

Relazione presentata al convegno

**CONVEGNO**

**IL SUICIDIO**

**12 settembre 2014, ore 9-18**

Campus Luigi Einaudi

Meeting Room (settore D2 – 2° piano)

e pubblicata in versione ridotta e modificata nel libro "Il Suicidio", a cura di Patrick Nerhot

G. Giappichelli Editore - Torino

(le parti comuni sono evidenziate)

## ***Suicidio cellulare, Eutanasia cellulare e Cellulicidio tra Salute e Malattia***

### ***Ciro Isidoro***

Medico e Biologo

Professore di Patologia Cellulare

dell'Università del Piemonte Orientale.

Dipartimento di Scienze della Salute

Via Paolo Solaroli 17

28100 - Novara

## Cosa vuol dire 'morire' in Biologia?

Quando si sperimenta la Morte, ci si chiede sempre “Perché si muore?”, “Perché dobbiamo morire?”. Conosciamo la risposta... ci è stata data più volte, sin da quando, bambini, per la prima volta abbiamo posto la domanda ai ‘grandi’. E la risposta dei ‘grandi’ è sempre la stessa “la morte è un fatto naturale, intrinsecamente associato alla vita. La morte è la conseguenza stessa e inevitabile della vita”.

Il Religioso, per consolarci, precisa che “la morte è solo apparente, perché in realtà la vita continua... in altra forma (in Spirito?)” oppure ci dice che “la morte è solo un fatto temporaneo... cui seguirà la resurrezione, la rinascita”.

La prima risposta (la morte è la conseguenza stessa della vita) è certamente razionale, persino ovvia; eppure non ci soddisfa, e in effetti non risponde pienamente alla vera domanda del *perché* ciò debba accadere. La seconda risposta (la vita continua o riprenderà in altra forma o in altro ‘mondo’) è più soddisfacente, almeno per i credenti, e placa l’angoscia; eppure comunque non risponde alla domanda vera del *perché* ciò debba accadere. I secondi hanno allora una appendice alla risposta “Perché è la volontà di Dio” e ciò chiude ogni altra possibile considerazione (e contestazione!).

Ma i primi, i razionali, non hanno una risposta di riserva, e non possono che ribadire la stessa ovvia risposta “si muore perché si nasce”.

La Biologia, la Scienza della Vita, può aiutarci a capire la *morte*? Può dare una risposta razionale, meccanicistica?

La Biologia è una Scienza sperimentale, e dovrebbe avere gli strumenti per spiegare la *morte* utilizzando il metodo sperimentale, e dunque potrebbe rispondere alla domanda essenziale non con ipotesi e congetture, ma con esperimenti e prove materiali a supporto della spiegazione.

E seguendo questo metodo la Biologia ci conferma che in effetti “la morte è la conseguenza (inevitabile) della vita”.

Ma la Biologia ci dice anche che “non solo la morte segue la vita, ma la vita stessa come la conosciamo segue la morte”!

Di più, a complicare il quadro, possiamo aggiungere che negli organismi formati da più cellule “la morte di tutte le cellule segue alla morte di poche cellule”, e “alla morte di alcune cellule segue la vita di tutte le altre cellule”!

Queste affermazioni possono apparire contraddittorie e confondenti.

Pure, ciò è quanto abbiamo imparato osservando il ciclo riproduttivo delle cellule, la formazione degli organismi complessi e l’evoluzione delle malattie.

La contraddizione in effetti è solo apparente, perché dobbiamo tener presente che la *vita* e la *morte* delle cellule si presentano in forme diverse, e conseguentemente questi “fenomeni (o meglio ‘processi’) biologici” hanno un significato diverso a seconda che si tratti di cellule singole e isolate, oppure di cellule associate a formare un “tessuto” o un organismo pluricellulare, e ancora a seconda che si tratti di cellule procariote (in cui il DNA cromosomico non è contenuto in un involucro detto nucleo; esempio i batteri) o cellule eucariote (in cui il DNA è contenuto nel nucleo; come per esempio i protozoi, le cellule dei funghi, delle piante e degli animali), e ancora a seconda che si tratti di cellule *normali* o di cellule *malate*.

## **“Mors tua, vita mea” o “Mors mea, vita tua”?**

La morte della Cellula: conseguenza o causa della vita? Ovvero, la morte cellulare segue o precede la vita?

La risposta è “ambedue le cose”! E non ci sono contraddizioni.

Si tratta di precisare cosa si intende per ‘morte della cellula’.

Se la ‘morte’ è quando ‘*quella cosa non c’è più*’, allora quando una cellula si divide in due cellule figlie, la cellula madre *muore* per dare alla *vita* due nuove cellule... come se generosamente dicesse “mors mea, vita tua”! E per converso, la duplicazione cellulare, che genera nuova vita, porta in sé la morte cellulare della cellula madre... come se egoisticamente le nasciture dicessero “mors tua, vita mea”!

“Omnis cellula e cellula” (“ogni cellula nasce da una precedente cellula”), per dirla con Rudolf Virchow (1821-1902), il *padre* della Patologia Cellulare.

Insomma, la cellula ‘vecchia’ muore... per rinascere ‘giovane’ e pure in doppio!

Nulla di religioso, per carità: non è la ‘rinascita’, né la ‘resurrezione’!

Eppure ci somiglia un poco. Infatti, le cellule nuove sono identiche alla cellula vecchia!

C’è una sola eccezione: a essere pignoli dobbiamo considerare il caso speciale delle cellule ‘sessuali’ (spermatozoi e cellule-uovo), in cui avviene un processo complicato di scambio (e di riduzione) del materiale genetico (il DNA cromosomico) per cui le cellule figlie che derivano da quella particolare divisione (detta ‘meiosi’) sono diverse dalla cellula madre. Peraltro, questa diversità è fondamentale per generare nuova vita... diversa!

## ***Vita e morte dei ‘piccoli e soli’***

Esaminiamo nei fatti cosa significa ‘morte cellulare’ per gli organismi unicellulari (come ad esempio i batteri, i lieviti e i protozoi), ovvero cellule che vivono come ‘single’ in modo autonomo, anche quando sono in comunità formate da tantissime cellule.

I batteri sono cellule procariote di piccole dimensioni (circa due-tre millesimi di millimetro); invece, Protozoi (es. le amebe) e miceti (i lieviti o funghi) sono cellule eucariote di grandi dimensioni (fino a pochi millimetri).

Questi organismi unicellulari per vivere (diciamo ‘sopravvivere’) devono ad ogni generazione morire, nel senso che la cellula ‘madre’ muore (ovvero, non esiste più come tale!) per dare alla luce due ‘piccoli’ figli, i quali nel corso della loro vita non faranno altro che mangiare e crescere, fino a raggiungere le dimensioni massime (come la madre) e a quel punto a loro volta dovranno ‘morire’ dividendosi in due. E il ciclo continua e si ripete sino a quando le condizioni ambientali (presenza di nutrienti a sufficienza e condizioni chimico-fisiche di temperatura, umidità, pH, pressione atmosferica ottimali) lo consentono. Dunque, la sopravvivenza di queste cellule paradossalmente dipende dalla morte, dato che dalla morte di una cellula nascono due nuove vite!

Per inciso, alcuni di questi organismi microscopici (batteri, miceti, protozoi), a via di dividersi e riprodursi all’interno di un altro organismo formano colonie così numerose che possono essere causa di fastidiose malattie ‘infettive’. Quando abbiamo una infezione da micro-organismi, siamo noi che per difenderci dobbiamo ucciderli con i nostri anticorpi, i macrofagi, e spesso con l’aiuto degli antibiotici. E dunque la nostra vita dipenderà dalla loro morte (“mors tua, vita mea”)!

## ***La morte dei batteri: un caso di ‘suicidio di massa’?***

Ma cosa succede se il batterio o il protozoo sono in un ambiente esterno, abbandonati alla loro sorte?

Facciamo l'esempio dei batteri in un acquitrino. I batteri hanno bisogno di poco (in genere basta un poco di zucchero), ma talora necessitano di alcune sostanze particolari. Fin quando ci sarà cibo a sufficienza, i batteri mangiano e crescono e si dividono. Ma, nel dividersi per generare i figli, essi (i genitori) muoiono! Alcuni batteri (i più fortunati?) prima di dividersi fanno anche 'sesso' e si scambiano materiale genetico, dando la possibilità alla progenie di acquisire nuove caratteristiche che magari consentono loro di sopravvivere in condizioni ambientali altrimenti ostili (per esempio, la trasmissione della resistenza agli antibiotici, oppure la capacità di metabolizzare nuove sostanze nutritive).

Se c'è abbondanza di cibo, i batteri si dividono a ritmi incredibilmente elevati (un batterio può avere un ciclo di riproduzione di soli 20 minuti). Ciò significa che in 24-48 ore possono formarsi miliardi di miliardi di batteri anche partendo da uno solo (fase di crescita esponenziale; si veda la Figura 1). Ma ad un certo punto il cibo comincerà a scarseggiare e non sarà sufficiente per tutti i presenti, e allora inizierà la 'morte' della popolazione. Ci sarà un equilibrio tra i batteri che si duplicano e quelli che muoiono e poi non ci saranno affatto più duplicazioni, e dunque paradossalmente si allungherà la vita della cellula madre (che infatti non si divide, perché non mangiando non cresce a sufficienza per potersi dividere). In questa fase il numero dei batteri rimane costante per un tempo più o meno lungo a seconda della disponibilità di nutrienti e delle caratteristiche metaboliche dei batteri (fase di crescita stazionaria). E solo se il cibo non basterà proprio per nessuno dei presenti sopravvissuti... infine, e solo allora, moriranno tutti i batteri. Si osservi attentamente la Figura 1. La prima cosa che salta all'occhio è il fatto che partendo da una sola cellula batterica nell'arco di solo uno-due giorni si produce un numero incredibilmente grande di batteri, e la colonia è ancor più abbondante se partiamo con due batteri. Immaginate cosa può accadere nel corso di una infezione, quando centinaia di migliaia di batteri entrano attraverso una ferita nel nostro corpo. Le nostre difese immunitarie intervengono subito, ma talvolta è utile e necessario aiutarci con l'antibiotico per uccidere i batteri più aggressivi.

Torniamo però alle condizioni naturali ottimali, nell'acquitrino. Dopo una prima fase di crescita esponenziale, la massa dei batteri raggiunge una fase di stazionarietà in cui la divisione cellulare rallenta e la nascita di nuove cellule è controbilanciata dalla morte di altrettanti batteri. Segue infine la curva di morte cellulare. Ma, si osserverà, la morte della colonia batterica non è subitanea e totale, nonostante non vi sia stato più apporto di nuovo nutrimento dall'esterno. Cosa tiene ancora in vita i batteri? La morte dell'intera colonia è lenta e graduale perché la morte stessa di alcuni batteri fornisce nutrimento per la sopravvivenza di altri batteri: la vita si nutre della morte!

Non è difficile immaginare che ciò è quanto succede anche nel nostro corpo: le cellule morte sono di nutrimento per altre!

I batteri che muoiono: decidono generosamente di suicidarsi per dare nutrimento alle nuove generazioni, così che possano accrescersi e duplicarsi?

La decisione di non più dividersi è una 'scelta individuale' ed egoistica di sopravvivenza della cellula madre o una 'costrizione imposta dall'esterno'?

In effetti, ci sarebbe ancora cibo a sufficienza per fare qualche altra duplicazione... ma la cellula 'sceglie' di fermarsi in tempo... come se 'capisse' che è meglio attendere tempi

migliori (magari il cibo ritorna con un acquazzone!) per assicurare un futuro migliore alla prole!

*Nota a margine:* naturalmente il batterio non pensa e non decide sulla base di ragionamenti logici, ma è stupefacente che gli automatismi biologici siano così affinati da adottare la strategia più conveniente per ritardare il più possibile la morte dell'intera colonia!

Diversa la conseguenza nella situazione in cui non c'è più cibo per nessuno: a quel punto la morte appare inevitabile... e la cellula deve rassegnarsi e accettare di morire.

Dunque, i batteri non sono immortali? Beh, in alcuni casi... pare invece di sì. Infatti, alcuni tipi di batteri non si rassegnano alle condizioni avverse... e prima di morire si trasformano in una 'spora', ovvero una forma di 'vita in letargo' o di 'morte apparente'... che inganna tutti. Perché, appena le condizioni sono di nuovo favorevoli, dalla spora (per germinazione) nascerà di nuovo un batterio...che comincerà a dividersi. E il ciclo riprende, con la 'resurrezione', la vita e la morte... che dà la vita!

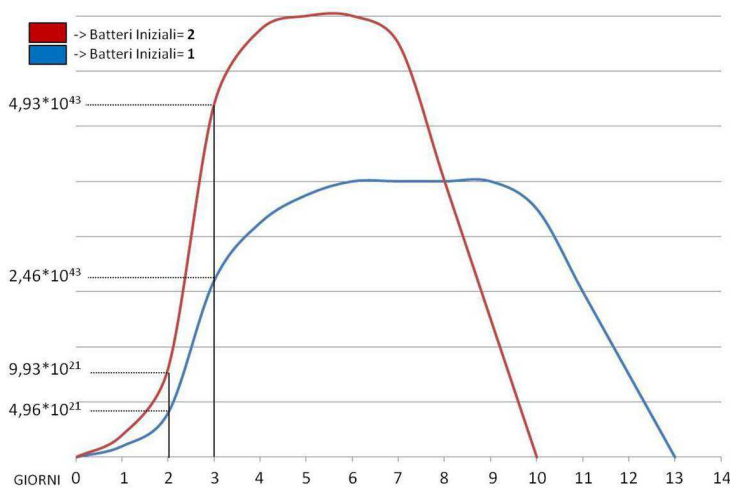


Fig. 1: Curva di crescita e morte dei batteri

## Vita e Morte delle cellule negli organismi pluricellulari

Il ciclo vitale del batterio, la cellula dotata di vita autonoma più semplice che conosciamo, esemplifica in sé la risposta alla nostra domanda iniziale *“La morte della Cellula: conseguenza o causa della vita?”*, una risposta che è appunto simmetrica, potendo essere sia causa, sia conseguenza! E la contraddizione è solo apparente, come vedremo meglio leggendo il seguito.

