

Sommario Rassegna Stampa

Pagina	Testata	Data	Titolo	Pag.
	Unimi.it	01/02/2017	BLOCCARE LA FOLLA DI CELLULE CONTRO LE METASTASI: UN NUOVO STUDIO DI STATALE E IFOM	2
	Adnkronos.com	01/02/2017	ITALIANI SVELANO LEGGI DELLE METASTASI: CELLULE SI MUOVONO COME FOLLA IN METRO	3
	Salutedomani.com	01/02/2017	TUMORI: PIU' SONO FLUIDI E PIU' METASTATIZZANO	5
	Saluteh24.com	01/02/2017	TUMORI: PIU' SONO FLUIDI E PIU' METASTATIZZANO	7
	Siciliainformazioni.com	01/02/2017	ITALIANI SVELANO LEGGI DELLE METASTASI: CELLULE SI MUOVONO COME FOLLA IN METRO	9
	Meteoweb.eu	02/02/2017	TUMORI: RICERCATORI ITALIANI SVELANO LE LEGGI DELLA METASTASI, LE CELLULE SI MUOVONO COME LA FOLLA I	11
	Velvetbody.it	02/02/2017	TUMORE: SCOPERTO COME SI FORMANO E RIPRODUCONO LE METASTASI	13
	NOtiziemediche.it	02/02/2017	RICERCATORI ITALIANI SCOPRONO UN POSSIBILE MODO PER METTERE UN FRENO ALLE METASTASI	14
	Controcopertina.com	02/02/2017	TUMORI, LA SCOPERTA DEI RICERCATORI ITALIANI: ECCO COME SI MUOVONO LE METASTASI	16
	Popsci.it	02/02/2017	LE CELLULE SI MUOVO IN GRUPPO. PUNTO DEBOLE CONTRO I TUMORI?	17
	Effemeride.it	02/02/2017	TUMORI, LA SCOPERTA DEI RICERCATORI ITALIANI CHE SVELANO COME SI FORMANO E RIPRODUCONO LE METASTASI:	18
	Edicola24.com	02/02/2017	TUMORI, IDENTIFICATO ABC DELLA MALATTIA. IN FUTURO POTREBBE FORNIRE CHIAVI PER NUOVI FARMACI	20
	Monimega.com	02/02/2017	TUMORI, IDENTIFICATO ABC DELLA MALATTIA. IN FUTURO POTREBBE FORNIRE CHIAVI PER NUOVI FARMACI	21
	Zazoom.it	02/02/2017	TUMORI IDENTIFICATO ABC DELLA MALATTIA IN FUTURO POTREBBE FORNIRE CHIAVI PER NUOVI	22
	Ilfattoquotidiano.it	02/02/2017	TUMORI, IDENTIFICATO ABC DELLA MALATTIA. IN FUTURO POTREBBE FORNIRE CHIAVI PER NUOVI FARMACI	23
	Affaritaliani.it	02/02/2017	CANCRO, ECCO COME BLOCCARE LA METASTASI. LA RICERCA DELL'IFOM DI MILANO	24
39	Bresciaoggi	03/02/2017	QUESTIONE DI GENI: L'ABC DEI TUMORI ORA SI PUO' LEGGERE (E.Battifoglia)	25
7	LA SICILIA	03/02/2017	IDENTIFICATO L'ABC DEI TUMORI SENZA CUI NON SOPRAVVIVONO	26
52	L'ARENA	03/02/2017	QUESTIONE DI GENI: L'ABC DEI TUMORI ORA SI PUO' LEGGERE	27
	Blitzquotidiano.it	03/02/2017	TOPI MUTANTI RINGIOVANISCONO. MA NON E' ELISIR DI LUNGA VITA..	28
	Agoramagazine.it	03/02/2017	BLOCCARE LA FOLLA DI CELLULE CONTRO LE METASTASI	29
	Ansa.it	03/02/2017	IDENTIFICATO L'ABC DEI TUMORI	32
	inTOPIC.it	02/02/2017	CANCRO, ECCO COME BLOCCARE LA METASTASI. LA RICERCA DELL'IFOM DI MILANO	33
	Articolotre.com	03/02/2017	IDENTIFICATO L'ABC DEI TUMORI	34
	Scuola24.ilsole24ore.com	03/02/2017	DAI LABORATORI AL MERCATO: 11 ITALIANI TRA I VINCITORI DEL BANDO «PROOF OF CONCEPT» NEL 2016	35
	LiberoQuotidiano.it	06/02/2017	CI SONO NOVITA' SUI TUMORI MALIGNI: LA CHIAVE NEL MOVIMENTO CELLULARE	36
	Galileonet.it	06/02/2017	LE METASTASI SI PROPAGANO COME UNA FOLLA DI CELLULE	38
	Mybestlife.com	06/02/2017	METASTASI COME UNA FOLLA IN MOVIMENTO IN SPAZI ANGUSTI (06/02/2017)	40
	LeScienze.It	16/02/2017	I BENEFICI DELLA DIETA CHE IMITA IL DIGIUNO	42
	Il sussidiario.net	17/02/2017	DIETA MIMA-DIGIUNO/ I PRIMI RISULTATI DI SPERIMENTAZIONE: I DATI CONFERMANO LE ATTESE	43

BLOCCARE LA FOLLA DI CELLULE CONTRO LE METASTASI: UN NUOVO STUDIO DI STATALE E IFOM

Le metastasi, principale causa di morte da tumore, seguono le stesse dinamiche di una folla in movimento all'interno di spazi angusti e la loro capacità di propagazione dipende dalla fluidità del movimento stesso. La scoperta - pubblicata su Nature Materials - si deve a uno studio di Università Statale di Milano e IFOM (Istituto FIRC di Oncologia molecolare) che, integrando biologia molecolare e fisica dei materiali, dimostra come la capacità o meno delle cellule di migrare collettivamente, e quindi delle cellule tumorali di generare metastasi, dipenda strettamente dai fattori di densità e di fluidità. Lo studio, guidato da Giorgio Scita, docente di Patologia generale all'Università Statale e responsabile dell'Unità di ricerca "Meccanismi di migrazione delle cellule tumorali" presso IFOM, e da Roberto Cerbino, professore di Fisica applicata sempre presso l'Ateneo di via Festa del Perdono - si basa su un approccio di ricerca integrato tra biologia e fisica dei materiali. "Nel corso degli ultimi anni - spiega il professor Scita - è emerso come lo sviluppo di un tumore sia caratterizzato, oltre che da alterazioni genetiche, anche da complesse e dinamiche interazioni fisiche che le cellule tumorali stabiliscono tra di loro e con il tessuto circostante. Le forze che tengono unite le singole cellule per muoversi in modo coordinato - come le cellule comunicano tra di loro, come passano dallo stato solido a liquido e viceversa - sono aspetti altrettanto importanti ma ancora oscuri, che stiamo cercando di chiarire grazie all'aiuto dei colleghi fisici". La ricerca è stata condotta con il sostegno di AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro), European Research Council e Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca. Per informazioni Università degli Studi di Milano Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia Prof. Giorgio Scita giorgio.scita@unimi.it Dipartimento di Fisica Prof. Roberto cerbino

ITALIANI SVELANO LEGGI DELLE METASTASI: CELLULE SI MUOVONO COME FOLLA IN METRO

Si spostano in gruppo, seguendo le stesse dinamiche di una folla che si accalca nell'angusto tunnel di una stazione di metropolitana nell'ora di punta. Ecco come migrano le cellule. Ed ecco come si formano le metastasi, principale causa di morte da tumore: la loro capacità di propagazione dipende dalla fluidità del movimento stesso. A fotografare il fenomeno e svelare i segreti degli spostamenti 'di massa' è stato un team di ricercatori italiani che, integrando biologia molecolare e fisica dei materiali, ha dimostrato che la capacità o meno delle cellule di migrare collettivamente, e quindi delle cellule tumorali di generare metastasi, dipende strettamente dai fattori di densità e di fluidità. Lo studio è stato condotto dall'Ifo e dall'università degli Studi di Milano ed è stato pubblicato su 'Nature Materials'. I risultati, spiegano gli esperti, sono cruciali per capire a fondo le dinamiche che si nascondono dietro alla metastatizzazione di tumori solidi. Individuare la chiave per bloccare la folla cellulare potrebbe infatti aiutare a ridurre la diffusione nell'organismo agendo su specifici target terapeutici. Mentre diventando solido un tessuto diventa immobile e refrattario allo sviluppo di tumori, transitare allo stato fluido ne facilita la plasticità, che in situazioni patologiche può essere sfruttata per facilitarne la disseminazione come nella metastatizzazione dei tumori solidi, i più diffusi nell'uomo. E infatti, chiariscono gli autori del lavoro, pressoché tutti i tessuti epiteliali e i tumori solidi si spostano in modo collettivo, ottenendo così maggiore efficacia nell'invadere l'organismo attraverso tessuti interstiziali e nell'ingenerare quindi tumori a distanza. Ma le leggi che governano il movimento multicellulare e la transizione tra stato solido e liquido sono ancora poco conosciute, così come le basi molecolari e biochimiche che le controllano. Lo studio italiano segna un passo avanti nella comprensione di questi meccanismi. La ricerca è stata curata da Giorgio Scita, responsabile all'Ifo dell'unità di ricerca 'Meccanismi di migrazione delle cellule tumorali' e professore della Statale di Milano, e da Roberto Cerbino, professore di Fisica applicata nell'ateneo milanese. "Nel corso degli ultimi anni - spiega Scita - è emerso come lo sviluppo di un tumore sia caratterizzato oltre che da alterazioni genetiche anche da complesse e dinamiche interazioni fisiche che le cellule tumorali stabiliscono tra di loro e con il tessuto circostante. Le forze che tengono unite le singole cellule per muoversi in modo coordinato, il modo in cui comunicano tra di loro e passano dallo stato solido a liquido e viceversa sono aspetti altrettanto importanti ma ancora oscuri, che stiamo cercando di chiarire grazie all'aiuto dei colleghi fisici". Per comprendere le dinamiche comportamentali delle cellule all'interno di un tessuto epiteliale, da un lato è entrato in gioco il team di Cerbino che ha osservato come "a una bassa densità le particelle si spostano inizialmente in modo disordinato e caotico, con una mobilità fluida, molto simile a quella delle molecole dell'acqua. Aumentando la densità il grado di libertà di ciascuna particella è limitata e il sistema va incontro a una transizione che in fisica è proprio di un liquido che diventa vetroso e solido a seguito di un raffreddamento repentino". Nel modello sviluppato, continua Cerbino, "abbiamo integrato la descrizione geometrica, con un meccanismo in grado di riprodurre la capacità che le cellule manifestano in particolari condizioni patologiche di migrare collettivamente, ovvero di orientare in modo coerente e su larga scala la direzione di movimento di ogni singola cellula rispetto alla vicina". Un meccanismo di feedback "del tutto simile a quello che spiega il moto collettivo degli stormi di uccelli o delle folle in situazioni di emergenza. I nostri risultati suggeriscono che, sorprendentemente, quando una particolare proteina è presente in modo superiore al dovuto, questo meccanismo geometrico agisce in modo molto efficiente favorendo moti cellulari collettivi". In parallelo i ricercatori di Ifo hanno ingegnerizzato cellule di ghiandola mammaria in modo da elevare il livello della

proteina RAB5A, che è tipicamente molto espressa nei tumori più aggressivi della mammella. Questa semplice manipolazione, spiegano, è stata sufficiente a 'risvegliare' la motilità di una popolazione cellulare andata incontro a solidificazione e a permettere l'acquisizione di movimenti collettivi fluidi e scorrevoli. "Con tecnologie di microscopia ottica ed elettronica - illustra Scita - abbiamo potuto osservare sorprendentemente che un tessuto che dal punto di vista cinetico era silente e immobile, si sveglia in modo da generare nella massa cellulare delle correnti vorticose, rendendo il moto cellulare di nuovo fluido e scorrevole ma allo stesso tempo coordinato". Si tratta dello stesso meccanismo che può verificarsi in una massa tumorale quando origina metastasi: "Pur essendo iperproliferante, e pertanto solida, questa può acquisire modalità fluide di movimento nel corso del suo sviluppo, per esempio se si altera uno dei regolatori dell'endocitosi come quello che abbiamo identificato, RAB5A". Se un tessuto è più fluido riuscirà a passare in spazi interstiziali con più efficienza. E'quello che può avvenire in tumori: più fluidi sono, più metastatizzano. La ricerca sostenuta da Airc, European Research Council e Miur, "è il primo passo - conclude Scita - per definire strategie al fine di interferire con questo processo e in ultima analisi cercare di controllare la capacità di disseminazione di tumori. I prossimi passi sperimentali saranno nella direzione di validare i meccanismi identificati in sistemi complessi in tre dimensioni, per mimare in maniera più fedele possibile la crescita e la capacità invasiva di tumori solidi e individuare quindi i fattori molecolari che regolano modalità di migrazione collettiva e dimostrare la possibilità di utilizzarli come nuovi target diagnostici o terapeutici".

space play / pause q unload |
stop f fullscreen shift + ? ? slower / faster ? ? volume m mute ? ? seek. seek to
previous 1 2 ... 6 seek to 10%, 20% ... 60%

TUMORI: PIU' SONO FLUIDI E PIU' METASTATIZZANO

Si spostano in gruppo, secondo una modalità collettiva coordinata, come una folla che si accalca nell'angusto tunnel di una stazione di metropolitana nell'ora di punta e riesce a transitare in modo fluido solo se confluisce in un flusso di corrente compatto e ordinato.

Analogamente, le cellule adottano la migrazione collettiva come strategia di movimento principale nella formazione dei tessuti durante lo sviluppo dell'embrione così come nell'organismo adulto, passando dallo stato liquido a solido e viceversa, a seconda dalla necessità. La transizione da uno stato fluido a solido è necessaria per sviluppare, ad esempio, la proprietà cellulare di barriera tra l'esterno e l'interno in un tessuto e, al contrario, acquisire uno stato fluido può permettere a un tessuto di rimodellarsi, come nel caso di riparazione delle ferite. Mentre diventando solido un tessuto diventa immobile e refrattario allo sviluppo di tumori, transitare allo stato fluido ne facilita la plasticità, che in situazioni patologiche può essere sfruttata per facilitarne la disseminazione come nella metastatizzazione dei tumori solidi, i più diffusi nell'essere umano. Pressoché tutti i tessuti epiteliali e i tumori solidi si spostano difatti in modo collettivo, ottenendo così maggiore efficacia nell'invasione dell'organismo attraverso tessuti interstiziali e nell'ingenerare quindi tumori a distanza.

Le leggi che governano il movimento multicellulare e la transizione tra stato solido e liquido sono ancora scarsamente conosciute, così come lo sono le basi molecolari e biochimiche che le controllano. Uno studio pubblicato in questi giorni su *Nature Materials* a cura di Giorgio Scita, responsabile dell'unità di ricerca "Meccanismi di migrazione delle cellule tumorali" presso IFOM e professore all'Università degli Studi di Milano, e di Roberto Cerbino, professore di Fisica Applicata sempre nell'Ateneo milanese, ha segnato un passo avanti nella comprensione di questi meccanismi, grazie ad un approccio di ricerca integrato tra biologia e fisica dei materiali. " Nel corso degli ultimi anni - spiega Scita - è emerso come lo sviluppo di un tumore sia caratterizzato oltre che da alterazioni genetiche anche da complesse e dinamiche interazioni fisiche che le cellule tumorali stabiliscono tra di loro e con il tessuto circostante. Le forze che tengono unite le singole cellule per muoversi in modo coordinato, come le cellule comunicano tra di loro, come passano dallo stato solido a liquido e viceversa sono aspetti altrettanto importanti ma ancora oscuri, che stiamo cercando di chiarire grazie all'aiuto dei colleghi fisici. " Per comprendere le dinamiche comportamentali delle cellule all'interno di un tessuto epiteliale, il team di Cerbino lo ha trattato come fosse un materiale costituito da particelle inerti. " Ad una bassa densità - spiega Cerbino - le particelle si spostano inizialmente in modo disordinato e caotico, con una mobilità fluida, molto simile a quella delle molecole dell'acqua. Aumentando la densità il grado di libertà di ciascuna particella è limitata e il sistema va incontro ad una transizione che in fisica è proprio di un liquido che diventa vetroso e solido a seguito di un raffreddamento repentino."

