

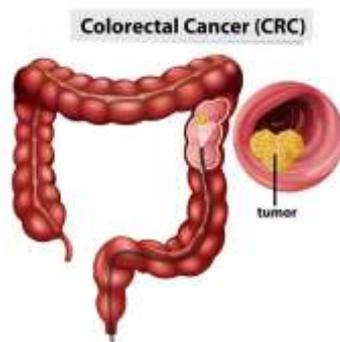
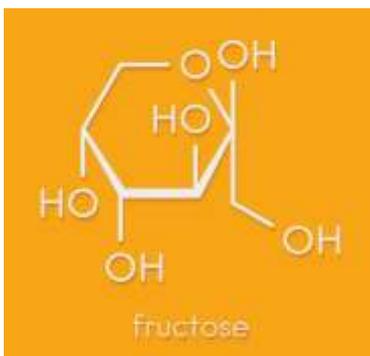
15. dicembre

## Tumorogenesi indotta da fruttosio

*Chissà se il vaccino per l'aids o la cura per il cancro non sono rinchiusi nella testa di qualcuno che non può permettersi di studiare.*

David

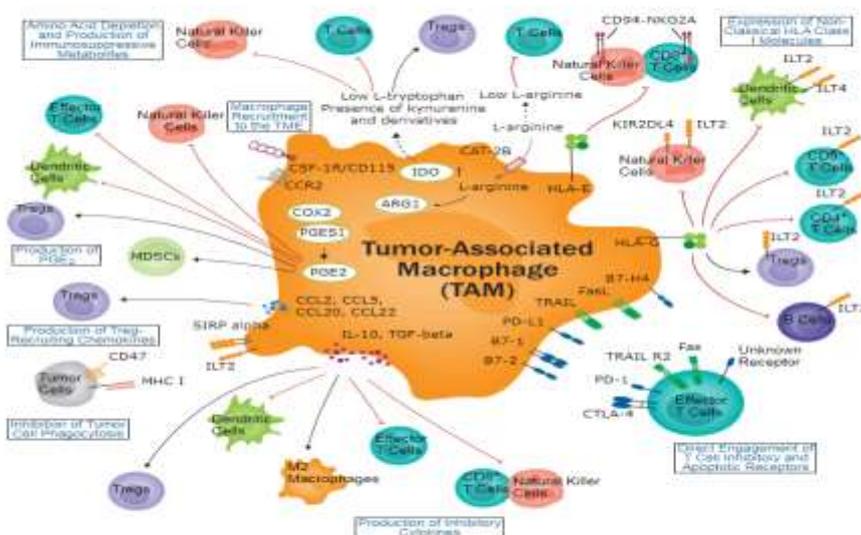
Il **fruttosio** è associato alla tumorigenesi e alle **metastasi del cancro coloretta** attraverso il metabolismo mediato dalla chetoacil-CoA sintetasi nell'epitelio coloretta, ma il suo ruolo nel **microambiente immunitario** del tumore rimane in gran parte sconosciuto come le interazioni che stabilisce con i **TAM**



I **macrofagi associati al tumore (TAM)** costituiscono una popolazione cellulare plastica ed eterogenea del microambiente tumorale (TME) che può rappresentare fino al **50%** di alcune neoplasie solide.

Nella maggior parte dei casi, i **TAM** supportano la progressione della malattia e la resistenza alla terapia fornendo alle cellule maligne supporto trofico e nutrizionale.

