

LOTTA CONTRO I TUMORI OBIETTIVO, TERAPIE PIÙ MIRATE

Alla sorgente del CANCRO



A rendere invincibili alcune forme di neoplasie sono le cellule staminali. Le future strategie mirano a colpirle, bloccando il rischio di metastasi.

■ di CHIARA PALMERINI

Di staminali, le cellule che rinnovano e mantengono tutti i tessuti del corpo, si sente parlare da alcuni anni come della panacea per tutti i mali. Da quando sono state per la prima volta isolate in embrioni umani, nel 1998, è stato un fiorire di ricerche e aspettative sulle potenzialità di queste cellule che, da indifferenziate, possono dare vita a tutti i tessuti dell'organismo e poi rinnovarli di continuo quando l'organismo è adulto, rigenerando il sangue, la pelle, i capelli, le unghie... Le scoperte sulle staminali, e le tecniche per studiarle, hanno dato corpo anche a un'ipotesi che da tempo era stata formulata, senza che però si fossero trovati fatti concreti a sostenerla: che il motore che fornisce benzina allo sviluppo dei tumori, alla loro terribile capacità di resistere ai farmaci e di ripresentarsi a distanza di tempo sia alimentato proprio da cellule staminali.

Negli ultimi due o tre anni diversi gruppi di ricerca, anche in Italia, hanno

1. ATTUALI TERAPIE

I trattamenti oggi a disposizione riducono la massa del tumore ma non colpiscono la causa della proliferazione maligna: le cellule staminali del tumore.

2. IL PERICOLO

Se non vengono bloccate, queste cellule, che possono riprodursi all'infinito, migrano in altre parti del corpo, generando metastasi.

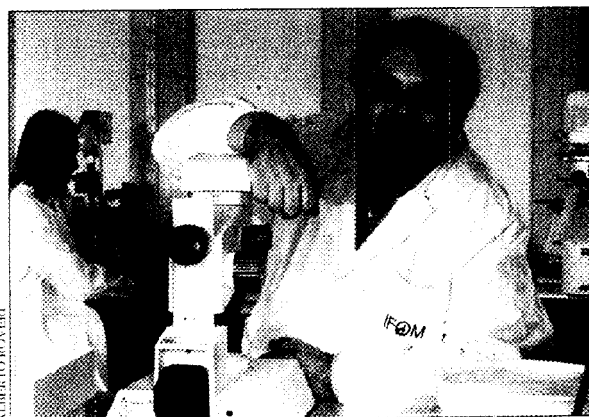
Cellula staminale tumorale

3. IN FUTURO

Nuovi farmaci in fase di sviluppo che prendono di mira le staminali tumorali potrebbero prevenire la crescita del tumore, eliminandolo alla radice.

NUOVO TUMORE

Il bersaglio sono le cellule staminali del tumore



ALBERTO ROVERI

SPERANZE RINNOVATE

Pierpaolo Di Fiore, direttore scientifico dell'Ifo, l'Istituto di oncologia molecolare. A destra, Maria Grazia Daidone (al centro), responsabile dell'unità operativa di ricerca traslazionale all'Istituto dei tumori di Milano.

trovato le prime prove convincenti di questa ipotesi che cambia il modo di guardare alla biologia del cancro e l'approccio alle possibili terapie.

L'intuizione che all'origine del cancro ci siano cellule con caratteristiche particolari è vecchia di almeno un secolo. «Le staminali sono capaci di autorinnovarsi, sono multipotenti, immortali, molto resistenti ad agenti chimici e fisici: tutte caratteristiche possedute anche dalle cellule dei tumori» osserva Maria Grazia Daidone, responsabile dell'unità operativa di ricerca traslazionale all'Istituto nazionale dei tumori di Milano, che l'anno scorso è riuscita a isolare e coltivare in vitro staminali di tumore della mammella.

Già a metà dell'800 i patologi avevano notato la somiglianza delle cellule dei tumori e dei tessuti embrionari, quasi che alcuni tumori potessero derivare da un residuo di tessuti embrionari che conservavano anche nell'organismo adulto una capacità proliferativa esagerata e fuori controllo. «Si è anche osservato che

to Firc di oncologia molecolare) e docente di patologia all'Università di Milano. Come un organo completo, si è pensato che anche il tumore potesse derivare da staminali.

