

Oggi attacchiamo, nel vero senso della parola, i **TUMORI**.

Le prime due lezioni introduttive sui tumori hanno cercato di focalizzare l'attenzione su quella che è la natura dei tumori, cioè il sentito dire che i tumori sono delle patologie della proliferazione, sono una crescita abnorme di un tessuto, o cose del genere, come avete visto, in parte, non corrispondono al vero. Il tumore non è un accrescimento anomalo, le cellule tumorali non crescono più velocemente delle cellule normali, eccetera... ma si tratta di altro. Abbiamo visto che patologie della proliferazione, patologie del differenziamento, esistono anche in termini assolutamente più benigni, nel senso che esistono una serie di modificazioni nel nostro organismo, che fanno riferimento a modificazioni della proliferazione, o del differenziamento, o della proliferazione e del differenziamento insieme, che sono assolutamente reversibili. Per cui i tumori si devono caratterizzare per qualcosa di diverso. Alla fine di queste lezioni su iperplasia, ipertrofia, metaplasia e displasia, io di solito passo all'epidemiologia, perché passiamo da un contesto di stimolo da stress (come lo abbiamo definito fino ad adesso, che porta alla ipertrofia, eccetera), a uno stimolo che deve essere effettivamente lesivo, fermo restando quello che dicevamo l'altro giorno: noi non siamo in grado di vedere la correlazione diretta tra un fattore e l'insorgenza del cancro, cioè nell'uomo non possiamo, a parte alcuni fatti molto isolati - vedi Chernobyl o qualcosa del genere, in cui è chiaro che c'è stata un'esposizione a un fattore cancerogenico e [*che c'è una correlazione con, ndr*] l'insorgenza dei tumori, dove peraltro non possiamo predire [*quale tipo di tumore, ndr*]...per esempio, nelle persone che sono state a Chernobyl, noi non potevamo dire quale tumore avrebbero sviluppato, noi avremmo potuto solo dire che avevano una maggiore probabilità di sviluppare tumori, ma non potevamo dire quale tumore avrebbero sviluppato. Esistono invece dei tumori eredo-familiari (ci ritorneremo, su questi argomenti): quindi noi possiamo predire che una certa famiglia, e quindi un certo figlio, potrebbe sviluppare un determinato tumore; qui possiamo "indovinare" quale tumore svilupperà, ma non possiamo indovinare se lo svilupperà. Perché anche nel carcinoma familiare della mammella, per esempio, da BRCA-1, di cui si è molto parlato, e se ne parla ancora tanto, noi non possiamo avere la certezza che una persona, che una figlia svilupperà il cancro della mammella, perché c'è tra il 70% e l'87% di probabilità di sviluppare il cancro, che vuol dire in altri termini che c'è un 20-30% di probabilità di non sviluppare il cancro (quindi poi qui si discute se è valida una terapia preventiva di ablazione delle ovaie, delle mammelle, eccetera... con tutto quello che comporta, perché bisogna fare questo tipo di intervento all'adolescenza, il che comporta disturbi nella crescita, nella maturità sessuale, eccetera... perché poi il 20-30%, come dicevo, non sviluppa tumore, oppure alcuni sviluppano il tumore familiare all'età di 87 anni, per cui in questo caso aver creato tanti problemi non avrebbe avuto senso). Quindi:

- in alcuni casi noi possiamo predire che ci sarà una **MAGGIORE PROBABILITÀ DI SVILUPPARE IL CANCRO**, ma non abbiamo la possibilità di dire quale cancro;
- in altri casi abbiamo la possibilità di dire **QUALE CANCRO**, ma non abbiamo la possibilità di essere sicuri che il cancro insorgerà

Normalmente, nel 95-96% delle volte, noi non siamo in grado di dire proprio nulla, nonostante poi alcuni articoli che escono... Ne abbiamo discussi alcuni, ve ne avevo fatto vedere uno all'inizio delle lezioni, quando parlavamo del polimorfismo genetico, uscito su Nature, in cui si diceva che erano usciti dei polimorfismi che predisponavano proprio al cancro della mammella; poi però vi facevo notare come questo articolo era un articolo truffaldino, perché nella discussione finale diceva: "sì, nonostante questi dati possono indicare che..., non c'è alcuna significatività statistica"... Allora che hai scritto?! (Vi avevo riportato il ritaglio dall'articolo di Nature, per farvi capire, come sempre insisto, che dovete sviluppare questo senso critico, e giudicare così l'articolo

non basandovi solo sul titolo e l'abstract). Quindi in questo momento noi non possiamo predire chi svilupperà il cancro, possiamo solo dire che ci sono maggiori probabilità. Possiamo poi dire (ma questo lo diremo solo alla fine di queste lezioni) che ci sono alcuni soggetti che sono, in qualche maniera, a maggior rischio di sviluppare cancro, in base ad alcune lesioni che possiamo individuare in questi pazienti (ma questo lo vedremo alla fine, perché è un concetto molto complicato). Il problema che noi abbiamo adesso è di definire questo benedetto CANCRO, perché:

- non è un'iperproliferazione sic simpliciter, cioè così com'è
- non è un'alterazione del differenziamento così come lo possiamo dire
- non possiamo individuare facilmente fattori correlati all'insorgenza del tumore

Allora che caspita è 'sto tumore?!

L'epidemiologia mi serve per farvi entrare in questo argomento, ma prima di andare all'epidemiologia, visto che c'è Bussolino la settimana prossima, vorrei riallacciarmi a quelle lezioni che avrei fatto dopo l'epidemiologia sull'aspetto biologico.

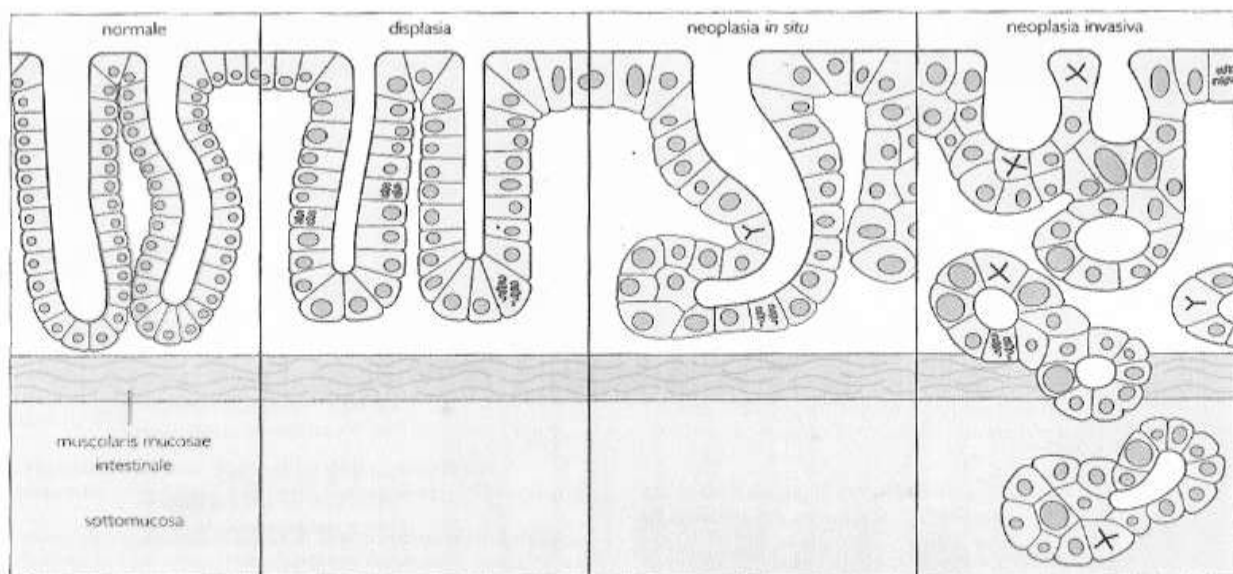


FIGURA 4.12 Progressione della displasia a neoplasia.

Una sequenza di progressione da displasia a neoplasia in situ e a neoplasia invasiva può essere osservata in molti organi. Nel diagramma, come nella vita reale, la distinzione tra displasia e neoplasia in situ è difficile e occorre sottolineare l'importanza della perdita della normale architettura tissutale come segno dello sviluppo della neoplasia. Le principali sedi in cui può aversi questo

processo sono: l'epitelio squamoso della giunzione tra epitelio squamoso e epitelio cilindrico della cervice uterina; l'epidermide della cute esposta alla luce solare; la mucosa del colon dopo una colite ulcerosa di lunga durata; la mucosa gastrica dopo una gastrite cronica di lunga durata. L'alterato ricambio cellulare della displasia probabilmente consente a fattori ambientali locali di produrre le anomalie genetiche responsabili della neoplasia.

