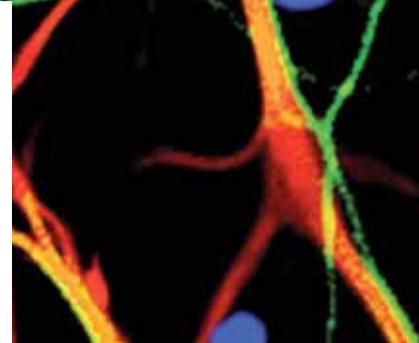


**CELLULE STAMINALI
NEOPLASTICHE:
UN NUOVO OBIETTIVO
DELLA LOTTA CONTRO
IL CANCRO**



RUGGERO DE MARIA*

Quando si parla di cellule staminali, immediatamente si pensa alla loro notevole capacità rigenerativa e ai conseguenti progressi ottenuti in medicina grazie al loro utilizzo. Ma, come in tutte le cose, ci sono pro, ma anche contro, e anche questo caso non fa eccezione: la cellula staminale di un tumore, difatti, autorinnovandosi genera un'enorme quantità di cellule figlie, anch'esse tumorali

Le cellule staminali sono uno dei campi più promettenti della ricerca biomedica e sicuramente uno dei più affascinanti. La possibilità di riparare organi e rigenerare tessuti grazie a queste cellule preziose e versatili alimenta le speranze di migliaia di persone che patiscono le conseguenze di malattie sempre più diffuse nella nostra società, come l'infarto, il diabete e il morbo di Alzheimer.

Negli ultimi anni la ricerca ha dimostrato che le cellule staminali sono presenti in molti tessuti, da quelli in costante rinnovamento (come il sangue o la pelle) a quelli che si rigenerano solo in caso di danno (come il fegato) e persino in quelli tradizionalmente considerati incapaci di rinnovarsi, come quelli del sistema nervoso. In tutti questi casi le cellule staminali rappresentano una fonte di giovinezza e guarigione per il tessuto, poiché sono in grado di riprodursi senza limiti e di rifornire il tessuto di nuovi elementi. Ogni volta che ce n'è bisogno, infatti, la cellula staminale si divide formando un'altra cellula staminale eternamente giovane e una cellula che invece si specia-

lizza nella funzione propria del tessuto ed è destinata a una vita limitata[1].

Ma come il dottor Jekyll, anche le cellule staminali hanno un alter ego maligno. Il mister Hyde delle cellule staminali è rappresentato da cellule staminali tumorali, che sono state recentemente trovate in vari tipi di cancro. Come le cellule staminali normali, le cellule staminali tumorali sono in grado di riprodursi all'infinito e di generare una quantità illimitata di cellule figlie, le quali però non formano un tessuto normale, ma un tumore[2]. La scoperta delle cellule staminali tumorali rappresenta una rivoluzione nella lotta contro il cancro, poiché modifica l'obiettivo da colpire: dalla massa tumorale indistinta a una piccola popolazione di cellule con caratteristiche precise che possono essere sfruttate per lo sviluppo di nuove terapie.

■ ALLA RADICE DEL MALE

Negli ultimi vent'anni i progressi della chemioterapia hanno permesso di salvare molti pazienti malati di tumore. In alcuni casi, tuttavia, le terapie risultano inefficaci e dopo una risposta iniziale il tumore riprende il sopravvento, oppure ricompare dopo un periodo più o meno lungo di latenza. Da anni la ricerca tenta di capire i motivi per cui la chemioterapia risulta inefficace contro alcuni tumori, ma ora la risposta potrebbe essere vicina. Le cellule staminali tumorali, con la loro infinita capacità di riprodursi e generare cellule cancerose, sono probabilmente alla base della resistenza dei tumori alle terapie e della loro tendenza a recidivare. Si pensa che in molti casi la chemioterapia distrugga la massa di cellule cancerose senza però eliminare le cellule staminali tumorali, il che sarebbe equivalente a tagliare un'erba lasciando intatte le radici. Infatti, se anche una sola cellula staminale tumorale riesce a sopravvivere, prima o poi potrà generare una nuova massa di cellule cancerose e quindi far rinascere il tumore.