Può questo essere preso a paradigma della biologia della vita e della morte per tutti i sistemi viventi?

Vediamo cosa abbiamo imparato studiando la vita e la morte delle cellule negli organismi pluricellulari, cominciando da noi, con l’Uomo.

## ***Vita e Morte delle cellule nell'Uomo***

Di quante cellule siamo fatti? Le nostre cellule muoiono con noi? Le nostre cellule si suicidano?

In un Uomo adulto di medie dimensioni (altezza 180 cm; peso 70 Kg) si stima che ci siano circa cento bilioni ( $100 \times 10^{12}$ ) di cellule, e di queste mediamente cinquanta-sessanta miliardi muoiono ogni giorno... e alla fine dell'anno tutto il peso di 70 kg in cellule è stato sostituito (con l'eccezione di alcuni miliardi di cellule perenni: neuroni, cellule muscolari e alcune cellule dell'immunità)!

Tanto per fare un esempio, per quando avrete finito di leggere questa pagina avrete perso circa quarantamila cellule dallo strato superficiale della pelle!

(*Nota a margine:* non temete... continuate pure a leggere... tanto le cellule continuano a morire comunque!)

Ogni giorno vi sono cellule che duplicano per rinnovare i tessuti soggetti a usura, per sostituire le cellule che divenute vecchie muoiono e vengono dismesse dal corpo (per esempio, i globuli rossi, i globuli bianchi, le cellule superficiali della pelle e della bocca e dell'intestino, etc. etc.).

Il midollo emopoietico, ad esempio, produce ogni giorno circa due miliardi e mezzo di globuli rossi, un miliardo di globuli bianchi e due miliardi e mezzo di piastrine nuove per ogni kg di peso corporeo!

Non tutti i tessuti possono essere mantenuti giovani come vorremmo. Le cellule con un elevato grado di specializzazione non possono essere sostituite con facilità e in tempi brevi.

Già nel 1886 il medico e scienziato Giulio Bizzozero, eminente Professore di Patologia dell'Università di Torino, aveva intuito e sperimentalmente dimostrato che i tessuti che compongono i nostri organi possono essere classificati in tre categorie, a seconda che siano soggetti a continuo rinnovamento (formati da cellule 'labili'), o che possano rinnovarsi in caso di necessità (formati da cellule 'stabili'), o che non possano più rinnovarsi (formati da cellule 'perenni'). Nei tessuti a cellule *labili* (per esempio, le cellule del sangue e le cellule della pelle) è presente un compartimento di cellule cosiddette staminali che continuamente si dividono (in modo asimmetrico) per generare una cellula *figlia* (più piccola), che intraprenderà il cammino differenziativo per sostituire le cellule che muoiono, e una cellula *madre* (più grande), che rimarrà nel compartimento staminale per assicurare la continuità del rinnovamento tessutale.

Le cellule staminali emopoietiche hanno un tempo di duplicazione di circa dodici ore, ovvero si dividono due volte nell'arco della giornata, e in modo asimmetrico, per riformare una cellula madre 'staminale' (che perpetua il ciclo vitale rigenerativo) e una cellula figlia che sarà poi immessa nel circolo sanguigno. Similmente, le cellule più superficiali della mucosa gastro-intestinale vivono mediamente una settimana, e vengono prontamente sostituite da cellule provenienti dallo strato germinativo profondo. In questo caso, il tempo di duplicazione della cellula staminale è più lungo, ed anche il percorso di specializzazione richiede più tempo.

Nei tessuti a cellule *stabili* (ad esempio il tessuto del fegato, il tessuto muscolare liscio) la divisione cellulare è forzatamente indotta solo in particolari circostanze, quando si rende necessario ripristinare la massa dell'organo a seguito di danno e morte cellulare.

Nei tessuti a cellule *perenni* (esempio il tessuto cerebrale e il tessuto muscolare striato) non si osserva la sostituzione delle cellule morte con cellule di nuova generazione.

Il buon senso e l'esperienza quotidiana ci dicono che Bizzozero aveva visto giusto: in effetti, le cellule del sangue si riformano continuamente, le cellule del fegato si riproducono lentamente e solo in casi di malattie degenerative del fegato, e invece non si osserva la riformazione del muscolo o del cervello nelle persone che hanno subito l'amputazione di un arto o la rimozione di un lobo cerebrale (rispettivamente)!

Tuttavia, gli studi più recenti hanno dimostrato l'esistenza di compartimenti staminali anche nei tessuti nervoso e muscolare. Nel caso dei muscoli, le cellule staminali (cosiddette 'cellule satelliti') possono contribuire a riparare la perdita di cellule morte. Il fatto è che la 'specializzazione' delle cellule muscolari, e similmente anche delle cellule nervose, richiede tempi molto lunghi.

Se nel caso delle cellule epatiche, considerate *stabili* da Bizzozero, si calcola che occorra un anno per la duplicazione (ciò spiega perché nel caso di danno epatico e morte cellulare massiva si osservi la comparsa di fibrosi nota come cirrosi), nel caso delle cellule nervose i tempi di rigenerazione sono talmente lunghi da non essere apprezzati nell'arco della vita. Infatti, nel cervello sono presenti circa cento miliardi di neuroni, e si stima che ogni giorno vengano perduti (muoiono 'suicidi'!) circa ottanta-novantamila neuroni corticali senza che possano essere sostituiti. Pure, cellule neurali con proprietà staminali sono state trovate nell'ippocampo e in prossimità dei ventricoli, ma il numero di neuroni maturi che possono essere generati ogni giorno è decisamente irrisorio e largamente insufficiente a compensare la perdita.

Dobbiamo rassegnarci quindi al fatto che alcuni tessuti (in particolare quelli nervoso e muscolare) vadano incontro a degenerazione senile a causa di questo lento e inesorabile stillicidio di "suicidi" cellulari; almeno fino a quando saranno messe a punto terapie capaci di stimolare le cellule staminali senza provocare effetti collaterali indesiderati (in particolare, è necessario prevenire la possibile comparsa di tumori!).

Fatto sta che tutti i giorni più di cinquanta miliardi di cellule *labili* muoiono suicide e sono sostituite da altrettante cellule neonate nei compartimenti staminali.

A questa morte cellulare fisiologica quotidiana, dobbiamo aggiungere la morte di quelle cellule che abbiamo prodotto per soddisfare una esigenza transitoria e che poi non servono più, come accade nella 'regressione' fisiologica di organi e tessuti che erano andati incontro a un temporaneo ingrandimento (ad esempio, la mammella e l'utero cessato lo stimolo ormonale; i vasi sanguigni alla fine dell'infiammazione; i globuli bianchi alla fine della risposta immunitaria).

Come muoiono queste cellule? Di cosa muoiono? Perché muoiono?  
La morte delle cellule è inevitabile? Le cellule staminali sono 'immortali'?  
Quale relazione esiste tra 'morte cellulare' e 'malattia'?  
Le nostre cellule muoiono con noi, prima di noi o dopo di noi?

A queste domande cercheremo di rispondere nei paragrafi successivi.

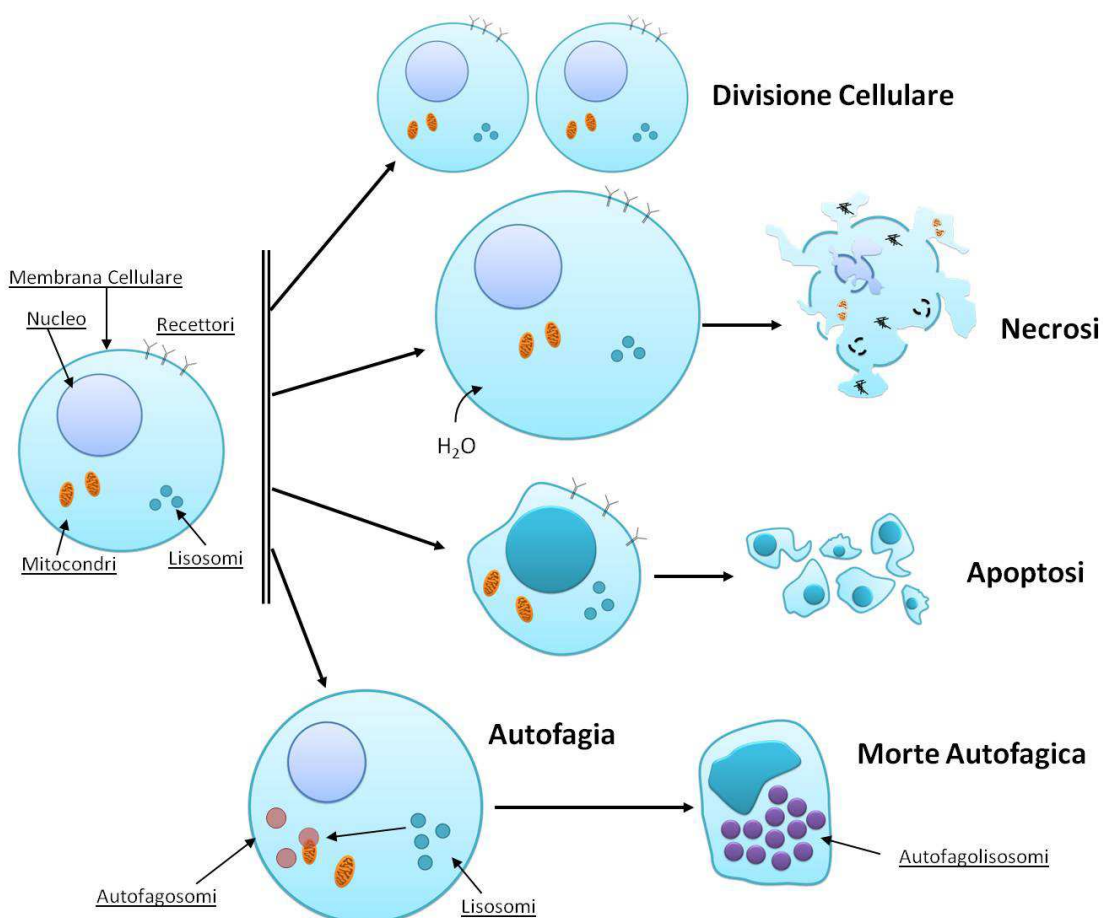
## Come muoiono le cellule: assassinio, suicidio e anoressia

Le cellule non muoiono tutte allo stesso modo. Conosciamo almeno tre diverse modalità di morte cellulare, e quale tra queste sarà attuata dipende dalla causa che porta a morte la cellula, dipende dalle circostanze ambientali e dipende pure dal 'carattere' genetico (ed epigenetico) della cellula... e cioè se ne ha voglia, e se *può* morire in quel dato modo!

La cellula può in effetti morire suicida, oppure morire per autodigestione (una sorta di anoressia indotta da stress e privazione di nutrienti), oppure ancora morire per distruzione totale dei componenti cellulari (vedi Figura 2).

Le prime due modalità, sono note con i termini scientifici di 'apoptosi' e di 'morte cellulare autofagica', rispettivamente, e sono due modalità di morte cellulare individuale che richiede l'attuazione di un programma geneticamente preordinato (gli scienziati parlano di 'morte cellulare programmata' di tipo 1 e di tipo 2, rispettivamente). Questo programma di morte cellulare viene attivato nella singola cellula da una combinazione di fattori interni ed esterni alla cellula stessa.

La terza modalità di morte cellulare, quella che si caratterizza per la distruzione totale di tutte le componenti cellulari, è detta 'necrosi', ed è provocata da fattori esterni e non richiede il concorso di fattori interni alla cellula. La necrosi è la forma di morte cellulare conosciuta da molto più tempo. Cominceremo da questa.





## ***La Necrosi: assassinio cellulare plurimo aggravato***

Il nome "necrosi" in sé richiama (dal greco antico) l'immagine del 'cadavere', ovvero di un corpo in disfacimento. In questo caso, il fattore che determina la morte cellulare agisce in modo aspecifico e indiscriminato su tutte le cellule a tiro, provocando quindi una sorta di 'strage degli innocenti' (infatti, potrebbero essere coinvolte anche cellule sane non destinate a morte). Si tratta per lo più di una morte 'accidentale', non voluta. La necrosi è per lo più provocata da insulti tossici di elevata intensità e che agiscono per breve tempo. Nelle cellule colpite si assiste ad un progressivo e inarrestabile ingresso di acqua che dilata le membrane cellulari fino a farle scoppiare. Il momento cruciale che segna la fine della vita della cellula è la rottura della membrana dei lisosomi, un organello ricco di enzimi idrolitici acidi in grado di degradare (quasi) tutte le macromolecole biologiche (nei libri di scuola elementare viene paragonato allo 'stomaco' della cellula). Appena il contenuto acido dei lisosomi viene rilasciato nel citoplasma ha inizio la dissoluzione della cellula.

Questa modalità di morte cellulare ha conseguenze collaterali sgradevoli. Infatti, le cellule necrotiche rilasciano sul terreno di battaglia tanti residui 'cadaverici' che provocano una reazione immunitaria-infiammatoria, volta a fare pulizia e riparare il danno. Il fatto è che le reazioni immunitarie-infiammatorie hanno un elevato costo energetico, e per di più lasciano 'cicatrici' che compromettono la forma e la funzione degli organi colpiti.

