

...anche se solo su alcune forme di neoplasie. Lo rivelano due recenti ricerche  
 Che mostrano in che modo, a seconda di come si comportano le nostre difese,  
 il processo infiammatorio può essere debilitato, lubrificato, ecc.

# L'aspirina anti-cancro Come e quando agisce nei circuiti "protettivi"

FRANCESCO BOTTACCIOLI\*

ra la fine di marzo e i primi di aprile sono stati pubblicati alcuni importanti studi e commenti che mettono in primo piano il possibile ruolo preventivo dell'aspirina verso i tumori, quelli del colon in particolare. Su *Lancet*, l'unità di ricerca sulla prevenzione dell'ictus dell'università britannica di Oxford, diretta da Peter M. Rothwell, in due distinti studi, pubblicati online il 20 e il 21 marzo, ha segnalato che l'uso regolare di aspirina anche a basso dosaggio (la cosiddetta "aspirinetta" prescritta per la prevenzione cardiovascolare, con dosi mediamente di 75-100mg al giorno) riduce il rischio a lungo termine dell'insorgenza di alcuni cancri e delle metastasi. La settimana successiva, sul *British Journal of Cancer*, un gruppo di ricerca dell'Università olandese di Leiden, studiando circa 4.500 persone con diagnosi di cancro colon-rettale, ha segnalato che coloro

che hanno assunto quotidianamente aspirina hanno un tasso di sopravvivenza nettamente migliore rispetto a chi non ne ha fatto uso. Il vantaggio però riguarda solo chi ha avuto un cancro al colon, non chi ha avuto un cancro al retto.

Del resto, la conferma che i vantaggi possano essere circoscritti viene da un altro studio, pubblicato il 3 aprile su *British Journal of Clini-*

*cal Pharmacology* da parte di un gruppo di chirurgia ginecologica dell'Università cinese di Nanchino, che non ha trovato alcuna relazione tra uso di aspirina o di altri farmaci antinfiammatori non steroidei (cosiddetti Fans-nsaid) e riduzione del rischio di cancro ovarico.

Un'altra limitazione viene dal fatto che due grandi studi — il Women's Health Study (Whs) e il Physicians' Health Study (Phs), che hanno trattato con aspirina, rispettivamente, quasi 40.000 donne per più di 10 anni e circa 22.000 medici maschi per più di 5 anni — non hanno registrato alcuna associazione tra uso del farmaco e riduzione del rischio di cancro.

Tutto ciò comunque non annulla l'importanza dei dati che indicano un possibile ruolo positivo dell'aspirina nella prevenzione del cancro, delle recidive e delle metastasi, sia perché i due grandi studi Whs e Phs hanno usato l'aspirina non quotidianamente ma a giorni alterni, sia perché i dati ricordati e quelli del gruppo inglese in particolare sono stati ricavati da una quantità notevole di ricerche di vario tipo: randomizzate e osservazionali. Infine, perché c'è un fondamento razionale in queste ricerche: il controllo dell'infiammazione può aiutare a controllare il cancro e la sua evoluzione.

La trasformazione maligna delle cellule infatti non è un fenomeno eccezionale, si verifica normal-

mente in un organismo. Cellule trasformate e veri e propri tumori organizzati possono rimanere come si dice "dormienti" per anni e perfino per decenni prima di avanzare e quindi manifestarsi clinicamente. L'organismo ha gli strumenti per riconoscere, distruggere o comunque controllare la genesi e l'evoluzione dei tumori: è il sistema immunitario, con un particolare circuito di cellule e citochine, chiamato TH1, che riconosce e distrugge le cellule maligne.

In questa attività si produce certamente un'infiammazione, ma è un'infiammazione efficace, nel senso che distrugge i tumori, e transitoria, cioè con una durata circoscritta nel tempo. Ci può essere invece un'infiammazione, sostenuta da un altro circuito immunitario, chiamato TH2, che non è in grado di distruggere i tumori e che anzi, cronicizzandosi nel tempo, diventa essa stessa fattore di incremento della massa tumorale e di sua disseminazione metastatica. Il controllo dell'infiammazione appare quindi una via essenziale per migliorare la cura e la prevenzione del cancro.

L'aspirina sembrerebbe agire modulando l'infiammazione, riducendo i fattori di crescita e le citochine del TH2 e parallelamente incrementando quelle del TH1, come segnalano alcuni studi in vitro da cui però è presto trarre una conclu-

sione. Ma, come spieghiamo nel box, si sono altri strumenti promettenti nella modulazione dell'infiammazione, senza i rischi di sanguinamento connessi all'aspirina.

