Tessuto adiposo e tumori: potenti gemelli biodinamici

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Commento a:
Sureka N, Chohan S, Zaheer S, Aden D, Ahuja S, Agravat AH, Goel S, Hassan J, Chawgthu L, Nobin H, Zaheer S.
Matter of fat: cancer-associated adipocytes as mediators of tumor progression and immune evasion
Cell Biol Int. 2025 Dec;49(12):1591-1616. doi: 10.1002/cbin.70085. Epub 2025 Sep 29. PMID: 41017774

Il legame fra l'eccesso di tessuto adiposo e l'aumento del rischio oncologico è un dato ben noto alla medicina clinica. Tuttavia, le ricerche più avanzate nel campo della biologia dei sistemi stanno svelando una realtà molto più complessa e affascinante: il grasso corporeo non è un semplice spettatore passivo o un mero deposito di calorie. E' un organo endocrino e metabolico dotato di una straordinaria plasticità, capace di dialogare attivamente con le cellule circostanti e di influenzare profondamente l'evoluzione delle patologie sistemiche.
Recenti studi internazionali dimostrano in particolare che il tessuto adiposo in forte espansione condivide con i tumori solidi un identico **manuale operativo biodinamico**: non si tratta di una trasformazione genetica diretta delle cellule del grasso in carcinomi, ma di una somiglianza sbalorditiva nei meccanismi di crescita, sopravvivenza e manipolazione dell'organismo ospitante. In questo senso, il tessuto adiposo può essere visto come **gemello biodinamico** del tumore. Al tema è dedicata la review di Niti Sureka e collaboratori, del Vardhman Mahavir Medical College di New Delhi (India).

Il parallelismo biodinamico: crescita, ipossia e vasi sanguigni
Quando il tessuto adiposo si espande rapidamente a causa di squilibri metabolici, mostra un comportamento biologico che ricalca da vicino quello di una neoplasia solida. I punti di contatto principali a livello di microambiente sono molteplici:
sviluppo di gradienti ipossici: sia il tessuto adiposo ipertrofico sia il tumore solido crescono a ritmi superiori rispetto alla capacità dell'organismo di rifornirli di ossigeno. Questo genera aree di severa ipossia (mancanza di ossigeno) nel cuore della massa tissutale;
angiogenesi forzata: per sopravvivere all'asfissia cellulare, entrambi i tessuti attivano gli stessi fattori di trascrizione (come HIF-1alfa) e secernono grandi quantità del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF). Questa molecola segnale costringe l'organismo a costruire rapidamente nuovi vasi sanguigni per nutrire la massa in crescita;
infiammazione cronica locale: la crescita incontrollata rompe l'impalcatura di collagene che sostiene le cellule (matrice extracellulare). Questo danno tissutale genera uno stato di infiammazione cronica, richiamando macrofagi che si dispongono in tipiche strutture a corona (Crown-Like Structures) intorno alle cellule adipose sofferenti. Si crea così una nicchia biologica infiammatoria che, nel tessuto adiposo, è lo specchio esatto del micro-ambiente

tumorale (Tumor Microenvironment, TME).
La grande corruzione: gli adipociti associati al cancro (CAA)

La scoperta più rivoluzionaria della ricerca recente riguarda la plasticità cellulare e convalida l'idea del tessuto adiposo come un sistema dinamico capace di cambiare identità.

Quando le cellule tumorali si sviluppano in stretta prossimità del grasso corporeo (come accade tipicamente nel tumore al seno o nei tumori pelvici), non si limitano a invaderlo, ma ne corrompono la natura biologica attraverso un intenso scambio di segnali biochimici. Questo fenomeno dà vita ai cosiddetti cancer-associated adipocytes (CAA), ovvero adipociti associati al cancro. Sotto la pressione delle molecole secrete dal tumore, l'adipocita maturo subisce un processo di de-differenziazione fenotipica (processo biologico in cui una cellula matura e specializzata regredisce a uno stato meno differenziato, simile a quello di un progenitore. Durante questa transizione, la cellula perde le proprie caratteristiche strutturali e funzionali specifiche, riacquistando capacità proliferativa):

perdita di identità: l'adipocita perde i suoi grandi vacuoli lipidici, si rimpicciolisce e abbandona la morfologia originaria;
riprogrammazione funzionale: la cellula acquisisce caratteristiche tipiche dei fibroblasti o di cellule staminali modificate, cambiando completamente il proprio comportamento;
cambio di schieramento: il grasso smette di funzionare come riserva energetica controllata al servizio dell'organismo e si trasforma a tutti gli effetti in un **precursore** e un **motore biologico** al servizio della neoplasia.
Il crosstalk metabolico: il tumore si nutre del grasso

