

## **Le semaforine: segnali di guida neuro-vascolari che controllano la migrazione cellulare, l'angiogenesi, la progressione tumorale**

Tamagnone L.

Institute for Cancer Research (IRCC), Laboratory of Cell Biology, University of Torino Medical School

Le semaforine sono una famiglia di molecole segnale conservata nell'evoluzione dagli invertebrati all'uomo. I recettori delle semaforine appartengono alle famiglie delle plexine e delle neuropiline. Le semaforine agiscono come segnali guida durante lo sviluppo del sistema nervoso, controllando il direzionamento assonico e la formazione della rete neurale. Esse controllano inoltre la migrazione di molteplici popolazioni cellulari durante lo sviluppo, tra cui le cellule della cresta neurale e le cellule endoteliali. La rilevanza del ruolo di controllo di questi segnali è evidente dal fatto che – in loro assenza – si verificano importanti difetti di sviluppo embrionale, talvolta letali, come ad esempio quando colpiscono il sistema cardiovascolare.

Due delle semaforine che abbiamo studiato, Sema3A e Sema3E, hanno appunto un ruolo importante nell'angiogenesi embrionale. In particolare, nel caso della Sema3E, noi ed altri abbiamo descritto diverse vie di segnalazione attive in cellule endoteliali, attraverso il recettore PlexinaD1, che possono spiegare la funzione regolatoria sull'angiogenesi.

Abbiamo quindi dimostrato che il ruolo regolatorio di Sema3A e Sema3E si estende anche alla neo-angiogenesi che si osserva nell'adulto, a livello del tessuto tumorale. In particolare, le cellule neoplastiche rilasciano entrambe le semaforine e il loro livello di espressione condiziona la possibilità di sviluppare un sistema vascolare adeguato e quindi la capacità di accrescimento del tumore in vivo.

La Sema3E è infine una molecola interessante perché è in grado di attivare risposte biologiche distinte in popolazioni cellulari diverse. Ad esempio, in cellule tumorali umane essa non induce il tipico effetto repulsivo/inibitorio, ma invece attiva la formazione di invadopodi e la capacità invasiva/metastatica, attraverso una via di segnalazione specifica.