### ***Facciamo alcuni esempi.***

L'infarto tissutale. In questo caso, uno spasmo vaso-costrittivo o un embolo che ottura il lume del capillare sanguigno provoca un arresto del flusso sanguigno e conseguentemente la porzione di organo a valle non più irrorata diventa ischemica. Le cellule possono sopportare un tempo più o meno lungo l'assenza di ossigeno, e le cellule muscolari cardiache e i neuroni sono tra le più sensibili all'anossia (mancanza totale di ossigeno). La carenza di ossigeno 'costringe' la cellula a morire, e la necrosi di un grande numero di cellule è infatti quel che accade in questi casi. Ciò spiega perché in situazioni di ischemia anche di breve durata possano verificarsi infarto miocardico e ictus cerebrale, con perdita di parte del tessuto funzionale. E trattandosi di organi delicati che svolgono funzioni di vitale importanza anche la perdita di una piccola parte di tessuto cellulare può essere fatale per l'intero organismo.

Queste sono le tipiche situazioni in cui la morte di poche cellule può condurre alla morte... di tutte le altre!

Per meglio comprendere le conseguenze funzionali della necrosi possiamo rifarci ad altre situazioni.

Esempio: pelle ustionata, con necrosi dei tessuti cellulari superficiali e profondi. La guarigione della ferita (se non infetta!) nella migliore delle ipotesi porterà alla formazione di cicatrici deturpanti formate da tessuto fibroso esuberante (dette cheloidi) che non solo sono inestetiche, ma anche compromettono l'elasticità della pelle.

Altro esempio, la morte cellulare per necrosi di tessuto epatico in seguito a intossicazione cronica da alcool. La rigenerazione delle cellule del fegato richiede tempi lunghissimi, ma la riparazione della ferita provocata dalla necrosi cellulare deve avvenire in tempi più rapidi, e ciò può essere fatto con apposizione di fibra che però determinerà una condizione di cirrosi.

Un ultimo esempio è la morte cellulare per necrosi provocata nei tumori dalle chemioterapie ad alto dosaggio. Anche in questo caso, la reazione infiammatoria che ne segue rappresenta per il paziente un elevato costo energetico ed effetti collaterali indesiderati ben noti (purtroppo).

La necrosi dunque è la modalità di morte cellulare meno conveniente per l'economia complessiva dell'intero organismo.

Che dire delle altre due modalità di morte cellulare?

Ambedue, apoptosi e morte cellulare autofagica, sono considerate 'pulite', nel senso che non lasciano sul terreno residui che provochino la reazione infiammatoria.

In entrambi i casi si parla di "morte cellulare programmata", perché la cellula che muore per apoptosi o per morte cellulare autofagica, attua una serie di modificazioni biochimiche e morfologiche in successione ordinata secondo un programma pre-stabilito. Insomma, si mette in scena il 'rito della morte'!

### **L' Apoptosi: un suicidio programmato da tempo**

Il nome "apoptosi", che richiama etimologicamente (dal greco) l'immagine delle foglie che in autunno silenziosamente cadono dalle piante o i petali che cadono dal fiore, fu introdotto la prima volta nel 1972 da John Kerr, Andrew Wyllie e Alastair Currie. Nella cellula che muore per apoptosi si osserva la riduzione del volume cellulare (perdita di acqua), la frammentazione e condensazione del nucleo e del DNA, e infine la frammentazione della cellula in piccoli corpi apoptotici contenenti porzioni di citoplasma e di DNA molto compattati. I corpi apoptotici saranno poi fagocitati dalle cellule vicine o dai macrofagi e digeriti nei loro lisosomi (cellule vive che si nutrono di cellule morte!). L'apoptosi non provoca reazione infiammatoria e fibrosa; l'apoptosi non lascia cicatrici. Cellule in apoptosi si osservano negli organi in regressione, negli abbozzi embrionali, ed anche nei tumori. L'apoptosi controbilancia la proliferazione cellulare: insieme, questi due processi assicurano il rinnovamento tissutale pur mantenendo costante il numero delle cellule che compongono un organo. L'apoptosi può essere indotta da molecole presenti nell'ambiente tissutale, come per esempio citochine che stimolano i recettori di morte presenti sulla membrana cellulare, oppure da sostanze tossiche per il mitocondrio.

Nei tessuti embrionali l'apoptosi compare spontanea nel corso dell'organogenesi. Accade che alcune cellule decidano di morire, scegliendo il momento più opportuno per andarsene in silenzio e fare spazio ad altre cellule. Proprio come le foglie che cadono dagli alberi in una stagione definita, anche le cellule che nell'embrione muoiono di apoptosi pare che seguano un calendario prefissato. Nel 1973 Richard Locksley propose il termine "morte cellulare programmata" per indicare l'apoptosi. L'aggettivazione *programmata* in realtà oggi indica la messa in atto di un 'programma di morte' già scritto nei nostri geni. In effetti, la cellula che muore in apoptosi mette in atto una serie di modificazioni biochimiche e morfologiche ben definite e ordinate nel tempo e nella successione, come in un 'rito della morte' che è uguale in tutte le circostanze, quale che sia stata la causa a innescarla. Il programma si svolge a tappe sequenziali, ed è possibile fino all'ultimo fermare l'esecuzione della sentenza. Il momento cruciale è rappresentato dall'attivazione a cascata di enzimi proteolitici (le caspasi) che culminano con l'attivazione di altre proteine con attività enzimatica sul DNA, il citoscheletro, e altre strutture cellulari, con ciò provocando la frammentazione del nucleo e della cellula in corpi apoptotici. Oggi disponiamo di farmaci che possono bloccare l'esecuzione dell'apoptosi, per esempio mediante l'inibizione delle caspasi. I corpi apoptotici presentano sul lato esterno della membrana una molecola che 'invita' i macrofagi alla loro fagocitosi, e ciò facilita la loro stessa eliminazione.

Una volta innescata (pronunciata la sentenza), la cellula attiva questo programma di morte in modo autonomo, e si avvia alla morte: questo comportamento *apparentemente* volontario ha suggerito il termine di *suicidio cellulare*. Sull'ambiguità di questa denominazione e della definizione di *morte cellulare programmata* associate all'apoptosi ritorneremo nell'ultimo paragrafo.

### **La "morte cellulare autofagica": un caso di anoressia forzata**

Il termine "autofagia" significa letteralmente 'mangia te stesso'! E' un processo di digestione enzimatica che si svolge nei lisosomi e che serve alla cellula per sbarazzarsi di quelle strutture in esubero e ridondanti o che non sono utilizzate o che siano state danneggiate e malfunzionanti. Per esempio, se venissero sintetizzate proteine anomale (per un errore genetico) o se queste venissero danneggiate da fattori esterni, ecco che l'autofagia ci permette di 'ripulire' la cellula di materiale inutile, che altrimenti accumulerebbe e darebbe fastidio, compromettendo la buona funzionalità di tutta la cellula. E lo stesso vale anche per altre parti della cellula, inclusi gli organelli, che fossero malfunzionanti perché danneggiati da una sostanza tossica.

Per fare questo, si formano delle vescicole (dette autofagosomi) che avvolgono e intrappolano il materiale cellulare da degradare; successivamente l'autofagosoma si fonde con il lisosoma e a questo punto avviene la digestione del materiale autofagocitato. Questo processo, descritto nel 1963 da Christian De Duve (Premio Nobel per aver scoperto i lisosomi e l'autofagia), è stato praticamente ignorato dagli scienziati per quasi quarant'anni. L'importanza dell'autofagia in fisiologia e in patologia è emersa prorompente quando agli inizi del secolo è parso evidente il ruolo di questo processo di degradazione nel mantenere la cellula in una condizione di sano equilibrio (cosiddetta 'omeostasi'). Infatti, l'autofagia consente alla cellula di rimuovere quelle strutture invecchiate (super-ossidate, usurate) o comunque danneggiate, ricavandone energia e substrati per ricostruirle ex-novo.

L'autofagia è dunque fondamentale per assicurare il ricambio delle strutture cellulare, e contribuisce a mantenere la cellula 'giovane'. Non solo, questo processo torna utile per sopravvivere in situazioni di carestia, quando cioè la cellula non riceve nutrimento dall'esterno (zuccheri, amminoacidi, etc.), attraverso la digestione di strutture cellulari eccedenti le necessità. Insomma, la cellula sa mettersi a dieta, se necessario.

Peraltro, è stato dimostrato che un livello di autofagia basale sostenuto nelle nostre cellule mantiene giovani (allontana l'invecchiamento naturale) e allunga la vita. I dati epidemiologici e sperimentali confermano che una alimentazione ipo-calorica (è sufficiente ridurre del 30% il fabbisogno quotidiano) innalza lievemente l'autofagia basale nelle nostre cellule e prolunga la vita di circa un terzo rispetto alla aspettativa di vita media.

Immagino quel che state pensando: se mangiare il 30% in meno mi allunga la vita media del 30%, allora con un rapido calcolo posso sperare di raddoppiare (del 100%!) i miei anni e morire giovane se *solo riduco del 100%* la mia alimentazione! Peccato che... se riduco la mia alimentazione del 100%, e cioè non mangio affatto... dopo un primo momento di dimagrimento (estheticamente e funzionalmente piacevole, se ero sovrappeso)... comincio a sentirmi sempre più debole...e infine così tanto debole che anche mangiare mi costa una fatica che non riesco a reggere: si chiama 'anoressia'! E di anoressia, purtroppo, si muore. Infatti, il corpo diventa così debole e fragile che anche i piccoli incidenti o le infezioni microbiche altrimenti innocui possono essere fatali.

Similmente, se la cellula dovesse eccedere con l'autofagia... finirebbe per consumarsi tutto... troppo... e superato il 'punto di non-ritorno' inevitabilmente essa andrebbe incontro

a morte! Nella cellula ci sono organelli e strutture che sono indispensabili alla vita della cellula stessa, e questi non possono essere degradati indiscriminatamente. Se per esempio i mitocondri (che servono a produrre l'energia necessaria per tutte le attività della cellula) vengono consumati oltre un certo numero, allora si supera il 'punto di non-ritorno'. Lo stesso vale per i lisosomi, che devono garantire la degradazione dei materiali cellulari superflui o danneggiati. Se tutti i lisosomi sono impegnati nell'autofagia, è possibile che ad un certo punto non ve ne siano più a sufficienza per consentire il normale flusso autofagico. Accade che allora la cellula muoia a causa dell'accumulo di materiale non degradato dentro gli autofagosomi ed anche per la carenza di energia che rallenta tutte le attività di trasporto e sintesi. Questa modalità di morte cellulare è detta autofagica, e si caratterizza dal punto di vista morfologico per la presenza abbondante di autofagosomi, la scarsità di mitocondri, la riduzione del volume cellulare. Alla morte cellulare autofagica può poi seguire l'apoptosi o, più raramente, la necrosi.

Riepilogando, da un lato un difetto di autofagia non consente di eliminare il materiale vecchio e danneggiato né di recuperare energia e substrati dalla loro degradazione per poterli sostituire, dall'altro lato un eccesso di autofagia porta a degradare troppo, anche strutture cellulari utili per il corretto funzionamento della cellula. Insomma, in entrambi i casi per la cellula c'è il rischio di morire. Considerata la delicatezza, è fondamentale che una tale processo sia allora tenuto sotto controllo. E infatti, i livelli di autofagia sono finemente regolati in modo da assicurare alla cellula il vantaggio di sopravvivere in situazioni di disagio. Ciò si realizza attraverso una serie di reazioni biochimiche e di modificazioni morfologiche secondo un programma ben definito, e già scritto nei nostri geni. La morte cellulare autofagica è stata perciò definita anche *morte cellulare programmata di tipo 2*, per distinguerla dall'apoptosi (che è di tipo 1).

### **La morte cellulare tra la vita e... la morte** ***Cellule che muoiono 'prima di noi'***

Ma come... le cellule già muoiono ancor prima che nasciamo?

Sì. Così comincia la nostra vita...con tanti suicidi cellulari!

E meno male che alcune cellule si suicidano, altrimenti...non saremmo belli (come crediamo di essere!), anzi... non verremmo proprio a nascita!

Se abbiamo cinque dita ben separate, anziché avere una mano palmata, è proprio grazie al fatto che ad un certo punto dello sviluppo embrionale si suicidano le cellule interdigitali che compongono il tessuto di collegamento tra le dita. E lo stesso possiamo dire per la formazione di tutti gli organi interni e di tutte le caratteristiche dell'aspetto fisico (cosiddetto fenotipo morfologico).

Nella maggior parte dei casi, le cellule che muoiono suicide vengono eliminate definitivamente a seguito di fagocitosi e degradazione nei lisosomi delle cellule vicine o dei macrofagi (vedi sopra).

Ma vi sono situazioni particolari in cui la cellula suicida è utile... anche da morta!

Vedere per credere, ad esempio. Cioè, se vediamo bene con i nostri occhi è anche grazie alla presenza del cristallino, la lente trasparente che consente di mettere a fuoco le immagini proiettate sulla retina. Bene, il cristallino è formato di cellule ormai morte il cui contenuto cellulare è stato autodigerito (mediante quel processo noto come 'autofagia') e progressivamente sostituito dalla *cristallina*, una proteina trasparente. Questo processo di suicidio-imbalsamazione ha inizio già durante l'embriomorfogenesi. Ecco un esempio di cellule che muoiono suicide 'prima del noi'!

Ma cominciamo... dall'inizio! Abbiamo detto che un Uomo adulto è formato da circa 100 bilioni di cellule: e un adolescente, un bambino, un neonato... da quante cellule sono formati?

