

11. gennaio

La NAC regola il metabolismo e il destino cellulare nelle cellule staminali intestinali

Rendi cosciente l'inconscio, altrimenti sar  l'inconscio
a guidare la tua vita e tu lo chiamerai destino.

Carl Gustav Jung

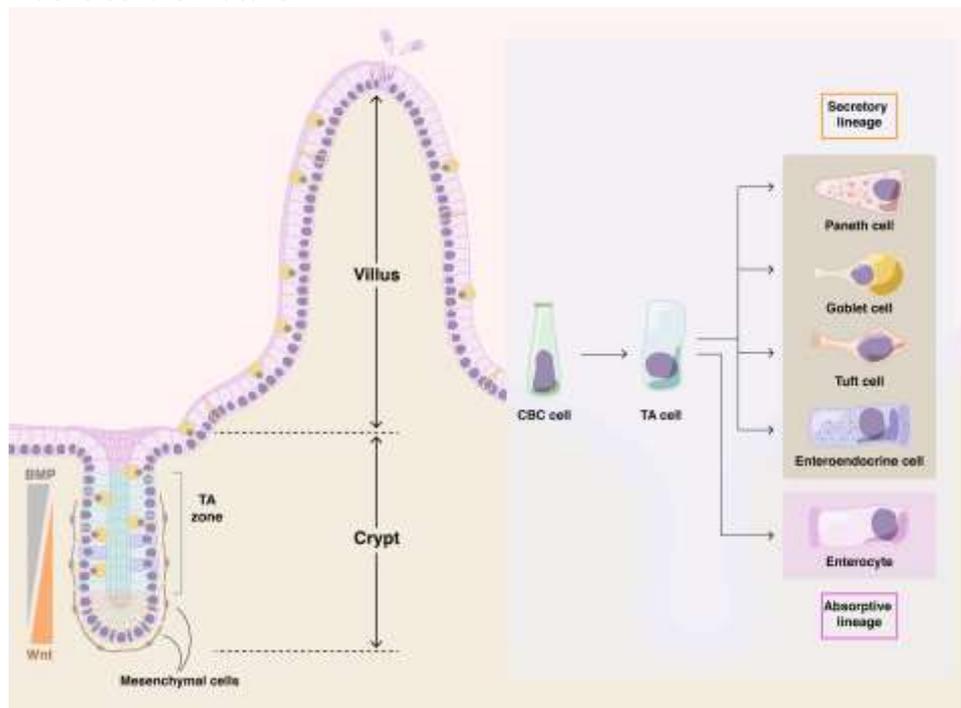
L'intestino   un tessuto altamente dinamico, con un elevato tasso di turnover cellulare. La maggior parte delle cellule intestinali vive solo per 4-7 giorni

Il rinnovamento dei tessuti   alimentato dalle cellule staminali adulte che si dividono continuamente e risiedono sequestrate lontano dal lume intestinale, sul fondo delle cripte.

Le cellule staminali sono protette dalla loro nicchia (cellule di Paneth e mesenchima circostante) attraverso la forma della cripta, i prodotti antimicrobici, un ambiente metabolico specializzato e una competizione neutrale per lo spazio limitato.

La staminalit    uno stato che si perde quando le cellule abbandonano la zona delle cellule staminali, ma pu  anche essere riacquisito quando le cellule differenziate rientrano nella nicchia. Insieme alle interleuchine, alla segnalazione di Hippo e agli stimoli metabolici, la segnalazione di WNT, NOTCH, EGF e delle proteine morfogenetiche ossee regola il mantenimento, la rigenerazione e la differenziazione delle cellule staminali.

Le stesse cascate di segnalazione coinvolte nel mantenimento delle cellule staminali sono regolatori chiave della differenziazione intestinale e collaborano per guidare le cellule verso uno dei sei destini delle cellule mature.



Le cripte di Lieberk hn circondano i villi intestinali (sei o pi  cripte per villo) e li forniscono di cellule di nuova formazione. Le cellule staminali colonnari della base della cripta (CBC), situate alla base di ogni cripta, rappresentano la forza motrice che mantiene il rinnovamento omeostatico dell'intestino. Le cellule CBC si dividono e originano cellule di amplificazione di transito (TA) situate nella zona superiore della cripta, che subiscono pi  cicli di mitosi prima di differenziarsi in una qualsiasi delle cellule dei lignaggi secretori o assorbenti (pannello destro). Le cellule CBC sono mescolate alle cellule di Paneth, cellule secretorie specializzate che supportano le cellule CBC fornendo fattori di crescita. L'equilibrio tra autorinnovamento e differenziazione   regolato da segnali morfogenetici, tra cui BMP e Wnt. Le cellule differenziate si spostano nella parte superiore del villo, dove vengono rilasciate nel lume intestinale e muoiono per anoikis alla fine del loro ciclo di vita.