Per interpretare il comportamento delle cellule, che inerti però non sono, i fisici dei materiali hanno utilizzato un modello bidimensionale in cui le cellule sono trattate come dei poligoni irregolari e in cui la loro interazione viene determinata dalla forma che adottano, a sua volta descritta da parametri semplici come il perimetro e l'area di ognuna. " Nel modello sviluppato - continua Cerbino - abbiamo integrato questa descrizione geometrica, con un meccanismo in grado di riprodurre la capacità che le cellule manifestano in particolari condizioni patologiche di migrare collettivamente, ovvero di orientare in modo coerente e su larga scala la direzione di movimento di ogni singola cellula rispetto alla propria vicina. Si tratta di un meccanismo di feedback del tutto simile a quello che spiega il moto collettivo degli stormi di uccelli o del movimento delle folle in situazioni di emergenza. I nostri risultati suggeriscono che, sorprendentemente, quando una particolare proteina è presente in modo superiore al dovuto, questo meccanismo geometrico agisce in modo molto efficiente

favorendo moti cellulari collettivi. ” Su questa proteina, RAB5A, che è un regolatore essenziale del processo di endocitosi preposto all'introduzione di sostanze all'interno della cellula, i ricercatori di IFOM hanno fatto in parallelo delle indagini a livello cellulare per riprodurre l'alterazione tipica dei tumori. I biologi hanno ingegnerizzato cellule di ghiandola mammaria in modo da elevare il livello di questa proteina, che è tipicamente molto espressa nei tumori più aggressivi della mammella. Sorprendentemente, questa semplice manipolazione è stata sufficiente a “risvegliare” la motilità di una popolazione cellulare andata incontro a solidificazione e a permettere l'acquisizione di movimenti collettivi fluidi e scorrevoli. Applicando tecniche di analisi proprie dei materiali inerti nonché sensori fluorescenti alle cellule in cui è espresso RAB5A è stato inoltre monitorato in tempo reale sia il movimento collettivo che il cambiamento di forma cellulare. Combinando, infine, specifici sensori dell'interazione tra una cellula e l'altra e tecniche di micro-fabbricazione è stato possibile misurare in diretta durante l'acquisizione di moti collettivi le forze esercitate nel gruppo per muoversi efficientemente in modo coordinato nella stessa direzione.

“ Con tecnologie di microscopia ottica ed elettronica - Illustra Scita - abbiamo potuto osservare sorprendentemente che un tessuto che dal punto di vista cinetico era silente e immobile, si sveglia in modo da generare nella massa cellulare delle correnti vorticose, rendendo il moto cellulare di nuovo fluido e scorrevole ma allo stesso tempo coordinato.” Si tratta dello stesso meccanismo che può verificarsi in una massa tumorale quando origina metastasi: pur essendo iperproliferante, e pertanto solida, questa può acquisire modalità fluide di movimento nel corso del suo sviluppo, per esempio se si altera uno dei regolatori dell'endocitosi come quello che abbiamo identificato, RAB5A. Se un tessuto è più fluido riuscirà a passare in spazi interstiziali con più efficienza. E' quello che può avvenire in tumori: più fluidi sono, più metastatizzano. “ E' il primo passo – conclude Scita - per definire strategie al fine di interferire con questo processo ed in ultima analisi cercare di controllare la capacità di disseminazione di tumori. I prossimi passi sperimentali saranno nella direzione di validare i meccanismi identificati in sistemi complessi in tre dimensioni, per mimare in maniera più fedele possibile la crescita e la capacità invasiva di tumori solidi e individuare quindi i fattori molecolari che regolano modalità di migrazione collettiva e dimostrare la possibilità di utilizzarli come nuovi target diagnostici o terapeutici ”.

I risultati di questa ricerca non sarebbero stati possibili senza il sostegno fondamentale di AIRC, l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, dell'European Research Council e del MIUR.

Nature Materials DATA DI PUBBLICAZIONE: 30 gennaio 2017 TITOLO:Endocytic reawakening of motility in jammed epithelia

AUTORI:Chiara Malinverno, Salvatore Corallino, Fabio Giavazzi, Martin Bergert, Qingsen Li,Marco Leoni, Andrea Disanza, Emanuela Frittoli, Amanda Oldani, Emanuele Martini, Tobias Lendenmann, Gianluca Deflorian, Galina V. Beznoussenko,, Dimos Poulidakos, Kok Haur Ong, Marina Uroz, Xavier Trepas, Dario Parazzoli, Paolo Maiuri, Weimiao Yu, Aldo Ferrari, Roberto Cerbino, and Giorgio Scita 10.1038/NMAT4848

TUMORI: PIU' SONO FLUIDI E PIU' METASTATIZZANO

Si spostano in gruppo, secondo una modalità collettiva coordinata, come una folla che si accalca nell'angusto tunnel di una stazione di metropolitana nell'ora di punta e riesce a transitare in modo fluido solo se confluisce in un flusso di corrente compatto e ordinato.

Analogamente, le cellule adottano la migrazione collettiva come strategia di movimento principale nella formazione dei tessuti durante lo sviluppo dell'embrione così come nell'organismo adulto, passando dallo stato liquido a solido e viceversa, a seconda dalla necessità. La transizione da uno stato fluido a solido è necessaria per sviluppare, ad esempio, la proprietà cellulare di barriera tra l'esterno e l'interno in un tessuto e, al contrario, acquisire uno stato fluido può permettere a un tessuto di rimodellarsi, come nel caso di riparazione delle ferite. Mentre diventando solido un tessuto diventa immobile e refrattario allo sviluppo di tumori, transitare allo stato fluido ne facilita la plasticità, che in situazioni patologiche può essere sfruttata per facilitarne la disseminazione come nella metastatizzazione dei tumori solidi, i più diffusi nell'essere umano. Pressoché tutti i tessuti epiteliali e i tumori solidi si spostano difatti in modo collettivo, ottenendo così maggiore efficacia nell'invasione dell'organismo attraverso tessuti interstiziali e nell'ingenerare quindi tumori a distanza.

Le leggi che governano il movimento multicellulare e la transizione tra stato solido e liquido sono ancora scarsamente conosciute, così come lo sono le basi molecolari e biochimiche che le controllano. Uno studio pubblicato in questi giorni su *Nature Materials* a cura di Giorgio Scita, responsabile dell'unità di ricerca "Meccanismi di migrazione delle cellule tumorali" presso IFOM e professore all'Università degli Studi di Milano, e di Roberto Cerbino, professore di Fisica Applicata sempre nell'Ateneo milanese, ha segnato un passo avanti nella comprensione di questi meccanismi, grazie ad un approccio di ricerca integrato tra biologia e fisica dei materiali. " Nel corso degli ultimi anni - spiega Scita - è emerso come lo sviluppo di un tumore sia caratterizzato oltre che da alterazioni genetiche anche da complesse e dinamiche interazioni fisiche che le cellule tumorali stabiliscono tra di loro e con il tessuto circostante. Le forze che tengono unite le singole cellule per muoversi in modo coordinato, come le cellule comunicano tra di loro, come passano dallo stato solido a liquido e viceversa sono aspetti altrettanto importanti ma ancora oscuri, che stiamo cercando di chiarire grazie all'aiuto dei colleghi fisici. " Per comprendere le dinamiche comportamentali delle cellule all'interno di un tessuto epiteliale, il team di Cerbino lo ha trattato come fosse un materiale costituito da particelle inerti. " Ad una bassa densità - spiega Cerbino - le particelle si spostano inizialmente in modo disordinato e caotico, con una mobilità fluida, molto simile a quella delle molecole dell'acqua. Aumentando la densità il grado di libertà di ciascuna particella è limitata e il sistema va incontro ad una transizione che in fisica è proprio di un liquido che diventa vetroso e solido a seguito di un raffreddamento repentino."

Per interpretare il comportamento delle cellule, che inerti però non sono, i fisici dei materiali hanno utilizzato un modello bidimensionale in cui le cellule sono trattate come dei poligoni irregolari e in cui la loro interazione viene determinata dalla forma che adottano, a sua volta descritta da parametri semplici come il perimetro e l'area di ognuna. " Nel modello sviluppato - continua Cerbino - abbiamo integrato questa descrizione geometrica, con un meccanismo in grado di riprodurre la capacità che le cellule manifestano in particolari condizioni patologiche di migrare collettivamente, ovvero di orientare in modo coerente e su larga scala la direzione di movimento di ogni singola cellula rispetto alla propria vicina. Si tratta di un meccanismo di feedback del tutto simile a quello che spiega il moto collettivo degli stormi di uccelli o del movimento delle folle in situazioni di emergenza. I nostri risultati suggeriscono che, sorprendentemente, quando una particolare proteina è presente in modo superiore al dovuto, questo meccanismo geometrico agisce in modo molto efficiente

favorendo moti cellulari collettivi. ” Su questa proteina, RAB5A, che è un regolatore essenziale del processo di endocitosi preposto all'introduzione di sostanze all'interno della cellula, i ricercatori di IFOM hanno fatto in parallelo delle indagini a livello cellulare per riprodurre l'alterazione tipica dei tumori. I biologi hanno ingegnerizzato cellule di ghiandola mammaria in modo da elevare il livello di questa proteina, che è tipicamente molto espressa nei tumori più aggressivi della mammella. Sorprendentemente, questa semplice manipolazione è stata sufficiente a “risvegliare” la motilità di una popolazione cellulare andata incontro a solidificazione e a permettere l'acquisizione di movimenti collettivi fluidi e scorrevoli. Applicando tecniche di analisi proprie dei materiali inerti nonché sensori fluorescenti alle cellule in cui è espresso RAB5A è stato inoltre monitorato in tempo reale sia il movimento collettivo che il cambiamento di forma cellulare. Combinando, infine, specifici sensori dell'interazione tra una cellula e l'altra e tecniche di micro-fabbricazione è stato possibile misurare in diretta durante l'acquisizione di moti collettivi le forze esercitate nel gruppo per muoversi efficientemente in modo coordinato nella stessa direzione.

“ Con tecnologie di microscopia ottica ed elettronica - Illustra Scita - abbiamo potuto osservare sorprendentemente che un tessuto che dal punto di vista cinetico era silente e immobile, si sveglia in modo da generare nella massa cellulare delle correnti vorticose, rendendo il moto cellulare di nuovo fluido e scorrevole ma allo stesso tempo coordinato.” Si tratta dello stesso meccanismo che può verificarsi in una massa tumorale quando origina metastasi: pur essendo iperproliferante, e pertanto solida, questa può acquisire modalità fluide di movimento nel corso del suo sviluppo, per esempio se si altera uno dei regolatori dell'endocitosi come quello che abbiamo identificato, RAB5A. Se un tessuto è più fluido riuscirà a passare in spazi interstiziali con più efficienza. E' quello che può avvenire in tumori: più fluidi sono, più metastatizzano. “ E' il primo passo – conclude Scita - per definire strategie al fine di interferire con questo processo ed in ultima analisi cercare di controllare la capacità di disseminazione di tumori. I prossimi passi sperimentali saranno nella direzione di validare i meccanismi identificati in sistemi complessi in tre dimensioni, per mimare in maniera più fedele possibile la crescita e la capacità invasiva di tumori solidi e individuare quindi i fattori molecolari che regolano modalità di migrazione collettiva e dimostrare la possibilità di utilizzarli come nuovi target diagnostici o terapeutici ”.

I risultati di questa ricerca non sarebbero stati possibili senza il sostegno fondamentale di AIRC, l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, dell'European Research Council e del MIUR.

Nature Materials DATA DI PUBBLICAZIONE : 30 gennaio 2017 TITOLO: Endocytic reawakening of motility in jammed epithelia

AUTORI: Chiara Malinverno, Salvatore Corallino, Fabio Giavazzi, Martin Bergert, Qingsen Li, Marco Leoni, Andrea Disanza, Emanuela Frittoli, Amanda Oldani, Emanuele Martini, Tobias Lendenmann, Gianluca Deflorian, Galina V. Beznoussenko,, Dimos Poulidakos, Kok Haur Ong, Marina Uroz, Xavier Trepas, Dario Parazzoli, Paolo Maiuri, Weimiao Yu, Aldo Ferrari, Roberto Cerbino, and Giorgio Scita DOI: 10.1038/NMAT4848

ITALIANI SVELANO LEGGI DELLE METASTASI: CELLULE SI MUOVONO COME FOLLA IN METRO

Fonte: adnkronos.com Si spostano in gruppo, seguendo le stesse dinamiche di una folla che si accalca nell'angusto tunnel di una stazione di metropolitana nell'ora di punta. Ecco come migrano le cellule. Ed ecco come si formano le metastasi, principale causa di morte da tumore: la loro capacità di propagazione dipende dalla fluidità del movimento stesso. A fotografare il fenomeno e svelare i segreti degli spostamenti 'di massa' è stato un team di ricercatori italiani che, integrando biologia molecolare e fisica dei materiali, ha dimostrato che la capacità o meno delle cellule di migrare collettivamente, e quindi delle cellule tumorali di generare metastasi, dipende strettamente dai fattori di densità e di fluidità. Lo studio è stato condotto dall'Ifo e dall'università degli Studi di Milano ed è stato pubblicato su 'Nature Materials'. I risultati, spiegano gli esperti, sono cruciali per capire a fondo le dinamiche che si nascondono dietro alla metastatizzazione di tumori solidi. Individuare la chiave per bloccare la 'folla' cellulare potrebbe infatti aiutare a ridurre la diffusione nell'organismo agendo su specifici target terapeutici. Mentre diventando solido un tessuto diventa immobile e refrattario allo sviluppo di tumori, transitare allo stato fluido ne facilita la plasticità, che in situazioni patologiche può essere sfruttata per facilitarne la disseminazione come nella metastatizzazione dei tumori solidi, i più diffusi nell'uomo. E infatti, chiariscono gli autori del lavoro, pressoché tutti i tessuti epiteliali e i tumori solidi si spostano in modo collettivo, ottenendo così maggiore efficacia nell'invasione dell'organismo attraverso tessuti interstiziali e nell'ingenerare quindi tumori a distanza. Ma le leggi che governano il movimento multicellulare e la transizione tra stato solido e liquido sono ancora poco conosciute, così come le basi molecolari e biochimiche che le controllano. Lo studio italiano segna un passo avanti nella comprensione di questi meccanismi. La ricerca è stata curata da Giorgio Scita, responsabile all'Ifo dell'unità di ricerca 'Meccanismi di migrazione delle cellule tumorali' e professore della Statale di Milano, e da Roberto Cerbino, professore di Fisica applicata nell'ateneo milanese. "Nel corso degli ultimi anni - spiega Scita - è emerso come lo sviluppo di un tumore sia caratterizzato oltre che da alterazioni genetiche anche da complesse e dinamiche interazioni fisiche che le cellule tumorali stabiliscono tra di loro e con il tessuto circostante. Le forze che tengono unite le singole cellule per muoversi in modo coordinato, il modo in cui comunicano tra di loro e passano dallo stato solido a liquido e viceversa sono aspetti altrettanto importanti ma ancora oscuri, che stiamo cercando di chiarire grazie all'aiuto dei colleghi fisici". Per comprendere le dinamiche comportamentali delle cellule all'interno di un tessuto epiteliale, da un lato è entrato in gioco il team di Cerbino che ha osservato come "a una bassa densità le particelle si spostano inizialmente in modo disordinato e caotico, con una mobilità fluida, molto simile a quella delle molecole dell'acqua. Aumentando la densità il grado di libertà di ciascuna particella è limitata e il sistema va incontro a una transizione che in fisica è proprio di un liquido che diventa vetroso e solido a seguito di un raffreddamento repentino". Nel modello sviluppato, continua Cerbino, "abbiamo integrato la descrizione geometrica, con un meccanismo in grado di riprodurre la capacità che le cellule manifestano in particolari condizioni patologiche di migrare collettivamente, ovvero di orientare in modo coerente e su larga scala la direzione di movimento di ogni singola cellula rispetto alla vicina". Un meccanismo di feedback "del tutto simile a quello che spiega il moto collettivo degli stormi di uccelli o delle folle in situazioni di emergenza. I nostri risultati suggeriscono che, sorprendentemente, quando una particolare proteina è presente in modo superiore al dovuto, questo meccanismo geometrico agisce in modo molto efficiente favorendo moti cellulari collettivi". In parallelo i ricercatori di Ifo hanno ingegnerizzato cellule di ghiandola mammaria in modo da elevare il livello della proteina

RAB5A, che è tipicamente molto espressa nei tumori più aggressivi della mammella. Questa semplice manipolazione, spiegano, è stata sufficiente a 'risvegliare' la motilità di una popolazione cellulare andata incontro a solidificazione e a permettere l'acquisizione di movimenti collettivi fluidi e scorrevoli. "Con tecnologie di microscopia ottica ed elettronica - illustra Scita - abbiamo potuto osservare sorprendentemente che un tessuto che dal punto di vista cinetico era silente e immobile, si sveglia in modo da generare nella massa cellulare delle correnti vorticose, rendendo il moto cellulare di nuovo fluido e scorrevole ma allo stesso tempo coordinato". Si tratta dello stesso meccanismo che può verificarsi in una massa tumorale quando origina metastasi: "Pur essendo iperproliferante, e pertanto solida, questa può acquisire modalità fluide di movimento nel corso del suo sviluppo, per esempio se si altera uno dei regolatori dell'endocitosi come quello che abbiamo identificato, RAB5A". Se un tessuto è più fluido riuscirà a passare in spazi interstiziali con più efficienza. E' quello che può avvenire in tumori: più fluidi sono, più metastatizzano. La ricerca sostenuta da Airc, European Research Council e Miur, "è il primo passo - conclude Scita - per definire strategie al fine di interferire con questo processo e in ultima analisi cercare di controllare la capacità di disseminazione di tumori. I prossimi passi sperimentali saranno nella direzione di validare i meccanismi identificati in sistemi complessi in tre dimensioni, per mimare in maniera più fedele possibile la crescita e la capacità invasiva di tumori solidi e individuare quindi i fattori molecolari che regolano modalità di migrazione collettiva e dimostrare la possibilità di utilizzarli come nuovi target diagnostici o terapeutici".

