



**Roberto Benelli - Stefania Capecchi**

**LA PREVENZIONE ONCOLOGICA  
COME PROGETTO DI VITA**  
(prima edizione)

**LILT PRATO - 2025**



---

# **“LA PREVENZIONE ONCOLOGICA COME PROGETTO DI VITA”**

## Indice

<b>Prefazione .....</b>	<b>5</b>
<b>Il cancro: una storia che viene da lontano .....</b>	<b>7</b>
<b>Breve storia dell’Oncologia .....</b>	<b>19</b>
<b>La cancerogenesi .....</b>	<b>24</b>
<b>Le caratteristiche del cancro .....</b>	<b>27</b>
<b>Infiammazione cronica e cancro .....</b>	<b>28</b>
<b>I tumori maligni più frequenti in Italia nel 2023 .....</b>	<b>38</b>
<b>I fattori di rischio dei tumori più frequenti .....</b>	<b>39</b>
<b>Fotoalbum oncologico .....</b>	<b>42</b>
<b>La prevenzione in oncologia .....</b>	<b>48</b>
<b>Affrontare la malattia dopo la diagnosi.....</b>	<b>51</b>
<b>Approfondimenti .....</b>	<b>56</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>63</b>



---

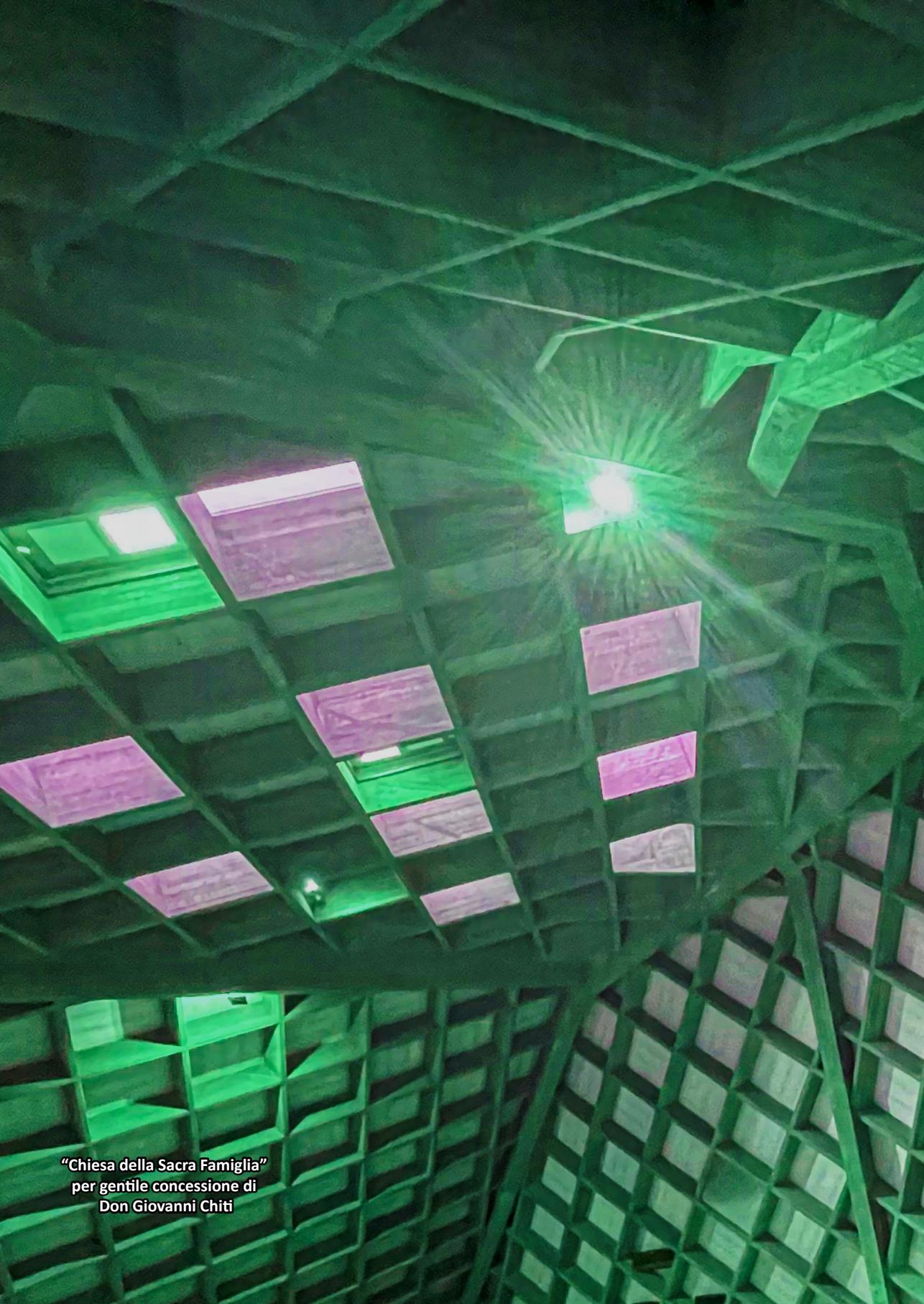
## Prefazione

Una domanda che, prima o poi, ciascuno di noi si pone è se sia possibile prevenire il cancro o se, con il passare degli anni, siamo tutti destinati, inesorabilmente, ad incontrare questo ospite invadente e indesiderato. Ed allora il nostro compito è “cercare di prevenirlo ed insegnare a prevenirlo” adottando corretti stili di vita e la cura dell’ambiente (prevenzione primaria) ed effettuando esami di prevenzione attiva. O anche andargli incontro sottoponendoci periodicamente ad indagini clinico-strumentali (prevenzione secondaria), soprattutto nei soggetti con anamnesi familiare positiva per patologia neoplastica. In questo modo è possibile anticipare la diagnosi ed intervenire con le terapie più efficaci prima ancora che la malattia si manifesti clinicamente e vada in progressione. **“Prevenzione oncologica come progetto di vita”** si può riassumere nell’impegno personale per la tutela della propria salute che comporta alcuni adempimenti quali: l’adozione di un corretto stile di vita e l’esecuzione di controlli periodici fin dalla giovane età mediante screening personali o programmati. Si sta infatti assistendo ad un incremento della patologia neoplastica non solo nei soggetti anziani ma anche al di sotto dei 50 anni e nei più giovani. È un motivo di forte preoccupazione, soprattutto nella popolazione più anziana, non poter più accedere nel prossimo futuro, a livelli minimi di assistenza sanitaria ed alle cure necessarie che, in campo oncologico, sono sempre più costose.

La LILT, sede di Prato, è fortemente impegnata nel portare avanti “la prevenzione primaria sia personale sia con la cura dell’ambiente” nelle scuole dell’ Area pratese perchè, solo con l’educazione sanitaria, una presa di coscienza e la forte motivazione dei giovani, si possono raggiungere risultati concreti.

**Dr. Roberto Benelli M.D.**  
(Presidente LILT sede di Prato)

**Prato, 15 Dicembre 2024**



**"Chiesa della Sacra Famiglia"**  
per gentile concessione di  
Don Giovanni Chiti

## Il cancro: una storia che viene da lontano

**Il termine cancro (dal greco Karkinos = granchio) è attribuito ad Ippocrate di Kos (V sec. a.C.), padre della medicina.** All'illustre medico greco si deve l'osservazione che "i tumori solidi", con le loro emanazioni, assomigliano alle chele di un granchio. La storia del cancro comincia da lontano! Ritroviamo il suo inizio nel **papiro di Smith**, lungo quasi cinque metri, che risale al 2500 a.C.: nel 1862 è giunto in possesso dell'egittologo **Edwin Smith** (1822-1906) ma è stato tradotto solo nel 1930. Il papiro comprendeva una raccolta di insegnamenti attribuiti ad **Imphotep**, architetto, medico e astronomo egiziano vissuto dal 2700 al 2630 a.C. circa. È stato un personaggio chiave nella storia della medicina egizia e oggetto di culto presso la sua tomba, situata nel deserto antistante la città di Menfi, e poi in tutto l'Egitto. Gli furono dedicati almeno tre templi! Quello di Menfi, chiamato dal popolo Greco Asclepieo (Esculapio), era un importante polo ospedaliero e una rinomata scuola di magia e medicina. Imphotep è ritenuto autore del papiro di Smith in cui sono raccolti e descritti 48 casi clinici che riguardavano lesioni traumatiche in varie parti del corpo. Nel caso 45 vengono descritte tumefazioni al petto che al tatto possono essere paragonate al "*frutto acerbo dello hemat, freddo e duro*" e fanno pensare alla prima manifestazione conosciuta di un cancro avanzato del seno. Anche nel **papiro di Ebers** (1500 a.C.) si trova un riferimento a lesioni tumorali. Il rotolo di papiro, lungo 20 metri, prende il nome da George Ebers che lo acquistò a Tebe nel 1873-74; attualmente è conservato all'Università di Lipsia (Germania). Nel papiro sono riportate diagnosi e prescrizioni mediche che confermano l'esistenza di una vasta cultura medica presso il popolo egiziano anche se frammentata: ogni medico curava una sola malattia come riporta **Erodoto**. Nelle Storie, scritte intorno al 440 a.C., l'Autore racconta di Atossa, regina di Persia, figlia di Ciro e moglie di Dario (imperatori achemenidi), colpita da una insolita malattia caratterizzata da un nodulo al petto che gemeva sangue. Anche in questo caso si trattava, probabilmente, di un cancro al seno che sembra le venisse asportato dallo schiavo greco Democede. Dopo queste iniziali e frammentarie descrizioni ci spostiamo nel lontano sito archeologico di Chiribaya, situato in una pianura nell'estremo meridionale del Perù, ai confini del deserto di Atacama: vi si trovano centinaia di tombe che contengono i resti mummificati dei membri della tribù Chiribaya. Nel 1990 il professor **Arthur Aufderheide** (1922-2013), paleopantologo

all’Università del Minnesota, esperto nella dissezione delle mummie, eseguendo autopsie sui resti mummificati reperibili rinvenne una tumefazione ossea maligna, probabilmente un osteosarcoma, sul braccio di una mummia di una donna dell’età di circa 35 anni. Altri reperti sono stati rinvenuti nelle catacombe di Alessandria su mummie egiziane di 2000 anni. Al paleontologo britannico **Louis Leakey** (1903-1972), scopritore di “Lucy”, uno dei più antichi scheletri umani, datato circa 3,2 milioni di anni, e conservato al museo di Addis Abeba, è attribuita la scoperta, in un sito vicino, di una mascella del 4000 a.C. con i segni di un linfoma. Se questo è il reperto più antico di tumore maligno **il cancro può essere considerato il morbo più antico riscontrato in un essere umano.** La sua rarità in tempi passati può essere spiegata con l’alta mortalità della popolazione in giovane età. Le prime conoscenze di interesse scientifico risalgono a circa 2000 anni fa con **Aulo Cornelio Celso** e **Galen di Pergamo** che, nel I e II sec. d.C., descrivono i segni clinici dell’infiammazione acuta: *rubor, calor, tumor, dolor, functio laesa*. Dovranno però passare più di 1600 anni prima di arrivare alla scoperta della cellula che avvenne nel 1665 ad opera del biologo britannico **Robert Hooke** (1635-1703) che la descrisse utilizzando, per le sue ricerche, uno dei primi microscopi ottici costruiti in Italia da Giuseppe Campani. Solo nel 1839 il fisiologo tedesco **Theodor Schwann** (1810-1882) dimostrò che i tessuti animali sono costituiti da cellule che originano dalla divisione di elementi primitivi preesistenti. Un grande impulso allo studio della biologia cellulare si deve agli ingegneri tedeschi **Max Knoll** (1897-1969) e **Ernest Ruska** (1906-1988) che, nel 1932, svilupparono la microscopia elettronica al Politecnico di Berlino. La metodica innovativa sfrutta fasci di elettroni al posto dei raggi luminosi: ciò comporta un alto potere di risoluzione, la possibilità di osservare campioni di grandezza infinitesimale e di raggiungere notevoli progressi nello studio della cellula e dei suoi organelli. Il medico inglese **Edward Jenner** (1749-1823) è considerato il padre dell’immunologia dopo la sua scoperta nel 1796 che l’agente patogeno che causa il vaiolo bovino poteva proteggere dal vaiolo umano. Nel 1863 il patologo polacco **Rudolf Virchow** (1821-1902), considerato “il papa della medicina”, e Autore della “patologia cellulare delle malattie” prospettò, per primo, l’**esistenza di un legame fra infiammazione cronica e cancro dimostrando la presenza di leucociti in tessuti tumorali.** Oggi sappiamo che l’infiammazione cronica, anche se di basso grado e quindi asintomatica, rappresenta un fattore di rischio

nei tumori maligni, tanto che il 20% delle neoplasie è ad essa associato ed è causa di progressione neoplastica. Sempre nel 1800 il biologo e abate agostiniano cecoslovacco **Gregor J. Mendel** (1822-1884) è considerato il precursore della genetica moderna per i suoi studi sui caratteri ereditari. Nel 1869 il biologo svizzero **Johan Friedrich Miescher** (1844-1895) scoprì il DNA cellulare ma dovranno passare altri 100 anni per giungere alla rappresentazione della sua struttura a “doppia elica” avvenuta nel 1953 ad opera dei biochimici **James Watson** (1928-2024) e **Francis Crick** (1916-2004), premi Nobel per la medicina nel 1962. Dal premio fu esclusa la studiosa **Rosalind E. Franklin** anche se aveva partecipato alle ricerche. È merito del fisico **George Gamow** (1904-1968) l’intuizione che nel nucleo della cellula avviene la sintesi dell’acido ribonucleico che trasloca nel citoplasma e permette la sintesi proteica a livello dei ribosomi. Nel 1882 **Elia Metchnikoff** (1845-1916), biologo ed immunologo russo, premio Nobel per la medicina, scoprì i macrofagi (cellule dell’immunità innata). La scoperta avvenne durante un soggiorno nella città di Messina quando lo studioso scoprì queste cellule presenti nei punti in cui aveva inoculato piccole spine di una rosa del suo giardino all’interno di larve di stelle marine. Lo scienziato chiamò tali cellule “fagociti” perché erano in grado di fagocitare gli agenti estranei inoculati. Sappiamo oggi che i macrofagi rappresentano la nostra prima linea di difesa ed hanno importanza nell’infiammazione cronica e nel cancro. Nel 1891 il chirurgo americano **William B. Coley** (1862-1936) riportò un caso di guarigione da un voluminoso sarcoma a seguito della iniezione di una miscela di streptococchi; inoltre sperimentò il trattamento di pazienti affetti da tumori utilizzando miscugli di batteri, noti come “*tossine di Coley*”. Lo scienziato, considerato a suo tempo un ciarlatano, è riconosciuto oggi come il padre dell’Immunoterapia. Nel 1895 il fisico tedesco **Wilhelm C. Röntgen** (1845-1923), docente del Wurzburg Institute in Germania, lavorando su un tubo ad elettroni scoprì una forma di energia luminosa in grado di attraversare la maggior parte dei tessuti. Questa forma di energia fu chiamata “raggi X”. Nel 1902 **Pierre Curie** (1859-1906) e **Marie S. Skłodowska Curie** (nata a Varsavia nel 1867 e deceduta nel 1934), una coppia di fisici-chimici premi Nobel, ricercando fonti di raggi X più potenti scoprirono il radio: un elemento chimico che emette radiazioni in grado di attraversare i tessuti umani e distribuire questa energia in profondità. Nasceva così la radioterapia oncologica che è in grado di distruggere le cellule che proliferano rapidamente. Le radiazioni tuttavia danneggiano

---

il DNA ed inducono mutazioni dei geni in senso neoplastico tanto che i lavoratori che lo utilizzavano, con il passare del tempo, andarono incontro a tumori maligni. La stessa Marie Curie, passata alla storia come madre della fisica moderna e prima donna docente di fisica generale alla Sorbona, morì di anemia aplastica causata dalle radiazioni (mentre il marito era deceduto tragicamente molti anni prima).

**Paul Erlich** (1854-1915), medico tedesco del XIX secolo, è noto per il suo contributo alle metodiche di colorazione di preparati istologici e lo sviluppo del primo farmaco efficace per la cura della sifilide. Nel 1908 gli fu conferito il Nobel per le sue ricerche in immunologia. Egli concepiva gli anticorpi come “pallottole magiche” in grado di attaccare cellule malate senza danneggiare i tessuti sani. Con l’illustre biologo francese **Louis Pasteur** (1822-1895), considerato l’antesignano dell’immunologia moderna e fondatore della moderna microbiologia si arriva ad una definizione scientifica dell’immunità e all’ introduzione della vaccinazione come pratica preventiva nelle malattie infettive. Si deve a **Robert Koch** (1843-1910), medico e microbiologo tedesco, la scoperta del bacillo della TBC nel 1882. Il batteriologo **Albert Calmette** ed il veterinario **Camille Guerin**, ricercatori francesi dell’Istituto Pasteur di Lilla, misero a punto il vaccino BCG (*Bacillus Calmette Guerin*) con bacilli vivi di *Mycobacterium bovis* ma con virulenza attenuata. Il vaccino fu utilizzato per la prima volta nell'uomo nel 1921.