La situazione è complicata dal fatto che le cellule staminali – sia quelle normali, sia quelle tumorali – sembrano particolarmente attrezzate per resistere a qualsiasi tipo di attacco. Possiedono una gran quantità di proteine chiamate "pompe transmembrana", con cui espellono le molecole di farmaci che riescono a penetrare nella cellula, e sono in grado di reprimere l'espressione dei geni coinvolti nella morte cellulare[3]. L'elevata frequenza con cui alcuni tumori recidivano oppu-



Corresponding:
e-mail: rdemaria@tin.it



● **LO STUDIO DELLE CELLULE STAMINALI TUMORALI POTRÀ INSEGNARCI MOLTO SUL MODO IN CUI SI SVILUPPANO I TUMORI. È IMPORTANTE PERÒ CHE LA RICERCA NON SI FERMI** ●

re resistono alla chemioterapia sembra quindi essere dovuta all'estrema resistenza delle loro cellule staminali, vere fortezze inattaccabili.

Non c'è da stupirsi, dunque, che la ricerca sul cancro sia così interessata alle cellule staminali tumorali: capire i segreti di queste cellule, i meccanismi che usano per resistere ai farmaci chemioterapici e i loro punti deboli permetterebbe di sviluppare delle strategie in grado di eradicare completamente e definitivamente i tumori.

■ DAL PAZIENTE AL LABORATORIO

Sebbene l'esistenza delle cellule staminali tumorali si sospettasse da circa quarant'anni, la loro scoperta è avvenuta solo alla fine degli anni Novanta da parte di un gruppo di ricercatori guidati da John E. Dick dell'Università di Toronto, in Canada. Studiando la capacità delle cellule prelevate da un paziente leucemico di riprodurre la leucemia nei topi da laboratorio, Dick notò come soltanto una minima frazione delle cellule – una su un milione – fosse in grado di ricreare la malattia nel topo. Le cellule che racchiudevano tutto il potenziale per rigenerare la leucemia furono chiamate "cellule staminali leucemiche" e identificate con precisione attraverso l'espressione caratteristica di alcune proteine di superficie, comuni peraltro alle normali cellule staminali del sangue[4].

La scoperta di cellule staminali in tumori diversi dalle leucemie si è rivelata più laboriosa del pre-

visto. Le cellule staminali dei tumori solidi sono rare e disseminate nella massa tumorale. Pertanto il loro riconoscimento può essere estremamente difficile. Nonostante ciò, nel 2003 un gruppo di ricercatori del Michigan è riuscito a estrarre cellule staminali da tumori della mammella.

Trapiantando in un topo duecento cellule staminali mammarie i ricercatori sono riusciti a riprodurre un tumore identico a quello della donna da cui erano state isolate le staminali, mentre con il trapianto di migliaia di cellule cancerose non staminali non si sviluppava alcun tumore[5].

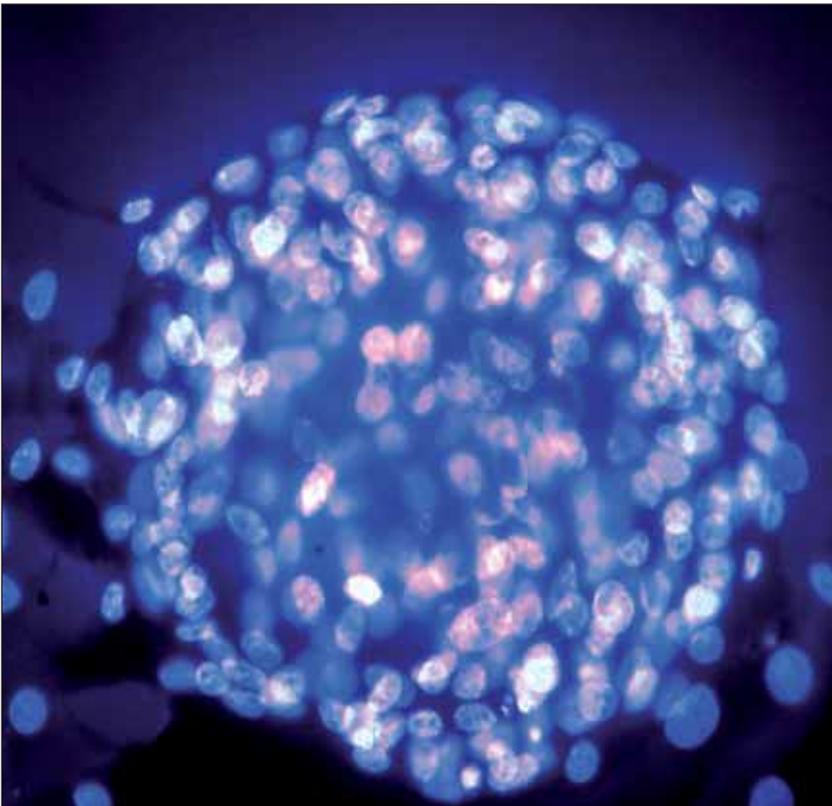
La scoperta delle cellule staminali nel tumore della mammella ha dato il via a una ricerca a tappeto di cellule staminali in altri tipi di tumore. Di seguito, cellule staminali sono state isolate dal melanoma, da tumori cerebrali, dell'ovaio e della prostata. Anche in Italia, all'Istituto Superiore di Sanità, sono in corso ricerche sulle cellule staminali tumorali, che hanno permesso di identificare le cellule staminali dei tumori della tiroide, del colon, del polmone e dello stomaco fornendo preziosi strumenti di indagine alla ricerca su questi tipi di cancro.

