

## IL CANCRO

Le cellule, in quanto componenti basilari altamente organizzate degli organismi viventi, sono soggette a logorio e sono quindi destinate a morire.

**Un organismo che deve continuare a vivere deve creare nuove cellule con la stessa velocità con cui quelle preesistenti muoiono**

La divisione cellulare (**mitosi**) è dunque un processo fondamentale della vita di tutti gli organismi, tramite il quale viene rimpiazzato il materiale biologico che si consuma.

Questo processo è rigorosamente controllato da **meccanismi di feedback** che comprendono:

- a) la disponibilità di spazio in cui la cellula può espandersi (**inibizione da contatto**)
- b) la secrezione di specifici fattori stimolatori e inibitori da parte di cellule situate nelle immediate vicinanze

Il rinnovamento dei tessuti è possibile perché al loro interno esiste uno strato di cellule capaci di riprodursi. Ma non tutte sono in grado di farlo.

Nell'organismo esistono infatti:

- cellule che, una volta giunte alla maturità, perdono la capacità di riprodursi (**a scarsa proliferazione**), pur potendola recuperare in seguito a particolari stimoli.
- cellule non differenziate, denominate **staminali**, capaci di riprodursi facilmente.

Da cui derivano:

- tessuti a **rapida proliferazione** (**pelle, follicoli piliferi, midollo osseo, mucose**) – un esempio sono i **globuli rossi** che hanno un ciclo vitale di **120 giorni**.
- tessuti **statici** che si sono talmente specializzati da aver perso la loro capacità di proliferazione, pur essendo capaci di proliferare di fronte ad un'emergenza (**tessuto epatico, polmonare, muscolare e nervoso**)

### 1. Cos'è il cancro?

Il cancro inizia da una cellula anomala che contiene informazioni genetiche errate, conseguenti all'esposizione a sostanze o a prodotti chimici nocivi o che è stata danneggiata da altre cause esterne o perché si sono verificati errori nel corso della divisione cellulare

Se questa cellula riproduce altre cellule identiche si forma un **tumore**

La maggior parte dei tumori umani insorge nei tessuti a rapida proliferazione e comunque nelle cellule a più alto tasso di rinnovamento.

Tuttavia possono manifestarsi trasformazioni in senso maligno anche in tessuti a più basso tasso di rinnovamento

Se ne deduce che la cellula può trasformarsi in senso maligno anche se è differenziata, per quanto nelle cellule staminali il rischio sia, evidentemente, più alto.

I tumori si formano quindi perché contengono al loro interno un gruppo di cellule staminali in rapida espansione e si sviluppano perché non funzionano i normali meccanismi di controllo che mantengono nei limiti il numero delle cellule → **nel tumore, il numero delle nuove cellule è superiore a quello delle cellule che muoiono**

Se il tumore riesce ad evitare l'azione soppressiva del **sistema immunitario** e quella **regolatrice** del sistema endocrino, la sua crescita è di tipo esponenziale: ad ogni passaggio di crescita, le cellule neoplastiche raddoppiano il loro volume

## 2. Epidemiologia

Il cancro è una malattia antica, ma se ne registra un aumento soprattutto nei Paesi ricchi dell'Occidente, nei quali (malgrado i finanziamenti profusi per la ricerca), il tasso di mortalità annuo registrato negli Stati Uniti ma generalizzabile all'Europa, dal 1930 al 2000, è rimasto sostanzialmente invariato (**grafico p. 385**).

Per quanto alcuni tipi di cancro siano in diminuzione e altri siano maggiormente curabili, resta il fatto che nel mondo si muore sempre più di cancro → ogni anno, nel mondo, quasi 7 milioni di persone muoiono di cancro.

Gli **studi epidemiologici** statunitensi evidenziano:

- nei **maschi** una **diminuzione della mortalità per cancro al polmone** (grazie alla politica governativa contro il fumo) e, più lievemente, per **cancro intestinale** e **prostatico**. Resta inalterata la mortalità per cancro al **pancreas** e al **fegato** e per **leucemia** (**grafico p. 386**)
- nelle **femmine** una flessione del tasso di mortalità per cancro al **seno (15%)** molto più modesta e una crescita del cancro al **polmone (27%)**, perché fumano di più, rispetto al passato. Prosegue la diminuzione del cancro all'**utero** (grazie alla pratica preventiva su larga scala del Pap Test, a partire dagli anni '50) e del cancro al **colon-retto** (**grafico p. 387**)
- per **maschi e femmine**, prosegue la discesa del tumore allo stomaco, a partire dagli anni Trenta.

