

L'individuo "cellula".

La sua intelligenza, memoria e capacità comunicativa.

E la sua..... "coscienza" ?

(a cura di Alessandro Ricchi - Fondazione Giuseppe Di Bella – ONLUS)

IL GENE

Il gene è l'unità elementare dell'informazione genetica e corrisponde al segmento di DNA, più raramente di RNA, in grado di produrre una proteina formata da una catena di amminoacidi.

Dalle cellule più piccole agli organismi più grandi, ogni singola funzione (respirazione, digestione, movimento, stimolo nervoso e così via) e ogni singola struttura (scheletro, muscoli, organi, pelle e capelli, e altri) sono dovute a una o più proteine.

Il gene è quindi una sequenza di nucleotidi capace di produrre la catena di amminoacidi che costituisce una proteina.

L'ESPRESSIONE GENICA

con il termine espressione genica si intende il processo attraverso cui l'informazione contenuta in un gene (costituita di DNA) viene convertita in una macromolecola funzionale (tipicamente una proteina).

L'EPIGENETICA

L'**epigenetica** (dal greco επί, epì = "sopra" e γενετικός, gennetikòs = "relativo all'eredità familiare") si riferisce ai cambiamenti che influenzano il **fenotipo** senza alterare il **genotipo**. Infatti è la branca della genetica che studia tutte le modificazioni ereditabili che **variano l'espressione genica pur non alterando la sequenza del DNA** (soprattutto con riferimento ai fenomeni ereditari a livello cellulare, meno a quelli trans-generazionali, dal genitore al figlio). Si tratta, quindi, di fenomeni ereditari in cui il fenotipo è determinato non tanto dal genotipo ereditato in sé, quanto dalla sovrapposizione al genotipo stesso di "un'impronta" che ne influenza il comportamento funzionale. **Un segnale epigenetico è un cambiamento ereditabile che non altera la sequenza nucleotidica di un gene, ma la sua attività.**

Con il termine fenotipo (dal greco phainein, che significa "apparire", e týpos, che significa "impronta") si intende l'insieme di tutte le caratteristiche osservabili di un organismo vivente, quindi la sua morfologia, il suo sviluppo, le sue proprietà biochimiche e fisiologiche comprensive del comportamento. Questo termine viene utilizzato in associazione al termine genotipo, dove per genotipo si intende la costituzione genetica di un individuo o di un organismo vivente.

L'assetto genico (genotipo) determina la potenzialità di realizzazione delle caratteristiche fenotipiche, ma il fenotipo non è semplice manifestazione del genotipo: le caratteristiche fenotipicamente osservabili di un organismo sono il risultato **dell'interazione tra il genotipo e l'ambiente**. L'espressione genica può essere

influenzata dall'interazione tra i geni e i loro prodotti (es: gli ormoni), da fattori ambientali (es: alimentazione, inquinanti chimici, fisici, ecc.) e da eventi che possono verificarsi in modo casuale durante lo sviluppo. In sintesi, è possibile definire il fenotipo come la manifestazione fisicamente osservabile del genotipo, che dipende dall'interazione tra espressione genica, fattori ambientali e casualità.

Per tale ragione è importante sottolineare che organismi con uno stesso genotipo non necessariamente presentano uguale fenotipo; bisogna infatti considerare l'influenza dei meccanismi sottostanti alle interazioni ambientali, oggetto di studio dell'epigenetica. Un esempio a cui fare riferimento è il caso dei gemelli omozigoti, i quali hanno genotipo identico: se crescono nello stesso ambiente, sottoposti agli stessi stimoli, tenderanno ad invecchiare (in senso biologico) in modo simile e avranno fenotipo simile (dalle caratteristiche fisiche al comportamento). Quando invece questi vengono separati, e sottoposti a stimoli ambientali diversi, tenderanno ad invecchiare in modi diversi e questa diversità sarà riscontrabile nelle caratteristiche fenotipiche.