\*Presidente onorario Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia

© RIPRODUZIONE RISERVATA

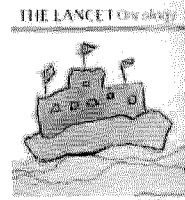
**LA PREVENZIONE  
 EVITARE SEDENTARIETÀ,  
 STRESS E GRASSI ANIMALI**

del 2008 la prima dimostrazione che la gestione dello stress con tecniche meditative modula l'infiammazione e contribuisce al riequilibrio dell'immunità di persone operate di cancro. Su *Brain Behavior and Immunity*, uno studio su 75 donne operate per tumore al seno dimostra che un corso di meditazione di 8 settimane favorisce

l'immunità TH1 rispetto al TH2, la cui importanza nella lotta del corpo contro il tumore è illustrata nell'articolo principale. Anche l'attività fisica è risultata un potente modulatore immunitario. Le prove sono state appena riassunte su *Nature Review of Immunology*. Infine, l'alimentazione. È ampiamente dimostrato che una dieta ricca in carni rosse, zuccheri e grassi saturi induce un aumento dello stato infiammatorio cronico.

(f. b.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA



All' American Cancer: la ricerca dimostra quanto l'ambiente influenza le patologie

# Sorpresa gemelli, diversa la malattia uguale il Dna

ADRIANA ALBINI\*

CHICAGO  
 In un tempo non lontano l'impegno di sequenziare tutto il Dna di un essere umano, noto come "Progetto Genoma", aveva richiesto anni, ingenti finanziamenti, l'impegno di migliaia di ricercatori, e si era concluso nel 2000 con una corsa al fotofinish tra l'imprenditore Craig Venter e il team di scienziati internazionali il cui portavoce era Francis Collins. Da quello storico momento a oggi, l'evoluzione delle conoscenze e delle tecnologie è stata così rapida che la sequenza del genoma di ciascun essere umano può essere eseguita in poche ore, costa qualche migliaia di euro e presto sarà alla portata di tutti.

Dietro al progetto iniziale, un sogno visionario la cui realizzazione ha superato ogni aspettativa, era il desiderio di poter predire, attraverso l'individuazione di alterazioni nel genoma, il rischio di alcune malattie legate a "disturbi" dei geni. Ma quanto predittiva di malattia è la conoscenza così precisa del proprio Dna? Gli scienziati si sono posti una domanda a cui era difficile rispondere per mancanza di un modello

sperimentale con adeguati controlli. La natura ha fornito però un modello imbattibile: i gemelli. Il "genomotipo", un neologismo proposto in questi giorni dallo scienziato Bert Vogelstein, ovvero la dotazione di geni di due gemelli mono- zigoti è identica e pertanto, se è solo il Dna a dettare legge, dovrebbero nel corso della vita sviluppare le stesse malattie.

Non è così. Lo hanno rivelato a Chicago, al convegno internazionale della ricerca sul cancro, che ha visto oltre ventimila partecipanti, il team di Bert Vogelstein e il figlio Joshua, insieme a un ampio gruppo di studiosi. I registri di popolazione, analizzati per 24 patologie cronico-degenerative, mostrano che i gemelli, per quanto dotati dello stesso patrimonio genetico non si ammalano nello stesso modo. Questo studio è una delle prove più solide che i geni contano, ma agiscono di concerto con l'ambiente, le abitudini di vita, e anche ... il caso.

Il "genomotipo" non è in grado di predire esattamente uno specifico livello di rischio per una malattia di tipo complesso, come quelle oncologiche, cerebrovascolari, metaboliche, neuro-

logiche. Le conclusioni invitano alla morigeratezza nel campo del sequenziamento a tappeto a scopo di predire il rischio di malattia e a non introdurre test genetici di massa, che a fronte di un aumentato livello di pre-allarme non necessariamente comportano un beneficio quantificabile in prevenzione.

