



IL METABOLISMO LIPIDICO ABERRANTE COME BIOMARCATORE PRECOCE
NELL'ADENOCARCINOMA POLMONARE: UNO STUDIO INTEGRATO DI
SCRNA-SEQ E LIPIDOMICA

ABERRANT LIPID METABOLISM AS AN EARLY BIOMARKER
IN LUNG ADENOCARCINOMA: AN INTEGRATED SCRNA-SEQ
AND LIPIDOMICS STUDY

Laureando:
Ludovica Marziale

Docente Referente:
Chiar.ma. Prof.ssa
Tiziana Bacchetti

Corso di Laurea in Scienze Biologiche

Anno accademico 2025/2026



Via metabolica lipidica e crescita tumorale

Vediamo come nell'ambiente tumorale la proliferazione indefinita e la metastatizzazione richiedono un massiccio supporto strutturale ed energetico:

-questo comporta un **metabolismo lipidico fortemente riprogrammato** in particolare sovra regolato.

- Principalmente nei tumori la sintesi dei grassi è significativamente sovra regolata per soddisfare la crescente domanda della biosintesi di membrana.

Possiamo analizzare tre vie nello specifico che contribuiscono all'aumento del metabolismo lipidico.

- *POTENZIAMENTO BIOSINTESI DEGLI ACIDI GRASSI*

Sovraespressione degli enzimi regolatori della biosintesi e importo acidi grassi

-ACC (Acetil-CoA Carbossilasi) -FASN (Acido Grasso Sintasi) -CD36 & FABP

- *FOSFOLIPIDI*

Sovraespressione dei trasportatori di fosfolipidi

-PC-TP: Trasportatore specifico per le fosfatidilcoline

-PITP: Proteina di trasferimento del fosfatidilinositolo.

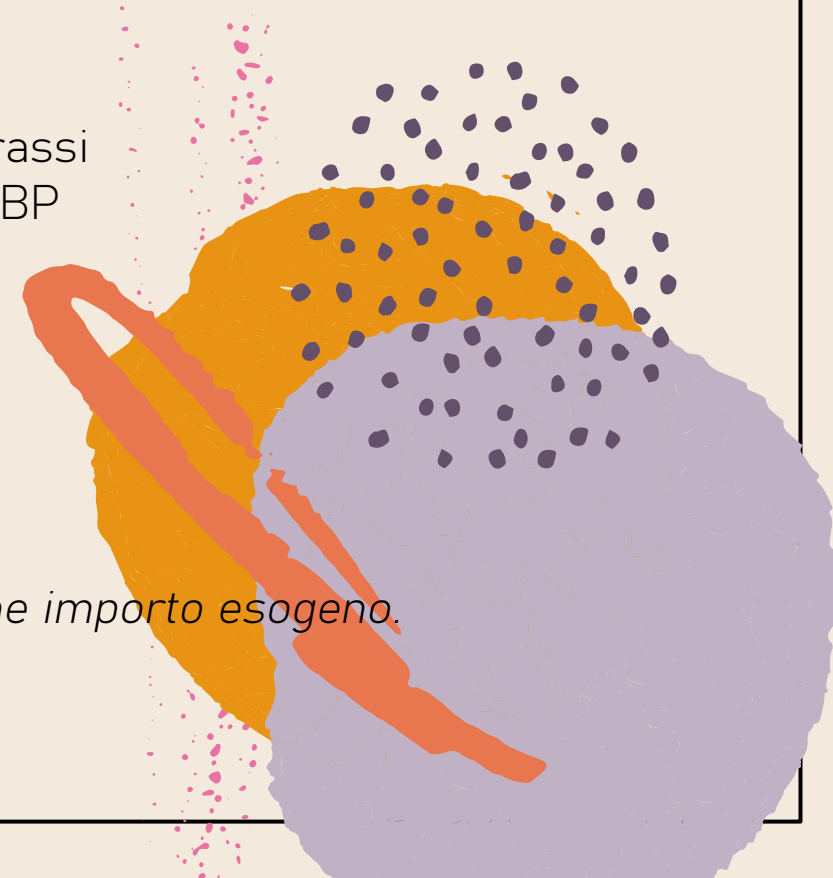
-SCP-2: Proteina-2 di trasporto aspecifico degli steroli e dei lipidi.

- *COLESTEROLO*

Sovraespressione di due enzimi fondamentali sia nella sintesi endogena che importo esogeno.