Gehart H, Clevers H. Tales from the crypt: new insights into intestinal stem cells. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Jan;16(1):19-34



il team del **Molecular Cancer Research, Center Molecular Medicine, University Medical Center Utrecht**, ha dimostrato che il destino delle ISC dipende dal loro profilo metabolico, che è tipicamente caratterizzato da un'elevata respirazione mitocondriale. Le cellule staminali intestinali (cellule colonnari della base della cripta Lgr5 + (CBC)) sostengono questo rinnovamento e risiedono tra le cellule di Paneth differenziate terminalmente sul fondo della cripta intestinale. La fosforilazione ossidativa stimola l'attivazione di p38 MAPK tramite segnalazione di specie reattive dell'ossigeno mitocondriale, stabilendo così il fenotipo maturo della cripta. Insieme, i nostri risultati rivelano un ruolo critico per l'identità metabolica di Lgr5 + CBC e cellule di Paneth nel supportare la funzione ottimale delle cellule staminali e identifichiamo la segnalazione di mitocondri e specie reattive dell'ossigeno come forza trainante della differenziazione cellulare.

Rodríguez-Colman MJ et al *Interplay between metabolic identities in the intestinal crypt supports stem cell function. Nature. 2017 Mar 16;543(7645):424-427.*



I ricercatori della **Chair of Nutrition and Immunology, Technische Universität München** hanno inoltre dimostrato che la disfunzione metabolica nelle ISC determina una perdita di cellule staminali e può portare allo sviluppo di malattie ed innesca uno squilibrio metabolico, causando una ridotta staminalità e l'acquisizione di un fenotipo PC disfunzionale, suggerendo che il blocco della glicolisi potrebbe essere un nuovo bersaglio farmacologico per antagonizzare la disfunzione PC nella patogenesi del CD.

Khaloian S et al, *Mitochondrial impairment drives intestinal stem cell transition into dysfunctional Paneth cells predicting Crohn's disease recurrence. Gut. 2020 Nov;69(11):1939-1951.*

Inoltre, le ISC sono una cellula che dà origine al **cancro intestinale**

Barker N et al *Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. Nature. 2009 Jan 29;457(7229):608-11.*

e, considerando il ruolo cruciale che la **funzione mitocondriale** svolge nel **mantenimento del cancro**

Weber GF. Time and Circumstances: Cancer Cell Metabolism at Various Stages of Disease Progression. Front Oncol. 2016 Dec 12;6:257.

nell'insorgenza delle metastasi

Weber GF. Metabolism in cancer metastasis. Int J Cancer. 2016 May 1;138(9):2061-6.

e nell'acquisizione della **resistenza alla chemioterapia**

Corzaao-Rozas P et al *Mitochondrial oxidative phosphorylation controls cancer cell's life and death decisions upon exposure to MAPK inhibitors. Oncotarget. 2016 Jun 28;7(26):39473-39485.*

una migliore comprensione dei processi che regolano il metabolismo nelle ISC potrebbe aprire le porte a futuri interventi terapeutici .

Sebbene diversi studi abbiano affrontato la funzione del metabolismo mitocondriale in queste cellule il meccanismo molecolare alla base di questa regolazione *rimane in gran parte sconosciuto*.

Ludikhuizen MC et al. Mitochondria Define Intestinal Stem Cell Differentiation Downstream of a FOXO/Notch Axis. Cell Metab. 2020 Nov 3;32(5):889-900.e7

La regolazione della traduzione dell'mRNA svolge un ruolo critico nello sviluppo e nella funzione cellulare. Sebbene i ribosomi siano stati considerati macchine passive la cui funzione consiste esclusivamente nella produzione passiva di proteine, recenti lavori hanno dimostrato che non è necessariamente così

Silva J et al Ribosome impairment regulates intestinal stem cell identity via ZAKa activation. Nat Commun. 2022 Aug 2;13(1):4492.

Complessivamente questi studi hanno dimostrato che i ribosomi possono esercitare una funzione regolatrice diretta e che possono svolgere un ruolo come sensori molecolari dello stress

Snieckute G et al Ribosome stalling is a signal for metabolic regulation by the ribotoxic stress response. Cell Metab. 2022 Dec 6;34(12):2036-2046...



La Division of Oncogenomics, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, ha dimostrato che nell'intestino i ribosomi sono cruciali nel determinare l'identità delle ISC nel contesto della deprivazione di amminoacidi

Silva J et al , Ribosome impairment regulates intestinal stem cell identity via ZAKa activation. Nat Commun. 2022 Aug 2;13(1):4492.

All'inizio del 2025 ha pubblicato il report

Ramalho S et

NAC regulates metabolism and cell fate in intestinal stem cells.

Sci Adv. 2025 Jan

In cui analizza come la traduzione regola il metabolismo e di conseguenza l'identità delle cellule staminali combinando la profilazione dei ribosomi e lo screening CRISPR negli organoidi intestinali del topo. Utilizzando due modelli distinti di regolazione metabolica (differenziazione ISC e compromissione dei ribosomi) per svelare un ruolo centrale per il complesso associato al **polipeptide nascente (NAC)** nel metabolismo delle cellule intestinali.

