

Padova, 19 maggio 2023

## UN NUOVO MODELLO DI REPROGRAMMING APRE LA STRADA ALLO STUDIO DELLE CELLULE STAMINALI PLURIPOTENTI

*Il lavoro combinato del Team di ricerca dei laboratori di Nicola Elvassore (VIMM e Università di Padova) e Davide Cacchiarelli (TIGEM e Università di Napoli "Federico II") pubblicato su "Nature Communications"*

*"Cellular population dynamics shape the route to human pluripotency"* è il titolo dello studio pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica *Nature Communications* dal gruppo di ricerca di **Nicola Elvassore** – Direttore Scientifico dell'**Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM)** e **Professore all'Università di Padova** – e di **Davide Cacchiarelli** – a capo del laboratorio Armenise/Harvard di Genomica Integrata presso l'Istituto Telethon di Genetica e Medicina (TIGEM) e **Professore all'Università di Napoli "Federico II"**.

Grazie alla specializzazione del laboratorio di Nicola Elvassore nella **riproduzione di micro-organismi e di modelli in vitro miniaturizzati su base microfluidica**, è stato generato un nuovo modello di **reprogramming cellulare** - processo tramite il quale è possibile generare "artificialmente" cellule staminali pluripotenti a partire da cellule somatiche adulte – altamente veloce ed efficiente. Sfruttando questo sistema, il laboratorio del Prof. Cacchiarelli, specializzato in **Genomica**, ha avuto la possibilità di applicare approcci su singole cellule per studiare le dinamiche del reprogramming ad una risoluzione temporale mai avuta prima d'ora, focalizzandosi sulle interazioni tra le diverse popolazioni cellulari che si manifestano durante il processo stesso.

In particolare, è stato scoperto che durante il reprogramming sorgono **due diverse popolazioni di cellule**: una consiste di quelle che diventano effettivamente staminali pluripotenti, l'altra, invece, ha il compito di sostenere questa trasformazione, attraverso la secrezione di specifiche molecole nell'ambiente cellulare. Approfondendo la natura di queste molecole, si è osservato come esse ricreino **una fase precoce dello sviluppo embrionale**, in linea con la natura del processo di generazione di cellule pluripotenti. Tra le molecole di sostegno del reprogramming scoperte nello studio, emerge, sin dalle fasi più precoci, HGF, un fattore di crescita coinvolto nello sviluppo embrionale che viene prodotto dalle cellule di sostegno. HGF interagisce con uno specifico recettore, MET, presente sulla superficie delle cellule che diventeranno pluripotenti. L'interazione tra HGF e MET attiva un fattore, STAT3, deputato a sua volta ad **attivare processi che inducono la pluripotenza**, confermando quindi che le cellule di sostegno inducono l'asse HGF/MET/STAT3 per potenziare il processo di reprogramming.

Il valore della scoperta e dello studio del reprogramming, e di come questo processo avvenga, permette di ottenere grandi progressi nell'ambito dell'ingegneria cellulare, a partire dalla possibilità e dalla capacità di modellare e trasformare l'identità delle cellule in **cellule pluripotenti indotte (iPSCs)**, che costituiscono una risorsa inestimabile nell'ambito della medicina rigenerativa; da un lato, esse hanno la potenzialità di differenziarsi, cioè specializzarsi, in tutti i tessuti che compongono il nostro organismo. Le iPSCs, inoltre, hanno ampio utilizzo anche nell'ambito della ricerca, perché permettono di approfondire lo studio delle prime fasi dello sviluppo embrionale e possono essere **usate come modello per lo studio di diverse patologie**.

Nello specifico, le iPSCs sono anche lo **strumento principale per la generazione di organoidi**, e questa scoperta apre la strada alla generazione di miniorgani da molti pazienti o individui, offrendo la possibilità di studiare aspetti fisiologici. Ma non solo: su questi organoidi sarà possibile anche studiare l'evoluzione di una patologia in laboratorio in modo specifico e per ogni paziente.

*“E' noto che in moltissimi processi biologici la comunicazione tra le cellule rappresenta un processo fondamentale”, affermano **Francesco Panariello** e **Antonio Grimaldi**, primi autori dello studio. “Nonostante ciò, è solo grazie agli avanzamenti tecnologici nell'ambito della Genomica che abbiamo dimostrato quanto tale comunicazione giochi un ruolo chiave anche nel reprogramming cellulare. Riteniamo che la ricerca nel campo delle cellule staminali possa beneficiare enormemente dall'identificazione di una popolazione funzionale di cellule deputate al sostegno della pluripotenza, che offre una visione più completa del processo stesso”.*