TUMORI: RICERCATORI ITALIANI SVELANO LE LEGGI DELLA METASTASI, LE CELLULE SI MUOVONO COME LA FOLLA I

Si spostano in gruppo, seguendo le stesse dinamiche di una folla che si accalca nell'angusto tunnel di una stazione di metropolitana nell'ora di punta. Ecco come migrano le cellule. Ed ecco come si formano le metastasi, principale causa di morte da tumore: la loro capacità di propagazione dipende dalla fluidità del movimento stesso. A fotografare il fenomeno e svelare i segreti degli spostamenti 'di massa' è stato un team di ricercatori italiani che, integrando biologia molecolare e fisica dei materiali, ha dimostrato che la capacità o meno delle cellule di migrare collettivamente, e quindi delle cellule tumorali di generare metastasi, dipende strettamente dai fattori di densità e di fluidità. Lo studio è stato condotto dall'Ifo e dall'università degli Studi di Milano ed è stato pubblicato su 'Nature Materials'. I risultati, spiegano gli esperti, sono cruciali per capire a fondo le dinamiche che si nascondono dietro alla metastatizzazione di tumori solidi. Individuare la chiave per bloccare la 'folla' cellulare potrebbe infatti aiutare a ridurre la diffusione nell'organismo agendo su specifici target terapeutici. Mentre diventando solido un tessuto diventa immobile e refrattario allo sviluppo di tumori, transitare allo stato fluido ne facilita la plasticità, che in situazioni patologiche può essere sfruttata per facilitarne la disseminazione come nella metastatizzazione dei tumori solidi, i più diffusi nell'uomo. E infatti, chiariscono gli autori del lavoro, pressoché tutti i tessuti epiteliali e i tumori solidi si spostano in modo collettivo, ottenendo così maggiore efficacia nell'invasione dell'organismo attraverso tessuti interstiziali e nell'ingenerare quindi tumori a distanza. Ma le leggi che governano il movimento multicellulare e la transizione tra stato solido e liquido sono ancora poco conosciute, così come le basi molecolari e biochimiche che le controllano. Lo studio italiano segna un passo avanti nella comprensione di questi meccanismi. La ricerca è stata curata da Giorgio Scita, responsabile all'Ifo dell'unità di ricerca 'Meccanismi di migrazione delle cellule tumorali' e professore della Statale di Milano, e da Roberto Cerbino, professore di Fisica applicata nell'ateneo milanese. "Nel corso degli ultimi anni - spiega Scita - è emerso come lo sviluppo di un tumore sia caratterizzato oltre che da alterazioni genetiche anche da complesse e dinamiche interazioni fisiche che le cellule tumorali stabiliscono tra di loro e con il tessuto circostante. Le forze che tengono unite le singole cellule per muoversi in modo coordinato, il modo in cui comunicano tra di loro e passano dallo stato solido a liquido e viceversa sono aspetti altrettanto importanti ma ancora oscuri, che stiamo cercando di chiarire grazie all'aiuto dei colleghi fisici". Per comprendere le dinamiche comportamentali delle cellule all'interno di un tessuto epiteliale, da un lato è entrato in gioco il team di Cerbino che ha osservato come "a una bassa densità le particelle si spostano inizialmente in modo disordinato e caotico, con una mobilità fluida, molto simile a quella delle molecole dell'acqua. Aumentando la densità il grado di libertà di ciascuna particella è limitata e il sistema va incontro a una transizione che in fisica è proprio di un liquido che diventa vetroso e solido a seguito di un raffreddamento repentino". Nel modello sviluppato, continua Cerbino, "abbiamo integrato la descrizione geometrica, con un meccanismo in grado di riprodurre la capacità che le cellule manifestano in particolari condizioni patologiche di migrare collettivamente, ovvero di orientare in modo coerente e su larga scala la direzione di movimento di ogni singola cellula rispetto alla vicina". Un meccanismo di feedback "del tutto simile a quello che spiega il moto collettivo degli stormi di uccelli o delle folle in situazioni di emergenza. I nostri risultati suggeriscono che, sorprendentemente, quando una particolare proteina è presente in modo superiore al dovuto, questo meccanismo geometrico agisce in modo molto efficiente favorendo moti cellulari collettivi". In parallelo i ricercatori di Ifo hanno ingegnerizzato cellule di ghiandola mammaria in modo da elevare il livello della proteina

RAB5A, che è tipicamente molto espressa nei tumori più aggressivi della mammella. Questa semplice manipolazione, spiegano, è stata sufficiente a 'risvegliare' la motilità di una popolazione cellulare andata incontro a solidificazione e a permettere l'acquisizione di movimenti collettivi fluidi e scorrevoli. "Con tecnologie di microscopia ottica ed elettronica - illustra Scita - abbiamo potuto osservare sorprendentemente che un tessuto che dal punto di vista cinetico era silente e immobile, si sveglia in modo da generare nella massa cellulare delle correnti vorticosi, rendendo il moto cellulare di nuovo fluido e scorrevole ma allo stesso tempo coordinato". Si tratta dello stesso meccanismo che può verificarsi in una massa tumorale quando origina metastasi: "Pur essendo iperproliferante, e pertanto solida, questa può acquisire modalità fluide di movimento nel corso del suo sviluppo, per esempio se si altera uno dei regolatori dell'endocitosi come quello che abbiamo identificato, RAB5A". Se un tessuto è più fluido riuscirà a passare in spazi interstiziali con più efficienza. E' quello che può avvenire in tumori: più fluidi sono, più metastatizzano. La ricerca sostenuta da Airc, European Research Council e Miur, "è il primo passo - conclude Scita - per definire strategie al fine di interferire con questo processo e in ultima analisi cercare di controllare la capacità di disseminazione di tumori. I prossimi passi sperimentali saranno nella direzione di validare i meccanismi identificati in sistemi complessi in tre dimensioni, per mimare in maniera più fedele possibile la crescita e la capacità invasiva di tumori solidi e individuare quindi i fattori molecolari che regolano modalità di migrazione collettiva e dimostrare la possibilità di utilizzarli come nuovi target diagnostici o terapeutici".

TUMORE: SCOPERTO COME SI FORMANO E RIPRODUCONO LE METASTASI

Le metastasi sono la principale causa di morte per tumore, visto che proprio loro sono le responsabili del propagandarsi della malattia. Ma come fanno a migrare nel corpo? I ricercatori l'hanno finalmente scoperto.

Un gruppo di ricercatori italiani dell'Ifo e dell'Università degli studi di Milano hanno pubblicato una ricerca su Nature Materials che rivela dettagli importanti per capire più a fondo le dinamiche che si celano dietro alla formazione e alla moltiplicazione delle metastasi, ovvero quel fenomeno che può essere definito "metastatizzazione di tumori solidi". Gli scienziati hanno fotografato il modo in cui le metastasi si muovono nel corpo, ovvero spostandosi in gruppo come farebbe una folla accalcata in metropolitana nell'ora di punta. La velocità di propagazione dipende dalla fluidità del movimento stesso e questo dettaglio potrebbe rivelarsi fondamentale per riuscire a ridurre in futuro la loro diffusione nell'organismo.

Le metastasi sono ovviamente la principale causa di morte per tumore e individuare la chiave per bloccare la "folla" sopra descritta potrebbe rivelarsi davvero salvifico. A questo punto occorre agire sull'organismo per limitare fluidità e densità, i due fattori che permettono alle cellule tumorali di generare metastasi. Se un tessuto diventa immobile, infatti, riesce anche ad essere refrattario allo sviluppo dei tumori. Purtroppo le leggi che governano il movimento multicellulare nonché la transizione tra stato solido e stato liquido restano ancora pressoché sconosciute ed è proprio da questo punto che bisognerà ripartire. La chiave si nasconde nella scienza molecolare e biochimica ma lo studio italiano segna un importante passo in avanti nella comprensione di tali meccanismi. Mai nessuno prima d'ora era stato in grado di fotografare la situazione così nel dettaglio. La conclusione dei ricercatori è che lo sviluppo di un tumore è caratterizzato da alterazioni genetiche ma anche da complesse interazioni tra le cellule tumorali e il tessuto circostante. Si tratta quindi dell'inizio di una nuova strategia per bloccare i tumori: interferire in questo processo per poi controllare la capacità di disseminazione delle metastasi, bloccando le migrazioni collettive grazie a nuovi target diagnostici o terapeutici.

LEGGI ANCHE: UMBERTO VERONESI, LE SCOPERTE PIÙ IMPORTANTI, LE FRASI PIÙ CELEBRI

RICERCATORI ITALIANI SCOPRONO UN POSSIBILE MODO PER METTERE UN FRENO ALLE METASTASI

Uno studio italiano condotto dall'IFOM e dall'Università degli Studi di Milano e pubblicato in questi giorni su Nature Materials dimostra che la capacità o meno dei tumori di dare origine a metastasi dipende strettamente dai fattori di densità e di fluidità.

Per spiegare nei dettagli questi concetti occorre fare un esempio pratico. Le cellule metastatiche spostano in gruppo, secondo una modalità collettiva coordinata, come una folla che si accalca in uno stretto tunnel di una stazione di metropolitana all'ora di punta.

E riesce a transitare in modo fluido solo se confluisce in un flusso di corrente compatto e ordinato.

Queste cellule tumorali adottano la migrazione collettiva come strategia di movimento principale. Lo stesso tipo di spostamento che si verifica nella formazione dei tessuti durante lo sviluppo dell'embrione. I quali riescono a passare dallo stato liquido a quello solido e viceversa, a seconda della necessità.

La transizione da uno stato fluido a solido è necessaria per sviluppare, per esempio, la proprietà cellulare di barriera tra l'esterno e l'interno in un tessuto e, al contrario, acquisire uno stato fluido può permettere a un tessuto di rimodellarsi, come nel caso di riparazione delle ferite.

Mentre diventando solido un tessuto diventa immobile e refrattario allo sviluppo di tumori, transitare allo stato fluido ne facilita la plasticità, che in situazioni patologiche può essere sfruttata per facilitarne la disseminazione come nella metastatizzazione dei tumori solidi, i più diffusi nell'essere umano.

Pressoché tutti i tessuti epiteliali e i tumori solidi si spostano difatti in modo collettivo, ottenendo così maggiore efficacia nell'invasione dell'organismo attraverso tessuti interstiziali e nell'ingenerare quindi tumori a distanza.

Le leggi che governano il movimento multicellulare e la transizione tra stato solido e liquido sono ancora scarsamente conosciute, così come lo sono le basi molecolari e biochimiche che le controllano.

Lo studio pubblicato da Giorgio Scita, responsabile dell'unità di ricerca "Meccanismi di migrazione delle cellule tumorali" presso IFOM e docente all'Università degli Studi di Milano, e Roberto Cerbino, professore di fisica applicata sempre nell'Ateneo milanese, ha segnato un passo avanti nella comprensione di questi meccanismi, grazie ad un approccio di ricerca integrato tra biologia e fisica dei materiali.

«Nel corso degli ultimi anni – spiega Scita – è emerso come lo sviluppo di un tumore sia caratterizzato oltre che da alterazioni genetiche anche da complesse e dinamiche interazioni fisiche che le cellule tumorali stabiliscono tra di loro e con il tessuto circostante. Le forze che tengono unite le singole cellule per muoversi in modo coordinato, come le cellule comunicano tra di loro, come passano dallo stato solido a liquido e viceversa sono aspetti altrettanto importanti ma ancora oscuri, che stiamo cercando di chiarire grazie all'aiuto dei colleghi fisici».

Per comprendere le dinamiche comportamentali delle cellule all'interno di un tessuto epiteliale, il team di Cerbino lo ha trattato come fosse un materiale costituito da particelle inerti.

«A una bassa densità – spiega Cerbino – le particelle si spostano inizialmente in modo disordinato e caotico, con una mobilità fluida, molto simile a quella delle molecole dell'acqua. Aumentando la densità il grado di libertà di ciascuna particella è limitata e il sistema va incontro ad una transizione che in fisica è proprio di un liquido che diventa vetroso e solido a seguito di un raffreddamento repentino».

Per interpretare il comportamento delle cellule, che inerti però non sono, i fisici dei materiali hanno utilizzato un modello bidimensionale in cui le cellule sono trattate come dei poligoni irregolari e in cui la loro interazione viene determinata dalla forma che adottano, a sua volta descritta da parametri semplici come il perimetro e l'area di ognuna.

«Nel modello sviluppato – continua Cerbino – abbiamo integrato questa descrizione geometrica, con un meccanismo in grado di riprodurre la capacità che le cellule manifestano in particolari condizioni patologiche di migrare collettivamente, ovvero di orientare in modo

coerente e su larga scala la direzione di movimento di ogni singola cellula rispetto alla propria vicina. Si tratta di un meccanismo di feedback del tutto simile a quello che spiega il moto collettivo degli stormi di uccelli o del movimento delle folle in situazioni di emergenza. I nostri risultati suggeriscono che, sorprendentemente, quando una particolare proteina è presente in modo superiore al dovuto, questo meccanismo geometrico agisce in modo molto efficiente favorendo moti cellulari collettivi».

Su questa proteina, RAB5A, che è un regolatore essenziale del processo di endocitosi preposto all'introduzione di sostanze all'interno della cellula, i ricercatori di IFOM hanno fatto in parallelo delle indagini a livello cellulare per riprodurre l'alterazione tipica dei tumori.

Hanno in pratica ingegnerizzato cellule di ghiandola mammaria in modo da elevare il livello di questa proteina, che è tipicamente molto espressa nei tumori più aggressivi della mammella.

Questa semplice manipolazione è stata sufficiente a "risvegliare" la motilità di una popolazione cellulare andata incontro a solidificazione e a permettere l'acquisizione di movimenti collettivi fluidi e scorrevoli.

Applicando tecniche di analisi proprie dei materiali inerti nonché sensori fluorescenti alle cellule in cui è espresso RAB5A è stato inoltre monitorato in tempo reale sia il movimento collettivo che il cambiamento di forma cellulare.

Combinando, infine, specifici sensori dell'interazione tra una cellula e l'altra e tecniche di micro-fabbricazione è stato possibile misurare in diretta durante l'acquisizione di moti collettivi le forze esercitate nel gruppo per muoversi efficientemente in modo coordinato nella stessa direzione.

«Con tecnologie di microscopia ottica ed elettronica – illustra Scita – abbiamo potuto osservare sorprendentemente che un tessuto che dal punto di vista cinetico era silente e immobile, si sveglia in modo da generare nella massa cellulare delle correnti vorticosi, rendendo il moto cellulare di nuovo fluido e scorrevole ma allo stesso tempo coordinato».

