

# Patogenesi del Cancro

Affinché una cellula diventi tumorale, deve accumulare una serie di danni al suo sistema di controllo della riproduzione. Infatti il cancro è una malattia genetica delle cellule somatiche. Tutte le cellule cancerose e [precancerose](#) presentano alterazioni, spesso molto estese, del loro assetto cromosomico ([cariotipo](#)): il numero di [cromosomi](#) presenti nel loro nucleo può essere alterato e i cromosomi stessi sono danneggiati, multipli o mancanti ([aneuploidia](#)): questa osservazione, fatta all'inizio del [XX secolo](#) da [David von Hansemann](#) e [Theodor Boveri](#), fu la base della teoria dei tumori come "malattie cromosomiche" accettata in medicina fino alla scoperta della struttura del [DNA](#) a metà del secolo scorso e del meccanismo delle [mutazioni genetiche](#).

L'alterazione cromosomica delle cellule tumorali è talmente estesa da fornire la prova che in ogni caso di tumore tutte le cellule cancerose discendono da una unica cellula madre mutata (popolazione cellulare [clonale](#)): tutte infatti condividono la stessa esatta forma di danno genetico, tanto complessa da rendere altamente improbabile l'eventualità di due cellule madri diverse che hanno subito per caso la stessa serie di mutazioni.

Il casuale disordine genetico che caratterizza le cellule tumorali spiega l'estrema variabilità per aspetto, effetti, sintomi e [prognosi](#) delle molte forme di cancro note.

Alla base della [patogenesi](#) del tumore c'è la [mutazione](#) di determinati geni:

- i [proto-oncogeni](#),
- i geni [oncosoppressori](#),
- i geni coinvolti nella [riparazione del DNA](#).

Questi ultimi sono quelli che garantiscono la stabilità genetica perché se altri geni sono mutati per azione per esempio di [agenti cancerogeni](#), questi riparano il DNA prima che vada incontro alla replicazione, prima cioè che queste mutazioni diventino stabili. Il cancro può colpire persone di ogni età, ma le persone anziane sono colpite con maggiore frequenza, perché i danni genetici tendono ad accumularsi con il tempo.

Le mutazioni necessarie che una data cellula deve accumulare per dare origine a un cancro sono le seguenti, e sono comuni a tutti i tipi di cancro:

- acquisizione dell'autonomia moltiplicativa per sopravvenuta incapacità a sottostare ai meccanismi regolatori della proliferazione cellulare;
- assenza di inibizione dipendente dalla densità (le cellule normali si moltiplicano fino a una definita densità cellulare, raggiunta la quale diventano quiescenti);
- ridotta capacità di adesione con altre cellule o componenti tissutali;
- assenza di matrice extracellulare (spesso digerita da [proteasi](#)) che favorisce l'invasione di [tessuti](#) normali adiacenti;
- [angiogenesi](#): formazione di nuovi vasi sanguigni per fornire ossigeno e fattori nutritivi alle cellule tumorali;
- riduzione o perdita della capacità differenziativa;
- acquisizione della capacità di [replicazione](#) illimitata per effetto dell'espressione della [telomerasi](#) o con sistemi alternativi chiamati "ALT" (Alternative Lengthening of Telomeres);

- riduzione o perdita della possibilità di andare incontro a morte cellulare programmata ([apoptosi](#)).
- perdita della cosiddetta *inibizione da contatto*.

Oltre a queste possono verificarsi (e di solito si verificano) anche altre mutazioni, dipendenti dal particolare tipo di cellula originaria e dalla esatta sequenza dei danni genetici.

Il tumore sfrutta dunque, oltre al danno meccanico che esercita la sua massa cellulare, l'azione di [molecole di adesione CAM](#) ([caderine](#), [integrine](#), [selectine](#), [immunoglobuline](#)) e [proteasi](#) ([catepsine](#), [collagenasi](#), [ialuronidasi](#)), prodotte sia autonomamente sia da parte di cellule dell'organismo ospite, e in particolare [macrofagi](#) e [fibroblasti](#).

