popolazione generale per la prevenzione oncologica. La prima abitudine nociva da abbandonare è senza dubbio il fumo; così come è importante evitare di esporsi al sole senza alcuna protezione.



CONCLUSIONI

Ogni giorno, ogni ora, ogni minuto miliardi di cellule nel nostro organismo convivono, si parlano, interagiscono e si moltiplicano secondo equilibri rigo-

rosi e stabiliti. Quando qualcosa in questo fantastico equilibrio però fallisce, qualche cellula può impazzire e dare origine al tumore.

In questo volume abbiamo cercato di spiegare la vita di una cellula e quali fattori possono contribuire a far impazzire i “mattoni”, le cellule per l'appunto, che costituiscono ogni tessuto, organo, sistema e apparato dell'organismo vivente.

Anche se molto rimane ancora da fare, la ricerca contro il cancro ha fatto enormi progressi nella terapia antitumorale, rendendo alcuni tipi di cancro completamente curabili e aprendo la strada a nuovi approcci terapeutici.

Capire i segreti di una cellula tumorale, e quindi i meccanismi molecolari che trasformano una cellula normale in una cellula tumorale, rappresenta ancora oggi una delle grandi sfide della ricerca oncologica.

Abbiamo imparato che non esiste quasi mai un'unica causa che possa spiegare l'insorgenza di un tumore. A far impazzire una cellula normale concorrono diversi fattori. Ci può essere una componente genetica come, ad esempio, un gene mutato che rende la cellula più suscettibile alla malattia. Ma, affinché il tumore si sviluppi, è spesso necessario che si sommino altri fattori, i famosi fattori di rischio: il fumo, i raggi ultravioletti, l'alimentazione, l'alcol, la sedentarietà, l'obesità, l'inquinamento atmosferico, gli agenti chimici, gli agenti infettivi. Ognuno di questi fattori può concorrere ad alterare il delicato equilibrio cellulare e ad accendere gli interruttori molecolari che trasformano una cellula normale in una cellula impazzita.

Tutti possiamo fare la nostra piccola parte cercando di non far impazzire le nostre cellule: uno stile di vita sano, senza fumo, con una dieta equilibrata e tanto sport ci renderà sicuramente più forti contro le cellule impazzite! Noi abbiamo già iniziato... e voi?

Ci auguriamo che la lettura di questo volume che descrive con semplicità come siamo fatti e come funzioniamo incuriosisca e appassioni, a tal punto da pensare: “È così che funzioniamo! Ecco cosa posso fare per stare meglio e combattere quelle cellule pazze!”

La cellula
impazzita

PARTE SECONDA



TESTI

A cura degli allievi della classe quarta A della Scuola Media di Breganzona, Lugano, Svizzera (anno scolastico 2017-18).

Con il coordinamento della professoressa Cristiana Spinedi (docente di Italiano) e la supervisione del professor Lorenzo Destefani (docente di Scienze) e del direttore della scuola Fabrizio Buletti.

Scuola Media Breganzona
via Camara 59
CH - 6932 Breganzona (TI)
decs-sm.breganzona@edu.ti.ch
Direttore: Fabrizio Buletti

DISEGNI

Realizzazione, per la Scuola Romana dei Fumetti, di Alessandro Telve.

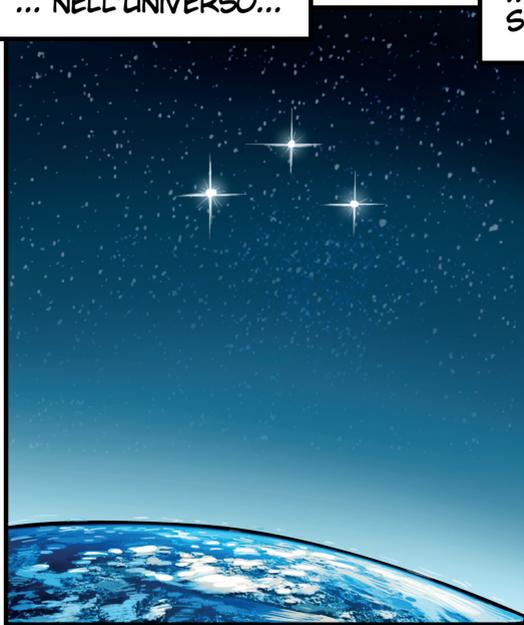
LA CELLULA IMPAZZITA

DA QUALCHE PARTE...



... NELL'UNIVERSO...