Nello studio del cancro hanno sempre convissuto due teorie contrastanti. Secondo una, tutte le cellule del tumore sono uguali, con la stessa capacità di proliferare e generare altra massa tumorale; secondo l'altra, solo una piccola percentuale di cellule maligne è in grado di alimentare la crescita e lo sviluppo del cancro: le staminali. Le altre sarebbero il risultato della proliferazione ma incapaci di sostenerla.

La prima prova dell'esistenza di staminali nel cancro è venuta dalle leucemie, più facili da studiare. Nel 1997 ricercatori canadesi dimostrarono che solo pochissime cellule leucemiche, una su 1 milione, inoculate in topi immunocompromessi riuscivano a generare il tumore. I progressi sono arrivati grazie ad apparecchiature per isolare e coltivare le cellule staminali, sia dagli organi sia dai tumori, agli anticorpi che consentono di riconoscere le proteine sulla superficie delle cellule; allo sviluppo di animali geneticamente modificati in cui fare esperimenti di trapianto delle cellule tumorali.

Le cellule staminali tumorali, infatti, presentano marcatori e funzioni in parte simili alle staminali normali. Solo ora si

comincia a caratterizzarne le proteine di superficie e, grazie a questo, a isolarle. Da un paio di anni sono arrivate le prime dimostrazioni che pure i tumori solidi, i più diffusi, potrebbero originarsi da staminali deviate. Il gruppo di Michael Clarke dell'Università del Michigan ad Ann Arbor ha stabilito che la maggioranza delle cellule estratte di tumore della mammella è incapace di generare altri tumori; solo una su 100, all'incirca, di quelle isolate in base alla presenza di alcuni antigeni di superficie, è in

grado di proliferare e riformare la malattia quando viene impiantata nei topi. Lo stesso è stato dimostrato per alcuni tumori del cervello, per il melanoma e i tumori della prostata.

Se, come sembra, all'origine del cancro ci sono cellule staminali, si potrebbe capire perché finora si sono dimostrate inefficaci le armi usate per combatterlo. Quando una staminale si divide, generando due cellule, una conserva le caratteristiche di staminale, e rimane a riposo pur conservando la sua capacità di dividersi, l'altra va incontro a un processo molto rapido di proliferazione e maturazione, che però si esaurisce nel giro di poco.

«Si può ipotizzare che il grosso della massa di un tumore sia costituito da cellule ormai arrivate alla fine del ciclo proliferativo. Poche cellule staminali, invece, pur rimanendo a riposo, sarebbero in grado di alimentare la crescita del tumore. Se non si colpiscono queste cellule, il tumore continuerà a riformarsi» spiega Di Fiore.

Il guaio è che i farmaci oggi a disposizione colpiscono soprattutto le cellule che si dividono molto rapidamente, mentre risparmiano le staminali, che si dividono raramente ma mantengono all'infinito la capacità di alimentare la massa tumorale. «Le staminali, fra l'altro, sono molto resistenti e probabilmente hanno meccanismi con cui riescono a pompare fuori dalla membrana cellulare i farmaci chemioterapici» aggiunge Daidone.

Con questa nuova concezione, nella ricerca di base sulla biologia del cancro si punta ora a scoprire bersagli molecolari specifici delle cellule staminali tumorali. All'Ifo il gruppo di Di Fiore studia il gene Notch, uno dei marcatori individuati nelle staminali del tumore del seno. Gli anticorpi diretti contro questa molecola presente sia sulle cellule staminali normali sia su quelle di tumore della mammella provocano una riduzione della crescita del tumore. In sperimentazione, in fasi ancora precoci, ci sono farmaci che inibiscono questo gene.



**UNA MANO
Il 14 maggio,
grazie
all'Azalea
dell'Airc, si
potrà aiutare
la ricerca
comprando
un'azalea per
14 euro.
www.airc.it**



il tumore non è una proliferazione totalmente aberrante e incontrollata, ma rispetta un programma di sviluppo, sia pure deragliato» spiega Pierpaolo Di Fiore, direttore scientifico dell'Ifo (Istitu-

Panorama | Grandi ospedali di oncologia, altri articoli e interviste con specialisti: www.panorama.it/scienze