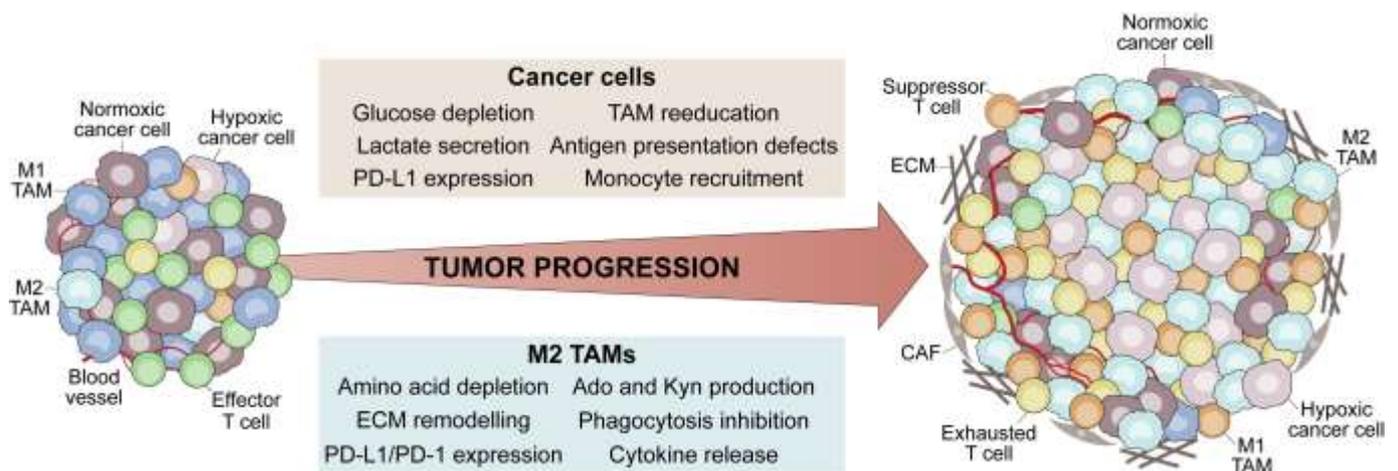
### Tumor-Associated Macrophage (TAM)-Mediated Mechanisms of Immunosuppression



Tuttavia, i **TAM** possono mediare effetti antineoplastici, soprattutto in risposta ad agenti farmacologici che potenziano le loro funzioni fagocitiche e ossidative.

Pertanto, i **TAM** e il loro impatto sul profilo metabolico complessivo del TME hanno un'influenza importante sulla progressione del tumore e sulla resistenza alla terapia, costituendo *di fatto* promettenti obiettivi per lo sviluppo di nuovi agenti antitumorali.

Vitale I et al. *Macrophages and Metabolism in the Tumor Microenvironment*. *Cell Metab.* 2019 Jul 2;30(1):36-50..



Le lesioni neoplastiche precoci presentano un grado limitato di ipossia, un'abbondante infiltrazione di cellule T effettrici e un compartimento dei macrofagi associati al tumore (**TAM**) ampiamente polarizzato verso uno stato immunostimolante simile a M1.

Con il progredire della malattia, le cellule tumorali impoveriscono avidamente il **microambiente tumorale (TME)** di glucosio poiché producono maggiori quantità di lattato e secernono citochine che favoriscono il reclutamento di monociti trasportati dal sangue e la loro polarizzazione verso uno stato immunosoppressivo simile a M2.

I **TAM** simili a M2 mostrano un'attività fagocitaria limitata, secernono citochine e chemiochine che supportano il reclutamento di cellule T regolatrici immunosoppressive (TREG) e la neoangiogenesi, impoveriscono il TME di amminoacidi che sono cruciali per le cellule T effettrici allo stesso tempo in cui rilasciano molecole immunosoppressive come chinurenina (Kyn) e adenosina (Ado) e favoriscono un rimodellamento della matrice extracellulare (EMC) che frena l'infiltrazione del tumore da parte delle cellule T effettrici.

Parallelamente, sia le cellule tumorali che i **TAM** simili a M2 acquisiscono la capacità di esprimere PD-L1, che non solo favorisce l'esaurimento delle cellule T ma esacerba anche la competizione metabolica nel TME. In definitiva, le lesioni maligne contengono elevate quantità di **TAM** simili a M2 e cellule T immunosoppressive o esaurite, con conseguente progressione incontrollata della malattia.

Il fruttosio è associato alla tumorigenesi e alle metastasi del cancro coloretale attraverso il metabolismo mediato dalla chetoesochinasi nell'epitelio coloretale, ma il suo ruolo nel microambiente immunitario del tumore rimane in gran parte sconosciuto.



