

Quando le staminali sono maligne



di Edoardo Boncinelli

Università Vita-Salute
San Raffaele, Milano

Da qualche anno si parla delle cellule staminali come grande promessa per i problemi della salute e come strumento principe della medicina rigenerativa di domani. Con le cellule staminali, preparate partendo da un embrione o da un adulto oppure prodotte in laboratorio, si spera di poter ricostituire tessuti, parti di organo o organi interi che siano andati distrutti o danneggiati. Si tratta quindi di cellule circondate da un'aura di aspettativa positiva, anche se c'è ancora tanto da lavorare. Da poco però sono comparse anche cellule staminali portatrici di una luce sinistra: le cellule staminali tumorali.

Tutto è iniziato nel 1994, quando venne proposto un modello per spiegare l'origine e il mantenimento di una forma di leucemia mieloide acuta, un tumore del sangue che produce in continuazione cellule indifferenziate o malamente differenziate.



gorosi tentativi di cura, perché mentre le cellule leucemiche si possono colpire con vari trattamenti le rare o rarissime cellule staminali leucemiche persistono, e dopo un po' possono causare un nuovo episodio leucemico.

Ci sono buone prove a favore del modello, essenzialmente perché sono stati individuati alcuni marcatori cellulari specifici delle cellule staminali leucemiche, che quindi si possono non solo individuare ma anche selezionare con procedure di assortimento di cellule portatrici di marcatori specifici portate a termine da macchine chiamate FACS, che sta per *fluorescence-activated cell sorter*.

Il successo del modello ha suggerito a vari gruppi di studio di generalizzarlo anche ai tumori solidi, quelli che non colpiscono le cellule del sangue e che rappresentano poi la grande maggioranza dei tumori. Ogni tessuto normale si differenzia a partire da sue proprie cellule staminali che si riproducono in continuazione e che al momento opportuno si differenziano generando cellule mature del tessuto in questione. Anche qui può accadere che una o più mutazioni precancerose trasformino queste cellule staminali in cellule staminali tumorali o cancerose (CSC, *cancer stem cell*), distinte da quelle normali. Queste si riprodurrebbero esattamente come quelle normali, ma il loro differenziamento anomalo le porterebbe a riformare in continuazione cellule tumorali maligne.

Il modello spiegherebbe bene non tanto e non solo la genesi di una forma tumorale, quanto il suo mantenimento e la sua eventuale recidività nel tempo, nonostante le cure e i trattamenti chemioterapici. L'esistenza di queste cellule staminali tumorali non è però ben documentabile come invece le analoghe staminali leucemiche. Ma non è chiaro se la differenza sia dovuta a condizioni biologiche specifiche o alla difficoltà di avere a che fare con cellule che appartengono a tessuti solidi invece che circolare nel sangue. C'è quindi tra gli esperti del campo una notevole disparità di vedute riguardo la loro effettiva esistenza e applicabilità ai tumori solidi, almeno ad alcuni, del modello delle cellule staminali tumorali.

È chiaro che la cosa è della massima importanza, perché investe la questione del miglior trattamento delle diverse forme tumorali. Speriamo che la cosa si chiarisca presto, anche perché questo clima di incertezza non fa che aumentare il grado di confusione che circonda tutto ciò che riguarda le cellule staminali. E non ce n'è proprio bisogno.

Normalmente le cellule del sangue derivano da cellule staminali ematopoietiche (HSC) che si riproducono in continuazione e che al momento opportuno si differenziano generando tutto l'inventario delle cellule che si trovano nel sangue, dai globuli rossi alle piastrine. Fin qui niente di strano o di nuovo, ma il modello propone che in qualche sfortunato caso una o più mutazioni precancerose trasformino queste cellule staminali in staminali leucemiche (LSC) maligne, distinte e distinguibili da quelle ematopoietiche normali. Queste si riprodurrebbero esattamente come quelle ematopoietiche, ma il loro «differenziamento anomalo» le porta a riformare in continuazione cellule leucemiche maligne. Una volta instaurata, quindi, la leucemia mieloide acuta si mantiene, spesso nonostante vi-

PAZIENTI LEUCEMICI in un ospedale di Bangkok, in attesa dell'aspirazione del midollo osseo usato per la diagnosi. Anni fa, lo studio di un tipo di leucemia ha fatto ipotizzare l'esistenza di staminali leucemiche, poi effettivamente individuate.