■ DAL LABORATORIO AL PAZIENTE

La possibilità di estrarre le cellule staminali tumorali e di coltivarle in laboratorio apre delle prospettive di importanza fondamentale nella lotta contro il cancro. Prima della scoperta delle cellule staminali tumorali, la maggior parte degli esperimenti veniva condotta su linee cellulari, ossia cellule cancerose degenerate capaci di sopravvivere in coltura, ma generalmente poco somiglianti al tumore di origine. Ora, invece, i ricercatori hanno l'opportunità di studiare direttamente le "cellule madri" dei tumori e di sviluppare nuove strategie per distruggerle.

L'utilizzo pratico più immediato delle cellule staminali tumorali è la sperimentazione in vitro di farmaci antitumorali. Se un farmaco – o una combinazione di farmaci – si rivela efficace nel distruggere le cellule staminali tumorali in provetta, è probabile che possa avere un effetto benefico sul paziente affetto da quel tumore. In questo modo è possibile provare una gran quantità di farmaci e di nuovi preparati antitumorali direttamente sulle cellule da distruggere e, di conseguenza, aumentare la velocità e l'efficienza nella ricerca di nuove terapie[6].

Le cellule staminali tumorali offrono anche l'opportunità di creare dei modelli in vivo su cui studiare i tumori. Infatti, se vengono trapiantate nei topi, le cellule staminali tumorali possono produrre un tumore identico a quello del paziente da cui sono state estratte. Lo studio del tumore riprodotto nell'animale da esperimento può fornire indicazioni importanti sulle modalità di sviluppo



del tumore, sulla sua sensibilità ai farmaci convenzionali o ai nuovi farmaci intelligenti (che necessitano di un'intensa ricerca preclinica per essere utilizzati al meglio) e sui tempi e modi di somministrazione delle terapie.