Con **Lloyd John Old** (1933-2011) del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) di New York, padre della moderna immunologia oncologica, si giunge all’impiego del BCG come prima linea di trattamento del carcinoma superficiale della vescica. L’illustre immunologo australiano **Frank Macfarlane Burnet** (1899-1985) descrisse il sistema immunitario come una forza in grado di reagire e trasformarsi. Nel 1957 insieme a **Lewis Thomas** (1913-1993) formulò la “*teoria dell’immunosorveglianza*” come una funzione fisiologica del sistema immunitario in grado di riconoscere e distruggere cloni di cellule trasformate prima di arrivare al cancro ed uccidere le cellule tumorali una volta formate. Il patologo americano **Sidney Farber** (1903-1973) è considerato il padre della chemioterapia. Nel 1947 lo studioso sperimentò con successo l’aminopterina (antagonista dell’acido folico) in una piccola paziente di 4 anni affetta da leucemia. Il virologo **Francis Peyton Rous** (1879-1970), quando lavorava come ricercatore alla *Rockefeller University* di New York, scoprì un virus

oncogeno responsabile del sarcoma dei polli. Si tratta di un retrovirus con genoma ad RNA. Il virus, una volta penetrato nel citoplasma, viene convertito in DNA dalla trascrittasi inversa virale, migra nel nucleo, si integra con il DNA della cellula ospite che lo utilizza per produrre mRNA che traslocando nel citoplasma avvia la sintesi di proteine virali. Le scoperte di Rous, inizialmente molto criticate, gli valsero il premio Nobel solo nel 1966. Si deve a **Sarah E. Stewart** (1905-1976), microbiologa messicana, ed alla collega **Bernice Eddy** la scoperta del Poliomavirus al "Marine Hospital" di Baltimora nel 1953 e la dimostrazione del legame fra virus e tumori umani in una pubblicazione del 1959. Iniettando in topi sani un composto ottenuto dalla triturazione di organi di topi affetti da leucemia si sviluppava un tumore alla ghiandola parotide. Per i suoi studi ricevette il Nobel nel 1965. È merito di queste ricerche se è stato allestito il vaccino contro il Papillomavirus umano (HPV) che provoca il tumore del collo dell'utero. Con la scoperta dell'*Helicobacter pylori*, che è la causa di ulcere gastro-duodenali e di cancro gastrico, da parte dei patologi australiani **Berry Marshall** e **J. Robin Warren**, premi Nobel nel 2005, si dimostra che anche un'infezione da batteri quali l'*Helicobacter P.* può portare al cancro. La proteina con cui il batterio esercita la sua azione è il *Cytotoxin-associated Gene A* (CagA). Essa viene inoculata dall'*Helicobacter* nelle cellule dello stomaco. La scoperta è dovuta ad una equipe italo-americana della quale fa parte il microbiologo **Antonello Covacci** dell'Istituto di ricerca Iris della Chiron a Siena. Intorno alla metà del 1900 dalla confluenza di diverse discipline in rapido sviluppo, quali la biochimica e la genetica, nasce la biologia molecolare. Si deve al biologo inglese **Conrad Hal Waddington** (1905-1975) la coniazione nel 1942 del termine "*Epigenetica*" per designare "la branca della biologia che studia le interazioni causali fra i geni ed il loro prodotto cellulare e mette in atto il fenotipo". Oggi l'epigenetica si riferisce allo studio di cambiamenti genetici stabili che provocano cambiamenti nella funzione e nell'espressione genica senza alterare la sequenza del DNA. La regolazione epigenetica è un processo dinamico e reversibile su cui incidono l'esposizione a fattori ambientali e lo stile di vita. I cambiamenti dell'espressione genica inoltre sono ereditari potendo essere trasmessi alla progenie, ma non permanenti, tanto che è possibile rieducare i geni a riacquistare il loro comportamento originario modificando i fattori causali. L'epigenetica assume un ruolo di primo piano nella comparsa dei tumori e nel loro comportamento clinico-evolutivo. Nel 1961 gli

---

studiosi francesi **Francois Jacob** (1920-2013) e **Jacques Monod** (1910-1976), premi Nobel per la medicina nel 1965, dettero il loro contributo alla comprensione dei meccanismi della sintesi proteica che avviene nelle cellule ad opera dell'RNA messaggero: l' acido ribonucleico trasferisce le informazioni dal DNA del nucleo ai ribosomi citoplasmatici dove si realizza tale processo. Alla fine degli anni sessanta del 1900 **Henry Harris** (1925-2014), professore di medicina all'Università di Oxford, dimostrò l'esistenza di geni oncosoppressori. Essi esercitano la loro funzione, a diversi livelli, della via di trasduzione del segnale a partire dalla membrana cellulare fino al nucleo. Il primo gene scoperto è stato il gene Rb del retinoblastoma, raro tumore dell'occhio. Uno dei geni più frequentemente mutati nei tumori umani, specialmente nelle fasi avanzate di una neoplasia, è il gene oncosoppressore p53 che è stato denominato "*il guardiano del genoma*". Esiste ormai un lungo elenco di tumori che sembrano causati dalla perdita funzionale di un gene oncosoppressore. Molto noti sono i geni BRCA1 e BRCA2 che sono coinvolti nello sviluppo del cancro della mammella e di altri tumori. La conoscenza dei geni oncosoppressori è di enorme interesse da un punto di vista terapeutico: permette infatti la progettazione di farmaci che possono ripristinare la funzione delle proteine oncospressive. Nel 1975 i premi Nobel **John M. Bishop**, biologo statunitense, e **Harold E. Varmus** scoprirono i proto-oncogeni. Sono geni contenuti nel patrimonio ereditario che, in seguito a fattori ambientali, possono causare il cancro. Nellaboratorio del biologo americano **David Baltimore**, premio Nobel nel 1975, venne scoperto, inizialmente nei linfociti B, il fattore di trascrizione Nuclear Factor-kappa B (NF- $\kappa$ B): complesso proteico presente in stato di riposo nel citoplasma di tutte le cellule ed in particolare nei macrofagi. Una volta attivato migra nel nucleo ed assume un ruolo di primo piano nel regolare la risposta immunitaria, nell'infiammazione, nella proliferazione cellulare e nel cancro. In molti tumori è costitutivamente attivato ed è responsabile della progressione neoplastica. Negli anni '70-'80 del 1900 una tappa importante nella storia della infiammazione è legata alla scoperta delle citochine da parte di numerosi studiosi. Queste molecole proteiche, di piccole dimensioni, si legano a recettori presenti sulla membrana cellulare e comunicano alle cellule specifiche istruzioni. Si comportano quindi come "*parole, ossia segnali di comunicazione : all'interno delle nostre stesse difese, e fra queste e gli altri organi*" (Mantovani 2020). La prima citochina identificata

è stata l'interleuchina-1 (IL-1). **Charles Dinarello**, professore di medicina presso l'Università del Colorado a Denver, è considerato uno dei padri di questa citochina a cui ha dato il nome mentre si trovava ad Interlaken (Svizzera). Il nome richiama la funzione di segnale di comunicazione <<fra leucociti>> (Interleuco). La citochina attiva risposte importanti a livello del sistema nervoso centrale (febbre), in malattie immunitarie, a livello articolare (artrite), nell'infarto e nel cancro. Altra importante citochina infiammatoria è rappresentata dal TNF-alfa (*Tumor Necrosis Factor = Fattore di Necrosi Tumorale*) scoperto da **Lloyd John Old**, studioso del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di NY-NY e da **Elizabeth Carswell**. Questa citochina, prodotta dalle cellule del sistema immunitario ed in particolare dai macrofagi, deve il suo nome all'attività citotossica su cellule tumorali. In realtà la molecola è un attivatore del fattore di trascrizione NF- $\kappa$ B ed ha ruolo importante nell'infiammazione e nella cancerogenesi. Si deve al team del Prof. **Tadanitsu Kishimoto** dell'Università di Osaka la scoperta, nel 1986, della interleuchina-6. Essa è secreta dai linfociti T e dai macrofagi ed ha un ruolo nellaematopoesi, nell'infiammazione e nei tumori maligni. È nota anche la sua importante partecipazione alla tempesta citochinica, spesso letale, in pazienti con COVID-19. TNF, IL-1 ed IL-6 sono le citochine primarie iperespresse nei tessuti in preda ad infiammazione e nei carcinomi. Nel 1994 è stato clonato e caratterizzato dallo studioso **Paolo Moi** il fattore di trascrizione Nrf2 (*Nuclear factor erythroid-2-related factor-2*) regolatore chiave del sistema di difesa antiossidante dell'organismo. Tale fattore dimostra oggi anche un lato oscuro potendo essere iperregolato dalle cellule tumorali per eludere l'apoptosi. **Ronald Herberman**, al "National Institute of Health" di Bethesda, e **Eva Klein** in Svezia, a metà degli anni '70 del 1900 scoprirono i linfociti Natural Killer (NK). Anche l'immunologo italiano **Lorenzo Moretta** ha intrapreso questi studi ed ha raggiunto risultati incoraggianti nelle leucemie. Nel 1975 **Cesar Milstein e George Kohler** hanno scoperto gli anticorpi monoclonali che sono prodotti da un singolo clone cellulare e sono dotati di grande specificità verso un unico bersaglio molecolare. Le ricerche del patologo **Alberto Mantovani** e dei suoi collaboratori, alla fine degli anni '90 del 1900, permettono di comprendere come i tumori sono sostenuti dai macrofagi, scoperti da Metchnikoff. Queste cellule che pullulano nel microambiente tumorale di tumori solidi si comportano come "poliziotti corrotti" che invece di combattere la malattia l'aiutano a proliferare. Mantovani, Direttore

---

scientifico di Humanitas e docente di Humanitas University ha ricevuto il prestigioso premio Milstein che è il più importante riconoscimento internazionale nel campo della ricerca sulle citochine. Allo studioso si deve inoltre la scoperta della molecola dell'immunità innata PTX3, che riveste il ruolo di oncosoppressore. Nel 1975 lo scienziato italiano **Renato Dulbecco** (1914-2012) riceve il premio Nobel per i suoi studi sui virus oncogeni. Lo studioso, inventore e promotore del "progetto genoma", apre la strada alla mappatura ed al sequenziamento del genoma umano. Si deve comunque al premio Nobel per la chimica **Frederick Sanger** (1918-2013), biochimico britannico, la scoperta nel 1980 della modalità con cui sequenziare i nucleotidi dell'acido desossiribonucleico (DNA). L'anno 1987 rappresenta una tappa importante per il progresso dell'immunoncologia e le terapie immunologiche dei tumori. Alcuni ricercatori francesi guidati da **Pierre Goldstein** del laboratorio di immunologia di Marsiglia-Luminy scoprirono la proteina CTLA-4 (*Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen-4*). Questa molecola è localizzata sulla membrana dei linfociti T in fase di quiescenza mentre trasloca quando i linfociti si attivano per combattere ed eliminare agenti estranei all'organismo. Si deve all'immunologo **James P. Allison**, dell'Anderson Cancer Center di Houston, premio Nobel nel 2018, la scoperta che CTLA-4 è una molecola regolatoria, un freno (checkpoint) del sistema immunitario che inibisce l'attività dei linfociti T quando si unisce con uno specifico ligando presente anche sulla superficie di cellule neoplastiche. Togliendo il freno CTLA-4 mediante anticorpi monoclonali selettivi, i linfociti tornano ad esercitare la loro attività antitumorale anche in tumori aggressivi e metastatici (melanoma, carcinoma polmonare non a piccole cellule ed altre neoplasie). È questo il vero inizio della immunoterapia oncologica! Negli anni successivi sono stati scoperti ulteriori checkpoint, diversi da CTLA-4 (il primo identificato), in grado di inibire l'attività delle cellule T. Fra essi il sistema PD-1/PD-L1. Il recettore di morte programmata PD-1 è stato scoperto nel 1992 da **Tasuku Honjo**, professore di immunologia alla Kyoto University e premio Nobel nel 2018 insieme a James P. Allison. Negli anni successivi sono stati ulteriormente chiariti i meccanismi dell'immunoterapia, la possibilità di identificare le neoplasie che possono rispondere alle cure, le modalità di trattamento, gli effetti avversi. Nel 1993 i biologi americani **Victor Ambros** e **Gary Ruvkun** hanno scoperto i microRNA, una classe di minuscole molecole di RNA che svolgono un ruolo cruciale nella regolazione genica. Per i loro studi

hanno ricevuto il premio Nobel nel 2024. Nell'anno 2000 gli oncologi americani **Douglas Hanahan** e **Robert A. Weinberg** riportarono nella rivista *Cell* gli "Hallmarks", cioè i caratteri distintivi del cancro, che sono stati aggiornati negli anni successivi via via che sono aumentate le conoscenze in ambito oncologico. Nell'anno 2022 **Steven A. Rosenberg**, del National Cancer Institute americano, ha ricevuto a New Orleans il prestigioso premio internazionale Pezcoller, in occasione di un meeting dell'*American Association of Cancer Research*, per le sue scoperte e lo sviluppo delle prime immunoterapie cellulari nei pazienti con cancro. Le moderne tecnologie di ingegneria genetica permettono oggi di prelevare cellule immunitarie (cellule dendritiche, cellule T ed NK) dal sangue, o da infiltrati tumorali di un paziente, modificarle geneticamente in laboratorio, rendendole chimeriche, con l'aggiunta o la rimozione di frammenti di geni, espanderle in coltura con fattori di crescita e reinocularle nello stesso paziente per utilizzarle come armi terapeutiche. In questo contesto rientrano la terapia CAR-T ed i TILs. La terapia CAR-T è basata sull'impiego di linfociti T, mentre TILs sono cellule T che vengono prelevate direttamente nei siti tumorali, trattate in laboratorio con interleuchina-2 e somministrate poi nello stesso paziente. I migliori risultati di queste terapie si hanno nei tumori ematologici. L'**Human Genome Project** (HGP), iniziato alla fine del 1900, ha impresso una forte accelerazione allo studio della biologia umana, merito di tecnologie di sequenziamento genico di nuova generazione che permettono la lettura di milioni di basi in un'unica seduta di analisi. Nel 2024 dovrebbe concludersi la mappatura totale del genoma.

**La ricerca oncologica è oggi sempre più indirizzata verso la medicina di precisione e le terapie personalizzate che adattano i trattamenti in base alla configurazione genetica del tumore per ottenere la massima efficacia e ridurre gli effetti collaterali.** Il possibile impiego nella terapia del cancro di vaccini ad mRNA è una scoperta recente nata dopo la pandemia **COVID-19**. I vaccini a mRNA funzionano istruendo l'organismo a produrre proteine specifiche cioè antigeni delle cellule tumorali che permettono al sistema immunitario di riconoscere e attaccare specifici bersagli molecolari. Essi rappresentano una strategia promettente nel trattamento di specifiche neoplasie.

### **La nascita dell'epidemiologia oncologica e della medicina preventiva**

Nel 1761 **John Hill** (1716-1775), medico botanico londinese, sosteneva che masticare tabacco può causare una patologia a carico della bocca,

---

della gola e delle labbra, riferibile ad un cancro. Ci sono però voluti almeno due secoli prima che il fumo di sigaretta fosse indicato come l'agente cancerogeno più letale al mondo. Nel 1775 Sir **Percivall Pott** (1714-1788), chirurgo al St. Bartholomew's Hospital di Londra, riportò un insolito incremento di patologia tumorale dello scroto in giovani spazzacamini tanto da fargli intravedere un possibile collegamento fra questo quadro patologico ed una certa categoria di lavoratori. Questi giovani passavano molte ore a contatto con la sporcizia e la cenere tanto che residui di fuliggine (mistura di numerose sostanze chimiche cancerogene) rimanevano intrappolati a lungo sotto la pelle dove esercitavano un'attività nociva. Il chirurgo aveva appena scoperto una sostanza cancerogena che poteva quindi essere eliminata a scopo preventivo. Dobbiamo arrivare alla seconda metà del novecento per ottenere analisi statistiche sofisticate in grado di stimare la cancerogenicità di una sostanza. Si deve allo studio epidemiologico di **Richard Doll** (1912-2005) e **Austin Bradford Hill** (1897-1991) "*Smoking and the carcinoma of the lung*", pubblicato nel 1950 sul *British Medical Journal*, la dimostrazione di una sicura correlazione statistica fra tumore al polmone e fumo di sigaretta. È questa la nascita dell'epidemiologia oncologica! Fino ad allora molti studiosi sostenevano che una reazione causa effetto si poteva stabilire solo per le malattie infettive e non per i tumori. Da allora si sono moltiplicati gli studi su un numero crescente di sostanze per valutarne la cancerogenicità e si è sviluppata la prevenzione oncologica ambientale.

### **La nascita dell'Oncologia in Italia**

L'Oncologia Italiana è nata all'**Istituto Nazionale dei Tumori di Milano** (INT), originariamente denominato Istituto Vittorio Emanuele III per la ricerca e la cura del cancro. Il primo direttore della Istituzione è stato il Prof. **Gaetano Fichera** (1880-1935). A lui si deve l'elaborazione della teoria del disequilibrio oncogenico che si basa sulla ereditarietà e la predisposizione alla malattia neoplastica. **Pietro Rondoni** (1882-1956), professore di patologia generale e successore di Fichera alla direzione dell'INT, è uno dei primi studiosi a comprendere il nesso fra tumori e genetica. Nel 1956 la Direzione dell'INT passò al primario della Divisione di chirurgia **Pietro Bucalossi**. Fra il 1960 ed il 1970 nacquero le prime Divisioni di Oncologia sperimentale. Nel mese di maggio 1976 fu nominato Direttore generale **Umberto Veronesi** (1925-2016) che ha incentrato tutta la sua attività sulla prevenzione e la cura del cancro,

---

occupandosi in modo particolare del cancro al seno. Ha fondato l’Istituto Europeo di Oncologia (IEO) ed ha contribuito alla sviluppo dell’oncologia nazionale partecipando nel 1965, insieme al Prof. Giuseppe Della Porta e con il sostegno di alcuni imprenditori milanesi, alla nascita della AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro) divenuta oggi “Fondazione AIRC”. Fra i numerosi ed illustri medici che hanno onorato l’INT va menzionato il Prof. **Gianni Bonadonna** (1934-2015), Direttore di Oncologia Medica. Lo studioso ha introdotto, insieme al Prof. Veronesi, la terapia adiuvante nel trattamento del cancro della mammella cambiando la storia della chemioterapia. Nel 1922 è nata la **Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori** (LILT). La LILT è un Ente pubblico su base associativa che persegue le finalità di prevenzione oncologica a livello nazionale attraverso una rete di oltre 100 associazioni provinciali. Il primo presidente è stato **Alessandro Lustig** (1857-1937), professore di patologia generale all’Università di Cagliari e Firenze e senatore del regno d’Italia. L’attuale presidente è il Prof. **Francesco Schittulli**, chirurgo oncologo che ha operato come capo Dipartimento Donna dell’Istituto Tumori di Bari ed opera come Direttore scientifico della *Breast Unit* del *Mater Dei Hospital*.

### **Considerazioni conclusive**

Siamo giunti alla fine di questa breve storia del progresso scientifico in oncologia. Il lavoro svolto, sicuramente incompleto e lacunoso, è tuttavia entusiasmante e utile per comprendere come scienziati, uomini e donne, appartenenti a varie discipline e centri di ricerca nel mondo, talora in competizione tra loro, abbiano offerto il loro contributo alla lotta contro il cancro. Finalmente, dopo 2000 anni di storia, siamo arrivati a comprendere molti meccanismi con cui si sviluppa la “malattia cancro”, la strada da seguire per una medicina oncologica di precisione ed arrivare a terapie personalizzate a cui contribuisce anche il recente sviluppo della terapia genica e della medicina traslazionale. Quest’ultima mira a portare i risultati della ricerca di base direttamente al letto del paziente “*bench to bedside*”. Altrettanto importanti sono però le modalità di prevenzione oncologica primaria che con i progressi della biologia molecolare e dell’epigenetica permetteranno probabilmente di ridurre l’incidenza dei tumori o di ottenerne la loro cronicizzazione.

## **MODALITA' TERAPEUTICHE IN ONCOLOGIA**

### **►CHIRURGIA**

La terapia chirurgica può essere utilizzata a scopo radicale o palliativo. La chirurgia radicale per essere tale deve asportare tutto il tessuto tumorale e quello perilesionale, dove possono annidarsi focolai di cellule staminali tumorali, ed eventualmente i linfonodi distrettuali.

### **►RADIOTERAPIA**

La metodica può essere utilizzata come unico presidio terapeutico o prima e dopo la chirurgia.

### **►CHEMIOTERAPIA**

La chemioterapia utilizza farmaci che interferiscono con le funzioni vitali della cellula ed uccidono le cellule tumorali in rapida moltiplicazione. Può essere utilizzata prima o dopo la chirurgia e la radioterapia.

### **►IMMUNOTERAPIA**

L'immunoterapia stimola le cellule del sistema immunitario a combattere le cellule tumorali.

### **►TERAPIE BIOLOGICHE**

Queste terapie intervengono su recettori specifici e sui meccanismi di trasduzione del segnale indispensabili alla crescita tumorale.

### **►ORMONOTERAPIA**

L'ormonoterapia utilizza farmaci che inibiscono i recettori ormonali indispensabili alla proliferazione cellulare di alcuni tumori (prostata, mammella).

### **►TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI**

La metodica viene impiegata nelle leucemie e nei linfomi per ristabilire la produzione di cellule emopoietiche.

### **►TERAPIE PERSONALIZZATE**

Sono terapie basate sulle specifiche caratteristiche molecolari del tumore.

### **►TERAPIA GENICA - VACCINI a DNA ed mRNA**

Trattamenti basati sul trasferimento di materiale genetico (DNA o RNA); mirano ad attivare il sistema immunitario per riconoscere e distruggere cellule tumorali.

### **►TERAPIE EPIGENETICHE**

Sono terapie in fase di studio; attualmente hanno un impiego limitato. Possono essere utilizzate come supporto alla chemioterapia.

### **►FITOTERAPIA E MICOTERAPIA**

Numerosi composti fitoterapici e funghi medicinali (Reishi, Maitake, Shiitake, etc.) possono essere utili come supporto alle terapie oncologiche.

### **►TERAPIE MULTIMODALI**

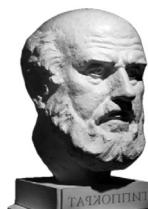
Si basano sull'impiego contemporaneo, o in sequenza, di più terapie.