Tutto ha inizio dal 'matrimonio' di due cellule molto particolari, provviste ciascuna di solo una metà del patrimonio genetico: la cellula uovo e lo spermatozoo. Dall'unione di queste due cellule si forma una cellula zigote in cui viene ricostituito il patrimonio genetico in doppia copia. Se tutti i 23 cromosomi sono presenti in coppia (cioè 22 coppie cui si aggiungono due cromosomi X, uno proveniente dall'uovo e l'altro dallo spermatozoo) nascerà una femmina, se invece 22 cromosomi saranno presenti in coppia e a questi si aggiungono un cromosoma X (proveniente dalla cellula uovo) e un cromosoma Y (proveniente dallo spermatozoo) avremo allora un maschio. La cellula zigote subito si divide dando origine a due cellule uguali che a loro volta si divideranno in due, e questo processo di duplicazione continuerà con le generazioni successive fino a formare una pallina di milioni di cellule uguali che prende il nome di 'morula'. Le divisioni sono inizialmente asimmetriche, per mantenere i compartimenti staminali, e successivamente sono simmetriche, e le cellule figlie che si formano sono identiche fra loro e alla cellula madre. Insomma, la morula è un clone di cellule uguali.

Pure, qualcuna sa già che dovrà morire, per fare spazio ad altre.

Molte cellule dovranno suicidarsi lungo tutto il periodo della gastrulazione e della morfogenesi, per consentire la formazione degli organi e per dare loro la forma finale come poi ci apparirà nel piccolo neonato. L'abbozzo embrionale si modellerà nel corso della gestazione grazie proprio al sacrificio di cellule in esubero, cui viene fortemente consigliato di 'suicidarsi'!

La morte di queste cellule deve essere rigorosamente 'silenziosa', "pulita", non deve lasciare scorie che possano turbare l'equilibrio, non deve provocare infiammazione. E dunque non può trattarsi di necrosi, che come abbiamo visto prima coinvolge un numero imprecisato di cellule in modo indiscriminato e provoca effetti collaterali indesiderati. Le cellule che si suicidano nel corso dell'embrio-morfogenesi scelgono la via dell'apoptosi o della morte autofagica, a seconda delle situazioni e del tipo di tessuto/organo.

Per esempio, la stessa decisione "maschio o femmina" dipende dalla morte apoptotica di alcune cellule. Nel caso del maschio, in cui è presente il cromosoma Y, si suicidano le cellule del canale di Müller (che costituisce l'abbozzo dell'organo genitale femminile) per fare spazio al canale di Wolff da cui si svilupperà l'organo sessuale maschile. Nel caso della femmina, in cui sono presenti due cromosomi X (e manca il cromosoma Y) le cellule del canale di Müller continuano lo sviluppo, mentre le cellule del canale di Wolff muoiono precocemente. La decisione di morire (suicidarsi) è dettata da geni sui cromosomi X e Y, che entrano in azione nel momento opportuno in quelle cellule (e solo in *quelle*) dell'embrione.

Fondamentale, dunque, è che muoiano esattamente le cellule predestinate, non una di più non una di meno, e in quel preciso momento, non troppo presto non troppo tardi, ed esattamente in quel luogo, pena la comparsa di malformazioni (con aplasia di organo in caso di eccessi, o iperplasia o sovrannumero di organi in caso di difetto), che possono risultare incompatibili con la vita. Questo è detto *controllo geometrico* (posizionale, topologico) della morte cellulare.

Molti aborti spontanei, spesso così prematuri da non essere avvertiti, sono riconducibili a errori nell'esecuzione temporale e posizionale dei suicidi cellulari!

### ***Il tempo di morire: chi e quando tocca di suicidarsi?***

Ma possiamo sapere *quali* cellule e *dove e quando* esattamente *devono morire* per consentire la vita dell'intero organismo?

Nell'Uomo, per ovvi e comprensibili motivi etici, non è possibile fare sperimentazioni che consentano di sapere con esattezza quali cellule e quando innescano il processo di suicidio programmato.

Infatti, per rispondere a queste domande bisognerebbe poter 'tracciare' le cellule, ovvero adottare delle manipolazioni genetiche che rendano le cellule dell'embrione 'visibili' (ovvero "fluorescenti") in modo da poter vedere quali e quando esse muoiono.

Questo esperimento è stato condotto nel *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*), un verme ermafrodita tondo e trasparente lungo circa un mm, e ha permesso di determinare con esattezza quali cellule e quando devono morire nell'embrione per consentirne lo sviluppo normale. Questo nematode possiede circa 19.000 geni, poco più della metà di quelli presenti nelle nostre cellule. Negli anni '80, insieme con i suoi collaboratori, Robert Horvitz riuscì a mappare tutte le cellule del *C. elegans*, e questo gli fece poi guadagnare il Premio Nobel.

Dal momento della fecondazione trascorrono circa 58 ore per giungere al verme adulto e maturo. Dalla cellula uovo fecondata si forma inizialmente una larva costituita da 558 cellule. Le prime divisioni cellulari, fino alla morula, avvengono nell'utero (circa 3 ore), e poi le fasi successive (inclusa la gastrulazione) proseguono fuori dall'utero. La schiusa, che libera nel terreno una piccola larva, avviene dopo circa 12 ore dalla fecondazione. Nelle successive 46 ore la larva si accresce fino a formare il verme adulto, che è costituito da esattamente 959 cellule. Nel corso dello sviluppo embrionale si verifica la morte di esattamente 131 cellule. I ricercatori riuscirono non solo a contare le cellule che morivano, ma notarono che la morte non era accidentale ma interessava sempre e solo determinate cellule, collocate in una precisa posizione, e avveniva in un preciso momento del passaggio a larva e poi ad adulto, e seguendo un ordine assolutamente regolare. Le cellule predestinate alla morte non muoiono per necrosi, ma per apoptosi. Horvitz e i suoi collaboratori identificarono anche il gene responsabile di questi suicidi controllati. Se questo gene, denominato *Ced-3* (che codifica per la caspasi, una proteasi che innesca la fase terminale dell'apoptosi), viene inattivato non si osserva la morte delle 131 cellule in esubero e si forma un verme adulto di 1090 cellule che presenta evidenti malformazioni. Il genoma di *C. elegans* è stato per intero sequenziato nel 1999, e grazie a ciò noi oggi conosciamo nel dettaglio tutti i *geni della morte*, quelli che danno le istruzioni per attivare il programma suicida.

Geni della morte omologhi a quelli descritti in *C. elegans* sono presenti in tutte le specie animali.

E, parimenti, ci sono anche i *geni della sopravvivenza*, che si oppongono all'esecuzione della morte. Nel verme *C. elegans* mutante in cui è inattivato il gene *Ced-9* si osserva un eccesso di morte cellulare nell'embrione, che infatti non giunge allo stadio di larva. Introducendo nella cellula uovo di questo mutante il gene umano che codifica per la proteina *BCL-2* (una proteina potenzialmente oncogenica, come vedremo dopo), si ripristina la sopravvivenza cellulare e si può ottenere lo sviluppo completo del verme.

Ma *chi* dice a quelle cellule che devono suicidarsi in quel luogo e in quel momento?

Abbiamo appena visto che nell'embrione la morte suicida della cellula dipende dalla presenza e attivazione dei geni della morte, ma l'esecuzione finale può essere fermata dalla presenza di proteine della sopravvivenza. Come è regolata l'accensione e lo spegnimento di questi geni?

In un momento preciso dello sviluppo embrionale del pollo si osserva la morte apoptotica di alcune cellule nell'area anatomica deputata alla formazione delle ali: per quelle cellule l'orologio segna l'ora della morte! John W. Saunders Jr. (1966) prelevò quelle cellule poco prima che morissero (dopo che la sentenza era stata emessa e prima che venisse eseguita) e le trapiantò in una regione diversa nella stessa area anatomica e notò che quelle cellule non si suicidavano più. Questo esperimento dimostra che l'ambiente cellulare circostante esercita una influenza determinante nel consentire o impedire che il programma di morte sia portato a compimento.

***E non è finita qui: cellule che muoiono “durante” il noi!***

I suicidi cellulari continuano anche durante il corso della nostra vita.

Un buon esempio è rappresentato dai cheratinociti, cellule che rivestono lo strato più superficiale della pelle, e che ci proteggono dalle radiazioni solari e anche dall'aggressione dei micro-organismi presenti nell'ambiente (inclusi i nostri vestiti) e che quotidianamente sono a contatto con il nostro corpo. I cheratinociti sono cellule dell'epidermide che provengono dallo strato germinativo profondo e man mano che risalgono alla superficie perdono gli organuli cellulari vitali e si infarciscono di una proteina (la cheratina) molto resistente alle aggressioni chimico-fisiche. Alla fine di questo processo differenziativo, il cheratinocita è di fatto una cellula 'morta', ma infarcita di cheratina e per alcuni giorni rimarrà aderente allo strato superficiale della pelle per proteggerci, fino a quando spontaneamente si staccherà perché dal basso sono giunti nuovi cheratinociti pronti a sostituirli. Sappiamo anche che l'esistenza di un cheratinocita è di circa ventuno giorni, da quando inizia il cammino differenziativo a quando definitivamente abbandona il nostro corpo. In assenza di questo strato protettivo, la pelle è esposta a rischi di arrossamento (infiammazione dovuta all'irraggiamento solare) e di infezioni (i batteri che normalmente sono sulla pelle possono più facilmente penetrare negli strati profondi). Questo è il motivo per cui si sconsiglia di 'lavare' la pelle troppo spesso (il che non autorizza certamente a puzzare!). Ma quelle pratiche di 'scraping' per rimuovere le cellule morte della pelle, in voga tra le donne (e anche tra gli uomini), andrebbero praticate... con cautela.

Un altro buon esempio è rappresentato dai linfociti, le cellule che ci proteggono dalle infezioni e che garantiscono la nostra unicità. Semplificando, possediamo due categorie di linfociti dell'immunità specifica: i linfociti B e i linfociti T (ma esiste anche una terza categoria detta nonB-nonT che però interviene nelle reazioni immunitarie aspecifiche). I linfociti B sono responsabili della produzione di anticorpi se vengono stimolati da una molecola a noi estranea (detto antigene). I linfociti T si distinguono a loro volta in vari sottogruppi, ma le due classi principali sono i linfociti T *helper* (che coadiuvano, regolano e autorizzano le risposte immunitarie) e i T citotossici (quelli che effettivamente intervengono nell'uccidere le cellule estranee o malate). I linfociti T citotossici devono essere ben addestrati (educati, istruiti) a riconoscere le nostre cellule sane e devono saperle distinguere da quelle malate (esempio infettate da virus o divenute tumorali) o da quelle che non ci appartengono (esempio, trapiantate nel nostro corpo!). I linfociti T citotossici quindi preservano la nostra integrità e identità, e si oppongono ai trapianti d'organo (e

infatti, nei pazienti trapiantati è necessario somministrare farmaci che inibiscono l'attivazione di questi linfociti). I linfociti T imparano a riconoscere le nostre cellule nel timo, un piccolo organo posto alla base del collo. Ciò avviene grazie a un recettore posto sulla membrana dei linfociti T che deve adattarsi alle proteine identitarie (dette antigeni di istocompatibilità) poste sulla membrana delle nostre cellule (e che noi ereditiamo dai nostri genitori). Nel timo, i linfociti T immaturi si confrontano con le nostre cellule e se per errore non dovessero riconoscere gli antigeni di istocompatibilità vanno incontro a morte suicida, in quanto inutili... perché non si può affidare la difesa del nostro corpo a chi non ci sa riconoscere e distinguere dai nemici! Ma non va bene neppure il linfocita T immaturo che con il suo recettore si aggancia in modo avido e duraturo agli antigeni di istocompatibilità. Un tale linfocito auto-reattivo può essere pericoloso per la nostra incolumità. Infatti, nella confusione di una forte e cronica reazione infiammatoria, quando sono in campo molte cellule dell'immunità che rilasciano citochine (molecole che servono a comunicare la necessità di attivare il sistema immunitario), questi linfociti T auto-reattivi possono 'perdere la testa' e aggredire le nostre cellule: è così che si sviluppa una malattia autoimmune. E' dunque un bene per il nostro organismo che le cellule T auto-reattive vengano indotte a suicidarsi prima di andare in giro per il nostro corpo!

Tutti i giorni, milioni e milioni di linfociti T immaturi vanno al Timo per sostenere l'esame di ammissione in circolo, e solo l'uno-due per cento di loro è fortunato e sopravvive. Si tratta in effetti di fortuna, perché il recettore di membrana che deve riconoscere (ma non troppo avidamente!) i nostri antigeni di istocompatibilità viene sintetizzato nel linfocita T immaturo sorteggiando a caso le informazioni presenti nel DNA. Ciò che qui è interessante sottolineare è che nel corso della nostra vita un numero incalcolabile di miliardi di linfociti T ha avuto una vita breve, il tempo di andare dal midollo al timo, e lì essere costretto a suicidarsi 'solo' perché si era costruito un recettore sbagliato!

E per rimanere in tema di immunità, dobbiamo considerare che le cellule dell'immunità, stimulate dalla presenza di un invasore nel nostro corpo, vanno incontro a una espansione clonale (ovvero, si moltiplicano) nei linfonodi per poi andare in circolo a combattere l'invasore (e infatti, più o meno percettibilmente, i linfonodi si ingrossano nel corso delle infezioni). Quando la guerra è finita (e spesso la vinciamo noi!) e non ci sono più nemici da combattere, i linfociti in esubero non servono più e devono essere eliminati. Queste cellule accettano di suicidarsi, letteralmente facendo 'kara-kiri' reciproco, cioè stimolandosi l'un l'altro un recettore di membrana detto appunto 'recettore di morte'.

### **Le cellule possono evitare la morte?**

Immaginiamo il caso di una cellula in un organo funzionante, che serve all'economia generale dell'organismo.

In presenza di condizioni avverse la cellula... accetta il suo destino senza tentare opposizioni?

La risposta è "no"! La cellula è sana, non è ancora giunta la sua ora e non ha motivo per accettare di suicidarsi senza tentare di resistere. La situazione è infatti diversa rispetto a quando nel corso dell'embriomorfogenesi la morte cellulare era *programmata* sin dall'inizio, già decisa al momento della fecondazione!

