

Sommaro Rassegna Stampa

Pagina	Testata	Data	Titolo	Pag.
123/30	Prometeo	01/03/2017	<i>UN ALTER EGO SENZA UN PERCHE'</i>	2
18/19	AZ Salute	01/03/2017	<i>NUOVI STUDI SUL DIABETE</i>	10
23	il Sole 24 Ore	05/05/2017	<i>RICERCA, ITALIANI ALL'ESTERO E GLI STRANIERI CI SNOBBANO (M.Bartoloni)</i>	12
	DonnaModerna.com	08/05/2017	<i>DIETA MIMA DIGIUNO: COME FUNZIONA</i>	14
	INFORMAZIONE.IT	08/05/2017	<i>DIETA MIMA DIGIUNO: COME FUNZIONA</i>	16
	DonnaModerna.com	10/05/2017	<i>CONOSCETE LA DIETA MIMA DIGIUNO?</i>	17
	Meteoweb.eu	11/05/2017	<i>RICERCA: SCIENZA ALLA SPINA, A MILANO SI 'BEVE' IN 3 PUB</i>	19
	MilanoWeekend.it	12/05/2017	<i>PINT OF SCIENCE 2017 A MILANO: UN APERITIVO SCIENTIFICO CON I RICERCATORI</i>	21
	Milano.mentelocale.it	14/05/2017	<i>PINT OF SCIENCE MILANO 2017. CHI HA DETTO CHE SCIENZA E BIRRA NON VANNO D'ACCORDO?</i>	22
1	Corriere della Sera - ed. Milano	14/05/2017	<i>CON "PINT OF SCIENCE" LA LEZIONE E' AL PUB TRA FISICA E BIOLOGIA</i>	23
	Milano.Corriere.it	14/05/2017	<i>«PINT OF SCIENCE», NOVITA' SCIENTIFICHE CON UNA PINTA DI BIRRA</i>	24
	Mentelocale.it	14/05/2017	<i>PINT OF SCIENCE MILANO 2017. CHI HA DETTO CHE SCIENZA E BIRRA NON VANNO D'ACCORDO?</i>	25
	AskaneWS.it	15/05/2017	<i>TUMORI: SCOPERTO COME LA CELLULA ROTTAMA UN RECETTORE</i>	26
	TecnoMedicina.It	15/05/2017	<i>RICERCA ITALIANA SCOPRE COME LA CELLULA ROTTAMA UN RECETTORE IMPLICATO NEI PRINCIPALI TUMORI</i>	28
	Aboutpharma.com	15/05/2017	<i>RICERCA ITALIANA SCOPRE COME LA CELLULA ROTTAMA RECETTORE IMPLICATO NEI TUMORI</i>	30
	Ok-salute.it	15/05/2017	<i>ECCO COME LA CELLULA ROTTAMA UN RECETTORE CHE FAVORISCE IL TUMORE</i>	32
	Le-Ultime-Notizie.eu	15/05/2017	<i>TUMORI: SCOPERTO COME LA CELLULA ROTTAMA UN RECETTORE</i>	34
	Popsci.it	16/05/2017	<i>TUMORI: SCOPERTO NUOVO MECCANISMO IMPLICATO NELLA PROLIFERAZIONE CELLULARE</i>	35
	Lasaluteinpillole.it	19/05/2017	<i>TUMORI: INDIVIDUATO NUOVO GENE PER PREDIRE RISCHIO SENO</i>	36
	Elle.it	22/05/2017	<i>IL MENU DELLA DIETA MIMA DIGIUNO DEL DOTT. VALTER LONGO VI FARA' DIMENTICARE I SACRIFICI</i>	37
	Osservatoriomalattierare.it	25/05/2017	<i>TUMORI: SCOPERTO IL MODO IN CUI LA CELLULA 'ROTTAMA' UN RECETTORE CHIAVE</i>	38
	Datamanager.it	25/05/2017	<i>PER DIMAGRIRE NON BASTA LA DIETA, E' UNA QUESTIONE DI CERVELLO</i>	40
49	L'Economia (Corriere della Sera)	29/05/2017	<i>BIMBI IN UFFICIO, CHE LA FESTA CONTINUI (P.Caruso)</i>	41

