

# Il Giornale dei **Biologi**

MENSILE DELL'ORDINE NAZIONALE DEI BIOLOGI



Numero 7  
Novembre/dicembre 2018  
[www.onb.it](http://www.onb.it)



Edizione mensile di AgONB, Agenzia di stampa dell'Ordine Nazionale dei Biologi. Registrazione n. 52/2016 al Tribunale di Roma. Direttore responsabile: Claudia Tancioni.



## **Con i giovani a Firenze Con i Ris a Roma**



### **SALUTE**

Dall'Inghilterra l'atlante genetico del diabete. Quasi un milione di persone analizzate

### **BENI CULTURALI**

Matera star della cultura europea. Il 2019 da "capitale" per il capoluogo lucano

### **SCIENZE**

Il water safety plan arriva in Italia. Un nuovo modello di sostenibilità urbana

# Codice epigenetico e riprogrammazione cellulare

Una sintesi di alcuni studi del professor Pier Mario Biava

di Loretta Bolgan\*

**D**a quando è stato coniato il termine epigenetica (Conrad Waddington nel 1942 la definì “la branca della biologia che studia le interazioni causali fra i geni e il loro prodotto e pone in essere il fenotipo”) la ricerca delle modalità con cui i geni vengono regolati, ha acquisito un notevole impulso. In particolare, si è potuto appurare che il materiale codificante è uguale in tutte le cellule di un organismo. Tuttavia, una volta differenziato, presenta delle differenze riguardanti la regolazione.

Questo perché i geni possono essere più o meno silenziati da fattori e meccanismi definiti “epigenetici” (dal greco *επι*, *epì* = “sopra” e *γεννητικός*, *gennetikòs* = “relativo all’eredità familiare”), quali la metilazione del DNA, le modificazioni degli istoni, i microRNA. Oltre all’epigenoma recentemente è stata definita anche la funzionalità dell’epitrascrittoma: si è

visto infatti che anche il prodotto finale dell’espressione genica, l’RNA, è soggetto a più di 140 tipi diversi di modificazioni chimiche che influenzano le risposte cellulari. Se da un lato le modificazioni epigenetiche del DNA e dell’RNA favoriscono l’adattamento delle cellule a diverse condizioni ambientali, dall’altro stili di vita scorretti e inquinanti ambientali possono agire sull’epigenetica determinando malattie tumorali, cronico-degenerative, autoimmunità, invecchiamento precoce.

Lo studio per comprenderne tali meccanismi e come rendere reversibili le modificazioni epigenetiche è di grande attualità. Ed è in questo filone di ricerca, che sta rivoluzionando tutti i paradigmi della medicina ufficiale, che si inserisce il lavoro pionieristico del professor Pier Mario Biava.

Biava ha iniziato la sua attività lavorativa come medico del lavoro presso l’Università di

Trieste con lo studio degli agenti cancerogeni ambientali e in particolare all’esposizione all’amianto. Le sue ricerche negli archivi degli Ospedali Riuniti dei casi di mesotelioma, hanno avuto un impatto importante a livello locale, in quanto hanno consentito di sospendere l’utilizzo dell’amianto nei cantieri navali del porto (1). Le sue ricerche sono proseguite

nello studio dell’impatto dei cancerogeni ambientali nello sviluppo dell’embrione durante la gravidanza, e ciò gli ha consentito di osservare due effetti molto diversi tra loro, suggerendogli alcune domande: perché in presenza degli stessi identici fattori cancerogeni prima si inducono delle

malformazioni e dopo si inducono dei veri e propri tumori? che cosa succede durante l’organogenesi? L’intuizione di Biava fu quella di ipotizzare l’esistenza di sostanze regolatrici in grado di correggere il comportamento

## Ha seguito ricerche sull’impatto dei cancerogeni ambientali e sullo sviluppo embrionale

\* Chimico farmaceutico.



