

# PREFAZIONE

**S** secondo il National Cancer Institute dei National Institutes of Health (NIH), nel 2017 si sono verificati negli USA più di un milione e mezzo di casi con una diagnosi di neoplasia

Oltre alla severità del problema per le condizioni fisiche di queste persone e allo stress emotivo derivante da una simile diagnosi si aggiungeranno sofferenze spesso inenarrabili per i loro familiari, oltre a costi che stanno diventando sempre più difficilmente sostenibili per i pazienti stessi, per le famiglie e per le pubbliche amministrazioni. I dati forniti dal National Cancer Institute del NIH, una delle istituzioni più importanti al mondo in ambito oncologico, come in altri contesti biomedici, indicano come un'azione preventiva si stia già traducendo in una riduzione del numero di nuovi casi. Si spera quindi che forme avanzate di prevenzione possano anche riflettersi favorevolmente nella riduzione del peso del problema cancro, sia in termini di drammaticità della sua progressione nella vita dei pazienti, sia in termini di aumento del numero dei pazienti sopravvissuti sia della loro qualità di vita.

**Il cancro non è una singola entità ma un gruppo di patologie correlate.** La sua stessa complessità emerge dalle recenti acquisizioni che vedono in alterazioni della capacità differenziativa e proliferativa delle cellule staminali residenti in ogni tessuto del corpo umano una causa fondamentale nella disseminazione metastatica delle neoplasie, al punto di parlare di “*cancer stem cells*” per identificare una popolazione probabilmente eterogenea di elementi staminali che ha perso la capacità di garantire il potenziale di autoriparazione dei nostri tessuti, trasformandosi addirittura in elementi che promuovono una strada spesso di non-ritorno come la diffusione metastatica.

In questo universo, i cui intimi meccanismi ancora restano da comprendere, si intrecciano modificazioni importanti dell'espressione genica e dell'epigenetica, ossia di quei complessi meccanismi legati all'architettura del genoma, della sua parte non-codificante che oggi si manifesta come un orchestratore fondamentale dei processi trascrizionali. Nelle dinamiche del processo neoplastico e della sua diffusione emergono i dati della disregolazione di un mondo che ci appare sempre più complesso man mano che cerchiamo di comprenderlo: si pensi solo al fatto che molte piccole molecole proteiche, essenziali nella regolazione dei destini cellulari, si scoprono avere recettori non più solo sulla superficie ma anche all'interno delle cellule, nel nucleo (meccanismi intracrinici). Si consideri ancora la scoperta alquanto recente che la maggior parte delle molecole segnale non sono molecole “nude”, incapaci di

penetrare all'interno delle cellule e per questo legate necessariamente a espletare la loro funzione attraverso recettori posti sulla superficie cellulare. Oggi sappiamo che la maggior parte delle molecole è impacchettata all'interno di vescicole dalle dimensioni nanometriche, gli esosomi, che le cellule forgianno al loro interno generando un "ensemble" di peptidi, di microRNA (molecole capaci di modulare l'espressione di quantità sbalorditiva di trascritti), di RNA a lunga catena e, come si scopre da poco, anche filamenti di DNA. Le cellule creano di continuo "pacchetti di informazioni" che si scambiano in un traffico incessante, consentendo l'internalizzazione e l'azione intracellulare di molecole che per la loro stessa natura chimica non potrebbero di per sé oltrepassare la membrana plasmatica cellulare. Ognuno di questi meccanismi, ancora in continua via di comprensione, genera armonia ed equilibrio nella regolazione fisiologica cellulare, ma può alterarsi attraverso una molteplicità di fenomeni per diventare fonte di patologie, incluse quelle neoplastiche. Che cosa dire poi del fatto che molti meccanismi che sono essenziali durante l'embriogenesi e che operano nella stessa vita adulta per garantire l'identità di cellule e tessuti possano alterarsi fino al punto da non garantire più questa identità, la cui perdita può contribuire all'insorgenza di tumori. Diverse evidenze mostrano come lo stesso processo neoplastico possa coinvolgere distorsioni di meccanismi molecolari che nella vita adulta ricapitolano in maniera anomala processi di sviluppo embrio-fetale.

