

BIOLOGIA DEL CANCRO

Neoplasia, iperplasia, Displasia

Si definisce *Neoplasia* una neoformazione (dal greco néos, «nuovo», e plásis, «formazione») caratterizzata da una *crescita continua, afinalistica, indesiderata, incontrollata e dannosa* di cellule che differiscono sia strutturalmente che funzionalmente dalle cellule normali dalle quali si sono sviluppate. Il termine più comunemente impiegato per una neoplasia (crescita) maligna è *cancro*.

Il termine Cancro deriva dal latino *cancer* = granchio. La situazione patologica è stata chiamata cancro nei tempi antichi poichè lo si è visto assomigliare ad un granchio, con “gli artigli” che raggiungevano i tessuti adiacenti. Tutti gli animali, così come le piante, sono costituiti da cellule viventi che spesso necessitano di diversi segnali per produrre più cellule (crescita e sviluppo), ed anche per sostituire le cellule che sono state danneggiate o sono morte. Il processo di proliferazione cellulare (divisione cellulare e crescita cellulare) è controllato dai geni presenti nel DNA del nucleo cellulare. I geni sono trasmessi dai genitori e conferiscono particolari caratteristiche (fenotipo) alla progenie, inclusi il peso, colore, l'altezza ed altre innumerevoli caratteristiche distintive, nonchè le funzioni dei tessuti. Questo processo è normalmente sotto un controllo strettamente ben controllato. Un cancro si forma quando questo controllo genetico è danneggiato e/o perso da una o più cellule, le quali poi continuano a dividersi e ridiversi producendo altre cellule anormali che continuano a dividersi a loro volta e ad aumentare di numero anche quando e dove non dovrebbe succedere. Pertanto, tutte le cause del cancro sono da ricercare in quei fattori che portano a danneggiare, direttamente o indirettamente, questi geni normali che regolano la divisione cellulare.

Una ovvia considerazione di ciò è che, più a lungo viviamo, maggiore è la possibilità che vi siano geni che regolano la proliferazione cellulare danneggiati a seguito della loro esposizione ad agenti lesivi del DNA. Pertanto, molti tumori, divengono più frequenti tanto si vive più a lungo: infatti molti tumori sono più frequenti in età adulta. Un altro fattore rilevante è rappresentato dal tasso di divisione per la crescita e la sostituzione dei tessuti.

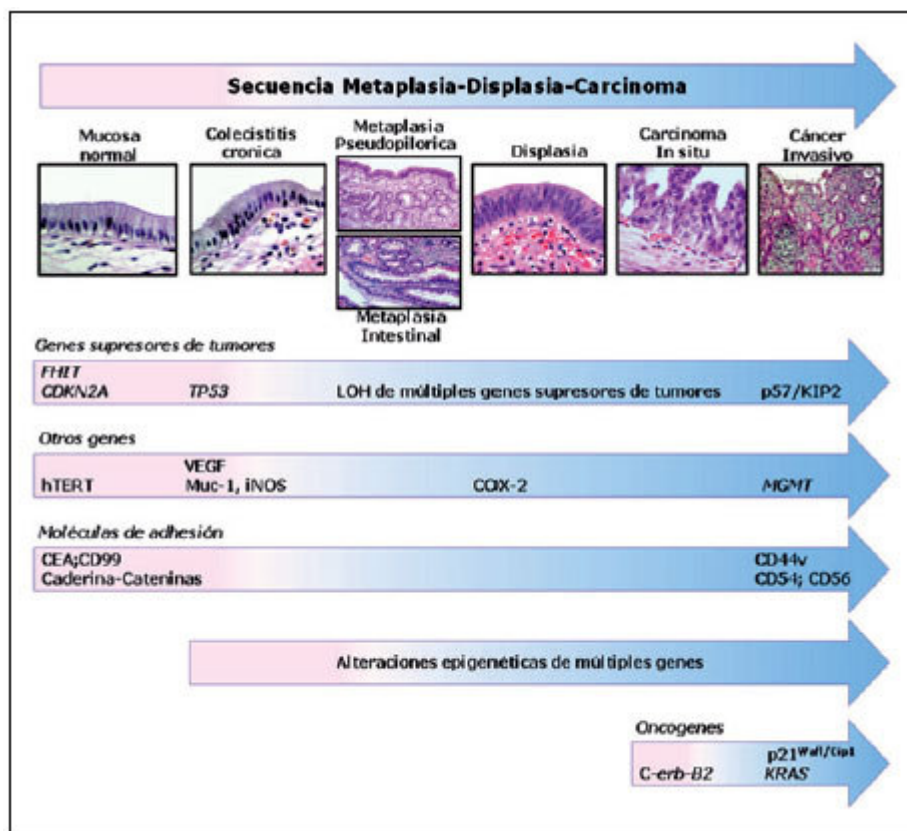
Tessuti come la pelle, le vie aeree (specialmente i polmoni), e le cellule del sangue sono costantemente rimosse e rimpiazzate. Per esempio, le cellule del tumore al seno sono costantemente in cambiamento a causa della attività ormonale che si manifesta durante l'età fertile della donna. Con questa costante proliferazione cellulare vi sono parecchie probabilità di errore nel processo di copia del patrimonio genetico verso le cellule figlie: tale processo diviene infatti meno accurato. Un errore e/o una svista nella copiatura del materiale genetico è chiamata *mutazione genetica*.

La crescita ossea è molto intensa nei giovani mentre l'attività testicolare è maggiore nei soggetti adulti giovani: questi sono i periodi della vita maggiormente predisposti al cancro per i suddetti questi tessuti .

La cosa rimarcabile, però, non è tanto che qualcosa vada saltuariamente storto nel delicato processo di divisione cellulare, ma che le cose non vadano per il verso sbagliato molto spesso. In tutta la vita vi è un delicato e continuo processo biologico che coinvolge generazioni di divisioni cellulari. L'unica soluzione consiste nel prevenire, attraverso la costante applicazione di buoni stili di vita, quali una buona alimentazione e l'esercizio fisico, ed evitare l'esposizione ad agenti potenzialmente lesivi all'interno del nostro ambiente. Tutte queste pratiche servono a ridurre l'esposizione del materiale genetico delle cellule ad agenti che potrebbero causarne modificazioni irreversibili. La maggior parte dei tessuti normali sono composti da cellule che hanno la capacità di crescere e riprodursi, e queste normalmente lo fanno quando vi è una necessità. Quando questo bisogno è stato soddisfatto, queste terminano di riprodursi. Nella cellula normale vi è un meccanismo di freno per arrestare la divisione cellulare quando il bisogno per la maggior parte delle cellule è stata soddisfatta. Le cellule di questi tessuti, come la pelle, il sangue o del rivestimento della bocca, gola o del tratto digestivo, si consumano rapidamente e sono prontamente sostituite. Sono normalmente rimpiazzate esclusivamente per andare incontro all'immediato fabbisogno del corpo, la cui riproduzione, successivamente, cessa. Inoltre, a seguito di un danno o alla morte cellulare, le cellule limitrofe si riproducono per sostituire e riparare i tessuti danneggiati; ma c'è un meccanismo interno che blocca la riproduzione cellulare una volta che il danno è stato riparato e la ferita rimarginata. I meccanismi di "accensione" o "spegnimento" sono governati da due differenti tipi di geni, le cui funzioni sono sia di promuovere che di sopprimere la divisione cellulare. Questi sono chiamati *proto-oncogeni* e *onco-soppressori*.

I *proto-oncogeni* rispondono ai segnali di crescita e sono dei regolatori positivi della proliferazione cellulare, solo in presenza di un appropriato segnale di crescita. I geni *onco-soppressori* invece agiscono come regolatori negativi e sopprimono o controllano la crescita disregolata delle cellule. Così nella cellula normale, il meccanismo di spegnimento è la risposta all'assenza di specifici segnali di crescita. Alcuni, ma non tutti, tessuti del corpo conservano per tutta la loro vita l'abilità di autorigenerarsi per andare incontro ai bisogni del corpo. Per esempio, dopo la rimozione chirurgica di oltre tre quarti di un fegato sano, il tessuto rimanente tornerà alle sue dimensioni originali entro circa 6 settimane, per poi arrestarsi. La natura del meccanismo di spegnimento non è pienamente compresa, ma rappresenta chiaramente un importante processo critico che è normalmente sotto controllo genetico.

Nel caso di una malignità non vi è alcun meccanismo di spegnimento. Alcuni dei protooncogeni hanno acquisito mutazioni in grado di promuovere la crescita cellulare anche in assenza di appropriati segnali cellulari, es: diventano oncogeni (geni promuoventi il cancro) e alcuni dei geni onco-soppressori sono inattivati, così che la crescita anormale diviene incontrollata. Le cellule anormali allora invadono il tessuto circostante, prioritariamente i linfonodi ed i vasi sanguigni limitrofi, o le cavità del corpo, per poi diffondersi verso altre zone del corpo dove possono stabilire nuove colonie di cellule a crescita incontrollata. Queste colonie sono chiamate *tumori secondari* o *metastatici*.



ANOMALIE CELLULARI PRECANCEROSE

Tappe della cancerogenesi e i cambiamenti fenotipici.

Come già specificato, alla base della patogenesi del tumore ci sono delle mutazioni di determinati geni che controllano la proliferazione e la morte cellulare. Le cause di queste mutazioni possono essere di tipo esogeno (agenti chimici, fisici o biologici) oppure endogeno (come mutazioni ereditarie, casuali, squilibri ormonali o agenti mutageni).

In entrambi i casi le principali tappe evolutive del processo di cancerogenesi sono essenzialmente tre:

- *iniziazione*: alcune mutazioni trasformano una o più cellule somatiche in cellula *neoplastica latente*;
- *la promozione*, in cui altri danni genomici causano la moltiplicazione della cellula neoplastica, e infine;
- *la progressione*, in cui ulteriori mutazioni conferiscono invasività e metastatizzazione ad alcune cellule della massa neoplastica che si è formata.

Così, nei *tumori benigni*, le cellule risultano essere caratterizzati da un autonomia moltiplicativa, tuttavia mostrano caratteristiche morfologiche e funzionali inalterate ed hanno una crescita più lenta nel sito di insorgenza.

Al contrario, nei *tumori maligni* le cellule risultano essere atipiche dal punto di vista morfologico e funzionale e presentano un accrescimento molto rapido e sono in grado di invadere altri tessuti (metastasi).

METAPLASIA (dal greco: “meta”= altra; “plassis”=formazione)

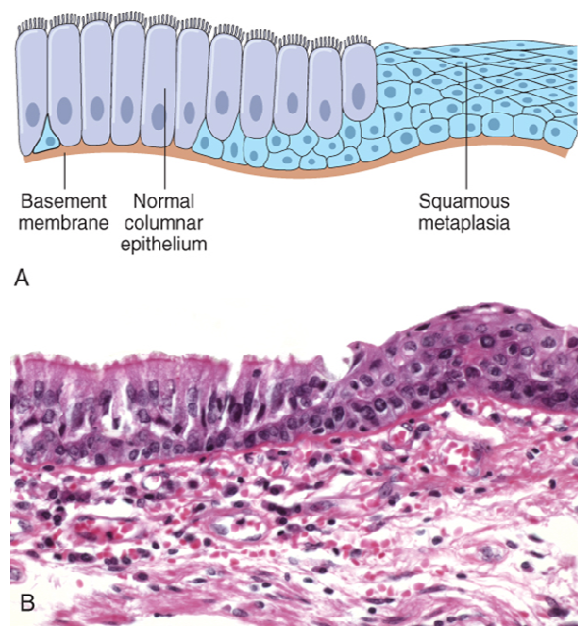
È una trasformazione patologica di un epitelio in un altro, con struttura (morfologia) e funzioni diverse, in risposta ad uno stimolo irritativo *cronico*. La variazione dello stimolo ambientale crea il processo metaplastico che non produce un danno strutturale, bensì un *danno funzionale* con la perdita delle caratteristiche proprie di quel tessuto. È una modificazione *reversibile*, e scompare quando cessano le condizioni anomale di stress tissutale che le hanno generate.

L'eccessiva esposizione all'insulto cronico sui tessuti metaplastici può dar luogo a modifiche strutturali compatibili con una evoluzione neoplastica.

Esempi: Le sedi più comuni ove si riscontra la metaplasia sono lo stomaco, la parte distale dell'esofago (è valutabile solo con biopsie di mucosa in corso di esame gastroscopico) e le vie respiratorie inferiori.

In campioni biotici di mucosa gastrica è abbastanza frequente trovare la metaplasia cosiddetta “intestinale” (fig. B): la mucosa dello stomaco assume le caratteristiche strutturali di quella del piccolo intestino (Metaplasia intestinale completa o di tipo I) o del grosso intestino (Metaplasia intestinale di tipo incompleto o di tipo II).

È quest'ultima che può avere sviluppo di aree di displasia e di neoplasia.



© Elsevier, Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

Nella malattia da reflusso gastro-esofageo, la mucosa dell'esofago distale, a causa dell'insulto cronico di acido gastrico, subisce profonde modificazioni strutturali: istologicamente, l'epitelio pavimentoso proprio dell'esofago viene sostituito da uno di tipo cilindrico-colonnare (definibile come *metaplasma intestinale*). Questa condizione precancerosa è denominata *Esofago di Barrett* che aumenta l'eventuale possibilità d'insorgenza di una displasia e col tempo anche di una neoplasia.