Onelia Gagliano

*“Pensiamo che questo possa essere per il nostro laboratorio il primo passo per lo sviluppo di una medicina di precisione e personalizzata, attraverso modelli di organi del paziente derivati da iPSC ottenute con il nostro metodo di reprogramming”, commenta **Onelia Gagliano**, che insieme a **Silvia Angiolillo** è prima autrice dello studio.*

*“In questo progetto di ricerca – e nello studio che ne consegue – abbiamo posto l'enfasi sull'interazione tra cellule e ambiente esterno nelle fasi intermedie del reprogramming, una strada che non è mai stata presa in considerazione e che fornisce un nuovo e ulteriore punto di vista per continuare a studiare questo fenomeno”. Sottolinea **Nicola Elvassore**. “La possibilità di creare dei protocolli più efficienti per generare le cellule pluripotenti indotte e i dati che abbiamo raccolto nel farlo – interamente accessibili alla comunità scientifica – permetterà ad altri laboratori un nuovo impulso per condurre le loro ricerche”.*



Nicola Elvassore

*“I progressi della Genomica in questo ultimo decennio hanno permesso di studiare la biologia delle cellule ad una risoluzione che fino a pochi anni fa avremmo considerato infattibile – Sottolinea **Davide Cacchiarelli**. “Ad oggi possiamo con facilità estrarre le informazioni trascrizionali ed epigenetiche di ogni singola cellula parte di una popolazione mista e quindi dissezionare anche processi molto eterogenei e dinamici come il reprogramming cellulare verso la pluripotenza. Le nuove sfide della biologia dello sviluppo iniziano adesso”*

#### **Link all'articolo di Nature Communications**

<https://www.nature.com/articles/s41467-023-37270-w>

#### **NICOLA ELVASSORE**

Nicola Elvassore è Direttore Scientifico dell'Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM) e Professore Ordinario di Ingegneria Chimica presso il Dipartimento di Ingegneria Industriale dell'Università di Padova. Ha conseguito la Laurea Magistrale in Ingegneria Chimica e il Dottorato di Ricerca in Termodinamica Molecolare presso l'Università di Padova. Dopo un periodo di visiting scientist presso l'Università della California a Berkeley, è diventato Assistant Professor e Professore Associato presso l'Università di Padova e poi

Professore Ordinario nel 2019. Ha lavorato come Fulbright researcher associate presso Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology al MIT, Distinguished Professor in residenza in ingegneria biologica presso la ShanghaiTech University.

I suoi interessi di ricerca si concentrano su approcci integrativi che integrano i principi dell'ingegneria con la scienza biologica di base per generare modelli umani per lo studio dello sviluppo e delle malattie. Ha ricevuto finanziamenti da diverse istituzioni e fondazioni nazionali e internazionali (es. Telethon, CaRiPaRo). Nel 2022 si è aggiudicato l'ERC Advanced con il progetto ReprOids (2022-2027), che si pone l'obiettivo di ingegnerizzare un modello umano del neurosviluppo partendo da pazienti selezionati attraverso un processo per catturare i fenotipi – finora non rilevati - dello sviluppo neurologico. Ciò sarà ottenuto combinando la riprogrammazione a stati nascenti di pluripotenza con la morfogenesi del neurosviluppo in 3D.

## DAVIDE CACCHIARELLI

Davide Cacchiarelli è Professore Associato di Biologia Molecolare presso il Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali dell'Università di Napoli "Federico II". Ha conseguito la Laurea Magistrale in Genetica e Dottorato in Genetica e Biologia Molecolare presso l'Università di Roma "La Sapienza". Ha continuato la sua carriera come Human Frontiers Fellow presso il Broad Institute of MIT and Harvard University (Cambridge, Massachusetts, USA), per poi entrare a far parte del TIGEM come Armenise/Harvard Principal Investigator.

Il suo contributo alla ricerca spazia in diversi ambiti della genomica, da quella descrittiva, a quella funzionale, passando per quella clinica. Sfrutta approcci di tipo interdisciplinare che combinano le conoscenze sulla biologia dello sviluppo, staminalità e pluripotenza con l'ingegneria cellulare, la diagnostica molecolare e modelli matematici. Nel 2017 è stato premiato con l'ERC Starting Grant con il progetto CellKarma (2017-2023), finalizzato alla dissezione dei meccanismi molecolari alla base del processo di reprogramming cellulare.

*Per ulteriori informazioni:*

**Ufficio Stampa VIMM** – Pietro Cavalletti - T+39 3351415577 - [pietro.cavalletti@ahca.it](mailto:pietro.cavalletti@ahca.it)

**Ufficio Stampa Università di Padova** – Carla Menaldo - T+39 3346962662 – [carla.menaldo@unipd.it](mailto:carla.menaldo@unipd.it)

**Ufficio Stampa Telethon** – Annamaria Zaccheddu – T+39 3384631113 – [azaccheddu@telethon.it](mailto:azaccheddu@telethon.it)