

L'informazione intelligente che origina la vita.

All'inizio era il Verbo.

Per comprendere come il Senso, ovvero come un'informazione significativa dia origine alla Vita, inizierò questa breve presentazione dalla descrizione delle malattie in cui si verifica la più grave alterazione dei processi di comunicazione tra cellule: le malattie tumorali. Inizierò ad illustrare come durante la gravidanza nel periodo in cui si formano i diversi organi ed apparati, ovvero durante l'organogenesi, la somministrazione di sostanze cancerogene non induca mai tumori nella prole mentre questo avviene dopo che l'organogenesi è terminata. Questa osservazione mi aveva indotto ad ipotizzare che durante l'organogenesi esistessero sostanze regolatrici in grado di correggere le alterazioni provocate dalle sostanze cancerogene nelle cellule in via di sviluppo, impedendone la loro trasformazione neoplastica. Le ricerche intraprese per verificare questa ipotesi hanno portato a studiare le cellule embrionate di ovipari quali i pesci zebra come il Danio Rerio e il salmerino. Gli embrioni di questi pesci sono stati scelti come modelli di studio del differenziamento embrionario per due motivi 1) di essi si conoscevano con sufficiente precisione i diversi tempi in cui si differenziavano i diversi organi ed apparati e 2) in essi il 96 per cento di proteine sono le stesse della specie umana. Queste prime ricerche hanno visto la nascita di un filone importante della biologia che va sotto il nome di Epigenetica. Alla fine degli anni ottanta ed inizio degli anni novanta del secolo scorso, quando stavo facendo le ricerche di cui sopra, solo pochissimi capivano cosa fosse l'epigenetica ed io dovevo essere prudente ad usare questo termine perché si rischiava di essere discriminati come visionari. Il primo lavoro scientifico che ho pubblicato che ha aperto la strada all'epigenetica è stato da me pubblicato nel 1982. A quel primo articolo sull'epigenetica ne sono seguiti molti altri fra il 1990 ed il 2002 senza che questi destassero grandi interessi. Finalmente nel 2002 tutta la sequenziazione del DNA ovvero dell'intero codice genetico fu terminata e in quell'anno si capì che il DNA è come il disco rigido di un computer che non sa fare nulla se non è programmato. Dopo un momento di sbandamento gran parte della comunità scientifica incominciò a guardare all'epigenetica con grande interesse. A quel punto riviste molto importanti non solo iniziarono a pubblicare singoli articoli ma iniziarono a pubblicare interi numeri speciali di cui sono stato il Guest Editor. Così finalmente a livello mondiale le ricerche nel campo dell'Epigenetica diventarono importantissime ed ora rappresentano la parte più rilevante ed innovativa nel campo della biologia e della medicina. All'inizio degli anni novanta del secolo scorso ho studiato diversi meccanismi di regolazione epigenetica responsabili del rallentamento della crescita tumorale e ho scoperto che i fattori che differenziano le cellule staminali bloccano il ciclo cellulare delle cellule staminali in grado di dare origine a tumori impedendone così il loro sviluppo. Le ricerche effettuate su embrioni di ovipari hanno dimostrato che i fattori che differenziano le cellule staminali sono in grado di bloccare il ciclo cellulare delle cellule in via di trasformazione neoplastica attivando geni oncorepressori che bloccano la moltiplicazione cellulare oppure attivando i geni responsabili della morte cellulare programmata. Questa si verifica in quelle cellule dove le alterazioni sono troppo gravi e non si riescono a riparare. Di fatto dopo il trattamento con i

fattori di differenziazione delle cellule staminali si è registrato un rallentamento o un blocco completo delle curve di crescita di vari tipi di tumore. Alle ricerche sperimentali sulle curve di crescita dei tumori fatte in laboratorio hanno fatto seguito le ricerche a livello clinico che hanno dimostrato che è possibile utilizzare i fattori di differenziazione delle cellule staminali sia da soli sia in associazione ai trattamenti tradizionali di consolidata efficacia, utilizzando chemioterapici o anticorpi monoclonali ecc. Con diversi collaboratori avevo dimostrato che in certi tumori come quelli del colon l'associazione dei fattori di differenziazione delle cellule staminali potenzia notevolmente l'effetto dei chemioterapici e degli anticorpi monoclonali. Ad esempio in associazione con il 5 fluorouracile nei casi avanzati di tumori del colon i fattori di differenziazione ne potenziano gli effetti, aumentando il blocco della moltiplicazione tumorale dal 35 per cento quando il 5 fluoro uracile è usato da solo al 98 per cento quando viene usato in associazione con i fattori di differenziazione cellulare. Infine l'utilizzo compassionevole di un anti-tumorale come il regorafenib associato ai fattori di differenziazione cellulare nei casi avanzati del tumore del colon ha dimostrato un prolungamento molto significativo della sopravvivenza di un gran numero di pazienti : si è passati dopo un anno di trattamento dalla sopravvivenza del 25 per cento dei pazienti trattati con il solo Regorafenib ad una sopravvivenza di oltre il 65 per cento dei pazienti trattati con Regorafenib in associazione con i fattori di differenziazione cellulare. Ai risultati ottenuti nelle malattie tumorali vanno poi ricordati i risultati ottenuti nei pazienti con malattie croniche degenerative quali Alzheimer , Parkinson , Sclerosi Multipla, che sono stati molto rilevanti. Nel morbo di Alzheimer si è avuta una risposta positive nel 78 per cento dei pazienti con riprese importanti della memoria che in alcuni casi ha permesso ai pazienti a tornare a fare le parole crociate e nella sclerosi multipla laddove molte giovani donne che erano in carrozzella hanno potuto tornare ad alzarsi e a camminare da sole. Infine è da ricordare che nella ipoacusia neurosensoriale che per definizione era ritenuta una malattia irreversibile si è avuta una ripresa dell'udito in un numero molto importante di casi: in una casistica di 41 pazienti si è avuto la quasi totalità di pazienti che ha riacquisito l'udito. La stessa cosa si è verificata anche nei casi di riduzione visiva per lesioni retiniche o del nervo ottico anche se con percentuali inferiori , mentre la riduzione della visione dovuta alla presenza di una maculopatia essudativa i casi di regressione sono stati quasi il cento per cento. Infine si è dimostrato che è possibile prolungare la durata della vita e rallentare la senescenza utilizzando una parte specifica dell'informazione epigenetica: quest'ultimo concetto permette di capire che i diversi effetti che sono stati sopra elencati si ottengono utilizzando parti specifiche dell'informazione epigenetica. Così la riprogrammazione delle cellule tumorali comporta l'utilizzo della parte dell'informazione che è presente nella parte finale del processo di differenziazione che completa gli eventi differenziativi, mentre il contrario si verifica allorchè si utilizza la parte dell'informazione presente all'inizio dei processi differenziativi che serve per rallentare la senescenza. Infine nel caso si vogliono rigenerare diversi tessuti senza effettuare un trapianto di cellule staminali occorre rifornire alle cellule che si vogliono rigenerare tutta l'informazione che partendo da un'unica cellula totipotente origina le diverse cellule di un intero organismo.

Pier Mario Biava