

MARCELLO MALOSSÌ (*)

IPOTESI MICROCIRCOLATORIA DELLA PROMOZIONE E DELLO SVILUPPO DELLE NEOPLASIE

OSSERVAZIONI SPERIMENTALI

Durante la manipolazione di tessuti di animali di laboratorio si può constatare alla biomicroscopia una dilatazione arteriolo-capillare per rilassamento delle fibrocellule muscolari lisce dei microvasi (6). Fin dai primi studi sul microcircolo, per altro, è stato osservato che per stimolazioni più lievi le cellule muscolari rispondono con la contrazione, e, per prime, quelle degli sfinteri precapillari (6).

A seguito di stimoli tattili, microtraumi, stimoli termici, chimici, ormonali, nervosi, infettivi vi è possibilità di contrazione delle leiomiocellule dei microvasi. Le metarteriole riducono il loro calibro, i capillari preferenziali rimangono pervii. Una lieve contrazione degli sfinteri precapillari può permettere una perfusione unicamente plasmatica, una più intensa può provocare arresto del circolo capillare o un collabimento delle pareti dei vasi capillari veri, che si partono dalle metarteriole e dai canali preferenziali.

In condizioni fisiologiche si conosce il ritmo di apertura e di chiusura degli sfinteri precapillari. In circostanze di stimolazione cronica questi sfinteri rimarrebbero contratti ed i vasi collabiti anche per la pressione tessutale aumentata provocata dall'alterato metabolismo delle cellule e dei tessuti privati della normale irrorazione ematica.

L'aggregazione eritrocitaria intravascolare può, anch'essa, essere causa di riduzione o di arresto del circolo capillare. Essa può essere di importanza rilevante se la causa che provoca l'aggregazione eritrocitaria agisce per lungo tempo su molta parte del circolo, come nel caso di parti-

(*) Libero Docente di Clinica Pediatrica. Già Primario dell'Ospedale Infantile di Trento.

colari abitudini alimentari o voluttuarie, nei portatori di neoplasie, nella iperfibrinogenemia, nell'invecchiamento naturale, a seconda dello stile di vita o, in sedi limitate, a causa di microtraumi ripetuti, ulcerazioni torpide, infiammazioni croniche, cicatrici, corpi estranei, ecc.

IPOTESI SULLA PROMOZIONE NEOPLASTICA

Inizialmente nelle sedi di ostacolo al circolo capillare si può avere una diminuzione della ossigenazione delle cellule tessutali, un rigonfiamento di esse, una riduzione delle sintesi energetiche, un rallentamento della pompa cationica, una modificazione del ricambio dei carboidrati da aerobico in anaerobico.

Persistendo l'ostacolo al circolo capillare si può avere una riduzione del drenaggio linfatico dei liquidi interstiziali, delle proteine e della circolazione linfatica e quindi linfocitaria.

Oltre a ciò si potrà avere nelle cellule accumulo di aminoacidi e di acidi grassi che non potranno subire la ulteriore degradazione ossidativa, accumulo di cataboliti, aumento numerico di *sintesi di proteine più semplici*.

Poiché in queste sedi diverrebbe problematica la circolazione linfocitaria, sarebbe inefficace la presentazione dell'antigene da parte dei macrofagi e impossibile il riconoscimento di esso da parte dei T linfociti. Sarebbe pure più limitata l'azione delle cellule «natural killer».

Nel rigonfiamento torbido, che si può osservare in condizioni di ipossia, per cause tossinfettive o anche in coincidenza con l'inizio di processi di ipertrofia e di iperplasia, FONNESU & SEVERI (12) avevano notato un aumento del contenuto di azoto nelle cellule del fegato. Contemporaneamente GOMARASCA & QUARTI (14) prospettavano un aumento di sintesi di proteine semplificate nelle cellule iporedoxattive.

Già da più di un ventennio CESSI & TURCO (5) avevano documentato un aumento della incorporazione del ^{32}P nei nucleotidi del citoplasma e del nucleo nel rigonfiamento torbido, ove si può facilmente constatare una riduzione delle sintesi di fosfati ricchi di energia. CIARANFI *et al.* (7) avevano riscontrato, nel medesimo tipo di degenerazione, un aumento della incorporazione nelle proteine di aminoacidi marcata, dato confermato da altri Autori.