Allora, questo è un colon: vedete che ci sono le cripte. Nella parte sinistra della figura trovate le cripte normali.

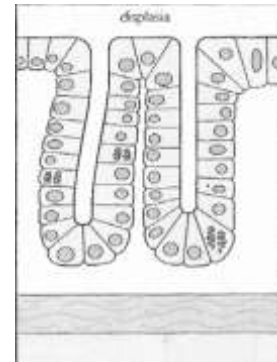
Aprò una parentesi: noi stiamo sviluppando un modello animale di cancerogenesi, in cui induciamo proprio nel colon un tumore – diamo un cancerogeno chimico, poi induciamo l'infiammazione, e il topolino sviluppa tumore nel giro di 1 mese, 1 mese e mezzo dal trattamento cancerogeno (in questo caso, riallacciandoci al discorso di prima, c'è una correlazione diretta tra un determinato fenomeno, un determinato fattore, e l'insorgenza del tumore).

Tornando a noi, quello che si vede, in vivo, è che all'inizio abbiamo un colon assolutamente normale, le cripte sono assolutamente normali. Poi, a un certo punto, incominciamo a vedere quella che abbiamo visto nelle volte precedenti, e cioè la displasia: iniziamo a vedere delle cripte

displastiche (come si dice nell'ambito del colon). Vi ricordate che vi avevo detto che la displasia è un termine arcaico? Perché in effetti, da un punto di vista funzionale, da un punto di vista biologico, la displasia non esiste in quanto displasia, ma in quanto inizio di un processo che poi si può concludere con la cancerogenesi. Vi dicevo che la displasia può essere classificata secondo 3 livelli minimi, cioè lieve, moderata e grave, tant'è vero che nei campi in cui noi abbiamo più informazioni, tipo il carcinoma della cervice uterina, lì abbiamo displasia lieve, moderata e grave rispettivamente come CIN (*“neoplasia intraepiteliale cervicale”*) 1, CIN 2, CIN 3. Tutto questo è correlato al famoso Pap Test, ormai fatto su larga scala, le donne dopo i 40 anni riceveranno la lettera dalla ASL in cui si informa che ci si può presentare volontariamente alla ASL per fare questo test, perché si è visto che c'è una ottima correlazione tra questo tipo di analisi e l'insorgenza e la prevenzione del carcinoma della cervice uterina. Come vi dirò a proposito dell'epidemiologia, il carcinoma della cervice uterina nei paesi occidentali era quasi sparito, sta ritornando oggi (lo commentavo giusto l'altra volta) per via degli usi e costumi attuali delle società occidentali, mentre invece è un tumore estremamente frequente, direi il più frequente, nei paesi del terzo mondo, dove non si può fare il Pap test, l'igiene intima non esiste, e dove ci sono usi e costumi legati ad altre cose che portano appunto a fornire fattori cancerogenetici in abbondanza.

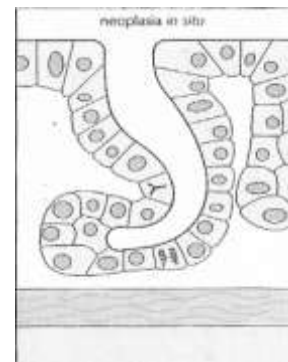
La DISPLASIA che cos'è? Vedete che la cripta è in qualche maniera conservata, ma compaiono delle cellule anomale:

- le cellule sono un po' più grosse,
- cominciano ad esserci delle mitosi,
- cominciano ad esserci delle inversioni della polarità cellulare, per cui il nucleo, invece di trovarlo alla base, lo troviamo più in alto,
- nell'immagine non si vede, ma voi potreste trovare delle cellule staminali (che normalmente si trovano in basso nella cripta) in alto, ovvero un'inversione della polarità fisica, architetturale, della cripta



Queste cripte prendono il nome di cripte displastiche: si possono mettere in evidenza con diverse colorazioni che sono più o meno specifiche. Ovviamente, se noi fossimo in grado di vedere nel colon le cripte displastiche, potremmo bloccare l'insorgenza del tumore prima ancora che diventi tumore, però questo non è possibile, perché non posso prendere un paziente, aprirgli l'intestino e andare a vedere tutto l'intestino ed eventualmente non fargli venire il tumore, perché gli faccio molto peggio così. Quindi questo tipo di prevenzione nell'uomo è quasi impossibile, mentre è possibile nella cervice uterina, per esempio.

Dopo la prima fase della displasia, abbiamo questa che è chiamata "NEOPLASIA IN SITU". Che cos'è la neoplasia in situ? Io vedo che la cripta non è più conservata, io non posso più affermare che questa è una normale cripta, perché queste cellule, per esempio, sono pluristratificate: trovo 2-3 cellule, quando invece in una cripta normale dovrebbe esserci solo un contorno [*monocellulare*, ndr]. Quindi:

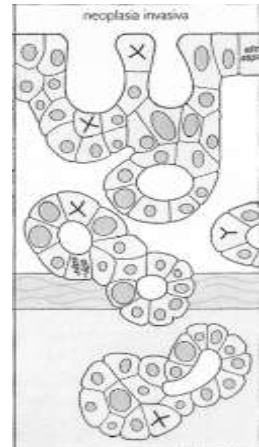


- c'è una pluristratificazione
- ci sono numerose figure mitotiche
- la struttura, l'architettura della cripta è assolutamente sovvertita (non ho più la possibilità di vedere cellule staminali sotto e cellule più differenziate sopra, con differenziamento diverso, ma troverò tutte cellule simili distribuite in tutto questo aggrovigliamento di cellule che si trovano in questa struttura)
- come vedete (e questo è l'aspetto più importante), queste cellule non mantengono neanche più i normali rapporti spaziali che ci sono nella mucosa: vedete come tende a scendere nella zona basale della mucosa, e tende ad oltrepassare la membrana basale

Il cosiddetto carcinoma in situ, o neoplasia in situ (ma in genere noto come carcinoma in situ, perché nel sarcoma e ovviamente nelle leucemie questo è più difficile da vedere: non abbiamo dei punti di riferimenti facili nel sarcoma per dire quando si supera un determinato livello). Nei tumori epiteliali (vedremo poi, nella classificazione dei tumori, che si chiamano carcinomi - quelli maligni), questo invece è più facile definirlo, perché l'epitelio ha una membrana basale, nell'ambito della quale è confinato, e poi può sfiorare nella muscolaris mucosae, se si tratta dell'intestino, ma anche in altri organi c'è una struttura di questo genere. Per cui nel caso di tumori epiteliali, noi abbiamo dei punti di riferimento più semplici, che sono prevalentemente la membrana basale. Quando il tumore si trova al di qua della membrana basale, cioè ancora confinato e limitato dalla membrana basale, si chiama carcinoma in situ. Se noi abbiamo la fortuna di vedere il tumore a

livello di carcinoma in situ, l'ablazione del carcinoma in situ corrisponde a guarigione clinica perfetta del paziente: questo può capitare qualche volta nella mammella, quando si trovano dei noduli displastici che si vanno, per esempio, ad operare e si trova all'interno di essi un carcinoma in situ; può succedere nel colon quando si vedono dei papillomi, dei polipi infiammatori, si vanno a togliere e all'interno di questi polipi infiammatori si trova un carcinoma in situ; può succedere sulle corde vocali...può succedere quindi in zone che sono facilmente osservabili e raggiungibili. Molto più complicato è vederlo in altri organi e se non c'è una patologia concomitante, tipo appunto una displasia abbastanza importante e ingente.

