

Perché l'Epigenetica dà ragione a Di Bella?

Fin dai suoi inizi lo “studio della patologia tumorale” è stato concepito utilizzando le uniche conoscenze di cui si disponeva (Genetica) con la sempre più fondata convinzione che tale patologia fosse provocata unicamente da alterazioni del codice genetico contenuto nel nucleo (DNA) e che queste alterazioni fossero quindi definitive ed irrecuperabili.

Questa impostazione, divenuta così radicata da renderla quasi un dogma, ha indotto alla ricerca, allo sviluppo ed alla somministrazione di terapie che, in vario modo ed efficacia, si proponessero come unico obiettivo quello della distruzione delle cellule tumorali. **Chirurgia** (resezione ed asportazione della massa tumorale), **chemioterapia** (azione citossica e citolitica) e **radioterapia** (bombardamento con fasci di radiazioni concentrate sulla massa tumorale) sono quindi misure terapeutiche sviluppate da questa impostazione che presenta tratti fondamentalmente “bellici” (il nemico da distruggere – lo sviluppo di armi a disposizione per farlo – la strategia)

(...forse è un istinto primordiale quello dell'Homo Sapiens” che cerca di risolvere a proprio vantaggio i problemi del vivere utilizzando la forza, al posto della ragione e del dialogo.....)

Ma i presupposti sono corretti?

Lo sviluppo successivo delle conoscenze sui fenomeni epigenetici ribaltano completamente il dogma iniziale.

L'impostazione dello studio sulla genesi tumorale, su basi puramente “genetiche”, viene stravolto dalle ricerche che confermano la capacità delle cellule di “modificare” l'espressione genica (ossia l'attività biochimica regolata dalle informazioni contenute nel genoma, senza tuttavia modificare la sequenza del DNA) attraverso una serie di “messaggi” chimici (cd. comunicazione cellulare).

Benché questi cambiamenti vengano spesso tramandati alle diverse generazioni cellulari attraverso la mitosi e in molti casi attraverso la meiosi, essi non sono permanenti (non vanno ad alterare il DNA, ma possono essere cancellati o modificati in risposta a diversi stimoli, inclusi i fattori ambientali).

Con termini più tecnici, dunque, si definiscono epigenetici quei cambiamenti che influenzano il fenotipo senza alterare il genotipo.

espressione genica : processo per cui ogni cellula è in grado di attivare, o esprimere, solo alcuni dei geni contenuti nel suo DNA. Infatti, nonostante il patrimonio genetico di un individuo (ovvero il suo DNA) sia uguale in tutte le cellule, queste hanno caratteristiche e funzioni differenti: ciò avviene appunto perché solo determinati geni vengono espressi. L'attivazione dei geni, cioè la loro trascrizione in mRNA e traduzione in una catena polipeptidica, è regolata da proteine che si legano in precise regioni del DNA (regioni di controllo) e da geni regolatori, ma anche da fattori esterni (per es. segnali ormonali).

L'assetto genico (patrimonio genetico) quindi determina la “*potenzialità*” di realizzazione delle caratteristiche fenotipiche (nel DNA sono presenti molteplici opportunità di sviluppo, ma solo alcune vengono attivate), e 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 (inteso come l'interazione con l'esterno). L'espressione genica può essere influenzata dall'interazione tra i geni e i loro prodotti (es: gli ormoni), da fattori ambientali (es: alimentazione, stile di vita, sostanze cancerogene) 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.

Su fenomeni epigenetici si basa la maggior parte dei processi di differenziamento cellulare. Proprio perché il differenziamento è un fenomeno prevalentemente epigenetico, una cellula differenziata può, attraverso l'introduzione di appropriati stimoli biochimici, essere riprogrammata e diventare totipotente, o, viceversa, una cellula staminale può essere indotta a differenziarsi permettendo così la riparazione di un tessuto danneggiato. ([vedi l'ultima ricerca finanziata dalla Fondazione Di Bella](#)).