FRAMMENTI DI ESCULAPIO

*Il processo metastatico è un'avventura irta di rischi
con cui il tumore cerca di stabilirsi come alternativa
dominante nell'organismo*

UN ALTER EGO SENZA UN PERCHÉ

Giovanna Flamini

La biologia degli organismi viventi si può definire, ci si passi l'avverbio, maledettamente complicata. Tale definizione implica non solo la complessità funzionale dei meccanismi fisiologici, ma anche la straordinaria capacità da parte di ciò che chiamiamo Natura di esprimere deviazioni (o varianti) multiple in senso non solo evolutivo ma anche patologico. A questo proposito, il tema che ci accingiamo a trattare, la, o forse, meglio ancora, *le* metastasi (solo nominarle corrisponde per ciascuno di noi all'evocazione di un

tabù nei confronti del quale si innesca una reazione di potente interdizione psicologica), si pone come uno dei rompicapo biologici più inestricabili e inafferrabili, qualifiche che ben rappresentano le caratteristiche del fenomeno.

Non c'è ovviamente quasi bisogno di precisare che su tale tematica la ricerca scientifica mondiale si impegna senza un attimo di tregua, da moltissimo tempo, e lo farà senza sosta ancora per tutto il tempo necessario, rincorrendo l'obiettivo di afferrare e porre fine all'esistenza e alla persistenza del

Frammenti di Esculapio

più mascalzone di tutti i meccanismi biologici. Per la fortuna di noi tutti, negli ultimi decenni, molti risultati straordinariamente interessanti sulle caratteristiche delle metastasi sono già stati conquistati, tutti potenzialmente utilizzabili in terapia e alcuni già attuabili, e poiché gli approcci terapeutici rappresentano di riflesso i diversi aspetti di un processo patologico, in questo nostro articolo tenteremo di descrivere le davvero quasi incredibili caratteristiche del processo stesso, cercando anche di mettere in luce i preziosi spunti che la rivelazione dei segreti del processo metastatico via via offre alla terapia. E aggiungiamo anche che la definizione “quasi incredibili” non viene utilizzata per conferire colore romanzesco e drammaticità al racconto, poiché proprio paradossali sembrano essere le capacità biologiche espresse dalle cellule tumorali, generalmente etichettate come “impazzite”, che tuttavia secondo le più attuali acquisizioni così pazze non sembrano essere, anche se in questa concezione ormai superata si è ancora tentati di indulgere, a causa delle non poche difficoltà nell’averne ragione.

Il fenomeno metastatico, che rappresenta, come tutti sappiamo, ciò che fa di un tumore maligno inizialmente localizzato una malattia sistemica, consiste nella diffusione e localizzazione secondaria delle cellule tumorali in sedi lontane e “altre” rispetto al tessuto di

partenza. Ora, essendo tale fenomeno l’atto conclusivo di un’operazione che potremmo definire di conquista territoriale dell’organismo da parte del focolaio tumorale primitivo, è senz’altro opportuno rievocare molto brevemente le caratteristiche generali e iniziali del fenomeno cancro, dato l’imprescindibile legame delle prime fasi della malattia con gli eventuali, a volte anche molto tardivi, eventi metastatici.

Sul piano epidemiologico il cancro si presenta con la massima frequenza nella popolazione anziana, cioè, secondo gli standard accreditati da tutte le casistiche internazionali, di età uguale o superiore alla sesta decade, e questo si può ben comprendere e spiegare sulla base della statistica dei fenomeni mutazionali, alterazioni di sequenze nucleotidiche del genoma cellulare che lungo l’arco della vita di una persona hanno modo di realizzarsi continuamente, per cause ambientali o per pura casualità, ma che nella stragrande maggioranza dei casi non riescono a procedere perché funzionalmente “insensate”, ovvero perché robusti sistemi di controllo e difesa dell’organismo, *in primis* quello immunitario, provvedono a ciclo continuo all’eliminazione di elementi cellulari “sospetti”.

