

Il cancro: pirata molecolare

Il sogno di ogni cellula è *replicarsi* (François Jacob). Ogni giorno, nel corpo, cento miliardi di esse riescono a realizzarlo con un costo energetico pari a un chilo di proteine, zuccheri, acidi grassi e nucleici, parte di noi, di cui ogni giorno ci nutriamo.

Il 98% del nostro corpo si rinnova ogni anno.

Ogni respiro rimette in circolo miliardi di atomi già riciclati nell'ultima settimana dal respiro di altri viventi e la nostra sopravvivenza dipende dallo scambio continuo. Come in una foresta dove gli esseri viventi muoiono ogni giorno senza lasciare traccia ed il mondo vive nutrendosene, tutte le molecole che costituiscono il corpo umano sono appartenute ad altri soggetti viventi e non viventi e torneranno in futuro a costituire altri corpi.

“Se la cellula espelle qualcosa, un altro organismo l'assorbe, tutto sparisce in meno di un'ora.” (Lynn Margulis).

Nell'ambiente esterno ed interno esistono segnali di induzione e repressione del suicidio cellulare. In modo sconvolgente, controintuitivo, paradossale, un evento positivo, la Vita, nasce da un processo ritenuto negativo, l'autodistruzione. Nel rispetto della struttura dissipativa¹, il “sistema aperto” gode di propria stabilità, lontano dal punto di equilibrio.

Il nostro Io, la nostra identità, l'integrità della nostra forma dipendono in ogni momento dalla capacità di produrre, emettere segnali che prevengono la nostra morte. Analoghi segnali sono presenti sulla superficie delle cellule vicine o nelle matrici extracellulari, creando una complessa rete di segnalazione intercellulare ed un processo decisionale interno alla cellula stessa, dove vengono soppesate le opzioni arrivate. Il meccanismo è uguale se a replicarsi sono le cellule o i geni che le abitano e sopravvivono migliaia di anni dopo la morte dell'organismo².

Tutto è rinnovato ogni momento, attingendo a quella fonte di materia ed energia che è l'Universo: pochi atomi determinano la costituzione del DNA, capace di trasmettere “la forma” degli individui di una specie.

L'identità biologica deriva dall'attuazione di una lista di istruzioni che si realizza attraverso una incessante interrogazione e consultazione delle stesse. Anche se hanno luogo dei mutamenti drammatici, all'interno del genoma di una specie o nell'ambiente che la circonda, occorre che rimangano dei discendenti.

La storia di un organismo è una doppia storia. La natura genetica di un organismo costituisce il suo *genotipo*.

Fenotipo è l'attuazione particolare, influenzata dagli eventi della sua storia personale.

Fra queste due storie esiste uno sfasamento temporale:

- il fenotipo si origina ed evolve in termini di ore, di mesi,
- il genoma in termini di centinaia di milioni di anni.

Ma anche il cancro costruisce ogni giorno nel corpo un individuo altro, diverso. Un organismo primigenio; una colonia, una popolazione di cellule replicantisi senza fine emerge, invade indifferente i territori che lo circondano, interrompe le funzioni degli organi, disturba le comunicazioni,

¹ In termodinamica, per “struttura dissipativa” si intende un *sistema aperto* che scambia con l'ambiente energia, materia o entropia. Tali sono sistemi estesi e complessi quali gli ecosistemi e le forme di vita. Il concetto di “struttura dissipativa” fu formulato nel 1967 da Ilya Prigogine (“Structure, Dissipation and Life”) dai suoi studi sul ruolo essenziale dei fenomeni irreversibili negli esseri viventi. Nel 1977, anno del Nobel per la chimica, espone la sua intuizione secondo cui, in condizioni di lontananza dall'equilibrio, la materia è in grado di percepire differenze nel mondo esterno e di reagire con grandi effetti a piccole fluttuazioni e suggerisce la possibilità di una analogia con i sistemi sociali e con la storia (“Self-Organization in Non-Equilibrium Systems”).

