

1. aprile

## Il “cronometro mitotico” media l’arresto delle cellule figlie e può prevenire lo sviluppo del cancro

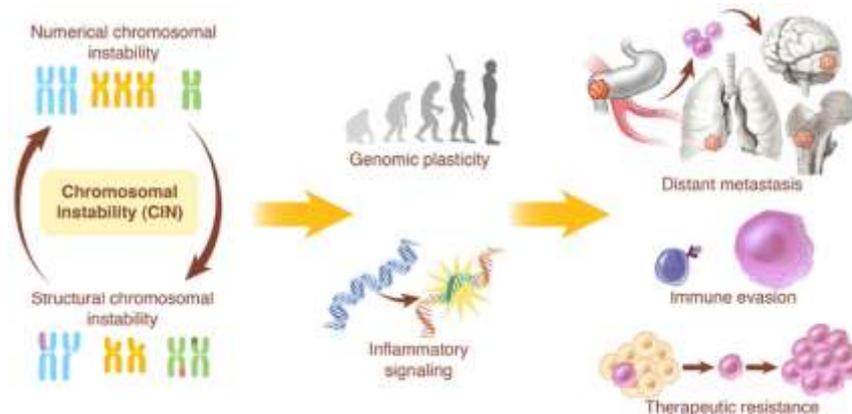
*Il tempo è il mezzo di cui la natura dispone per impedire che le cose avvengano tutte in una volta.*  
John Archibald Wheeler

**Premessa :**

La mitosi è un momento difficile per le cellule a causa del rischio di anomalie cromosomiche strutturali e numeriche, **chiamate instabilità cromosomica (CIN)** che è un segno distintivo del cancro ed è associata a prognosi sfavorevole, metastasi e resistenza terapeutica.

La **CIN** deriva da errori nella segregazione cromosomica durante la mitosi, che portano ad anomalie cromosomiche strutturali e numeriche. Oltre a generare eterogeneità genomica che funge da substrato per la selezione naturale, **CIN** promuove la segnalazione infiammatoria introducendo DNA a doppio filamento nel citosol, attivando la via antivirale cGAS-STING.

Questi effetti su più fronti distinguono il **CIN** come un motore centrale dell’evoluzione del tumore e come una fonte genomica per la diafonia tra il tumore e il suo microambiente, nel corso dell’editing e dell’evasione immunitaria



L'errata segregazione cromosomica può influenzare l'evoluzione del tumore attraverso la generazione di eterogeneità del numero di copie genomiche che funge da substrato per la selezione naturale.

Parallelamente, gli errori di segregazione in corso possono impartire una varietà di stress cellulari, compresi i cambiamenti trascrizionali derivanti dalla perdita di DNA genomico a doppio filamento nel citoplasma che porta alla segnalazione infiammatoria.

Gli effetti su più fronti della segregazione cromosomica consentono la plasticità genomica e supportano l’evoluzione del tumore, facilitando processi come la metastasi, l’evasione immunitaria e la resistenza terapeutica. Per comprendere appieno le conseguenze della CIN, è necessario prima apprezzare i diversi effetti della misgregazione cromosomica sul tumore e sul suo microambiente.

**Bakhoun SF et al. *The Multifaceted Role of Chromosomal Instability in Cancer and Its Microenvironment*. Cell. 2018 Sep 6;174(6):1347-1360..**



**Pablo Lara Gonzalez e Arshad Desai** del  
*Ludwig Institute for Cancer Research, USA; Department of Cellular & Molecular Medicine, University of California San Diego* nel report

*Lara-Gonzalez P et al*  
**Spindle assembly checkpoint activation  
and silencing at kinetochores.**  
*Semin Cell Dev Biol. 2021 Sep;117:86-98.*

Hanno dimostrato che nella fase M l'instabilità cromosomica è prevenuta dal punto di controllo dell'assemblaggio del fuso, che ritarda la progressione del ciclo cellulare fino a quando i cromosomi non sono adeguatamente attaccati ai microtubuli del fuso, garantendo un'adeguata separazione nelle cellule figlie

