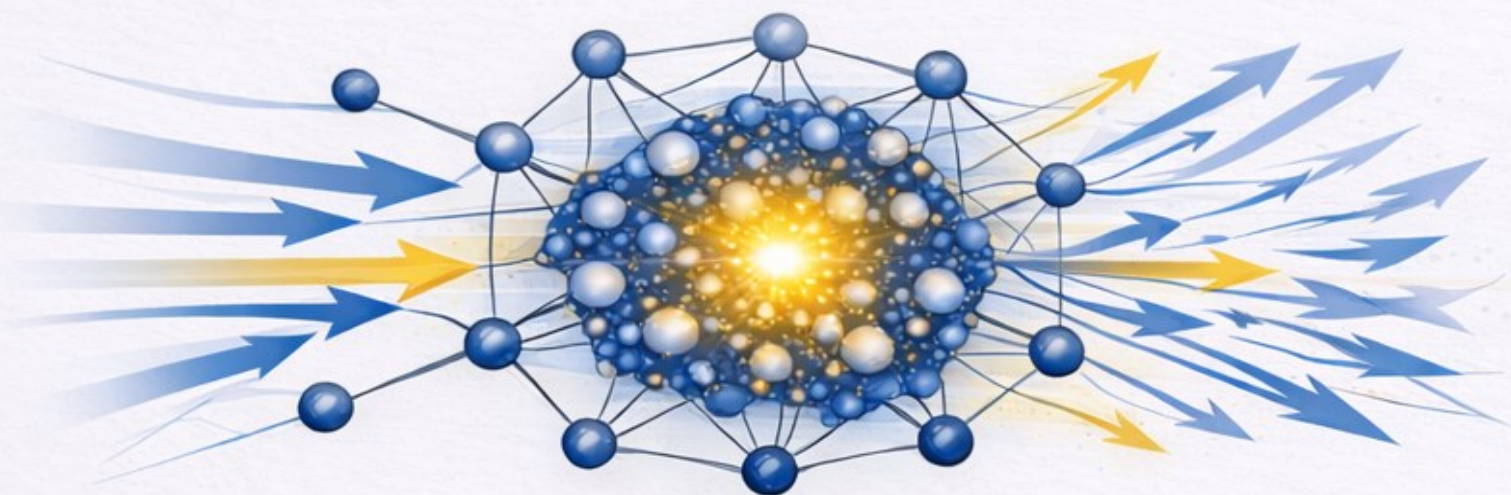


CancerToday.info

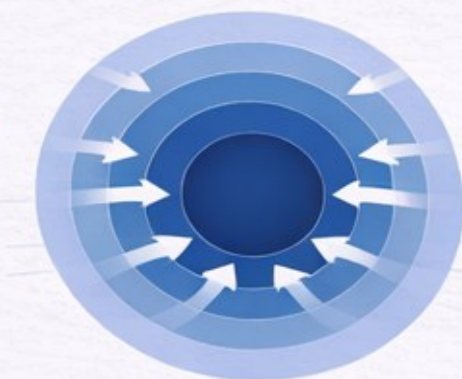
OLTRE LA GENETICA

Il tumore come motore termodinamico
fuori controllo



Oncometaboliti Congelati nel Tempo

Quando i Veleni Cellulari
Aumentano la Viscosità
Epigenetica



Ingegnerizzare il Sistema Immunitario

Vaccini mRNA come
Amplificatori Metabolici
per le terapie CAR-T della
Nuova Generazione

Cartografia Tumorale in 4D

La Mappa della Fame
dei Microambienti
Oncologici

CANCER INDEX
GLOBAL CANCER PROGRAM

www.cancertoday.info

CancerToday Knowledge Series

Issue 02 - Aprile 2026

Introduzione alla serie

CancerToday Knowledge Series è una collana editoriale dedicata alla comprensione dei meccanismi biologici, ambientali e clinici che sottendono lo sviluppo del cancro. Ogni edizione analizza un tema centrale della ricerca oncologica attraverso una sintesi ragionata delle principali evidenze scientifiche, mettendo in luce i nessi causali che connettono genetica, metabolismo, ambiente, immunità e comportamento umano.

L'obiettivo della serie è rendere accessibili – al pubblico informato e alla comunità scientifica – le connessioni emergenti che stanno ridefinendo la medicina oncologica contemporanea. Tre principi ne guidano la struttura:

- **Rigore scientifico**, fondato sulla letteratura internazionale peer-reviewed;
- **Connessioni causali**, con attenzione privilegiata ai nessi biologici che attraversano i diversi livelli della malattia;
- **Divulgazione accessibile**, con un linguaggio che rende comprensibili temi complessi senza sacrificare la precisione.



Questa rivista utilizza il framework Omikron S-Core per individuare nessi causali e trend emergenti. Per approfondire, visita il sito <https://www.medeasynow.com/>

Questa Edizione — Aprile 2026

CKS-02

Metabolismo, dinamiche e sistemi tumorali

Comprendere il cancro come sistema dinamico attraverso energia, tempo, spazio e adattamento biologico.

Edizione: Aprile 2026

Focus principali:

1. Il tumore come sistema energetico e termodinamico
2. Oncometaboliti e alterazione del tempo cellulare
3. Zonazione metabolica e microambienti tumorali
4. Gradienti di ossigeno e nutrienti nel tessuto tumorale
5. Immunometabolismo e resilienza del sistema immunitario
6. Nuove strategie terapeutiche basate sui flussi biologici
7. Ingegnerizzazione delle cellule CAR-T e stimoli dinamici
8. Terapie integrate e modulazione del sistema tumorale

Indice

Editoriale	4
Oltre la genetica: il tumore come motore termodinamico fuori controllo	5
L'interruttore rotto: come gli oncometaboliti congelano il tempo cellulare	7
La città del tumore: zonazione metabolica e immunosoppressione spaziale	10
Immunometabolismo: quando l'energia decide la risposta immunitaria	12
Il motore riprogrammato: come il cancro trasforma le proprie centrali energetiche	14
Approfondimento: Funzioni dei mitocondri nel sistema tumorale	17
Conclusione	18
Take-Home Message	20
Cosa ci portiamo a casa	20
I concetti chiave	20
Visione globale	21
Bibliografia essenziale	22

**Vuoi portare CancerToday Knowledge Series
nella tua istituzione?**

Licenze istituzionali • Co-branding • ECM • Sponsorship

- ▶ info@cancertoday.info
- ▶ <https://cancertoday.info>

Editoriale

Ripensare il cancro: dalla mutazione al sistema

Per decenni abbiamo interpretato il cancro come un errore nel codice genetico: una sequenza di mutazioni capace di sovvertire i meccanismi di controllo cellulare. Questa visione ha guidato la medicina oncologica moderna, rendendo possibile lo sviluppo di terapie mirate di straordinaria efficacia. Eppure, osservando la malattia nella sua complessità reale, quella lettura si rivela insufficiente.

