

TUMORE DEL COLON E DEL POLMONE: INASPETTATE STRATEGIE COMUNI DI RESISTENZA ALLE TERAPIE



Rachele Rossi¹, Federica Francescangeli¹, Maria Laura De Angelis¹, Alessandro Giuliani² e Ann Zeuner¹
¹Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare, ISS
²Dipartimento di Ambiente e Salute, ISS

RIASSUNTO - Una proprietà comune alle cellule di tutti i regni viventi, dai batteri agli esseri umani, è la capacità di bloccare il normale ciclo vitale ed entrare in uno stato dormiente chiamato quiescenza. Durante questo stato, le cellule hanno la capacità di sopravvivere per lunghi periodi anche in caso di condizioni ambientali avverse e di riprendere la crescita nel momento in cui si presentino le condizioni favorevoli. La quiescenza è sfruttata anche dalle cellule del cancro per sfuggire alle terapie antitumorali e rigenerare il tumore al cessare delle cure. I ricercatori e le ricercatrici dell'Istituto Superiore di Sanità hanno scoperto che le cellule tumorali quiescenti dei tumori del colon e del polmone mettono in atto dei programmi molecolari comuni per mantenere lo stato di quiescenza e sopravvivere alle terapie. Lo studio della quiescenza tumorale è fondamentale per comprendere le basi della resistenza alle terapie e per sviluppare nuove strategie terapeutiche volte a prevenire le recidive tumorali.

Parole chiave: cancro; salute pubblica; terapie mirate

SUMMARY (*Lung and colorectal cancer: unexpected common strategies of therapy resistance*) - A common property of cells in all living kingdoms, from bacteria to humans, is the ability to block the normal life cycle and enter a dormant state called quiescence. During this state, cells have the ability to survive for long periods of time even in adverse environmental conditions, and to resume their growth when favourable conditions arise again. Quiescence is also exploited by cancer cells in order to escape anticancer therapies and regenerate the tumor upon treatment interruption. Researchers at the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) found out that quiescent cancer cells of colon and lung cancers implement common molecular programs to maintain quiescence and survive treatment. The study of tumor quiescence is fundamental to understand the bases of therapy resistance and to develop new therapeutic strategies aimed at preventing tumor recurrence.

Key words: cancer; public health; targeted therapies

ann.zeuner@iss.it

Le attuali terapie oncologiche sono in grado, in molti casi, di far regredire la malattia. Tuttavia, a tempi estremamente variabili dopo il termine delle terapie, si possono verificare delle recidive tumorali sia nel sito di origine del tumore che in altri organi e tessuti. Le cellule tumorali responsabili delle recidive sono dotate di due caratteristiche particolari: la prima è la resistenza alle terapie e la seconda è la capacità di rigenerare l'intero tumore. Quest'ultima proprietà è tipica delle cellule staminali tumorali (CST), una particolare categoria di cellule tumorali capaci di rigenerarsi indefinitamente, di sopravvivere alle terapie e di generare metastasi in altri distretti corporei. I laboratori di ricerca del Dipartimento

di Oncologia e Medicina Molecolare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sono stati i primi a scoprire l'esistenza delle CST nei tumori del polmone e del colon-retto (1, 2). In seguito, i ricercatori dell'ISS, anche grazie al sostegno dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC), hanno scoperto nuovi meccanismi molecolari attivi nelle CST e hanno proposto diverse strategie terapeutiche per colpire questa popolazione cellulare (3-5). Recentemente, le ricerche si sono focalizzate sulle CST quiescenti e resistenti alle terapie, per comprendere i meccanismi di farmacoresistenza e riattivazione dei tumori e sfruttare le nuove conoscenze per aumentare il successo delle terapie antitumorali (6-8). ▶