In questo caso le condizioni ambientali sono improvvisamente divenute ostili per cause non 'programmate', e potrebbero presto ritornare favorevoli: dunque, prima di attivare il programma di morte la cellula mette in atto una serie di azioni per evitare la catastrofe.



Condizioni ambientali sfavorevoli significa carenza di metaboliti (nutrienti e ossigeno), presenza di sostanze chimiche (veleni, cancerogeni, ossidanti, etc) o di fattori fisici (radiazioni, alte temperature, etc) che possono provocare danni permanenti al DNA, alle membrane cellulari, alla funzione delle proteine e degli organelli cellulari.

La cellula possiede le istruzioni (programma genetico) e gli strumenti per contrastare queste condizioni avverse. La cellula in questa situazione ha due obiettivi prioritari: ritardare la morte (bloccare l'apoptosi) e riparare i danni. La cellula attiva immediatamente l'autofagia. Questo processo è un utile mezzo per degradare le strutture cellulari danneggiate e ricavarne materiale ed energia per sintetizzarle nuovamente. Non solo, l'autofagia consente alla cellula di sopravvivere in assenza di metaboliti esterni utilizzando i propri costituenti, che vengono gradualmente degradati secondo necessità e facendo attenzione a non esagerare (per evitare la morte cellulare autofagica). Oggi sappiamo come tutto ciò venga regolato a livello molecolare: attraverso un network di interazioni proteiche che coinvolgono fundamentalmente la proteina (oncogenica) della sopravvivenza BCL-2 (ricordate l'esperimento con il verme *C. Elegans*?) e la proteina (oncosoppressore) dell'autofagia BECLIN-1. La sintesi di queste proteine e il loro reclutamento nel network che regola autofagia e apoptosi sono fortemente influenzati dalle condizioni ambientali (presenza/assenza di fattori di crescita, ormoni, nutrienti, ossigeno, sostanze tossiche, etc).

In sintesi, la cellula possiede nel DNA le istruzioni per attivare questi programmi (di autofagia e di apoptosi), ma la lettura e scrittura di questi programmi dipendono da regolazioni epigenetiche e dalle circostanze ambientali.

In *primis* vengono messi in atto automatismi biologici che hanno come finalità la salvezza della cellula fin tanto che è sana e funzionante.

Se però non è stato possibile riparare il danno al DNA o se i fattori tossici nel microambiente continuano a danneggiare gli organelli indispensabili alla sopravvivenza cellulare tale da compromettere la sintesi delle proteine (reticolo endoplasmatico e ribosomi), la produzione di energia (mitocondri) e lo smaltimento dei rifiuti tossici (lisosomi), allora non c'è più motivo di tenere in vita la cellula... e l'esecuzione del programma di morte cellulare non viene impedito.

### ***Il pericolo di morire e come evitarlo***

Chi è più esposto al rischio di morire: quello che è sempre in attività o quello che sta comodamente sdraiato sul divano?

Chi è più a rischio di 'suicidio': quello che è integrato nella società con soddisfazioni professionali e sentimentali o quello sottoposto a continui e logoranti stress e privazioni?

Le risposte che daremmo a queste domande... sono applicabili anche al mondo cellulare?

Nel periodo vitale la cellula può essere fuori dal ciclo riproduttivo (si dice in fase G0, cioè di non crescita; G è l'iniziale della parola inglese Growth=crescita) oppure essere nel ciclo replicativo che la porterà a dividersi in due cellule figlie.

La cellula in fase G0 è una cellula 'differenziata' che mangia e lavora, svolge cioè il suo compito specializzato. Fin quando la cellula svolge una funzione utile all'economia generale dell'organismo essa sarà mantenuta in vita, sarà rifornita di cibo e anche di stimoli a sopravvivere (ormoni, fattori di crescita), e eventualmente sarà lasciata invecchiare in pace.

Ad un certo punto, infatti, la cellula comincerà a lavorare sempre meno efficientemente, ma consumerà anche di meno... e dunque non vale la pena chiederle di suicidarsi. Queste cellule, si dice, vanno in senescenza (una sorta di pensionamento per vecchiaia). Nelle cellule senescenti l'attività degradativa dei lisosomi, e in generale l'autofagia (che serve a mantenere la cellula giovane), sono di molto rallentate. A causa di ciò, nei lisosomi delle cellule senescenti accumulano aggregati di lipofuscina, una macromolecola di lipidi e proteine super-ossidate derivanti dalle membrane cellulari.

Alcuni tipi cellulari tendono a invecchiare presto, proprio perché svolgono un lavoro altamente specializzato e logorante. I neuroni, per esempio, invecchiano prima di altri tipi cellulari perché sono continuamente soggetti allo stress ossidativo delle membrane provocato dai neurotrasmettitori e dall'intenso metabolismo glicidico. La demenza senile si spiega con l'aumento progressivo di neuroni che vanno in senescenza.

C'è un'altra situazione in cui la cellula che si trova in G<sub>0</sub>, ancorché giovane, smette di lavorare: perché non è ben 'retribuita', ovvero non riceve sufficiente nutrimento e stimoli (assenza di zucchero, di amminoacidi e di fattori di crescita); questa cellula va in 'dormienza', una specie di letargo.

Che dire delle cellule in ciclo? Se c'è necessità, e ci sono le condizioni, di produrre nuove cellule (aumentata richiesta funzionale di un tessuto e organo; sostituzione di cellule morte), allora la cellula può essere reclutata nel ciclo riproduttivo. In questo caso, la cellula deve 'dimenticare' (almeno temporaneamente) le sue specifiche competenze (perde i caratteri differenziativi). Ciò non è possibile se la cellula ha raggiunto un grado elevato di specializzazione e svolge una funzione troppo delicata e insostituibile, come nel caso dei tessuti perenni nervoso e muscolare. Ma alle cellule degli epitelii di rivestimento o delle mucose questo può accadere. E certamente, come abbiamo visto, ciò accade nei compartimenti staminali.

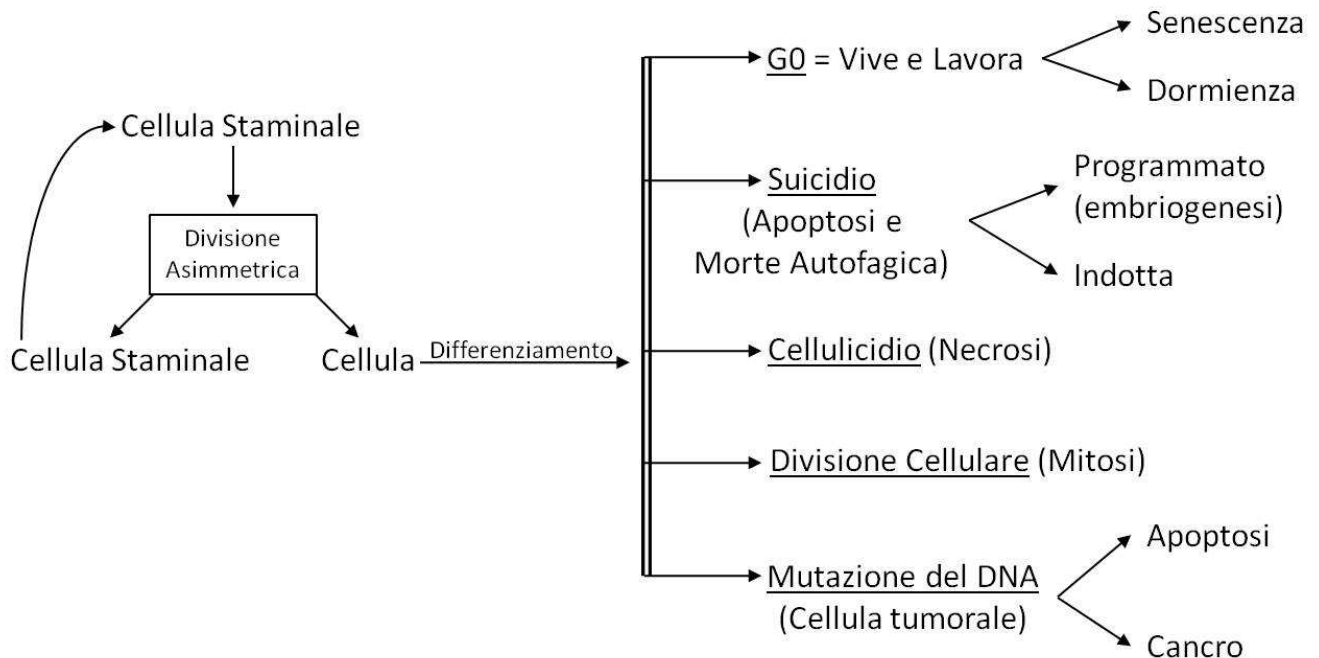
La cellula in ciclo riproduttivo attraversa una fase di preparazione della duplicazione del DNA, fase detta G<sub>1</sub>, quindi una fase S di sintesi del DNA (è questa la fase più delicata, in cui possono verificarsi errori di copiatura del DNA che chiamiamo 'mutazioni'), seguita da una fase G<sub>2</sub> che prepara finalmente alla divisione cellulare o mitosi.

Le cellule in attiva moltiplicazione sono le più sensibili ai fattori molesti del microambiente, e più facilmente possono essere indotte a suicidarsi! E' sufficiente che vengano a mancare sul più bello i fattori di crescita o i nutrienti per cui non riescono a completare il ciclo riproduttivo; oppure possono essere intossicati da farmaci che interferiscono con il processo di divisione del DNA o della cellula.

Per esempio, le sostanze cancerogene agiscono nella fase S provocando un danno al DNA. Vi sono sistemi di riconoscimento del danno al DNA che attivano i sistemi enzimatici di riparo. Solitamente, questi sistemi di riparo funzionano egregiamente e dunque non vi sono conseguenze per la prole. Se però la riparazione del danno non avviene, allora entra in azione un altro meccanismo di salvataggio che previene la propagazione alla prole del difetto (la mutazione nel DNA): questo meccanismo consiste nell'indurre l'apoptosi della cellula. E se non funziona neppure questo meccanismo, allora quella cellula con la mutazione nel DNA sopravvive, e se la mutazione ha modificato la funzione di geni particolari (gli oncogeni e gli oncosoppressori)... c'è il rischio che compaia un cancro.

Paradossalmente, alcuni farmaci chemioterapici sfruttano proprio l'intensa proliferazione delle cellule per colpirle nella fase S, introducendo mutazioni nel DNA tale da provocare il suicidio cellulare per apoptosi. Non possiamo certo escludere che ci siano anche cellule con la mutazione nel DNA che sopravvivono... e in linea di principio non possiamo escludere che queste causino a loro volta la comparsa di cancro. E' questione di probabilità... e nella maggior parte dei casi... conviene correre questo rischio!

In conclusione, la probabilità di essere indotte al suicidio è maggiore per le cellule iperattive e in proliferazione che non per le cellule che sono in una condizione di tranquillo e soddisfacente lavoro. Certamente, quelle che meno di tutte rischiano di essere costrette al suicidio sono le cellule in senescenza o in dormienza. Per far morire queste cellule bisognerebbe provocarne la necrosi.



### Morte cellulare tra salute e malattia:

***Cellule che noi ci portiamo alla morte e cellule che ci portano alla morte!***

Abbiamo visto che nel corso dello sviluppo embrionale si verificano divisioni cellulari asimmetriche e morti suicide. Le cellule che sopravvivono e che proseguono lo sviluppo hanno tutte le medesime informazioni nel DNA (stesso genoma) che erano presenti nella cellula madre, ma acquisiscono continuamente nuove istruzioni su *come* usare quelle informazioni (si dice 'epigenoma'). Difficile dire se una di quelle cellule primordiali persiste tal quale fino alla fine dei nostri giorni. Ma certamente possiamo affermare che tantissime cellule, tutte quelle dei tessuti perenni (neuroni, cellule muscolari), ci accompagnano dalla nascita (quando la embrio-morfogenesi si è conclusa) fino alla morte: queste sono le cellule che noi ci portiamo alla morte.

Abbiamo anche visto che la morte suicida ci accompagna nel corso della vita, e che il suicidio di alcuni tipi cellulari (esempio i linfociti T) è un prezzo necessario da pagare per avere la sicurezza che il sistema immunitario ci difenda dalle aggressioni, e senza correre rischi di autodistruzione. E abbiamo anche citato il caso di suicidio cellulare che, cessato lo stimolo, fa regredire un organo o tessuto che era andato incontro ad una espansione transitoria del numero di cellule per aumentata richiesta funzionale (es., le cellule dell'immunità a fine infezione; l'utero a fine gravidanza; la mammella a fine allattamento).

I casi illustrati fin qui evidenziano un controllo 'sociale' del suicidio, in cui cioè la morte suicida viene 'accettata' e messa in atto dalla vittima designata su suggerimento (o istigazione?) delle cellule vicine o, più in generale, da mediatori molecolari rilasciati nel sangue (citochine che stimolano il 'recettore di morte').

Il controllo 'sociale' della morte cellulare suicida garantisce la Salute psico-fisica e l'integrità funzionale del nostro corpo.

Ma non sempre è tutto così sotto controllo come vorremmo.

E quando la morte cellulare sfugge al controllo... quando muore chi non deve, e quando non muore chi dovrebbe... ecco che allora insorge la Malattia, che poi ci porterà alla Morte.

Nei paragrafi precedenti abbiamo già anticipato quelle situazioni in cui la morte di poche cellule può essere fatale per tutte le altre: l'infarto del miocardio e l'ictus cerebrale rappresentano i paradigmi più esemplificativi.

In questo paragrafo, a titolo esemplificativo, vedremo due situazioni all'opposto: le malattie neurodegenerative, in cui si osserva il suicidio precoce di neuroni, e il cancro, in cui per contro le cellule sono resistenti alle provocazioni di morte.