**Nel dettaglio**

*Il punto di controllo dell'assemblaggio del fuso (SAC) è un meccanismo di sorveglianza che promuove un'accurata segregazione cromosomica nella mitosi. Il checkpoint rileva lo stato di attaccamento dei cinetocori, le strutture proteiche che si assemblano sui cromosomi nella mitosi per mediare la loro interazione con i microtubuli del fuso. Quando non sono attaccati, i cinetocori generano un inibitore diffusibile che blocca l'attività del complesso/ciclosoma promotore dell'anafase (APC/C), un'ubiquitina ligasi E3 necessaria per la separazione dei cromatidi fratelli e l'uscita dalla mitosi. Il lavoro dell'ultimo decennio ha notevolmente illuminato la nostra comprensione dei meccanismi mediante i quali viene assemblato l'inibitore diffusibile e di come inibisce l'APC/C. Tuttavia, si sa meno su come le proteine SAC vengono reclutate nei cinetocori in assenza di attacco ai microtubuli, su come il cinetocore catalizza la formazione dell'inibitore diffusibile e su come gli attacchi silenziano il SAC sul cinetocore.*

Sebbene la combinazione di genetica, biologia cellulare, biochimica, ricostituzioni *in vitro* e biologia strutturale abbia portato a una visione sempre più dettagliata di come è cablata la SAC, rimangono molte domande chiave sugli eventi locali che si verificano ai cinetocori, evidenziati nelle sezioni precedenti. senza risposta.

**Rispondere a queste domande aperte continuerà ad occupare gli entusiasti della SAC e ad attirare nuovi arrivati desiderosi di capire come questo antico percorso garantisca l'integrità del genoma durante lo sviluppo dell'organismo e protegga contro il caos genomico innescato dall'errata segregazione dei cromosomi che è una caratteristica dei tumori**

E' stato anche descritto un altro punto di controllo della fase M: se viene superata una durata mitotica soglia, la proliferazione delle cellule figlie viene arrestata in un modo che richiede il **soppressore tumorale p53, l'inibitore del ciclo cellulare p21, la proteasi ubiquitina specifica 28 (USP28) e p53 -proteina legante 1 (53BP1)**

*Meitinger F et al . K. 53BP1 and USP28 mediate p53 activation and G1 arrest after centrosome loss or extended mitotic duration. J Cell Biol. 2016 Jul 18;214(2):155-66.*

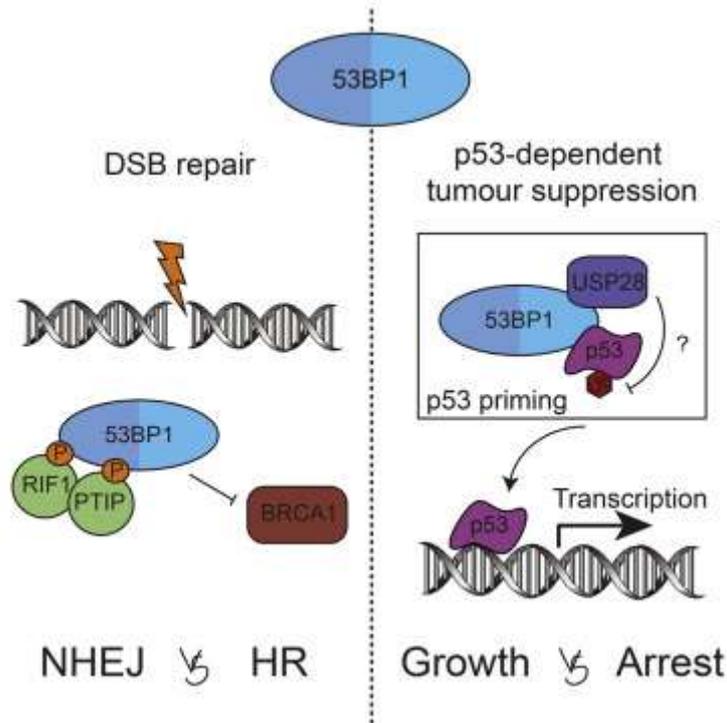
Pochi giorni fa *I ricercatori di San Diego* hanno pubblicato il report

*Meitinger F et al.*

**Control of cell proliferation by memories of mitosis.**

*Science. 2024 Mar 29;383(6690):1441-1448.*

Che chiarisce che questo processo funziona questo processo, con una mitosi estesa che porta all'assemblaggio di un **complesso USP28-53BP1-p53**, il "**cronometro mitotico**" - che media l'arresto delle cellule figlie e può prevenire lo sviluppo del cancro.