Una volta trasformati in CAA, gli adipociti modificati avviano una vera e propria simbiosi metabolica con le cellule tumorali, definita in letteratura come "metabolic crosstalk".

Il tumore lancia segnali biochimici che costringono i CAA ad attivare una lipolisi forzata e continuativa. Gli adipociti alterati iniziano così a rilasciare massicce quantità di acidi grassi liberi e metaboliti ad alto rendimento energetico direttamente nel microambiente circostante. Le cellule tumorali assorbono avidamente questo carburante, utilizzandolo per:

sostenere la mitosi: il massiccio apporto di lipidi fornisce l'energia e i costituenti di membrana necessari per accelerare la divisione cellulare incontrollata;
favorire l'invasività: l'energia supplementare permette alle cellule neoplastiche di muoversi, distruggere la matrice circostante e colonizzare i tessuti vicini.
Il tessuto adiposo circostante viene quindi letteralmente hackerato dal tumore, che ne sfrutta le capacità biodinamiche per i propri scopi di crescita.

Scudo protettivo ed evasione immunitaria

La collaborazione fra il tessuto adiposo corrotto e la cellula tumorale non si limita al solo nutrimento. I CAA e il microambiente infiammatorio generato dal grasso disfunzionale secernono un "cocktail" di citochine infiammatorie (fra cui spicca l'interleuchina-6) e adipochine alterate che fungono da **barriera protettiva** per il tumore.

Questi segnali biochimici hanno un **effetto paralizzante** sulle cellule del sistema immunitario, in particolare sui linfociti T e sulle cellule Natural Killer, che avrebbero il compito di riconoscere e distruggere le cellule neoplastiche. Il tumore, protetto e nutrito dalla nicchia metabolica creata dal tessuto adiposo, riesce così a eludere le difese dell'organismo e a progredire indisturbato.

Implicazioni cliniche e terapeutiche

Guardare al tessuto adiposo come a un sistema biodinamico attivo e non come a un semplice fattore di rischio statico cambia radicalmente la prospettiva clinica:

nuovi bersagli terapeutici: la ricerca futura non deve mirare solo a colpire la cellula tumorale in sé, ma deve focalizzarsi sull'interruzione del dialogo biochimico fra il tumore e gli adipociti circostanti. Bloccare questo scambio di segnali significa togliere il carburante al tumore e rimuovere lo scudo che lo protegge dal sistema immunitario;
centralità della prevenzione metabolica: per la medicina preventiva, queste evidenze ribadiscono l'importanza cruciale di mantenere un tessuto adiposo sano, normo-funzionante e non infiammato. Uno stile di vita corretto, una nutrizione mirata e il movimento fisico costante non servono solo a controllare il peso sulla bilancia, ma impediscono la formazione del microambiente biodinamico infiammato che il cancro può sfruttare come alleato per la propria progressione.
In sintesi

Dal punto di vista prettamente istologico, il tessuto adiposo non è un precursore cellulare di quello tumorale: le cellule adipose mature (adipociti) non cambiano identità genetica per diventare carcinomi (tumori di origine epiteliale). I tumori del tessuto adiposo stesso (come i liposarcomi) sono rari e derivano da precursori mesenchimali, non dal normale grasso che si trasforma.
Tuttavia, se guardiamo al comportamento, ai meccanismi di crescita e all'interazione con l'organismo, il tessuto adiposo in forte espansione (specialmente quello disfunzionale legato all'obesità) si comporta in modo straordinariamente simile a un tumore solido.
Il tessuto adiposo, quindi, non è semplicemente un fattore di rischio passivo, ma un sistema biologico che condivide con il cancro strategie fondamentali di sopravvivenza e di crescita.