Metaplasia polmonare: A seguito della esposizione cronica diretta alle differenti sostanze cancerogene contenute nel fumo di sigarette, le cellule del tessuto cilindrico pseudo stratificato ciliato perderanno le ciglia, avranno iperplasia nello strato basale e il tessuto andrà incontro a metaplasia squamosa (sostituzione di cellule di tipo adulto con altre cellule di tipo adulto). L'epitelio metaplastico microscopicamente si presenterà dunque squamoso, pluristratificato, ma non cheratinizzato; esso naturalmente non è adatto a rivestire le vie respiratorie ed è dunque assolutamente patologico; nel 15% dei casi di malati di tumore polmonare, nel 10% dei fumatori senza filtro, nel 2-5% dei fumatori con filtro e nello 0% nei non fumatori ritroviamo la metaplasia.

DISPLASIA (dal greco: “dis”= anomala;”plasis”=formazione)

La successiva tappa del processo degenerativo cellulare è rappresentata dalla *Displasia*, anomalia tissutale acquisita che provoca alterazioni nelle dimensioni, forma ed organizzazione cellulare. Inoltre l'organo o tessuto displasico presenta importanti cambiamenti nella velocità di crescita cellulare, la quale inizia a eludere i meccanismi di controllo.

Così come quello metaplastico, processo displastico può essere reversibile, specialmente negli stadi iniziali.

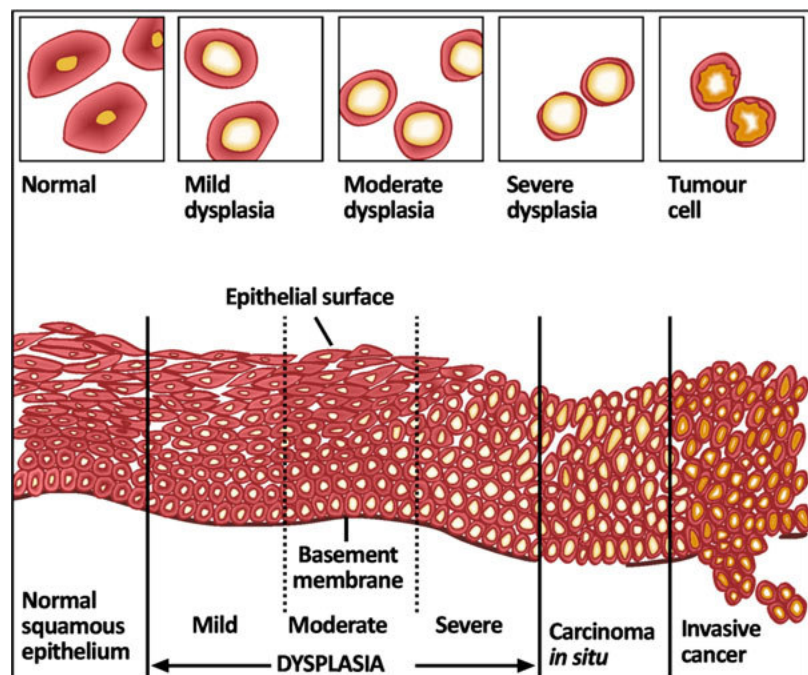
In base alla *estensione* e *gravità* dell'alterazione si parla di :

- *Displasia lieve*
- *Displasia moderata*
- *Displasia grave*

Queste formazioni possono svilupparsi in seno a molti tessuti epiteliali, come, ad esempio, la mucosa del tratto gastroenterico, dell'albero respiratorio, dell'apparato riproduttivo femminile; caratteristica comune a tutte le lesioni displastiche è l'assenza di invasione ai tessuti circostanti (neoplasia *intraepiteliale non invasiva*).

Pertanto, la displasia rappresenta di fatto un precursore di una lesione suscettibile di evolvere verso una condizione neoplastica nonché un indicatore di rischio di lesioni sincrone. Trattandosi quindi di un vero

e proprio stato precanceroso, questo richiede, a seconda della severità, uno stretto monitoraggio oppure anche un trattamento curativo finalizzato a ripristinare il tutto verso una condizione di normalità.



NATURA DELLA MALIGNITA'

Una malignità è totalmente differente da una infezione, che è causata da un organismo esterno al corpo che invade i tessuti e causa un danno. Le difese del corpo riconoscono l'organismo invasore come uno straniero e vengono adottate misure protettive al fine di distruggerli. Le cellule invasive tumorali, invece, sono cellule anormali che si sono sviluppate a partire da cellule dell'organismo e sono pertanto favorite sia a svilupparsi che a infiltrarsi su altri tessuti senza il controllo normalmente fornito delle difese naturali del corpo. Le cellule cancerose sono di solito derivate da una singola cellula originale, e si dice che mostrino una origine clonale. Il nucleo è spesso irregolare, più largo e scuro di colore e può altresì essere duplicato nella cellula. Il citoplasma è spesso relativamente più piccolo, con dimensione e configurazione irregolari e senza le caratteristiche specifiche della cellula d'origine. Vi possono essere cellule non solo di dimensioni differenti e configurazione, ma anche con differenti proprietà di colorazione (preomorfe). Questi cambiamenti sono portati da modificazioni dei geni tumosoppressori che sono responsabili del controllo della divisione cellulare.

TUMORI BENIGNI E MALIGNI

I tumori si classificano in benigni e maligni, i primi molto più comuni rispetto a quelli maligni.

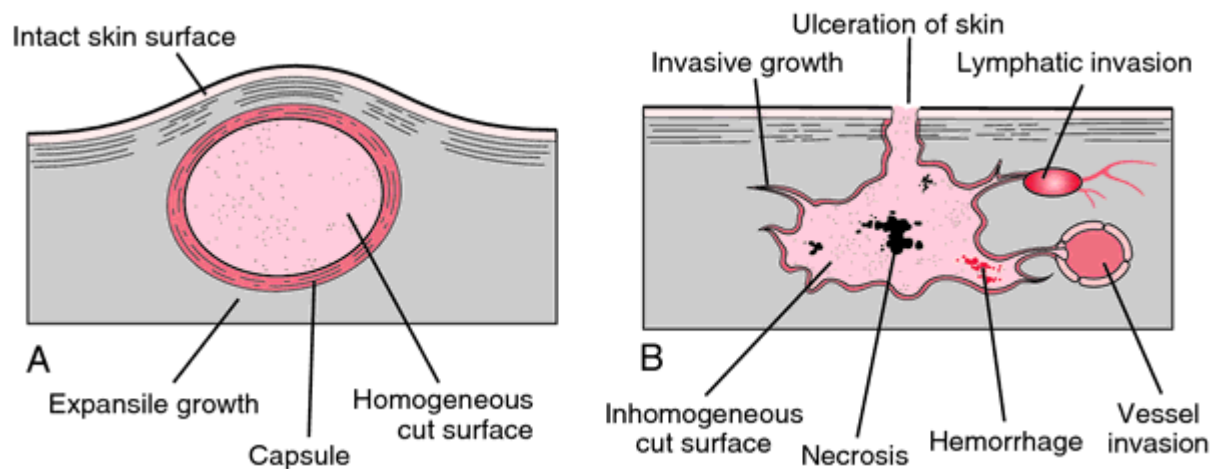
Un tumore benigno è una *crescita limitata* di cellule che sembra siano ancora sotto una sorta di controllo. Sebbene non vi siano apparenti fini di crescita, le cellule sono molto mature ed assomigliano molto alle cellule dalle quali derivano. Una volta che la crescita ha raggiunto una certa dimensione, di solito *rallenta o si ferma*. Tutte le cellule di un tumore benigno stanno insieme e sono di solito confinate da una capsula di rivestimento di tessuto fibroso.

Non si diffondono verso altre parti del corpo e sono facilmente rimuovibili tramite chirurgia.

Ben diverse sono le caratteristiche comuni dei tumori maligni. Questi sono classificabili in due ampi gruppi : i tumori del sangue (leucemie) e i tumori solidi, comunemente chiamati cancri (*carcinomi* e *sarcomi*).

I carcinomi sono tumori maligni di *origine epiteliale*, come le cellule di rivestimento della pelle, del tratto digerente, respiratorio, vescica e ghiandole quali il pancreas, tiroide e ghiandole salivari.

I sarcomi sono tumori maligni *del tessuto connettivo*, quali l'osso, la cartilagine, il muscolo, il grasso, la fascia, i nervi o i vasi sanguigni. I carcinomi sono più frequenti rispetto ai sarcomi.



Tumore benigno e maligno: caratteristiche isto-morfologiche

In un tumore maligno le cellule appaiono meno simili alle cellule dalle quali esse derivano. Il termine *anaplasia* è usato pertanto per descrivere le cellule che hanno perso le loro caratteristiche distintive. *La moltiplicazione delle cellule continua anche senza il controllo.*

In particolari circostanze i tumori benigni possono essere pericolosi per la vita semplicemente a causa delle loro dimensioni e localizzazione. Un esempio è il *meningioma*, che è un tumore benigno a crescita lenta che deriva dalle meningi che ricoprono il cervello. Può eventualmente provocare danni fatali se non rimossi in quanto comprime il tessuto cerebrale circostante ed eventualmente interferendo con le funzioni vitali del cervello. Un meningioma è altresì classificato come un tumore benigno in quanto le sue cellule non invadono i tessuti circostanti e non si propagano su altre parti del corpo attraverso il sangue o il sistema immunitario e la sua rimozione attraverso la chirurgia porta alla guarigione.

DANNI DEI TUMORI MALIGNI

Se un tumore maligno viene riscontrato mentre è ancora di dimensioni ridotte, e prima che abbia metastatizzato, sovente si procede con la rimozione chirurgica o con la distruzione mediante radioterapia o altri mezzi. Il danno che può recare sarà eliminato ed il paziente potrà pertanto essere considerato verosimilmente fuori pericolo.

I tumori maligni diventano pericolosi quando danneggiano i tessuti circostanti e quando stabiliscono metastasi in altri organi e tessuti. Per metastatizzare le cellule possiedono la capacità di distaccarsi dalla sede di origine e penetrare o diffondersi in altri tessuti come il sangue e i vasi linfatici. Alcuni cancri, come quelli a cellule basali (*BCC*) della pelle, hanno un basso grado di malignità. Loro possono anche non metastatizzare ma altri, come i *melanomi*, producono cellule maligne con una maggiore propensione a liberarsi, invadere e penetrare nel sangue e vasi linfatici nelle fasi relativamente iniziali della malattia. Questi cancri divengono altamente aggressivi e possono generare metastasi precoci. L'abilità di alcuni cancri di generare metastasi non è completamente compresa. Sembra che sia correlata alle sostanze intercellulari di cementazione e venga acquisita attraverso l'alterazione dei geni per le *proteasi*, *fattori angiogenici* e disregolazione dei *fattori di adesione*.

Le *proteasi* permettono la penetrazione delle cellule attraverso i tessuti, i *fattori angiogenici* promuovono lo sviluppo di nuovi capillari cancerosi per il nutrimento delle cellule maligne e la disregolazione delle molecole di adesione rende le cellule libere di favorire la penetrazione cellulare verso altri tessuti. Maggiore sarà il numero espresso di questi fattori associati al cancro, più grande sarà la sua malignità e il suo grado di diffusione.

Le cellule tumorali possono essere paragonate ai semi di una pianta infestante che cresce in un giardino. Proprio come alcuni semi cresceranno in qualche terreno e qualcuno necessita di speciali condizioni del terreno, anche alcune cellule tumorali tendono a crescere prontamente in alcuni tessuti in contrapposizione ad altri tessuti. Pertanto alcuni tessuti sembrano essere predisposti a differenti tipi di crescita cellulare metastatica.

Per esempio, le cellule del cancro al seno e della prostata sono molto propense a formare metastasi alle ossa; le cellule del sarcoma e dei tumori renali sembrano crescere preferenzialmente nel polmone, e le cellule dei tumori dei tratti alimentari sono maggiormente propensi a formare metastasi nel fegato. I linfonodi sono le sedi più comuni per la diffusione metastatica della maggior parte dei tumori, mentre non lo sono nei sarcomi. Altri tessuti sembrano avere una resistenza

generale alle metastasi. La milza e i muscoli sono raramente siti di metastasi, fatta eccezione per le cellule del melanoma, che sembrano crescere preferibilmente virtualmente in ogni tessuto, compresi polmone, fegato, cervello e ossa; così come nei linfonodi.

I tumori squamosi della pelle e di altri tessuti diffondono più frequentemente verso i linfonodi limitrofi rispetto ai linfonodi distanti, mentre l'ulteriore disseminazione sembra essere ritardata. Tuttavia, presto o tardi, anche questi metastatizzeranno ulteriormente verso i polmoni o verso altri organi/tessuti.

La crescita metastatica danneggia e distrugge l'organo o il tessuto nel quale essa sta crescendo.

Per esempio, le metastasi del fegato stravolgono la funzionalità epatica, le metastasi del polmone bloccano il passaggio dell'aria, portando alla infezione del polmone o a pneumonia; le metastasi cerebrali spesso si manifestano come mal di testa prima e successivamente come convulsioni e coma.

Le metastasi ossee spesso causano dolore e fragilità delle ossa che possono collassare o rompersi.

Cause del cancro.