I complessi si assemblavano attraverso un meccanismo dipendente dalla chinasi 1 di tipo Polo durante la mitosi estesa e suscitavano una risposta p53 in G1 che impediva la proliferazione della progenie di cellule che sperimentavano una mitosi estesa approssimativamente tre volte o successive mitosi meno estese.

La capacità di monitorare l'estensione mitotica è stata persa nei tumori p53-mutanti e in alcuni tumori p53-wild-type (p53-WT), in linea con la classificazione di *TP53BP1* e *USP28* come soppressori tumorali.

I tumori che conservavano la capacità di monitorare l'estensione mitotica mostravano sensibilità agli agenti antimitotici.

# PAOLO



Paolo 78 anni con enfisema e una storia di fumo di **65 pacchetti-anno** riferisce debolezza progressiva negli ultimi 3 mesi.

La debolezza è più evidente per lui quando si alza da una posizione seduta.

Negli ultimi 2 mesi ha perso involontariamente 4,5 kg.

L'esame obiettivo del paziente è in gran parte insignificante, ad eccezione di un'eruzione cutanea squamosa sul dorso delle mani, in particolare sulle nocche :



I risultati di laboratorio includono una **velocità di sedimentazione eritrocitaria di 47 mm/ora** (intervallo di riferimento, 0–17) e un livello di **creatina chinasi di 2840 U/litro (60–400)**

**Quale delle seguenti valutazioni diagnostiche è più appropriata per questo paziente?**

- 1-TC del torace, dell'addome e del bacino
- 2-Test della forza dei muscoli respiratori
- 3-RM del timo
- 4-Studi sulla conduzione nervosa
- 5-risonanza magnetica del cervello

# Lettera aperta a un paziente anziano su l'uso della intelligenza artificiale



**Caro Giovanni** Vorrei farti conoscere un nuovo potente strumento che potrebbe aiutarti a raggiungere una salute migliore. Si **chiama intelligenza artificiale generativa (AI)**. È probabile che tu abbia sentito parlare di *ChatGPT*, *Bard* e altri esempi negli ultimi mesi, sia che si tratti di *una scoperta importante* come il fuoco o di *una catastrofe* sulla potenziale fine dell'umanità. Ti scrivo per darti una notizia più pratica e immediata: puoi già utilizzare tu stesso questo nuovo tipo di *intelligenza artificiale* nella gestione della tua salute. È facile come andare on-line e potrai trarne numerosi benefici

**Tuttavia ci sono alcune cose preliminari che vorrei dirti prima che tu inizi questa esperienza**

### Importante

**Ancora più importante, non puoi fidarti che sia effettivamente corretto.**

**Ripeto: non fidarti. Questo tipo di intelligenza artificiale inventa cose quando non conosce una risposta. Non agire mai in base a ciò che ti dice senza controllare.**

Allora mi chiederai perché mi prendo la briga di scriverti ?

Perché nonostante questo evidente difetto, che i ricercatori stanno cercando di risolvere, i nuovi strumenti di *intelligenza artificiale* possono aiutarti ad essere un paziente migliore e noi medici di praticare una medicina migliore. Noi medici stiamo lavorando su tutti i modi per utilizzarlo in maniera corretta. Proverò a proporti un primo approccio che potresti voler esplorare tu stesso.

Dopo aver consultato il tuo medico di prassi viene generata una lunga nota che descrive la visita e potrebbe essere difficile analizzarla e comprenderla appieno. Puoi chiedere a un *programma di intelligenza artificiale* di riassumerlo per te e continuare a fargli domande finché tutto non ti sarà chiaro.

