

## Parlare di caso nel cancro non è sbagliato. Ma è molto pericoloso

Giuseppe Nucera

Quello che sappiamo sulle cause dei tumori è legato ad accidenti storici, al fatto che la gente fuma o è esposta ad amianto, e anche al fatto che gli epidemiologi hanno indagato gli effetti delle esposizioni. Meno studiamo questi eventi storicamente determinati e più saremo propensi a dire che i tumori sono dovuti alla sfortuna, il che non toglie che una quota ignota possa anche essere dovuta al caso

Una delle domande più frequenti quando parliamo di tumore è “perché ci si ammala di cancro?” Un quesito a cui molte ricerche scientifiche hanno dato differenti risposte, chiamando tutte in causa un concetto fondamentale: il caso. La genetica e la biologia molecolare cercano da anni di individuare i meccanismi alla base dei tumori dando interpretazioni diverse del problema, ossia se le mutazioni e le alterazioni geniche alla base della genesi del cancro vedono cause certe e quindi fattori controllabili (endogeni o esogeni) o, al contrario, se si manifestano in modo assolutamente accidentale. Una differenza sostanziale, da cui deriverebbe la capacità di prevedere l’insorgenza dei “motori” della patologia e, quindi, la possibilità di prevenzione e non solo di potenziale cura.

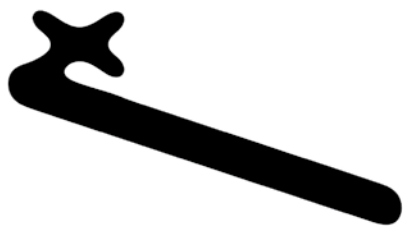
Ma la difficoltà nel rispondere al quesito se ci si ammala di cancro per determinate cause o per casualità deriva, innanzitutto, dal fatto che lo stesso presenta alcune fuorvianti inesattezze. Non si può parlare di cancro, ma di diverse tipologie di tumori che, in quanto tali, hanno svariate cause e specifici processi di sviluppo. Le casistiche di tumore presentano, però, tutte una caratteristica fondamentale: essere patologie multifattoriali e processuali, alla cui base sta l’interazione di fattori genetici, ambientali, di familiarità – ovvero l’ereditare una predisposizione a certe patologie – ma anche un certo grado di casualità.

Paolo Vineis, epidemiologo molecolare ed ambientale presso l’Imperial College di Londra, ricorda che il cancro ha una decina di motori fondamentali che includono mutazioni, alterazioni epigenetiche, la proliferazione cellulare, l’apoptosi – ossia la morte cellulare programmata –

l’infiammazione. «Tutti questi elementi convertono a dare il fenotipo del cancro e i suoi comportamenti in metastatizzazione». L’epidemiologo sottolinea, inoltre, come nello studio del tumore si faccia spesso un duplice errore: «ci si concentra su un singolo meccanismo su cui ricercare la causa del cancro, quando in realtà è la convergenza di questi fattori e di più alterazioni che porta alla patologia. Inoltre, il caso è spesso pensato come sfortuna, quando in verità si può interpretare attraverso modelli matematici di tipo probabilistico, stocastico per la convergenza di diversi fattori».

Sembrerebbe, quindi, che quello a cui ci riferiamo quando parliamo di caso nel cancro, associandolo spesso alla “sfortuna”, rappresenti piuttosto qualcosa che semplicemente non conosciamo.

