

Mentre dagli Usa arriva la notizia del **successo nella rigenerazione del muscolo cardiaco** in pazienti colpiti da infarto, **allo Ieo di Milano** si sta avviando il primo studio italiano (su 2mila malati) per osservare il ruolo nella proliferazione tumorale. Possono riparare o danneggiare: **ambigue come "dottor Jekyll e mister Hyde"**

# Staminali

## Dal cuore al cancro, cellule primitive dalla doppia vita

ELENA DUSI

**L**e staminali fanno bene al cuore. In un esperimento del Cedars-Sinai Heart Institute di Los Angeles le cellule sono state prelevate dal cuore di alcuni pazienti colpiti da infarto, isolate, fatte moltiplicare in vitro e poi reiniettate nel muscolo danneggiato. Le cicatrici dell'ischemia, a un anno dal trattamento, si sono ridotte in media dal 24 al 12% della superficie cardiaca. Indizio che grazie alle staminali una parte del muscolo ha ripreso a contrarsi. Lo studio è appena stato pubblicato su *The Lancet*. Ma se da un lato la capacità proliferativa delle staminali viene sfruttata

per tentare di curare vari tipi di malattie degenerative, dall'altro il fuoco che anima queste cellule e le spinge a dividersi senza limiti sembra essere anche alla base della crescita dei tumori. Come "dottor Jekyll e mister Hyde", queste cellule sono capaci di moltiplicarsi senza mai stancarsi di fronte alla missione benefica di un tessuto da riparare. Ma nel momento in cui la loro capacità proliferativa si combina con i danni del Dna tipici delle cellule tumorali, ecco scatenarsi la divisione incontrollata tipica del cancro. Allo studio del lato oscuro delle staminali lavo-

ra una manciata di laboratori in tutta Italia, fra cui l'Ifo-Istituto europeo di oncologia (Ieo), che con il contributo dei fondi dell'Associazione italiana per la ricerca sul cancro ha messo le staminali del cancro nel suo mirino. Un colorante che si lega alla loro membrana è il filo rosso che permette di seguire le principali sospettate del cancro nelle varie fasi della loro proliferazione in vitro. Le cellule "Mr. Hyde" vengono spiate alla ricerca del tallone d'Achille al quale colpirle. E proprio allo Ieo un nuovo studio su 2mila pazienti, il primo del genere in Italia, sta partendo per confrontare la quantità di staminali di ciascun tumore con l'andamento della malattia.

«Maggiore è la percentuale di staminali fra le cellule di un cancro, più aggressiva è la malattia» spiega Pier Paolo Di Fiore, direttore del laboratorio dello Ieo e professore all'università di Milano, che con il suo team ha effettuato la "conta" delle cellule Mr. Hyde nel cancro della mammella. Di Fiore e il collega Pier Giuseppe Pelicci si sono accorti che la divisione delle staminali del cancro segue un percorso del tutto peculiare. Mentre le staminali Dr. Jekyll generano un'altra staminale e una cellula destinata a diventare matura e trovare il suo ruolo all'interno dell'organismo (divisione asimmetrica), le staminali del cancro danno vita a due figlie entrambe staminali (divisione simmetrica) che invece di maturare e iniziare a svolgere un ruolo utile nel tessuto, continuano a dividersi alimentando il tumore.

«Se immaginiamo il cancro come un alveare, le cellule normali sono api operaie. Rappresentano il grosso dell'alveare, ma non sanno riprodursi. Le staminali invece sono api regine. Se vogliamo fermare la crescita della colonia, è loro che dob-

biamo colpire», continua Di Fiore. Ma essendo le regine rare e annidate in fondo all'alveare, stannarle non è impresa da poco. Di qui l'importanza di esami sofisticati come il "time lapse", in funzione allo Ieo: dopo aver colorato di rosso la membrana di una staminale, si osserva come si divide nel corso di vari giorni. In un tessuto normale il rosso resta confinato alla cellula madre, segno che la divisione è stata asimmetrica. Quando invece si succedono molte divisioni simmetriche (come avviene nei tessuti tumorali) il rosso si diluisce fra le numerose cellule figlie. «Le staminali normali possono dividersi un numero finito di volte, poi si fermano» spiega Di Fiore. «Per le staminali tumorali non abbiamo osservato limiti. Sono praticamente immortali».

L'obiettivo finale di questi progressi della biologia è sviluppare farmaci più efficaci e risparmiare interventi inutili ai pazienti. A fare da ponte fra il lavoro al microscopio e la cura dei malati è l'analisi retrospettiva su 2 mila pazienti che sta per partire allo Ieo. «Abbiamo i campioni dei loro tumori conservati in paraffina», spiega Salvatore Pece, ricercatore del team e professore all'università di Milano. «Analizzeremo il loro contenuto in staminali per raffrontarlo con l'andamento della malattia fino a dieci anni dopo la diagnosi». L'ipotesi dei ricercatori milanesi è che le staminali siano resistenti ai chemioterapici. «Questi farmaci - prosegue Pece - attaccano le cellule che si stanno dividendo. Ma le staminali possono entrare in lunghe fasi di quiescenza e sfuggire al trattamento per far ripartire il tumore in un secondo momento, quando la malattia sembra sconfitta».