Piuttosto che sulla popolazione sana, il "Next Generation Sequencing" la sequenza veloce di parti del genoma, trova invece importanti e promettenti applicazioni in caso di malattia esistente, diagnosticata in modo possibilmente precoce, per definire dei "profili" prognostici che suggeriscano come intervenire clinicamente. Le mutazioni a

livello delle neoplasie ad esempio, che possono essere centinaia per singolo tumore, potranno fornirci informazioni insostituibili per la medicina personalizzata, il futuro già presente nei nostri centri di ricerca medica. Anche se la strada è ancora lunga, Vogelstein ci ha ricordato, nella pubblicazione uscita su *Science translational medicine* che ogni genoma umano può presentare più di tre milioni di varianti di sequenza, alcune comuni, altre rare. Un migliaio di varianti genetiche sono già state associate a patologie umane, e il next generation sequencing ne rivelerà presto altre.

\*Ricercatrice

© RIPRODUZIONE RISERVATA



American Association for Cancer Research

### IL PREMIO

L'italiano Gios Bernardi, è stato premiato a Chicago dall'Aacr (Ass. americana ricerca cancro) per l'impegno trentennale con la Fondazione Pezcoller



Nei soggetti esposti a sostanze chimiche pericolose sono state ritrovate mutazioni ed altre aberrazioni

The collage features several advertisements for ACT (Aspirin) products. The largest ad on the left is titled "L'aspirina anti-cancro" and discusses its protective effects. To the right, there are smaller ads for "INSONNIA?" (insomnia relief), "ANSIA & STRESS?" (anxiety and stress relief), and "LA QUALITÀ AL GIUSTO PREZZO" (quality at the right price) with a price tag of 9.90. The ads include images of the product packaging and text in Italian.

**CONVIVENZA COL CANCRO**  
Se il circuito immunitario TH1 è attivo ma non prevale sull'altro, il TH2, vengono a mancare le Perforine, le molecole distruttive. Le cellule cancerose sono inibite nella crescita, ma non distrutte

**CELLULE TRASFORMATE**  
Le cellule cancerose che si formano continuamente nel corpo subiscono destini diversi a seconda anche del comportamento del sistema immunitario

Cellule trasformate  
Cellule sane

## IL RUOLO DELL'INFIAMMAZIONE

Agenti che possono alterare i tessuti

Cellule sane

Tessuto cellulare con cellule trasformate

**TESSUTO SANO**  
Alcune cellule normali diventano cancerose per l'azione di sostanze chimiche (ad esempio il benzene), agenti fisici (radiazioni) e per processi di infiammazione cronica

**Terapia possibile con aspirina**  
Il controllo dell'infiammazione potrebbe migliorare la cura e la prevenzione del cancro