## Chi è

**P**ier Mario Biava si è laureato in Medicina all'Università di Pavia, specializzandosi prima in medicina del lavoro a Padova e poi in igiene a Trieste. Studia il rapporto fra cancro e differenziazione cellulare: ha isolato i fattori di crescita e differenziazione delle cellule staminali in grado di inibire o rallentare la crescita di vari tipi di tumori umani e di indirizzare in generale il destino delle cellule staminali normali e patologiche.

Ciò ha notevole importanza nella prevenzione e trattamento di vari tipi di malattie come le malattie cronico-degenerative ed in medicina rigenerativa per il rinnovamento e la rigenerazione dei tessuti. Queste ricerche possono avere ricadute positive nei trattamenti integrativi dei trapianti di cellule staminali ed in prospettiva sostituirli. Attualmente lavora presso l'Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico Multimedica di Milano.

visibilità a queste osservazioni, finché Nature nel 2007 pubblicò un articolo dove veniva dimostrato come le cellule tumorali si comportino in maniera molto simile alle cellule staminali.

Questa similitudine tra cellule tumorali e staminali è molto evidente, al punto che sulle cellule tumorali si attivano dei recettori che rispondono alle stesse proteine che agiscono sulle cellule staminali embrionali e hanno il compito di trasformare l'iniziale massa informe delle cellule embrionali, nei differenti tessuti che costituiscono il corpo del nascituro (3).

Emerge quindi una tesi molto interessante: una cellula tumorale è una cellula che torna verso il suo stato primitivo, quando cioè era staminale e si comporta come tale. Il suo sviluppo però ora non è più nel microambiente embrionale, dove sono presenti tutte le sostanze che ne controllano e coordinano la crescita in modo fisiologico. Sviluppandosi in organi maturi dei soggetti che si sono ammalati, il tumore si sviluppa senza freni, perché i loro controllori embrionali sono molto minori.

Infatti se impiantiamo cellule tumorali umane nell'embrione di zebrafish (Brachydanio Rerio è un pesce di acqua dolce utilizzato in questi esperimenti perché in momenti specifici della crescita degli embrioni è possibile ottenere l'intero codice epigenetico con un

95 per cento di similitudine con le proteine umane), quando sono abbondanti i fattori di differenziazione, queste cellule tumorali vengono differenziate e modificate in cellule normali. Impiantandole invece dopo l'orga-

nogenesi, quando sono diminuiti i fattori di differenziazione, crescono e riproducono il tumore. È stato così possibile stabilire che le fasi di differenziazione delle cellule staminali sono cinque, ed interpretare in modo molto chiaro come avviene il fenomeno del differenziamento. La terapia basata sui fattori di differenziazione diventa così una terapia individualizzata, che dipende dallo stadio di differenziazione in cui si trova il tumore e può essere definita anche "terapia epigenetica" del cancro. Di fatto i fattori di differenziazione delle cellule staminali costituiscono il codice epigenetico, in quanto questi fattori determinano quali geni devono essere spenti, quali geni devono rimanere attivi, quali proteine devono essere sintetizzate (4).

Come già visto, la differenziazione delle cellule staminali consiste in una specifica e selettiva programmazione di queste cellule, per cui alla fine del differenziamento tutte le cellule del nostro corpo alla base hanno tutto lo stesso codice genetico, la differenza tra le cellule di organi diversi è che i geni che sono rimasti attivi e che quindi vanno a sintetizzare le proteine sono selettivamente diversi. Una conseguenza molto importante è che le mutazioni genetiche in realtà non sono sufficienti per far procedere il processo di cancerogenesi perché possono venire silenziate dagli opportuni fattori di differenziazione. Se la cellula presenta un numero di mutazioni che se silenziate sono ancora compatibili con la vita della cellula, questa diventa normale, cioè differenziata, mentre se il danno al DNA non è compatibile con la vita cellulare i fattori di differenziazione agiscono innescando il processo di morte cellulare fisiologico per apoptosi (5). Successivamente si attivarono in numerosi laboratori ed ospedali internazionali degli studi per verificare questa tesi

delle cellule tumorali, in modo da non farle replicare.

