

La teoria dell'evoluzione e il cancro

Anna Maria Rossi

Dipartimento di Biologia - Università di Pisa

Premessa: Alcune delle ipotesi prese in considerazione in questo articolo son ben fondate e sostenute da numerose evidenze sperimentali ed osservazioni epidemiologiche. Altre, invece, pur essendo molto plausibili, sono ancora a livello puramente speculativo.

Il cancro comprende un gran numero di patologie tumorali, che colpiscono vari tipi di cellule e tessuti e presentano caratteristiche diverse a seconda dell'organo colpito e del grado di malignità raggiunto. Pur coprendo un ampio spettro di malattie, le svariate forme condividono alcuni elementi distintivi, tra cui una particolare capacità proliferativa delle cellule che costituiscono il tumore e la loro aggressività nei confronti degli altri tessuti dell'ospite.

Il processo che porta allo sviluppo del cancro, detto cancerogenesi, non ha un andamento definito, anzi si può dire che ogni cancro ha una sua storia, che può compiersi in tempi brevi o nell'arco di anni o addirittura di decenni. In genere, però, il processo prende il via da una cellula progenitrice che subisce un'alterazione genetica o epigenetica¹, trasmissibile al clone di cellule che derivano dalla sua moltiplicazione, che diventa incontrollata.

Un importante paradigma della cancerogenesi degli anni '80 è fondato sul riconoscimento che molti cancerogeni ambientali (per esempio costituenti del fumo, della dieta, dei farmaci, l'inquinamento, le radiazioni, etc.) causano mutazioni e quindi che l'esposizione a questi agenti causa il cancro attraverso l'induzione di alterazioni genetiche.² Oggi questo paradigma non ha minimamente perso la sua validità, ma è insufficiente a spiegare la complessità del fenomeno.

La cellula somatica alterata può anche essere presente fin dalla nascita³, ma la sua moltiplicazione rimarrà sotto controllo fino a che l'ambiente, o meglio il microambiente, in cui si trova non sarà favorevole alla sua espansione. Quindi l'ambiente non solo innesca il processo, ma continuamente ne influenza il destino per mezzo della selezione naturale, anche se il tempo necessario può essere molto variabile ed è imprevedibile, come in qualunque fenomeno evolutivo. Nel quadro della teoria di Darwin, la cancerogenesi può essere interpretata come l'evoluzione di una popolazione di cellule, con una dinamica simile a quella di una popolazione di organismi.⁴

Già negli anni '20, era stato postulato che ciascun cancro fosse il risultato di un processo evolutivo somatico indipendente, che implicasse cicli ripetuti di eventi di mutazione e di selezione. Questa

¹ La mutazione è un fenomeno che cambia la struttura del genoma a livello della sequenza di DNA (mutazione puntiforme) o del cromosoma (perdita totale o parziale di uno o più cromosomi o altri riarrangiamenti). L'epimutazione è un'alterazione del funzionamento dei geni singoli o in gruppo (blocchi di cromatina), che interferisce con i processi che ne controllano l'espressione, senza cambiare la sequenza del DNA, e può essere trasmessa da una generazione all'altra. Il silenziamento o l'attivazione inappropriati di uno o più geni, che avvengano per mutazione o per epimutazione, possono ostacolare molte funzioni fondamentali della cellula con effetti analoghi sul suo destino.

² Doll R, Peto R. *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today.* J Natl Cancer Inst 1981; 66:1191-1308.

³Recentemente è stato osservato che nel sangue di neonati sani si trovano cellule con le mutazioni caratteristicamente associate alla leucemia (TEL-AML1 and AML-ETO) con un tasso 100 volte più alto di quello che spiega l'attuale incidenza della leucemia. Mori H, Colman SM, Xiao Z et al. *Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development.* Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:8242-47.

⁴ La distinzione tra cellula e organismo è solo operativa, basti pensare a quanti organismi sono unicellulari (protozoi, batteri, lieviti, alghe, etc.).

ipotesi, che è stata ripresa a partire dalla metà degli anni '70⁵⁻⁶, è suffragata dalle più recenti acquisizioni scientifiche e rappresenta l'oggetto di questo articolo.

Il modello "darwiniano" della cancerogenesi

La cancerogenesi può essere paragonata sia al processo che porta alla speciazione in un dato ambiente sia all'adattamento di individui di una specie a determinate condizioni ambientali. In entrambi i fenomeni evolutivi, come nella cancerogenesi, la variazione e la selezione hanno funzioni essenziali e in parte complementari.

Nel corso della cancerogenesi si possono schematicamente individuare due fasi:

1. *la variazione o trasformazione*

In genere il primo evento (iniziazione) è una mutazione o un'epimutazione che permette al clone iniziale di eludere i meccanismi di controllo della divisione cellulare e quindi di proliferare in modo incontrollato.

2. *la competizione/selezione*

Nel corso dell'espansione clonale (progressione) avvengono altri eventi genetici che portano alla diversificazione delle cellule iniziali e, attraverso un processo di competizione tra i vari cloni e tra cellule neoplastiche e cellule "sane" dell'organismo, si verifica una selezione del clone più adatto (che non sempre è quello tumorale).

Negli stadi più avanzati è possibile che non si ritrovi più la mutazione iniziale, perché il clone primario può essersi "estinto" per effetto della competizione con cloni più aggressivi che hanno preso il sopravvento o per cambiamenti avvenuti nel microambiente, in cui si sono create condizioni non permissive per la sua sopravvivenza.

Secondo il modello dell'evoluzione clonale, i tumori si sviluppano da una sola cellula iniziale, la cui progenie attraversa una successione di eventi, che non avvengono rigidamente nello stesso ordine. Peter Nowell scrive: *"I tumori diventano spesso più aggressivi e più "maligni" durante la loro storia evolutiva il cui corso può avere durata variabile... Questo fenomeno, detto progressione tumorale, è graduale... e potrebbe riflettere la comparsa sequenziale all'interno del tumore di sottopopolazioni sempre più diversificate geneticamente e quindi che hanno acquisito nuove proprietà..."*.⁷

La dinamica è quella di un'alternarsi di fasi di diversificazione e di selezione di sottopopolazioni con nuove caratteristiche, legate in parte ad un aumento dell'attività proliferativa e alla capacità di sfuggire ai meccanismi di controllo della divisione cellulare. Queste nuove proprietà includono una risposta alterata ai fattori ormonali⁸ ed ai segnali che inducono il differenziamento⁹, la perdita di recettori per i fattori che inibiscono la moltiplicazione e la produzione autocrina, cioè auto-stimolante, dei fattori di crescita che invece la stimolano. La popolazione neoplastica non aumenta il tasso di proliferazione accorciando il tempo di divisione, ma piuttosto aumentando la frazione di cellule anormali che continua a dividersi, invece di andare incontro al differenziamento o alla morte. Nel contempo vengono acquisite proprietà associate ad una maggiore invasività

⁵ Cairns J. *Mutation selection and the natural history of cancer*. Nature 1975; 255: 197-200.

