

## CANCRO : Sarà sempre una battaglia persa, se non capiremo.....

Ci sono alcune “tappe fondamentali”, nel percorso della Ricerca Scientifica di questi ultimi anni, che, purtroppo, sono rimaste oscurate dai sempre più frequenti e trionfalistici proclami di quella parte della Ricerca (c.d. Ricerca Applicata) che invece è finalizzata, e per questo ampiamente finanziata e reclamizzata, allo sviluppo di presidi terapeutici che hanno come unico e principale scopo quello dello sfruttamento commerciale.

E queste “tappe” , invece, costituirebbero la vera base per la conoscenza del processo di carcinogenesi, e potrebbero aprire le porte, se adeguatamente valorizzate, ad altre prossime frontiere della conoscenza e nella cura e prevenzione dei tumori

Ma di queste ricerche fondamentali difficilmente riuscirete a farvi raccontare qualcosa nelle aule universitarie, dove il “sapere”, ormai, è imbavagliato dall’industria.

La “ricerca pura” non porta profitti immediati.

E i nostri Atenei, oggi, obbediscono a questa legge, così come qualsiasi altra istituzione pubblica (sigh!).

### 1975 – Miroslav Radman



"Phenomenology of an inducible mutagenic DNA repair pathway in *Escherichia coli*: SOS repair *piculein hypothesis*".  
*Basic Life Sciences* 5A: 355–367

Il famoso biologo scopre l’esistenza, all’interno degli organismi batterici, di un sofisticato meccanismo genetico (denominato da lui stesso “risposta SOS”) che, pur rimanendo “represso”, e quindi latente in condizioni di normalità, può essere attivato allorquando condizioni ambientali avverse mettano in pericolo la sopravvivenza del microrganismo.

Le cellule dei procarioti (batteri) hanno un repertorio di geni che possono scegliere di esprimere o tacere secondo le loro esigenze. **La “risposta SOS “ è un sistema di riparazione del DNA che permette ai batteri di sopravvivere ad improvvisi aumenti di danni del DNA.**

L’importanza di questa scoperta è fondamentale.

Permette di capire qual è, ad esempio, il meccanismo che consente ad alcune popolazioni batteriche di divenire refrattarie ai trattamenti antibiotici, attraverso riparazioni del proprio DNA e ricombinazioni genetiche (**mutazioni**) , ma ancora di più perché **dimostra che gli organismi unicellulari mettono in atto veri e propri programmi di difesa e mantenimento del proprio genoma.**

*N.B. Le cellule del nostro organismo e quindi dei nostri tessuti, presentano molte differenze, ma anche molte similitudini strutturali con quelle dei batteri, legate al fatto che, nel corso del processo evolutivo, si sono evolute proprio da antenati procariotici.  
Entrambi i tipi cellulari, per esempio, hanno un linguaggio genetico identico, vie metaboliche comuni ed altre caratteristiche strutturali comuni.*

Se pensate per un attimo, quindi, al fatto che le nostre cellule sono "derivate" da progenitori batterici e ne hanno pertanto mantenuto diverse caratteristiche strutturali e funzionali, sarete in grado di intuire la causa, e la fondatezza, delle affermazioni sui meccanismi mutageni innescati da alte dosi di chemioterapici e/o radiazioni ionizzanti.

Così come i batteri possono riuscire a superare, diventandone immuni, la somministrazione degli antibiotici, le cellule cancerose sono in grado di superare l'attacco dei chemioterapici, diventando ad essi resistenti.

E questo avverrà con certezza, nel trattamento del cancro, in quanto le quantità di chemioterapici somministrati ai pazienti, nella maggior parte dei casi, a causa della loro tossicità intrinseca, non possono essere somministrati in dosi sufficienti a "sterminare" tutte le cellule del tessuto neoplastico (che ucciderebbero il paziente stesso) E innescheranno quindi, immediatamente dopo una prima fase di "apparente" remissione, la recrudescenza della malattia (recidiva) e la c.d. chemio-resistenza nei confronti di quel farmaco utilizzato in precedenza.

**1996** – **Israel L.** (*Tumour Progression: random mutations or an integrated survival response to cellular stress conserved from unicellular organisms?* *J Theor. Biol.* 1996 Feb 21; 178(4): 375–80.)

Lo studioso propone di spostare l'attuale quadro concettuale sulla carcinogenesi, abbandonando l'idea che il cancro sia qualcosa di estraneo che accade al corpo, bensì come qualcosa il corpo fa per sopravvivere nei confronti di un ambiente sempre più tossico.

Per mezzo secolo infatti, la "Teoria mutazionale" ha fornito la spiegazione prevalente per la causa della maggior parte dei tumori, secondo la quale, le mutazioni accumulate al DNA all'interno del nucleo delle nostre cellule indurrebbero alcune di esse ad "impazzire" e, in seguito a processi di clonazione successivi, a estendersi in maniera incontrollata nel corpo.

Ma c'è qualcosa che non torna.....

Tale teoria, infatti, sostiene che l'evoluzione di una cellula verso la malignità ha inizio con una o più mutazioni casuali ( mutazioni che conferiscono ovviamente alla cellula un vantaggio in termini proliferativi e dunque vengono in qualche modo trattiene dalla selezione) e ondate successive di espansioni clonali fanno il resto. Quindi la lettura attuale della malattia tumorale è in termini evolutivi. Ed è questo paradigma che deve essere smontato.