Da qui è partita la ricerca sui fattori di differenziazione embrionali, che ha portato ad un primo lavoro pubblicato nel 1988 su "Cancer Letter" (2), in cui si esprimeva la possibilità di far ritornare i tumori ad un comportamento normale, e si ipotizzava che le cellule tumorali non fossero altro che cellule staminali mutate, bloccate in una fase di moltiplicazione compresa fra due stadi di differenziazione cellulare, a causa della mancanza dell'informazione per proseguire nei processi differenziativi. Si poteva quindi pensare di dare alle cellule tumorali le informazioni per procedere nel loro regolare sviluppo, bypassando le mutazioni che sono all'origine del processo di cancerogenesi e consentire alle cellule di tornare a differenziarsi e normalizzarsi. Ci vollero quasi venti anni per dare

### **La terapia basata sui fattori di differenziazione viene definita "epigenetica del cancro"**

e ricercare un modo per offrire una valida risposta ai malati di tumore, integrando i fattori embrionali carenti nei soggetti che si sono ammalati. Gli studi in vitro, su animale e sull'uomo stanno dimostrando che la tesi è valida, le principali ricerche si sono concentrate sul tumore al fegato, al colon, alla prostata, al rene, al seno e poi sono stati studiati anche il glioblastoma, il melanoma, l'adenocarcinoma e leucemia linfoblastica (6).

Particolarmente significativi sono i risultati degli studi clinici, in particolare dello studio randomizzato su 179 pazienti affetti da epatocarcinoma in stadio medio avanzato, che hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo trattato con la sinergia di fattori di differenziazione e trattamenti standard ed il gruppo di controllo ( $P=0.03$ ). Si sono registrate il 19,8 per cento di regressioni (2,5 per cento delle quali regressioni totali) e il 16 per cento di stabilizzazione della malattia. Nella tabella 1 viene riportata la curva di sopravvivenza. Nel numero monografico "Reprogramming of normal and cancer stem cells", è stato pubblicato un articolo in cui i casi di regressione completa del tumore primitivo del fegato trattato con i fattori di differenziazione delle cellule staminali sono stati il 13,1 per cento (7).

Questi risultati sono la base per il cambiamento già in atto del paradigma scientifico riduzionista nel più efficace "paradigma della complessità", in quanto il cancro rappresenta una patologia complessa, che va affrontata con una visione nuova: non ci si può più limitare allo studio di meccanismi specifici, cercando poi di intervenire solo su quelli con farmaci altamente selettivi. Questa strada si è dimostrata capace di ottenere risultati, però molto limitati, come dimostrano anche i più recenti e moderni approcci basati sull'impiego delle cosiddette molecole biologiche, quali gli anticorpi monoclonali o gli inibitori delle tirosino-chinasi. La ricerca biologica, soprattutto sull'epigenetica, è proseguita invece verso una visione più complessa della vita e delle malattie ed è auspicabile che in un tempo non molto lontano, i risultati di queste ricerche possano essere trasferiti a livello clinico, a beneficio di tutti.

La ricerca del prof. Biava sulla funzione dei fattori di differenziazione embrionale si è rivolta, oltre che allo studio della riprogrammazione cellulare nei tumori, anche ai processi di invecchiamento e alla degenerazione cellulare nelle malattie degenerative. Nelle sue ricerche, effettuate in collaborazione con l'Istituto di Biologia Molecolare dell'Università di Bologna, diretto dal Professor Carlo

Ventura, le cellule rimangono giovani senza subire manipolazioni, proprio sulla base di una regolazione fisiologica dei geni staminali (8). È noto che in assenza di attività telomerasica, i telomeri dei cromosomi delle cellule in attiva proliferazione si accorciano progressivamente; quando la lunghezza dei telomeri scende sotto una soglia critica, le cellule staminali smettono di dividersi e muoiono. Negli anziani i telomeri sono quindi più corti che nei giovani.

