

**IFOM - ISTITUTO FIRCI DI ONCOLOGIA MOLECOLARE**

Ecosistemi tumorali

# Cartografi molecolari per mappare l'ecosistema tumorale

La ricerca di nuove strade da percorrere contro il cancro parte dall'ambiente che circonda il tumore e passa da tecnologie sofisticate, sistemi di modellistica innovativi e un approccio multidisciplinare

**IFOM**, l'Istituto di oncologia molecolare che svolge attività scientifica d'avanguardia a beneficio dei pazienti oncologici, è sostenuto dalla **FIRC**.

## MULTIDISCIPLINARIETÀ

### L'UNIONE FA LA FORZA

La ricerca sul cancro è cambiata negli anni e, dove un tempo bastava il biologo, oggi servono anche altre figure professionali che con lui dialoghino continuamente per comprendere più in profondità i risultati degli esperimenti e per sfruttare al meglio le enormi potenzialità delle nuove tecnologie. "Il mio gruppo è composto per il 50 per cento

da bioinformatici e ingegneri e per l'altro 50 da ricercatori più 'tradizionali' - biologi, biotecnologi eccetera - che seguono la parte cosiddetta di 'wet lab', ovvero lavorano al bancone" spiega Pagani, convinto che la multidisciplinarietà sia uno dei requisiti fondamentali per aver successo nella ricerca moderna. "Nel mio laboratorio le scrivanie dei bioinformatici sono posizionate tra i banconi, in modo da essere in contatto continuo con tutti i colleghi. Si dialoga e ci si scambiano conoscenze ed esperienze" aggiunge.



## In questo articolo:

- IFOM
- organoidi
- microambiente

a cura di  
**CRISTINA FERRARIO**

**N**on si occupa di ecologia nel senso più comune del termine, eppure il gruppo coordinato da Massimiliano Pagani, responsabile del laboratorio di oncologia e immunologia molecolare dell'IFOM di Milano, concentra le proprie ricerche su un tipo di ecosistema. "Studiamo l'ecosistema del tumore, un insieme di diverse tipolo-

gie di cellule, incluse quelle del sistema immunitario, che pur non

## Tanta tecnologia per muoversi nei tessuti tumorali

essendo tumorali hanno caratteristiche peculiari che sostengono la neoplasia nella sua crescita" spiega il ricercatore, che è anche professore di biologia molecolare presso l'Università degli Studi di Milano.

Per arrivare a descrivere e comprendere a fondo le relazioni tra le diverse cellule del microambiente e quelle del tumore, si deve puntare sulle più sofisticate tecnologie, su tanta bioinformatica e su modelli sempre più vicini alla realtà.

### AMBIENTE E TECNOLOGIA

Proprio nell'ecosistema tumorale potrebbe infatti nascondersi il tallone d'Achille del cancro. "Le relazioni tra le diverse cellule dell'ecosistema determinano il vantaggio competitivo del tumore e fanno in modo che la malattia possa continuare a crescere grazie a un ambiente favorevole" spiega Pagani, che con il suo gruppo sta cercando di disegnare una mappa precisa di queste cellule e soprattutto delle loro interazioni, per in-

dividuare un possibile punto vulnerabile.

"Una cellula stromale del microambiente tumorale è diversa da quella che si trova in un tessuto sano, perché è modificata dalle relazioni con le cellule tumorali" dice il ricercatore. "Se riusciamo a capire cosa è cruciale per il mantenimento dell'ecosistema, potremmo creare terapie più mirate ed efficaci" prosegue.

Viene da chiedersi quali siano gli strumenti più utili a que-

sti moderni cartografi molecolari. "Da anni lavoriamo a que-

sti progetti utilizzando di volta in volta le migliori tecnologie a nostra disposizione" afferma Pagani, citando tecniche come la trascrittomiche e il single-cell RNA sequencing, che permettono di studiare l'ecosistema nel suo insieme riuscendo ad arrivare a livello della singola cellula.

C'è però un problema: con queste analisi si perde l'informazione sulle relazioni spaziali tra le cellule, sulle loro comunicazioni e sull'influenza reciproca. Ecco allora che entrano in gioco tecniche come la spatial transcriptomic (trascrittomiche che considera le relazioni intercellulari nello spazio), con la quale si cerca di conoscere il contenuto di ogni singola cellula senza rinunciare ai dati sulla sua organizzazione e sul tessuto di cui fa parte.

### IMMUNOLOGIA 3.0

Il sistema immunitario è al centro delle ricerche di Pagani e del suo team. "Sappiamo che gioca un ruolo crucia-

le e che se riusciamo a riprogrammarlo in modo opportuno possiamo ottenere ottimi risultati, come dimostra l'immunoterapia" afferma l'esperto, il cui obiettivo è proprio un nuovo tipo di immunoterapia. Si parte dallo studio dell'ecosistema per modificare "in loco" il sistema immunitario, già presente nel microambiente tumorale.

"L'immunoterapia agisce su bersagli generali e spesso non può essere utilizzata per le sue reazioni avverse molto forti. Noi vogliamo arrivare a una immunoterapia più funzionale, perché capace di agire unicamente a livello del tumore e quindi non solo efficace, ma anche molto più sicura" aggiunge Pagani. "Per far questo dobbiamo capire quali sono i meccanismi che impediscono al sistema immunitario di colpire il tumore e la conoscenza dell'ecosistema è essenziale" precisa.

### TUMOROIDI, ASSEMBLOIDI & CO

Tutta questa ricerca descrittiva, di mappatura fine, permette ai ricercatori di ge-

nerare nuove ipotesi, ma servono poi modelli che permettano di verificarle. "Al momento la nostra attenzione è rivolta ai tumoroidi" afferma Pagani. "Si tratta di organoidi, ovvero di strutture tridimensionali che riproducono e mantengono l'architettura di un tessuto vero e proprio, ma che derivano da tumori" precisa.

Si ricrea, insomma, una copia – una sorta di avatar cellulare – del tumore primario. E per arrivare a modelli sempre più vicini alla realtà, i ricercatori stanno ora cercando di ricreare il microambiente attraverso "assembloidi", unendo cioè le diverse componenti dell'ecosistema tumorale ai tumoroidi. "Questi modelli hanno tre grandi potenzialità: aumentare la conoscenza di meccanismi di base difficili da studiare con i modelli più tradizionali, permettere lo screening in vitro degli effetti di potenziali farmaci e trattamenti e aiutare a definire la terapia migliore per il singolo paziente con modelli ricreati ad hoc partendo dal tessuto del paziente stesso."

### FORMAZIONE

## A SCUOLA DI RICERCA E INNOVAZIONE

**Q**uale percorso di studi seguire per diventare un ricercatore "al passo con i tempi" e capace di tenere testa ai continui cambiamenti anche tecnologici della ricerca? "Una tappa importante è stata la creazione del master di secondo livello in 'Functional Genomics and Bioinformatics' all'Università Statale di Milano" dice Pagani. Sette mesi di didattica e poi tre "sul campo" in un laboratorio. "Ogni anno reclutiamo 12 persone e il programma ha un grande successo: a pochi giorni dal loro diploma, gli studenti trovano un impiego e le richieste aumentano a dimostrazione che il futuro della ricerca va in questa direzione" aggiunge il ricercatore.