



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



REGIONE DEL VENETO
Azienda
Ospedale
Università
Padova

Padova, 1 aprile 2026

LA FORMA DEL CANCRO: SVELATO IN TRE DIMENSIONI IL DISEGNO ARCHITETTONICO DELLE METASTASI

I risultati di uno studio coordinato dal professor Stefano Piccolo, dell'Università di Padova, rivelano come le metastasi ancora difficili da curare del tumore al seno crescano seguendo un piano architettonico preciso anche se difficile da vedere. Il piano è quello, dirottato, di una delle forze più potenti della natura: il programma che permette di costruire un embrione.

La metastasi è spesso immaginata come qualcosa di molto caotico: cellule tumorali che si staccano, si disperdono, proliferano senza controllo. I risultati di questo studio suggeriscono qualcosa di diverso, per certi aspetti inquietante, per altri straordinariamente importante per chi cerca di fermare il cancro. I tumori più difficili da curare potrebbero crescere non attraverso il disordine, bensì attraverso una sorta di disegno – “rubando”, per così dire, uno dei programmi più belli della vita, quello che permette di costruire un embrione, e piegandolo a strumento di malattia. E proprio perché è un disegno, ha una struttura. E ogni struttura ha il suo punto di cedimento.

Il gruppo di ricerca dell'Università di Padova, dello IOV e dell'Istituto AIRC di Oncologia Molecolare (IFOM), ha mostrato che il tumore al seno metastatico non si espande in modo casuale, ma attraverso un disegno ordinato – quasi un cantiere biologico con le sue regole e la sua geometria. Gli scienziati hanno per questo effettuato ricostruzioni in tre dimensioni di tumori umani e altri sistemi sperimentali. Lo studio fa parte del programma AIRC “5 per mille” dal titolo "La Metastasi come malattia meccanica", coordinato dal professor Stefano Piccolo, del Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università di Padova e dell'IFOM.

«Per decenni abbiamo studiato il cancro in due dimensioni. Dalle pagine dei libri, dal fondo di una capsula di Petri, da una sottile fettina di tessuto al microscopio, l'istologia, ovvero la fotografia piatta della malattia, ha dominato a lungo la ricerca, anche per la mancanza di altre possibilità tecniche – spiega il prof. Piccolo –. Ma il cancro, come ogni organo e come ogni forma vivente, ha una forma tridimensionale. Abbracciare la terza dimensione è un cambio di prospettiva non solo tecnico, che porta con sé una visione radicalmente nuova della malattia e possibilità di intervento finora impensabili da una prospettiva esclusivamente piatta.

Ciò che abbiamo osservato è, in fondo, semplice da immaginare. Invece di formare un'unica massa densa e rotonda, la metastasi cresce come una delicata rete di cordoni cellulari connessi tra loro. Questi cordoni si dividono, si allungano, si ramificano ancora,

diffondendosi nel tessuto come le radici di una pianta, espandendosi in tutte le direzioni. Il risultato è una struttura aperta, molto ordinata, con la forma di una sottile tramatura, e non certo una struttura costruita a caso, o compatta. E questa forma a cordoni intrecciati, come dimostrano i risultati dello studio, è funzionale al successo della metastasi stessa».

La domanda che da sempre accompagna la ricerca oncologica è questa: come fanno poche cellule tumorali disperse a raggiungere un organo lontano e a costruirvi un nuovo tumore? La risposta che emerge da questo studio è sorprendente: non si accumulano alla rinfusa, come detriti in una massa caotica. Crescono piuttosto seguendo un vero e proprio piano di costruzione tridimensionale.

Il tumore non inventa nulla di nuovo. La sua forza affonda le radici nella natura stessa della vita. La logica di ramificazione seguita da queste cellule metastatiche assomiglia a un processo fondamentale dello sviluppo embrionale – lo stesso tipo di programma biologico che, all'inizio della vita, aiuta a costruire tessuti e organi. Nell'embrione, questo programma è parte della meraviglia del vivente. Nel cancro quello stesso potere viene distorto: un programma dello sviluppo che si riaccende nel posto sbagliato, al momento sbagliato, usato non per creare un organo sano e nascente, ma per edificare un tumore letale.

Il passo successivo è stato possibile grazie alla collaborazione con il gruppo guidato dal professor **Massimiliano Pagani** all'IFOM, sempre nell'ambito del programma "5 per mille" coordinato da Piccolo (il professor Pagani è anche docente all'Università Statale di Milano).

I ricercatori hanno scoperto che questo processo è coordinato da un gruppo di geni "capomastro", o geni "architetto", di questo "cantiere" metastatico: i geni ETV. Si tratta di veri e propri interruttori molecolari che attivano nelle cellule tumorali questo stesso programma di costruzione. Tali geni non si limitano a far crescere il tumore genericamente "di più". Indicano piuttosto alle cellule come organizzarsi nello spazio, come ramificarsi, come assemblare la struttura tridimensionale necessaria alla crescita metastatica. E non regolano soltanto la quantità: regolano anche il piano strutturale con cui il cancro genera sé stesso.