-HMGCR (HMG-CoA Reduttasi)

-LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor)



Adenocarcinoma polmonare

- Adenocarcinoma a crescita lepidica
- Adenocarcinoma mucinoso
- Adenocarcinomi polmonari associati a spazi aerei cistici

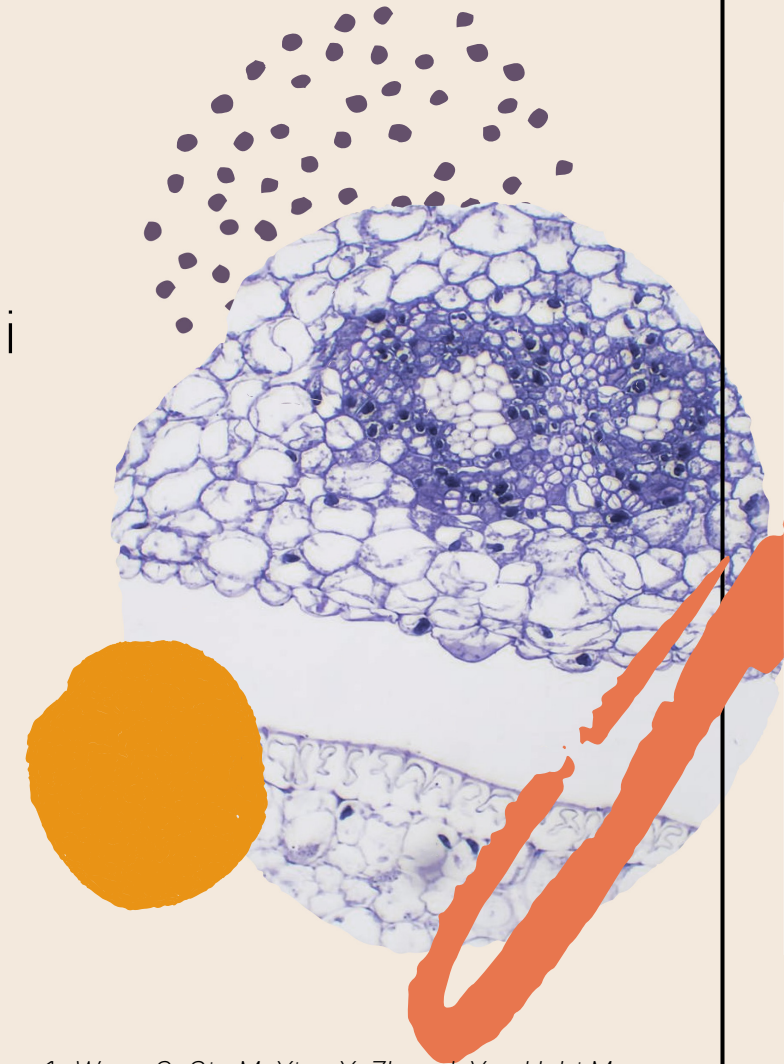
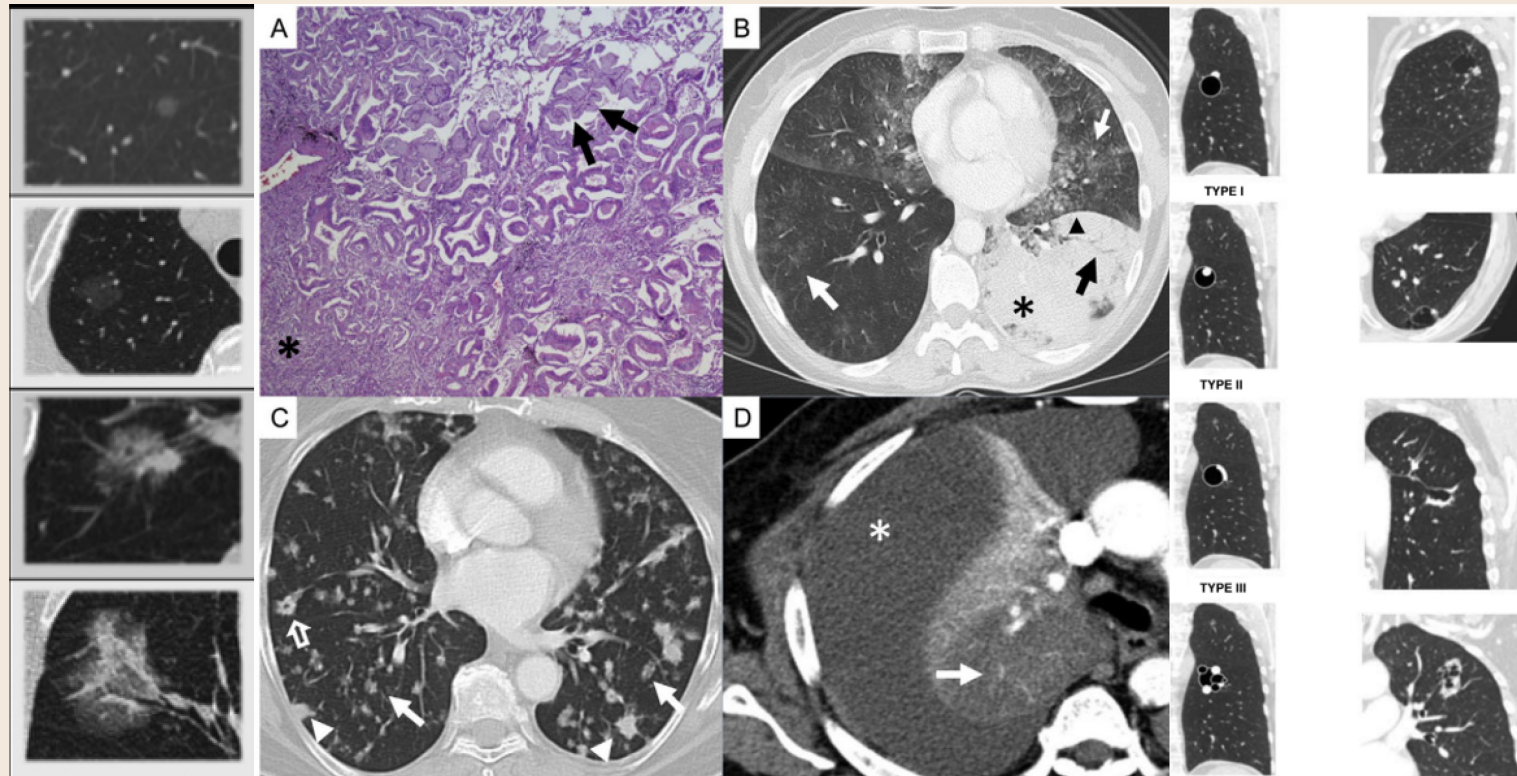
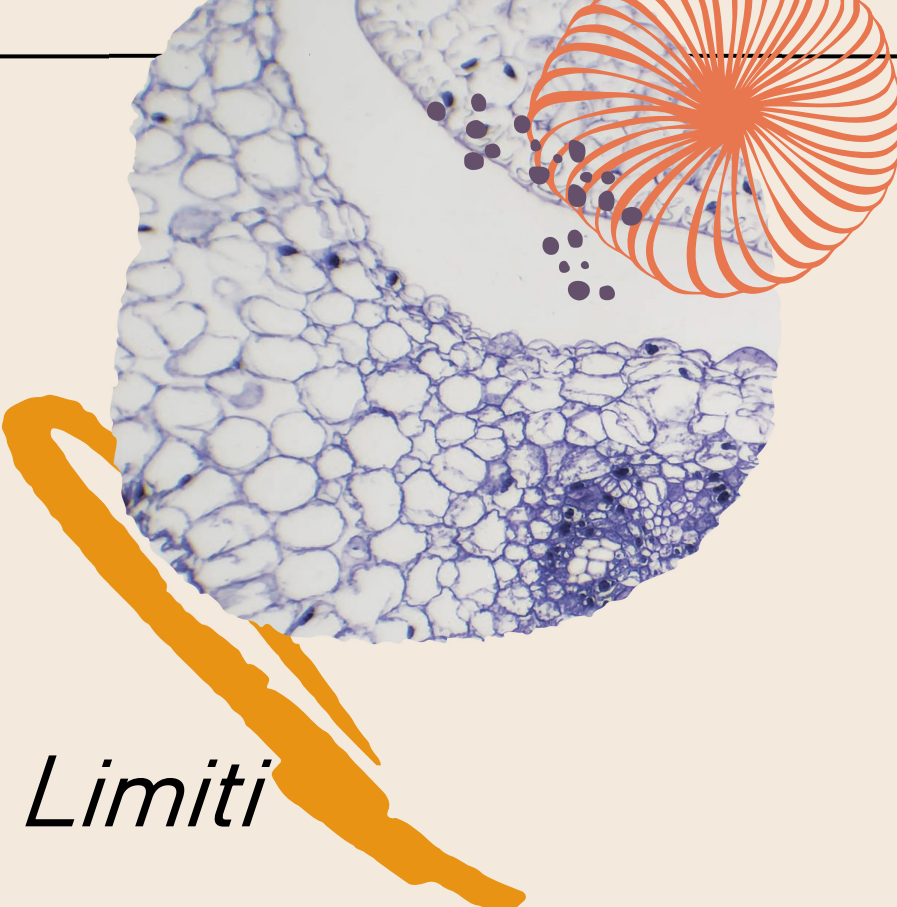