⁶ Nowell PC. *The clonal evolution of tumor cell populations*. Science 1976; 194: 23-28.

⁷ Nowell PC. *Mechanisms of Tumor Progression*, Cancer Res 1986; 46: 2203-2207

⁸ Gli ormoni non inducono mutazioni, ma alcuni agiscono come induttori della proliferazione cellulare e mentre altri come induttori del differenziamento e quindi possono avere un effetto antitetico.

⁹ Il differenziamento dei tessuti comporta quasi sempre una progressiva perdita del potenziale moltiplicativo.

rispetto ai tessuti circostanti ed alla capacità di disseminarsi in altri tessuti (metastasi). Vengono mascherati i determinanti antigenici che permettono al sistema immunitario di riconoscere le cellule trasformate e compare anche una maggiore resistenza alle sostanze citotossiche.¹⁰

Nelle fasi avanzate della cancerogenesi, ci possono essere nello stesso tumore decine o centinaia di popolazioni cellulari diverse rispetto a ciascuna di queste proprietà o sottogruppo di esse, per cui alcuni cloni sembrano più avanti nel percorso che porta ad una maggiore aggressività e malignità rispetto ad altri. L'eterogeneità biochimica, genetica e immunologica delle cellule del tumore ha acceso un lungo dibattito se l'origine del cancro sia monoclonale o policlonale, cioè se esse derivino da una singola cellula o da cloni diversi. Il punto critico del processo neoplastico che porta alla malignità sembra legato proprio all'espansione di uno o più cloni che hanno un potenziale di aggressività maggiore di altri per aver acquisito un vantaggio selettivo in uno specifico *milieu*. Ma quali proprietà caratterizzano questo/i clone/i? e quali sono le circostanze in cui si esplica il suo/loro vantaggio? Questa domanda è ancora senza risposta: non essendo del tutto chiaro quali proprietà conferiscano un maggior vantaggio selettivo alle cellule trasformate, non è facile distinguere quali cambiamenti siano veramente importanti e quali invece costituiscano una sorta di rumore di fondo.

Secondo alcuni autori, l'evoluzione clonale parte da un singolo clone, geneticamente instabile (*fenotipo mutatore*), che ha una maggiore probabilità di andare incontro ad alterazioni del genoma e procede per selezione delle varianti che si generano, molte delle quali sono talmente deteriorate da non poter sopravvivere.¹¹ Tra le tante varianti prodotte, anche una sola che acquisisse un vantaggio selettivo potrebbe espandersi, diventando il clone prevalente. La presenza continua di sottopopolazioni che si diversificano spiegherebbe l'eterogeneità che si osserva nell'ambito del tumore conclamato. Secondo altri autori, invece, non è necessario postulare l'esistenza del fenotipo mutatore se la pressione selettiva è sufficientemente potente da rendere vincenti le cellule del clone più aggressivo.¹²

Forse uno dei modelli più documentati che sostengono l'ipotesi dell'evoluzione clonale è quello del cancro del colon. Nel modello proposto da Fearon e Vogelstein¹³, che è noto anche come "*ipotesi a multi-hit*"¹⁴, la progressione tumorale parte da una miriade di piccole escrescenze della mucosa intestinale, detti polipi, dai quali evolvono prima delle forme benigne, gli adenomi, e poi i carcinomi che acquisiscono via via tutti i caratteri della malignità, in particolare l'invasività e la capacità metastatizzante. Il modello prevede che ciascuna espansione clonale sia accompagnata da un determinato evento genetico, che sia un'alterazione di specifici geni o una variazione dell'assetto cromosomico, che correla con un preciso cambiamento morfologico che interessa la mucosa del colon. Viene individuata così una serie lineare di passaggi, ciascuno dei quali è caratterizzato sia dal punto di vista istopatologico che da quello genetico. Il modello rappresenta una notevole semplificazione della transizione da tessuto normale a cancro invasivo e non

¹⁰ Nowell PC. *Tumor progression: a brief historical perspective*. Seminars in Cancer Biology 2002; 12: 261–266

¹¹ Loeb LA. *Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis*. Cancer Res 1991;51:3075–9.

¹² Bodmer W. *Genetic instability is not a requirement for tumor development*. Cancer Res 2008; 68 (10): 3558-3560

¹³ Fearon ER, Vogelstein B. *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. Cell. 1990;61(5):759-67.

¹⁴ Il modello è un'estensione dell'"*ipotesi a due hit*" proposto da Knudson negli anni '70 e che ha rappresentato un importante paradigma per spiegare il ruolo della mutazione nella cancerogenesi. Knudson AG. *Mutation and cancer statistical study of retinoblastoma*. Proc Natl Acad Sci U S A 1971;68: 820–3.

pretende di descrivere il fenomeno nella sua complessità. Inoltre, la sequenza di eventi suggerita dal modello non è rigidamente osservata in tutte le forme di cancro del colon, tuttavia il modello mantiene la sua coerenza visto che pattern sequenziali simili sono stati descritti anche per altre forme di cancro, dal melanoma al carcinoma al polmone, alla prostata, al seno e alla vescica. In generale, i geni interessati sono diversi da una forma all'altra, anche se alcuni, come *TP53*, *myc* e *ras*, sono stati trovati alterati in molti tumori e sembrano segnare dei punti cardinali dell'intero processo.

