

Cromatina sessuale e tumori

Mario Torrioli

Docente

Gianfranco Lauri

Laureando

Tra le molte atipie che differenziano le cellule neoplastiche da quelle dell'organismo ospite, oggi se ne va delineando una di grande importanza: quella della cromatina sessuale. Già Barr e coll. (1) avevano notato irregolarità di distribuzione nella cromatina sessuale dei tumori e così Rivière (2), Coutts e Silva Inzunza (3). Da notare che Barr e Moore parlarono solo di aver trovato una grande differenza nella frequenza di corpi di Barr (4-76%). Rivière su 5 carcinomi mammari trovò che in 4 erano presenti corpi di Barr, mentre in uno mancavano. Coutts e Silva Inzunza su 11 carcinomi mammari ne classificarono addirittura 7 come intersessuali (11-30% corpi di Barr) e 4 di sesso contrario (0-10% corpi di Barr).

Si arriva così alla casistica di Hienz ed Ehlers (4) che a tutt'oggi risulta essere la più vasta e significativa; la riportiamo per esteso.

N.	Sesso e età	C. di Barr calcolati in cellule	In %	Sesso tumorale	Accordo con il sesso del portatore
1.	♂ 36 a.	0/300	0,0	♂	No
2.	♂ 67 a.	0/300	0,0	♂	No
3.	♂ 47 a.	4/400	1,0	♂	No
4.	♂ 55 a.	0/500	0,0	♂	No
5.	♂ 55 a.	1/300	0,3	♂	No
6.	♂ 50 a.	4/400	1,0	♂	No
7.	♂ 34 a.	0/400	0,0	♂	No
8.	♂ 43 a.	3/400	0,75	♂	No
9.	♂ 25 a.	3/300	1,0	♂	No
10.	♂ 72 a.	1/200	0,5	♂	No
11.	♂ 54 a.	10/500	2,0	♂	No
12.	♂ 52 a.	0/1000	0,0	♂	No
13.	♂ 70 a.	13/500	2,6	♂	No

N.	Sesso e età	C. di Barr calcolati in cellule	in %	Sesso tumorale	Accordo con il sesso del portatore
14.	♀ 51 a.	2/400	0,5	♀	No
15.	♀ 61 a.	4/400	1,0	♀	No
16.	♀ 57 a.	0/400	0,0	♀	No
17.	♀ 44 a.	4/600	0,6	♀	No
18.	♀ 34 a.	0/500	0,0	♀	No
19.	♀ 53 a.	46/200	23,0	♀	Si
20.	♀ 41 a.	40/200	20,0	♀	Si
21.	♀ 56 a.	45/200	22,5	♀	Si
22.	♀ 65 a.	34/200	17,0	♀	Si
23.	♀ 62 a.	47/200	23,5	♀	Si
24.	♀ 53 a.	92/400	23,0	♀	Si
25.	♀ 56 a.	88/300	29,3	♀	Si
26.	♀ 56 a.	88/200	24,0	♀	Si
27.	♀ 85 a.	102/400	25,5	♀	Si
28.	♀ 48 a.	66/300	22,0	♀	Si
29.	♀ 54 a.	37/200	18,5	♀	Si
30.	♀ 78 a.	52/200	26,0	♀	Si
31.	♀ 55 a.	36/200	18,0	♀	Si
32.	♀ 64 a.	48/200	24,0	♀	Si
33.	♀ 63 a.	56/400	14,0	♀	Si
34.	♀ 65 a.	47/200	23,5	♀	Si
35.	♀ 54 a.	57/200	28,5	♀	Si
36.	♀ 55 a.	40/200	20,0	♀	Si
37.	♀ 64 a.	44/200	22,0	♀	Si
38.	♀ 76 a.	57/200	28,5	♀	Si
39.	♀ 44 a.	100/500	20,0	♀	Si
40.	♀ 47 a.	72/300	24,0	♀	Si
41.	♀ 49 a.	60/300	20,0	♀	Si
42.	♀ 47 a.	44/200	22,0	♀	Si
43.	♀ 46 a.	93/300	31,0	♀	Si
44.	♀ 42 a.	45/200	22,5	♀	Si
45.	♀ 56 a.	46/200	23,0	♀	Si
46.	♀ 51 a.			non decifrabile	
47.	♀ 57 a.			non decifrabile	
48.	♀ 54 a.			non decifrabile	
49.	♀ 47 a.			non decifrabile	
50.	♀ 50 a.			non decifrabile	
51.	♀ 59 a.			non decifrabile	
52.	♀ 47 a.			non decifrabile	
53.	♀ 76 a.	0/400	0,0	♀	Si
54.	♀ 56 a.	0/600	0,0	♀	Si
55.	♀ 69 a.	4/400	1,0	♀	Si