... LE NAVICELLE UVA, UVB E UVC
SI DIRIGONO VERSO IL PIANETA TERRA...



... DECISE A COLPIRE L'UMANITÀ...

FINALMENTE
UN PO' DI
SOLE VERO!

HAI PROPRIO RAGIONE,
CRISTINA... NON NE POTEVO PIÙ
DI **ABBRONZARMI** CON
LE LAMPADE!

A CHI LO
DICI! MA QUANTE
NE AVREMO
FATTE?

ADESSO SIAMO AD
APRILE... ABBIAMO
COMINCIATO A OTTOBRE...
SE CALCOLI UNA MEDIA DI
DUE A SETTIMANA...

QUARANTOTTO
BARRA
CINQUANTA!

IN MATEMATICA
SEI PROPRIO UNA
GRANDE! DOVRESTI FARE
LA SCIENZIATA...

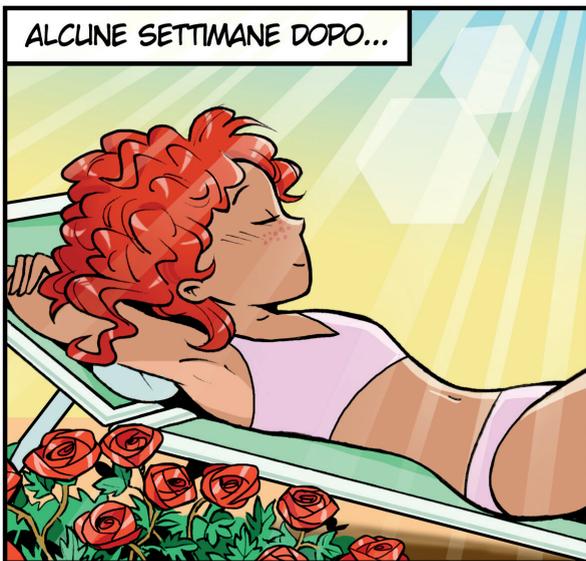
BEH, IN REALTÀ MI PIACEREBBE FARE
IL **MEDICO**... CURARE LA GENTE...
E TU, CHE VORRESTI FARE?

ANCORA NON CI HO
PENSATO... DEL RESTO
SIAMO ANCORA
ALLE MEDIE!





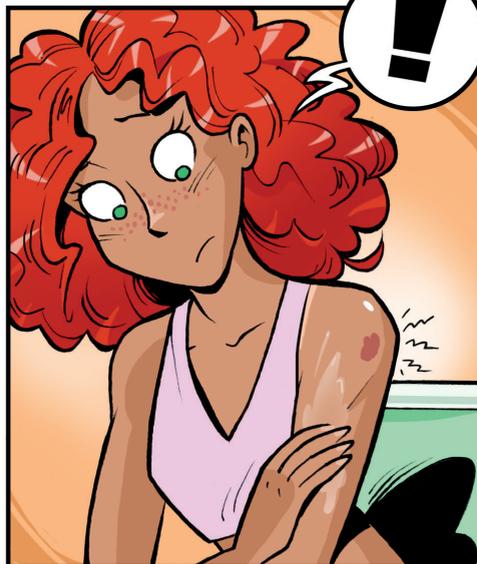
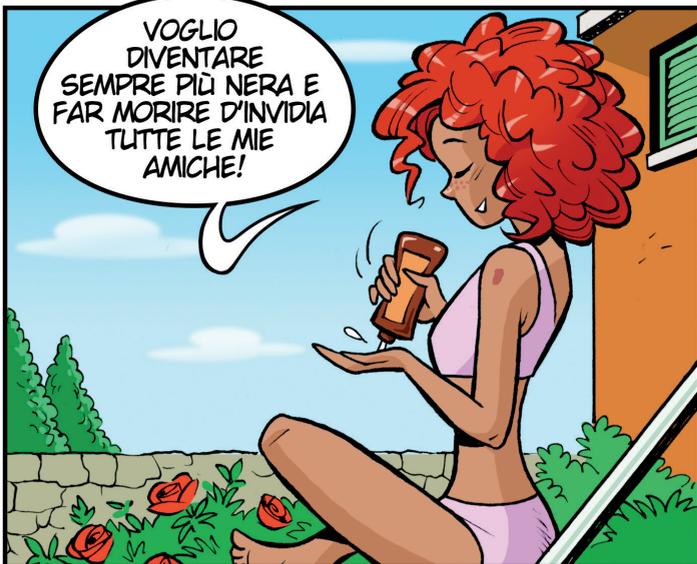
ALCUNE SETTIMANE DOPO...