La cellula tumorale non si limita a portare un codice alterato: cambia stato. Diventa un sistema capace di assorbire, trasformare e ridistribuire energia in modo radicalmente diverso da qualsiasi tessuto sano. Il tumore è, in questa prospettiva, un sistema dinamico – governato da flussi energetici, gradienti metabolici e instabilità strutturale.

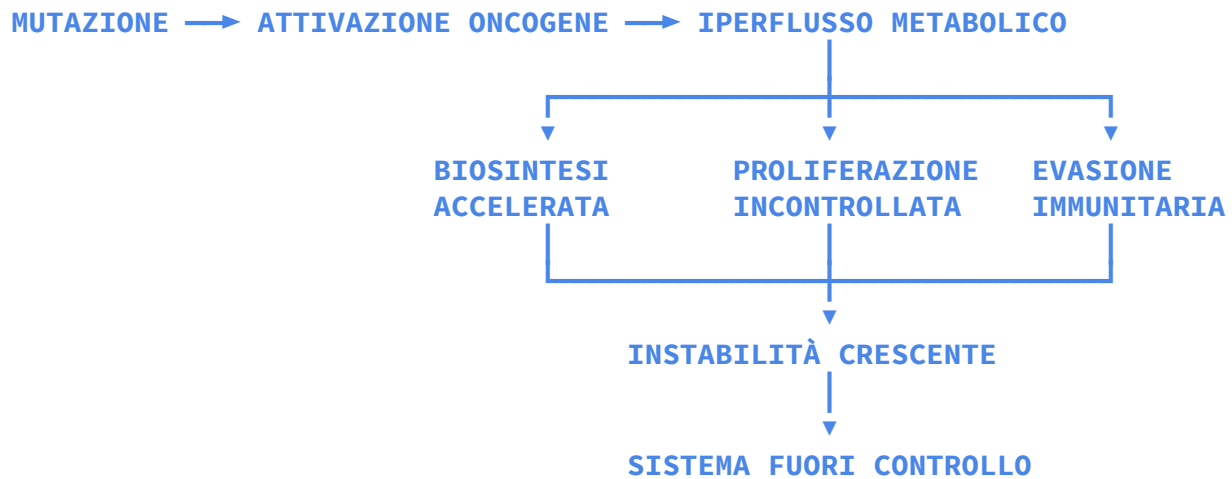
Questa edizione di *CancerToday.info* integra la genetica in una visione più ampia: il tumore come sistema complesso, soggetto a variazioni e adattamenti continui. Il framework causale deterministico Omikron S-Core evidenzia come molte dinamiche tumorali possano essere lette in termini di variabili dinamiche interagenti. Il tumore appare sempre meno come una struttura statica e sempre più come un sistema in movimento, in cui l'energia rappresenta una variabile regolatoria fondamentale.

Gli articoli di questo numero esplorano questa visione da angolazioni complementari: il tumore come motore termodinamico fuori controllo, l'effetto degli oncometaboliti sul tempo biologico, la zonazione metabolica dei microambienti tumorali, le nuove frontiere terapeutiche orientate a modulare il sistema e potenziare la risposta immunitaria. La terapia stessa si ridefinisce come modulazione del sistema: un tentativo di ridurre l'instabilità e riequilibrare i flussi.

Comprendere il cancro significa osservare non solo ciò che è cambiato nel codice, ma ciò che accade nel sistema. Ed è da questa osservazione che nascono le possibilità più nuove.

Oltre la genetica: il tumore come motore termodinamico fuori controllo

Per decenni, la biologia oncologica ha identificato nel genoma il luogo privilegiato della malattia. La sequenza di mutazioni che sovverte i meccanismi di controllo cellulare ha rappresentato il paradigma dominante, consentendo sviluppi terapeutici di straordinaria rilevanza: l'identificazione degli oncogeni, la nascita delle terapie mirate, la costruzione di modelli predittivi sempre più raffinati.



Eppure, questo paradigma si scontra con un'evidenza difficile da ignorare: la straordinaria capacità dei tumori di crescere in modo sostenuto, adattarsi a condizioni ostili e riorganizzarsi in risposta ai trattamenti. Un errore genetico, per quanto rilevante, non sembra sufficiente a spiegare una tale complessità sistemica.

« Il cancro non è soltanto una malattia genetica: è una crisi energetica localizzata, in cui la perdita di controllo riguarda l'intero sistema di regolazione dei flussi biologici. »

Per comprenderla, è necessario uno spostamento di prospettiva. La cellula tumorale non si limita a deviare dal proprio programma: cambia stato. Si trasforma in un sistema capace di assorbire, trasformare e dissipare energia a ritmi profondamente diversi da quelli di un tessuto sano. In questa chiave, il tumore può essere descritto come un sistema dinamico

governato non solo da segnali genetici, ma da flussi energetici, gradienti metabolici e condizioni di instabilità progressiva.

È in questo quadro che acquista pieno significato l'idea del tumore come **motore termodinamico fuori controllo**. Non si tratta di una metafora, ma di un modello interpretativo coerente: la crescita tumorale richiede un apporto continuo di energia e materia; implica un'accelerazione dei processi biosintetici; comporta una progressiva perdita di regolazione e un aumento dell'entropia del sistema.

Un esempio emblematico è il carcinoma anaplastico della tiroide, tra i tumori a più alta aggressività. In questo contesto, mutazioni driver come *BRAF V600E* non si limitano ad attivare la proliferazione, ma instaurano uno stato di attivazione persistente della cascata MAPK. Il sistema funziona in condizioni di accelerazione continua: il flusso energetico aumenta, la sintesi di biomassa si intensifica, i meccanismi di controllo vengono sistematicamente aggirati. È uno stato di **iperflusso metabolico**, in cui la cellula viene spinta verso configurazioni sempre più instabili, incapaci di trovare un equilibrio.

