

ONCO048

The Italian Journal of New Oncology

Supplemento di Onco048 n.13/2025

ONCOHUB

ORIGINE DEL CANCRO: BASI BIOLOGICHE DI UNA IPOTESI EVOLUZIONISTICA

Pietro Masullo

UOC Oncologia, Ospedale San Luca, Vallo della Lucania, ASL SA



ORIGINE DEL CANCRO: BASI BIOLOGICHE DI UNA IPOTESI EVOLUZIONISTICA

Pietro Masullo

UOC Oncologia, Ospedale San Luca, Vallo della Lucania, ASL SA

INTRODUZIONE

La storia della medicina non è soltanto un modo accademico di studiare la biologia delle malattie, ma rappresenta uno strumento utile per meglio comprendere l'evoluzione di una singola patologia e di correlarla a fattori non solo genetici ma anche epigenetici e ambientali. Tutto ciò riveste particolare importanza nello studio della patologia neoplastica, nella cui insorgenza sono determinanti sia il fattore genetico sia quello ambientale. Conoscere la storia delle neoplasie nel corso dei secoli presenta indubbi vantaggi nella comprensione della malattia stessa.

Il cancro viene sovente definito malattia del secolo o malattia del nostro tempo, in considerazione dell'aumento dell'incidenza, della prevalenza, della gravità della patologia, dell'enorme impiego di risorse, di tutto il vasto corredo di problemi che lo connotano, di domande che suscita. Ma in realtà è una malattia antica, temuta e considerata incurabile fin dall'antichità. È una malattia molto più antica del suo stesso nome, karkinos, coniato da Ippocrate "soltanto" nel IV secolo a.C., e ha accompagnato l'uomo fin dalla sua comparsa sulla terra. Ma esisteva ancor prima, perché può interessare tutti gli esser viventi: genere umano, piante, animali.

Ma come e quando è comparso questo fenomeno sulla terra? Inevitabilmente dobbiamo far riferimento alla teoria evoluzionistica di Darwin.

Nello studio del cancro l'evoluzione riveste un ruolo estremamente importante e fornisce elementi e strumenti per realizzare strategie terapeutiche sempre più mirate. Infatti il paradigma darwiniano¹ si può applicare ad una moltitudine di specie diverse che condividono alcune caratteristiche comuni (ad es. la crescita incontrollata): la massa neoplastica evolve esattamente come una popolazione. Costituita da una popolazione cellulare eterogenea, si riproduce rapidamente e non subisce sufficienti riparazioni al proprio DNA con conseguente formazione di mutazioni sul genoma di queste cellule ad ogni replicazione, aumentando la variabilità iniziale. Molte mutazioni non sortiscono effetti danno-

si; altre invece, sebbene poche, possono risultare letali. Le mutazioni che conferiscono un vantaggio vengono “selezionate” e le cellule che le possiedono si riproducono con maggiore facilità². Alcune cellule tumorali acquisiscono la capacità di evitare il sistema immunitario, sottraendosi alla sua azione di difesa dell’organismo: di conseguenza si riproducono con maggiore frequenza. L’evoluzione agisce sulla variabilità genetica di una popolazione, che è prodotta da mutazioni casuali nel DNA dei singoli componenti. In presenza di una selezione causata da condizioni ambientali avverse solamente i “più adatti” sopravvivono e trasmettono i loro geni alla generazione successiva, producendo nel tempo cambiamenti sensibili nelle frequenze geniche di una popolazione. Anche lo sviluppo di cellule tumorali, come ogni processo di selezione naturale, è governato da forze di selezione ambientali e strategie adattative cellulari.