Come si vede quindi 18 su 52 casi sono risultati decisamente maschili, 27 femminili e 7 indecifrabili. Questo nelle donne. Nei 3 carcinomi mammari in uomini, tutti e 3 i tumori risultarono maschili. Abbiamo ripreso la ricerca nella casistica dell'Istituto del Cancro di Roma, limitandoci nel numero, ma approfondendo l'indagine. Non ci siamo contentati infatti del sesso apparente del soggetto, ma abbiamo direttamente messo a confronto lo studio dei corpi di Barr nelle cellule neoplastiche controllandoli con quelli dei fibroblasti dei cordoni connettivali del tumore stesso. Ritenevamo così di studiare nello stesso campo cellule neoplastiche e cellule somatiche dell'individuo ospite.

Abbiamo contato i corpi di Barr in 100 fibroblasti e in 100 cellule neoplastiche: dei 12 casi di carcinoma mammario da noi osservati 11 sono di donne ed 1 di uomo. Ed ecco nella seguente tabella i risultati ottenuti:

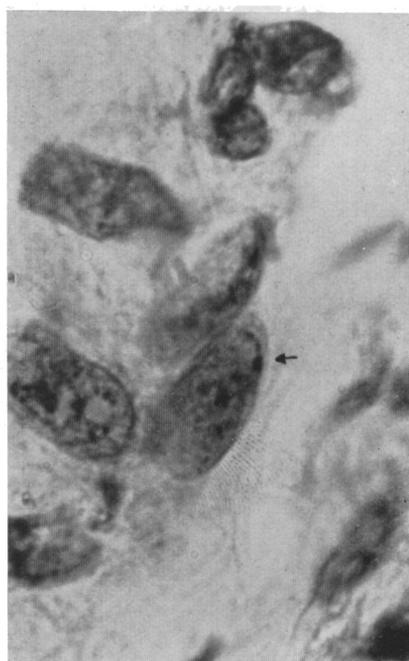
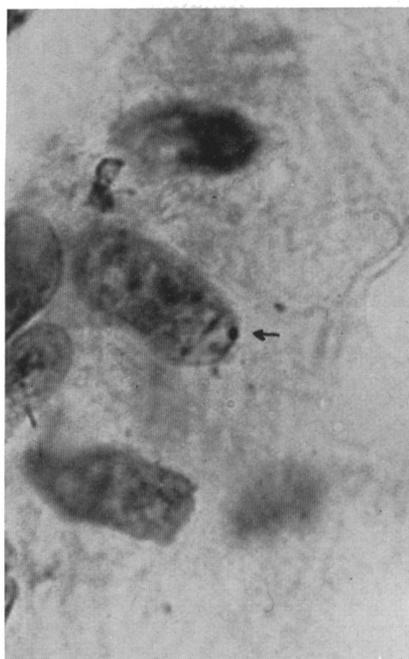
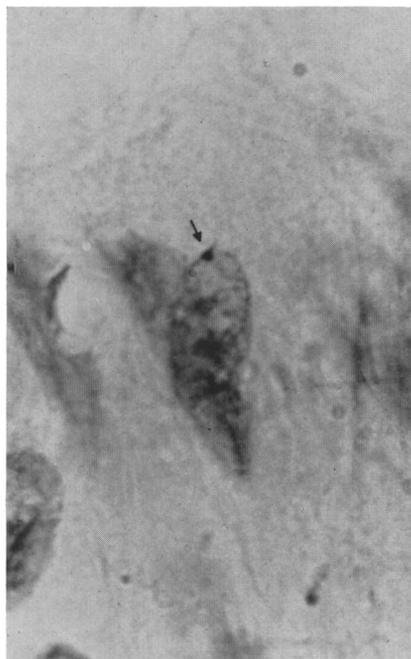
N.	Numero istologico	Sesso	C. di Barr in cellule tumorali	C. di Barr in fibroblasti	Sesso tumorale	Accordo con il sesso del portatore
1.	61/904	♀	48/100	illeggibile	♀	Si
2.	61/813	♀	16/100	14/100	♀	Si
3.	61/443	♀	71/100	66/100	♀	Si
4.	61/308	♀	3/100	44/100	♂	No
5.	61/600	♀	1/100	9/100	♂	
6.	61/716	♀	45/100	53/100	♀	Si
7.	61/647	♀	14/100	18/100	♂	
8.	61/147	♀	62/100	54/100	♀	Si
9.	61/761	♀	61/100	49/100	♀	Si
10.	61/235	♀	15/100	10/100	♀	Si
11.	61/745	♀	3/100	9/100	♂	
12.	61/288	♂	2/100	5/100	♂	Si