Figura1: Wang G, Qiu M, Xing X, Zhou J, Yao H, Li M, et al. Lung cancer scRNA-seq and lipidomics reveal aberrant lipid metabolism for early-stage diagnosis. *Science Translational Medicine*. 2022;14(631)



Screening con tomografia computerizzata a basso dosaggio (LDCT)

- Riduzione del carico radiogeno
 - TC diagnostica standard: 7 mSv (dose di riferimento)
 - TC a basso dosaggio (LDCT): 1,5 mSv (Riduzione di circa 1:5 rispetto alla TC standard)
 - Radiografia del torace (proiezione PA): 0,02 mSv ((Rapporto di 1:75 rispetto alla LDCT)

Limiti

- Falsi positivi
- Sovradiagnosi
- Indagini invasive secondarie

- Riduzione tasso di mortalità
 - Mortalità specifica -20,3%
 - Mortalità per tutte le cause -6,7%

Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq)

Spostamento da un piano macroscopico-radiologico ad uno biomolecolare, per indagare sull'eterogeneità del microambiente tumorale.

- Tecnica basata su microgocce
- Campioni analizzati
 - Tumore (Stadio precoce): 5 campioni primari (pazienti non pre-trattati).
 - Controllo Sano: 8 campioni di tessuto polmonare da donatori (database pubblico).
 - Validazione: Set di dati scRNA-seq esterno per tumore al polmone.

- Dati del sequenziamento
 - 0,52 miliardi di trascritti univoci ottenuti.
 - 82.559 cellule totali filtrate tramite pipeline bioinformatica

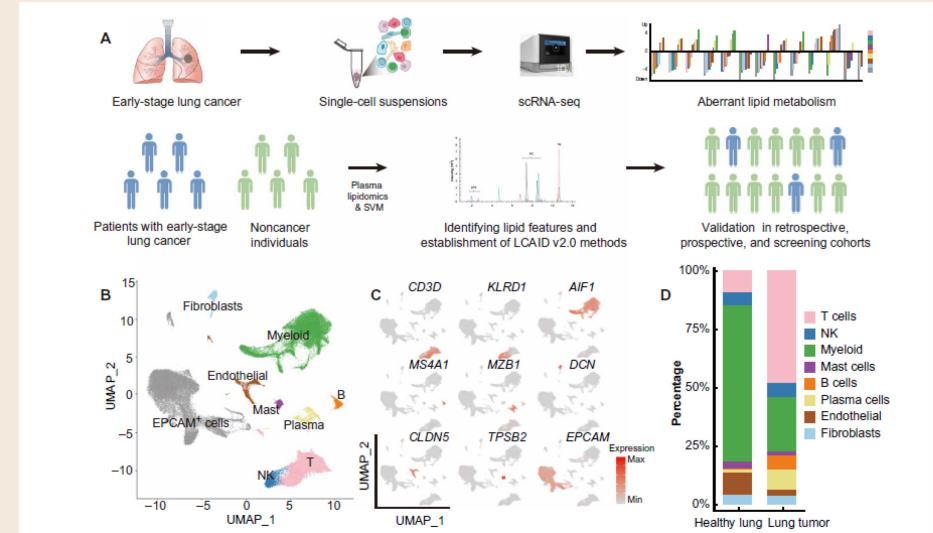


Figura2:Figura: Wang G, Qiu M, Xing X, Zhou J, Yao H, Li M, et al. Lung cancer scRNA-seq and lipidomics reveal aberrant lipid metabolism for early-stage diagnosis. *Science Translational Medicine*. 2022;14(631)

