

A microscopic image of tissue, likely a histological section, showing various cellular structures. The tissue is stained with hematoxylin and eosin (H&E), resulting in a mix of pink and blue colors. The pink areas represent cytoplasm and extracellular matrix, while the blue areas represent nuclei. The overall appearance is that of a complex, interconnected network of cells and fibers.

Domenico Ribatti

IL LABILE CONFINE TRA NORMALE E PATOLOGICO

Edizione digitale

edi-ermes

**IL LABILE CONFINE
TRA NORMALE
E PATOLOGICO**

Domenico Ribatti

**IL LABILE CONFINE
TRA NORMALE
E PATOLOGICO**

edi-ermes

IL LABILE CONFINE TRA NORMALE E PATOLOGICO

di Domenico Ribatti

Copyright © 2023 Edi.Ermes s.r.l. - Milano

ISBN 978-88-7051-571-8 - Edizione a stampa

ISBN 978-88-7051-848-1 - Edizione digitale

Tutti i diritti letterari e artistici sono riservati.

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione
e di adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo*

(compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito web www.clearedi.org

Un libro è il prodotto finale di una serie molto articolata di operazioni che esige numerose verifiche sui testi e sulle immagini. È quasi impossibile pubblicare un volume senza errori. Saremo grati a quanti, avendone riscontrato la presenza, vorranno comunicarceli. Per segnalazioni o suggerimenti relativi a questo volume vogliate utilizzare il seguente indirizzo:
Relazioni esterne - Edi.Ermes srl - viale Enrico Forlanini, 65 - 20134 Milano
E-mail: redazione@ediermes.it

Stampato nel mese di giugno 2023 da Logo srl - Borgoricco (PD)
per conto di Edi.Ermes - viale Enrico Forlanini, 65 - 20134 Milano
<http://www.ediermes.it>

Prefazione

La distinzione tra i processi fisiologici e quelli patologici può essere fatta solo su un piano quantitativo, non qualitativo, non essendo il confine tra normale e patologico così netto. Ne deriva che il concetto di *norma* assume un valore statistico nell'ambito delle oscillazioni di diversi gradi di variabilità che devono tenere conto delle interazioni tra ambiente interno ed esterno dell'organismo. Esistono evidenze cliniche e sperimentali che dimostrano che in campo biomedico il limite tra ciò che si considera *normale* e ciò che si considera *patologico* non è sempre così netto e assoluto. Possono sorgere condizioni in cui, apparentemente senza alcuna spiegazione, si passa da una condizione all'altra. Un ruolo cruciale è svolto dai cambiamenti che avvengono nel microambiente che circonda una popolazione cellulare.

Un esempio biologico di una forma molto aggressiva di neoplasia che va incontro a remissione spontanea, probabilmente in conseguenza di un'alterazione delle caratteristiche del microambiente che circonda le cellule tumorali, è rappresentato dal neuroblastoma. Il *neuroblastoma* è un tumore maligno derivato dalle cellule della cresta neurale, che origina generalmente nella midollare del surrene in un terzo dei casi o nei gangli simpatici. È uno dei tumori maligni più importanti dell'infanzia, rappresentando il 10% di tutti i tumori di questa età ed è responsabile del 15% dei decessi per cancro nei bambini. I neuroblastomi variano in dimensioni da minuscoli noduli difficili da diagnosticare a tumori palpabili attraverso la parete addominale. Si tratta di tumori che si infiltrano rapidamente nelle strutture adiacenti e metastatizzano ai linfonodi regionali, al fegato, ai polmoni, alle ossa e in altre sedi. La sopravvivenza è del 90% per lo stadio I (tumore confinato all'organo di origine) e scende a meno del 3% nello stadio IV (con metastasi diffuse). Nello stadio IVS sono assenti le anomalie cromosomiche caratteristiche del neuroblastoma e, anche in presenza di

metastasi epatiche e ossee, i pazienti in stadio IVS vanno spesso incontro a una remissione spontanea e hanno una sopravvivenza del 60-90% a cinque anni.

