

Abstract del tema: Nuovi approcci alla cura dei tumori

Gli organismi pluricellulari, come l'uomo, sono delle *società* complesse formate da miliardi di cellule che lavorano al bene comune dell'organismo. È sorprendente come questa complessità inizi con lo zigote, la prima cellula che si forma dalla *fusione* dei gameti sessuali. Lo sviluppo embrionale che segue è un vero e proprio *big bang* di duplicazioni cellulari, durante le quali le cellule iniziano a differenziarsi verso cellule specializzate nelle varie attività fisiologiche.

A guidare questo progetto di sviluppo è il *DNA*, la molecola informazionale della vita. Al suo interno sono contenute le istruzioni scritte tramite un codice chimico per la costruzione delle proteine. Come un *computer*, composto da un *software* (programmi) e un *hardware* (gestione del programma), così è il *DNA* e le *proteine*. Durante lo sviluppo embrionale il *DNA* e le *proteine* lo *leggono* e le *proteine* che vengono prodotte nel tempo e nello spazio danno corpo al programma genetico e indirizzano ogni specifica cellula nella sua destinazione finale. Non sorprende che nello stadio adulto ogni tipo cellulare (neuronale, del sistema immunitario, ecc.) contiene nel proprio nucleo lo stesso identico *DNA* che aveva lo *zigote*, da cui hanno origine.

Il *DNA* è una *genoteca* composta da 46 scaffali (i *cromosomi*) per un totale di circa 25000 volumi (i *geni*). Tra questi *geni* c'è ne sono alcuni che contengono l'informazione per regolare la crescita e la morte cellulare, e sono proprio questi che mutano durante la trasformazione tumorale. Per questo motivo tali *geni* sono stati chiamati *onco-geni*. Gli *oncogeni* hanno un'importanza critica per la salute dell'organismo, ma durante la vita a causa del contatto con degli agenti cosiddetti mutageni (le radiazioni ultraviolette, gli inquinanti ambientali, i virus, ecc.) possono mutare e innescare una *crescita* anomala di cellule tumorali. Non è sufficiente, in genere, una mutazione in un *oncogene* per provocare un tumore maligno, ma è necessario l'accumulo nel tempo di varie mutazioni (progressione tumorale) in vari *oncogeni* (e *oncosoppressori*), per arrivare all'acquisizione del comportamento maligno completo.

Un tumore maligno è caratterizzato dalla propensione ad invadere zone distanti dalla massa di origine (*metastatizzazione*), dalla propensione a resistere al suicidio programmato o ai *chemio-radioterapici* (immortalità e resistenza), o dalla capacità di approvvigionarsi di nutrienti e ossigeno (*angiogenesi*), tutte proprietà che vengono acquisite con la progressione tumorale e l'accumulo di mutazioni. La progressione tumorale è un fenomeno che in genere necessita di anni e può essere interrotta o controllata chirurgicamente o farmacologicamente. Da qui l'importanza della diagnosi precoce, che permette di intervenire prima della stabilizzazione della forma maligna finale.

La più notevole scoperta dell'oncologia moderna è l'aver intuito che la cellula, da cui inizia la trasformazione tumorale, è identificabile con la cellula staminale. Nell'organismo adulto in ogni tessuto sano (nervoso, epiteliale, muscolare, ecc.) è presente un piccolo contingente di cellule staminali, che ha il compito di rinnovare le cellule che invecchiando

muoiono. In questo contesto la cellule staminale si dividono e le loro *cellule-figlie* si differenziano rimpiazzando le vecchie. Negli ultimi anni sono state scoperte all'interno delle varie masse tumorali liquide e solide delle cellule staminale mutate: le cellule staminali tumorali. Il loro compito è simile a quello delle sane (non mutate): rimpiazzare con le *cellule-figlie* il tessuto tumorale, rigenerandolo.

Utilizzando modelli animali, è stato possibile esplorare questa nuova ipotesi sull'origine dei tumori (ipotesi gerarchica) e in particolare è stato osservato che basta iniettare in un topo solo poche cellule staminale tumorali, per riprodurre un tumore completo (capacità di formare una *fenocopia*), a differenza delle cellule tumorali non staminali, che hanno praticamente nulla questa capacità di ricapitolare il tumore. Con questo tipo di informazioni è ormai forte nei ricercatori l'idea che la definizione di una strategia, che elimini selettivamente la popolazione staminale tumorale, possa avere grandi benefici nell'eradicamento di vari tipi di tumori.

Da quando la ricerca ha focalizzato la sua attenzione sulle cellule staminale tumorali, nuovi meccanismi, che spiegano come alcuni tumori maligni evadono alcuni trattamenti farmacologici, stanno diventando chiari. Nel *Glioblastoma Multiforme* umano, la forma più maligna dei tumori cerebrali con prognosi nefasta (l'aspettativa di vita dopo la sua diagnosi, è poco superiore ad un anno), le cellule staminale tumorali cerebrali si trans-differenziano in cellule che costituiscono i vasi (*cellule endoteliali*) per trasportare i nutrienti alla massa tumorale. Questa nuova forma di *angiogenesi* potrebbe spiegare come la terapia anti-angiogenetica teorizzata dal Folkman, scomparso qualche anno fa, non ha dato i risultati attesi. Ma queste nuove comprensioni sui meccanismi mediati dalla cellule staminale tumorali, potrebbero rivelare il *tallone di Achille* per questa neoplasia, che seppur rara (colpisce una persona ogni 10000 persone, in media) ha un decorso fatale per il paziente e per la società, a cui il paziente è legato biunivocamente con legami affettivi.

Stiamo vivendo una rivoluzione nel mondo dell'oncologia; molte delle scoperte, di cui ho descritto sommariamente l'impatto, sono di ricercatori italiani come Vescovi e De Maria; speriamo che essi continuino, con entusiasmo, a dedicare le loro forze a questa sfida, considerando il difficile momento che sta attraversando la ricerca italiana con tanti giovani ricercatori precari.

PhD Fioretti Bernard
(Presidente Gruppo *M.e.i.c.* Foligno)