

**Oncologia** Importanti sviluppi negli studi sulle cellule totipotenti che «impazziscono»

# Caccia alle staminali «deviate» che alimentano i tumori

*Si moltiplicano, resistendo a chemio e radio, pressoché immortali*

Il numero di gennaio del *Journal of Clinical Investigation* era dedicato alle cellule staminali e uno degli articoli più interessanti, firmato dai genetisti della Harvard Medical School di Boston diretti da Natasha Frank, aveva come titolo «La promessa terapeutica legata al concetto di cellule staminali tumorali». Anche la rivista *Scientific American Mind* di febbraio ha ospitato un'ampia revisione divulgativa sul trattamento dei tumori del cervello curata da Gregory Foltz, che dirige il Centro per le nuove terapie dei tumori cerebrali presso lo Swedish Neuroscience Institute di Seattle (USA): Foltz ha scelto un titolo fin troppo semplice per un capitolo così complesso: «Una nuova speranza per combattere il cancro del cervello».

Tanto interesse deriva dal fatto che un corposo filone di ricerca che va avanti da tempo inizia finalmente a dare i suoi frutti.

Ricercatori dell'Università di Ginevra diretti da Virginie Clément hanno appena (sull'ultimo numero di *Nature*) scoperto il metodo per purificare e separare dalle altre le cellule che sembrano innesicare i gliomi cerebrali. Colpendo il tumore con una particolare luce laser monocromatica, queste cellule, a causa della loro maggior attività metabolica e proliferativa, diventano fluorescenti e possono così essere identificate. Questo potrebbe consentire in futuro di riuscire ad aggredirle con precisione.

La teoria che oggi si sta facendo strada è che queste cellule siano staminali "impazzite", che hanno conservato la capacità di maturazione infini-

ta, ma, invece di usarla per formare tessuto sano, generano cellule tumorali.

Che potevano esserci staminali "cattive" lo aveva intuito negli anni '90 il genetista John Dick dell'Università di Toronto: trapiantando in un topo le cellule malate di un paziente affetto da leucemia, vide che solo alcune erano in grado di trasmettere anche all'animale la malattia. Ed è dopo quello studio, pubblicato sempre su *Nature*, che le cellule tumorali "infettive" sono state chiamate *stem cell cancerose*, perché anch'esse, come le staminali normali, continuano a riprodursi, maturare e generare nuove cellule. E in più non muoiono mai.

Il primo a fornire, però, la prova concreta della loro esistenza è stato Angelo Vescovi, dell'Università Bicocca di Milano, oggi un'autorità internazionale in questo campo e neodirettore scientifico dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo. «Con un articolo pubblicato nel 2004 su *Cancer Research*, la rivista dell'associazione americana per la ricerca sul cancro — dice Vescovi — il nostro gruppo ha per la prima volta isolato e caratterizzato le staminali del glioblastoma umano. Generavano copie fedelissime del tumore originale (le cosiddette fenocopie) mantenendo, anche dopo numerosi passaggi, tutte le loro caratteristiche tumorigene, a dimostrazione della loro implicazione nella crescita e nelle recidive di quel tumore».

Negli ultimi anni si è scoperto che queste cellule si trovano soprattutto nei tumori più gravi e, pur costituendo meno

del 3% della massa totale, sono quelle che fanno più danni.

Anche la chemioterapia è poco efficace: trattandosi di cellule staminali, si riproducono ancor più in fretta di quelle tumorali. E pure la radioterapia ha effetti ridotti: nel 2006 il neurologo Jeremy Rich della Duke University si accorse che possiedono un enzima riparatore chiamato CD133 che fa recuperare i danni provocati dalla radioterapia e forse anche dalla più potente adroterapia. In effetti, sul prossimo numero della rivista *Child's Nervous System*, i neuropsichiatri infantili della School of Medicine di Taiwan hanno scoperto che il peggior tumore cerebrale infantile, il medulloblastoma, resiste alla radio e alla chemio grazie alle sue staminali cancerose che risultano insensibili anche ai meccanismi di apoptosi, la morte cellulare programmata. Un processo che, nel neuroblastoma, come i ricercatori dell'Università di Lione (su *PNAS*) hanno appena scoperto, è controllato da un particolare recettore, su cui si potrebbe agire per privare le staminali tumorali della loro "immortalità".

Contro questi terminatori cellulari occorre infatti una guerra mirata, come suggerisce Foltz su *Scientific American*, abbandonando la strategia dell'attacco massiccio che rade tutto al suolo con chirurgia, chemio, radio e adroterapia: il nemico va stanato casa per casa e colpito con la precisione di un cecchino. Una strategia per la quale la metodica di individuazione svizzera appena messa a punto potrebbe tornare assai utile.

Ancora il gruppo di Vescovi ha dimostrato nel 2006 come

la prima mossa di questa guerra mirata consista nel privare le staminali tumorali dei loro poteri, usando terapie non tossiche, ma "naturali". Mediante le proteine chiamate BMP, che normalmente fanno maturare i precursori cellulari nervosi in astrociti (cellule gliali che formano l'impalcatura del tessuto nervoso), i ricercatori milanesi hanno indotto le staminali tumorali a differenziarsi, obbligandole così a perdere la capacità di generare tumori, perché non più eternamente uguali a sé stesse. E Shideng Bao della Duke University ha dimostrato che usando due proteine (le chinasi Chk 1 e 2) che inibiscono l'enzima riparatore CD133, può essere indebolita la resistenza di queste cellule alla radioterapia, restituendole tutta la sua efficacia.

«Lo studio delle cellule staminali tumorali è la punta di diamante della ricerca sul cancro — conclude Vescovi —. Il glioblastoma è uno dei tumori più maligni ed è su questo, infatti, che si concentrano da tempo molte ricerche, come la nostra del 2006 o quella recente dei ricercatori svizzeri. Ma, come abbiamo indicato l'anno scorso sul *Journal of Molecular Medicine*, è ragionevole pensare che anche le staminali degli altri tumori cerebrali abbiano simili caratteristiche, anche se in pazienti diversi potrebbero esserci particolarità peculiari che devono indurre a trattamenti "personalizzati". Capire dove si pone il limite fra particolare e generale porterà certamente a un grosso salto di qualità nella terapia dei tumori. E non ci vorrà nemmeno molto perché i tempi sono ormai maturi».

**Cesare Peccarisi**

© RIPRODUZIONE RISERVATA