La Teoria Mutazionale

1996 – Israel L. (*Tumour Progression: random mutations or an integrated survival response to cellular stress conserved from unicellular organisms? J Theor. Biol.* 1996 Feb 21; 178(4): 375–80.)

Lo studioso propone di spostare l'attuale quadro concettuale sulla carcinogenesi, abbandonando l'idea che il cancro sia qualcosa di estraneo che accade al corpo, bensì come qualcosa che il corpo fa per sopravvivere nei confronti di un ambiente sempre più tossico.

Per mezzo secolo infatti, la "Teoria mutazionale" ha fornito la spiegazione prevalente per la causa della maggior parte dei tumori, secondo la quale, le mutazioni accumulate al DNA all'interno del nucleo delle nostre cellule indurrebbero alcune di esse ad "impazzire" e, in seguito a processi di clonazione successivi, a estendersi in maniera incontrollata nel corpo.

Lo studioso denuncia che però c'è qualcosa che non torna.....

Tale teoria, infatti, sostiene che l'evoluzione di una cellula verso la malignità ha inizio con una o più mutazioni casuali (mutazioni che conferiscono ovviamente alla cellula un vantaggio in termini proliferativi e dunque vengono in qualche modo trattenuti dalla selezione) e ondate successive di espansioni clonali fanno il resto. Quindi la lettura attuale della malattia tumorale è in termini evolutivi. Ed è questo paradigma che deve essere smontato.

Ad un approfondito esame infatti l'attuale paradigma dominante della visione della progressione maligna come totalmente gestita dal caso, cioè interamente prodotta da una somma di mutazioni successive, ma sempre casuali, è contraddetto e smentito dal carattere invece piuttosto prevedibile della progressione maligna.

La progressione della malattia tumorale è sicuramente molto stereotipata, ed è la recita di un copione!

Le considerazioni del Prof. Israel confermano le ricerche precedenti, effettuate dal biologo **Miroslav Radman** (*Basic Life Sci.* 1975;5A:355-67. *SOS repair hypothesis: phenomenology of an inducible DNA*

repair which is accompanied by mutagenesis.) che aveva scoperto l'esistenza, all'interno degli organismi batterici, di un sofisticato meccanismo genetico (denominato da lui stesso "risposta SOS") che, pur rimanendo "represso", e quindi latente in condizioni di normalità, può essere attivato allorquando condizioni ambientali avverse mettano in pericolo la sopravvivenza del microrganismo.

Le cellule dei procarioti (batteri) hanno un repertorio di geni che possono scegliere di esprimere o tacere secondo le loro esigenze. La "risposta SOS" è un sistema di riparazione del DNA che permette ai batteri di sopravvivere ad improvvisi aumenti di danni del DNA.

Nella concezione di Radman, basata sul sistema di sopravvivenza definito "SOS" e confermata da Lucien Israel et al., i due attori fondamentali sono il gene LexA e il gene RecA e le relative proteine.

Il gene LexA è un repressore trascrizionale, mentre il gene RecA è invece un regolatore positivo. *(vi rimandiamo alle pubblicazioni citate per approfondimenti).*

In condizioni di stabilità il programma di sopravvivenza "SOS" non è attivo, esso è represso dal gene LexA. Il sistema "SOS" comprende circa una ventina di geni e quindi quando il DNA viene danneggiato o comunque la sopravvivenza della cellula è in pericolo, la proteina LexA in qualche modo viene inattivata dalla produzione di un'altra proteina, la RecA, ed è a questo punto che si attivano i geni altrimenti "repressi". Sicuramente questo programma è stato messo a punto da mutazioni casuali, selezionate favorevolmente e trattenute dalla cellula che ha accesso a questa informazione in condizioni particolari.

Vi sono forti indizi per ritenere, con gli A.A. citati, che questo programma che è stato trattenuto dall'evoluzione, ed è presente nei procarioti (batteri), sia stato trasmesso alle nostre cellule.