E ADESSO UN PO' DI OLIO
SUPERABBRONZANTE!...



VOGLIO
DIVENTARE
SEMPRE PIÙ NERA E
FAR MORIRE D'INVIDIA
TUTTE LE MIE
AMICHE!



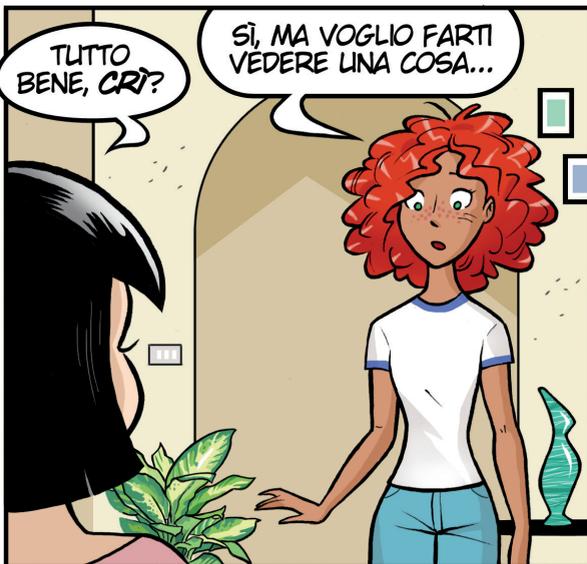
ACCIDENTI QUANTO
È CRESCIUTA...



... E COME
PRUDE!

SARÀ
MEGLIO
CHE NE PARLI
ALLA
MAMMA...









ALLORA, DOTTORE?

PURTROPPO NON HO BUONE NOTIZIE...



LA MACCHIA APPARSA SUL BRACCIO DI CRISTINA IN REALTÀ È UN TUMORE DELLA PELLE...



NON CAPISCO... CHE SIGNIFICA?

UN TUMORE? MA COM'È POTUTO ACCADERE?



CI SONO TRE TIPI DI RAGGI DI SOLE... E IMMAGINATE CHE OGNUNO DI ESSI SIA RAPPRESENTATO DA DELLE NAVICELLE SPAZIALI...

"... CI SONO GLI UVC, NAVICELLE COSÌ DEBOLI DA NON RIUSCIRE A SUPERARE L'ATMOSFERA... GLI UVB, NAVICELLE UN PO' PIÙ AVANZATE... MA SOLO POCHE RIESCONO A PASSARE..."



#1

BONK!

"... INFINE CI SONO GLI UVA... NAVICELLE PIÙ POTENTI,
IN GRADO DI OLTREPASSARE L'ATMOSFERA...
SONO PROPRIO QUESTI RAGGI CHE TI HANNO COLPITA!"



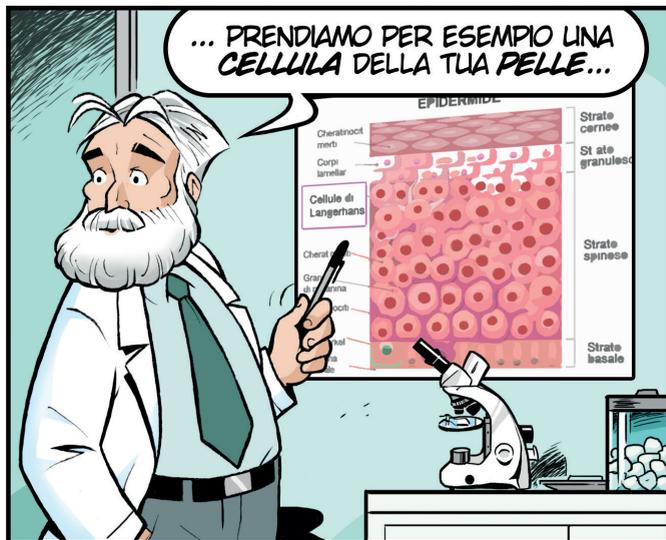
MA COME HANNO POTUTO
PROVOCARE IL TUMORE?