Queste registrazioni epidemiologiche, soprattutto quelle relative alla diminuzione del tasso di mortalità per alcuni tipi di cancro, sono prevalentemente correlate più alle campagne di prevenzione che alla scoperta o all'efficacia di nuovi farmaci, senza disconoscere i progressi medici finora realizzati

## 3. Cause del cancro

Alcuni studiosi ritengono che il cancro sia vecchio quanto la vita sulla terra e che il difetto che lo provoca si sia insediato quando gli organismi viventi passarono da una **struttura monocellulare** (batteri) ad una **pluricellulare**, centinaia di milioni di anni fa, colpendo tutte le specie animali.

Le **cause** invocate sono varie (**tabella p. 388**):

- A) alimentazione (30%)
- B) tabacco (30%)
- C) ambiente di lavoro (5%)
- D) agenti infettivi (5%)
- E) alcool (5%)
- F) vita sedentaria (3%)
- G) fattori genetici (2%)
- H) inquinamento ambientale (2%)
- I) raggi ultravioletti (2%)
- J) additivi alimentari (1%)
- K) farmaci e trattamenti medici /1%)

Come si vede, i principali fattori di rischio di cancro, sono:

- il **fumo di sigarette**, responsabile di oltre l'80% di tutti i tumori al polmone, ma incidente anche su quello al pancreas
- la qualità e quantità della **dieta**. Una dieta troppo **ricca di carne rossa** e di **grassi animali** e **povera di frutta e verdura** si pensa sia responsabile di un aumentato rischio di cancro all'intestino ma anche in altre sedi dell'organismo.

Ma anche un **eccesso di calorie**, con soprappeso e obesità, sono ritenuti responsabili dell'aumento del rischio di cancro alla colecisti, alle vie biliari, all'utero e alla mammella, in donne in post-menopausa.

In ogni caso, tutte queste cause contribuiscono allo scatenamento del cancro, ma nessuno di questi elementi, da solo, è capace di dare una spiegazione sufficiente ed adeguata allo scatenamento di un processo neoplastico

### **Il cancro è una malattia genetica ?**

- L'iniziale teoria dell'**origine virale del cancro** (1969) è stata sconfessata dalle prove scientifiche successive.

Oggi si pensa che i virus, più che una causa unica del cancro, siano piuttosto dei **cofattori nella genesi** di alcuni tipi di cancro (per es. il carcinoma del fegato, favorito dal virus dell'epatite B)

- E' invece ampiamente dimostrata l'esistenza di geni capaci di indurre la trasformazione neoplastica delle cellule, per questo chiamati **oncogeni**

In questo senso, il **cancro è una malattia genetica a base cellulare** ma questo non vuol dire che ci si ammala di cancro, tout court, per eredità genetica. Per lo meno nella gran parte dei casi.

E' infatti necessario chiarire una diffusa confusione tra due aspetti molto diversi tra loro:

- a) **il fatto che esistano alcuni tipi di cancro ereditabili** → peraltro pochi e rari: il più studiato è il **retinoblastoma**, una forma di cancro agli occhi che colpisce i neonati (1 su 20000), per fortuna guaribile nell'85% dei casi ed ereditabile nel 40% dei casi.

Alcune **predisposizioni familiari** per alcuni tumori dell'apparato digerente e del seno rientrano in una percentuale del 5%

- b) **il fatto che il nostro patrimonio genetico (DNA) possa essere danneggiato** e indotto a subire **mutazioni** da fattori ambientali o endogeni, capaci di indurre trasformazioni neoplastiche della cellula → riguarda una delle cause scatenanti della stragrande maggioranza dei tumori.

- E' tuttavia altrettanto vero che, **nella genesi del cancro**, l'**ambiente** è determinante, come gli studi sugli immigrati dimostrano chiaramente.

### **Esempi:**

- 1) Donne giapponesi, nate alle Hawaii, presentano un tasso di cancro alla mammella quasi triplo rispetto alle giapponesi residenti in Giappone.