Un caratteristica comune alle malattie neurodegenerative è la presenza di aggregati di proteine anomale nella cellula nervosa e negli spazi inter-neuronali. In molti casi, soprattutto in quelli con predisposizione familiare, una mutazione in un gene importante per la funzione della cellula nervosa determina una anomalia nella sintesi della proteina codificata, tale che viene meno quella funzione. La proteina anomala spesso tende a formare aggregati, e questo impedisce il buon funzionamento della cellula. Per esempio, nel Diabete Insipido Neuro-Ipofisiario Familiare, che si manifesta con abnorme diuresi e rischio di disidratazione, la mutazione nel gene dell'ormone anti-diuretico porta alla sintesi di una forma anomala della proteina che rimane nella cellula neuronale (formando aggregati insolubili) e dunque non segnala al tubulo renale il riassorbimento di acqua dalla pre-urina. Altri esempi di patologie neurodegenerative dovute alla sintesi e aggregazione di proteine anomale sono la Malattia di Parkinson (in cui è mutata la alfa-sinucleina), la Malattia di Huntington (in cui è mutata la proteina huntingtina), la Malattia di Alzheimer (in cui è mutata la Proteina Precursore dell'Amiloide, o ne viene alterata la sua degradazione). La presenza di proteine anomale che formano aggregati rappresenta uno stimolo per l'autofagia, che come abbiamo visto prima è un sistema volto a mantenere 'pulita' la cellula attraverso la degradazione dei componenti cellulari anomali e malfunzionanti. Nelle malattie neurodegenerative, tuttavia, i neuroni affetti presentano un difetto di regolazione dell'autofagia, che è insufficiente a degradare tutte le proteine anomale che vengono continuamente sintetizzate. Probabilmente, la presenza stessa della proteina anomala interferisce con l'attuazione dell'autofagia. L'accumulo di aggregati proteici rende la cellula nervosa molto fragile e sensibile allo stress ossidativo provocato dai neurotrasmettitori. Con il trascorrere del tempo, i neuroni affetti non reggono più lo stress... e si suicidano,

cioè muoiono di apoptosi. Ciò spiega la comparsa poi dei sintomi in una età più o meno avanzata, a seconda della gravità della mutazione genica e del numero di neuroni che vanno incontro a suicidio. Nelle malattie neurodegenerative si assiste dunque ad un eccesso di morte cellulare (per apoptosi) precoce dei neuroni, conseguente a difettoso funzionamento dei meccanismi omeostatici (l'autofagia). Esperimenti condotti *in vitro* e su animali (anche nel nostro laboratorio) dimostrano che farmaci stimolatori dell'autofagia possono favorire la rimozione degli aggregati proteici e prevenire la morte delle cellule neuronali malate. Questi studi hanno aperto una nuova prospettiva per la cura delle malattie neurodegenerative.

Nel caso del cancro la situazione è ancor più complessa. Le cellule tumorali hanno perduto i caratteri differenziativi, non svolgono i compiti necessari al buon funzionamento dell'organo, e pensano soltanto a dividersi (sono quasi sempre in ciclo). Le cellule tumorali più aggressive sviluppano anche resistenza ai farmaci chemioterapici citotossici. E dunque, non solo le cellule tumorali tendono a duplicarsi spesso e volentieri (in media, ogni 12-24 ore), ma sono anche restie a morire. Il fatto è anomalo, perché come abbiamo visto prima le cellule in duplicazione normalmente sono anche le più sensibili ai farmaci citotossici. Ma questo vale per le cellule normali, appunto.

In verità, sono tantissime le cellule tumorali che muoiono in seguito ai trattamenti chemioterapici (sia per necrosi, che per apoptosi e per morte autofagica), ma alcune resistono... e (purtroppo quasi sempre) riformeranno il tumore (la recidiva!).

Per evitare effetti collaterali nel paziente, le terapie anti-tumorali devono evitare di provocare necrosi, e piuttosto devono indurre apoptosi. Ma cosa rende la cellula tumorale resistente all'apoptosi? Conosciamo oggi molte proteine che regolano il processo apoptotico, in senso positivo e in senso negativo, e nelle cellule tumorali i geni che codificano queste proteine sono mutati tale da alterarne la funzione. Per esempio, il gene oncosoppressore TP53 codifica per una proteina, la p53, che ha un ruolo importantissimo nel controllare che non vi siano mutazioni pericolose nel DNA e nell'evitare che queste mutazioni possano essere trasmesse alle cellule figlie. In presenza di danno al DNA, la p53 determina il blocco della divisione cellulare, la riparazione del DNA e, nel caso non si riesca a riparare la mutazione, induce l'apoptosi, innesca cioè il programma di morte suicida della cellula proprio per evitare che possano nascere cellule figlie con un DNA mutato. In oltre il sessanta per cento dei tumori la funzione di p53 risulta alterata, per mutazione o delezione del gene TP53.

Un'altra proteina che conferisce resistenza all'apoptosi è BCL-2, che è codificata da un gene oncogene. In alcuni tumori, soprattutto nei linfomi, questo oncogene è iperattivo e produce grandi quantità di proteina BCL-2, la quale impedisce che venga danneggiato il mitocondrio, da cui può partire il segnale di attivazione delle caspasi e dunque l'esecuzione dell'apoptosi.

Un altro processo che conferisce alla cellula tumorale resistenza ai chemioterapici e sopravvivenza anche in circostanze sfavorevoli è l'autofagia. Questo processo pure è regolato dalle proteine codificate da oncogeni (che nei tumori sono iper-attivi) e da geni oncosoppressori (che nei tumori sono difettivi), e dunque non sorprende che sia fuori controllo nei tumori. Le cellule tumorali presentano livelli basali aumentati di autofagia (all'opposto di quanto accade nei neuroni affetti nelle malattie neurodegenerative), e ciò consente alla cellula di recuperare i danni provocati dai chemioterapici, ed anche di sopravvivere in condizioni di privazione, quando cioè scarseggiano ossigeno e nutrienti (si veda sopra), magari mettendosi in sonno (dormienza!).

## Il mito dell'immortalità

Per il biologo, la morte delle cellule è un evento ineluttabile e intrinsecamente connesso con la vita della cellula: sono due facce di una stessa medaglia. Ma per il medico, che identifica la sua missione con la guarigione dalla malattia, la morte delle cellule rappresenta una sconfitta perché, come abbiamo appena visto, con la morte di alcune cellule muore anche il paziente, e con la morte del paziente muoiono anche tutte le altre cellule.

Koschei l'*Immortale* della favola popolare russa, lo stregone malvagio che rapisce per amore la bellissima Principessa guerriera Vassilisa (Marya Morevna), è brutto, vecchio e magrissimo! Koschei si tiene in vita bevendo acqua e basta. Il digiuno, ecco la ricetta che consente a Koschei di vivere per tantissimi lunghi anni, invecchiando lentamente.

Ma Koschei infine morirà, ucciso da Ivan, il marito di Marya.

Koschei l'*Immortale*... non era immortale!

Anche l'Uomo più longevo... può solo ritardare il momento... può allungare la vita... ma non può evitare la morte!

### ***Le cellule possono essere “immortali”?***

Chiariamo subito cosa vogliamo intendere con ‘immortali’: la cellula come tale o la sua progenie?

L'immortalità individuale coincide con la resistenza alla morte cellulare, l'immortalità della progenie consiste nella incessante duplicazione cellulare (per cui, ad ogni cellula madre che muore corrispondono due cellule figlie che nascono).

Cominciamo con una prima domanda: “la cellula può sottrarsi all'ordine di suicidarsi?”

Come nella favola di Koschei, la cellula può allungare la sua vita, invecchiando lentamente, può ritardare la morte, ma non può eluderla.

Abbiamo già visto che la restrizione calorica può prolungare la vita media degli animali, e Koschei si nutriva solo di acqua. Oggi sappiamo che la restrizione calorica induce l'autofagia, un processo grazie al quale la cellula degrada il proprio materiale (proteine, membrane, organelli) super-ossidato, usurato e obsoleto al fine di ricavarne i substrati necessari per la loro re-sintesi. Ma come abbiamo visto, la restrizione calorica non può essere totale e protratta, perché si rischia poi la morte ‘autofagica’ da esaurimento totale delle risorse interne.

L'apoptosi delle cellule è legata allo stress ossidativo che danneggia i mitocondri, da cui vengono rilasciate proteine che attivano le caspasi, le proteasi responsabili della fase esecutiva del suicidio cellulare. I ricercatori hanno scoperto una proteina responsabile dello stress ossidativo a livello mitocondriale, la proteina p66shc. I topolini in cui il gene per questa proteina è stato eliminato (topi Knock-out per p66shc) hanno una vita media di circa un terzo più lunga rispetto a quella dei topi normali, e non presentano segni di invecchiamento o di malattie. L'assenza di p66shc mitiga l'induzione dell'autofagia da restrizione calorica (previene quindi il consumo eccessivo delle risorse interne) e aumenta la resistenza all'apoptosi da stress ossidativo.

Un'altra proteina che si oppone all'apoptosi innescata da un danno mitocondriale è BCL-2, della quale abbiamo già fatto cenno sopra.

Da sottolineare che questa proteina è codificata da un oncogene che risulta iper-espresso in molti tumori (soprattutto nel linfoma follicolare).

Vediamo un'altra situazione. In presenza di mutazioni nel DNA, la proteina p53 blocca la duplicazione cellulare, promuove il riparo del DNA e, eventualmente, induce il suicidio

della cellula in cui il DNA non sia stato riparato. L'espressione di p53 è associata a induzione di apoptosi e inibizione di autofagia. La proteina p53 è codificata da TP53, un gene oncosoppressore, e la sua presenza protegge dai tumori. Nei topi transgenici in cui questo gene è reso iper-attivo (knock-in), si osserva infatti una minor incidenza di tumori, ma i topolini invecchiano precocemente e la loro vita media è ridotta di circa il 20% rispetto a quella dei topi normali.

Dunque, la protezione dal cancro ha un prezzo: l'invecchiamento e la morte precoce! E per converso, l'inibizione del suicidio cellulare si associa allo sviluppo di cancro.

### ***L'orologio della morte***

Ma c'è un altro modo per intendere l'immortalità di una cellula: perpetuarne la vita nella progenie. E' possibile?

Nel 1961 Leonard Hayflick dimostrò che le cellule possono duplicarsi per un numero finito di volte, dopo di che le cellule in coltura entrano in uno stato di quiescenza duratura che corrisponde alla condizione di senescenza. Il numero di duplicazioni possibili per una cellula normale isolata da un animale è mediamente cinquanta nell'arco di uno-tre anni. Questo numero è oggi noto come "limite di Hayflick". Il fatto straordinario evidenziato da Hayflick è che le cellule 'ricordano' le duplicazioni che hanno fatto. Infatti, le cellule che erano state congelate e poi rimesse in coltura riprendevano a dividersi ma poi cessavano di farlo quando avevano raggiunto il numero massimo possibile.

Esiste quindi un *orologio molecolare*, un contatore delle divisioni cellulari.

Fu l'intuizione del biologo Alexei Olovnikov nel 1973 a offrire la spiegazione del fenomeno.

Alle estremità dei cromosomi è presente un lungo tratto, detto telomero, formato da sequenze ripetute di DNA che servono per l'aggancio degli enzimi che copiano il DNA. A ogni duplicazione cellulare il DNA di ciascun cromosoma viene ricopiato, ma non per intero poiché la porzione del telomero impegnata nel legame con l'enzima non può essere letta; ne consegue che la copia avrà all'estremità un telomero più corto. A ogni duplicazione i telomeri si accorciano, e a un certo punto si otterrà un cromosoma il cui telomero è così corto da non consentire più l'aggancio dell'enzima. A quel punto il DNA non può più essere duplicato, e anche la cellula non si divide più: è stato raggiunto il limite di Hayflick.

Una cellula normale, dunque, non può replicarsi indefinitamente, neppure se gli viene assicurata la disponibilità di nutrienti e fattori di crescita e di sopravvivenza.

L'osservazione di Hayflick fu inizialmente rigettata dagli scienziati dell'epoca, perché le cellule venivano mantenute in coltura nei laboratori da oltre cinquant'anni (aveva cominciato Ross Harrison nel 1907). Oggi sappiamo che solo le cellule isolate dai tumori o quelle in cui si sono verificate mutazioni pre-cancerose nel DNA possono essere mantenute in coltura indefinitamente. E ciò è possibile perché nelle cellule tumorali è attivo un gene, che nelle cellule normali viene inattivato, che codifica per un enzima che allunga nuovamente i telomeri riformando le sequenze perdute, e di fatto riportando indietro le lancette dell'orologio molecolare della morte.

### ***Le cellule staminali: l'immortalità normale***

La Scienza ci dice che nel mondo della vita (normale) non esiste l'immortalità. Ma c'è un caso particolare, rappresentato dalle cellule dei compartimenti staminali. Le cellule staminali però si dividono in un modo particolare, in modo asimmetrico, generando una cellula figlia 'grande' che prenderà il posto della madre, e una cellula figlia 'piccola' che invece abbandonerà il compartimento staminale per iniziare il percorso di specializzazione funzionale (differenziamento cellulare). E dunque, anche se le due cellule figlie hanno ereditato una copia identica del DNA materno, esse differiscono per il patrimonio di informazioni presenti nel citoplasma. Cominciamo solo adesso a comprendere in che modo queste informazioni possono influenzare il comportamento cellulare: è l'epigenetica. Le cellule, infatti, ereditano non solo il genoma (DNA), ma anche un 'epigenoma', ovvero un insieme di istruzioni su *come* utilizzare le informazioni nel genoma! L'epigenoma consiste in modificazioni biochimiche sul DNA (metilazioni e acetilazioni) e molecole di microRNA nel citoplasma che nell'insieme regolano i livelli di espressione dei nostri geni. Le informazioni presenti nel gene rimangono intatte (non si tratta di mutazioni della sequenza di DNA), ma la lettura e scrittura di queste informazioni (in pratica, la produzione della proteina codificata dal gene) sono regolate da questi fattori detti epigenetici. Per esempio, tra i geni soggetti a regolazione epigenetica c'è anche quello responsabile dell'allungamento dei telomeri.