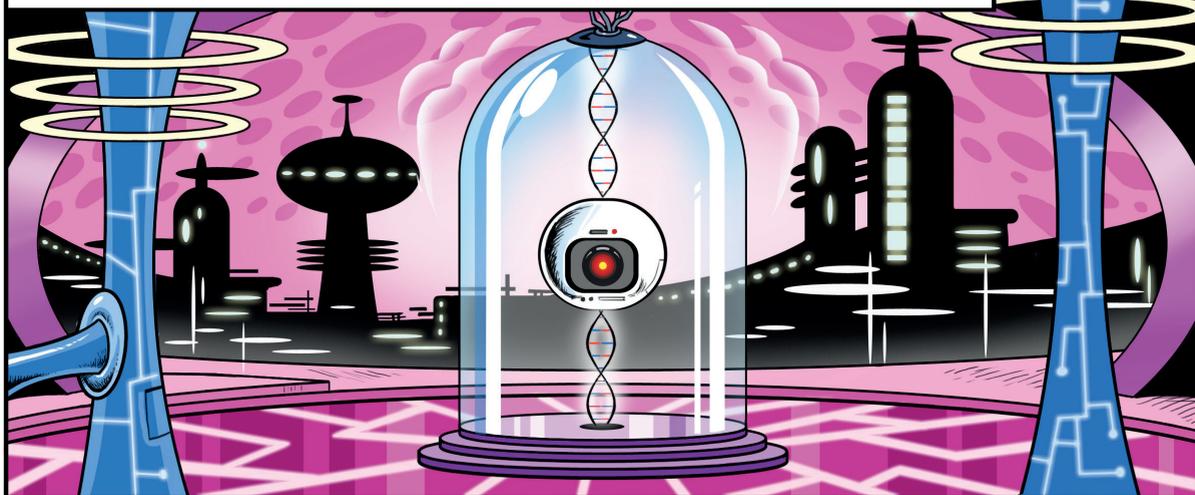
PROVO A SPIEGARTI COSA
STA ACCADENDO DENTRO
AL TUO CORPO...



... PRENDIAMO PER ESEMPIO UNA
CELLULA DELLA TUA PELLE...



"... IMMAGINA CHE SIA COME UNA PICCOLA FABBRICA E CHE IL SUO
NUCLEO SIA COME IL COMPUTER CENTRALE DELLA SALA COMANDO..."



"... LA NAVICELLA LIVA È RIUSCITA A OLTREPASSARE LE DIFESE DELLA TUA PELLE ED È ENTRATA ALL'INTERNO DI UNA CELLULA..."

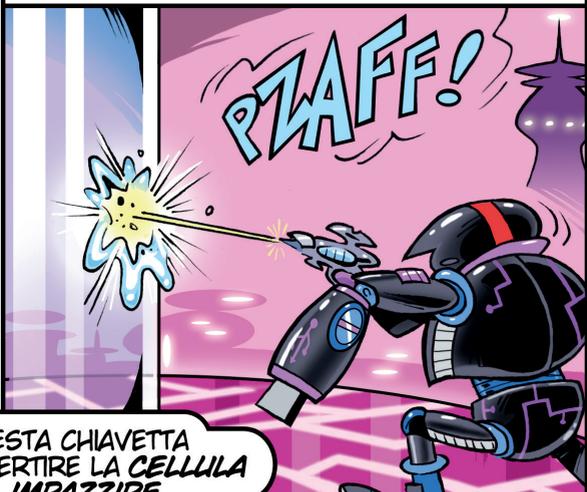


"... E IMMAGINA CHE, ALL'INTERNO DELLA NAVICELLA, CI SIA UN ABILE HACKER..."

CE L'HO FATTA!
SONO RIUSCITO A
ENTRARE! ORA NON
MI RESTA CHE
ANDARE NELLA
SALA COMANDO...



"UNA VOLTA ARRIVATO, L'HACKER RIESCE A MODIFICARE INDISTURBATO IL DNA, AFFINCHÉ NON POSSA PIÙ RISPONDERE AI COMANDI DEL CORPO..."



CON QUESTA CHIAVETTA
POSSO CONVERTIRE LA CELLULA
E FARLA IMPAZZIRE...



"... LA CELLULA INIZIA ALLORA A **MOLTIPLICARSI** ALL'INFINITO, INDISTURBATA..."



SONO POTENTE! NESSUNO POTRÀ PIÙ FERMARMI! PORTERÒ A TERMINE IL MIO ATTACCO SU **SCALA CELLULARE**...



"... L'HACKER HA LA FACOLTÀ DI FAR SEMBRARE LE CELLULE TUMORALI CELLULE COMUNI, CHE NON RISPONDONO PIÙ A NESSUN COMANDO..."