Il NAC è un complesso associato al ribosoma altamente conservato, la cui funzione primaria è quella di interagire con le catene polipeptidiche di nuova sintesi mentre emergono dal ribosoma durante la traduzione e di assistere nel loro corretto ripiegamento e targeting

Gamerdinger M et al Early Scanning of Nascent Polypeptides inside the Ribosomal Tunnel by NAC. Mol Cell. 2019 Sep 5;75(5):996-1006.e8.

È ben noto che il NAC media la localizzazione del ribosoma nel reticolo endoplasmatico (ER)

Jomaa A et al Mechanism of signal sequence handover from NAC to SRP on ribosomes during ER-protein targeting. Science. 2022 Feb 25;375(6583):839-844..

e ci sono state segnalazioni che può anche indirizzare i ribosomi alla membrana esterna dei mitocondri (OMM); tuttavia, al momento non è noto se questo targeting dell'OMM sia funzionalmente rilevante

Fünfschilling U et al Nascent polypeptide-associated complex stimulates protein import into yeast mitochondria. Mol Biol Cell. 1999 Oct;10(10):3289-99..

Il team olandese ha dimostrato che la NAC svolge un ruolo cruciale nel definire il destino dell'ISC, potenzialmente facilitando l'importazione di peptidi nei mitocondri e supportando così la respirazione.

Questo lavoro è un importante passo avanti e stabilisce la **NAC come ponte tra traduzione e metabolismo**, essendo regolata a livello traduttivo durante la differenziazione dell'ISC, mentre è anche regolata dal deterioramento del ribosoma in condizioni di stress.

Il della NAC nel metabolismo è mediato dalla localizzazione del ribosoma nell'OMM e da un conseguente effetto sull'importazione del peptide.

In altre parole la NAC media la localizzazione dei ribosomi e svolge un ruolo centrale nel mantenimento e nella differenziazione dell'ISC.

I dazi sulla Danimarca potrebbero far aumentare il costo già elevato dei trattamenti Ozempic e Wegovy di Novo Nordisk



La Danimarca è l'ultimo di una serie di paesi minacciati di tariffe dal presidente eletto Donald Trump, unendosi a una lista che comprende le altre 26 nazioni dell'Unione Europea, oltre a Canada e Messico. Tuttavia, se dovesse procedere con l'imposizione di dazi sulle importazioni provenienti dalla Danimarca, ciò potrebbe far aumentare i prezzi, già elevati, di una delle ossessioni americane in più rapida crescita: i farmaci per perdere peso.

All'inizio di questa settimana, durante una conferenza stampa al suo club Mar-a-Lago a Palm Beach, Florida, Donald Trump ha detto che avrebbe imposto tariffe "molto elevate" alla Danimarca se si fosse rifiutata di far entrare la Groenlandia negli Stati Uniti. La Groenlandia, un'isola nordamericana con una popolazione di quasi 60.000 abitanti, è un territorio autonomo del Regno di Danimarca.

Sebbene la Danimarca si classifichi solo al 41° posto nella lista dei principali partner commerciali degli Stati Uniti, i due paesi hanno scambiato merci per un valore di oltre 16 miliardi di dollari nel 2023. La principale esportazione della Danimarca negli Stati Uniti è rappresentata dai medicinali confezionati, il che ha senso considerando che è la patria del gigante farmaceutico Novo Nordisk

L'azienda è produttrice dei farmaci di successo per il diabete e la perdita di peso Ozempic e Wegovy. La crescente domanda di questi trattamenti ha reso Novo Nordisk l'azienda più preziosa in Europa, superando il conglomerato di lusso LVMH nel 2023. Il colosso farmaceutico danese ha persino contribuito a incrementare il PIL della nazione nel 2023 e si prevede che lo abbia fatto di nuovo nel 2024.

La più grande banca del paese nordico, **Danske Bank**, prevede che i farmaci popolari agiscono imitando gli ormoni intestinali che aiutano a regolare lo zucchero nel sangue e a frenare l'appetito, rendendoli molto ricercati per i loro benefici nella perdita di peso.

Secondo Morgan Stanley, il mercato globale per questa classe di farmaci potrebbe raggiungere i 105 miliardi di dollari entro il 2030. Solo negli Stati Uniti, la banca prevede che circa 31,5 milioni di persone, ovvero quasi il 10% della popolazione, utilizzeranno questo tipo di farmaci entro il 2035. Non è chiaro come i dazi sulla Danimarca potrebbero influenzare il prezzo di questi farmaci, che possono costare più di \$ 1.000 senza assicurazione, poiché Novo Nordisk li produce in stabilimenti in tutto il mondo.

A giugno, la società ha annunciato che avrebbe investito oltre \$ 4 miliardi per aumentare la sua capacità produttiva negli Stati Uniti e il PIL della Danimarca crescerà del 2,1% nel 2024, trainato principalmente da Novo Nordisk.