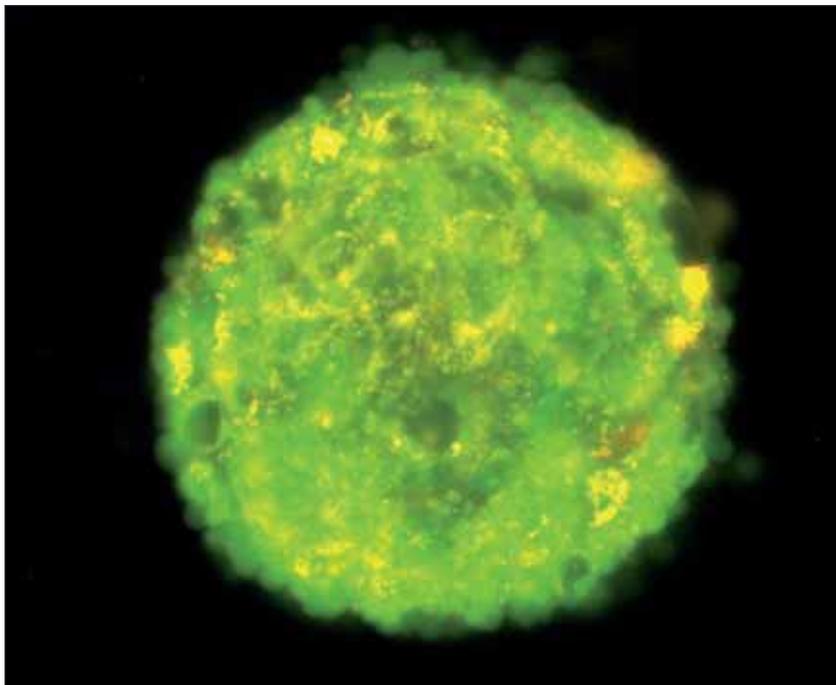
■ RIDURRE GLI EFFETTI COLLATERALI

Gli studi sulle cellule staminali tumorali potrebbero quindi portare alla scoperta di nuove terapie in grado di colpire i tumori alla radice, eliminando la frazione di cellule che rigenera continuamente la massa tumorale. Una terapia studiata per colpire selettivamente le cellule staminali tumorali avrebbe un altro vantaggio importante: sarebbe probabilmente innocua o poco tossica nei confronti delle cellule normali e, quindi, avrebbe meno effetti collaterali delle terapie convenzionali, che uccidono indistintamente tutte le cellule in rapida divisione, come quelle dei bulbi piliferi, del midollo osseo e del rivestimento gastrointestinale. Sebbene siano ancora disponibili pochi dati, esistono già alcuni esempi di farmaci selettivamente tossici per le cellule staminali tumorali. È stato dimostrato recentemente che la combinazione di idarubicina con un inibitore del proteasoma uccide le cellule staminali leucemiche, ma non le cellule staminali normali. Queste osservazioni forniscono una prova di principio che le terapie rivolte contro le cellule staminali tumorali non devono essere necessariamente tossiche anche per le cellule staminali normali.

■ UN CAMPO DA ESPORARE

È facile capire come lo studio delle cellule staminali tumorali sia diventato uno degli obiettivi principali della ricerca sul cancro. Tuttavia, poiché la scoperta delle cellule staminali tumorali è recentissima, le ricerche in questo campo sono ancora agli inizi e le cellule staminali tumorali presentano ancora molti lati misteriosi. Il primo fra questi è la loro origine. La capacità delle cellule staminali tumorali di autorinnovarsi e generare un numero potenzialmente infinito di cellule figlie fa sospettare che esse derivino da una cellula staminale normale. Un altro indizio sull'origine delle cellule staminali tumorali è dato dalla loro longevità. Infatti, per diventare tumorale una cellula normale deve subire numerose mutazioni a carico del DNA, se ne calcolano circa sei nelle cellule umane. Quindi solo le cellule staminali, dotate di una vita estremamente lunga, avrebbero il tempo di accumulare un numero di mutazioni sufficiente per dar luogo alla trasformazione maligna.

La possibilità che le cellule staminali normali possano trasformarsi in generatrici di tumori invita alla prudenza nelle cosiddette terapie rigenerative, basate sull'utilizzo di cellule staminali deri-



vate da embrioni o tessuti adulti. Infatti, in condizioni di stress o di forte stimolo alla proliferazione, come in seguito al trapianto in un tessuto danneggiato, le cellule staminali normali potrebbero sfuggire al controllo e diventare tumorali.

Un'eventualità particolarmente realistica nel caso delle cellule staminali embrionali, che sono dotate di un altissimo potenziale proliferativo e rigenerativo e sono in grado di generare tumori maligni (teratocarcinomi) quando vengono trapiantate nei topi.

Lo studio delle cellule staminali tumorali potrà insegnarci molto sul modo in cui si sviluppano i tumori ed essere di grande aiuto per sconfiggere le forme di cancro più resistenti alle terapie. È importante che, di fronte al nuovo nemico, la ricerca non si fermi. ■

■ BIBLIOGRAFIA

1. Vats A., et al., Stem cells. *Lancet*, 2005. 366(9485): p. 592-602.
2. Reya T., et al., Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, 2001. 414(6859): p. 105-11.
3. Dean M., Fojo T., Bates S., Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer*, 2005. 5(4): p. 275-84.
4. Wang J.C., Dick J.E., Cancer stem cells: lessons from leukemia. *Trends Cell Biol*, 2005. 15(9): p. 494-501.
5. Al-Hajj M., et al., Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. 100(7): p. 3983-8.
6. Eramo A., et al., Chemotherapy resistance of glioblastoma stem cells. *Cell Death Differ*, 2006 (in corso di stampa).