

Comunicato stampa

Quando la stabilità scorre nelle vene

Scoperto in Italia un importante meccanismo che garantisce le regole di convivenza tra le cellule dei vasi sanguigni, stabilizzando il sistema vascolare. Rilevanti le implicazioni applicative non solo per tumori ma anche per infarto, ictus e patologie infiammatorie: la ricerca pubblicata su Nature Cell Biology.

Chi impartisce alle cellule dei vasi sanguigni le regole di convivenza, chi trasmette loro il senso della identità propria e delle cellule adiacenti, la capacità di interagire e comunicare, coese e compatte come in una comunità armoniosa ed efficiente ma stando ognuna al proprio posto, senza superare i propri confini?

È una proteina e si chiama **VE-Caderina**.

Individuata circa 10 anni fa da **Elisabetta Dejana** (Responsabile del programma di Angiogenesi presso la **Fondazione IFOM, Istituto FIRG di Oncologia Molecolare**) nell'ambito di uno studio approfondito sulla formazione del sistema vascolare, la VE-Caderina fu allora caratterizzata come un importante **fattore di coesione** tra le cellule dei vasi sanguigni e quindi come potenziale bersaglio terapeutico per **inibire l'angiogenesi tumorale**, ovvero la formazione di proprie strutture vascolari indotte dal tumore per sopravvivere e crescere.

L'esplorazione della VE-Caderina portata avanti in questi anni dal gruppo di ricerca di Dejana rivela ora sulle pagine della prestigiosa rivista scientifica internazionale **Nature Cell Biology** un'ulteriore sfaccettatura della complessità del suo ruolo: VE-Caderina non solo tiene "incollate" tra loro le cellule endoteliali che rivestono le pareti interne dei vasi sanguigni, ma trasferisce loro la "sensazione" della propria posizione, regola il contatto tra cellula e cellula, controllandone la crescita e delimitandone i confini e, soprattutto, **trasmette segnali** al loro nucleo perché cooperino attivamente alla **stabilizzazione dei vasi**. In particolare, scoperta nella scoperta, è stato individuato il percorso tramite cui la VE-Caderina induce la produzione della **Claudina 5**, una proteina che "**sigilla**" letteralmente le cellule dei vasi sanguigni da infiltrazioni esterne.

Questo importante tassello della ricerca, nata nell'ambito della ricerca oncologica di base, apre all'individuazione di nuovi target terapeutici non solo per la lotta contro il cancro ma anche in altri campi d'indagine come la **prevenzione dell'ictus e dell'infarto e la cura di alcune malattie ereditarie e patologie infiammatorie**.

"in controcorrente rispetto alla tendenza a 'settorializzare' la ricerca scientifica – commenta Dejana – il risultato di questo studio dimostra il **valore trasversale della ricerca di base** che, lavorando sui meccanismi biologici fondamentali, perviene a scoperte ricche di **implicazioni applicative valide per molteplici aree di indagine apparentemente lontane**, aprendo la strada allo sviluppo di strategie terapeutiche innovative per patologie diverse nella loro manifestazione ma accomunate da una stessa disfunzione a livello cellulare."

La ricerca diretta da Dejana è il risultato di un intenso lavoro durato quasi quattro anni ed è stata sostenuta da finanziamenti dell'**Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC)** e dei altri Enti tra cui la **Fondation Leducq**, un'organizzazione impegnata nella ricerca sulle malattie cardiovascolari.

LA VE-CADERINA E LA STABILIZZAZIONE VASCOLARE: RISULTATI E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

Elisabetta Dejana, responsabile del programma di Angiogenesi presso la Fondazione IFOM (Istituto FIRG di Oncologia Molecolare) e Professore Ordinario di Patologia Generale presso il Dipartimento di Scienze Biomolecolari e Biotecnologie presso la Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali dell'Università degli Studi di Milano, si è distinta negli ultimi anni per i suoi importanti contributi alla ricerca sulla formazione del sistema vascolare, ottenendo riconoscimenti prestigiosi da parte della comunità scientifica internazionale e della società civile.