Ogni organismo vivente è, dal punto di vista termodinamico, un *sistema aperto* attraversato da un *flusso di energia libera* in via di degradazione che lo mantiene sempre lontano dallo stato di *equilibrio termodinamico rispetto all'ambiente*

² Richard Dawkins, *Il Fiume della Vita: cos'è l'evoluzione*, (trad. L. Montixi Comoglio), Firenze, Sansoni, 1995.

saccheggia le risorse, frammenta, seziona, distrugge l'integrità del corpo e, soprattutto, la "forma", la "relazione" dei suoi costituenti.

La rete relazionale e la sua comunicazione sono la struttura stessa. In biologia, la struttura e l'informazione (in-forma) sono la memoria immunologica, neurologica, endocrina.

Nel cancro sono perdute.

Chi controlla la comunicazione controlla il destino. L'avanzata conquistatrice di questa popolazione, discendente della cellula che ci ha dato la nascita, è un passo verso il nulla, una rivolta senza vittoria; rompe l'interdipendenza sulla quale si è costruita la complessità del nostro corpo, ma non può sostituirsi alla società dov'è nata; non è programmata per vivere da sola. Distruggendo il corpo al quale appartiene, incapace di sopravvivere senza o fuori, il tumore distrugge e si autodistrugge. Se esistono, secondo la teoria sociologica Wilsoniana³, geni "egoisti" che pensano solo a se stessi, sono loro ad assicurare la proliferazione delle cellule di cancro. La finalità è la sopravvivenza, ma la ritengono realizzabile solo attraverso il dominio su altri gruppi, forma estrema di parassitismo. L'obiettivo è il ritorno all'individualismo dell'organismo unicellulare che nel lungo cammino dell'evoluzione, tra 800 milioni e 1 miliardo di anni fa, ha dato vita al nostro corpo multicellulare. Ma l'evoluzione non può essere percorsa a ritroso.

Il meccanismo del cancro viene ipotizzato, all'inizio del 1970, a San Francisco, dagli americani Bishop, Varmus e dal francese Stehelin. Individuano nella lettura anormale e permanente dei suoi "oncogeni" (*onkos* = "tumore") la fabbricazione stabile di una o più proteine, "oncoproteine", che provocano o favoriscono la replicazione cellulare. Eppure molte famiglie del nostro corpo si replicano continuamente nella nostra vita, senza sviluppare un tumore.

Geni e cancro

La proliferazione e la differenziazione delle cellule costituenti l'organismo vivente è governata da geni chiamati **oncogeni**. Tra i principali: **myc, ras, jun, fos, mdm2, Rb, β -catenina**.

Ciascun gene codifica per una proteina che favorisce un segnale di trasduzione. Quando un fattore della crescita o un ormone si fissa sul suo recettore di membrana, la proteina codificata dall'oncogeno permette la trasmissione del segnale fino al DNA del nucleo.

I geni **soppressori di tumore**, che spesso controllano l'attività degli oncogeni, si oppongono alla trasformazione maligna della cellula: **BRCA1 e BRCA2** (cancro mammario), **APC e DCC**, (cancro al colon), **RB1**, (retinoblastoma), **p15, p16, p18, p21 e p27**, (fosforilazione della proteina Rb).

Cellule danneggiate o trasformate vengono eliminate con l'**induzione dell'apoptosi**, controllata geneticamente: **apo-1, c-myc, c-fos, c-jun, p53**.

Tra i geni **inibitori dell'apoptosi**: **bcl-2, bcl-XL**.

Durante la riproduzione cellulare possono prodursi degli errori nella replicazione del DNA; alcuni geni, chiamati **riparatori del DNA**, codificano la produzione di enzimi che costituiscono il sistema di riparazione dei disaccoppiamenti; questi enzimi sono: **Mut S, Mut I, Mut U e Mut H**.

Nelle cellule somatiche umane normali, ad ogni mitosi, non vengono ricostituite interamente le estremità dei cromosomi, i **telomeri**; dopo un certo numero di divisioni cellulari, diventa impossibile la trascrizione dei geni prossimi ai telomeri e quindi ogni nuova mitosi è impedita.