A lungo andare, però, statistica

vuole che qualche evento mutazionale efficiente e pericoloso possa prendere piede e consolidarsi. Se e quando tali evenienze riescono a realizzarsi (il plurale è d’obbligo poiché una singola alterazione mutazionale, anche quando “rischiosa”, difficilmente è in grado da sola di “trasformare” una cellula), soprattutto quando a essere coinvolti (e in qualche modo “stravolti”) sono gli apparati genetici che regolano la proliferazione, le capacità di sopravvivenza, la risposta alle terapie e le “officine molecolari” deputate alla riparazione del DNA danneggiato, ecco che il tumore accende il motore e si prepara a partire. E si deve anche citare il rapporto con l’ambiente circostante, in relazione al quale il tumore assume un atteggiamento che potremmo definire “pro-infiammatorio”, dovuto alla relativa diminuzione della disponibilità di ossigeno che caratterizza il focolaio neoplastico. Da tale stato di ipossia dipende infatti l’attivazione dei cosiddetti “fattori inducibili dall’ipossia”, che a loro volta inducono l’espressione di un certo numero di mediatori dell’infiammazione associati alla tumorigenesi e al processo metastatico.

Una delle caratteristiche dei tumori maligni che massimamente è in grado di tenere sotto scacco i terapeuti, nonché di disorientare il combattente antitumore per eccellenza, il sistema immunitario, è rappresentata dal fatto che in una massa tumorale le cellule, non più

Frammenti di Esculapio

obbedienti a un'ordinata regolamentazione, si presentano genotipicamente e fenotipicamente variegata ed eterogenea come il vestito di un Arlecchino, con la conseguenza che ciò che può abbattere un determinato tipo o clone cellulare tumorale non è affatto scontato possa rivelarsi altrettanto efficace contro un altro.

A questo punto, non è neppure difficile comprendere come, affinché possa consolidarsi un iniziale e primario nucleo tumorale, a dominare debbano comunque essere i cloni più avvantaggiati, quelli cioè capaci di sfuggire agli agguati immunitari e alle difficoltà ambientali, mentre per gli altri, quelli biologicamente più vulnerabili, non ci sarà alcuna possibilità di sopravvivenza. Alla luce di quanto fin qui descritto, si potrebbe quindi affermare che ciò che contraddistingue il comportamento di un tumore lungo tutto il suo iter da nucleo primario a malattia metastatica sia una sorta di bellicosità che deve essere mantenuta efficiente ed efficace, pena la scomparsa definitiva del tumore stesso dall'organismo. Niente è più vero di ciò che abbiamo appena dichiarato, e quanto stiamo per descrivere ne darà piena conferma; come conseguenza anche i biologi, e accanto a loro, i terapisti, vivono di fatto in un regime bellico, spiando accuratamente

ogni singolo passaggio strategico dell'antagonista per intervenire e bloccarne le mosse.

Per cominciare, per quanto riguarda la massa tumorale primaria, una caratteristica messa in evidenza da molteplici osservazioni sperimentali è la presenza di una piccola percentuale di cellule staminali "tumorali" che sembrano essere decisive rispetto al tipo di orientamento differenziativo, ovviamente in senso oncologico, della propria progenie. Se, come ipotizzato da un certo numero di esperti in materia di cancerogenesi, fossero queste, ed *esclusivamente* queste, le principali responsabili della persistenza e della progressione di un tumore, ciò che si spiegherebbe con le caratteristiche proprie di tali cellule – cioè la capacità di sopravvivere e di replicarsi in un regime che si potrebbe definire di immortalità – allora per eliminare ogni possibile e pericoloso sviluppo in senso metastatico di un focolaio primario e togliere ogni speranza di futuro al tumore stesso, basterebbe individuare *esclusivamente* queste per eliminarle.

E ciò sembra stia diventando possibile, come dimostra un'abbondante letteratura scientifica, ad esempio sul cancro della mammella, da quando sono stati individuati alcuni specifici marcatori molecolari di superficie che caratterizzano fenotipicamente e funzionalmente queste cellule, nonché le relative vie di trasmissione

di tutta una serie di segnali che "spingono" le cellule tumorali a evolvere in modelli cellulari capaci di realizzare fenomeni migratori metastatici e di resistere alle terapie. Se la responsabilità dei precursori staminali fosse davvero quella più cruciale rispetto alle sequele metastatiche, la terapia oncologica compirebbe, comprensibilmente, un enorme balzo in avanti e i dispositivi anticellule staminali tumorali diverrebbero "la terapia" tout court.

