

Comunicato stampa

Individuato la proteina diapason: sente vibrare le cellule e le rende plastiche un passo avanti nella comprensione delle metastasi e delle staminali

Una ricerca interdisciplinare condotta dall'IFOM e dall'Università Statale di Milano in collaborazione con la National University of Singapore e con il Danish Cancer Society Research Center di Copenhagen, individua in ATR, proteina sensore nota per la sua funzione di difesa del DNA e di oncosoppressore, il motore della plasticità della cellula. Un ruolo del tutto inatteso che ha importanti implicazioni per la comprensione delle metastasi e delle cellule staminali. La scoperta, pubblicata oggi su Cell, è stata ottenuta nei laboratori dell'Ifom di Milano grazie all'abbinamento interdisciplinare di microscopia avanzata, tecniche di ingegneria meccanica ed elettrofisiologia.

Arti plastiche, quelle che mettono in atto le cellule per difendersi e per migrare. Arti i cui presupposti molecolari sono ancora in gran parte misteriosi. Una ricerca pubblicata oggi su Cell e condotta da Ifom (Istituto Firc di oncologia molecolare) e dall'Università degli Studi di Milano con la collaborazione dell'Istituto di Meccanobiologia della National University di Singapore e con il Danish Cancer Society Research Centre di Copenhagen, individua ora la proteina che attribuisce alle cellule la dote della plasticità.

Il protagonista della scoperta è la proteina ATR, già nota per il suo ruolo cruciale di sensore nei processi di riparazione del DNA e, quindi, di oncosoppressore. E' infatti ATR che avverte il danno al DNA e attiva P53, il gene definito "guardiano del genoma" proprio perché preposto alla preservazione della stabilità del nostro patrimonio genetico attraverso la prevenzione delle mutazioni, e quindi dei tumori.

Ma la ricerca pubblicata oggi su Cell, condotta grazie all'utilizzo di tecniche di ingegneria, mette in luce un ruolo del tutto inedito di ATR: "Lavorando su ATR da molti anni – spiega Marco Foiani, responsabile del Programma di Stabilità Genomica dell'IFOM di Milano e coordinatore della ricerca – avevamo sempre l'impressione che ATR rivestisse una qualche funzione nella cellula anche in condizioni normali, anche senza danno al DNA. Applicando quindi delle tecniche di ingegneria, abbiamo notato che ogni volta che le nostre cellule subiscono uno stress meccanico, proveniente dal nucleo o dall'esterno della membrana, ATR è capace di avvertire come un diapason queste vibrazioni meccaniche e si attiva immediatamente posizionandosi sulle membrane nucleari e conferendo plasticità alla cellula per tutelarla dallo stress". ATR avrebbe quindi un ruolo apicale nella modulazione della plasticità della cellula, caratteristica rilevante sia durante lo stress meccanico sia durante il processo di migrazione, come nel caso delle metastasi. Per invadere i tessuti anche distanti la cellula tumorale adotta varie strategie, ad esempio deformandosi tutta, nucleo incluso, per passare attraverso gli interstizi più stretti. Questa capacità della cellula dipende proprio da ATR, che potrebbe rivestire paradossalmente il doppio ruolo di protettore della cellula ed oncosoppressore e, al tempo stesso, di propulsore della diffusione tumorale, agevolando le metastasi.

Ma non è tutto. Dalla ricerca emerge un altro aspetto inatteso, che potrebbe avere delle implicazioni sempre nell'ambito della ricerca sul cancro: si sa che le cellule staminali sono molto plastiche e diventano sempre più rigide man mano che si differenziano. E' altresì noto che le staminali hanno una soglia di attivazione di ATR molto elevato e questo fattore è spesso considerato nella comunità scientifica come l'origine della recidiva nelle cure chemioterapiche. Ma non è ancora chiaro il perché. "Ciò che emerge dal nostro studio – spiega Foiani - è che sia altamente probabile un rapporto di causa-effetto tra la plasticità delle staminali e ATR. Approfondiremo quindi questo aspetto studiando ATR anche nel contesto del differenziamento

