



Realizzata la mappa virtuale delle trasformazioni cellulari all'origine dello sviluppo delle metastasi

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.

Lavoro su PNAS: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1722609115>

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 **Francesco 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**.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

LA STATALE

“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”.

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