Attualmente, però, nonostante le aspettative e gli auspici di successo riguardo a tale possibilità, lo specialista oncologo nella maggioranza dei casi si ritrova ancora a fare i conti sia con il fenomeno della "fuga" metastatica sia con le tradizionali chemio- e radioterapie, che peraltro sono oggetto di continui sforzi di perfezionamento sempre più finemente e specificamente antitumorali. Citiamo come esempio le procedure di "elettrochemioterapia", che utilizzano piccoli impulsi elettrici per convogliare localmente nel focolaio tumorale i chemioterapici, permettendo in tal modo di utilizzarne dosi ridotte e riducendo in proporzione i pesanti e indesiderati effetti collaterali. Né si può tralasciare di citare anche la chirurgia oncologica, che, insieme alle altre terapie tradizionali, esercita, grazie all'ablazione o alla ri-

Frammenti di Esculapio

duzione della massa tumorale, l'importantissima azione di facilitare l'attacco bonificatore del sistema immunitario nei confronti del contingente neoplastico residuo.

Lasciandoci dunque alle spalle la magnifica ipotesi di poter stroncare sempre e comunque il focolaio primario, apprestiamoci ora a seguire la fase immediatamente successiva della vicenda neoplastica, il viaggio che potremmo definire di *colonizzazione*, viaggio mai facile, talmente irto di pericoli da richiedere la messa in atto, da parte delle cellule tumorali, di tutti i dispositivi possibili per riuscire infine ad approdare alle proprie foresti e lontanissime mete.

Intanto, per realizzare un viaggio bisogna poter partire. Prendiamo il caso di una cellula epiteliale, cioè il tipo cellulare destinato a produrre uno dei tipi tumorali più frequenti, il carcinoma, con uno dei più classici esempi, la cellula duttale mammaria: per realizzare tale obiettivo è necessario che questa si liberi dai legami con le cellule sorelle adiacenti. Il tumore dimostra di essere ben attrezzato in questo senso mettendo in atto un dispositivo di "riprogrammazione", rispetto alla quale un importante ruolo è sostenuto dal già citato microambiente infiammatorio, cioè la cosiddetta "transizione epiteliale-mesenchimale" ("Epithelial to Mesenchymal Transition", EMT), un processo

che consiste nella conversione di un elemento epiteliale, saldamente integrato in una lamina tissutale continua, in un elemento "mesenchimale" che, avendo le caratteristiche di una cellula embrionale connettivale, presenta alcune affinità con l'elemento staminale tumorale vero e proprio.

In questo nuovo assetto l'ex cellula epiteliale si sgancia prontamente da tutte le connessioni intercellulari, guadagnando in tal modo la capacità di muoversi e di infiltrare tutti gli spazi disponibili, producendo anche, per farsi strada, enzimi in grado di degradare la matrice extracellulare e inducendo la formazione di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi), dando in tal modo, con l'invasione dei tessuti circostanti, l'avvio al fenomeno metastatico. Beninteso, non tutte le cellule di un focolaio primitivo sono destinate a raggiungere il perfetto completamento del processo EMT, poiché ciò starebbe a indicare che il tessuto tumorale è a suo modo in grado di darsi un "ordine", prestandosi così a una razionalizzazione terapeutica. Ma così non è, naturalmente. Il focolaio primario è, come già detto, una tribù variegata, e quindi, analogamente, una gamma di cellule appartenenti a cloni a diverso grado di riprogrammazione sarà quella che si metterà in cammino.

Un certo numero di tali elementi verrà a ritrovarsi nel sito di drenaggio della linfa relativo al

distretto tissutale di appartenenza, cioè il linfonodo più prossimo al focolaio primario (la ben nota "sentinella"), sito di transito obbligato verso la via del sistema linfatico destinata a confluire nei vasi linfatici maggiori e infine nel circolo sanguigno. Ora, è nozione a noi tutti familiare che il sistema immunitario rappresenti la barriera difensiva principale, oltre che contro i microrganismi "stranieri", anche contro le cellule tumorali di origine "domestica", date le inusitate "novità" molecolari, i cosiddetti "neoantigeni" tumorali, che queste possono presentare sulle proprie superfici.