Il grado di [aneuploidia](#), cioè il numero e l'entità dei difetti cromosomici, viene impiegato nelle [biopsie](#) come misura del potenziale canceroso di eventuali cellule anomale riscontrate.

## Accrescimento

In seguito a mutazioni oncogeniche, le cellule tumorali acquisiscono caratteristiche di crescita autonoma, afinalistica e progressiva, in corrispondenza della perdita delle capacità di differenziazione e di possibilità [apoptotica](#).

- L'accrescimento dei tumori benigni viene definito *espansivo*: l'aumento del volume cellulare totale, e quindi del tumore stesso, porta ad un aumento della tensione locale con possibili fenomeni necrotici dei tessuti circostanti per compressione dei vasi. La crescita è tuttavia lenta, localizzata e contenuta da una capsula fibrosa.
- L'accrescimento dei tumori maligni viene definito *infiltrativo*: un tumore con caratteristiche di malignità, oltre all'aumento volumetrico cellulare, tende ad infiltrarsi nei tessuti circostanti ed a metastatizzare. Ciò avviene quando un [carcinoma in situ](#), ovvero contenuto al entro la membrana basale, acquisisce capacità infiltrativa dovuta ad un aumento della tensione locale, alla motilità e minore coesività delle cellule tumorali ed alla presenza di sostanze che facilitano la [lisi](#) e la penetrazione cellulare.

I tumori, nonostante il meccanismo generale di origine sia unico, possono manifestare una gamma molto vasta di evoluzioni e sintomatologie. In tutti però è costante un aumento del numero di cellule cancerose, dovuto alla maggiore velocità di riproduzione cellulare, per cui un maggior numero di cellule tumorali si moltiplica ed un minor numero di esse muore, mentre quelle che sopravvivono continuano a moltiplicarsi. Di solito la crescita di un tumore segue una legge geometrica: è molto lenta all'inizio, ma accelera all'aumentare della massa del tumore.

L'infiltrazione delle cellule neoplastiche non si arresta di fronte alla parete dei vasi linfatici, dei [capillari](#) e delle [venule](#) che possono essere invase, con la conseguenza che le cellule tumorali raggiungono i [linfonodi](#) o il circolo sanguigno dando inizio a quel processo noto con il termine di [metastatizzazione](#). Sembra che anche l'intervento dei [macrofagi](#) possa avere un ruolo nel processo di merito. La causa risiederebbe nella proteina S100A10 che si trova sulla superficie di questi [leucociti](#), la quale permette ai macrofagi di legarsi alle cellule malate contribuendo così alla crescita e alla diffusione del tumore.

Un'altra caratteristica dei tumori maligni è la "recidiva", cioè il rischio di riformazione del tumore nel sito di origine dopo l'asportazione chirurgica. I tumori maligni, infine, se non rimossi per tempo danno luogo alla [cachessia](#), cioè ad un progressivo e rapido decadimento dell'organismo, che va incontro ad una notevole perdita di peso ed a fenomeni di [apatia](#) e [astenia](#).

## Meccanismi del processo metastatico

La composizione cellulare delle neoplasie maligne è eterogenea e soltanto alcune cellule tumorali sono in grado di formare metastasi. La comparsa di focolai metastatici è quindi il risultato di un drastico processo di selezione che interviene nelle varie tappe del processo di disseminazione neoplastica:

- invasività locale;
- passaggio nel circolo ematico o linfatico;
- arresto nel distretto capillare;
- permeazione degli endoteli;
- colonizzazione di tessuti eterotipici.