Le interazioni tra l'ambiente esterno e l'ambiente cellulare sono attualmente al centro delle ricerche dei biologi molecolari. Qualsiasi insulto ambientale per indurre una trasformazione maligna deve agire direttamente sul DNA, che viene continuamente attaccato e danneggiato. Il DNA si difende e ripara immediatamente i danni. Alla base della riparazione del DNA c'è un sistema di enzimi che intervengono in successione per ripristinare la normalità. Ci sono infatti alcuni enzimi che tagliano le parti in eccesso o i legami sballati, altri che rompono il DNA nel punto da riparare e altri ancora che riattaccano le parti che sono tornate normali.

Obiettivo di questo saggio è dimostrare come termini “normale” e “patologico” non abbiano un significato assoluto. I due termini hanno significato solo se considerati alla luce delle relazioni che intercorrono tra l'essere vivente e l'ambiente che lo circonda. Un'anomalia morfologica può assumere una valenza negativa e diventare patologica quando i suoi effetti sono valutati in relazione a un ambiente definito in termini di alterazione degli equilibri preesistenti tra l'individuo e lo stesso. Di conseguenza, l'ambiente che fino a quel momento era adatto all'individuo non lo è più, essendo diventato potenzialmente responsabile dello stabilirsi di alterazioni patologiche.

Domenico Ribatti

Dipartimento di Biomedicina Traslazionale
e Neuroscienze “DiBraiN”
Università degli Studi di Bari

Indice

Introduzione	1
Sviluppo embrionale	9
Sviluppo dei tumori	21
Modello darwiniano della crescita dei tumori	23
Origine embrionale del cancro	27
Oncogeni e geni oncosoppressori	31
Cellule staminali	39
Microambiente	47
Metastasi e vie di diffusione delle cellule metastatiche	51
Transizione epitelio-mesenchimale	57
Continuità tra normale e patologico	61
Bibliografia	73

Introduzione

Nel 1761, Giovanni Battista Morgagni (1682-1771), titolare della cattedra di Anatomia alla università di Padova pubblicava *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*, che è universalmente riconosciuto come il primo trattato di anatomia patologica. Morgagni descriveva in forma organica i reperti di autopsie e delle alterazioni che si verificano nei vari sistemi in condizioni di malattia, prendeva in considerazione la storia del caso clinico e cercava di spiegarlo con i reperti anatomici (correlazione anatomoclinica). Morgagni riannodava anatomia e patologia nella prospettiva di fondazione di un *nuovo metodo clinico*: la malattia era intesa come una costellazione di sintomi peculiari generati dal danno organico rinvenuto mediante l'ispezione autoptica. Da Morgagni in avanti la malattia è stata pensata in termini di patologia organica.

Nel 1863, Rudolf Virchow (1821-1902), il fondatore della patologia cellulare, pubblicava un trattato in cui i tumori venivano classificati su base morfologica. Le differenze morfologiche e architettoniche di un tumore rispetto alla sua controparte sana venivano descritte sulla base di analisi istologiche al microscopio ottico e ancora oggi questi continuano a essere i parametri fondamentali utilizzati nella pratica clinica dagli anatomopatologi per definire l'origine anatomica di un tumore. Virchow indicava nelle cellule la vera sede delle malattie. La fenomenologia patologica macroscopicamente e clinicamente osservabile è la somma delle manifestazioni patologiche osservabili nelle singole cellule. Virchow nel 1879 sosteneva che la malattia “non è la vita in condizioni anormali, né è il disturbo in quanto tale che produce la malattia, ma piuttosto, la malattia comincia dalla insufficienza degli apparati regolatori” (Virchow, 1879, p. 93). Virchow fu uno dei primi a trasferire nel vivente le conoscenze prodotte dalla ricerca autoptica.

Lo storico della medicina William Bynum ha scritto: “La fondazione della teoria cellulare e la sua applicazione all’embriologia, all’istologia, alla patologia e alla fisiologia non fu portata a termine in una notte, né senza suscitare ampi dibattiti e controversie. D’altronde i microscopi non erano capaci di ingrandire senza aberrazioni cromatiche o sferiche. Da una parte, il taglio, la preparazione e la fissazione dei tessuti generavano i loro propri dibattiti tecnici e concettuali. Dall’altra, come l’epigramma di Virchow rendeva chiaro [*omnis cellula e cellula*], vedere microscopicamente era qualcosa che si doveva apprendere, e c’era molta divergenza riguardo a ciò che si vedeva effettivamente, per non dire nulla del significato delle immagini rivelate dal microscopio” (Bynum, 1994, p. 101).