Oggi, grazie ai fattori di crescita e differenziazione, si è in grado di mantenere i telomeri sempre lunghi, anche quando la cellula si divide, in questo caso i fattori di crescita consentono alla cellula la ricrescita del telomero come avviene spontaneamente in età giovanile. Infine, negli esperimenti sulle cellule dell'ippocampo, ovvero su quelle cellule che nel cervello vanno per prime incontro alla neuro-degenerazione nei malati di Alzheimer, i ricercatori hanno scoperto che per prevenire ed impedire la degenerazione di tali cellule, è necessario simulare il processo che origina la vita e somministrare tutti i fattori che sono in grado di far compiere alle cellule l'intero processo vitale (9). È questa una visione esattamente opposta alla farmacologia ufficiale che pensa di curare malattie complesse, come le malattie degenerative, con singole molecole. È chiaro a questo punto che è necessario cambiare la visione che noi abbiamo della vita e della medicina e quindi muoverci verso paradigmi scientifici diversi.

È quello che ha fatto il Dott. Biava scrivendo insieme al Prof. Ervin Laszlo "Il Manifesto del Nuovo Paradigma in Medicina" sottoscritto da numerosi medici, psicologi, psichiatri ecc. L'applicazione del metodo analitico e l'adozione di una metodologia di ricerca centrata sulla progressiva specializzazione della conoscenza, ha prodotto nel contesto della ricerca scientifica, l'acquisizione di una quantità significativa di nuove conoscenze, più raffinate e più profonde del passato.

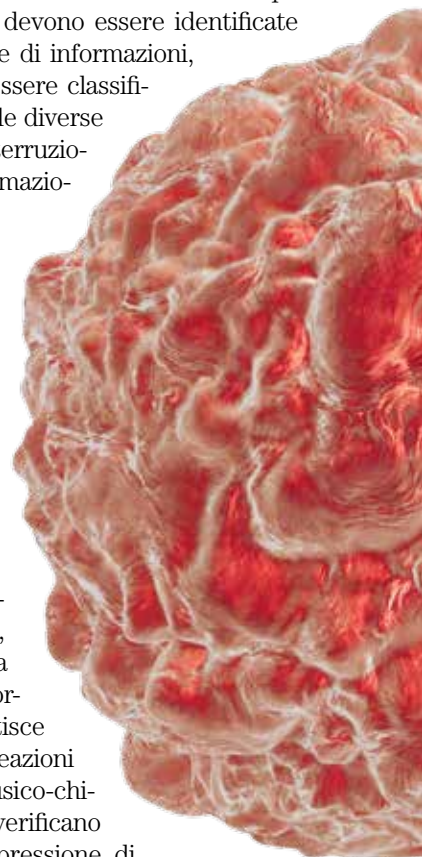
È tuttavia da evidenziare un limite che deve essere superato per consentire ulteriori progressi nella conoscenza scientifica. Le scoperte recenti hanno dimostrato che la vita può essere compresa solo in una visione complessa e sistemica, che riconosce che tutte le parti dei sistemi viventi sono in relazione le une con le altre per costruire quella che viene chiamata la "rete della vita". A partire da questa base biologica, è necessario riconoscere la presenza all'origine della vita di un elemento che non è né materia né energia: questo elemento unificante è l'in-

formazione, che governa l'evoluzione di ogni elemento dell'Universo. In questo contesto si può definire l'in-formazione come l'elemento di collegamento tra l'uomo e la natura e rappresenta la base della vita. Lin-formazione è infatti "ciò che dà forma", per la vita e per tutte le cose dell'universo, un legame sottile, comune a tutti i sistemi viventi e non viventi. Informazione significa invece il messaggio ricevuto su alcuni fatti o eventi, attraverso un canale da una fonte: questa informazione è ciò che percepiamo sotto forma di segno.

La salute rappresenta quindi un equilibrio dinamico in un soggetto in cui l'informazione si muove in modo corretto, mentre le malattie devono essere considerate come uno squilibrio di informazioni. In altre parole, le malattie devono essere identificate come patologie di informazioni, che possono essere classificate in base alle diverse tipologie di interruzione delle informazioni.