Le cellule che sono in grado di superare tutti i passaggi elencati hanno il fenotipo metastatico costituiscono una sottopopolazione del tumore primitivo emergente accanto ad altre sottopopolazione di cellule incapaci di generare metastasi (fenotipo non metastatico). La comparsa del fenotipo metastatico è un caso particolare del processo di diversificazione prodotto dall'instabilità genetica. Infatti, malgrado l'origine monoclonale, ampiamente accettata per la maggioranza dei tumori e le loro metastasi, la popolazione neoplastica diviene notevolmente eterogenea a causa di un'intrinseca instabilità genetica delle sue cellule. Mentre fenotipicamente emergono le molteplici proprietà cellulari necessarie per produrre metastasi in molti tipi diversi di tumore, genotipicamente non sembra esservi un singolo gene specifico (gene metastatico) che regola tali proprietà in tutti i tumori. In ogni caso è certo che il fenotipo metastatico è indipendente dal fenotipo tumorale e appare verosimile che il processo metastatico venga regolato mediante l'attivazione e/o la disattivazione di molti geni specifici. Si ritiene che ogni fase della cascata metastatica possa essere regolata da cambiamenti transitori o permanenti a livello del [DNA](#) o [RNA](#) in geni differenti, e differenti geni regolatori potrebbero essere coinvolti nei diversi tipi di tumori.

Tra i numerosi fattori che intervengono nel processo metastatico, spicca il ruolo dei geni [NM23](#), la cui ridotta espressione in cellule di varie neoplasie umane, si associa a un loro comportamento particolarmente aggressivo. Sono stati finora caratterizzati due di questi geni: lo H1 e lo H2, che codificano, rispettivamente, per la subunità A e B della nucleoside difosfato chinasi, enzima che controlla importanti processi cellulari: regolazione della trascrizione genica, assemblaggio dei [microtubuli](#), trasmissione di segnali proliferativi e/o differenziativi, adesività al substrato. Il gene NM23-H1, localizzato nella banda q22 del [cromosoma](#) 17, è quello maggiormente implicato nella cancerogenesi, essendo da molti considerato un oncosoppressore con specifica funzione anti-metastatica.

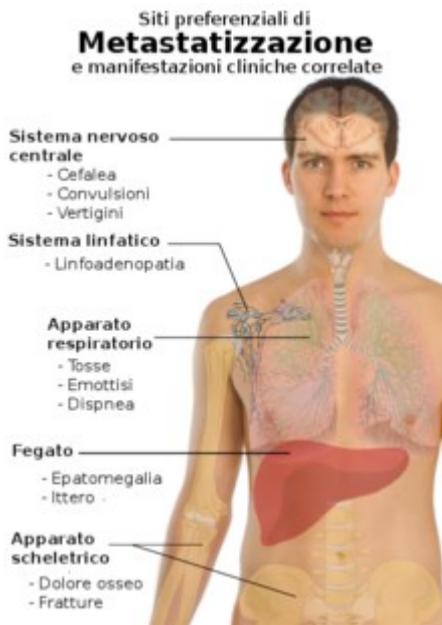
Altrettanto rilevante è il ruolo di un altro presunto oncosoppressore, il KAI-1, la cui espressione è promossa dalla p53. Questo gene codifica la sintesi della CD82, una proteina integrale di membrana appartenente alla superfamiglia delle [tetraspanine](#). Le tetraspanine, e presumibilmente anche la CD82, controllano l'adesività e la crescita cellulare.

Un altro gene umano anti-metastatico, il KiSS-1, è stato recentemente localizzato nella regione cromosomica 1q32-41. Esso codifica per una proteina, presumibilmente coinvolta nella trasmissione di segnali membranari e/o nell'organizzazione delle strutture citoscheletriche, che è presente nei [melanociti](#) normali e nelle cellule di [melanomi](#) a basso potenziale metastatico ed è invece assente nelle cellule melanomiche invasive e metastatizzanti.

Una funzione anti-metastatica/anti-invasiva è svolta anche dall'oncosoppressore DCC (*Deleted in Colorectal Cancer*), il cui prodotto, un recettore, invia alle cellule che lo esprimono segnali pro o

anti-apoptici a seconda che i suoi siti di legame siano liberi o d occupati dallo specifico ligando: la netrina-1. Si presume che ciò impedisca alle cellule carcinomatose del colon-retto, finché provviste di questo recettore, di diffondere e invadere distretti tissutali ove la netrina-1 non è presente.