## Breve storia dell'Oncologia: le tappe del progresso scientifico



### Papiro di "Edwin Smith" (1862)

Il papiro di Smith è il primo Trattato di chirurgia in 12 fogli conservato alla *New York Academy of Medicine*. Esso risale a 4500 anni fa e rappresenta la più antica opera medico-scientifica conosciuta. Vi sono raccolti e descritti con dovizia di particolari 48 casi di lesioni traumatiche. Il caso 45 fa riferimento ad un cancro al seno.



### Ippocrate di Kos (460 - 377 a.C. circa)

Si deve al medico greco l'osservazione che i tumori solidi, con le loro emanazioni, assomigliano alle chele di un granchio: da cui la parola cancro, dal greco *Karkinos*.

È noto il suo famoso aforisma "il cibo sia la tua medicina e la medicina il tuo cibo" per il quale è considerato il padre della medicina preventiva.



### Aulo Cornelio Celso (25 a.C. - 45 d.C. circa)

Descrisse per primo i segni dell'infiammazione acuta: *rubor, calor, tumor, dolor* a cui in seguito viene aggiunto il termine *functio laesa*.

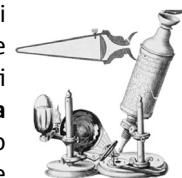


**Galen di Pergamo**, medico dell'antica Roma (II secolo d.C.), descrisse l'infiammazione in modo scientifico. L'infiammazione acuta è caratterizzata da un esordio improvviso, durata relativamente breve e guarigione in breve tempo o cronicizzazione del processo. Solo nel 19° secolo sono state scoperte le cellule della risposta infiammatoria acuta (soprattutto granulociti neutrofili) e cronica (linfociti e macrofagi).



### Robert Hooke (1635-1703)

Scienziato inglese già responsabile all'età di 28 anni del laboratorio alla Royal Society. Utilizzò per le sue ricerche uno dei primi microscopi composti costruiti in Italia da Campani. Nel 1665 coniò il termine **cellula** osservando al microscopio la struttura del sughero che è costituito da piccole celle paragonabili a quelle dei frati nei monasteri.



### Theodor Schwann (1810-1882)

Biologo tedesco che, nel 1839, scoprì che i tessuti animali sono costituiti da cellule che originano dalla divisione di elementi primitivi preesistenti. Una cellula eucariotica ha un diametro fra 10 e 100 micrometri.



### Gregor Johann Mendel (1822-1884)

Biologo, matematico ed abate agostiniano di origine ceca.

È considerato il precursore della genetica moderna per i suoi studi sui caratteri ereditari.



### Rudolf Virchow (1821-1902) "Il papa della medicina"

Nel 1863 dimostrò la presenza di leucociti in tessuti tumorali ed intuì per primo il legame fra infiammazione cronica e cancro.

Solo nella seconda metà del 1900 è stato scoperto che le cellule del sistema immunitario rilasciano mediatori pro-infiammatori (citochine, etc.) che causano la formazione di un eccesso di ossidanti (ROS= *Reactive Oxygen Species*) e RNS (*Reactive Nitrogen Species*) che danneggiano il DNA cellulare.



### Louis Pasteur (1822-1895)

è considerato l'antesignano dell'immunologia moderna. Introdusse la vaccinazione come pratica preventiva nelle malattie infettive.



### Roberto Koch (1843-1910)

Nel 1882 scoprì il bacillo della tubercolosi. In seguito Albert Calmette e Camille Guerin misero a punto il vaccino BCG che fu adottato da Lloyd John Old al MSKCC di New York come prima linea di trattamento del carcinoma della vescica.



### Johan Friedrich Miescher (1844-1895)

Professore di fisiologia a Basilea nel 1869 scoprì il DNA cellulare lavorando sul materiale purulento proveniente da bende chirurgiche.



### Elia Metchnikoff (1845-1916)

Lo scienziato, biologo ed immunologo russo, scoprì i macrofagi (cellule dell'immunità innata) ed il fenomeno della fagocitosi eseguendo a Messina esperimenti su larve di stelle marine.



### William B. Coley (1862-1936)

Chirurgo americano che ha lavorato al *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* di New York. È considerato il padre dell'immunoterapia riportando un caso di guarigione da un sarcoma a seguito della iniezione di una miscela di streptococchi.



### Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923)

Fisico tedesco scoprì i raggi X nel 1895.



### Pierre Curie (1859-1906) e Marie S. Skłodowska Curie (1867-1934)

Sono una coppia di fisici chimici a cui si deve la scoperta del radio nel 1902. Esso è un elemento chimico che emette radiazioni alfa in grado di attraversare i tessuti ed esercitare un' attività terapeutica sulle cellule tumorali in rapida moltiplicazione.



### Paul R. Ehrlich (1854-1915)

Medico tedesco del XIX Sec. noto per il suo contributo alle metodiche di colorazione di preparati istologici. Nel 1908 ricevette il premio Nobel per le sue ricerche in immunologia.



### Sidney Farber (1903-1973)

È considerato il padre della chemioterapia. Nel 1947 sperimentò con successo l'aminopterina in una bambina di 4 anni affetta da leucemia.



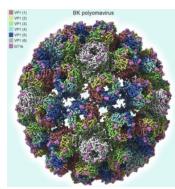
### James Watson (1928-2024) e Francis Crick (1916-2004)

Watson (biologo statunitense di 23 anni) e Crick (fisico britannico di 35 anni) scoprirono, nel 1953, la struttura a doppia elica della molecola del DNA.



### Francis Peiton Rous (1879-1970)

Microbiologo noto per aver scoperto nel 1909 il primo virus oncogeno responsabile del sarcoma dei polli quando lavorava come ricercatore alla Rockfeller University di New York.



### Sarah Elisabeth Stewart (1905-1976)

Nel 1953 scoprì il poliomavirus insieme alla collega **Bernice Eddy**. È il primo di una serie di virus oncogeni umani e di batteri con attività oncogena che verranno scoperti negli anni successivi e apriranno la strada alla vaccinazione preventiva come quella contro il virus HPV che causa il cancro del collo dell'utero.



### Conrad Hal Waddington (1905-1975)

È un biologo inglese fra i fondatori dell'Epigenetica. Lo studioso pubblicò nel 1956 un articolo sulla rivista "Evolution" in cui dimostrava l'ereditarietà di una caratteristica acquisita in una popolazione in risposta ad uno stimolo ambientale.



### François Jacob (1920-2013) e Jacques Monod (1910-1976)

Gli illustri biologi francesi scoprirono nel 1961 come il DNA trasferisca mediante l'RNA messaggero le informazioni dal nucleo della cellula ai ribosomi citoplasmatici dove avviene la sintesi proteica.



### Frank Macfarlane Burnet (1899-1985)

### Lewis Thomas (1913-1993)

Formularono la "teoria dell'immunosorveglianza" come una funzione fisiologica del sistema immunitario in grado di riconoscere e distruggere cloni di cellule trasformate.



### Henry Harris (1925-2014)

È un professore di medicina all'Università di Oxford a cui si deve la scoperta di geni oncosoppressori alla fine degli anni sessanta del 1900.



### David Baltimore

Premio Nobel per la medicina nel 1975. Scoprì il fattore di trascrizione **Nuclear Factor Kappa- B** (NF-kB). Questo complesso proteico riveste un ruolo di primo piano nel regolare la risposta immunitaria, nell'infiammazione, nella proliferazione cellulare e nel cancro.

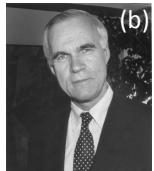


### Renato Dulbecco (1914-2012)

Lo scienziato italiano, premio Nobel per la medicina nel 1975 per i suoi studi sui virus oncogeni, ideò e promosse il "Progetto Genoma" rivolto alla mappatura ed al sequenziamento del genoma umano.

### Charles Dinarello (a) - Lloyd John Old (1933-2011) (b) - Tadamitsu Kishimoto (c)

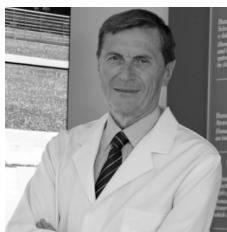
Possono essere considerati i padri delle citochine. Si deve agli studiosi la scoperta, negli anni '70-80 del 1900, di: interleuchina-1, TNF-alfa, interleuchina-6 che sono le citochine primarie dell'infiammazione.



(a)

(b)

(c)



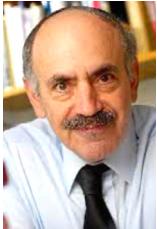
### Alberto Mantovani

Negli anni 70-80 del 1900 ha sostenuto per primo che i macrofagi (cellule dell'immunità innata) presenti nel microambiente tumorale di tumori solidi promuovono il cancro agevolando la formazione di vasi sanguigni, favorendo la crescita di cellule anomale, inibendo le funzioni di difesa dei linfociti T ed aumentando le capacità del tumore di dare metastasi.



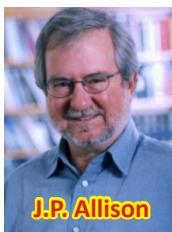
### Frederick Sanger (1918-2013)

Biochimico britannico scoprì, nel 1980, le modalità con cui sequenziare i nucleotidi del DNA.



### Douglas Hanahan e Robert A. Weinberg

Questi studiosi hanno pubblicato sulla rivista Cell dell'anno 2000 *"The hallmarks of Cancer"*, cioè i tratti distintivi del cancro, che sono stati successivamente aggiornati nel 2011 e nel 2022 con l'aumento delle conoscenze in ambito oncologico. Dagli studi si evince come tutte le forme di cancro, che assommano a circa 100 tipi diversi, hanno caratteristiche comuni dette *hallmarks*, che possono indirizzare le strategie terapeutiche.



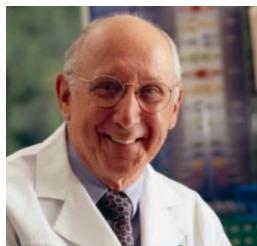
J.P. Allison



T. Honjo

### James P. Allison e Tasuku Honjo

Premi Nobel nel 2018 per i loro studi su check-point immunitari in grado di inibire l'attività dei linfociti T. I check-point possono essere sbloccati da anticorpi monoclonali selettivi che permettono ai linfociti di riprendere la loro attività antitumorale.



### Steven A. Rosenberg

Direttore della Divisione di Chirurgia e *Senior Investigator* al *National Cancer Institute* (NCI, USA), ha ricevuto nel 2022 il prestigioso premio Pezcoller per le sue scoperte e per lo sviluppo delle prime immunoterapie efficaci nei pazienti con cancro. A lui si deve il primo trattamento di un melanoma metastatico con interleuchina-2 eseguito nel 1982 a cui ha fatto seguito la regressione tumorale.

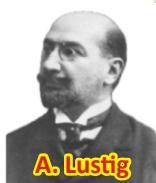


**Il 14 aprile 2003 lo "Human Genome Project HGP = Progetto Genoma umano", nato da un'idea di Renato Dulbecco, annunciò di aver sequenziato gran parte del genoma umano.** Entro il 2024 dovrebbe essere portata a termine la mappatura pressoché totale del genoma umano che permetterà di dare ulteriori risposte a domande che riguardano lo sviluppo di malattie come il cancro.

### La nascita dell' Oncologia in Italia



L'Oncologia Italiana è nata all'**Istituto Tumori di Milano** dove, fra gli illustri medici, operarono anche il Prof. **Umberto Veronesi (1925-2016)** ed il Prof. **Gianni Bonadonna (1934-2015)**, Direttore di Oncologia Medica.



A. Lustig



F. Schittulli

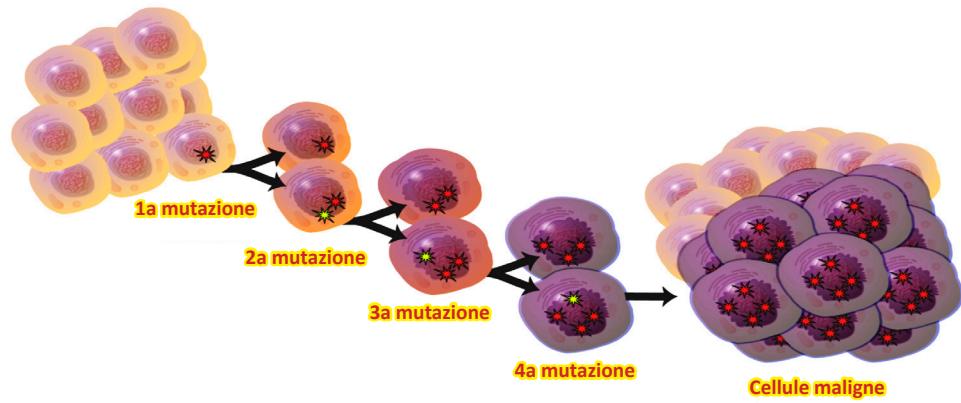


Nel 1922 è nata la **Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT)** il cui compito istituzionale è la prevenzione oncologica. Il primo presidente è stato il Prof. **Alessandro Lustig** (1857-1937). L'attuale Presidente è il Prof. **Francesco Schittulli**.

## La Cancerogenesi

**Il cancro è una condizione patologica multifattoriale caratterizzata dalla proliferazione incontrollata di cellule anomale. È una patologia clonale; ha cioè come causa principale la crescita abnorme di una popolazione cellulare che deriva da una singola cellula anomala che evolve in maniera clonale.** Quasi tutti i tumori derivano da una sola cellula che, a differenza di una cellula normale, acquisisce la capacità di dividersi e sopravvivere in condizioni sfavorevoli e di infiltrare tessuti ed organi modificando la loro struttura e la funzione. Inoltre può manifestarsi anche a distanza dalla lesione primitiva per colonizzazione di cellule neoplastiche per via ematica e/o linfatica. In tal caso si parla di malattia secondaria o metastatica. Il cancro evolve in maniera clonale in cui ogni generazione di cellule tumorali dà luogo a cellule figlie geneticamente differenti dalla cellula genitore. L'instabilità genetica favorisce la produzione di cloni cellulari mutanti e con il tempo si selezionano cellule in grado di adattarsi a sopravvivere e moltiplicarsi anche in condizioni sfavorevoli divenendo resistenti alle cure.

**Modificazioni dell'espressione dei geni rappresentano un importante fattore di rischio per lo sviluppo del cancro.** La maggior parte delle modificazioni avviene nel corso della vita per azione di fattori ambientali (fisici, chimici, biologici) ed infiammazione cronica che causano instabilità del genoma. Solo in minima parte le alterazioni sono ereditarie. Sono anche possibili errori casuali nella replicazione del DNA: ipotesi questa sostenuta da **Tomasetti e Vogelstein** della *Johns Hopkins University* (2015). Secondo questi studiosi più elevato è il numero di mutazioni casuali che avvengono nella replicazione del DNA in cellule staminali sane maggiore è il rischio di insorgenza di una neoplasia. Si deve allo scienziato italiano **Renato Dulbecco** (1914-2021) l'ideazione e la promozione del “*Progetto Genoma*” rivolto alla mappatura ed al sequenziamento del genoma umano che ha permesso di raggiungere notevoli progressi in oncologia. Quasi tutte le cellule dell'organismo possono andare incontro a trasformazione neoplastica in seguito ad alterazioni del DNA per azione di cancerogeni. Ogni giorno si verificano da 10 a 20 mila danni al DNA che vengono regolarmente riparati da geni oncosoppressori. Questi geni tuttavia possono essere silenziati per disregolazione della metilazione del DNA: la loro inattivazione o perdita fa sì che le cellule mutate possano continuare a proliferare e dividersi



### Mutazioni cellulari e Cancerogenesi (da Mucci, 2024)

dando origine ad un tumore maligno. Perchè si sviluppi una neoplasia sono però necessarie un certo numero di mutazioni acquisite nel tempo. Se le lesioni non vengono riparate si verifica la modificaione del DNA a cui consegue l'attivazione o l'inattivazione di geni che interferiscono con la normale funzione cellulare. Possono passare molti anni dall'esposizione ad agenti mutageni allo sviluppo di una neoplasia tanto che l'avanzare dell'età rappresenta il maggior fattore di rischio tumorale. Tre sono le fasi dello sviluppo del cancro: la iniziazione, la promozione, la progressione:

**1-Iniziazione:** è l'evento iniziale che consiste in una mutazione a carico del DNA. La trasformazione neoplastica si realizza quando si accumulano un numero di mutazioni in grado di modificare le capacità della cellula a sopravvivere e moltiplicarsi;

**2-Promozione:** la cellula inizializzata è stimolata a proliferare;

**3-Progressione:** una volta che il tumore si è formato, ulteriori mutazioni e cambiamenti nell'espressione genica creano varianti cellulari che assumono velocità di crescita superiori e maggiore aggressività. Non tutte le cellule di un tumore sono però ugualmente capaci di una rapida proliferazione. Inoltre possono essere presenti cloni cellulari che si comportano come cellule staminali cancerose in grado di dare origine ad un gran numero di discendenti.

**I tumori maligni si suddividono in tumori solidi e tumori liquidi.** I primi sono caratterizzati da una massa compatta di tessuto neoplastico costituito da parenchima (tessuto dell'organo colpito) e stroma (impalcatura di sostegno). I tumori liquidi sono leucemie e linfomi

a seconda che le cellule tumorali si trovino nella circolazione sanguigna o negli organi linfatici.

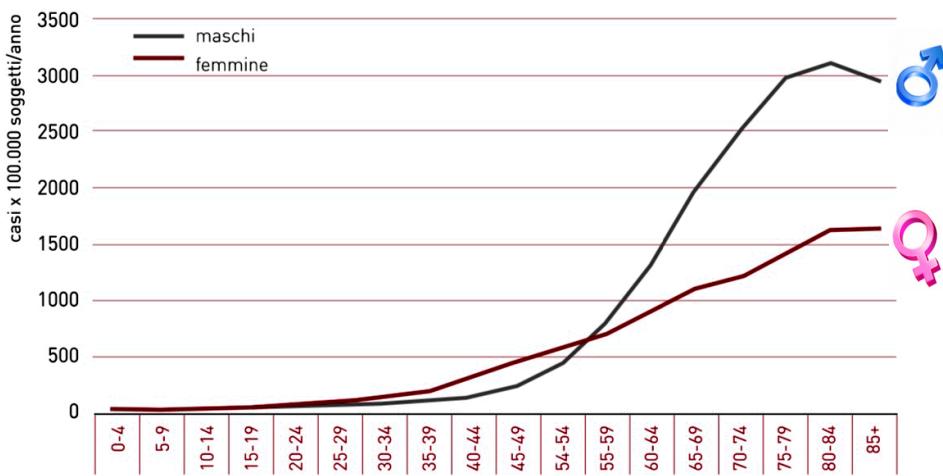
**I tumori maligni sono malattie insidiose che si manifestano clinicamente solo dopo molti anni dal loro inizio biologico rimanendo a lungo silenti e non diagnosticabili se non vengono ricercati con esami strumentali e di laboratorio.**

Si assiste oggi ad un incremento di tumori in soggetti al di sotto dei 50 anni ed in giovane età dovuti a cattivi stili di vita che possono determinare modificazioni epigenetiche aberranti. Nel grafico sono indicati l'incidenza dei tumori maligni per classi di età e per sesso.

Frequenti accertamenti clinici e di laboratorio possono anticipare la diagnosi quando la neoplasia è ancora asintomatica.

Circa il 40% dei casi di cancro e quasi la metà delle morti per cancro sono attribuibili a fattori di rischio potenzialmente modificabili. È ciò che si evince da un recente studio di Islami e Coll. (2024) da cui risulta che il fumo di sigaretta è il principale fattore di rischio responsabile del 19,3% dei casi di cancro e del 28,5% delle morti per cancro; seguono il sovrappeso (7,6% dei casi e 7,3% delle morti) ed il consumo di alcol (5,4% dei casi e 4,1% delle morti).