Questa lettura apre a una considerazione terapeutica fondamentale. Se il tumore è un sistema ad alto flusso energetico, intervenire significa anche modificare le condizioni che permettono a quel flusso di esistere. La riattivazione di regolatori come p53 – frequentemente inattivata attraverso meccanismi mediati da proteine come MDM2 – non produce necessariamente una risposta distruttiva immediata. Introduce piuttosto una variazione nelle dinamiche del sistema: il ciclo cellulare rallenta, i processi biosintetici si riducono, i flussi energetici diminuiscono.

Il sistema entra progressivamente in una condizione di **attrito crescente**, in cui la capacità di sostenere l'espansione viene meno. Un motore progettato per operare ad alta velocità diventa vulnerabile proprio quando è costretto a rallentare: perde efficienza, accumula disfunzioni, fino a entrare in uno stato di arresto – spesso associato a fenomeni di senescenza cellulare.

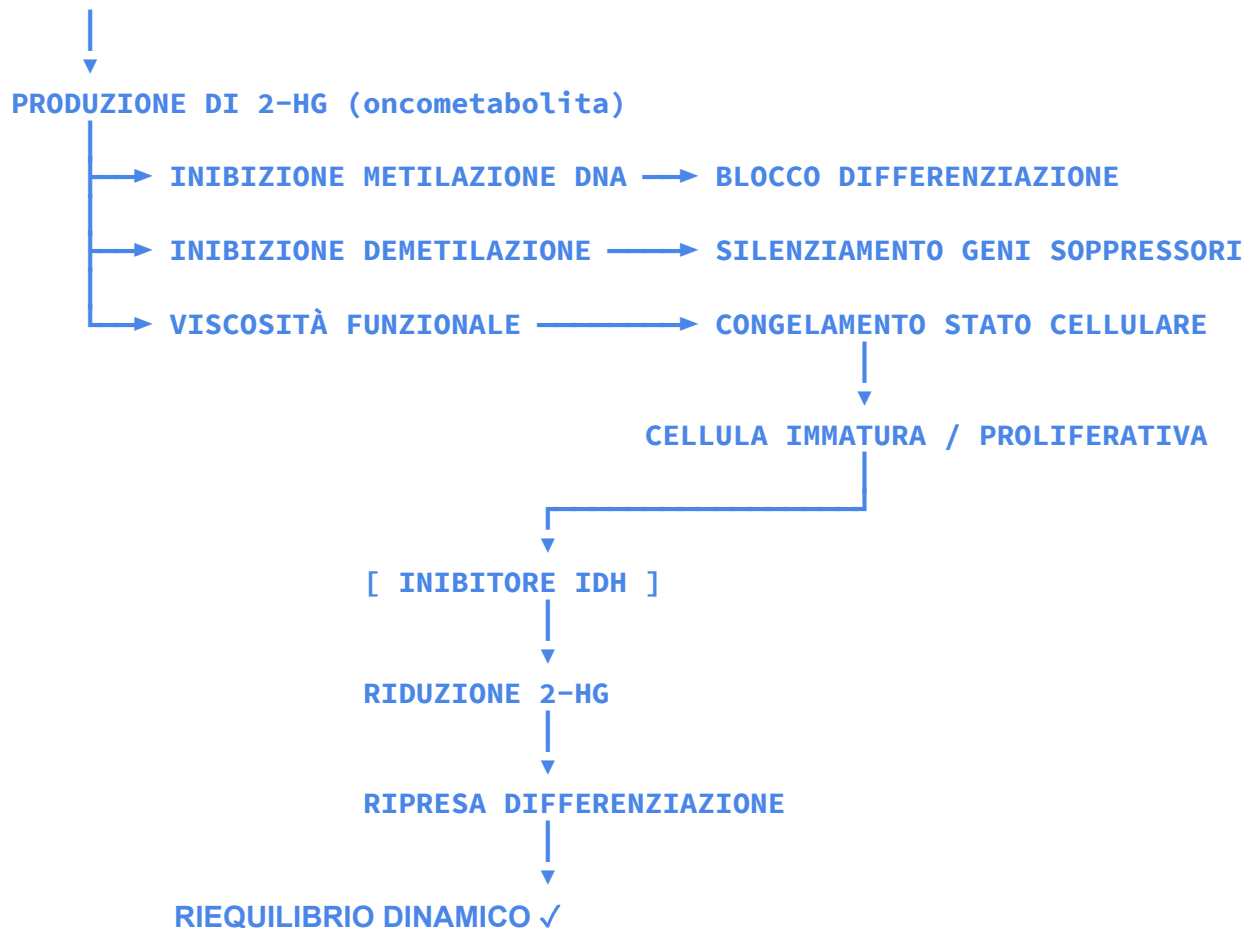
In questa prospettiva, il cancro appare per ciò che è davvero: non soltanto una malattia genetica, ma una **crisi energetica localizzata**, in cui la perdita di controllo non riguarda solo il codice, ma l'intero sistema di regolazione dei flussi biologici.

La sfida della medicina contemporanea si sposta, di conseguenza, dall'identificazione di singoli bersagli molecolari alla comprensione e modulazione delle dinamiche sistemiche. Intervenire sul tumore significa, in ultima analisi, intervenire sui flussi che lo sostengono, sulle condizioni che ne garantiscono la stabilità e sulle variabili che ne determinano l'evoluzione.

L'interruttore rotto: come gli oncometaboliti congelano il tempo cellulare

Nel funzionamento di una cellula sana, il metabolismo non è semplicemente un insieme di reazioni chimiche finalizzate alla produzione di energia. È un sistema finemente regolato, in cui ogni passaggio contribuisce a mantenere l'equilibrio tra crescita, differenziazione e morte cellulare programmata. Quando questo equilibrio viene alterato, le conseguenze non si limitano a una variazione quantitativa dei processi biologici: possono determinare un cambiamento qualitativo dello stato cellulare, con effetti profondi e duraturi.

IDH MUTATA



È ciò che accade in presenza di mutazioni a carico dell'**isocitrato deidrogenasi (IDH)**, enzima centrale nel metabolismo energetico. In condizioni fisiologiche, IDH partecipa al ciclo degli acidi tricarbossilici, producendo intermedi essenziali al funzionamento cellulare.

Quando muta, tuttavia, l'enzima non perde la propria attività: la devia verso una funzione anomala, generando una molecola non fisiologica, il **2-idrossiglutarato (2-HG)**, che si accumula progressivamente all'interno della cellula.