- 2) Uno studio più vecchio mostra che uomini giapponesi emigrati in California, già dopo un paio d'anni, si erano già adattati agli stili di vita del luogo, con un riduzione di morti per cancro allo stomaco e al fegato (tipici degli abitanti del Giappone) e un aumento di quelle per cancro al colon e alla prostata (tipici di californiani). Adattamento che si è completato nei figli degli immigrati

## **5. La biologia del cancro: geni che lo attivano e geni che lo sopprimono**

L'ambiente è quindi determinante nella genesi del cancro.

I meccanismi implicano l'**attivazione** degli oncogeni (indotta da mutazioni e traslocazioni di materiale genetico, causati da vari fattori) e la concomitante **disattivazione** di geni **oncosoppressori** che mette in moto un **processo a più tappe**, il cui esito finale può essere una trasformazione maligna, con replicazione cellulare incontrollata e quindi tumore.

Attualmente, i ricercatori pensano agli oncogeni come a geni normali, ribattezzati quindi **proto-oncogeni**, che possono indurre la trasformazione neoplastica **solo se** vengono alterati per danni o modificazioni del DNA cellulare.

Quelli meglio studiati sono i **ras** che, nella cellula normale, esprimono l'omonima **proteina Ras** che, a sua volta, ha il ruolo di attivatore di risposte cellulari di vario tipo, fra cui la divisione in due identiche cellule figlie (mitosi).

Se i geni ras subiscono una mutazione, diventano **oncogeni** e ed esprimeranno una proteina *Ras* che, contrariamente a quanto avviene normalmente, **non viene disattivata**, dopo aver stimolato la divisione cellulare → il risultato è che la *Ras* indurrà una stimolazione prolungata sulle cellule, con effetti di proliferazione cellulare.

I controllori della cellula sono i **geni oncosoppressori** che si dividono in due classi:

- a) quelli che controllano le vie di ingresso alla cellula – i cosiddetti **gatekeeper** (portinai)
- b) quelli che controllano la stabilità del genoma e, se è necessario, riparano eventuali danni – i cosiddetti **caretaker** (sorveglianti)

Il più studiato oncosoppressore è il **p53** che codifica per l'**omonima proteina**, che si accumula nel nucleo in **risposta a vari tipi di stress** potenzialmente negativi per la cellula (farmaci, citochine infiammatorie, forti rialzi di temperatura, sostanze ossidanti).

La **funzione della proteina p53 è fondamentale**: per difendere l'organismo, blocca temporaneamente la divisione cellulare, in modo da permettere il controllo degli eventuali danni conseguenti allo stress.

♣ Se il danno è riparabile, si attivano i meccanismi di riparazione dei tratti di DNA danneggiati

♣ Se il danno è grave, la p53 dà il via al programma di suicidio della cellula o **apoptosi**: meglio farla morire che permettere la sua eventuale trasformazione maligna.

♣ Se gli agenti stressanti sono troppo forti o prolungati e quindi producono numerosi danni al DNA, l'alternativa alla morte è l'**invecchiamento della cellula**, vale a dire l'arresto del suo sviluppo.

Queste tre alternative di salvataggio vengono attivate, seguendo una sorta di rapporto costo-beneficio, dalle p53 ben funzionanti.



Qualora i geni che le codificano subiscano mutazioni, verranno espresse p53 incapaci di svolgere al meglio il loro cruciale e delicato ruolo, permettendo lo sviluppo di un tumore

### **Fattori di crescita**

Il controllo del ciclo cellulare è un fenomeno complesso, nel quale intervengono numerosi fattori, oltre alle p53.

Tra questi, i più importanti stimolatori della proliferazione cellulare sono i **fattori di crescita (GF – Growth Factors)**. Ne esistono molti, per ogni tipo di tessuto e il più noto è il **NGF** (fattore di crescita nervoso), scoperto negli anni '50 dal Nobel Rita Levi Montalcini.

Si tratta di proteine che agiscono di concerto e che, attraverso il legame a recettori in grado di traghettarli all'interno della cellula, portano il loro messaggio di attivazione della divisione cellulare al nucleo, grazie all'attivazione di enzimi trasduttori.

Anche alcune **interleuchine** possono svolgere una funzione di fattore di crescita cellulare.

Come già visto per le proteine p53, in condizioni normali, esistono sistemi di controllo interni alla cellula, in grado di spegnere e di disattivare il segnale proveniente dai fattori di crescita.