Rigonfiamento torbido si riscontra anche per azione di veleni della fosforilazione ossidativa come il 2,4-dinitrofenolo e la tiroxina.

COOPER *et al.* (9) e FOX (13) avevano segnalato una moltiplicazione cellulare più attiva a basse concentrazioni ambientali di ossigeno (5-10%) in colture cellulari ed organotipiche.

MEERSON (20) aveva messo in rapporto l'aumento delle sintesi proteiche con l'ipossia. Aumento della sintesi proteica in condizioni di ipossia era stato segnalato da ARCANGELI *et al.* nel 1968 e nel 1969 (2).

In ricerche sperimentali CLÒ *et al.* (8) hanno dimostrato un *incremento della acetilazione degli istoni*, delle sintesi di poliamine e delle *sintesi proteiche*, della fissazione di uridina e timidina marcate, in nuclei di cellule di miocardio di embrione di pollo, coltivate a basse pressioni parziali ambientali di ossigeno (5%) molto al di sotto della concentrazione dell'ossigeno dell'aria dei controlli. Contemporaneamente a ciò essi hanno documentato un massimo incremento della proliferazione cellulare ed affermato che la concentrazione di ossigeno ambientale sembra modulare la proliferazione cellulare del miocardio di embrione di pollo in coltura.

Anche HEAT & WILLIAMS (15) prendono in considerazione l'ipossia prolungata in rapporto all'aumento delle sintesi proteiche, e citano MEERSON (19) il quale suggerisce che nella ipertrofia miocardica da lavoro e da ipossia cronica, lo stimolo all'aumento delle sintesi proteiche sia la carenza di fosfati ricchi di energia, dovuta ad aumentata idrolisi di ATP nel primo caso ed a difettosa sintesi di ATP nel secondo.

Se queste risultanze vengono considerate, tenendo presente la funzione del microcircolo e taluni aspetti di esso, allora si possono ricavare alcune deduzioni di indubbio interesse.

DOGLIOTTI & LENTI fin dal 1952 (10 bis) affermavano che «lo stato di anaerobiosi cellulare, dovuto alle alterazioni capillari senili, potrebbe rappresentare un momento patogenetico delle neoplasie nella vecchiaia».

La dermatosi attinica cronica, con le caratteristiche zone di atrofia ed iperplasia, sono considerate terreno predisponente alle neoplasie.

Il circolo capillare, alterato dai raggi solari, dalle intemperie, dalla involuzione senile di esso, sembra assumere importanza nella genesi delle neoplasie.

In ambito più circoscritto, limitato anche a poche unità microcircolatorie, l'arresto del circolo capillare dovuto a compressione dei vasi capillari, a contrazione delle fibrocellule muscolari lisce microvasali, causate da stimoli tattili, microtraumatici o per azione di corpi estranei, macroparassiti, eventi termici, chimici, infiammatori, deve essere considerato in rapporto alla durata, alla frequenza, alla intensità dell'arresto circolatorio.

La comune esperienza dimostra che una saltuaria breve ischemia non provoca alcun apprezzabile disturbo. Una ritmica e frequente pressione dei tessuti cutanei, con conseguente ischemia, è seguita da una ritmica ripresa del circolo capillare, del trofismo, da iperplasia.

A livello sempre cutaneo, ripetendosi la stimolazione pressoria, si instaura una iperplasia dello strato corneo o ipercheratosi, come si osserva nel manovale al palmo della mano o alla pianta dei piedi in chi cammina molto, specie se scalzo.

Se poi alla azione pressoria del vento sulle parti scoperte della cute si accompagna l'azione del freddo, delle radiazioni solari, allora si può realizzare la cute del marinaio e del contadino.

In queste due condizioni, oltre all'epidermide, viene alterato anche il derma ove, a zone di atrofia, si alternano zone di iperplasia e in queste zone possono manifestarsi neoplasie ad origine multicentrica.