*Antonio M* , sopravvissuto al cancro, ci ha provato di recente. Ha incollato una nota di visita di oltre 2000 parole e ha chiesto a ChatGPT di "*produrre un riepilogo dei suoi problemi attuali e un elenco di azioni da intraprendere*". Dopo un po' di avanti e indietro, ha ottenuto un elenco conciso di sette problemi, inclusi i sintomi post-Covid-19 e i livelli elevati di colesterolo, e cosa fare al riguardo.

Allo stesso modo, è possibile utilizzare i nuovi strumenti di intelligenza artificiale per spiegare la "*Spiegazione delle prescrizioni* che, diciamo così, nessuno capisce veramente. Puoi incollare il testo della prescrizione in un programma di intelligenza artificiale e chiedergli di riassumere il trattamento che hai ricevuto in un linguaggio laico o in una lingua diversa dall'italiano

**Dovresti sapere, tuttavia, che se incolli informazioni mediche in un programma di intelligenza artificiale online, perderai la protezione della privacy.**

Un collega, medico legale afferma che, a causa della possibilità che i chatbot forniscano risposte imprecise, non si affiderebbe interamente a loro per rispondere alle sue domande. Tuttavia ha ammesso di usarli per aumentare il suo pensiero e il suo processo decisionale.

Ad esempio, ha chiesto all'IA di analizzare i pro e i contro dell'uso di un farmaco per la pressione sanguigna piuttosto che di un altro in un'analisi dettagliata per la quale un medico probabilmente non aveva tempo. Un mio amico ingegnere che voleva provare un misuratore di pressione sanguigna indossabile ha utilizzato l'intelligenza artificiale per convincere il suo medico riluttante che aveva senso e ci è riuscito. E' importante incoraggiare i pazienti a imparare a utilizzare *l'intelligenza artificiale generativa* proprio come noi abbiamo imparato a utilizzare le ricerche di Google.

In definitiva, la pratica della medicina dipende, tra le altre cose, da quanto sanno i professionisti e da quanto i pazienti mettono in campo nonostante tutti i loro difetti, le straordinarie capacità dei nuovi strumenti di intelligenza artificiale ti consentono di portare molto di più sul tavolo.

**Come paziente, hai il diritto legale a tutti i tuoi dati medici;  
ora hai uno strumento migliore che mai per aiutarti a dargli un senso.**

Tutto questo è molto nuovo e stiamo tutti ancora imparando. Questa nuova intelligenza artificiale è stata lanciata nel mondo solo dalla fine del 2022 e la medicina di solito impiega molti anni per mettere a frutto le nuove scoperte. Ma sappiamo che, proprio come i nostri pazienti hanno iniziato a utilizzare in maniera intelligente e consapevole Google, tu inizierai a utilizzare l'intelligenza artificiale e questo mio messaggio vuole aiutarti a utilizzarla nel miglior modo possibile.

Potresti voler utilizzare l'intelligenza artificiale per molti altri scopi, incluso l'aiuto con possibili diagnosi e supporto quando si affrontano problemi medici scoraggianti. Una delle più grandi sorprese della nuova IA è che quando interagisci con essa, può sembrare un medico profondamente compassionevole: uno con tempo illimitato per parlare e anche in grado di rispondere a qualsiasi domanda, in modo approfondito, in pochi secondi.

A volte, per ovvi motivi come la sicurezza preoccupazioni o per ragioni del tutto misteriose, lo strumento AI non soddisfa le richieste. Può essere così complicato ottenere ciò che desideri. Ci vorrà tempo per gestire al meglio le opportunità ed evitare le trappole invisibili della IA. Questa è un'abilità che impareremo tutti pazienti e operatori sanitari, la impareremo insieme mentre portiamo un *nuovo tipo di intelligenza* nelle nostre cure. Faremo del nostro meglio per condividere ciò che apprendiamo che potrebbe esserti utile.