Il processo di selezione naturale sembra essere quindi associato all’idea della lotta per la sopravvivenza e per l’affermazione del “più adatto” che viene “selezionato”³. La competizione sembra essere appunto l’anima stessa della evoluzione. Ma accanto alla competizione per la sopravvivenza esiste un altro meccanismo di “comportamento cooperativo” che induce i componenti delle varie specie ad adoperarsi per il bene collettivo, tramite una selezione multilevel applicabile a qualunque punto della gerarchia dei sistemi viventi con la comparsa di nuovi livelli organizzativi: unione simbiotica di cellule procarioti nella cellula eucariote, evoluzione della pluricellularità, evoluzione degli organismi coloniali e delle società animali⁴. L’evoluzione quindi avviene anche per cooperazione e non solo per competizione: la simbiosi è stata determinante nella formazione delle cellule eucariote e degli organismi multicellulari. Questi eventi, che si distribuiscono in un arco temporale di due miliardi di anni, hanno dato vita ad un certo numero di entità, originariamente in grado di sopravvivere e di riprodursi in modo autonomo, che si sono unite in un livello superiore causando così la comparsa di un nuovo livello gerarchico. Il conflitto fra cooperazione e competizione si è risolto a vantaggio della cooperazione. La cooperazione fra individui rappresenta uno dei più potenti agenti di cambiamento nella storia della vita sulla terra e l’altruismo ne rappresenta la forma più estrema. La cooperazione e l’altruismo hanno avuto un ruolo fondamentale anche nella storia umana segnando alcune tappe essenziali dell’evoluzione della nostra specie⁵.

ORIGINE DEL CANCRO

Ma come è insorto il cancro negli esseri viventi? Bisogna cercarne l’origine nella comparsa degli organismi pluricellulari avvenuta sul nostro pianeta all’incirca seicento milioni di anni fa, allorquando i microrganismi unicellulari cominciarono a cooperare. All’inizio le forme di vita unicellulari (alghe, batteri e funghi) popolavano il pianeta replicandosi e

utilizzando come risorse carbonio e azoto, fino a quando cominciarono ad unirsi sviluppando la capacità di distribuirsi il lavoro atto alla sopravvivenza e alla riproduzione attraverso la regolazione del genoma delle cellule: alcune si specializzarono nel movimento, altre nella digestione, altre nella riproduzione, consentendo alla vita pluricellulare di essere più efficiente rispetto alla vita come singola cellula, usufruendo di alcuni vantaggi come ad es. l'abilità nello scampare ai predatori, a mettere da parte le risorse energetiche... A seguito del comportamento cooperativo, gruppi di cellule, potendo coordinarsi come collettivi, riuscivano a sopravvivere e a prosperare; la cooperazione, sotto forma di pluricellularità, si rivelò una strategia efficace e di conseguenza la vita multicellulare continuò ad espandersi in tante nicchie ecologiche del nostro pianeta, dai mari più profondi alle montagne più alte, conducendo allo sviluppo di forme di vita pluricellulare molto complesse come l'essere umano composto da una enorme società di cloni cellulari che lavorano per un fine comune: mantenere l'intero organismo vivo, vegeto e in grado di accrescersi e riprodursi. Le cellule degli organismi pluricellulari regolano e coordinano il loro comportamento tramite sistemi di segnalazione complessi e programmi genetici che impediscono loro di diventare un possibile danno per l'intera collettività. Una cooperazione cellulare efficace si basa su norme di comportamento per le cellule che consentono all'organismo di svilupparsi e funzionare:

1. non dividersi in maniera incontrollata,
2. autodistruggersi per apoptosi se sopravviene una minaccia (mutazioni),
3. condividere e trasportare le risorse,
4. dividersi il lavoro,
5. curare il proprio microambiente rispettando la struttura del tessuto che impedisce di invadere i tessuti vicini.

Queste cinque regole sono fondamentali per la vita e la salute degli organismi. Nel momento in cui non vengono più seguite, si attiva e si sviluppa il processo neoplastico. Le cellule danneggiate non rispettano le regole della multicellularità e traggono vantaggio da quelle che invece le rispettano⁶.

