

12. Agosto

La privazione del sonno promuove la crescita tumorale

Nessun posto nella vita è più triste di un letto vuoto.

Gabriel García Márquez

I **ritmi circadiani** sono sincronizzati dal ciclo luce-buio ambientale, dal regime alimentare-digiuno comportamentale e dai cicli sonno-veglia per mantenere l'omeostasi fisiologica. L'alterazione del ritmo circadiano è una caratteristica importante dello stile di vita moderno. La **manca di sonno** interrompe i ritmi circadiani e innesca numerosi processi patologici, tra cui **disfunzioni immunitarie, disturbi metabolici e persino mortalità prematura**.

De Lorenzo BHP et al. Chronic Sleep Restriction Impairs the Antitumor Immune Response in Mice. Neuroimmunomodulation. 2018;25(2):59-67.

Prove sempre più numerose dimostrano che la **carenza di sonno (SD)** stimola la formazione di metastasi, la crescita del tumore e la resistenza del sistema immunitario al cancro. Inoltre, il metabolismo dei mammiferi è caratterizzato da ritmicità circadiana.

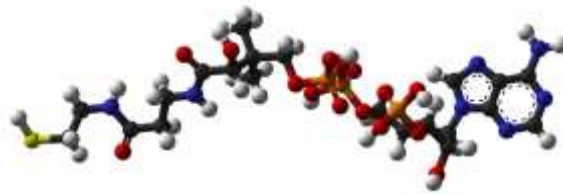
Kuang Z et al. The intestinal microbiota programs diurnal rhythms in host metabolism through histone deacetylase 3. Science. 2019 Sep 27;365(6460):1428-1434.

Durante la progressione del cancro, l'interruzione dei **ritmi circadiani** altera le oscillazioni di molti processi metabolici, tra cui il metabolismo del glucosio, del glutammato, degli acidi biliari e dei lipidi.

Ferrell JM et al. Short-term circadian disruption impairs bile acid and lipid homeostasis in mice. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2015 Nov 1;1(6):664-677.

Tuttavia, non è ancora chiaro in che modo il **riprogrammazione metabolica** rilevi l'interruzione del ritmo e determini lo sviluppo di un cancro favorito dalla sindrome di Down.

L'ossidazione degli acidi grassi (FAO) utilizza le subunità **dell'acetil-coenzima A (CoA)**



trasformate dagli acidi grassi per generare **nicotinamide adenina dinucleotide (NADH), acetil-CoA e adenosina trifosfato (ATP)**, supportando la produzione di energia, l'omeostasi redox e le reazioni biosintetiche.

Martinez-Outschoorn UE et al. , Cancer metabolism: a therapeutic perspective. Nat Rev Clin Oncol. 2017 Jan;14(1):11-31.

Gli enzimi metabolici e i metaboliti correlati alla FAO presentano ritmi biologici per mantenere le funzioni fisiologiche omeostatiche. Inoltre, **le oscillazioni alterate degli enzimi e dei metaboliti correlati alla FAO** sono diffuse in patologie diverse, come l'obesità, l'insufficienza cardiaca e l'epatopatia alcolica.

Zhang D et al The hepatic BMAL1/AKT/lipogenesis axis protects against alcoholic liver disease in mice via promoting PPARα pathway. Hepatology. 2018 Sep;68(3):883-896..

Un dato importante è che la **FAO disregolata** aumenta le metastasi tumorali, la resistenza ai farmaci e la fuga immunitaria.

Rohlenova K et al. *Endothelial Cell Metabolism in Health and Disease. Trends Cell Biol.* 2018 Mar;28(3):224-236.

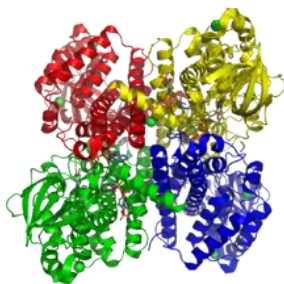
Il **Ludwig Center for Stem Cell Research and Medicine** e lo **Stanford Institute of Neuroinnovation and Translational Neuroscience**. Ospita laboratori per ricercatori in una varietà di discipline, insieme alle tecnologie e ai servizi di base per supportare il loro lavoro. Il design dell'edificio presenta laboratori aperti e spazi di ritrovo comuni che incoraggiano l'interazione e il lavoro di squadra, ed è una componente chiave nello sforzo di incoraggiare alleanze tra scienziati e medici.