Il nostro apparato immune, con il suo sterminato repertorio cellulare a diverse gerarchie e specializzazioni, dai coordinatori/regolatori fino agli esecutori "killer", nonché con le sue molecole effettrici, gli anticorpi, può fare fronte praticamente a qualsiasi tipo di novità molecolare possibile e immaginabile, e proprio grazie a tali capacità quello dell'immunoterapia costituisce uno dei più vasti, fertili e ramificati capitoli nel contesto delle scienze oncologiche. Tra le moltissime opzioni citiamo l'esistenza di un ricco archivio di anticorpi "monoclonali" (a singola specificità) ingegnerizzati a fini terapeutici e abili alla selettiva eliminazione delle cellule tumorali, oltre a

Frammenti di Esculapio

numerose segnalazioni in letteratura di approcci di tipo vaccinale personalizzati al singolo paziente, perché ricavati dall'assetto antigenico tumorale specifico e proprio del paziente stesso.

A fronte del quadro appena tratteggiato, si può quindi bene intuire come una morte quasi certa per opera delle cellule immuni che popolano il linfonodo sia quella che attende gli elementi metastatici che imboccano tale via, destinati infatti in grandissimo numero a non raggiungere mai le sedi tissutali secondarie. Ciononostante, e il criterio di classificazione/stadiazione TNM (T = Tumore primario, N = Linfonodi interessati, M = Metastasi a distanza) ne è frequente testimonianza, nei linfonodi qualche cellula tumorale riesce a persistere, a moltiplicarsi e perfino a procedere nel suo percorso... Già, perché il fatto che l'immunità sia in massima parte un meccanismo dove vige la logica della specificità molecolare, il tumore maligno sembra averlo "capito"...

Allora, come contromisure vengono da questo poste in atto la già citata mutabilità clonale in assenza di regolamentazione, la promozione di cloni non-antigenici, il "mascheramento" di eventuali neoantigeni potenzialmente visibili ai ricognitori immuni con molecole biologicamente "innocenti", la produzione di citochine che sopprimono l'attivazione lin-

focitaria, e infine l'inibizione attiva dell'attacco immune mediante l'espressione di particolari recettori che, legandosi agli eventuali difensori, inducono in questi uno stato di "tolleranza". Non solo, ma stiamo anche per scoprire che il sistema immune stesso, oltre a poter essere reso indifferente alla presenza delle cellule tumorali, può addirittura intervenire in loro aiuto.

Questo fenomeno è stato osservato, e con questo intendiamo "visivamente" osservato, da un gruppo di ricercatori della University of California, San Francisco, guidato dal patologo Max Krummel, e, data la sua straordinarietà, subito segnalato alla rivista "Nature". Gli studiosi, utilizzando un modello di "imaging" ad alta risoluzione ("two-photon imaging") in grado di mostrare eventi cellulari "in vivo" a notevoli profondità tissutali, hanno monitorato per 24 ore, partendo dal momento dell'inoculazione di cellule di melanoma nel circolo ematico di topi da esperimento, il destino di queste, seguendone il percorso fino ai polmoni, il cui parenchima finemente vascolarizzato rende tali organi notoriamente tra le sedi più "frequentate" dalle metastasi.

E nulla di più eccellente di queste recentissime osservazioni del professor Krummel può da

noi essere utilizzato per far procedere il racconto dell'avventuroso viaggio metastatico. Torniamo dunque a quelle cellule tumorali che, avvalendosi dei dispositivi sopra enumerati, sopravvivute alle barriere immunitarie, riescono finalmente a uscire nel flusso sanguigno, e che a questo punto dovrebbero ormai essere in grado di continuare con successo il proprio percorso. Ma in realtà questo non è ciò che esattamente accade, perché ciò che le attende è invece un altro non previsto ostacolo: la corrente ematica.