In questo panorama così complesso e a volte disarmante per le drammatiche conseguenze che l'alterazione di normali dinamiche molecolari opera sulla salute umana, si resta spesso sgomenti. La ricerca continua, dovendo non di rado sfatare dogmi e paradigmi consolidati per poter affermare o anche solo verificare nuove ipotesi, nuove potenzialità e speranze future di cura.

Che fare nel frattempo, mentre ancora si aspettano scoperte che rappresentino svolte epocali?

**La Prevenzione resta sicuramente una strategia essenziale, un approccio così importante in ambito biomedico da essere considerato sempre attuale e necessario anche quando il progresso della terapia e della diagnosi dovesse arrivare a porre risoluzioni definitive, come si spera accada presto per il problema del cancro.**

Ho letto con grande piacere quest'opera di Giuseppe Di Bella, una trattazione da tempo attesa. **Vengono affrontati con estremo rigore, chiarezza e modernità i temi della prevenzione primaria e secondaria dei tumori.** I capitoli dedicati all'alimentazione, alla costituzione e alla funzione degli alimenti sono un validissimo vademecum per chiunque voglia adottare un regime alimentare sano e mirato a prevenire l'insorgenza di patologie tumorali. Pregevole e di grande utilità la parte dedicata alla trattazione dei cancerogeni esogeni, sia chimici che fisici, e anche infettivi. Oltre a una analisi dei loro meccanismi d'azione, e

a elenchi dettagliati e aggiornati, vengono anche fornite informazioni preziose su molteplici sostanze cancerogene in relazione all'ambiente di lavoro. Vengono presi in considerazione eventi e meccanismi fino a ora trascurati o solo marginalmente trattati, come ad esempi il ruolo mutageno, e quindi potenzialmente cancerogeno, di molti chemioterapici, i cui derivati, frutto del loro metabolismo nel corpo dei pazienti, vengo eliminati nell'ambiente attraverso le vie urinarie e digestive dei pazienti trattati con tali sostanze, contribuendo a innalzare il rischio genotossico e mutageno per tutta la collettività. Vengono analizzate in dettaglio le relazioni tra abitudini di vita e insorgenza di tumori. Ampio spazio viene dedicato alla struttura e funzione del genoma, alla sua sensibilità alle energie fisiche, quali radiazioni ionizzanti e non, campi elettromagnetici. Ampia e dettagliata è la trattazione degli agenti infettivi che si sono dimostrati in grado di alterare l'espressione genica e la trasduzione del segnale molecolare, comportando rischi documentati di insorgenza neoplastica.

**L'opera si concentra in dettaglio sull'importanza e sulla possibilità di effettuare una prevenzione farmacologica dell'insorgenza tumorale.**

La trasformazione maligna emerge come processo dinamico che risulta dall'accumulo di molteplici alterazioni genetiche ed epigenetiche che danno origine a una complessa rete di percorsi patologici di segnalazione molecolare. Il rimodellamento del microambiente tissutale durante la trasformazione maligna gioca un ruolo chiave bidirezionale (dalla *nanotopografia* tissutale alle cellule in essa contenute e viceversa), mantenendo e stimolando la crescita tumorale e le metastasi. Alcune caratteristiche distintive dei tumori, ormai riconosciute dalla comunità scientifica, includono: l'autosufficienza rispetto a segnali di crescita (stimolazione autocrina e intracrina – legata a recettori/ligandi intracellulari), l'insensibilità a segnali che contrastano la crescita cellulare, un potenziale replicativo praticamente illimitato, la capacità di eludere l'apoptosi, il sostegno dell'angiogenesi, l'evasione immunitaria, l'invasione dei tessuti, la capacità di dare origine a metastasi. Ognuna di queste condizioni deriva dalla rottura di un delicato equilibrio fisiologico, operata dalla *collaborazione* di molteplici meccanismi di trasduzione del segnale e dalla *solidarietà* del microambiente tumorale.

La teoria delle cellule staminali tumorali predice che un piccolo numero di cellule nell'ambito del tumore, le cellule staminali tumorali appunto, siano resistenti alla chemioterapia convenzionale e alla radioterapia. Si ritiene che le cellule staminali tumorali svolgano un ruolo cruciale anche nel mantenimento della crescita tumorale e nell'inizio del processo metastatico. La chemioterapia e la radioterapia agiscono sulle cellule attivamente proliferanti del tumore, le "*cancer transit amplifying cells*". Al contrario le cellule staminali tumorali proliferano lentamente e non sono influenzate dalla chemio e radio-terapia. Per questo motivo, queste strategie terapeutiche non sono in grado di mantenere un controllo prolungato del processo tumorale.