Gli elementi cruciali della catena di eventi che porta al cancro sono:

- Il graduale accumulo di cambiamenti genetici ed epigenetici
- La competizione e la selezione
- Un tasso più elevato di moltiplicazione (fitness)
- Una progenie più numerosa delle altre dei tessuti circostanti
- L'espansione clonale che aumenta la probabilità che avvengano ulteriori cambiamenti

Come nel caso dell'evoluzione delle specie, il processo è stocastico ed è per questo che non può essere visto come una sequenza rigorosamente lineare di cambiamenti genetici ed epigenetici, che coincidono più o meno con i passaggi che segnano il progressivo allontanamento dal fenotipo normale verso un stadio premaligno fino alla forma invasiva e metastatizzante. E non solo la traiettoria non è lineare, ma la sequenza di passaggi contempla diversi percorsi alternativi, il cui tempo di percorrenza è imprevedibile, per il ruolo non trascurabile di fattori casuali. D'altra parte, l'evoluzione non può prevedere il futuro né pianificarlo, la selezione lavora su quello che c'è, trovando inevitabilmente dei compromessi ed i tempi possono essere lunghi, ma anche estremamente rapidi.

Il punto di partenza della cancerogenesi è la variabilità genetica

La mutazione rappresenta la fonte primaria della variabilità, senza la quale non ci può essere evoluzione, ma come nell'evoluzione delle specie il graduale accumulo di mutazioni ha una netta contropartita, il carico genetico, così anche nel caso delle mutazioni che trasformano le cellule normali in cellule cancerose il carico genetico grava sull'intero organismo. Una certa variabilità è intrinsecamente connessa al progetto stesso della vita degli organismi pluricellulari, che richiede un numero molto elevato di divisioni cellulari. Nella nostra specie, al momento della fecondazione della cellula uovo da parte di uno spermatozoo, cioè della formazione dello zigote, prende il via un numero di divisioni cellulari, che è stato stimato intorno a 10^{14} , per arrivare dall'embrione all'individuo adulto. A questo si deve aggiungere una media di ulteriori 10^3 divisioni per il ricambio, cioè per la naturale sostituzione di cellule che vanno incontro a morte. Per quanto la proliferazione cellulare sia sottoposta ad un controllo stringente, in continuazione vengono prodotte cellule anormali, che potrebbero trasformarsi in cellule maligne. Anche se teoricamente ciascuna ha la potenzialità di dare origine ad un clone maligno ed è in grado quindi di innescare la cancerogenesi, in realtà non è così poiché la proliferazione di queste, come quella di tutte le cellule, è sotto stretto controllo intra- ed extracellulare. E' stato stimato che, per poter ignorare i sistemi di controllo, la cellula debba subire da quattro a sette eventi genetici o epigenetici indipendenti.

Il controllo interno

La crescita incontrollata può essere una diretta conseguenza di una mutazione (o epimutazione) nei sistemi di controllo o di una maggiore instabilità genetica che aumenta il tasso di mutazione e quindi porta ad un'alta probabilità di perdere il controllo della proliferazione cellulare.

All'interno della cellula il controllo è affidato all'azione di tre tipi di geni: alcuni sostengono la divisione cellulare (oncogeni), mentre altri tendono ad inibirla (oncosoppressori del tipo *gatekeeper*). Le mutazioni o le epimutazioni possono attivare i primi (*gain of function*) o inattivare i secondi (*loss of function*), favorendo l'espansione clonale di cellule che eludono così i meccanismi di sorveglianza intracellulari. Una terza classe di geni si occupa di mantenere la stabilità e l'integrità del genoma, rimuovendo dal DNA i danni causati da agenti esogeni o endogeni (oncosoppressori del tipo *caretakers*). L'alterazione delle loro funzioni può implicare un aumento del tasso di mutazione (fenotipo mutatore), contribuendo all'accumulo di mutazioni dei geni delle altre due classi.¹⁵

Ma anche se una cellula trasformata superasse il livello di protezione dei geni che limitano la moltiplicazione cellulare, potrebbero entrare in gioco altri segnali endogeni ed esogeni che avvertono la presenza di gravi disfunzioni e/o della divisione non prestabilita e innescano la cascata di reazioni che portano alla morte cellulare programmata (fattori proapoptici). Anche per questi *pathways* ci sono geni con funzione antagonista, cioè antiapoptotica, che possono essere attivati per eludere quei segnali, conferendo alla cellula una resistenza all'apoptosi.

Ma guardiamo un po' più da vicino il ruolo dell'apoptosi. Il concetto di apoptosi è associato al mantenimento dell'omeostasi tissutale, cioè alla necessità di contenere il numero di cellule eventualmente prodotte in eccesso e/o di rimuovere cellule danneggiate dall'usura del tempo o da agenti ambientali (senescenza). Ci sono più di cento geni coinvolti nell'apoptosi, ed il malfunzionamento anche di uno solo di questi può implicare il blocco del processo. Si ritiene che alterazioni che comportano l'inibizione dell'apoptosi possano favorire in modo apprezzabile l'espansione clonale. La rete di funzioni coinvolte nell'apoptosi è strettamente interconnessa con quella degli oncosoppressori del tipo *caretakers*. Uno degli elementi chiave di quest'intreccio è la proteina p53, prodotta dal gene *TP53*. La funzione combinata dei sistemi che mantengono l'integrità del genoma e di quelli dell'apoptosi è fondamentale per mantenere relativamente basso il tasso di mutazione e/o l'incidenza di cellule mutate, e quindi ridurre il rischio di cancro.

Infatti, più si accumulano mutazioni e più si perde il controllo della crescita. La cellula che ha già subito un cambiamento può diventare più suscettibile ad altri cambiamenti, sia a livello genetico che epigenetico: l'aumento del numero di divisioni fa aumentare la probabilità che avvengano altre alterazioni genetiche e, se queste vanno ad intaccare la funzione dei geni che mantengono basso il tasso di mutazione, questo tenderà ad aumentare sempre di più. Anche se l'accumulo di mutazioni si rivelerà dannoso per la sopravvivenza e riproduzione della cellula, anche una o poche cellule che risultassero più adattate alle condizioni ambientali sarebbero sufficienti a portare avanti il percorso di sviluppo del cancro.

¹⁵ Le mutazioni degli oncosoppressori di entrambi i tipi sono ereditabili. Allora il cancro è una malattia genetica? E' più corretto dire che il cancro è una malattia dovuta al malfunzionamento dei geni... Infatti, sono molto rari (meno del 10%) i casi in cui il cancro è ereditario in senso stretto. Ma questo non va frainteso: ovviamente non si eredita il cancro, ma si eredita una mutazione che aumenta la predisposizione a sviluppare tumori.

Le difese dell'organismo

Il microambiente in cui il tumore si evolve non assiste indifferente al suo sviluppo ma esercita delle pressioni selettive che possono anche portare al blocco del processo cancerogenetico o alla sua evoluzione in una determinata direzione (p.e. quale clone, con quali proprietà, potrà espandersi in una determinata fase).