Si tratta dello stesso meccanismo che può verificarsi in una massa tumorale quando origina metastasi: pur essendo iperproliferante, e pertanto solida, questa può acquisire modalità fluide di movimento nel corso del suo sviluppo, per esempio se si altera uno dei regolatori dell'endocitosi come quello che abbiamo identificato, RAB5A.

Se un tessuto è più fluido riuscirà a passare in spazi interstiziali con più efficienza.

È quello che può avvenire in tumori: più fluidi sono, più metastatizzano.

«È il primo passo – conclude Scita – per definire strategie al fine di interferire con questo processo e in ultima analisi cercare di controllare la capacità di disseminazione di tumori. I prossimi passi sperimentali saranno nella direzione di validare i meccanismi identificati in sistemi complessi in tre dimensioni, per mimare in maniera più fedele possibile la crescita e la capacità invasiva di tumori solidi e individuare quindi i fattori molecolari che regolano modalità di migrazione collettiva e dimostrare la possibilità di utilizzarli come nuovi target diagnostici o terapeutici».

I risultati di questa ricerca non sarebbero stati possibili senza il sostegno fondamentale di AIRC, l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, dell'European Research Council e del MIUR.

TUMORI, LA SCOPERTA DEI RICERCATORI ITALIANI: ECCO COME SI MUOVONO LE METASTASI

Un team di ricercatori italiani ha fotografato la formazione e il movimento delle metastasi, principale cause dei tumori mortali. Avete presente la folla senza soluzione di continuità che si accalca per cercare un posto in Metro durante l'ora di punta? Ebbene, è così che si formano e muovono le metastasi, cioè quelle cellule maligne che poi vanno a formare i tumori. Lo hanno scoperto attraverso delle fotografie alcuni ricercatori italiani dell'Università degli Studi di Milano: lo studio del fenomeno è stato condotto dall'Ifom ed è stato pubblicato su "Nature Materials". Integrando biologia fisica e molecolare dei materiali, gli studiosi hanno scoperto che le cellule tumorali riescono a migrare collettivamente e generare metastasi: ciò però dipende dai fattori di densità e fluidità. I risultati di questa ricerca sono importanti per più aspetti: innanzitutto perché grazie ad esso si fa un notevole passo avanti per la comprensione di questo fenomeno. Ovviamente l'obiettivo è cercare di trovare la chiave per bloccare questa folla di cellule rideucendone in questo modo la diffusione nell'intero organismo. Tuttavia le leggi che regolano il movimento multicellulare e la transizione da stato solido a liquido sono attualmente ancora poco conosciute. Questo studio però ci fa sperare per il futuro, come spiega Giorgio Scita, responsabile all'Ifom dell'unità di ricerca "Meccanismi di migrazione delle cellule tumorali". Ecco le sue parole: " Nel corso degli ultimi anni è emerso come lo sviluppo di un tumore sia caratterizzato oltre che da alterazioni genetiche anche da complesse e dinamiche interazioni fisiche che le cellule tumorali stabiliscono tra di loro e con il tessuto circostante. Le forze che tengono unite le singole cellule per muoversi in modo coordinato, il modo in cui comunicano tra di loro e passano dallo stato solido a liquido e viceversa sono aspetti altrettanto importanti ma ancora oscuri, che stiamo cercando di chiarire grazie all'aiuto dei colleghi fisici

LE CELLULE SI MUOVO IN GRUPPO. PUNTO DEBOLE CONTRO I TUMORI?

Avete presente la metropolitana all'ora di punta? Piena di gente che si muove tutta insieme verso una direzione che è quella dei binari? Ecco, così fanno le cellule nei tessuti del nostro organismo. A scoprirne il meccanismo, che potrebbe aprire nuovi scenari nella lotta alle metastasi tumorali, è uno studio condotto dai ricercatori dell'Istituto Firc di Oncologia Molecolare (Ifom) e dell'Università Statale di Milano, pubblicato su Nature Materials. La ricerca Lo studio, che unisce tecniche di indagine di biologia molecolare a quelle di fisica dei materiali, dimostra che il movimento collettivo delle cellule è favorito quando è presente un eccesso di proteina RAB5A : si tratta di una molecola essenziale per il controllo del processo di endocitosi con cui la cellula introduce al suo interno delle sostanze presenti nell'ambiente esterno, catturandole attraverso delle insenature della membrana cellulare che formano dei veri e propri 'sacchetti'. Per osservare in diretta gli effetti di questa proteina sulla motilità cellulare, i ricercatori hanno 'ritoccato' delle cellule di ghiandola mammaria coltivate in laboratorio elevando i livelli di RAB5A, tipicamente molto espressa nei tumori più aggressivi della mammella. Questa semplice manipolazione è stata sufficiente a 'risvegliare' la motilità di una popolazione cellulare andata incontro a solidificazione e a permettere l'acquisizione di movimenti collettivi fluidi e scorrevoli. Lo stesso meccanismo si verifica quando una massa tumorale da' origine a metastasi: pur essendo solida, nel suo sviluppo può acquisire modalità fluide di movimento. Secondo Giorgio Scita dell'Ifom, questo studio rappresenta il primo passo per "cercare di controllare la capacità di disseminazione dei tumori". Il prossimo obiettivo è quello di verificare se gli stessi meccanismi avvengano anche in sistemi cellulari più complessi, coltivati in 3D e dunque più fedeli alla realtà, in modo da individuare nuovi fattori molecolari come RAB5A che possano diventare target diagnostici o terapeutici.

TUMORI, LA SCOPERTA DEI RICERCATORI ITALIANI CHE SVELANO COME SI FORMANO E RIPRODUCONO LE METASTASI:

Si spostano in gruppo, seguendo le stesse dinamiche di una folla che si accalca nell'angusto tunnel di una stazione di metropolitana nell'ora di punta. Ecco come migrano le cellule. Ed ecco come si formano le metastasi, principale causa di morte da tumore: la loro capacità di propagazione dipende dalla fluidità del movimento stesso.

A fotografare il fenomeno e svelare i segreti degli spostamenti di massa è stato un team di ricercatori italiani che, integrando biologia molecolare e fisica dei materiali, ha dimostrato che la capacità o meno delle cellule di migrare collettivamente, e quindi delle cellule tumorali di generare metastasi, dipende strettamente dai fattori di densità e di fluidità.

I risultati di questa ricerca sono importanti per più aspetti: innanzitutto perché grazie ad esso si fa un notevole passo avanti per la comprensione di questo fenomeno. Ovviamente l'obiettivo è cercare di trovare la chiave per bloccare questa folla di cellule riducendone in questo modo la diffusione nell'intero organismo. Tuttavia le leggi che regolano il movimento multicellulare e la transizione da stato solido a liquido sono attualmente ancora poco conosciute.

La chiave si nasconde nella scienza molecolare e biochimica ma lo studio italiano segna un importante passo in avanti nella comprensione di tali meccanismi. Mai nessuno prima d'ora era stato in grado di fotografare la situazione così nel dettaglio. La conclusione dei ricercatori è che lo sviluppo di un tumore è caratterizzato da alterazioni genetiche ma anche da complesse interazioni tra le cellule tumorali e il tessuto circostante. Si tratta quindi dell'inizio di una nuova strategia per bloccare i tumori: interferire in questo processo per poi controllare la capacità di disseminazione delle metastasi, bloccando le migrazioni collettive grazie a nuovi target diagnostici o terapeutici.

Lo studio, guidato da Giorgio Scita, docente di Patologia generale all'Università Statale e responsabile dell'Unità di ricerca "Meccanismi di migrazione delle cellule tumorali" presso IFOM, e da Roberto Cerbino, professore di Fisica applicata sempre presso l'Ateneo di via Festa del Perdono - si basa su un approccio di ricerca integrato tra biologia e fisica dei materiali.

"Nel corso degli ultimi anni - spiega il professor Scita - è emerso come lo sviluppo di un tumore sia caratterizzato, oltre che da alterazioni genetiche, anche da complesse e dinamiche interazioni fisiche che le cellule tumorali stabiliscono tra di loro e con il tessuto circostante. Le forze che tengono unite le singole cellule per muoversi in modo coordinato - come le cellule comunicano tra di loro, come passano dallo stato solido a liquido e viceversa, spiegano - sono aspetti altrettanto importanti ma ancora oscuri, che stiamo cercando di chiarire grazie all'aiuto dei colleghi fisici".

Per comprendere le dinamiche comportamentali delle cellule all'interno di un tessuto epiteliale, si legge nella ricerca, il team di Cerbino lo ha trattato come fosse un materiale costituito da particelle inerti.

Ad una bassa densità spiega Cerbino le particelle si spostano inizialmente in modo disordinato e caotico, con una mobilità fluida, molto simile a quella delle molecole dell'acqua. Aumentando la densità il grado di libertà di ciascuna particella è limitata e il sistema va incontro ad una transizione che in fisica è proprio di un liquido che diventa vetroso e solido a seguito di un raffreddamento repentino.

Scita conclude l'analisi dello studio esprimendo soddisfazione per i risultati ottenuti:

Con tecnologie di microscopia ottica ed elettronica abbiamo potuto osservare sorprendentemente che un tessuto che dal punto di vista cinetico era silente e immobile, si sveglia in modo da generare nella massa cellulare delle correnti vorticosi, rendendo il moto cellulare di nuovo fluido e scorrevole ma allo stesso tempo coordinato. Questa

ricerca è il primo passo per definire strategie al fine di interferire con questo processo e in ultima analisi cercare di controllare la capacità di disseminazione di tumori. I prossimi passi sperimentali saranno nella direzione di validare i meccanismi identificati in sistemi complessi in tre dimensioni, per mimare in maniera più fedele possibile la crescita e la capacità invasiva di tumori solidi e individuare quindi i fattori molecolari che regolano modalità di migrazione collettiva e dimostrare la possibilità di utilizzarli come nuovi target diagnostici o terapeutici.

TUMORI, IDENTIFICATO ABC DELLA MALATTIA. IN FUTURO POTREBBE FORNIRE CHIAVI PER NUOVI FARMACI

Esiste un corredo minimo di geni capace di fornire alle cellule dei tumori l'essenziale per sopravvivere: è una sorta di Abc della malattia. È stato individuato – riporta l'Ansa – dopo aver passato in rassegna un grandissimo numero di geni e adesso potrebbe fornire nuove armi anticancro, molto più efficaci di quelle attuali. Ad aprire questa nuova strada è la ricerca condotta negli Stati Uniti e pubblicata nell'edizione online della rivista Cell. È nata dalla collaborazione fra gli istituti Whitehead e Broad. Quest'ultimo fa capo a Massachusetts Institute of Technology (Mit) e Università di Harvard. “È una scoperta estremamente significativa e importante, sia per il risultato che ha ottenuto, sia per la tecnologia utilizzata”, ha detto Fabrizio d'Adda di Fagagna, ricercatore all'Istituto Firc di Oncologia Molecolare (Ifom) di Milano e dell'Istituto di Genetica Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche (Igm-Cnr) di Pavia. “È sicuramente un approccio potente perché permette di individuare i punti deboli di un tumore, in modo da non attaccare la mutazione, ma i geni essenziali alla sopravvivenza della cellula malata”. Il risultato, ha aggiunto, è anche una ricaduta importante del Progetto Genoma Umano, che nel 2000 ha fornito la mappa del Dna dell'uomo. Coordinati da Tim Wang e David M. Sabatini, entrambi del Mit, i ricercatori sono partiti dai 18.000 geni del corredo umano e li hanno disattivati a uno a uno, per vedere quali di essi avessero un ruolo attivo nei tumori. Per farlo hanno utilizzato la tecnica che riscrive il Dna, chiamata Crispr (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Una prima scrematura è stata fatta confrontando la mappa del Dna con le sequenze dei tumori: questo ha permesso di selezionare i geni responsabili di mutazioni più ‘superficiali’ e quelli cruciali per la sopravvivenza delle cellule malate. Questa operazione è stata fatta per ognuna delle 14 linee di cellule della leucemia mieloide acuta, nelle quali è attivo un gene legato ai tumori chiamato oncogene Ras, che da tempo si cerca di sconfiggere con i farmaci, ma senza risultato. Così i ricercatori hanno deciso di aggirare l'ostacolo e sono andati a cercare i geni senza i quali le cellule con l'oncogene Ras non riescono a sopravvivere. Questi geni, quelli essenziali alla sopravvivenza delle cellule malate, possono diventare adesso il bersaglio di nuovi farmaci. È anche possibile che contro alcuni di essi possano funzionare farmaci già utilizzati possano funzionare. Di sicuro è stata aperta una strada, e quanto è stato fatto in questa ricerca potrà essere applicato a molte altre forme di tumore. L'articolo Tumori, identificato Abc della malattia. In futuro potrebbe fornire chiavi per nuovi farmaci proviene da Il Fatto Quotidiano.

TUMORI, IDENTIFICATO ABC DELLA MALATTIA. IN FUTURO POTREBBE FORNIRE CHIAVI PER NUOVI FARMACI

Esiste un corredo minimo di geni capace di fornire alle cellule dei tumori l'essenziale per sopravvivere: è una sorta di Abc della malattia. È stato individuato – riporta l'Ansa – dopo aver passato in rassegna un grandissimo numero di geni e adesso potrebbe fornire nuove armi anticancro, molto più efficaci di quelle attuali. Ad aprire questa nuova strada è la ricerca condotta negli Stati Uniti e pubblicata nell'edizione online della rivista Cell. È nata dalla collaborazione fra gli istituti Whitehead e Broad. Quest'ultimo fa capo a Massachusetts Institute of Technology (Mit) e Università di Harvard. “È una scoperta estremamente significativa e importante, sia per il risultato che ha ottenuto, sia per la tecnologia utilizzata”, ha detto Fabrizio d'Adda di Fagagna, ricercatore all'Istituto Firc di Oncologia Molecolare (Ifom) di Milano e dell'Istituto di Genetica Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche (Igm-Cnr) di Pavia. “È sicuramente un approccio potente perché permette di individuare i punti deboli di un tumore, in modo da non attaccare la mutazione, ma i geni essenziali alla sopravvivenza della cellula malata”. Il risultato, ha aggiunto, è anche una ricaduta importante del Progetto Genoma Umano, che nel 2000 ha fornito la mappa del Dna dell'uomo. Coordinati da Tim Wang e David M. Sabatini, entrambi del Mit, i ricercatori sono partiti dai 18.000 geni del corredo umano e li hanno disattivati a uno a uno, per vedere quali di essi avessero un ruolo attivo nei tumori. Per farlo hanno utilizzato la tecnica che riscrive il Dna, chiamata Crispr (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Una prima scrematura è stata fatta confrontando la mappa del Dna con le sequenze dei tumori: questo ha permesso di selezionare i geni responsabili di mutazioni più ‘superficiali’ e quelli cruciali per la sopravvivenza delle cellule malate. Questa operazione è stata fatta per ognuna delle 14 linee di cellule della leucemia mieloide acuta, nelle quali è attivo un gene legato ai tumori chiamato oncogene Ras, che da tempo si cerca di sconfiggere con i farmaci, ma senza risultato. Così i ricercatori hanno deciso di aggirare l'ostacolo e sono andati a cercare i geni senza i quali le cellule con l'oncogene Ras non riescono a sopravvivere. Questi geni, quelli essenziali alla sopravvivenza delle cellule malate, possono diventare adesso il bersaglio di nuovi farmaci. È anche possibile che contro alcuni di essi possano funzionare farmaci già utilizzati possano funzionare. Di sicuro è stata aperta una strada, e quanto è stato fatto in questa ricerca potrà essere applicato a molte altre forme di tumore.

TUMORI | IDENTIFICATO ABC DELLA MALATTIA IN FUTURO POTREBBE FORNIRE CHIAVI PER NUOVI

Esiste un corredo minimo di geni capace di fornire alle cellule dei Tumori l'essenziale per... Tumori, identificato Abc della malattia. In futuro potrebbe fornire chiavi per nuovi farmaci (Di giovedì 2 febbraio 2017) Esiste un corredo minimo di geni capace di fornire alle cellule dei Tumori l'essenziale per sopravvivere: è una sorta di Abc della malattia. È stato individuato – riporta l'Ansa – dopo aver passato in rassegna un grandissimo numero di geni e adesso potrebbe fornire nuove armi anticancro, molto più efficaci di quelle attuali. Ad aprire questa nuova strada è la ricerca condotta negli Stati Uniti e pubblicata nell'edizione online della rivista Cell. È nata dalla collaborazione fra gli istituti Whitehead e Broad. Quest'ultimo fa capo a Massachusetts Institute of Technology (Mit) e Università di Harvard. "È una scoperta estremamente significativa e importante, sia per il risultato che ha ottenuto, sia per la tecnologia utilizzata", ha detto Fabrizio d'Adda di Fagagna, ricercatore l'Istituto Firc di Oncologia Molecolare (Ifom) di Milano e dell'Istituto di...

