

I Fattori di crescita e il Cancro

Gli organismi pluricellulari sono dotati di meccanismi altamente specializzati in grado di controllare le funzioni cellulari. Tali network estremamente complessi di segnali cellulari mediano il normale sviluppo embrionale e sono responsabili di risposte sistematiche come quella infiammatoria ed immunitaria.

Il nerve growth factor (NGF) (14) e l'EGF (15) sono sostanze in grado di indurre crescita cellulare a finalistica ed indiscriminata; tali fattori possono agire infatti come regolatori positivi o negativi della proliferazione nonché della differenziazione cellulare. L'interazione di tali fattori di crescita, delle citochine, e di alcuni ormoni, determina a sua volta l'attivazione di una cascata di segnali biochimici intracellulari, seguiti da attivazione o inibizione di geni che controllano diverse funzioni cellulari. Alterazioni genetiche nelle vie di trasduzione del segnale, attivate da fattori di crescita sono pertanto legate ad anomalie dello sviluppo e ad una serie di malattie croniche, tra cui il cancro.

Alcuni fattori di crescita fanno sì che le cellule a riposo, in fase G_0 , entrino e procedano nel ciclo cellulare, primo step nella proliferazione cellulare. La risposta mitogenica può essere divisa in due principali fasi: la cellula quiescente deve avanzare alla fase G_1 ad opera di specifici fattori, per poi procedere con la sintesi di DNA sotto l'influenza di fattori di progressione. La transizione attraverso la fase G_1 necessita della stimolazione sostenuta, per un periodo di alcune ore, da parte dei fattori di crescita. Se il segnale infatti si interrompe per un breve periodo, la cellula ritorna alla fase G_0 . C'è inoltre un periodo critico in fase G_1 durante il quale è necessaria la stimolazione simultanea da parte di più fattori per consentire la progressione alle altre fasi del ciclo cellulare. È interessante notare come alcune citochine, quali il transforming growth factor β (TGF- β), o il tumor necrosis factor- α (TNF- α) siano in grado di antagonizzare gli effetti proliferativi dei fattori di crescita.

In alcuni tipi cellulari la mancata stimolazione da parte di fattori di crescita, è in parte responsabile della morte cellulare programmata o apoptosi. Infatti alcuni fattori di crescita possono determinare differenziazione di una cellula progenitrice ed al tempo stesso stimolarne la proliferazione; altri sono invece in grado invece di indurre sullo stesso tipo cellulare soltanto proliferazione; è pertanto verosimile che esistano determinati segnali biochimici responsabili degli effetti differenziativi che possono essere attivati soltanto da alcuni fattori di crescita.

Le esperienze che hanno portato a chiarire i rapporti tra fattori di crescita e sviluppo neoplastico sono molteplici ed integrate tra loro. Ad esempio, agli inizi degli anni ottanta gli approcci sperimentali volti all'identificazione delle funzioni degli oncogeni retrovirali si sono integrati con studi volti all'individuazione dei meccanismi biochimici associati all'azione mitogenica dei fattori di crescita. Si è così potuto stabilire il ruolo di alcune protein-chinasi in grado di fosforilare in maniera specifica residui di tirosina, nell'azione di numerosi fattori di crescita, nonché il loro rapporto con alcuni prodotti di oncogeni retrovirali.

Un altro aspetto rilevante dei rapporti tra i fattori di crescita e progressione tumorale è rappresentato dalla possibilità che i primi siano rilasciati da un determinato tipo cellulare, influenzando così la proliferazione di un'altra cellula; tale proliferazione paracrina può svolgere un ruolo molto significativo nella progressione neoplastica. Ad esempio la capacità degli ormoni steroidei di stimolare la proliferazione delle cellule epiteliali in tessuti ormono-sensibili, quali la mammella e la prostata, sembra essere mediata, almeno in parte, da effetti ormonali sulle cellule stromali. Queste ultime a loro volta influenzerebbero le cellule

parenchimali aumentando la produzione di fattori di crescita, diminuendo la produzione di citochine inibitorie, o esercitando entrambe le azioni.

Fattori paracrini per le cellule epiteliali, quali il keratinocyte growth factor (KGF) e l'hepatocyte growth factor (HGF), si sono rivelati estremamente utili per comprendere come le cellule stromali siano in grado di influenzare la crescita normale delle cellule epiteliali in risposta agli ormoni e come queste cellule costituiscano un ambiente idoneo per la proliferazione, l'invasione e anche la metastatizzazione delle cellule epiteliali tumorali.

Un altro aspetto molto importante della malignità di una neoplasia è rappresentato dalla neo-angiogenesi, il processo per cui si sviluppa un nuovo letto vascolare in grado di fornire apporto nutritivo alle cellule tumorali. Vari fattori di crescita tra cui EGF, l'FGF-2 ed il vascular endothelial growth factor (VEGF) sono chemotattici per le cellule endoteliali e inducono la loro proliferazione; tali fattori angiogenici possono essere rilasciati dalle cellule stromali.

Bisogna comunque sottolineare che, come già detto, le cellule stromali possono anche inibire, in vivo, la crescita di cellule trasformate, attraverso il rilascio di citochine inibitorie in grado di ridurre la proliferazione tumorale; d'altra parte, una diminuita sensibilità a tali fattori, potrebbe determinare un sostanziale vantaggio per una crescita non controllata delle cellule neoplastiche in vivo.

Appare pertanto evidente come la caratterizzazione dei meccanismi di trasduzione attivati dai fattori di crescita durante lo sviluppo neoplastico possa essere rilevante al miglioramento della diagnosi e della prognosi delle neoplasie, nonché per specifici interventi terapeutici.

E' possibile, per esempio, che mezzi più mirati ed efficaci diretti a colpire le cellule tumorali siano in futuro basati sull'intervento a livello di quei punti critici nella cascata mitogenica nella quale gli oncogeni sono attivati.

L'inibizione dell'azione dei fattori di crescita, nella terapia oncologica, risulta pertanto coerente con le più recenti scoperte di biologia molecolare e fisiologia cellulare.