

PREFAZIONE

“The global cancer burden is expected to be 28.4 million cases in 2040, a 47% rise from 2020, with a larger increase in transitioning (64% to 95%) versus transitioned (32% to 56%) countries due to demographic changes, although this may be further exacerbated by increasing risk factors associated with globalization and a growing economy. Efforts to build a sustainable infrastructure for the dissemination of cancer prevention measures and provision of cancer care in transitioning countries is critical for global cancer control”.

“Si prevede che l’impatto globale del cancro sarà di 28,4 milioni di casi nel 2040, un aumento del 47% rispetto al 2020, con un aumento maggiore nei paesi in via di transizione (dal 64% al 95%) rispetto ai paesi in transizione ultimata (dal 32% al 56%) a causa dei cambiamenti demografici, sebbene ciò possa essere ulteriormente esacerbato dall’aumento dei fattori di rischio associati alla globalizzazione e ad un’economia in crescita. Gli sforzi per costruire un’infrastruttura sostenibile per la diffusione delle misure di prevenzione del cancro e la fornitura di cure contro il cancro nei paesi in transizione sono fondamentali per il controllo globale del cancro”.

Fonte:

Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

Questi i dati sconcertanti riportati recentemente su “*Ca: A Cancer Journal for Clinicians*”, la rivista scientifica più rappresentativa della American Cancer Society, con un Impact Factor nel 2022 pari a 254,7 il più alto indice di Impact factor tra tutte le riviste scientifiche.

Ad aggiungere ulteriore sgomento l’evidenza che la chemioterapia da sola può fare ben poco nel garantire sopravvivenza e qualità di vita nelle forme più gravi di neoplasia, laddove il ruolo principale è svolto dalla diagnosi precoce e dalla terapia chirurgica, e quindi dai progressi che si stanno registrando in questi due ambiti.

Alla luce di questi risultati e tenendo presente che il cancro non è una singola entità ma un gruppo di patologie correlate, è sicuramente logico pensare che la nostra capacità di invertire la tendenza all’aumento dell’incidenza delle patologie tumorali debba fondarsi sulla prevenzione e sullo

sviluppo di terapie che si ispirino a paradigmi innovativi, capaci di trascendere le dinamiche di citotossicità associate agli agenti chemioterapici attualmente in uso.

In questo contesto, trova collocazione quest'ultimo lavoro del Dottor Giuseppe di Bella, che riporta e sottolinea i meccanismi molecolari alla base della scarsa efficacia della chemioterapia da sola nelle forme più gravi di patologia tumorale. Il libro si sofferma sull'importanza di sviluppare alcuni aspetti di ricerca e di cura legati alla biologia delle cellule staminali tumorali, ormai ritenute le protagoniste della diffusione metastatica tumorale. Vengono evidenziate le caratteristiche di queste cellule e i tratti molecolari comuni alla staminalità e alla deriva tumorale che può insorgere a partire dalle stesse cellule staminali a seguito dell'alterazione dei delicati equilibri che regolano le interconnessioni tra proliferazione, differenziamento cellulare e morte cellulare programmata. Il libro sottolinea le varie strategie "adattogene" con cui le cellule staminali tumorali sfuggono all'azione citotossica della chemioterapia, riprendendo la loro attività metastatica alla sospensione del trattamento chemioterapico. Tra le strategie adattogene viene dato ampio riscontro alle mutazioni geniche e alle complesse modulazioni della trasduzione del segnale molecolare legate al controllo della identità cellulare, intesa come mantenimento del fenotipo cellulare, e attuazione della capacità differenziativa staminale in risposta al danno tissutale, con estensione ai processi di migrazione, aggregazione e adesione cellulare. Particolarmente pregevole al riguardo il richiamo puntuale al ruolo della matrice extracellulare, ai meccanismi di adesione focale, ed alle correlazioni che si stabiliscono tra queste componenti e il ciclo cellulare, l'elaborazione e presentazione dell'antigene, l'attivazione del proteasoma, le segnalazioni PI3K, Wnt, TGF- e l'omeostasi citoplasmatica del calcio.

Nell'analisi di questi complessi fenomeni viene collocata la necessità di una terapia basata sull'azione sinergica di molecole che coniughino l'azione antiproliferativa con quella differenziativa, antiangiogenica, antiossidante, antimetastatica (con impatto sui meccanismi di adesione focale e migrazione cellulare) e immunomodulante. In questa ottica trova spazio la trattazione esaustiva dei meccanismi molecolari individuali e sinergici legati all'azione dell'octreotide, dell'acido retinoico, della vitamina D, della melatonina, del butirrato. Viene discusso come l'azione sinergica di tali molecole possa integrarsi ulteriormente con l'azione pleiotropica di molecole biologiche come lisozima, alfa-lattoalbumina e lattoferrina.