L'importanza di questa scoperta è fondamentale !

Permette di capire qual è, ad esempio, il meccanismo che consente ad alcune popolazioni batteriche di divenire refrattarie ai trattamenti antibiotici, attraverso riparazioni del proprio DNA e ricombinazioni genetiche (mutazioni), ma ancora di più perché dimostra che gli organismi unicellulari mettono in atto veri e propri programmi di difesa e mantenimento del proprio genoma.

N.B. Le cellule del nostro organismo e quindi dei nostri tessuti, presentano molte differenze, ma anche molte similitudini strutturali con quelle dei batteri, legate al fatto che, nel corso del processo evolutivo, si sono evolute proprio da antenati procariotici.

Entrambi i tipi cellulari, per esempio, hanno un linguaggio genetico identico, vie metaboliche comuni ed altre caratteristiche strutturali comuni.

Se si pensa per un attimo, quindi, al fatto che le nostre cellule sono "derivate" da progenitori batterici e ne hanno pertanto mantenuto molteplici caratteristiche strutturali e funzionali, si può giungere infine ad intuire la causa, e la fondatezza, delle affermazioni sui meccanismi mutageni innescati da alte dosi di chemioterapici e/o radiazioni ionizzanti.

Così come i batteri possono riuscire a superare, diventandone immuni, la somministrazione degli antibiotici (sistema SOS), le cellule cancerose possono essere in grado di superare l'attacco dei chemioterapici, diventando ad essi resistenti.

E questo avverrà con certezza, nel trattamento del cancro, in quanto le quantità di chemioterapici somministrati ai pazienti, nella maggior parte dei casi, a causa della loro tossicità intrinseca, non possono essere somministrati in dosi sufficienti a "sterminare" tutte le cellule del tessuto

neoplastico (che ucciderebbero il paziente stesso) E innescheranno quindi, immediatamente dopo una prima fase di “apparente” remissione, la recrudescenza della malattia (recidiva) e la c.d. chemio-resistenza nei confronti di quel farmaco utilizzato in precedenza.

La ricerca di un “*programma SOS*” nelle cellule eucariote (e quindi negli organismi multicellulari come il nostro) ha già dato risultati positivi.

Gli studi del professor Lucien Israel (Presidente Onorario della nostra Fondazione) portano a ricercare omologie tra le proteine e i geni del sistema “SOS” batterico e quelli trattenuti nelle nostre cellule .

Uno di questi geni è stato già identificato. C'è un'omologia molto marcata tra la proteina batterica RecA e una proteina presente nelle nostre cellule, la Rad 51. Dunque abbiamo fondate ragioni di ritenere che il sistema “SOS”, anche in una sua versione molto più evoluta, possa esistere anche nelle nostre cellule e venga espresso in condizioni di stress acuto che la cellula non riesce a superare.

IL CANCRO quindi non sarebbe altro che LA MANIFESTAZIONE (attraverso meccanismi epigenetici) DI UN DISAGIO CELLULARE che dà l'avvio a processi evolutivi GIA' PRESENTI NEL DNA (ma repressi nelle cellule sane)

IL PROCESSO DI CARCINOGENESI

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 fundamentalmente 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,
- fanno 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 !

Se la progressione fosse totalmente gestita dal caso, inoltre, dovremmo assistere sia a mutazioni favorevoli, che sfavorevoli o comunque neutre rispetto all'evoluzione tumorale. In realtà questo non succede.

Il Prof. Israel arriva ad ipotizzare che, in analogia a quanto succede nei batteri, anche nelle nostre cellule possa venire “riattivato” un programma genetico, fin qui in stato di “quiescenza” o “represso”, che le porta a cercare di difendersi dagli eccessivi attacchi esogeni attraverso il recupero del proprio “passato evolutivo”.