Uno dei lavori che hanno rafforzato più di altri l’associazione tra la genesi dei tumori e il caso è, senza ombra di dubbio, quello di Bert Vogelstein, professore di oncologia e direttore del Ludwig Center, e di Christian Tommasetti, professore di biostatistica, entrambi della Johns Hopkins Medical School. In uno studio del 2015 pubblicato su *Science*, i due scienziati trovano una forte relazione tra l’incidenza di vari tipi di cancro in alcuni tessuti e il numero di divisioni di cellule staminali nei tessuti di origine dei tumori. Riconoscendo gli errori casuali che si verificano durante la replicazione del DNA nelle cellule staminali normali come un fattore fondamentale nello sviluppo del cancro, i due ricercatori arrivano ad affermare che «questa componente di “sfortuna” spiega un numero molto maggiore di tumori rispetto ai fattori ereditari e ambientali». Due anni più tardi, in un altro lavoro pubblicato sempre su *Scien-*




ce, gli stessi ricercatori studiano il rapporto tra il numero di divisioni di cellule staminali normali e il rischio di 17 tipi di cancro, questa volta allargando lo sguardo dagli Stati Uniti a 69 paesi del mondo: le loro conclusioni si rafforzano ancor di più sostenendo che «le mutazioni indotte da errori di replicazione del DNA sono responsabili di due terzi delle mutazioni nei tumori umani». Secondo Paolo Vineis, le conclusioni di Volgestein e Tommasetti sarebbero valide solo in parte, in quanto non spiegano come mai la gran parte dei tumori abbia delle enormi differenze territoriali e trend temporali: «le differenze nella frequenza del melanoma, ad esempio, 200 volte più frequente in Australia rispetto all'Africa; oppure l'aumento del cancro al polmone che ha interessato nel secolo scorso i paesi sviluppati e ora i paesi di sviluppo. Questi non sono fenomeni spiegabili da un cambiamento del tasso di riproduzione delle cellule staminali, bensì da meccanismi indotti dalle esposizioni ambientali o comportamentali».

Uno studio pubblicato su *Nature Genetics*, firmato da Giuseppe Pelicci e Gaetano Ivan Dellino dello IEO (Istituto Europeo di Oncologia), il primo Direttore della Ricerca e il secondo ricercatore, ha recentemente confermato a livello molecolare il ruolo dell'ambiente per una delle alterazioni alla base del cancro. La ricerca di Pelicci e Dellino ha interessato le traslocazioni cromosomiche, un tipo di alterazioni a carico dei geni, con un danno a carico del DNA dovuto alla rottura della doppia elica. Alterazioni riscontrabili nelle cellule tumorali, esattamente come le mutazioni studiate da Volgestein. Lo studio dell'IEO ha mostrato che le cause

**Le casistiche di tumore presentano tutte una caratteristica fondamentale: essere patologie multifattoriali e processuali**

delle traslocazioni cromosomiche, meccanismi all'origine della malattia, non sono casuali ma dipendono da fattori «ambientali» che portano ad alterazioni geniche prevedibili. Come dichiara Dellino, «le cause del danno al DNA dipendono dall'attivazione di una classe di geni che se stimolati da fattori esterni si accendono, con una conseguente frequenza altissima di danno che poi, se verrà riparato male, darà vita alle traslocazioni e quindi in seguito ai tumori».

Una conclusione che pone alle traslocazioni una caratteristica fondamentale e diametralmente opposta a quella disegnata da Volgestein per le mutazioni: essere prevedibili e dipendere da fattori ambientali non intrinseci all'attività biologica del DNA. Dellino ci

 Negli ultimi venti anni c'è convergenza tra la ricerca di base e ricerca epidemiologica nel tentativo di aprire "la scatola nera"

spiega come hanno potuto riscontrare tutto ciò: «abbiamo osservato e poi misurato alcuni parametri che distinguono i geni danneggiati da quelli che rimangono sani. A questo punto, attraverso un sistema di *machine learning* e un data set di geni costruito su queste misurazioni, siamo stati in grado di individuare se un gene sarà danneggiato o meno con una precisione dell'85%. Abbiamo compreso cioè le caratteristiche, i parametri che fanno sì che alcuni geni siano danneggiati e alcuni no. Questa è la *prediction* che abbiamo ricavato sul danno».