Questo meccanismo rappresenta un ostacolo alla formazione di un cancro. L'ormone capace di sintetizzare i telomeri è la **telomerasi**, che rimane inattiva nelle cellule umane normali.

Le modificazioni di geni appartenenti a questi gruppi portano direttamente allo sviluppo di un cancro.

Altri geni possono favorire, se disfunzionanti, una modificazione ad alto rischio.

³ Edward Osborne Wilson (1929), biologo (entomologo), sociologo, naturalista, definì *sociobiologia* lo studio sistematico del comportamento sociale dal quale trasse l'intuizione che il comportamento, degli animali e degli uomini, era il prodotto di eredità e di stimoli ambientali. *Sociobiology: The New Synthesis*, Harvard University Press, 1975 (Twenty-fifth Anniversary Edition, 2000).

Sull' "egoismo del gene" si basa la visione dell'evoluzione di Richard Dawkins che la espone nell'opera divulgativa *Il gene egoista*, 1976 (trad. L.Sossio, Rizzoli, Milano, 1989): il soggetto principale della selezione naturale non sarebbe l'organismo individuale, ma il gene, l'unità dell'ereditarietà. Questa interpretazione, secondo Dawkins, non si oppone al darwinismo classico, ma va intesa come strumento intellettuale per facilitare la comprensione dei processi evolutivi.

I geni dai quali dipende il **catabolismo degli agenti cancerogeni**; da **P450** dipendono enzimi come la monoossigenasi, che ossidano le sostanze cancerogene, per favorirne l'eliminazione, e altri enzimi: la glutatione S trasferasi e l'N acetil trasferasi, oltre agli enzimi che eliminano i radicali liberi.

I geni che codificano i **fattori della crescita** sono numerosi, tra questi:

EGF (epithelial growth factor)

FGF (fibroblast growth factor)

PDGF (platelet derived growth factor)

TGFβ (transforming growth factor).

I geni che codificano taluni **ormoni**, in particolare gli estrogeni che si legano a recettori sulle cellule della mucosa uterina (endometrio) e mammaria, facilitano l'azione degli oncogeni e accelerano lo sviluppo della neoplasia. Allo stesso modo agiscono gli androgeni per il cancro alla prostata.

È stato ipotizzato che il DNA, raggiunto da sostanze cancerogene e/o radicali liberi che rompono i legami idrogeno delle due catene, sia accessibile ad altri cancerogeni con espressione esagerata di certi geni o blocco di altri. La destabilizzazione del DNA porta ad alterazioni genetiche e cromosomiche.⁴ Si possono verificare, tra altre possibilità:

. *delezione*, perdita di un frammento di cromosoma contenente un gene importante. Se sparisce, ad esempio, il gene per la codifica della proteina p53 - proteina che provoca l'apoptosi di una cellula il cui DNA è danneggiato - , la cellula trasformata può sopravvivere⁵;

. *mutazione*, sostituzione di una base del DNA con un'altra; può venir inattivato il gene p53 o essere reso troppo attivo il gene della telomerasi⁶, causando una proliferazione illimitata;

. *modificazione cromosomica*, con creazione di un nuovo gene che codifica per una proteina modificata ad azione cancerogena.

Le modificazioni genetiche possono quindi essere causa di:

attivazione di uno o più oncogeni,

deficit di uno o più soppressori di tumore,

deficit di geni attivatori dell'apoptosi,

deficit di geni riparatori del DNA,

attivazione dei geni dei telomerasi.

Le conseguenze potranno essere la produzione di proteine anomale o, più raramente, la produzione in eccesso di proteine normali, con perturbazione dei sistemi di controllo della moltiplicazione e maturazione delle cellule, fino ad una trasformazione maligna.

Nei paesi ricchi, dove la speranza di vita è di oltre 80 anni, due persone su tre muoiono senza avere mai sviluppato un cancro. La relativa rarità dei tumori non è dovuta a mancanza di alterazioni genetiche, ma a meccanismi che controllano la vita e la morte delle nostre cellule, come la p53 (Tumor Suppressor gene).