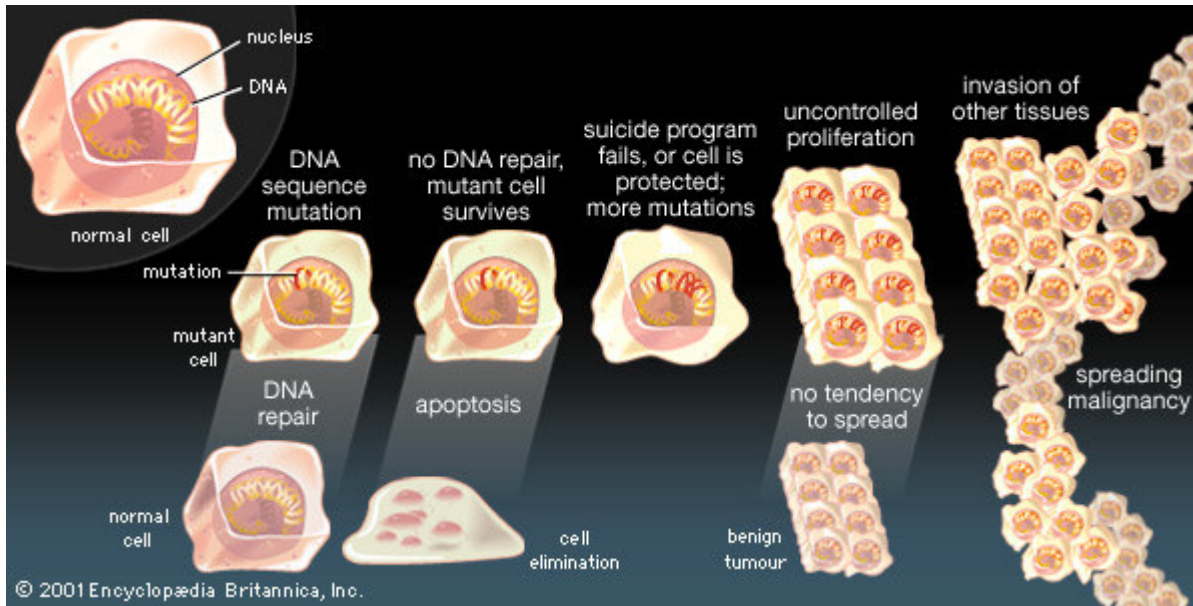
Generazioni di medici, ricercatori, ed altri operatori sanitari, filosofi e via dicendo, hanno provato a identificare una singola causa comune a tutti i tumori, e di conseguenza ad elaborare una singola cura. Ovviamente nessuna causa comune è stata identificata e probabilmente non lo sarà mai, poiché molti differenti fattori endogeni ed esogeni sono coinvolti nel processo di modificazione cellulare, e sono questi che porteranno allo sviluppo del cancro. Le attuali evidenze suggerirebbero che tutte le cause del cancro agiscono generando del danno al patrimonio genetico delle cellule, causando in maniera specifica la mutazione dei geni proto-oncogeni e geni oncopressori. In molti casi le mutazioni di tali geni può essere collegata direttamente al tipo di danno nel DNA associato ad agenti che causano il cancro.

Esempio: la luce Ultravioletta (UV) e il catrame derivato dalle sigarette, ciascuno di essi mostra un proprio segno del danno al DNA, fornendo evidenze delle “*cause dirette ed effetti*”. Anche i virus “tumoral” possono indurre il cancro alterando il patrimonio genetico delle cellule, sia alterando direttamente l'espressione dei proto-oncogeni, o indirettamente, attraverso la inattivazione delle proteine codificate dagli onco-soppressori. Oggi si ritiene che il cancro sorga da una singola cellula che ha acquisito dalle 6 alle dodici mutazioni genetiche (danno genetico) in termini di geni onco o tumor- soppressori. Questo spiega la origine clonale dei tumori, e del perchè l'incidenza del cancro aumenti con l'età, a causa del successivo accumulo di queste mutazioni dovute, a loro volta,

all'accumulo nel tempo dell'esposizione ad agenti mutageni; ed anche il perché alcuni cancro familiari siano ereditati in una più giovane età. Infine, mentre possiamo minimizzare il nostro rischio al cancro adottando uno stile di vita salutare, non possiamo completamente rimuoverne il rischio, poichè all'interno di tutte le nostre cellule vi sono dei metaboliti naturali che possono causare potenzialmente le mutazioni.

Apoptosi

Mentre fin'ora si è discusso del cancro semplicemente in relazione alla sua proliferazione incontrollata, vi è un altro importante aspetto della crescita cellulare che deve essere analizzato, vale a dire quello della “morte” cellulare. La morte cellulare è una caratteristica naturale delle cellule che si verifica nelle cellule danneggiate, ma anche durante lo sviluppo. Questo processo di morte cellulare è noto come *apoptosi*. È un processo biochimico altamente regolato e definito, distinto dalla semplice *necrosi* (dove le cellule semplicemente rilasciano il proprio contenuto). Le cellule caratterizzate da un importante danno genetico spesso vanno spontaneamente incontro alla apoptosi, ed in effetti “inducono il suicidio” per il bene superiore dell'ospite. Questo è un importante meccanismo per la soppressione dello sviluppo tumorale. Infatti, il fine ultimo della chemioterapia e della radioterapia è quello di indurre un estensivo danno genetico nei tumori che indurrà le cellule tumorali al suicidio programmato (apoptosi). Nonostante ciò, vi è una conseguenza sfavorevole: molte cellule soggette ai danni genetici indotti dalle terapie, acquisiscono di fatto delle mutazioni sovente favorevoli, anziché sfavorevoli, per la propria sopravvivenza; pertanto eludono il processo apoptotico. Ciò spiega la capacità dei tumori di acquisire una spiccata resistenza ai trattamenti chemio e radioterapici. E ciò porta inesorabilmente ad una prognosi infausta.



Sistema di riparazione del DNA

Carcinogeni

Definizione: agente di natura eterogenea (chimica, fisica e biologica) in grado di innescare, a breve e/o lungo termine una condizione neoplastica.

Vi sono molti agenti noti responsabili della insorgenza del cancro (*carcinogeni*), ma qualunque sia il risultato finale della loro azione, questi sono tutti cause di mutazioni genetiche che si riscontrano nei differenti tipi di tumori.

Di seguito sono riportati alcuni esempi di sostanze con dimostrata azione carcinogena

Fumo di Tabacco

Il fumo è la principale causa di molte affezioni e problemi di salute nella società moderna e la sua limitazione ne rappresenta il più comune fattore preventivo dei tumori. Il fumo di sigaretta è responsabile dell'aumento della incidenza di tumori al polmone, bocca, gola e laringe, così come dell'esofago, dello stomaco, del pancreas, rene, vescica, cervice, utero ed a lungo termine anche del seno.

Es: Eziopatogenesi del cancro al polmone.

Benzopirene: I benzopireni appartengono alla classe idrocarburi policiclici aromatici (IPA) a cinque anelli benzenici condensati (formula bruta: $C_{20}H_{12}$). Hanno una spiccata azione *cancerogena*, pertanto vengono impiegati studio dei tumori (esperimenti di *mutagenesi*). I benzopireni sono tra i principali prodotti della combustione di molti elementi contenenti molecole pesanti. Si ritrovano quindi nel fumo di sigaretta, nella combustione dei rifiuti indifferenziati, nello scarico dei motore Diesel e di tutti i motori alimentati con combustibili pesanti, possono formarsi anche nella combustione del legname.

Tra i principali, ricordiamo il:

benzo[a]pirene (3,4-benzopirene) ed suo isomero *benzo[e]pirene* (4,5-benzopirene)

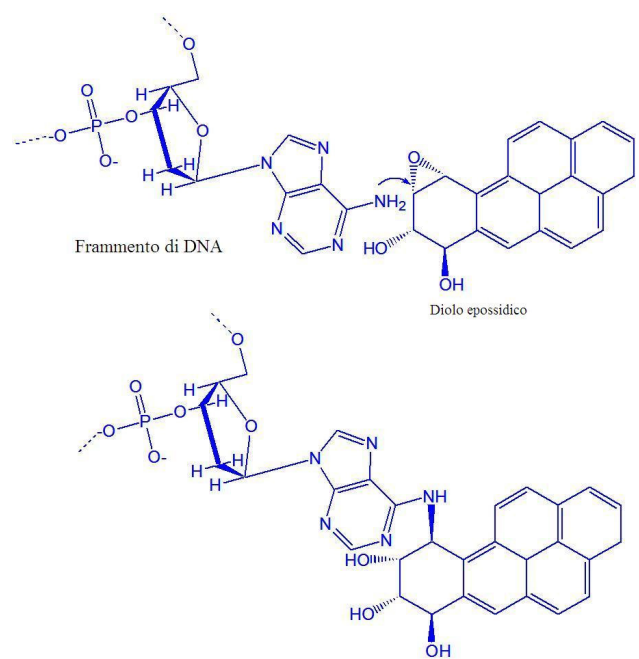
E' bene rimarcare come gli IPA, in generale, *non sono di per sé agenti cancerogeni*, ma lo divengono nel momento in cui essi vengono convertiti all'interno dell'organismo nel tentativo di renderli idrosolubili, per favorirne quindi l'escrezione.

Il *benzo[a]pirene* è una delle prime sostanze di cui si è accertata la cancerogenicità.

Di seguito viene illustrata la sequenza di reazioni metaboliche che subisce il benzo[a]pirene nell'organismo umano.

Si ritiene che il suo ultimo prodotto, il *diolo epossido*, sia la specie effettivamente cancerogena responsabile del danno genetico.

Una delle sue forme ossidate (metabolicamente dall'organismo), è il *benzo[a]pirene-7,8-diidrodiole-9,10-diidroossido* che può legarsi al DNA interferendo con il suo meccanismo di replicazione. Il processo di formazione del perossido è relativamente complesso ed implica una cascata di reazioni coinvolgenti il **citocromo P450**, ed enzimi quali **perossidasi ed idrolasi**. La sua struttura inoltre non viene intercettata dal sistema enzimatico di correzione dei geni della categoria Caretaker del Dna, che ha invece il ruolo di demolire i tratti mutati dell'acido nucleico per prevenirne mutazioni nocive



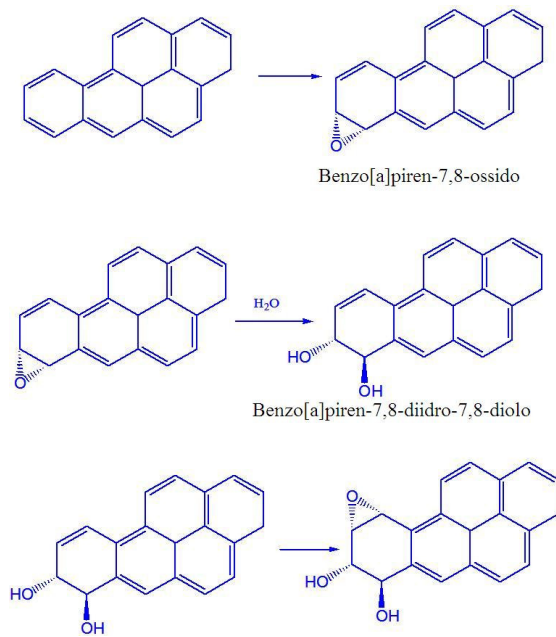


Fig.

Il diolo epossidico pertanto si lega al DNA attraverso un legame *nucleofilo* (ad esempio da parte della adenina). Il legame covalente del grosso residuo idrocarburico rappresenta un evidente danno per il DNA. Questo danno provoca delle mutazioni e, con le mutazioni, una maggiore probabilità di cancerogenesi.

Alcool

L'associazione tra l'alcool ed il cancro non è del tutto chiara. Vi è una ovvia associazione nei forti bevitori, specialmente di superalcolici, sui tumori dell'esofago. L'incidenza del cancro esofageo è aumentata significativamente sia nei bevitori accaniti che nei fumatori in tutte le sue forme (sia che siano sigarette, pipe o sigari). Tuttavia la gente (specialmente i maschi) che sono sia bevitori accaniti che accaniti fumatori hanno una più alta incidenza rispetto a quelli che consumano singolarmente alcool o tabacco. Tale associazione presenta aumento osservato del rischio nei tumori del tratto digerente, dalla faringe al colon, pancreas incluso. Vi è una associazione secondaria, infine, tra l'alcool ed il cancro primario del fegato. L'alcool causa cirrosi del fegato e la cirrosi in alcuni casi predispone il paziente al cancro primario del fegato.

Noci di Betel

In alcuni paesi una noce locale, la noce di Betel, è prodotta a buon mercato e spesso masticata. Se non masticata, la noce è spesso tenuta in bocca, adagiata sulla mucosa della bocca. Possiede delle attività carcinogene che possono comunemente causare cancro della membrana della mucosa, specialmente sulla mucosa boccale. Quando mescolata con la foglia tabacco, aumenta le proprietà carcinogeniche. Le abitudini di masticare la noce di betel o le foglie di tabacco sono responsabili di un aumento considerevole della incidenza del cancro della bocca nelle popolazioni che vivono in india, pakistan, asia sud orientale e nuova guinea, dove questa abitudine è comune.

Radiazione Solare

L'eccessiva esposizione alla luce ultravioletta del sole è presumibilmente responsabile dell'aumento dell'incidenza dei tumori della pelle, specialmente per le persone di pelle chiara che vivono nelle zone a clima tropicale o sub-tropicale. La luce ultravioletta degli apparecchi solari può ugualmente essere dannosa anche per brevi periodi di esposizione.

Eziopatogenesi del cancro indotta dalle radiazioni

Sulla base dei potenziali effetti biologici, le radiazioni possono essere suddivise in

1. *Ionizzanti*: (Raggi X, raggi UV), in grado di innescare un danno chimico diretto;
2. *Non ionizzanti*: a queste appartengono le radiazioni Ottiche (raggi UV, luce visibile, raggi infrarossi), in grado di determinare una eccitazione degli elettroni all'interno della materia; microonde e radioonde ad alta frequenza, capaci di indurre calore e correnti elettriche; e le radioonde a bassa frequenza, campi elettromagnetici (ELF, con frequenza estremamente bassa); anch'esse capaci di generare calore ed eccitazione e correnti elettriche, ma con frequenza decisamente inferiore.