Le ipercheratosi, in genere, sono reversibili, mentre la cute del marinaio e del contadino presentano alterazioni più profonde ed irreversibili.

Già a lungo si è argomentato sulla importanza della ipossia tessutale sia in «vitro» che in «vivo» nella genesi di molte neoplasie e dell'isolamento immunitario, ma non risulta che si sia ventilata la possibilità di una origine microcircolatoria sia della proliferazione cellulare che dell'inaccessibilità immunitaria.

Un microcircolo alterato, per percorso del sangue attraverso il canale preferenziale, con elusione del circolo capillare, potrebbe infatti creare zone inaccessibili al sistema immunitario e contemporaneamente stimolare la proliferazione cellulare. Una dedifferenziazione, per aumento numerico di sintesi di proteine più semplici, a causa della ridotta disponibilità energetica condurrebbe ad una semplificazione strutturale. Ciò porterebbe alla iperplasia del tessuto interessato dalla modificazione microcircolatoria, iperplasia che sarà limitata dalla disponibilità di substrati trofici.

Secondo i concetti espressi l'alterazione microcircolatoria potrebbe promuovere la iperplasia e la fibrosi.

Se, per altro, consideriamo che l'arresto del circolo capillare necessariamente ostacola la circolazione linfocitaria e rende inutile la presentazione dell'antigene da parte dei macrofagi a tali cellule, allora possiamo presumere che una cellula mutata spontaneamente o per cause fisiche, chimiche o virali, situata nella zona di ridotta circolazione capillare, possa proliferare indisturbata, utilizzando il substrato nutritizio disponibile. Quando la piccola popolazione di cellule mutate e meno esigenti di energia risultante, potrà procurarsi questi substrati per via di una causa accidentale che provochi iperemia o magari per una attiva neoangiogenesi, senza per altro evitare l'ipossistia per l'aggregazione eritrocitaria intravascolare, che di per se stessa riduce grandemente l'apporto di ossigeno ai tessuti, allora potrà conseguire una tale consistenza numerica da superare ogni resistenza immunitaria.

Non sembra inutile ricordare che alcune sostanze chimiche (anilina, xilene, benzene (10), nicotina (3), cloruro di vinile (1), ecc.) e biologiche (ormoni (17)) hanno azione sul microcircolo (aggregazione eritrocitaria intravasale) e che gli stimoli fisici (corpi estranei, sostanze chimicamente inerti in forma cristallina e non amorfa, sostanze chimicamente inerti come i dischi di teflon non forati, non perfettamente solidali con i tessuti circostanti e per ciò stesso mobili, macroparassiti, energie radianti, Roentgen o corpuscolate, gli stimoli nervosi, gli «stresses», hanno anch'essi un'azione di rallentamento e di ostacolo (contrazione delle miocellule perivasali e sfinteriche) al circolo capillare ed una relazione stretta con la ipossistia, con la carenza di AMPc, con la fibroplasia, l'iperplasia e la neoplasia.

CONCLUSIONI

In conclusione, per aderire alla ipotesi che si vuole esprimere, è necessario accettare che le cellule in istato di carenza respiratoria possano incrementare la sintesi di proteine semplificate (2, 5, 7, 8, 9, 13, 14, 15, 18, 19, 20), e che lo stato di riduzione dei processi aerobici, con il conseguente aumento di entropia, possa essere determinato dalla elusione protratta del circolo capillare.

Una volta accettata questa condizione si può esprimere l'ipotesi che una cellula mutata, che si trovi in questo ambiente di cellule che sono indotte a proliferare dalla modalità microcircolatoria, potrebbe essere all'origine della emergenza di una neoplasia, per l'allontanamento delle possibilità di riconoscimento già rese difficili per la scarsità di antigeni specifici delle cellule mutate. Si ritiene opportuno rilevare che «la capacità dei macrofagi a processare l'antigene è deficitaria «in vivo» ma non «in vitro» nell'invecchiamento naturale (23).

Naturalmente quanto è stato detto per le neoplasie solide è valido anche per le forme emolinfatice.

