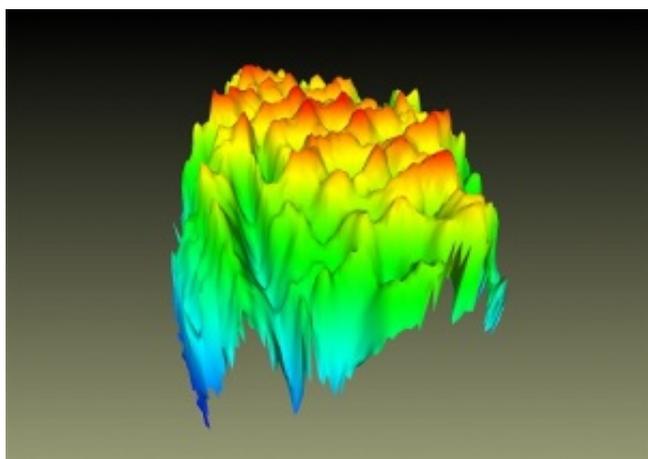




*Un gruppo di ricercatori dell'Università degli Studi di Milano ha realizzato con un modello matematico una mappa bi-dimensionale che simula il processo di transizione delle cellule epiteliali in mesenchimali: un processo all'origine dell'80% dei tumori maligni. L'obiettivo finale è superare l'ostacolo dell'eterogeneità tumorale per sviluppare trattamenti personalizzati*



Topography of epithelial-mesenchymal plasticity, PNAS, Francesc Font-Clos, Stefano Zapperi and Caterina A. M. La Porta (2018)

Milano, 22 maggio 2018 - Un gruppo di ricercatori dell'Università degli Studi di Milano ha realizzato una mappa virtuale delle trasformazioni cellulari che possono portare allo sviluppo di metastasi tumorali. Un simile risultato potrebbe fornire importanti informazioni sulle caratteristiche genetiche delle cellule durante queste transizioni, consentendo agli scienziati di visualizzare l'attività dei geni coinvolti. Gli autori dello studio, pubblicato su *PNAS*, fanno parte del Centro della Complessità e i Biosistemi (CC&B) dell'Università Statale di Milano.

La nostra pelle, così come le superfici interne ed esterne dei nostri organi, è composta di cellule epiteliali, connesse fra di loro e strette insieme in strati aderenti che ne restringono la mobilità. In alcuni casi, queste cellule possono perdere le proprie caratteristiche e trasformarsi in cellule mesenchimali, che sono meno legate fra di loro e possono muoversi con facilità.

Questo cambiamento avviene durante lo sviluppo embrionale, quando le cellule staminali mesenchimali possono differenziarsi in cellule ossee, muscolari, cartilaginee e adipose, oppure durante la riparazione delle ferite. Ma si verifica anche durante lo sviluppo del cancro: circa l'80% dei tumori maligni umani si origina da cellule epiteliali che sono diventate estremamente aggressive e hanno invaso altri tessuti.

“La transizione da cellule epiteliali a mesenchimali è un processo complesso, durante il quale le cellule passano attraverso diversi stati intermedi con caratteristiche comuni a entrambe le tipologie - spiega Francesc Font-Clos, ricercatore al CC&B e autore principale dello studio - Per esempio, possono avere

sia un'alta mobilità sia buone proprietà adesive, il che consentirebbe loro di invadere con facilità altri tessuti e poi colonizzarli”.

Queste cellule ibride sono spesso instabili e le loro variazioni sono determinate da diversi fattori genetici, fisici e ambientali.

Per studiare questi complessi sistemi biologici, i ricercatori del CC&B hanno usato un modello matematico per simulare la transizione da cellule epiteliali a cellule mesenchimali, inclusi i loro stati intermedi. In questo modo, sono riusciti a produrre una mappa bi-dimensionale che rappresenta le varie transizioni cellulari come un paesaggio accidentato e irregolare, con caratteristiche simili a quelle dei frattali. Ciascun tipo cellulare, compresi gli ibridi, occupa una ben precisa posizione su questo paesaggio.

In seguito, gli autori dello studio hanno confrontato la loro mappa con i risultati dell'analisi di grandi quantità di geni di tessuti diversi, constatando che il loro paesaggio virtuale combacia con i dati sperimentali e quindi confermandone l'utilità come strumento di analisi e rappresentazione delle informazioni.

I ricercatori hanno localizzato le firme genetiche delle cellule epiteliali e mesenchimali, che rappresentano i due opposti stabili e ben definiti della transizione; nel mezzo di questi due estremi hanno mappato e identificato diversi ibridi, particolarmente sensibili a perturbazioni esterne e ciascuno dotato di un proprio profilo genetico. Questo tipo di plasticità è spesso associato al comportamento molto aggressivo delle cellule tumorali.

“Un altro aspetto interessante che abbiamo notato è che le caratteristiche frattali del nostro paesaggio virtuale sono simili a quelle che molti studiosi hanno osservato nei solidi disordinati e nei materiali vetrosi - ha detto Stefano Zapperi, professore al Dipartimento di Fisica e direttore del CC&B, che ha partecipato alla ricerca - Questo dimostra che i processi di transizione nei sistemi organici e in quelli inorganici hanno alcune caratteristiche comuni”.

Il metodo sviluppato dai ricercatori del CC&B non è solo un modo per visualizzare le possibili conformazioni assunte da questi ibridi cellulari che potrebbero diventare metastasi. La loro mappa, infatti, consente anche di misurare l'attività dei geni correlati a questi stati intermedi, facilitando l'analisi di grandi quantità di dati di sequenziamento genetico.

“I tumori sono eterogenei e l'analisi che abbiamo condotto su singole cellule tumorali ha ampliato la nostra conoscenza dello sviluppo del cancro - ha concluso Caterina La Porta, professoressa di patologia generale al Dipartimento di scienze e politiche ambientali dell'Università di Milano e coordinatrice di questa ricerca - In particolare, ci aiuta a capire come si originano le metastasi. Infatti, sappiamo che le metastasi possono formarsi anche a distanza di anni e in zone diverse da quelle del tumore primario. Con il nostro approccio possiamo letteralmente vedere come avvengono queste trasformazioni usando i metodi della scienza delle reti su singole cellule. L'obiettivo finale è di superare l'ostacolo dell'eterogeneità tumorale per sviluppare trattamenti personalizzati”.