**Tumori maligni per classi di età e sesso (AIRTUM 2010-2015)**



## LE CARATTERISTICHE DEL CANCRO

- **Capacità di crescita illimitata e afinalistica delle cellule tumorali:** essa è dovuta ad una alterazione del metabolismo ed all'attività degli oncogeni che specificano proteine (fattori di crescita) che stimolano la proliferazione cellulare. Ne sono un esempio le mutazioni a carico del gene che codifica per il recettore EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) la cui continua attivazione porta a proliferazione cellulare incontrollata;
- **alterazione del metabolismo con possibilità di trasformare il glucosio utilizzando poco ossigeno per produrre energia favorendo la moltiplicazione cellulare (*glicolisi aerobica*)** delle cellule tumorali o “*effetto Warburg*” dal nome dell'Autore che la scoprì ai primi del 1900;
- **resistenza all'apoptosi** (morte cellulare programmata) con possibilità di riprodursi all'infinito. Nelle cellule normali (pelle, sangue) al contrario l'apoptosi evita l'accumulo di cellule alterate;
- **maggior attività dell'enzima telomerasi:** l'enzima è inattivo nelle cellule normali così che i telomeri si accorciano ad ogni replicazione cellulare e le cellule possono replicarsi solo un determinato numero di volte a differenza di ciò che accade per le cellule neoplastiche;
- **blocco dei geni oncosoppressori:** questi geni, nelle cellule normali, esercitano un'attività di freno per prevenire una crescita cellulare incontrollata. I più noti sono gli oncosoppressori RB, p53, APC, BRCA1, BRCA2, altri;
- **instabilità genomica:** favorisce la comparsa di mutazioni cromosomiche (i cromosomi aumentano o diminuiscono di numero, si scambiano tratti di DNA, ne perdono frammenti) che possono rendere le cellule neoplastiche più resistenti alle terapie;
- **creazione di un microambiente infiammatorio nei tumori solidi:** il microambiente favorisce la proliferazione cellulare e la resistenza alle cure (vedi tabella);
- **capacità di eludere le difese immunitarie;**
- **capacità di dare metastasi per via ematica e linfatica** che sono responsabili della morte del paziente in alta percentuale dei casi. Concorrono alle metastasi l'**elevata attività angiogenetica**, dovuta alla produzione del fattore di crescita VEGF-A che porta alla formazione di nuovi vasi sanguigni, ma anche l'**attività dei macrofagi** che promuovono il distacco di cellule tumorali dal tumore primitivo e partecipano alla creazione del microambiente tumorale infiammatorio;
- **riprogrammazione epigenetica:** le cellule tumorali sono caratterizzate da una grande instabilità genetica che permette loro di trasformarsi, modificare l'ambiente circostante, indurre **plasticità fenotipica** per cui possono **evitare la differenziazione cellulare, regredire ad un precedente stato meno specializzato o ad uno stato diverso dal tessuto di origine;**
- **possibilità di sfruttare le cellule senescenti** che producono e rilasciano proteine e fattori infiammatori che favoriscono la sopravvivenza e la crescita neoplastica;
- **comportamento del microbioma:** microorganismi possono esercitare effetti protettivi o deleteri nello sviluppo del cancro, la progressione e la riposta alle terapie.

### Microambiente tumorale infiammatorio nei tumori solidi

È una nicchia ecologica che circonda le cellule tumorali, ovvero una complessa network di elementi cellulari che comprende cellule tumorali, cellule stromali multipotenti/cellule staminali mesenchimali, fibroblasti, vasi sanguigni, precursori delle cellule endoteliali, periciti, cellule immunitarie (macrofagi, linfociti T ed NK), citochine infiammatorie, radicali liberi dell'ossigeno (ROS). Macrofagi e fibroblasti rappresentano la componente cellulare predominante: quando sono attivati sono denominati rispettivamente TAM (*Tumor Associated Macrophages*) e CAF (*Cancer Associated Fibroblast*).

**TAM** rilasciano fattori di crescita, citochine (IL-1 beta, IL-6, TNF-alfa), chemochine, enzimi ed attivano il fattore di trascrizione NF-kB.

**CAF** rilasciano metalloproteinasi (MMP) degradanti la matrice extracellulare. Entrambi i fattori concorrono alla crescita tumorale, alle metastasi, alla immunodepressione ed all'insorgenza di resistenza alle terapie.

## **INFIAMMAZIONE CRONICA E CANCRO**

L'infiammazione è una manifestazione del sistema immunitario, "il fuoco interiore", così lo definisce il Prof. Mantovani", che si attiva per proteggere l'organismo ogni qual volta ci troviamo in situazioni di pericolo: biologico (virus, batteri, funghi), fisico (traumi, radiazioni, sbalzi termici), chimico. Esercita, al tempo stesso, funzioni di protezione e riparazione dei tessuti.

Numerose condizioni quali stile di vita, attività fisica, regime alimentare, lesioni traumatiche, malattie infettive, allergiche, metaboliche, cronico-degenerative, cardiovascolari presentano una componente infiammatoria di grado ed intensità variabile. Anche l' invecchiamento è associato ad una risposta infiammatoria dell'organismo.

**L'infiammazione cronica è un fattore di rischio oncogeno che facilita la progressione tumorale e la ricaduta nei pazienti oncologici considerati "cancer free".** Il 20% delle neoplasie è associato ad infiammazione (Mantovani et al., 2008).

Nei tumori solidi costituisce un microambiente infiammatorio, una nicchia ecologica costituita da una molteplicità di elementi cellulari fra cui spiccano i macrofagi "i poliziotti corrotti di Mantovani". Queste cellule, richiamate nei tessuti patologici a scopo di difesa, in realtà facilitano la proliferazione neoplastica e la comparsa di resistenza alle terapie.

**L'infiammazione può manifestarsi in forma acuta o cronica**

**L'infiammazione acuta** è generalmente caratterizzata da un inizio brusco e da rapida risoluzione. È un complesso di reazioni che consistono nel reclutamento di globuli bianchi, produzione di mediatori dell'infiammazione, vasodilatazione e la comparsa dei segni clinici della flogosi (*rubor, calor, tumor, dolor, functio laesa*) descritti per la prima volta da Aulo Cornelio Celso e Galeno di Pergamo circa 2000 anni fa.

Se l'infiammazione acuta non si risolve, la risposta infiammatoria diventa cronica con risvolti negativi sul benessere fisico e possibile esordio di malattie cronico-degenerative e tumori. Soltanto nel XX sec. si sono compresi i molteplici aspetti dell'infiammazione cronica ed è stato scoperto come essa possa insorgere, fin dall'inizio, per fattori ambientali e per uno stile di vita non corretto. È stato anche osservato che prodotti del metabolismo, quali cristalli di colesterolo nelle dislipidemie o di acido urico nella gotta, etc., possono attivare una risposta infiammatoria conseguente a danni tissutali.

---

Ciò si verifica perché cellule del sistema immunitario, in particolare le cellule dendritiche, presentano sensori in grado di rilevarli e di scatenare la reazione infiammatoria. Infine l'infiammazione cronica è una manifestazione della senescenza.

### **Le cellule dell'infiammazione acuta e cronica**

Le cellule dell'immunità che caratterizzano la fase acuta e cronica dell'infiammazione differiscono fra loro. Nel primo caso predominano globuli bianchi **granulociti neutrofili**. Sono queste le prime cellule dell'immunità innata che arrivano in un'area di infiammazione acuta dove esercitano attività fagocitaria uccidendo i microrganismi presenti. Nell'infiammazione cronica sono presenti soprattutto **macrofagi** e **linfociti**. I primi derivano da monociti circolanti giunti nei tessuti in preda ad infiammazione e si dimostrano fondamentali in tutti i processi infiammatori cronici. Nelle reazioni allergiche ed infiammatorie dell'organismo partecipano i **mastociti**: sono cellule provviste di granuli di istamina che è responsabile di numerose reazioni dell'organismo di entità variabile, talora grave (shock anafilattico).

### **L'infiammazione può essere localizzata o manifestarsi con una risposta sistemica ed interessare anche organi lontani.**

Una delle prime manifestazioni dell'infiammazione è rappresentata dalla febbre. È questa un meccanismo di difesa che esordisce per azione di citochine infiammatorie a livello ipotalamico in un'area del cervello deputata alla regolazione termica. Ma una prima risposta sistemica dell'infiammazione avviene a livello del midollo osseo. Dalla sede iniziale dell'infiammazione partono dei segnali, fattori di crescita (*Colony-Stimulating Factors*), citochine che a livello del midollo osseo stimolano la produzione di globuli bianchi: neutrofili, eosinofili, linfociti a seconda che sia presente una infezione batterica, parassitaria o virale. Se la risposta infiammatoria supera un certo limite, citochine quali le Interleuchine 1 e 6 modificano il programma di produzione molecolare nel fegato. Diminuisce l'albumina ed aumenta la quantità di molecole utili alla difesa, quali la proteina-C-reattiva, i fattori del complemento, molecole come il fibrinogeno che partecipano alla coagulazione del sangue ed alla riparazione dei tessuti, inibitori di enzimi. Inoltre cambia il metabolismo del ferro i cui livelli si riducono, in quanto il metallo viene utilizzato da molti microrganismi. Quando i globuli bianchi giungono nei tessuti in preda ad infiammazione si attivano i meccanismi di difesa rappresentati dalla fagocitosi e dalla

---

liberazione di citochine. Nei granuli delle cellule del sistema immunitario si trovano alcune decine di proteine di piccole dimensioni, diverse fra loro, note come “**citochine**”. Esse sono rappresentate da interleuchine, chemochine, fattori di necrosi tumorale, interferoni, fattori di crescita emopoietici. Le citochine si legano a recettori presenti sulle membrane cellulari ed impartiscono alle cellule specifiche istruzioni quali lo stimolo alla crescita, alla differenziazione, o anche alla morte cellulare (apoptosi). Una volta liberate inducono reazioni nelle cellule produttrici (effetto autocrino), in quelle limitrofe (effetto paracrino), o in cellule distanti (effetto endocrino) ed esercitano un ruolo fondamentale nell’attivazione e regolazione del processo infiammatorio. **Citochine primarie dell’infiammazione** sono rappresentate dal trio: **Tumor Necrosis Factor-alfa** (TNF-alfa), **interleuchina-1** (IL-1) ed **interleuchina-6** (IL-6). Esse danneggiano il DNA, stimolano l’angiogenesi, attivano segnali pro-infiammatori mediati da fattori di trascrizione quali NF-kB, mantengono attivo il microambiente infiammatorio tumorale, stimolano la proliferazione cellulare e inibiscono l’apoptosi. Nel tessuto infiammato inducono la produzione di molecole secondarie (chemochine, molecole di adesione) che richiamano leucociti fra cui i linfociti T. IL-1, IL-6, IL-17A, TNF-alfa incrementano in presenza di tumori e sono associate a progressione neoplastica. IL-6 è il principale induttore della proteina-C-reattiva, del fibrinogeno e della proteina amiloide-A sierica (*Kishimoto, 2006*). Le **chemochine** sono citochine che, con i loro recettori, attirano i globuli bianchi nei siti interessati dall’infiammazione supportate da **cellule adesive** localizzate sulle cellule endoteliali che rivestono i vasi sanguigni. I globuli bianchi procedono lungo la parete dei vasi sanguigni, lasciano il flusso ematico per penetrare nei tessuti nei quali costituiscono la componente essenziale dell’infiammazione e delle malattie infiammatorie. La penetrazione nei tessuti avviene con una precisa sequenza: prima i neutrofili, poi i monociti, i macrofagi e infine le cellule T che sono i veri direttori dell’orchestra immunologica. Il trio TNF, IL-1, IL-6 agisce sia localmente sia a livello dell’intero organismo, scatenando la componente sistemica dell’infiammazione. Inoltre attiva la produzione di **citochine antinfiammatorie**, falsi recettori e ormoni allo scopo di regolare la risposta dell’organismo e limitare i possibili danni derivanti dal “fuoco amico”. Fra le citochine antinfiammatorie vi sono l’interleuchina-10 ed il **TGF-beta** (*Transforming Growth Factor beta*)

---

prodotte dai macrofagi. Il prof. Mantovani (2000) ha contribuito a dimostrare il ruolo dell'IL-6 nella transizione dalla fase acuta a quella cronica dell'infiammazione.

### **Interferoni**

Sono una famiglia di proteine appartenenti alle citochine. Sono prodotti da tutte le cellule del sistema immunitario ma soprattutto dalle cellule dendritiche. Possono manifestare differenti effetti: antivirale (interferoni alfa e beta), antitumorale (interferoni gamma) attivando i macrofagi ed i linfociti Natural Killer.

### **Piastrine**

Sono frammenti cellulari presenti nel circolo ematico con un ruolo sia nella coagulazione sia nella infiammazione. I granuli delle piastrine contengono citochine come IL-1 che, se liberate, attivano la cascata della coagulazione e inducono la produzione di altre citochine e chemochine. Le piastrine interagiscono con le cellule endoteliali che rivestono i vasi sanguigni e sono in grado di attivare reazioni complesse (proinfiammatorie e protrombotiche) legati all'infiammazione.

## **CELLULE DELL'IMMUNITÀ INNATA**

**...Neutrofili:** i neutrofili sono le prime cellule dell'immunità innata che raggiungono i tessuti in preda ad infiammazione. Questi fagociti sono in grado di inglobare i microbi confinandoli in vescicole dette «fagosomi» e possono produrre grandi quantità di metaboliti dell'ossigeno e dell'azoto con cui uccidono i batteri. Sono quindi responsabili di stress ossidativo.

**...Monociti:** i monociti, prodotti nel midollo osseo, raggiungono i tessuti infettati o danneggiati dove si differenziano in macrofagi e cellule dendritiche. Una volta attivati possono inglobare cellule o sostanze da eliminare e partecipano all'infiammazione sia promuovendola, sia favorendo la sua risoluzione.

**...Macrofagi:** sono i fagociti scoperti da Elia Metchnikoff. Essi si dividono nelle classi M1 e M2 in base ad un diverso tipo di attivazione: la via classica M1 e la via alternativa M2. La prima è una via pro-infiammatoria caratterizzata dalla secrezione delle citochine IL-1, IL-6, TNF. La seconda è modulatrice del processo infiammatorio ed è caratterizzata dalla secrezione di citochine antinfiammatorie IL-10, TGF-beta. I macrofagi associati al tumore nel microambiente tumorale di tumori solidi appartengono alla classe M2 (TAM = *Tumor Associated Macrophages*).

---

Queste cellule si comportano come “poliziotti corrotti” che aiutano la neoplasia a proliferare (*Mantovani, 2020*).

...**Cellule dendritiche**: sono cellule del sistema immunitario che derivano dai monociti prodotti nel midollo osseo quando raggiungono tessuti danneggiati o infettati. Le cellule dendritiche vengono attivate da sensori (*Toll-like receptors*) in grado di rilevare la presenza di microbi e danni tissutali. Esse stimolano la risposta dell’immunità specifica e quindi l’azione dei linfociti B e T.

Altri sensori, noti come **inflamasomi**, sono complessi molecolari che permettono sia il riconoscimento di microbi o componenti microbiche all’interno delle cellule, sia di particelle come i cristalli di colesterolo, acido urico, amianto e amiloide.

...**Cellule NK (Natural killer)**: sono i killer naturali dell’immunità innata che possono distruggere cellule infettate da virus, cellule danneggiate e cellule tumorali. Possono attivare altre cellule immunitarie e produrre molecole che controllano l’infiammazione; inoltre producono Interferone gamma: citochina che attiva i macrofagi.

La popolazione anziana è caratterizzata da una minor produzione di cellule NK.

## **CELLULE DELL’IMMUNITÀ ACQUISITA**

...**Linfociti B**: sono responsabili della produzione di anticorpi, hanno un ruolo nell’attivazione dei linfociti T e secernono sostanze in grado di modulare l’infiammazione. Durante la senescenza si ha una significativa diminuzione della produzione di nuovi elementi nel midollo osseo.

...**Linfociti T** (così detti in quanto originano nel timo): sono i veri “direttori di orchestra” e sovraintendono all’armonico funzionamento di tutte le componenti del sistema immunitario.

Si distinguono in:

**Linfociti T helper (CD4+)** entrano in azione in presenza di batteri, virus, funghi attivando e reclutando altre cellule immunitarie;

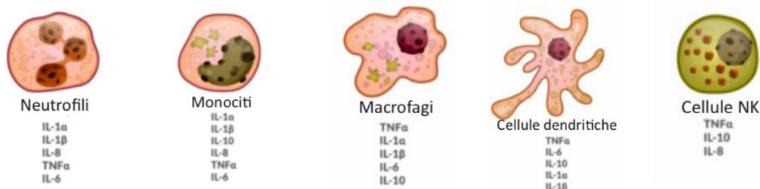
**Linfociti T citotossici (CD8+)** uccidono cellule infettate da virus e cellule tumorali.

Percentuali elevate di linfociti T CD8+, combinate con bassi livelli di linfociti T CD4+ e scarsa proliferazione di linfociti T nel sangue periferico, rappresentano una condizione associata ad invecchiamento e all’incremento della mortalità in soggetti anziani.

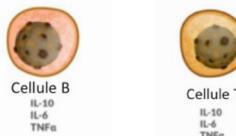
**I linfociti T, le citochine, gli interferoni, i macrofagi e le cellule NK sono elementi del sistema immunitario deputati all’eliminazione di cellule**

### **Produzione di interleuchine da parte di cellule dell'immunità**

#### **Cellule dell'immunità innata**



#### **Cellule dell'immunità acquisita**



(da Shinwan Kany et al., 2019.)

**cancerose una volta formate.** Fra questi elementi i macrofagi, come precedentemente detto, possono però favorire la proliferazione neoplastica nel microambiente infiammatorio di tumori solidi.

#### **La Proteina-C-Reattiva come marcatore dell'infiammazione**

La PCR, prodotta da IL-6, è il marcatore dell'infiammazione più utilizzato. La sua determinazione è utile per valutare l'entità dei fenomeni e la risposta alle terapie. Il dosaggio della proteina-C-reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR) permette inoltre di valutare il rischio cardiovascolare.

#### **FATTORI DI TRASCRIZIONE Nrf2 ED NF- $\kappa$ B NELLA REGOLAZIONE DELLO STRESS OSSIDATIVO E DELL'INFIAMMAZIONE**

Nella maggior parte dei tessuti le cellule sono esposte a variabili livelli di stress ossidativo e di infiammazione che sono regolati rispettivamente dai fattori di trascrizione Nrf2 ed NF- $\kappa$ B.

##### **...Nrf2 (*Nuclear factor erythroid-2-related factor-2*)**

È un fattore di trascrizione citoplasmatico regolatore centrale del sistema di difesa cellulare antiossidante. È il principale attivatore degli enzimi epatici antiossidanti, citoprotettivi. Nonostante il suo ruolo nella protezione cellulare e nella prevenzione del cancro ha anche un “lato oscuro”. Nei tumori infatti mutazioni somatiche danno origine ad Nrf2 iperattivo che, aumentando le capacità antiossidanti, conferisce una protezione alle cellule tumorali dai ROS e da farmaci antitumorali favorendo la progressione neoplastica e l'insorgenza di chemioresistenza (de la Vega et al., 2018; Ngo e Duenwald, 2022).

##### **...NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor - kappa B*)**

È un fattore di trascrizione citoplasmatico che, una volta attivato, trasloca nel nucleo cellulare e dà luogo alla trascrizione di centinaia di prodotti

---

genici: citochine, chemochine, molecole di adesione, enzimi (ciclossigenasi COX-2, ossido nitrico sintasi = iNOS), regolatori del ciclo cellulare, proteine antiapoptotiche. NF- $\kappa$ B può essere attivato da citochine pro-infiammatorie, come TNF-alfa, interleuchina-1, interleuchina-6, radicali liberi dell'ossigeno (ROS), eccesso di ossido nitrico, lipopolisaccaridi (LPS), agenti infettivi, etc. Ha un ruolo primario nel regolare la risposta immunitaria, nell'infiammazione, nella proliferazione cellulare e nel cancro. In molte neoplasie si presenta costitutivamente attivato e partecipa alla crescita e progressione tumorale ed alla resistenza alle terapie. Studi farmacologici e genetici dimostrano un cross-talk funzionale tra i percorsi molecolari attivati da Nrf2 ed NF- $\kappa$ B. La carenza di Nrf2 può incrementare l'attività di NF- $\kappa$ B con un aumento di produzione di citochine infiammatorie mentre NF- $\kappa$ B può modulare la trascrizione e l'attività di Nrf2 che può causare effetti negativi o positivi sui geni bersaglio (Wardyn *et al.*, 2015).