cellulare. E in Italia fortunatamente esistono competenze eccezionali in questo campo, basti pensare alle recenti scoperte del laboratorio del prof. Stefano Piccolo dell'Università di Padova.”
La chiave di volta alla base dello studio è stato un cambiamento di angolo prospettico nel metodo di indagine scientifica: “ci siamo posti una domanda insolita in ambito biologico – spiega Foiani - ovvero non ci siamo chiesti solo il ‘cosa’, il ‘perché’ e il ‘quando’ del processo molecolare controllato da ATR, ma soprattutto il ‘quanto’, concentrandoci sulla quantificazione dei processi biologici e misurando le forze che in essi vengono attivate. Questo è l’aspetto sperimentalmente innovativo della ricerca e per realizzarlo abbiamo coinvolto, oltre a Jiri Bartek, del Danish Cancer Society Research Centre di Copenhagen, esperto di cancro, delle competenze apparentemente lontane dalla nostra, costituendo un team realmente interdisciplinare con elettrofisiologi, come il collega Michele Mazzanti dell’Università degli Studi di Milano, e meccanobiologi, come GV Shivashankar, responsabile del nuovo gruppo di ricerca che abbiamo avviato a Singapore in collaborazione con la National University of Singapore. Abbiamo sviluppato nei nostri laboratori degli approcci tecnologici sofisticati abbinando alle nostre tecniche di microscopia avanzata i loro sistemi miniaturizzati per indurre stress meccanico. Il risultato – sottolinea Marco Foiani - è quindi il frutto di una reale operazione fra diverse discipline, di cui l’Ifom è fautore promuovendo da anni l’interdisciplinarietà come un valore insostituibile sulla frontiera della ricerca”.

Ma cosa viene fatto esattamente alle cellule sotto al microscopio? la descrizione che fa Amit Kumar, il primo autore dello studio che ha lavorato in IFOM per circa 5 anni, ricorda più l’allenamento in una palestra hi-tech che una sperimentazione il laboratorio “Le pizzichiamo con delle pinzette, le stiriamo con delle ventose con la tecnica del Patch Clamp, o le comprimiamo con un pistone con il Compressive Load System per deformarle e creare una tensione nella cromatina all’interno del nucleo cellulare. Quello che si visualizziamo istantaneamente al microscopio sono processi che avvengono nell’arco di secondi.. Così abbiamo potuto osservare dinamicamente l’attività molecolare di ATR e il suo ruolo cruciale nella plasticità della cellula.”

In prospettiva l’obiettivo è di ampliare la ricerca sia sul fronte conoscitivo delle metastasi sia nell’ambito del differenziamento cellulare per guardare alle applicazioni di eventuali terapie.

Lo studio, durato sei anni, è stato possibile grazie al sostegno, tra gli altri, del MIUR, della Comunità Europea, dell’Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, di Telethon e del Centro Europeo di Nanomedicina, costituito nel 2009 proprio con l’intento di promuovere progetti di ricerca in un’ottica, interdisciplinare, avvalendosi delle competenze trasversali di scienziati attivi in diverse discipline.

Dettagli editoriali:

Testata: Cell

Titolo: ATR mediates a mechanical checkpoint at the nuclear envelope in response to mechanical stress.

Data di pubblicazione: 31 luglio 2014

L’accordo tra IFOM e MBI

A maggio del 2014, è nata una nuova collaborazione tra e l’Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM) di Milano e il Mechanobiology Institute (MBI) della National University of Singapore di Singapore, che ha dato vita a un “Joint Research Laboratory”, sotto la direzione del Professor GV Shivashankar, vicedirettore dell’MBI.

L’obiettivo della collaborazione è di sviluppare un approccio interdisciplinare nella ricerca sul cancro, attraverso il potenziamento della biologia molecolare con le tecnologie e i metodi sviluppati in campi come la matematica, la fisica, l’ingegneria e la biologia computazionale. Il Joint Reserch Laboratory si concentrerà sulla comprensione dei meccanismi molecolari che guidano la formazione e lo sviluppo dei tumori.

Ricerche recenti nel laboratorio di Shivashankar hanno stabilito legami cruciali tra la forma delle cellule, le dinamiche cellulari, e la produzione di proteine. Questo lavoro verrà ripreso dal Joint Reserch Lab, che si concentrerà in particolare sulla relazione tra i segnali meccanici e chimici nella produzione delle proteine e lo sviluppo di cancro.

Attraverso la **collaborazione MBI-IFOM**, sarà possibile effettuare ulteriori studi dei meccanismi che controllano le dinamiche nucleari e la sintesi delle proteine. I modelli matematici e le simulazioni al computer aiuteranno nel predire l’effetto dello stress meccanico sulla sintesi delle proteine mentre le cellule continueranno ad essere coltivate su superfici disegnate per mimare quelle corporee, come l’osso, i muscoli o la cartilagine. Adottando un approccio interdisciplinare per le proprie ricerche, il Joint Research Lab si troverà nelle condizioni migliori per valutare l’effetto delle forze di stiramento o di compressione sulla regolazione di vie di segnale e sintesi di proteine specifiche del cancro.

