

29. Settembre

La ceramide induce la formazione di metastasi indipendentemente dall'espansione del tumore primario

*Il tumore è una sfida che stiamo affrontando e che sicuramente non volevamo.
Mi ha aiutato molto non identificarmi con il cancro: non sono il mio tumore.
È un impedimento che mi trovo ad affrontare,
ma sono rimasta una persona con sogni ma anche con progetti.*
Emma Bonino

Le ceramidi sono una classe di molecole sfingolipidiche coinvolte nella sopravvivenza cellulare, nelle risposte allo stress e nell'integrità della membrana cutanea.

Un team coordinato dal [David H. Koch Institute for Integrative Cancer Research, Massachusetts Institute of Technology \(MIT\)](#), Cambridge, MA, USA.



**KOCH INSTITUTE
for Integrative Cancer
Research at MIT**

A Cancer Center Designated by the NCI

nel report

Goswami S et al.

**Ceramide synthesis mediates colorectal cancer metastasis
through a YAP-driven regenerative program.**

Science. 2026 Sep 24;393(6818):eadw8520.

riportano che la sintesi delle ceramidi contribuisce anche alla metastasi (diffusione) del cancro del colon-retto. Attivando il coattivatore trascrizionale YAP (Yes-associated protein), l'alterazione del metabolismo delle ceramidi ha attivato vie metaboliche comunemente associate alla riparazione e alla rigenerazione intestinale.

In modelli sperimentali di cancro del colon, le ceramidi hanno favorito la metastasi senza influenzare in modo evidente il carico tumorale primario, portando i ricercatori a suggerire che le capacità metastatiche potrebbero essere disaccoppiate dalla crescita del tumore primario.

L'esposizione a un'elevata quantità di grassi nella dieta ha aumentato le ceramidi e promosso la metastasi, mentre la riduzione delle ceramidi ha diminuito la metastasi, fornendo informazioni meccanicistiche su come i lipidi alimentari possano regolare la progressione del cancro

Focus:

Le metastasi sono responsabili della maggior parte dei decessi correlati al cancro del colon-retto (CRC), eppure i meccanismi con cui le cellule tumorali primarie acquisiscono la capacità metastatica rimangono poco chiari.

Mentre le mutazioni genetiche guidano l'insorgenza del tumore, le cellule staminali del CRC passano da uno stato cellulare all'altro, mostrando una plasticità fenotipica che determina la progressione della malattia.

Le cellule tumorali possono passare da uno stato convenzionale di cellula staminale intestinale a uno stato rigenerativo guidato dalla proteina YAP (Yes-associated protein) o a uno stato simile a quello fetale, associato alla riparazione dei tessuti. Gli stati delle cellule intestinali sono influenzati da segnali intrinseci e ambientali.

Tra questi, la dieta è un fattore determinante del rischio di CRC. Un'alimentazione ricca di grassi espande il pool di cellule staminali intestinali e conferisce ai progenitori la capacità di iniziare la formazione del tumore, indicando che i lipidi alimentari agiscono direttamente sugli stati cellulari da cui originano i tumori. Non è ancora noto se i segnali metabolici possano conferire competenza metastatica inducendo uno stato cellulare tumorale distinto, e la comprensione di come ciò avvenga potrebbe rivelare nuove strategie terapeutiche.

I grassi alimentari rimodellano il metabolismo lipidico tissutale e cellulare e spostano le cellule staminali e progenitrici intestinali verso stati con una maggiore capacità di iniziare la formazione di tumori, fornendo uno dei meccanismi attraverso cui le diete ricche di grassi (HFD) aumentano il rischio di cancro del colon-retto.

Dato che i lipidi fungono non solo da substrati metabolici ma anche da molecole di segnalazione bioattive che regolano il destino cellulare, abbiamo ipotizzato che il rimodellamento del metabolismo lipidico promuova l'acquisizione di stati rigenerativi delle cellule tumorali che consentono l'inizio della metastasi.