L'esposizione alla radiazione solare è considerata, a torto o a ragione, uno dei principali fattori cancerogeni dell'ambiente in cui viviamo e la causa principale di tumori cutanei nell'uomo.

L'effetto cancerogeno è legato alla radiazione ultravioletta (UV), soprattutto nella banda a 280 i 320 nm (UVB). L'incidenza dei tumori cutanei diversi dal melanoma, carcinoma squamoso e basocellulare, aumenta del 3%-5% all'anno nei soggetti di cute chiara.

Altre forme di radiazioni: raggi X e radiazione atomica

L'aumento della incidenza di tumori della pelle delle mani su persone che hanno ricevuto raggi X durante il loro uso precoce, è stata la prima prova di come l'irradiazione a raggi X possa causare alcuni tumori. Successivamente l'aumentata incidenza di altri tumori, inclusi i tumori della tiroide e le leucemie, seguita all'esposizione radiante durante l'esplosione della bomba atomica della seconda guerra mondiale e dell'incidente atomico di Chernobyl nel 1986, hanno confermato il fattore di rischio legato all'esposizione a queste forme di irradiazione, come causa della insorgenza del cancro.

Irritanti industriali e carcinogeni

La prima forma tumorale nel mondo occidentale attribuita agli agenti chimici è stata quella dello scroto. Questo cancro si sviluppava comunemente negli spazzacamini della Gran Bretagna durante il 18° secolo. La causa è stata attribuita alla fuliggine che si accumulava nella zona scrotale. Più tardi, alcune tinture impiegate dai lavoratori tedeschi nelle industrie chimiche ed escrete dalle urine, sono state associate con un incremento nella incidenza del cancro della vescica. Fra le persone che utilizzano il fosforo per dipingere gli orologi si riscontrata un alta incidenza di tumori ossei

(osteosarcoma). Il fosforo veniva assorbito mediante l'abitudine dei lavoratori di bagnare le punte dei loro pennelli con la saliva mettendo il pennello in bocca.

Carcinogeni chimici

Un numero elevato di agenti chimici possono causare il cancro negli esperimenti animali. Simili agenti chimici sono noti essere presenti nelle foglie di tabacco e nei derivati del petrolio.

Ormoni

Un incremento ormonale o una esposizione ormonale prolungata possono essere associati ad un aumento del rischio di alcuni tumori. Vi è un rischio aumentato dei tumori al seno su donne che hanno ricevuto la terapia ormonale sostitutiva (*Hormone Replacement Therapy, HRT*) per i sintomi postmenopausali. Il cancro della prostata è noto essere ormono-dipendente (androgeni). Senza gli androgeni i tumori della prostata non possono crescere. Altri tumori che sono in qualche modo correlati agli ormoni includono il cancro del corpo dell'utero.

Virus

I virus sono stati ampiamente studiati come possibile causa del cancro. Questi studi sono stati stimolati dall'evidenza che alcuni virus possono indurre il cancro nei modelli animali e che negli umani le verruche, che sono dei tumori benigni, sono causate da un virus. Un virus del papilloma (HPV) può anche in qualche modo causare dei papillomi simil-verruche della pelle, e queste possono divenire lesioni maligne. Una forma di HPV è trasmessa sessualmente e può causare il

cancro all'utero, della vagina o della vulva in donne o il cancro del pene negli uomini. Attualmente l'HPV viene indicato come la causa più comune di cancro della cervice uterina.

E' emerso di recente che altri virus sembrano essere responsabili di altri tipi di tumori nell'uomo. Per esempio, c'è un tumore che emerge nella porzione posteriore del naso, molto comune nei cinesi che vivono vicino alla provincia di Quantong e Hong Kong. In queste persone c'è una elevata incidenza di infezione con il virus Epstein-Barr che probabilmente gioca una parte nello sviluppo di questo tumore. Nel linfoma maligno di Burkitt, molto frequente in alcune zone dell'Africa e della Nuova Guinea, è anche associato ad una elevata incidenza di infezione da parte del virus di Epstein-Barr o simili.

Prove convincenti che i virus giochino un ruolo nello sviluppo di alcuni tumori viene dalla analisi della incidenza di tumore nei pazienti che hanno ricevuto trapianto di organi (es: rene, cuore e fegato). Tra i pazienti che ricevono un lungo periodo di immunosoppressione per prevenire il rigetto degli organi trapiantati appare un incremento della incidenza di tumore, specialmente di quelli noti essere associati con le infezioni virali. Nei pazienti riceventi trapianto di reni, per esempio, l'incidenza del carcinoma a cellule squamose è 10 volte più alta rispetto al resto della popolazione, ed una chiara associazione con l'HPV è stata dimostrata. In maniera simile, l'incremento della incidenza del carcinoma della cervice (anch'esso noto per l'associazione con HPV), epatoma (associato con HCV, HBV) e linfomi NH (associato con la infezione da citomegalovirus). Simili tumori sono stati osservati su pazienti con AIDS il cui sistema immunitario era compromesso, ma non da droghe, ma da virus che ne causano l'immunodeficienza.

Recenti studi molecolari sull'implicazione dei virus nella patogenesi del cancro

A livello molecolare i virus hanno mostrato diverse possibilità di causare il cancro.

Inizialmente, molti virus codificano per proteine che mirano direttamente ed inattivano i geni tumorosoppressori dell'ospite, come la p53 e RB (retinoblastoma). Questo permette al virus di promuovere la divisione delle cellule in modo tale che esse possano duplicare il proprio materiale

genetico impiegando il macchinario replicativo dell'ospite durante la fase D del ciclo cellulare. I virus che devono competere con la cellula ospite hanno fortemente espresso i geni per favorire la loro propagazione, ed in certi casi possono attivare in maniera inappropriata l'espressione dei proto-oncogeni dell'ospite, o sono associati indirettamente con gli arrangiamenti cromosomici che sostituiscono i proto-oncogeni ospiti sotto la regolazione genetica dei virus.

Batteri

Le prove di un collegamento diretto tra batteri e cancro non sono ancora state chiarite, sebbene una infiammazione prolungata di ulcere causate da una prolungata attività batterica possa predisporsi ad un viraggio tumorale. Probabilmente l'associazione più apparente di un nesso tra batteri e cancro è la scoperta comune degli organismi *elicobacter* nel tumore gastrico.

Anomalie pre-esistenti

E' una osservazione comune che i tessuti congenitamente anormali, i tessuti cronicamente irritati, tessuti cronicamente atrofici o degenerati, cronicamente infiammati o tessuti ulcerati, sono maggiormente predisposti a sviluppare cellule maligne rispetto ai tessuti normali. Gli esempi includono i cancri che si sviluppano in un testicolo non discendente, e il cancro delle cellule squamose in una ulcera cronica. Inoltre, tumori benigni preesistenti come polipi, papillomi ed adenomi hanno la propensione ad un viraggio verso la malignità, alcuni tipi maggiormente rispetto ad altri.

Carenze nutrizionali ed abitudini alimentari

La deficienza di alcune vitamine, di oligoelementi, o piante trattate ormonalmente ed altri prodotti sono stati collegati con un aumento del rischio di molti tipi di tumori, su differenti parti del corpo ed in differenti comunità e gruppi radicali che spesso vivono in differenti zone del mondo. Un elevato contenuto di grassi animali nei cibi sembra essere associato con un elevato rischio per alcuni tumori, mentre una dieta ricca di frutta fresca e vegetali sembra avere un potente ruolo protettivo. I dettagli di queste associazioni saranno discusse in una particolare sezione del sito.

Persone maggiormente a rischio

Sebbene il rischio di sviluppare un cancro sia molto più basso nei giovani, il cancro può affliggere persone di ogni età, ceto occupazionale ed in ogni parte del mondo. Le persone che sono state curate da un cancro spesso chiedono circa il rischio di sviluppare un secondo cancro. Mentre è vero che alcune persone hanno una elevata predisposizione nello sviluppo del cancro, in molti casi le persone che sono state già curate da un cancro hanno solo un rischio leggermente più elevato di sviluppare un secondo cancro rispetto a persone che non lo hanno mai avuto.

Per esempio, una donna che è stata curata da un cancro al seno ha un elevato rischio di sviluppare un cancro nell'altro seno ed un certo rischio di sviluppare un cancro dell'utero o delle ovaie, ma la maggioranza di queste persone non svilupperà mai altri tipi di cancro.

In più, le persone che sono state trattate e sono state apparentemente curate da un cancro dell'intestino, hanno un elevato rischio di sviluppare un secondo cancro sempre nell'intestino, ma la maggior parte no. E' anche vero che persone che sono state curate da un tipo di tumore hanno un certo rischio di sviluppare un secondo tumore, non solo nello stesso organo, ma anche in altre parti del corpo (sebbene il rischio sia veramente basso). Tuttavia, il rischio di sviluppare un secondo cancro è aumentato se continuano ad indulgiare con un abitudini promuoventi il male come il fumo di sigaretta o se ereditato una mutazione di geni onco-soppressori o proto-oncogeni. C'è anche un rischio elevato di sviluppare la leucemia in alcune persone 20 anni dopo il trattamento di un altro cancro trattato con un regime prolungato chemioterapico e/o radioterapico.

Associazioni virali

Nel normale corso degli eventi il cancro non può essere trasmesso direttamente da un individuo all'altro. Tuttavia alcune patologie virali, come il flagello della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), che è causata da una infezione virale, può predisporre allo sviluppo del cancro, sebbene l'AIDS non sia un cancro. In questa malattia le difese dell'immunità naturale del malato contro le infezioni ed il cancro sono compromesse, con il risultato di una maggiore incidenza di sviluppo di tumori nelle persone affette. Molti tumori sono comunemente associati con le infezioni

da HIV. Questi includono i sarcomi dei tessuti molli, chiamati sarcomi di Kaposi, i linfomi del sistema nervoso centrale, linfoma NH e tumori della cervice.

Similmente, il tumore del fegato non è infettivo, ma un precursore comune del cancro del fegato è rappresentato dalle modificazioni croniche infiammatorie del fegato a causa delle infezioni da epatiti B e C. Queste epatiti possono diffondersi facilmente da persona a persona, principalmente attraverso il cibo o contatti intimi. Nel caso delle epatiti C, le trasfusioni di sangue o la condivisione di aghi rappresenta un metodo frequente di diffusione. I tumori del fegato pertanto si sviluppano più comunemente nelle persone infette. Tuttavia, in molti casi il cancro del fegato non si sviluppa fino ad almeno 20 anni dopo l'avvenuta infezione. Questo è noto come "periodo di latenza" ed è determinato sia dalla origine clonale dei tumori, che dalle 5 alle 11 alterazioni genetiche richieste per lo sviluppo del cancro.

Il papillomavirus umano è alcune volte responsabile dei carcinomi squamocellulari della pelle o dei genitali per entrambi i sessi. E' spesso trasmesso durante i rapporti sessuali ed è particolarmente associato con il cancro della cervice. Il periodo di latenza per lo sviluppo del cancro della cervice si aggira dai 5 ai 30 anni. I virus possono agire modulando la funzione dei geni proto oncogeni ed gli onco-soppressori. Ulteriori scoperte hanno fornito nuovi sviluppi sui meccanismi molecolari nella base genetica del cancro.

