

Titolo: Progressione tumorale: mutazioni casuali o risposta di sopravvivenza integrata allo stress cellulare conservato da organismi unicellulari? - Tumour Progression: Random Mutations or an Integrated Survival Response to Cellular Stress Conserved from Unicellular Organisms?

Codice: MUT001

Autore: Israel Lucien

Data: 1996

Rivista: Journal of Theoretical Biology 178(4):375-380

Argomento: mutagenesi

Accesso libero: no

DOI: 10.1006/jtbi.1996.0033

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022519396900338>

Parole chiave: sopravvivenza cellulare; mutazione; neoplasie, genetica; stress, programma

Tumore: n/a

Traduzione: totale

Punti di interesse: I tumori aggressivi uccidono il loro ospite dopo una sopravvivenza più o meno prolungata. L'aspettativa di vita di un paziente è aumentata nel corso degli anni e la progressione della malattia può essere stata rallentata da varie terapie, ma la mortalità rimane relativamente costante. L'evoluzione della malattia in corso di trattamento è **prevedibile e implacabile**. Il paradigma secondo cui il cancro è un processo cieco dovuto a mutazioni casuali che compaiono in qualsiasi momento selezionate per il vantaggio che conferiscono è messo in discussione dalla formidabile efficienza di sopravvivenza conferita dai cambiamenti genetici e fenotipici che si accumulano nelle cellule tumorali durante la loro progressione maligna, e dal modo stereotipato con cui questo avviene. Questa progressione è il risultato di risposte genetiche combinate e integrate indotte da eventi ambientali dannosi o minacciosi, di per sé non necessariamente mutageni. La progenie delle cellule trasformate sopravviverà e prolifererà nonostante qualsiasi ostacolo aggiuntivo in conformità con un **programma ben preciso messo in atto**.

Le cellule eucariotiche, nate dalla simbiosi di cellule procariotiche (batteri), hanno ereditato i geni dei procarioti e degli eucarioti unicellulari e potrebbero aver conservato le risposte inducibili allo stress che ricordano sistemi come il regulon SOS dei batteri. Il programma di controllo della crescita che porta allo sviluppo di organismi multicellulari (più cellule eucariotiche che convivono e si strutturano in organi e tessuti) può essere de-represso per diversi motivi. Una volta che questo controllo è stato de-represso, le cellule trasformate si comportano nell'ospite come batteri ed eucarioti unicellulari di fronte ad aggressioni ambientali come cambiamenti fisici e chimici a seguito di un impatto meteoritico. **Questo comportamento responsabile del successo degli organismi unicellulari per 3,5 miliardi di anni è ciò che chiamiamo cancro negli animali.**

Anche negli organismi unicellulari esistono meccanismi di controllo della crescita. E' tuttavia negli organismi superiori che l'evoluzione ha aggiunto diversi livelli di regolazione della crescita, che includono i geni soppressori della crescita (onco-soppressori), segnalazioni tra le cellule vicine e dalle molecole di adesione cellulare, segnalazione tramite ormoni e fattori di crescita. Il programma

di controllo della crescita implica l'integrazione di questi segnali per il mantenimento delle condizioni omeostatiche dei tessuti. Questo programma ovviamente deve essere "spento" per permettere la crescita, la guarigione dalle ferite, l'embriogenesi etc.

I cambiamenti fenotipici osservati in una cellula tumorale che ha raggiunto la piena malignità ed è diventata capace di sopravvivere a molteplici minacce sono diversi. Le cellule tumorali diventano capaci di sfuggire al differenziamento indotto da segnali paracrini ed endocrini, sfuggire all'apoptosi normalmente indotta quando il danno al DNA non può essere riparato, acquisiscono motilità e invasività e deformabilità che consentono loro di raggiungere i capillari, metastatizzare, e farsi strada nei vasi sanguigni, sopravvivono ai cambiamenti di acidità e pressione parziale dell'ossigeno, resistono agli attacchi del sistema immunitario come le cellule natural killer e monociti, sono capaci di aggregare le piastrine, e di ritrarre le cellule endoteliali nel loro percorso verso altri organi, si auto producono fattori di crescita autocrini e i recettori per ormoni e fattori di crescita che non sono espressi dalle loro controparti normali. Con diversi meccanismi diventano rapidamente resistenti a vari farmaci tossici e citostatici, nonché ai radicali liberi e alle radiazioni ionizzanti. Inoltre inducono i fibroblasti e i macrofagi circostanti a cooperare nel processo di crescita del tumore secernendo proteasi, fattori di crescita, prostaglandine e agenti angiogenici.