Il **Key Laboratory of Epigenetic Regulation and Intervention, Chinese Academy of Sciences, Beijing** ha pochi giorni fa pubblicato nel report

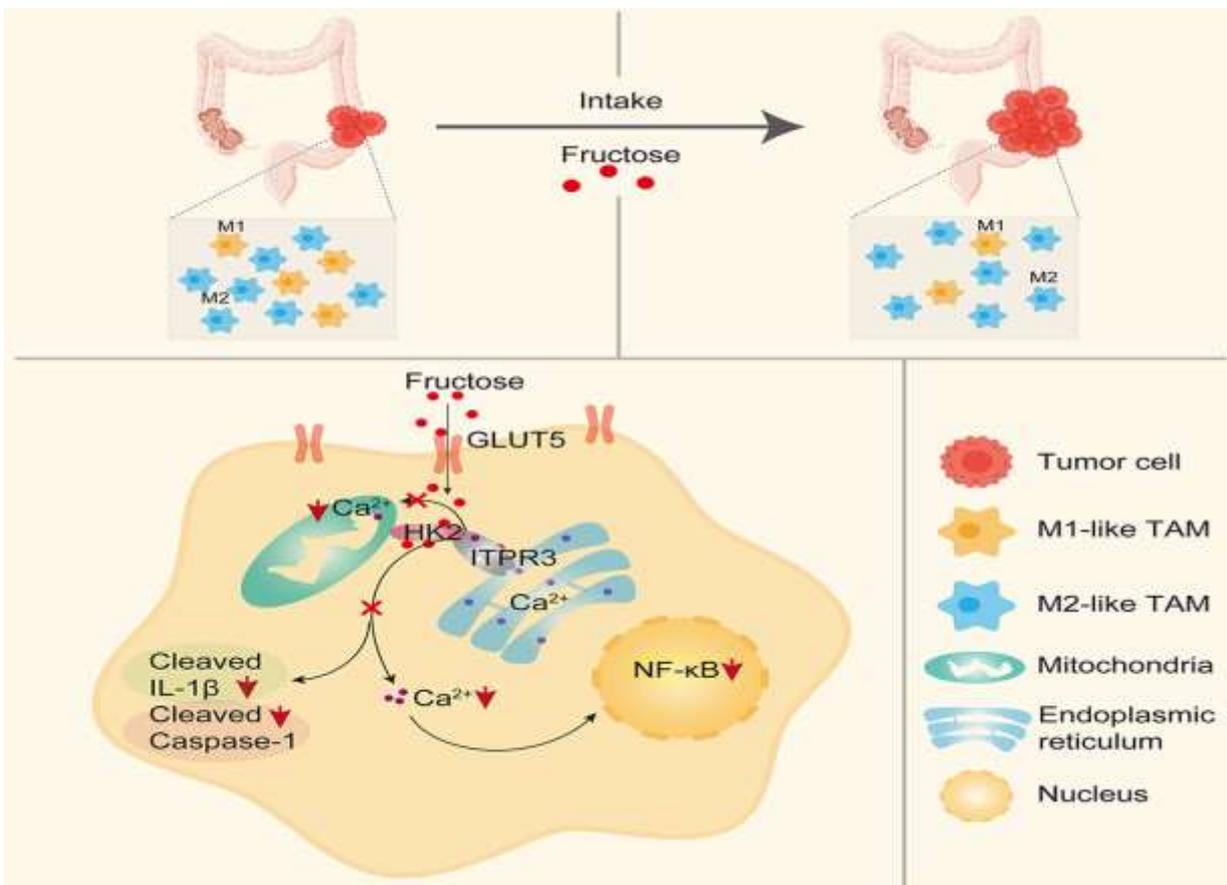
*Yan H et al.*

**Hexokinase 2 senses fructose in tumor-associated macrophages to promote colorectal cancer growth.**

*Cell Metab. 2024 Nov 5;36(11):2449-2467.*

Ha dimostrato che una modesta quantità di **fruttosio**, senza influenzare l'obesità e le complicazioni associate, promuove la tumorigenesi e la crescita del cancro coloretale sopprimendo la polarizzazione dei macrofagi M1. **Il fruttosio** inibisce la polarizzazione dei macrofagi M1 indipendentemente dal metabolismo mediato dal fruttosio.

Invece, funge da *molecola segnale* per promuovere l'interazione tra **l'esochinasi 2** e il **recettore dell'inositolo 1,4,5-trisfosfato di tipo 3**, il **canale Ca<sup>2+</sup>** predominante sul reticolo endoplasmatico.



L'interazione riduce i livelli di **Ca<sup>2+</sup>** nel citosol e nei mitocondri, sopprimendo così l'attivazione della proteina chinasi attivata da mitogeni (MAPK) e del trasduttore di segnale e attivatore della trascrizione 1 (STAT1), nonché l'attivazione dell'inflammasoma NOD-, LRR- e della proteina contenente il dominio pirina 3 (NLRP3).