Tumori del colon-retto e del polmone

Il tumore del colon-retto consiste in una proliferazione incontrollata di cellule epiteliali anomale, che hanno la capacità di invadere i tessuti circostanti e raggiungere i vasi sanguigni, formando metastasi in altri organi. Nel 2020, in Italia, sono state stimate circa 43.700 nuove diagnosi (uomini = 23.400; donne = 20.300) (9). Il tumore del colon-retto è sempre stato tipico dell'età avanzata. Tuttavia, negli ultimi anni si è registrato un forte aumento di questo tumore nelle fasce d'età più giovani, probabilmente collegato all'aumento di vita sedentaria e a un'alimentazione scorretta. Nel 5% dei casi il tumore del colon-retto ha un'origine genetica ed ereditaria. Negli altri casi è fortemente associato a stili di vita malsani (dieta squilibrata e povera di fibre, uso di alcol e tabacco, obesità e sedentarietà) e a malattie infiammatorie del tratto gastro-intestinale. La prognosi del cancro al colon e la sopravvivenza variano a seconda dello stadio di avanzamento in cui si trova il tumore al momento della diagnosi. La chirurgia rappresenta, a oggi, il trattamento principale con intento curativo, ma è applicabile solo quando il tumore è localizzato nella sede di origine.

Per quanto riguarda il tumore al polmone, nel 2020 in Italia, sono state stimate circa 40.850 nuove diagnosi (uomini = 27.550; donne = 13.300) (9). Il fumo di tabacco o l'esposizione al fumo passivo causano circa l'85% dei casi di cancro del polmone. Tuttavia, altre sostanze di origine lavorativa o ambientale sono riconosciute come potenziali carcinogeni polmonari, così come sono importanti anche i fattori genetici. La terapia del tumore al polmone si basa non solo su chirurgia e chemioterapia, ma anche sull'immunoterapia, che in



una certa percentuale dei casi ottiene risposte efficaci a medio-lungo termine. Sia nel cancro del colon che in quello del polmone, laddove la chirurgia e le terapie oncologiche non riescono a eliminare completamente la massa tumorale, si verifica una fase di ripresa della crescita del tumore. La ricrescita tumorale è dovuta in entrambi i casi alla presenza di cellule staminali tumorali quiescenti (qCST), che mettono in atto dei programmi molecolari di resistenza che al cessare delle terapie riprendono a proliferare rigenerando la massa tumorale.

Le cellule quiescenti: perché sono importanti e perché è importante studiare le loro caratteristiche

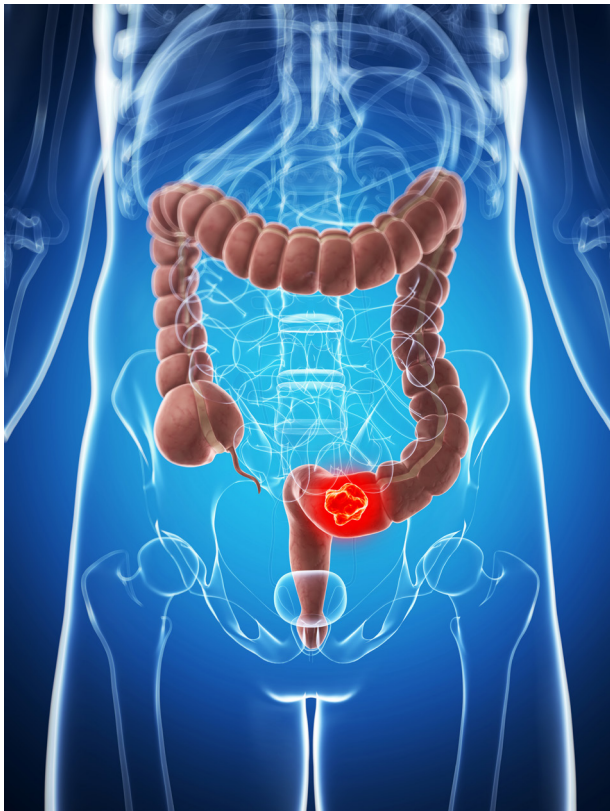
Nei mammiferi, la maggior parte dei tessuti e degli organi contengono piccole popolazioni di cellule staminali quiescenti che normalmente fungono da serbatoio durante il ricambio cellulare e in caso di danno tissutale. Allo stesso modo, anche i tumori contengono popolazioni di cellule quiescenti o lentamente ciclanti che svolgono un ruolo clinicamente importante nella resistenza alle terapie (sia chemio/radioterapia che terapie biologiche e immunoterapia), nella disseminazione metastatica e nella comparsa di recidive (7, 10).