"... IMMAGINA CHE LE CELLULE TUMORALI SIANO TRAVESTITE DA CELLULE SANE... LE MENO FURBE VENGONO BECCATE DAI **GUARDIANI DELLA CELLULA, I LINFOCITI**..."

... LE PIÙ SCALTRE, INVECE, RIESCONO A FREGARE I CONTROLLI DEI LINFOCITI E A DARE IL VIA AL CIRCOLO VIZIOSO DELLA MOLTIPLICAZIONE INCONTROLLATA DELLE CELLULE...



... NEL PEGGIORE DEI CASI, QUESTE CELLULE, CIRCOLANDO ATTRAVERSO IL SANGUE, POSSONO ATTACCARE ALTRI TESSUTI. PER QUESTO DOBBIAMO FARE ULTERIORI **ANALISI**...





DUE SETTIMANE DOPO...

SEI STATA FORTUNATA... IL TUO TUMORE NON HA CREATO **METASTASI!**



CHE SIGNIFICA?

CHE NON SI È ESPANSO E NON HA ATTACCATO ALTRI TESSUTI.



E ORA CHE SI PUÒ FARE? COME SI PUÒ CURARE?



ASPORTEREMO IL TUMORE CON UN **INTERVENTO CHIRURGICO...**



L'INTERVENTO È ANDATO ALLA PERFEZIONE... IL TUMORE È STATO TOLTO E CRISTINA È **GUARITA** COMPLETAMENTE!

GRAZIE, DOTTORE...



GRAZIE DOTTORE... MA POSSO FARLE UNA DOMANDA?

CERTO!...



COME AVREI POTUTO EVITARE DI AMMALARMI?

IN REALTÀ NON SAPIAMO ANCORA PERCHÉ ALCUNE CELLULE, A UN CERTO PUNTO, IMPAZZISCONO. QUEL CHE POSSIAMO FARE È CERCARE DI EVITARE DI CREARE LE CONDIZIONI AFFINCHÉ CIÒ AVVENGA...

SEGUENDO QUESTE BUONE REGOLE PER STARE AL SOLE SENZA CORRERE RISCHI...



IN CHE MODO?



METTERE UNA CREMA SOLARE AD ALTA PROTEZIONE (+50)... COPRIRE BENE LE ZONE PIÙ SENSIBILI QUALI ORECCHIE, TESTA E PIEDI... INDOSSARE CAPPellino CON VISIERA E OCCHIALI DA SOLE... EVITARE DI STARE AL SOLE DURANTE LE ORE PIÙ CALDE... NON STARE ESPOSTI TROPPO A LUNGO SOTTO IL SOLE... BERE MOLTA ACQUA DURANTE IL GIORNO...

MA POTRÒ ANCORA ABBRONZARMI?

SOLO SE APPLICHERAI QUESTE REGOLE, ANCHE STANDO ALL'OMBRA! E MAI PIÙ LAMPADINE ABBRONZANTI!



COS'ALTRO MI CONSIGLIA?

MANGIA MOLTA FRUTTA, CHE CONTIENE ACQUA E VITAMINE, AMICHE DELLA SALUTE.



HO IMPARATO LA LEZIONE MAMMA... ADESSO SO COME VIVERMI AL MEGLIO L'ESTATE!

FINE



GLOSSARIO

Alterazione di geni Mutazione o evento che impedisce il corretto funzionamento di alcuni geni. Ad esempio, alcuni geni possono codificare per proteine che non funzionano correttamente, oppure i geni non vengono più regolati correttamente rimanendo sempre attivi o sempre inattivi.

Anticorpo Proteina prodotta dai linfociti B in grado di combinarsi con l'antigene che ha scatenato la risposta immunitaria. Gli anticorpi si trovano sulla superficie delle cellule B e all'interno dei liquidi biologici, come il sangue, e sono classificati in IgA, IgD, IgE, IgG e IgM in base alla loro struttura e distribuzione. Svolgono una funzione protettiva nei confronti dell'organismo.

Antigene tumorale Antigene espresso dalle cellule tumorali che inducono e stimolano la risposta immunitaria antitumorale.

Antigene Molecola riconosciuta come estranea dal sistema immunitario che produce una risposta immunitaria specifica, stimolando la produzione di anticorpi che reagiscono e combattono l'antigene.

Apoptosi *vedi* **Morte cellulare programmata**

Apparato di Golgi Insieme di foglietti membranosi compattati e impilati che, insieme al reticolo endoplasmatico, partecipa alla modificazione e allo smistamento delle proteine.