Sono note la esilità del circolo arterioso dei linfonodi e del timo (11) e la caratteristica del circolo ematico del midollo osseo (14). Il microcircolo di questi sistemi infatti potrebbe più facilmente essere alterato e rallentato, per cui la iperplasia e la proliferazione dei blasti sarebbero più agevoli.

Le ricerche sperimentali, svolte presso l'Università di Harvard da VAUPEL (24) e l'Università di Mainz da MENKE (24) sull'effetto dei calcio-antagonisti sul flusso sanguigno e dei globuli rossi nei tumori maligni, aprono la via alla possibilità di far arrivare alle cellule tumorali una mag-

giore quantità di sangue, di ossigeno e di antiblastici chemioantibiotici, potenziando contemporaneamente la terapia radiante.

Questi dati sembrano avvalorare l'opinione, espressa in questo lavoro, dello sviluppo delle neoplasie in zone inaccessibili al controllo immunitario ed alla terapia antiblastica di natura microcircolatoria.

In conclusione la insufficienza del microcircolo, provocata dalla contrazione delle fibrocellule muscolari lisce perivasali, determinata da varie cause e protratta, instaurerebbe zone inaccessibili al controllo immunitario, con possibilità di realizzazione di neoplasie. La cellula neoplastica, a sua volta, e ciò appare più evidente nell'ambito cerebrale, dove una piccola metastasi tumorale può evocare una tumefazione di un intero emisfero, provocherebbe una vasocostrizione microcircolatoria, probabilmente risolvibile con calcioantagonisti, realizzando attorno ad essa una atmosfera inaccessibile al sistema immunocompetente ed alla terapia antiblastica.

BIBLIOGRAFIA

- (1) ALBERTINI E., MARTINESI L. & GANDINI A.: *Effects of Nicotine Poisoning on Microcirculation: Comparative Biomicroscopical Histological and Histochemical Researches*. *Bibl. anat.* 9, 197-202, 1967.
- (2) ARCANGELI P. et al. *Studi Sassaresi* 46, 360, 1968, cit. da E. ALIA, *L'ischemia cronica degli arteriopatici e l'ischemia acuta sperimentale nel coniglio*. *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* 19, 1173-75, 1978.
- (3) BERGAMASCHI A., MAGNAVITA N. & BOLLINI A.: *Contributo allo studio della vasculopatia da cloruro di vinile. Aspetti morfologici delle lesioni del microcircolo distale*. X Congr. Naz. Soc. It. Microang. Microcirc., pag. 40: Riassunti. Stamperia Universitaria Siena, 1981.
- (4) BRÄNEMARK P-I: *Bone Marrow Microvascular Structure and Function*. *Adv. Microcirc.* Vol. I, 1-65, Karger, Basel, New York, 1968.
- (5) CESSI C. & TURCO A.: *Giornale di Biochimica*, 5, 124, 1956, cit. da M. U. DIANZANI, *Patol. Gen.* vol. I, 1078, U.T.E.T. Torino, 1972.
- (6) CHAMBERS R. & ZWEIFACH B.W.: *Topography and Function of the Mesenteric Capillary Circulation*. *Am. J. Anat.* 73, 173-205, 1944.
- (7) CIARANFI E., FONNESU A. & GUIDOTTI G.: *Atti Soc. It. Patol.* 5, 521, 1957, cit. da M.U. DIANZANI, *Patol. Gen.*, vol. I, 1078, U.T.E.T. Torino, 1972.
- (8) CLÒ C., ORLANDINI G.C., CASTI A. & GUARNIERI C.: *Polyamines as Growth Stimulating Factors in Eukariotic Cells*. *It. J. Biochem.* 25, 94-114, 1976.
- (9) COOPER P.D., BURT A.M. & WILSON J.: *Critical Effect of Oxygen Tension on rate of Growth of Animal Cells in Continuous Suspended Culture*. *Nature*, 182, 1508, 1958.
- (10) DE NICOLA P., PETRONIO L. & FOSSATI A.: *Aggregation of Erythrocytes in Small Vessels Due Occupational Conditions. I - The Aggregation of Erythrocytes in Experimental Poisoning*. *Bibl. anat.* I, 274-77, 1961.
- (10bis) DOGLIOTTI G.C. e Coll.: *Atti II Congr. Soc. It. Geront. Geriatr.*, Milano, 1952, cit. da A. TOSTI a pag. 807; in I. BOSCO, M. BINAZZI, A. TOSTI, E. MARCHINI & R. SERRATO «Il cancro cutaneo - Gli epitelomi», Ed. Natale Simonelli, Perugia, 1954.