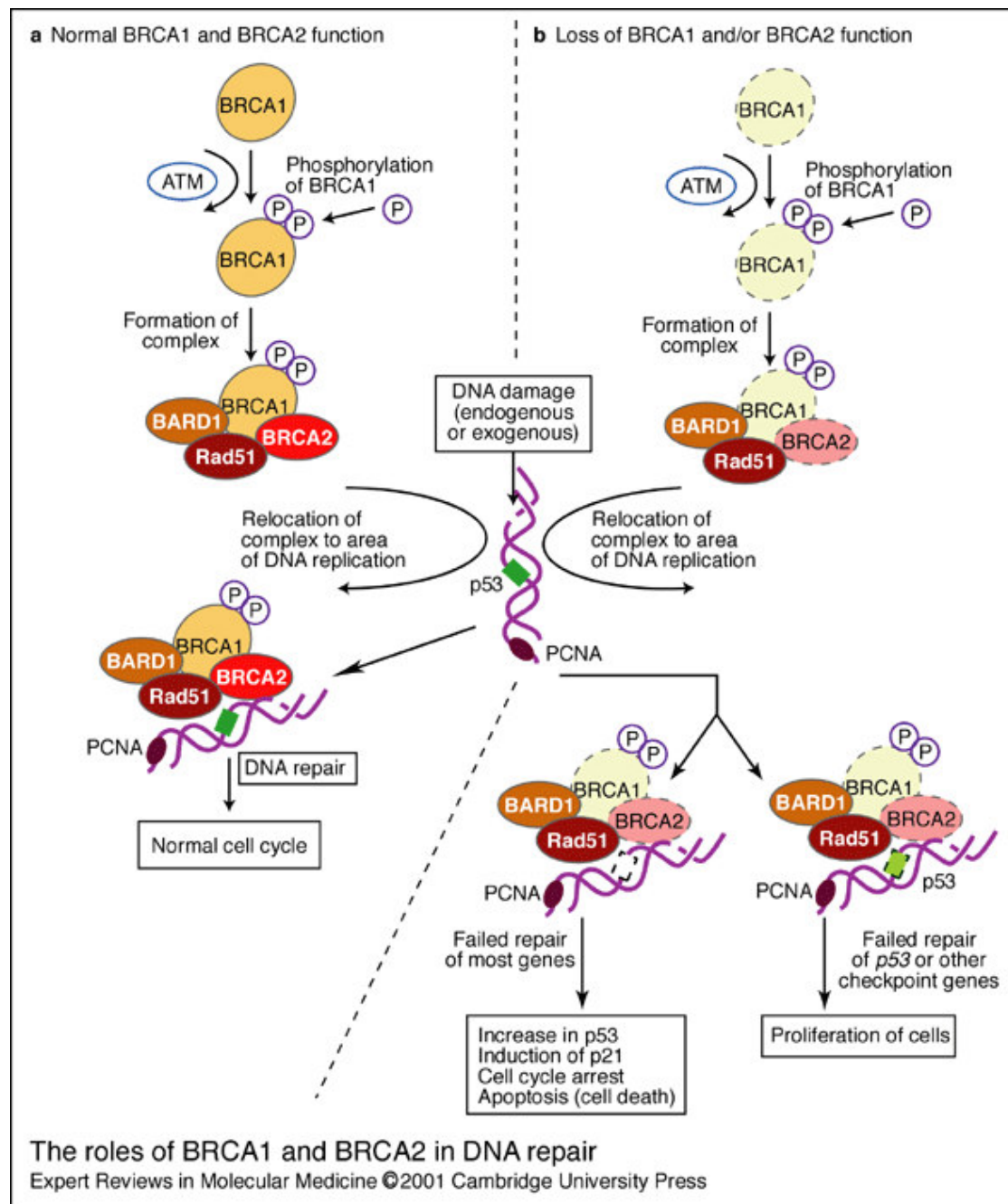
Ereditarietà e Fattori Genetici

Le funzioni principali delle cellule del nostro organismo sono controllate dai geni. I geni sono codificati nel DNA che costituisce i cromosomi (la libreria delle nostre cellule). Come i geni che determinano le caratteristiche del colore degli occhi o il gruppo sanguigno, noi ereditiamo questi geni controllori dai nostri genitori. Questo è "link" tra il meccanismo del controllo genetico e l'insorgenza di alcuni cancro. Differenti geni sono associati con differenti tumori, per esempio il gene BRCA1 è spesso associato sia con il tumore al seno che quello all'ovaio. Il gene BRCA2 può

essere associato sia con il tumore del seno che del pancreas. Recenti studi hanno altresì mostrato un link tra il gene BRCA2 ed il cancro della prostata, e in particolare nel cancro della prostata nei giovani.

Il gene p53 è il gene più comunemente associato con un vasto spettro di tumori. Questo gene è responsabile per il coordinamento della risposta cellulare al danno al DNA, sia essa un arresto della crescita transiente, per permettere la cellula di riparare il danno al DNA, o per indurre la cellula a commettere il suicidio cellulare programmato, se il danno è troppo esteso. La proteina p53 è un fattore di trascrizione che cambia l'espressione dei geni che regolano il ciclo cellulare e causa l'arresto della crescita cellulare e l'apoptosi. E' stato altresì definito il "*guardiano del genoma*" a causa del suo ruolo nel mantenere indirettamente l'integrità del codice del materiale genico. Circa la metà di tutti i tumori possiedono un gene p53 mutato, ed hanno perso l'altra copia normale. Ogni cellula normale possiede due copie di ogni gene (fatta eccezione per alcuni geni del cromosoma sessuale Y nel maschio). La mutazione di un gene p53 (allele), lascia l'altro potenzialmente attivo e capace di regolare la crescita cellulare e l'apoptosi. Tuttavia, il gene p53 mutato fornisce una proteina che inattiva la normale p53 attraverso il suo legame con essa. Poichè il ruolo protettivo della normale p53 è oramai superato, il materiale genetico diviene instabile ed il rimanente gene normale p53 viene rimosso dalla sua posizione nel cromosoma 17. La mutazione di un gene, seguita dalla perdita del rispettivo gene normale, è una caratteristica comune dei geni onco-soppressori. Il gene p53 mutante promuove indirettamente il cancro, si comporta come un oncogene, così il gene p53, può comportarsi sia come onco-soppressore sia come un oncogene sulla base che questo sia o no mutato.

BRCA1 e BRCA2 sono anch'essi degli onco-soppressori e come il gene p53, codificano per una proteina che ha il ruolo di modulare l'espressione genica, ed è coinvolta con il riparo al DNA e nella regolazione del ciclo cellulare. Tutti i geni onco-soppressori, giocano un ruolo modulatorio e/o inibitorio nella crescita cellulare e nel differenziamento. I fattori che danneggiano questi geni possono pertanto essere carcinogeni.



Le cellule contengono anche speciali geni denominati proto-oncogeni. Questi sono responsabili della crescita programmata nello sviluppo e/o nei processi di riparazione. Giocano un maggior ruolo nel coordinare la nostra crescita, da una singola cellula uovo fecondata ad un adulto, con 10^{13} cellule. Quando lo sviluppo o la riparazione di un tessuto è completato, la crescita cellulare viene spenta. Gli agenti cancerogeni, o mutazioni genetiche spontanee, provocano la modificazione dei proto-oncogeni, in oncogeni potenzialmente sviluppanti il cancro, così che essi possono promuovere la crescita dove e quando non dovrebbe esserci. La mutazione genetica spontanea aumenta quando invecchiamo, poiché il processo di riparazione del DNA diviene meno efficiente. Quando un oncogene è attivo in una cellula, la cellula non richiede segnali cellulari per crescere,

così che il meccanismo di accensione della crescita e della riparazione continua invece di essere spento come dovrebbe, e le cellule che sono state prodotte non vanno incontro ad apoptosi quando non è loro richiesto. A differenza degli onco-soppressori, solo una modificazione genetica è associata con questi geni che diventano oncogeni, così una mutazione porta alla attivazione di una funzione genica in assenza di un appropriato segnale di crescita cellulare. I proto-oncogeni o gli oncogeni sono geni che codificano proteine coinvolte in tutti gli aspetti delle vie di segnale cellulari che promuovono il comportamento sociale delle cellule e la loro crescita.

Gli oncogeni che causano il cancro o gli onco-soppressori difettosi possono essere ereditati, oppure possono essere il risultato di agenti che li convertono in proto-oncogeni in oncogeni, o il risultato di una mutazione genetica accidentale causata da errori nella copia del materiale genetico durante la divisione cellulare o da agenti di danno genetico presenti all'interno della cellula (esempio: i radicali liberi dell'ossigeno, ROS) o da agenti esterni come le radiazioni UV del sole. Occasionalmente, questi errori permettono alle cellule di dividersi senza la corretta ripartizione del materiale genetico tra le cellule figlie, così che le cellule possiedono multiple copie dello stesso gene proveniente da quelle parentali, e diventano poliploidi (più contenuto di DNA per cellula). Questa è una tipica caratteristica delle cellule cancerose al momento della rapida crescita cellulare in alcuni tessuti o dopo molti anni di divisione cellulare durante il corso di una normale vita.

Nel cancro del colon, gli oncologi molecolari hanno identificato i cambiamenti genetici sequenziali di specifici oncogeni e onco-soppressori che portano una normale cellula a diventare cancerosa.

Dagli studi del tumore al seno è stato scoperto che circa il 10% dei tumori al seno sia il risultato di un cambiamento dovuto a uno dei molteplici geni specifici che sono stati ereditati dal genitore. La maggior parte del rimanente 90% sono probabilmente il risultato di una mutazione genetica accidentale dopo i cambiamenti costanti e ripetuti del tessuto mammario che si susseguono per molti anni durante la stimolazione ciclica ormonale.

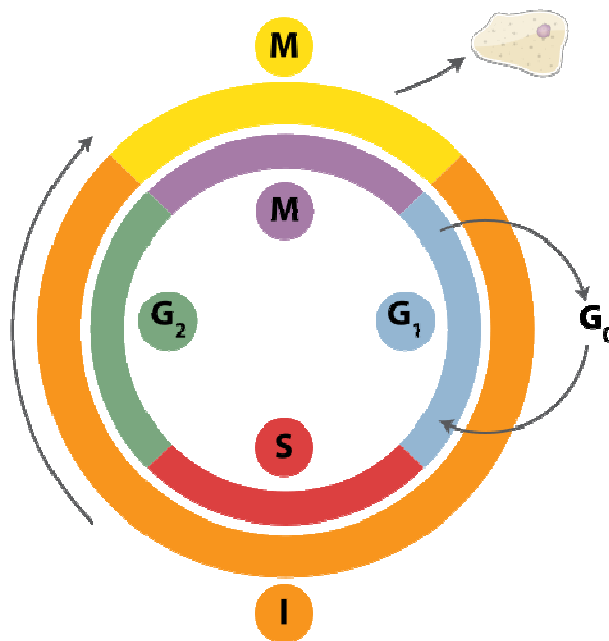
Geni Oncosoppressori

In opposizione ai proto-oncogeni o agli oncogeni, questi geni ereditati, i geni onco-soppressori, giocano un ruolo modulatore o inibitorio nella crescita cellulare e nel differenziamento. I fattori che danneggiano questi geni possono pertanto essere cancerogeni.

Geni regolatori del ciclo cellulare

In laboratorio, le colture cellulari tumorali possono crescere e dividersi ogni 24 h, tuttavia, in un paziente, il processo di divisione può andare dai 5 ai 15 giorni sulla base del tipo cellulare e dello stadio del tumore. Il controllo della crescita cellulare e della divisione sono stati ben caratterizzati. Il ciclo di divisione cellulare consiste in 5 fasi.

Stadio 1: inizia con la fine della mitosi (M) e finisce al punto in cui il materiale genetico è stato copiato, ed è chiamata fase G₁ (G=gap, stop). Questa copia del materiale genetico definisce la fase successiva, nota come fase S (S=sintesi). La fase successiva inizia con la fine della fase di sintesi del DNA e finisce quando la cellula inizia a dividersi nelle cellule figlie. Il gap tra la fase S e la Mitosi (M) è noto come G₂. Le cellule non in ciclo o che non vanno in differenziamento, sono definite in fase G₀, e non vanno in ciclo.



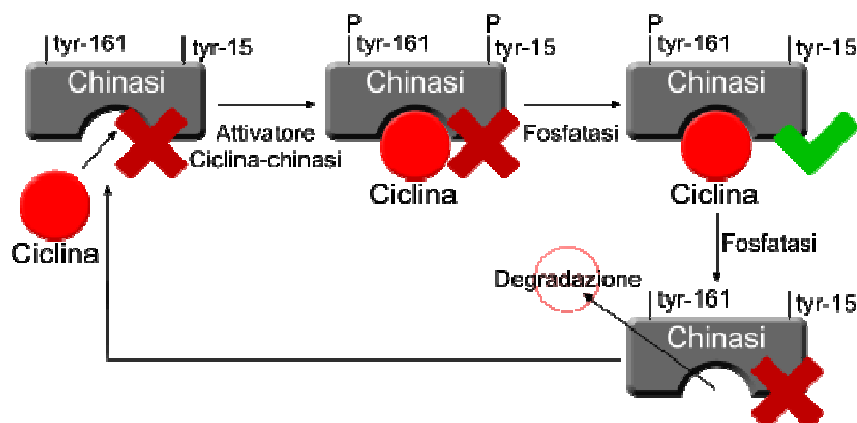
Fasi del ciclo cellulare

Il ciclo non può procedere senza una serie di eventi successivi. Se un evento fallisce, allora la cellula si arresta in un definito punto che permette l'aggiustamento del danno. Il più noto punto di arresto si verifica nei punti di transizione G₁-S e G₂-M. Il primo permette alla cellula di riparare qualsiasi danno del DNA prima che questo venga copiato nella fase S, per prevenire che le mutazioni vengano fissate nel corredo genetico. Nella seconda, si permette alla cellula di assicurare

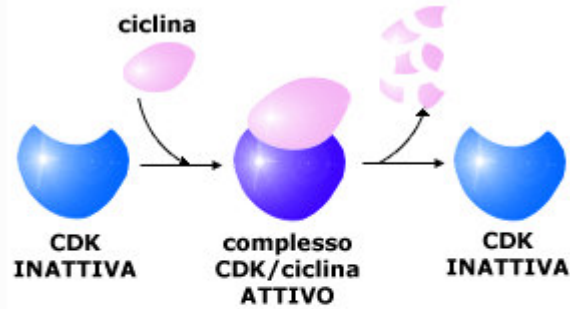
che i cromosomi vengano riarrangiati in maniera corretta prima della loro segregazione nelle cellule figlie.