Bombardare l'intero alveare per uccidere l'ape regina rischia insomma di non essere la strategia più efficace. Imparare a stanare le cellule che alimentano il cancro permetterà al contrario di fare un salto di paradigma nell'uso dei farmaci: non più somministrando la "dose massima tollerata" dal paziente, ma calibrando la "dose minima efficace" contro la malattia.

## STAMINALI E CANCRO

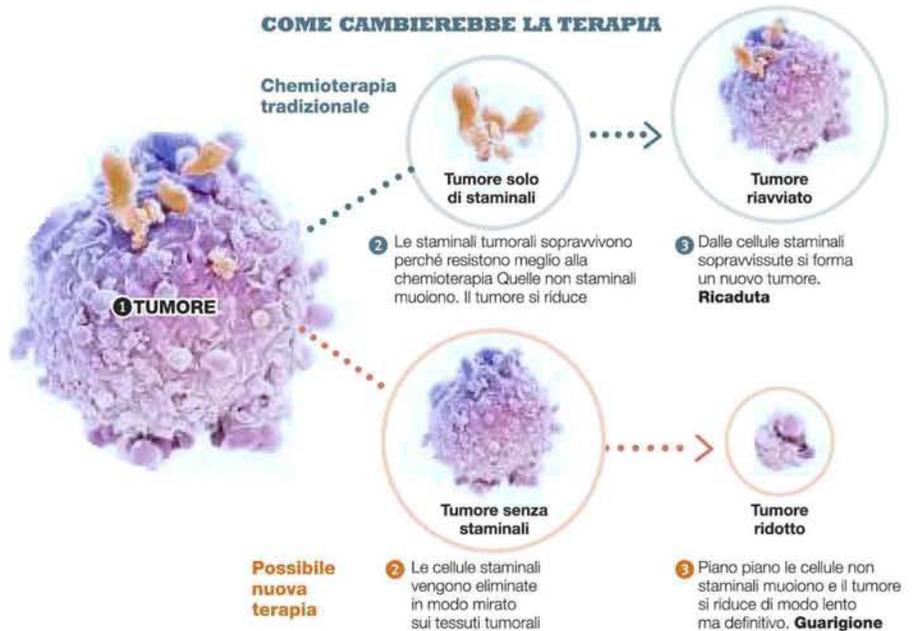
### Idea tradizionale

Tutte le cellule del cancro si riproducono in maniera caotica

### Nuova ipotesi

Solo una piccola parte si riproduce. Queste cellule hanno le caratteristiche delle staminali. Da loro dipende la crescita e la migrazione dei tumori

### COME CAMBIEREBBE LA TERAPIA



© RIPRODUZIONE RISERVATA

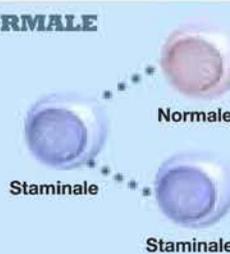
### COSA SONO LE STAMINALI

Sono cellule che possono dividersi un numero indefinito di volte, maturare e andare a ricoprire una funzione in un tessuto del corpo

### TESSUTO NORMALE

#### Divisione asimmetrica

- 1 La cellula staminale si divide in due: una normale, l'altra staminale

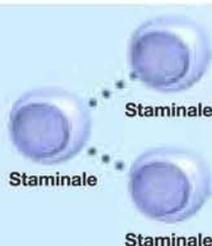


- 2 La normale va a ricoprire una funzione in un tessuto del corpo. La staminale invece continua a dividersi

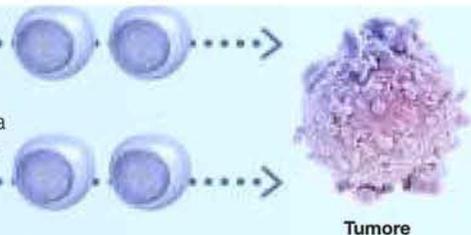
### TUMORE

#### Divisione simmetrica

- 1 La cellula staminale si divide in due: entrambe staminali



- 2 Nessuna cellula matura ne va a ricoprire una funzione nel corpo
- 3 Le due cellule continuano a dividersi. La massa tumorale aumenta