La fase successiva è la fase in cui questo tumore, questa proliferazione aberrante, non ha più limiti [NEOPLASIA INVASIVA]: supera la membrana basale, supera la muscolaris mucosae. Per esempio, nel carcinoma della vescica, che è un carcinoma assolutamente frequente nella popolazione occidentale (poi vedremo perché), il superamento della muscolare comporta la perdita del paziente: non si può più parlare di guarigione, si deve soltanto parlare di aspettativa di vita. Finché il tumore sta al di qua della muscolare, io posso parlare [di guarigione, ndr], se opero bene, se tratto bene il paziente (e questo non è così semplice, perché non c'è ancora una cultura oncologica molto buona...in Italia c'è, ma non in tutti gli ospedali...nelle ultime due settimane ho visto degli errori madornali...). Comunque sia, quando supera la muscolaris mucosae, o supera la membrana basale, il tumore assume delle caratteristiche che sono ancora diverse da quelle del carcinoma in situ:

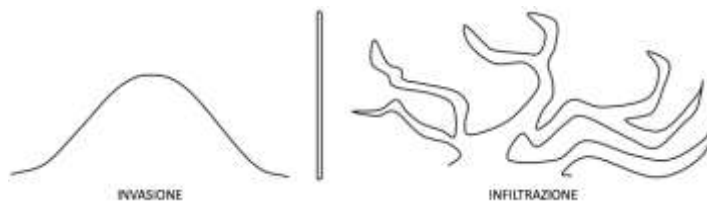


- acquista la capacità di crescere: non vedete più neanche il dotto (nell'immagine voi vedete il taglio istologico: dovete immaginare che la cripta si contorcesse in tre dimensioni), perché acquisisce anche un'altra caratteristica:
- quella di essere infiltrativo. Fino al carcinoma in situ il tumore era espansivo e invasivo (cioè si espandeva e invadeva i tessuti circostanti), ma quando passiamo nella fase successiva, quella di superamento della membrana basale, di superamento della muscolare, il tumore comincia ad essere anche infiltrativo
 - qual è la differenza tra *invasivo* ed *infiltrativo*? Per esempio, un esercito che invade un territorio vi entra dentro tutto insieme; se io invece infiltro un territorio, mando tante staffette a destra e a manca e mando pattuglie che si infiltrano nelle linee nemiche. Il tumore fa così: comincia non più ad invadere tutto insieme, ma comincia a mandare degli zaffi che arrivano da mille posti diversi all'interno del tessuto circostante, e si espandono in maniera tentacolare, non più come un'invasione, ma come un'infiltrazione di tessuto circostante.

Questo è il grosso problema del chirurgo, e dell'oncologo: quando posso dire di aver tolto il tumore, perché non sono in grado di vederli tutti questi zaffi che si formano.

Domanda: Quando parliamo di infiltrazione di un tumore, ci riferiamo alla metastasi? No, sono due cose simili, ma diverse. Poi lo vedremo, delle metastasi per adesso non parlo.

Se io invado, vuol dire che entro in questa maniera (vedi disegno sotto); se io infiltro, vuol dire che entro in quest'altra maniera:



A livello di massa, io potrei avere la stessa identica massa (se vado a fare il peso della massa), ma in termini poi medici, io qui (infiltrazione) ho un territorio estremamente più vasto che è interessato dal tumore. Sempre facendo esempi che facciano capire come queste considerazioni biologiche siano poi importanti per la pratica clinica, un carcinoma del retto in teoria si può operare facilmente, perché sta verso l'esterno, arrivo lì facilmente, lo taglio e lo piglio via. Invece no: perché il carcinoma del retto, se infiltra, come di fatto infiltra, si infila in tutte le terminazioni nervose e nei vasi che passano nel perineo, appena io mi muovo vado a fare dei danni enormi al paziente, non sono danni da poco conto. Per cui intervenire nel carcinoma del retto per togliere tutto il tumore molto spesso è impossibile, perché se tolgo tutto provo dei danni così catastrofici che il paziente muore per altri motivi. Allora il problema grosso del carcinoma del retto, fino a qualche anno fa, era che si era quasi obbligati a lasciare sempre il tumore, per cui nel giro di 4-6 mesi c'erano sempre recidive. Oggi c'è una terapia che ha i suoi pro e i suoi contro, ma che funziona sicuramente meglio della vecchia, che è quella di combinare radio-chemioterapia preoperatoria e poi fare l'intervento; qui insisto sempre, visto che posso fare questo discorso a voi che siete delle nuove generazioni, che l'importante è di riferirsi sempre in primo luogo all'oncologo, e dopo al chirurgo, attraverso l'oncologo. Il problema di andare subito dal chirurgo è un problema grosso, perché il chirurgo fa il suo mestiere di chirurgo, mentre ci si dovrebbe riferire ad una struttura oncologica: molti dei tumori non si aggrediscono più per via chirurgica subito, ma soltanto in una seconda fase. Però bisogna riferirsi a bravi oncologi, perché poi si può incorrere nell'effetto opposto, cioè l'oncologo che per vendere se stesso vi dice di fare una neoadiuvante, che è la terapia appunto per un trattamento preoperatorio, quando in effetti questo provoca più danni. Proprio qualche giorno fa ad una paziente è stato detto di andare a fare subito radioterapia perché in questa maniera riducesse il tumore prima di fare l'intervento, per fortuna questo è transitato da me, e io gli ho detto: "assolutamente no!" (ovviamente dopo aver chiesto consigli ad altri colleghi di vari istituti oncologici), perché se fai questo prima dell'operazione, è vero che in qualche maniera riduci il tumore, ma siccome la radioterapia induce necrosi, la necrosi induce riparazione, e la riparazione vuol dire tessuto cicatriziale, è vero che togli in qualche maniera il tumore, ma lo sostituisci con tessuto cicatriziale, che ai termini poi netti del paziente è la stessa cosa, perché ti va a creare una serie di legami, connessioni, aderenze, eccetera...che sono peggiori del tumore. Quindi la necessità di riferirsi a centri oncologici di chiara fama e a persone di chiara fama, che sappiano inquadrare il tumore. Di tumore oggi si può guarire se preso relativamente in tempo; un tempo si doveva prendere molto molto precocemente, oggi si può prendere quando è già metastatico e poter aspirare anche alla guarigione, ma l'importante è che venga fatta una terapia integrata coordinata nel momento giusto e nelle modalità giuste. Cercate però di capire che anche la chirurgia moderna non è più scorrelata dalla biologia: fino a qualche anno fa la chirurgia poteva fregarsene della biologia e l'oncologia in linea di massima diceva: "sì, ma a me che mi interessa sapere che l'oncogene è correlato eccetera...? Perché

tanto ai fini del trattamento non me ne importa niente”. Oggi invece è tutto assolutamente correlato, non se ne può fare più a meno: anzi, il problema di oggi è l’opposto, che molto spesso il clinico che non sa cos’è KRAS o MGMT o cose del genere, comincia a sputare sentenze e quindi a prendere delle decisioni che non sono biologicamente corrette.

Quando arriviamo al tumore invasivo, abbiamo un progredire di competenze che queste cellule stanno acquisendo. La caratteristica peculiare di questo che sta succedendo è che queste cellule sono tutte molto simili: c’è un pleiomorfismo cellulare, nel senso che queste cellule hanno degli aspetti più o meno grossi eccetera...ma nello stesso tempo queste cellule sono tutte omogenee. Infatti si vede chiaramente che, in questa massa [*vedi neoplasie*], queste cellule sono nettamente diverse dal tessuto circostante, ma chiaramente sempre mammella, colon (come in questa figura), cute o altro, quindi noi continuiamo a riconoscere che queste cellule sono di quell’epitelio di riferimento, oppure di quel tessuto connettivale di riferimento, mesenchimale, muscolo striato, liscio, però nello stesso tempo queste hanno un aspetto diverso, e hanno un aspetto più vicino a quello della cellula staminale corrispondente: queste cellule sono più grosse, hanno un rapporto nucleo/citoplasma diverso da quello della cellula terminalmente differenziata e sembrano di più cellule staminali, tant’è vero che mantengono la capacità di proliferare.