Come si può vedere dai risultati su esposti le cellule dell'epitelioma mammario dell'uomo (caso 12) si sono dimostrati concordanti nel presentare un numero bassissimo di corpi di Barr sia nei fibroblasti (5%) che nelle cellule cancerigene (2%).

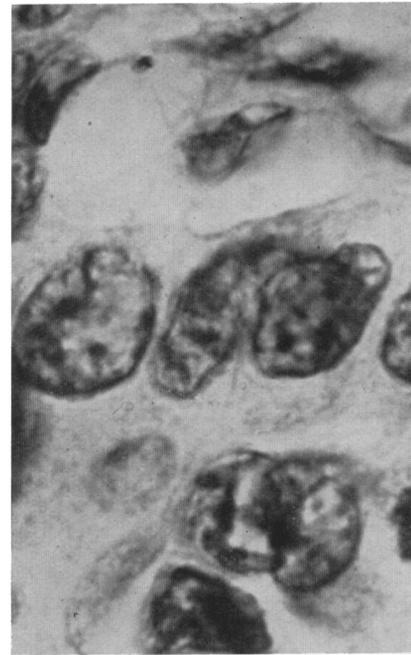
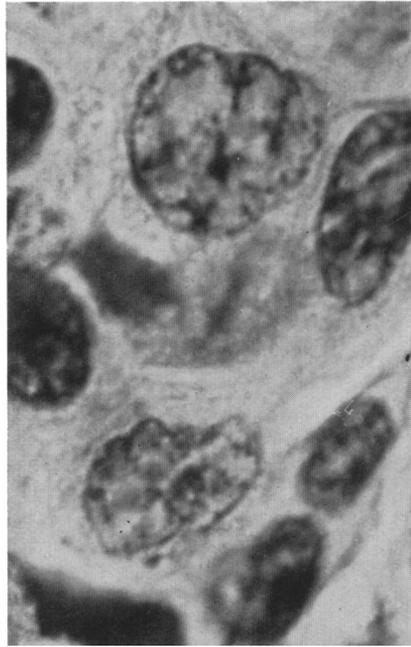
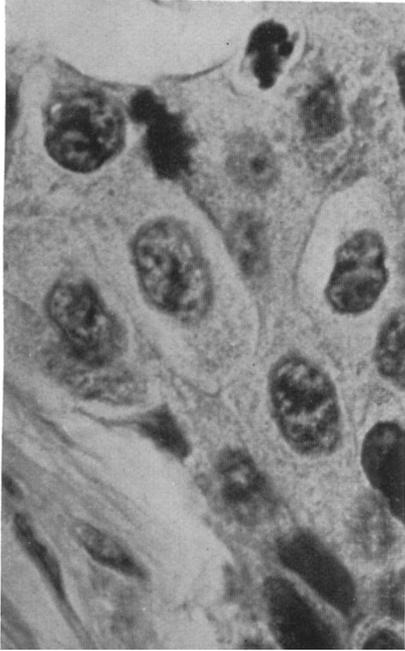
Negli 11 casi di carcinoma mammario di donna, la frequenza dei corpi di Barr nei fibroblasti corrisponde al sesso del portatore in 9 casi, mentre in due casi (caso 5 e caso 11) si è riscontrata una cifra bassissima di tali corpi (9%).