Il tempo in cui gli eventi genetici che governano tutti i cambiamenti fenotipici sopra descritti è breve e richiede un'elevata instabilità genetica. Tuttavia, anche se le mutazioni possono essere i primi eventi trasformanti, non ne consegue che tutti gli eventi genetici che ne conseguono siano casuali o che siano necessariamente costituiti da mutazioni.

E' anche ben noto che geni non mutati, quando attivati e amplificati o sovra-espressi, possono ampiamente contribuire al comportamento canceroso nelle cellule attraverso una rete di effetti pleiotropici.

Questi fatti nel loro insieme favoriscono l'ipotesi che eventi dannosi, o che minacciano la sopravvivenza e il funzionamento delle cellule, possano, mutageni o meno, indurre una cascata di risposte genetiche che rendano la cellula capace di affrontare diversi tipi di minacce non correlate. Il fenotipo del cancro è molto simile a un fenotipo di sopravvivenza. Questo comportamento è certamente facilitato da mutazioni in alcuni geni, ma l'insieme di eventi pleiotropico monotono e identico, rapidamente instauratosi che porta a questo fenotipo, sembra essere di natura diversa da quella casuale.

Gli organismi multicellulari hanno ereditato il genoma dei loro antenati unicellulari. I geni che partecipano al comportamento maligno di una cellula tumorale hanno tutti omologhi nei batteri e soprattutto nei lieviti. Ma è anche noto che i batteri possiedono un sistema di difesa integrato e inducibile, il regulon SOS che funziona come un vero e proprio programma di risposta alle situazioni di stress. È composto da diversi geni e sebbene attivato da diversi tipi di minacce o danni, dipende dall'attivazione di una singola proteina che inibisce un repressore condiviso da tutti i geni coinvolti, in modo che qualsiasi evento minaccioso che si verifica nell'ambiente induca l'intero sistema. La sua attivazione porta a diversi tipi di risposte, che comportano ritardo mitotico, diminuzione del metabolismo cellulare e re-iniziazione della replicazione del DNA anche se aberrante. Questa parte del sistema "incline agli errori", che introduce errori durante la riparazione piuttosto che lasciare morire le cellule danneggiate, ha garantito il mantenimento della vita unicellulare attraverso cambiamenti di ossigeno nell'atmosfera, eruzioni vulcaniche, impatti meteoritici e sconvolgimenti climatici per 3,5 miliardi di anni. La somiglianza dei geni coinvolti nel cancro e nel programma di difesa dei batteri e degli eucarioti contro i cambiamenti sfavorevoli e la somiglianza del loro funzionamento integrato, ancora una volta, avvalorano l'ipotesi di presentare il cancro come un insieme di risposte al pericolo, ereditate dai nostri antenati unicellulari. Sotto stress i batteri mettono all'opera un sistema inducibile. Allo stesso modo le cellule cancerose già sotto stress a causa dei primi eventi di trasformazione, rispondono come una colonia di fronte a minacce

gravi e prolungate, svelando il loro programma di difesa che comporta cambiamenti fenotipici coordinati.

Gli oncologi dovrebbero prestare attenzione al lato oscuro del paradigma terapeutico dominante, secondo il quale un trattamento deve uccidere il massimo di cellule cancerose ancora e ancora, con combinazioni citostatiche di seconda e terza linea quando la prima ha fallito, e misurare la durata della risposta. Una risposta che si accorcia sempre di più con il tempo perché le cellule cancerose sopravvissute a una data terapia diventano più resistenti, più aggressive e più maligne. Dovrebbero essere favoriti studi di misure terapeutiche meno aggressive per le cellule cancerose (come agenti differenzianti, deprivazione del fattore di crescita, inibizione dello stress ossidativo, intervento metabolico attraverso acidi grassi omega 3 ecc.) con il obiettivo di rendere compatibile un tumore con il prolungamento di una vita relativamente normale. Uccidere l'ultima cellula cancerosa senza uccidere l'ospite è un obiettivo che non è stato ancora raggiunto. Le cellule cancerose sono dotate delle stesse capacità di resistenza e sopravvivenza mostrate dalla vita unicellulare sotto stress attraverso tempi geologici e catastrofi.

Glossario

Eucarioti e procarioti

Tutti gli organismi viventi si possono differenziare in due gruppi a seconda della struttura fondamentale delle loro cellule: i procarioti e gli eucarioti. I procarioti includono batteri ed archea e sono costituiti da cellule antiche, piccole e semplici. Gli eucarioti comprendono alghe, protozoi, protisti e funghi, animali e vegetali e sono costituiti da cellule più complesse. Le differenze tra procarioti ed eucarioti sono molteplici, ma la più importante riguarda il nucleo. Gli eucarioti possiedono un nucleo delimitato da una doppia membrana. Le cellule procariote, invece, non hanno un nucleo ma una regione chiamata nucleotide. Negli eucarioti, il DNA è suddiviso in coppie di cromosomi, mentre il DNA che forma il nucleotide nei procarioti è, la maggior parte delle volte, presente in singola copia e circolare. Secondo la teoria endosimbiontica, la cellula eucariotica si sarebbe formata dalla simbiosi di più cellule procariotiche. Gli eucarioti unicellulari sarebbero quindi i primi organismi pluricellulari comparsi sulla terra.