Cambiamenti bimolecolari nel controllo della divisione cellulare

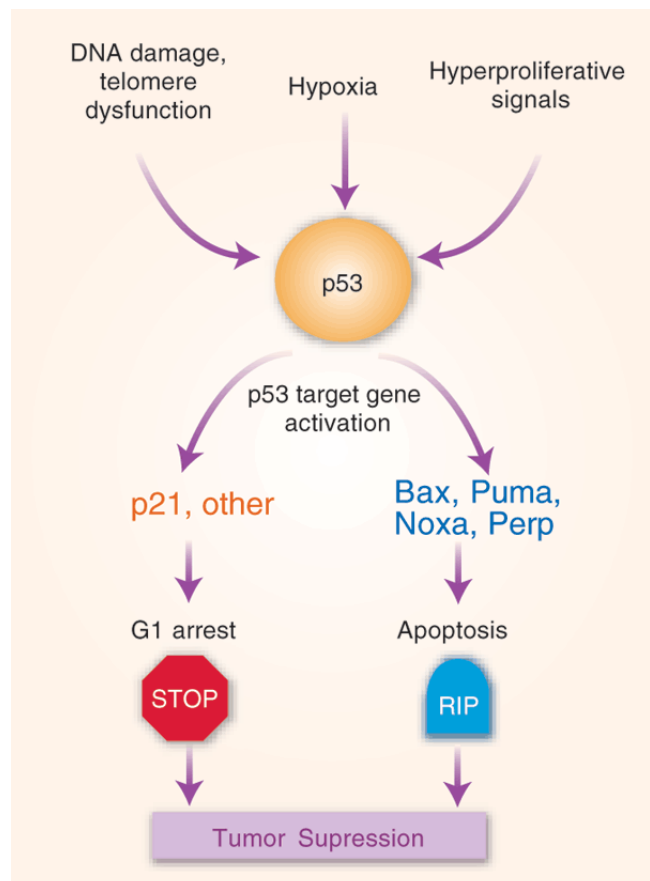
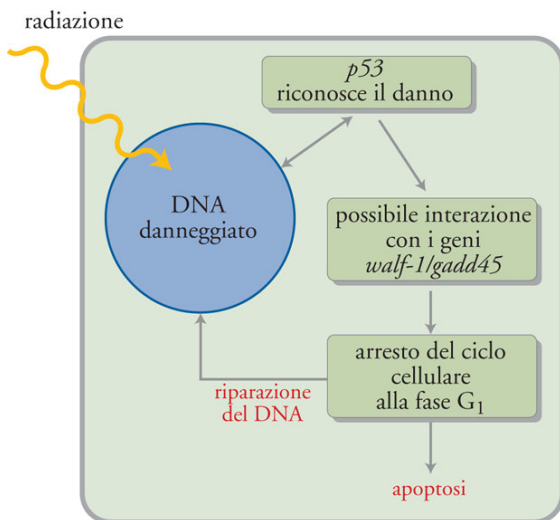
Il sistema di controllo del ciclo cellulare è basato su due elementi, le cicline e le chinasi ciclino dipendenti. Le cicline, sono proteine regolatrici espresse in stadi specifici del ciclo cellulare, che interagiscono con specifiche chinasi ciclino dipendenti. La collaborazione tra le cicline e le chinasi che attivano specificatamente, assicurano che i fattori ambientali e la prontezza della cellula ad dividersi direttamente attraverso il ciclo cellulare. Le basi dell'intervallo G1-S sono ben note. Le cellule possono entrare in fase S solo se una particolare proteina (chiamata proteina del retinoblastoma) viene fosforilata da una specifica chinasi. La multipla proteina fosforilata RB poi rilascia specifici fattori di trascrizione, precedentemente legati in una forma inattiva a se stesse, per permettere ad esse di accendere i geni coinvolti nella sintesi del DNA. In caso di danno genetico, la proteina oncosoppressore p53 blocca la transizione G1-S attivando l'espressione genica di una proteina, la p21, che inibisce questa chinasi per bloccare la sintesi del DNA, ed arrestare l'entrata delle cellule nella successiva fase S. Sino a quando le cellule esibiscono una crescita sregolata non c'è da sorprendersi che queste mostrino avere delle modificazioni genetiche in termini di cicline, chinasi ciclino-dipendenti, e delle proteine p53 e RB, per permettere alla cellula di proliferare. La natura delle modificazioni genetiche varia da cancro a cancro, e ciò spiega perché risulti difficile identificare i meccanismi che consentano alle cellule di diventare maligne.



Complesso ciclina-chinasi ciclino dipendente nel controllo del ciclo cellulare



Chinasi ciclino-dipendenti (CDK). Le CDK regolano la progressione nelle fasi del ciclo cellulare mediante fosforilazione di substrati chiave. Esse vengono attivate dall'interazione con specifiche cicline, che al termine della loro funzione vengono degradate.



Proteina p53: principali azioni di risposta al danno genetico

Eredità genetica del cancro: Tumori ereditari e Familiari

In alcuni tumori relativamente comuni vi è un forte fattore ereditario, mentre in altri tumori vi è un minor fattore ereditario, ma per altrettanti non vi sono evidenze di fattori ereditari. Tra i tumori con ovvia matrice ereditaria, vi è una condizione chiamata poliposi familiare, nella quale, attraverso la trasmissione di un oncogene responsabile, metà dei figli di un genitore affetto sono predisposti a sviluppare questi particolari polipi, ed eventualmente svilupperanno il cancro all'intestino, di solito verso l'età di 40 anni.

Con'altra condizione rara, ma ereditaria, chiamata Xeroderma Pigmentosa, vi è un'alta incidenza di sviluppo di tumori della pelle. Altra condizione rara, ma molto spesso ereditaria, è chiamata la sindrome di Li-Fraumeni. Questa sindrome è causata da una mutazione della linea germinale del gene della p53.

Questa condizione ha fornito un modello per la comprensione ulteriore della patogenesi dei tumori genetici. I pazienti affetti da questa sindrome sono "difettosi" per un allele del p53 o sono nati con un allele non funzionante. Pertanto se l'allele della p53 è danneggiato, durante la vita dell'individuo si svilupperà il cancro.

Tra i tumori più comuni con una aumentata incidenza familiare vi sono i tumori al seno, dello stomaco e dell'intestino. Per esempio, vi sono stati rari casi di famiglie nelle quali metà delle parenti di sesso femminile hanno sviluppato un tumore al seno. Cosa sia responsabile di questo apparente rischio in alcune famiglie era largamente sconosciuto, fino alle recenti scoperte dei geni ereditari chiamati BRCA1 e BRCA2, rispettivamente presenti sui cromosomi 17 e 13. Questi geni fungono da oncogeni nelle cellule del seno. Le famiglie con una elevata incidenza di tumore al seno possono quindi essere portatori di uno o di entrambi questi geni, oppure, in alternativa, può essere semplicemente che i membri di queste famiglie posseggano abitudini di vita simili e che siano state soggetti a simili fattori ambientali negativi.

I tumori dello stomaco, del colon e del retto hanno un elevato rischio di svilupparsi nei parenti di chi soffre di queste patologie, ma questo rischio è molto alto solo in pazienti con una ovvia predisposizione genetica come la poliposi familiare. In molti casi è verosimile che i membri di queste famiglie abbiano una dieta simile o siano esposti ad altri fattori ambientali in comune. Un'altra indicazione, della influenza genetica associata al cancro dello stomaco, è il fatto che è stato riscontrato un maggior rischio per le persone con il gruppo A sviluppino il cancro dello stomaco rispetto a persone con altri gruppi sanguigni. Tale informazione è ben documentata ma il rischio è veramente limitato.

Fattori di Crescita

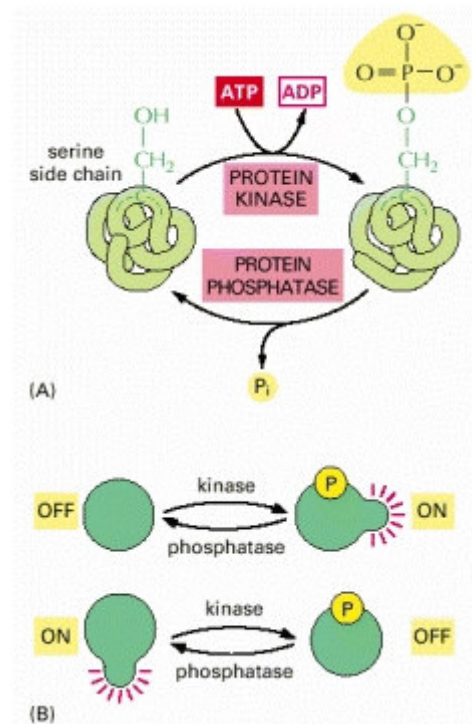
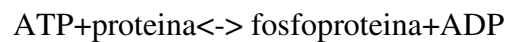
I fattori di crescita sono dei polipeptidi che regolano la crescita e il differenziamento delle cellule interagendo con recettori specifici situati sulla membrana cellulare. Alterazioni della produzione dei fattori di crescita, dell'espressione dei loro recettori o delle vie di trasduzione dei segnali intracellulari da loro attivate, sono ritenute di importanza fondamentale nel processo di carcinogenesi.

Vari oncogeni codificano forme mutate di fattori di crescita, o recettori o molecole proteiche coinvolte nelle vie di trasduzione del segnale attivate dai fattori di crescita.

La trasduzione dei segnali è rappresentata da una serie di eventi biochimici attraverso i quali una cellula comunica col suo ambiente extracellulare. Le cellule ricevono segnali dal microambiente che le circonda mediante proteine extracellulari che si legano ai recettori specifici di membrana. Alternativamente, una cellula può comunicare con un'altra mediante il contatto diretto attraverso l'interazione tra due proteine complementari situate sulle membrane plasmatiche di entrambe le cellule. Qualunque sia il modo attraverso cui la cellula riceve il segnale, (mediante una proteina solubile o per interazione diretta cellula-cellula), il risultato è l'attivazione del processo di trasduzione dei segnali. Ciò comporta l'attivazione di varie proteine e, infine, di fattori di trascrizione implicati nella transattivazione degli elementi regolatori di geni bersaglio, la cui trascrizione può così essere modulata. La conseguenza è un aumento o una diminuzione della sintesi di proteine specifiche con modificazione del comportamento cellulare (es: differenziamento e proliferazione). Le vie di trasmissione dei segnali attivate nelle cellule umane dall'interazione di una molecola extracellulare col suo recettore, sono fondamentalmente quattro:

1. Attivazione dell'adenilato ciclasi, un enzima legato alla membrana cellulare che determina la formazione di adenosin-monofosfato ciclico (AMPc)
2. Attivazione della guanilato ciclasi che catalizza la formazione di guaninosin, monofosfato ciclico (CHD)
3. Attivazione di fosfolipasi che generano inositolo 1,4,5 trifosfato che determina un aumento intracellulare del calcio
4. Attivazione delle proteinchinasi

Le proteinchinasi sono enzimi che catalizzano la fosforilazione di altre proteine secondo la seguente reazione:



Attivazione-spegnimento di una proteina. Azione delle chinasi e fosfatasi

Si ritiene che l'1-3% del genoma umano sia costituito da geni che codificano le proteinchinasi. La fosforilazione, rappresenta un meccanismo molecolare fondamentale attraverso il quale viene modificata l'attività della proteina substrato (acquisizione o perdita di attività enzimatica, suscettibilità alla degradazione, capacità di legarsi ad altre macromolecole) consentendo tra l'altro la trasmissione e la modulazione dei segnali. La sede della proteina che viene fosforilata è in genere, costituita da un amminoacido. Più frequente si tratta della serina e della treonina (cioè, serin-treonin chinasi). La tirosina è meno frequentemente fosforilata, ma la sua importanza è notevole poichè recettori dei fattori di crescita e delle citochine hanno usualmente una attività tirosin-chinasica intrinseca, con la eccezione del TGF-beta che è una serin treonin chinasi.

L'attività della proteina fosforilata può essere interrotta mediante l'azione di fosfatasi specifiche capaci di rimuovere i gruppi fosfato. Queste fosfatasi sono spesso situate in tutta prossimità delle protein-chinasi, di cui modificano la azione.

Produzione dei fattori di crescita

Sono prodotti da cellule di tutti i tessuti dell'organismo. Spesso sono sintetizzati come precursori, cioè sotto forma di molecole più grandi che hanno sequenze idrofobiche in grado di legarli alla membrana plasmatica. Queste molecole, dopo la sintesi, sono trasportate nel reticolo endoplasmatico e nell'apparato di Golgi e quindi, espresse sulla superficie cellulare dove il fattore di crescita solubile, mediante clivaggio proteolitico, è rilasciato nell'ambiente extracellulare.

Allorché il fattore di crescita è prodotto da una cellula situata nelle immediate vicinanze della cellula su cui agisce, l'interazione è detta paracrina. Se ad agire, invece della forma solubile, è la forma non clivata della membrana, come avviene nel caso del TGFalfa, l'interazione è denominata iuxtacrina. Poiché la stessa cellula può produrre il fattore di crescita ed il relativo recettore, non è da escludersi che l'interazione tra i due avvenga all'interno della cellula stessa, prima dell'espressione delle molecole sulla superficie cellulare (interazione intracrina), anche se ciò non rappresenta il meccanismo più importante utilizzato dalla cellula.