Ad un approfondito esame infatti l'attuale paradigma dominante della visione della progressione maligna come totalmente gestita dal caso, cioè interamente prodotta da una somma di mutazioni successive, ma sempre casuali, non regge, per il carattere invece piuttosto prevedibile della progressione maligna.

Ad eccezione degli eventi iniziali, sicuramente gestiti da casuali mutazioni, la progressione della malattia tumorale è sicuramente molto stereotipata, **è la recita di un copione!**

## **IL PROCESSO DI CARCINOGENESI**

Le cellule tumorali acquisiscono con gradualità e progressione, crescenti proprietà e caratteristiche, ed «imparano» a svolgere tutta una serie di attività.

Il processo di "Progressione" del tumore **segue fundamentalmente lo stesso tracciato**, per tutte le tipologie neoplastiche: acquisiscono sempre maggiori motilità e formabilità per meglio raggiungere i capillari e aumentare il proprio potenziale di metastasi, sanno inoltre acquistare capacità di sopravvivenza e di proliferazione in parenchimi anche diversi, e ricoprirsi di molecole che le mascherano al sistema immunitario. Successivamente sono in grado di secernere delle proteasi (enzimi che scindono le proteine) che, lisando le membrane, permettono una invasione per contiguità, oltre a indurre angiogenesi e immunodepressione locale e sistemica. Non può quindi essere gestito dal caso. Il processo è troppo coordinato. **Ed è sistematico** !

Se la progressione fosse totalmente gestita dal caso, inoltre, dovremmo assistere sia a mutazioni favorevoli, che sfavorevoli o comunque neutre rispetto all'evoluzione tumorale. In realtà questo non succede.

Il Prof. Israel arriva ad ipotizzare che, in analogia a quanto succede nei batteri, anche nelle nostre cellule possa venire "riattivato" un programma genetico, fin qui in stato di "quiescenza" o "represso", che le porta a cercare di difendersi dagli eccessivi attacchi esogeni attraverso il recupero del proprio "passato evolutivo".

E questo "programma genetico" è quello che, in tempi ancestrali, ha permesso loro di sopravvivere in un ambiente radicalmente diverso, e, forse, molto più severo.

Vi è abbondanza di prove a sostegno di questo punto di vista.

Nel Paleozoico, ad esempio, il processo cellulare di "apoptosi" ( o "morte programmata cellulare" che è necessario per la produzione di tessuti altamente "differenziati" come i nostri) era una funzione ancora sconosciuta. Gli organismi unicellulari di quel periodo, a causa del duro ambiente in cui dovettero sopravvivere, furono portati a selezionare caratteristiche genetiche resistenti alla morte cellulare. L'immortalizzazione (o meglio l'incapacità di attivare l'apoptosi), che è anche una delle caratteristiche che acquisiscono le cellule tumorali, indica che queste ultime sono il risultato di un toolkit genetico associato ad una incarnazione cellulare più antica.

Ha più senso vedere il cancro come una reazione del nostro organismo nei confronti di un ambiente fisico deteriorato, piuttosto che attraverso un concetto monolitico di "malattia".

In altre parole, a causa dell'ambiente diventato inospitale e insopportabile per la normale funzione cellulare, per sopravvivere, la cellula attiva profondi cambiamenti genetici volti alla propria conservazione. E il processo della carcinogenesi, se visto in questo senso, assume quindi le caratteristiche di un processo "involutivo".

Le cellule iniziano un percorso genetico inverso rispetto a quello fino ad ora sviluppato nel cammino evolutivo, tentando un'estrema difesa.

## ULTERIORI CONFERME

Fateci caso. Le cellule tumorali perdono quelle funzionalità che sono le ultime acquisite in ordine temporale nel processo evolutivo degli esseri viventi superiori: la differenziazione e l'apoptosi.

Successivamente sviluppano anche ulteriori caratteristiche.

Anche la scoperta delle c.d. **cellule staminali del cancro (2010)** è un ulteriore conferma a conferma di questa impostazione teorica.

*( la teoria dominante dichiarava che potessero essere **la causa** del tumore, ipotizzando che esse derivassero da una trasformazione di cellule staminali adulte. Ma anche questa impostazione concettuale è basata sullo stesso paradigma "evoluzionistico")*

In realtà, invece, recenti ricerche hanno dimostrato che esse compaiono in una fase successiva al processo canceroso iniziale, ovvero quando alcune cellule cancerose si riprogrammano e (ripercorrendo a ritroso il processo evolutivo), riacquistano la natura di cellula staminale-progenitrice.

In questo senso il concetto stesso, ed il termine, “neoplasia” dovrebbero essere ripensati. Sarebbe più corretto probabilmente parlare di “paleoplasia”.

Un ribaltamento completo rispetto alla concezione “darwiniana” della carcinogenesi.

E infine, e non ultima, una ulteriore e decisiva conferma che il **Prof. Luigi Di Bella**, utilizzando molecole pro-differenzianti, pro-apoptotiche e citostatiche (e quindi mirate alla conservazione fisiologica del patrimonio genetico originario e, contemporaneamente, resistenti nei confronti del processo degenerativo canceroso) ne aveva “ereticamente” anticipato i tempi nelle metodologie ed applicazioni terapeutiche.



8 Gennaio 2013

**Fondazione Giuseppe Di Bella - ONLUS**