LA "COMUNICAZIONE" CELLULARE

La nostra mente rappresenta il centro delle attività psichiche e si presenta costituita da molteplici piani di manifestazione. È tuttavia opportuno precisare che la mente non è l'unico luogo di manifestazione psichica nel nostro corpo; al contrario, bisogna sottolineare che ogni organo che possediamo contiene in sé un qualcosa paragonabile alla "mente organica". Ogni gruppo di cellule che lo costituisce, infatti, presieduto da una "mente di gruppo" ed ogni cellula singola, a sua volta, risulta possedere una sua specifica "mente cellulare".

Ogni singola cellula svolge, oltre a quelle del gruppo cui appartiene, anche funzioni ed azioni autonome. Tali microscopiche "vite" sono vere e proprie "menti" che hanno acquistato un grado di sviluppo adeguato al lavoro ad esse assegnato. Come è facilmente comprensibile, però, ognuna di esse è necessariamente subordinata sia al controllo della mente istintiva centrale, sia a quello dell'intelletto ed obbedisce agli ordini che vengono emessi da questi due centri superiori di attività psichica.

Per esemplificare il grado di intelligenza che ogni mente cellulare possiede e che permette loro di svolgere i compiti richiesti, basterà ricordare la capacità che esse presentano, di selezionare dal sangue il nutrimento necessario e di espellere tutto ciò che diviene loro inutile. Sia la mente cellulare individuale, sia quella di gruppo sono attivamente presenti nei processi di digestione ed assimilazione. Così come chiariscono e testimoniano la realtà di un'azione mentale quel duro lavoro di cura delle ferite che le cellule svolgono e il loro incessante correre e prodigarsi, là dove è necessaria la loro opera. Tutto ciò, d'altronde, è ben noto ai fisiologi.

L'intero nostro corpo, dai tessuti molli ai muscoli, dalle parti ossee allo smalto dei denti è costituito dall'insieme di queste cellule, tutte di varia natura e struttura, armonicamente con le prestazioni loro richieste. Ogni cellula risulta dunque essere una entità individuale, separata dalle altre, con una sua maggiore o minore indipendenza, seppure sempre soggetta al controllo dell'organo cui appartiene ed a quello, superiore, della mente istintiva. Possiamo paragonare le cellule, ognuna delle quali compie la speciale attività ad essa affidata, ai soldati, perfettamente istruiti, di un esercito.

Il **meccanismo principale con cui le cellule comunicano fra di loro** è costituito da **messaggeri chimici** (principalmente strutture proteiche definite "**ormoni**") rilasciati da cellule secretorie e riconosciuti e legati da appositi **recettori** espressi sulla membrana plasmatica delle cellule bersaglio. Si noti che una cellula

secretoria può essere contemporaneamente cellula bersaglio di un'altra cellula secretoria e viceversa (in questo caso si dice che "secretoria" e "bersaglio" sono due definizioni funzionali, poiché dipendono dalla funzione che la cellula svolge in un determinato momento).

I "messaggeri" possono essere dei tipi più disparati, da ormoni a ioni, da peptidi a proteine più complesse, da singoli amminoacidi a fotoni.

I "geni" sono in grado di produrre tutta una serie di "messaggeri chimici" come, ad esempio, amminoacidi e polipeptidi, che daranno poi origine alle proteine.