Finché siamo al livello delle neoplasie in situ, cioè in una fase di inizio penetrazione, quindi al di sotto del miliardo di cellule (tenete conto che un miliardo di cellule sono un millimetro di tessuto), al disotto del millimetro, centimetro di tessuto, questa massa (il tumore) può vivere indipendentemente, perché questa proliferazione è una proliferazione che sta coinvolgendo soltanto quelle cellule. Per questo vi dicevo che hanno tutte lo stesso aspetto, perché stanno coinvolgendo le cellule che prima erano dell’epitelio, e che adesso sono queste cellule un po’ strane che si stanno espandendo. Ma facendo questo, e non mantenendo i normali rapporti che aveva nel tessuto normale, la prima cosa che succede è che tutta la struttura del tessuto viene alterata; non soltanto la struttura dell’epitelio o la struttura inerente specificamente quel tessuto, ma viene alterata anche la struttura del tessuto, cioè le cripte del colon, se voi vi ricordate dall’istologia e dall’anatomia, sono fatte in maniera tale che poi hanno una struttura connettivale, un albero vascolare e linfatico che sono strettamente regolati e architettonicamente sempre uguali. Quando invece passiamo a questo tipo di proliferazione e differenziamento, l’aspetto delle cellule è diverso (vi sono cellule con un aspetto più staminale, nel senso che ricorda di più quella zona in basso nella cripta, dove sono le cellule staminali progenitrici), ma poi la struttura viene completamente alterata, quindi quella distribuzione dei vasi e delle altre strutture non vale più, perché questa massa si sta evolvendo. Fino a quando siamo nell’ambito di pochi millimetri, di un millimetro, massimo un centimetro, questa crescita può avvenire indipendentemente dall’albero vascolare, ma a un certo punto avrà bisogno di avere il suo albero vascolare, e non è più valido quello del colon.

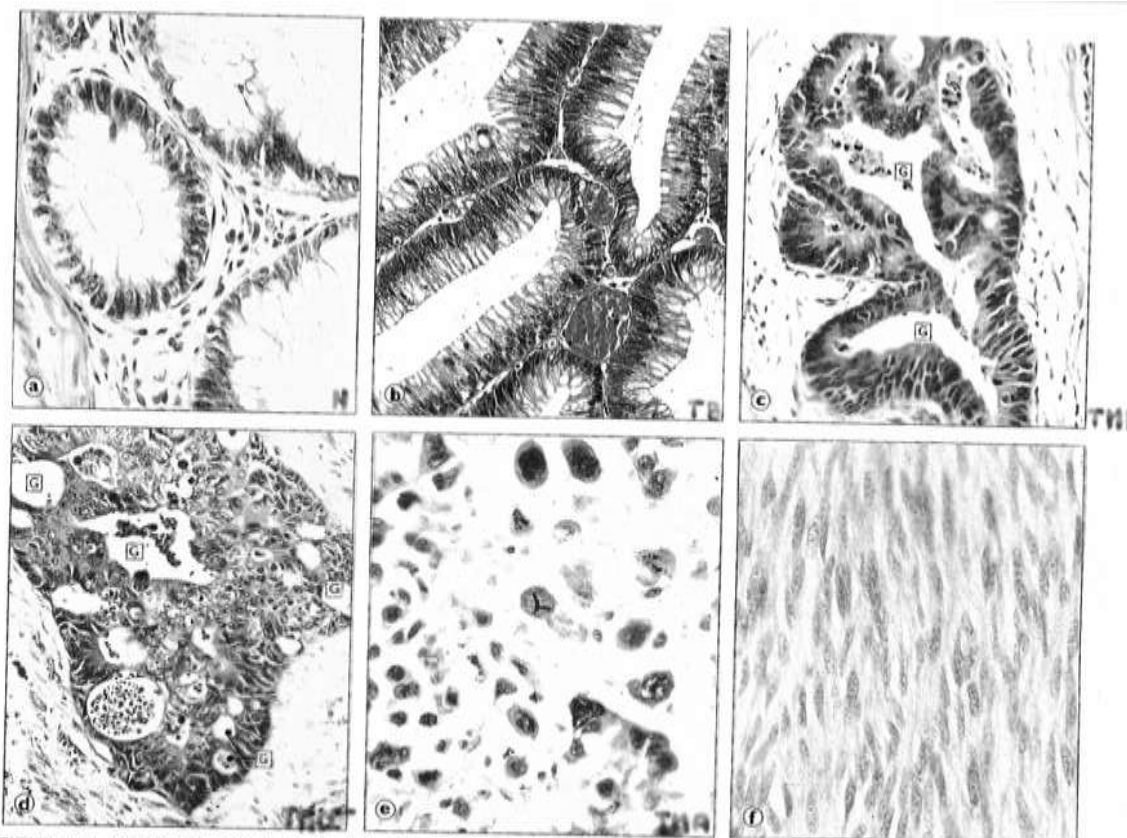


FIGURA 4.2 Aspetti istologici della perdita della differenziazione.

- (a) Epitelio normale del colon.
- (b) Neoplasia benigna del colon.
- (c) Neoplasia maligna ben differenziata del colon.
- (d) Neoplasia maligna poco differenziata del colon.
- (e) Neoplasia maligna anaplastica del colon.
- (f) Neoplasia benigna della muscolatura liscia.

Le cellule della neoplasia benigna (b) somigliano a quelle dell'epitelio normale (a), essendo cilindriche e organizzate in modo ben ordinato. La perdita di differenziazione è evidente perché le cellule neoplastiche non mostrano vacuolizzazione. Le cellule della neoplasia benigna del tessuto muscolare liscio

Le cellule delle neoplasie maligne poco differenziate (d) hanno un'organizzazione ancora più casuale, con scarsissima formazione di lumi ghiandolari (G). I nuclei mostrano variazioni di forma e grandezza maggiori che in (c).

Le cellule della neoplasia maligna anaplastica (e) non hanno alcuna somiglianza con il tessuto normale e non mostrano tentativi di organizzazione in ghiandole. Le variabilità di forma e di grandezza di cellule e nuclei sono spettacolari, e i nuclei sono colorati in maniera assai intensa (iperromatismo nucleare). Se non si conoscesse il luogo di origine sarebbe impossibile dire sulla base dell'istologia di quale sorta di tumore si tratti.

I tumori ben differenziati di cellule di sostegno somigliano alle cellule di origine, come mostrato da questo esempio di tumore benigno della muscolatura

Questo è un lucido molto istruttivo, perché vi fa vedere un COLON NORMALE (a), e via via le diverse fasi di trasformazione. Nel colon normale (a) vedete che c'è l'epitelio della cripta, che è messo in monostrato, e c'è un'organizzazione dello stroma che è fatto apposta per contenere la cripta, quindi al suo interno ci sono dei vasi che si riconoscono, ci sono delle cellule mesenchimali che servono a formare lo stroma di supporto e via dicendo.

Quando passiamo al TUMORE BENIGNO (b), cioè solo espansivo, cioè la crescita del tumore benigno corrisponderebbe ad un grado più avanzato di displasia, si vedono delle cellule sicuramente strane: sono più grosse, si trovano dei nuclei apicali (mentre i nuclei dovrebbero essere tutti basali, nella cripta), trovate tante cripte una "azzeccata" all'altra, come dicono a Napoli, cioè non c'è più una regolarità come era nel colon normale. Guardate lo stroma come è schiacciato, perché la proliferazione non prevede lo stroma, la proliferazione è delle cellule epiteliali: il tumore è un tumore delle cellule epiteliali, non delle cellule mesenchimali dello stroma. Per cui questa espansione tende a schiacciare lo stroma, però nello stroma continuate a riconoscere che ci sono dei vasi, delle cose, così come continuate a riconoscere chiaramente che questo è un epitelio colico, con determinate funzioni, perché se lo colorassimo con i diversi coloranti specifici delle cellule del colon, riconosceremmo chiaramente le cellule del colon, che sono ancora funzionanti. Se invece del colon avessimo un adenoma tiroideo, addirittura vedremmo produrre colloide e ormoni tiroidei.

Quindi nel tumore benigno, il grado di differenziamento delle cellule è ancora conservato; quello che è alterato è il dialogo, la connessione con l'esterno, cioè nella tiroide normale arrivano dei segnali per fare colloide e per fare ormoni tiroidei, nell'adenoma tiroideo questi segnali sono ininfluenti, il tumore tiroideo fa ormoni tiroidei e colloide indipendentemente dai segnali che riceve, e non è correlato con niente. Per cui voi all'interno dei due lobi della tiroide, se c'è un adenoma tiroideo, vedete una pallina che tende ad espandersi sempre di più, nettamente distinta dal resto del tessuto tiroideo. Nel colon la stessa cosa. Poi lo vedremo a livello macroscopico cos'è un adenoma del colon, perché poi un adenoma del colon corrisponde ad un polipo, fondamentalmente.