TUMORI, IDENTIFICATO ABC DELLA MALATTIA. IN FUTURO POTREBBE FORNIRE CHIAVI PER NUOVI FARMACI

Esiste un corredo minimo di geni capace di fornire alle cellule dei tumori l'essenziale per sopravvivere: è una sorta di Abc della malattia. È stato individuato – riporta l'Ansa – dopo aver passato in rassegna un grandissimo numero di geni e adesso potrebbe fornire nuove armi anticancro, molto più efficaci di quelle attuali. Ad aprire questa nuova strada è la ricerca condotta negli Stati Uniti e pubblicata nell'edizione online della rivista Cell. È nata dalla collaborazione fra gli istituti Whitehead e Broad. Quest'ultimo fa capo a Massachusetts Institute of Technology (Mit) e Università di Harvard. “È una scoperta estremamente significativa e importante, sia per il risultato che ha ottenuto, sia per la tecnologia utilizzata”, ha detto Fabrizio d'Adda di Fagagna, ricercatore I'Istituto Firc di Oncologia Molecolare (Ifom) di Milano e dell'Istituto di Genetica Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche (Igm-Cnr) di Pavia. “È sicuramente un approccio potente perché permette di individuare i punti deboli di un tumore, in modo da non attaccare la mutazione, ma i geni essenziali alla sopravvivenza della cellula malata”. Il risultato, ha aggiunto, è anche una ricaduta importante del Progetto Genoma Umano, che nel 2000 ha fornito la mappa del Dna dell'uomo. Coordinati da Tim Wang e David M. Sabatini, entrambi del Mit, i ricercatori sono partiti dai 18.000 geni del corredo umano e li hanno disattivati a uno a uno, per vedere quali di essi avessero un ruolo attivo nei tumori. Per farlo hanno utilizzato la tecnica che riscrive il Dna, chiamata Crispr (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Una prima scrematura è stata fatta confrontando la mappa del Dna con le sequenze dei tumori: questo ha permesso di selezionare i geni responsabili di mutazioni più 'superficiali' e quelli cruciali per la sopravvivenza delle cellule malate. Questa operazione è stata fatta per ognuna delle 14 linee di cellule della leucemia mieloide acuta, nelle quali è attivo un gene legato ai tumori chiamato oncogene Ras, che da tempo si cerca di sconfiggere con i farmaci, ma senza risultato. Così i ricercatori hanno deciso di aggirare l'ostacolo e sono andati a cercare i geni senza i quali le cellule con l'oncogene Ras non riescono a sopravvivere. Questi geni, quelli essenziali alla sopravvivenza delle cellule malate, possono diventare adesso il bersaglio di nuovi farmaci. È anche possibile che contro alcuni di essi possano funzionare farmaci già utilizzati possano funzionare. Di sicuro è stata aperta una strada, e quanto è stato fatto in questa ricerca potrà essere applicato a molte altre forme di tumore. Gentile lettore, puoi manifestare liberamente la tua opinione ma ricorda che la pubblicazione dei commenti è sospesa dalle 22 alle 7, che i commenti per ogni articolo saranno chiusi dopo 48 ore, il massimo di caratteri consentito per ogni messaggio è di 1.500 e che ogni utente può postare al massimo 50 commenti alla settimana. Abbiamo deciso di impostare questi limiti per migliorare la qualità del dibattito. È necessario attenersi Termini e Condizioni di utilizzo del sito (in particolare punti 3 e 5): evitare gli insulti, le accuse senza fondamento e mantenersi in tema con la discussione. Tutti i commenti saranno pubblicati dopo essere stati letti e approvati, ad eccezione di quelli pubblicati dagli utenti in white list (vedere il punto 3 della nostra policy). Infine non è consentito accedere al servizio tramite account multipli. La Redazione

CANCRO, ECCO COME BLOCCARE LA METASTASI. LA RICERCA DELL'IFOM DI MILANO

La nuova ricerca Ifom spiega come le cellule tumorali causano le metastasi Di Ludovica Carlesi Manusardi Circa due anni era uscito su questo giornale un articolo nel quale veniva descritto quale strategia le cellule tumorali sono in grado di mettere in atto per facilitare la loro opera distruttiva di un tessuto. Una ricerca dell'Istituto Ifom-Airc di Milano era riuscita a dimostrare che le cellule "cattive" responsabili della metastasi migrano all'interno dell'organismo in gruppi e si muovono in modo autonomo e apparentemente casuale, ma perfettamente coordinato e compatto. Come nel caso degli uccelli c'è un leader che guida il gruppo, indicando le strategie di movimento e la rotta della migrazione e che, per garantire una efficacia maggiore, viene sostituito durante la migrazione da un collega più fresco per consentire di raggiungere la destinazione dove proliferare. A distanza di due anni, sempre l'Ifom ha fatto un enorme passo avanti e ha pubblicato in questi giorni su Nature Materials una ricerca che ha dimostrato che la capacità o meno delle cellule di migrare collettivamente, e quindi delle cellule tumorali di generare metastasi, dipende strettamente da fattori tipici della fisica dei materiali come la densità e la fluidità del tessuto. Si tratta di un'acquisizione fondamentale soprattutto per la metastatizzazione di tumori solidi e per individuare la chiave capace di bloccare la "folla" cellulare e ridurre la diffusione nell'organismo agendo su specifici target terapeutici. La ricerca si è basata su uno studio completamente nuovo che coinvolge la biologia molecolare e la fisica dei materiali e dimostra una volta di più come le ricerche di oncologia molecolare richiedono sempre più frequentemente una integrazione tra discipline diverse che come la biologia, la fisica, l'ingegneria. Gli autori della ricerca sono convinti che questo sia il primo stadio per definire strategie al fine di interferire nel processo di proliferazione ed in ultima analisi cercare di controllare la capacità di disseminazione di tumori. I prossimi passi sperimentali saranno nella direzione di validare i meccanismi identificati in sistemi complessi in tre dimensioni, per mimare in maniera più fedele possibile la crescita e la capacità invasiva di tumori solidi e individuare quindi i fattori molecolari che regolano modalità di migrazione collettiva e dimostrare la possibilità di utilizzarli come nuovi target diagnostici o terapeutici. **COME STORMI DI UCCELLI: E' COSI' CHE LE CELLULE TUMORALI RIESCONO A CAUSARE LE METASTASI**

SCIENZA. Una ricerca messa a punto dal Mit

Questione di geni: l'Abc dei tumori ora si può leggere

Aperta la strada a nuovi farmaci
molto più efficaci di quelli attuali

Enrica Battifoglia

Esiste un corredo minimo di geni capace di fornire alle cellule dei tumori l'essenziale per sopravvivere: è una sorta di Abc della malattia. È stato individuato dopo aver passato in rassegna un grandissimo numero di geni e adesso potrebbe fornire nuove armi anticancro, molto più efficaci di quelle attuali.

Ad aprire questa nuova strada è la ricerca condotta negli Stati Uniti e pubblicata nell'edizione online della rivista Cell. È nata dalla collaborazione fra gli istituti Whitehead e Broad. Quest'ultimo fa capo a Massachusetts Institute of Technology (Mit) e Università di Harvard. «È una scoperta estremamente significativa, sia per il risultato che ha ottenuto, sia per la tecnologia utilizzata», ha detto Fabrizio d'Adda di Fagnola, ricercatore all'Istituto Firc di Oncologia Molecolare di Milano e dell'Istituto di Genetica Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Pavia. «È sicuramente un approccio potente perché permette di individuare i punti deboli di un tumore, in modo da non attaccare la mutazione, ma i geni essenziali alla sopravvivenza della cellula malata». Il risultato è anche una ricaduta importante del Progetto Genoma Umano, che nel 2000 ha fornito la mappa del Dna dell'uomo.

I ricercatori sono partiti dai 18 mila geni del corredo umano e li hanno disattivati a uno a uno, per vedere quali di essi avessero un ruolo attivo nei tumori. Per farlo hanno utilizzato la tecnica che riscrive il Dna. Una prima scrematura è stata fatta confrontando la mappa del Dna con le sequenze dei tumori: questo ha permesso di selezionare i geni responsabili di mutazioni più «superficiali» e quelli crucia-

li per la sopravvivenza delle cellule malate. Questa operazione è stata fatta per ognuna delle 14 linee di cellule della leucemia mieloide acuta, nelle quali è attivo un gene legato ai tumori, l'oncogene Ras, che da tempo si cerca di sconfiggere con i farmaci.

Così i ricercatori hanno deciso di aggirare l'ostacolo e sono andati a cercare i geni senza i quali le cellule con l'oncogene Ras non riescono a sopravvivere. Questi geni, quelli essenziali alla sopravvivenza delle cellule malate, possono diventare adesso il bersaglio di nuovi farmaci. È anche possibile che contro alcuni di essi possano funzionare farmaci già utilizzati. Di sicuro è stata aperta una via, e quanto è stato fatto nella ricerca potrà essere applicato a molte altre forme di tumore.

Un'altra ricerca apre poi ulteriori prospettive. Topi geneticamente modificati, in modo che le loro cellule possano essere riprogrammate, sono stati ringiovaniti: non è l'elisir di giovinezza, ma una strada per osservare da vicino il momento in cui una cellula sana diventa tumorale.

Lo studio è il risultato del lavoro di un gruppo di ricerca dello Spanish National Cancer Research Centre e fornisce la conferma che riprogrammando le cellule in modo da provocare l'allungamento dei telomeri, i salvataggi che si trovano alle estremità dei cromosomi, noti per essere associati alla longevità, si inverte una delle caratteristiche dell'invecchiamento. In questo modo le cellule ringiovaniscono, recuperando la loro capacità di rigenerarsi. Tuttavia i cambiamenti osservati nel processo di riprogrammazione sono anche quelli che avvengono durante le prime fasi di sviluppo di un tumore. Tutto questo per la prima volta è stato osservato in un animale vivo. ●



CHIAVE PER NUOVI FARMACI

Identificato l'Abc dei tumori senza cui non sopravvivono

ENRICA BATTIFOGLIA

ROMA. Esiste un corredo minimo di geni capace di fornire alle cellule dei tumori l'essenziale per sopravvivere: è una sorta di Abc della malattia. È stato individuato dopo aver passato in rassegna un grandissimo numero di geni e ora potrebbe fornire nuove armi anticancro, molto più efficaci di quelle attuali. Ad aprire questa nuova strada è la ricerca condotta negli Usa, pubblicata nella rivista Cell e nata dalla collaborazione fra gli istituti Whitehead e Broad. Quest'ultimo fa capo a Massachusetts Institute of Technology (Mit) e Università di Harvard.

«È una scoperta estremamente significativa e importante, sia per il risultato ottenuto, sia per la tecnolo-

gia utilizzata - ha detto Fabrizio d'Adda di Fagagna, ricercatore all'Istituto Firc di Oncologia molecolare (Ifom) di Milano e dell'Istituto di genetica molecolare del Consiglio nazionale delle ricerche (Igm-Cnr) di Pavia -. È un approccio potente perché permette di individuare i punti deboli di un tumore, in modo da non attaccare la mutazione, ma i geni essenziali alla sopravvivenza della cellula malata». Il risultato, ha aggiunto, è anche una ricaduta importante del Progetto genoma umano. Coordinati da Tim Wang e David M. Sabatini, entrambi del Mit, i ricercatori sono partiti dai 18.000 geni del corredo umano e li hanno disattivati a uno a uno, per vedere quali di essi avessero un ruolo attivo nei tumori. Per farlo hanno utilizzato la tecnica

che riscrive il Dna, chiamata Crispr. Una prima scrematura è stata fatta confrontando la mappa del Dna con le sequenze dei tumori: questo ha permesso di selezionare i geni responsabili di mutazioni più "superficiali" e quelli cruciali per la sopravvivenza delle cellule malate. Questa operazione è stata fatta per ognuna delle 14 linee di cellule della leucemia mieloide acuta, nelle quali è attivo un gene legato ai tumori chiamato oncogene Ras, farmaco-resistente. Così i ricercatori hanno deciso di aggirare l'ostacolo e sono andati a cercare i geni senza i quali le cellule con l'oncogene Ras non riescono a sopravvivere. Questi geni, essenziali alla sopravvivenza delle cellule malate, possono diventare il bersaglio di nuovi farmaci.



SCIENZA. Una ricerca messa a punto dal Mit

Questione di geni: l'Abc dei tumori ora si può leggere

Aperta la strada a nuovi farmaci
molto più efficaci di quelli attuali

Enrica Battifoglia

Esiste un corredo minimo di geni capace di fornire alle cellule dei tumori l'essenziale per sopravvivere: è una sorta di Abc della malattia. È stato individuato dopo aver passato in rassegna un grandissimo numero di geni e adesso potrebbe fornire nuove armi anticancro, molto più efficaci di quelle attuali.

Ad aprire questa nuova strada è la ricerca condotta negli Stati Uniti e pubblicata nell'edizione online della rivista Cell. È nata dalla collaborazione fra gli istituti Whitehead e Broad. Quest'ultimo fa capo a Massachusetts Institute of Technology (Mit) e Università di Harvard. «È una scoperta estremamente significativa, sia per il risultato che ha ottenuto, sia per la tecnologia utilizzata», ha detto Fabrizio d'Adda di Fagnola, ricercatore all'Istituto Firc di Oncologia Molecolare di Milano e dell'Istituto di Genetica Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Pavia. «È sicuramente un approccio potente perché permette di individuare i punti deboli di un tumore, in modo da non attaccare la mutazione, ma i geni essenziali alla sopravvivenza della cellula malata». Il risultato è anche una ricaduta importante del Progetto Genoma Umano, che nel 2000 ha fornito la mappa del Dna dell'uomo.

I ricercatori sono partiti dai 18 mila geni del corredo umano e li hanno disattivati a uno a uno, per vedere quali di essi avessero un ruolo attivo nei tumori. Per farlo hanno utilizzato la tecnica che riscrive il Dna. Una prima scrematura è stata fatta confrontando la mappa del Dna con le sequenze dei tumori: questo ha permesso di selezionare i geni responsabili di mutazioni più «superficiali» e quelli crucia-

li per la sopravvivenza delle cellule malate. Questa operazione è stata fatta per ognuna delle 14 linee di cellule della leucemia mieloide acuta, nelle quali è attivo un gene legato ai tumori, l'oncogene Ras, che da tempo si cerca di sconfiggere con i farmaci.

Così i ricercatori hanno deciso di aggirare l'ostacolo e sono andati a cercare i geni senza i quali le cellule con l'oncogene Ras non riescono a sopravvivere. Questi geni, quelli essenziali alla sopravvivenza delle cellule malate, possono diventare adesso il bersaglio di nuovi farmaci. È anche possibile che contro alcuni di essi possano funzionare farmaci già utilizzati. Di sicuro è stata aperta una via, e quanto è stato fatto nella ricerca potrà essere applicato a molte altre forme di tumore.

Un'altra ricerca apre poi ulteriori prospettive. Topi geneticamente modificati, in modo che le loro cellule possano essere riprogrammate, sono stati ringiovaniti: non è l'elisir di giovinezza, ma una strada per osservare da vicino il momento in cui una cellula sana diventa tumorale.

Lo studio è il risultato del lavoro di un gruppo di ricerca dello Spanish National Cancer Research Centre e fornisce la conferma che riprogrammando le cellule in modo da provocare l'allungamento dei telomeri, i salvataggi che si trovano alle estremità dei cromosomi, noti per essere associati alla longevità, si inverte una delle caratteristiche dell'invecchiamento. In questo modo le cellule ringiovaniscono, recuperando la loro capacità di rigenerarsi. Tuttavia i cambiamenti osservati nel processo di riprogrammazione sono anche quelli che avvengono durante le prime fasi di sviluppo di un tumore. Tutto questo per la prima volta è stato osservato in un animale vivo. •



TOPI MUTANTI RINGIOVANISCONO. MA NON E' ELISIR DI LUNGA VITA...