Come sottolinea Dellino, il primo dato importante della ricerca è la forte capacità di predire se un gene si danneggerà o meno, ovvero se il DNA subirà la rottura della doppia elica, mentre altra questione è quante traslocazioni insorgeranno tra i geni danneggiati in fase di riparazione, cioè se la rottura del DNA verrà riparata ma con un errore: «abbiamo visto che circa un quarto dei geni riparati con la strategia adottata dalla cellula da noi studiata danno vita a traslocazione cromosomica. Quindi solo un piccolo gruppo di cellule vedono le traslocazioni, che daranno poi mutazioni al base del cancro nel caso del tumore al seno».

Uno degli errori che spesso si compie è quello di pensare che la genesi del tumore debba essere un discorso di *aut aut*: o un fatto accidentale o qualcosa di prevedibile. In verità, la ricerca di Pelicci e Dellino, ci indica, da un lato, che la presenza dell'accidentalità non escluderebbe la presenza di cause certe e controllabili. Infatti, seppur la ricerca dell'IEO sia stata comunicata come una svolta importante rispetto alle ricerche

di Volgestein, e una rivincita della prevenzione sulla accidentalità delle alterazioni del cancro, in realtà a livello scientifico questo studio non contraddice in nessun modo le ricerche dell'oncologo americano. Come afferma Pelicci, infatti, «i due ambiti della ricerca sono assolutamente paralleli. I tumori sono causati o da mutazioni o da traslocazioni, Vogelstein ha studiato i primi, noi i secondi». In secondo luogo, lo stesso studio delle traslocazioni cromosomiche lascia uno spazio all'accidentalità di alcuni fenomeni alla base della manifestazione di questi motori del cancro. Dellino sottolinea come le traslocazioni avvengano solo in specifiche zone del DNA, chiamate domini di associazione topologica, dove i geni danneggiati devono trovarsi in contiguità per dare vita alle traslocazioni cromosomiche: «il fatto di trovarsi vicini tra loro farà sì che il meccanismo di riparo del danno, per errore, invece di ricucire le due estremità corrette dei due geni danneggiati, unirà le estremità sbagliate, ossia un'estremità del gene A con l'estremità del B. La casualità sta appunto nel fatto che il riparo a volte fallisce, avviene male, quindi si forma la traslocazione, per fortuna questo errore avviene molto raramente». Ma il fatto più importante è che, pur presente questa accidentalità, non vuol dire che essa non sia una scelta consapevole a livello biologico e molecolare. Continua infatti Dellino: «la cellula ha vari meccanismi per riparare i danni al DNA, alcuni di questi sono altamente efficienti, cioè riportano la sequenza del DNA esattamente come era precedentemente al danno. Il meccanismo che invece ripara il tipo di danno che noi abbiamo individuato è di per sé uno dei meccanismi che fallisce più di altri, pur sempre con una probabilità bassa. Se per l'individuo che rischia di contrarre il tumore è negativo, può essere positivo per la popolazione a seguito della variabilità genetica. Accettare il rischio di errori mentre ripara questa tipologia di danno al DNA è qualcosa che la cellula accetta proprio perché generi variabilità». Sembrerebbe dunque che ciò che chiamiamo caso potrebbe rappresentare una scelta biologica ed evolutiva che punta su una probabilità stocastica di errore per generare variabilità genetica.

Secondo il Direttore della Ricerca dell'IEO, Giuseppe Pelicci, «Vogelstein ha dovuto concludere che il 60% dei tumori siano dovuti al caso, perché di fronte a quei dati non poteva che trarre quella conclusione, però se si legge la *review* si arrampica sugli specchi per riuscire ad attutire le

**Secondo Vineis, le conclusioni cui sono giunti Vogelstein e Tommasetti sarebbero valide solo in parte**

conseguenze di quel messaggio». Quello che Pelicci mette in discussione del lavoro di Vogelstein, dunque, non è tanto ciò che è stato osservato, piuttosto la cornice all'interno della quale i dati osservati sono stati interpretati: «Siccome il dogma è che la mutazione si incorpora in maniera casuale durante la proliferazione cellulare, ha dedotto logicamente l'unica cosa che era deducibile, cioè che le mutazioni sono casuali. Ma anche noi pensavamo che le traslocazioni fossero dovute alla proliferazione, quindi essere casuali, per poi scoprire che non lo sono. Magari anche il dogma a cui Vogelstein si è riferito per trarre le sue conclusioni deve essere rivisto o quanto meno approfondito».