Quando passiamo poi al TUMORE MALIGNO (*c*), qui cominciamo a non riconoscere proprio più niente, come vi dicevo prima: prima di tutto è pluristratificato, quindi non più soltanto qualche nucleo apicale, qualche cellula più grande o più piccola, ma qui troviamo proprio pluristratificazione. Questa aberrante proliferazione e differenziamento non solo non è più in grado di ricevere segnali di coordinamento esterno, ma non si coordina neanche all'interno, cioè c'è una proliferazione apparentemente caotica (gli ultimi dati in realtà sembrerebbero indicare che ci sia una logica anche in questo, ma per il momento sono dati futuristici, non siamo in grado di capire se c'è una logica), secondo il termine fisico-matematico del caos, cioè è una crescita che non ha delle regole apparentemente prefissate, che non rispetta nessun rapporto con l'esterno: qui lo stroma è ininfluenza. Mentre in (*b*) [tumore benigno] c'è ancora rapporto con lo stroma, che continua ad irrorare il tessuto, e il tessuto continua a fare la sua funzione, che però non è coordinata (per cui questo colon non funziona come un colon normale, cioè non è in grado di assorbire..., ma sta lì, è indipendente dal resto del colon), qui (*c*) [tumore maligno], invece, noi non riusciamo neanche a riconoscere nessun tipo di funzione: è una crescita aberrante, non c'è più un lume (se guardassi qualche micron più sotto troverei il lume ancora diverso, quindi si evolve, cambia in continuazione), è pluristratificato, c'è un pleomorfismo assoluto di queste cellule. Però riconosco ancora un lume, nonostante tutto.

Quando vado al CARCINOMA INVASIVO, INFILTRATIVO E METASTATICO (*d*), cioè nella fase avanzata del tumore, io non vedo proprio più niente, vedo solo una massa di cellule pleiomorfiche, in attiva proliferazione, addirittura vedo della necrosi all'interno di questo, rapporti con lo stroma ditemi voi se li vedete. Qui dentro non c'è più stroma, apparentemente non c'è più stroma; in un tumore maligno (*c*) ancora qualcosa la posso vedere, ma qui (*d*) non più, tant'è vero che all'interno trovo anche della necrosi.

Se poi andiamo ancora avanti, io qui sono ancora in grado di dire che queste cellule sono cellule del colon, cioè se uso l'immunoistochimica per trovare dei marcatori di colon, ancora sono in grado di dire che questo è un carcinoma del colon, e l'aspetto, la morfologia di queste cellule è ancora un aspetto di cellule del colon.

Se passo in un'altra fase ancora (*e*), che non è una fase di questo tumore, ma sono altri tipi di tumore, io addirittura li chiamo ANAPLASTICI, cioè sono tumori in cui io non riconosco più niente, non so dire da dove vengono fuori; sono cellule mostruose, che ricordano delle cellule staminali pluripotenti o multipotenti, ma mostruose, perché, come vedete, hanno rapporti nucleo/citoplasma completamente aberranti, non hanno una struttura di niente, perché non rispettano nessun tipo di struttura, per cui io non sono in grado di dire in nessuna maniera da dove viene fuori questo tumore. E molto spesso questi tumori io li vedo per le metastasi e non per il tumore primitivo, per cui sono tumori che addirittura hanno capacità di sparare cellule in circolo prima ancora di dare origine alla massa neoplastica.

Domanda: Se non riconosciamo la morfologia... no, aspetta: non è che non riconosciamo la morfologia, è che non la correliamo con nessun tipo di tessuto. ...Comunque, abbiamo detto che questo tipo di cellule possono dare metastasi: la metastasi non dà un'indicazione sulla provenienza del tumore primitivo? No, posso solo dire con certezza che quel tumore non origina da lì, perché le caratteristiche di quelle cellule sono di tipo epiteliale, di tipo mesenchimale, quindi in quel posto non ci dovrebbero stare, però non sono in grado di dire da dove vengono. Molto spesso il paziente muore senza avere una diagnosi di origine di questo tumore, perché si ritrova con l'organismo impallinato di metastasi, oppure queste metastasi sono talmente aggressive da ledere degli organi vitali subito, e il paziente muore prima di avere un'idea presuntiva di dove vengano; questo probabilmente è legato anche alle conoscenze odierne, anche perché (è il motivo per cui torno sempre a rompervi le scatole con le cellule staminali e con il controllo epigenetico) il concetto della cellula staminale, è un concetto del 2002-2003. Cioè, prima del 2002-2003, noi sapevamo solo che c'erano delle cellule staminali, ma non avevamo nessuna idea di cosa fosse la staminalità; e il concetto di cellula embrionale e il concetto di cellula staminale erano due concetti a sé stanti: un conto era la cellula embrionale, un conto era la cellula staminale. Il discorso per il quale la cellula embrionale non è nient'altro che una cellula staminale meno differenziata, è un concetto dal 2002-2003 in poi. Poi arriveremo alle cellule staminali tumorali, perché anche su questo c'è un grosso dibattito: è uscito un lavoro su Nature circa un mese fa che comincia a contestare anche l'idea della cellula staminale tumorale (ora non sapete bene cos'è una cellula staminale tumorale, poi lo riprenderemo). È molto probabile, ma qui dico una mia interpretazione (quindi no mi assumo responsabilità e non vi dico di tenerne conto più di tanto), che così come abbiamo tumori di tutte le fasi di differenziamento della cellula staminale di un determinato tessuto, per cui posso trovare tumori meno differenziati, un po' più differenziati, fino a un tumore che è ben differenziato, è probabile che questi tumori qui siano tumori di cellule staminali, punto e basta. Per cui io non sono in grado di sapere che cosa sono, perché ancora non lo sono. Di questo si cominciano ad avere delle informazioni: per esempio ci sono dei bellissimi, elegantissimi esperimenti in cui si è trapiantato il midollo di un topolino singenico con cromosomi femmina in un topolino maschio e si è indotta cancerogenesi dello stomaco: si supposeva che il carcinoma dello stomaco fosse nato dalle cellule dello stomaco, invece il tumore che si è generato nello stomaco era femmina, quindi era derivato da cellule staminali venute dal midollo osseo, e non dallo stomaco. Capite cosa vuol dire questo: porta ad una cascata di valutazioni enormi. E questo era un'eresia, fino a qualche anno fa, perché non si sapeva cosa fosse la cellula staminale, tanto meno si poteva immaginare che i cancri dello stomaco non venivano dallo stomaco ma dal midollo osseo. Questo lo sto dicendo in maniera molto banalizzante, adesso, poi lo riprenderemo in maniera più scientifica, ma è per farvi capire il tipo di ragionamento su cui mi baso per farvi questa affermazione. Così come esistono tumori embrionali:, per esempio, nelle ragazze all'adolescenza possiamo avere dei teratomi, cioè delle cisti, molto spesso sono all'altezza dell'osso sacro, all'interno delle quali si trova tessuto tumorale di origine dagli abbozzi embrionali. Quindi possiamo trovare peli, denti, abbozzi di osso dentro queste cisti, perché sono dei tumori di abbozzi embrionali.

Torniamo a noi – questo è per introdurvi l'argomento di Bussolino della settimana prossima.

- Se io in (a) ho chiaramente un tessuto epiteliale e un tessuto di supporto mesenchimale;
- se qui ho chiaramente il fatto che le cellule epiteliali, che sono tumorali, mi crescono di più, indipendentemente dallo stroma (per cui lo stroma stenta a venire appresso, ma in ogni caso ancora c'è e funziona);
- qui (c) lo stroma non lo vedo più;
- qui (d) lo vedo ancora meno;
- qui (e) non ho idea di cosa è stroma e cosa è tumore

Stroma è un termine che si usa soprattutto nei tumori per intendere quello che è il supporto alla massa tumorale. Vi faccio notare che io ho dato per scontato un concetto che voi dovete saper interpretare e che non è così scontato: io vi sto dicendo che questo qui (*a*) è l'epitelio della cripta, vi sto dicendo però che qui (*b*) il tumore è questo. Quindi il concetto che vi sto dando subliminale è che la proliferazione del tumore è la proliferazione delle sole cellule che appartengono a quel determinato tessuto; quando mi si espande il tumore, quando parlo di tumore, non sto parlando dell'intero organo che si sta espandendo, perché sarebbe meglio se io avessi una super-milza, un super-polmone: mi creerebbe molti meno problemi, perché avrei l'espansione di un polmone, con tutti i rapporti conservati. Invece nel tumore non ho l'espansione dell'organo, ma ho l'espansione di quella cellula (poi sapremo che è monoclonale, per cui addirittura una sola cellula comincia tutto questo), di quelle cellule lì, per cui tutto il resto deve venire di conseguenza.