Di conseguenza, ciò impedisce la polarizzazione dei macrofagi di tipo M1.

Lo studio evidenzia il ruolo critico del **fruttosio** come molecola di segnalazione che compromette la polarizzazione dei macrofagi di M1 per la crescita del tumore.

### Perché il fruttosio ?

Glucosio e fruttosio sono zuccheri semplici strettamente correlati, ma il fruttosio è stato associato più strettamente alle malattie metaboliche. Fino agli anni '60, la principale fonte alimentare di fruttosio era la frutta, ma successivamente, lo sciroppo di mais ad alto contenuto di fruttosio (HFCS) è diventato una componente dominante della dieta occidentale.

L'aumento esponenziale del consumo di HFCS è correlato all'aumentata incidenza di obesità e diabete mellito di tipo 2, ma il legame meccanicistico tra queste malattie metaboliche e il fruttosio rimane tenue.

Sebbene si pensasse che il fruttosio alimentare fosse metabolizzato esclusivamente nel fegato, sono emerse prove che viene metabolizzato anche nell'intestino tenue e porta al deterioramento della barriera epiteliale intestinale. Insieme alle manifestazioni cliniche dell'intolleranza ereditaria al fruttosio, questi risultati suggeriscono che, insieme all'effetto diretto del fruttosio sul metabolismo epatico, l'asse intestino-fegato svolge un ruolo chiave nel metabolismo e nella patologia del fruttosio.

*Febbraio MA, et al. "Sweet death": Fructose as a metabolic toxin that targets the gut-liver axis. Cell Metab. 2021 Dec 7;33(12):2316-2328.*

### Considerazioni di BAEDEKER

Il **fruttosio** nella dieta sposta i macrofagi associati ai tumori verso un fenotipo pro-cancro nei tumori del colon-retto.

Il **fruttosio** è diventato un dolcificante diffuso ed è stato collegato alla progressione e alle metastasi di vari tumori. Il **Key Laboratory of Epigenetic Regulation and Intervention** ha studiato l'effetto del fruttosio sui macrofagi associati al tumore (TAM), che possono assumere fenotipi antitumorali M1 o protumorali simili a M2. Nei topi APC min/+ , che sono un modello per il cancro del colon-retto (CRC), o in un modello di topo CRC ortotopico, la crescita del tumore è stata potenziata dal fruttosio somministrato a una dose che non induce obesità.

Questi tumori hanno mostrato una maggiore infiltrazione di TAM con un fenotipo simile a M2. L'esposizione al **fruttosio** ha impedito ai macrofagi derivati dal midollo osseo (BMDM) coltivati in un mezzo condizionato al tumore di adottare un fenotipo simile a M1 senza influenzare il numero di macrofagi simili a M2.

Il trasportatore GLUT5 ha permesso ai BMDM di assorbire il fruttosio e, nei topi con una carenza mieloide-specifica di GLUT5, il **fruttosio dietetico** non ha promosso la crescita dei tumori del CRC, che sono stati infiltrati da una maggiore proporzione di TAM simili a M1. Il **fruttosio** si è legato all'enzima esochinasi 2 (HK2) ma non è stato metabolizzato da esso. Invece, il fruttosio ha migliorato l'interazione di HK2 con il recettore ITPR3, che induce il rilascio di Ca<sup>2+</sup> dall'ER quando stimolato dal suo ligando, l'inositolo fosfato IP 3 .

A sua volta, questa interazione ha impedito a ITPR3 di associarsi al canale della membrana mitocondriale esterna VDAC1, riducendo successivamente la quantità di Ca<sup>2+</sup> trasferita dal

reticolo endoplasmatico ai mitocondri. Inoltre, la quantità di Ca<sup>2+</sup> intracellulare è stata ridotta. Questi cambiamenti nelle concentrazioni subcellulari di Ca<sup>2+</sup> hanno portato a diminuzioni nell'attivazione dei fattori di trascrizione NF-κB e STAT1 e della chinasi p38, nella formazione dell'inflammasoma e nella produzione mediata dall'inflammasoma della citochina IL-1β.