Regulon

Nella genetica molecolare, un regulon è un gruppo di geni regolati come un'unità, generalmente controllati dallo stesso gene regolatore che esprime una proteina che agisce come repressore o attivatore. Questa terminologia è generalmente, ma non esclusivamente, utilizzata in riferimento ai procarioti. Applicato agli eucarioti, il termine si riferisce a qualsiasi gruppo di geni non contigui controllati dallo stesso gene regolatore.

Pleiotropia

La pleiotropia (dal greco pleion πλείων - "molteplice", e tropein, τροπή - "cambiamento") è un fenomeno genetico per il quale un unico gene determina effetti fenotipici multipli, a prima vista, anche non correlati fra di loro. Tale capacità, in realtà, è soltanto apparente perché l'effetto primario del gene rimane unico, ma determina una serie di conseguenze.

Pleiotropia (definizione di biologia): la condizione di avere molteplici effetti. In genetica, si riferisce a un singolo gene che controlla o influenza tratti fenotipici multipli (e possibilmente non correlati).

Oncogeni e oncosoppressori

I geni regolatori della crescita e proliferazione cellulare di una cellula possono essere classificati in due gruppi: protooncogeni, che contribuiscono a stimolare la proliferazione e divisione cellulare e i geni oncosoppressori, i cui prodotti genici hanno funzione opposta.

Gene/proteina BCL2

La famiglia delle proteine BCL-2 è costituita da un numero di proteine conservate in modo evolutivo, è nota soprattutto per la regolazione dell'apoptosi, una forma di morte cellulare programmata. Le proteine della famiglia Bcl-2 sono costituite da membri che promuovono o inibiscono l'apoptosi e controllano l'apoptosi regolando la permeabilizzazione della membrana esterna mitocondriale

Proteina p53

La proteina p53 rileva la presenza di DNA danneggiato e arresta le cellule nella fase G1 del ciclo cellulare, affinché si verifichino i processi di riparazione prima che il DNA alterato si replichi e sia trasmesso alle cellule figlie

Gene/Proteina RB (proteina del retinoblastoma)

Il gene (RB) è il prototipo del gene oncosoppressore. Codifica per una proteina nucleare che funge da punto di controllo del ciclo cellulare, bloccando la divisione cellulare e quindi la crescita cellulare. Quando Rb è difettosa, alcune cellule mutate possono continuare a dividersi indisturbate dando origine ad un tumore. La delezione o l'inattivazione di entrambi gli alleli RB gioca un ruolo essenziale e limitante nel retinoblastoma e negli osteosarcomi che insorgono all'interno di famiglie che portano un gene RB mutato. L'inattivazione dell'RB si trova anche in altri sarcomi, nel carcinoma a piccole cellule del polmone e nel carcinoma della mammella, della vescica e della prostata.

Gene/proteina MDM2

MDM2 è il nome sia del gene che della corrispondente proteina che svolge la funzione di principale inibitore di p53

Telomerasi

La telomerasi è un enzima che aggiunge sequenze ripetitive di DNA non codificante alle estremità dei cromosomi (chiamate telomeri) riallungando così i cromosomi accorciati in modo da mantenerli integri. Gli enzimi che replicano il DNA non sono in grado di copiarne i filamenti fino alle estremità, e così il DNA copiato manca di qualche nucleotide. Le telomerasi aggiungono le sequenze mancanti. Si tratta di una vera e propria trascrittasi inversa (o DNA polimerasi RNA-dipendente), dal momento che utilizza frammenti di RNA, propri, come stampo per l'elongazione dei telomeri. Un telomero è una regione di sequenze ripetitive a ciascuna estremità dei cromosomi eucariotici. I telomeri proteggono la fine del cromosoma da danni al DNA o dalla fusione con cromosomi limitrofi.