Nelle cellule cancerigene la frequenza dei corpi di Barr si è dimostrata concorde con il sesso del portatore in 8 casi; in 2 casi (casi 5 e 11), come già per i corrispondenti fibroblasti, si è riscontrata una cifra molto bassa di corpi di Barr (1-3%), per cui è difficile dare dati precisi al «sesso tumorale» di questi due casi.

¹ Casi con percentuale molto bassa di corpi di Barr sia nei fibroblasti che nelle cellule cancerigene, e conseguente impossibilità interpretativa.



Fibroblasti con presenza dei corpi di Barr (indicati dalla freccia)



Carcinoma mammario: non si notano corpi di Barr. I corpiccioli che si vedono sono masserelle di cromatina non aderenti alla membrana nucleare, e possono essere differenziati dai corpi di Barr solo ruotando la vite micrometrica

Un caso, infine (caso 4) ci è sembrato veramente dimostrativo: 44 corpi di Barr su 100 fibroblasti e 3 corpi di Barr su 100 cellule cancerigene.

Risulta chiara in quest'ultimo caso una discordanza tra sesso delle cellule normali del paziente e cellule del tumore.

Il nostro studio, pertanto, anche se appena iniziato, conferma le osservazioni di Hienz, pure se la percentuale di discordanza è decisamente inferiore a quella riscontrata dall'autore tedesco.

Il fatto che le nostre discordanze risultino tanto più rare di quelle di Hienz può essere spiegato con la scelta del materiale: Hienz parla infatti di carcinoma mammario senza specificare oltre, e pertanto noi abbiamo incluso nelle nostre ricerche anche i tumori a cordoni solidi e quelli di provenienza cutanea.

Nel proseguire dello studio ci proponiamo viceversa di prendere in considerazione solo l'adenocarcinoma mammario vero e proprio, come sembra che Hienz abbia fatto, a giudicare dalle microfotografie presentate.

Comunque le cifre indiscutibili osservate nel numero 61/302 ci sembra che ne affermino senz'altro la possibilità.

Non è chi non veda la grande importanza che una tale affermazione ha sia in campo terapeutico che in campo nosologico e patogenetico.

Dal punto di vista terapeutico è evidente che questa dualità spiccatamente sessuale delle due varietà di tessuto neoplastico rimette in questione tutto il problema del trattamento ormonico del cancro mammario.

A titolo di pura ipotesi si potrebbe prospettare la possibilità di seguire la determinazione del sesso per giudicare fin dal primo momento se il tumore andrà iscritto tra gli ormono-sensibili o gli ormono-insensibili, e soprattutto per poter giudicare quale tipo di ormone si debba nel singolo caso impiegare.

Anche se oggi da molti Autori è affermato che è indifferente il tipo di ormone impiegato, in quanto, dopo la somministrazione, i cataboliti sono praticamente identici e ad azione univoca, tuttavia la questione è tuttora aperta e potrebbe essere impostata su basi completamente nuove in seguito alle ricerche attuali.

Dove poi i reperti attuali portano a considerazioni veramente notevoli, è nel campo patogenetico ed etiologico del cancro stesso.

Già la presenza di cellule eterosessuali nel corpo umano è di notevole interesse, tanto più lo è nel campo dei tumori. Questo fatto, accanto a molti altri, contribuisce ad accentuare sempre più l'impressione di « cellula estranea » che noi ci andiamo facendo oggi nei riguardi della cellula neoplastica.

È chiaro che il ritrovare tumori a cellule eterosessuali lascia in discussione solo tre possibilità patogenetiche: la provenienza dall'esterno di dette cellule, la preesistenza di cellule eterosessuali anteriori e al tumore, e la trasformazione eterosessuale nello stesso momento della produzione del tumore.

Le prime due ipotesi sono facilmente confutabili: la presenza di cellule eterosessuali è oggi ben conosciuta e universalmente ammessa, ma solo a condizione che tutte le cellule si dimostrino dello stesso sesso. Ma è anche evidente che in questo

caso non si tratta di cellule eterosessuali, ma di un organismo intero con un sesso genetico diverso dal sesso apparente.