La **proteina p53**, fra le prime individuate, frena la replicazione e permette alle cellule di riparare le alterazioni prima di archivarle nella biblioteca genetica. Guardiania dell'integrità della biblioteca dei geni, veglia sull'identità dei libri che la cellula-uovo ci ha dato alla nascita. Meccanismo elegante e raffinato nella regolazione del sistema immunitario, nell'autogenesi, nell'omeostasi.

Nel 1982, Samuil Umansky, dell'Accademia delle Scienze Russa, ipotizza che il suicidio cellulare, apoptosi, morte gentile, programma genetico di morte, sia il garante del controllo e dell'eliminazione delle cellule con alterazioni genetiche potenzialmente neoplastiche: meglio il suicidio di una deriva dell'identità⁷.

L'apoptosi è un processo fisiologico fondamentale per il corretto funzionamento degli organismi multicellulari. Essa viene indotta tramite due vie distinte: una estrinseca, che coinvolge recettori di membrana e una intrinseca che opera tramite i mitocondri.

La via estrinseca, quando attivata, porta all'aggregazione di recettori che danno il via al processo. La via intrinseca agisce tramite proteine che modificano la permeabilità dei mitocondri. Entrambi i percorsi causano l'attivazione delle caspasi, enzimi proteolitici che provocano la rottura delle proteine e degli enzimi chiave della cellula, con conseguente morte della stessa.

⁴ Beljanski 1996, cit. in Seignalet 2001

⁵ May e May 1995, ivi.

⁶ Haber 1995, ivi.

⁷ Da: Jean Claude Ameisen, *Al cuore della vita. Il suicidio cellulare e la morte creatrice*, Milano, Feltrinelli, 2001.

Ma il tumore, per svilupparsi, attiverebbe analogo programma di morte, rivolto al corpo che lo ospita. Il progetto si avvale di molecole specifiche in una regolazione a più stadi. L'induzione è reversibile. In un colloquio incrociato tra segnali di sopravvivenza e di morte, gli stimoli apoptogeni giungono a *recettori "di superficie"* cellulare; gli antiapoptogeni, attivati da segnali endogeni, sono regolati dal *mitocondrio*, luogo della scelta. Entrambi convergono nell'attivazione di proteasi specifiche, le *capsasi*.

Il tempo è indispensabile per decodificare i passaggi.

Nel 1988 David Vaux scopre la proteina **Bcl-2** (codificata da geni Bcl-2) che permette alle cellule di sopravvivere per settimane senza replicarsi in un ambiente dove abitualmente quelle normali si suicidano in qualche ora. Il gene che codifica Bcl-2, simile al ced-9 del *Caenorhabditis elegans*⁸, si è conservato nel cammino dell'evoluzione così come alcune *ciclone*, le proteine "architettoniche" che partecipano alla regionalizzazione del corpo dell'embrione, componenti essenziali della Vita.

Nel tumore la sovraespressione può determinare la crescita in modo articolato ed integrato: il segnale mitocondriale prevede il coinvolgimento di una famiglia di proteine attivatrici, "geni di morte" (Bax, Bid, Bak, Bcl-Xs) ed inibitrici, "geni di sopravvivenza" (Bcl-2, Bclx, Bag1).

L'induzione o l'inibizione dell'apoptosi è correlata al rapporto tra geni di morte e di vita.

Il cancro, malattia di fecondità cellulare, o la vita, dipendono dalla sintesi degli stessi esecutori e soppressori con cui i geni sono in grado di dare risposte stereotipate a stimoli diversi.

- ❖ Recettori di membrana (Fas/APO1/CD95, TNF, TRAIL)
- ❖ Adattatori (FADD, APAF-1, ced-4)
- ❖ Effettori (capsasi, ced-3, endonucleasi)
- ❖ Modulatore (anti-apoptotici, come Bcl-2 e ced-9, pro-apoptotici Bax e egl-1)
- ❖ Inibitori (CmA, cFLIP, survivina)
- ❖ Induttori (p53, c-myc, reaper)

Ogni segnale di suicidio cellulare si attiva "solo se" la cellula non ha simultaneamente ricevuto dal suo ambiente un canto di vita. La Morte è il Silenzio di Orfeo, capace di emettere i segnali necessari a prevenire il suicidio. L'adattamento, l'evoluzione sono il risultato di un confronto tra necessità di morte e volontà di vita dal quale si produce non l'apparente *status quo*, ma il "nuovo" vivente che ha operato la scelta.

