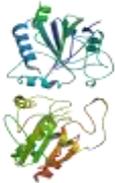


23. novembre

Ferroptosi: i “pericoli” e le “promesse” terapeutiche

*Solo il Ferro
il freddo ferro
è padrone di tutti loro!
Rudyard Kipling*

Le recenti scoperte che coinvolgono la morte cellulare e il metabolismo stanno iniziando a chiarire i meccanismi coinvolti nelle malattie intrattabili. La **ferroptosi** è una forma di morte cellulare causata da danni ferro-dipendenti ai lipidi, i mattoni delle membrane cellulari. In particolare, i lipidi che contengono acidi grassi polinsaturi subiscono facilmente l'ossidazione, causando danni alle membrane.



Se non vengono eliminati dai meccanismi di riparazione intracellulare, come **l'enzima glutazione perossidasi 4 (GPX4)**, alte concentrazioni di lipidi ossidati possono portare alla rottura della membrana e infine alla morte cellulare.



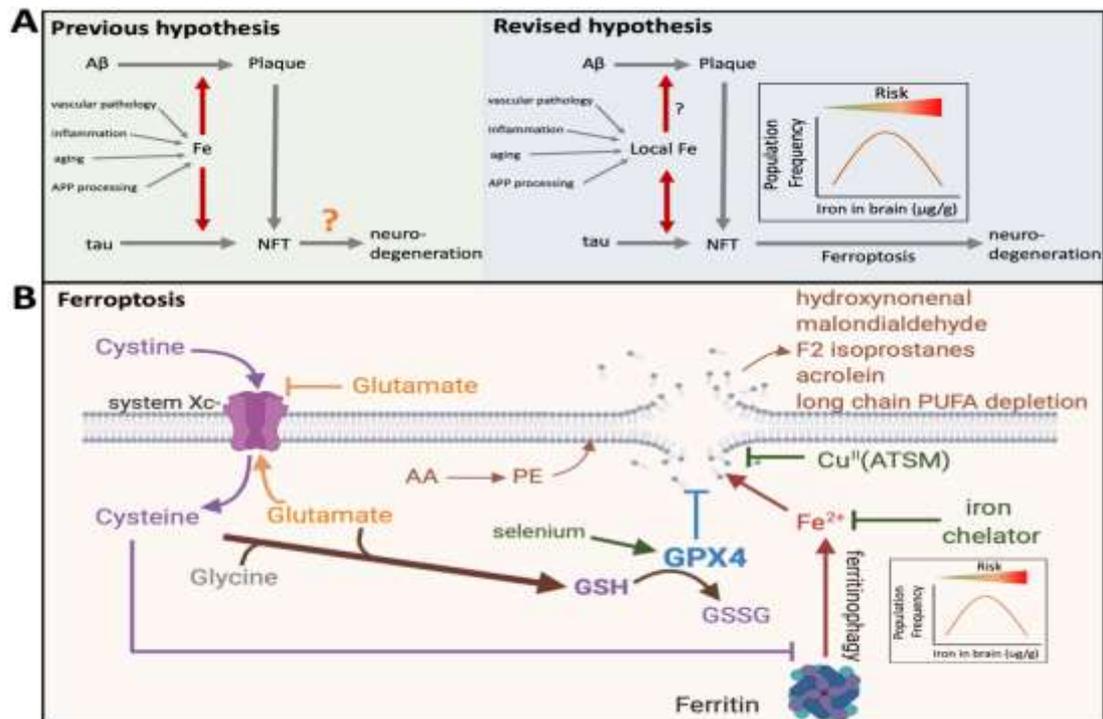
La **ferroptosi** è regolata da molteplici processi cellulari, tra cui la regolazione del ferro, il metabolismo dei lipidi e i sistemi di difesa antiossidanti. È stata implicata in una serie di patologie, tra cui neurodegenerazione, cancro e lesioni d'organo. Queste e altre condizioni che portano le firme della ferroptosi, tra cui l'accumulo di ferro, un aumento delle specie reattive dell'ossigeno e l'ossidazione dei lipidi, possono essere suscettibili di trattamenti modulanti la **ferroptosi**.

L'idea che la ferroptosi determini la neurodegenerazione sta emergendo da studi sulla malattia di **Alzheimer**, sul morbo di **Parkinson** e sulla **sclerosi laterale amiotrofica (SLA)**.