Origine Cellulate	Numero di Cellule	Percentuale	Dettaglio Popolazione
Tessuto Sano (donatori)	55.860	67,7%	Base comparativa solida
Tessuto Tumorale (NSCLC)	26.699	32,3%	8.329 maligne 18.370 non tumorali

Al fine di delineare una panoramica esaustiva della composizione cellulare, si è proceduto alla classificazione e al raggruppamento delle cellule in nove lignaggi principali. L'analisi ha rivelato che, nel contesto neoplastico, questi nove lignaggi cellulari presentano una regolazione significativamente differente rispetto ai controlli sani. Tale profilo di espressione differenziale ha consentito l'identificazione e la caratterizzazione accurata del microambiente tumorale.

Geni differenzialmente espressi (DEG) e sovra-regolati

Ulteriori comparazioni tra cellule epiteliali e cellule tumorali ha confermato che i DEG caratteristici delle cellule tumorali presentavano un significativo arricchimento nei pathway del metabolismo lipidico.

- Lisofosfatidilcoline
- Fosfatidilcoline
- Trigliceridi

Pathway direttamente associati a queste tre vie metaboliche lipidiche sono risultati significativamente disregolati in diversi campioni di cellule tumorali, confermando che un metabolismo lipidico aberrante è indice ricorrente nel contesto del adenocarcinoma polmonare.

Metabolomica e Lipidomica plasmatica

Metabolomica

- Metabolomica targeted
- Metabolomica non targeted

Lipidomica plasmatica

- HPLC-MS
 - Corte esplorativa
 - Corte di controllo
- DDA-MS MS-DIAL
 - Ioni positivi
 - Ioni negativi

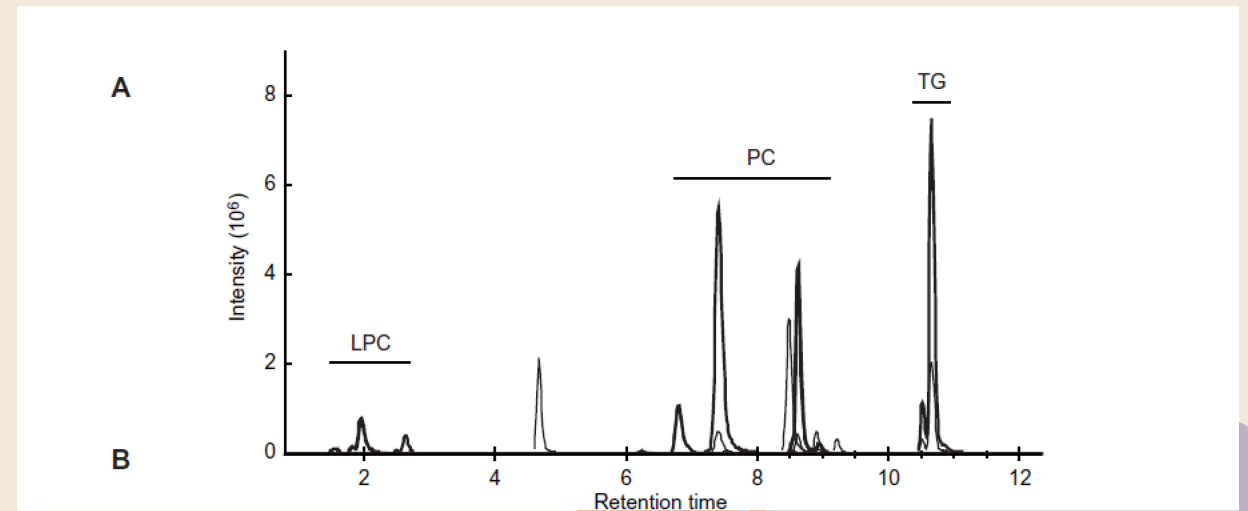


Figura3: Figura: Wang G, Qiu M, Xing X, Zhou J, Yao H, Li M, et al. Lung cancer scRNA-seq and lipidomics reveal aberrant lipid metabolism for early-stage diagnosis. *Science Translational Medicine*. 2022;14(631)

LCAID v1.0

- Costruzione modello LCAID v1.0:
Necessità di sviluppare modello bioinformatico per poter analizzare i dati raccolti da scRNA-seq e lipidomica plasmatica
 - Ripartizione e rotazione dei dati (*Folds*)
 - Fase di addestramento (*Training set*)
 - Fase di verifica (*Test set*)
- Modello basato su SVM (macchina a vettori di supporto)
 - Modalità a ioni positivi
 - Modalità a ioni negativi
- Ottimizzazione ML-MS del modello LCAID v1.0 (Machine learning e spettrometria di massa)