Nella fase iniziale il controllo è prevalentemente affidato al tessuto circostante: l'espansione clonale è contrastata dai meccanismi antiproliferativi che si basano sull'inibizione da contatto con la matrice extracellulare e con le altre cellule. Nelle cellule normali, lo stato di quiescenza è mantenuto da inibitori che controllano l'omeostasi tissutale e la divisione può procedere solo se sono presenti specifici fattori di crescita. Il modello di Fearon-Vogelstein suggerisce che alterazioni del microambiente, indotte dal processo neoplastico (adattamento), riducano l'efficacia dei segnali inibitori provenienti dalle cellule normali e dalla matrice, mentre le cellule tumorali tendono a diventare indipendenti dai fattori di crescita o a produrli autonomamente (stimolazione autocrina).

Tuttavia, l'affollamento e la mancanza di risorse dovrebbero contribuire a contenere l'espansione clonale (autolimitante). Lo stato di latenza (prealigno) sarebbe caratterizzato proprio dal fatto che l'aumentato potenziale proliferativo è controbilanciato dalla limitazione delle risorse. Questo è un fattore ben noto, che di per sé esercita una forte pressione selettiva nell'ambito di un ecosistema in cui ogni popolazione si afferma, si contrae o si estingue in funzione della disponibilità energetica. La situazione di sovraffollamento crea un ambiente particolarmente tossico per le cellule normali (ipossia, acidosi), mentre le cellule neoplastiche riescono ad assicurarsi un maggior assorbimento dei nutrienti, amplificando l'espressione dei trasportatori del glucosio sulla superficie delle cellule tumorali¹⁶, o ricorrendo alla glicolisi anaerobia (effetto Warburg)¹⁷. In queste condizioni è anche favorita la degradazione della matrice extracellulare e l'allentamento delle giunzioni tra le cellule: questo è un passaggio chiave dell'acquisizione di capacità invasive, che permettono alle cellule tumorali di passare attraverso i tessuti per sfuggire all'alta densità di popolazione ed al conseguente deterioramento delle condizioni locali. Sotto la spinta dei diversi fattori limitanti e grazie al rilassamento delle connessioni tissutali, alcune cellule riescono a penetrare nel torrente circolatorio o linfatico per andare a colonizzare nuovi territori anche a distanza (metastasi).

La transizione allo stato più maligno sarebbe segnata proprio dal fatto che la selezione favorirebbe quei tipi cellulari capaci di aumentare il proprio approvvigionamento di risorse¹⁸, attraverso un altro espediente, quello di stimolare la formazione di nuovi vasi sanguigni (neoangiogenesi). Infatti il rifornimento di ossigeno e di nutrienti è costantemente assicurato dalla rete del circolo sanguigno ed il tumore, come ogni tessuto in accrescimento, si trova ad un certo punto ad avere una massa critica che non permette più a tutte le cellule di ricevere un adeguato apporto dai vasi esistenti, né a rimuovere le sostanze di scarto in modo efficiente. Questa situazione di sofferenza rappresenta una limitazione intrinseca alla crescita: le cellule non possono né moltiplicarsi né

¹⁶ Il metabolismo delle cellule tumorali, come di tutte le cellule in attiva divisione, dipende dal glucosio, uno zucchero semplice, contenuto negli alimenti. Una dieta ricca di glucosio, non solo ne favorisce lo sviluppo in modo diretto, come fonte di energia, ma anche indirettamente stimolando il rilascio di fattori di crescita tramite la risposta infiammatoria (si veda oltre nel testo).

¹⁷ La glicolisi anaerobia permette di ricavare energia dal glucosio in assenza di ossigeno, anche se in modo meno efficiente.

¹⁸ Gatenby R.A., Vincent L.A. *An evolutionary model of carcinogenesis*, Cancer Res 2003; 63: 6212–6220

sopravvivere, se non viene creato un nuovo microcircolo. Quindi, si avrebbe una fase di competizione/selezione con l'espansione di alcune sottopopolazioni e con la contrazione di altre, almeno fino a che il tumore non comincia a produrre angiogenina¹⁹, una sostanza che permette che vengano reclutate cellule (normali) capaci di formare nuovi vasi, che andranno a sostenere la crescita tumorale.

Un ruolo difensivo essenziale è affidato al sistema immunitario che attacca e distrugge le cellule estranee o che presentano profili antigenici anormali. Il fulcro delle difese contro le cellule tumorali sono le cellule NK (*natural killer*) che possono mobilitarsi anche senza uno specifico stimolo antigenico: le individuano e le attaccano con sostanze tossiche, forzandole ad attuare il processo di morte programmata. L'azione citotossica è affidata anche ad altri elementi cellulari e a mediatori solubili, come l'interferone o il TNF (*tumor-necrosis factor*). L'importanza delle difese immunitarie è messa in risalto dal fatto ormai ben noto che i malati di AIDS, il cui sistema immunitario è fortemente compromesso, tendono a sviluppare diverse forme di cancro. L'azione antitumorale del sistema si esplica soprattutto nelle fasi precoci, perché nelle fasi più tardive le cellule tumorali trovano il modo di sfuggire all'immunosorveglianza, per esempio mascherando gli antigeni che permettono il riconoscimento o producendo fattori che inibiscono la risposta immunitaria.

Tuttavia sono stati riportati alcuni casi di tumori che si erano mostrati refrattari alle terapie che sono regrediti spontaneamente. Inspiegabile? A parte i miracoli, è possibile ipotizzare alcune spiegazioni plausibili come un effetto ritardato dei trattamenti chemioterapici o errori diagnostici. Ma un'altra possibile spiegazione scaturisce dall'osservazione che le resistenze naturali dell'ospite possono essere stimulate e potenziate, anche in fase avanzata di malattia. È stato infatti analizzata la capacità di cellule NK, prodotte da pazienti colpite da tumore al seno, di attaccare *in vitro* le cellule del loro tumore e si ottennero due tipi di risposte, un attacco massiccio delle cellule NK oppure una risposta molto blanda: dopo 12 anni il 95% delle donne del primo gruppo erano ancora vive in confronto al 47% del secondo gruppo.