Questo nel tumore benigno è abbastanza semplice, nel tumore maligno comincia ad essere differente. E allora entriamo in quest'altro concetto: se nel tessuto normale c'era questo supporto, che era di per sé l'organo (non posso parlare del polmone parlando solo delle cellule epiteliali degli alveoli, ma parlo del polmone pensando agli alveoli, ai fibroblasti, a tutte le altre cellule che compongono il polmone) [la frase rimane così sospesa, ndr]. Nel caso del tumore, se io parlo di tumore del polmone, non parlo più di tutto questo insieme, ma parlo soltanto delle cellule epiteliali del polmone (anzi, nel polmone è ancora più complicato, perché ci sono almeno 10 tipi diversi di cellule che compongono il tumore del polmone: alcune sono neuroectodermiche, altre sono epiteliali, per cui lì si complica ulteriormente il discorso). Se il tumore è soltanto la cellula epiteliale, lo stroma, cioè tutto il resto che faceva parte dell'organo, che fine fa? Fino a qualche tempo fa (1997-1998) si pensava che lo stroma fosse un tessuto normale che si formava in relazione al fatto che il tessuto tumorale si espandeva; e quindi quasi come una conseguenza del tessuto tumorale che si espandeva, si espandeva anche lo stroma, cioè questo tessuto mesenchimale di supporto. Poi si è cominciato a dire: "sì, però, se fosse vero, perché abbiamo la necrosi all'interno del tumore? e perché alcuni tumori, per esempio, che non hanno un buono stroma, vanno a morte senza diventare tumore invasivo ed infiltrativo?". Ci deve essere qualcos'altro. Allora si sono cominciati studi specifici sullo stroma (di cui in linea di massima vi parlerà Bussolino), perché si è cominciato a dire, per esempio, che i vasi che si trovano all'interno di questo stroma "tumorale", non sono vasi normali. Perché da dove vengono questi vasi? Quando io parlo di un organo, per esempio del fegato, io so che c'è una vena messa in una certa maniera all'interno del lobulo, so che c'è un tessuto linfatico messo in una certa maniera, il vaso arterioso che sta in un posto eccetera... Se vado nel tumore, quello (*c*), o questo (*d*), dove le trovo più queste strutture? Non le riconosco più, non sono più in grado di vedere quelle strutture che c'erano nel tessuto di origine, che erano regolari, stavano in una loro posizione. Nel tessuto tumorale ho una situazione "caotica"; torno a dire che questo concetto di caotico era un concetto di qualche anno fa, oggi si comincia a pensare che non ci sia caos, ma ci sia una logica anche nel tumore, una logica che noi ancora non capiamo. Allora, se io vado a vedere questi vasi, e questi vasi sono diversi, da dove sono venuti fuori? Perché un conto è avere un polmone, un conto è avere una massa dentro al polmone che si espande, si allarga e che ormai è lontanissima dai vasi principali e dalle loro diramazioni; così come il tessuto mesenchimale di supporto: un conto è pensare all'alveolo, ai bronchi eccetera... come sono messi, ma quando parlo di un tumore del polmone, come sono messe queste strutture? Qual è la correlazione tra la struttura originaria e questa struttura qui? In un primo tempo si pensava che fosse un indotto dal tumore: il tumore si espande e crea lo stroma. Ma questo stroma non era sempre sufficiente, per esempio, o, in alcuni casi, guardando i vasi, si vedeva che questi vasi non sono uguali, non sono una derivazione del vaso originario, cioè io non vedo il vaso originario in tutti gli sfioccamenti fino a dentro il tumore, ma vedo una situazione in cui non ci capisco nulla, non sono in grado di capire da dove quel vaso che trovo dentro al tumore venga. Lo stesso vale per i linfatici,

tant'è vero che si parla sempre del LINFONODO SENTINELLA, che si ricerca nei tumori: si dice che se io ho un carcinoma della mammella, vado a cercare il linfonodo drenante nella zona in cui si è formato il [...] della mammella. Come lo faccio: inietto delle sostanze radioattive o dei coloranti che mi colorano il linfonodo. Ci sono però tantissimi dati per cui il linfonodo sentinella non funziona, perché se io inietto il colorante all'interno del tumore, questo sì, prenderà la via diretta del linfonodo normale in cui drenavo, ma siccome i vasi all'interno del tumore non hanno nessuna coerenza, o almeno non hanno ancora una coerenza a noi nota, io posso avere drenante un tutt'altro linfonodo, o averne 2-3 drenanti. Per cui, in linea teorica, il linfonodo sentinella funziona, e si è visto sul campo che ci si può attenere abbastanza a questo, ma ci sono numerose eccezioni al linfonodo sentinella, tant'è vero che non tutti i chirurghi applicano la tecnica del linfonodo sentinella. Quindi da un punto di vista medico-legale, chi si prende la responsabilità di dire che se il linfonodo sentinella non è infiltrato, non devo togliere i linfonodi? Se poi viene fuori un linfonodo che non è quello che si è colorato, che però è infiltrato, e il paziente sviluppa quindi recidiva nel giro di un mese, il chirurgo può essere denunciato.

Se questo tessuto è così diverso dal tessuto normale, vuol dire che così normale non è! Perché se io guardo le cellule endoteliali, i fibroblasti, di per sé sono normali...per cui da un punto di vista biologico sulla singola cellula, devo dire che sono cellule assolutamente normali, cioè non sono cellule tumorali. Se poi vado a fare studi un po' più dettagliati, a livello molecolare o a livello anche di interazioni intercellulari o intertissutali, scopro che queste cellule non sono normali. L'ultimo modello della cancerogenesi considera anche lo stroma del tumore come tumorale. Cioè le cellule sono cellule in effetti normali, ma per esempio queste cellule che noi consideriamo normali contribuiscono al tumore. Perché? Vi ricordate il concetto di NICCHIA, di cui abbiamo parlato nelle cellule staminali? La nicchia è quel contesto, in un determinato tessuto, che induce il differenziamento verso quel tipo di tessuto lì: manda una serie di segnali alla cellula staminale che viene dal midollo osseo, perché questa si differenzi in cellula della mammella, che sta in quel posto di quella mammella, o di quel colon, di quello che sia. Quindi, se io comincio a parlare di cellula staminale tumorale e di tumore in termini di staminalità, allora devo anche considerare che lo stroma deve dare dei segnali alla cellula staminale, alla cellula tumorale per essere tumorale. Lo stroma, che i consideravo normale perché fatto di fibroblasti e cellule endoteliali che sono apparentemente normali, di fatto così normale non è, quindi noi oggi parliamo di STROMA TUMORALE. Perché per esempio lo stroma tumorale deve essere tumorale e non può essere uno stroma normale? Perché voi conoscete, a parte il midollo osseo, degli altri tessuti in cui le cellule si distaccano e se ne vanno in circolo e si riattaccano da qualche altra parte? Non è che noi troviamo cellule del fegato che se ne vanno in giro e fanno un fegato nel cervello, però troviamo un epatocarcinoma che se ne va in circolo e fa un epatocarcinoma nel cervello. Tantomeno cellule della mammella che se ne vanno in circolo e danno mammella dentro al cervello. Invece nel tumore noi abbiamo questo. Allora, lo stroma del midollo osseo (vedi embriologia, istologia) è uno stroma particolare, che è fatto in maniera tale che riceva una serie di segnali dall'esterno e dia i segnali giusti alle cellule staminali residenti per differenziarsi, staccarsi e andare in circolo: è un tessuto fatto apposta per far staccare queste cellule e farle andare via. Il tumore, se ha questa caratteristica,, cioè questa possibilità che le sue cellule si stacchino e si mettano a viaggiare in giro per andare ad attaccarsi in posti completamente diversi e distanti, vuol dire che anche questo stroma non può essere così normale, e non lo è di fatto, perché se non si giustificerebbe questa caratteristica. Da tutto questo discorso viene fuori che esistono una serie di segnali all'interno della massa neoplastica che sono importantissimi nel definire la natura stessa del tumore; per cui, per esempio, ci devono essere segnali per la neoangiogenesi tumorale (ve ne parlerà specificamente Bussolino), cioè per fare il tessuto vascolare all'interno di questa massa caotica che è il tumore. E siccome nei tumori troviamo quasi sempre necrosi all'interno, molto spesso per esempio, nella mammella, uno