Tra le **cause** individuate, ci sono prove che **gli oncogeni attivati** possono indurre una **sovrapproduzione di fattori di crescita** o dei loro **recettori** oppure **un'iperattivazione dei segnali di trasduzione** a livello nucleare, con conseguente crescita cellulare incontrollata

La normalità o la malignità cellulare dipendono quindi dalla qualità e quantità delle informazioni provenienti dall'esterno (vari fattori attivanti o inibenti) e dall'interno (alterazioni genetiche): se questo equilibrio dinamico salta, la cellula può essere indotta a proliferare in modo incontrollato

### **Riassumendo:**

**Proto-oncogeni** → **danni o modificazioni al loro DNA** → **oncogeni attivati + disattivazione dei geni oncosoppressori e della proteina p53** da essi espressa → **uplicazione cellulare senza controllo** → **trasformazione maligna**, con produzione di cloni cellulari che soppiantano le cellule normali all'interno di un tessuto → **cancro**

### **5. Vie della disseminazione maligna**

E' il distacco dal tumore primario di alcune cellule, con formazione di tumori secondari in altri tessuti (**metastasi**) a conferire malignità letale al tumore (**figura p. 398**)

La disseminazione delle metastasi avviene per **via sanguigna** o **linfatica**.

Non si tratta di un percorso facile, tant'è che meno di 1 cellula su 10000 cellule maligne che lasciano il tumore primario riesce a sopravvivere, eludendo gli attacchi del sistema immunitario.

Esistono infatti una serie di barriere e ostacoli fisici da aggirare, nel tessuto circostante il tumore di partenza.

Il primo ostacolo, il tessuto più esterno, l'**epiteliale**, è debole, perché reagisce alla presenza delle cellule maligne ritraendosi e facendole entrare in contatto con gli strati più profondi, costituiti dal tessuto **connettivo**. La sua struttura è organizzata in un reticolo di proteine e carboidrati, la **matrice extracellulare**, che possiede strutture altamente specializzate, le **membrane basali**, ricche di collagene e capaci di selezionare il passaggio di materiale biologico vario tra cellula e cellula.

Le membrane basali circondano i vasi sanguigni, le cellule muscolari e anche strutture del sistema nervoso.

#### **Come fanno le cellule maligne ad aprirsi un varco in queste barriere?**

Lo fanno simulando la modalità usata dalle cellule linfocitarie per attraversare la parete dei vasi sanguigni e raggiungere i tessuti che richiedono la loro presenza.

In altri termini, le cellule maligne posseggono sia **molecole di adesione**, grazie alle quali possono agganciarsi alla parete del vaso e alla matrice extracellulare sia **enzimi** che digeriscono la matrice, man mano che avanzano verso il nuovo tessuto, sia **fattori** capaci di segnare le vie di penetrazione, all'interno della matrice.

Due sono le condizioni che garantiscono il successo della disseminazione metastatica:

**a) il tumore primario deve essere capace di angiogenesi**, di promuovere cioè la nascita di nuovi vasi sanguigni, per nutrirsi e per permettere alle cellule neoplastiche di realizzare la loro disseminazione nel resto dell'organismo.

Questo accade grazie alla produzione di vari **fattori di crescita angiogenetici** da parte del tumore primario, per quanto il nuovo sistema vascolare sia meno efficiente e organizzato di quello dei tessuti normali, non permettendo quindi alla massa tumorale di essere ben vascolarizzata in tutte le sue parti.

Purtroppo, questa caratteristica non rappresenta un problema per la diffusione del tumore, bensì un ostacolo alla penetrazione dei farmaci antitumorali.

Alcuni studi hanno ipotizzato e in parte verificato l'esistenza di geni induttori di metastasi (**metastogeni**) e geni inibitori (**metastosoppressori**), la cui perdita è stata correlata con la presenza di alcuni tipi di cancro (colon e mammella)

**b) le cellule fuoriuscite devono eludere la sorveglianza immunitaria (vedi più avanti)**

## **6. La fisiologia del cancro in rapporto alla comunicazione PNEI**

E' ormai assodato che la cancerogenesi è un **processo multifattoriale a più tappe** che inizia su induzione da parte di vari carcinogeni, capaci di danneggiare il DNA e che non necessariamente evolve in una trasformazione maligna, grazie ai sistemi naturali di riparazione.