L'infiammazione: un arma a doppio taglio

Anche la presenza di lesioni tissutali di varia origine, da trauma, taglio, ustione, contusione, agenti tossici o infettivi etc., porta ad un cambiamento del microambiente che può innescare la competizione tra sottopopolazioni diverse e favorire lo sviluppo dei tumori. In seguito ad una lesione, si attiva una risposta infiammatoria: le piastrine circolanti nel sangue si agglutinano intorno al sito della lesione e rilasciano il PDGF (*platelet derived growth factor*), che stimola i linfociti e i macrofagi a liberare altri mediatori chimici (citochine, chemiochine, prostaglandine, leucotrieni, trombossano). Queste sostanze attivano le cellule del tessuto colpito e dei vasi danneggiati che iniziano a dividersi per riparare il tessuto lesionato e ripristinare il microcircolo. Intanto, le pareti dei vasi sanguigni si dilatano per far passare le cellule del sistema immunitario che, richiamate dai mediatori chimici, rimuovono eventuali corpi estranei e le cellule morte. Appena è stata ripristinata la situazione precedente al danno, la proliferazione si arresta per azione degli inibitori preposti all'omeostasi. Sfortunatamente, i mediatori dell'infiammazione creano un microambiente favorevole per le cellule tumorali. La relazione tra stati infiammatori

¹⁹ L'angiogenina prodotta dal tumore stimola la crescita di un microcircolo deforme, costituito da vasi piccoli, contorti e fragili, che però assicurano la circolazione del sangue nella massa tumorale. Sostanze antagoniste della angiogenina, dette angiostatine, bloccano lo sviluppo dei vasi e quindi rallentano la crescita tumorale. Alcuni composti con proprietà antiangiogeniche sono molto abbondanti in certi funghi, nel tè verde, in molte spezie ed erbe aromatiche. Yance DR Jr, Sagar SM: *Targeting angiogenesis with Integrative cancer therapies* Integr Cancer Ther 2006; 5(1): 9 - 29.

cronici e sviluppo di tumori è conosciuta da decenni²⁰, basti ricordare l'effetto delle sostanze contenute nel fumo di sigaretta ed il cancro al polmone, l'inalazione di fibre di amianto e l'insorgenza del mesotelioma pleurico e l'associazione tra infezioni virali e cancro del collo dell'utero, dello stomaco e del fegato. Così come è noto che diverse patologie infiammatorie croniche sono connesse con specifiche forme di cancro, p.e. la colite ulcerosa (morbo di Chron) e il cancro del tratto colo-rettale, il reflusso esofageo (esofagite di Barrett) ed il cancro esofageo, l'epatite cronica e l'epatocarcinoma. Nella risposta infiammatoria si mette in moto un'interazione positiva tra cellule sane e cellule tumorali, una sorta di cooperazione, in forza di un reciproco vantaggio. Così i macrofagi ad un certo punto vanno a sostenere la proliferazione delle cellule neoplastiche, fornendo fattori di crescita, promuovendo essi stessi la formazione di nuovi vasi sanguigni e rendendo più permeabili le barriere che le circondano, facilitandone la disseminazione a distanza.²¹ In cambio le cellule tumorali liberano sostanze che favoriscono il richiamo dei macrofagi e la loro sopravvivenza. In sostanza, mentre cambiano le caratteristiche delle cellule tumorali, cambiano anche le caratteristiche del microambiente. Secondo un'ottica darwiniana, la cellula ed il suo ambiente interagiscono in funzione del tempo con una dinamica di reciproco adattamento.²²

Perché ci ammaliamo di cancro?

Ognuno di noi ospita uno o più cloni di cellule potenzialmente maligne fin dall'infanzia ed il numero di cloni e la loro dimensione aumentano con l'età, anche se fortunatamente non tutti arrivano a diventare clinicamente rilevabili. Nei reperti autoptici di soggetti di qualunque età, deceduti per qualunque causa, si trovano numerosi microtumori o tumori *in situ*, che non hanno avuto l'opportunità di svilupparsi. Se questi derivano da un intrinseco difetto di costruzione, l'imperfezione comunque non riguarda solo l'uomo, visto che si trovano tumori in tutte le classi di vertebrati, perfino nei resti fossili dei dinosauri, ed anche in alcune classi di invertebrati. Tuttavia l'incidenza del cancro è piuttosto modesta, anche in animali molto longevi, come gli elefanti e le balene. Un fatto accertato è che la vulnerabilità dell'uomo sembra molto più alta, anche in confronto agli altri primati, e che l'incidenza più elevata tra gli animali si riscontra nei cani e nei gatti che vivono a stretto contatto con l'uomo.

Come abbiamo detto, la causa prossima del cancro è l'alterazione dei sistemi di controllo della proliferazione cellulare. Poiché quest'alterazione è spesso una mutazione o una epimutazione, le cause remote stanno in quei fattori che, direttamente o indirettamente, hanno la capacità di indurre mutazioni o di aumentare la probabilità che avvengano le mutazioni. Nel corso degli ultimi decenni si è capito che non c'è una sola causa per lo sviluppo del cancro ma l'intreccio di molti fattori. Sono stati riconosciuti come fattori di rischio l'esposizione alle radiazioni o a sostanze capaci di interagire con la struttura o con la funzione del DNA, p.e. gli inquinanti ambientali (come l'asbesto, gli idrocarburi policiclici o la diossina), o gli agenti simil-estrogenici, come alcuni pesticidi, o agenti infettivi (come il virus del papilloma della cervice dell'utero o il virus

²⁰ Coussens LM, Werb Z. *Inflammation and cancer*. Nature 2002;420:860–7.

²¹ In compenso, si è visto che una delle più potenti citochine proinfiammatorie, il fattore nucleare k-beta (NF-kB), è sensibile all'inibizione da parte di molti composti naturali, come la catechina contenuta del tè verde o il resveratrolo del vino rosso, che non danno gli effetti indesiderati degli antinfiammatori di sintesi ed hanno invece un potente effetto antitumorale. Nam NH. *Naturally occurring NF-kappaB inhibitors*. Mini Rev Med Chem 2006;6(8):945-51.