Nell'ultimo decennio, c'è stata una progressiva comprensione dell'importanza delle qCST per la terapia del cancro. Tuttavia, l'avanzamento delle conoscenze in questo campo ha anche rivelato la grande complessità di quell'insieme di stati cellulari che vengono collettivamente riuniti sotto il nome di "quiescenza".

In primo luogo, la quiescenza è uno stato eterogeneo sia nei tessuti normali che nel cancro. Diversi stati di quiescenza possono essere trovati nelle cellule normali e nelle cellule cancerose associati a differenti programmi molecolari e metabolici.

In secondo luogo, le qCST si possono trovare in momenti molto diversi della vita del tumore: prima, durante e dopo i trattamenti farmacologici, durante la latenza e persino nei tumori in crescita attiva. In ogni circostanza, le qCST mettono in atto particolari interazioni con le altre cellule e specifiche strategie di sopravvivenza.

In terzo luogo, le qCST si possono trovare nel tumore primario, nel circolo sanguigno e nei siti pre-metastatici, essendo quindi soggette a un diverso spettro di segnali da parte dell'ambiente corporeo circostante.



Fino a poco tempo fa si pensava che le qCST derivassero da una selezione di tipo darwiniano delle cellule tumorali sottoposte a chemo/radioterapia,

così come accade con la selezione di ceppi batterici resistenti durante la terapia antibiotica (11). Tuttavia, le scoperte più recenti hanno rivelato due aspetti imprevisti della biologia delle qCST. Il primo è che queste cellule sono presenti, in piccola percentuale, ancor prima dell'inizio delle terapie oncologiche. Il secondo è che questa popolazione cellulare potrebbe essere potenziata dall'azione delle terapie antitumorali. Infatti, le terapie potrebbero indurre l'espressione di geni coinvolti nella resistenza allo stress e alla tossicità, contribuendo a produrre delle cellule estremamente resistenti e capaci di dare origine a tumori più aggressivi di quello iniziale. Pertanto, sembra che alcune cellule tumorali siano già all'origine munite di condizioni favorevoli allo sviluppo di uno stato di quiescenza/chemioresistenza e altre, pur non avendo inizialmente queste caratteristiche, siano in grado di attuare dei programmi molecolari che le portino ad assumere le caratteristiche di qCST in risposta alle terapie oncologiche. Quando il tumore risponde alla terapia entrando in stato di quiescenza, la progressione della malattia è temporaneamente sospesa (Figura).

Le cellule tumorali possono rimanere in questa fase per un tempo variabile, da pochi mesi a molti anni. I meccanismi che determinano la durata del periodo di quiescenza sono oggetto di intensi studi. ▶