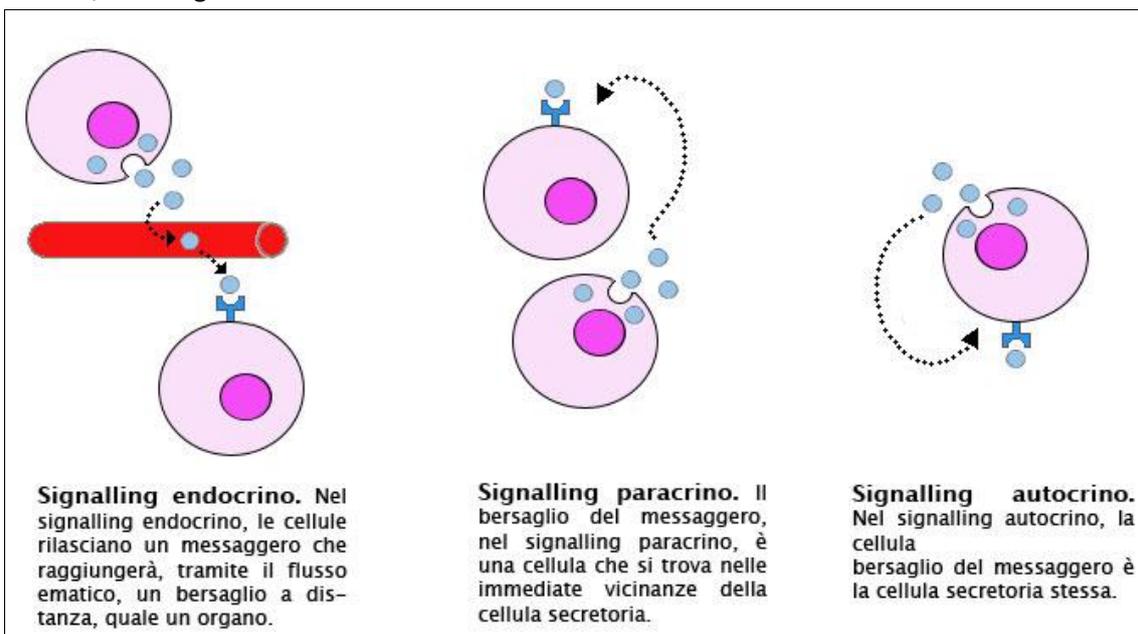
Abbiamo raggiunto un'altra importante meta nel processo di approfondimento della nostra biologia e dell'insorgenza delle malattie. La mappatura del genoma realizzata negli ultimi dieci anni ha messo in luce la quasi totalità dei geni umani, molti dei quali possono portare a patologie, rare o comuni. Ma un gene ha bisogno di essere attivo per esercitare il suo ruolo: un gene inattivo, o «spento», non ha nessun effetto. Occorre quindi sapere quali geni sono attivi in questo o quel tessuto, e quando. **L'epigenetica è quindi la materia che studia l'accensione, o lo spegnimento, dei geni, il ramo della genetica che studia appunto la regolazione dell'attività dei geni.**

LE CELLULE, dunque, COMUNICANO.

Il meccanismo di comunicazione (segnalazione cellulare o "signalling") può essere di 3 tipi, così definiti:

- endocrino
- paracrino
- autocrino

rispettivamente a seconda che il bersaglio della cellula si trovi a una certa distanza dalla cellula secretoria stessa (o che sia l'organismo intero), che il bersaglio si trovi nelle sue immediate vicinanze (solitamente l'organo in cui risiede la cellula secretoria) o che il bersaglio sia la stessa cellula che secerne. Vi è poi una modalità di signalling tra cellule adiacenti in cui il **messaggero** non viene rilasciato nell'ambiente extracellulare, ma è legato all'esterno della membrana cellulare.



Messaggero

Con il termine, generico, di messaggero si intende una molecola capace di segnalare un evento ad una cellula e, in essa, generare una risposta. I messaggeri possono essere piccole molecole o, più grandi, polipeptidi.

Trasduzione del segnale

Il messaggero non è il diretto responsabile della risposta cellulare. Lo stimolo, infatti, deve essere trasdotto da un appropriato sistema che determina l'effettiva risposta della cellula bersaglio, attivando una segnalazione intracellulare. Il messaggero può essere captato da un recettore di membrana che, il nome stesso lo suggerisce, è una struttura presente sulla membrana cellulare altamente specifica per il messaggero che, per questa ragione, prende il generico nome di **ligando**. Se la molecola è capace di permeare la membrana, ad esempio in caso di un ormone liposolubile, il recettore può essere presente all'interno della cellula, ad esempio sulla membrana del nucleo.

