



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore

Inaugurazione
Anno accademico 2011-2012

Roma, 17 novembre 2011

Sintesi Prolusione

Cellule staminali tumorali: premesse, promesse e sfide

Prof. Gigliola Sica

Direttore

Istituto di Istologia ed Embriologia

Facoltà di Medicina e Chirurgia "A. Gemelli"

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Nonostante gli enormi progressi relativi alla conoscenza della biologia tumorale, alcune questioni rimangono assolutamente irrisolte. Tra queste assume una notevole importanza il problema della genesi del cancro.

E' ampiamente accettato che le alterazioni genetiche abbiano un ruolo preponderante nel determinare il fenotipo tumorale, ma rimane ancora da dimostrare a carico di quale o quali cellule esse inizino.

A tale riguardo sono stati proposti diversi modelli. Il modello stocastico sostiene che nell'ambito di un tessuto tutte le cellule siano in grado potenzialmente di dar luogo alla formazione di un tumore, se acquisiscono delle mutazioni, e quindi non è possibile prevedere quale sia quella che svolge un ruolo di iniziazione. Nell'ambito di una popolazione tumorale tutte le cellule avrebbero una sia pur limitata capacità di generare una neoplasia.

Il modello della evoluzione clonale ipotizza invece che un tumore derivi da una singola cellula, la quale continua nel tempo ad acquisire nuove mutazioni, originando cloni a proliferazione rapida che hanno la meglio sugli altri. Questo processo seleziona i tipi cellulari più adatti alla crescita illimitata in un determinato ambiente.

Le due ipotesi esposte si possono fondere supponendo che la cellula di origine, una qualunque della popolazione tissutale, vada incontro ad una evoluzione clonale con acquisizione di una serie di mutazioni e così si sviluppi un tumore, con la eventuale collaborazione di elementi stromali, che promuovono la crescita neoplastica.

Il modello che è alla base della odierna presentazione è quello gerarchico o delle cellule staminali tumorali (*cancer stem cells*, CSC). Questo modello propone che il cancro si sviluppi a partire da un piccolo *subset* cellulare, che rappresenta la versione mutata delle cellule staminali normali. Tali cellule trasformate possono generare degli elementi più o meno differenziati a seconda delle influenze subite all'interno della massa tumorale.

Le cellule staminali normali sono cellule non differenziate che possiedono una serie di caratteristiche esclusive tra le quali la capacità di autorinnovarsi, proliferando indefinitamente, e di essere in grado, in particolari condizioni, di differenziarsi. Inoltre esse manifestano la capacità di preservarsi, resistendo agli insulti esterni. Le



cellule staminali normali hanno un ruolo critico nello sviluppo, nel mantenimento e nella rigenerazione dei tessuti.

Le CSC, in analogia con le staminali normali, hanno la capacità di autorinnovarsi e di differenziare in diversi tipi cellulari che contribuiscono all'accrescimento del tumore. Esse sono estremamente resistenti alla chemioterapia e alla radioterapia e compongono così una piccola riserva di cellule responsabili delle recidive tumorali e della formazione di metastasi. Questo le rende l'oggetto principale di studi miranti a trovare terapie adeguate a colpirle, eradicando il cancro.

La resistenza esibita dalle CSC sarebbe legata ad una più elevata espressione di pompe di membrana implicate nell'espellere gli agenti chemioterapici dalle cellule, a meccanismi di riparazione del DNA molto attivi e a vie di inattivazione dei farmaci più sviluppate.

Le cellule staminali normali mantengono le loro caratteristiche grazie all'organizzazione del microambiente in cui vivono (nicchia). Esse non hanno una localizzazione casuale ma si trovano piuttosto concentrate intorno ai vasi sanguigni, che collaborano, insieme a componenti della matrice extracellulare e in concerto con altri elementi inclusi quelli del sistema immunitario, a regolare il ritmo di proliferazione e l'inibizione dell'apoptosi e a garantire il mantenimento dell'immatùrità peculiare delle staminali. Alterazioni della nicchia possono contribuire alla trasformazione delle staminali normali in CSC.

Le sfide in cui è impegnata la ricerca relativa alle CSC sono sostanzialmente dettate dalla necessità di conoscerne meglio le peculiarità, il potenziale di autorinnovamento e le tappe differenziative. Un aspetto molto importante è rappresentato dalla individuazione di *marker* significativi che ne consentano l'isolamento e l'espansione per supportare programmi su larga scala per lo studio di nuovi farmaci. In particolare si studiano le possibilità di indurre il differenziamento o uno stato di senescenza o di arresto del ciclo cellulare nelle CSC con la finalità di renderle vulnerabili alla chemioterapia o alla radioterapia.

E' largamente accettato che il glioblastoma multiforme (GBM) si sviluppi sulla base del modello gerarchico. Il gruppo di ricerca coordinato dalla Prof.ssa Sica, in collaborazione con Ricercatori provenienti da Istituti della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'UCSC, in particolare quello di Neurochirurgia, e dal New York Medical College, ha recentemente condotto una serie di studi i quali dimostrano che nel tessuto peritumorale del GBM, anche ad una notevole distanza dal margine della neoplasia, si riscontrano cellule apparentemente normali che manifestano delle alterazioni biochimiche proprie delle cellule cancerose, nonché tratti di staminalità. Sulla base di questi risultati è stato ipotizzato che si tratti di CSC e, nell'ambito di un ampio progetto di ricerca finanziato dal FIRB, il gruppo della Prof.ssa Sica, estendendo la collaborazione anche ad altri Ricercatori delle Università "Sapienza" e "Tor Vergata" di Roma, si è concentrato proprio sullo studio delle peculiarità di staminali ottenute dalle aree che circondano il GBM.



Gli esperimenti sinora condotti hanno confermato la presenza di tali staminali nel tessuto peritumorale, come peraltro dimostrato inizialmente dal Prof. Angelo Vescovi, del Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, dell'Università degli Studi di Milano – Bicocca, in collaborazione con Ricercatori della Neurochirurgia della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'UCSC. Il Prof. Vescovi ha collaborato allo studio attuale in particolare nell'ambito dei test di tumorigenicità. Le CSC derivanti dal tessuto peritumorale presentano caratteristiche strutturali ed ultrastrutturali, capacità proliferativa ed espressione di *marker* di staminalità, migrazione e invasività nonché capacità tumorigenica diverse dalle staminali provenienti dal *core* tumorale. Tutto questo indica che le CSC ottenute dal tessuto peritumorale sono meno aggressive di quelle del *core* e si trovano probabilmente in una fase iniziale di trasformazione, a causa di un microambiente alterato da fattori provenienti dalla massa tumorale. La definizione delle caratteristiche di queste due sottopopolazioni (CSC del *core* e CSC del tessuto peritumorale) appare utile ai fini della comprensione dei meccanismi di insorgenza e progressione del GBM e dell'allestimento di protocolli terapeutici mirati.