Blastocisti Embrione di una settimana di vita, costituito da una cavità ripiena di liquido (blastocoele), da cellule esterne (trofoblasto) e da cellule della massa interna (embrioblasto, cellule staminali pluripotenti).

Cause ambientali L'ambiente può rimodellare il nostro genoma. Questo si riflette nel fatto che cattive abitudini (alimentazione e sedentarietà) e un cattivo ambiente (inquinamento) possono riflettersi negativamente sul nostro DNA. Un buon stile di vita, invece, può aiutare a contrastare l'insorgenza di malattie, tra cui i tumori.

Cellula staminale tumorale Cellula tumorale che soddisfa tre caratteristiche funzionali: si divide per mitosi numerose volte mantenendo lo stato tumorale; può differenziarsi/specializzarsi in tipi cellulari maturi; si divide più lentamente rispetto alle altre cellule tumorali.

Cellula staminale Cellula indifferenziata che soddisfa tre caratteristiche funzionali: si divide per mitosi numerose volte mantenendo lo stato indifferenziato; può differenziarsi/specializzarsi in tipi cellulari maturi; si divide molto lentamente.

Citoplasma Componente della cellula (racchiusa dalla membrana cellulare esterna e che contiene, negli eucarioti, il nucleo) ove si trovano gli organelli cellulari, quali i mitocondri, l'apparato di Golgi, i ribosomi, il reticolo endoplasmatico e dove sono presenti anche le molecole di RNA, proteine, sali minerali e molti altri corpuscoli citoplasmatici. È la sede del processamento dell'informazione genetica proveniente dal nucleo grazie alla traduzione degli acidi nucleici in proteine.

Diagnosi tumorale precoce La ricerca è un campo molto attivo non solo nella cura del tumore ma anche nel suo riconoscimento precoce. È dimostrato che più precocemente si tratta il tumore maggiori sono le possibilità di guarire. È sempre bene consultare un medico ogni qual volta si sospetta qualcosa di strano nel proprio corpo.

DNA L'acido desossiribonucleico (DNA) è il materiale genetico, la sostanza che codifica l'informazione trasmessa ereditariamente. Costituito da una sequenza di basi azotate – adenina (A); timina (T); guanina (G); citosina (C) – rappresenta l'informazione genetica per la sintesi delle proteine. È composto da due filamenti di desossiribonucleotidi avvolti in senso opposto (antiparallelo) l'uno rispetto all'altro a formare una doppia elica unita da legami a idrogeno fra le coppie di basi complementari affrontate: l'appaiamento è possibile solo per le coppie A-T e G-C.

Elusione della risposta immunitaria In alcuni casi le cellule tumorali si rendono invisibili e quindi riescono a evitare e a sfuggire al controllo del sistema immunitario.

EMT, transizione epitelio-mesenchimale Le cellule epiteliali, a seguito di diversi stimoli, sono in grado di acquisire capacità invasive e migratorie. Passano da uno stato pressoché immobile a uno ad alta mobilità. Questo fenomeno avviene fisiologicamente nella riparazione delle ferite, ma è reputato essere alla base dello sviluppo delle metastasi.

Epigenetica Filone della scienza che si occupa di studiare i fenomeni che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo, quindi i geni.

Ereditarietà Il nostro DNA deriva dall'armoniosa unione dei DNA dei nostri genitori; questo significa che abbiamo ricevuto alcune sequenze del genoma di origine materna e alcune di origine paterna.

Fragilità genetica Il nostro DNA nel nucleo è condensato in cromosomi. All'interno dei cromosomi sono presenti delle regioni più instabili e delicate. Queste zone sono soggette a rotture e per questo si parla di fragilità genetica.

Funzione sconosciuta Nonostante l'impegno dei medici e ricercatori, a oggi ci sono ancora molte proteine o sequenze del DNA che non sono ancora state caratterizzate.