ROMA - Topi geneticamente modificati e ringiovaniti: non è la scoperta dell'elisir di lunga vita, ma una nuova strada per osservare da vicino il momento in cui una cellula sana diventa tumorale. La scoperta pubblicata sulla rivista Stem Cell Reports, si deve a un gruppo di ricerca dello Spanish National Cancer Research Centre (CNIO).

Lo studio fornisce la conferma che riprogrammando le cellule in modo da provocare l'allungamento dei telomeri, i salvavita che si trovano alle estremità dei cromosomi noti per essere associati alla longevità, si inverte una delle caratteristiche dell'invecchiamento. In questo modo le cellule ringiovaniscono, recuperando la loro capacità di rigenerarsi. Tuttavia i cambiamenti osservati nel processo di riprogrammazione sono anche quelli che avvengono durante le prime fasi di sviluppo di un tumore. Tutto questo per la prima volta è stato osservato in un animale vivo: il topo geneticamente modificato ha funzionato come un laboratorio vivente.

I ricercatori hanno infatti lavorato con i cosiddetti topi riprogrammabili, nel cui Dna sono stati inseriti i 4 geni che di solito vengono utilizzati negli esperimenti in provetta per far tornare indietro nel tempo le cellule allo stadio di staminali. Nei topi riprogrammabili le cellule hanno così recuperato la loro capacità di rigenerarsi e gli animali sono effettivamente ringiovaniti. Grazie a questo risultato, la ricerca ha permesso di studiare dal vivo il momento in cui una cellula sana si trasforma e si ammala. Questo perché, "se non si mette un freno alla vita della cellula, si va incontro ad una proliferazione incontrollata, primo passo verso il tumore", osserva Fabrizio d'Adda di Fagnana, ricercatore Istituito Firc di Oncologia Molecolare (Ifom) di Milano e dell'Istituto di Genetica Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche (Igm-Cnr) di Pavia.

In sostanza, secondo gli autori dello studio, una migliore conoscenza dei cambiamenti dei telomeri durante la riprogrammazione in vivo e in processi patologici, come il cancro, aumenta la comprensione degli eventi molecolari associati alla differenziazione cellulare.

BLOCCARE LA FOLLA DI CELLULE CONTRO LE METASTASI

Le metastasi, principale causa di morte da tumore, seguono le stesse dinamiche di una folla in movimento all'interno di spazi angusti e la loro capacità di propagazione dipende dalla fluidità del movimento stesso.

Uno studio italiano condotto dall'IFOM e dall'Università degli Studi di Milano e pubblicato in questi giorni su Nature Materials ha dimostrato, grazie all'integrazione tra biologia molecolare e fisica dei materiali, che la capacità o meno delle cellule di migrare collettivamente, e quindi delle cellule tumorali di generare metastasi, dipende strettamente dai fattori di densità e di fluidità. Si tratta di un'acquisizione fondamentale soprattutto per la metastatizzazione di tumori solidi e individuare la chiave per bloccare la "folla" cellulare potrebbe fornire la chiave per ridurre la diffusione nell'organismo agendo su specifici target terapeutici.

<http://www.nature.com/nmat/journal/vaop/ncurrent/full/nmat4848.html>

Milano, 1 febbraio 2017- Si spostano in gruppo, secondo una modalità collettiva coordinata, come una folla che si accalca nell'angusto tunnel di una stazione di metropolitana nell'ora di punta e riesce a transitare in modo fluido solo se confluisce in un flusso di corrente compatto e ordinato. Analogamente, le cellule adottano la migrazione collettiva come strategia di movimento principale nella formazione dei tessuti durante lo sviluppo dell'embrione così come nell'organismo adulto, passando dallo stato liquido a solido e viceversa, a seconda della necessità. La transizione da uno stato fluido a solido è necessaria per sviluppare, ad esempio, la proprietà cellulare di barriera tra l'esterno e l'interno in un tessuto e, al contrario, acquisire uno stato fluido può permettere a un tessuto di rimodellarsi, come nel caso di riparazione delle ferite. Mentre diventando solido un tessuto diventa immobile e refrattario allo sviluppo di tumori, transitare allo stato fluido ne facilita la plasticità, che in situazioni patologiche può essere sfruttata per facilitarne la disseminazione come nella metastatizzazione dei tumori solidi, i più diffusi nell'essere umano. Pressoché tutti i tessuti epiteliali e i tumori solidi si spostano difatti in modo collettivo, ottenendo così maggiore efficacia nell'invadere l'organismo attraverso tessuti interstiziali e nell'ingenerare quindi tumori a distanza. Le leggi che governano il movimento multicellulare e la transizione tra stato solido e liquido sono ancora scarsamente conosciute, così come lo sono le basi molecolari e biochimiche che le controllano. Uno studio pubblicato in questi giorni su Nature Materials a cura di Giorgio Scita, responsabile dell'unità di ricerca "Meccanismi di migrazione delle cellule tumorali" presso IFOM e professore all'Università degli Studi di Milano, e di Roberto Cerbino, professore di Fisica Applicata sempre nell'Ateneo milanese, ha segnato un passo avanti nella comprensione di questi meccanismi, grazie ad un approccio di ricerca integrato tra biologia e fisica dei materiali. "Nel corso degli ultimi anni- spiega Scita - è emerso come lo sviluppo di un tumore sia caratterizzato oltre che da alterazioni genetiche anche da complesse e dinamiche interazioni fisiche che le cellule tumorali stabiliscono tra di loro e con il tessuto circostante. Le forze che tengono unite le singole cellule per muoversi in modo coordinato, come le cellule comunicano tra di loro, come passano dallo stato solido a liquido e viceversa sono aspetti altrettanto importanti ma ancora oscuri, che stiamo cercando di chiarire grazie all'aiuto dei colleghi fisici."

Per comprendere le dinamiche comportamentali delle cellule all'interno di un tessuto epiteliale, il team di Cerbino lo ha trattato come fosse un materiale costituito da particelle inerti. "Ad una bassa densità- spiega Cerbino - le particelle si spostano inizialmente in modo disordinato e caotico, con una mobilità fluida, molto simile a quella delle molecole dell'acqua. Aumentando la densità il grado di libertà di ciascuna particella è limitata e il sistema va incontro a una transizione che in fisica è proprio di un liquido che diventa

vetroso e solido a seguito di un raffreddamento repentino."

Per interpretare il comportamento delle cellule, che inerti però non sono, i fisici dei materiali hanno utilizzato un modello bidimensionale in cui le cellule sono trattate come dei poligoni irregolari e in cui la loro interazione viene determinata dalla forma che adottano, a sua volta descritta da parametri semplici come il perimetro e l'area di ognuna. "Nel modello sviluppato- continua Cerbino - abbiamo integrato questa descrizione geometrica, con un meccanismo in grado di riprodurre la capacità che le cellule manifestano in particolari condizioni patologiche di migrare collettivamente, ovvero di orientare in modo coerente e su larga scala la direzione di movimento di ogni singola cellula rispetto alla propria vicina. Si tratta di un meccanismo di feedback del tutto simile a quello che spiega il moto collettivo degli stormi di uccelli o del movimento delle folle in situazioni di emergenza. I nostri risultati suggeriscono che, sorprendentemente, quando una particolare proteina è presente in modo superiore al dovuto, questo meccanismo geometrico agisce in modo molto efficiente favorendo moti cellulari collettivi."

Su questa proteina, RAB5A, che è un regolatore essenziale del processo di endocitosi preposto all'introduzione di sostanze all'interno della cellula, i ricercatori di IFOM hanno fatto in parallelo delle indagini a livello cellulare per riprodurre l'alterazione tipica dei tumori. I biologi hanno ingegnerizzato cellule di ghiandola mammaria in modo da elevare il livello di questa proteina, che è tipicamente molto espressa nei tumori più aggressivi della mammella. Sorprendentemente, questa semplice manipolazione è stata sufficiente a "risvegliare" la motilità di una popolazione cellulare andata incontro a solidificazione e a permettere l'acquisizione di movimenti collettivi fluidi e scorrevoli. Applicando tecniche di analisi proprie dei materiali inerti nonché sensori fluorescenti alle cellule in cui è espresso RAB5A è stato inoltre monitorato in tempo reale sia il movimento collettivo che il cambiamento di forma cellulare. Combinando, infine, specifici sensori dell'interazione tra una cellula e l'altra e tecniche di micro-fabbricazione è stato possibile misurare in diretta durante l'acquisizione di moti collettivi le forze esercitate nel gruppo per muoversi efficientemente in modo coordinato nella stessa direzione.

"Con tecnologie di microscopia ottica ed elettronica - Illustra Scita - abbiamo potuto osservare sorprendentemente che un tessuto che dal punto di vista cinetico era silente e immobile, si sveglia in modo da generare nella massa cellulare delle correnti vorticosi, rendendo il moto cellulare di nuovo fluido e scorrevole ma allo stesso tempo coordinato." Si tratta dello stesso meccanismo che può verificarsi in una massa tumorale quando origina metastasi: pur essendo iperproliferante, e pertanto solida, questa può acquisire modalità fluide di movimento nel corso del suo sviluppo, per esempio se si altera uno dei regolatori dell'endocitosi come quello che abbiamo identificato, RAB5A. Se un tessuto è più fluido riuscirà a passare in spazi interstiziali con più efficienza. E' quello che può avvenire in tumori: più fluidi sono, più metastatizzano. "E' il primo passo- conclude Scita - per definire strategie al fine di interferire con questo processo ed in ultima analisi cercare di controllare la capacità di disseminazione di tumori. I prossimi passi sperimentali saranno nella direzione di validare i meccanismi identificati in sistemi complessi in tre dimensioni, per mimare in maniera più fedele possibile la crescita e la capacità invasiva di tumori solidi e individuare quindi i fattori molecolari che regolano modalità di migrazione collettiva e dimostrare la possibilità di utilizzarli come nuovi target diagnostici o terapeutici".

I risultati di questa ricerca non sarebbero stati possibili senza il sostegno fondamentale di AIRC, l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, dell'European Research Council e del MIUR.

GIORGIO SCITA - Biologo cellulare esperto delle dinamiche di movimento delle cellule, Giorgio Scita dirige all'IFOM dal 2001 l'unità di ricerca Meccanismi di ricerca delle cellule tumorali e dal 2006 è Professore Associato di Patologia Generale presso la Facoltà di Medicina dell'Università degli Studi di Milano. Allo scienziato sono legati diversi studi che

approfondiscono la conoscenza dei meccanismi attraverso i quali una cellula percepisce il mondo esterno e ne traduce i segnali, in risposta ai quali modifica il proprio comportamento, soprattutto quello migratorio. In particolare, a lui si deve la scoperta che ha messo in luce la fondamentale connessione tra la capacità delle cellule tumorali di muoversi, anche con modalità differenti, e un processo cellulare, l'endocitosi, tradizionalmente considerato attivo in tutt'altri eventi cellulari. Autore di oltre 100 pubblicazioni, Scita è tra gli scienziati italiani più produttivi e citati. Vincitore del prestigioso grant advanced ERC (2011) nel 2014 è stato nominato membro dell'EMBO, la prestigiosa Organizzazione Europea per la Biologia Molecolare.

ROBERTO CERBINO - Professore Associato di Fisica Medica e Fisica Applicata presso il Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale dell'Università degli Studi di Milano. Il suo gruppo di ricerca svolge attività sperimentale volta alla caratterizzazione ottica di materiali soffici, con particolare attenzione a sistemi biologici. Autore di oltre cinquanta pubblicazioni, collabora attivamente con partner industriali, ha partecipato all'esperimento spaziale GRADFLEX della European Space Agency ed è cofondatore dello spinoff ProXentia.

L'ARTICOLO

TESTATA: Nature Materials

DATA DI PUBBLICAZIONE: 30 gennaio 2017

TITOLO: Endocytic reawakening of motility in jammed epithelia

AUTORI: Chiara Malinverno, Salvatore Corallino, Fabio Giavazzi, Martin Bergert, Qingsen Li, Marco Leoni, Andrea Disanza, Emanuela Frittoli, Amanda Oldani, Emanuele Martini, Tobias Lendenmann, Gianluca Deflorian, Galina V. Beznoussenko, , Dimos Poulikakos, Kok Haur Ong, Marina Uroz, Xavier Trepas, Dario Parazzoli, Paolo Maiuri, Weimiao Yu, Aldo Ferrari, Roberto Cerbino, and Giorgio Scita DOI: 10.1038/NMAT4848

Elena Bauer

Responsabile ufficio stampa e comunicazione IFOM, Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, Milano +39 02/574303821 - +39 3387374364 Questo indirizzo email è protetto dagli spambots. È necessario abilitare JavaScript per vederlo.

Anna Cavagna Capo Ufficio Stampa Università degli Studi di Milano + 39 02 50312983 - +39 3346866587 Questo indirizzo email è protetto dagli spambots. È necessario abilitare JavaScript per vederlo.

IDENTIFICATO L'ABC DEI TUMORI

E' il kit dei geni indispensabili alla malattia, chiave per futuri farmaci. Esiste un corredo minimo di geni capace di fornire alle cellule dei tumori l'essenziale per sopravvivere: è una sorta di Abc della malattia. E' stato individuato dopo aver passato in rassegna un grandissimo numero di geni e adesso potrebbe fornire nuove armi anticancro, molto più efficaci di quelle attuali. Ad aprire questa nuova strada è la ricerca condotta negli Stati Uniti e pubblicata nell'edizione online della rivista Cell. E' nata dalla collaborazione fra gli istituti Whitehead e Broad. Quest'ultimo fa capo a Massachusetts Institute of Technology (Mit) e Università di Harvard.

I punti deboli del tumore. "E' una scoperta estremamente significativa e importante, sia per il risultato che ha ottenuto, sia per la tecnologia utilizzata", ha detto Fabrizio d'Adda di Fagagna, ricercatore all'Istituto Firc di Oncologia Molecolare (Ifom) di Milano e dell'Istituto di Genetica Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche (Igm-Cnr) di Pavia. "E' sicuramente un approccio potente - ha aggiunto - perché permette di individuare i punti deboli di un tumore, in modo da non attaccare la mutazione, ma i geni essenziali alla sopravvivenza della cellula malata".

Una conseguenza del Progetto Genoma Umano. Il risultato, ha aggiunto, è anche una ricaduta importante del Progetto Genoma Umano, che nel 2000 ha fornito la mappa del Dna dell'uomo. Coordinati da Tim Wang e David M. Sabatini, entrambi del Mit, i ricercatori sono partiti dai 18.000 geni del corredo umano e li hanno disattivati a uno a uno, per vedere quali di essi avessero un ruolo attivo nei tumori. Per farlo hanno utilizzato la tecnica che riscrive il Dna, chiamata Crispr (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats).

Mappe del Dna a confronto. Una prima scrematura è stata fatta confrontando la mappa del Dna con le sequenze dei tumori: questo ha permesso di selezionare i geni responsabili di mutazioni più 'superficiali' e quelli cruciali per la sopravvivenza delle cellule malate. Questa operazione è stata fatta per ognuna delle 14 linee di cellule della leucemia mieloide acuta, nelle quali è attivo un gene legato ai tumori chiamato oncogene Ras, che da tempo si cerca di sconfiggere con i farmaci, ma senza risultato.

Una nuova strategia. Così i ricercatori hanno deciso di aggirare l'ostacolo e sono andati a cercare i geni senza i quali le cellule con l'oncogene Ras non riescono a sopravvivere. Questi geni, quelli essenziali alla sopravvivenza delle cellule malate, possono diventare adesso il bersaglio di nuovi farmaci. E' anche possibile che contro alcuni di essi possano funzionare farmaci già utilizzati. Di sicuro è stata aperta una strada, e quanto è stato fatto in questa ricerca potrà essere applicato a molte altre forme di tumore.

CANCRO, ECCO COME BLOCCARE LA METASTASI. LA RICERCA DELL'IFOM DI MILANO

Cancro, ecco come bloccare la metastasi. La ricerca dell'Ifom di Milano

IDENTIFICATO L'ABC DEI TUMORI

-Redazione- Esiste un corredo minimo di geni capace di fornire alle cellule dei tumori l'essenziale per sopravvivere: è una sorta di Abc della malattia.

E' stato individuato dopo aver passato in rassegna un grandissimo numero di geni e adesso potrebbe fornire nuove armi anticancro, molto più efficaci di quelle attuali. Ad aprire questa nuova strada è la ricerca condotta negli Stati Uniti e pubblicata nell'edizione online della rivista Cell. E' nata dalla collaborazione fra gli istituti Whitehead e Broad. Quest'ultimo fa capo a Massachusetts Institute of Technology (Mit) e Università di Harvard.