**Per riassumere:**

***Suicidio, invecchiamento, dormienza e eutanasia cellulare***

Proviamo a vedere in un quadro di insieme quel che abbiamo imparato sul significato che ha il suicidio cellulare (o apoptosi) per la vita e la salute (e la malattia) nell'Uomo.

Il fatto straordinario che contraddistingue questo processo di morte cellulare è che le istruzioni per eseguirlo sono già presenti nel DNA.

In altre parole, le cellule possiedono i 'geni della morte', o, se vogliamo, i 'geni del suicidio', da sempre, sin dalla loro nascita! I *geni del suicidio* sono là, e vengono attivati nelle circostanze in cui è necessario che 'quella' cellula muoia (si suicidi) per il bene della comunità ("controllo sociale del suicidio cellulare")!

Dal punto di vista pratico, ciò si realizza mediante la sintesi e l'attivazione di proteine che trasmettono il segnale di morte, a cominciare dai recettori di morte esposti sulla membrana cellulare per finire con l'attivazione di proteasi (le caspasi) che condurranno alla condensazione e frammentazione della cellula, con formazione di piccoli corpi apoptotici. Questi saranno poi rapidamente catturati e degradati dentro altre cellule. L'apoptosi è dunque una morte cellulare 'pulita', che non lascia brutti segni.

Insomma, le cellule nascono con il destino segnato: morire da giovani (per dar vita ad altre cellule-figlie!) oppure suicidarsi (senza lasciare figli!).

In talune circostanze, la cellula muore suicida per eccesso di autodigestione. Accade che in assenza di fattori vitali (fattori di crescita, ormoni, aminoacidi, glucosio, ossigeno) nel microambiente circostante, la cellula mette in atto un programma (geneticamente predisposto) di azioni che inizialmente servono a garantirne la sopravvivenza utilizzando le risorse interne, ma che poi alla lunga finiscono per indebolire la cellula al punto da condurla a morte (morte cellulare autofagica).

L'alternativa alla 'morte geneticamente programmata' è morire di necrosi, per incidente (un embolo che determina anossia) o per assassinio (intossicazione con un veleno della respirazione cellulare o delle pompe ioniche di membrana). E se questo accade in una



anche piccola porzione di un organo di vitale importanza (infarto miocardico, ictus cerebrale), ecco che allora la morte di poche cellule...ci porta alla morte.

Nel mezzo, tra la nascita e la morte, la cellula tira a campare... ma non c'è spazio per fannulloni in ozio...la cellula deve lavorare e fare quel che serve per l'economia dell'intero organismo, fino a che diventa 'vecchia', e solo allora potrà riposarsi (andare in pensione) e attendere serenamente che sopraggiunga la morte (per necrosi), insieme con tutte le altre cellule. Queste sono le cellule che ci portiamo alla morte.

L'invecchiamento cellulare, detto anche "senescenza cellulare", è un modo per sfuggire al suicidio cellulare e prolungare la vita 'senza far niente'!

Le cellule in senescenza hanno un metabolismo rallentato, minimale, e minimali sono anche i godimenti della vita. Per esempio, le cellule in senescenza non si 'ingozzano' di dolci (il consumo di zuccheri è minimo), e non si dividono per fare figli!

Quest'ultimo aspetto della senescenza cellulare ha recentemente attratto l'interesse dei patologi cellulari. Infatti, se si riuscisse a indurre precocemente la 'senescenza cellulare' (una sorta di pre-pensionamento) nei tumori, si eviterebbe l'accrescimento della massa tumorale senza dover necessariamente usare farmaci che provochino la morte cellulare (con le conseguenze dannose che abbiamo discusso prima).

Ma la cellula invecchiata... è felice? ... o preferirebbe morire? Esiste la "eutanasia cellulare"?

Questa è una bella domanda...che mi pongo qui, per voi e per me... per la prima volta.

La senescenza cellulare è un processo che si studia da pochi anni, e di cui si conosce molto dei meccanismi regolatori nei sistemi cellulari 'in vitro', mentre ben poco si sa del destino delle cellule senescenti 'in vivo'.

Noi sappiamo che una cellula senescente 'in vitro' non risponde agli stimoli tossici, inclusa l'istigazione al suicidio (non si riesce a 'costringerla' a morire di apoptosi), così come non risponde agli stimoli di ripresa a vivere e duplicarsi. In altre parole, la cellula senescente è in una condizione metabolica di 'basso consumo e di bassa funzionalità' che è 'apparentemente' irreversibile. E' verosimile che le cellule senescenti che con il tempo accumuliamo nel nostro corpo... infine muoiano con tutte le altre. Ma quello che vogliamo evitare è che le cellule normali, che ancora potrebbero fare la loro parte, vadano in senescenza precoce. E noi sappiamo che per ritardare l'invecchiamento cellulare è sufficiente mettere le cellule 'a stecchetto'... a dieta. Farmaci che mimano la condizione di restrizione calorica possono infatti indurre una autofagia che protegge dai danni ossidativi, che sono poi la principale causa dell'invecchiamento.

Diversa è la condizione di 'dormienza' in cui transitoriamente una cellula può trovarsi. La 'dormienza' pure è caratterizzata da un metabolismo cellulare molto basso (ridotto alle esigenze minime di sopravvivenza), ma questo è uno stato da cui la cellula può essere 'risvegliata'. E' come uno stato di 'letargo' volontario scelto dalla cellula per sopravvivere in situazioni di scarsa disponibilità di nutrienti e ossigeno.

Quanto poi 'volontaria' sia la scelta di andare in letargo, e quanto sia invece una scelta 'obbligata' dettata dalle avverse condizioni ambientali... beh, è una questione semantica!

Fatto sta che la cellula può sopravvivere a lungo in questo stato di dormienza utilizzando per il proprio metabolismo basale (ridotto ai minimi termini) le riserve energetiche e materiali di cui dispone. Un po' come fa l'orso o anche il ghiro (e altri mammiferi) che si

addormentano durante il lungo inverno e sopravvivono consumando il grasso e gli zuccheri (di riserva) che avevano accumulato quando erano svegli e mangiatori attivi.

La cellula che va in stato di dormienza utilizza l'autofagia per mantenere attivo il metabolismo basale, consumando parte dei propri costituenti in eccesso e che non servono in quel momento.

Certo, lo stato di dormienza è un artificio utile a prolungare la sopravvivenza in condizioni di privazione, ma non può durare in eterno, dato che l'autofagia anche se funziona ai livelli minimi indispensabili continua comunque a consumare i costituenti cellulari e se protratta per tempi lunghi...finisce per provocare la morte della cellula (per esaurimento!).

In pratica, la cellula può anche fare a meno di alcune componenti in eccesso e non utilizzabili. Per esempio, una cellula che non abbia a disposizione ossigeno e glucosio utilizza un numero ridotto di mitocondri, e dunque può sbarazzarsi di un certo numero di mitocondri 'inutili'. Ma se vengono degradati troppi mitocondri, non si produce poi energia a sufficienza per far funzionare le membrane cellulari, e la cellula comincia a morire.

Anche se in questo momento venisse fornita alle cellule ossigeno e zucchero, la cellula non avrebbe modo di sfruttarli e di riprendersi proprio perché non ha più sufficienti mitocondri: è stato superato il cosiddetto 'punto di non ritorno', e il destino della cellula è segnato... essa morirà per necrosi, che però è subentrata ad una lenta e continua autodigestione. In questo caso si parla di 'necrosi' dipendente dall'autofagia, nel senso che 'dipende' dall'eccessiva degradazione dei propri componenti. La cellula in questa condizione attua un 'programma di morte' necrotica (si parla di *morte cellulare programmata di tipo 3* per indicare questa modalità di necrosi), in quanto è previsto nel programma genetico che se questa condizione di dormienza supportato dall'autofagia supera i livelli di sopportazione, allora... meglio morire.

Può questo dirsi "*eutanasia cellulare*"? Forse sì.

Ma torniamo alla 'dormienza' cellulare come forma di sopravvivenza in condizione di letargo. Che succede se le cellule ricevono cibo e ossigeno un attimo prima di superare il 'punto di non ritorno'? In questo caso, le cellule riprendono lentamente la loro attività di sintesi, cominciano a riformare i componenti necessari per riprendere la vita e soprattutto cominciano subito a riformare i mitocondri, proprio per sfruttare al meglio la nuova disponibilità di zuccheri e ossigeno al fine di ricavarne energia. E quando le cellule si sono 'ringalluzzite', allora possono anche ricominciare a duplicarsi, e cioè a morire... per rivivere nelle cellule figlie... e in numero sempre maggiore.

Questo fatto potrebbe essere sfruttato per ottenere la guarigione, ancorché lenta, di alcune patologie. Infatti, il risveglio di cellule staminali 'dormienti' può consentire di recuperare la funzionalità perduta (per esempio nel caso di danno muscolare non genetico).

Ma c'è anche il lato cattivo di questa storia.

Se infatti le cellule dormienti sono tumorali...conviene mantenerle in questo stato il più a lungo possibile, dato che risvegliarle significa poi ritrovarsi nuovamente il cancro.

Ciò è quel che accade infatti con le recidive tumorali.

### ***Per concludere, un'ultima provocazione Il 'suicidio' cellulare tra mito e realtà!***

Il paradosso di Socrate: Socrate *si* è suicidato o è *stato* suicidato?

La scena: Socrate con le sue proprie mani beve la cicuta dalla tazza, consapevole che gli avrebbe procurato la morte, si sdraia sulla tavola e attende... sereno. Suicidio? Che motivi aveva per compiere un tale atto? Doveva farlo! Così gli era stato ordinato da altri. Socrate ha solo compiuto gesti automatici, senza pensarci su troppo, la decisione era stata presa da altri e lui non voleva sottrarsi al patto di lealtà con gli altri uomini (i suoi 'assassini'), quelli che lo consideravano 'di troppo', quelli che si sono arrogati il diritto del 'controllo sociale della morte'!

La cellula 'si suicida' o... 'è suicidata'?

In alcune situazioni (esempio nello sviluppo embrionale) il suicidio cellulare appare come una scelta nobile a favore dell'economia generale dell'organismo, in altre situazioni (di stress o di danno) appare come una scelta obbligata (per fuggire alla sofferenza?), in altre ancora (stimolazione dei recettori di morte) appare come una scelta istigata.

Ma la cellula che si suicida è 'stupida' o un 'eroe'?

Né l'una, né l'altro. La cellula non *pensa*, fa quel che gli si dice, fa quel che deve. Ma anche nelle situazioni sfavorevoli, la cellula prima di 'suicidarsi' ci *pensa* su, e fa ogni tentativo per riparare il danno e sopportare il disagio.

Abbiamo visto sopra che la morte delle cellule è un evento fisiologico, talora indispensabile per consentire la vita stessa (di altre cellule) e talaltra, all'opposto, per evitare la malattia e dunque la morte (di altre cellule)! E per contro, la morte delle cellule è essa stessa anche la causa di malattia, e dunque di morte. Oggi sappiamo che la morte delle cellule è funzionale alla vita solo se la morte cellulare è regolata, cioè se avviene in tempi e luoghi e in circostanze ben definite e 'pre-determinate'. Questa nozione, che si applica agli organismi pluricellulari (colonie di cellule con specializzazioni funzionali diverse), ha suggerito il concetto di '*controllo sociale della vita e della morte*' (Martin Raff, 1992). Ma sappiamo che esistono anche un controllo 'cronologico' che decide quando è giunta l'ultima ora (scandita dall'accorciamento dei telomeri ad ogni duplicazione cellulare) e un controllo 'topologico' (del microambiente circostante) che stabilisce se la sentenza di morte debba o no essere eseguita (i fattori di sopravvivenza possono fermare l'esecuzione). Il fatto che la morte cellulare debba verificarsi in un luogo e in un tempo pre-determinati ha poi suggerito la definizione di '*suicidio cellulare*', per sottolineare che '*quella*' cellula (in quel luogo e in quel momento) '*doveva*' morire, ovvero portava già dentro di sé la decisione di morire!

Alla luce delle conoscenze che abbiamo acquisito negli ultimi anni le definizioni di 'suicidio cellulare' e di 'morte cellulare programmata' ci appaiono adesso ambigue ed equivocate, e il loro significato deve essere re-interpretato.

La cellula suicida viene in realtà costretta ad attivare il programma di morte da segnali provenienti dall'esterno (che stimolano i recettori di morte) o dall'interno (una proteina anomala, i mitocondri danneggiati, il DNA mutato). Potremmo quindi dire più propriamente che la cellula "*è suicidata*" quando non può essere salvata e piuttosto deve essere allontanata (eliminata) per il bene della 'società' cellulare.

Anche il concetto di 'morte cellulare programmata', che sottintendeva che il destino della cellula è predeterminato e ineluttabile, ha oggi un altro significato. Infatti, anche nella

cellula 'pre-destinata' alla morte, cui sia già stata notificata la sentenza di morte, è possibile sospendere l'esecuzione e recuperarla alla vita se solo cambiano le condizioni microambientali intorno prima che la cellula abbia raggiunto il 'punto di non-ritorno'. E dunque, dobbiamo intendere che non è *programmata* la morte della cellula, ma piuttosto che esiste un 'programma di morte cellulare', ovvero un insieme di azioni preordinate e consecutive che vengono messe in opera quando necessario o inevitabile.

### ***Una prospettiva nuova: epigenetica del suicidio cellulare nell'embrione e ambiente in cui viviamo***

Ma perché suicidarsi se si è giovani e va tutto bene?