Fattori di crescita e ciclo cellulare

Rappresentano uno stimolo mitogeno che induce le cellule quiescenti ad entrare nel ciclo cellulare per dividersi. Le cellule entrano prima in fase G1, ad opera dei cosiddetti fattori di competenza (EGF, FGF; PDGF), e dopo averne attraversato una porzione, possono determinare la sintesi del DNA per mezzo dei fattori di progressione (insulina, IGF). Il passaggio attraverso l'intera fase G1 richiede uno stimolo protratto per varie ore. Se il segnale è interrotto per un breve periodo, la cellula ritorna in G0. Se, invece, è raggiunto nel ciclo cellulare un punto critico, denominato punto di restrizione, la cellula è ormai "obbligata" ad entrare in fase S. Questo punto di restrizione coincide col G1 checkpoint che è controllato dal livello di fosforilazione della proteina RB

Fattori di crescita e sopravvivenza cellulare

Alcuni fattori di crescita (IFG-1, EGF, PDGF, IL-3) promuovono la sopravvivenza della cellula attraverso l'attivazione della PI3-K, su cui è bersaglio la proteina AKT che agisce su BAD e, quindi, correla gli effetti dei fattori di crescita sulla sopravvivenza cellulare alla famiglia BCL-2

Crescita e regressione dei tumori

Il cancro è una malattia clonale. Una singola cellula, a seguito di una o più mutazioni e del fallimento dei meccanismi di regolazione atti a mantenere l'omeostasi del numero delle cellule dell'organismo, va incontro a proliferazione incontrollata illimitata che conduce alla formazione di un tumore ed alla disseminazione di cellule neoplastiche che, se non completamente eliminate, portano a morte l'ospite. La cellula neoplastica, tuttavia, è molto simile da un punto di vista metabolico a quella normale per cui, nel tempo, si è cercato di concentrarsi sulle differenze, anche minime nei meccanismi metabolici, che consentissero ai farmaci un'azione selettiva. La più importante di queste differenze riguarda la cinetica della proliferazione cellulare (citocinetica). Le variazioni numeriche nel tempo delle cellule di un tumore sono descritte da funzioni matematiche, dette curve di crescita. È intuitivo che l'obiettivo principale del trattamento medico di un tumore è modificare la curva di crescita in modo da ottenere una regressione. La conoscenza delle modalità di crescita e di regressione di un tumore è di importanza fondamentale per individuare i trattamenti più efficaci. Essa deriva dallo studio dei meccanismi di proliferazione cellulare in senso numerico (quante cellule si dividono e con quale velocità) e dall'analisi delle curve di crescita effettuata attraverso vari modelli concettuali.

Proliferazonec Cellulare Normale. Il numero complessivo di cellule che vanno a costituire un organismo umano adulto si aggira intorno alle 10^{13-14} unità. La maggiorparte di queste cellule non sono più proliferanti in quanto irreversibilmente differenziate (esempio: neuroni e le fibrocellule muscolari); altre possono riacquistare tale capacità in situazioni particolari (resezione chirurgica); altre, infine, sono in continuo rinnovamento (cellule emopoietiche, cellule epiteliali intestinali, cellule germinali, cellule della cute e degli annessi). Per questo motivo, si ritiene che nel corso della normale esistenza di un individuo umano, saranno prodotte 10^{16} cellule. Un classico esempio di normale proliferazione cellulare continua è rappresentato dalla mielopoiesi. Nel 1961 venne evidenziato che le singole cellule emopoietiche erano in grado di dare origine a noduli macroscopici emopoietici nelle milze di topi irradiati. Fu introdotto, allora, il concetto di *unità di formazione di colonie (CFU)* che portò successivamente alla dimostrazione dell'esistenza delle *cellule staminali pluripotenti UCFU-S*. La cellula staminale pluripotente è quindi una particolare cellula capace di ripopolare tutte le linee cellulari emopoietiche allorché infusa in un soggetto privato del midollo osseo. Essa si trova principalmente nel midollo osseo, ma può altresì circolare nel sangue periferico. Il compartimento delle cellule staminali è costituito da circa $10^6 - 10^7$

cellule, rappresentanti $<0,01\%$ dell'intera popolazione cellulare del midollo osseo. Normalmente la maggior parte di queste cellule non è proliferante (G_0), per cui si tratta di un *compartimento a lenta proliferazione*.

Questo compartimento è caratterizzato da una totale assenza di ricambio cellulare con/da altri distretti dell'organismo, per cui una sua ipotetica distruzione completa, operata per esempio da una terapia citotossica, potrebbe condurre verosimilmente alla sua morte. La cellula staminale, a seconda delle proprie esigenze, può moltiplicarsi e dare origine a due cellule staminali, evitando il depauperamento del compartimento, o differenziarsi nelle varie linee cellulari midollari (la decisione verso la automoltiplicazione o verso la differenziazione è probabilmente di natura stocastica). Quest'ultimo processo è irreversibile e la cellula è destinata a moltiplicarsi e a differenziarsi passando in un compartimento proliferativo (*proliferazione rapida e maturazione*) e quindi in un compartimento maturativo che conduce alla formazione di cellule mature finali (*compartimento funzionale*).

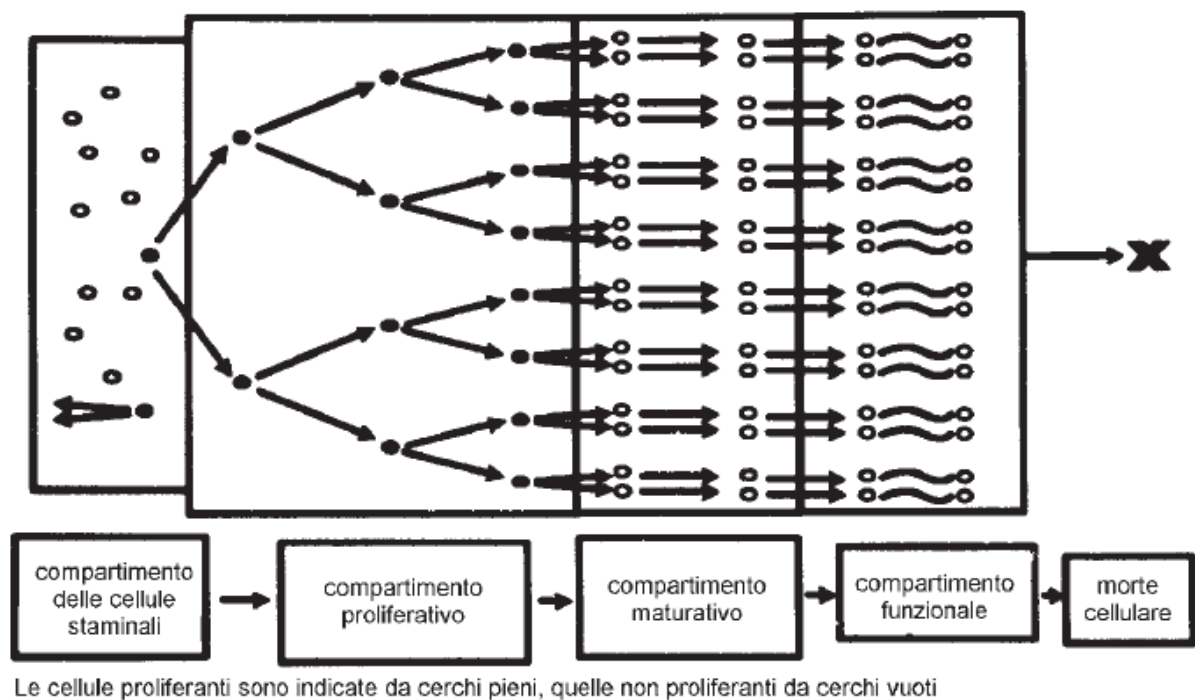
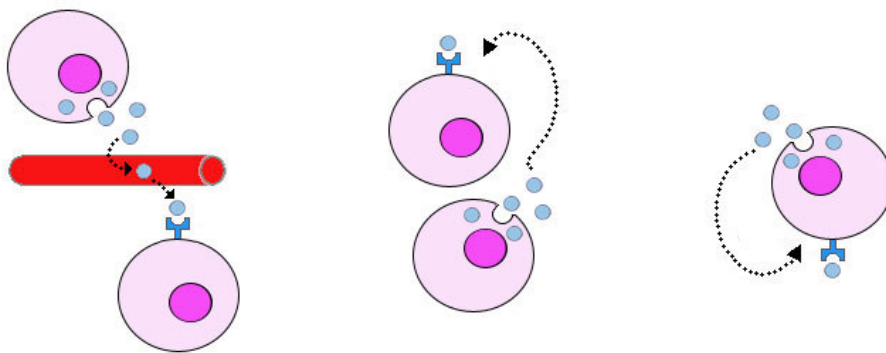


Fig. Compartimenti cellulari della nicchia neoplasitica.

La proliferazione cellulare normale (e anormale) è sotto il controllo stringente di fattori di crescita che agiscono come messaggeri intercellulari. Questi fattori di crescita, dopo aver interagito con recettori specifici, possono agire secondo tre meccanismi:

1. Alcuni fattori di crescita sono rilasciati nel circolo ematico e agiscono a distanza, nella stessa maniera degli ormoni. Si parla pertanto di azione *endocrina*. Esempio: eritropoietina;
2. Il secondo meccanismo è detto *paracrino* ed è quello più comune. Il fattore di crescita è rilasciato nel proprio microambiente ed agisce sulle cellule adiacenti;
3. Il terzo meccanismo è denominato autocrino: una cellula risponde ad un fattore che essa stessa produce e rilascia nell'ambiente extracellulare



Tutte le cellule proliferanti sono molto suscettibili all'azione dei farmaci antitumorali. Un intenso e breve ciclo di chemioterapia ucciderà un gran numero di cellule del compartimento moltiplicativo con conseguente rapida deplezione delle cellule funzionali terminali. Per ripristinare queste, è necessario che si moltiplichino attivamente le cellule staminali, che diverranno perciò più suscettibili all'azione tossica dei farmaci. E' importante, pertanto, considerare attentamente i tempi di somministrazione dei farmaci per evitare di uccidere un gran numero di cellule staminali. Il tentativo di uccidere il maggior numero di cellule neoplastiche e il minor numero possibile di cellule normali è detto *ottimizzazione* della somministrazione dei farmaci.

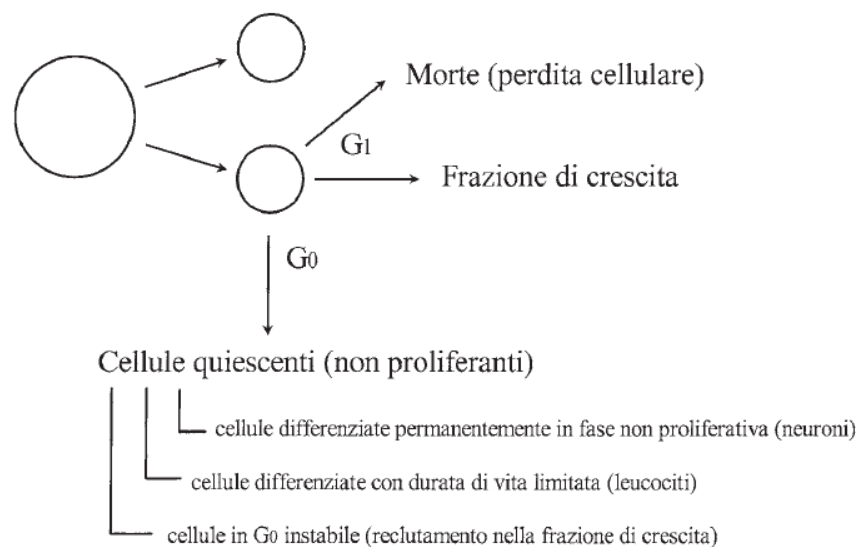
Studio della dinamica del ciclo cellulare: proliferazione cellulare neoplastica.

La cinetica proliferativa di una popolazione cellulare neoplastica non si discosta, sotto vari aspetti, da quella di una normale.

In generale, dopo la mitosi una cellula ha, di fronte a sé, tre possibilità:

1. Può entrare in fase G_1 , per dividersi ulteriormente (*cellule proliferanti*);
2. Può entrare in fase G_0 (*cellule quiescenti*);
3. Può andare incontro a morte (*perdita cellulare*);

La crescita di un tumore è in rapporto a vari fattori in gran parte correlati al destino delle cellule figlie.



In generale, i fattori che influenzano la crescita di un tumore sono tre: la durata del ciclo cellulare, la frazione di crescita e la perdita cellulare. La risultante di questi tre fattori è il tempo di raddoppiamento del tumore.

- A. **Durata del ciclo cellulare.** Un primo parametro da considerare nella proliferazione cellulare è la durata del ciclo cellulare (T_c). Essa rappresenta il *tempo medio richiesto ad una cellula per passare dalla divisione della cellula progenitrice alla fine della propria divisione*.

Pertanto, più breve è la durata di T_c , più rapida sarà la proliferazione. Nonostante in natura gli eventi biochimici siano statisticamente distribuiti nel tempo, T_c può variare da tumore a tumore, ma può variare considerevolmente anche nell'ambito di cellule differenti di uno stesso tumore, dando così origine ad una eterogeneità cinetica.