Nella prefazione alla prima edizione del 1957 del suo trattato di anatomia patologica, Stanley Robbins (1915-2003) scriveva: “Il patologo si interessa non solo al riconoscimento delle alterazioni strutturali, ma anche al loro significato, ossia agli effetti di questi cambiamenti sulla funzione delle cellule e dei tessuti e, alla fine, all’effetto di tali cambiamenti sul paziente. Non è una disciplina isolata dal paziente vivente, ma piuttosto un approccio di fondo a una migliore comprensione della malattia e, di conseguenza, è il fondamento di una medicina clinica rigorosa” (Robbins, 1957, p. 5).

Il filosofo Michel Foucault (1926-1984), nel suo *Nascita della clinica*, scriveva: “Per i nostri occhi ormai frusti, il corpo umano definisce, per diritto naturale, lo spazio d’origine e di ripartizione della malattia: spazio le cui linee, i volumi, le superfici e i cammini sono fissati, secondo una geometria ormai familiare, dall’atlante anatomico. Tuttavia, questo ordine del corpo solido e visibile non è per la medicina che uno dei tanti modi di spazializzare la malattia. Né il primo senza dubbio, né il più fondamentale. Ci sono state e ci saranno distribuzioni del male che sono del tutto diverse. [...] Ogni grande pensiero nel campo della patologia prescrive alla malattia una configurazione i cui requisiti spaziali non sono necessariamente quelli della geometria classica” (Foucault, 1998, p. 15).

La strategia riduzionistica, adottata dalla fisica e dalla chimica, che si fondava sullo sforzo per ricondurre al minimo i concetti necessari all’enunciato delle spiegazioni scientifiche, è risultata appetibile a chi operava in ambito bio-medico. Nella meccanica newtoniana lo stato di ciascun corpo inteso come una particella, un punto materiale, è individuato da sei

numeri, tre per precisarne la posizione nello spazio fisico, tre per precisarne la velocità. Quando Isaac Newton (1643-1727) propose la sua legge di gravitazione in termini puramente matematici, alcuni biologi invocarono una forza altrettanto materialista e altrettanto invisibile per spiegare i processi della vita. Tuttavia, altri ritennero che questa forza vitale fosse al di fuori del dominio delle leggi fisico-chimiche. Essi si ponevano in questo modo come i continuatori di una tradizione iniziata da Aristotele (384-322 a.C.). Questa scuola vitalistica si oppose al meccanicismo, ritenendo che vi fossero processi negli organismi viventi che non obbediscono alle leggi della fisica e della chimica. La forza vitale corrisponde a una entità immateriale e pertanto metafisica. Tra i sostenitori del vitalismo, l'embriologo Hans Driesch (1867-1941) che postulava l'esistenza negli organismi di entità organizzative immateriali. Studiando il processo di sviluppo dei primi blastomeri dell'uovo di riccio di mare, Driesch dimostrò la profonda differenza che esiste tra la formazione e lo sviluppo di un organismo vivente rispetto alla formazione e allo sviluppo di un cristallo (Driesch, 1909, pp. 25-26). Per Driesch: "Nei fenomeni che hanno luogo negli organismi viventi vi sono dei cambiamenti che realizzano questa ipotesi di un processo naturale non meccanico" (Driesch, 1924, p.15). In campo filosofico il vitalismo fu sostenuto da Henry Bergson (1859-1941) nella sua opera *Évolution créatrice* (1907). A partire dagli anni Venti-Trenta del Novecento, i biologi rifiutarono quasi universalmente il vitalismo.

Il *meccanicismo* nella forma più estrema annulla la distinzione fra vita e non-vita. Esiste un unico tipo di oggetto fisico e i sistemi biologici sono diversi da altri sistemi fisici allo stesso modo in cui un gas è diverso da un solido o da un fluido in movimento. Le leggi che governano i fenomeni biologici sono riducibili a leggi fisiche e chimiche. Il *riduzionismo* è il tentativo di ridurre tutti i fenomeni che si osservano nei diversi campi della ricerca scientifica all'interno di un'unica teoria esplicativa, basata sulle proprietà e sulle leggi che regolano i livelli più bassi di organizzazione della materia.