Gamete	Cellula riproduttiva matura. Gli organismi eucarioti presentano due tipi di gameti in base al sesso: gamete maschile (o spermatozoo) e gamete femminile (o ovocito).
Gastrulazione	Processo embrionale che consiste in movimenti di cellule che compongono l'embrione per formare i tre foglietti embrionali: ectoderma, mesoderma e endoderma.
Gene	Sequenza di DNA che contiene le informazioni per codificare molecole funzionali come RNA e proteine.
Immunità acquisita	Insieme delle risposte specifiche che il sistema immunitario mette in atto in presenza di patogeni. L'immunità acquisita possiede due caratteristiche fondamentali: una fine specificità e la memoria; è in grado cioè di riconoscere un dato agente estraneo ma non altri e di ricordare i patogeni o i vaccini con cui entra in contatto.
Immunità innata	Tipo di immunità presente fin dalla nascita e fondamentale per il sistema immunitario. È la prima linea di difesa contro le infezioni ed è dotata di ampia specificità. Appartengono all'immunità innata i linfociti NK (natural killer), i mastociti, gli eosinofili, i basofili, i neutrofili, i macrofagi e le cellule dendritiche.
Immuno-sorveglianza	Il sistema immunitario "sorveglia", cioè cerca sempre di individuare e poi distruggere le cellule non perfettamente funzionanti o i patogeni.
Linfocita T citotossico	Cellula del sangue appartenente ai globuli bianchi; fa parte dell'immunità acquisita. I linfociti T citotossici hanno la funzione specifica di distruggere le cellule.
Linfonodo	Organo situato in diverse aree del nostro corpo. All'interno dei linfonodi si trovano i globuli bianchi, necessari alla risposta immunitaria.

-
- Lisosoma** Organello citoplasmatico che funziona come un centro di smaltimento dei componenti cellulari che devono essere eliminati. Appare come un sacchetto membranoso che racchiude speciali proteine, gli enzimi idrolitici, in grado di degradare, tagliare in maniera specifica e controllata grosse molecole, microrganismi, frammenti cellulari e organuli invecchiati.
-
- Macrofago** Cellula del sistema immunitario innato che è in grado di mangiare (tramite fagocitosi) le particelle estranee al nostro organismo.
-
- Matrice cellulare** Parte di un tessuto non composta da cellule. Generalmente è composta da collagene, elastina, glicoproteine, proteoglicani e acido ialuronico. Ha una funzione di sostegno, supporto e ancoraggio per le cellule e di divisione tra diversi tessuti.
-
- Membrana plasmatica** Sottile rivestimento, formato da un doppio strato lipidico, che costituisce una barriera semipermeabile tra il citoplasma e l'ambiente extracellulare.
-
- MET, transizione mesenchimale-epiteliale** Fenomeno inverso dell'EMT. Le cellule che hanno acquisito capacità invasiva e migratoria possono tornare a essere cellule epiteliali.
-
- Mitocondrio** Organello citoplasmatico; costituisce la centrale elettrica in quanto produce la molecola di ATP (adenosina trifosfato), cioè l'energia necessaria per tutte le reazioni e le funzioni delle cellule. I mitocondri, inoltre, sono fondamentali per riassorbire al loro interno l'eccesso di ioni calcio (importanti messaggeri), partecipando alla regolazione della concentrazione di questi ioni nel citoplasma cellulare.
-
- Morte cellulare programmata** Questo fenomeno è noto a medici e biologi come apoptosi. È un processo molto importante durante lo sviluppo e la vita dell'organismo. Quando siamo degli embrioni l'apoptosi è fondamentale perché possa formarsi lo spazio tra le nostre dita. In un organismo adulto, invece, il processo di morte cellulare è necessario affinché le cellule esauste vengano sacrificate e rimpiazzate con nuove cellule funzionali.
-

Morula Embrione di 2-4 giorni di sviluppo formato da otto cellule definite blastomeri, cellule staminali totipotenti in grado di dare origine a un intero embrione.

Neo-angiogenesi Questo fenomeno, che interessa molti geni e proteine, permette di creare nuovi vasi sanguigni. Si tratta di un fenomeno fisiologico che normalmente avviene all'interno del nostro corpo. È sfruttato dal tumore per far sì che possa ricevere più nutrienti man mano che cresce.

Non-self Fanno parte del “non-self” tutte le molecole esterne, che non appartengono quindi all'organismo. Appartengono a questa categoria molecole batteriche, virali e di parassiti che verranno attaccati e distrutti dal sistema immunitario.

Nucleo Corpuscolo di forma sferica che, nelle cellule degli eucarioti, contiene il materiale genetico, il DNA.

Oncogeno Gene che è in grado di promuovere la replicazione cellulare. Questi geni sono finemente regolati da diversi segnali, sia interni alla cellula che derivanti dal tessuto circostante. Quando questi fenomeni regolativi vengono ignorati è possibile che si sviluppino tumori.

Onco-soppressore Gene che ha la capacità di sopprimere la crescita delle cellule. Il suo corretto funzionamento è necessario al mantenimento dei tessuti.