## Migrazione e crescita

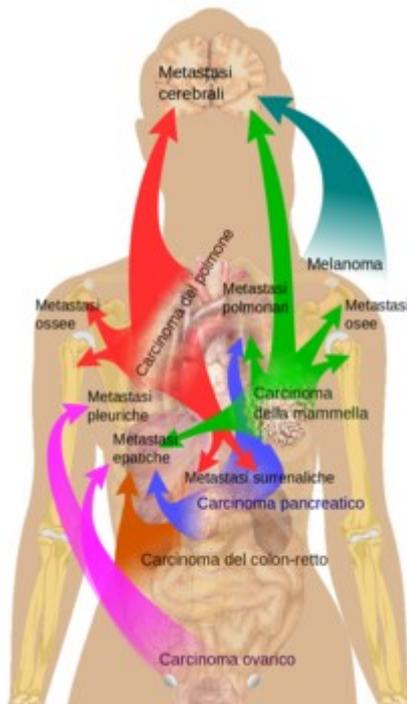


### Siti principali di metastatizzazione.

Una volta uscite dal torrente ematico, le cellule neoplastiche isolate evidenziano un fenomeno migratorio intraparenchimale che le porta ad addossarsi al sistema arterioso dell'ospite. Invece il sistema venoso e le vie linfatiche portano un flusso di sangue verso il cuore, organo che è molto raramente oggetto di tumori maligni. La successiva evoluzione proliferativa interessa una minoranza delle cellule migrate, molte delle quali rimangono isolate. È verosimile che una quota di queste ultime sia destinata a morire e che altre restino quiescenti per periodi di tempo indeterminati. Le cellule neoplastiche che proliferano danno luogo a localizzazioni microscopiche che si dispongono a guisa di manicotto intorno ai vasi o di sottile superficie tra i vasi contigui vicini. La maggior parte di tali formazioni, in assenza di fenomeni angiogenici, raggiunge presto una dimensione limite di qualche centinaio di micron e cessa di crescere volumetricamente. Un'analisi cinetica di queste micrometastasi avascolari mette in evidenza la presenza di un equilibrio dinamico in cui proliferazione e morte cellulare per [apoptosi](#) sono equivalenti. Questo stato micrometastatico può essere considerato di "quiescenza clinica", essendo le dimensioni interessate decisamente al di sotto di quelle clinicamente significative. La proliferazione delle singole cellule insediate nell'organo bersaglio avviene in risposta a fattori di crescita paracrini che possono essere espressi in modo differente nei vari organi. *Epidermal growth factor* (EGF), IGF, trasformino *growth factor* \beta (TGF-\beta) sono alcuni dei fattori identificati. Vi sono anche elementi che suggeriscono l'ipotesi che alcune neoplasie, soprattutto quelle con maggior capacità metastatizzante, posseggano meccanismi autocrini di sostegno della crescita. Una piccola percentuale delle micrometastasi ora descritte, in cui evidentemente vi sono cellule che esprimono il fenotipo angiogenico, mostra il fenomeno della neovascolarizzazione. Nel momento in cui nuovi vasi vengono creati dalla proliferazione delle cellule endoteliali a partire dai vasi dell'ospite, si registra una drastica riduzione dell'apoptosi, mentre la proliferazione prosegue a livelli pressoché invariati, e la metastasi inizia a crescere per espansione della popolazione neoplastica e di quella endoteliale associata. Solo queste ultime metastasi raggiungono un livello dimensionale clinicamente significativo. La selettività per

specifiche sedi vascolari è legata ai meccanismi di adesione alle pareti vasali, al tipo di enzimi degradativi prodotti dalla cellula neoplastica e di enzimi inibitori presenti nel tessuto invaso, ai fattori chemiotattici e aptotattici che guidano l'insediamento della singola cellula nei siti ottimali per la proliferazione, ai fattori di crescita autocrini e paracrini e alla possibilità di iniziare e mantenere il processo angiogenico.

## Localizzazione delle metastasi



Siti di metastasi per i principali tumori.

