

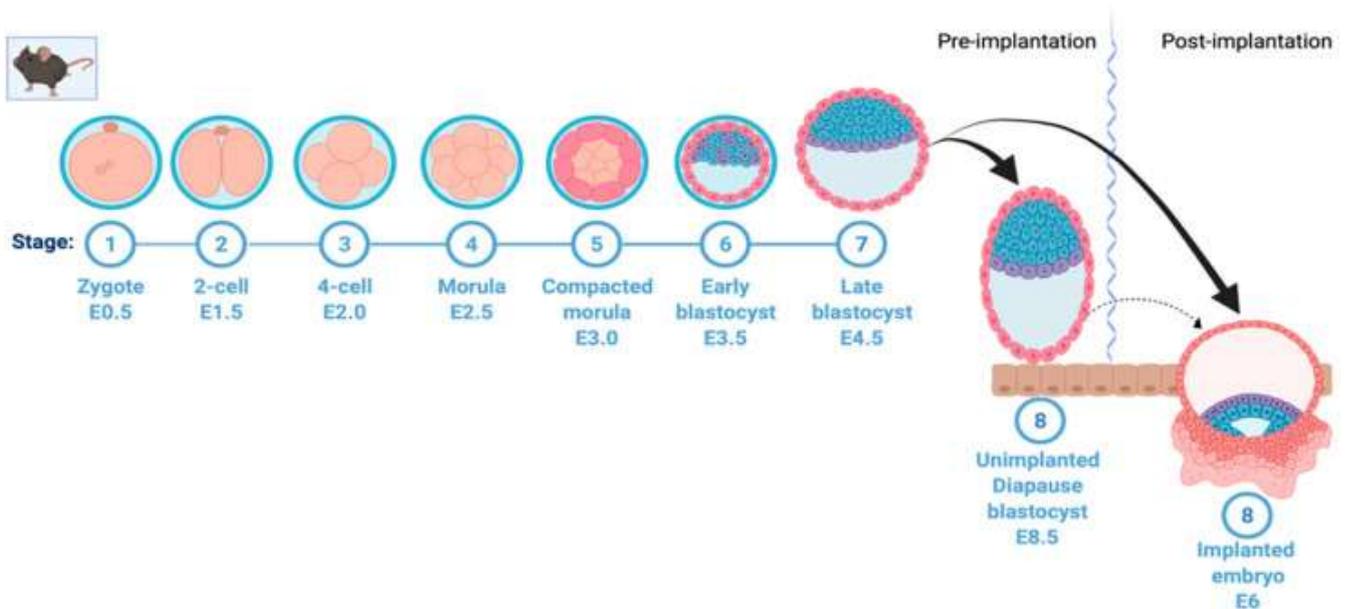
15. Aprile

Analogie tra la diapausa embrionale e le cellule staminali tumorali

*Lo so che il meglio deve ancora venire.
Ma una pausa dal peggio non mi dispiacerebbe affatto.*

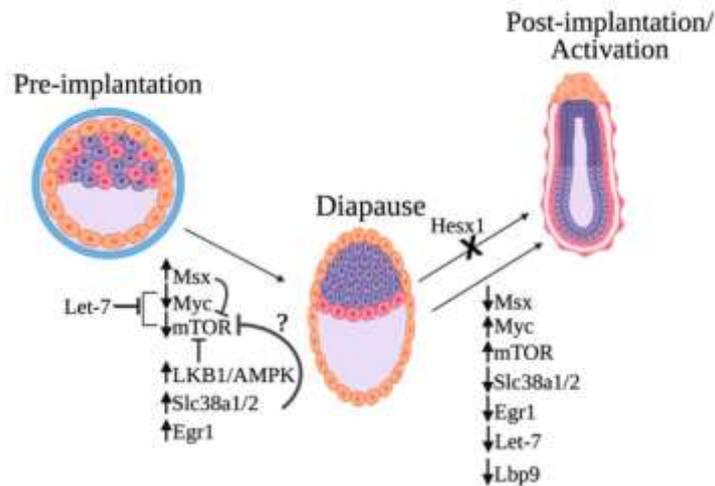
La **diapausa embrionale** è un enigmatico stato di dormienza che interrompe la connessione normalmente stretta tra gli stadi di sviluppo e il tempo. Questa strategia riproduttiva e lo stato di sviluppo sospeso si verificano nei topi, negli orsi, nei caprioli e in oltre 130 altri mammiferi e favoriscono la sopravvivenza dei neonati.