Ormone Messaggero chimico che trasmette un messaggio da una cellula che lo secerne a una cellula bersaglio. Una volta arrivato nella cellula bersaglio l'ormone può modulare metabolismo e funzionamento della cellula stessa.

Prevenzione tumorale Insieme di norme e buone abitudini che contribuiscono a ridurre le probabilità di sviluppare un tumore (ad esempio, mangiare sano, fare sport, non fumare o stare a stretto contatto con sostanze tossiche senza le dovute precauzioni ecc).

Proteina	Molecola formata da piccole unità dette amminoacidi. Le proteine svolgono la gran parte delle funzioni all'interno della cellula, dalla risposta agli stimoli alla replicazione del DNA.
Regolazione	In biologia è il bilancio tra attivazione e repressione; questo permette di attivare certi meccanismi coordinando il “dove” (ad esempio, in alcuni tessuti piuttosto che in altri) e il “quando” (in un particolare stadio di sviluppo).
Reticolo endoplasmatico liscio	È costituito da un sistema di membrane che delimitano un sistema di cisterne e canalicoli. Partecipa alla sintesi dei lipidi che costituiscono le membrane della cellula, del colesterolo e degli ormoni steroidei. Il reticolo endoplasmatico liscio è particolarmente sviluppato nel tessuto muscolare dove svolge la funzione di magazzino degli ioni calcio.
Reticolo endoplasmatico rugoso	È costituito da una serie di membrane ripiegate una sull'altra. È definito rugoso in quanto, al microscopio elettronico, presenta dei rilievi costituiti dai ribosomi adesi alla sua membrana. Insieme ai ribosomi rappresenta una piccola officina dove vengono prodotte e trasformate le proteine.
Ribosoma	Organello cellulare costituito da due subunità composte da RNA ribosomiale e proteine. Partecipa alla sintesi proteica coordinando il legame con gli RNA messenger e di trasporto.
Riparazione del DNA	Il DNA è il cuore della cellula. Capita, purtroppo, che durante la sua replicazione gli enzimi che lo trascrivono facciano degli errori. È necessaria la presenza di proteine che controllino e correggano questi errori.
Segnalazione paracrina	Via di comunicazione tra cellule vicine.
Self	Il termine self significa “se stesso”; fanno parte del “self” tutte le molecole che appartengono a un organismo.

Specializzazione cellulare Differenziamento di una cellula, da una fase indifferenziata a una forma matura e differenziata.

Stimoli di morte Le cellule vanno incontro a morte programmata, ma quelle tumorali non sono sensibili agli stimoli che normalmente fanno sì che le cellule vadano incontro all'apoptosi.

Zigote Cellula che si ottiene dopo con la fecondazione, tramite la fusione di due cellule particolari dette gameti (ovocito e spermatozoo).



Tutto inizia con una prima, singola, cellula. Da questa hanno origine miliardi di cellule che, trasformandosi e specializzandosi, vanno a formare organi, tessuti e apparati del nostro corpo. Ma cos'è una cellula? Chi dirige e controlla la specializzazione cellulare? E cosa accade quando una cellula impazzisce e si trasforma in una cellula tumorale? Gli autori, nel rispondere a questi e altri interrogativi, ci raccontano come la scienza cerchi di trovare gli approcci terapeutici più efficaci per aggredire, o perlomeno domare, una cellula impazzita.

Antonio Musarò, Istituto Pasteur Italia. Dipartimento SAIMLAL, Unità di Istologia ed Embriologia Medica, Scuola Superiore di Studi Avanzati Sapienza, Sapienza Università di Roma.

Andrea Alimonti, Istituto Oncologico di Ricerca (IOR), Bellinzona; Facoltà di Scienze Biomediche, Università della Svizzera Italiana, Lugano; Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, EOC, Bellinzona; ETH Zurich, Zurigo; Università degli Studi di Padova.

Nicolò Pernigoni, Istituto Oncologico di Ricerca (IOR), Bellinzona; Facoltà di Scienze Biomediche, Università della Svizzera Italiana, Lugano; MicThera SRL, Lodi Vecchio; MicThera SAGL, Bellinzona.

All'interno il fumetto:

La cellula impazzita

Testi a cura degli allievi della classe 4A della Scuola Media di Breganzona, Lugano, Svizzera.

Disegni realizzati, per la Scuola Romana dei Fumetti, da Alessandro Telve.