Ed è questo uno dei risultati più importanti dello studio. **Quando questi geni architetto vengono silenziati, i tumori non scompaiono ma perdono la capacità di crescere come reti ramificate e assumono invece un'architettura più compatta, più solida, più chiusa. Le cellule tumorali possono ancora formarsi nella sede primaria e disseminarsi ad altri organi, ma nella maggior parte dei casi non riescono a costruire metastasi vere e proprie.** Manca loro il progetto. Manca loro l'informazione necessaria a edificare la forma più pericolosa della malattia. I tumori privi di questo programma restano cellule isolate o piccole lesioni bloccate; sono invece quelli ramificati a dare origine a metastasi manifeste.

Questo aiuta anche a spiegare una realtà clinica cruciale: tumori con architetture diverse si comportano in modo profondamente diverso. I risultati raccolti nello studio suggeriscono che alcuni tumori primitivi della mammella portano già in sé questo

pericoloso piano di costruzione, mentre altri no. I tumori con architettura ramificata sono quelli associati alla capacità di metastatizzare; i tumori con struttura più compatta e solida assomigliano invece ai tumori non metastatici: quelli più facilmente controllabili o guaribili, perché non possiedono le istruzioni per costruire metastasi. Il programma di ramificazione, già visibile nel tumore primario, sembra identificare in anticipo le lesioni destinate a diffondersi.

Questo cambia il modo di guardare al cancro. Di solito descriviamo i tumori in termini di mutazioni, velocità di crescita, resistenza ai farmaci. Ma i dati ottenuti in questo studio suggeriscono che il cancro deve essere compreso anche come architettura. La metastasi non è solo una questione di geni alterati o di cellule che proliferano senza freni. È anche una questione di costruzione. Un tumore pericoloso ha in sé un preciso programma per edificarsi a distanza. Un programma che proviene da uno dei meccanismi più antichi della biologia: quello che, all'inizio, ha costruito noi.

Dai dati dello studio emerge anche un possibile punto debole nella struttura, un possibile punto di cedimento: il tumore infatti non ha solo “rubato” il programma embrionale, ma ne ha ereditato anche le vulnerabilità.

Gli scienziati sanno da decenni quali segnali molecolari sono indispensabili perché un organo si formi. Una di queste molecole è il FGF, o fattore di crescita dei fibroblasti, una molecola essenziale, dagli insetti agli esseri umani, per costruire qualsiasi struttura ramificata nel corpo. Bloccare il FGF ostacola la crescita metastatica lasciando in gran parte intatto il tumore primario: in tali condizioni le cellule tumorali possono rimanere in vita, ma non riescono a edificare la struttura finale, disseminata e a distanza, che le rende letali. Il 90 per cento circa delle morti per cancro è infatti dovuta a metastasi. Ma FGF potrebbe essere solo l'inizio, dato che molte altre molecole indispensabili per costruire un organismo potrebbero rivelarsi tanti tallone d'Achille delle metastasi.

«Le analisi multi-omiche hanno rivelato che questi ‘geni architetto’ non agiscono da soli, ma attivano un’intera rete di segnali dello sviluppo embrionale – **spiega il professor Massimiliano Pagani**, – Questo significa che non abbiamo un solo bersaglio, ma un’intera logica di costruzione da smontare, e questo moltiplica le possibilità di intervento terapeutico».

«In fondo – **dice il Professor Michelangelo Cordenonsi, del dipartimento di Medicina Molecolare dell’Università di Padova e coautore dell’articolo** –, questa è una storia che tocca uno dei paradossi più profondi della biologia. Lo sviluppo embrionale è tra le forze più positive e potenti della natura: l’insieme di istruzioni che trasforma un piccolo gruppo di cellule in un organismo vivente funzionante, complesso e ordinato. I dati raccolti in questo studio lavoro suggeriscono che il cancro metastatico non crea un potere nuovo. Ne ruba piuttosto uno antico. Prende il programma che dà forma alla vita e lo piega alla distruzione della vita stessa. Mostrando questa sorta di ‘tradimento’ in tre dimensioni, i risultati del progetto aprono a un modo nuovo di vedere la fase più mortale del cancro. Una fase che, grazie a queste conoscenze, un giorno non troppo lontano si potrà fermare».

*L'articolo, pubblicato su Cell, una tra le riviste scientifiche più prestigiose al mondo, non sarebbe stato possibile senza un incontro di competenze rare. La dimensione clinica è stata primariamente garantita dalla collaborazione con la **professoressa Valentina Guarneri**, Direttore UOC Oncologia 2, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, e dalla visione sulla patologia digitale fortemente voluta **dal professor Angelo Paolo Dei Tos**, direttore della **UOC Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedale/Università di Padova**. La capacità di rendere gli organi trasparenti per osservarne la struttura tridimensionale, insieme alle analisi multigeniche su larga scala, è stata resa possibile dagli **investimenti del PNRR nel Centro Nazionale a RNA e Terapia Genica dell'Università di Padova**, coordinato dal professor **Rosario Rizzuto**: una strumentazione d'avanguardia senza la quale questo sguardo nuovo sul cancro non avrebbe potuto emergere.*

Link all'articolo:

[*A 3D morphogenetic blueprint for metastatic outgrowth in breast cancer*](#)