La **diapausa** arresta l'embrione allo stadio di blastocisti, ritardando lo sviluppo post-impianto dell'embrione. Questa quiescenza di mesi è reversibile, a differenza della senescenza che si verifica nelle cellule staminali che invecchiano.



Sviluppo embrionale iniziale del topo e induzione della diapausa. Una rappresentazione semplificata dello sviluppo embrionale iniziale del topo che mostra la formazione dello stadio di zigote, due cellule, quattro cellule e morula, seguita dalla blastocisti precoce nel giorno embrionale 3.5. Nello sviluppo normale, questo è seguito dalla formazione della blastocisti tardiva al giorno 4.5 embrionale e dall'impianto uterino dell'embrione al giorno 6. Questo processo viene interrotto nella diapausa embrionale allo stadio di blastocisti al giorno 3.5; l'embrione si schiude dalla zona pellucida, rimane attaccato liberamente alla parete uterina e rimane vitale senza impiantarsi.

Sono stati evidenziati e analizzati i “meccanismi critici” della **diapausa**. Questi risultati sono importanti poiché i difetti nello stato di diapausa possono causare una mancanza di rigenerazione e di controllo della normale crescita.



Modello proposto di regolazione molecolare della diapausa embrionale. L'induzione della diapausa è causata dai livelli elevati di Msx1, Egr1 e dei trasportatori della glutammina Slc38a1/2 e dalla sottoregolazione di Myc e mTOR. Anche l'asse Lkb1-AMPK indotto dalla fame è fondamentale per l'inibizione di mTOR. Il microRNA let-7 è altamente sovraregolato durante la diapausa e induce la diapausa embrionale inibendo sia Myc/mTORC1 che mTORC2. MSx può potenzialmente reprimere mTOR e Slc38a1/2 potrebbe anche inibire l'attivazione del complesso mTOR. La downregulation di Tfc2l1/Lbp9 e l'interruttore metabolico avvengono durante l'uscita dalla diapausa. Inoltre, la mutazione del repressore trascrizionale Hesx1 in diapausa interrompe l'uscita dalla diapausa embrionale e la continuazione dello sviluppo embrionale dopo l'impianto.

Il controllo di questo stato può anche avere preziose applicazioni terapeutiche. Recenti scoperte suggeriscono che la *radioterapia* e la *chemioterapia* possono portare alcune cellule tumorali a uno stato protettivo reversibile simile alla *diapausa*.

Il cancro può manifestarsi in molti modi diversi, ma in generale una sottopopolazione di molte cellule tumorali aggressive ha caratteristiche *sia delle cellule staminali che delle cellule tumorali*.

Queste **cellule staminali tumorali (CSC)** in un tumore, come le cellule staminali in un ambiente normale, hanno la capacità di autorinnovarsi e dare origine a cellule progenitrici che possono dar luogo a diversi lignaggi di cellule tumorali all'interno del tumore

Clarke MF et al , *Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. Cancer Res. 2006 Oct 1;66(19):9339-44.*

Le **CSC** potrebbero derivare da cellule staminali normali, progenitrici o differenziate a causa di alterazioni ambientali o mutazioni genetiche [99].

Rapp UR, Ceteci F, Schreck R. *Oncogene-induced plasticity and cancer stem cells. Cell Cycle. 2008 Jan 1;7(1):45-51. doi: 10.4161/cc.7.1.5203. Epub 2007 Oct 22. PMID: 18196970.*

L'ipotesi delle cellule staminali tumorali è un concetto in evoluzione di oncogenesi che ha recentemente ottenuto un'ampia accettazione.

Nella sua forma più semplice questa ipotesi suggerisce che molti se non tutti i tumori derivano da cambiamenti genetici consecutivi in una piccola sottopopolazione di cellule chiamate cellule staminali tumorali.

Queste cellule hanno la capacità di sostenere la crescita del tumore e sono definite da tre caratteristiche: autorinnovamento, differenziazione nei tipi cellulari del cancro originale e potente formazione tumorale. La definizione di cellula staminale tumorale non implica necessariamente la sua origine da una cellula staminale, progenitrice o differenziata. Pertanto, il termine tumore o cellula che avvia il cancro viene spesso utilizzato per evitare qualsiasi implicazione.



Ulf Rapp del *Istituto für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung (MSZ), Bayerisches* ha proposto un modello che suggerisce che le cellule tumorali acquisiscono progressivamente proprietà di cellule staminali come conseguenza della plasticità indotta dall'oncogene.