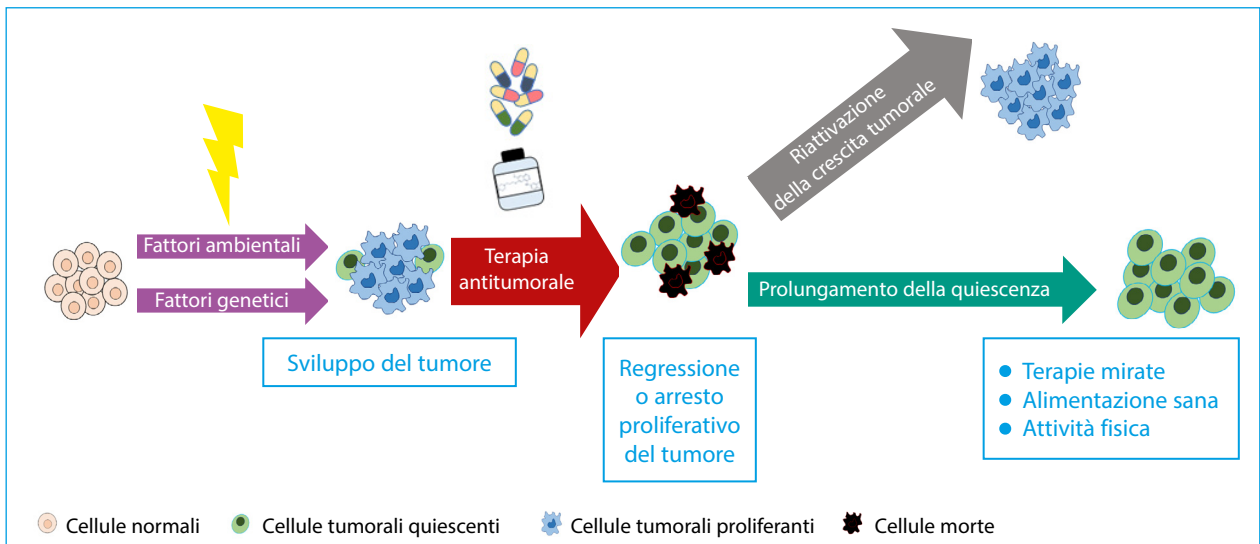


Figura - Cellule tumorali quiescenti nei diversi stadi dello sviluppo e della progressione del cancro. Le cellule tumorali quiescenti (colorate in verde) si trovano in piccola percentuale nei tumori prima delle terapie e aumentano considerevolmente in seguito ai trattamenti. Quando una terapia riesce a indurre la regressione del tumore o l'arresto della proliferazione (quiescenza tumorale), questo stato può essere prolungato attraverso l'applicazione di protocolli terapeutici mirati e favorito da fattori legati allo stile di vita, come un'alimentazione sana e una corretta attività fisica



Una scoperta importante in questo campo è stata l'osservazione che le cellule tumorali persistenti alle terapie farmacologiche adottano un programma molecolare simile a quello adottato dagli embrioni di mammifero durante la diapausa, una fase di sospensione temporanea della gravidanza in attesa di condizioni ambientali favorevoli.

Un passo importante nella comprensione dei meccanismi della quiescenza tumorale è stato compiuto dai ricercatori dell'ISS in uno studio pubblicato nel mese di agosto 2022 sulla rivista *International Journal of Molecular Sciences*. Questo studio ha rivelato, per la prima volta, l'esistenza di caratteristiche comuni che contraddistinguono le qCST del cancro del polmone e del colon-retto fornendo nuove informazioni sui meccanismi responsabili della regolazione della quiescenza nei tumori solidi (12).

Confrontando i programmi molecolari attivi nelle qCST di colon e polmone, è emerso un identikit comune basato sull'espressione di fattori coinvolti nello stato staminale, nella comunicazione cellulare e soprattutto nella riattivazione di meccanismi embrionali. Il riconoscimento dell'identikit comune delle qCST rappresenta una scoperta importante per le future possibilità di sviluppare nuovi approcci terapeutici che prendano di mira specificamente questa popolazione cellulare.

È importante sottolineare come le terapie dirette contro le qCST possano essere finalizzate non solo a eliminarle direttamente, ma anche a mantenerle in uno stato dormiente a lungo termine (o, nel migliore dei casi, indefinitamente). In quest'ottica, la quiescenza tumorale può essere vista come uno stato preferibile alla progressione della malattia e, pertanto, il suo prolungamento può rappresentare un'opportunità terapeutica (Figura). A questo proposito, gli stessi ricercatori ISS hanno scoperto un farmaco (al momento in fase di sperimentazione pre-clinica) capace di rallentare/arrestare la crescita tumorale a fronte di bassi effetti collaterali (4, 5). Sono, tuttavia, necessari ulteriori studi al fine di confermare i risultati ottenuti e di convertirli in protocolli clinici.

Strategie di prolungamento della quiescenza e prevenzione delle recidive tumorali

Negli ultimi anni, la ricerca sul cancro non si è concentrata solo sul tumore in sé, ma ha iniziato a rivolgere l'attenzione anche a tutto quello che circonda il tumore chiamato "microambiente tumorale". Infatti, si è visto che il microambiente tumorale è essenziale per la crescita e la sopravvivenza del tumore stesso. Inoltre, il microambiente svolge un ruolo essenziale nella generazione delle qCST, che sono resistenti non solo alle terapie, ma anche all'azione del sistema immunitario. A sua volta, il microambiente tumorale è contenuto nel corpo del paziente e, pertanto, è plasmato dalle componenti genetiche e ambientali individuali. Tra i fattori ambientali che influenzano maggiormente il tumore e il suo microambiente sono particolarmente importanti quelli correlati all'infiar-



mazione, includendo abitudini alimentari, stress e fumo. In particolare, è stato dimostrato che le cellule staminali tumorali del colon sono particolarmente sensibili alle sostanze presenti negli alimenti e, pertanto, l'alimentazione può influire significativamente sulla comparsa della malattia, sulla progressione e sulla risposta alle terapie (13). Anche nel tumore al polmone l'alimentazione ha un'influenza molto importante, infatti si è visto che il rischio oncologico aumenta in caso di elevato apporto di grassi totali e di grassi saturi.