Ne segue che un organismo è molto più della somma delle sue parti e potremmo definirlo come un'organizzazione, un sistema di rete. Il contesto, quindi, assume una grande importanza: garantisce che le varie reazioni chimiche o fisico-chimiche che si verificano non sono l'espressione di semplici eventi meccanici e di un determinismo cieco, ma di una messa a punto sottile, con l'ambiente.

Il contesto si rivolge alle informazioni, consentendo così a una singola molecola di dare luogo a differenti comportamenti in diversi contesti. Le informazioni trasportate dalle molecole, tuttavia, sono solo una parte dell'informazione che arriva alle cellule. Infatti, vanno aggiunte informazioni provenienti dalle onde elettromagnetiche e sonore. A questo proposito, le ricerche condotte dal gruppo del professor Carlo Ventura dimostrano che le onde elettromagnetiche di bassa frequenza (50 Hz) e bassa intensità (0,6



Cellula tumorale.

milli Tesla) funzionano come dei pacchetti di informazioni in grado di differenziare le cellule staminali embrionali in cellule di tessuti specifici (10). Inoltre, le cellule in diverse fasi di differenziazione, quando vengono messe a contatto con biomateriali, eseguono una serie di movimenti che sono utili per loro per decifrare in modo intelligente la forma di quel materiale e dare origine a tessuti che hanno le conformazioni desiderate (11). È stato anche possibile registrare onde sonore emesse da cellule di lievito poste a temperature diverse e al momento della loro degenerazione e morte.

Si è arrivati così ad un cambio di paradigma scientifico: le ricerche presentate hanno comportato un diverso tipo di pensiero, che sposta il baricentro della visione della biologia e della medicina da un paradigma meccanicistico, dove l'uomo e il vivente sono visti come aggregati meccanici su cui si può intervenire in modo artificiale per cambiarne il comportamento, ad una visione sistemica che vede il vivente come una rete informativa che va regolata in modo fine e fisiologico. La medicina sta andando incontro al cambiamento che ha già subito la fisica, che da una visione meccanicistica è passata alla fisica dei quanti e della relatività (12).

Il professor Biava, oltre ad essere autore di numerose pubblicazioni scientifiche nei vari ambiti delle sue ricerche, è autore anche di vari libri, di grande interesse scientifico e filosofico per il nuovo approccio che propone nella visione della vita e del dualismo salute-malattia (13); tra questi citiamo il suo libro "IL CANCRO E LA RICERCA DEL SENSO PERDUTO" in cui affronta la connessione tra la malattia tumorale e il vissuto della persona e come il desiderio di guarigione o di malattia, sia un'informazione che è in grado

di rallentare o accelerare il processo di cancerogenesi.

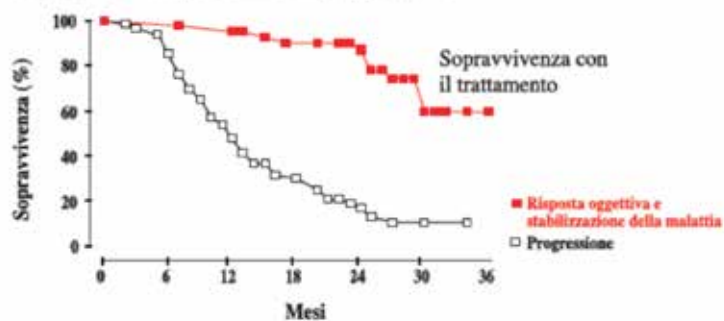
Nel suo ultimo libro: "HAPPY-GENETICA" racconta, sulla base delle scoperte dell'epigenetica e della ricerca sulle cellule staminali, come sia possibile invertire il ritmo dello stress, della malattia, del malessere scegliendo la Felicità come motore di cambiamento, donandoci chiavi di lettura nuove e pratiche per portare più Benessere e Salute nella nostra vita. ■

