

Milano, 06/12/2016

Cari Barbara, Luca e Diego,

spero sarete felici di ricevere un breve resoconto sull'attività di ricerca che ho svolto durante i miei primi mesi di lavoro presso Humanitas University. Colgo quest'occasione per rendervi partecipi del fatto che, grazie ad un video divulgativo realizzato per illustrare la mia ricerca in occasione del premio "Aldo Fasolo" rilasciato dall'Università di Torino (<http://dott-neuroscienze.campusnet.unito.it/>), sono stata insignita del premio speciale della giuria; la cerimonia si terrà il 16 dicembre prossimo, credo che saperlo possa farvi piacere.

Vorrei ringraziarvi ancora per la calorosa accoglienza che ci avete riservato lo scorso luglio, per il vostro impegno e la vostra forza. Credo di poter parlare anche a nome di Alessia quando dico che vi pensiamo spesso e che speriamo di rendervi fieri del nostro lavoro.

Ci risentiamo nei prossimi mesi per ulteriori aggiornamenti sulla ricerca.

Un grande abbraccio e tanti cari auguri di Buon Natale.



Fondazione Umberto Veronesi, Progetto Gold for Kids 2016

Progetto: Caratterizzazione molecolare delle Vescicole Extracellulari di Glioblastoma Multifforme e loro impatto funzionale sul tessuto cerebrale circostante.

Obiettivo in breve del progetto

Il mio progetto di ricerca è volto a cercare di comprendere in che modo il glioma modula il tessuto sano che lo circonda. Per far questo, sto studiando le vescicole extracellulari rilasciate dal Glioblastoma ed il ruolo che esse assumono. Le vescicole extracellulari vengono rilasciate da ogni tipo di cellula e hanno una grandezza dell'ordine di nanometri. Si ritiene che le vescicole rilasciate dalle cellule tumorali possano creare un

microambiente favorevole alla crescita del glioma; pertanto, comprendere i meccanismi alla base di questa manipolazione risulta essere fondamentale per ideare terapie più mirate, che contrastino la crescita tumorale e mantengano la corretta funzionalità del tessuto cerebrale sano circostante il glioma.

Stato dell'arte

Nel cervello ci sono tre tipi diversi di cellule: neuroni, astrociti e microglia. Le cellule cerebrali principali sono i neuroni, collegati fra loro a formare una fitta rete; essi ci permettono di interagire con l'ambiente circostante, analizzando gli stimoli e dando il via alle nostre azioni. Gli astrociti 'aiutano' i neuroni, garantendogli un corretto supporto e funzionamento; mentre la microglia, che rappresenta la componente immunitaria cerebrale, si occupa quindi di difendere le altre cellule da aggressioni esterne che potrebbero minarne la funzionalità.

Esattamente come tutte le altre, anche le cellule che formano i gliomi rilasciano nello spazio extracellulare, cioè nella parte di spazio compresa tra una cellula e l'altra, delle vescicole. Queste, dette extracellulari, non sono altro che delle sfere di dimensioni nanometriche delimitate da una membrana ed hanno alcuni componenti in comune con la cellula che le ha originate. Dopo aver attraversato lo spazio extracellulare, le vescicole interagiscono con le cellule vicine, cui rilasciano il loro contenuto. Assumono così un ruolo di messaggero fra la cellula di partenza, che le ha create, e le altre, che le ricevono. Nel caso del Glioblastoma, quindi, alcune delle informazioni contenute nelle cellule tumorali vengono trasmesse alle cellule sane adiacenti, contribuendo a modificarne funzionalità e comportamento; inoltre, si presume che le vescicole extracellulari di glioma assumano un ruolo cruciale nella crescita tumorale alterando il DNA delle cellule riceventi.

Lo scopo del mio progetto è quindi quello di determinare quali siano i cambiamenti indotti dalle vescicole extracellulari di Glioblastoma sul tessuto sano circostante il tumore. Per far questo, mi sto occupando di caratterizzare il contenuto molecolare delle varie tipologie di vescicole extracellulari (a causa del diverso peso molecolare si possono infatti distinguere almeno due gruppi diversi di vescicole), a cui segue poi un'analisi funzionale. I risultati di questo studio aggiungeranno informazioni rilevanti per aiutarci a capire quale sia la strategia attuata da questo tumore per svilupparsi ed accrescersi; nello specifico, sarà possibile capire in che modo il Glioblastoma modula e cambia a suo favore il tessuto che lo circonda, portando allo sviluppo di terapie più mirate per questa terribile malattia.

Primi risultati

Il mio progetto di ricerca è partito ad Aprile 2016. In questi primi mesi di lavoro sono riuscita ad ottenere delle linee cellulari stabili di Glioblastoma umano, derivate da resezioni chirurgiche; questo punto è molto importante, perché mi permette di poter lavorare direttamente sull'uomo, evitando il passaggio intermedio dei modelli animali. Ho poi messo a punto un protocollo che mi permette di estrarre le vescicole extracellulari dalle varie linee di cellule tumorali umane (al momento sto lavorando su tre linee di Glioblastoma umano) e di usarle poi sulle varie tipologie di cellule sane che compongono il cervello; per comprendere l'effetto funzionale di questo, ho effettuato un'analisi del contenuto delle varie tipologie di vescicole extracellulari nelle diverse linee di glioma, evidenziando differenze rilevanti non solo fra le varie linee ma anche fra i diversi tipi di vescicole. Al contempo sto osservando se il contenuto molecolare delle diverse vescicole extracellulari di Glioblastoma Multiforme cambia a seguito della terapia classica.

Ad oggi ho raccolto sufficienti e concordi dati, che hanno mostrato che diverse tipologie di vescicole extracellulari di Glioblastoma (in particolare esosomi e microvescicole) contengono molecole infiammatorie diverse e che i loro livelli variano a seconda della linea cellulare coinvolta. In particolare ho evidenziato che, a seguito dell'esposizione ad una specifica tipologia di vescicole extracellulari, si registra un aumento di produzione di una specifica citochina (cioè di una molecola proteica coinvolta nella cascata infiammatoria). Questo suggerisce che, sebbene la patologia sia la stessa, ci siano dei meccanismi individuali che influiscono sull'attività delle vescicole rilasciate dal tumore e, quindi, sulla capacità che il glioma ha di modulare l'ambiente circostante a proprio beneficio. Questo tipo di caratterizzazione è stata effettuato per ogni linea cellulare di Glioblastoma umano attualmente disponibile in laboratorio.

Esperimenti futuri

Nei prossimi mesi mi propongo di analizzare più in dettaglio la cascata molecolare attivata dalle vescicole extracellulari di Glioblastoma, al fine di comprendere quale sia la strategia attuata da questo tumore per manipolare il tessuto sano circostante a proprio vantaggio.