

## COMUNICATO STAMPA

# AGGREGATE COME STORMI DI UCCELLI: E' COSI' CHE LE CELLULE TUMORALI RIESCONO A CAUSARE LE METASTASI

Le metastasi sono la principale causa di morte da tumore. Uno studio interdisciplinare condotto dall'IFOM e dall'Università degli Studi di Milano dimostra che la capacità delle cellule tumorali di disseminarsi e generare metastasi, è enormemente facilitata quando le cellule migrano aggregate in "stormo", piuttosto che come cellule singole. Grazie all'utilizzo di tecniche avanzate di imaging, di bioinformatica e di matematica applicata, la ricerca ha permesso di evidenziare la tendenza di cellule maligne del nostro sistema immunitario di formare aggregati che si muovono con modalità simili a quelli di stormi di uccelli o branchi di pesci.

**Obiettivo futuro: individuare molecole per interferire con la capacità di aggregazione delle cellule tumorali e sfaldare la compattezza della migrazione collettiva. La ricerca, realizzata con la collaborazione del Weizmann Institute of Science di Israele, dell'Università di Tolosa, della National University of Singapore e di A\*STAR di Singapore, è stata pubblicata sulla rivista internazionale Current Biology.**

*Milano, 22 Gennaio 2015* – Migrano in gruppi di almeno 23 elementi, si muovono in modo autonomo e apparentemente casuale, ma perfettamente coordinato e compatto. C'è un *leader* che guida il gruppo, indicando le strategie di movimento e la rotta della migrazione. Per garantire l'efficacia della migrazione, un membro del gruppo dà costantemente il cambio al *leader* di turno, più esposto ai fattori ambientali, consentendogli di ricaricarsi. Solo così riescono ad arrivare alla loro destinazione e qui proliferare.

Quello descritto non è il comportamento di uno stormo di uccelli o di un banco di sardine, ma di cellule tumorali B, tipiche di alcuni tumori liquidi come il linfoma. Grazie all'utilizzo di un mix di tecnologie all'avanguardia, un team di ricercatori dell'IFOM (Istituto FIRCI di Oncologia Molecolare) e dell'Università degli Studi di Milano guidato dal Professor Giorgio Scita, è riuscito a "tracciare" per la prima volta il loro comportamento e ha dimostrato come le cellule tumorali aggregate in gruppo siano più sensibili agli stimoli migratori impartiti dalla chemochina, il loro "carburante" molecolare, e acquisiscano così la capacità di invadere più efficacemente i tessuti, di resistere alla morte cellulare e, alla fine, di raggiungere i linfonodi e colonizzare organi distanti, causando metastasi. La capacità di aggregazione cellulare è osservabile in linfomi, ed in leucemie croniche, ma è tipica anche di tumori solidi come il tumore al seno, il tumore al colon e i melanomi. Capire quindi perché e come si aggregano e individuare un potenziale fattore disgregante potrebbe contribuire notevolmente all'individuazione di terapie mirate.

Come ha quantificato recentemente una ricerca condotta dalla Harvard Medical School (cfr. [Cell](#)) nelle cellule tumorali la motilità collettiva che consente alle cellule di formare aggregati e di circolare nel sangue costituisce un fenomeno minoritario, pari al 3 % delle cellule tumorali circolanti, ma sono proprio queste cellule tumorali che rivelano una potenzialità di invasione metastatica superiore del 50 % rispetto alle cellule singole. "Si trattava quindi – spiega Giorgio Scita, direttore dell'unità di ricerca Meccanismi di migrazione delle cellule tumorali presso IFOM e professore all'Università degli Studi di Milano – di identificare i meccanismi molecolari e i processi biologici che aumentano la capacità migratoria e la resistenza nelle aggregazioni collettive rispetto alle cellule tumorali solitarie". Grazie alla microscopia in tempo reale combinata con saggi di chemiotassi in vitro e tecniche di imaging avanzato, il fenomeno è stato monitorato in diretta: "con una concentrazione bassa di chemochina – continua Gema Malet-Engra, prima autrice della ricerca – una cellula B maligna e solitaria non migra, mentre un aggregato di cellule dimostra un'aumentata capacità migratoria. Se lo stimolo chemiotattico viene intensificato la cellula singola va incontro al fenomeno della migrazione revertita: per eccesso di "carburante" una volta giunta al linfonodo rimbalza e torna indietro. Al contrario gli aggregati di cellule continuano a muoversi compatti in maniera direzionale."