I principali trasduttori del segnale sono rappresentati da tutti i sistemi direttamente legati al recettore. In linea generale le vie di segnalazione intracellulare si risolvono nel legame del messaggero al recettore che, a sua volta, stimola un secondo elemento che può essere un enzima, un canale, o una proteina.

Secondo messaggero

Il secondo messaggero permette di operare una risposta intracellulare, allo stimolo percepito dal recettore. I secondi messaggeri più conosciuti sono l'AMP ciclico (cAMP), il fosfatidilinositolo, l'inositolo e il diacilglicerolo.

ESITI DELLA SEGNALAZIONE (comunicazione) CELLULARE

A seguito di un opportuno segnale cellulare, se correttamente recepito e trasdotto, la cellula può andare incontro ad **apoptosi**, a **modulazione del metabolismo** o a proliferazione cellulare mediante **mitosi**.

Le cellule quindi sono in grado di inviare informazioni, e stimoli, nei propri confronti, nei confronti di cellule del medesimo tessuto, nonché nei confronti di altri tessuti.

L'INTELLIGENZA DELLE CELLULE

La cellula: mangia, respira, riposa e lavora incessantemente.

La cellula comunica con il suo ambiente esterno attraverso la propria membrana. Dove sono inserite diverse proteine che fungono da "sensi"...

La cellula scambia costantemente informazioni con l'ambiente esterno, decide quali sono i segnali più o meno pertinenti.

In poche parole **le cellule modificano se stesse in base all'ambiente esterno**.

Senza entrare nello specifico, ogni cellula è poi in grado, secondo il livello di emergenza e di necessità, di crearsi un nuovo centro di memoria esperienziale e comunicazionale.

LA CAPACITA' DI REAGIRE ALL'AMBIENTE E DI TRASMETTERE LE ESPERIENZE ELABORATE ATTRAVERSO LA CREAZIONE DI UNA "MEMORIA" TRASMISSIBILE ALLE GENERAZIONI SUCCESSIVE.

Sempre più ricerche suggeriscono che i fattori ambientali siano in grado di apportare modifiche all'espressione genica, le quali vengono trasmesse dai genitori ai figli. L'epigenetica continua così a essere un tema di grande interesse: le modifiche epigenetiche **non agiscono infatti sulla sequenza del DNA**, ma cambiano il modo in cui questo è impacchettato e **i geni vengono espressi**.

Le "allergie" sono un chiaro esempio di modificazione dell'espressione genica (1), causata da fattori ambientali.

E' stato recentemente pubblicato su Nature il nuovo studio dell'Imperial College London che ha coinvolto per 10 anni ricercatori di Regno Unito, US, Canada e Svezia, che hanno studiato i geni coinvolti nel sistema immunitario dal punto di vista dei cambiamenti epigenetici. Ricordiamo che l'epigenetica studia i cambiamenti nell'espressione, l'attività dei geni, che avvengono senza che il codice genetico in sé venga modificato.

In questo modo i ricercatori hanno individuato dei geni che regolano un particolare anticorpo coinvolto nella risposta allergica, l'immunoglobina E (IgE), della quale, fino ad ora, non erano stati identificati geni che ne regolano l'attività.

Questo studio ha ricercato nuovi obiettivi terapeutici utilizzando l'approccio epigenetico. I geni possono essere inattivati attaccando molecole di metile al DNA, un processo chiamato metilazione.

I ricercatori hanno analizzato i globuli bianchi di famiglie UK con asmatici per vedere se i livelli di metilazione in determinate parti del genoma erano correlate i livelli di immunoglobina E (IgE) nel sangue. A conferma dei risultati sono stati testati ulteriori volontari con livelli alti e con livelli bassi di IgE del Galles ed altre famiglie asmatiche nel Quebec.

