

Il percorso 2 suggerisce che l'ubiquitinazione di Rheb riduce l'attività di mTORC1, inibendo la crescita del tumore.

Il percorso 3 dimostra che TRAF2 e Otud7B regolano l'attività di mTORC1/2 modulando il livello di ubiquitinazione di G beta L di mTORC2.

Il percorso 4 indica che Ras mutato promuove l'espressione di mTORC2, portando alla proliferazione del tumore.

Il percorso 5 evidenzia come la delezione del gene PTEN aumenti la progressione e l'invasione del tumore.

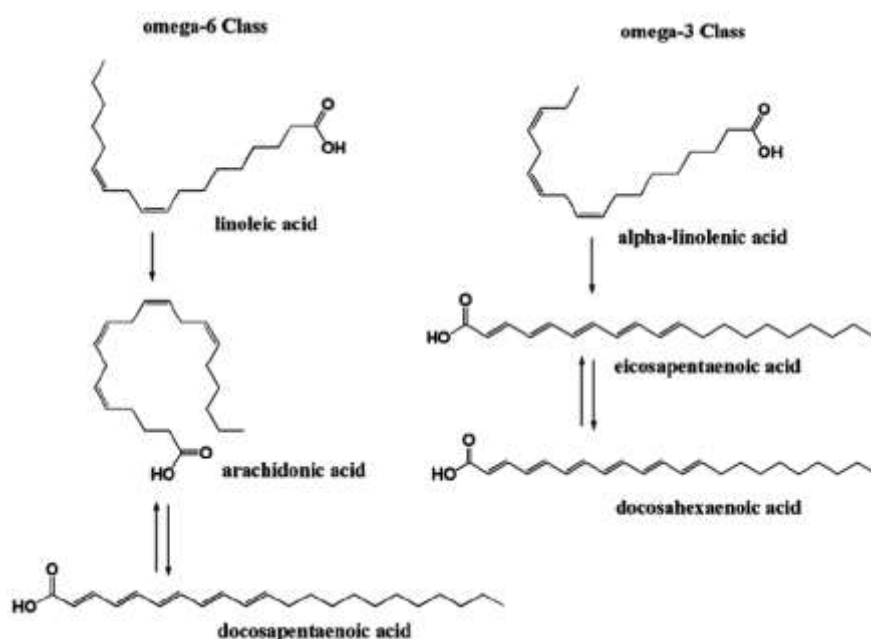
Il percorso 6 coinvolge il percorso PI3K/PTEN/AKT/mTOR nell'invasione e nella metastasi del cancro al fegato mediante la sovraregolazione di MMP-9.

[fonte: Zou, Z., Tao, T., Li, H. et al. Via di segnalazione mTOR e inibitori di mTOR nel cancro: progressi e sfide. *Cell Biosci* 10, 31 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00396-1>]

Dato il ruolo di mTOR come regolatore centrale del metabolismo cellulare, comprendere come vari input di nutrienti influenzano le dinamiche di segnalazione di questo pathway potrebbe rivelare strategie per integrare interventi nutrizionali nel percorso di un paziente oncologico.

Ciò è particolarmente rilevante nel cancro al seno, dove la segnalazione mTOR è disregolata fino al 50% dei casi e l'incidenza della malattia è associata a fattori modificabili, come l'obesità. A livello molecolare, le prove che collegano la disponibilità di amminoacidi e glucosio all'attività mTORC1 sono diffuse, ma l'importanza di altri nutrienti è poco studiata.

Questi includono gli acidi grassi polinsaturi essenziali (PUFA) acido linoleico ω -6 (LA) e acido linolenico ω -3 (ALA), che non possono essere sintetizzati endogenamente negli esseri umani e sono ottenuti solo da fonti alimentari. Fisiologicamente, gli ω -6 PUFA sono prevalentemente associati alla sintesi di prostaglandine che mediano la risposta infiammatoria, mentre gli ω -3 PUFA hanno proprietà antinfiammatorie. Tuttavia, la base meccanicistica di come le cellule tumorali rispondono e utilizzano questi stimoli alimentari, e di come influenzano la crescita e la proliferazione del tumore, rimane poco compresa.



ω -6 LA è il grasso insaturo più abbondante nelle diete di tipo occidentale e deriva da prodotti animali e cibi lavorati contenenti oli vegetali, come l'olio di cartamo.



Sono disponibili molti studi retrospettivi e prospettici caso-controllo che esplorano le associazioni tra l'assunzione di ω -6 LA e l'incidenza del cancro al seno, ma le conclusioni sono spesso contraddittorie.