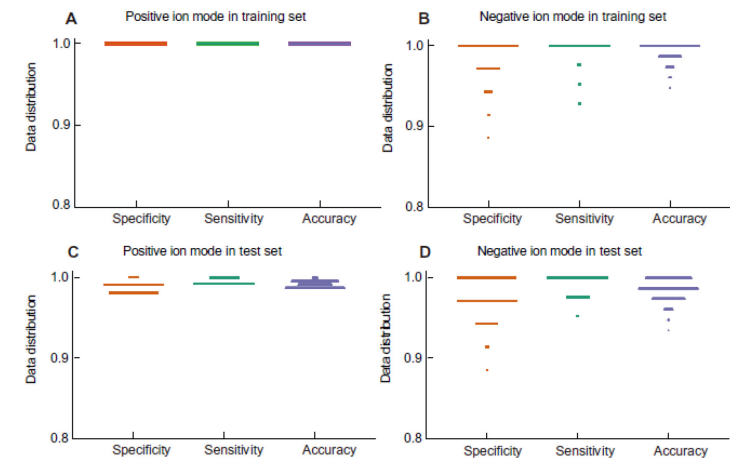
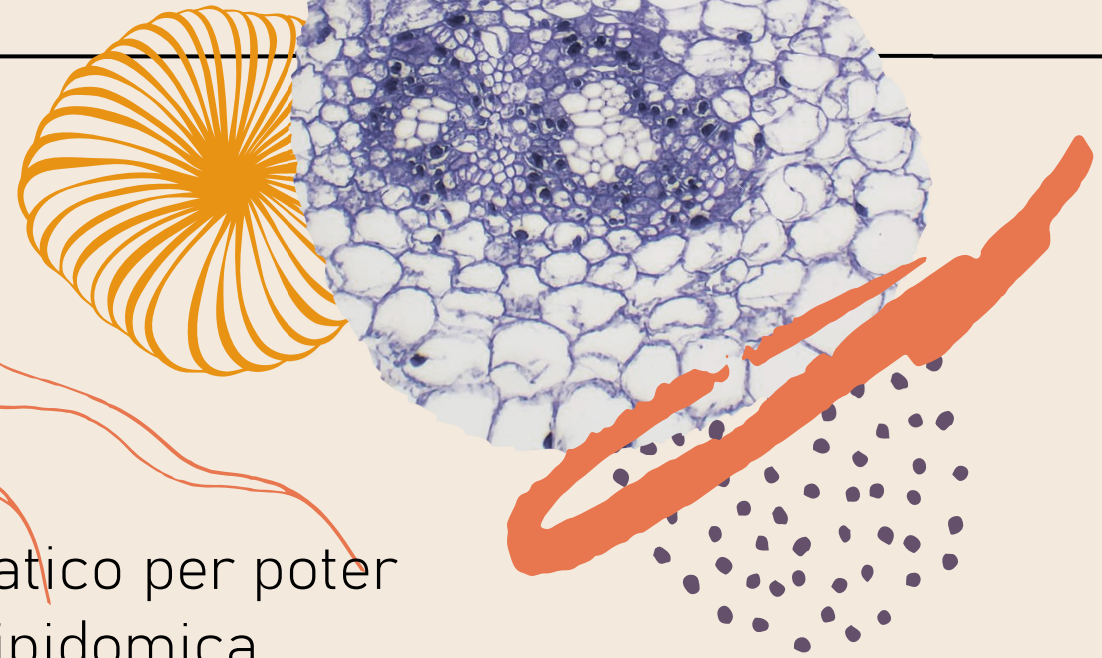


Figura4: Figura: Wang G, Qiu M, Xing X, Zhou J, Yao H, Li M, et al. Lung cancer scRNA-seq and lipidomics reveal aberrant lipid metabolism for early-stage diagnosis. *Science Translational Medicine*. 2022;14(631)