Nel caso della malattia di Alzheimer, le strategie di trattamento si sono concentrate in gran parte su due proteine problematiche, la β -amiloide e la tau, che formano aggregati nel cervello dei pazienti affetti. Tuttavia, l'accumulo di ferro è uno dei primi cambiamenti chimici segnalati nel cervello dei pazienti affetti da Alzheimer e l'arricchimento di ferro è stato documentato nelle *placche amiloidi e nei grovigli neurofibrillari contenenti tau*.

Un aumento di ferro si riscontra in una specifica regione cerebrale, il lobo temporale inferiore, che è coinvolto nella registrazione della memoria ed è comunemente danneggiato nella malattia di Alzheimer

Ayton S et al. Regional brain iron associated with deterioration in Alzheimer's disease: A large cohort study and theoretical significance. *Alzheimers Dement.* 2021 Jul;17(7):1244-1256.



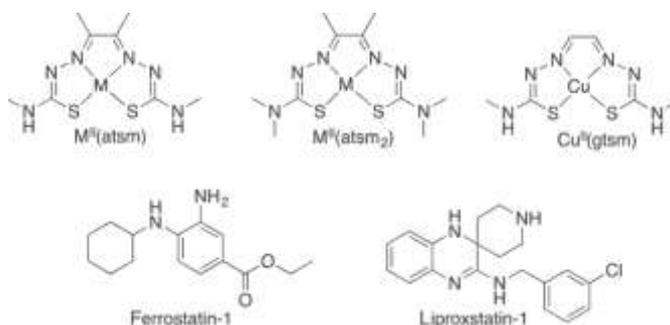
- A) L'ipotesi precedente era che il ferro promuovesse la formazione di placche e grovigli promuovendo la produzione di APP e tau, nonché l'aggregazione di Aβ e fosfo-tau. I livelli di ferro nel cervello potrebbero essere influenzati dall'invecchiamento, dai cambiamenti nell'elaborazione di APP, dall'infiammazione e dal danno vascolare. Il ferro intrappolato in queste patologie proteiche aumentava la tossicità attraverso la generazione di specie reattive dell'ossigeno. I nostri attuali risultati da un'ampia coorte longitudinale hanno confermato che il carico di ferro nei tessuti potrebbe avere un impatto sulla formazione di NFT, almeno nella corteccia temporale inferiore. La nostra attuale indagine sui livelli di ferro nei tessuti in massa non conferma una relazione tra il carico di ferro nei tessuti in massa e la formazione di amiloide. Tuttavia, questo studio non è stato in grado di testare l'impatto del ferro nelle microvicinanze, dove i risultati precedenti indicano che il ferro è notevolmente arricchito in placche e grovigli. La perdita della funzione tau può, di per sé, causare l'accumulo di ferro neuronale. I nuovi dati ci portano ad aggiornare ulteriormente l'ipotesi, dove il ferro ha un ruolo aggiuntivo a valle della proteinopatia, influenzando la suscettibilità dei neuroni a morire (o causare danni sinaptici) a causa della ferroptosi. L'aumento anomalo del ferro non causa di per sé la ferroptosi, piuttosto, il carico di ferro nel tessuto rende i neuroni più suscettibili allo stress ferroptotico. Pertanto, le persone con relativamente più ferro, ma ancora entro il range normale, hanno probabilità di deteriorarsi più rapidamente durante la malattia.
- B) (B) **Percorsi della ferroptosi.** Il glutathione, che è impoverito nel tessuto cerebrale dell'AD previene la ferroptosi fornendo un substrato per il selenoenzima del checkpoint della ferroptosi, GPX4. GPX4 disintossica gli idroperossidi lipidici che si formano dal ferro citoplasmatico che reagisce con i PUFA di membrana, altrimenti si verifica la rottura cellulare. La cistina entra nei neuroni tramite il sistema Xc⁻ antiporter in cambio del glutammato che viene esportato. La cistina viene ridotta a cisteina all'interno della cellula, che è l'amminoacido limitante la velocità per la sintesi del glutathione. Bassi livelli di cisteina promuovono la ferroptosi sia riducendo il glutathione, sia favorendo la degradazione della ferritina che rilascia ferro citoplasmatico per alimentare la reazione di perossidazione. Maggiore è il ferro nella cellula, maggiore è la vulnerabilità alla ferroptosi. I perossidi lipidici nella ferroptosi portano a prodotti a valle come idrossinonenale, malondialdeide, F₂-isoprostani, acroleina, con conseguente riduzione della deplezione dei PUFA a catena lunga, tutti cambiamenti che vengono segnalati per il tessuto cerebrale dell'AD. Sono annotati i siti di potenziali terapie.