La strategia riduzionistica, adottata dalla fisica e dalla chimica, che si fondava sullo sforzo per ricondurre al minimo i concetti necessari all'enunciato delle spiegazioni scientifiche, è risultata applicabile anche in ambito biomedico.

La visione meccanicista fu alla base della rivoluzione che scosse la medicina alla fine dell'Ottocento, quando le scoperte di Louis Pasteur (1822-1895) e di Robert Koch (1843-1910) diedero il via alla *microbiologia medica*. Si radicò l'idea che le malattie avessero singole cause specifiche, gli agenti patogeni, escludendo l'importanza di tutta una serie di altri fattori ambientali come il miglioramento della nutrizione e delle condizioni igieniche.

Il modello meccanicistico-causale in medicina ha avuto successo nella prevenzione e nel trattamento delle malattie infettive e delle patologie ereditarie monogeniche, ma non di quelle cronico-degenerative e del cancro.

Moritz Schlick (1882-1936), fondatore del positivismo logico e componente del "Circolo di Vienna", nella sua opera, *Tra realismo e neopositivismo*, riteneva che spiegare significasse scoprire l'identico nel diverso. Per Karl Popper (1902-1994) il riduzionismo assoluto si fonda sul desiderio di ridurre ogni cosa a spiegazioni ultime e definitive, che in questo modo tendono a divenire metafisiche.

Il passaggio più difficile da spiegare nell'ambito di una teoria riduzionistica è quello dal semplice al complesso, dovuto all'aumento delle relazioni all'interno del sistema. Un riduzionista ritiene che un sistema complesso non sia che la somma delle sue parti mentre un antiriduzionista ritiene che il tutto sia maggiore della somma delle parti, per cui vi sono proprietà olistiche che non possono essere descritte in termini di elementi costituenti.

Le *teorie olistiche*, puntando sull'evidenza che quasi sempre l'insieme organizzato è assai più che la somma delle sue parti, hanno spinto a dirigere l'attenzione sulle qualità emergenti in un sistema altamente organizzato quale è un essere vivente. Specularmente, nessuna attività parziale può essere pienamente compresa in condizioni di isolamento, come sostiene il biologo Edward S. Russel (1887-1954).

Secondo il paleontologo George G. Simpson (1902-1984): "Le leggi fisiche e meccaniche dipendono dall'esistenza di un insieme immediato di condizioni, di solito in combinazioni alquanto semplici, le quali possono essere ripetute a volontà e che sono in se stesse adeguate a produrre una risposta o un risultato. In ogni processo veramente storico le condizioni determinanti sono lungi dall'essere semplici e non sono immediate e ripetitive. La causalità storica abbraccia la totalità degli eventi precedenti. Tale

causalità non può mai essere ripetuta ed essa cambia d'istante in istante. La ripetizione di alcuni fattori non sarebbe ancora la ripetizione di una causalità storica. Il semplice fatto che condizioni simili si sono verificate due volte e non una sola costituirebbe una differenza essenziale e sicuramente differenti in qualche aspetto sarebbero i materiali e i reagenti (come i tipi di organismi esistenti nella sequenza evolutiva)” (Simpson, 1972, p. 186).

Il punto è vedere se nell'organizzazione della materia una volta raggiunto un certo grado di complessità, la materia stessa, se opportunamente sollecitata da una causa esterna adeguata, tenda a manifestare un livello nuovo di ordine non presente, di per sé, nei componenti presi separatamente. A mano a mano che la struttura della materia si organizza, emergono proprietà frutto del nuovo livello di organizzazione.

Il problema a livello biologico sta nella relazione tra le parti che non sono una caratteristica delle singole molecole, ma delle relazioni che intercorrono tra le molecole. Queste relazioni definiscono anche un percorso storico, dal momento che le relazioni si evolvono nel tempo. Le relazioni sottintendono un sistema a rete e i sistemi complessi possono essere visti come una rete di relazioni. La spiegazione della complessità di un organismo non risiede solo nell'informazione contenuta nei geni, ma va cercata nella ottimizzazione delle relazioni tra essi. È la relazione tra i geni, insieme alla loro struttura e la capacità di sfruttare le caratteristiche ambientali che si modificano e si ottimizzano nel corso dell'evoluzione.