A differenza di molti altri metaboliti tossici, il 2-HG non agisce attraverso un danno diretto o acuto. La sua azione è più sottile e sistemica: interferisce con i meccanismi epigenetici che regolano l'espressione genica, in particolare con gli enzimi coinvolti nella metilazione e demetilazione del DNA e delle proteine istoniche. In questo modo, altera la capacità della cellula di attivare o silenziare specifici programmi genetici – compreso quello della differenziazione.

« La cellula non viene distrutta: viene congelata.
Rimane intrappolata in uno stato immaturo,
incapace di completare il proprio programma
biologico. »

Le conseguenze sono profonde. I processi di maturazione cellulare vengono progressivamente inibiti, mentre la cellula rimane intrappolata in uno **stato immaturo**, caratterizzato da elevata capacità proliferativa ma ridotta specializzazione funzionale. La cellula perde la propria capacità di evolvere lungo il percorso biologico che le è proprio.

In una lettura sistemica, come quella proposta dal framework Q-LEAP, l'accumulo di 2-HG può essere descritto come un aumento della **viscosità funzionale** del sistema biologico: i processi che normalmente scorrono in modo dinamico e coordinato diventano progressivamente rallentati, fino a raggiungere una condizione di blocco. Il risultato non è il caos, ma una forma di **congelamento funzionale**: la cellula continua a vivere e a proliferare, ma all'interno di uno stato biologico incompleto, incapace di completare il proprio programma di maturazione e, di conseguenza, di attivare i meccanismi che porterebbero alla sua eliminazione fisiologica.

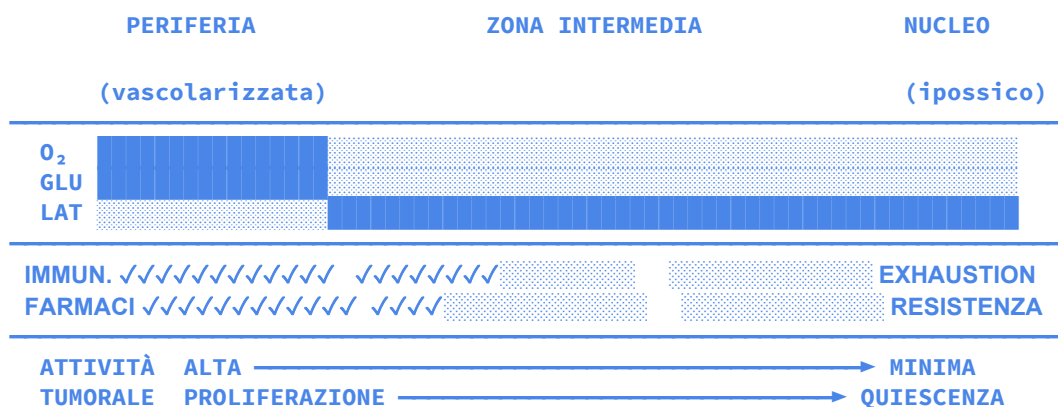
Questa interpretazione ha implicazioni terapeutiche precise. Gli inibitori delle forme mutate di IDH non agiscono distruggendo direttamente la cellula, né bloccando completamente l'attività enzimatica. Il loro effetto si fonda su una **modulazione del sistema**: attraverso la competizione per l'accesso all'enzima, riducono la produzione di 2-HG, attenuando l'interferenza sui meccanismi epigenetici.

Con la diminuzione della concentrazione dell'oncometabolita, i processi regolatori possono gradualmente riattivarsi. La viscosità funzionale si riduce, e la cellula recupera – almeno in parte – la capacità di proseguire il proprio percorso di differenziazione. La terapia non elimina semplicemente la cellula tumorale: ne **modifica lo stato**, favorendo una transizione verso condizioni meno aggressive e più controllabili.

In questa prospettiva, il trattamento non si configura come un'azione puramente distruttiva, ma come un **intervento di riequilibrio dinamico**. Curare non significa necessariamente eliminare: significa, talvolta, ripristinare le condizioni che permettono al sistema biologico di ritrovare una propria direzione evolutiva.

La città del tumore: zonazione metabolica e immunosoppressione spaziale

Un tumore non è una massa uniforme. È, a tutti gli effetti, un **ecosistema strutturato**: un sistema biologico in cui popolazioni cellulari diverse coesistono in condizioni radicalmente differenti, organizzate nello spazio secondo gradienti precisi di ossigeno, nutrienti e segnali molecolari. Comprendere questa organizzazione interna è essenziale per capire perché molte terapie, pur efficaci in vitro o nelle fasi iniziali del trattamento, perdono progressivamente la propria efficacia nel contesto del tumore reale.



Al centro di questa organizzazione vi è il concetto di **zonazione metabolica**: la distribuzione spaziale di microambienti distinti all'interno della massa tumorale, ciascuno caratterizzato da condizioni energetiche e biochimiche specifiche. La variabile più determinante è la distanza dalla vascolarizzazione. Nelle regioni periferiche, dove i vasi sanguigni garantiscono un apporto adeguato di ossigeno e glucosio, le cellule tumorali proliferano attivamente e mantengono un metabolismo ad alto flusso. Procedendo verso il nucleo della massa, la situazione cambia radicalmente: l'ossigeno si rarefa, i nutrienti scarseggiano, e le cellule entrano in uno stato di **ipossia metabolica**, con un profilo energetico profondamente diverso.

Questa transizione non è semplicemente una conseguenza passiva della crescita tumorale. È, in molti casi, una condizione che il tumore sfrutta attivamente come strategia di sopravvivenza. Le zone ipossiche centrali rappresentano, di fatto, un **rifugio biologico**: un ambiente in cui le cellule tumorali rallentano il proprio metabolismo, riducono la propria esposizione ai meccanismi di controllo immunitario e acquisiscono resistenza a numerose classi di farmaci, la cui efficacia dipende spesso dalla presenza di ossigeno o da un metabolismo cellulare attivo.

Le implicazioni per la risposta immunitaria sono particolarmente significative. Le cellule del sistema immunitario – linfociti T, cellule NK, macrofagi – richiedono condizioni energetiche adeguate per mantenere la propria attività. Quando penetrano all'interno del microambiente tumorale, si trovano a operare in un contesto di severa deprivazione metabolica: scarso ossigeno, glucosio esaurito, elevate concentrazioni di lattato e altri metaboliti inibitori. In queste condizioni, le cellule immunitarie vanno incontro a un processo progressivo di **esaurimento funzionale** (*exhaustion*): perdono capacità citotossica, riducono la produzione di citochine e diventano incapaci di sostenere una risposta efficace.