**Il lavoro ha cercato di identificare
i percorsi e i meccanismi di segnalazione
che collegano il metabolismo lipidico
alla plasticità rigenerativa e alla progressione metastatica.**

Utilizzando organoidi di carcinoma del colon-retto (CRCO) geneticamente distinti di topo e uomo e modelli di trapianto ortotopico, abbiamo scoperto che una dieta ricca di grassi (HFD) promuove la progressione del CRC e le metastasi epatiche indipendentemente dall'immunità adattativa. Per comprendere le alterazioni intrinseche del tumore, abbiamo eseguito analisi trascrittomiche a singola cellula e identificato un'espansione selettiva di una popolazione di cellule staminali tumorali rigenerative guidate da YAP (YAP-DR high) marcate da *Basp1* .

L'isolamento prospettico e l'ablazione mirata hanno dimostrato che queste cellule possiedono una capacità sproporzionata di iniziare le metastasi e sono necessarie per la disseminazione metastatica, mentre contribuiscono poco alla crescita del tumore primario.

Analisi integrate di trascrittomica, accessibilità della cromatina, lipidomica spaziale e lipidomica non mirata di questo stato duraturo hanno identificato una sintesi de novo sostenuta di ceramide, che genera sfingolipidi bioattivi, nei tumori esposti a HFD, con enzimi della via metabolica come *Cers2* e *Degs1* preferenzialmente arricchiti nelle cellule YAP-DR high .

La perdita genetica di *DeGs1* ha ridotto l'abbondanza di ceramide, soppresso i programmi YAP-DR e compromesso la metastasi sia nei modelli di trapianto CRCO derivati da topi che da pazienti, senza tuttavia influenzare la crescita del tumore primario.

Al contrario, la perdita della ceramidasi *Asah1* ha bloccato la degradazione della ceramide, aumentandone l'accumulo, potenziando la segnalazione di YAP e promuovendo la metastasi. A livello meccanicistico, le ceramidi attivano YAP attraverso la defosforilazione mediata dalla proteina fosfatasi 2A (PP2A), fornendo un collegamento diretto tra il metabolismo degli sfingolipidi e la segnalazione rigenerativa.

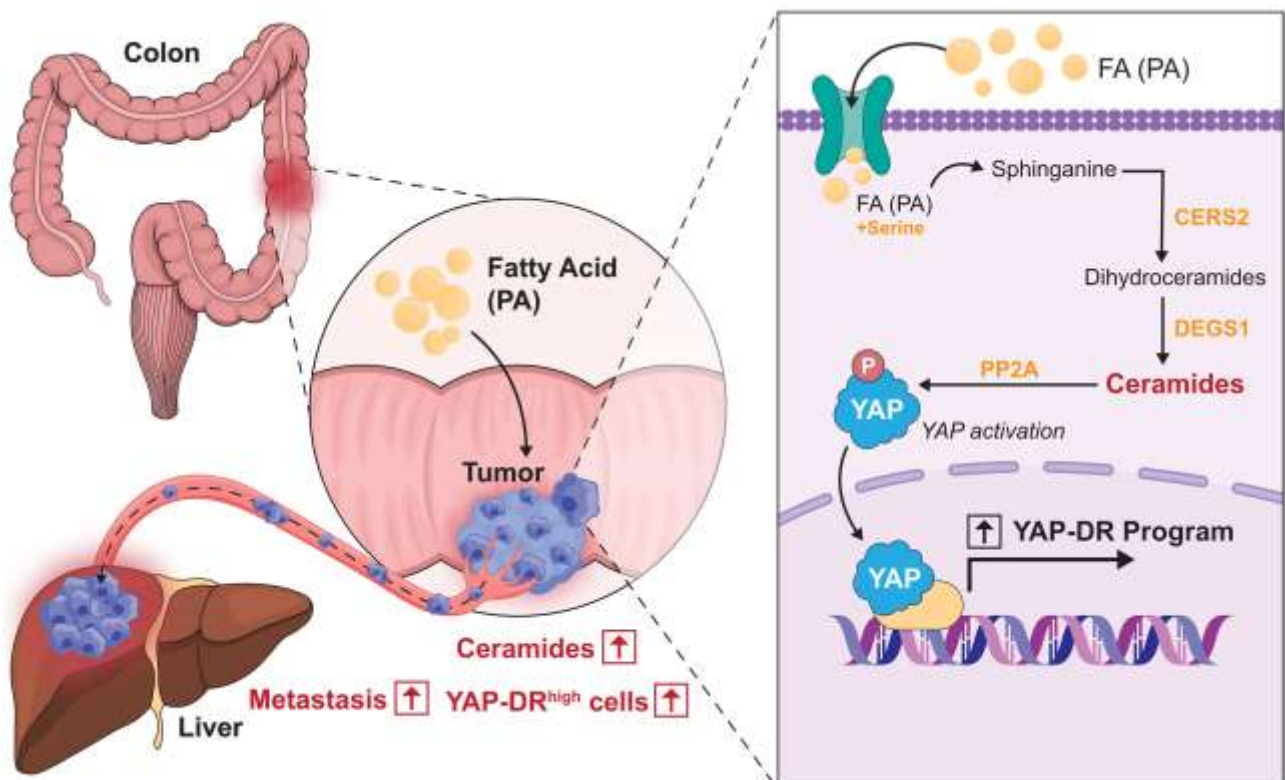
Nel complesso, questi risultati identificano l'attivazione di YAP indotta dalla ceramide come un fattore determinante nell'inizio della metastasi.