Il cancro quindi è una malattia dell'organismo pluricellulare le cui cellule presentano modalità di organizzazione diverse all'interno dello stesso organismo. Le cellule eucariote si dividono un numero programmato di volte per poi, alla data insita nel loro codice genetico, andare incontro all'apoptosi, ossia alla morte cellulare programmata. Se quest'ultima viene elusa, inizia la proliferazione cellulare incontrollata di una linea a discapito delle altre e quindi si verifica la trasformazione neoplastica. Il cancro quindi può essere definito un fenomeno biologico causato da una infrazione delle regole che consentono lo svolgimento della normale vita di un organismo e che affonda le proprie radici evolutive nell'origine della vita sulla terra. In condizioni normali, via via che la cellula si riproduce, si osserva una progressiva riduzione dei telomeri⁷, ossia di quelle estremità del cromosoma che sovrintendono al controllo della normale replicazione del DNA. Nel corso delle replicazioni, il telomero si accorcia fino a raggiungere una lunghezza che non consente

la replicazione cellulare e di conseguenza la linea cellulare invecchia fino all'estinzione. In alcuni casi l'enzima telomerasi ripristina la lunghezza dei telomeri della estremità dei cromosomi garantendo la replicazione cellulare incontrollata^{8,9}. Quotidianamente siamo esposti a sostanze o processi oncogenetici che possono produrre errori di replicazione del DNA che vengono riconosciuti e contrastati dal sistema immunitario che procede a disinnescare la cellula patologica che potrebbe portare al cancro; in alcuni casi queste modificazioni oncogenetiche sfuggono alla sorveglianza immunologica e si avvia il processo neoplastico.

Riassumendo

1. i telomeri sono più corti nelle cellule cancerose rispetto ai tessuti normali;
2. i telomeri sono più lunghi nei sarcomi e nei gliomi rispetto agli altri tipi di tumori;
3. circa il 75% dei tumori esprime TERT, una sub-unità catalitica della telomerasi responsabile dell'attivazione dei telomeri stessi;
4. l'aumento della espressione della telomerasi comporta ipometilazione delle zone promotrici di TERT;
5. ha scritto Athina Aktipis, psicologa e biologa evolucionista⁶:

“L'evoluzione ed il cancro sono strettamente legati perché i processi storici che hanno creato la vita hanno creato anche il cancro”.

Come abbiamo visto i tumori sono comparsi con la nascita degli organismi pluricellulari, cioè nel momento in cui il motore nella cooperazione ha cominciato a dare alla vita la capacità di svilupparsi, spalancando le porte allo sviluppo di una forma di vita pluricellulare così grande e complessa come l'essere umano, composta da una enorme società di cloni cellulari che lavorano per un fine comune. I tumori sono insiti nella pluricellularità e rappresentano una sorta di ritorno della cellula al suo stato egoistico originario. Divenute tumorali le cellule ritornano ad essere quello che sono state per otto decimi della storia del mondo: cellule egoistiche. Abbiamo due livelli evolutivi che continuano a confliggere e a essere in competizione: la cellula tumorale che cerca di sfuggire al sistema immunitario ed il sistema immunitario stesso che gli si oppone.

In conclusione:

1. l'evoluzione per mezzo della selezione si applica non solo all'organismo, ma anche alle cellule che lo costituiscono;
2. i tumori possono essere considerati una popolazione in evoluzione;
3. la cooperazione cellulare, con il conseguente differenziamento funzionale e anatomico, ha costituito un potente fattore di sopravvivenza, premiato dall'evoluzione, che ha consentito la formazione di organismi complessi costituiti da tessuti diversi;

4. la neoplasia è il risultato finale della selezione tra le cellule somatiche quando questa avvenga al di fuori del programma di cooperazione tra i tessuti;
5. probabilmente il tumore è lo stadio finale normale di ogni organismo pluricellulare che viva sufficientemente a lungo;
6. nel corso della loro evoluzione, gli organismi pluricellulari hanno evoluto molti e sofisticati livelli di controllo: si arriva alla neoplasia conclamata solo dopo che siano stati sopraffatti o perduti molti di essi;
7. tra i livelli di controllo integrati, il più importante è l'induzione dell'apoptosi;
8. le cellule cancerose che proliferano hanno trovato il modo per disinnescare questo meccanismo di controllo.