## **INFLAMMAGING**

**Inflammaging**, da *inflammation* (infiammazione) ed *aging* (invecchiamento), è il termine con cui si definisce la connessione tra processi fisiologici naturali che avvengono con il passare degli anni e la comparsa di uno stato infiammatorio cronico persistente che, anche se asintomatico, può produrre effetti sistemici. L'invecchiamento è caratterizzato dall'accumulo di cellule senescenti nel tessuto adiposo che generano un secretoma denominato SASP (*Senescence Associated Secretory Phenotype*). Queste cellule sono metabolicamente attive e producono radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e citochine pro-infiammatorie. L'aumento di cellule morte nei tessuti colpiti determina un richiamo di macrofagi con gli effetti secondari che ne conseguono.

Con l'invecchiamento si verifica anche un accumulo di mutazioni del DNA che porta ad un aumento di incidenza di tumori. Alcune mutazioni in elementi cellulari del sangue possono portare anche ad un fenomeno noto come *Clonal Hematopoiesis*, cioè all'espansione delle cellule ematiche che si può verificare in soggetti anziani pur senza arrivare ad una vera e propria leucemia.

## **METAFLAMMATION**

**Metaflammation** è l'infiammazione cronica, sterile, di basso grado che si accompagna a sindrome metabolica, i cui elementi sono l'obesità viscerale, il diabete e l'ipertensione arteriosa. L'infiammazione metabolica causa infiammazione locale e sistemica.

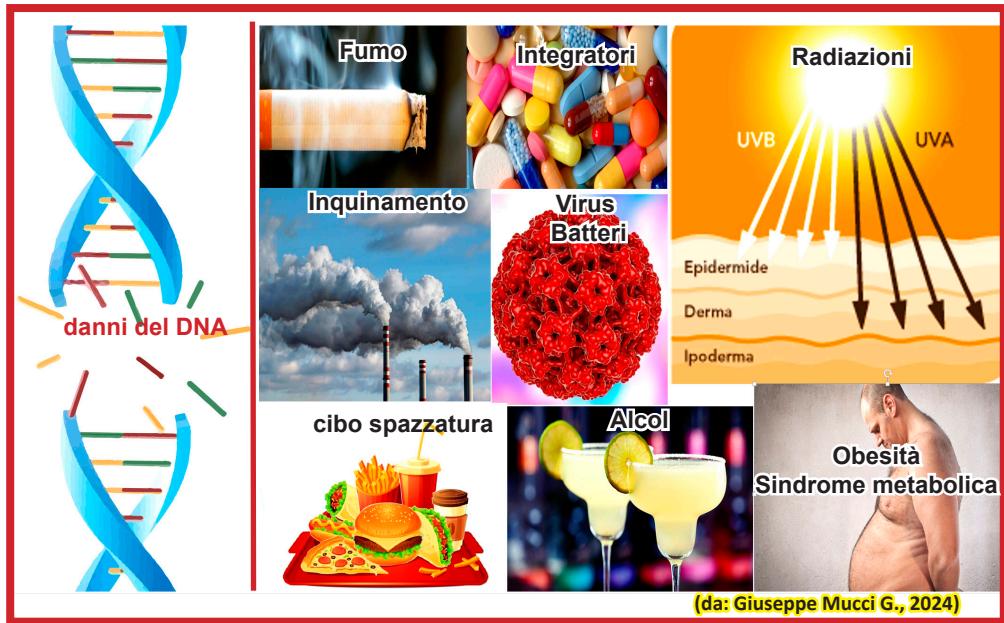
L'infiammazione del tessuto adiposo viscerale, dovuta ad ipertrofia/iperplasia, ipossia e necrosi degli adipociti, porta ad un aumento di infiltrazione del grasso da parte di monociti/macrofagi del tipo M1 che secernono le citochine infiammatorie TNF, IL-6 e IL-1. La sindrome causa insulinoresistenza locale che con il tempo diventa sistemica e determina un aumento della proteina-C-reattiva (PCR).

## INFIAMMAZIONE CRONICA E CANCRO

L'infiammazione cronica, anche se di basso grado, può creare **instabilità genomica** e favorire l'insorgenza di una neoplasia se mutazioni del DNA vanno in progressivo accumulo per inattivazione di geni oncosoppressori. L'infiammazione assume quindi un ruolo importante sia nello sviluppo tumorale sia nella progressione della malattia. La sua azione è mediata dalla produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) che attivano il fattore di trascrizione NF-kB, da molecole pro-infiammatorie (citochine), prodotte sia da cellule dell'immunità sia da cellule tumorali, e da alterazioni della metilazione del DNA.

### Infiammazione cronica: cause

- Stili di vita:** fumo, alcol, alimentazione scorretta, eccessi alimentari e di nutrienti (zuccheri e farine bianche ad alto indice glicemico, proteine animali, grassi saturi, grassi idrogenati), sedentarietà e inattività fisica, turbe del sonno;
- Fattori ambientali:** radiazioni ionizzanti, raggi UV, cancerogeni chimici;
- Infezioni:** Helicobacter pylori, Papillomavirus (HPV), virus della epatite B (HBV) e C (HCV), virus di Epstein Barr (EBV) della mononucleosi, virus HIV-AIDS;
- Tossine** (aflatossine) presenti in prodotti alimentari (arachidi, cereali, frutta a guscio, spezie, etc.) contaminati da funghi;
- Malattie metaboliche:** sindrome metabolica/obesità sono la causa di infiammazione cronica di basso grado (**Metaflammation**);
- Senescenza:** l'invecchiamento è caratterizzato dall'accumulo di cellule senescenti metabolicamente attive che resistono all'apoptosi e generano un secretoma denominato SASP (*Senescence Associated Secretory Phenotype*), producono radicali liberi dell'ossigeno (ROS) e citochine pro-infiammatorie (**Inflamming**);
- Sindrome dell'intestino permeabile** (*Leaky Gut Syndrome*): causa l'assorbimento di tossine (LPS = lipopolisaccaridi) che stimolano il fattore di trascrizione NF-kB, agenti patogeni, sostanze allergizzanti.



(da: Giuseppe Mucci G., 2024)

## ALIMENTAZIONE NEL CONTROLLO EPIGENETICO DELL'INFIAMMAZIONE

Negli anni recenti, con lo sviluppo della biologia molecolare, è stato osservato che nutrienti della Dieta Mediterranea (MeD) si comportano sia da **modulatori metabolici** sia da **modulatori epigenetici** in grado di modificare l'espressione del DNA, ma non la sequenza dei geni. Le molecole alimentari influenzano l'attività di proteine, enzimi, recettori, elementi strutturali dell'organismo inducendo la riprogrammazione del metabolismo ed i cambiamenti del fenotipo. I processi biologici possono essere attivati da Xeno-microRNA (microRNA esogeni). Nella Dieta Mediterranea molecole provenienti, in gran parte, da fonti vegetali sono in grado di integrarsi e modulare il profilo microRNA (miRNA) totale del ricevente. Sebbene i meccanismi molecolari attraverso i quali si giunge a questo risultato non siano del tutto chiariti, è possibile che miRNA vegetali possano esercitare un effetto regolatore avendo come target sia i microRNA codificanti sia quelli non codificanti che interferendo con gli RNA messaggeri, intervengono nella regolazione dell'espressione genica (*Marzano et al., 2020*).

In base a studi emergenti la nutrizione può svolgere un ruolo importante nella modulazione del sistema immunitario modificando l'espressione genica. Una particolare attenzione è rivolta alla modulazione del fattore di trascrizione NF- $\kappa$ B da parte di composti fenolici dietetici. La regolazione dell'attività dell'istone acetiltransferasi e dell'istone deacetilasi, che influenzano il segnale NF- $\kappa$ B, sembra essere un meccanismo di rilievo nel

---

controllo epigenetico dell’infiammazione da parte dei composti fenolici. Dal momento che i processi infiammatori cronici sono strettamente collegati alle principali fasi della carcinogenesi e di malattie non trasmissibili, un regime alimentare epigenetico mirato al consumo di specifici composti dietetici esercita una possibile attività preventiva (*Cíz et al., 2020*).

### **ATTIVITÀ FISICA E INFIAMMAZIONE**

L’attività fisica di grado moderato stimola positivamente il sistema immunitario, aumenta i linfociti T, B, le cellule Natural killer, le immunoglobuline e diminuisce le citochine proinfiammatorie ed i markers dell’infiammazione. Al contrario l’attività fisica intensa e prolungata determina una maggiore produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-1 beta, TNF-alfa, altre), il rilascio di cortisolo e di catecolamine dalle ghiandole surrenali, immunosoppressione ed aumento della produzione di radicali liberi dell’ossigeno (ROS) come risultato del metabolismo aerobico nei mitocondri. L’attività fisica moderata, se praticata quotidianamente, offre reali vantaggi per il benessere e la salute. Ha un ruolo favorevole nella prevenzione oncologica primaria ma anche nei pazienti oncologici riducendo l’infiammazione cronica di basso grado. Inoltre contrasta la sarcopenia che è una condizione presente nel 30% degli individui di oltre 60 anni e addirittura nel 50% al di sopra degli 80 anni. Gran parte degli effetti positivi sono dovuti al rilascio di citochine (miochine) da parte del muscolo scheletrico tanto che esso si comporta, a tutti gli effetti, come un organo endocrino. Inoltre attraverso la contrazione muscolare è in grado di rilasciare microRNA che determinano modificazioni epigenetiche a livello del muscolo scheletrico con effetti sul metabolismo sistematico (*Plaza-Diaz et al., 2022*). Numerosi studi indicano che l’attività e l’esercizio fisico possono influenzare significativamente la metilazione del DNA di geni specifici anche se restano da stabilire le loro precise caratteristiche e le modalità tecniche di attuazione (*Etayo-Urtasun et al., 2024*).

Recenti studi osservazionali dimostrano che l’esercizio fisico dopo diagnosi di una neoplasia (prostata, mammella) è associato ad un rischio ridotto di mortalità per la stessa.

## I TUMORI MALIGNI PIÙ FREQUENTI IN ITALIA NEL 2023

Le nuove diagnosi di tumori maligni in Italia nel 2023 sono stimate in 395.000 casi (esclusi i tumori maligni della cute “non melanoma”) di cui 208.000 maschi (54%) e 187.000 femmine (46%).

Nelle tabelle sono riportati i dieci tumori maligni più frequenti in Italia nel 2023 ed i tumori maligni a maggiore incidenza per classi di età e per sesso.

### TUMORI MALIGNI IN ITALIA NEL 2023: STIMA DEI NUOVI CASI

	208.000		187.000
PROSTATA	41.100 (19.8%)	MAMMELLA	55.900 (29.9%)
POLMONE	29.800 (14.3%)	COLON-RETTO-ANO	23.700 (12.7%)
COLON-RETTO-ANO	26.800 (12.9%)	POLMONE	14.000 (7.5%)
VESCICA	23.700 (11.4%)	ENDOMETRIO	10.200 (5.4%)
STOMACO	9.000 (4.3%)	TIROIDE	8.700 (4.6%)
FEGATO	8.200 (3.9%)	PANCREAS	8.000 (4.3%)
LINFOMI N.H.	8.100 (3.9%)	LINFOMI N.H.	6.300 (3.4%)
RENE	7.900 (3.8%)	STOMACO	6.000 (3.2%)
PELLE (MELANOMI)	7.000 (3.4%)	VESCICA	6.000 (3.2%)
PANCREAS	6.800 (3.3%)	PELLE (MELANOMI)	5.700 (3.0%)

da: *I Numeri del cancro in Italia* (AIOM, 2023).

### TUMORI MALIGNI A MAGGIORE INCIDENZA PER CLASSI DI ETÀ E PER SESSO

Classi di Età		
0-49 anni	Testicolo, Melanomi, Linfomi	Mammella, Tiroide, Melanomi
50-69 anni	Prostata, Polmone, Colon-retto	Mammella, Colon-retto, Utero corpo
≥ 70 anni	Prostata, Polmone, Colon-retto	Mammella, Colon-retto, Polmone

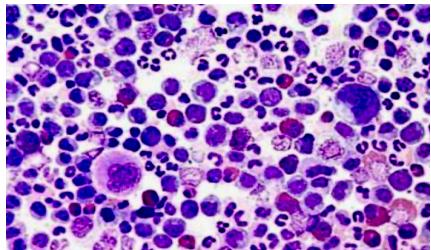
da: *I Numeri del cancro in Italia* (AIOM, 2021).

FATTORI DI RISCHIO DEI TUMORI PIU' FREQUENTI	
<b>MAMMELLA</b>	<p>-familiarità ed ereditarietà: il 5-7% dei tumori è legato a fattori ereditari ed a mutazioni dei geni oncosoppressori BRCA-1 e BRCA-2. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA-1 il rischio è maggiore. Altre mutazioni genetiche (gene ATM, CHEK2, PALB2, p53, PTEN) sono predisponenti.</p> <p>-fattori ormonali -Il rischio neoplastico aumenta con l'aumentare dell'età come conseguenza del continuo stimolo proliferativo endocrino (estrogeni) che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni e del danneggiamento del DNA. Menarca precoce, menopausa tardiva, mancato allattamento al seno sono altri fattori di rischio; -la terapia endocrina sostitutiva con estroprogestinici durante la menopausa;</p> <p>-fattori dietetici e metabolici: consumo di alcol e di grassi animali e scarso consumo di fibre;</p> <p>-obesità e sindrome metabolica: il rischio può essere legato all'eccesso di tessuto adiposo che è una fonte di estrogeni e all'insulinoresistenza che porta ad incremento dei livelli di insulina.</p> <p>-pregressa radioterapia toracica</p>
<b>PROSTATA</b>	<p>-Familiarità <i>mutazioni germinali</i>, cioè trasmesse per via ereditaria da cellule germinali, a carico dei geni oncosoppressori BRCA2 ed in minor misura BRCA1 (geni coinvolti nella riparazione del DNA), aumentano il rischio di sviluppare CaP più precocemente ed in forme più aggressive.</p> <p>Il CaP può essere associato a <i>mutazioni somatiche</i> che avvengono nelle cellule dopo la nascita ed interessano i geni BRCA2 e ATM.</p> <p>-stile di vita - obesità - sindrome metabolica (metaflammation) -invecchiamento (inflammaging) -infiammazione prostatica cronica con produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) in alte concentrazioni nel tessuto prostatico e danni ossidativi del DNA</p>
<b>POLMONE</b>	Incidenza e mortalità sono correlate al <b>fumo di tabacco</b> . Altri fattori di rischio sono l' <b>inquinamento ambientale e nello ambiente di lavoro</b> , l'esposizione all' <b>amianto</b> ed al <b>radon</b> .
<b>COLON-RETTO-ANO</b>	<p><b>Colon-retto:</b> familiarità (parenti di 1° grado di pazienti con adenomi o tumori del grosso intestino), <b>malattie infiammatorie croniche intestinali</b> (rettocolite ulcerosa, morbo di Crohn), <b>fattori dietetici</b> (elevato consumo di carni rosse e alcol), <b>sindrome metabolica/obesità, sedentarietà, fumo, radioterapia pelvica</b>.</p> <p><b>Ano:</b> il carcinoma a cellule squamose dell'ano è frequentemente associato ad <b>infezione da papillomavirus</b> (HPV) che è riconosciuto come agente eziopatogenetico. Il rischio di infezione aumenta in caso di rapporti sessuali anali. Altro fattore di rischio è il <b>fumo</b>.</p>

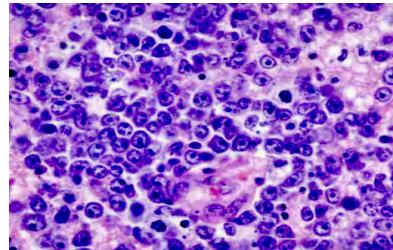
<b>VESCICA</b>	<p>-<b>fumo di sigaretta</b> è il principale fattore di rischio dovuto a cancerogeni quali la naftilamina e l'aminobifenile che causano danni al DNA. Le nitrosammime, una volta attivate nel fegato, passano in circolo, vengono eliminate con l'emuntorio renale ed esercitano attività cancerogena sull'urotelio.</p> <p>-<b>agenti chimici occupazionali</b> (benzene, naftilamina, etc.) utilizzati nelle industrie dei coloranti, gomme, vernici, cuoio, prodotti chimici, tinture per capelli. Ulteriori fattori di rischio sono cloroanilina utilizzata nella produzione di poliuretrano e composti arsenicali inquinanti l'acqua potabile.</p> <p><b>Carcinomi vesicali di tipo squamoso si osservano in soggetti con storia di infezione urinaria cronica, calcolosi vescicale e nelle infezioni da parassiti</b> (<i>Schistosoma haematobium</i>) presenti in Africa. Altre condizioni: <b>pregressa radioterapia pelvica, chemioterapia con ciclofosfamide</b>.</p> <p>Rischio di carcinomi uroeliali specie a carico del distretto superiore (bacinetto e uretere) si riscontrano in famiglie con carcinoma colorettale ereditario (<i>Sindrome di Lynch</i>).</p>
<b>ENDOMETRIO</b>	<p>-<b>fattori dietetici:</b> regimi alimentari ricchi di grassi animali che sono correlati con l'aumento della produzione di estrogeni per aromatizzazione degli androgeni surrenalici. Nel soggetto obeso si verifica iperin-sulinemia cronica ed attivazione di oncogeni. Si ha inoltre riduzione della proteina coinvolta nel legame con gli estrogeni (SHBG = <i>Sex Hormone Binding Globulin</i>) a cui consegue l'aumento della quota libera circolante di questi ormoni</p> <p>-<b>obesità/sindrome metabolica</b></p> <p>-<b>terapie ormonali</b> a base di estrogeni non bilanciate con progestinici e la terapia con tamoxifene utilizzato nel carcinoma mammario</p> <p>-<b>fattori eredo-familiari:</b> mutazioni dei geni oncosoppressori MLH1, MSH2, MSH6 che sono responsabili della sindrome di Lynch. Essa comporta la predisposizione a numerosi tumori maligni fra cui il cancro del colon-retto non poliposico, il cancro dell'ovaio, rene, pancreas, vie biliari, stomaco. La diagnosi si basa sull'esecuzione del test genetico.</p>
<b>STOMACO</b>	<p>-<b>fattori dietetici</b> (dieta ricca di amidi, grassi, cibi conservati sott'olio, sotto sale o affumicati, consumo eccessivo di alcolici), <b>obesità, infezione da <i>Helicobacter pylori</i>, fumo di sigaretta.</b></p>
<b>TIROIDE</b>	<p>-Frequente nelle donne di età inferiore ai 50 anni.</p> <p>-<b>familiarità:</b> il tumore può essere associato ad altre neoplasie endocrine (feocromocitoma, adenomi e tumori del pancreas endocrino e delle paratiroidi -MEN=sindrome delle neoplasie endocrine multiple);</p> <p>-<b>carenza di iodio che è causa di gozzo tiroideo</b> nodulare (nodulo isolato all'interno della ghiandola) o multinodulare asintomatico che può predisporre alla trasformazione maligna nel 5-10% dei casi.</p> <p>Nelle aree dove il gozzo ha carattere endemico per carenza di iodio si verifica una maggiore incidenza di neoplasie. In tali aree è indicato l'impiego culinario di sale iodato;</p> <p>-<b>esposizione a radiazioni ionizzanti anche a scopo diagnostico</b></p>