« Il tumore non evade il sistema immunitario soltanto con molecole: usa la privazione energetica come strumento di difesa, trasformando il proprio microambiente in un territorio ostile. »

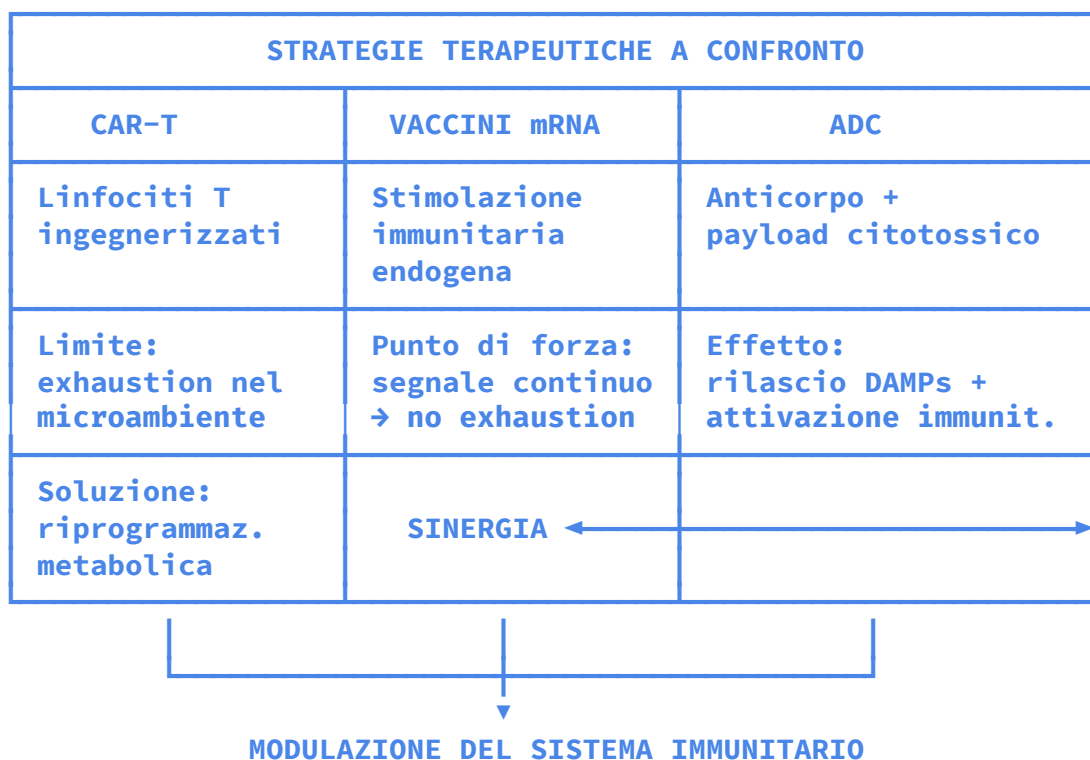
Il tumore, in questa lettura, non si limita a evadere il sistema immunitario attraverso meccanismi molecolari diretti. Utilizza la **privazione energetica** come strumento di difesa indiretta: trasforma il proprio microambiente in un territorio ostile, in cui le cellule immunitarie arrivano già indebolite e vengono ulteriormente compromesse dal contesto metabolico che le circonda.

Questa prospettiva ridefinisce profondamente le priorità terapeutiche. Intervenire sul tumore non significa soltanto colpire le cellule maligne: significa **modificare le condizioni del sistema**. Ripristinare la perfusione vascolare nelle zone ipossiche, ridurre la concentrazione di metaboliti immunosoppressori, modulare i gradienti di ossigeno e nutrienti – sono tutte strategie che mirano a rendere il microambiente tumorale meno favorevole alla sopravvivenza del tumore e più accessibile all'azione immunitaria e farmacologica.

In questa prospettiva, la terapia oncologica si configura sempre più come un intervento sull'**ecosistema**, prima ancora che sulla singola cellula. Curare il tumore significa, in parte, bonificare il territorio che esso ha costruito intorno a sé.

Immunometabolismo: quando l'energia decide la risposta immunitaria

Esiste una connessione profonda, e spesso sottovalutata, tra il metabolismo cellulare e la capacità del sistema immunitario di rispondere in modo efficace al cancro. Le cellule immunitarie non sono semplici agenti di sorveglianza biologica: sono sistemi dinamici ad alto consumo energetico, la cui efficacia dipende in misura determinante dalle condizioni metaboliche in cui operano. Quando queste condizioni vengono compromesse – come accade sistematicamente all'interno del microambiente tumorale – la risposta immunitaria si indebolisce, indipendentemente dalla qualità intrinseca delle cellule coinvolte.



Questo principio costituisce il fondamento di una disciplina emergente: l'**immunometabolismo oncologico**, ovvero lo studio delle relazioni tra stato energetico cellulare, funzione immunitaria e progressione tumorale. Le implicazioni pratiche di questa disciplina stanno già ridisegnando l'architettura delle terapie più avanzate.

Le **terapie CAR-T** rappresentano uno degli esempi più eloquenti di questa evoluzione. Nella loro concezione originale, queste terapie si fondavano sull'ingegnerizzazione genetica di linfociti T del paziente, dotati di recettori artificiali in grado di riconoscere antigeni tumorali specifici. I risultati ottenuti in alcune neoplasie ematologiche sono stati straordinari. Tuttavia, la trasposizione di questi risultati ai tumori solidi ha rivelato un limite strutturale:

le cellule CAR-T, una volta infiltrate nel microambiente tumorale, vanno incontro a un rapido deterioramento funzionale, determinato proprio dalle condizioni di deprivazione metabolica descritte nell'articolo precedente.

La risposta a questo problema non è semplicemente genetica o molecolare: è **metabolica**. Le generazioni più recenti di CAR-T sono progettate per incorporare una maggiore resilienza energetica – attraverso la riprogrammazione dei percorsi metabolici interni, l'ottimizzazione dell'utilizzo di substrati alternativi al glucosio, e la riduzione della vulnerabilità all'esaurimento funzionale. L'obiettivo non è soltanto costruire una cellula più aggressiva, ma una cellula capace di **mantenere la propria efficacia nel tempo**, anche in condizioni ambientali avverse.