"E' una scoperta estremamente significativa e importante, sia per il risultato che ha ottenuto, sia per la tecnologia utilizzata", ha detto Fabrizio d'Adda di Fagagna, ricercatore I'Istituto Firc di Oncologia Molecolare (Ifom) di Milano e dell'Istituto di Genetica Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche (Igm-Cnr) di Pavia. "E' sicuramente un approccio potente - ha aggiunto - perché permette di individuare i punti deboli di un tumore, in modo da non attaccare la mutazione, ma i geni essenziali alla sopravvivenza della cellula malata".

Il risultato, ha aggiunto, è anche una ricaduta importante del Progetto Genoma Umano, che nel 2000 ha fornito la mappa del Dna dell'uomo. Coordinati da Tim Wang e David M. Sabatini, entrambi del Mit, i ricercatori sono partiti dai 18.000 geni del corredo umano e li hanno disattivati a uno a uno, per vedere quali di essi avessero un ruolo attivo nei tumori. Per farlo hanno utilizzato la tecnica che riscrive il Dna, chiamata Crispr (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats).

Una prima scrematura è stata fatta confrontando la mappa del Dna con le sequenze dei tumori: questo ha permesso di selezionare i geni responsabili di mutazioni più 'superficiali' e quelli cruciali per la sopravvivenza delle cellule malate. Questa operazione è stata fatta per ognuna delle 14 linee di cellule della leucemia mieloide acuta, nelle quali è attivo un gene legato ai tumori chiamato oncogene Ras, che da tempo si cerca di sconfiggere con i farmaci, ma senza risultato.

Così i ricercatori hanno deciso di aggirare l'ostacolo e sono andati a cercare i geni senza i quali le cellule con l'oncogene Ras non riescono a sopravvivere. Questi geni, quelli essenziali alla sopravvivenza delle cellule malate, possono diventare adesso il bersaglio di nuovi farmaci.

E' anche possibile che contro alcuni di essi possano funzionare farmaci già utilizzati possano funzionare. Di sicuro è stata aperta una strada, e quanto è stato fatto in questa ricerca potrà essere applicato a molte altre forme di tumore.

DAI LABORATORI AL MERCATO: 11 ITALIANI TRA I VINCITORI DEL BANDO «PROOF OF CONCEPT» NEL 2016

Sono undici i ricercatori italiani scelti nel 2016 dal Consiglio europeo della ricerca -l'Erc - e premiati con un finanziamento di 150mila euro per portare le loro scoperte dai banchi del laboratorio al mercato. Numeri non proprio esaltanti, ma che comunque mostrano una certa vivacità dei ricercatori italiani che hanno conquistato un po' meno del 10% dei finanziamenti che l'anno scorso sono arrivati a 133 scienziati europei. Dietro comunque a tedeschi, inglesi, francesi e spagnoli.

Il bando «Proof of concept» è rivolto agli scienziati che hanno già vinto borse di ricerca del Consiglio europeo della ricerca e che vogliono portare le loro idee sul mercato, coprendo aspetti come i costi della proprietà intellettuale, lo sviluppo tecnico del progetto e le ricerche di mercato. Come detto sono undici gli italiani che hanno conquistato il finanziamento per provare a rendere spendibile sul mercato le loro ricerche. Di questi tre sono del Politecnico di Milano, uno della Fondazione Telethon, altri tre finanziamenti sono destinati rispettivamente all'Iit di Genova, al Politecnico di Torino e all'università Tor Vergata di Roma. Infine altri 4 ricercatori selezionati dall'Erc arrivano rispettivamente dall'Ifom di Milano, dalla Sissa di Trieste, dal Scuola normale di Pisa e dall'Imt di Lucca. © RIPRODUZIONE RISERVATA

CI SONO NOVITA' SUI TUMORI MALIGNI: LA CHIAVE NEL MOVIMENTO CELLULARE

Studiare il movimento cellulare può aiutare a capire i meccanismi di propagazione delle metastasi, cellule tumorali che riescono a staccarsi dal tumore originario e dare origine ad altri tumori in differenti sedi dell'organismo. Sono la principale causa di morte di pazienti affetti da cancro maligno: le cellule si spostano in gruppo, secondo una modalità collettiva coordinata, come una folla che si accalca nell'angusto tunnel di una stazione di metropolitana nell'ora di punta e riesce a transitare in modo fluido solo se confluisce in un flusso di corrente compatto e ordinato. È questa la strategia di movimento principale nella formazione dei tessuti durante lo sviluppo dell'embrione così come nell'organismo adulto. Durante questo processo le cellule passano dallo stato liquido a solido e viceversa a seconda della necessità, transizione necessaria per sviluppare, solidificandosi ad esempio, la proprietà cellulare di barriera tra l'esterno e l'interno in un tessuto o, al contrario, acquisendo uno stato fluido per permettere a un tessuto di rimodellarsi, come nel caso di riparazione delle ferite. Mentre diventando solido un tessuto diventa immobile e refrattario allo sviluppo di tumori, transitare allo stato fluido ne facilita la plasticità, che in situazioni patologiche può essere sfruttata per facilitarne la disseminazione come nella metastatizzazione dei tumori solidi, i più diffusi nell'essere umano. Pressoché tutti i tessuti epiteliali e i tumori solidi si spostano difatti in modo collettivo, ottenendo così maggiore efficacia nell'invasione dell'organismo attraverso tessuti interstiziali e nell'ingenerare quindi tumori a distanza. Le leggi che governano il movimento multicellulare e la transizione tra stato solido e liquido sono ancora scarsamente conosciute, così come lo sono le basi molecolari e biochimiche che le controllano.

Uno studio pubblicato in questi giorni su *Nature materials* a cura di Giorgio Scita, responsabile dell'unità di ricerca 'Meccanismi di migrazione delle cellule tumorali' presso l'Istituto Fondazione italiana per la ricerca sul cancro di oncologia molecolare (Ifom) e professore all'Università di Milano, e di Roberto Cerbino, professore di Fisica applicata sempre nell'Ateneo milanese, ha segnato un passo avanti nella comprensione di questi meccanismi, grazie ad un approccio di ricerca integrato tra biologia e fisica dei materiali. "Nel corso degli ultimi anni - spiega Scita - è emerso come lo sviluppo di un tumore sia caratterizzato oltre che da alterazioni genetiche anche da complesse e dinamiche interazioni fisiche che le cellule tumorali stabiliscono tra di loro e con il tessuto circostante. Le forze che tengono unite le singole cellule per muoversi in modo coordinato, come le cellule comunicano tra di loro, come passano dallo stato solido a liquido e viceversa sono aspetti altrettanto importanti ma ancora oscuri, che stiamo cercando di chiarire grazie all'aiuto dei colleghi fisici". Per comprendere le dinamiche comportamentali delle cellule all'interno di un tessuto epiteliale, il team di Cerbino lo ha trattato come fosse un materiale costituito da particelle inerti. "Ad una bassa densità - spiega Cerbino - le particelle si spostano inizialmente in modo disordinato e caotico, con una mobilità fluida, molto simile a quella delle molecole dell'acqua. Aumentando la densità, il grado di libertà di ciascuna particella è limitato e il sistema va incontro a una transizione che in fisica è propria di un liquido che diventa vetroso e solido a seguito di un raffreddamento repentino".

Per interpretare il comportamento delle cellule, che inerti però non sono, i fisici dei materiali hanno utilizzato un modello bidimensionale in cui le cellule sono trattate come dei poligoni irregolari e in cui la loro interazione viene determinata dalla forma che adottano, a sua volta descritta da parametri semplici come il perimetro e l'area di ognuna. "Nel modello sviluppato - continua Cerbino - abbiamo integrato questa descrizione geometrica, con un meccanismo in grado di riprodurre la capacità che le cellule manifestano in particolari condizioni patologiche di migrare collettivamente, ovvero di orientare in modo coerente e su larga scala la direzione di movimento di ogni singola cellula rispetto alla propria vicina. Si tratta di un meccanismo

di feedback del tutto simile a quello che spiega il moto collettivo degli stormi di uccelli o del movimento delle folle in situazioni di emergenza. I nostri risultati suggeriscono che, sorprendentemente, quando una particolare proteina è presente in modo superiore al dovuto, questo meccanismo geometrico agisce in modo molto efficiente favorendo moti cellulari collettivi".

La proteina in questione è la rab5a - un regolatore essenziale del processo di endocitosi preposto all'introduzione di sostanze all'interno della cellula - e i ricercatori di Ifom hanno fatto in parallelo delle indagini a livello cellulare per riprodurre l'alterazione tipica dei tumori. I biologi hanno ingegnerizzato cellule di ghiandola mammaria in modo da elevare il livello di questa proteina, che è tipicamente molto espressa nei tumori più aggressivi della mammella. Sorprendentemente, questa semplice manipolazione è stata sufficiente a 'risvegliare' la motilità di una popolazione cellulare andata incontro a solidificazione e a permettere l'acquisizione di movimenti collettivi fluidi e scorrevoli. Applicando tecniche di analisi proprie dei materiali inerti nonché sensori fluorescenti alle cellule in cui è espresso rab5a, è stato inoltre monitorato in tempo reale sia il movimento collettivo che il cambiamento di forma cellulare. Combinando, infine, specifici sensori dell'interazione tra una cellula e l'altra e tecniche di micro-fabbricazione è stato possibile misurare in diretta durante l'acquisizione di moti collettivi le forze esercitate nel gruppo per muoversi efficientemente in modo coordinato nella stessa direzione. "Con tecnologie di microscopia ottica ed elettronica - illustra Scita - abbiamo potuto osservare che un tessuto che dal punto di vista cinetico era silente e immobile si sveglia in modo da generare nella massa cellulare delle correnti vorticosi, rendendo il moto cellulare di nuovo fluido e scorrevole ma allo stesso tempo coordinato". Si tratta dello stesso meccanismo che può verificarsi in una massa tumorale quando origina metastasi: pur essendo iperproliferante, e pertanto solida, questa può acquisire modalità fluide di movimento nel corso del suo sviluppo, per esempio se si altera uno dei regolatori dell'endocitosi come quello che abbiamo identificato, rab5a. Se un tessuto è più fluido riuscirà a passare in spazi interstiziali con più efficienza. E' quello che può avvenire in tumori: più fluidi sono, più metastatizzano.

"È il primo passo - conclude Scita - per definire strategie al fine di interferire con questo processo e in ultima analisi cercare di controllare la capacità di disseminazione di tumori. I prossimi passi sperimentali saranno nella direzione di validare i meccanismi identificati in sistemi complessi in tre dimensioni, per mimare in maniera più fedele possibile la crescita e la capacità invasiva di tumori solidi e individuare quindi i fattori molecolari che regolano modalità di migrazione collettiva e dimostrare la possibilità di utilizzarli come nuovi target diagnostici o terapeutici". I risultati di questa ricerca non sarebbero stati possibili senza il sostegno fondamentale dell'Associazione italiana per la ricerca sul cancro (Airc), dello European research council e del ministero dell'istruzione, dell'università e della ricerca (Miur). (MATILDE SCUDERI)

LE METASTASI SI PROPAGANO COME UNA FOLLA DI CELLULE

(IFOM) Si spostano in gruppo, secondo una modalità collettiva coordinata, come una folla che si accalca nell'angusto tunnel di una stazione di metropolitana nella punta e riesce a transitare in modo fluido solo se confluisce in un flusso di corrente compatto e ordinato. Analogamente, le cellule adottano la migrazione collettiva come strategia di movimento principale nella formazione dei tessuti durante lo sviluppo dell'embrione così come nell'organismo adulto, passando dallo stato liquido a solido e viceversa, a seconda della necessità. La transizione da uno stato fluido a solido è necessaria per sviluppare, ad esempio, la proprietà cellulare di barriera tra l'esterno e l'interno in un tessuto e, al contrario, acquisire uno stato fluido può permettere a un tessuto di rimodellarsi, come nel caso di riparazione delle ferite. Mentre diventando solido un tessuto diventa immobile e refrattario allo sviluppo di tumori, transitare allo stato fluido ne facilita la plasticità, che in situazioni patologiche può essere sfruttata per facilitarne la disseminazione come nella metastatizzazione dei tumori solidi, i più diffusi nell'essere umano.

Pressoché tutti i tessuti epiteliali e i tumori solidi si spostano difatti in modo collettivo, ottenendo così maggiore efficacia nell'invasione dell'organismo attraverso tessuti interstiziali e nell'ingenerare quindi tumori a distanza. Le leggi che governano il movimento multicellulare e la transizione tra stato solido e liquido sono ancora scarsamente conosciute, così come lo sono le basi molecolari e biochimiche che le controllano. Uno studio pubblicato in questi giorni su Nature Materials a cura di Giorgio Scita, responsabile dell'unità di ricerca Meccanismi di migrazione delle cellule tumorali presso IFOM e professore all'Università degli Studi di Milano, e di Roberto Cerbino, professore di Fisica Applicata sempre nell'Ateneo milanese, ha segnato un passo avanti nella comprensione di questi meccanismi, grazie ad un approccio di ricerca integrato tra biologia e fisica dei materiali.

Nel corso degli ultimi anni spiega Scita - è emerso come lo sviluppo di un tumore sia caratterizzato oltre che da alterazioni genetiche anche da complesse e dinamiche interazioni fisiche che le cellule tumorali stabiliscono tra di loro e con il tessuto circostante. Le forze che tengono unite le singole cellule per muoversi in modo coordinato, come le cellule comunicano tra di loro, come passano dallo stato solido a liquido e viceversa sono aspetti altrettanto importanti ma ancora oscuri, che stiamo cercando di chiarire grazie all'aiuto dei colleghi fisici.

Per comprendere le dinamiche comportamentali delle cellule all'interno di un tessuto epiteliale, il team di Cerbino lo ha trattato come fosse un materiale costituito da particelle inerti. Ad una bassa densità spiega Cerbino - le particelle si spostano inizialmente in modo disordinato e caotico, con una mobilità fluida, molto simile a quella delle molecole dell'acqua. Aumentando la densità il grado di libertà di ciascuna particella è limitata e il sistema va incontro a una transizione che in fisica è proprio di un liquido che diventa vetroso e solido a seguito di un raffreddamento repentino.

Per interpretare il comportamento delle cellule, che inerti però non sono, i fisici dei materiali hanno utilizzato un modello bidimensionale in cui le cellule sono trattate come dei poligoni irregolari e in cui la loro interazione viene determinata dalla forma che adottano, a sua volta descritta da parametri semplici come il perimetro e l'area di ognuna. Nel modello sviluppato continua Cerbino - abbiamo integrato questa descrizione geometrica, con un meccanismo in grado di riprodurre la capacità che le cellule manifestano in particolari condizioni patologiche di migrare collettivamente, ovvero di orientare in modo coerente e su larga scala la direzione di movimento di ogni singola cellula rispetto alla propria vicina. Si tratta di un meccanismo di feedback del tutto simile a quello che spiega il moto collettivo degli stormi di uccelli o del movimento delle folle in

situazioni di emergenza. I nostri risultati suggeriscono che, sorprendentemente, quando una particolare proteina è presente in modo superiore al dovuto, questo meccanismo geometrico agisce in modo molto efficiente favorendo moti cellulari collettivi.

Su questa proteina, RAB5A, che è un regolatore essenziale del processo di endocitosi preposto all'introduzione di sostanze all'interno della cellula, i ricercatori di IFOM hanno fatto in parallelo delle indagini a livello cellulare per riprodurre l'alterazione tipica dei tumori. I biologi hanno ingegnerizzato cellule di ghiandola mammaria in modo da elevare il livello di questa proteina, che è tipicamente molto espressa nei tumori più aggressivi della mammella. Sorprendentemente, questa semplice manipolazione è stata sufficiente a risvegliare la motilità di una popolazione cellulare andata incontro a solidificazione e a permettere l'acquisizione di movimenti collettivi fluidi e scorrevoli. Applicando tecniche di analisi proprie dei materiali inerti nonché sensori fluorescenti alle cellule in cui è espresso RAB5A è stato inoltre monitorato in tempo reale sia il movimento collettivo che il cambiamento di forma cellulare. Combinando, infine, specifici sensori dell'interazione tra una cellula e l'altra e tecniche di micro-fabbricazione è stato possibile misurare in diretta durante l'acquisizione di moti collettivi le forze esercitate nel gruppo per muoversi efficientemente in modo coordinato nella stessa direzione.