Del resto, se si è una cellula "un tempo epiteliale" proveniente da un habitat tissutale compatto, non mobile e appena umidificato, non è certo agevole adattarsi a un'esistenza totalmente fluida (come quella degli elastici e plastici globuli rossi) anche se ci si è predisposti a un nuovo stile di vita grazie a una serie di cambiamenti atti a poter sopravvivere al meglio in luoghi alieni. Molti di questi "lupi solitari" che affrontano la corrente sanguigna, per essi vorticiosa, ne vengono infatti sopraffatti: alcuni, trascinati dalle linee di flusso centrali, le più impetuose, sono fatti a pezzi o mutilati, altri si ritrovano, rotolando più o meno fortunatamente, a scorrere asscondando il flusso e riuscendo in qualche caso ad accostarsi alle pareti dei vasi e a fermarsi "appoggiandosi" alle cellule endoteliali che li rivestono.

Il sangue, come ognuno sa, è a

Frammenti di Esculapio

sua volta dotato di una componente immunitaria, i globuli bianchi, presenti in media nel più che rispettabile numero di 7000 per millimetro cubo, e tra questi, oltre ai linfociti veri e propri, si trovano abbondanti quote di cellule della cosiddetta "immunità innata", quella cioè che, prescindendo dal riconoscimento antigenico, è funzionalmente orientata verso la fagocitosi tout court, come i granulociti neutrofili e i macrofagi. Ben presto soprattutto questi ultimi prendono atto della presenza "in giro" di cellule insolite e non ematiche, e già noi, insieme al professor Krummel, prevediamo con soddisfazione che, intere o a pezzi, tali cellule verranno puntualmente fagocitate. Ed è senz'altro questo che prevalentemente accade.

Ma poi accade anche qualcos'altro, *assolutamente inaspettato*. Citiamo qui alla lettera il commento degli osservatori: "Con nostra grande sorpresa ci accorgiamo che, dal momento in cui le cellule tumorali vengono seriamente danneggiate e muoiono, le cellule immunitarie si trasformano in loro complici e preparano un terreno favorevole per gli elementi tumorali che sopraggiungeranno". In altri termini, i fagociti che inglobano le cellule tumorali morenti (definite da Krummel "cavalieri senza testa"), compiuta questa operazione, quasi fossero stati "infettati" dal materiale tumorale, cambiano fenotipo e comportamento e abbandonano la propria sede ematica creando delle teste di ponte verso l'interstizio polmonare. In tal modo facilitano l'accesso al tessuto da colonizzare alle cellule tumorali, che inevitabilmente, prima o poi, trasportate dalla corrente sanguigna, arriveranno in condizioni adeguate per generare un focolaio metastatico.

Queste osservazioni aprono, come si può immaginare, un nuovo scenario ancora del tutto sconosciuto, facendo scaturire una ridda di quesiti sulla natura dei messaggi che vengono convogliati da questi zombi tumorali, tanto potenti da riuscire a modificare la reattività immunitaria. Tra le ipotesi attualmente più accreditate e indagate, ancora in una fase del tutto iniziale, c'è la questione dei cosiddetti "esosomi", particelle rilasciate dalle cellule tumorali, sorta di pasticcini molecolari il cui ripieno abbonda di piccoli segmenti di acidi nucleici (i microRNA) e perciò *capaci di trasferire informazioni ad altre cellule*, informazioni che, fosse questo il caso dei fagociti "infettati" dai "cavalieri senza testa", potrebbero rappresentare il pericolosissimo presupposto per creare l'ambiente favorevole all'installazione di un nido neoplastico in una sede secondaria.

Ma le sorprese sull'avventuroso viaggio non sono ancora finite. Non tutte le cellule maligne che percorrono le vie ematiche viaggiano da sole. Alcuni gruppi di ricercatori, tra cui una compagine italiana facente capo all'IFOM (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, dove FIRC sta per Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro) e all'Università di Milano, hanno verificato come, rispetto agli escursionisti "in solitaria", il viaggio di gruppo sia molto più efficace e sicuro per gli elementi metastatici circolanti.

Anche in questo caso per studiare il fenomeno è stata utilizzata una serie di avanzatissimi dispositivi bioinformatici e di "imaging", e in aggiunta sono stati elaborati modelli matematici molto simili a quelli usati dagli etologi per descrivere il comportamento di uno stormo di uccelli migratori o di un banco di sardine. L'analisi strutturale di tali "comitive" metastatiche, che, pur non con particolare frequenza, sembrano tuttavia potersi realizzare in più tipologie di tumori maligni, ha infatti dimostrato che in forma di aggregato la metastasi guadagna un potere di invasione e attecchimento ben superiore rispetto al singolo elemento.