**L'opera di Giuseppe Di Bella analizza a fondo le strategie che sono state introdotte negli ultimi anni, avendo come target molecolare percorsi specifici.** Molti farmaci “biologici” basati su di un robusto razionale collegato alla comprensione di meccanismi patologici ben definiti sono ormai disponibili per oncologi clinici. Sono stati ottenuti risultati promettenti o addirittura eccellenti in alcuni tipi di tumori. Tuttavia, utilizzati singolarmente o in combinazione con un trattamento più convenzionale, tali approcci finora non hanno sostanzialmente migliorato la prognosi della maggior parte dei tipi di tumori in stadio avanzato.

Appare ormai evidente che debbano essere presi in considerazione approcci alternativi e nuovi paradigmi terapeutici basati sulla comprensione fisiopatologica complessiva della biologia del cancro, anche con riferimento alla natura delle cellule staminali tumorali.

In questo contesto, vengono riportati e discussi i riscontri ottenuti dallo studio delle interazioni tra cellule tumorali e tessuti embrionali, sottolineando come lo sviluppo del tumore sia ridotto o addirittura soppresso dal microambiente embrionale *in vivo*. È a questo punto importante sottolineare come la somministrazione di sostanze cancerogene durante l'organogenesi provochi malformazioni embrionali, senza portare alla formazione di tumori nella prole. Al contrario, quando l'organogenesi è completa, la somministrazione di sostanze cancerogene aumenta la frequenza di tumori nella prole.

Nell'opera trova un forte razionale la trattazione del ruolo di molecole naturali quali l'acido retinoico e l'acido butirrico. Il primo è infatti in grado di creare un contesto epigenetico di rilassamento della cromatina, essenziale per l'interazione con fattori di trascrizione della famiglia delle “Zinc Fingers” e “Homeodomains”, implicati in processi differenziativi. Il secondo, agisce creando orientamenti differenziativi specifici e complessi. **Anche il ruolo della melatonina viene ampiamente trattato per la sua importanza non solo nella terapia ma anche nella prevenzione farmacologica del insorgenza dei tumori.** Questa molecola controlla infatti molteplici eventi in grado di impattare sulle dinamiche molecolari delle cellule staminali tumorali:

1. modulando i loro *ritmi circadiani* di espressione genica e proteica;
2. inducendo l'autofagia e quindi una azione citotossica in cellule staminali capaci di iniziare il glioma, una sottopopolazione di cellule staminali tumorali nel contesto di glioblastomi maligni, responsabili dello sviluppo e della progressione tumorale, della farmaco resistenza e delle recidive;
3. incrementando l'azione antitumorale di altre molecole segnale naturali quali *fisetin* (bioflavonoide vegetale);
4. inducendo la metilazione di specifici promotori (ABCG2/BCRP promoter), che si configura come un nuovo meccanismo per aggirare la resistenza multipla farmacologica (multidrug resistance) in cellule staminali tumorali cerebrali;

5. riducendo in maniera recettore- dipendente la proliferazione e la trasformazione neoplastica.

**Lo spazio dedicato al ruolo delle vitamine, colma una lacuna spesso presente nella trattazione sia di approcci terapeutici che di strategie preventive tracciabili in ambito oncologico.** Ad esempio, la forma attiva della vitamina D,  $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ , è stata associata al controllo del metabolismo, della crescita cellulare, del differenziamento, inducendo inoltre effetti antiproliferativi, apoptosi, e risposte immuni adattative/innate, oltre alle sue funzioni di controllo dell'integrità ossea e dell'omeostasi del calcio. Inoltre,  $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  modula l'espressione di geni circadiani nelle cellule staminali derivate da tessuto adiposo (ADSCs), inducendo la sincronizzazione dell'espressione dei geni BMAL1 e PER2, indicando un ruolo essenziale della Vitamina D3 nel controllo degli orologi molecolari, a loro volta essenziali nel regolare il posizionamento dell'omeostasi cellulare lungo la sottile linea di confine che separa la crescita normale da quella patologica o neoplastica.  $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2$  coopera con BRCA1 svolgendo un ruolo essenziale nella acetilazione del promotore di p21waf1 e nella inibizione di cellule tumorali e di cellule staminali tumorali della mammella. Le attuali conoscenze sulla potente azione antitumorale della vitamina D3 sono attualmente completate dal riscontro della sua capacità di indurre apoptosi in subpopolazioni di cellule cancerose gastriche, di modulare l'espressione di geni della pluripotenza in cellule germinali testicolari tumorali *in vitro* e *in vivo* e di sopprimere l'espressione della telomerasi e della crescita di tumori umani attraverso il microRNA-498.