LCAID v2.0

- *Sviluppo modello LCAID v2.0*: LC-MS MRM
 - LPC (lisofosfatidilcoline): LPC 16:0, 18:0 e 20:4
 - PC (fosfatidilcoline): PC 16:0-18:1, 16:0-18:2, 18:0-18:1, 18:0-18:2 e 16:0-22:6
 - TG (trigliceridi): TG 16:0-18:1-18:1
- *Efficacia diagnostica del sistema LCAID v2.0 nello screening del carcinoma polmonare*
- *Valutazione efficienza diagnostica LCAID v2.0*
- *Biomarcatori lipidici di LCAID v2.0 nei tessuti LUAD in situ*



	Positive ion mode	Negative ion mode
LPC 16:0	✓	✓
LPC 18:0	✓	✓
LPC 20:4		✓
PC 16:0-18:1	✓	✓
PC 16:0-18:2		✓
PC 16:0-22:6		✓
PC 18:0-18:1		✓
PC 18:0-18:2		✓
TG 16:0-18:1-18:1	✓	
Total	4	8

Figura5: Figura: Wang G, Qiu M, Xing X, Zhou J, Yao H, Li M, et al. Lung cancer scRNA-seq and lipidomics reveal aberrant lipid metabolism for early-stage diagnosis. Science Translational Medicine. 2022;14(631)



CONCLUSIONI

In conclusione, l'integrazione tra scRNA-seq e lipidomica plasmatica dimostra che il metabolismo lipidico aberrante è un biomarcatore precoce ed efficace per l'adenocarcinoma polmonare, capace di superare i limiti di falsi positivi e l'invasività dello screening radiologico tradizionale.

Il successo dei modelli LCAID v1.0 e v2.0 apre infatti la strada a promettenti prospettive future quali la validazione clinica su più ampie coorti di pazienti, e l'uso delle vie metaboliche alterate (come la biosintesi di acidi grassi o fosfolipidi) come bersagli per terapie farmacologiche mirate.

Favorendo in questo modo la diagnosi precoce per l'adenocarcinoma polmonare.

Bibliografia

- Cheng, H., Wang, M., Su, J., Li, Y., Long, J., Chu, J., Wan, X., Cao, Y., & Li, Q. (2022). Lipid metabolism and cancer. *Life*, 12(6), Article 784. <https://doi.org/10.3390/life12060784>
- Robles Gómez, A., Oliva Lozano, J., Rodríguez Fernández, P., Ruiz González, E., Tilve Gómez, A., & Arenas-Jiménez, J. (2024). Lung adenocarcinoma: characteristic radiological presentations. <https://doi.org/>
- Editorial: Lung cancer screening with low-dose helical CT: results from the National Lung Screening Trial (NLST). (2011). *Journal of Medical Screening*, 18(3), 109–111. <https://doi.org/10.1258/jms.2011.011055>
- Wang, G., Qiu, M., Xing, X., Zhou, J., Yao, H., Li, M., Yin, R., Hou, Y., Li, Y., Pan, S., Huang, Y., Yang, F., Bai, F., Nie, H., Di, S., Guo, L., Meng, S., Wang, J., & Yin, Y. (2022). Lung cancer scRNA-seq and lipidomics reveal aberrant lipid metabolism for early-stage diagnosis. *Science Translational Medicine*, 14(675), eabn5656. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn5656>
- Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro ETS. (n.d.). *Metabolomica*. AIRC. <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/ricerca-di-base/metabolomica>

RIASSUNTO ESTESO

Le evidenze emerse dal presente lavoro di tesi confermano che un approccio analitico di natura biochimica e molecolare risulti significativamente più idoneo ed efficace nell'identificazione precoce dell'adenocarcinoma polmonare.

La diagnosi tempestiva della patologia in stadio iniziale rappresenta, infatti, il fattore cruciale per ridurre i tassi di mortalità e consentire l'intervento immediato attraverso strategie terapeutiche mirate, massimizzandone l'efficacia clinica.

L'integrazione tra l'indagine trascrittomica a singola cellula (scRNA-seq) e lo studio della lipidomica plasmatica consente, infatti, di identificare specifici biomarcatori oncologici, fondamentali per discriminare accuratamente le cellule neoplastiche da quelle sane all'interno dell'organismo.

Di conseguenza, l'analisi di questi dati biologici ha permesso lo sviluppo di due specifici algoritmi di classificazione, LCAID v1.0 e v2.0, rivelatisi fondamentali per una diagnosi rapida e accurata. Tali sistemi computazionali consentono di superare i limiti intrinseci delle metodologie diagnostiche tradizionali, offrendo un approccio integrativo notevolmente più efficace e performante, soprattutto nella diagnostica precoce della patologia.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