dei reperi per capire se quello è tumore, oppure una displasia o una infiammazione è proprio trovare la necrosi, o di vedere l'evento successivo alla necrosi che è quello delle microcalcificazioni, disposte in maniera caotica all'interno di un punto della mammella, e che sono indicativa di un carcinoma della mammella. Le micro calcificazione le posso trovare anche per un'infiammazione: per esempio, si dice che bisognerebbe fare sport con dei buoni reggiseni, soprattutto persone che hanno un seno abbondante, perché il movimento crea infiammazione, e quindi si possono avere delle necrosi a livello mammario, che danno origine a delle micro calcificazioni; così come degli urti che si possono prendere con il seno possono dare origine ad infiammazione, che dà origine a microcalcificazioni, così come ci sono altre patologie che possono portare alla formazione di micro calcificazioni, per cui il radiologo bravo deve saper distinguere tra la microcalcificazione dovuta all'infiammazione e quella dovuta alla necrosi da tumore. Lo dico perché non è una cosa rara fare una mammografia o una diretta del torace nelle donne, e trovare microcalcificazioni, per cui dopo si entra nel panico, è tumore? non è tumore? Non è un'evenienza così rara, tanto più oggi che si fa molta prevenzione: è un reperto che si trova abbastanza facilmente, per dire come ci possono essere delle infiammazioni di cui uno non si rende conto. Oppure, anche dopo l'allattamento, il fatto che rimangano delle cisti di latte: il latte poi viene riassorbito e si formano delle microcalcificazioni.

Tornando allo stroma, quindi, il tumore ha bisogno, superato il millimetro, di avere un'irrorazione, altrimenti va in necrosi. Questa irrorazione è anomala, perché non è, come vi dicevo prima, un'irrorazione che arriva per gemmazione dal vaso originario (per cui io vedo il vaso e tutte le diramazioni dentro il tumore). Se voi vedete un'angiografia fatta all'interno di un tumore, con dei coloranti particolari, si capisce chiaramente che si tratta di un tumore rispetto ad un'infiammazione, perché il groviglio di vascolarizzazione è diverso nettamente nel tumore: è un groviglio caotico, mentre in un'infiammazione vedo chiaramente il vaso e le diramazioni che arrivano nella zona infiammata, che saranno più allargate, più evidenti, ma non caotiche. Quindi ci devono essere dei segnali per fare questa angiogenesi, e quello che si è scoperto è che questa neoangiogenesi tumorale è molto più simile all'angiogenesi embrionale (cioè quella che, dall'abbozzo primitivo, ha portato alla formazione di tutto l'albero vascolare) rispetto all'angiogenesi che si ha nell'infiammazione. Nell'infiammazione, l'angiogenesi si ha per bottoni che partono dal vaso vicino e si espandono (vedi la riparazione delle ferite); nel caso dell'angiogenesi tumorale, invece, le cellule endoteliali arrivano nel tumore, e i vasi si formano nel tumore e vanno poi a cercarsi il vaso, quindi con un andamento completamente diverso. Anche lo stroma, il fibroblasto (che costituisce lo stroma e il tessuto connettivale), non è normale, perché serve nelle interazioni con la massa neoplastica

Domanda: Abbiamo detto che lo stroma invia segnali alle cellule tumorali; ma allora l'alterazione primaria è dello stroma o delle cellule che diventeranno tumorali? Hai colto un aspetto che speravo che non coglieste...La risposta è tutto il corso di oncologia: ti rispondo ma non scrivete, si potrebbe creare confusione. Allora, in oncologia abbiamo avuto un primo modello che era un modello assolutamente caotico, per cui si diceva che il tumore derivava da mutazioni "a 'ndo cojo, cojo" all'interno di un tessuto, da cui veniva poi fuori il tumore. Poi si è passati ad un modello più logico, che è quello che vale ancora oggi, di Vogelstein, che è detto "multifasico-multigenico": occorrono più fasi di mutazioni e più geni per arrivare al tumore. Questo modello, però, è valso fino al 2002-2003, poi si è cominciato a fare attenzione ai risultati chi si hanno con la targeting therapy: per esempio, nella leucemia mieloide cronica, posso colpire la mutazione che si trova nel 100% delle cellule tumorali, che vuol dire che, all'origine di questo tumore, quasi sicuramente c'è questa mutazione; nei tumori eredo-familiari, la mutazione la eredito, per cui posso dire che BRCA-1 è il gene fondamentale per il carcinoma della mammella. Allora, quello che si è pensato, sul modello di Vogelstein, è che, colpendo il gene mutato all'inizio, si distruggono tutte le cellule del tumore: si è visto che non è così. Io colpisco la mutazione che si trova nel 100% delle cellule (mentre le altre

mutazioni si trovano in una percentuale minore di cellule), blocco il tumore, ma non lo distruggo: il

paziente che fa gli inibitori di BCR-ABL, nella leucemia mieloide cronica, vanno in una situazione

di stand-by, e appena si toglie il farmaco, il tumore riparte peggio di prima. Si è visto poi che, nella

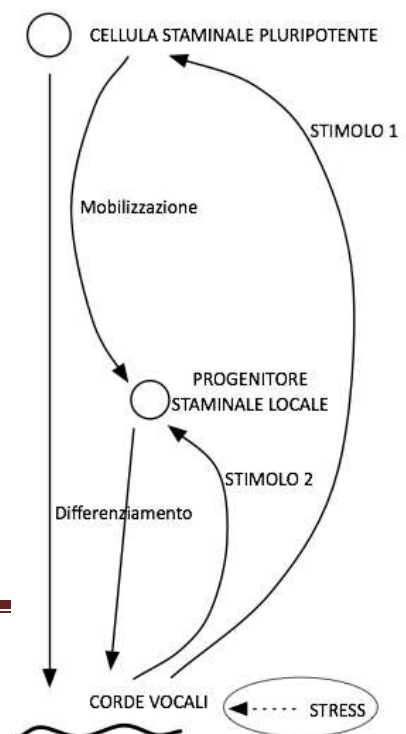
maggior parte dei tumori, la parte proliferante non è il 100%, ma c'è una parte, capace di dare

origine al tumore, che corrisponde all'1%, e queste cellule sono molto più vicine alle cellule

staminali che alle cellule tumorali: da qui è venuto fuori il concetto della cellula staminale tumorale

(nel 2002-2004). Da tutte queste considerazioni, che poi vedremo a lezione, è venuto fuori il nuovo