- (11) FERREIRA W.A.: *Observaciones sobre la fina vascularizacion del timo*. Am. Facultad Med. Montevideo, 34, 1185-98, 1949.
- (12) FONNESU A. & SEVERI G.: Brit. J. Exp. Pathol. 34, 341, 1953, cit. da M.U. DIANZANI, Patol. Gen., vol. I, 1078, Torino, 1972.
- (13) FOX H.: Effect of *Hypoxia on Trophoblast in Organ Culture*. Am. J. Obstet. Gynecol. 107, 1058-64, 1970.
- (14) GOMARASCA P. & QUARTI B.: *Il Cancro*, vol. I, *Cause e meccanismo delle proliferazioni*. Brioschi, Milano, 1953.
- (15) HEATH D. & WILLIAMS D.R.: *Man at Hig Altitude*. Pag. 183-83, Churchill Livingstone, London, New York, 1977.
- (16) HOLLENBERG M.: *Effect of hypoxia on trophoblast in organ culture*. Am. J. Obstet. Gynecol. 107, 1058, 1974.
- (17) LABRAM C.: *Action des dérivés cortisoniques sur les petits vaisseaux. Résultats de l'examen biomicroscopique des vaisseaux de la conjonctive bulbaire*. Bibl. anat. 4, 581-82, 1964.
- (18) MALOSSI M.: *Circolo ematico capillare e promozione neoplastica*. Giorn. Geront. 29, 1029, 1981.
- (19) MEERSON F.Z.: *Role of the synthesis of nucleic acids and proteins in adaptation to the external environment*. Physiol. Rev. 70, 55-70, 1975.
- (20) MEERSON M.Z.: *Role of the synthesis of nucleic acids and proteins in the adaptation of the organism to altitude hypoxia*. Physiol. Rev. 70, 71, 1975.
- (21) PIOVELLA C.: *Microcircolazione nei tumori sperimentali*. Gazz. Med. It. 131:499-503, 1972.
- (22) PRODI G.: *La Biologia dei Tumori*. Ambrosiana, Milano, 1977.
- (23) TOSCHI V.: *Immunità e invecchiamento. Aspetti fisiologici e possibilità di intervento*. Stampa Medica, 467, 1-15 aprile 1989.
- (24) VAUPEL P. & MENKE H.: *Effect of Various Calcium Antagonists on Blood Flow and Red Blood Cells Flux in Malignant Tumors*. Prog. appl. Microcirc. 14:88-103, Karger, Basel 1989.

RIASSUNTO - Ipotesi microcircolatoria della promozione e dello sviluppo delle neoplasie.

L'Autore esprime l'ipotesi che nelle zone ove si realizza un disturbo microcircolatorio, le cellule si trovino in ipossia, presentino una maggiore sintesi di proteine, semplificate per carenza energetica. Lo stesso disturbo microcircolatorio determinerebbe una riduzione del ricircolo linfatico con riduzione della immuno-responsività. In tali sedi una cellula mutata per cause fisiche, chimiche, o virali può proliferare ed emergere come neoplasia.

SUMMARY - Microcirculatory hypothesis of the promotion and advancement of the neoplasia.

The Author puts forward the hypothesis according to which when a microcirculatory disorder occurs hypoxic cells show a higher synthesis of proteins, simplified owing to an energetic deficiency. The same microcirculatory disorder would give rise to a reduction of lymphatic recirculation and thence to a lessened immune-responsiveness. In the above sites a cell having undergone mutation owing to physical, chemical, biological or viral causes, may proliferate and emerge as a neoplasia.

Indirizzo dell'autore: prof. Marcello Malossi - Via Vicenza 25,
38100 Trento - Italia