Fenotipo mutatore

Il fenotipo mutatore è inteso come un fenotipo in cui si osserva un aumento della frequenza di mutazione nell'intero genoma. È causato da mutazioni in alcuni geni che portano a instabilità genetica. Più precisamente, queste mutazioni avvengono nei geni dei meccanismi di riparazione del DNA, per cui gli errori nella replicazione del DNA non possono più essere completamente eliminati. Di conseguenza, si può osservare un aumento del tasso di mutazione. Il fenotipo mutatore può svolgere un ruolo importante nell'adattamento dei batteri a determinate condizioni di vita. Le mutazioni nei geni oncosoppressori in particolare, come il gene p53, determinano un fenotipo mutatore

UPS (universal stress protein, proteine universali dello stress)

I geni/proteine universale dello stress (USP) è una superfamiglia di geni/proteine conservati che possono essere trovati in batteri, archaea, funghi, protozoi e piante. Sono indotte da molti fattori di stress ambientale come carenza di nutrienti, siccità, temperature estreme, elevata salinità e presenza di disaccoppianti, antibiotici e metalli. In presenza di questi fattori di stress, i geni USP vengono

sovregolati e la cellula produce grandi quantità di proteine USP. L'eccessiva produzione di USP consente agli organismi di affrontare meglio gli stress grazie a meccanismi in gran parte sconosciuti. Tuttavia, gli USP alterano l'espressione di una varietà di geni che aiutano a far fronte allo stress.

Riassunto

L'attuale paradigma afferma che la progressione del cancro è causata da mutazioni casuali indipendenti, ciascuna selezionata per i suoi vantaggi di sopravvivenza. I tassi accelerati dei cambiamenti fenotipici, l'effetto pleiotropico di diversi geni coinvolti nella progressione che non devono essere necessariamente mutati per indurre i cambiamenti osservati nel comportamento delle cellule cancerose ci portano a proporre un'ipotesi alternativa. La progressione maligna potrebbe essere il risultato della scoperta di un programma di sopravvivenza cellulare, indotto da varie aggressioni allo stesso modo in cui il sistema SOS è indotto e regolato nei batteri. Questa ipotesi dipende dall'omologia tra diversi geni coinvolti nella progressione del cancro (come BCL2, MDM2, i geni di riparazione di errori di replicazione, i geni delle proteine da shock termico, i geni di resistenza pleiotropica, il gene della telomerasi...) e diversi geni coinvolti nella sopravvivenza di procarioti ed eucarioti sotto stress. Lo sviluppo di organismi pluricellulari non potrebbe avvenire senza il legame di un programma di controllo, esemplificato dai cosiddetti anti-oncogeni. Tuttavia, questo programma di controllo doveva integrare alcuni punti deboli, al fine di consentire l'embriogenesi, la crescita e la guarigione delle ferite. Queste debolezze, neutre da un punto di vista evolutivo poiché la maggior parte dei tumori sono sporadici e uccidono i loro ospiti molto tempo dopo la nascita della prole, sono spiegate dal programma di sopravvivenza delle singole cellule, ereditate dal genoma dei procarioti e degli eucarioti unicellulari, e represses ma non soppressa negli animali. Se questa teoria è vera, è probabile che (i) non si troveranno anti-oncogeni negli organismi unicellulari, (ii) la sensibilità alle mutazioni sarà maggiore nei geni coinvolti nella proliferazione e negli anti-oncogeni come p53 e Rb, che nei geni non coinvolti nel processo del cancro, (iii) esiste un processo di trasferimento di informazioni genetiche nelle cellule tumorali come esiste nei batteri. L'identificazione dei geni che governano il programma di sopravvivenza potrebbe portare a nuovi approcci terapeutici.

Introduzione

Nonostante le nuove modalità e strategie farmacologiche, la guerra contro il cancro non è migliorata in modo significativo.

I tumori aggressivi uccidono il loro ospite dopo una sopravvivenza più o meno prolungata.

L'aspettativa di vita di un paziente che presenta uno dei principali tumori epiteliali è aumentata nel corso degli anni e la progressione della malattia può essere stata rallentata da varie terapie, ma la mortalità rimane relativamente costante e l'evoluzione in corso di trattamento è del tutto prevedibile e implacabile (Schipper et al. al., 1995). Questo è il motivo per cui il medico oncologo dopo 24 anni di sperimentazioni terapeutiche inizia a mettere in discussione il paradigma secondo cui il cancro è un processo cieco a causa di mutazioni casuali che compaiono in qualsiasi momento in ordine casuale e selezionate per l'imprevedibile vantaggio che alcuni offrono al momento dell'insorgenza (Nowell, 1976; Cairns, 1975). La formidabile efficienza di sopravvivenza conferita in ogni caso dai cambiamenti genetici e fenotipici che si accumulano nelle cellule tumorali durante la loro progressione maligna può essere vista come il risultato di risposte genetiche combinate e integrate indotte da eventi ambientali dannosi o minacciosi, di per sé non necessariamente mutageni. Una cellula completamente maligna supera tutti questi eventi, compresi quelli indotti dal terapeuta. La progressione maligna in questa visione è il processo mediante il quale la progenie delle cellule trasformate sopravviverà e prolifererà nonostante qualsiasi ostacolo aggiuntivo in conformità con un programma. Tale teoria è compatibile con l'evoluzione darwiniana: le cellule anormali hanno ereditato i geni dei procarioti e degli eucarioti unicellulari (Margulis, 1970; Schwartz, 1978) e potrebbero aver conservato le risposte pleiotropiche inducibili che ricordano sistemi come il regulon