**Bibliografia**

1. Med Lav. 1983 Jul-Aug;74(4):260-5. [Epidemiology of pleural mesothelioma in the Province of Trieste: the role of occupational exposure to asbestos]. [Article in Italian] Biava PM, Fiorito A, Canciani L, Bonvizi M.
2. Cancer Lett. 1988 Aug 30;41(3):265-70. Effects of treatment with embryonic and uterine tissue homogenates on Lewis lung carcinoma development. Biava PM1, Fiorito A, Negro C, Mariani M.
3. Nat Rev Cancer. 2007 Apr;7(4):246-55. Reprogramming metastatic tumour cells with embryonic microenvironments. Hendrix MJ1, Sefter EA, Sefter RE, Kasemeier-Kulesa J, Kulesa PM, Postovit LM.
4. Curr Drug Targets. 2016;17(10):1103-10. Cancer: A Problem of Developmental Biology; Scientific Evidence for Reprogramming and Differentiation Therapy. Sell S, Nicolini A, Ferrari P, Biava PM1.
5. Anticancer Res. 2001 May-Jun; 21(3B):1839-56. Embryonic apoptosis-inducing proteins exhibited anti-cancer activity in vitro and in vivo. Yu CL1, Tsai MH.
6. Tratto dal sito del Prof. Pier Mario Biava: <https://www.biava.me/info/riprogrammazione-le-cellule-tumorali/?portfolioCats=21>.

7. Curr Pharm Biotechnol. 2011 Feb 1;12(2):145. Reprogramming of normal and cancer stem cells. Biava PM. Curr Pharm Biotechnol. 2011 Feb 1;12(2):231-42. Cancer cell reprogramming: stem cell differentiation stage factors and an agent based model to optimize cancer treatment. Biava PM1, Basevi M, Biggiero L, Borgonovo A, Borgonovo E, Burigana F.
8. Curr Pharm Biotechnol. 2015;16(9):783-92. Stem Cell Differentiation Stage Factors from Zebrafish Embryo: A Novel Strategy to Modulate the Fate of Normal and Pathological Human (Stem) Cells. Biava PM1, Canaider S, Facchin F, Bianconi E, Ljungberg L, Rotilio D, Burigana F, Ventura C.
9. Curr Pharm Biotechnol. 2015;16(9):793-803. Getting an Insight into the Complexity of Major Chronic Inflammatory and Degenerative Diseases: A Potential New Systemic Approach to Their Treatment. Biava PM, Norbiato G1.
10. Cell Transplantation2012 ;21(6):1225-33. Radio frequency energy loop primes cardiac, neuronal, and skeletal muscle differentiation in mouse embryonic stem cells: a new tool for improving tissue regeneration. Maioli M, Rinaldi S, Santaniello S, Castagna A, Pigliaru G, Gualini S, Fontani V, and Ventura C.
11. Stem Cells Int. 2018 Jul 3;2018:7412035. Tissue Regeneration without Stem Cell Transplantation: Self-Healing Potential from Ancestral Chemistry and Physical Energies. Facchin F1,2, Bianconi E1,2, Canaider S1,2, Basoli V3, Biava PM4, Ventura C1,2.
12. Curr Med Chem. 2017 Sep 20. Stem Cell Differentiation Stage Factors and Their Role in Triggering Symmetry Breaking Processes during Cancer Development: A Quantum Field Theory Model for Reprogramming Cancer Cells to Healthy Phenotypes. Biava PM1, Burigana F2, Germano R3, Kurian P4, Verzeznassi C5, Vitiello G6.
- 13 <https://www.biava.me/libri/>.

Curva di sopravvivenza dei pazienti con epatocarcinoma trattati con fattori di differenziazione embrionali che presentano una risposta oggettiva e la stabilizzazione in confronto con pazienti che presentano una progressione



Livraghi T, Meloni F, Frosi A et al. Oncol res 2005

Tabella 1.