Questi aspetti si compenetrano nella trattazione dedicata alla inibizione dei meccanismi di crescita tumorale, in cui si colloca l'analisi degli effetti molecolari del GH, della prolattina e di svariati fattori di crescita. Vengono affrontate in dettaglio le problematiche relative alla alterazione degli equilibri tra proliferazione e differenziamento, con riferimento al ruolo della angiogenesi e alla capacità della somatostatina di inibire tale processo e la crescita tumorale. Tutti i dati vengono discussi col supporto di un documentazione bibliografica imponente, solida e aggiornata, anch'essa compendio prezioso all'intera opera.

Un altro contributo di rilievo, tra i tanti forniti da quest'opera, viene dalla discussione del ruolo dei lipidi nella modulazione della crescita cellulare normale e patologica, e in genere dall'analisi della *lipidomica* nel contesto della prevenzione farmacologica del processo tumorale.

Nel complesso, viene creata una premessa di grande rilievo per lo sviluppo di tutta la parte dedicata alla descrizione dettagliata dei farmaci utilizzabili nella prevenzione primaria, con specifiche analisi in merito alla composizione, alla posologia e alle modalità di somministrazione (si veda la parte dedicata ai moduli fisso e variabile di assunzione delle varie molecole). Di grande interesse anche lo sviluppo della prevenzione secondaria e primaria.

**Nella parte iniziale, l'opera si articola nella presentazione del Metodo Di Bella, fornendone come solo Giuseppe Di Bella poteva fare, le basi razionali, i percorsi storici, l'iter travagliato a livello istituzionale, le applicazioni effettuate in ambito oncologico, i risultati conseguiti.**

In conclusione, si tratta di un'opera complessa capace di suscitare curiosità e interesse da parte non soltanto degli addetti ai lavori ma anche di quanti si confrontano direttamente o indirettamente con un problema in crescita e dalle connotazioni drammatiche.

Il messaggio che emerge dalla lettura è che il tema della Prevenzione del Cancro sta evolvendo verso una vera e propria Scienza della Prevenzione mirata allo specifico problema. Una Scienza capace di osservare i fenomeni da molti punti di vista, in una ottica trans-disciplinare, in cui il contributo dell'oncologo non può non intersecarsi con quello di Biologi, Biologi Molecolari, Bio-Informatici e Fisici capaci di investigare le dinamiche della espressione genica, dell'epigenetica e dei processi di riparazione tissutale da un punto di vista trasversale e generale, ancor prima di calarsi nello specifico universo della trasformazione neoplastica.

Questa nuova Scienza della Prevenzione si sta sempre più configurando come possibilità di attingere alle più recenti scoperte scientifiche, quali quelle riguardanti la *riprogrammazione* delle cellule staminali normali e tumorali, che considerano i destini cellulari non necessariamente segnati in modo irreversibile, ma modulabili con precisione fino ad ottenere risultati fino a poco fa impensabili. Prevenire dunque per potenziare la difesa dei nostri equilibri molecolari e biofisici più fini, utilizzando la capacità di intraprendere stili di vita coerenti con questa finalità, assieme all'impiego di molecole naturali e di sintesi per stimolare il nostro potenziale intrinseco di auto-riparazione, una prerogativa di ogni vivente, senza la quale nessun approccio terapeutico potrebbe trovare una conclusione favorevole.

**CARLO VENTURA**

*Professore di Biologia Molecolare  
Scuola di Medicina,  
Università di Bologna*