

## LA GENETICA CHE PREVIENE LA MALATTIA

**La cellula è l'unità fondamentale di ogni organismo vivente.**

Essa rappresenta la componente basilare, altamente specializzata ed è la più piccola struttura ad essere classificabile come *vivente*.

Anche la cellula è soggetta a logorio ed è destinata a morire. Ogni organismo per continuare a vivere deve quindi essere in grado creare nuove cellule per rimpiazzare quelle morte.

La divisione cellulare (nota come **mitosi**) è dunque un processo fondamentale della vita di tutti gli organismi, che consente di rimpiazzare il materiale biologico consumato.

Il rinnovamento dei tessuti è quindi possibile perché al loro interno esiste un gruppo di cellule capaci di riprodursi, ma non tutte però, dopo essersi specializzate mantengono la capacità rigenerativa.

Nell'organismo esistono infatti:

- cellule che, una volta giunte alla maturità, perdono la capacità di riprodursi (dette a **scarsa proliferazione**), che possono tuttavia recuperarla in seguito a particolari stimoli o a situazioni d'emergenza.
- cellule non differenziate, denominate **staminali**, capaci di riprodursi facilmente e di specializzarsi per costituire le cellule di un determinato organo o tessuto.

Da queste due tipologie di cellule derivano:

- **Tessuti a rapida proliferazione**, come la pelle, i follicoli piliferi, il midollo osseo, le mucose o i **globuli rossi** che hanno un ciclo vitale di **120 giorni**;
- **Tessuti statici** che si sono talmente specializzati (tessuto epatico, polmonare, muscolare e nervoso)

### Cos'è il cancro

*Definizione: Proliferazione cellulare, la cui tipica perdita dei normali controlli biologici porta a crescita sregolata, mancanza di differenziazione, invasione dei tessuti circostanti e metastasi.*

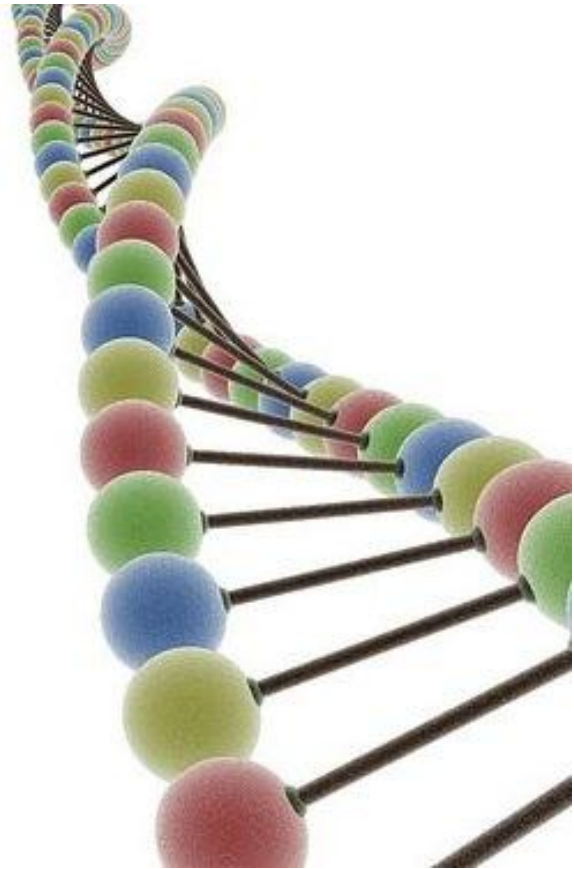
Il cancro ha inizio da una cellula anomala, che contiene informazioni genetiche errate, conseguenti all'esposizione a sostanze nocive, danneggiata da agenti cancerogeni, o in cui si sono verificati errori nel corso della divisione cellulare. Se questa cellula si riproduce generando altre cellule uguali, si forma il tumore. Se poi la proliferazione anomala riesce ad evitare l'azione soppressiva del sistema immunitario e quella regolatrice del sistema endocrino, la sua crescita è di tipo esponenziale: ad ogni passaggio di crescita, le cellule neoplastiche raddoppiano il loro volume.

### Le cause

Secondo numerosi studiosi il cancro è un'anomalia che esiste da quando esiste la vita sulla terra da quando cioè gli organismi viventi passarono da una struttura monocellulare ad una pluricellulare.

Esistono poi numerosi fattori che incidono sulla generazione di un tumore, tra questi:

- L'alimentazione,
- Il fumo
- I fattori ambientali
- L'alcool
- La vita sedentaria
- L'inquinamento atmosferico



- I farmaci

Riguardo le cause esistono ancora molti dubbi ma si è ormai giunti alla convinzione che al cancro non concorre mai una sola causa, quanto piuttosto un insieme di cofattori.