Ma ciò che, anche in questo caso, risulta sorprendente per gli osservatori sono le modalità di comportamento intragruppo dei componenti. La formazione, che sembra aggirarsi in media intorno ai 23 elementi,

Frammenti di Esculapio

usufruisce di un leader che “indica”, momento per momento, il percorso da seguire e la meta da raggiungere. Il manipolo, entro il quale i movimenti dei singoli elementi sono consensuali e coordinati, si avvale inoltre di un sistema di rotazione “a turni” dei suoi costituenti che di volta in volta (circa ogni 15 minuti) assumono il ruolo di leader per permettere al comandante appena “smontato” di recuperare le energie spese nel mantenere un assetto specificamente “polarizzato”, al fine di fronteggiare gli ostacoli che possono interferire con lo svolgimento della missione metastatica.

Queste formidabili capacità di comunicazione cellula-cellula (siamo autorizzati a paragonarle ai segnali silenziosi che vengono scambiati dai membri di una truppa d'assalto) sono mediate dall'importante e vasto sistema delle “molecole di adesione”, proteine di superficie coinvolte sia nel legame con altre cellule che con la matrice extracellulare, con cui le cellule si scambiano segnali (gli anglosassoni utilizzano l'efficace definizione di “crosstalk”, “conversazione”) e prendono decisioni.

E come ogni viaggio degno di questo nome, anche il viaggio avventuroso delle metastasi giunge a conclusione. I fondatori di futuri focolai secondari si fermeranno e si installeranno nei siti a loro più favorevoli (raggi-

unti in ogni caso, come abbiamo verificato, a caro prezzo), che spesso coincidono con organi riccamente vascolarizzati e attraversati da cospicue quantità di sangue come il fegato e il polmone, e dove, una volta fuorusciti dal circolo sanguigno, troveranno un microambiente verosimilmente già predisposto ad accoglierli in virtù della migrazione delle prime ondate metastatiche e della compiacente collaborazione dei fagociti ematici. Inoltre, il rientro in un tessuto solido porterà l'elemento EMT a riprogrammarsi e a operare una “riconversione mesenchimale-epiteliale” (“Mesenchymal-Epithelial Transition”, MET), cosicché nel nuovo contesto quella che in origine era, ad esempio, una cellula duttale mammaria ritroverà i suoi connotati fenotipici epiteliali, che faranno sì che il patologo che analizzerà quel prelievo tissutale possa prontamente riconoscere una metastasi di carcinoma della mammella.

Come abbiamo verificato dal racconto appena concluso, il fenomeno tumore, comprese le sue sequele metastatiche, conserva sempre meno segreti a fronte delle innovazioni tecnologiche che in questo campo non fanno che incalzare e moltiplicarsi. E la comprensione sempre maggiore del fenomeno corrisponde, come premesso all'inizio di questa breve trattazione, all'elaborazione di al-

trettante novità strategiche in campo terapeutico, dove risulta evidente una significativa tendenza dei terapisti a scegliere gli approcci più specifici all'eliminazione degli elementi tumorali preservando le cellule sane e disturbando il meno possibile l'organismo con le conseguenze tossiche di somministrazioni troppo intensive.

Al seguito delle terapie già prima citate, come ad esempio gli anticorpi monoclonali, sempre più va infatti consolidandosi il nuovo regno terapeutico della “nanoterapia” (ricordiamo che il suffisso [non è un prefisso??] nano- rappresenta il risultato di una divisione per 10^9 di un determinato parametro). Tale “ideologia” tecnologica punta sull'utilizzazione di particelle “intelligenti”, atte a penetrare nel contesto tissutale tumorale per rilasciare con modalità “cellula per cellula” il farmaco o i farmaci prescelti.

Certo, non si tratta di un gioco da ragazzi, infatti le particelle devono essere opportunamente calibrate per non dare nell'occhio a quei fagociti, peraltro già incontrati in atteggiamento collaborativo col tumore, che pattugliano le vie fluide dell'organismo e che potrebbero rimuovere i nanovettori. Inoltre l'autarchia circolatoria, frutto di un'irregolare angiogenesi “fatta in casa” dal tumore,

Frammenti di Esculapio

non garantisce la perfetta distribuzione del fluido ematico in ogni parte della massa neoplastica.