Nel 1889 Paget formulò l'ipotesi del “terreno e seme”, in cui egli postulò che possono verificarsi interazioni differenziali cellula tumorale/organismo ospite, con aspetti più o meno favorevoli allo sviluppo metastatico. Un'ipotesi alternativa è che la cosiddetta “organo-preferenza” si possa spiegare sulla base di considerazioni emodinamiche (il numero di metastasi che si sviluppano in un organo è relativo al numero di cellule rilasciato all'organo dal flusso ematico ed al numero di cellule che si arrestano nei capillari). Quindi per i tumori la cui rete vascolare drena nel circolo venoso sistemico, l'organo di primo passaggio dovrebbe essere il polmone; mentre per i tumori il cui drenaggio venoso avviene nel sistema portale (cancri gastrointestinali), questo dovrebbe essere il fegato.

In ogni caso le metastasi, generalmente, compaiono a livello dei linfonodi regionali o degli organi il cui letto capillare è il filtro dei principali sistemi venosi: il polmone per il sistema delle cave, il fegato per quello portale. Alcune neoplasie, a causa della loro sede anatomica, metastatizzano di preferenza in determinati distretti. Il carcinoma polmonare, ad esempio, forma frequentemente metastasi cerebrali poiché le sue cellule invadono le vene polmonari, raggiungendo il ventricolo sinistro e penetrano poi nelle arterie carotidi; i carcinomi della mammella, invece metastatizzano frequentemente in corrispondenza delle vertebre raggiunte attraverso il plesso o [sistema venoso di Batson](#). L'organotropismo selettivo di alcune cellule metastatiche potrebbe anche essere dovuto alla proprietà di queste cellule di sopravvivere e di moltiplicarsi esclusivamente o preferenzialmente in un dato distretto anatomico. Lo sviluppo di un focolaio metastatico richiede la formazione di uno stroma di supporto, che deve essere necessariamente costruito a spese della matrice extracellulare

dell'organo sede della colonizzazione neoplastica. La composizione di questa matrice varia da tessuto a tessuto: il polmone è ricco di collagene di tipo IV, laminina ed elastina; il fegato di eparan solfato; l'encefalo di mielina e di glicoproteine mielina-associate. È quindi possibile che la selettività d'impianto delle metastasi di alcune neoplasie umane in determinati organi sia in parte condizionata dal tipo di enzimi idrolitici che la cellula metastatica è in grado di sintetizzare e rilasciare nel mezzo esterno, e dal tipo di molecole che la matrice interstiziale esprime: se capaci o meno di fungere da ligandi per le integrine neoplastiche promuovendo (nel primo caso) o impedendo (nel secondo) la sopravvivenza delle cellule metastatiche.

## Cellule staminali tumorali

**"L'ipotesi più probabile, allo stato attuale delle conoscenze, è che le vere responsabili del fenomeno di diffusione delle metastasi siano le cellule staminali contenute nel tumore".**

"Certamente intervengono anche altri fattori, come la capacità di staccarsi dal tessuto di origine, di penetrare in altri, di far crescere intorno a sé una rete di nuovi vasi sanguigni, ma tutto questo non basterebbe a far nascere una metastasi se non ci fossero cellule staminali capaci di crescere illimitatamente e di resistere alle aggressioni esterne. Comprese, purtroppo, molte forme di chemio e di radioterapia".

D'altra parte, le cellule staminali non fanno che rispondere al loro compito naturale: **per costituire una riserva in grado di sostituire altre cellule danneggiate devono essere per forza più resistenti e mobili.** Una dote che si rivolta contro l'organismo quando, invece di contribuire alla crescita dell'embrione o alla riparazione dei tessuti, le cellule staminali sono coinvolte nel cancro.

Ultimamente questa teoria ha avuto nuova conferma da un lavoro di ricercatori dell'IEO, dell'IFOM e dell'Università degli studi di Milano, pubblicato su *Cell*. Gli studiosi milanesi coordinati da Pier Paolo Di Fiore e Pier Giuseppe Pelicci hanno identificato un marcatore specifico per le cellule staminali nel tumore del seno e dimostrato che dal loro numero dipende l'aggressività della malattia. "Non è un caso" aggiunge Comoglio, "che in un melanoma circa la metà delle cellule siano staminali, mentre in altri tumori che danno meno facilmente metastasi questa componente è in una percentuale inferiore al cinque per cento".