Con tecnologie di microscopia ottica ed elettronica - Illustra Scita - abbiamo potuto osservare sorprendentemente che un tessuto che dal punto di vista cinetico era silente e immobile, si sveglia in modo da generare nella massa cellulare delle correnti vorticosi, rendendo il moto cellulare di nuovo fluido e scorrevole ma allo stesso tempo coordinato. Si tratta dello stesso meccanismo che può verificarsi in una massa tumorale quando origina metastasi: pur essendo iperproliferante, e pertanto solida, questa può acquisire modalità fluide di movimento nel corso del suo sviluppo, per esempio se si altera uno dei regolatori dell'endocitosi come quello che abbiamo identificato, RAB5A. Se un tessuto è più fluido riuscirà a passare in spazi interstiziali con più efficienza. E quello che può avvenire in tumori: più fluidi sono, più metastatizzano. E il primo passo conclude Scita - per definire strategie al fine di interferire con questo processo ed in ultima analisi cercare di controllare la capacità di disseminazione di tumori. I prossimi passi sperimentali saranno nella direzione di validare i meccanismi identificati in sistemi complessi in tre dimensioni, per mimare in maniera più fedele possibile la crescita e la capacità invasiva di tumori solidi e individuare quindi i fattori molecolari che regolano modalità di migrazione collettiva e dimostrare la possibilità di utilizzarli come nuovi target diagnostici o terapeutici.

Riferimenti: Endocytic reawakening of motility in jammed epithelia; Chiara Malinverno, Salvatore Corallino, Fabio Giavazzi, Martin Bergert, Qingsen Li, Marco Leoni, Andrea Disanza, Emanuela Frittoli, Amanda Oldani, Emanuele Martini, Tobias Lendenmann, Gianluca Deflorian, Galina V. Beznoussenko, Dimos Poulidakos, Kok Haur Ong, Marina Uroz, Xavier Trepas, Dario Parazzoli, Paolo Maiuri, Weimiao Yu, Aldo Ferrari, Roberto Cerbino & Giorgio Scita; Nature Materials

METASTASI COME UNA FOLLA IN MOVIMENTO IN SPAZI ANGUSTI (06/02/2017)

Le metastasi, principale causa di morte da tumore, seguono le stesse dinamiche di una folla in movimento all'interno di spazi angusti e la loro capacità di propagazione dipende dalla fluidità del movimento stesso. Uno studio italiano condotto dall'IFOM e dall'Università degli Studi di Milano e pubblicato in questi giorni su Nature Materials lo ha dimostrato, grazie all'integrazione tra biologia molecolare e fisica dei materiali, che la capacità o meno delle cellule di migrare collettivamente, e quindi delle cellule tumorali di generare metastasi, dipende strettamente dai fattori di densità e di fluidità. Si tratta di un'acquisizione fondamentale soprattutto per la metastatizzazione di tumori solidi e individuare la chiave per bloccare la 'folla' cellulare potrebbe fornire la chiave per ridurre la diffusione nell'organismo agendo su specifici target terapeutici. Si spostano in gruppo, secondo una modalità collettiva coordinata, come una folla che si accalca nell'angusto tunnel di una stazione di metropolitana nell'ora di punta e riesce a transitare in modo fluido solo se confluisce in un flusso di corrente compatto e ordinato. Analogamente, le cellule adottano la migrazione collettiva come strategia di movimento principale nella formazione dei tessuti durante lo sviluppo dell'embrione così come nell'organismo adulto, passando dallo stato liquido a solido e viceversa, a seconda della necessità. La transizione da uno stato fluido a solido è necessaria per sviluppare, ad esempio, la proprietà cellulare di barriera tra l'esterno e l'interno in un tessuto e, al contrario, acquisire uno stato fluido può permettere a un tessuto di rimodellarsi, come nel caso di riparazione delle ferite. Mentre diventando solido un tessuto diventa immobile e refrattario allo sviluppo di tumori, transitare allo stato fluido ne facilita la plasticità, che in situazioni patologiche può essere sfruttata per facilitarne la disseminazione come nella metastatizzazione dei tumori solidi, i più diffusi nell'essere umano. Pressoché tutti i tessuti epiteliali e i tumori solidi si spostano difatti in modo collettivo, ottenendo così maggiore efficacia nell'invasione dell'organismo attraverso tessuti interstiziali e nell'ingenerare quindi tumori a distanza. Le leggi che governano il movimento multicellulare e la transizione tra stato solido e liquido sono ancora scarsamente conosciute, così come lo sono le basi molecolari e biochimiche che le controllano. Per comprendere le dinamiche comportamentali delle cellule all'interno di un tessuto epiteliale, il team di Roberto Cerbino, professore di Fisica Applicata all'Università degli Studi di Milano lo ha trattato come fosse un materiale costituito da particelle inerti. "Ad una bassa densità – spiega Cerbino - le particelle si spostano inizialmente in modo disordinato e caotico, con una mobilità fluida, molto simile a quella delle molecole dell'acqua. Aumentando la densità il grado di libertà di ciascuna particella è limitata e il sistema va incontro ad una transizione che in fisica è proprio di un liquido che diventa vetroso e solido a seguito di un raffreddamento repentino." Per interpretare il comportamento delle cellule, che inerti però non sono, i fisici dei materiali hanno utilizzato un modello bidimensionale in cui le cellule sono trattate come dei poligoni irregolari e in cui la loro interazione viene determinata dalla forma che adottano, a sua volta descritta da parametri semplici come il perimetro e l'area di ognuna. "Nel modello sviluppato – continua Cerbino - abbiamo integrato questa descrizione geometrica, con un meccanismo in grado di riprodurre la capacità che le cellule manifestano in particolari condizioni patologiche di migrare collettivamente, ovvero di orientare in modo coerente e su larga scala la direzione di movimento di ogni singola cellula rispetto alla propria vicina. Si tratta di un meccanismo di feedback del tutto simile a quello che spiega il moto collettivo degli stormi di uccelli o del movimento delle folle in situazioni di emergenza. I nostri risultati suggeriscono che, sorprendentemente, quando una particolare proteina è presente in modo superiore al dovuto, questo meccanismo geometrico agisce in modo molto

efficiente favorendo moti cellulari collettivi.” Su questa proteina, RAB5A, che è un regolatore essenziale del processo di endocitosi preposto all'introduzione di sostanze all'interno della cellula, i ricercatori di IFOM hanno fatto in parallelo delle indagini a livello cellulare per riprodurre l'alterazione tipica dei tumori. I biologi hanno ingegnerizzato

cellule di ghiandola mammaria in modo da elevare il livello di questa proteina, che è tipicamente molto espressa nei tumori più aggressivi della mammella. Sorprendentemente, questa semplice manipolazione è stata sufficiente a “risvegliare” la motilità di una popolazione cellulare andata incontro a solidificazione e a permettere l'acquisizione di movimenti collettivi fluidi e scorrevoli. Applicando tecniche di analisi proprie dei

materiali inerti nonché sensori fluorescenti alle cellule in cui è espresso RAB5A è stato inoltre monitorato in tempo reale sia il movimento collettivo che il cambiamento di forma cellulare. Combinando, infine, specifici sensori dell'interazione tra una cellula e l'altra

e tecniche di micro-fabbricazione è stato possibile misurare in diretta durante l'acquisizione di moti collettivi le forze esercitate nel gruppo per muoversi efficientemente in modo coordinato nella stessa direzione. “Con tecnologie di microscopia ottica ed

elettronica - Illustra Scita - abbiamo potuto osservare sorprendentemente che un tessuto che dal punto di vista cinetico era silente e immobile, si sveglia in modo da generare nella massa cellulare delle correnti vorticosi, rendendo il moto cellulare di nuovo fluido e scorrevole ma allo stesso tempo coordinato.” Si tratta dello stesso meccanismo che

può verificarsi in una massa tumorale quando origina metastasi: pur essendo iperproliferante, e pertanto solida, questa può acquisire modalità fluide di movimento nel corso del suo sviluppo, per esempio se si altera uno dei regolatori dell'endocitosi come quello che abbiamo identificato, RAB5A. Se un tessuto è più fluido riuscirà a passare in

spazi interstiziali con più efficienza. E' quello che può avvenire in tumori: più fluidi sono, più metastatizzano. “E' il primo passo – conclude Scita - per definire strategie al

fine di interferire con questo processo ed in ultima analisi cercare di controllare la capacità di disseminazione di tumori. I prossimi passi sperimentali saranno nella direzione di

validare i meccanismi identificati in sistemi complessi in tre dimensioni, per mimare in maniera più fedele possibile la crescita e la capacità invasiva di tumori solidi e individuare quindi i fattori molecolari che regolano modalità di migrazione collettiva e dimostrare la possibilità di utilizzarli come nuovi target diagnostici o terapeutici”. I risultati di questa

ricerca non sarebbero stati possibili senza il sostegno fondamentale di AIRC, l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, dell'European Research Council e del MIUR. Per

saperne di più Nature materials Endocytic reawakening of motility in jammed epithelia

Chiara Malinverno, Salvatore Corallino, Fabio Giavazzi, Martin Bergert, Qingsen Li, Marco Leoni, Andrea Disanza, Emanuela Frittoli, Amanda Oldani, Emanuele Martini, Tobias Lendenmann, Gianluca Deflorian, Galina V. Beznoussenko,, Dimos Poulidakos, Kok Haur Ong, Marina Uroz, Xavier Trepas, Dario Parazzoli, Paolo Maiuri, Weimiao Yu, Aldo Ferrari, Roberto Cerbino, and Giorgio Scita

I BENEFICI DELLA DIETA CHE IMITA IL DIGIUNO

Il miglioramento di numerosi parametri metabolici si può ottenere seguendo per pochi giorni al mese una dieta che imita gli effetti del digiuno prolungato pur fornendo all'organismo tutti i micro e macronutrienti necessari. Lo dimostra uno studio effettuato negli Stati Uniti su 100 volontari (red). Una dieta attentamente studiata per riprodurre nell'organismo umano gli effetti del digiuno è in grado di ritardare il processo d'invecchiamento, riducendo i fattori di rischio legati all'età, come diabete, cancro e malattie cardiovascolari. È quanto ha concluso uno studio pubblicato su "Science Translational Medicine" condotto da un gruppo internazionale di ricerca che comprende, tra gli altri, Longevity Institute dell'University of Southern California (USC), Istituto FIRC di oncologia molecolare (IFOM) di Milano e "Sapienza" Università di Roma. Lo studio, effettuato su 100 volontari, nasce da oltre due decenni di test clinici condotti nel laboratorio dell'USC diretto da Valter Longo, coautore dell'articolo. La dieta si compone di zuppe vegetali al 100 per cento, barrette e bevande energetiche, tè e integratori, è priva di glutine e di derivati del latte. Si caratterizza per un basso tenore di calorie (770-1100), di zuccheri e di proteine, e per un elevato contenuto di grassi insaturi. Cortesia L-Nutra Inc. In una serie di studi pre-clinici, questo regime dietetico ha dimostrato di fornire i macro e micronutrienti necessari all'organismo umano, pur mantenendolo in "modalità digiuno": uno stato in cui il corpo risponde alla mancanza di energia protratta per lunghi periodi, bruciando innanzitutto gli acidi grassi liberi immagazzinati nel tessuto adiposo e bruciando anche piccole quantità di tessuto muscolare per fornire glucosio al cervello. Questa modalità metabolica, che è accompagnata da numerose risposte adattative di tipo biochimico e fisiologico, tra cui l'attivazione dei processi di rigenerazione dei tessuti dipendenti dalle cellule staminali in diversi organi e apparati, si può raggiungere con un digiuno protratto per diversi giorni consecutivi, bevendo solo acqua, e ripetuto periodicamente. Il prezzo però è un notevole rischio di ipoglicemia, ipotensione e calcoli biliari. Inoltre, la maggior parte delle persone non riesce a seguire questo regime dietetico. Per questo è nata l'idea di una dieta calibrata in modo da riprodurre solo i cambiamenti metabolici vantaggiosi per la salute. In questo studio, gli autori hanno verificato gli effetti di cicli trimestrali della dieta da loro sviluppata su alcuni marcatori metabolici chiave e sui fattori di rischio associati all'invecchiamento e alle malattie legate all'età. Ogni ciclo durava cinque giorni consecutivi al mese e non richiede la modifica dello stile di vita e nei restanti giorni. L'analisi dei dati clinici ha dimostrato che nei soggetti che hanno seguito la dieta erano significativamente ridotti fattori come peso corporeo, grasso corporeo, grasso del tronco, circonferenza della vita, pressione minima e massima, livelli di colesterolo, proteina C-reattiva (un indice d'infiammazione) in particolare in partecipanti a rischio di malattie, mentre la massa corporea magra (massa muscolare e massa ossea) era aumentata in termini relativi. Inoltre, è risultato diminuito, in media, anche il fattore di crescita insulino-dipendente 1 (IGF-1), considerato un fattore di rischio di cancro e diabete.

DIETA MIMA-DIGIUNO/ I PRIMI RISULTATI DI SPERIMENTAZIONE: I DATI CONFERMANO LE ATTESE

DIETA MIMA DIGIUNO, E' PARTITA LA SPERIMENTAZIONE - La dieta mima-digiuno è "sicura ed efficace nell'uomo". Sono i risultati di uno studio pubblicato dallo Science Translational Medicine che per la prima volta ha dati comparabili con quelli ottenuti nelle prime fasi di sperimentazione animale di questa tipologia di dieta. Insomma, quello che "si ipotizzava" sta per essere dimostrato su solide basi scientifiche. E i benefici potrebbero essere moltissimi.

DIETA MIMA DIGIUNO, CINQUE GIORNI OGNI 3-6 MESI PER VIVERE 10 ANNI IN PIÙ? - Il segreto per vivere a lungo e più sani starebbe nel diminuire le proteine e gli zuccheri che si assumono come consigliato nella dieta mima-digiuno. Tale regime alimentare è frutto di una ricerca durata cinque anni che ha mobilitato un folto gruppo di scienziati guidati da Valter Longo, direttore dell'Istituto di longevità della University of Southern California. Il professore è anche direttore del programma di ricerca Oncologia & longevità all'Istituto FIRC di oncologia molecolare (Ifom) di Milano e la sua dieta sarebbe in grado di difenderci dalle malattie e di rallentare l'invecchiamento. La dieta in questione è stata battezzata dieta mima-digiuno perché prevede un'alimentazione a basso contenuto di proteine e bassissimo livello di zuccheri per cinque giorni ogni 3/6 mesi. Secondo Longo questo provocherebbe un miglioramento della salute e un abbassamento dei fattori di rischio associati all'invecchiamento come ad esempio le malattie cardiovascolari, il diabete, l'obesità e il cancro. Si andrebbe così a stimolare la rigenerazione dei tessuti basata sulle cellule staminali, come spiega lo scienziato sulla rivista Cell Metabolism: Una dieta simile rafforza il sistema immunitario e nervoso eliminando le cellule danneggiate e inutili assicurandone invece la formazione di nuove secondo un processo naturale come avveniva alla nascita e durante la crescita.

DIETA MIMA DIGIUNO, DIFENDE DALLE MALATTIE E RALLENTA L'INVECCHIAMENTO: I TEST - Le ricerche del professor Longo e del suo team sono state condotte prima sui lieviti, poi sui topi e infine sull'uomo: Nei topi oltre agli effetti positivi riguardanti la riduzione dell'incidenza di cancro e delle malattie infiammatorie, il ringiovanimento del sistema immunitario e un aumento delle cellule staminali nei vari organi compreso il cervello migliorando l'apprendimento e la memoria, si è misurato un prolungamento dell'11 per cento della loro vita. Per l'uomo l'estensione possibile si può stimare intorno ad una decina d'anni col vantaggio di viverli in condizioni di salute migliori. Per avere gli effetti desiderati la dieta mima-digiuno deve essere portata avanti tutta la vita. Tra gli elementi che la compongono troviamo vegetali come zuppe e barrette di noci. Gli studi vengono al momento effettuati su gruppi più numerosi di pazienti e la dieta sarà presto oggetto di valutazione da parte della Food and Drugs Administration americana per la prevenzione e il trattamento delle malattie.

© Riproduzione Riservata.