Nell'analisi dell'azione antitumorale individuale e combinata di queste molecole l'Autore affronta un tema estremamente attuale e innovativo, quello della riprogrammazione cellulare. Questo termine fu introdotto alcuni anni fa allorché gli studi di Shinya Yamanaka e John B. Gurdon portarono a dimostrare che nessun destino cellulare fosse inesorabilmente segnato. Così i due scienziati trovarono che era possibile far tornare cellule somatiche umane adulte (ad esempio

fibroblasti della pelle) ad uno stadio di cellule staminali simil-embrionali, capaci a loro volta di trasformarsi in tutte le cellule differenziate che andrebbero a comporre un individuo adulto. Per questi loro studi, Yamanaka e Gurdon ricevettero il premio Nobel in Medicina nel 2012.

In quest'opera il lettore troverà un richiamo fondamentale al concetto di riprogrammazione cellulare visto in ambito oncologico, ossia come modalità di una azione epigenetica, immunitaria, metabolica, bioenergetica, biomeccanica finalizzata a mantenere costante l'equilibrio organico fisiologico delle reazioni vitali. L'analisi dei meccanismi molecolari legati all'azione differenziativa delle molecole facenti parte della multiterapia riportata nell'opera suggerisce la possibilità che molecole ad azione morfogenetica come l'acido retinoico, la melatonina, la Vitamina D e il butirrato possano operare una riprogrammazione delle cellule staminali tumorali, riattivando in tutto o in parte la loro capacità differenziativa. Anche se fondamentali nel meccanismo di disseminazione metastatica, le cellule staminali tumorali condividono molteplici meccanismi e vie di trasduzione molecolare del segnale con le normali cellule staminali, quali le cellule staminali embrionali e le cellule staminali mesenchimali, residenti nei vari tessuti del nostro corpo. Dall'analisi della letteratura emerge come la melatonina possa indurre apoptosi ma anche differenziamento in cellule staminali tumorali umane derivate da tumore mammario (Effects of melatonin on apoptosis and cell differentiation in MCF-7 derived cancer stem cells. Koçak N, Dönmez H, Yildirim İH. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018 Sep 30;64(12):56-61. Effect of Melatonin in Epithelial Mesenchymal Transition Markers and Invasive Properties of Breast Cancer Stem Cells of Canine and Human Cell Lines. Gonçalves Ndo N, Colombo J, Lopes JR, Gelaleti GB, Moschetta MG, Sonehara NM, Hellmén E, Zanon Cde F, Oliani SM, Zuccari DA. *PLoS One*. 2016 Mar 2;11(3):e0150407. doi: 10.1371/journal.pone.0150407. Targeting cancer stem cells by melatonin: Effective therapy for cancer treatment. Maroufi NF, Vahedian V, Hemati S, Rashidi MR, Akbarzadeh M, Zahedi M, Pouremamali F, Isazadeh A, Taefehshokr S, Hajazimian S, Seraji N, Nouri M. *Pathol Res Pract*. 2020 May;216(5):152919. doi: 10.1016/j.prp.2020.152919. Melatonin and its derivative disrupt cancer stem-like phenotypes of lung cancer cells via AKT downregulation. Phiboonchaiyanan PP, Puthongking P, Chawjarean V, Harikarnpakdee S, Sukprasansap M, Chanvorachote P, Priprem A, Govitrapong P. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021 Dec;48(12):1712-1723. doi: 10.1111/1440-1681.13572).

Allo stesso modo, l'acido retinoico (all-trans) si è dimostrato in grado di riprogrammare cellule staminali tumorali *in vitro* ed *in vivo*, inibendo la recidiva metastatica in modelli animali di tumori al seno (Photothermal hyaluronic acid composite hydrogel targeting cancer stem cells for inhibiting recurrence and metastasis of breast cancer. Wang T, Yu Y, Wang B, Jiang T, Meng X, Zhao X. *Int J Biol Macromol*. 2023 Aug 19;252:126358. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126358).

È ormai evidente che cellule tumorali disseminate negli organi secondari possono rimanere dormienti per anni o decenni prima di riattivarsi in metastasi evidenti. I segnali microambientali che portano al rimodellamento della cromatina e delle capacità trascrizionali delle cellule staminali tumorali possono controllare sia l'insorgenza di questo stato dormiente che la fuga dalla dormienza, con conseguente recidiva metastatica. Uno studio recente ha dimostrato che l'acido retinoico (all-trans) era in grado di promuovere l'acquisizione di uno stato dormiente (non-metastatico) in cellule staminali tumorali, inducendo un programma trascrizionale associato ad una inibizione proliferativa con aumento della capacità differenziativa *in vitro*, assieme ad un blocco della tumorigenesi e della diffusione metastatica in modelli animali *in vivo* (5-Azacytidine- and retinoic-acid-induced reprogramming of DCCs into dormancy suppresses metastasis via restored TGF- β -SMAD4 signaling. Singh DK, Carcamo S, Farias EF, Hasson D, Zheng W, Sun D, Huang X, Cheung J, Nobre AR, Kale N, Sosa MS, Bernstein E, Aguirre-Ghiso JA. *Cell Rep.* 2023 Jun 27;42(6):112560. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112560).