« La terapia oncologica più efficace non è quella che distrugge le cellule tumorali, ma quella che ripristina la capacità del sistema biologico di farlo autonomamente. »

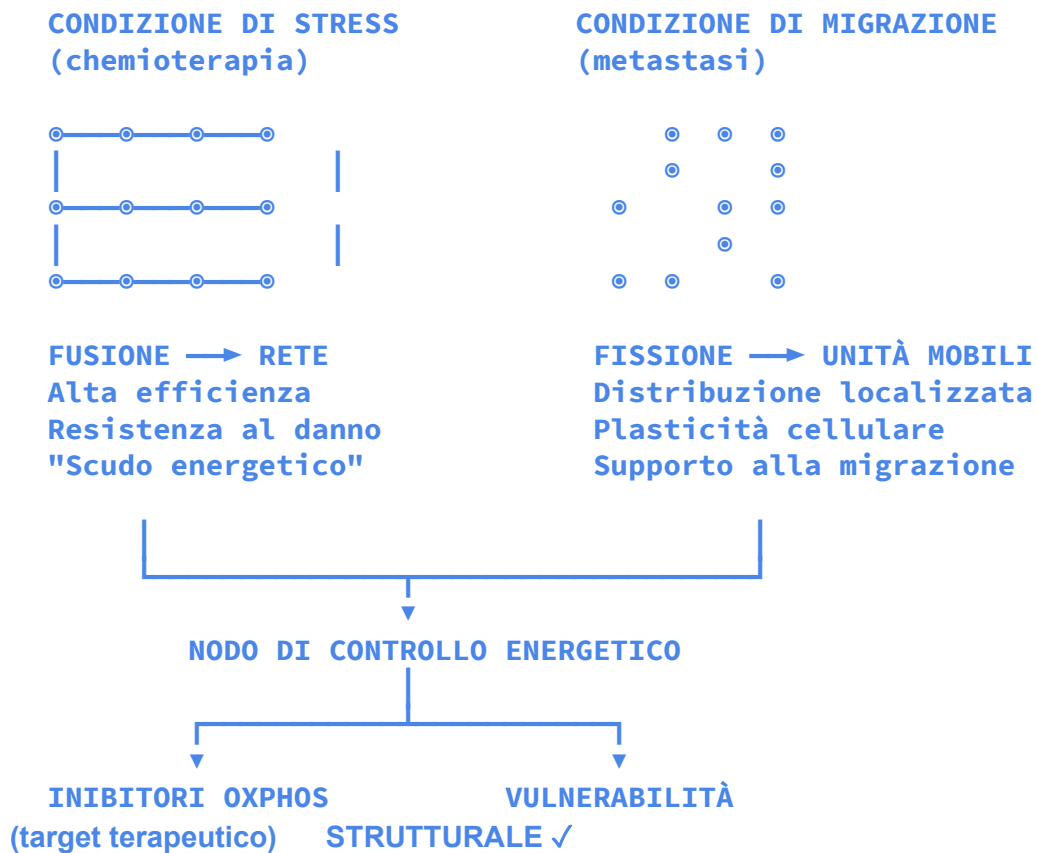
Un approccio complementare è rappresentato dai **vaccini a mRNA oncologici**, che agiscono secondo una logica radicalmente diversa. Anziché introdurre cellule immunitarie modificate, questi vaccini forniscono al sistema immunitario del paziente le informazioni necessarie per riconoscere e attaccare le cellule tumorali in modo autonomo. La chiave della loro efficacia non risiede soltanto nella qualità dell'antigene presentato, ma nella **continuità del segnale**: la stimolazione ripetuta e dinamica del sistema immunitario consente di mantenere attivi i flussi energetici delle cellule effettrici, prevenendo l'instaurarsi di stati di esaurimento funzionale.

In questo contesto si inserisce anche il ruolo degli **anticorpi farmaco-coniugati (ADC)**, strumenti terapeutici che uniscono la precisione del riconoscimento anticorpale alla potenza di un payload citotossico. Oltre all'azione diretta sulle cellule bersaglio, gli ADC esercitano un effetto indiretto sul sistema immunitario: il rilascio di segnali di danno cellulare – le cosiddette *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) – amplifica la risposta immunitaria locale, creando un circolo virtuoso tra azione farmacologica e attivazione immunitaria endogena.

Ciò che emerge da queste traiettorie terapeutiche convergenti è una visione unitaria: la terapia oncologica più efficace non è quella che semplicemente distrugge le cellule tumorali, ma quella che **ripristina e potenzia la capacità del sistema biologico di farlo autonomamente**. L'immunometabolismo diventa, in questa prospettiva, non solo un campo di ricerca, ma un principio guida per la progettazione terapeutica del futuro.

Il motore riprogrammato: come il cancro trasforma le proprie centrali energetiche

Per lungo tempo i mitocondri sono stati considerati vittime collaterali del processo tumorale. Secondo una visione consolidata, le cellule cancerose avrebbero organelli energetici difettosi, e compenserebbero questa inefficienza ricorrendo a vie metaboliche alternative – in primo luogo la glicolisi anaerobica. Questa interpretazione, nota come effetto Warburg, ha avuto un ruolo fondamentale nello sviluppo della biologia oncologica. Tuttavia, alla luce delle evidenze più recenti, si rivela profondamente incompleta.



I mitocondri nelle cellule tumorali non sono semplicemente danneggiati: sono **riprogrammati**. Non si tratta di centrali elettriche malfunzionanti, ma di componenti attive di un sistema energetico adattivo, capaci di sostenere la crescita, la resistenza ai trattamenti e la progressione metastatica con una sofisticazione che va ben oltre la semplice compensazione di un deficit.

Per comprendere questa trasformazione è necessario considerare un principio spesso trascurato: i mitocondri non sono strutture statiche. Sono organelli altamente plastici, in grado di fondersi tra loro formando reti estese o di frammentarsi in unità più piccole, in risposta alle esigenze funzionali della cellula. Questi processi – noti rispettivamente come **fusione** e **fissione** mitocondriale – non sono casuali: seguono una logica precisa, modulata dalle condizioni ambientali e dalle richieste metaboliche del momento.