Il team di **Michael Clarke** ha contribuito a dimostrare che le caratteristiche maligne sono in gran parte attribuite alle **cellule staminali tumorali**, una piccola popolazione di cellule tumorali capaci di autorinnovarsi e differenziarsi in molteplici tipi di cellule tumorali.

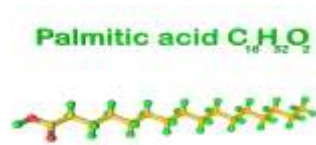
Clarke MF. *Clinical and Therapeutic Implications of Cancer Stem Cells. N Engl J Med.* 2019 Jun 6;380(23):2237-2245.

Tuttavia, il ruolo essenziale **dell'interruzione del ritmo FAO** nel mantenimento della staminalità del cancro è poco compreso.



Le **acil-CoA sintetasi grasse a catena lunga (ACSL)** sono enzimi limitanti la velocità dell'ossidazione degli acidi grassi a catena lunga (LCFA; 12-20 atomi di carbonio) per produrre unità di acetil-CoA grasso. **ACSL1**, un membro della famiglia ACSL, è altamente espresso in molteplici tipi di cancro e stimola la FAO, la respirazione mitocondriale e la produzione di ATP per promuovere la progressione del cancro.

ACSL1 converte anche l'**acido palmitico in palmitoil-CoA** che guida la palmitoilazione delle proteine, la cui disregolazione contribuisce alla tumorigenesi.



Zhou B et al. *Protein palmitoylation in cancer: molecular functions and therapeutic potential. Mol Oncol. 2023 Jan;17(1):3-26.*

Inoltre, la **perdita della ritmicità dell'ACSL1** favorisce il **diabete di tipo 2 e la steatosi epatica non alcolica, alterando il metabolismo dei lipidi.**

Shen X et al. *Low-dose PCB126 compromises circadian rhythms associated with disordered glucose and lipid metabolism in mice. Environ Int. 2019 Jul;128:146-157.*

Tuttavia, il **ruolo e il meccanismo dell'interruzione del ritmo ACSL1** durante lo sviluppo del tumore sono in gran parte sconosciuti. Il sistema endocrino ritmico rilascia vari ormoni per mantenere armonioso il ciclo sonno-veglia. Essendo uno degli ormoni correlati al sonno, la β -endorfina mostra oscillazioni diurne sia negli esseri umani che nei roditori.

I ratti con astinenza da oppiacei presentano **ritmi β -endorfinici** alterati accompagnati da oscillazioni alterate dei geni dell'orologio circadiano, indicando che la **β -endorfina** ritmica è associata all'omeostasi dell'orologio circadiano. Inoltre, la β -endorfina sopprime direttamente la proliferazione delle cellule del cancro ovarico tramite il recettore degli oppioidi e inibisce indirettamente le metastasi del cancro modulando il sistema nervoso autonomo e attivando le funzioni delle cellule immunitarie.

Zhang C et al. *β -endorphin neuron transplantation: A possible novel therapy for cancer prevention. Oncoimmunology. 2012 Jul 1;1(4):552-554.*

Tuttavia, resta da stabilire se la cronoterapia della β -endorfina sincronizzi il ritmo circadiano per alleviare la tumorigenesi.



Recentemente i ricercatori del **Institute of Cancer Stem Cell, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, China.**



Nel report :

Peng F et al.

**Oncogenic fatty acid oxidation senses circadian disruption
in sleep-deficiency-enhanced tumorigenesis.**

Cell Metab. 2024 Jul 2;36(7):1598-1618.e11.

hanno confermato che la **privazione del sonno** promuoveva la crescita del tumore e la staminalità (programmi trascrizionali associati a metastasi e resistenza ai farmaci) interrompendo i ritmi circadiani nel metabolismo dei lipidi.