SOS (Sedwick & Yarranton, 1982). Il programma di controllo che porta al possibile sviluppo di organismi multicellulari può essere de-represso per diversi motivi che verranno esaminati di seguito. Una volta che questo controllo multilivello è stato de-represso, le cellule trasformate si comportano nell'ospite come batteri ed eucarioti unicellulari di fronte ad aggressioni ambientali come cambiamenti fisici e chimici a seguito di un impatto meteoritico. Questo comportamento responsabile del successo degli organismi unicellulari per 3,5 miliardi di anni è ciò che chiamiamo cancro negli animali.

Informazioni sul programma di controllo

I biologi hanno svelato alcuni dei meccanismi mediante i quali le dimensioni e la funzione dei tessuti vengono mantenute attraverso l'embriogenesi e la crescita e attraverso una vita adulta in cui vengono riparate e guarite varie lesioni, comprese ferite di grandi dimensioni. Un livello primario di controllo della proliferazione cellulare esiste già negli eucarioti unicellulari. Comprende il complesso meccanismo delle cicline chinasi ciclina-dipendenti e degli inibitori di cdk necessari per regolare la proliferazione in un mondo che cambia (Murray & Hunt, 1993; Nurse, 1990; Norbury & Nurse, 1992; Nobori et al., 1994).

Tuttavia negli organismi superiori l'evoluzione ha aggiunto diversi livelli di regolazione e controllo inclusi i cosiddetti geni oncosoppressori (Weinberg, 1991; Hollingsworth et al., 1993; Friedberg et al., 1995; Levin et al., 1991) con gli esempi paradigmatici di p53 e Rb. Inoltre, sono da includere anche nm23 (Steeg et al., 1988) e segnali dalle cellule circostanti e dalle molecole di adesione cellulare (Trosko, 1987; Barritt, 1992; Paulsson, 1992; BurrIDGE et al., 1988; Bates et al., 1994), con l'esempio significativo di cellule di teratocarcinoma che partecipano allo sviluppo di un adulto normale quando inserite in una normale blastula di topo (Mintz & Illmensee, 1975). Il terzo livello di controllo include gli ormoni dei segnali endocrini, ormoni e fattori di crescita negativi come il TGF β (Slingerland et al., 1994, Koff et al., 1993). Il modo integrato in cui tutti questi segnali entrano in gioco a seconda delle situazioni locali e dei cambiamenti ambientali al fine di mantenere le condizioni omeostatiche dei tessuti merita il nome di "programma". Tuttavia, un tale programma doveva avere delle debolezze intrinseche per consentire la guarigione delle ferite, la crescita, l'embriogenesi, ecc. Consentire una derepressione temporanea e controllata era compatibile con la repressione, ma non la soppressione della risposta cellulare allo stress ereditato dagli organismi unicellulari.

Cambiamenti fenotipici e conseguenze della progressione maligna

I cambiamenti fenotipici osservati in una cellula tumorale che ha raggiunto la piena malignità ed è diventata capace di sopravvivere a molteplici minacce combinate alla sua integrità proliferativa sono riassunti qui. Le cellule tumorali sfuggono al differenziamento indotto da segnali paracrini ed endocrini (Sporn & Roberts 1983). Inoltre sfuggono all'apoptosi normalmente indotta quando il danno al DNA non può essere adeguatamente riparato (Reed 1993). Acquisiscono motilità (Liotta et al., 1986) e invasività (Liotta & Stetler-Stevenson, 1991) che consentono loro di raggiungere i capillari e metastatizzare (Sastre-Garau, 1994; Israel 1994) e si fanno strada nei vasi sanguigni acquisiscono deformabilità che permette la sopravvivenza nonostante il loro viaggio attraverso i polmoni e sopravvivono ai cambiamenti di acidità e pressione parziale dell'ossigeno (Alexander 1985). Gli attacchi delle cellule natural killer e dei monociti sono contrastati da vari meccanismi (Israel et al. 1980, 1982, 1984; Samak et al., 1982) e le cellule tumorali possono indurre linfociti T soppressori. Sono in grado di aggregare le piastrine (Blood & Zelter, 1990) e di ritrarre le cellule endoteliali nel loro percorso verso altri organi. Esprimono fattori di crescita autocrini e recettori per ormoni e fattori di crescita che non sono espressi dalle loro controparti normali (Israele, 1984; Aaronson, 1991). Con diversi meccanismi sono o diventano rapidamente resistenti a vari farmaci tossici e citostatici, nonché ai radicali liberi e alle radiazioni ionizzanti (Fojo et al., 1987; Chin et al., 1993; Hall, 1996; Haimovitz-Friedman, 1991; Kramer et al., 1990). Inoltre inducono i fibroblasti e i macrofagi circostanti a cooperare nel processo di crescita del tumore secernendo proteasi (Zucker & Biwas 1994) fattori di crescita (Adam et al., 1994) prostaglandine che facilitano