²² Pienta KJ, McGregor N, Axelrod R, Axelrod DE. *Defining tumors using an ecosystem paradigm*. Translational Oncology 2008; 1: 158–164

dell'epatite), ma anche fattori legati agli stili di vita, p.e. costituenti della dieta o del fumo di tabacco.²³ L'alterazione genetica deve colpire i meccanismi di controllo di una cellula capace di dividersi, questa deve riuscire a superare tutti i sistemi di controllo e prevalere sulle cellule sane per dare esito ad un tumore. Quindi ci sono molti fattori fisiologici individuali che contribuiscono alla suscettibilità al cancro e che sono connessi alla capacità di riparare i danni causati al DNA dalle esposizioni ai cancerogeni, alla risposta immunitaria o all'infiammazione cronica. Inoltre non è indifferente il ruolo giocato dal caso. Una specie di lotteria in cui chi è sorteggiato alla fine perde! La domanda è: perché siamo suscettibili al cancro? Ancora una volta la risposta può essere cercata guardando le cose in una prospettiva evolutivista. Nella cornice concettuale della medicina darwiniana²⁴, lo stato di malattia deriva da un'inadeguatezza del nostro organismo alle attuali condizioni di vita. L'ipotesi avanzata da Mel Greaves²⁵ è che i geni e le loro varianti, o meglio i tratti fenotipici corrispondenti, siano stati selezionati come vantaggiosi in passato, ma ora possano contribuire alla nostra suscettibilità al cancro perché sono cambiate le circostanze ambientali e sociali in cui viviamo, non solo come individui ma come specie, senza che ci sia stato il tempo di selezionare nuove varianti più adatte.

Il nostro attuale patrimonio genetico è il risultato di un adattamento ad uno stile di vita primitivo ed ad un ambiente ancestrale. Nelle attuali condizioni, cambiate così rapidamente, quegli alleli, un tempo vantaggiosi o neutri, si troverebbero a favorire l'insorgenza della malattia. E' anche possibile che abbia operato un altro meccanismo di selezione, noto come pleiotropia antagonista, che si riferisce alla situazione in cui un gene controlla due o più caratteri, per uno dei quali un dato allele è vantaggioso e per l'altro invece è deleterio. In questo contesto la malattia risulta da un compromesso tra le due pressioni selettive: per esempio il cancro della mammella e dell'utero, che hanno un'elevata incidenza dopo la menopausa, potrebbero essere il prezzo di un vantaggio riproduttivo conferito da un certo assetto genetico nella fase fertile della vita della donna, ed il prezzo sarebbe diventato più alto con il progressivo aumento della durata della vita.

Da questo punto di vista, l'aumento di incidenza dei tumori femminili che si registra nei Paesi occidentali sarebbe da mettere in relazione ai rapidi mutamenti di comportamenti individuali e sociali nella vita procreativa della donna, a cui è strettamente vincolata la fluttuazione della produzione degli estrogeni.²⁶ Queste variazioni ormonali sono anche implicate nell'insorgenza dei tumori femminili. Il cancro della mammella è più frequente nelle donne con menarca (prima mestruazione) precoce e/o con menopausa tardiva. Le donne che hanno avuto il primo figlio in giovane età e le donne che hanno avuto molti figli sono esposte a un rischio minore di cancro e probabilmente ciò è legato all'età in cui avviene per la prima volta l'allattamento. Attualmente si assiste ad una anticipazione del menarca, un differimento (o una rinuncia totale) alla gravidanza e un periodo di allattamento nullo o molto limitato, rispetto a quello che era un'esperienza comune anche solo qualche decennio fa. Questo implica un'esposizione agli estrogeni prolungata e non interrotta dai cicli riproduttivi, mentre i cicli mestruali vanno a formare una serie pressoché

²³ E' ovvio che il passo prioritario per la prevenzione è quello di eliminare questi agenti dall'ambiente.

²⁴ Nel filone della medicina evolutivista (o darwiniana) sono stati pubblicati molti libri e articoli che si pongono obiettivi in parte diversi ed in parte sovrapposti: fornire una cornice concettuale unificante alla medicina moderna; spiegare l'eziologia e la diffusione di malattie comuni del nostro tempo; proporre nuovi approcci terapeutici e preventivi in chiave evolutivista.

²⁵ Greaves M. *Cancer causation: the darwinian downside of past success?* Lancet Oncol. 2002 Apr;3(4):244-51.

²⁶ I livelli ormonali variano nel passaggio tra la pubertà e la fase fertile, a seconda della fase del ciclo mestruale, durante la gravidanza e la menopausa. Gli estrogeni ed i loro metaboliti controllano l'ovulazione e la proliferazione del rivestimento uterino (endometrio) a cui, in mancanza di una fecondazione, segue il flusso mestruale. Durante la gravidanza, sotto la spinta degli ormoni si sviluppa l'utero ed il sistema di dotti galattofori nelle mammelle.

ininterrotta per oltre 30 anni e questo potrebbe spiegare l'incremento osservato. A supporto di questa ipotesi, l'incidenza dei tumori femminili è molto bassa nelle popolazioni primitive attuali, che vivono ancora di caccia e raccolta e nelle quali ogni donna affronta ripetute gravidanze e prolungati periodi di allattamento, che si alternano ai periodi mestruali. Nella attuale società, lo stress estrogenico, dovuto alle dinamiche sociali in termini di procreazione, si andrebbe a combinare con altri fattori di rischio, come gli agenti ambientali ad azione simil-estrogenica, la dieta ricca di grassi e la maggiore longevità.²⁷

Molte evidenze concordano nel sostenere l'ipotesi che queste forme di cancro abbiano un'importante componente genetica. In certi casi si tratta di mutazioni in specifici geni che vengono trasmesse nelle famiglie causando un notevole aumento del rischio di cancro (50-80%) per chi ha ereditato il gene mutato. Tuttavia questi casi rappresentano una frazione molto piccola dei tumori. Invece altri fattori genetici più comuni, ma con effetti più modesti sulla probabilità di sviluppare un tumore, potrebbero essere responsabili di una frazione molto più grande di casi. Alcuni studi hanno individuato diverse varianti frequenti dei geni che controllano la sintesi ed il metabolismo degli estrogeni ed il legame di questi ormoni ai loro bersagli cellulari (recettori e trasduttori dei segnali) che potrebbero essere responsabili di una maggiore suscettibilità ai tumori femminili. Ma perché questi fattori genetici sarebbero così comuni? Una spiegazione è che si siano diffusi senza incidere negativamente sulla fitness dell'individuo che li avesse ereditati, perché la durata della vita media era molto più bassa. Ma quale vantaggio selettivo potrebbe essere stato associato nel passato a queste varianti genetiche oggi così frequenti, quale vantaggio potrebbero avere conferito ai nostri antenati?²⁸ Un'ipotesi meramente speculativa è che per esempio un alto livello di estrogeni abbia potuto aumentare le capacità riproduttive delle donne portatrici di queste varianti, sia in termini di attrazione sull'altro sesso, che di fertilità vera e propria o di sopravvivenza della prole, favorendo la trasmissione delle varianti alle generazioni successive.