Le cellule danneggiate non seguono più le regole della multicellularità che abbiamo visto prima e traggono vantaggio sfruttando quelle normali: di solito le mutazioni rendono le cellule meno vitali e, anche se apportano alcuni benefici (proliferazione aumentata), le rendono obiettivo del sistema immunitario che le può distruggere. La rapida proliferazione cellulare è una delle principali caratteristiche del cancro così come lo è l'apoptosi regolata dal gene oncosoppressore P53, che normalmente provvede a far morire la cellula danneggiata. Ma se lo stesso P53 è mutato le cellule, pur danneggiate, continuano a proliferare evitando l'apoptosi.

Le cellule presentano spesso mutazioni di geni coinvolti nelle vie metaboliche, consumando quindi più risorse. Le cellule del cancro evolvono all'interno del corpo e la selezione naturale avviene a più livelli (selezione multilivello).

Il cancro è governato, nella sua insorgenza e progressione, da forze di selezione ambientale che interagiscono con le singole strategie adattative cellulari, come ogni processo darwiniano. I tumori possono essere considerati come popolazioni di varie specie cellulari che riescono ad adattarsi alle variazioni insorte nelle stesse forze di selezione.

Questo meccanismo contribuisce a spiegare anche l'insorgenza della resistenza ai farmaci antitumorali delle cellule tumorali che non risentono della "pressione selettiva" esercitata dalla chemioterapia, si evolvono e non rispondono ai farmaci¹⁰. Il cancro, quindi, evolve spontaneamente e l'eterogeneità tumorale rappresenta un potente motore selettivo e adattativo che ostacola le opportunità terapeutiche offerte oggi dalla medicina di precisione, basate su prelievi ed esami di singoli campioni: all'interno della massa tumorale non si trovano due campioni del tutto uguali, ma caratterizzati da profili morfologici e fenotipici distinti, complicando il quadro biologico dal momento che cellule dissimili possono rispondere in maniera diversa a farmaci inducendo esiti differenti.

PALEOPATOLOGIA: I TUMORI NELL'ETÀ ANTICA

La conoscenza della storia dei tumori nel corso dei secoli precedenti aiuta la comprensione della malattia stessa, delle sue cause, della sua terapia, della sua prognosi e quindi rappresenta uno strumento per comprendere meglio l'evoluzione e l'andamento di una

singola neoplasia inquadrata nel suo contesto storico, correlato a fattori genetici e ambientali che ne hanno determinato l'insorgenza. Ma quanto è antico il cancro negli esseri umani? La presenza di una neoplasia nei fossili animali o nei primati non umani o nei primi reperti umanoidi è molto scarsa. Le notizie sono poche e discutibili. Generalmente la rarità di reperti di neoplasie nell'antichità conferma l'ipotesi che la mortalità precoce, l'alimentazione, i fattori ambientali influenzano l'incidenza delle neoplasie. I pochi reperti di tumori nell'antichità si basano su riscontri di difetti o protuberanze a livello osseo: è stato effettuato uno studio accurato su un totale di 176 reperti ossei che evidenziano la presenza di neoplasia. È stato riportato qualche caso di neoplasia benigna a livello osseo risalente al medio e tardo pleistocene (170.000 anni fa). È stato segnalato da Edward J. Odes et al. nel South African Journal of Science il ritrovamento di prove fossili di un osteosarcoma nel metatarso di un ominide vissuto 1,7 milioni di anni fa nel sito di Swartkrans nella provincia di Gauteng in Sud Africa, utilizzando le più sofisticate tecniche diagnostiche. Nello stesso articolo si riporta un caso di osteoma osteoide nello scheletro di un giovane Australopithecus sediba risalente a circa 1,8 milioni di anni fa. Nei primati non umani su migliaia di ossa provenienti da campioni fossili dell'uomo di Neanderthal, in Europa, e in particolare in un reperto di un osso del cranio, è stato ritrovato a Stetten (Germania) una lesione rapportabile ad un meningioma e risalente a circa 35.000 anni a.C. Incertezze si hanno su una lesione femorale di Homo Erectus scoperto a Giava (Indonesia). Nel Dinichthis (placoderma vertebrato estinto, vissuto 340.000 di anni fa, prima ancora dei dinosauri, è stata identificata una cavitazione nella mandibola riferibile a lesione tumorale. Inoltre nel pesce fossile Phanerostreon mirabile (300.000 anni fa) è stato trovato un osteoma e nel rettile marino Mosasaurus (75-65 milioni di anni fa) un tumore vertebrale¹¹. Come si può dunque rispondere all'annosa domanda sull'esistenza del cancro nell'antichità? Con una affermazione di Bishoy Faltas, oncologo e ricercatore USA, che induce senza esitazioni a concordare¹²:

*“The answer is an emphatic yes”
(La risposta è un sì empatico)*

In uno studio pubblicato su Nature Reviews Cancer nel 2010, i due studiosi di paleontologia Rosalie David e Michael Zimmerman¹³ hanno raccolto tutte le informazioni disponibili sull'insorgenza del cancro nell'antichità, particolarmente nella società egizia ed in quella greca per le quali sono disponibili prove documentali. Le popolazioni egizie e greche hanno un notevole interesse perché hanno tramandato numerosi reperti che forniscono informazioni sulla possibile diagnosi e conseguente trattamento delle neoplasie.

Gli studi di settore in ambito paleopatologico hanno dimostrato che l'Antico Egitto e la Nubia¹⁴ rappresentano un campo di ricerca privilegiato per l'abbondante materiale scheletrico e mummificato venuto alla luce negli scavi archeologici. In effetti si possono diagnosticare soltanto i tumori primitivi o metastatici che presentano una evidenza a livello osseo. Dall'esame della letteratura si evince che sono stati registrati 44 casi di tumori maligni provenienti dall'Egitto antico e dalla Nubia. L'esame della casistica mostra

che il tumore maggiormente presente è il carcinoma metastatico osteolitico seguito dal mieloma multiplo ed il carcinoma nasofaringeo. È stata ipotizzata una correlazione tra il mieloma multiplo ed alcune condizioni di vita presenti sul territorio egizio in epoca antica: malnutrizione e infezioni ricorrenti. Inoltre la stimolazione cronica e continua del sistema immunitario potrebbe aver favorito l'insorgenza di cloni plasmacellulari trasformati. Invece, il carcinoma nasofaringeo riconosce una sua etiopatogenesi nel virus di Epstein - Barr che fungerebbe da promotore tumorale rendendo le cellule vulnerabili a successivi stimoli oncogeni in quanto si attiverebbe in seguito all'esposizione delle mucose a sostanze cancerogene come gli esteri diterpenici contenuti in molte piante della famiglia delle Euforbacee che crescono in climi caldi. Altri fattori di rischio possono essere rappresentati da abitudini alimentari, quali il consumo di pesce sotto sale, vegetali e cibo ad elevato contenuto proteico conservato, tipico dei paesi come Cina, Alaska, Africa mediterranea ove il cancro nasofaringeo è endemico. L'età maggiormente colpita è quella compresa tra i 20-40 anni. Erano inoltre presenti altre fattori cancerogeni come le radiazioni ultraviolette della luce solare e sostanze chimiche (griseofulvina, cicasina, safrolo, noci di Betel...), radon gas naturale, idrocarburi policiclici provenienti dall'affumicatura degli alimenti.

Recentemente è stata fatta una diagnosi istologica di un carcinoma del retto in una mummia egiziana del periodo tolemaico (200-400 Era cristiana). I reperti documentali sono rappresentati dal papiro di Smith e il papiro di Ebers risalenti al 1500 a.C. ove viene anche riportato un tumore al seno.