In effetti, le quantità di ferro nel cervello sono positivamente correlate con la progressione dell'Alzheimer e il declino cognitivo. Il sovraccarico di ferro si osserva anche nel cervello dei pazienti affetti da malattia di Parkinson e SLA. Attualmente, solo pochi trattamenti hanno dimostrato di rallentare la progressione della malattia di Alzheimer in alcuni casi, tra cui la terapia anti-amiloide e gli inibitori della colinesterasi. Tuttavia, non esistono strategie efficaci per curare o rallentare la progressione del morbo di Parkinson o della SLA. Pertanto, la ricerca focalizzata sulla regolazione della ferroptosi potrebbe essere trasformativa.



Il Melbourne Dementia Research Centre, Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, Università di Melbourne ha dimostrato che il farmaco

Cu II (atsm) [diacetil-bis(4-metil-3-tiosemicarbazonato) ramell]



può contrastare la ferroptosi neuronale indotta dal ferro neutralizzando le specie reattive dell'ossigeno che altrimenti danneggiano le membrane. Cu II (atsm) è stato testato in studi clinici per la SLA e il morbo di Parkinson. **Cu II (atsm)** può accedere al cervello ed essere assunto per via orale, il che lo rende un candidato desiderabile per i disturbi neurologici in cui la ferroptosi potrebbe essere un meccanismo trainante. Ulteriori composti che agiscono attraverso questo meccanismo sono in fase di sviluppo per altre malattie degenerative associate alla ferroptosi, tra cui la *malattia di Huntington* e l'*ataxia di Friedreich*.

Southon A et al. Cull (atsm) inhibits ferroptosis: Implications for treatment of neurodegenerative disease. Br J Pharmacol. 2020 Feb;177(3):656-667.

Un altro meccanismo con cui la ferroptosi determina la neurodegenerazione è attraverso la morte delle cellule microgliali ricche di ferro. La microglia è una cellula immunitaria residente nel cervello che risponde ai danni e ai patogeni. Una sottopopolazione di microglia con una firma di espressione genica associata alla ferroptosi è osservata nel cervello dei pazienti affetti da Parkinson



I ricercatori del **Sanofi Rare and Neurological Disease (RND) di Cambridge** dalla profilazione di questa firma nei campioni di sangue dei pazienti è possibile fare diagnosi. Ad esempio, è stata osservata un'espressione aumentata del *gene SEC24B* nella microglia nei pazienti

affetti da SLA e Alzheimer. **SEC24B** partecipa al traffico di vescicole e contribuisce all'omeostasi del ferro. Pertanto, prendere di mira questa proteina nella microglia può essere un approccio terapeutico efficace per alcuni disturbi neurodegenerativi.

Ryan SK et al. *Microglia ferroptosis is regulated by SEC24B and contributes to neurodegeneration. Nat Neurosci. 2023 Jan;26(1):12-26.*

Contrariamente ai contesti di malattie neurodegenerative in cui una strategia terapeutica mira a inibire la ferroptosi, l'induzione selettiva della ferroptosi sta guadagnando slancio come approccio al trattamento di alcuni tumori.



Il Department of Immunology, St. Jude Children's Research Hospital,

Memphis, ha dimostrato che i tumori del polmone e del colon-retto che hanno sviluppato tolleranza ai farmaci chemioterapici comuni mostrano un'elevata sensibilità alla ferroptosi. Questa osservazione solleva la prospettiva di stimolare la ferroptosi nei tumori che acquisiscono resistenza alla chemioterapia.