Ampiamente dimostrata dagli studiosi è l'esistenza di geni capaci di indurre la trasformazione neoplastica delle cellule e, per questo, denominati oncogeni. In questi termini il cancro è una malattia genetica a base cellulare, ma dire questo non significa che ci si ammala di cancro semplicemente per eredità genetica. È dunque necessario chiarire due aspetti, spesso confusi, ma determinanti: il primo riguarda il fatto che esistano alcune forme tumorali ereditabili. Si tratta in realtà di una casistica piuttosto ristretta e si tratta di tumori molto rari, un esempio è il retinoblastoma, una forma di cancro che colpisce gli occhi dei neonati, attualmente guaribile nell'85% dei casi. Esistono poi alcune predisposizioni familiari per alcuni tipi di tumori come per esempio quello al seno.

In secondo luogo è bene sottolineare che la maggior parte delle forme tumorali è generata da un danno al patrimonio genetico (DNA) causato da fattori ambientali o endogeni che possono indurre trasformazioni neoplastiche nella cellula.

Fatte queste premesse appare chiaro come l'ambiente sia determinante nella genesi del cancro. I meccanismi che lo generano implicano l'attivazione degli oncogeni e la contemporanea disattivazione dei geni oncosoppressori, capaci cioè di attivare tutta una serie di processi capaci di arrestare il proliferarsi del cancro. Se questi fenomeni si verificano contemporaneamente, l'esito può essere la trasformazione maligna, la riproduzione cellulare incontrollata e, quindi il cancro.

Gli oncogeni possono indurre la trasformazione neoplastica solamente nel caso in cui venga alterato o danneggiato il DNA contenuto all'interno delle cellule.

Gli oncogeni maggiormente studiati sono i *Ras*, questo perché la mutazione di questo proto-oncogene rappresenta una delle più frequenti mutazioni genetiche associate allo sviluppo neoplastico. Mutazioni a livello dei geni *Ras* sono state riscontrate infatti in numerosi tipi di tumore come quelli al pancreas al colon ed ai polmoni. Pertanto l'analisi di mutazioni dei geni *Ras*, rappresenta un importante metodo di indagine applicabile alla diagnosi molecolare precoce contro i tumori.

Tali geni sono inoltre implicati nell'attivazione di risposte cellulari di vario tipo, tra cui la mitosi - il processo di divisione in due cellule figlie identiche.

Se i geni *Ras* subiscono una mutazione si trasformano in oncogeni ed esprimono una proteina *Ras* che, contrariamente a quanto avviene in condizioni normali, non viene disattivata dopo aver stimolato la divisione cellulare. Il risultato è che si verificherà una stimolazione prolungata sulle cellule che cominceranno a proliferare in maniera autonoma ed incontrollata.

In condizioni di normalità i geni deputati al controllo dei geni oncogeni, sono i geni oncosoppressori. Questi si dividono in due classi:

- i *gatekeeper* (i portinai) che controllano le vie d'ingresso alla cellula
- i *caretaker* (i sorveglianti) deputati al controllo della stabilità del genoma e, se necessario alla riparazione di eventuali danni

Tra gli oncosoppressori il più studiato è il p53, che codifica per l'omonima proteina, fondamentale per difendere l'organismo e deputata a bloccare la divisione cellulare in modo da permettere il controllo di eventuali danni. Se il danno è risolvibile, si attivano i meccanismi di riparazione del DNA, se invece il danno è grave, la proteina attiva l'apoptosi, quel processo che porta la cellula al suicidio, in alternativa la cellula viene fatta invecchiare e ne viene arrestato lo sviluppo.

Qualora i geni che codificano le p53 subiscano mutazioni, verranno espresse p53 incapaci di svolgere al meglio il loro ruolo, permettendo lo sviluppo di un tumore.

Il controllo del ciclo cellulare è comunque un fenomeno estremamente complesso in cui intervengono, oltre alle p53, numerosi altri fattori, tra questi i *fattori di crescita*. Si tratta di proteine che agiscono di concerto e che, attraverso il legame a recettori specifici, capaci di condurli all'interno della cellula, portano fin dentro il nucleo cellulare il loro messaggio di attivazione della divisione cellulare.

In condizioni normali, esistono anche in questo caso, sistemi di controllo che disattivano il segnale proveniente dai fattori di crescita, carenti in caso di anomalie.