L'analisi dell'espressione genica e dei metaboliti nei tessuti polmonari (e nei tumori dei topi) ha rivelato che **l'oscillazione giornaliera del metabolismo dei lipidi, in particolare quella dell'ossidazione degli acidi grassi, andava persa nei topi cronicamente privati del sonno.**

La **privazione del sonno** aumentava anche stabilmente l'abbondanza di **marcatori correlati alla proliferazione cellulare e alla staminalità** e alla crescita del tumore e diminuiva la sopravvivenza degli animali. La maggiore durata dell'ossidazione degli acidi grassi dovuta alla perdita della sua ritmicità giornaliera indotta dalla privazione del sonno faceva parte di un meccanismo di feedforward.

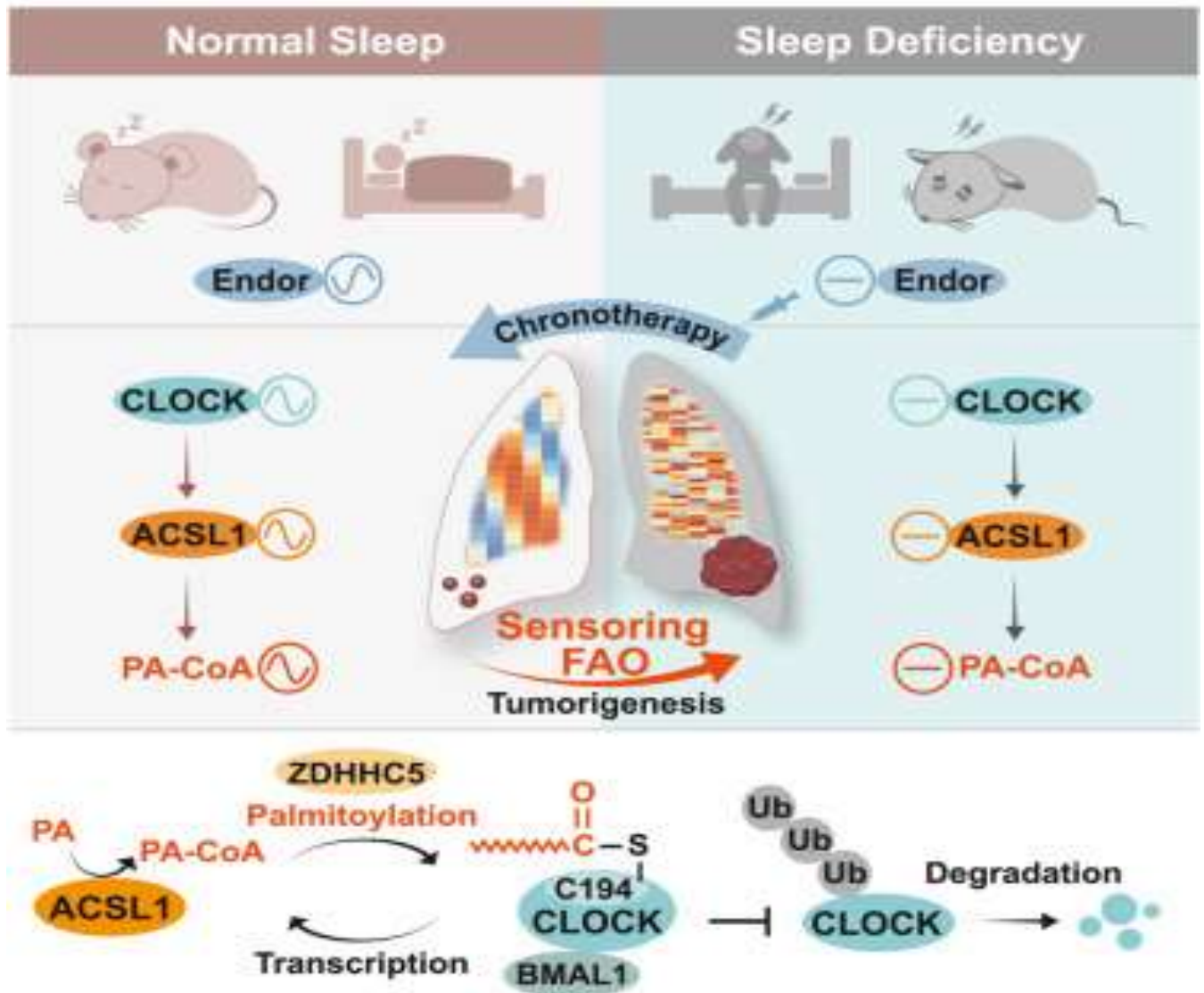
La privazione del sonno ha aumentato l'espressione del gene che codifica **il fattore di trascrizione circadiano CLOCK**, attivando l'espressione di *Acs1*, che codifica un enzima che converte un acido grasso in una forma utilizzata nella produzione di energia cellulare e nella **palmitoilazione delle proteine.**