Per il biologo evoluzionista Richard Dawkins (1941-) gli organismi non sono altro che meri veicoli di trasmissione di geni. L'idea del gene egoista introdotta dal suo omonimo libro deriva principalmente dalla esistenza del cosiddetto DNA spazzatura (non codificante), a partire dal quale Dawkins sostiene che la sopravvivenza di un segmento di DNA è il solo criterio valido per determinare la sua replicazione. Il punto di base del discorso di Dawkins è che i geni operano solo nel loro interesse, al fine di replicarsi e perpetrare la propria esistenza e quella dei propri discendenti: da questo assunto nasce il termine “egoista”.

Nella prefazione alla seconda edizione del suo saggio, Dawkins scriveva: “La teoria del gene egoista è la teoria di Darwin, espressa in un modo che Darwin non utilizzò ma di cui mi piace pensare che avrebbe immediatamente riconosciuto e apprezzato l'adeguatezza. Si tratta infatti di una

derivazione logica del neodarwinismo ortodosso, espressa però in una prospettiva diversa: invece di concentrarsi sul singolo organismo, guarda la natura dal punto di vista del gene. È un diverso modo di vedere, non una teoria diversa” (Dawkins, 1994).

Alla fine degli anni Settanta, prese piede una disciplina, la *sociobiologia*, che combinava parte dell'apparato teorico della biologia evuzionistica con la genetica e la sociologia. Alla base di questo approccio, il cui principale esponente fu Edward Osborne Wilson (1929-2021), c'era l'idea che i comportamenti umani sono interamente riconducibili ai geni. Ne consegue che la selezione naturale, favorendo alcuni geni rispetto ad altri, favorisce anche i comportamenti a essi associati. L'adesione di Dawkins alla sociobiologia porta con sé l'idea che tutti i prodotti fenotipici dell'evoluzione, compresi tutti gli adattamenti osservabili, non sono niente altro che dispositivi evolutisi per favorire il successo riproduttivo dei geni.

Campioni dell'opposizione al gene-centrismo adattazionista furono il paleontologo Stephen Jay Gould (1941-2002) e il genetista Richard Lewontin (1929-2021), sostenitori di una visione più ampia e strutturalista (Gould, 1990; Lewontin, 1993). Al determinismo di Dawkins veniva opposto un indeterminismo che riconosceva l'importanza della contingenza storica e delle influenze ambientali nel plasmare gli eventi dell'evoluzione e della biologia in generale. Gould ha riesaminato a fondo il pensiero darwiniano, spesso in contrapposizione con la visione neodarwinista, che per certi aspetti era di stampo fortemente riduzionista e meccanicista e che troppo spesso è stata confusa con la teoria di Darwin. Gould ha ampiamente rivalutato il ruolo della contingenza storica per interpretare i fenomeni evolutivi. Secondo Gould, il processo di selezione tende a fissare alcune caratteristiche che, a posteriori, si presentano come adattamenti. Tuttavia, una particolare forma o funzione che sembra la soluzione ottimale a uno specifico problema, potrebbe essere stata generata da un evento fortuito o come sottoprodotto accidentale di un altro elemento (Gould, 1990).

Il dogma della biologia molecolare è fallito quando si dimostrò che un fenotipo non è completamente determinato dal suo genotipo e che i fattori genetici non sono gli unici responsabili delle malattie ereditarie. Dopo che il genoma fu caratterizzato e furono elaborati strumenti biomolecolari per

identificare le funzioni genetiche ed esplorare i processi biologici coinvolti negli stati normali e patologici, le patologie si rivelarono molto più complesse di quanto non si pensasse.

Il determinismo genetico non esiste. Ci sono mutazioni a carico dei singoli geni che causano gravi malattie, ma fatta eccezione per questi casi, siamo il frutto di una interazione tra genoma e ambiente, tra natura e cultura. Se tendiamo a interpretare il DNA con accezione deterministica è perché cerchiamo risposte veloci e rassicuranti a domande complesse sulla nostra identità.