È chiaro che se in uno di questi individui dovesse comparire un qualsiasi tumore, questo sarà in disaccordo con il sesso apparente, ma in perfetto accordo con tutte le altre cellule dei tessuti normali, ed è per questo che abbiamo impostato la ricerca prendendo contemporaneamente in esame sia le cellule neoplastiche che i fibroblasti del tessuto connettivo di sostegno: e sempre per lo stesso motivo, nelle nostre ulteriori ricerche, faremo anche la determinazione del sesso genetico dei soggetti in esame attraverso la ricerca dei Drumstick nei granulociti neutrofili.

Altrettanto inverosimile è l'ipotesi dell'innesto; trattandosi di mammella si potrebbe tutt'al più avanzare l'ipotesi di un impianto di cellule eterosessuali da parte del lattante, ma, a parte l'inverosimiglianza biologica di detta ipotesi, si potrebbe facilmente obiettare la presenza di siffatti tumori in donne che non hanno allattato.

Resta quindi l'ultima ipotesi che, almeno per ora, va tenuta come vera non esistendone altre possibili: l'ammissione cioè che lo stesso processo di mutazione che trasforma la cellula normale in neoplastica porti anche ad una mutazione cromosomica tale da incidere sul sesso cromatinico della cellula neoplastica; è questa un'ipotesi tutt'altro che facilmente accettabile, ma abbiamo detto che, considerandola come unica possibile, va tenuta presente con il valore di ipotesi di lavoro.

Oggi siamo nel pieno sviluppo della patologia cromosomica e si parla addirittura, sempre però nel campo della genetica, di cromosomi in più o in meno, ossia di un processo che coinvolge tutte le cellule somatiche di un determinato organismo.

La possibilità che in un gruppo di cellule somatiche avvenga una mutazione di tale entità da alterare addirittura un cromosoma X sembra un'evenienza estremamente improbabile, anche se non ci sentiamo in grado di definirla impossibile, e questa possibilità ci viene suggerita dal fatto che, finora almeno, si è sempre trattato di cellule maschili in organismi femminili, e mai del caso inverso.

Riassunto

Viene confermata la possibilità di una discordanza tra sesso cromatinico delle cellule del carcinoma mammario e quello delle cellule del portatore del tumore. Si ipotizza che la mutazione somatica che porta alla formazione della cellula somatica possa coinvolgere anche la cromatina sessuale.

Bibliografia

1. BARR M. L. and MOORE K. L.: Chromosomes, sex-chromatin and cancer. *Canad. Cancer Confer.*, 2, 3 (1957).
2. RIVIÈRE, M.: Sur la présence de la "chromatine sexuelle" dans les tumeurs humaines et en particulier dans les néoplasmes des glandes germinatives. *Cancer*, 43, 37 (1957).
3. COUTTS, W. E. und SILVA INZUNZA E.: Gleichzeitige Cyto-Interpretation von natur und Geschlecht der Tumoren. *Arch. Geschwulstforsch.*, 12, 385 (1958).
4. EHLERS, P. N. und HIENZ H. A.: Zellkernmorphologisches Geschlecht und hormonelle Beeinflussbarkeit des Mamma Carcinoms. *Langenbeck's Arch. Klin. Chir.*, 288, 485 (1958).
5. HIENZ H. A.: Die zellkernmorphologische Geschlechtererkennung in Theorie und Praxis. Dr. Alfred Hüthig, Verlag, Heidelberg.

SUMMARY

The Authors confirm the possibility of a discordance between the sex-chromatin of the cells in the breast-carcinoma and that of the cells of a tumour carrier. It is assumed that the somatic mutation giving rise to the formation of the somatic cell might also involve sex-chromatin.

RÉSUMÉ

L'on confirme la possibilité d'une discordance entre le sexe chromatique des cellules du carcinome mammaire et celui des cellules du conducteur de tumeur. L'on avance l'hypothèse que la mutation somatique qui conduit à la formation de la cellule somatique puisse entraîner aussi la chromatine sexuelle.