Ne sono emerse importanti associazioni tra IgE e bassa metilazione in 36 punti in 34 geni. Nelle persone con asma questi geni erano iperattivi facendo produrre più IgE che contribuisce ai sintomi dell'asma.

Alcuni dei geni correlati con l'IgE erano noti per codificare proteine prodotte dagli eosinofili, un tipo di globuli bianchi che promuove infiammazione nelle vie aeree degli asmatici. I ricercatori ritengono che questi geni possano attivare eosinofili creando più danni. Per verificare questa ipotesi gli studiosi hanno isolato eosinofili da 24 soggetti mostrando che tutti i 34 geni sono molto attivi negli asmatici con alti livelli di IgE.

Un nuovo studio (2), pubblicato dagli scienziati della UC Santa Cruz sulla rivista Science, ha mostrato come la **memoria epigenetica** possa essere trasmessa attraverso le generazioni, e di cellula in cellula, durante lo sviluppo.

Gli scienziati, guidati da Susan Strome, si sono concentrati su una modificazione epigenetica già studiata in passato, la metilazione di un particolare aminoacido, lisina 27, nell'istone H3 (una proteina). Tale metilazione è stata trovata in tutti gli animali multicellulari, dagli esseri umani all'ascaride della specie *Caenorhabditis elegans* (utilizzato come organismo modello in quest'ultima ricerca), ed è nota in quanto spegne o reprime l'attività dei geni.

"Se la metilazione potesse essere trasmessa o meno attraverso la divisione cellulare -e le varie generazioni- è stato al centro di un enorme dibattito. E ora noi abbiamo mostrato che la risposta è sì", spiega Strome. Nel suo laboratorio sono stati creati dei vermi con una mutazione genetica, la quale disattiva l'enzima responsabile del marchio [epigenetico] della metilazione. Tali vermi sono poi stati fatti riprodurre con vermi normali, per poter indagare se e come il marchio si sarebbe ripresentato nella generazione successiva. Nel caso di ovuli mutati fertilizzati da normali spermatozoi, il numero di cromosomi metilati nell'embrione era sei, mentre altri sei non erano marcati, erano "nudi".

Mentre l'embrione si sviluppa, le cellule replicano i cromosomi e si dividono; i ricercatori hanno scoperto che quando è un cromosoma marcato a replicarsi, i due cromatidi fratelli sono entrambi marcati anch'essi. In assenza dell'enzima (necessario per la metilazione dell'istone), il marcatore epigenetico viene progressivamente "diluito" a ogni divisione cellulare. Riesce infatti a rimanere presente sui cromosomi derivati da quello iniziale, ma non ce n'è abbastanza per mantenere una presenza costante nei cromatidi fratelli. Di divisione in divisione sarà dunque sempre meno evidente.

Il team di Strome ha dunque continuato nell'esperimento fertilizzando le cellule uovo normali con spermatozoi mutati; l'enzima responsabile della metilazione (PRC2) è stato trovato nelle cellule uovo, ma non negli spermatozoi, con la conseguenza che gli embrioni avevano anche in questo caso sei cromosomi nudi e sei marcati. Ma stavolta avevano anche l'enzima intatto. "Quando

abbiamo osservato i cromosomi durante le divisioni cellulari, quelli marcati rimanevano tali e perfettamente visibili, in quanto l'enzima continuava a ripristinare la marcatura. Quelli 'nudi' rimanevano invece sempre 'nudi', divisione dopo divisione", spiega Strome. "Questo mostra che le marcature ereditate vengono trasmesse nel corso di svariate divisioni cellulari".