In conclusione, la suscettibilità al cancro è un difetto biologico del nostro organismo, che in altri periodi della storia evolutiva di *Homo sapiens* avrebbe potuto essere associato a caratteri favorevoli in termini di sopravvivenza o di capacità riproduttive, ma mentre l'evoluzione biologica richiede tempi lunghissimi, anche dell'ordine dei milioni di anni, l'evoluzione socio-culturale ha visto cambiamenti rapidissimi, soprattutto nell'arco degli ultimi decenni. E quindi gli eredi si troverebbero a pagare a caro prezzo il vantaggio ricavato dai loro avi.

Il ruolo dell'ambiente e degli stili di vita

La distribuzione geografica delle varie forme di cancro è molto variabile. Si registrano delle notevoli differenze tra i Paesi sviluppati ed il Terzo Mondo e questo in parte riflette differenze socio-culturali ed ambientali, che comportano una diversa esposizione agli agenti cancerogeni. Per esempio, il cancro colo-rettale ha un'incidenza molto alta in Europa, Nord-America e Australia, e cinque-sei volte più bassa in Africa e in Asia. Al contrario il cancro allo stomaco è relativamente frequente in Africa, ancor più in Asia e molto meno nei Paesi occidentali, mentre l'80% di casi di cancro al fegato si riscontrano nei Paesi in via di sviluppo e la distribuzione ricalca quella

²⁷ Eaton SB, Pike MC, Short RV, Lee NC, Trussell J, Hatcher RA, et al. *Women's reproductive cancers in evolutionary context*. Q Rev Biol. 1994; 69(3):353-67.

²⁸ Va sottolineato che non è strettamente necessario che tutte le varianti geniche che aumentano il rischio di cancro abbiano conferito un vantaggio selettivo in passato: possono essersi diffuse anche solo per effetti di deriva genetica, che è il fenomeno per il quale le frequenze alleliche fluttuano in modo casuale ed imprevedibile nel corso delle generazioni.

dell'epatite C e B. Tuttavia, si osserva che le comunità immigrate in un paese tendono ad assumere rapidamente la stessa probabilità di ammalarsi del paese che li ospita, qualunque sia il valore di rischio della popolazione di partenza, talvolta anche nel corso di una sola generazione.²⁹ Un cambiamento così repentino non può dipendere solo dai fattori precoci che innescano la cancerogenesi, ma anche da eventi più tardivi, come cambiamenti nella pressione selettiva, che agiscano da fattori scatenanti nel nuovo ambiente o che agivano da fattori protettivi nell'altro o viceversa. I cambiamenti rapidi delle abitudini di vita possono aver creato dei microambienti nell'organismo che facilitano la selezione di cloni che altrimenti non si sarebbero sviluppati. E se l'esposizione a questi fattori di rischio avvenisse in utero o nella prima infanzia, gli effetti si vedrebbero già alla prima generazione dopo la migrazione.

Allora, se il modello darwiniano della cancerogenesi è corretto, la prevenzione non è solo questione di eliminare i cancerogeni dal nostro ambiente. Interpretare il cancro in chiave evolutivista può portare a cambiamenti nei paradigmi della prevenzione, ma può avere importanti riflessi anche sulle scelte terapeutiche e portare anche allo sviluppo di nuovi approcci. Per esempio, la rimozione chirurgica e la chemioterapia sono un modo diretto per tentare di estirpare il tumore, ma sfortunatamente troppo spesso si sviluppa una resistenza delle cellule tumorali verso i farmaci anticancro che diventano perciò inefficaci. Guardando da una prospettiva darwiniana, il modo migliore per attaccare una popolazione, in questo caso quella neoplastica, è quello di distruggere la sua nicchia ecologica, così come per combattere le zanzare è più efficiente prosciugare le pozze in cui si sviluppano le larve che non uccidere gli insetti adulti. Quindi, in analogia, può essere più utile usare una combinazione di strategie di attacco dirette contro diversi aspetti della malattia. In particolare, bloccare la neoangiogenesi, perché anche se i vasi neoformati non sono ad esclusivo beneficio del tessuto neoplastico, sono essenziali per l'accrescimento del tumore, ma non per il tessuto sano. Nuove strategie terapeutiche, volte a bloccare la neoangiogenesi con l'uso di anticorpi diretti contro il VEGF (*vascular endothelial growth factor*) o di inibitori del recettore del VEGF, sono in fase avanzata di sperimentazione con risultati molto promettenti.³⁰ Se è vero che non possiamo modificare il nostro patrimonio genetico né la nostra suscettibilità a sviluppare il cancro, possiamo però scegliere il nostro stile di vita ed adottare quei comportamenti che possono potenziare le difese naturali dell'organismo. Come possiamo cambiare il microambiente per renderlo meno favorevole alla crescita delle cellule neoplastiche e prevenire l'espansione dei tumori? La risposta è oramai già conosciuta, ma mai ripetuta abbastanza: migliorando la dieta e facendo più attività fisica, ma è altrettanto importante evitare lo stress psicofisico e controllare i processi infiammatori, che favoriscono l'emergere del cancro.

²⁹ Vineis P, Berwick M. *The population dynamics of cancer: a Darwinian perspective*. Int J Epidemiol. 2006; 35(5):1151-9.

³⁰ Baka S, Clamp AR, Jayson GC. *A review of the latest clinical compounds to inhibit VEGF in pathological angiogenesis*. Expert Opin Ther Targets 2006; 10, 867–876.

LA TEORIA DELL'EVOLUZIONE PER SELEZIONE NATURALE

«In seguito a questa continua lotta per l'esistenza, ogni variazione, per piccola che sia e da qualsiasi cagione provenga, purché sia in parte vantaggiosa all'individuo di una specie, contribuirà nelle sue relazioni infinitamente complesse cogli altri esseri organizzati e colle condizioni fisiche della vita alla conservazione di questo individuo, ed in generale si trasmetterà alla sua discendenza. Inoltre questa avrà maggiori probabilità di sopravvivere, perché fra i molti individui di ogni specie che nascono periodicamente, pochi soltanto rimangono in vita.