Le cellule staminali cancerose sono un modello utile – come sostenuto da un numero crescente di studi sperimentali – per spiegare e studiare il cancro. In generale, il cancro si pensa che origini da un tessuto normale, in seguito ad un processo progressivo attraverso diversi stadi, a partire dalla lesione primaria fino allo stadio invasivo (maligno). Le metastasi locali e a distanza derivano dalle lesioni maligne primarie e rappresentano una delle principali cause di elevata frequenza di mortalità tra i pazienti affetti da cancro nel mondo industrializzato.

Insieme a questa sequenza di eventi, l'accumulazione progressiva di alterazioni geniche in specifici geni tumorali è considerata la forza trainante per l'inizio, la progressione e la metastasi del cancro.

Un numero di cambiamenti cellulari ben definiti, come l'autosufficienza nella segnalazione con fattori di crescita, la resistenza alla morte cellulare programmata (apoptosi), l'insensibilità ai fattori di crescita inibitori, la mancanza di limiti nella duplicazione cellulare e la capacità di indurre la formazione di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi), si pensa che siano le caratteristiche essenziali per la crescita e l'invasività in siti di distanza di una cellula cancerosa .

Comunque, nonostante sia formalmente corretto, questo modello non prende in considerazione altre caratteristiche essenziali del cancro nell'uomo, come l'elevata eterogeneità cellulare (molti tipi cellulari diversi sono presenti all'interno di una stessa massa tumorale) e il ruolo putativo giocato da una sottopopolazione di cellule, le cellule staminali cancerose (CSC), nel guidare la crescita del tumore e nel determinare l'invasione a livello locale nei tessuti circostanti e in metastasi distali .

I tumori non sono macchinari in grado di proliferare in modo autonomo, ma presentano aspetti molto eterogenei per quanto riguarda la morfologia e gli aspetti funzionali. Infatti, un singolo tumore può presentare aree diverse con comportamenti diversi: proliferazione, arresto del ciclo cellulare, differenziamento epiteliale, adesione cellulare e disseminazione. In accordo a questo modello più dinamico delle CSC, la maggior parte dei tipi tumorali derivano da nicchie di cellule staminali caratterizzate da un bilancio finemente coordinato tra auto mantenimento, migrazione, proliferazione, differenziamento e apoptosi.

Le mutazioni in geni noti per essere responsabili di questo bilanciamento nei tessuti normali danno luogo alla formazione di masse tumorali parzialmente differenziate ed eterogenee che, in seguito a mutazioni addizionali e sotto l'influenza positiva dei fattori micro-ambientali, progrediscono verso il tumore maligno.

Le cellule tumorali si staccano dalla massa tumorale per disseminarsi nel microambiente. Riflettono comunque l'eterogeneità del tumore primario e solo in poche, le cellule staminali cancerose migranti, hanno la plasticità necessaria a subire il trans-differenziamento e a migrare e situarsi in organi distali . In accordo a questo, la progressione del cancro verso una forma aggressiva è stata correlata con la perdita dell'identità epiteliale e l'acquisizione del fenotipo migratorio. Questo fenomeno, definito come transizione da epitelio a mesenchima (EMT, dall'inglese epithelial to mesenchymal transition), è considerato un evento cruciale nella progressione della malignità. Ulteriori passaggi che permettono la disseminazione e la metastasi possono essere reversibili (come la transizione dal mesenchima all'epitelio, MET – mesenchymal to epithelia transition), e non possono essere spiegate solo con la teoria delle alterazioni genetiche irreversibili, indicando l'esistenza di una componente dinamica nella progressione del tumore umano e un ruolo regolatorio per l'ambiente tumorale.

Per riepilogare:

**- l'eterogeneità tumorale non è spiegata dall'attuale modello genetico per l'inizio e progressione verso lo stadio maligno e metastasi dei tumori**

**- le CSC derivano dalla controparte normale all'interno delle nicchie delle cellule staminali**

**- le CSC rappresentano una piccola ma rilevante sottopopolazione all'interno della massa tumorale.**