La questione riguardante l'ereditabilità dei marchi epigenetici non è tuttavia risolta, anzi. Come sottolineano gli scienziati, esistono decine di potenziali marcatori epigenetici, e comprendere i meccanismi molecolari che ne regolano la trasmissione è estremamente complesso. "Per ora abbiamo un esempio specifico di memoria epigenetica che viene trasmessa, e la possiamo osservare al microscopio. È un primo tassello del puzzle", commenta Strome.

Di conseguenza, in un organismo, quindi in una struttura pluricellulare, si giunge al concetto di **Sintropia**. Questo concetto è vitale per tutti gli organismi, in quanto consiste nel saper comunicare simultaneamente a tutte le altre cellule appartenenti a tutti i tessuti che compongono quell'organismo, l'esperienza di una singola cellula, come se tutti i miliardi di cellule che possono comporre un organismo evoluto avessero fatto la medesima esperienza.

Il termine epigenetica è stato coniato da Waddington e descrive il meccanismo che è "sopra" il livello della codifica genica delle sequenze di DNA che controllano la lettura del DNA. L'Epigenetica è quindi una branca della biologia molecolare che studia le mutazioni genetiche e la trasmissione di caratteri ereditari non attribuibili direttamente alla sequenza del DNA.

Questi processi sono definiti meccanismi epigenetici, ovvero caratteristiche che vengono trasmesse alla progenie ma non dipendono dalla sequenza genomica. Nel sistema nervoso dove prevalentemente si hanno cellule differenziate e non più in divisione, i meccanismi epigenetici giocano un ruolo fondamentale nella regolazione dell'espressione genica in risposta a segnali ambientali, sostanze d'abuso e all'esperienza.

L'esistenza di una "MEMORIA ANCESTRALE" delle cellule, potrebbe spiegare i processi evolutivi del CANCRO?

Abbiamo analizzato i concetti di intelligenza, comunicazione e memoria a livello cellulare.

Ora, perché non ipotizzare anche quello di "coscienza"? La cellula è consapevole della propria identità? Chi sono? Da dove provengo?

I fondamenti della moderna biologia dei tumori si basano su un semplice principio: il cancro è il risultato di una proliferazione incontrollata delle cellule nel corpo umano. Questa proliferazione incontrollata si origina da un accumulo di diverse mutazioni genetiche. Queste mutazioni, possono essere dovute a svariati fattori: virus, fattori genetici, stile di vita e fattori ambientali. Tali fattori portano ad uno stress a livello cellulare che si traduce in un "errore", in una mutazione. Di solito questi "errori" vengono corretti oppure eliminati mediante apoptosi. Ma quando l'errore (o i molteplici errori) non riescono ad essere corretti, ed anche i corretti processi di apoptosi vengono alterati, la cellula mutata sopravvive, e si moltiplica, e in tale processo possono insorgere un ulteriore numero N_0 di mutazioni che porta lo svilupparsi del cancro.

Le cellule cancerogene, è bene ricordarlo, sviluppano, per loro natura, alcune caratteristiche peculiari come:

- la resistenza al meccanismo di apoptosi (suicidio programmato della cellula),
- la riproduzione per divisione in maniera incontrollata (proliferazione)
- la soppressione dell'inibizione da contatto,
- il progressivo sviluppo di mutazioni successive che porta alla perdita definitiva dei caratteri differenziativi

- la creazione di una rete sanguigna di supporto (angiogenesi)
- la successiva “migrazione” verso altri distretti corporei (metastasi)

l'intero processo non è certo "casuale", né afinalistico, in quanto mostra un'estrema efficienza e un utilizzo strategico delle informazioni (conoscenze) finalizzato all'integrità e alla difesa dell'intero organismo neocostituito.

E' inoltre un processo che si sviluppa per “tappe”.