<b>PEGATO</b>	<p>-<b>infezioni epatiche croniche</b> rappresentano il più importante fattore di rischio. Possono essere causate da virus epatici di tipo B e C, che si trasmettono attraverso il sangue, i rapporti sessuali o dalla madre al figlio durante la gravidanza. Le epatiti virali sono spesso asintomatiche ma possono essere diagnosticate con un esame del sangue. Se l'epatite diventa cronica può causare, anche dopo molti anni, la degenerazione tumorale degli epatociti.</p> <p>-<b>cirrosi epatica:</b> è causata da infezioni da virus e parassiti, abuso di alcol, malattie autoimmuni, intossicazioni da farmaci e da sostanze chimiche, obesità. Le cellule del fegato vengono danneggiate e sostituite con tessuto cicatriziale. Si stima che più del 5% degli individui con cirrosi sviluppi un tumore del fegato.</p>
<b>LINFOMA NON HODGKIN (LNH)</b>	<p>È un tumore che ha origine dai linfociti B ( 80-85 per cento dei casi) o dai linfociti T (15-20%) e molto raramente da cellule NK presenti nel sistema linfatico degli organi linfoidi primari (timo e midollo osseo) e secondari (milza e linfonodi) e nella rete dei vasi linfatici.</p> <p>Il LNH si sviluppa nei linfonodi o in altri organi e sistemi, tra cui stomaco, intestino, fegato, osso e, più raramente, cute e sistema nervoso centrale. Si differenzia dal linfoma di Hodgkin che è caratterizzato da cellule giganti chiamate cellule di Reed Sternberg e cellule di Hodgkin.</p> <p><b>LNH colpisce in genere la popolazione adulta e anziana.</b></p> <p><b>Il rischio di LNH aumenta con l'esposizione a radiazioni ionizzanti</b> dovute anche a trattamenti medici pregressi o a sostanze chimiche (erbicidi e insetticidi) e in tutti i casi in cui è presente un <b>deficit del sistema immunitario</b> (es. infezione da HIV, AIDS, malattie autoimmuni, terapie con farmaci antirigetto dopo un trapianto di organo).</p> <p><b>Infezioni virali</b> (virus di Epstein-Barr, responsabile della mononucleosi infettiva, epatite C, HIV-AIDS) e da <b>Helicobacter pylori</b>, possono aumentare il rischio per stimolazione del sistema immunitario.</p>
<b>RENE</b>	<p>-<b>fumo di sigaretta, obesità/sindrome metabolica</b>, esposizione occupazionale all'<b>amianto</b> ed al <b>cadmio</b>, <b>dialisi di lunga data</b>.</p> <p>Nella <b>Sindrome ereditaria di von Hippel-Lindau</b> si associano tumori renali multipli, feocromocitomi, emangiomi.</p>
<b>MELANOMA CUTANEO</b>	<p>-È uno dei tumori che insorgono anche in giovane età.</p> <p>-Il rischio è legato a <b>fattori genetici, fenotipici, ambientali</b>.</p> <p>Il più importante fattore di rischio ambientale è rappresentato dalla <b>esposizione ai raggi UV</b>: sia le dosi assorbite, sia il tipo di esposizione (intermittente più che cronica). Numerosi studi dimostrano anche il rischio di melanoma in soggetti che fanno un uso frequente di lampade e lettini per l'abbronzatura.</p>
<b>PANCREAS</b>	<p>-<b>fumo, fattori dietetici</b> (elevato consumo di grassi saturi, iperinsulinaemia da cause alimentari), <b>alcol, pancreatite cronica, diabete mellito</b> a rapida insorgenza, <b>fattori genetici, familiarità</b>.</p>
<b>TESTICOLO</b>	<p>Giovane età, criptorchidismo, traumi scrotali, ipotrofia o atrofia testicolare, <b>sindrome di Klinefelter</b> (anomalia congenita dei cromosomi caratterizzata da due cromosomi X).</p>

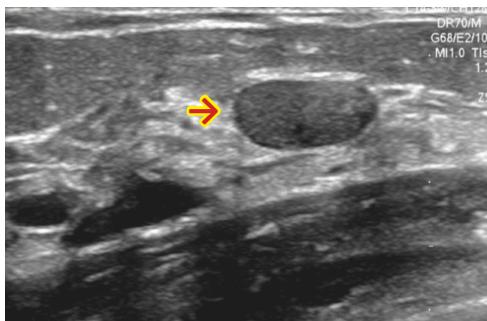
## Fotoalbum oncologico



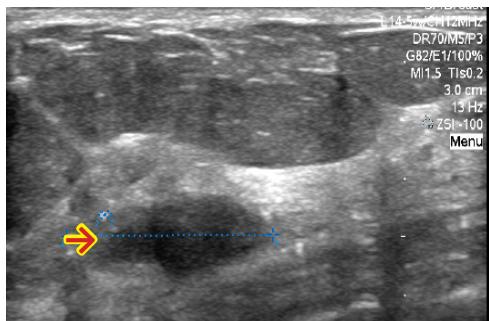
Leucemia mieloide  
(reperto istologico)



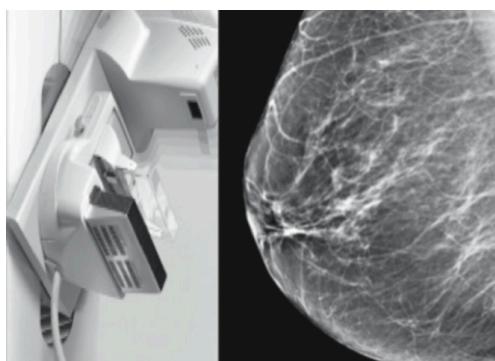
Linfoma  
(reperto istologico)



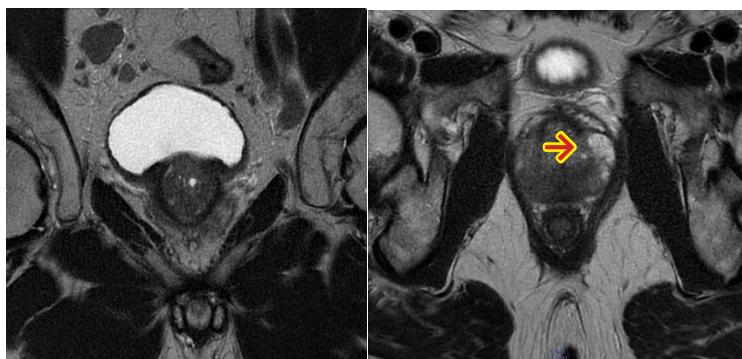
Fibroadenoma della mammella  
Ecografia



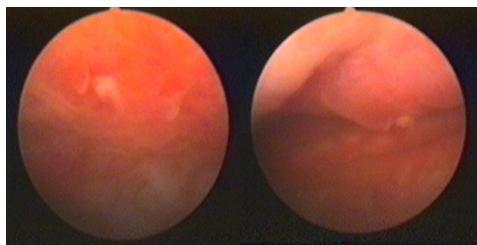
Carcinoma della mammella  
Lesione colliquata di 1,5 cm  
Ecografia



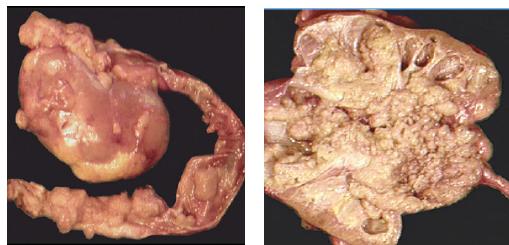
Mammografia 3D con tomosintesi



Carcinoma della  
prostata  
RM multiparametrica



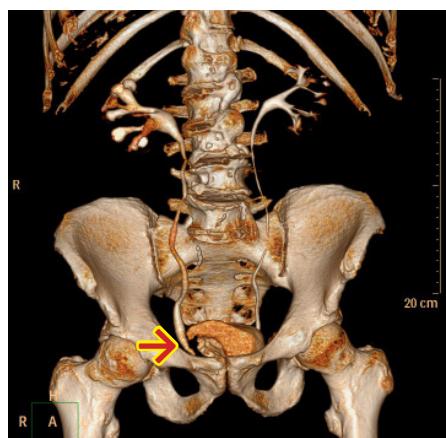
Carcinoma in situ della vescica  
Reperto endoscopico



Carcinoma della via escretrice urinaria  
reperto operatorio: nefroureterectomia



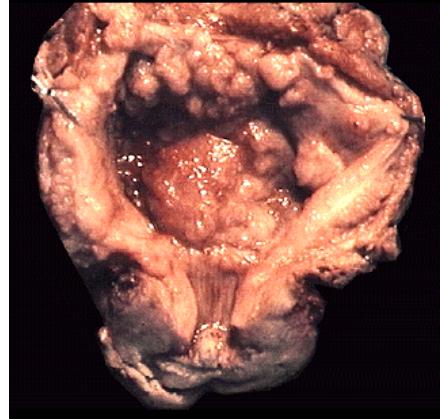
Carcinoma della vescica  
UroTac



Carcinoma della vescica  
UroTac



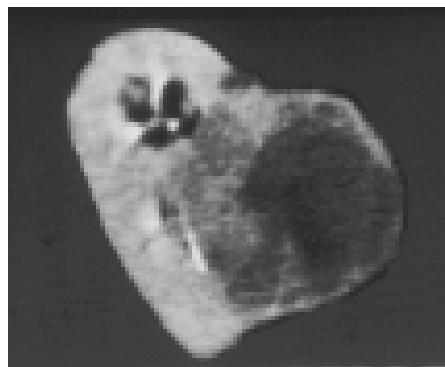
Carcinoma della vescica  
Ecografia vescicale



Carcinoma della vescica  
Reperto operatorio



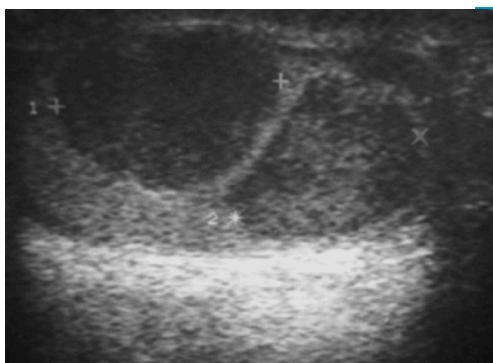
Carcinoma del rene destro  
Tc addome



Carcinoma del rene sinistro  
Tc addome



Carcinoma del rene destro  
Ecografia e reperto operatorio



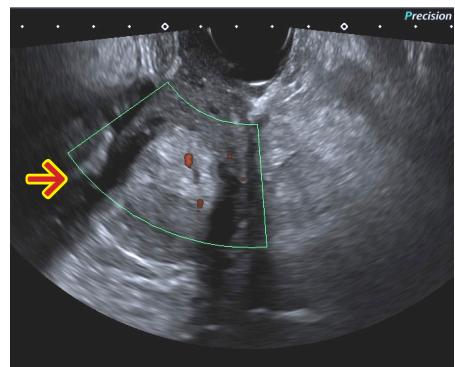
Seminoma del testicolo  
Ecografia



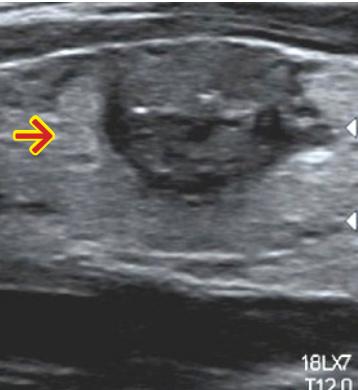
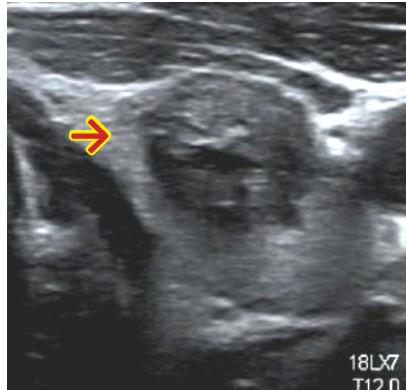
Seminoma del testicolo  
Reperto operatorio dopo  
orchifunicolectomia



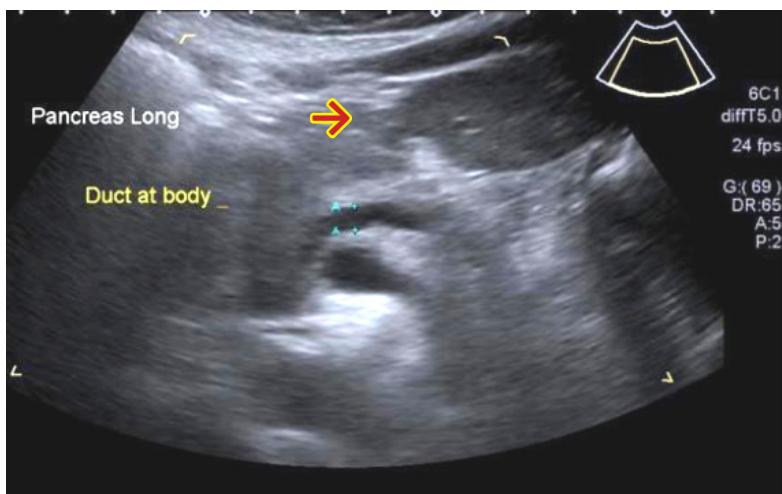
Carcinoma dell'endometrio  
Ecografia endovaginale



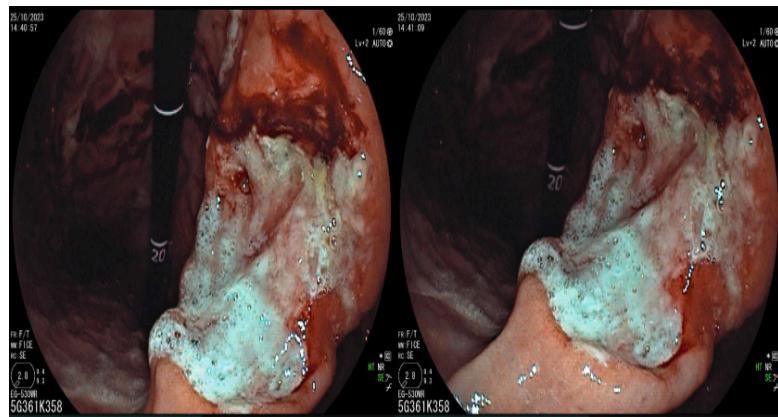
Carcinoma dell'endometrio  
Ecografia endovaginale



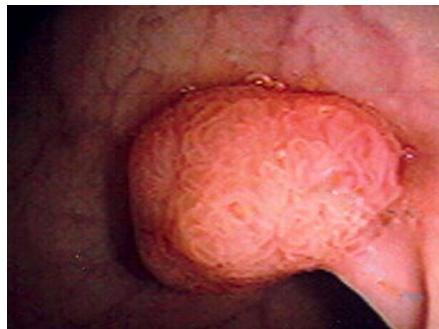
Carcinoma della tiroide  
Ecografia



Cancro del pancreas (testa) con dilatazione delle vie biliari  
Ecografia



Carcinoma gastrico  
Gastoscopia



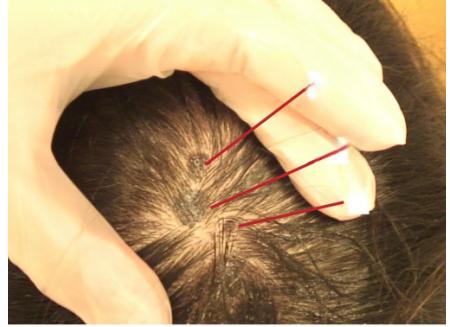
Polipo del sigma  
Colonscopia



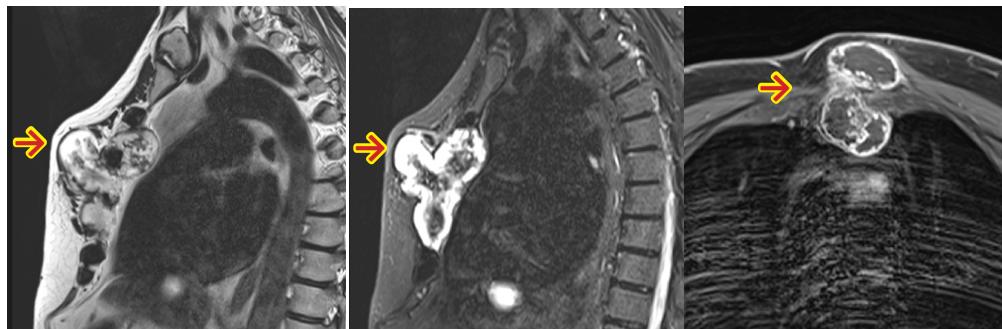
Carcinoma del colon  
Colonscopia



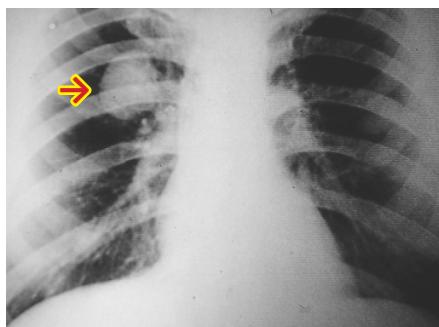
Melanoma cutaneo  
della spalla sinistra



Melanoma del cuoio  
capelluto



Condrosarcoma dello sterno  
RM del Torace



Metastasi polmonare  
Rx Torace



Metastasi epatica  
Ecografia



Metastasi addensanti  
della colonna vertebrale  
lombare rilevate in corso  
di Rx Urografia



Metastasi osteolitica  
del femore sinistro  
Rx femore

## **La prevenzione in oncologia**

La prevenzione in oncologia si fonda soprattutto sull'**adozione di comportamenti virtuosi** (niente fumo né alcol, non sostanze nocive, sano regime dietetico come la dieta mediterranea, non cibi spazzatura, lotta alla sedentarietà, attività ed esercizi fisici quotidiani, controllo del peso e lotta all'obesità infantile ed alla sindrome metabolica che è causa di infiammazione cronica sistemica e resistenza insulinica), **screening oncologici personali e/o programmati e cura dell'ambiente**.

Una domanda che ci poniamo è se sia possibile fare qualcosa di più. Dal 2016-2017 la possibilità di determinare non solo il DNA cellulare ma anche il DNA libero circolante, ovvero frammenti di DNA liberi nel sangue, ha dato un nuovo impulso alle attività di prevenzione. Le cose sono quindi cambiate! Il **sequenziamento del DNA cellulare** permette di individuare la presenza di mutazioni germinali ereditarie predisponenti ma non modificabili come accade ad esempio per i geni oncosoppressori BRCA1 e BRCA2 che predispongono al rischio neoplastico qualora si verifichino mutazioni somatiche acquisite. Il **sequenziamento del DNA libero circolante** permette invece di rilevare mutazioni somatiche acquisite e cioè mutazioni che avvengono nel DNA nel corso della vita e che i geni oncosoppressori non riescono a riparare perchè inattivi. Queste condizioni possono rappresentare un potenziale rischio di cancerogenesi e vengono definite "*cancer driver interception prodromiche*". Quando i danni del DNA non vengono riparati vanno in progressivo accumulo tanto che si configura un quadro di **instabilità genomica** che è la condizione "driver" per lo sviluppo di un tumore (vedi approfondimenti). Compito di tutti gli operatori sanitari è la corretta e puntuale informazione, soprattutto nei giovani, sui fattori di rischio della patologia oncologica e quindi: a) fornire indicazioni appropriate per correggere gli stili di vita (**prevenzione primaria**); b) intercettare con appositi esami (**cancer driver interception**) le condizioni che possono favorire lo sviluppo di un cancro (**prevenzione attiva**) in modo da poter adottare idonei provvedimenti; c) indicare gli esami diagnostici per lo screening oncologico, i tempi e le modalità di esecuzione (**prevenzione secondaria**); d) assistere i pazienti oncologici nel follow-up (**prevenzione terziaria**) ed infine e) accompagnarli nelle fasi avanzate della malattia e nel fine vita (**prevenzione di quarto livello**).