Nella medicina greca, egemonizzata dalla dottrina ippocratica, la causa di un tumore veniva ascritta ad un eccesso di bile nera, ipotesi successivamente sostenuta anche da Galeno e protrattasi per tutto il Medioevo dell'Era cristiana. I greci furono i primi a identificare i tumori come patologia specifica a differenza degli egizi, distinguendo anche la natura benigna da quella maligna. Nella letteratura medica greca il riferimento ai tumori è di gran lunga maggiore di quella egizia, a significare che la patologia neoplastica veniva identificata e registrata.

CONCLUSIONI

Il problema della presenza e della frequenza dei tumori maligni nelle popolazioni antiche è stato a lungo oggetto di dibattito con ipotesi contrapposte sull'esistenza di forme di cancro nelle popolazioni antiche¹⁵. La patologia neoplastica era presente nell'antichità ma certamente con una incidenza molto meno elevata di quella attuale. I casi di tumori maligni antichi documentati nei resti scheletrici fino al 2015 erano 159¹⁶ e nei tessuti molli delle mummie soltanto 13¹⁷.

La ricerca in campo paleopatologico può contribuire a spiegare la patogenesi del cancro. L'ipotesi più accreditata della minore incidenza nell'antichità rispetto all'età contemporanea è rappresentata in quest'ultima dall'allungamento dell'età media e dalla presenza di elevato numero di carcinogeni ambientali.

Bibliografia

1. Amirouchene-Angelozzi N, Swanton C, Bardelli A. Tumor Evolution as a Therapeutic Target. *Cancer Discov.* 2017 Jul 20. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0343.
2. McGranahan N, Swanton C. Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell.* 2017 Feb 9; 168 (4): 613-28. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.018.
3. Darwin C. L'origine della specie per mezzo della Selezione Naturale. 1959
4. Maynard Smith J, Szathmary E. *The Major Transitions in Evolution*, Oxford University Press, 1995.
5. Fusco G. L'altruismo. Competizione e cooperazione dalla biologia all'economia, dalla filosofia alle neuroscienze. Forum 2018, Editrice universitaria Udinese, 2018.
6. Aktipis A. *Come l'evoluzione ci aiuta a capire e trattare il cancro*. Princeton University, 2023.
7. Barrett JH, et al. Telomere length and common disease: study design and analytical challenges. *Hum Genet.* 2015 Jul; 134 (7): 679-89. doi: 10.1007/s00439-015-1563-4.
8. Zhang J, et al. Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation. *Ageing Res Rev.* 2016 Jan; 25: 55-69. doi: 10.1016/j.arr.2015.11.006.
9. Maciejowski J, de Lange T. Telomeres in cancer: tumor suppression and genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18 (3): 175-86.
10. Gerlinger M, et al. Intratumoral heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N. Engl. J Med.* 2012; 366: 883-92.
11. Capasso LL. Antiquity of Cancer. *Inter. Journal of Cancer* 2005; 113: 2-13.
12. Faltas B. Cancer is an ancient disease: the case for better palaeoepidemiological and molecular studies. *Nature Reviews Cancer*, 2011; 11: 76.
13. David AR, Zimmwerman MR. Cancer: an old disease, a new disease or something in between. *Nature Rev. Cancer*, 2010; 10: 728-33.
14. Pahl WM. Tumors of Bone and the Soft Tissue in Ancient Egypt and Nubia: A Synopsis of Detected Cases, *Inter. Journ. Of Antropol.* 1986; 3 (3): 267-76.
15. Micozzi MS. Disease in Antiquity. The Case of Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 838-44.
16. Strouhal E. Malignant tumours in past population in Middle Europe. In. La Verghetta M Capasso I (edt), XIII European Meeting of the Paleopatology Association 2001.
17. Fornaciari G. Histology of ancient soft tissue tumors: A review. *Int J Paleopath.* 2018; 21: 64-76.