« I mitocondri non sono una debolezza del tumore: sono uno dei suoi strumenti evolutivi più sofisticati – e proprio per questo, uno dei suoi punti di maggiore vulnerabilità terapeutica. »

Nelle cellule tumorali, questa dinamica viene sfruttata in modo strategico e adattivo. In condizioni di stress – come durante l'esposizione a trattamenti chemioterapici – i mitocondri tendono a fondersi, formando reti interconnesse che aumentano l'efficienza energetica complessiva e conferiscono al sistema una maggiore resistenza alle perturbazioni. È una forma di **scudo energetico**: la cellula assorbe il danno, redistribuisce il carico funzionale attraverso la rete mitocondriale e mantiene la propria operatività.

La logica si inverte quando le esigenze cambiano. Nei processi di invasione e metastasi, in cui la cellula deve muoversi rapidamente e adattarsi a microambienti variabili, i mitocondri si frammentano in unità più piccole e mobili, capaci di distribuire energia in modo localizzato e tempestivo. Questa configurazione favorisce la plasticità cellulare e supporta i cambiamenti di stato necessari alla migrazione.

Il tumore, in questa prospettiva, non si limita a produrre energia: **regola attivamente come, quando e dove questa energia viene generata e impiegata**. Il metabolismo mitocondriale diventa così uno degli elementi cardine dell'adattamento tumorale – non un difetto da correggere, ma uno strumento evolutivo da comprendere e contrastare.

Questa consapevolezza ha aperto, negli ultimi anni, nuove e promettenti prospettive terapeutiche. La ricerca si è orientata verso lo sviluppo di farmaci capaci di colpire selettivamente il metabolismo mitocondriale delle cellule tumorali, in particolare attraverso l'inibizione della **fosforilazione ossidativa (OXPHOS)**. A differenza degli approcci tradizionali, che mirano alla distruzione diretta della cellula, queste strategie agiscono a monte: riducono la capacità del sistema di sostenere i propri processi energetici, privandolo progressivamente della risorsa che ne garantisce la sopravvivenza.

Intervenire sul metabolismo mitocondriale significa, in altri termini, **ridurre il flusso alla fonte**. Senza un adeguato apporto energetico, la cellula tumorale perde progressivamente

la capacità di proliferare, adattarsi e resistere ai trattamenti. Il sistema, privato del proprio motore, entra in una condizione di vulnerabilità crescente – e spesso irreversibile.

Questa visione si inserisce in un quadro interpretativo più ampio, in cui il cancro viene letto come un sistema dinamico la cui stabilità dipende dalla gestione dei flussi energetici. In questo contesto, i mitocondri non rappresentano soltanto una componente funzionale: sono uno dei **nodi regolatori centrali** attraverso cui il sistema tumorale governa la propria sopravvivenza e la propria evoluzione.

Il futuro dell'oncologia si configura, in questa prospettiva, come una disciplina capace di integrare genetica e metabolismo, struttura e dinamica, bersaglio molecolare e sistema biologico. Comprendere come il tumore riprogramma le proprie centrali energetiche significa individuare vulnerabilità strutturali nuove – e aprire la strada a interventi terapeutici più precisi, più duraturi e più difficili da aggirare.

Approfondimento: Funzioni dei mitocondri nel sistema tumorale

1. Adattamento energetico attivo Non sono organelli passivi o difettosi, ma componenti riprogrammate di un sistema energetico adattivo, capaci di sostenere crescita, resistenza ai trattamenti e progressione metastatica.

2. Scudo energetico sotto stress In condizioni di stress – come durante la chemioterapia – si *fondono* formando reti interconnesse che aumentano l'efficienza energetica e permettono alla cellula di assorbire il danno redistribuendo il carico funzionale.

3. Supporto alla metastasi Nei processi di invasione e migrazione, si *frammentano* in unità più piccole e mobili, distribuendo energia in modo localizzato e rapido, favorendo la plasticità cellulare necessaria alla metastasi.

4. Regolazione dei flussi energetici Il tumore non si limita a produrre energia: attraverso i mitocondri regola attivamente **come, quando e dove** questa energia viene generata e impiegata.

5. Nodi di controllo sistemico Nella chiusura editoriale vengono definiti esplicitamente come **nodi di controllo** attraverso cui il sistema tumorale governa la propria resilienza e la propria capacità di risposta alle perturbazioni esterne.

« Privare il tumore del carburante
può rivelarsi più efficace
che colpirne direttamente la struttura. »

In sintesi, i mitocondri non sono una debolezza del tumore, ma uno dei suoi strumenti evolutivi più sofisticati – e proprio per questo, uno dei suoi punti di maggiore vulnerabilità terapeutica.

Conclusione

Nel corso di questa edizione abbiamo osservato il cancro da prospettive diverse, ma profondamente connesse tra loro. Dalla dimensione energetica che sostiene la crescita tumorale, al tempo biologico che può essere rallentato o arrestato dagli oncometaboliti; dalla struttura spaziale del microambiente alle strategie terapeutiche che cercano di intervenire su queste dinamiche complesse. Un punto emerge con chiarezza, trasversale a ogni articolo: **il tumore non è una realtà statica.**

È un sistema in movimento.

Un sistema che si adatta, che si riorganizza, che modifica continuamente le proprie condizioni di esistenza. Che non sopravvive per caso, ma perché è in grado di gestire flussi energetici, costruire gradienti biochimici, sfruttare risorse e plasmare intorno a sé ambienti favorevoli alla propria persistenza. Ogni volta che una terapia lo aggredisce, il sistema risponde: rallenta, si riorganizza, trova un nuovo equilibrio.

In questa prospettiva, anche il ruolo dei mitocondri assume un significato più profondo. Non sono semplici componenti funzionali della cellula: sono **nodi di controllo**, attraverso cui il sistema tumorale regola la propria energia, la propria resilienza e la propria capacità di risposta alle perturbazioni esterne. Comprendere come questo motore biologico venga riprogrammato significa avvicinarsi a uno dei livelli più fondamentali – e più vulnerabili – della biologia tumorale.

« Non si tratta più soltanto di eliminare il tumore.
Si tratta di comprenderne le regole,
intervenire sulle sue dinamiche
e guidare il sistema verso un equilibrio possibile. »

Ciò che emerge, nel suo insieme, è un **cambio di paradigma** già in atto. La genetica resta un pilastro irrinunciabile della conoscenza oncologica, ma non è più sufficiente a spiegare il comportamento del tumore nella sua interezza. È necessario integrarla all'interno di una visione più ampia, capace di leggere la malattia come un sistema dinamico in cui energia, tempo e spazio interagiscono in modo continuo e reciproco.