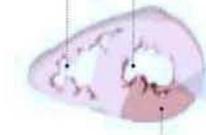
## LA RIGENERAZIONE DI TESSUTI

### CUORE

Le staminali possono aiutare la cura dello scompenso e dell'infarto

#### DOPO L'INFARTO

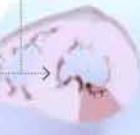
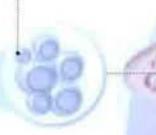
Ventricolo destro      Ventricolo sinistro



SEZIONE DEL CUORE  
Zona ischemica incapace di contrarsi

1 Nell'esperimento di Lancet, dal cuore di alcuni infartuati sono state prese delle cellule

2 Le staminali sono state coltivate in vitro, fatte maturare, poi iniettate nel cuore (circa 20 milioni di cellule)



Zona ischemica dopo la terapia

3 Le dimensioni delle cicatrici sono passate dal 24% dell'intero cuore al 12%

### FEGATO

1 Le cellule sono isolate dal fegato del paziente nella parte rimasta sana. Oppure vengono estratte da organi di donatori

Paziente o donatore

2 Le cellule si possono iniettare direttamente dopo la coltivazione o, dopo la proliferazione su un bioreattore

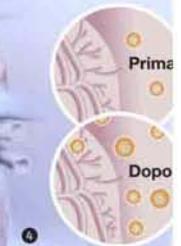
Bioreattore



Il bioreattore, riempito con le cellule epatiche, svolge le funzioni del fegato. È collegato all'esterno del corpo del paziente

3 Le cellule vengono poi infuse attraverso la vena porta e raggiungono il fegato. In alcuni casi dal fegato arrivano alla milza

FEGATO



Prima  
Dopo

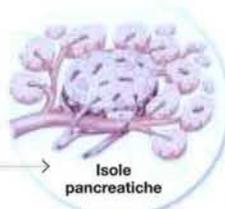
Le cellule epatiche si rigenerano nella milza

MILZA

### PANCREAS

1 Nei pazienti con diabete di tipo I possono impiantarsi cellule da donatore. Queste cellule si aggregano in **agglomerati cellulari** che regolano i livelli di glucosio nel sangue

Donatore



Isole pancreatiche

2 Le cellule vengono poi purificate e iniettate attraverso la vena porta in anestesia locale

3 L'impianto di isole migliora il metabolismo e riduce le complicanze del diabete. Dopo circa 15 mesi le isole trapiantate però iniziano a perdere la loro funzione

PANCREAS

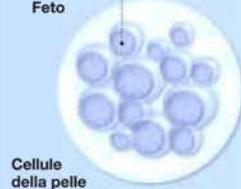
### PELLE

1 Si utilizzano o cellule prelevate del paziente o, in via sperimentale, cellule dei feti che crescono più in fretta.

Paziente

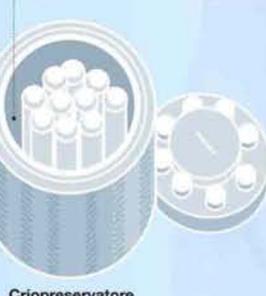
Le cellule vengono poi coltivate per essere impiantate

Feto



Cellule della pelle

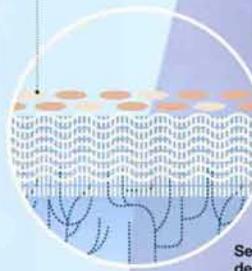
La coltura può essere conservata in azoto liquido a temperatura -180°C



Criopreservatore

2 Le cellule vengono spruzzate sui tessuti danneggiati della pelle, come nel caso di ustione

3 I capillari artificiali si sviluppano sulla superficie della ferita creando uno strato protettivo che aiuta la guarigione



Sezione della pelle

## LA CURA

Creare un kit per "stannarle" nel linfonodo sentinella. Così si eviterà il bisturi inutile

**R**ealizzare un kit diagnostico per stanare le staminali fra le cellule della mammella emigrate nel linfonodo sentinella: questo l'obiettivo pratico che la ricerca avviata all'Istituto Europeo di Oncologia (Ieo) di Milano intende perseguire, almeno nella prima fase. Per far capire la possibile applicazione dello studio, Salvatore Pece, professore all'università di Milano, fa un esempio: «Quando nel linfonodo sentinella vengono trovate cellule epiteliali della mammella oggi si

asporta tutto il cavo ascellare. Ma la chirurgia sarebbe in realtà superflua se poi fra quelle cellule non ci sono staminali». Si stima che le asportazioni inutili siano il 6-8 per cento, ma in mancanza di informazioni chiare è ovvio che la scelta alla fine cada sull'intervento. Il confronto dei dati dei pazienti nell'arco di dieci anni potrà fornire le indicazioni più certe della correlazione tra staminali e sviluppo della malattia. «Il kit è il nostro obiettivo più immediato», sottolinea Pece. (e. d.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA

