

15. Marzo

NEMO è essenziale nella protezione del DNA

Aggiusta l'interno e l'esterno si aggiusterà da solo.

Hermann Hesse

Siddhartha

Quando le cellule si dividono, devono controllare che il DNA venga copiato in modo completo ed accurato. Alcuni fattori ambientali come le radiazioni UV e le sostanze tossiche possono danneggiare il DNA, ma anche nei normali processi di duplicazione del DNA possono avvenire degli errori.

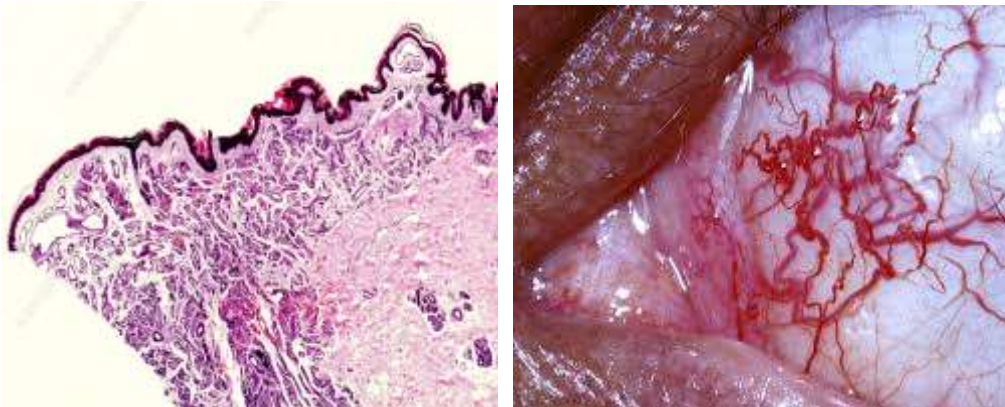
Nel DNA di ogni cellula si possono verificare decine di migliaia di errori al giorno.

Se le cellule non riescono a trovare e a correggere questi errori, si può sviluppare il cancro.

Le nostre cellule dispongono di tecniche molto sofisticate per controllare il DNA e riconoscere quando è danneggiato e così sospendono la divisione cellulare fino a quando il DNA non è riparato. Le proteine:

chinasi ATM (Ataxia-telangiectasia mutated) ATR (Ataxia telangiectasia and Rad3-related protein)

sono dei regolatori essenziali dei processi di controllo e riparazione del DNA. Queste due proteine sono state identificate durante lo studio della *Ataxia telangiectasia*, una malattia neurodegenerativa che comporta anche disfunzione del sistema immunitario, aumento di sensibilità alle radiazioni e predisposizione al cancro.

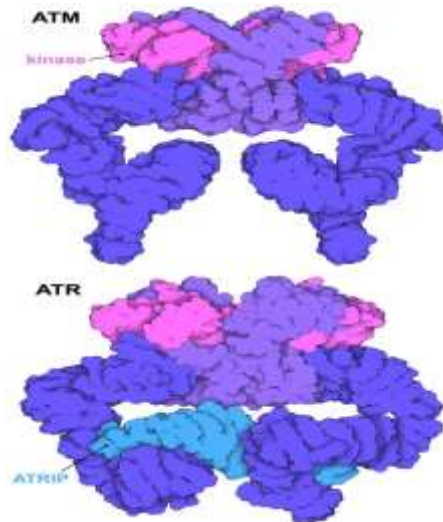


Quando individuano un danno al DNA, le chinasi ATM e ATR lavorano insieme per fermare temporaneamente la divisione cellulare e inducono altre proteine a riparare il danno.

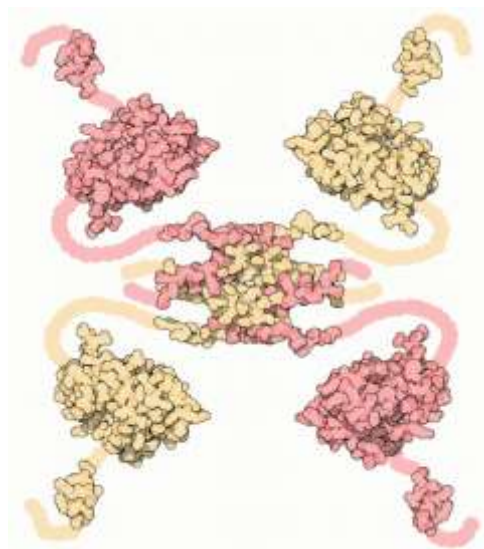
Le chinasi ATM e ATR segnalano alla cellula vari tipi di danni al DNA. ATM segnala le rotture della doppia elica che sono un grave pericolo per la sopravvivenza della cellula, mentre ATR identifica le catene di DNA a singolo filamento nelle quali anche una sola rottura non riparata può essere sufficiente ad uccidere la cellula.

Durante la duplicazione del DNA, la DNA elicasi separa le due catene del DNA formando regioni a singolo filamento che servono da stampo per la DNA polimerasi. Se però l'attività della DNA polimerasi si arresta, la DNA elicasi può continuare a srotolare la doppia elica formando tratti di

DNA a singolo filamento pericolosamente lunghi. Singoli filamenti di DNA si formano anche nelle catene rotte di DNA durante il processo di riparazione quando i terminali vengono tagliati prima di essere riconnessi.



Quando ATM e ATR individuano un danno nel DNA, fosforilano e quindi attivano centinaia di proteine coinvolte nel processo di duplicazione e riparazione del DNA. Tra queste vi è [il soppressore di tumore p53](#) (mdm 7-2002) e la proteina RAD51 coinvolta nella ricombinazione omologa, un processo di riparazione ad alta fedeltà che usa come stampo il cromosoma omologo per riparare il tratto corrispondente del cromosoma danneggiato.



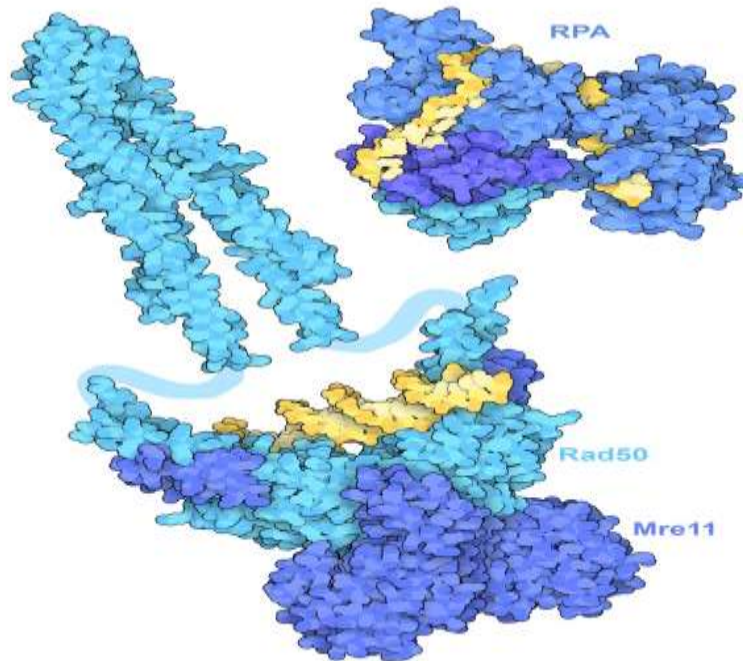
Le chinasi ATM e ATR sono i messaggeri chiave nella risposta ai danni al DNA, ma si affidano anche ad altre proteine per individuare il DNA danneggiato. Due di queste sono mostrate qui a fianco.

Abbiamo cominciato a capire il meccanismo molecolare di segnalazione di ATM e ATR grazie alle strutture ottenute con la microscopia crioelettronica.

Riporto le strutture 3D della ATM e della ATR. ATM e ATR appartengono alla stessa famiglia di proteine e formano grandi complessi a forma di farfalla con molte parti funzionali.

Il dominio di chinasi (magenta) è solo una piccola parte del complesso e realizza la reazione di fosforilazione. Il resto della proteina (in due gradazioni di viola) ha molti domini che mediano l'interazione con specifici sensori del DNA danneggiato e con le proteine attivate dalla fosforilazione.

In azzurro è mostrata ATRIP, cioè ATR interactive protein, una proteina che aiuta ATR ad interagire con le proteine che legano il DNA a singolo filamento.



stessa famiglia di proteine e formano grandi complessi a forma di farfalla con molte parti funzionali.

Il dominio di chinasi (magenta) è solo una piccola parte del complesso e realizza la reazione di fosforilazione. Il resto della proteina (in due gradazioni di viola) ha molti domini che mediano l'interazione con specifici sensori del DNA danneggiato e con le proteine attivate dalla fosforilazione.

In azzurro è mostrata ATRIP, cioè ATR interactive protein, una proteina che aiuta ATR ad interagire con le proteine che legano il DNA a singolo filamento.

Il danno al DNA viene riconosciuto e riparato da una serie di complessi proteici che si uniscono nei siti del danno. La **chinasi ATM** è una delle principali proteine di risposta iniziale che facilita l'attivazione di altre proteine di riparazione.

ATM è fosforilata dalla chinasi del **pathway NF- κ B IKK α** , con conseguente miglioramento della riparazione dei danni al DNA attraverso il pathway di giunzione delle estremità non omologhe. Pertanto, **l'inibizione di IKK α** aumenta l'efficacia della terapia contro il cancro basata sull'induzione di danni al DNA.

I ricercatori del **Cancer Research Program** dell' Hospital del Mar Hospital di Barcelona



ieri, 11 marzo ha pubblicato il report

Alonso-Marañón J et al

NEMO is essential for directing the kinases IKK α and ATM to the sites of DNA damage.

Sci Signal. 2025 Mar 11;18(877):eadr0128.

Ha scoperto un ruolo per la subunità regolatrice **IKK NEMO** nella riparazione dei danni al DNA mediata da **ATM e IKK α** .

L'esposizione ad agenti dannosi ha indotto l'interazione di NEMO con un complesso ATM-IKK α preformato, che è necessario per indirizzare ATM e IKK α attivi alla cromatina per un'efficiente riparazione dei danni al DNA ma non per l'attivazione di ATM.

Il riconoscimento del DNA danneggiato da parte del complesso IKK α -NEMO-ATM è stato facilitato dall'interazione tra NEMO e istoni e dipendeva dalla ribosilazione ADP degli istoni da parte dell'enzima PARP1.

Le cellule NEMO-deficienti hanno mostrato un'attività aumentata della chinasi ATR e l'inibizione di ATR ha potenziato l'effetto della chemioterapia nelle cellule prive di NEMO o IKK α .

L'analisi bioinformatica dei dataset del cancro coloretale ha dimostrato che l'espressione dei geni che codificano IKK α , NEMO e ATM era correlata a una prognosi sfavorevole per il paziente, suggerendo che il meccanismo che collega questi tre elementi potrebbe essere clinicamente rilevante.



Determinanti sociali della salute

Mentre il modello medico si è in genere concentrato sui fattori endogeni che guidano la salute e il funzionamento, negli ultimi decenni è stata prestata sempre più attenzione ai **determinanti sociali della salute (SDoH)** come importanti predittori degli esiti della vita (Organizzazione Mondiale della Sanità 2023a). Questi includono la miriade di fattori ambientali e contestuali come clima, alloggio, reddito e risorse finanziarie, condizioni sociopolitiche, sicurezza alimentare e idrica, guerra e conflitto, accesso a un'assistenza sanitaria di qualità e risorse tecnologiche, tutti fattori che interagiscono in modi per influenzare la salute, la longevità e la prosperità.

Come riportato [dall'Organizzazione Mondiale della Sanità](#) questi fattori nel complesso possono rappresentare tra il 30 e il 55 per cento degli esiti sanitari a livello globale, in alcuni casi usurpando gli effetti discreti del processo decisionale in materia di assistenza sanitaria.

I **determinanti sociali della salute (SDH)** sono i fattori non medici che influenzano i risultati sanitari. Sono le condizioni in cui le persone nascono, crescono, lavorano, vivono e invecchiano, e il più ampio insieme di forze e sistemi che modellano le condizioni della vita quotidiana. Queste forze e sistemi includono politiche e sistemi economici, programmi di sviluppo, norme sociali, politiche sociali e sistemi politici.

Gli SDH hanno un'influenza importante sulle disuguaglianze sanitarie, ovvero le differenze ingiuste ed evitabili nello stato di salute osservate all'interno e tra i paesi. Nei paesi a tutti i livelli di reddito, la salute e la malattia seguono un gradiente sociale: più bassa è la posizione socioeconomica, peggiore è la salute.

L'elenco seguente fornisce esempi di determinanti sociali della salute, che possono influenzare l'equità sanitaria in modi positivi e negativi:

- Reddito e protezione sociale
- Istruzione
- Disoccupazione e precarietà lavorativa
- Condizioni di vita lavorativa
- Insicurezza alimentare
- Alloggi, servizi di base e ambiente
- Sviluppo della prima infanzia
- Inclusione sociale e non discriminazione
- Conflitto strutturale
- Accesso a servizi sanitari a prezzi accessibili e di buona qualità.

La ricerca dimostra che i determinanti sociali possono essere più importanti dell'assistenza sanitaria o delle scelte di stile di vita nell'influenzare la salute.

Ad esempio, numerosi studi suggeriscono che gli SDH rappresentano tra il 30 e il 55% dei risultati sanitari. Inoltre, le stime mostrano che il contributo dei settori esterni alla salute ai risultati sanitari della popolazione supera il contributo del settore sanitario.

Affrontare in modo appropriato i problemi di salute di base **è fondamentale per migliorare la salute e ridurre le disuguaglianze di lunga data nella salute**, il che richiede l'azione di tutti i settori e della società civile.

Ci sono sfide da superare nell'implementare azioni per affrontare le disuguaglianze sanitarie attraverso i determinanti sociali della salute. I determinanti sociali dell'equità sanitaria sono un campo complesso e sfaccettato. Coinvolge un'ampia gamma di stakeholder all'interno e all'esterno del settore sanitario e tutti i livelli di governo. Inoltre, i dati sui determinanti sociali della salute possono essere difficili da raccogliere e condividere.

Sebbene negli ultimi dieci anni le prove scientifiche sui determinanti sociali della salute si siano rafforzate, è necessario rafforzare le prove scientifiche su ciò che funziona e diffondere efficacemente le buone pratiche. **Tre aree di azione critica** identificate nel rapporto della **Commissione globale sui determinanti della salute** riflettono la loro importanza nell'affrontare le disuguaglianze nella salute.

Tra queste:

- **Individuare** le circostanze in cui le persone nascono, crescono, vivono, lavorano e invecchiano;

- **Contrastare** la distribuzione iniqua di potere, denaro e risorse:

I fattori strutturali di tali condizioni di vita quotidiana (ad esempio, politiche macroeconomiche e di urbanizzazione e governance);

- **Misurare** e comprendere il problema e valutare l'impatto dell'azione:

- **Ampliare** la base di conoscenze, formare una forza lavoro formata sui determinanti sociali della salute e sensibilizzare l'opinione pubblica sui determinanti sociali della salute.

È richiesta un'azione sistematica e su larga scala, universale ma proporzionata allo svantaggio lungo il gradiente sociale. Ciò è necessario per un'erogazione efficace volta ad affrontare le disuguaglianze nella salute e promuovere popolazioni più sane.

L'aspettativa di vita e l'aspettativa di vita sana sono aumentate, ma in modo diseguale.

Rimangono divari persistenti e crescenti tra coloro che hanno la salute e il benessere migliori e peggiori.

Le popolazioni più povere sperimentano sistematicamente una salute peggiore rispetto alle popolazioni più ricche.

Ad esempio: C'è una differenza di 18 anni nell'aspettativa di vita tra i paesi ad alto e quelli a basso reddito; Nel 2016, la maggior parte dei 15 milioni di decessi prematuri dovuti a malattie non trasmissibili (NCD) si è verificata nei paesi a basso e medio reddito;

In

tutte le regioni del mondo, i divari relativi all'interno dei paesi tra i sottogruppi più poveri e quelli più ricchi per malattie come il cancro sono aumentati;

Il tasso di mortalità sotto i 5 anni è più di otto volte più alto in Africa che nella regione europea. All'interno dei paesi, i miglioramenti nella salute infantile tra i sottogruppi più poveri e più ricchi sono stati compromessi da miglioramenti più lenti per i sottogruppi più poveri.

Tali tendenze all'interno e tra i paesi sono ingiuste, ingiuste ed evitabili. Molte di queste differenze di salute sono causate dai processi decisionali, dalle politiche, dalle norme sociali e dalle strutture che esistono a tutti i livelli della società.

Le disuguaglianze nella salute sono determinate socialmente e impediscono alle popolazioni più povere di avanzare nella società e di sfruttare al meglio il proprio potenziale.

Perseguire l'equità sanitaria significa impegnarsi per il raggiungimento del più alto standard possibile di salute per tutte le persone e prestare particolare attenzione alle esigenze di coloro che, in base alle condizioni sociali, corrono il rischio maggiore di cattiva salute.

Per agire non è sufficiente garantire un equo accesso all'assistenza sanitaria, ma è anche necessario lavorare al di fuori del sistema sanitario per promuovere il benessere e lo sviluppo sociale in senso più ampio.

In sintesi

“L'equità nella salute è definita come l'assenza di differenze ingiuste ed evitabili o rimediabili nella salute tra gruppi di popolazione definiti socialmente, economicamente, demograficamente o geograficamente”.