## LA PREVENZIONE IN ONCOLOGIA

<b>PREVENZIONE PRIMARIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-correggere gli stili di vita ed intervenire sui fattori lavorativi ed ambientali a rischio</li> <li>-No fumo, No Alcol, No sostanze tossiche. Per il fumo di sigaretta è stata dimostrata la persistenza di danni epigenetici anche 30 anni dopo la cessazione della cattiva abitudine.</li> <li>-regime alimentare con caratteristiche antinfiammatorie: Dieta mediterranea</li> <li>-No al cibo spazzatura</li> <li>-esercizi fisici ed attività fisica giornaliera moderata</li> <li>-controllo del peso e del girovita: lotta alla sindrome metabolica ed all'obesità</li> <li>-corretta esposizione al sole, No a lampade solari</li> <li>-tutela dell'ambiente evitando fattori a rischio:           <ul style="list-style-type: none"> <li>..amianto (industria edilizia e nautica);</li> <li>..diossina (combustione della carta e della plastica);</li> <li>..amine aromatiche (industria dei coloranti);</li> <li>..inquinanti atmosferici (arilamine, nitrosamine, idrocarburi policiclici, particolato legato alla emissione dei veicoli circolanti, etc.), diserbanti e pesticidi</li> </ul> </li> <li>-radiazioni ionizzanti, campi elettromagnetici, etc.</li> </ul>
<b>PREVENZIONE ATTIVA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-ricerca di instabilità genomica</li> <li>-determinazione di citochine pro-infiammatorie in presenza di infiammazione cronica</li> <li>-valutazione dell'efficienza del sistema immunitario</li> <li>-esame del microbiota intestinale in presenza di disbiosi.</li> </ul>
<b>PREVENZIONE SECONDARIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-esecuzione di esami clinico-strumentali di anticipazione diagnostica</li> <li>-partecipazione ai programmi di screening programmati o personali.</li> </ul>
<b>PREVENZIONE TERZIARIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-follow-up clinico dei pazienti con diagnosi di tumore maligno</li> <li>-corretto regime dietetico antinfiammatorio, esercizi fisici ed attività fisica quotidiana</li> <li>-esami clinico-strumentali di controllo.</li> </ul>
<b>PREVENZIONE DI QUARTO LIVELLO</b>	accompagnamento del paziente nelle fasi avanzate della malattia intervenendo sulla perdita di peso, la fatigue, il dolore con farmaci appropriati e l'assistenza psicologica.



# **“Affrontare la malattia dopo la diagnosi”**

*Vannucchi Alonso Andrea  
Istituto N. Copernico - Prato*

---

La diagnosi di cancro può scatenare reazioni emotive di vario tipo ed intensità: shock, ansia e paura, tristezza e disperazione, rabbia, senso di colpa e vergogna, sollievo, senso di sfida ed accettazione.

Dopo un certo periodo di tempo subentra l'aggiustamento emotivo ed il processo di accettazione della malattia viene spesso descritto come un succedersi di stati d'animo:

- 1) **shock, stordimento, incredulità** al momento della diagnosi. Questa fase di rifiuto può durare numerosi giorni ma non sempre si verifica;
- 2) **angoscia** quando la verità si fa chiara: ansia, rabbia, contrattazione e protesta. Spesso questa fase dura molte settimane;
- 3) **tristezza e disperazione**; anche questa fase può durare a lungo;
- 4) **graduale aggiustamento ed accettazione**; generalmente occorrono molti mesi.

Questo schema è stato sviluppato partendo dagli studi di Elisabeth Kubler-Ross. Esso non va considerato come una formula rigida, in quanto spesso si riscontrano variazioni rispetto alla sequenza classica. Alcuni pazienti mostrano una tranquilla accettazione (stadio 4) fin dall'inizio; altri presentano reazioni di aggiustamento tardive (stadio 2 e 3) molto più tardi rispetto al momento della diagnosi; altri rimangono ancora alla fase di rifiuto (stadio 1) oppure ritornano a quella fase se e quando le condizioni fisiche peggiorano.

La reazione emotiva del malato dipende dalla sua personalità, dall'operato del medico e dalle modalità con cui gli operatori sanitari gestiscono il caso. Ogni paziente, una volta informato, diviene emotivamente vulnerabile. La tempestività nella comunicazione, spiegazioni approfondite e soddisfacenti, l'atteggiamento empatico del personale sanitario, possono aiutare a ridurre l'angoscia.

La malattia rappresenta per ogni persona una minaccia per l'integrità psico-fisica. La reazione che solitamente si osserva in seguito alla diagnosi di neoplasia maligna corrisponde ad un vero e proprio "shock da trauma", che dà luogo ad una transizione dall'idea di sé come persona sana all'idea di sé come malato, con una prospettiva di vita incerta e con un corpo che può "tradire" (Costantini, Leverson, Bersani, 2014). La reazione psicologica alla diagnosi è spesso caratterizzata da una vera e propria crisi emotiva. La crisi è un concetto psicologico che "consiste nel rivolgersi ad una persona (paziente) il cui disagio psicologico non dipende in prima istanza da un disturbo psicopatologico ma è generato

---

dalla situazione traumatizzante della diagnosi e/o dei trattamenti". Il concetto di crisi è collegato a quello di trauma che nel 2002 è stato definito dall'OMS come "il risultato mentale di un evento o una serie di eventi improvvisi ed esterni, in grado di rendere l'individuo temporaneamente inerme e di disgregare le sue strategie di difesa e di adattamento".

In oncologia il trauma arriva dall'interno, dal corpo, all'inizio non c'è un «piccolo tumore» ma a livello emotivo c'è il tumore e la paura di morire. La diagnosi di cancro è sempre associata all'incertezza della guarigione (la cosiddetta sindrome della Spada di Damocle). Molti degli effetti psicologici del cancro vanno considerati in termini di reazione alla perdita, o al rischio della futura perdita. Cambia il modo di sentire e percepire il proprio corpo, cambia la percezione che si ha del mondo, cambiano le relazioni sociali e interpersonali. Si modifica la routine quotidiana, familiare, lavorativa, e ci si prepara ad affrontare terapie per mesi, a volte anni ed ai controlli periodici. Alcune delle perdite comprendono: la perdita dell'integrità fisica, del ruolo sociale, della funzione sessuale e della fertilità, dell'aspettativa di vita, del controllo sulla propria esistenza e dell'integrità mentale. La perdita della forza fisica e del benessere vengono avvertite più intensamente anche all'inizio della malattia, da coloro che lavorano o hanno un hobby. In casi più avanzati o a seguito di trattamenti intensivi, la stanchezza e la spossatezza possono divenire opprimenti. Se e quando la perdita fisica arriva a determinare la perdita dell'autonomia, quasi tutti i pazienti si sentono frustrati dall'inattività forzata. Molti sono preoccupati e si sentono in colpa per essere un peso per i parenti ed il personale sanitario. La perdita del ruolo sociale può portare alla noia e provocare attriti in famiglia anche per la gestione dell'ordinarietà. La perdita dei rapporti interpersonali non è comune, anzi si possono instaurare rapporti più profondi. La perdita dell'integrità fisica comprende cambiamenti nell'aspetto fisico e delle funzioni organiche. La possibile perdita della funzione sessuale legata alla sede del tumore ed alle terapie può essere penosa a qualsiasi età, mentre la perdita della fertilità lo è per i pazienti giovani. La perdita dell'aspettativa di vita e della progettualità può indurre tristezza e rabbia, anche nei pazienti più anziani. Talvolta occorre modificare i progetti per il futuro o sostituirli con altri di minore portata. Molti pazienti riescono a parlare apertamente della loro malattia e adottare misure pratiche quali la

---

redazione di un testamento.

Quando il tempo a disposizione appare limitato, ogni giorno diventa prezioso e apprezzato con consapevolezza. Per alcuni malati un fattore importante è la perdita del controllo di sè e della malattia. I pazienti possono sentirsi traditi nell'apprendere che il proprio corpo ospita un tumore in crescita senza esserne a conoscenza. Può essere comunque di conforto dare un significato alla malattia. La perdita di integrità mentale e la comparsa di emozioni e comportamenti che non corrispondono al carattere della persona può apparire come una minaccia dell'essenza stessa della personalità. Queste alterazioni si manifestano comunemente nei pazienti affetti da tumori cerebrali, primari o secondari, ma possono anche essere associate ad altre forme di cancro o causate da infezioni, squilibri biochimici o dagli effetti collaterali legati ai trattamenti. I pazienti possono reagire alla malattia in modi diversi; talora i cambiamenti possono essere costruttivi. Le modalità con cui si reagisce influenza l'aggiustamento emotivo. Le reazioni possono essere di tipo attivo o passivo. L'atteggiamento attivo è di tipo combattivo: il paziente accetta la sfida di sconfiggere la malattia. Queste persone cercano di informarsi in maniera dettagliata sulle possibilità terapeutiche, chiedono di intervenire sulla scelta delle stesse, ricercano terapie complementari, apportano modifiche al loro stile di vita e magari partecipano ad un gruppo di mutuo auto-aiuto. Molti malati con approccio positivo hanno la sensazione di avere il controllo sulla malattia e considerano il cancro come portatore di un messaggio a loro gradito, come l'opportunità di lasciare un lavoro che non amano e di dare maggiore valore ai rapporti familiari e sociali. La scelta di attività piacevoli ed interessanti per distrarre la mente dalla malattia è un tipo di reazione attiva che può risultare efficace. L'atteggiamento passivo comprende, nella variante più estrema, il lasciarsi andare alla malattia senza lottare.

Questi pazienti accettano passivamente qualsiasi terapia venga loro proposta, spesso lasciano il lavoro e abbandonano i propri hobby molto prima che il progredire della malattia li costringa a farlo.

Un altro atteggiamento diffuso della reazione passiva è lo stato d'animo di accettazione stoica o fatalismo. La persona in questo caso riconosce la gravità della situazione ma l'accetta come il proprio destino. Queste persone non amano parlare del tumore o che venga loro ricordato e cercano di tenersi occupati in modo da non avere il tempo di

---

soffermarsi sull'idea del rifiuto. Anche la tendenza opposta, di continuare a rimuginare su problemi relativi alla malattia, sia nella propria mente sia nelle conversazioni con altre persone, può rientrare tra gli atteggiamenti passivi se non conduce a comportamenti positivi che abbiano come scopo la soluzione dei problemi ed il continuare a vivere.

Quali pratiche possono sostenere il paziente nella presa in carico?

Un tono di voce, la posizione del corpo e dello sguardo, una carezza, un sorriso fanno la differenza nel sostenere un malato nell'affrontare la malattia e le cure necessarie. Gregory Bateson (1956), nella sua teoria del doppio legame, sosteneva *"differences that make a difference"*, ovvero "le differenze fanno la differenza".

Ciascuno di noi può fare la differenza nel sostenere il malato a partire dalla diagnosi, perché l'equilibrio tra salute e malattia è delicato, fragile e in evoluzione. Sostenere il paziente in un processo di ri-costruzione e di ri-significazione della propria vita, in seguito al trauma della malattia, può condurre la persona a vivere questa esperienza come occasione di crescita personale nonostante la minaccia e la rottura della trama esistenziale causata dal cancro.

Il distress psicologico è stato riconosciuto come il sesto parametro vitale da monitorare e trattare, insieme a temperatura, respirazione, frequenza cardiaca, pressione sanguigna e dolore. Esso incide sul benessere percepito e può portare ad esiti negativi, come la scarsa aderenza alle terapie e l'adozione di uno stile di vita non salutare.

**“Approfondimenti”**

## ► CELLULA

La cellula, unità morfofunzionale degli organismi viventi, negli eucarioti è costituita da: a) **nucleo**, che contiene i **cromosomi** con i telomeri (cappucci di DNA); b)**nucleolo** (zona di sintesi dei ribosomi che migrano nel citoplasma); c) **citoplasma** con varie componenti fra cui i **ribosomi** (organelli presenti in centinaia di migliaia, anche nei mitocondri, deputati alla sintesi proteica) ed i **mitocondri** (centraline energetiche della cellula, con un proprio DNA, che partecipano ai processi che portano all'apoptosi); d) **citosol**, parte fluida del citoplasma, composto da una soluzione di ioni e proteine; e) **membrana citoplasmatica**; f) **altri organuli**.

## ► GENI e GENOMA

I **geni** sono segmenti di acido desossiribonucleico (DNA) localizzati nei **cromosomi**. Contengono le istruzioni per la sintesi di specifiche proteine nella cellula.

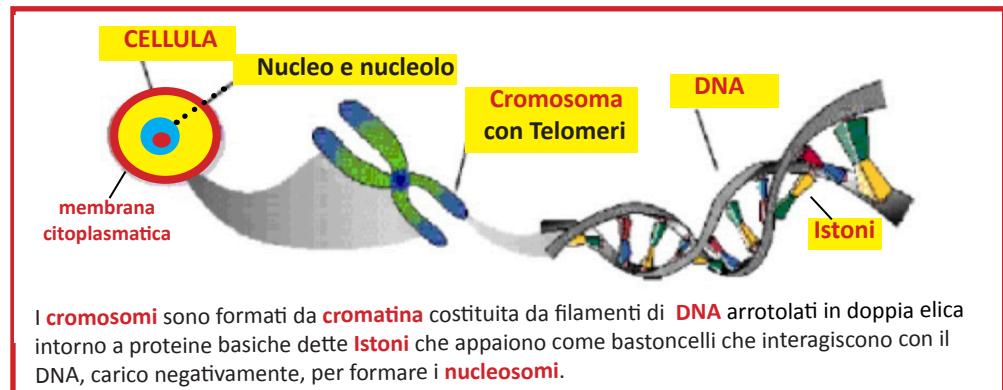
I cromosomi sono presenti in 23 coppie derivando dal corredo genetico della madre e del padre. L'insieme dei geni dell'organismo che assommano a 50-100 mila unità costituiscono il **genoma**.

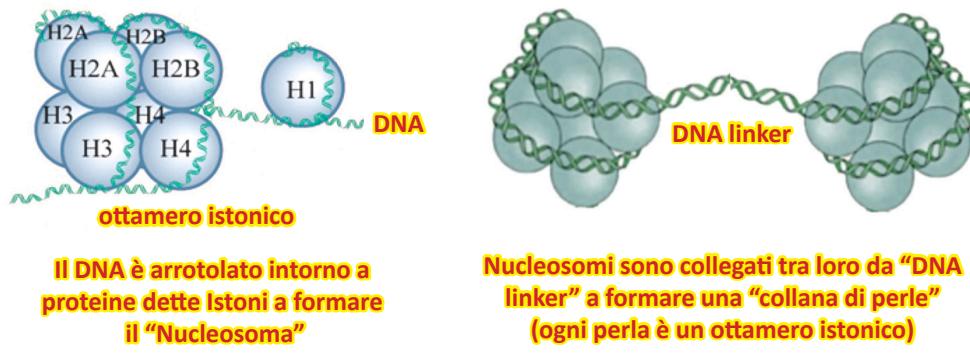
## ► ACIDI NUCLEICI: DNA ed RNA

...**DNA** (Acido desossiribonucleico): è una lunga macromolecola di circa 2 metri contenuta nel nucleo della cellula. Essa ha la funzione di custodire e trasmettere le informazioni genetiche (codice genetico). È una **struttura a doppio filamento** i cui lunghi filamenti sono pressati e avvolti insieme a formare la caratteristica doppia elica. **Ogni filamento è costituito da unità ripetitive di 4 nucleotidi** ciascuno dei quali è composto da uno zucchero, un gruppo fosfato ed una "base azotata" pirimidinica (costituita da adenina e guanina) o purinica (costituita da timina e citosina). Le basi sono due a due complementari: l'adenina si può legare solo con la timina e la guanina con la citosina. I due filamenti sono uniti fra loro con i legami chimici che si stabiliscono fra le basi complementari di ciascun filamento.

...**RNA** (Acido ribonucleico): è una macromolecola prodotta dal DNA che riveste un ruolo centrale nella sintesi proteica. Diversamente dal DNA, che è a doppio filamento, l'RNA è a singolo filamento.

►**CROMOSOMI**: sono costituiti da una sostanza detta **Cromatina** il cui nome deriva dall' intensa colorazione che assume il nucleo con coloranti basici. La cromatina consiste in diversi **nucleosomi**. Ogni nucleosoma è composto da DNA arrotolato





in doppia elica intorno a proteine basiche dette **istoni** (H1, H2A, H2B, H3, H4). I nucleosomi, costituiti da ottameri istonici formati cioè da 8 proteine, sono collegati fra loro da “*DNA linker*” che interagisce con l’istone H1 per una maggiore compattazione. È possibile immaginare gli istoni come “bastoncelli” intorno ai quali si dispone il DNA che viene impacchettato tanto da poter essere contenuto nel nucleo. **La cromatina si presenta in diversi stati di compattezza in base al momento funzionale della cellula.** Nella fase di trascrizione, cioè durante la sintesi di RNA, essa è poco compattata e quindi aperta così può essere “letta” l’informazione genica del DNA. Una volta ottenuto lo stampo di essa sotto forma di RNA, la doppia elica del DNA si richiude e ricompatta per passare alla fase di silenzio funzionale.

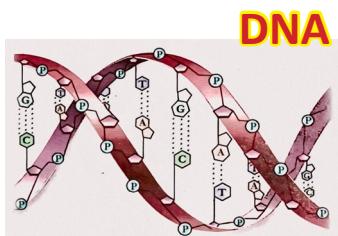
**...RNA messaggero (mRNA), RNA transfer (tRNA), RNA ribosomiale (rRNA)**

Le molecole di **RNA messaggero** vengono sintetizzate nel nucleo cellulare a partire dal DNA, mediante un processo noto come **trascrizione**, in cui un filamento di acido desossiribonucleico viene ricoppiato in un corrispondente filamento di RNA.

### LA SINTESI PROTEICA

**Nel Nucleo** avviene la:

**Trascrizione** cioè la sintesi di RNA e la **Maturazione** che porta alla formazione di RNA messaggero (mRNA)



**Nel Citoplasma** avviene la:

**Traduzione** cioè la sintesi delle proteine a livello dei **ribosomi**.

Soltanto il 3% del DNA contiene geni che trasmettono le informazioni mediante RNA per la sintesi proteica che avviene nei **ribosomi** citoplasmatici. Gran parte del restante DNA è trascritto in molecole di RNA che non vengono tradotte ma esercitano un ruolo nella regolazione dell’espressione genica (Romani, 2021).

Segue la fase di **maturazione** e la formazione di RNA messaggero (mRNA) attivo che migrando nel citoplasma dà luogo al processo di **traduzione** ed alla sintesi proteica che avviene sui ribosomi. Questi ultimi leggono l'mRNA, ne decodificano la sequenza nucleotidica a gruppi di tre e assemblano gli aminoacidi specifici per formare la proteina. Ogni gruppo di 3 nucleotidi (codone) codifica per un aminoacido specifico.

### **...microRNA o miRNA**

miRNA sono una grande famiglia di geni regolatori dell'espressione genica a livello post trascrizionale. Si tratta di piccole molecole di RNA a singolo filamento non codificanti per proteine. miRNA sono essenziali per il normale sviluppo di tutti i tessuti in quanto controllano importanti processi biologici quali: crescita cellulare, differenziazione, metabolismo ed apoptosi. La loro produzione è un meccanismo altamente complesso che richiede l'attività enzimatica a livello del nucleo e del citoplasma cellulare. microRNA possono essere trasportati al di fuori delle cellule e svolgono il loro ruolo nella maggior parte delle reti di segnalazione tanto che la loro disregolazione è implicata nello sviluppo di numerose patologie ed in molti tumori. In ambito oncologico possono avere funzione oncogena o oncosoppressoria e possono rappresentare obiettivi terapeutici. Molti polifenoli sono in grado di regolare l'espressione di miRNA, indurre apoptosi delle cellule tumorali, inibirne la proliferazione, etc. Tra le molecole più rappresentative che interagiscono con i miRNA rientrano l'epigallo-catechina-gallato, la curcumina, il resveratolo, la quercetina, l'idrossitirosole, l'oleuropeina, altre.