la proliferazione (Israel, 1990) e agenti angiogenici (Folkman et al. , 1989). Le cellule tumorali raggiungono i vasi al 20° raddoppio (1 mm di diametro, 10^6 cellule) e iniziano a metastatizzare. Al 30° raddoppio (tempo di rilevamento, 1 cm di diametro, 10^9 cellule nel primario) esistono già migliaia o milioni di metastasi microscopiche in tumori normalmente aggressivi e mostreranno resistenza a diverse modalità terapeutiche. Come discusso in precedenza, queste caratteristiche delle cellule tumorali sono del tutto prevedibili. Si verificano in un tempo relativamente breve 10-20 raddoppiamenti, il tempo di raddoppio è in media 100 giorni al momento del rilevamento e molto più breve prima, secondo l'equazione di Gompertziana che definisce la curva di crescita (Israel & Chahinian, 1976). Tenendo conto dell'allungamento del tempo di generazione delle cellule dall'inizio, dove è di circa 24 ore, si può calcolare (stima personale) che tutti i cambiamenti sopra menzionati avverranno in 500-1000 generazioni.

Gli eventi genetici di progressione maligna sono compatibili con un processo non casuale.

Il tempo in cui gli eventi genetici che governano tutti i cambiamenti fenotipici che si accumulano in una cellula cancerosa completamente maligna è breve e richiede un'elevata instabilità genetica (Israel, 1990, Usmani, 1993). Le mutazioni registrate nei geni responsabili della riparazione di errori nella replicazione del DNA (DNA mismatch repair) (Loeb, 1994, Palombo et al., 1994, Friedberg et al., 1995) che possono verificarsi non solo nei tumori ereditari ma anche in alcuni tumori sporadici, possono consentire tale instabilità e la brevità del tempo può anche essere compensata da mutazioni o delezioni ereditarie nei geni oncosoppressori (Weinberg, 1994). Tuttavia, anche se le mutazioni sono, nella maggioranza dei casi, i primi eventi trasformanti, non ne consegue che tutti gli eventi genetici che ne conseguono siano casuali o che siano necessariamente costituiti da mutazioni.

(i) Tutti gli agenti cancerogeni non sono mutageni. Le cellule normali in coltura possono subire trasformazioni se sottoposte a costrizioni, come prevenire le loro confluenze, sopprimendo le comunicazioni cellula-cellula (Parodi & Brambilla, 1977, Parshad & Sandford, 1968, Rubin, 1980, Chowo et al., 1994). Tuttavia, si deve riconoscere che il genoma umano è più resistente alla trasformazione rispetto al genoma murino. Sarebbe molto interessante studiare la trasformazione spontanea di cellule umane normali nelle stesse condizioni.

(ii) Le cellule che subiscono mutazioni per contatto con un agente iniziatore, possono non mostrare alcun cambiamento fenotipico per lunghi periodi di tempo prima che un agente promotore, senza alcun potere mutageno in generale, venga ripetutamente applicato (Delclos et al., 1980, Parson et al., 1995).

(iii) L'instabilità genetica, responsabile di mutazioni casuali, dovrebbe indurre un numero di mutazioni neutre, un fatto che non è stato dimostrato. Quasi tutte le sindromi paraneoplastiche osservate nei tumori umani sono causate da prodotti biologici che giocano un ruolo nella crescita del tumore (Israele, 1991).

