

11. Dicembre

I tumori sono come ferite che non guariscono: l'enigma delle ferite irrisolte

*Il conflitto è componente integrante della vita umana,
si trova dentro di noi e intorno a noi.*

Sun Tzu



Harold Fisher Dvorak direttore fondatore del *Center for Vascular Biology Research* presso il Beth Israel Deaconess Medical Center scopritore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), nell'illuminante report

Dvorak HF.

Tumors: wounds that do not heal-redux.

Cancer Immunol Res. 2015 Jan;3(1):1-11.

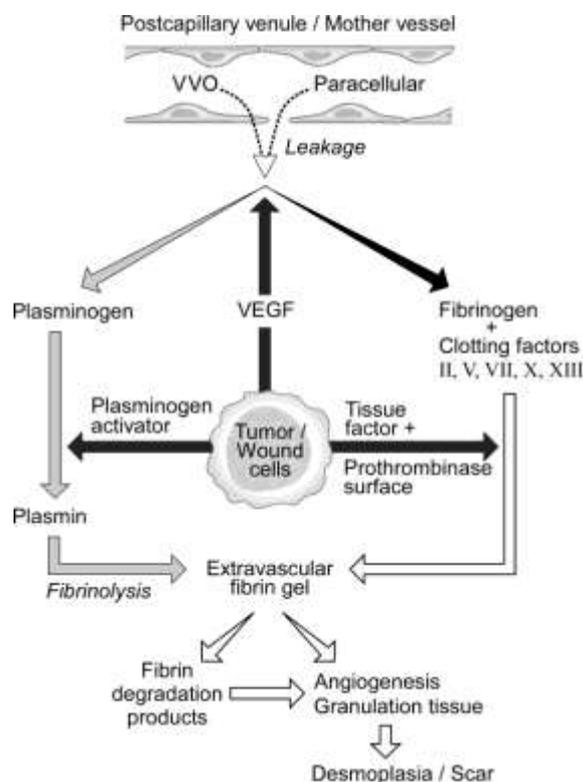
In cui descriveva le somiglianze tra tumori e risposta infiammatoria associata alla guarigione delle ferite, sulla base della scoperta del **fattore di permeabilità vascolare (VPF)/VEGF**, suggeriva che i tumori si comportassero come *ferite che non guariscono*. Più in particolare, che i tumori cooptassero la risposta di guarigione delle ferite per indurre lo stroma di cui avevano bisogno per il mantenimento e la crescita.

Il lavoro degli ultimi decenni ha supportato questa ipotesi e l'ha posta su una base molecolare più solida.

Oggi sappiamo che **VPF/VEGF** avvia una sequenza di eventi sia nei tumori che nelle ferite che include quanto segue: aumento della permeabilità vascolare; stravasamento di plasma, fibrinogeno e altre proteine plasmatiche; attivazione del sistema di coagulazione al di fuori del sistema vascolare; deposizione di un gel di fibrina extravascolare che funge da stroma provvisorio e matrice favorevole per la migrazione cellulare; induzione di angiogenesi e arterio-venogenesi; successiva degradazione della fibrina e sua sostituzione con "tessuto di granulazione" (tessuto connettivo altamente vascolarizzato); e, infine, riassorbimento vascolare e sintesi del collagene, con conseguente formazione di tessuto connettivo fibroso denso (chiamato "tessuto cicatriziale" nelle ferite e "desmoplasia" nel cancro).

Una sequenza simile di eventi si verifica anche in una varietà di importanti malattie infiammatorie che coinvolgono l'immunità cellulare.

Diagramma schematico della formazione dello stroma nei tumori e nelle ferite



La formazione dello stroma è avviata dall'espressione di VEGF nelle cellule tumorali o delle ferite che porta a iperpermeabilità vascolare e conseguente stravasamento di proteine plasmatiche, deposito di fibrina e generazione di stroma di tessuto connettivo immaturo e poi maturo altamente vascolarizzato

I tumori sono stati descritti come ferite che non guariscono, il che suggerisce che i due condividono caratteristiche comuni.

I ricercatori del **Laboratory of Biosystems and Cancer, Comparative Oncology Program, National Cancer Institute**, nel report ,

Riss J et al

Cancers as wounds that do not heal: differences and similarities between renal regeneration/repair and renal cell carcinoma.

Cancer Res. 2006 Jul 15;66(14):7216-24.

Confrontando i dati del microarray da un modello di **rigenerazione e riparazione renale (RRR)** con l'espressione genica riportata nel carcinoma a **cellule renali (RCC)**, si sono domandati se questi due processi condividano effettivamente caratteristiche molecolari e meccanismi regolatori. La maggior parte (**77%**) dei geni espressi in **RRR e RCC** erano regolati in modo concordante, mentre **solo il 23%** era discordante (vale a dire, cambiato in direzioni opposte).

I processi orchestrati di rigenerazione, che coinvolgono la proliferazione cellulare e la risposta immunitaria, si riflettevano nei geni concordanti. La firma genica discordante ha rivelato processi (ad esempio, morfogenesi e glicolisi) e percorsi (ad esempio, fattore inducibile dall'ipossia e fattore di crescita insulino-simile-1) che riflettono la natura patologica intrinseca dell'RCC.