### **...Xeno-miRNA**

Sono miRNA esogeni, quali miR-156, miR-168a e miR-172a, derivanti soprattutto dal consumo alimentare (vegetali). Una volta assunti possono avere un impatto sulle funzioni dell'organismo.

## **► GENI PROTONCOGENI, ONCOGENI ED ONCOSOPPRESSORI**

### **a) Geni Proto-oncogeni:**

sono geni normali che codificano proteine che partecipano alle fisiologiche funzioni delle cellule (regolazione del ciclo, sopravvivenza e differenziazione cellulare). In base al loro ruolo possono essere distinti in: fattori di crescita, recettori dei fattori di crescita, trasduttori di segnale, fattori di trascrizione, regolatori dell'apoptosi. I protoncogeni, per mutazione, si trasformano in oncogeni;

### **b) Geni Oncogeni:**

sono geni che derivano dai protoncogeni. Diventano pericolosi quando, mutando o per stimolazione eccessiva, sono costantemente attivati e stimolano la cellula a dividersi in maniera incontrollata. La loro presenza può causare il cancro;

### **c) Geni Oncosoppressori:**

sono decine di geni coinvolti nella divisione cellulare, nella riparazione degli errori che si possono generare nel DNA e nei processi di apoptosi (morte cellulare programmata). Questi geni possono mutare e perdere la funzione di freno o essere eliminati attivando così la cancerogenesi.

## ► MUTAZIONI DEL DNA ED INSTABILITÀ GENOMICA

L'acido desossiribonucleico (DNA) può essere caratterizzato da mutazioni. Queste possono interessare singoli nucleotidi (*mutazioni geniche*), porzioni di cromosomi (*mutazioni cromosomiche*), o il numero dei cromosomi (*mutazioni genomiche*). Possono essere ereditarie o acquisite (somatiche), genetiche ed epigenetiche:

- a)**mutazioni ereditarie** sono mutazioni non modificabili. Predispongono all'insorgenza di una neoplasia solo se si verificano mutazioni somatiche acquisite causate da fattori ambientali;
- b)**mutazioni acquisite** (somatiche) sono mutazioni modificabili che il DNA riceve nel corso della vita a causa di fattori ambientali.

Geni oncosoppressori riparano continuamente i danni del DNA. Se i danni vanno in progressivo accumulo per inefficienza dei geni oncosoppressori si verifica una condizione nota come **Instabilità genomica** necessaria perché si sviluppi un tumore maligno. Essa è dunque la condizione sintomatica dell'incapacità dell'organismo di riparare il DNA. Si calcola che il tempo che intercorre fra l'insorgenza di instabilità genomica ed esordio di un tumore vari da 5 a 20 anni. Alcuni test ematici (*test Helixbalance*) sono in grado di identificare e monitorare le mutazioni del DNA e diagnosticare l'instabilità genomica permettendo così di adottare i provvedimenti più efficaci.

## ► INSTABILITÀ CROMOSOMICA (CIN) E FORMAZIONE DI MICRONUCLEI

La maggior parte delle cellule tumorali è caratterizzata da “**instabilità cromosomica**” (CIN). Essa consiste nell'alta frequenza di errori del numero e delle modalità in cui i cromosomi si distribuiscono fra le cellule figlie durante la divisione cellulare. Di conseguenza le cellule tumorali acquisiscono alcune caratteristiche quali la possibilità di replicarsi all'infinito, la capacità di sopravvivere alle difese immunitarie ed alle terapie. Una delle conseguenze della CIN è la formazione di **micronuclei**. Si tratta di strutture anomale che si formano quando i doppi filamenti del DNA si deteriorano e alcuni frammenti fuoriescono dal nucleo cellulare primario e si dislocano nel citosol della cellula. I micronuclei quindi contengono materiale genetico: interi cromosomi o loro frammenti. L'involucro dei micronuclei, costituito da membrane, è molto fragile e quando è danneggiato da radicali liberi viene impedita la sua riparazione da parte della **proteina p62**. È ciò che emerge dallo studio internazionale coordinato dal Prof. Stefano Santaguida, Group Leader al Dipartimento di Oncologia sperimentale dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO), pubblicato nella rivista Science (Martin et al., 2024). Di conseguenza la struttura anomala (micronucleo) collassa ed il materiale genetico in essa contenuto (cromosomi o loro frammenti) va incontro al caos con un ulteriore aumento della instabilità cromosomica.

I micronuclei hanno quindi attività tumorigenica e la proteina p62 ha effetto **proto-oncogeno**, come risulta in tumori dello stomaco e dell'apparato gastroenterico (Xu et. al. 2024). Per queste caratteristiche la p62 può diventare un marcitore prognostico ed un bersaglio terapeutico.

## ► EPIGENETICA E CANCRO

Epigenetica, dal greco “sopra la genetica”, è il termine attribuito al biologo britannico Dr. Conrad Hal Waddington che, nel 1942, la definì **“Branca della biologia che studia le interazioni causali fra i geni ed il loro prodotto”**. Per epigenetica si intendono quindi i cambiamenti nell'espressione genica, cioè quali geni devono essere espressi, e quali no, e quali di essi dovranno essere letti e tradotti in proteine, senza però modificare la sequenza dei nucleotidi del DNA e la successione delle basi che lo compongono. Possiamo paragonare l'intero genoma, cioè l'insieme dei geni dell'organismo, ad una enorme libreria in cui ogni libro è un gene. I libri da leggere vengono indicati, di volta in volta, con dei post-it, cioè delle etichette, che indicano quali libri (geni) devono essere letti e quali no. In altri termini: quali geni devono essere attivi o spenti e silenziati. L'epigenetica pertanto agisce come un codice “al di sopra” della sequenza genica e fornisce gli strumenti necessari per convertire il genotipo in fenotipo (*Romani, 2021*). Essa riveste un ruolo di primo piano in numerose patologie fra cui il cancro in cui partecipa non solo alla cancerogenesi, ma anche al comportamento clinico-evolutivo dei tumori che differenzia le neoplasie in entità che hanno un andamento cronico, con prognosi decisamente migliore, e manifestazioni patologiche rapidamente evolutive. L'identificazione di processi epigenetici coinvolti nella formazione dei tumori è tuttavia assai complesso. Un obiettivo primario della epigenetica oncologica è l'individuazione dei meccanismi epigenetici alterati nei tessuti tumorali e la ricerca di “epifarmaci”, ossia composti che intervengono sulle alterazioni epigenetiche, che possono essere impiegati per la cura dei tumori anche in associazione con terapie ben consolidate.

### Meccanismi epigenetici coinvolti nella regolazione dell'espressione genica

I processi epigenetici che regolano l'espressione genica comportano il rimodellamento della cromatina. Essi sono:

- a) la metilazione del DNA; b) le modifiche degli istoni e c) l'espressione di microRNA non codificanti:
- a) **metilazione del DNA:** la metilazione consiste nell'aggiunta di un gruppo metile a livello dei promotori genici (cioè nella regione del genoma dove ha inizio la trascrizione dell' RNA) ed è in grado di cambiare l'espressione di uno o più geni. Mentre la metilazione rende inaccessibili i geni interessati, la demetilazione, ovvero la rimozione del gruppo metile, permette agli stessi geni di essere trascritti. Numerose osservazioni permettono di ritenerne che la ipermetilazione del DNA è in grado di inibire l'espressione genica e quindi determinare il silenziamento di geni oncosoppressori;
- b)**modifiche degli istoni** includono l'acetilazione/deacetilazione degli istoni. Tali processi possono attivare o reprimere l'espressione genica;
- c) **RNA non codificanti** esercitano un ruolo importante nella regolazione dell'espressione genica con attivazione/disattivazione di geni specifici oncosoppressori e/o oncogeni (*Acevedo-Espinola et al., 2024*).

Modificazioni epigenetiche sono essenziali per il normale sviluppo delle cellule

ma, al contrario, la loro disregolazione può portare ad eventi patologici tra cui il cancro. Recenti progressi nel campo dell'epigenetica hanno evidenziato anomalie epigenetiche nelle cellule tumorali che possono già manifestarsi nelle prime fasi dello sviluppo di un tumore. Le modifiche epigenetiche sono considerate oggi bersagli farmacologici per la chemoprevenzione e per il trattamento del cancro sia per la loro natura reversibile sia per la loro precoce comparsa nel processo di cancerogenesi. Negli ultimi anni una particolare attenzione è rivolta all'**enzima istone lisina metiltransferasi EZH2** (*Enhancer of Zeste Homolog 2*) membro della famiglia PRC (*Polycomb Repressive Complexes*) localizzata sul cromosoma 7q35. Il gene EZH2 risulta sovraespresso in numerose neoplasie dell'infanzia e dell'adulto (melanoma, mammella, prostata, endometrio, rene, vescica, fegato, stomaco, polmone, mieloma multiplo), cosicché le proteine codificate dallo stesso sono espresse in quantità aumentata. EZH2 ha un ruolo nella patogenesi, nell'evoluzione neoplastica e nella comparsa di ricorrenze tanto che rappresenta un target terapeutico (*Duan et al., 2020; Davalos e Esteller, 2022; Yu et al., 2023*). La sua inibizione può ritardare la progressione della neoplasia e contrastare la resistenza ad agenti chemioterapici.

### **Dieta Mediterranea (MeD): effetti epigenetici**

Mutazioni epigenetiche possono verificarsi come risposta a stimoli ambientali di vario tipo: uno dei più importanti è rappresentato dal regime alimentare.

Se prendiamo in considerazione la Dieta mediterranea essa riveste un ruolo preventivo nelle malattie infiammatorie, cronico-degenerative e tumorali.

**I Nutrienti della MeD si comportano sia come modulatori metabolici sia come modulatori epigenetici.** Essi infatti regolano il metabolismo ma molti composti possono anche modificare l'espressione del DNA in senso protettivo tanto da poter essere impiegati in strategie di chemoprevenzione.

Modificatori epigenetici come DNMT (*DNA metil transferasi*), HAT (*istone acetil transferasi*), HMT (*istone metil transferasi*), HDAC (*istone deacetilasi*) possono essere modulati o inibiti da sostanze di origine vegetale. Fra i modulatori epigenetici rientrano numerosi flavonoidi (flavoni, flavanoni, flavonoli), idrossitosirolo, licopene, quercetina, resveratolo, sulforafano, composti organosolfuri, catechine, curcumina, ellagitannini. È stato osservato che l'inibizione della DNA metil-transferasi (DNMT) previene l'ipermetilazione dei promotori genici dei geni oncosoppressori ed, in tal modo, riattiva la loro espressione. Fra i vari composti la curcumina, il sulforafano, la berberina ed altre sostanze naturali hanno dimostrato inibire l'espressione di EZH2 (*Wu et al., 2016; Shahabipour et al., 2017 Wu et al., 2018*). Sostanze nutraceutiche possono anche inibire o attivare miRNA non codificanti (*Fatima et al., 2021*).

### **►ESPRESSONE GENICA**

Ogni gene che ha le istruzioni per produrre una proteina viene espresso quando è trascritto, quando cioè si genera una molecola di RNA messaggero (mRNA) che presenta la stessa sequenza genica. La tecnica utilizzata per valutare l'espressione genica è la real-time PCR (RT-PCR).

**“Bibliografia”**

---

## Bibliografia

- Acevedo-Espinola R. et al.** Epigenetics and diet (...). Food Research., 2024.
- AIOM** - Linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica.
- AIRC** - Guida tumori - Fondazione AIRC ETS, 2000-2024.
- Barraclough J.** (traduzione Capello) "Cancro ed emozioni. Aspetti emozionali e psicologici nel paziente oncologico". Centro Scientifico Ed., 2002.
- Benelli R. e Gavazzi M.** Oncologia urologica per immagini computerizzate. Ed. Menarini, 1988.
- Benelli R.** Immunoncologia (...). Ed. Partner-Graf, 2017.
- Benelli R. e Gavazzi M.** Curcuma e Curcuminoidi. Ed. Pratner-Graf, 2017.
- Benelli R. e Capecci S.** Carcinoma della prostata e stress ossidativo. Ed. LILT-Prato, 2021.
- Benelli R., Capecci S., Cecchi E.** La prevenzione primaria in oncologia. Ed. LILT-Prato, 2024.
- Caprara G.** Mediterranean-type dietary pattern and physical activity (...). Nutrients, 2021.
- Chiurchiù V. e Maccarrone M.** I radicali liberi e la loro rilevanza in medicina. Ed. Piccin, 2016.
- Ciardiello F.** Oncologia medica. Ed. Idelson Gnocchi, 2017.
- Cíž M. et al.** The role of dietary phenolic compounds in epigenetic modulation involved in inflammatory processes. Antioxidants, 2020.
- Costantini A. et al.** "La crisi della scoperta. Reazioni psicologiche e psicopatologiche alla scoperta della malattia" in "Psiconcologia" (a cura di Biondi M. et al.) ,Raffaello Cortina Editore, 2014.
- Davalos V. e Esteller M.** Cancer epigenetics in clinical practice. Cancer J Clin, 2023.
- de la Vega M. et al.** Nrf2 and the hallmarks of cancer. Cancer cell, 2018.
- Deveci G. et al.** Xeno-miRs and circulating miRNAs as novel biomarkers in certain diseases. Biologics, 2022.
- Divella R. et al.** Anticancer effects of nutraceuticals in the mediterranean diet: an epigenetic diet model. Cancer Genomics & Proteomics, 2020.
- Duan R. et al.** EZH2: a novel target for cancer treatment. J Hemat Oncol, 2020.
- Dulbecco R.** I geni ed il nostro futuro. Ed. Sperling & Kupfer S.p.A., 1995.

- 
- Etayo-Urtasun P. et al.** Effects of exercise on DNA methylation (...). Sport medicine, 2024.
- Farina G.** Imhotep. Enciclopedia Italiana, 1933.
- Fatima N. et al.** Role of flavonoids as epigenetic modulators in cancer prevention and therapy . Frontiers in Genetics, 2021.
- Hanahan D. e Weinberg R.A.** The hallmarks of cancer. Cell, 2000.
- Hanahan D. e Weinberg R.A.** Hallmarks of cancer (...). Cell, 2011.
- Hardy T.M. e Tollesbol T.O.** Epigenetic diet: impact on the epigenome and cancer. Epigenomics, 2011.
- Jones L.W. et al.** Neoadjuvant exercise therapy in prostate cancer: a phase 1, decentralized non randomized controlled trial. JAMA Oncol, 2024.
- Kany S. et al.** Cytokines in inflammatory disease. Int J Mol Sci, 2019.
- Kishimoto T.** Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine arthritis Res Ther, 2006.
- Kishimoto T.** Interleukin-6: from its discovery to clinical applications. Int Immunol, 2010.
- Kontogiorgis C. et al.** Natural products from mediterranean diet: from anti-inflammatory agents to dietary epigenetic modulators. Med Chemistry, 2010.
- Lieck J. e Gomez C.** Rivoluzione della terapia del cancro. Bremen University Press, 2024.
- Lorenzo P.M. et al.** Epigenetic effects of healthy foods and lifestyle habit from the Southern European Atlantic Diet Pattern. Adv Nutr, 2022.
- Mantovani A. et al.** Cancer related inflammation. Nature, 2008.
- Mantovani A.** Il fuoco interiore. Ed. Modadori, 2020.
- Mantovani A.** L'orchestra segreta. La nave di Teseo, 2011.
- Martin S. et al.** A p62-dependent rheostat dictates micronuclei catastrophe and chromosome rearrangements. Science, 2024.
- Martino E. et al.** Dietary epigenetic modulators (...). Nutrients, 2024.
- Marzano F. et al.** Plant miRNAs reduce cancer cell proliferation by targeting MALAT1 and NEAT1 (...). Frontiers, 2020.
- Moi P. et al.** Isolation of NF-E2 related factor 2 (Nrf2) (...). Proc Nati. Acad. Sci., 1994.
- Mucci G.** Instabilità genomica e infiammazione sistemica nello sviluppo dei tumori solidi. Convegno LILT-Prato, 25 maggio 2024: La prevenzione primaria in oncologia.

- 
- Ngo Vy e Duenwald M.L.** Nrf2 and oxidative stress (...). *Antioxidants*, 2022.
- Noble D.** Conrad Waddington and the origin of epigenetics. *J Exp Biol*, 2015.
- Ongaro F.** 10 consigli per potenziare la tua alimentazione. [www.metodo-ongaro.com](http://www.metodo-ongaro.com)
- Patnaik et al.** Epigenetic modulators as therapeutic agents in cancer. *Int J Mol Sci*, 2023.
- Plaza-Diaz J. et al.** Impact of physical activity and exercise on the epigenome in skeletal muscle and effects on systemic metabolism. *Biom.*, 2022.
- Romani M.** Epigenetica. Ed. Zanichelli S.p.A., 2021.
- Schäffler A.** Role of metaflammation as a systemic manifestation of metabolic diseases. *Inn Med*, 2023.
- Shahabipour F. et al.** Naturally occurring anti-cancer agents targeting EZH2. *Cancer Lett*, 2017.
- Siddhartha Mukherjee.** L'imperatore del male. Una biografia del cancro. Ed. Mondadori, 2020.
- Sturchio E. et al.** Epigenetica e nutrizione (...). Progetto di ricerca pilota. Ministero della salute, INAIL. Ed. 2018.
- Testa P.** Il papiro chirurgico Edwin Smith. *Mediterraneo Antico*, 2020.
- Thakur V. et al.** Plant Phytochemicals as epigenetic modulators: role in cancer chemoprevention. *AAPS Journal*, 2014.
- Wardyn J.D. et al.** Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF- $\kappa$ B response pathways. *Biochem Soc Trans*, 2015.
- Wu C. et al.** Effect and Mechanism of Curcumin on EZH2 - miR-101 Regulatory Feedback Loop in multiple Myeloma. *Curr Pharm Des*, 2018.
- Wu G.Q. et al.** Anti-cancer effects of curcumin on lung cancer through the inhibition of EZH2 and NOTCH1. *Oncotarget*, 2016.
- Xu Y. et al.** SDQSTM1/p62 promotes the progression of gastric cancer through epithelial-mesenchymal transition. *Helyon*, 2024.
- Yu W. et al.** EZH2: an accomplice of gastric cancer. *Cancers*, 2023.
- Zazzeroni F. et al.** Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma. *Caleidoscopio italiano. Medical Systems S.P.A.*, 1996.
- Zoi V. et al.** The role of curcumin in cancer: a focus on the PI3K/Akt pathway. *Cancers*, 2024.
- Zollo M. et al.** Ruolo dei microRNAs in medicina. *Frontiere*, 2007.



---

# **“La Prevenzione oncologica come progetto di vita”**

**Dr. Roberto Benelli M.D.**  
Presidente LILT sede di Prato  
p. Direttore U.O. Urologia - Ospedale di Prato

**Dott.ssa Stefania Capecchi**  
Biologa nutrizionista con Master in Oncologia integrata  
LILT sede di Prato

**Dott.ssa Brunella Lombardo**  
Psicologa e Psicoterapeuta - LILT sede di Prato

**Dott.ssa Costanza Fatighenti**  
Servizio Infermieristico della LILT sede di Prato

**Dott.ssa Benedetta Marchesini**  
Servizio Infermieristico della LILT sede di Prato

## **Si ringraziano per la collaborazione:**

la Dott.ssa Elena Cecchi per la correzione dei testi, le Dott.sse Sharon Magnolfi e Stefania Zuccherelli per le immagini ecografiche ed infine lo Staff della LILT con Chiara Pastorini, Martina Antenucci, Martina Gianassi, Daniela Cosci, Silvia Marchi.



SEDE DI  
PRATO