Il Cancro è spesso una semplice questione di sfiga (1)

Data 23 aprile 2017
Categoria oncologia

Lo affermava già nel 2015 in un articolo pubblicato nella prestigiosa rivista Science un gruppo di ricercatori guidato dall'italiano Tomasetti (2): lo conferma ora lo stesso gruppo sulla base dei dati raccolti in ben 69 paesi sparsi in tutto il globo.

Il lavoro del 2015 scatenò una vivace discussione con critiche da parte di alcuni epidemiologi per la sottovalutazione della componente ambientale: "Pillole.org" sintetizzò l'articolo e riportò le più importanti osservazioni critiche (3).
E' utile qui ricordare che la ricerca del 2015 si basa su un parametro denominato " Extra Risk Score- ERS-" che è il prodotto del rischio di sviluppare il cancro nel corso della vita, calcolato per la popolazione americana, moltiplicato per il numero di divisioni cellulari delle cellule staminali di diversi tipi di tessuti: utilizzando questo parametro i ricercatori hanno individuato tumori ad elevato ERS ed a basso ERS.
Per i tumori a basso ERS (es. intestino tenue, duodeno, osteosarcoma, medulloblastoma, tumore midollare della tiroide) i fattori ereditari ed ambientali non sembrano avere ruolo significativo, mentre per i tumori ad elevato ERS (es. tumori polmonari a cellule squamose,carcinoma colo-rettale, epatocarcinoma Hcv correlato, tumori Hpv correlati), i fattori ereditari ed ambientali sono molto più importanti ma persiste il ruolo casuale legato alla replicazione delle staminali di quel tipo di tessuto.
Il peso del fattore "caso"(secondo gli autori correlato al numero di replicazioni delle stem cell) e dei determinanti genetici ed ambientali appare più chiaro confrontando i tumori polmonari: il numero di divisione delle stem cell del polmone è il medesimo, attorno a 50 miliardi di divisioni nel corso della vita, la frequenza del tumore fumo-correlata è decine di volte superiore a quelli non fumo correlati; la differenza è dovuta al fumo ed in parte alla genetica.
Secondo i ricercatori dunque, le mutazioni casuali costituirebbero il fattore più importante nel processo di degenerazione cancerosa,i fattori ereditari ed ambientali avrebbero un ruolo supplementare; in base a questi risultati andrebbero impiegate maggiori risorse per la diagnosi precoce, che risulterebbe a volte più importante della prevenzione. (2)
Una della critiche più autorevoli è stata formulata dallo IARC (International Agency for Research on Cancer) che ha affermato che lo studio di Tomasetti si basava su una ricerca "in vitro" su culture cellulari, e riportava dati che si riferivano a tumori non molto frequenti (es.osteosarcoma e medulloblastoma) che costituiscono una minoranza dell'insieme dei tumori.
Inoltre lo studio prendeva in esame i dati riferiti alla popolazione USA e pertanto non necessariamente riproponibili per altre popolazioni. (4)

I ricercatori presero atto della critica dello IARC ed utilizzarono i registri dello stesso IARC per studiare la correlazione tra incidenza di cancro in 69 paesi del globo (popolati da 4,8 miliardi di abitanti) concernenti i 17 tipi di tumore per i quali erano disponibili dati riguardanti le cellule staminali (Cervello,Capo e Collo,Tiroide, Mammella,Esofago,Polmoni, Stomaco,Fegato, Pancreas, Reni, Colon-Retto, Vescica,Utero, Ovaie, Leucemie, Melanomi, Linfomi non Hodgkin). (5)
[b]I dati dimostrano in tutti i paesi una forte correlazione tra la incidenza del cancro nel corso della vita e la frequenza di divisione delle cellule staminali di tutti i tessuti interessati dai 17 tipi di cancro studiati, indipendente dall'ambiente di vita.[/b]

Nella loro ricerca Tomasetti e colleghi fanno riferimento ad una acquisizione fondamentale della ricerca sul cancro: le probabilità di sviluppare il cancro ovvero le probabilità per una cellula di divenire cancerosa aumentano con l'aumentare delle mutazioni genetiche; è noto che le cellule staminali di tutti i tessuti subiscono mediamente 3 mutazioni casuali ogni volta che si dividono. (6)
Dato che non tutte le mutazioni hanno conseguenze rilevanti e che alcune possono essere corrette da meccanismi compensatori, vi è tuttavia una correlazione, dimostrata sperimentalmente nei topi, tra numero di divisioni delle normali cellule staminali, numero di mutazioni e rischio di sviluppare il cancro (7).
La correlazione tra mutazioni genetiche e cancro spiega anche il ruolo della ereditarietà e delle noxae ambientali, che spesso agiscono da agenti mutageni.
Le critiche alla precedente ricerca ne avevano sottolineato il riferimento alla popolazione americana ed allo stile di vita ed esposizione ambientale americana, ma in questo nuovo studio la numerosità e la eterogeneità dei paesi studiati, abitati da 4,8 miliardi di persone con differenti assetti genetici ed esposti a noxae ambientali molto diverse, rende affidabili le conclusioni degli autori:i ricercatori ritengono che i dati raccolti siano tanto solidi da poter affermare che gli errori di replicazione del DNA sono responsabili di circa due terzi delle mutazioni che possono condurre al cancro.

Conclusioni

I risultati dello studio sembrano piuttosto solidi ed affidabili. I ricercatori nella loro discussione confermano il ruolo della ereditarietà e dell'ambiente per una quota parte considerevole, ma comunque cumulativamente inferiore al 50%, dei casi di cancro. In più del 50% dei casi di cancro tra i 17 gli indagati, mutazioni genetiche casuali in successione sono correlate con la probabilità di sviluppare un cancro.
Con tutta la prudenza necessaria quando si affrontano problemi di questa complessità, non possiamo tuttavia ignorare

le conclusioni tratte dai ricercatori : se vogliamo aumentare le guarigioni nel cancro, oltre che migliorare ambiente e stili di vita, dobbiamo aumentare il numero di diagnosi precoci e di terapie mirate alle alterazioni genetiche.

Riccardo De Gobbi

Bibliografia

1)www.treccani.it/vocabolario/sfiga/
2) Tomasetti C, Vogelstein B (2015). Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. Science. 347(6217):78–81. http://dx.doi.org/10.1126/science.1260825
3) www.pillole.org/public/aspnuke news.asp?id=6247
4) IARC International Agency for Research on Cancer: Press Release n.231 Lyon, France, 13 January 2015
5) Tomasetti C, Li Lu, Vogelstein B.: Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention Science 355, 1330–1334 (2017) 24 March 2017
6) M. Lynch, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 107, 961–968 (2010).
7) L. Zhu et al., Cell 166, 1132–1146.e7 (2016).