Questi esempi rappresentano soltanto una piccola parte della mole di dati che si sta accumulando nella letteratura scientifica internazionale più accreditata a sostegno del fatto che componenti cardine della multiterapia riportata nella presente opera siano in grado di promuovere meccanismi molecolari specificamente orientati alla riprogrammazione della componente staminale tumorale verso fenotipi con riacquisita capacità differenziativa, e ridotta proliferazione, pertanto associati a marcata riduzione del potenziale metastatico *in vivo*.

Come sottolineato nell'opera, alcuni dei componenti della multiterapia discussa non si limitano ad agire a livello tumorale, ma svolgono una importante azione nella difesa contro agenti patogeni, batterici, virali e parassitari. Ad esempio, la melatonina svolge un ruolo fondamentale nel promuovere il sistema neuroimmuno-endocrino e svolge anche la funzione di potente antiossidante con potenziale terapeutico in numerose malattie. La melatonina è efficace nel prevenire il danno cellulare in condizioni acute (sepsi, asfissia nei neonati) e croniche (malattie metaboliche e neurodegenerative, cancro, infiammazioni, invecchiamento) (New perspectives in melatonin uses. Carpentieri A, Díaz de Barboza G, Areco V, Peralta López M, Tolosa de Talamoni N. *Pharmacol Res.* 2012 Apr;65(4):437-44. doi: 10.1016/j.phrs.2012.01.003). Inoltre, la melatonina si è rivelata efficace anche nella lotta contro diversi batteri, parassiti, funghi e virus. È stato dimostrato che l'integrazione di melatonina protegge da diverse infezioni virali neurotrofiche, tra cui WNV-25, virus della foresta Semliki (SFV), virus dell'encefalomiocardite (EMCV) e virus dell'encefalomielite equina venezuelana (VEEV) (Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: Current evidence and new findings. Bahrampour Juybari K, Pourhanifeh

MH, Hosseinzadeh A, Hemati K, Mehrzadi S. *Virus Res.* 2020 Oct 2;287:198108. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198108. Role of Melatonin on Virus-Induced Neuropathogenesis-A Concomitant Therapeutic Strategy to Understand SARS-CoV-2 Infection. Wongchitrat P, et al. *Antioxidants (Basel)*. 2021. PMID: 33401749).

Al riguardo l'azione antivirale della melatonina è risultata essere associata ad una inibizione della apoptosi neuronale e della neuroinfiammazione (Antiviral effect of melatonin on Japanese encephalitis virus infection involves inhibition of neuronal apoptosis and neuroinflammation in SH-SY5Y cells. Kitidee K, Samutpong A, Pakpian N, Wisitponchai T, Govitrapong P, Reiter RJ, Wongchitrat P. *Sci Rep.* 2023 Apr 13;13(1):6063. doi: 10.1038/s41598-023-33254-4).

Importanti azioni antivirali e di mantenimento dell'immunità innata sono anche attribuibili all'acido retinoico (All-*trans* Retinoic Acid Inhibits Hepatitis B Virus Replication by Downregulating HBx Levels via Siah-1-Mediated Proteasomal Degradation. Han J, Jang KL. *Viruses.* 2023 Jun 27;15(7):1456. doi: 10.3390/v15071456. Retinoic acid-inducible gene 1 (RIG-1) and IFN- β promoter stimulator-1 (IPS-1) significantly down-regulated in the severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Nahavandi-Parizi P, Kariminik A, Montazeri M. *Mol Biol Rep.* 2023 Jan;50(1):907-911. doi: 10.1007/s11033-022-07981-2. Retinoic acid receptor activity is required for the maintenance of type 1 innate lymphoid cells. Asahi T, Abe S, Tajika Y, Rodewald HR, Sexl V, Takeshima H, Ikuta K. *Int Immunol.* 2023 Mar 14;35(3):147-155. doi: 10.1093/intimm/dxac057).

In conclusione, l'opera affronta in maniera chiara e senza semplificazioni fuorvianti il tema complesso della prevenzione terziaria delle patologie tumorali, già diagnosticate, accertate ed in cura. Un libro destinato a suscitare l'interesse non soltanto degli addetti ai lavori, ma anche di quanti, toccati direttamente o indirettamente dalla malattia sentono la necessità di dover cercare nuove prospettive di cura. Il lettore verrà condotto attraverso un percorso transdisciplinare in cui la cura di patologie tumorali ed infettive, basata sulla azione combinata e sinergica di specifiche molecole, emerge come risultato di un lungo cammino, oggi sostenuto da evidenze prodotte da Oncologi, Biologi, e Biologi Molecolari.

Carlo Ventura

Professore di Biologia Molecolare

Scuola di Medicina

Università di Bologna