Il modello è costruito, a sua volta con dati provenienti da diversi modelli sperimentali in vitro e in vivo che dimostrano eventi di riprogrammazione innescati da specifiche combinazioni di oncogeni. Queste combinazioni di oncogeni non solo inducono cambiamenti di linea cellulare, ma guidano anche l'inversione dell'ontogenesi all'interno delle linee cellulari durante la progressione del tumore verso la metastasi.

Rapp UR, Ceteci F, Schreck R. Oncogene-induced plasticity and cancer stem cells. Cell Cycle. 2008 Jan 1;7(1):45-51. doi: 10.4161/cc.7.1.5203. Epub 2007 Oct 22. PMID: 18196970.

Come le **normali cellule staminali**, le CSC possono entrare in uno stato dormiente, in cui sono note per essere resistenti alla maggior parte dei trattamenti clinici antitumorali, come la chemioterapia, e possono contribuire alla recidiva del tumore

L'eterogeneità è una caratteristica onnipresente delle cellule dei mammiferi in vitro e in vivo. Recentemente è stato realizzato che anche le cellule staminali embrionali di topo e umane nelle migliori condizioni di coltura sono eterogenee contenenti cellule pluripotenti e parzialmente impegnate.

Anche le cellule staminali somatiche negli organi adulti sono eterogenee e contengono molte sottopopolazioni di cellule autorinnovanti con capacità rigenerativa distinta.

La progenie differenziata delle cellule staminali adulte conserva anche una significativa plasticità dello sviluppo che può essere indotta da un'ampia varietà di approcci sperimentali. Come le normali cellule staminali, dati recenti suggeriscono che le **cellule staminali tumorali (CSC)** mostrano similmente una significativa eterogeneità fenotipica e funzionale e che la progenie delle CSC può manifestare una diversa plasticità.



Dean G Tang del *Department of Molecular Carcinogenesis, the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Science Park*, ha analizzato

l'eterogeneità e la plasticità delle CSC nel contesto dello sviluppo e della progressione del tumore e confrontandole con il normale sviluppo delle cellule staminali.

L'apprezzamento della plasticità delle cellule tumorali comporta una revisione del concetto precedente secondo cui è necessario prendere di mira solo il sottoinsieme tumorigenico del tumore. Comprendendo l'interrelazione tra le CSC e la loro progenie differenziata, possiamo sperare di sviluppare regimi terapeutici migliori in grado di prevenire l'emergere di varianti di cellule tumorali in grado di fondare un nuovo tumore e metastasi a distanza.

Tang DG. Understanding cancer stem cell heterogeneity and plasticity. Cell Res. 2012 Mar;22(3):457-72.



Il Team di **Qiang Sun** dell'Accademia delle scienze cinesi ha pochi giorni fa pubblicato il report :

Ye J, Xu Y, Ren Q, Liu L, Sun Q.

Nutrient deprivation induces mouse embryonic diapause mediated by Gator1 and Tsc2.

Development. 2024 Apr 1;151(7):dev202091.

Ha scoperto come un embrione “può capire” quando deve arrestare lo sviluppo

14 topi appena gravidi sono stati posti in una gabbia con cibo e altri 11 in una gabbia senza cibo.

Dopo 3 giorni e mezzo, hanno scoperto che le blastocisti dei topi ben nutriti si sviluppavano come al solito, ma quelle dei topi affamati non si erano impiantate nell'utero, indicando la **diapausa embrionale**.

Quando queste blastocisti dormienti furono poi trapiantate nell'utero di topi ben nutriti, iniziarono a crescere di nuovo.

In un'altra parte dell'esperimento, i ricercatori hanno coltivato embrioni di topo in piastre Petri con diversi nutrienti, hanno così dimostrato che la **diapausa embrionale** sembra essere causata da una mancanza di carboidrati e proteine, mentre gli embrioni esposti a livelli normali di questi nutrienti crescono come previsto.

La carenza di nutrienti nel fluido uterino era essenziale per l'induzione della **diapausa embrionale** del topo, dimostrata da una diminuzione della concentrazione di **arginina, leucina, isoleucina, lisina, glucosio e lattato** nel fluido uterino dei topi affetti da fame materna o ovariectomia.

Un esame più specifico ha rivelato che un sensore chiamato **Gator1** nelle blastocisti può rilevare diminuzioni dei livelli di carboidrati e proteine nell'utero.