È alla fine degli anni '90 che risale l'individuazione della VE-Caderina (*Vascular-Endothelial cadherin*) come quella specifica proteina "adesiva" che, allo stesso modo di una cerniera lampo, tiene unite tra di loro le

cellule del tessuto endoteliale. Si era osservato che la VE-Caderina, agendo sulla stabilizzazione della struttura vascolare, ha un ruolo chiave nel processo di vascolarizzazione dei tumori e, quindi, costituisce un importante “bersaglio” per le terapie volte all’inibizione dell’angiogenesi tumorale. Inattivando il gene di questa proteina infatti i vasi sanguigni tumorali non si formano correttamente, con la conseguenza che il tumore ‘affamato’ dal mancato apporto di sangue tende a regredire e diventa più sensibile a terapie con azione mirata, senza compromettere la normale vascolarizzazione nei tessuti sani.

Ma il lavoro svolto in questi ultimi anni dal gruppo di ricerca guidato da Dejana ha messo in luce anche **funzioni più articolate**: “quello che si è scoperto osservando la VE-Caderina – spiega Andrea Taddei, primo autore della ricerca, a cui si dedica da quando, neolaureato all’età di 23 anni, è entrato in IFOM - è che agisce in modo più complesso di quanto immaginavamo inizialmente. Oltre a essere personalmente responsabile della formazione di giunzioni stabili, la VE-Caderina **attiva un ‘circolo virtuoso’** all’interno della cellula, trasferendo al nucleo segnali che inducono la cellula stessa a esprimere una ‘squadra’ di geni di stabilizzazione vascolare”.

Grazie a una metodologia sperimentale innovativa che si avvale dell’uso combinato di DNA **microarray Affymetrix** (analisi di espressione genetica) e di **Real Time PCR** (*imaging* cellulare ad alta risoluzione e in tempo reale), è stato individuato un percorso specifico attraverso cui la VE-Caderina, tramite l’accoppiamento a molecole intracellulari, trasmette al nucleo il segnale perché si attivi sull’endotelio il gene di una proteina che gioca un ruolo cruciale nella stabilizzazione vascolare: **la Claudina 5**.

La Claudina 5 è il principale elemento strutturale nella creazione delle giunzioni strette (*Tight Junctions*) dell’endotelio vascolare, conferendogli la **proprietà di barriera** (appunto dal latino *claudere* = chiudere) rispetto allo spazio extracellulare e proteggendolo dall’infiltrazione di molecole idrosolubili.

Come confermano gli esperimenti condotti *in vitro* e *in vivo*, inibendo la VE-Caderina si verifica una diminuzione di Claudina 5, il sistema vascolare si destabilizza e i vasi diventano più fragili e permeabili.

L’individuazione della modalità di questo cross-talk (il “dialogo”) tra l’endotelio della cellula e il suo nucleo apre a svariati bersagli terapeutici: la destabilizzazione della struttura vascolare è infatti un fil rouge comune a svariate condizioni patologiche, e alla base è sempre presente uno squilibrio nella produzione di Claudina 5, conseguente a una disfunzione della VE-Caderina.

È quello che succede, ad esempio, quando avviene una emorragia cerebrale, alla cui base sta la rottura dei vasi sanguigni. In questo caso si può lavorare sull’individuazione di terapie che prevengano la destabilizzazione.

Mentre, al contrario, nel caso della formazione di un tumore si verifica una iperproduzione vascolare. E allora può essere utile individuare strumenti per far regredire la sua struttura vascolare, disgregarla per “tagliargli gli alimenti” e arrestarne la crescita.

Milano, 23 luglio 2008

DETTAGLI EDITORIALI

Pubblicazione: Nature Cell Biology del 29 luglio 2008

Titolo: Endothelial adherens junctions control tight junctions by VE-cadherin-mediated upregulation of claudin-5 (traduzione)

Autori: Andrea Taddei, Costanza Giampietro, Annarita Conti, Fabrizio Orsenigo, Ferruccio Breviario, Valentina Pirazzoli, Michael Potente, Christopher Daly, Stefanie Dimmeler & Elisabetta Dejana

Elena Bauer, Responsabile Comunicazione e Ufficio Stampa

IFOM - Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare

Via Adamello 16 – 20139 Milano - tel. 02 574303042/ 02 5693821 – fax 02 574303041

e-mail: team-press@ifom-ieo-campus.it – elena.bauer@ifom-ieo-campus.it