Numerosi studi suggeriscono che lo stress cronico è in grado di innescare delle alterazioni del sistema nervoso, ormonale, endocrino e immunitario che possono influenzare lo sviluppo iniziale del cancro e successivamente definirne anche determinate caratteristiche biologiche, come invasività e malignità. Infine, molte ricerche mostrano che l'attività fisica aumenta l'efficienza della risposta immunitaria antitumorale e riduce ansia, depressione e dolore. L'attività fisica ha un impatto anche sui trattamenti oncologici: migliora la sopravvivenza dei pazienti con tumori come quello del seno e del colon-retto, aumenta l'efficacia delle terapie e riduce il rischio di sviluppare altri tumori o malattie croniche (tra cui problemi cardiovascolari e diabete).

Tutte queste evidenze scientifiche mirano alla necessità di lavorare contemporaneamente su due fronti: da una parte è fondamentale sostenere la ricerca al fine di comprendere e contrastare i meccanismi di resistenza farmacologica del cancro; dall'altra è indispensabile considerare il paziente nel suo insieme (fisico ed emotivo) come determinante decisivo per il successo delle terapie e del processo di guarigione. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007;445(7123):111-5.
2. Eramo A, Lotti F, Sette G, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death Differ* 2008;15(3):504-14.
3. Zeuner A, Francescangeli F, Contavalli P, et al. Elimination of quiescent/slow-proliferating cancer stem cells by Bcl-XL inhibition in non-small cell lung cancer. *Cell Death Differ* 2014;21(12):1877-88.

4. Orienti I, Francescangeli F, De Angelis ML, et al. A new bioavailable fenretinide formulation with antiproliferative, antimetabolic, and cytotoxic effects on solid tumors. *Cell Death Dis* 2019;10(7):529.
5. Orienti I, Salvati V, Sette G, et al. A novel oral micellar fenretinide formulation with enhanced bioavailability and antitumour activity against multiple tumours from cancer stem cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):373.
6. Francescangeli F, Contavalli P, De Angelis ML, et al. A pre-existing population of ZEB2(+) quiescent cells with stemness and mesenchymal features dictate chemoresistance in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2020;39(1):2.
7. De Angelis ML, Francescangeli F, La Torre F, et al. Stem cell plasticity and dormancy in the development of cancer therapy resistance. *Front Oncol* 2019;9:626.
8. De Angelis ML, Francescangeli F, Zeuner A. Breast cancer stem cells as drivers of tumor chemoresistance, dormancy and relapse: new challenges and therapeutic opportunities. *Cancers (Basel)*. 2019;11(10):1569.
9. Associazione Italiana Oncologia Medica. *I numeri del cancro in Italia 2021*. Brescia: Intermedia Editore; 2021.
10. Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer* 2007;7(11):834-46.
11. Manten A. The non-medical use of antibiotics and the risk of causing microbial drug-resistance. *Bull World Health Organ* 1963;29(3):387-400.
12. Cuccu A, Francescangeli F, De Angelis ML, et al. Analysis of dormancy-associated transcriptional networks reveals a shared quiescence signature in lung and colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2022;23(17):9869.
13. Francescangeli F, De Angelis ML, Zeuner A. Dietary factors in the control of gut homeostasis, intestinal stem cells, and colorectal cancer. *Nutrients* 2019;11(12):2936.

TAKE HOME MESSAGES

Perché questa ricerca è utile?

Questa ricerca è utile per aiutare a sviluppare terapie mirate per la prevenzione delle forme recidive di tumore.

Quali sono i dati che colpiscono di più?

Da questi risultati si evince che possono esistere dei meccanismi messi in atto da tumori differenti per mantenere in vita una piccola quota di cellule dormienti e resistenti alle terapie.

Che ricaduta avrà sulla salute?

Mantenere le cellule tumorali in uno stato dormiente a lungo termine, impedendone la riattivazione, potrà evitare la comparsa di recidive tumorali.