Applicando poi all'osservazione delle cellule migranti parametri fisici analoghi a quelli utilizzati in ambito etologico, i ricercatori hanno constatato che le cellule tumorali presentano delle dinamiche comportamentali e relazionali di fatto identiche a quelle tipiche di tutte le entità migratorie come gli uccelli o le sardine, che tendono a muoversi in gruppo per confondere l'aggressore. "Abbiamo osservato – continua Scita - che i singoli componenti si muovono in modo apparentemente casuale ma in realtà mantengono una perfetta coordinazione nel modo di procedere. Vi sono delle cellule in testa al gruppo che guidano e fanno da motore al movimento. Queste sarebbero soggette a una diminuzione progressiva dell'efficienza e ad una riduzione della motilità dovute alle forze di frizione che incontrano durante la migrazione, al pari di una cellula singola. Ma nel gruppo avviene un meccanismo di sostituzione costante della cellula *leader* con cellule che sono dietro o affianco (*follower*). Grazie a questo processo di *turn over* continuo si espongono all'esterno sempre cellule nuove che non sono state ancora indebolite. Grazie al modello matematico elaborato con i colleghi del *Weizmann Institute* e al *software* di analisi sviluppato con i colleghi di Singapore sono stati identificati per la prima volta i vettori che rappresentano motilità, velocità e direzione di ogni singola cellula e che identificano le loro 'strategie di volo', dal meccanismo di staffetta tra *leader* e *follower* alla risposta agli stimoli chemiotattici." I parametri utilizzati descrivono altresì l'alternarsi di fasi che caratterizzano il processo migratorio e che sono strettamente interconnessi con la concentrazione di chemochina nell'ambiente che attraversano: la corsa, compatta e direzionale quando la concentrazione è alta, e la pausa (scandita in rotazione e respirazione) quando la chemochina scarseggia, in modo da verificare dove approvvigionarsi e aggiustare di conseguenza la direzione e per innescare il processo di staffetta.

"Quanto emerge – conclude Scita - è che alla base della capacità di aggregazione e dell'efficienza delle strategie di migrazione vi è una impeccabile meccanismo di comunicazione cellula-cellula. Prospettivamente l'obiettivo a livello clinico sarà quindi di individuare un inibitore che sia in grado di interferire con questi meccanismi di comunicazione intercellulare e disgregare il gruppo, eliminando o riducendo la capacità di migrazione e di chemiotassi".

Lo studio condotto dai ricercatori di IFOM e dell'Università degli Studi di Milano è stato possibile grazie al sostegno, tra gli altri, della Comunità Europea, dell'AIIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro), del MIUR, della Regione Lombardia, dell'AICR (Association for International Cancer Research), della Fondazione Cariplo e dell'EMBO.

### Dettagli editoriali

Testata: Current Biology

Titolo: Collective Cell Motility Promotes Chemotactic Prowess and Resistance to Chemorepulsion

Autori: Gema Malet-Engra, Weimiao Yu, Amanda Oldani, Javier Rey-Barroso, Nir S. Gov, Giorgio Scita, and Loïc Dupré

Data di pubblicazione: 8 gennaio 2015

Abstract: <http://www.cell.com/current-biology/abstract/S0960-9822%2814%2901491-2>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2014.11.030>

Elena Bauer

Responsabile Comunicazione e Ufficio Stampa  
IFOM Istituto FIRC di Oncologia Molecolare  
via Adamello 16, 20139 MI  
Tel. +39 02/574303821 - +39 3387374364  
E-mail: [elena.bauer@ifom.eu](mailto:elena.bauer@ifom.eu) - Web: [www.ifom.eu](http://www.ifom.eu)

Anna Cavagna

Capo Ufficio Stampa  
Università degli Studi di Milano  
via Festa del Perdono 7  
Tel. +39 02/5031.2983-2025  
[ufficiostampa@unimi.it](mailto:ufficiostampa@unimi.it)