La trasformazione cancerogena è invisibile quando la cellula diventa indipendente dai segnali di sopravvivenza dell'ambiente; le prime anomalie che preludono alla repressione del suicidio non sono identificabili dal sistema immunitario perché non modificano "qualitativamente" l'identità. Il tumore sfugge ai soppressori, segnali che percorrono il nostro corpo.

Solo quando replica diventa visibile.

Le cellule figlie sono eterogenee, composite e mutevoli. La deriva genetica cresce di generazione in generazione, perdendo la dipendenza dai segnali della popolazione da cui sono nate. Le mutazioni sopravvenute vogliono restare nella biblioteca dei geni; in pochi giorni se ne possono generare miliardi partendo da un solo esemplare che si diffonde con estrema rapidità. I caratteri ereditati sono passati dall'uno all'altro, in uno scambio che comprende la membrana, gli enzimi, l'intera rete epigenetica⁹.

⁸ *Caenorhabditis elegans* (verme nematode fasmidario) è utilizzato come organismo modello per lo studio della biologia dello sviluppo e dell'apoptosi, a partire dalle prime ricerche avviate nel 1965 da Sydney Brenner.

⁹ "Epigenetica" letteralmente significa alterazioni "aggiuntive" al DNA; indica i processi della regolazione genica che non comportano cambiamenti nella sequenza genica, ma che interferiscono con i processi di trascrizione del DNA e con il passaggio dell'informazione dal gene al fenotipo dell'individuo e/o della progenie. Tra i meccanismi epigenetici riconosciuti, particolarmente importante è la condensazione della cromatina, che si verifica con l'avvolgimento del DNA attorno a proteine (gli istoni) dando origine a strutture molto compatte, visibili al microscopio mediante colorazione. Di questo processo sono attualmente note quattro modifiche epigenetiche: la metilazione del DNA (aggiunta di una molecola di metile, -CH₃, ad un nucleotide, generalmente la citosina) e meccanismi che agiscono sugli istoni: acetilazione, ADP-ribosilazione, fosforilazione, o sugli enzimi che regolano queste proteine (fattori di rimodellamento). Questi fenomeni

È la ricombinazione del DNA, “orizzontale”, che coinvolge ogni giorno il 15% dell’intero patrimonio. La cellula minacciata libera il DNA nell’ambiente circostante e si rivolge alle cellule per modificarne le proprietà, scatenando la replicazione, favorendone la differenziazione, creando nuove potenzialità.

Nei tumori a bassa crescita la velocità di replicazione è identica a quella dei tumori più aggressivi, ma il numero di cellule che si autodistruggono è pari a quelle che si replicano, rese più aggressive da piccole mutazioni favorevoli a proteine repressori del suicidio.

La gravità non dipende solo dalla velocità dell’aumento di volume, ma da “esploratori” che, lasciando l’organo dove sono nati, percorrono i territori del corpo. Il controllo geografico esercitato da segnali locali di suicidio cellulare divide il nostro corpo in regioni distinte, delimitando frontiere invisibili. Amebe che si orientano secondo interazioni chimiche locali, batteri che, attraverso la chemiotassi, sono guidati dai recettori di membrana verso la direzione in cui si aspettano di trovare cibo più abbondante.

La difesa immunitaria, capacità di riconoscere gli elementi estranei all’organismo e di proteggerlo, è una messa “in forma” molecolare specifica, la cui memoria necessita delle tracce dell’altro. Il combattimento tra il sistema immunitario e le cellule di cancro, oggi, è impossibile. Non per il numero (milioni, o miliardi) di cellule, ma perché, diverse dall’esordio, amplificano la loro deriva genetica, replicandosi.