Io chiamo **selezione naturale** il principio pel quale così conservasi ogni leggera variazione, quando sia utile, per stabilire la sua analogia colla facoltà selettiva dell'uomo.»

C. Darwin

L'origine delle specie (1859)

Ci sono tre aspetti fondamentali da considerare nello sviluppo del cancro:

Il fattore **Tempo**: il rischio di cancro aumenta con l'età e ci si attende un ulteriore incremento dell'incidenza delle malattie neoplastiche con l'aumento delle aspettative di vita che si sta registrando nelle società occidentali. Il cancro è una malattia che dipende dal tempo.

Il fattore **Ambiente**: sia gli studi epidemiologici che quelli sperimentali hanno messo in luce il ruolo di fattori ambientali, come l'inquinamento atmosferico, la dieta, il fumo e le radiazioni. Il cancro è una malattia che dipende dall'ambiente.

Il fattore **Genetico ed Epigenetico**: Molte caratteristiche delle cellule tumorali si spiegano come conseguenza dell'alterazione della funzione dei geni, attraverso la mutazione o la epimutazione. Alcune di queste alterazioni sono presenti alla nascita (ereditarie) e sono causa di una maggiore predisposizione a sviluppare tumori. Altre si accumulano nel tempo e per azione dei cancerogeni ambientali. Il cancro è una malattia che dipende dai geni.

Il cambiamento evolutivo non è necessariamente “buono”

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Il cambiamento evolutivo secondo Darwin ha origine da un processo governato dal caso ▪ La mutazione è la fonte primaria della variabilità ed ha una contropartita: il carico genetico ▪ L'evoluzione è il risultato di una <i>selezione naturale</i> cioè della sopravvivenza e della riproduzione differenziale di soggetti che differiscono per alcune caratteristiche ▪ L'adattamento è la capacità di sopravvivere e/o di riprodursi in un determinato ambiente | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le cellule tumorali si comportano come una popolazione in cui si accumulano mutazioni che si generano per effetto del caso ▪ Le cellule tumorali si diversificano per mutazioni successive ed hanno un vantaggio selettivo sulle cellule normali perché si dividono ad un tasso molto più elevato ▪ Le cellule neoplastiche si confrontano con diverse pressioni selettive, si adattano e tendono a modificare l'ambiente a loro vantaggio |
|--|--|

Fattori che modulano la risposta immunitaria

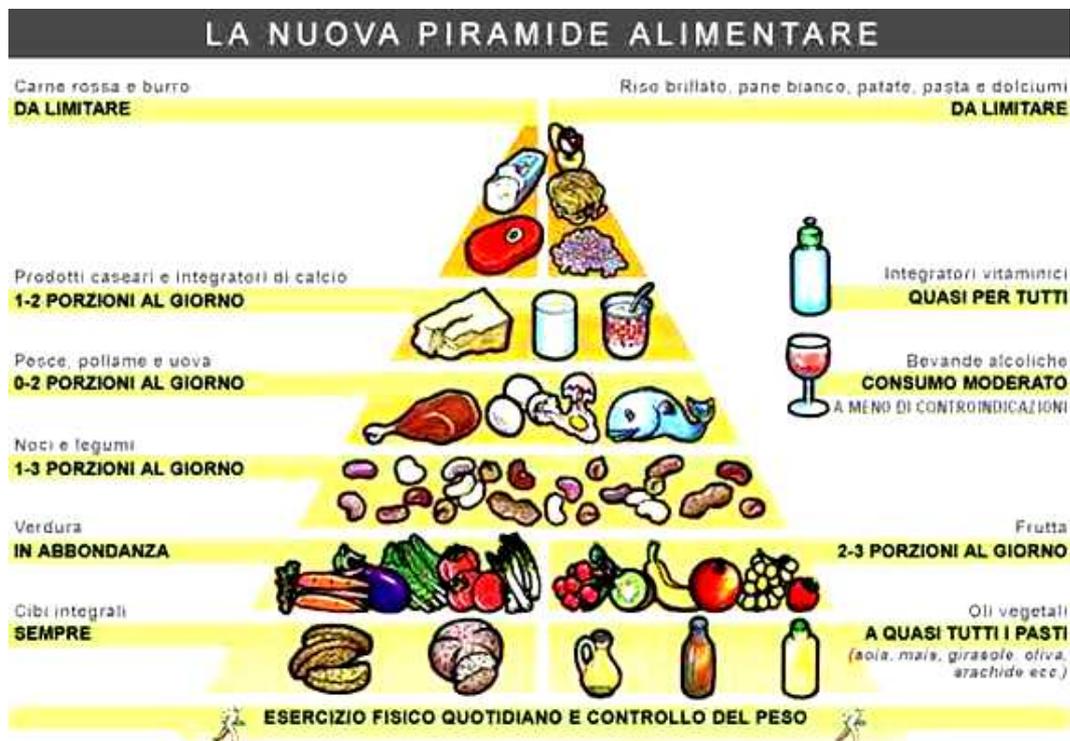
Effetto inibente	Effetto stimolante
Dieta proinfiammatoria ricca di grassi animali, di carni rosse e di zuccheri raffinati	Dieta antinfiammatoria ricca di pesce, di frutta e di verdura
Depressione insoddisfazione e amarezza	Serenità e accettazione di sé
Scarsa attività fisica	Attività fisica regolare

Contrastano la crescita tumorale	Favoriscono la crescita tumorale
<ul style="list-style-type: none"> ✘ Il metabolismo detossificante ✘ Il sistema immunitario ✘ L'equilibrio psicofisico ✘ L'attività fisica 	<ul style="list-style-type: none"> ✘ Lo stress ✘ L'infiammazione ✘ La neovascolarizzazione

Le differenze nell'azione biologica degli acidi grassi contenuti nella dieta	
<i>Gli omega 3 (antitumorali)</i>	<i>Gli omega 6 (protumorali)</i>
Rendono le cellule più elastiche Riducono la risposta infiammatoria Limitano il numero di cellule adipose	Rendono le membrane cellulari più rigide Stimolano la risposta infiammatoria Stimolano la moltiplicazione delle cellule adipose e favoriscono l'accumulo di grassi (e di sostanze tossiche liposolubili)

Immagini

- La dieta anticancro dall'AIRC
- <http://www.airc.it/prevenzione-del-tumore/stili-di-vita-anti-cancro.asp#p2>



- Modello di Fearon-Vogelstein