Kalkavan H et al *Sublethal cytochrome c release generates drug-tolerant persister cells. Cell. 2022 Sep 1;185(18):3356-3374.e22.*

Interventi che influenzano il metabolismo degli acidi grassi costituiscono un altro approccio per indurre la ferroptosi nelle cellule tumorali. In uno screening di attivazione dell'intero genoma di cellule di fibrosarcoma umano (che ha aumentato artificialmente l'espressione di ciascun gene sistematicamente in condizioni di ferroptosi)



**Memorial Sloan Kettering
Cancer Center**

Cell Biology Program, Memorial Sloan Kettering Cancer

Center ha scoperto che due proteine

Oacetiltransferasi 1 e 2

legate alla membrana (MBOAT1 e MBOAT2)

supportano il metabolismo cellulare degli acidi grassi monoinsaturi che bloccano la ferroptosi, come l'acido oleico e sopprimono la ferroptosi modulando i fosfolipidi nella membrana

Liang D et al *Ferroptosis surveillance independent of GPX4 and differentially regulated by sex hormones. Cell. 2023 Jun 22;186(13):2748-2764.e22.*

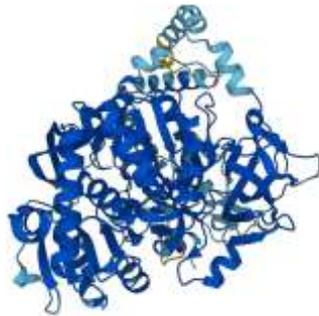
Alcuni sottotipi di tumori della prostata e del seno dipendenti dagli ormoni regolano positivamente l'espressione di queste proteine, il che porta a una maggiore protezione delle membrane cellulari contro la ferroptosi. La terapia antiormonale che prende di mira i recettori degli androgeni e degli estrogeni sensibilizza rispettivamente le cellule del cancro della prostata e del seno alla ferroptosi bloccando l'incorporazione dell'acido oleico nelle membrane e

promuovendo la ferroptosi, migliorando così la sopravvivenza del paziente. Le molecole di segnalazione derivate dalle cellule T possono innescare la ferroptosi nelle cellule tumorali, come osservato nei modelli di melanoma umano e murino

Liao P et al. , CD8+ T cells and fatty acids orchestrate tumor ferroptosis and immunity via ACSL4. Cancer Cell. 2022 Apr 11;40(4):365-378.e6.

Le *cellule T*, in particolare le cellule **T CD8+**, rilasciano la *citochina interferone- γ* .

Questo fattore stimola l'enzima



ACSL4

(acil-CoA sintetasi membro della famiglia a catena lunga 4 all'interno della cellula tumorale)

ACSL4 supporta l'incorporazione dell'acido arachidonico, un acido grasso polinsaturo che promuove la ferroptosi presente nel microambiente tumorale, nelle membrane delle cellule tumorali.

Sensibilizzare i tumori in questo modo potrebbe essere un obiettivo per l'immunoterapia del cancro.

Oltre al cancro e alle malattie neurodegenerative, la ferroptosi può anche avere implicazioni nella lesione di organi distinti, tra cui polmoni, intestino, ossa e sangue (vedere la figura). Queste osservazioni sollevano la possibilità di sviluppare nuovi trattamenti per una varietà di condizioni debilitanti.

Nella malattia polmonare broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ad esempio il team della



学校法人 慈恵大学

THE JIKEI UNIVERSITY **Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine**, Jikei University School of Medicine ha dimostrato che l'esposizione al fumo di sigaretta promuove l'accumulo di ferro nelle cellule epiteliali che rivestono le vie aeree. Il rilascio di ferro dalla proteina di accumulo del ferro ferritina promuove la ferroptosi

Yoshida M et al. Involvement of cigarette smoke-induced epithelial cell ferroptosis in COPD pathogenesis. Nat Commun. 2019 Jul 17;10(1):3145.

Inoltre, i campioni polmonari di pazienti con BPCO mostrano un'espressione inferiore dell'enzima protettivo della *ferroptosi GPX4* (che riduce i perossidi lipidici nelle membrane) e un'espressione superiore delle proteine che promuovono la ferroptosi (come il co-attivatore del recettore

nucleare 4) rispetto ai campioni di non fumatori e non fumatori di BPCO. Pertanto, il blocco della ferroptosi nelle cellule epiteliali polmonari potrebbe ridurre i sintomi della BPCO e migliorare il flusso d'aria.