In conclusione questo studio stabilisce che la biosintesi di ceramidi intrinseca al tumore, amplificata dai grassi alimentari, funge da interruttore metabolico che attiva YAP e innesca un programma trascrizionale rigenerativo per guidare la metastasi epatica del carcinoma del colon-retto.

Questa condizione è necessaria per l'impianto metastatico ma non indispensabile per la crescita del tumore primario, dimostrando che la regolazione metabolica della plasticità cellulare può conferire competenza metastatica indipendentemente dall'espansione del tumore.

Questi risultati collocano il metabolismo degli sfingolipidi come un regolatore chiave della plasticità rigenerativa durante l'inizio della metastasi.

La sintesi delle ceramidi ha un impatto sulla metastasi del cancro del colon-retto.



La sintesi delle ceramidi ha un impatto sulla metastasi del cancro del colon-retto.

I lipidi alimentari aumentano la metastasi del cancro del colon-retto incrementando la sintesi di ceramide intrinseca al tumore, che attiva la via di segnalazione PP2A-YAP. Questo induce un programma rigenerativo dipendente da YAP (YAP-DR) e stabilisce un'elevata espressione di marcatori YAP-DR come *Basp1*, necessario per la formazione di metastasi. FA, acidi grassi; PA, acidi fosfatidici; CERS2, ceramide sintasi 2; DEGS1, diidroceramide desaturasi 1.

Commento di BAEDEKER

I meccanismi attraverso i quali le cellule tumorali primarie acquisiscono la capacità metastatica mediante adattamenti metabolici e di segnalazione sono attualmente poco compresi.

E' stato dimostrato che il metabolismo della ceramide intrinseco al tumore, amplificato dai grassi alimentari, innesca la metastasi del cancro del colon-retto e che l'esposizione ai grassi alimentari innesca un aumento sostenuto della biosintesi de novo della ceramide, mediata dalla diidroceramide desaturasi *Degs1*.

L'accumulo di ceramide attiva la proteina associata a Yes (YAP) attraverso la defosforilazione mediata dalla proteina fosfatasi 2A (PP2A), promuovendo un cambiamento duraturo verso un distinto programma rigenerativo guidato da YAP (YAP-DR), caratterizzato da *Basp1*, che promuove la metastasi. L'eliminazione selettiva delle cellule tumorali *con elevata espressione di Basp1* ha impedito la formazione di metastasi.

La perdita di *Degs1* ha ridotto i livelli di ceramide, l'attività di YAP, le caratteristiche del programma YAP-DR e la metastasi senza influenzare la crescita del tumore primario, mentre il blocco della degradazione della ceramide ha aumentato l'attività di YAP e la metastasi.

Questi risultati identificano la segnalazione YAP indotta dalla ceramide come un mediatore chiave dell'inizio delle metastasi, operante indipendentemente dall'espansione del tumore primario.