

## Soluzioni per il tuo controllo

1. Significato biologico della morte cellulare. La morte cellulare è un processo fondamentale per lo sviluppo, l'omeostasi e l'eliminazione di cellule danneggiate. La morte fisiologica è normale e necessaria (es. sviluppo embrionale, rinnovamento tissutale); quella patologica deriva da danni acuti e compromette la funzionalità tissutale. La distinzione dipende dal contesto biologico e dalle conseguenze per l'organismo, non solo dalla causa scatenante.
2. L'apoptosi è caratterizzata morfologicamente da condensazione della cromatina, riduzione del volume cellulare, formazione di blebs e corpi apoptotici, con membrana plasmatica inizialmente integra. Biochimicamente si distingue per frammentazione internucleosomica del DNA e attivazione delle caspasi. A differenza della necrosi, non provoca risposta infiammatoria significativa, poiché il contenuto cellulare rimane confinato fino alla fagocitosi.
3. Le caspasi sono proteasi che costituiscono il principale sistema effettore dell'apoptosi. Le caspasi iniziatrici (caspasi-8, -9) vengono attivate da piattaforme molecolari specializzate (DISC, apoptosoma) e tagliano le caspasi esecutrici (caspasi-3, -6, -7), le quali degradano selettivamente componenti cellulari (lamine, ICAD, proteine del citoscheletro). L'attivazione a cascata amplifica il segnale rendendolo irreversibile.
4. La via intrinseca risponde a danni intracellulari. Il mitocondrio integra i segnali di stress: quando prevalgono i segnali pro-apoptotici, BAX e BAK oligomerizzano nella membrana mitocondriale esterna causando la MOMP. Il citocromo c rilasciato si lega ad APAF-1 e forma l'apoptosoma, che attiva la caspasi-9 e poi le caspasi esecutrici. La famiglia Bcl-2 regola questo equilibrio come un reostato molecolare.
5. La via estrinseca è attivata da ligandi extracellulari (FasL, TNF- $\alpha$ , TRAIL) che si legano ai recettori di morte (Fas, TNFR1, TRAIL-R). Questo provoca la formazione del DISC (recettore + FADD + procaspasi-8), in cui la caspasi-8 viene attivata. La caspasi-8 attiva direttamente le caspasi esecutrici oppure amplifica il segnale attraverso il taglio di BID, che attiva la via mitocondriale.
6. La necrosi è caratterizzata da rigonfiamento cellulare, perdita dell'integrità di membrana e rilascio di DAMPs che attivano l'infiammazione. La necroptosi è morfologicamente simile ma molecularmente regolata: RIPK1 e RIPK3 attivano MLKL, che altera la permeabilità della membrana, in risposta a segnali di morte quando le caspasi sono inibite. Rappresenta quindi una forma di morte programmata con conseguenze infiammatorie.
7. Le cellule tumorali presentano autonomia proliferativa, perdita dell'inibizione da contatto, ridotta dipendenza dalla matrice extracellulare, evasione della senescenza replicativa (riattivazione della telomerasi), instabilità genomica, evasione dell'apoptosi, capacità angiogenica e metastatica. Sono popolazioni evolutivamente dinamiche che selezionano progressivamente caratteristiche favorevoli alla sopravvivenza.
8. Gli oncogeni derivano da mutazioni gain-of-function di proto-oncogeni e agiscono in modo dominante (una copia sufficiente); promuovono crescita costitutiva. I geni oncosoppressori richiedono tipicamente la perdita di entrambe le copie (loss-of-function) per manifestare l'effetto tumorale; normalmente limitano la proliferazione, favoriscono la riparazione del DNA o inducono apoptosi.
9. Le cellule tumorali evadono l'apoptosi attraverso: sovraespressione di Bcl-2/Bcl-XL, riduzione di proteine pro-apoptotiche, inattivazione di p53, alterazione delle caspasi, riduzione dei recettori di morte. Questo consente la sopravvivenza di cellule geneticamente instabili, l'accumulo di ulteriori mutazioni e la resistenza ai trattamenti. La perdita dell'equilibrio apoptotico è uno dei meccanismi centrali della progressione tumorale.
10. La chemioterapia induce danno al DNA attivando apoptosi via p53 e via intrinseca; la radioterapia provoca rotture del DNA e stress ossidativo con effetti analoghi. Le terapie mirate colpiscono alterazioni molecolari specifiche (venetoclax riattiva la via mitocondriale inibendo Bcl-2). L'immunoterapia con checkpoint inhibitors riattiva i linfociti T citotossici, che inducono apoptosi attraverso la via estrinseca e i granzimi.