Anche le cellule epiteliali che rivestono l'intestino sono soggette a una funzionalità **GPX4** compromessa, come si vede nei pazienti con morbo di Crohn. Questo disturbo è una condizione infiammatoria intestinale che si pensa sia correlata a diete ricche di acidi grassi polinsaturi, come l'acido arachidonico, che sono inclini all'ossidazione

Mayr L et al. Dietary lipids fuel GPX4-restricted enteritis resembling Crohn's disease. Nat Commun. 2020 Apr 14;11(1):1775.

Nei topi geneticamente modificati per essere privi di questo enzima nelle cellule epiteliali intestinali, gli acidi grassi polinsaturi hanno innescato l'enterite mucosale (infiammazione intestinale). Ciò suggerisce che i meccanismi della ferroptosi possono svolgere un ruolo importante nella progressione del morbo di Crohn.

Un **enzima GPX4** funzionale richiede l'antiossidante glutatione per riparare i lipidi ossidati. La biosintesi del glutatione a sua volta richiede l'amminoacido cisteina. La carenza di cisteina può quindi portare a quantità letali di fosfolipidi ossidati. Basse concentrazioni di cisteina sono infatti associate a varie malattie che portano i segni distintivi della ferroptosi, tra cui ictus e disturbi neurologici.



The science hope demands **Sperling Center for Hemorrhagic Stroke Recovery,**

Burke Neurological Institute at Weill Cornell Medicine, ha dimostrato che nell'ictus emorragico, l'integrazione di selenio ha aumentato l'espressione di GPX4 (una proteina contenente selenio) e ha prevenuto la ferroptosi nei neuroni

Alim I et al. Selenium Drives a Transcriptional Adaptive Program to Block Ferroptosis and Treat Stroke. Cell. 2019 May 16;177(5):1262-1279.e25.

Un peptide penetrante nel cervello che include *selenocisteina* ha superato i problemi di somministrazione e tossicità del selenio e ha migliorato il recupero dopo emorragia cerebrale inibendo la ferroptosi.

La ferroptosi colpisce anche lo sviluppo e la funzione di **ossa e cartilagini**.



Il Department of Chemistry, Columbia University, New York, NY, ha identificato una variazione nel gene che codifica per GPX4 che ne diminuisce l'attività è stata identificata come causa della displasia **spondilometafisaria di tipo Sedaghatian**



una rara malattia scheletrica e dello sviluppo. I composti che inibiscono la ferroptosi (riparando l'attività del GPX4 compromesso) hanno migliorato la sopravvivenza dei fibroblasti derivati da questi pazienti, indicando una potenziale terapia per questa rara malattia.

Liu H et al. Characterization of a patient-derived variant of GPX4 for precision therapy. Nat Chem Biol. 2022 Jan;18(1):91-100.

Anche i pazienti con artrite reumatoide che soffrono di distruzione articolare potrebbero trarre beneficio dal controllo della ferroptosi. Il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α), una citochina proinfiammatoria, promuove questo disturbo impedendo la rimozione della cartilagine danneggiata e dei tessuti ossei attraverso la ferroptosi.

Il blocco del TNF- α in combinazione con un agente che stimola la ferroptosi (imidazolo chetone erastin) ha eliminato le cellule danneggiate nel tessuto infiammato dei pazienti affetti da artrite reumatoide e ridotto i danni alla cartilagine e alle ossa. L'induzione selettiva della ferroptosi nelle cellule danneggiate presenta quindi una possibile strategia per il trattamento dell'artrite reumatoide.

Wu J et al. TNF antagonist sensitizes synovial fibroblasts to ferroptotic cell death in collagen-induced arthritis mouse models. Nat Commun. 2022 Feb 3;13(1):676.

L'emocromatosi è una malattia genetica che interrompe l'assorbimento e l'immagazzinamento del ferro, portando ad un aumento del ferro nel sangue. È mediata da mutazioni in una delle numerose proteine che regolano il ferro, tra cui la proteina dell'emocromatosi e la ferroportina-1. Le specie reattive dell'ossigeno generate dall'eccesso di ferro possono manifestarsi come cirrosi epatica.

