

5. aprile

La "dieta cheeseburger" potrebbe rallentare la progressione tumorale?

*Vorrei essere l'acqua della doccia che fai
le lenzuola del letto dove dormirai
l'hamburger di sabato sera che mangerai...*

Lucio Dalla

Cellule tumorali circolanti si osservano comunemente nel sangue di pazienti e topi affetti da vari tumori. Tuttavia, **la metastasi è un processo molto inefficiente** in cui poche cellule tumorali disseminate sopravvivono e ancora meno proliferano. Alcuni pazienti possono avere cellule tumorali circolanti nel sangue senza evidenza di metastasi o esiti peggiori.

Salsbury AJ. The significance of the circulating cancer cell. Cancer Treat Rev. 1975 Mar;2(1):55-72.

Le *cellule epiteliali* subiscono la morte cellulare quando si staccano dalla matrice extracellulare in coltura a causa del ridotto assorbimento di glucosio, **della deplezione di ATP e dello stress ossidativo**. La segnalazione oncogenica può promuovere la loro sopravvivenza aumentando l'assorbimento e il flusso di glucosio attraverso la via del **pentoso fosfato, che genera NADPH e rigenera il glutathione**, un tampone contro lo stress ossidativo.

Schafer ZT et al, Antioxidant and oncogene rescue of metabolic defects caused by loss of matrix attachment. Nature. 2009 Sep 3;461(7260):109-13.

Il glutathione è necessario per l'insorgenza di alcuni tumori e gli antiossidanti possono favorire l'insorgenza e la progressione del cancro. Le cellule tumorali subiscono quindi cambiamenti genetici all'interno dei tumori primari che aumentano la loro capacità di resistere allo stress ossidativo, sollevando la questione se siano necessari ulteriori adattamenti durante la metastasi. Le linee cellulari di cancro al seno e al polmone subiscono cambiamenti metabolici durante l'invasione in coltura e metastasi in vivo che dovrebbero ridurre la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS).

Dey S et al ATF4-dependent induction of heme oxygenase 1 prevents anoikis and promotes metastasis. J Clin Invest. 2015 Jul 1;125(7):2592-608.

Le **specie reattive dell'ossigeno (ROS)** sono molecole altamente reattive che derivano da una serie di fonti cellulari, compreso il metabolismo ossidativo nei mitocondri. A bassi livelli possono essere vantaggiosi per le cellule, attivando percorsi di segnalazione che promuovono la proliferazione o la sopravvivenza. A livelli più elevati, i **ROS** possono danneggiare o uccidere le cellule ossidando proteine, lipidi e acidi nucleici.

È stato ipotizzato che gli antiossidanti potrebbero apportare benefici ai pazienti ad alto rischio riducendo il tasso di mutazioni indotte dai **ROS** e ritardando l'insorgenza del cancro. Tuttavia, l'integrazione alimentare con antiossidanti si è generalmente rivelata inefficace o dannosa negli studi clinici. Livelli elevati di **ROS** limitano la sopravvivenza delle cellule tumorali durante determinate finestre di inizio e progressione del cancro. Durante questi periodi, l'integrazione alimentare con antiossidanti può favorire la sopravvivenza delle cellule tumorali e la progressione del cancro.

Ciò solleva la possibilità che, invece di trattare i pazienti affetti da cancro con antiossidanti, dovrebbero essere trattati con pro-ossidanti che esacerbano lo **stress ossidativo** o bloccano gli adattamenti metabolici che conferiscono resistenza allo **stress ossidativo**.

Gill JG et al. *Cancer, Oxidative Stress, and Metastasis. Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2016;81:163-175. 10.1101/sqb.2016.81.030791. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28082378.

Tuttavia, non è noto se i **livelli di ROS** cambino nelle cellule metastatizzanti in vivo o se questo limiti le metastasi a distanza. Infatti, gli antiossidanti inibiscono la metastasi di alcune linee cellulari tumorali, aumentando la possibilità che i **ROS** promuovano la metastasi in determinati contesti determinati

Ishikawa K et al. *ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. Science.* 2008 May 2;320(5876):661-4.

Complessivamente, di solito ci vogliono anni perché i tumori si diffondano in siti distanti nel corpo o metastatizzino principalmente perché la maggior parte delle cellule muoiono mentre migrano attraverso il sangue.