**Durante la progressione del CRC nei pazienti, c'era una correlazione negativa tra l'abbondanza di proteine GLUT5 e IL-1β nei macrofagi simili a M1 e tra l'elevata espressione di GLUT5 nei macrofagi e la sopravvivenza.**

Questi risultati suggeriscono che il **fruttosio dietetico** interrompe l'omeostasi del Ca<sup>2+</sup> e quindi ostacola la funzione pro-infiammatoria dei TAM nel CRC.

## FARMACI ANTI-EDONICI



Nel 2025 Lilly testerà i farmaci per la perdita di peso come trattamenti per la dipendenza per verificare se i suoi farmaci possano aiutare a controllare comportamenti di dipendenza in quanto potenzialmente in grado di offrire ai pazienti sollievo dalla dipendenza riducendone il desiderio. L'azienda prevede di avviare l'anno prossimo sperimentazioni cliniche su larga scala, incentrate sull'uso di alcol e nicotina e potenzialmente sull'abuso di droghe, nell'ambito di uno sforzo per esplorare applicazioni terapeutiche più ampie dei suoi trattamenti per la perdita di peso.

Anche la casa farmaceutica concorrente Novo Nordisk ha espresso interesse nello studio dell'impatto dei suoi farmaci per la perdita di peso sul consumo di alcol, affermando all'inizio di quest'anno che stava pianificando uno studio per farmaci anti.edonici.

La notizia arriva mentre continuano ad aumentare le prove che suggeriscono che Zepbound e altri farmaci per la perdita di peso a base di GLP-1 potrebbero aiutare le persone con disturbi da abuso di sostanze.

Sono già stati condotti diversi studi retrospettivi che hanno riscontrato associazioni tra i trattamenti con GLP-1 e la riduzione dei rischi di abuso di alcol e oppioidi.

Gli autori di uno studio hanno spiegato che il sistema mesolimbico si sovrappone ai processi cerebrali che influenzano i comportamenti di dipendenza. Questa sovrapposizione suggerisce che questi farmaci potrebbero "modulare i percorsi di risposta alla ricompensa associati all'uso di sostanze", hanno scritto.

Sebbene queste analisi retrospettive siano promettenti, Eli Lilly sarà la prima azienda farmaceutica a condurre studi clinici specificamente focalizzati sul trattamento della dipendenza. Gli studi

pianificati dall'azienda su Zepbound per la dipendenza da alcol e droghe, che inizieranno l'anno prossimo, segnano un cambiamento significativo rispetto all'attuale panorama della ricerca.

Nel frattempo, il concorrente Novo Nordisk ha compiuto un primo passo incorporando le misurazioni del consumo di alcol nella sua sperimentazione in corso sui farmaci GLP-1 per le malattie epatiche correlate all'alcol.

Questi studi seguono altre prove aneddotiche di pazienti e operatori sanitari che suggeriscono che i farmaci GLP-1 possono aiutare gli utenti a frenare le dipendenze.

La Morgan Stanley in un sondaggio condotto all'inizio di quest'anno ha rilevato che le persone che assumevano farmaci GLP-1, tra cui Ozempic, Wegovy, Mounjaro e Zepbound, avevano ridotto il consumo di tabacco

La banca d'investimento ha intervistato circa 300 utilizzatori di GLP-1 sulle loro abitudini di consumo durante l'assunzione del farmaco.

Mentre il 40% degli intervistati ha dichiarato di aver fumato sigarette almeno una volta a settimana prima di iniziare un trattamento con GLP-1, tale numero è sceso al 24% dopo aver iniziato il trattamento. Nel frattempo, l'uso settimanale di sigarette elettroniche è sceso dal 30% degli intervistati al 16% dopo aver iniziato ad assumere un GLP-1.

Gli analisti hanno osservato di essere "cauti nel trarre conclusioni" dal loro sondaggio sull'impatto dei farmaci GLP-1 sui comportamenti di dipendenza. Sebbene la ricerca non abbia ancora dimostrato un nesso causale, sono attualmente in corso studi clinici per comprendere meglio gli effetti dei GLP-1 sul consumo di alcol e tabacco.

Un studio su piccola scala ha scoperto che le persone con problemi di alcolismo bevevano meno dopo aver assunto semaglutide, il principio attivo di Ozempic, rispetto alle persone che avevano assunto un placebo.

save the date

dal 16 al 19 dicembre



Metabolismo Cardiovascolare Immunologia Cancro Epigenetica