(iv) Come accennato in precedenza, è ben stabilito che mutazioni in geni coinvolti nella proliferazione (Weinberg, 0871), o in anti-oncogeni, inducono trasformazione e progressione maligna. Tuttavia, è anche ben noto che i geni non mutati, quando attivati e amplificati o sovra-espressi, possono ampiamente contribuire al comportamento canceroso nelle cellule attraverso una rete di effetti pleiotropici. Ad esempio, il gene BCL2, quando attivato da uno stress ossidativo, inibisce l'apoptosi delle cellule danneggiate (Hocken-Bery et al., 1993), mentre la stessa aggressione induce una perdita di adesione delle cellule alla membrana basale e aumenta le metastasi sperimentali (Kundu , 1995), un processo che richiede l'attivazione di un certo numero di altri geni. Un altro esempio riguarda le proteine da shock termico, inducibili da diversi tipi di aggressioni fisiche e chimiche, e la cui attivazione induce, ad esempio, il gene MDR, uno dei geni coinvolti nella resistenza pleiotropica agli agenti tossici (Osterreich et al., 1993; Fuller et al., 1994; Lindquist&Craig, 1988). Allo stesso modo, l'amplificazione di MDM2, un gene sovraespresso in diversi tumori umani, induce l'inibizione di p53 (Momand et al., 1992). L'amplificazione di MDM2 avviene con l'amplificazione di GLI (un gene dotato di attività trasformante) e CD4 (una chinasi specifica per le cicline D, Khatib et al., 1993). È anche interessante ricordare che le cellule

cancerose esprimono il gene della telomerasi che è represso in quasi tutte le cellule animali normali ma espresso in tutti gli organismi unicellulari, e che assicura una posterità illimitata (Kim et al., 1994; Takoda et al., 1992). Inoltre, un recente studio sulle alterazioni progressive del DNA in un seno apparentemente normale rivela che i cambiamenti che portano a un fenotipo precanceroso progrediscono in modo non casuale (Malins et al., 1995).

Questi fatti nel loro insieme favoriscono l'ipotesi che eventi dannosi, o che minacciano la sopravvivenza e il funzionamento delle cellule, possano, mutageni o meno, indurre una cascata di risposte genetiche che superino le conseguenze del danno iniziale e rendano la cellula capace di affrontare diversi tipi di minacce non correlate. Il fenotipo del cancro è molto simile a un fenotipo di sopravvivenza. Questo comportamento è certamente facilitato da mutazioni in alcuni geni, ma l'insieme di eventi pleiotropico monotono e identico, rapidamente instauratosi che porta a questo fenotipo, sembra essere di natura diversa da quella casuale.

Somiglianza degli eventi genetici osservati nelle cellule cancerose, nei batteri e negli eucarioti unicellulari sotto stress

È stato indicato sopra che gli organismi multicellulari dovevano ereditare il genoma dei loro antenati unicellulari. I geni che partecipano al comportamento maligno come BCL2, i geni dello shock termico, MDM2, i geni della famiglia MDR, la telomerasi, i geni coinvolti nella riparazione di errori di replicazione del DNA e il fenotipo mutatore, ecc., hanno tutti omologhi nei batteri e soprattutto nei lieviti (Langridge, 1991; Fojo, 1987; Chin, 1993; Friedberg, 1995).

Ma è anche noto che i batteri possiedono un sistema di difesa integrato e inducibile, il regulon SOS (Friedberg et al., 1995) che funziona come un vero e proprio programma di risposta alle situazioni di stress. È composto da diversi geni e sebbene attivato da diversi tipi di minacce o danni, dipende dall'attivazione di una singola proteina che inibisce un repressore condiviso da tutti i geni coinvolti, in modo che qualsiasi evento minaccioso che si verifica nell'ambiente induca l'intero sistema (Horri et al., 1981). La sua attivazione porta a diversi tipi di risposte, che comportano ritardo mitotico, diminuzione del metabolismo cellulare e reiniziazione della replicazione del DNA anche se aberrante. Questa parte del sistema "incline agli errori", che introduce errori durante la riparazione del disadattamento piuttosto che lasciare morire le cellule danneggiate, ha garantito il mantenimento della vita unicellulare attraverso cambiamenti di ossigeno nell'atmosfera, eruzioni vulcaniche, impatti meteoritici e sconvolgimenti climatici per 3,5 miliardi di anni. La somiglianza dei geni coinvolti nel cancro e nel programma di difesa dei batteri e degli eucarioti contro i cambiamenti sfavorevoli e la somiglianza del loro funzionamento integrato, ancora una volta, avvalorano l'ipotesi di presentare il cancro come un insieme di risposte al pericolo, ereditate dai nostri antenati unicellulari. Inoltre, sembra mettere in discussione l'applicabilità al cancro della consolidata teoria Luria (Luria & Delbrück, 1943) secondo la quale la resistenza nei batteri è il risultato della selezione di mutazioni casuali. Questo può essere vero per i microrganismi a riposo in un ambiente non ostile, una situazione in cui mutazioni puntiformi casuali possono spiegare la selezione di pochi individui. Ma abbiamo visto che sotto stress i batteri mettono all'opera un sistema inducibile. Allo stesso modo le cellule cancerose già sotto stress a causa dei primi eventi di trasformazione, non rispondono come batteri ingenui ma piuttosto come una colonia di fronte a minacce gravi e prolungate, svelando il loro programma di difesa di cambiamenti fenotipici coordinati.