modello di Baylin-Feinberg, che è uscito nel 2006, cosiddetto del “progenitore epigenetico staminale”, cioè si è incominciato ad introdurre il concetto della cellula staminale. Perché tutto questo cappello per rispondere alla domanda? Perché quello che si è visto (comprendendo anche quell’esempio che facevo prima del midollo osseo e del tumore dello stomaco), andando a rivedere tutti i risultati accumulatisi nel tempo e ragionandoci considerando il modello di Vogelstein e i dati della terapia, è che il tumore nasce sempre in un contesto di stress. Per esempio, la cervice uterina viene fuori da un’infezione che dura anni e che poi porta al carcinoma; l’epatocarcinoma da HCV o HBV viene fuori dopo decine di anni di stimolazione e infiammazione da HCV o HBV; il cancro dello stomaco viene fuori dopo decine di anni di stimolazione da *Helicobacter Pylori* o alimenti anomali. Allora si è cominciato a pensare che ci sia una disregolazione del controllo delle cellule staminali normali, che non è tumore, che può essere tutt’al più displasia, e che poi, con il tempo, questa disregolazione fa sì che si generino delle mutazioni specifiche, che poi stabilizzano il fatto che queste cellule sono tumorali. Il tumore, per esempio, nell’accezione moderna non è più una massa neoplastica, ma è un organo (per questo vi dicevo che c’è una logica): quando leggerete le review che vi darò da studiare sull’oncologia, vedrete che il tumore oggi viene considerato un organo, in cui c’è il compartimento staminale e cellule tumorali che sono più o meno differenziate, come quelle di un organo. Il problema è che questo neo-organo non è coordinato con il resto del tessuto. Per cui, perché è importante lo stroma? Perché lo stroma è quello che mi fa da induttore di questo differenziamento. Allora se io un’infezione dello stomaco da *Helicobacter Pylori*, e il tumore dello stomaco che mi si genera non è un tumore dello stomaco, ma delle cellule staminali che vengono dal midollo osseo, chi è che mi dà questo segnale? Le cellule dello stroma, che hanno avuto (per un anno, 6 mesi, 2 anni) questa infiammazione cronica, non riuscivano più a supplementare le cellule epiteliali del tessuto con le normali cellule progenitrici di lì, e le richiamano dall’esterno. Però queste cellule che arrivano dall’esterno devono continuare a proliferare, perché c’è una continua infiammazione e mancanza di cellule, e devono continuare a differenziare. Questo contrasto tra uno stimolo proliferativo e uno stimolo differenziativo (perché devo riparare) che però non va mai a compimento (perché l’infiammazione c’è sempre), crea una serie di condizioni aberranti che poi portano all’insorgenza del tumore. Quindi lo stroma serve perché queste cellule, che dovrebbero proliferare e differenziare in maniera normale per dare origine allo stomaco, a un certo punto non sanno più che devono fare: devono proliferare e devono differenziare. Le cellule dello stroma sono quelle che devono dare il segnale per il differenziamento, per fare quella cellula che sta lì dentro. Quando abbiamo parlato delle cellule staminali, vi dicevo che se io prendo una cellula staminale della sostanza nera nel Parkinson, e la metto “a ‘ndo cojo, cojo” nella sostanza nera, questa non sa come deve differenziare, per cui mi trovo con un tumore; oppure, se differenzia a sostanza nera, non fa le giuste connessioni che dovrebbe avere normalmente. La stessa cosa vale per il cuore: posso mettere cellule staminali nel cuore dopo l’infarto, ma queste cellule non sanno cosa devono fare, per cui differenziano a cardiomiociti, ma non si coordinano con gli altri cardiomiociti per fare il fascio giusto, per fare la trasmissione della contrazione giusta. Le cellule dello stroma hanno questa funzione: dire cosa devono fare in quel contesto. Ovviamente questo “dire” è legato a una serie di segnalatori di superficie... Questi sono i concetti di base dell’embriogenesi: nell’embriogenesi, il differenziamento del cuore, dello stroma o dei vasi dipende da questi segnali che le cellule che migrano trovano in quel contesto. La cellula dello stroma, per esempio del cuore, deve dire alla cellula staminale che arriva che deve differenziare a cardiomiocita; questo in realtà lo



sapeva già da prima, perché c'era già stata un'induzione a cardiomiocita, ma quando arriva lì gli dice come deve differenziare terminalmente a cardiomiocita in quel posto lì. Se noi diciamo che lo stomaco ha un'emivita di una settimana, se noi diciamo che il granulocita neutrofilo ha un'emivita di 3 giorni, sottintendiamo che ci deve essere qualcos'altro che va lì e fa quello lì; e quando avete parlato dell'apoptosi con Dobrina, avete detto che nell'apoptosi voi non vedete il buco, perché l'epitelio, o il mesenchima, si riforma esattamente com'era prima, la cellula viene sostituita, ma voi non vedete il danno da morte della cellula precedente, perché si sostituisce e va lì, e fa quello che deve fare. Chi è che gli dice a quella cellula di andare lì e di fare quello che deve fare? Nel tumore manca questa segnalazione.

Domanda: Quando abbiamo parlato di epigenetica, abbiamo detto che anche lo stesso programma epigenetico dà queste informazioni. Non basta quindi il controllo epigenetico per dire alla cellula dove deve stare...? Questo mi era già stato chiesto all'epoca. [vedi disegno] Se io ho la cellula staminale pluripotente (mettiamo che siamo sicuri che esista), questa cellula deve arrivare fino a fare le corde vocali. Come fa ad arrivare a fare le corde vocali? Deve arrivare uno stimolo (1), dove sta la cellula staminale, che dice che le corde vocali hanno bisogno di rimpiazzo di progenitori locali. Le corde vocali, come sapete, sono acellulari, altrimenti non potrebbero vibrare; intendo dire quindi le cellule del tessuto che forma le corde vocali (le prendo come esempio perché sono un tessuto ultraspecializzato). Allora, questa cellula staminale pluripotente sta in un compartimento completamente distante da quello dove stanno le corde vocali: allora, prima di tutto, ci deve essere un segnale (1) che da qui [corde vocali] arrivi fin qua sopra [midollo osseo] e mobilizzi questa prima cellula; questa cellula pluripotente è quindi mobilizzata in relazione a questo stimolo, che, ripeto, parte dal tessuto, dal contesto. Poi, questa cellula staminale pluripotente va in circolo, e deve ricevere altri segnali (2) che servono per farla andare verso questo compartimento: quando arriva nella zona in cui deve lavorare, deve arrivare il segnale che gli deve dire cosa deve fare di fatto. Chi è che mantiene memoria di questa induzione a cascata fino a fare il sistema della corda vocale? Cioè, non mi basta mobilizzare la cellula: io devo avere una memoria di programmazione che mi deve rimanere fino a quando lei fa qualcosa, altrimenti, quando va in circolo, questa potrebbe diventare muscolo, cuore, qualsiasi altra cosa (sempre se è pluripotente). Quindi ricevo un segnale che dice: "a me servono queste cellule": quindi parte un segnale per mobilizzare cellule che possono andare verso la corda vocale, e poi, man mano che scende, si differenzia per quello che deve fare. Ma il colpo finale glielo deve dare il tessuto suo, tant'è vero che si dice che non è che avviene così come lo sto dicendo io, ma avviene che questo sistema [di induzione a cascata] funziona in continuazione, vanno a rimpiazzare i progenitori locali, e sono i progenitori locali che ricevono dall'interno lo stimolo per differenziare. Quindi lo stroma (e il tessuto, perché lo stroma non lavora mai indipendentemente) serve anche per mandare segnali all'origine, al midollo osseo (e su questo se ne sa molto poco), dopodiché ci deve essere una cascata di eventi che tende a fare differenziare la cellula verso quello che farà nel posto [non sono sicuro che dica proprio così] definitivo, ma nel posto definitivo andrà a fare il progenitore staminale. Se io mi metto invece nel contesto di un tumore (ad esempio delle corde vocali), succede che qui [tessuto, compreso il compartimento staminale] ho un segnale di stress che mi sta inducendo una proliferazione e un differenziamento continui, per cui le cellule pluripotenti non fanno in tempo ad entrare nel compartimento del progenitore locale, entrare in questo contesto, ricevere segnali adeguati e differenziare per fare quello che devono fare, ma c'è una continua induzione di proliferazione e differenziamento. Qui noi abbiamo un gap: cosa succede in questo momento, noi non lo sappiamo; quali sono questi segnali di proliferazione e differenziamento aberranti che succedono nell'ambito del tumore non lo sappiamo ancora con esattezza. Quello che però è affascinantissimo è che oggi noi possiamo dire, con quasi assoluta certezza, che tutti i pathway molecolari, le cascate di geni che sono coinvolti nella cancerogenesi, sono gli stessi pathway che

sono coinvolti nel controllo della staminalità e nel differenziamento delle cellule embrionali: è acquisito, per esempio, che sono molto importanti la cascata di WNT, la cascata di NOC [su questa non sono sicuro], la cascata di [...], che sono i segnalatori dell'embriogenesi. Per i ricercatori, attualmente una delle cose più affascinanti è di capire bene questi meccanismi, perché con questi meccanismi si stanno facendo i farmaci: mentre un tempo si andava un po' a tastonare, bloccando la replicazione e bloccando altre cose, oggi facciamo farmaci mirati per questi pathway metabolici, che però non sappiamo cosa possano provocare, a tempi lunghi, nelle cellule staminali embrionali

Domanda: La memoria del programma epigenetico è mantenuta sia nella cellula progenitrice embrionale che nella cellula che segue la cascata? No, assolutamente. La cellula staminale pluripotente rimane cellula staminale pluripotente: è la cellula che deriva dalla staminale pluripotente che viene indotta dai segnali. Andatevi a rivedere la proliferazione delle cellule staminali, che si dice simmetrica o asimmetrica; questa proliferazione è una **PROLIFERAZIONE ASIMMETRICA**, per cui la cellula staminale rimane staminale, e la figlia comincia a cadere in questa cascata differenziativa. Questa è una domanda che io vi faccio all'esame: il tipo di proliferazione della cellula staminale.

Bussolino probabilmente vi parlerà degli angioblasti, cellule staminali endoteliali che vengono richiamate nel tessuto tumorale, e dei segnali che vanno all'interno del tumore.