I modelli murini di emocromatosi messi a punto dalla **School of Public Health dell'Università di Zhengzhou** hanno sviluppato danni epatici associati alla ferroptosi che potrebbero essere migliorati con un inibitore della ferroptosi (ferrostatina-1, un agente di cattura dei radicali), dimostrandosi promettente come strategia per il trattamento dei danni agli organi associati a questa malattia

Wang H et al. Characterization of ferroptosis in murine models of hemochromatosis. Hepatology. 2017 Aug;66(2):449-465.

Quando valutata nei modelli murini di steatosi epatica associata al metabolismo e di epatopatia alcolica, che presentano ossidazione dei lipidi,

la **perossiredossina 3 ossidata (PRDX3)**

è stata collegata al danno epatico

PRDX3 è un enzima di riparazione che elimina i perossidi e la sua ossidazione è indicativa di ferroptosi. I fibroblasti privi di PRDX3 sono resistenti alla ferroptosi, ma vengono risensibilizzati alla ferroptosi quando l'espressione di PRDX3 viene ripristinata. Queste scoperte aprono la strada a ulteriori terapie investigative per le malattie epatiche croniche.

Cui S et al. Identification of hyperoxidized PRDX3 as a ferroptosis marker reveals ferroptotic damage in chronic liver diseases. Mol Cell. 2023 Nov 2;83(21):3931-3939.e5.

Conclusioni:

L'identificazione di nuove strategie per inibire la ferroptosi offre promesse terapeutiche in contesti in cui la morte cellulare ferroptotica contribuisce alla progressione della malattia. Al contrario, l'induzione selettiva della ferroptosi è un approccio promettente nella terapia del cancro. Le continue scoperte sui meccanismi che governano la ferroptosi probabilmente miglioreranno la nostra comprensione della biologia della malattia e forniranno idee che potrebbero aiutare nella diagnosi e nel trattamento di diverse malattie umane.

L'altruismo informativo del dott. GROK

Il 18 novembre il New York Times ha sottolineato come gli su X, precedentemente Twitter, hanno suscitato interesse e preoccupazione poiché gli utenti inviano immagini mediche come radiografie e risonanze magnetiche a **Grok**, un chatbot basato sull'intelligenza artificiale introdotto da Elon Musk, per "potenziali diagnosi".



Elon Musk ha presentato **Grok** come uno strumento che, con l'input dell'utente, potrebbe migliorare le sue capacità diagnostiche nel tempo, offrendo risultati più rapidi o persino fungendo da secondo parere. Il feedback iniziale è misto: mentre alcuni utenti segnalano intuizioni accurate, altri evidenziano errori notevoli, come l'identificazione errata di una clavicola rotta come spalla slogata. Anche alcuni medici stanno sperimentando lo strumento "per curiosità" (Sic !)

Tuttavia, a differenza delle piattaforme protette HIPAA utilizzate dagli operatori sanitari, i dati condivisi con chatbot AI come **Grok** non sono soggetti a rigide leggi federali sulla privacy. Gli esperti hanno detto alla pubblicazione che la condivisione di informazioni sanitarie sensibili con tali piattaforme potrebbe portare a un uso improprio, poiché diventa parte di un'impronta online più ampia accessibile per scopi non intenzionali, come marketing mirato o discriminazione da parte di assicuratori e datori di lavoro.



*"Si tratta di informazioni molto personali e non si sa esattamente cosa **Grok** ne farà",* ha dichiarato alla pubblicazione **Bradley Malin**, PhD, professore di informatica biomedica presso la Vanderbilt University di Nashville, nel Tennessee.

Sebbene l'informativa sulla privacy di X affermi che i dati degli utenti non saranno venduti a terze parti, consente la condivisione dei dati con società affiliate. X non ha risposto alla richiesta di commento *del New York Times* .



Gli esperti hanno anche messo in guardia nel rapporto dal fare affidamento su strumenti di intelligenza artificiale privi della formazione rigorosa e della qualità dei dati necessari per le applicazioni sanitarie. Le interpretazioni errate potrebbero portare a test o trattamenti non necessari, aumentando il carico per il paziente. Nonostante questi rischi, alcuni utenti caricano dati convinti che il contributo di informazioni potrebbe far progredire lo sviluppo dell'intelligenza artificiale nell'assistenza sanitaria, una pratica soprannominata "altruismo informativo".