Ciò impedisce quindi l'attivazione di una molecola che controlla la sintesi proteica, necessaria per lo sviluppo della blastocisti.

Quando il team ha iniettato nell'utero di topi gravidi che erano stati privati del cibo i carboidrati e le proteine necessari, la crescita embrionale è ripresa.

Poiché si prevede che un processo simile si verifichi negli embrioni umani, si spera che questi risultati possano eventualmente essere utilizzati per migliorare i trattamenti per la fertilità. Prima della fecondazione in vitro (IVF), gli embrioni vengono talvolta conservati mediante congelamento, quindi trapiantati nell'utero. Questo metodo di conservazione è costoso e non sempre gli embrioni sopravvivono al processo di scongelamento. **Il team ha dimostrato che potrebbe essere possibile preservarli attraverso l'esaurimento dei nutrienti.**

La *diapausa embrionale* è uno speciale fenomeno riproduttivo nei mammiferi che aiuta gli embrioni a sopravvivere a vari stress difficili. Tuttavia, i meccanismi della diapausa embrionale indotta dall'ambiente materno non sono ancora chiari. La carenza di nutrienti nel fluido uterino è essenziale per l'induzione della *diapausa embrionale* del topo.

In sintesi lo studio, anche se eccessivamente meccanicistico, ha indicato che l'attivazione di Gator1 dipendente dalla fame di aminoacidi e l'attivazione di Tsc2 dipendente dalla fame di carboidrati hanno inibito mTORC1, portando all'induzione della diapausa embrionale.



La plenaria del Parlamento europeo non ha approvato l'emendamento al rapporto sulla revisione della legislazione farmaceutica, che avrebbe rilanciato la creazione di un'infrastruttura pubblica europea per farmaci, vaccini e ricerca biomedica (European Medicines Facility). Un passo indietro rispetto al luglio del 2023 quando la proposta è stata inserita tra le raccomandazioni a Commissione e Stati Membri nel Rapporto sulle lezioni sulla pandemia. Nonostante questo, il ForumDD osserva che il sostegno è cresciuto delineando una "nuvola" di europarlamentari progressisti in grado di convergere su proposte concrete e coraggiose

Ancora una volta appare evidente l'ambiguità della fase che l'Unione Europea sta attraversando. **Non approvando**, durante la plenaria di giovedì, **l'emendamento** al rapporto sulla revisione della legislazione farmaceutica, che avrebbe rilanciato la **creazione di un'infrastruttura pubblica europea per farmaci, vaccini e ricerca biomedica** (European Medicines Facility), il Parlamento europeo ha fatto un passo indietro rispetto al luglio del 2023 quando la proposta è stata inserita tra le raccomandazioni a Commissione e Stati Membri nel Rapporto sulle lezioni sulla pandemia.

Nonostante questo, il ForumDD osserva con soddisfazione che con il voto di giovedì si è delineata con ancor più chiarezza **l'esistenza di una "nuvola" di europarlamentari progressisti in grado di convergere su proposte coraggiose e concrete** che vanno nella direzione della costruzione di un'Europa per la giustizia sociale e ambientale. La campagna per un'Europa della salute bene comune deve ripartire da questo risultato. La proposta, dopo essere stata accantonata dal compromesso raggiunto in commissione ENVI, era stata ripresentata con un emendamento da 50 europarlamentari di diversi gruppi. Con **156 voti favorevoli – accompagnati da 98 astenuti – quel sostegno si è più che triplicato**. Sta a chi voterà alle prossime elezioni europee accrescere questa "nuvola".

Ai futuri parlamentari anche l'opportunità di sfruttare la **strada lasciata aperta dal testo approvato**, con cui il prossimo Parlamento porterà avanti i negoziati con Commissione e Consiglio per arrivare all'approvazione finale di una nuova legislazione sul farmaco, in cui si prevede di rendere **l'Autorità per la preparazione e la risposta alle emergenze sanitarie** (Health Emergency Preparedness and Response Authority – HERA) **una struttura autonoma indipendente dalla Commissione** e sotto la direzione del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC). Si tratta di usarlo come un embrione per uno sviluppo di un'infrastruttura pubblica. **L'impegno del ForumDD su questo fronte continuerà** durante l'intera campagna elettorale e monitorando il prossimo parlamento.

Forum Disuguaglianze Diversità
Via della Dogana Vecchia, 5
Roma, 00186
Italia