E questo “programma genetico” è quello che, in tempi ancestrali, ha permesso loro di sopravvivere in un ambiente radicalmente diverso, e, forse, molto più difficile.

Vi è abbondanza di prove a sostegno di questo punto di vista.

Nel Paleozoico, ad esempio, il processo cellulare di “apoptosi” (o “morte programmata cellulare” che è necessario per la produzione di tessuti altamente “differenziati” come i nostri) era una funzione ancora sconosciuta. Gli organismi unicellulari di quel periodo, a causa del duro ambiente in cui dovettero sopravvivere, furono portati a selezionare caratteristiche genetiche resistenti alla morte cellulare. L’immortalizzazione (o meglio l’incapacità di attivare l’apoptosi), che è anche una delle caratteristiche che acquisiscono le cellule tumorali, indica che queste ultime sono il risultato di un toolkit genetico associato ad una incarnazione cellulare più antica.

Ha più senso vedere il cancro come una reazione del nostro organismo nei confronti di un ambiente fisico deteriorato, piuttosto che attraverso un concetto monolitico di "malattia".

In altre parole, a causa dell’ambiente diventato inospitale e insopportabile per la normale funzione cellulare, per sopravvivere, la cellula attiva profondi cambiamenti genetici volti alla propria conservazione. E il processo della carcinogenesi, se visto in questo senso, assume quindi le caratteristiche di un processo “involutivo”.

Le cellule iniziano un percorso genetico inverso rispetto a quello fino ad ora sviluppato nel cammino evolutivo, tentando un’estrema difesa.

ULTERIORI CONFERME

Le cellule tumorali perdono quelle caratteristiche e funzionalità che sono le ultime acquisite in ordine temporale nel processo evolutivo degli esseri viventi superiori: la **differenziazione** e l’**apoptosi**.

Successivamente sviluppano anche ulteriori caratteristiche.

Anche l’individuazione successiva delle c.d. **cellule staminali del cancro** (2010) è un’ulteriore conferma a conferma di questa impostazione teorica.

(la teoria dominante dichiarava che potessero essere la causa del tumore, ipotizzando che esse derivassero da una trasformazione di cellule staminali adulte. Ma anche questa impostazione concettuale è basata sullo stesso paradigma “evoluzionistico”)

In realtà, invece, recenti ricerche hanno dimostrato che esse compaiono in una fase successiva al processo canceroso iniziale, ovvero quando alcune cellule cancerose si riprogrammano e (ripercorrendo a ritroso il processo evolutivo), riacquistano la natura di cellula staminale-progenitrice.

In questo senso il concetto stesso, ed il termine, “neoplasia” dovrebbero essere ripensati.

Sarebbe più corretto probabilmente parlare di “paleoplasia”.

Un ribaltamento completo rispetto alla concezione “darwiniana” della carcinogenesi.

LA TERAPIA BIOLOGICA

Il riassunto di tutto quanto detto sopra risulta sostanzialmente questo:

- Il funzionamento (fisiologico o patologico) di ogni cellula dipende dai segnali di comunicazione che scambia all'interno ed all'esterno della cellula stessa
- Il tipo e l'entità dei segnali (proteici) scambiati dipendono solo in porzione minore dal codice genetico nel nucleo ma al contrario, in maniera prevalente, dalle condizioni nelle quali la cellula si trova a vivere e svilupparsi
- le TERAPIE CONVENZIONALI risultano concettualmente e DRAMMATICAMENTE INCOMPLETE, perché cercano di intervenire semplicemente su alcuni e pochi degli aspetti della patologia tumorale e lo fanno **senza cercare il minimo contributo dell'organismo del paziente**, provocandone quindi una serie di reazioni avverse ed effetti collaterali che, a seconda della gravità, possono degenerare in eventi avversi o irreversibili.