Un problema che nasce come interpretazione del dato ma che si amplifica nel momento in cui si guarda alla comunicazione della ricerca. Se Pelicci riporta il problema alla fonte, ossia che «la società è esposta a un approccio scientifico che si basa sulla negazione dell'errore precedente e non è esposta a una dottrina», Vineis è certo che negli ultimi anni ci sia stato uno slittamento della comunicazione verso una forma di spettacolarizzazione, sopravvalutando o sovrainterpretando il messaggio e i dati. «Le riviste scientifiche cercano di raggiungere le prime pagine dei giornali, spettacolarizzando i risultati scientifici. È chiaro che se uno scrive un articolo in cui dice che la maggior parte dei tumori è dovuta al caso la spettacolarizzazione è intrinseca all'articolo stesso e *Science* ne approfitta».

Rispondere alla domanda da cui siamo partiti, “perché ci si ammala di cancro?”, vede dunque diversi aspetti problematici, sia di osservazione scientifica sia di comunicazione del dato. La ricerca scientifica, ad esempio, il più delle volte ha tracciato steccati tra fattori ambientali e meccanismi biologici. Negli ultimi venti anni è però osservabile una conver-

genza tra la ricerca di base, genetica e biologica, e la ricerca epidemiologica, nel tentativo di aprire quello che Paolo Vineis chiama “il paradigma della scatola nera”: «noi epidemiologici studiavamo le esposizioni da una parte e la malattia dall'altra. Ora cerchiamo di migliorare la stima delle esposizioni, migliorando la definizione del fenotipo canceroso grazie a esperimenti di laboratorio e a una migliore classificazione tramite le tecniche omiche quindi proteomica, trascrittoma e così via». Una convergenza finalizzata a comprendere e se le esposizioni ambientali inducono alterazioni a livello molecolare e se queste alterazioni conducono al cancro ma che intravede delle difficoltà dettate dai dogmi scientifici che, secondo Vineis, separano spesso epidemiologi e biologi molecolari: «in genere i ricercatori di base cercano un meccanismo decisivo, anche per le implicazioni terapeutiche che questo potrebbe avere mentre gli epidemiologi sono molto più consapevoli della multifattorialità del cancro». La ricerca dello IEO, però, potrebbe essere l'inizio di una nuova strada di convergenza tra biologia ed epidemiologia, punto sul quale lo stesso Pelicci insiste: «è noto che la trascrizione non è un fatto genetico, ma un fatto epigenetico per cui c'è un'influenza del mondo esterno. Il mondo esterno per me è il mondo extracellulare ma sappiamo benissimo che il mondo extracellulare è in continuità con il reale fuori di noi. È una strada lunga, io spero solo di riuscire a percorrerla». Una possibilità anche per l'epidemiologia di acquisire una nuova valorizzazione e vedere chiusa l'era in cui era concepita come una scienza debole in quanto non sperimentale. «La ricerca di base in laboratorio gode di più prestigio», afferma Vineis, «perché può modellare la realtà, sperimentare su topi, cellule e così via. Le differenze causali sono ritenute più credibili, ma non tutto è bianco o nero. Con la ricerca sperimentale si ha una grande collezione di osservazioni a una scala molto piccola ma è difficile metterle tutte insieme e credo che una collaborazione con l'epidemiologia sia molto utile, offrendo maggior senso a queste osservazioni attraverso un legame alle esposizioni ambientali, e traendo lei stessa vantaggio dalla collaborazione con la ricerca di laboratorio aumentando così la plausibilità delle sue osservazioni».