Nello sviluppo embrionale le cellule che si suicidano non sono cellule 'malate' e (apparentemente) si trovano in un contesto cellulare che comunque non è dissimile da quello in cui si trovano le cellule vicine che invece sopravvivono. Perché dunque *quelle* cellule, e non le altre vicine, si suicidano? Dal punto di vista genetico queste cellule sono simili a tutte le altre, in quanto derivano dalla divisione di una cellula madre comune che aveva duplicato il DNA prima di ripartirlo tra le cellule figlie. I geni della morte e i geni della sopravvivenza sono presenti in tutte le cellule. In teoria, tutte potrebbero attivare il programma di morte. Eppure, questo viene attivato solo in alcune di esse.

In cosa differiscono queste cellule predestinate al suicidio? Oggi sappiamo che queste cellule differiscono nell'epigenoma, quell'insieme di istruzioni che regola se e come utilizzare le informazioni genetiche.

Facciamo alcuni esempi per capire in che modo l'epigenetica può influire sull'attuazione dei programmi genetici nelle cellule dell'embrione, e di come i fattori ambientali o la dieta o i farmaci possano indirettamente condizionarli.

I topolini in cui il gene *agouti* è attivo hanno un fenotipo visibilmente strano: sono obesi e con un mantello giallo tigre. Il gene *agouti* può essere disattivato aggiungendo gruppi metilici sul DNA a livello del suo promotore (la porzione iniziale del gene che ne promuove la lettura e trascrizione). E' un po' come incollare una pagina bianca sopra una pagina del libro tale da impedirne la lettura. Se una topina *agouti* gravida viene alimentata con sostanze ricche di gruppi metilici (es. la colina, l'acido folico) accade che la prole sarà costituita da topini non-*agouti*, con un fenotipo magro e pelo di colore marrone. Se una topina *non-agouti* gravida viene alimentata con una dieta povera di donatori di gruppi metilici, il gene *agouti* potrà nuovamente esprimersi (la pagina bianca che oscurava le istruzioni del gene viene rimossa) e la prole mostrerà il tipico fenotipo *agouti*, obeso e con pelo giallo. Il gene *agouti* quindi è presente e non mutato, ma la sua decodifica dipende da modificazioni epigenetiche (ereditate), che in questo caso consistono nella metilazione del gene, indotte dalla dieta.

Un altro esempio di interazione tra ambiente ed espressione genica riguarda l'esposizione cronica di una donna gravida a sostanze chimiche presenti negli alimenti che abbiano struttura molecolare simile a ormoni sessuali e possano mimarne l'azione (es., i fitoestrogeni). Il feto può essere esposto a queste sostanze durante la fase gestazionale e poi anche durante l'allattamento. I fitoestrogeni possono anticipare ed esaltare i caratteri sessuali secondari nelle femmine e per contro possono mitigare o annullare lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari nei maschi e al contempo esaltare quelli femminili (determinando ipospadia e ginecomastia nel neonato). Ciò accade perché i fito-ormoni

alterano l'equilibrio dei segnali di sopravvivenza e di morte cellulare negli abbozzi degli organi sessuali.

Un ultimo esempio che possiamo fare riguarda l'esposizione della donna gravida al dietilstilbestrolo, un farmaco che veniva somministrato alle gestanti per contrastare il rischio di aborto. Le bambine nate dalle madri così trattate hanno mostrato un elevato rischio di sviluppare nell'adolescenza il cancro della vagina. In questo caso, il dietilstilbestrolo aveva modificato nella gestante i livelli di espressione di geni coinvolti nella regolazione della sopravvivenza e della morte cellulare negli abbozzi embrionali del canale vaginale.

L'epigenetica della morte cellulare è un capitolo nuovo e affascinante che è ancora tutto da scrivere.

Qui ci basti dire che le ricerche più recenti dimostrano che il suicidio cellulare è sì sotto il controllo dei 'geni della morte', ma questi ultimi sono a loro volta sotto il controllo di fattori epigenetici... i quali possono essere modificati da fattori ambientali, dall'alimentazione e dalle terapie farmacologiche.

### **Per finire con una speranza**

#### ***Un nuovo paradigma per combattere il cancro: suicidare o rieducare?***

Come possiamo combattere quella malattia in cui il programma di morte suicida non viene eseguito?

L'intervento chirurgico (quando possibile) rimuove il grosso della massa tumorale e la chemioterapia ha come obiettivo quello di eliminare il più possibile delle cellule tumorali residue. Il meccanismo d'azione dei farmaci utilizzati nelle chemioterapie attuali si basa sull'induzione dell'apoptosi, posto che ci siano le condizioni.

Evidentemente il chemioterapico somministrato in circolo potrà uccidere soltanto le cellule che vengono raggiunte dal flusso sanguigno. Per inciso, le cellule (buone e cattive) che ricevono più sangue (quelle più vicine ai capillari) ricevono anche una dose di farmaco tossico più elevata e dunque più probabilmente moriranno per necrosi (con gli effetti collaterali sistemici che conoscono bene, ahimè, i pazienti sottoposti a chemioterapia). Le cellule un pochino più distanti dai capillari riceveranno una dose di farmaco via via inferiore, e queste cellule invece moriranno suicide, dato che il chemioterapico 'induce' l'apoptosi.

Alcune cellule resisteranno alla morte apoptotica utilizzando l'autofagia come mezzo per eliminare le strutture danneggiate e pericolose. Queste cellule chemioresistenti riprenderanno a proliferare non appena sarà terminato l'effetto del chemioterapico. E in effetti, l'esperienza dice che è molto più efficace fare successivi cicli di chemioterapia a basso dosaggio, piuttosto che pochi cicli ravvicinati con farmaco ad alto dosaggio come invece si faceva trent'anni addietro. E anche gli effetti collaterali sono più sopportabili se si utilizzano dosaggi che non provocano necrosi cellulare massiva. La riproposizione ciclica della chemioterapia può avere anche un altro vantaggio: indurre ripetutamente l'autofagia nelle cellule potrebbe condurle alla 'morte cellulare autofagica'.

Ma che ne è di quelle cellule che sono lontane dai capillari e che non ricevono nutrienti e ossigeno a sufficienza per potersi duplicare? Queste cellule, adesso sappiamo, vanno in uno stato di dormienza proprio utilizzando l'autofagia come mezzo per procurarsi il minimo indispensabile per sopravvivere, consumando lentamente e poco per volta i propri costituenti cellulari inutilizzati. Mantenere le cellule tumorali in un costante e prolungato stato di dormienza può essere una strategia molto vantaggiosa, dato che non produce gli

effetti collaterali della morte cellulare per necrosi, e dato che poi...alla lunga...la cellula comunque morirà per sfinitimento (vogliamo chiamarla 'eutanasia cellulare'?).

Il guaio è che tenere una cellula tumorale dormiente per lungo tempo è difficile, quasi impossibile, e il pericolo di risveglio è sempre presente. Infatti, è sufficiente che, anche a seguito di un trauma o altro stimolo che induca infiammazione, si producano nuovi capillari sanguigni con apporto di sangue fresco e ricco di nutrienti (e anche fattori di crescita) in quell'area anatomica... e le cellule dormienti possono riprendersi dal letargo... e in breve dare vita nuovamente ad una massa di cellule tumorali: la recidiva!

Anche le cellule tumorali metastatiche (che cioè avevano formato colonie distanti dal sito anatomico iniziale) possono andare in dormienza e poi risvegliarsi tutte insieme: in questo caso... il cancro è in progressione, il paziente rapidamente mostra i segni del depauperamento delle sue risorse energetiche che sono consumate dal sistema immunitario e infiammatorio impegnato su troppi fronti (il dimagrimento progressivo e inarrestabile accompagnato da astenia muscolare è detto cachessia), e il destino è segnato: anche il paziente ha superato il 'punto di non ritorno'!

Queste cellule (tumorali) che non muoiono... ci portano alla morte. Ma c'è un corollario a tutto ciò: con la morte del paziente, anche le cellule tumorali infine moriranno. E in questa circostanza le cellule moriranno di necrosi, perché non riceveranno più nutrimento alcuno per troppo tempo. La morte biologica di tutte le cellule si completa nelle 24-48 ore successive alla morte clinica. Infatti, anche se non circola sangue, alcune cellule possono continuare a sopravvivere per alcune ore utilizzando l'autofagia (vedi sopra). Ma poi... dovranno rassegnarsi e morire. A pensarci, triste fine per cellule che baldanzose si erano rifiutate di suicidarsi, e pretendevano di duplicarsi all'infinito. Peccato... che nel loro destino abbiano trascinato tutte le altre cellule, e abbiano consumato tutte le riserve funzionali di un intero organismo. Questa vicenda ci conferma che non c'è finalismo nel comportamento delle cellule.

E se però la cellula tumorale stesse cercando proprio quel destino?

Ecco un'altra provocazione.

La cellula tumorale come una cellula che, *resasi conto* (in verità non ne ha coscienza, ovviamente!) di essere anomala e diversa dalle altre, vorrebbe suicidarsi... ma non può, perché i meccanismi si sono inceppati (mutazioni dei geni oncosoppressori), e allora come un pazzo sfrenato si lascia andare alla duplicazione continuativa (mutazioni dei geni oncogeni)... come nel disperato tentativo di richiamare l'attenzione (con i sintomi) e poi morire come 'Sansone con tutti i filistei'.

Ma qui è in gioco la vita di un Uomo... un bambino, una donna. Se vogliamo salvare il paziente dobbiamo capire 'cosa' succede nella cellula tumorale, che 'cosa' si inceppa nei meccanismi che ne regolano l'autofagia e l'apoptosi.

Tentare di ucciderle... forse non è la (sola) strategia vincente.

Certo, di fronte ad un 'mostro' che si accresce a vista d'occhio e divora il corpo del paziente giorno dopo giorno è istintivo volerlo distruggere... e presto. Ma l'esperienza ci ha insegnato che la chemioterapia ad alte dosi, come si faceva trent'anni e più fa, non salva il paziente... e forse, al contrario, ne accelera il declino. Oggi la chemioterapia è molto più sopportabile, dosata nella concentrazione e nella tempistica di somministrazione del farmaco.

Ma si può fare ancora di più e di meglio. Dobbiamo capire in che modo possiamo dall'esterno agire per riportare alla 'ragione' questa cellula impazzita, cercare di guarirla, di rieducarla.

Forse dobbiamo cambiare completamente approccio, agire non direttamente (o non solo) sulla cellula tumorale, ma sui suoi vicini... le cellule stromali del microambiente circostante

(i miofibroblasti, i macrofagi) e attraverso loro tentare di 'convincere' le cellule tumorali al suicidio. L'ambiente in cui la cellula tumorale cresce ha un ruolo importante nel comportamento individuale e nel controllo sociale del suicidio! Le cellule dello stroma tumorale, infatti, rilasciano citochine e metaboliti che favoriscono la sopravvivenza, la proliferazione e l'invasività delle cellule tumorali. Se interrompiamo questa complicità, se modifichiamo il microambiente circostante, se 'isoliamo' la cellula tumorale dai suoi 'cattivi compagni', forse potremmo indurla più facilmente al suicidio.

E se proprio non si riesce a far morire le cellule tumorali, si può cercare di coinvolgerle nella vita sociale e funzionale dell'organo (indurne la 'specializzazione' funzionale perduta), oppure mandarle in pre-pensionamento (indurle alla senescenza) oppure 'a nanna' (indurle alla dormienza). Ma come abbiamo visto prima, la 'dormienza' è una condizione difficile da mantenere a lungo, e c'è sempre il rischio della recidiva.

Sono oggi allo studio e in fase di sperimentazione preclinica nuovi farmaci che hanno come obiettivo l'induzione della senescenza o del differenziamento cellulare. Questi farmaci agiscono sul metabolismo cellulare e sulla regolazione dell'autofagia della cellula tumorale e delle cellule stromali.

Questi nuovi farmaci somministrati in combinazione con i tradizionali farmaci antitumorali a dosaggio molto più basso ne aumentano l'efficacia e con effetti collaterali meno tossici per il paziente.

Insomma, per combattere il tumore e aggirare l'incapacità delle cellule tumorali di attivare il programma di morte dobbiamo pensare a nuovi paradigmi, che meglio possano interpretare quali siano le cause della resistenza al suicidio. La ricerca continua.

## Breve biografia dell'autore



Affiliazione: Responsabile del Laboratorio di Patologia Molecolare del Dipartimento di Scienze della Salute di Novara, Università del Piemonte Orientale.

E-mail: [isidoro@med.unipmn.it](mailto:isidoro@med.unipmn.it)

Web: [isidorolab.com](http://isidorolab.com)

Ciro Isidoro è laureato in Scienze Biologiche (Università di Torino) e in Medicina e Chirurgia (Università del Piemonte Orientale). Si è formato alla ricerca sperimentale in numerosi laboratori all'estero. In Germania (Università di Muenster) ha seguito il corso di dottorato in Rerum Medicinalis (Materie Mediche) e poi ha svolto attività come assistente alla ricerca per alcuni anni.

Attualmente è Professore di Patologia Generale presso la Scuola di Medicina dell'Università del Piemonte Orientale. Insegna Experimental Oncology nel corso di Medical Biotechnology e Patologia Generale nel corso di Scienze Biologiche. E' Professeur Honoraire de la faculté de Medicine et Pharmacie de la Université de Franche-Comté di Besançon (Francia). E' Visiting Professor presso la Faculty of Medicine, Siriraj Hospital della Mahidol University di Bangkok (Thailand) e la Faculty of Allied Health Sciences della Chulalongkorn University di Bangkok (Thailand).

Le sue ricerche sono volte alla comprensione dei meccanismi di regolazione dell'apoptosi e dell'autofagia nelle malattie neurodegenerative e nel cancro. E' autore di oltre cento pubblicazioni scientifiche peer-review su riviste e giornali specialistici internazionali.