♣ Esiste una grande variabilità individuale di fronte agli stessi carcinogeni e dagli studi di epidemiologia molecolare è emerso un **modello interpretativo (figura XV-2, p. 402)** che collega il la diversa risposta ai cancerogeni alle variabili sesso, età, stato di salute, alimentazione, stress e costituzione genetica.

♣ In ognuna delle tappe fondamentali del processo di cancerogenesi (contatto, iniziazione, progressione e diffusione) (**figura p. 403**), l'organismo ha a disposizione meccanismi in grado di espellere il carcinogeno; riparare i segmenti del DNA danneggiati; eliminare la cellula che non può autoripararsi e infine controllare la diffusione metastatica di un tumore primitivo. Gli stili di vita influenzano ognuna di queste tappe

**Tutto questo non deve meravigliare, visto che questo fenomeno patologico si manifesta nel contesto della rete PNEI e delle sue relazioni con l'ambiente fisico e sociale**

In questo senso, nell'ambito del **rapporto organismo-cancro**, sono da evidenziare alcuni aspetti:

**A)** l'influenza che il sistema endocrino ha sul sistema immunitario spiega come mai **squilibri ormonali** possono indurre forme tumorali (mammella, prostata e utero)

Gli ormoni possono avere infatti **azioni dirette** (attivazione degli oncogeni) o **indirette** (stimolazione verso un aumento dei recettori della membrana cellulare per i fattori di crescita) con l'effetto finale di potenziare i messaggi che inducono il nucleo a far partire la divisione cellulare.

**B)** molte ricerche ed esperienze cliniche confermano, d'altra parte, la **teoria della sorveglianza immunitaria** secondo la quale, per essere riconosciuto e distrutto, un tumore deve essere **immunogenico**, capace cioè di attivare la risposta immunitaria, grazie alla presentazione di antigeni specifici che possono essere riconosciuti dal sistema immunitario.

Come sappiamo, i protagonisti dell'aggressione delle cellule neoplastiche sono i LT citotossici (MCH-I e interleuchine, per apoptosi o lisi cellulare) e le cellule NK (senza la mediazione del MCH).

Un altro meccanismo di distruzione dei tumori è l'infiltrazione della massa tumorale da parte dei macrofagi e dei linfociti, chiamati **TIL, Tumor Infiltrating Lymphocytes** che, se stimolati da IL-2 e

IL-4, diventano cellule killer, chiamate **LAK** (*Cellule Killer Attivate dalle Linfocine*), molto efficaci nel distruggere un tumore.

Quest'ultimo meccanismo è alla base dell'**immunoterapia** che, negli ultimi anni ha trovato un numero crescente di sostenitori, compresa l'**FDA** (*Food and Drug Administration*), l'ente governativo statunitense di controllo su farmaci e terapie, che ha autorizzato l'immunoterapia, per la cura dei tumori.

La ricerca è concentrata sull'uso di **cellule dendritiche**, che, oltre ad avere i recettori per l'antigene tumorale, sono capaci di produrre **citochine** attivanti i LT citotossici.

Esistono dimostrazioni che masse tumorali invasive piuttosto voluminose possono regredire completamente sotto appropriata stimolazione con IL-12.

### **Per crescere, quindi, un tumore deve eludere la sorveglianza immunitaria**

Purtroppo, malgrado l'efficienza del sistema immunitario nel debellare le cellule neoplastiche, è sufficiente una sola cellula resistente, sfuggita al controllo, perché si rimetta in moto una nuova trasformazione neoplastica, attraverso la produzione di un clone di cellule identicamente resistenti all'azione delle cellule immunitarie.

Questa resistenza si realizza attraverso spettacolari meccanismi di elusione della sorveglianza immunitaria (**tabella p. 409**):

- produzione di fattori che bloccano al risposta immunitaria
- copertura degli antigeni con anticorpi che non vengono riconosciuti come estranei
- produzione di fattori di disturbo per la risposta immunitaria (interleuchine infiammatorie e immunosoppressive)
- attivazione di LT soppressori
- utilizzazione di citochine e fattori di crescita prodotti dal sistema immunitario a proprio vantaggio (crescita) → per cui, paradossalmente, più è forte la reazione immunitaria al tumore, più forte sarà a crescita tumorale, come accade nelle persone giovani.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.