Le cellule tumorali acquisiscono con gradualità e progressione, crescenti proprietà e caratteristiche, ed «imparano» a svolgere tutta una serie di attività. Il processo di “progressione” del tumore segue fondamentalmente lo stesso tracciato, per tutte le tipologie neoplastiche: acquisiscono sempre maggiori motilità e formabilità per meglio raggiungere i capillari e aumentare il proprio potenziale di metastasi, sanno inoltre acquistare capacità di sopravvivenza e di proliferazione in parenchimi anche diversi, e ricoprirsi di molecole che le mascherano al sistema immunitario. Successivamente sono in grado di secernere delle proteasi (enzimi che scindono le proteine) che, lisando le membrane, permettono una invasione per contiguità, oltre a indurre angiogenesi e immunodepressione locale e sistemica.

Non può quindi essere gestito dal caso. Il processo è troppo coordinato. Ed è sistematico !

Le cellule STAMINALI del Cancro (risultato della metamorfosi?)

Le cellule tumorali riacquistano le caratteristiche “originarie”. Ripercorrono, inversamente, il percorso che aveva dato origine ai tessuti fisiologici! (3). Cercano di sfuggire da un ambiente divenuto per loro insostenibile? Da una situazione contingente in cui la loro vita è divenuta fisiologicamente insostenibile? E lo fanno in quanto unica possibilità per salvarsi?

La loro natura cerca quindi di abbandonare ogni differenziazione a favore delle qualità e potenzialità originarie (4).

Non di rado perdono la capacità di respirare, o di ossidarsi, e tornano alla primitiva, perché meno efficace, fermentazione.

Cercano di tornare verso lo stato iniziale (embrionale) trasformandosi in tumorali staminali, cercano di tornare a quando erano onnipotenti, e tutte le possibilità dell'esistenza di una cellula erano aperte.

In questo modo, per disseminazione o metastasi, possono spostarsi pressoché dappertutto nel corpo, e possono farlo perché sono autarchiche, autosufficienti, bastano a se stesse al punto da non avere più bisogno delle altre cellule. Questo è importante per loro, perché ogni sistema di comunicazione con l'ambiente circostante assalito viene meno.

Le cellule esprimono qui le due domande fondamentali che ogni essere umano dovrebbe porsi, prima o poi, e che ora, sotto la minaccia mortale del cancro, acquistano particolare urgenza:

Da dove vengo? E dove vado?

Le cellule tumorali mostrano la strada, perché, nel tentativo di riacquistare quasi tutte le potenzialità che avevano all'inizio, di diventare autosufficienti all'estremo, cercano di riconquistare una condizione in cui tutto il mondo (il corpo), e il futuro (la loro potenzialità) potrebbero essere aperti davanti a loro.

Senonché questo processo evolutivo “inverso”, forzatamente e diabolicamente innaturale e non previsto, e pertanto imperfetto, non è in grado di portare ad alcuno sbocco, ad alcuna potenzialità di vita successiva, ma solo, e inevitabilmente, alla morte.

BIBLIOGRAFIA

1. **An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration.** Liming Liang, Saffron A. G. Willis-Owen, Catherine Laprise, Kenny C. C. Wong, Gwyneth A. Davies, Thomas J. Hudson, Aristeia Binia, Julian M. Hopkin, Ivana V. Yang, Elin Grundberg, Stephan Busche, Marie Hudson, Lars Rönnblom, Tomi M. Pastinen, David A. Schwartz, G. Mark Lathrop, Miriam F. Moffatt & William O. C. M. Cookson. *Nature* 520, 670–674 (30 April 2015)
2. **Gene repression. H3K27me and PRC2 transmit a memory of repression across generations and during development.** Gaydos LJ, Wang W, Strome S. *Science*. 2014 Sep 19;345(6203):1515-8.
3. **SOS repair hypothesis: phenomenology of an inducible DNA repair which is accompanied by mutagenesis.** Radman M. *Basic Life Sci.* 1975;5A:355-67.
4. **Tumour Progression: random mutations or an integrated survival response to cellular stress conserved from unicellular organisms?** Israel L., *J Theor. Biol.* 1996 Feb 21; 178(4): 375–80.)