Sean Morrison del *Southwestern Medical Center dell'Università del Texas*

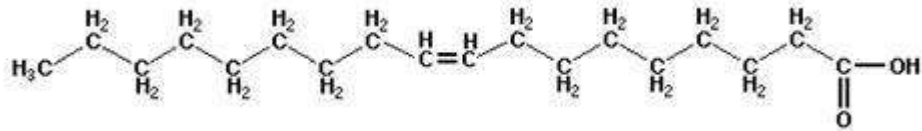


e il suo team avevano ipotizzato che lo **stress ossidativo**, un processo in grado di danneggiare le membrane delle cellule adipose, stesse uccidendo la maggior parte di queste cellule. Ma non è tuttavia chiaro il motivo per cui alcuni riescano a sopravvivere.

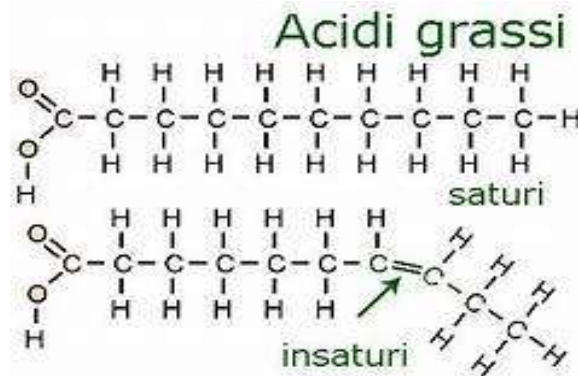
Le cellule tumorali che migrano attraverso la rete linfatica potrebbero avere maggiore probabilità di generare metastasi perché, presumibilmente, accolgono sulla loro membrana plasmatica **cluster di acidi grassi monoinsaturi** che aiutano a proteggerle dai danni, permettendo loro di sopravvivere abbastanza a lungo da formare nuovi tumori

Per scoprirlo, *Morrison e il suo team* ha iniettato cellule di melanoma umano “marcate” nelle vene o nei linfonodi di **520 topi** e poi hanno tracciato il modo in cui quelle cellule si muovevano attraverso il corpo. Hanno scoperto che sopravvivevano più cellule tumorali nella linfa che nel sangue e che avevano maggiori probabilità di seminare tumori distanti. Quelli nel sangue avevano maggiori probabilità di aver subito alti livelli di stress ossidativo e di morire.

Quindi, il team ha isolato le cellule tumorali dal sangue e dai linfonodi per capire meglio perché i due si comportavano diversamente. All'interno delle membrane delle cellule tumorali nei linfonodi, i ricercatori hanno trovato livelli più elevati di **acido oleico, un acido grasso monoinsaturo**.



Le loro controparti cellulari nel sangue che saltavano la fermata nei linfonodi avevano membrane costituite principalmente da **acidi grassi polinsaturi**, che sono più inclini ai danni dovuti allo stress ossidativo.



Il **team di Morrison** ritiene che l'acido oleico nelle cellule esposte al fluido linfatico può diluire i grassi polinsaturi proteggendoli dal danno ossidativo durante la migrazione attraverso il sangue verso parti distanti del corpo.

Questo offrirebbe un altro obiettivo nella lotta per prevenire la progressione del cancro nei pazienti. Oltre ai farmaci che potrebbero distruggere questo cluster protettivo Morrison e il suo team stanno testando gli effetti dell'alimentazione dei topi con una **"dieta cheeseburger"**, ricca di grassi che potrebbero mantenere la membrana vulnerabile ai danni e rallentare la progressione del cancro.



Gli antiossidanti potrebbero apportare benefici ai pazienti ad alto rischio riducendo il tasso di mutazioni indotte dai ROS e ritardando l'insorgenza del cancro. Tuttavia, l'integrazione alimentare con antiossidanti si è generalmente rivelata inefficace o dannosa negli studi clinici.

Livelli elevati di ROS limitano la sopravvivenza delle cellule tumorali durante determinate finestre di inizio e progressione del cancro. Durante questi periodi, l'integrazione alimentare con antiossidanti può favorire la sopravvivenza delle cellule tumorali e la progressione del cancro.

Ciò solleva la possibilità che, invece di trattare i pazienti affetti da cancro con antiossidanti, dovrebbero essere trattati con pro-ossidanti che **esacerbano lo stress ossidativo** o bloccano gli adattamenti metabolici che conferiscono resistenza allo stress ossidativo.

MARCELLO

Marcello 35 anni si è presentato alla clinica dermatologica con un'anamnesi di 4 giorni di ansia, insonnia e tremore a riposo delle mani e dei piedi.

Un mese prima della presentazione, il paziente aveva iniziato a prendere una terapia multifarmaco per la lebbra.

All'esame obiettivo è stata osservata una colorazione bluastra delle labbra e della lingua.

Quale farmaco è la causa più probabile di questa presentazione?



- 1-Clofazimina
- 2-Dapsone
- 3-Rifampicina
- 4-Talidomide
- 5-Salicilati

Domani 6 aprile:
le risposte più date!