A sua volta, *ASCL1* ha mediato la **palmitoilazione di CLOCK**, impedendone la degradazione e promuovendo così il ciclo di feedforward. L'inibizione dell'ossidazione degli acidi grassi o l'eliminazione di *Acs1* nei topi affetti da tumore polmonare privati del sonno ha bloccato questi effetti, l'espressione del gene stemness e la crescita del tumore.

Poiché la privazione del sonno interrompe anche i ritmi circadiani ormonali, gli autori hanno esplorato l'effetto degli ormoni correlati al sonno su questo meccanismo.

Inoltre hanno dimostrato che l'applicazione di ***β-endorfina*** ha ripristinato l'espressione ritmica di *Clock* e *Ascl1* e ha ridotto l'espressione dei geni stemness nei tumori dei topi privati del sonno.

Inoltre, la ***β-endorfina*** ha ridotto la crescita del tumore in modo dipendente da ***ASCL1*** nei topi privati del sonno quando somministrata 8 ore dopo il momento di riposo degli animali, ma non quando somministrata 8 ore dopo il momento di attività.



I risultati rivelano un meccanismo mirato per sopprimere potenzialmente la progressione del cancro al polmone nei pazienti affetti da privazione del sonno e sottolineano ulteriormente l'importanza del ritmo circadiano non solo nella salute, ma anche nelle strategie di trattamento.

Complessivamente:

La FAO rileva l'interruzione circadiana per esacerbare la tumorigenesi polmonare sotto SD. Inoltre, SD disturba l'oscillazione ritmica del **gene circadiano centrale *CLOCK*** per iper-transattivare ACSL1, accelerando FAO per migliorare la staminalità del cancro e la crescita del tumore.

In cambio, il PA-CoA sintetizzato da ACSL1 induce la S-palmitoilazione di CLOCK mediata da ZDHHC5 a Cys194, che stabilizza la proteina CLOCK sopprimendo la degradazione ubiquitina-proteasomiale.

Il recupero del ritmo della ***β-endorfina*** ripristina le oscillazioni compromesse di CLOCK e ACSL1 per invertire il disturbo FAO promosso da SD e la staminalità del cancro.

Nel complesso, i risultati rivelano che FAO è un meccanismo di rilevamento del ritmo circadiano che collega SD alla tumorigenesi polmonare e fornisce una promettente strategia di cronoterapia con β-endorfina per i pazienti affetti da cancro correlato a SD.

In sintesi

- La FAO rileva l'interruzione circadiana alla base della tumorigenesi potenziata da SD
- ACSL1 guida la palmitoilazione CLOCK-Cys194 mediata da ZDHHC5 per stabilizzare la proteina CLOCK
- La β-endorfina temporizzata ripristina il ritmo CLOCK/ACSL1 per invertire la tumorigenesi potenziata da SD
- La qualità del sonno, la β-endorfina e l'ACSL1 predicono la prognosi del cancro ai polmoni