Tuttavia molto interessanti e incoraggianti sono le segnalazioni in merito a questo approccio terapeutico reperibili in letteratura, ad esempio nel cancro del colon e in alcuni tumori cerebrali pediatrici. Le nanoparticelle vettrici, di cui le future popolazioni di pazienti certamente usufruiranno con successo, saranno probabilmente microscopici gioielli d'oro di varie forme, ovvero potranno essere costituite da materiale organico o addirittura da molecole biologiche: sembra, per esempio, che l'albumina, il più abbondante tra i costituenti plasmatici, "caricata" di molecole chemioterapiche grazie a opportune modifiche chimiche, possa essere famelicamente assunta dalle cellule tumorali, notoriamente avidi consumatrici di materiale proteico endogeno. Il nostro racconto si chiude qui, anzi dovrebbe, e probabilmente il lettore ne sarà sollevato, dato il peso specifico dell'argomento.

Ma c'è ancora qualcosa che vorremmo citare, anzi qualcuno: Luc Montagnier. Sì, il lettore sa perfettamente che si tratta dello scienziato francese premio Nobel per la Medicina e immunologo di notorietà planetaria. E quindi, appunto, come si colloca il professor Montagnier, massimo esperto di HIV e AIDS, entro la tematica da noi trattata? Forse, in effetti, non

c'è da parte sua un riferimento scientifico precisamente diretto al fenomeno metastatico, ma si dà il caso che l'anziano scienziato, da un po' di tempo a questa parte, abbia concentrato la propria attenzione sulle nanoparticelle, anzi, di più, sulla traccia (forse di natura elettromagnetica?) che queste, stando alla teoria della discussa e ormai definitivamente (almeno ufficialmente) rigettata teoria della "memoria dell'acqua" dell'immunologo Jacques Benveniste, lasciano quando con un principio farmacologico si giunge alle massime diluizioni omeopatiche.

Che cosa passa per la mente del professore? Che cosa cerca? A quali ipotesi sta lavorando? Crede forse che non solo la componente fisica delle molecole ma anche quella energetico-interattiva possa svolgere un ruolo decisivo in relazione alle prestazioni funzionali dell'organismo? Non sappiamo ancora con precisione che cosa pensi il professore, né sappiamo quante novità la scienza sarà ancora in grado di regalarci in materia di oncologia nelle prossime decadi. Il colossale "perché?" dell'esistenza del processo tumorale e del suo tentativo di conquistare l'organismo resta *la* domanda numero uno a cui trovare risposta, anche se il furbissimo antagonista che ci troviamo a fronteg-

giare conserva un atteggiamento reticente e sembra ancora poco intenzionato a fornire spiegazioni. Non ci rimane quindi che aspettare, se possibile senza troppa fretta, se possibile fiduciosamente.

Giovanna Flamini

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

C.Y. CALVET, L.M. MIR, *The promising alliance of anti-cancer electrochemotherapy with immunotherapy*, "Cancer Metastasis Reviews", 35, 2016, pp.165-177.

K.J. CHEUNG, A.J. EWALD, *A collective route to metastasis: Seeding by tumor cell clusters*, "Science", 352, 2016, pp. 167-169.

M.B. HEADLEY *et al.*, *Visualization of immediate immune responses to pioneer metastatic cells in the lung*, "Nature", 531, 2016, pp. 513-517.

Y. LIU, X. CAO, *Organotropic metastasis: role of tumor exosomes*, "Cell Research", 26, 2016, pp.149-150.

G. MALET-ENGRA *et al.*, *Collective cell motility promotes chemotactic prowess and resistance to chemorepulsion*, "Current Biology", 25, 2015, pp. 242-250.

E.B. RANKIN, A.J. GIACCIA, *Hypoxic control of metastasis*, "Science", 352, 2016, pp. 175-180.

S. TURAJLIC, C. SWANTON, *Metastasis as an evolutionary process*, "Science", 352, 2016, pp. 169-175.