Si considerino ora, invece, i principali meccanismi che caratterizzano la crescita neoplastica:






- **Proliferazione e crescita incontrollata**
- **Angiogenesi**
- **Perdita della differenziazione**
- **Inibizione del processo apoptotico (morte naturale della cellula)**

Ognuno di questi processi costituisce una deviazione, rispetto ad una ordinata crescita biologica, e come tale dovrebbe essere forzato, e ricondotto, verso il ripristino di corrette proporzioni ed equilibri fisio-biologici.

Questo può avvenire, o attraverso l'attivazione di nuovi e appropriati stimoli, o mediante l'inibizione/soppressione di quelli causali, o ancora meglio, attraverso la messa in atto, simultaneamente, di entrambe le opzioni terapeutiche.

L'introduzione di fattori che, da un lato stimolino il **ripristino di corrette funzioni cellulari** (pro-apoptotici. prodifferenzianti) e dall'altro invece, in concomitanza e in sinergia con i precedenti, **inibiscano i processi proliferativi e angiogenetici**, costituisce in estrema sintesi la strategia del MDB.

La cellula, l'elemento neoplastico, che si trova a dover affrontare tale nuova ed **avversa situazione** (***stimoli pro-differenzianti e pro-apoptotici***), **efficacemente indebolita** (mediante il ***blocco dei fattori di crescita***) e ulteriormente **privata di sostentamento** (mediante il ***blocco dell'angiogenesi***), in un primo momento è **impossibilitata a riprodursi** (***blocco della replicazione***) e successivamente è **destinata a soccombere** (***apoptosi***).

AGENTI DIFFERENZIANTI		RETINOIDI – MELATONINA – VIT. E – VIT. D
AGENTI PRO-APOPTOTICI		MELATONINA – SOMATOSTATINA – INIBITORI PROLATTINICI
AGENTI ANTI-ANGIOGENICI		SONO DOCUMENTATE IN LETTERATURA LE CAPACITA' ANTI-ANGIOGENICHE DI <u>OGNI</u> <u>SINGOLO COMPONENTE DEL MDB</u> , CON MECCANISMI MOLTEPLICI E INTERATTIVI
ANTIOSSIDANTI		VIT. E – MELATONINA – VIT.C – BETACAROTENE
AGENTI ANTI-PROLIFERATIVI		SOMATOSTATINA – BROMOCRIPTINA – MELATONINA - CABERGOLINA

Per accelerare il processo finale, vengono impiegate dosi minimali di antiblastici, assunti oralmente (1/200 delle dosi usualmente impiegate comunemente), che in virtù di queste ridotte proporzioni e della via di somministrazione sono ben tollerate (cambia radicalmente la risposta terapeutica), acquisendo esclusivamente caratteristiche pro-apoptotiche.

Il metodo converte la biologia neoplastica in fisiologica, essenzialmente attraverso l'interazione e il reciproco potenziamento dei suoi componenti. Pertanto, non è solo la proprietà antiblastica di ogni singola molecola ad agire, ma è la sinergia tra le singole proprietà, che potenzia l'efficacia antitumorale dell' MDB.

Non vi sembra una perfetta applicazione delle conoscenze di epigenetica, questa?

E non vi sembra infine che questa impostazione possa essere applicata anche ad una coerente strategia di prevenzione ?

La PREVENZIONE con il Metodo Di Bella

I risultati ottenuti sulle diverse patologie tumorali sono in buona parte attribuibili alle proprietà DIFFERENZIANTI (di contrasto alla mutazione) e ANTIOSSIDATIVE (pulizia dagli agenti mutageni) e PRO-APOPTOTICHE di alcuni Principi Attivi utilizzati:

**AGENTI
DIFFERENZIANTI**



**MANTENIMENTO DEL PATRIMONIO
GENETICO ORIGINARIO DELLA CELLULA**

ANTIOSSIDANTI



**'Scavenger' – Pulizia ed eliminazione di
agenti mutageni**

**AGENTI
PRO-APOPTOTICI**



REGOLATORI dell'omeostasi cellulare