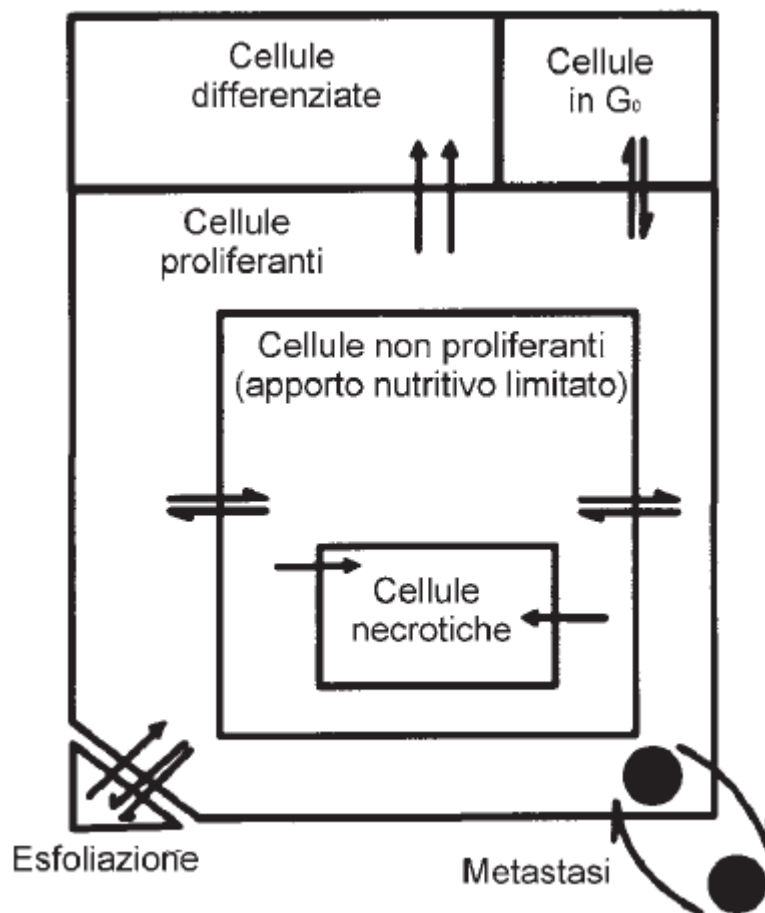
B. Frazione di crescita. Un tumore è costituito da una *popolazione eterogenea di cellule*, rappresentate dallo *stroma* e dal *parenchima*. Sulle cellule dello stroma si sa poco: possono proliferare solo in direzione delle cellule neoplastiche e possono influenzare la crescita del tumore. Le cellule tumorali, come quelle normali, possono essere suddivise in vari compartimenti (fig). Fondamentalmente, esiste un compartimento di cellule proliferanti (P) ed uno di cellule non proliferanti o quiescenti (Q). Un secondo parametro importante nella proliferazione cellulare di un tumore è la frazione di crescita (GF), *cioè la frazione di cellule proliferanti (P) che direttamente determina l'aumento di volume del tumore.*

1. **Cellule proliferanti.** Il destino delle cellule proliferanti è molteplice:

- a) Possono dare origine a cellule differenziate. In vari tumori possono essere identificabili come cellule morfologicamente differenziate (non incorporano la timidina triziata). Le cellule gangliari mature del *ganglioneuroblastoma* e le cellule di *carcinoma squamoso* che producono *cheratina* possono essere uguali alle corrispettive normali ma hanno perso la capacità di proliferare;
- b) Possono entrare in fase G_0 (quiescenza cellulare);
- c) Possono dare origine a *metastasi*, le quali possono ripopolare il tumore primitivo;
- d) Possono andare incontro ad *esfoliazione*. Quando ciò si verifica, essenzialmente a carico della cute, dell'intestino o del tratto genitourinario, le cellule sono perse definitivamente. Se l'esfoliazione avviene, invece, in cavità sierose, si può avere l'impianto delle cellule neoplastiche che poi possono anche ripopolare il tumore primitivo.

2. **Cellule non proliferanti.** La frazione non proliferante è costituita, oltre che da cellule non differenziate o in G_0 , da cellule che hanno un apporto nutritivo limitato o in stato di ipossia (in sofferenza). La crescita di un tumore solido è dipendente dalla capacità di generare un adeguato apporto ematico. Se l'apporto di sostanze nutritive o di ossigeno è limitato, la proliferazione si arresta e, se la privazione continua nel tempo, la cellula può andare incontro a morte cellulare.

C. **Perdita cellulare.** Da quanto detto, si comprende come un tumore perda continuamente una certa quantità di cellule (lisi, esfoliazione, metastasi). Questa perdita deve essere presa in considerazione in ogni valutazione della crescita di un tumore, potendo essere di entità rilevante (80% o più). Purtroppo, non sono disponibili tecniche per quantificare i movimenti delle cellule nei diversi compartimenti, né per definire la condizione di una cellula quiescente (G0 definitivo, G1 protratti, destinata a morire, ecc). Il terzo parametro importante nella proliferazione di un tumore, *la perdita cellulare*, è, pertanto, definito tecnicamente come il *rapporto tra il tempo di raddoppiamento reale del tumore* (T_d = tempo di fatto impiegato da un tumore per raddoppiare il suo numero di cellule) *ed il tempo di raddoppiamento potenziale.*



Modalità di crescita di un tumore

Può essere fondamentalmente di due tipi: esponenziale (crescita logaritmica) e gompertziana.

1. **Crescita esponenziale:** si verifica quando GF e TC sono costanti nel tempo e non vi è perdita cellulare. Ciò significa che, se una singola cellula si divide in 1 giorno ($T_c=1$), darà origine a due cellule P in 1 giorno, a 4 Cellule P in 2 Giorni, a 8 cellule P in 3 giorni e così via. In questo caso “la resa” GF=100%. Le cose non cambiano se GF < 100%, purché GF rimanga costante e non vi sia perdita cellulare. L’aspetto di una curva di crescita risulta di tipo esponenziale su scala semilogaritmica (logaritmo del numero delle cellule e scala aritmetica del tempo). Nel caso di una crescita esponenziale, pertanto, la popolazione cellulare si raddoppia ad ogni intervallo costante di tempo, *denominato tempo di raddoppiamento potenziale* (T_{pot}). Questo tipo di crescita si osserva in vari tumori sperimentali (leucemie murine).

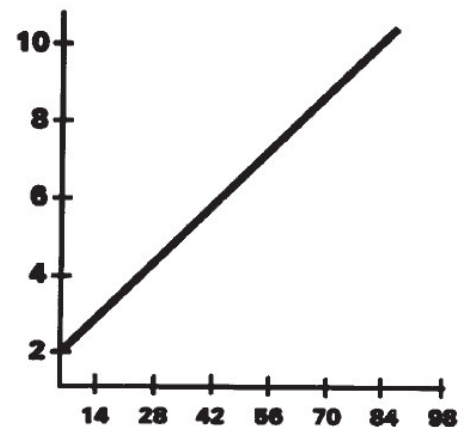
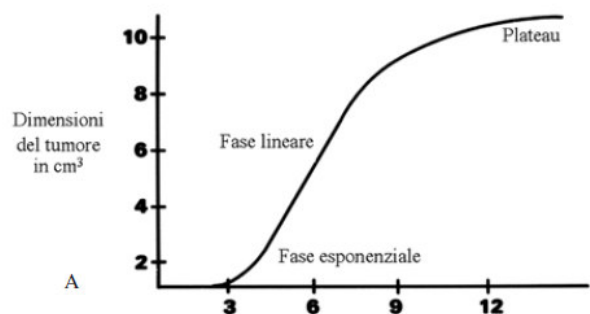


Fig. 10.4. Curva di crescita esponenziale

In campo umano, può essere osservato in alcune leucemie e in una parte della crescita di alcuni noduli polmonari o di altri tumori solidi.

2. **Crescita gompertziana.** Nei tumori solidi, i tre parametri che determinano il Td cambiano con il variare del numero totale delle cellule in condizioni di crescita o di regressione, Td può aumentare per un incremento di T_c , un aumento della perdita cellulare o una diminuzione di GF. In genere, T_c tende ad aumentare proporzionalmente alle dimensioni del tumore. La crescita del tumore pertanto diminuisce progressivamente e viene detta di tipo gompertziana. Tale curva è comune ai vari fenomeni biologici



normali. Nel feto, molte cellule sono in attiva proliferazione e si osserva, su scala logaritmica, una crescita rapida che inizialmente è chiaramente esponenziale con una elevata frazione di crescita e un breve tempo di raddoppiamento. Col passare del tempo, T_d aumenta e GF diminuisce sicché nel periodo post-natale la crescita avviene più lentamente finché non si raggiunge nell'adulto un plateau a seguito dell'inibizione della proliferazione cellulare ad opera dei meccanismi di controllo. Conseguentemente, la curva di crescita diviene meno ripida e si appiattisce progressivamente. Su scala aritmetica, una curva di tipo gompertziano ha un andamento sigmoide con una parte iniziale che somiglia ad una curva esponenziale, una parte intermedia lineare ed una parte finale che si avvicina ad un plateau (cioè, assenza di crescita). La curva di tipo gompertziano su scala semilogaritmica ha una prima porzione di tipo esponenziale e va successivamente appiattendosi nel tempo. Le ragioni del rallentamento della crescita del tumore non sono del tutto note, ma un fattore determinante è di certo l'apporto ematico. D'altra parte, una riduzione di volume del tumore ad opera di chemioterapia o radioterapia, riduce le aree anossiche e induce molte cellule ad entrare in ciclo aumentando GF con ritorno ad una crescita più rapida propria degli stadi iniziali, in cui la crescita somiglia a quella di tipo esponenziale.

IMPLICAZIONI CLINICHE

- A. **Storia naturale della neoplasia.** Valutando le curve di crescita di un tumore è possibile risalire al momento della trasformazione neoplastica ed avere una idea della durata della crescita tumorale e del lungo periodo silente intercorrente tra la cancerogenesi e la prima evidenza di una massa neoplastica diagnosticabile. Inoltre, se il tempo di raddoppiamento del tumore è di un giorno (come per es. Linfoma di Burkitt), dalla diagnosi (1 cm) alla morte del paziente possono intercorrere solo 10 giorni. Se il tempo di raddoppiamento è di 100 giorni (cancro della mammella), il periodo intercorrente sarà di 1000 giorni, cioè circa 3 anni. Tale periodo è molto più breve di quello tra la prima divisione cellulare e la formazione di un nodulo di 1 cm, e ciò significa che al momento della diagnosi un tumore ha già percorso una gran parte della sua storia naturale. In termini di numerosità cellulare, se si assume che una cellula ha un diametro medio di un micron, saranno necessarie 10^9 cellule per formare un nodulo che corrisponda al peso di 1grammo. Se non vi è perdita cellulare, saranno necessarie 30 divisioni per raggiungere tale numero. Saranno necessarie

solo altre ulteriori 10 divisioni cellulari per raggiungere 10^{12} cellule (massa di 1 kg), un numero in grado di portare alla morte del paziente.

B. Obiettivo della chemioterapia. Lo scopo della chemioterapia è quello di perturbare la proliferazione neoplastica nel tentativo di uccidere tutte le cellule neoplastiche.

Nell'ambito di queste, sono dette cellule clonogeniche o staminali, quelle che hanno una capacità proliferativa illimitata: una sola di queste cellule è in grado di ricostruire il tumore. Non tutte le cellule clonogeniche sono proliferanti: alcune sono temporaneamente quiescenti (G0) e possono rientrare nel ciclo in un qualche tempo successivo. D'altra parte, non tutte le cellule proliferanti sono clonogeniche: alcune possono essere capaci solo di poche divisioni, come si verifica per alcune cellule normali. L'obiettivo della chemioterapia, pertanto, dovrebbe essere quello di uccidere tutte le cellule neoplastiche staminali, proliferanti e non proliferanti. Purtroppo, a differenza di quanto verificatosi con gli antibiotici, non è stato possibile scoprire farmaci veramente specifici per le cellule tumorali. L'azione selettiva dei farmaci antitumorali si basa più su differenze quantitative che qualitative tra cellule neoplastiche e cellule normali. In alcuni casi le cellule tumorali proliferano più rapidamente di quelle normali e questa differenza, ancorché piccola, può essere sfruttata terapeuticamente perché alcuni farmaci antitumorali agiscono più sulle cellule in attiva proliferazione. In altri casi, i farmaci antitumorali agiscono su enzimi specifici di determinate vie metaboliche. Così, nel cosiddetto blocco biochimico sequenziale, viene inibita l'azione di due enzimi in sequenza per ottenere un effetto additivo o sinergico. Se, per esempio, si considera la biosintesi delle purine, si può ipotizzare la somministrazione di idrossiurea e citarabina o gemcitabina per impedire la incorporazione di dCTP nel DNA. Questo tipo di approccio, tuttavia, non può considerarsi specifico per la cellula tumorale, perché viene inibita una via biosintetica comune a tutte le cellule, sia tumorali che normali, e che, inoltre, potrebbe oltretutto non essere indispensabile per la sopravvivenza della cellula neoplastica. Lo stesso può dirsi per altri tipi di approccio usati per cercare di sviluppare al massimo la potenziale azione selettiva dei farmaci antitumorali. Alcuni farmaci hanno una tossicità selettiva per le cellule che si trovano in una fase specifica, in genere la fase S del ciclo cellulare e sono detti farmaci fase specifici (es: methotrexate, citarabina). Essi sono caratterizzati da curve dose-sopravvivenza a tipo plateau. Dopo una singola esposizione ad un farmaco fase-S-specifico saranno uccise solo le cellule in fase S. Per rendere ottimale l'effetto terapeutico non sarà pertanto necessario un incremento della dose (oltre un certo livello), quanto un aumento del tempo di esposizione, in modo da consentire alle cellule proliferanti di entrare nella fase di

ciclo cellulare sensibile al farmaco. Ciò può essere ottenuto, o frazionando la dose, o somministrando il farmaco per infusione continua. Altri farmaci, invece, sono caratterizzati da curve dose-sopravvivenza di tipo esponenziale. Essi agiscono sulle cellule proliferanti in tutte le fasi del ciclo cellulare, mentre sono relativamente inefficaci sulle cellule al di fuori del ciclo. Questi agenti sono detti ciclo-specifici (es. Agenti alchilanti poiché negli studi iniziali fu notata una citotossicità differente tra cellule leucemiche proliferanti e cellule staminali ematopoietiche normali. Queste ultime, trovandosi per la maggior parte in fase G0, sono molto meno sensibili a questa classe di agenti rispetto alle cellule attivamente proliferanti, ma, non appesa entrano nel ciclo cellulare, acquistano la stessa sensibilità ai farmaci delle cellule proliferanti. Pertanto, il miglior uso dei farmaci ciclo-specifici dovrebbe consistere nel somministrare dosi singole elevate, in modo da sfruttare il massimo effetto dose-risposta, ripetendole ad intervalli che consentano il recupero delle cellule normali dagli effetti tossici.