Il cancro si costruisce come “santuario”, privilegio immunologico, fatto da cellule che fabbricano continuamente proteine che rimandano al nostro corpo le stesse armi di suicidio con cui proviamo a difenderci.

Nel 1996, Jürg Tschopp, a Losanna, identifica cellule di tumore divenute non solo insensibili ai “canti di morte” a loro diretti, ma capaci di rimandarli sotto forma di proteine attivanti il suicidio dei linfociti in fase d’attacco (i ligandi di FAS¹⁰).

Il futuro nasce oggi.

- ❖ Capire come reprimere il canto di morte inviato dal tumore.
- ❖ Identificare il tallone d’Achille della sua strategia di sopravvivenza.
- ❖ Immaginare e costruire armi selettive che non interferiscano nel controllo del suicidio nelle cellule sane.
- ❖ Interrompere l’attività di proteine anormali nelle cellule di tumore, azionando il suicidio.

Se il cancro è determinato da segnali che ne impediscono il suicidio, il cambiamento del segnale potrebbe impedire la malattia.

Il limite di cui siamo consapevoli è nella complessità: nessuna cellula è identica ad un’altra ed a se stessa nel corso del tempo. Due cellule non interpreteranno mai in egual modo lo stesso spartito genetico, varierà la lettura. Cambieranno i recettori ed i segnali dell’ambiente. Così come esistono infinità di modi di interpretare lo stesso spartito di Bach e Beethoven nella gamma delle tonalità, così varierà la natura delle emozioni trasmesse ieri, oggi e domani.

Nessuna cellula figlia sarà copia della madre.

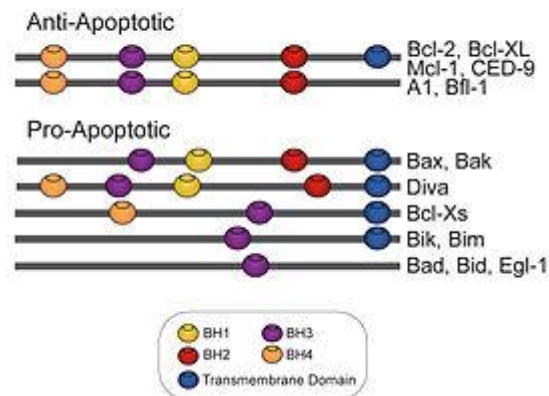
Ma se la sopravvivenza e la regolazione delle cellule di cancro presuppongono una perenne ricerca di equilibrio complesso e precario tra messaggi antitetici, selezionare l’attività di uno dei costituenti può modificarne la storia.

epigenetici alterano l’accessibilità fisica al genoma da parte di complessi molecolari deputati all’espressione genica e quindi alterano il grado di funzionamento dei geni.

¹⁰ Il ligando di Fas (*FasL* o *Fas Ligand*) è una proteina transmembrana della famiglia dei TNF (*Tumor Necrosis Factor*); la sua interazione con il recettore Fas (o Apo-1 o CD95) produce un complesso di segnalazione che induce l’apoptosi.



Bcl-2 Family



Lo sviluppo di trattamenti capaci di apoptosi rappresenta una rivoluzione concettualmente affascinante, a misura della straordinaria complessità strategica nella lotta ai tumori.

Arrivare a una simbiosi che i clinici chiamano *cronicizzazione*.

In ogni cellula esistono tracce del passato, vestigia di altre, strati successivi della nostra lunga storia; ogni cellula è un essere “simbionte” in cui i componenti si organizzano non solo per un reciproco vantaggio, ma perché, separandosi, morirebbero.

E se il segreto fosse di vivere insieme per non morire?

Nessuna cellula può abbandonare la società cui appartiene e sopravvivere se non ha la capacità di costruirne un'altra.

E nessuna può vivere senza un corpo che abita o a cui dia nascita.

L'idea di Umansky è divenuta realtà.

Occorrono proteine che partecipano al controllo di fenomeni di suicidio

- 1) interrompendo il canto di morte,
- 2) dissolvendo il canto di morte delle Sirene attraverso il canto di Vita di Orfeo, inteso come proteina che induce la fabbricazione di un protettore,
- 3) impedendo alla cellula di rispondere al segnale (le capsasi).