Esposizione a sostanze chimiche pericolose

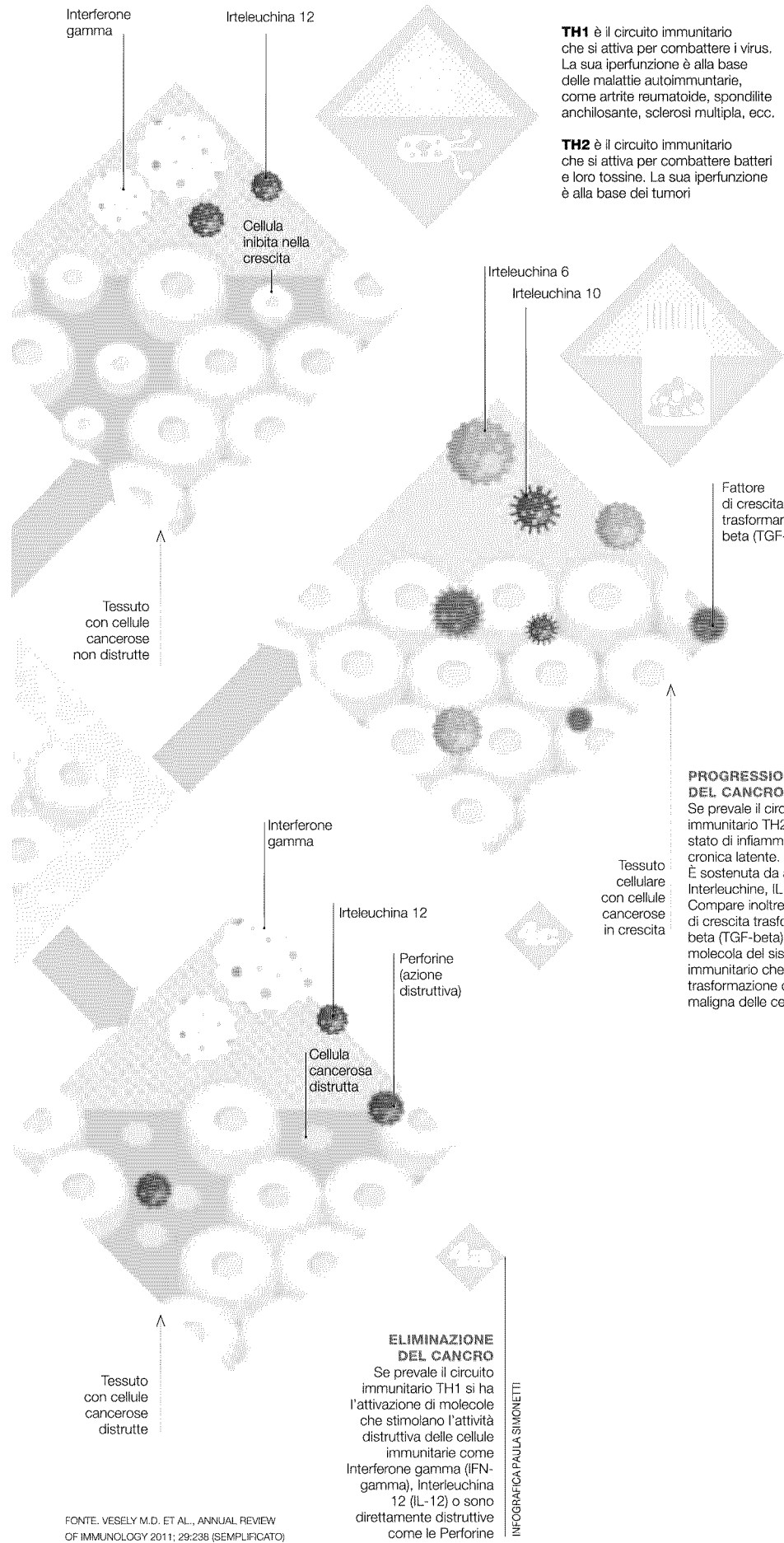
Azione infiammatoria continua per cause diverse

Esposizione ad alti livelli di radiazione

**SOSTANZE CHIMICHE**

**INFIAMMAZIONE CRONICA**

**RADIAZIONI**



**TH1** è il circuito immunitario che si attiva per combattere i virus. La sua iperfunzione è alla base delle malattie autoimmunitarie, come artrite reumatoide, spondilite anchilosante, sclerosi multipla, ecc.

**TH2** è il circuito immunitario che si attiva per combattere batteri e loro tossine. La sua iperfunzione è alla base dei tumori

**LE NEOPLASIE PIÙ DIMINuite**  
1995-2005  
IN ENTRAMBI I SESSI

**-30%**  
**Stomaco**

**-15%**  
**Mieloma**

**ASPIRINA - COMPORTAMENTI ANTINFIAMMATORI**  
Recenti ricerche dimostrano un effetto protettivo contro i tumori di piccole dosi quotidiane di aspirina, potente antinfiammatorio, e di comportamenti con azione antinfiammatoria accertata (alimentazione con pochi grassi animali e molta frutta e verdura, attività fisica costante, controllo dello stress)

**LE NEOPLASIE PIÙ AUMENTATE**  
1995-2005  
IN ENTRAMBI I SESSI

**+53%**  
**Tiroide**

**+27%**  
**Melanoma**

**DONNE**  
**+15%**  
**Polmone**

**UOMINI**  
**+49%**  
**Prostata**

**PROGRESSIONE DEL CANCRO**  
Se prevale il circuito immunitario TH2 si ha uno stato di infiammazione cronica latente. È sostenuta da altre Interleuchine, IL-6 e IL-10. Compare inoltre il Fattore di crescita trasformante beta (TGF-beta), molecola del sistema immunitario che facilita la trasformazione cancerosa maligna delle cellule

**ELIMINAZIONE DEL CANCRO**  
Se prevale il circuito immunitario TH1 si ha l'attivazione di molecole che stimolano l'attività distruttiva delle cellule immunitarie come Interferone gamma (IFN-gamma), Interleuchina 12 (IL-12) o sono direttamente distruttive come le Perforine

INFOGRAFICA PAULA SIMONETTI

FONTE: VESELY M.D. ET AL., ANNUAL REVIEW OF IMMUNOLOGY 2011; 29:238 (SEMPLIFICATO)