Sul posto del cancro nell'evoluzione animale

Dal punto di vista di una specie, una malattia che uccide il suo ospite dopo che la sua prole è in grado di sopravvivere senza i genitori, è una malattia neutrale. In tal senso, la costruzione di un programma di controllo che sia in grado di resistere alcuni decenni alla destabilizzazione e ai danni è un buon compromesso tra l'ereditabilità di un programma di difesa unicellulare, e la necessità di consentire l'evoluzione da un lato, e la necessità di mantenere condizioni omeostatiche e un comportamento prevedibile dall'altro. Anche nel caso della predisposizione genetica ereditaria al cancro, la grande maggioranza dei casi soddisfa le condizioni. Il cancro e la leucemia nell'infanzia sono fortunatamente rari ma costituiscono un fallimento del sistema. L'aspettativa di vita più lunga

ora di cui gode la nostra specie è recente; qualche millennio fa, la maggior parte delle persone sarebbe morta prima che si manifestasse il cancro.

Previsioni e domande

Se la teoria proposta nel presente lavoro è corretta si può prevedere che nessun omologo di anti-oncogeni sarà mai trovato negli eucarioti unicellulari (con l'eccezione degli inibitori della ciclina). È anche prevedibile che alcuni geni trovati per essere espressi in diversi tumori animali, come la clusterina (francese et al., 1994) e la pleiotropina (Fang et al., 1992) abbiano omologhi negli eucarioti unicellulari. Tuttavia, sebbene nessun sistema inducibile come l'SOS sia stato finora osservato nelle cellule animali, sembra probabile che esista un sistema genetico integrato. Una domanda che dovrebbe essere affrontata è qual è lo stato esatto del gene USP in *E. coli* (Nystrom & Neidhardt, 1992, 1994) e se esiste un omologo di questo gene negli organismi superiori. Ora alcune domande direttamente collegate a questa teoria attuale. Se il cancro è davvero l'inevitabile conseguenza di un meccanismo di sopravvivenza unicellulare, costruito per tentativi ed errori nel corso dei tempi dall'evoluzione darwiniana, è possibile che una particolare instabilità genetica in alcuni geni abbia un ruolo in questo meccanismo? In altre parole, sarebbe possibile che geni come Rb e p53 con i suoi "punti caldi" e la sua lenta riparazione (Service, 1994) fossero più inclini di altri alle mutazioni, svelando così senza indugio il programma di difesa? La suscettibilità al cancro sporadico potrebbe essere correlata a tale ipermutabilità in alcuni individui? Sondare la questione dell'instabilità genetica nel cancro non può evitare di studiare questi problemi per quanto non ortodossi possano sembrare. Un'altra domanda non ortodossa che deve essere posta: potrebbe essere che le cellule tumorali possano riacquistare la proprietà di diversi procarioti di scambiare il DNA, come è stato talvolta sostenuto (Cadman et al., 1986)? Potrebbe trattarsi di un meccanismo in grado di rafforzare la cooperazione tra le cellule cancerose e di accelerare la progressione? Se la risposta a queste domande è sì, la presente ipotesi avrebbe ricevuto un forte sostegno.

Una parola sulla terapia del cancro

In futuro, potrebbe essere che alcune misure come l'anti-angiogenesi o la terapia genica si dimostreranno efficaci. Nel frattempo, i terapeuti dovrebbero prestare attenzione al lato oscuro del nostro paradigma attuale, secondo il quale un oncologo deve uccidere un massimo di cellule cancerose ancora e ancora, con combinazioni citostatiche di seconda e terza linea quando la prima ha fallito, e misurare la durata della risposta. Una risposta che si accorcia sempre di più con il tempo perché le cellule cancerose sopravvissute a una data terapia diventano più resistenti, più aggressive e più maligne. In convergenza con Schipper (1995), si è portati a sostenere studi controllati di diverse misure meno aggressive per le cellule cancerose (come agenti differenzianti, deprivazione del fattore di crescita, inibizione dello stress ossidativo, intervento metabolico attraverso acidi grassi omega 3 ecc.) con il obiettivo di rendere compatibile un tumore con il prolungamento di una vita relativamente normale. Uccidere l'ultima cellula cancerosa senza uccidere l'ospite è un obiettivo che non è stato ancora raggiunto. Le cellule cancerose sono dotate delle stesse capacità di resistenza e sopravvivenza mostrate dalla vita unicellulare sotto stress attraverso tempi geologici e catastrofi.