La rivoluzione nel sequenziamento ha portato a una rapida e significativa comprensione della biologia e delle malattie umane. Tuttavia, l'aspettativa che l'identificazione di mutazioni specifiche per una malattia avrebbe portato a nuove terapie ha avuto, ad oggi, un successo limitato.

La guarigione della *ferita irrisolta* è stata proposta come un fattore critico nella genesi del cancro con la sua popolarità in calo e ribasso per quasi due secoli. Tuttavia, il cancro non è l'unica malattia legata alla *guarigione inappropriata* delle ferite: fattori scatenanti ambientali, come virus, inquinanti e traumi fisici, possono creare micro o macro ferite che promuovono anche malattie **fibroinfiammatorie croniche** progressive, tra cui la fibrosi degli organi e le malattie cardiache.

In particolare, **cancro e fibrosi** combinati sono responsabili della maggior parte dei decessi in tutto il mondo. Inoltre, l'invecchiamento, lo stress, il metabolismo alterato e il danno cellulare intrinseco durante la replicazione delle cellule aggiungono solo più insulti alle lesioni che accumuliamo nel tempo.

Ora, dotati di più dati dall'era genomica, è diventato chiaro che i processi di guarigione delle ferite hanno un impatto su un'ampia varietà di malattie. *La trascrittomica* ha identificato molte firme molecolari comuni della guarigione delle ferite *sovraregolate nel cancro*, nelle malattie infiammatorie e nella fibrosi.

Forse ancora più degna di nota, recenti studi genetici hanno sottolineato che le mutazioni da sole non sono sufficienti a causare il cancro e altre malattie. Invece, aree mutanti di cellule possono rimanere dormienti finché un fattore scatenante non risveglia i loro comportamenti oncogeni. In alternativa, l'infiammazione sottostante potrebbe preparare il terreno per la prosperità di una cellula mutante. Inoltre, il **danno ambientale** ha un ruolo ancora più importante della genetica sia nelle malattie infiammatorie che nella fibrosi.

Date le recenti intuizioni sui ruoli chiave che i fattori ambientali svolgono in molte malattie legate all'età, è ipotizzabile che la *guarigione imperfetta* delle ferite svolga un ruolo fondamentale nell'innescare un'ampia varietà di malattie. Poiché la guarigione delle ferite al meglio è sempre leggermente imperfetta negli esseri umani, poiché i nostri corpi accumulano più danni genetici e cellulari con il tempo, la risposta alle ferite da cui dipendiamo per mantenerci sani può lentamente evolversi.

I risultati possono variare a seconda della natura e della frequenza del danno sottostante o delle mutazioni che si accumulano. Le **risposte difettose** alle ferite possano promuovere malattie infiammatorie, fibrosi e cancro, ma questi stessi principi possono operare in altre malattie. Le malattie infiammatorie possono derivare da danni continui, sia dall'ambiente esterno che dalla meccanica interna, specialmente in quelle correlate **allo stiramento ciclico e alle forze meccaniche**.

Nella fibrosi, una *risposta infiammatoria iperattiva* può fortificare in modo inappropriato il tessuto danneggiato con stroma e matrice, a scapito degli epitelii funzionali.

Il cancro, al contrario, può alterare numerosi passaggi nel percorso di risposta alla guarigione delle ferite, accumulando troppe cellule indifferenziate, reclutando vasi sanguigni e avviando l'invasione delle cellule trasformate, anziché eliminarle tramite estrusione.

Alcune considerazioni

La natura casuale e incontrollata che le ferite e i danni ambientali giocano sulla nostra salute può sembrare scoraggiante e opprimente. Tuttavia, considerando la risposta naturale del nostro corpo ai danni, possiamo ottenere una migliore comprensione della causalità. Attualmente, le malattie croniche progressive sono considerate una costellazione di sintomi e, quindi attuali approcci al loro trattamento sono spesso relegati alla gestione dei sintomi. Riconoscendo i passaggi cronologici nella guarigione delle ferite in questo contesto, potremmo essere in una posizione migliore per impedire i punti critici che agiscono per innescare la malattia, aiutandoci ad andare verso la prevenzione piuttosto che verso la mitigazione della malattia.

Prevenzione

Come parte di questa prevenzione, dobbiamo riconcentrare la nostra attenzione sulle cause profonde delle ferite continue, come arginare la produzione e l'esposizione a fattori ambientali, come **fumo, alcol, inquinamento e microplastiche**, e curare problemi metabolici, come l'obesità. Inoltre, cercare modi per rafforzare la nostra immunità innata per prevenire infezioni gravi sarà fondamentale per prevenire danni epiteliali e di altri organi che innescano il rimodellamento degradativo. Nuove intuizioni sul fatto che i segnali di guarigione delle ferite possano essere vitali nell'innescare l'insorgenza della malattia possono offrire nuovi obiettivi per la prevenzione delle malattie.