Ma cosa succederebbe ad Ulisse, seppur legato, se dovesse sentire, immobilizzato, il canto delle Sirene per l'immensità?

È domanda senza risposta.

Il compito di capire è infinito.

Quali strumenti abbiamo a disposizione per trattare il cancro?

La terapia ha a disposizione diversi mezzi, che spesso vengono associati.

La *chirurgia*, rapida ed efficace, non garantisce la radicalità per la possibilità di micro metastasi, non può intervenire su un cancro che infila una struttura vitale, talvolta rimuove anche tessuti sani e a volte un intero organo.

La *radioterapia*, realizzata con emissione di raggi X e raggi γ , può uccidere direttamente le cellule maligne o indurne l'apoptosi. La possibilità di radicalizzazione è limitata a neoplasie localizzate o localmente avanzate.

La *chemioterapia*, utilizzabile da sola o dopo chirurgia e radioterapia quando un tumore è molto esteso o si è propagato (metastasi a distanza). Può avvalersi di:

- Antimetaboliti: si sostituiscono a sostanze indispensabili alla cellula, bloccando la proliferazione delle cellule maligne.

- Inibitori della topoisomerasi, enzima necessario nel processo di duplicazione della cellula.

- Agenti alchilanti: agiscono sul DNA modificandone la normale struttura.

- Alcaloidi vegetali: si legano alla tubulina, ostacolando il processo di divisione cellulare.

L'azione della chemioterapia si esplica sui componenti che partecipano al processo di moltiplicazione della cellula, la *mitosi*, o provocando un suicidio delle cellule maligne (apoptosi). Il limite della chemioterapia è legato alla capacità delle cellule tumorali di sviluppare una resistenza ai citostatici. Inoltre, non è selettiva, motivo per il quale è mal sopportata e può rivelarsi tossica per numerosi organi: midollo osseo, vasi, tratto digestivo, cavo orale, cuore, fegato, sistema nervoso, polmone, reni, gonadi, occhio, pelle. Ulteriore effetto collaterale è la riduzione qualitativa e quantitativa delle difese immunitarie e il rischio di secondi tumori.

La *terapia ormonale* trova applicazione nei tumori ormonodipendenti:

- antiestrogeni, analoghi LH e inibitori delle aromatasi nel cancro mammario;

- antiandrogeni nel cancro alla prostata.

L'*immunoterapia* è diretta al miglioramento della sorveglianza immunologica, tramite l'aumento delle capacità dei linfociti T CD8 e delle cellule NK¹¹, o l'utilizzo di anticorpi monoclonali selettivi nei confronti di specifici tumori.

Nella prevenzione e cura del cancro, fondamentale è *il ruolo della nutrizione*. L'abitudine, le mode, la stampa, i media fanno sì che ricerchiamo nell'alimentazione la soddisfazione di un desiderio di piacere dimenticando quanto sia importante ciò che forniamo al nostro organismo per costruire e ricostruire la materia vivente di cui siamo fatti.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

J. C. Ameisen, *Al cuore della vita. Il suicidio cellulare e la morte creatrice*, Milano, Feltrinelli, 2001

G. Cosmacini, V.A. Sironi, *Il male del secolo*. Roma-Bari, Laterza, 2002.

G. Cosmacini, *Malattia come morsa esistenziale Il cancro*. «Missione salute » n.6/2004.

J. Seignalet, *Alimentation, où la troisième médecine*. Paris, Office d'Édition Impression Librairie (O.E.I.L.) François Xavier de Guibert, 2001.

R. Dawkins, *Il Fiume della Vita: cos'è l'evoluzione*, (trad. L. Montixi Comoglio), Firenze, Sansoni, 1995.

R. Dawkins, *Il gene egoista*, 1976, (trad. L. Sossio) Milano, Rizzoli, 1989.

E.O. Wilson, *Sociobiology: The New Synthesis*, Harvard University Press, 1975 (Twenty-fifth Anniversary Edition, 2000).

¹¹ V. Cap. IMMUNOLOGIA