Questo passaggio non è soltanto teorico. Sta già influenzando concretamente il modo in cui vengono progettate le nuove terapie – sempre più orientate non solo a colpire il tumore, ma a **modificare le condizioni che ne permettono la sopravvivenza**. Le terapie CAR-T di nuova generazione, gli inibitori del metabolismo mitocondriale, i vaccini a mRNA oncologici:

sono tutti esempi di un approccio che non si limita a distruggere, ma che cerca di intervenire sulle regole del sistema.

In questo senso, l'oncologia contemporanea si sta progressivamente spostando da un modello centrato sul bersaglio molecolare a uno centrato sul **sistema biologico nel suo complesso**. E forse è proprio qui che si apre la prospettiva più significativa per il futuro della disciplina.

Non si tratta più soltanto di eliminare il tumore. Si tratta di comprenderne le regole, intervenire sulle sue dinamiche e guidare il sistema verso un equilibrio possibile.

Comprendere il cancro significa comprendere un sistema. E intervenire su un sistema richiede una nuova forma di precisione: non solo colpire, ma modulare.

Take-Home Message

Cosa ci portiamo a casa

Il cancro non può più essere interpretato esclusivamente come una malattia genetica. È un sistema dinamico in cui energia, tempo e spazio determinano il comportamento biologico e la risposta terapeutica.

IL TUMORE COME SISTEMA DINAMICO			
ENERGIA	TEMPO	SPAZIO	RISPOSTA IMMUNITARIA
Iperflusso metabolico Mitocondri riprogramm.	Blocco differenz. Oncometab. (2-HG)	Zonazione metabolica Gradienti O ₂ /glucosio	Exhaustion funzionale Immuno-soppressione
TARGET: OXPHOS inibitori	TARGET: IDH mutata inibitori	TARGET: Riperfusione vascolare	TARGET: CAR-T / mRNA ADC

↓

MODULAZIONE DEL SISTEMA > DISTRUZIONE

I concetti chiave

Il tumore è un sistema energetico

La crescita tumorale è sostenuta da flussi metabolici alterati e da un aumento dell'entropia biologica.

Il tempo cellulare può essere alterato

Oncometaboliti come il 2-HG bloccano la differenziazione, mantenendo le cellule in uno stato immaturo e proliferativo.

Il tumore è organizzato nello spazio

Gradienti di ossigeno e nutrienti creano microambienti che favoriscono la sopravvivenza tumorale e limitano la risposta immunitaria.

La “fame” è una strategia biologica

La deprivazione energetica del microambiente non è casuale, ma contribuisce a spegnere le cellule immunitarie.

L'immunoterapia è anche una questione metabolica

L'efficacia delle cellule immunitarie dipende dalla loro capacità di mantenere flussi energetici attivi nel tempo.

La terapia diventa modulazione del sistema

Non si tratta solo di distruggere il tumore, ma di intervenire sulle dinamiche che lo sostengono.

Visione globale

Energia, tempo e spazio non sono variabili accessorie, ma dimensioni fondamentali della biologia tumorale.

Comprendere il cancro significa comprendere come queste dimensioni interagiscono tra loro e come possano essere modulate per riportare il sistema verso condizioni più stabili.

Metabolic Blueprint

Take-Home Message: Riequilibrare il Sistema



Motore Termodinamico —

La crescita è sostenuta da flussi alterati; la terapia deve introdurre **attrito**.



Tempo Alterato —

Oncometaboliti congelano la cellula; l'obiettivo è ripristinare la **fluidità** evolutiva.



Geografia della Fame —

L'ipossia è un'arma; dobbiamo **riconfigurare** il paesaggio metabolico.



Immunometabolismo —

L'efficacia immunitaria richiede **ingegnerizzazione** energetica e segnali continui.

**Il cancro non è solo un errore da correggere,
ma un ecosistema da riequilibrare.**

Bibliografia essenziale

SISTEMA TUMORALE COME COMPLESSITÀ DINAMICA

Marsegaglia, G. (2024). Modelli computazionali per l'interazione tumore-sistema immunitario. Università di Padova. [Tesi]

- Framework multiscala per microambiente tumorale

FrancoAngeli, E-book. Prospettiva sistemica nella cancerogenesi.

- Approccio integrato vs. riduzionismo molecolare

MITOCONDRI E METABOLISMO TUMORALE

Szabo, I., et al. (Cancer Cell, 2017). 10.1016/j.ccell.2017.03.012
"Mitochondrial Kv1.3 channels as selective targets for cancer therapy."

- 90% riduzione tumorale in melanoma; 60% pancreas
- Tossicità selettiva su cellule tumorali vs. sane

Università di Padova, Dipartimento di Biologia.
MIEF1 (Mitochondrial Elongation Factor 1): regolazione della lunghezza mitocondriale e comportamento cellulare.

- Meccanismo molecolare di fusione/fissione

IMMUNOMETABOLISMO E RESISTENZA

Togashi, Y., et al. (Nature, 2024).
"Tumor-derived mitochondrial DNA transfer enables immune evasion."

- mtDNA mutato trasferito da cellule tumorali a linfociti
- Target terapeutico per superare resistenza immunoterapia

Università di Bologna, DIMEC.
"Genetica mitocondriale nella progressione dei tumori solidi."

- Ruolo mutazioni mtDNA come modificatore fenotipico

TERMODINAMICA E FLUSSI BIOLOGICI

Politecnico di Milano. Modelli matematici di crescita tumorale.

- Bilanciamento massa-momento, reazione-diffusione nutrienti
- Parametri adimensionali: interazioni chemo-meccaniche

CORDIS (Unione Europea). Progetto COP1-DRP1:
Ruolo di Drp1 e dinamica mitocondriale nella cancerogenesi.
▶ Frammentazione/fusione come strategia evolutiva tumorale

ZONA IPOSSICA E MICROAMBIENTE

AIRC - Fondazione per la ricerca sul cancro.
"Zonazione metabolica nel microambiente tumorale: gradienti
ossigeno e nutrienti."
▶ Eterogeneità spaziale come meccanismo di resistenza

Note: Tutti i riferimenti sono da pubblicazioni peer-reviewed
o da tesi universitarie di enti accreditati.