A questa complessità si aggiunge l'eterogeneità del cancro al seno: i pazienti sono stratificati in quattro sottotipi clinici principali sulla base dell'espressione dei recettori ormonali o della loro mancanza, ciascuno con distinte caratteristiche molecolari e sensibilità terapeutiche.

i ricercatori del **Department of Pharmacology, Weill Cornell Medicine**, New York



Weill Cornell Medicine
Pharmacology

hanno ipotizzato nel report:

Koundouros N et al.

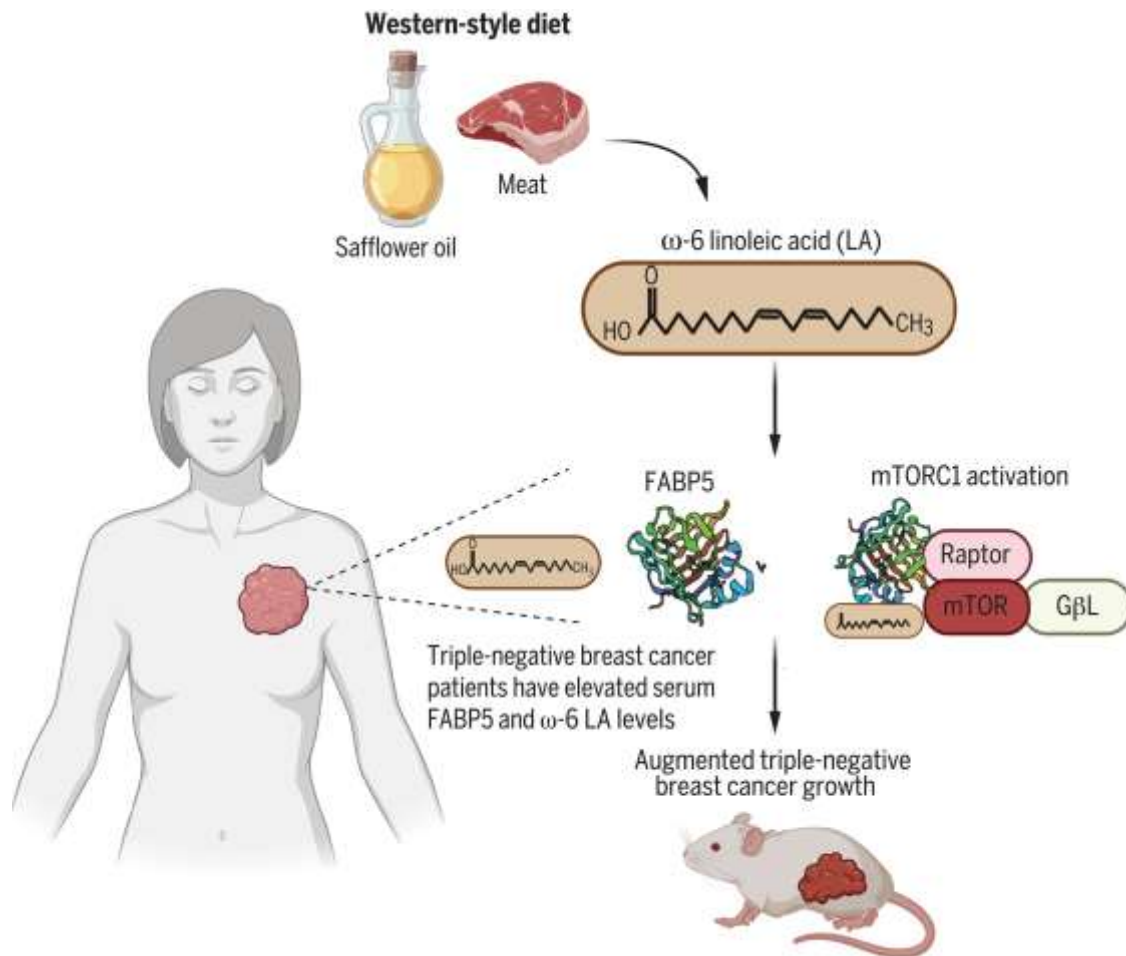
**Direct sensing of dietary ω -6 linoleic acid
through FABP5-mTORC1 signaling.**

Science. 2025 Mar 14;387(6739):eadm9805.

che il pathway mTOR percepisca e venga attivato dalla sua disponibilità, portando a un aumento della proliferazione delle cellule del cancro al seno in modo specifico per sottotipo.

Utilizzando un ampio pannello di linee cellulari di cancro al seno e tumori xenotrapianti derivati da pazienti (PDX), è stato osservato che ω -6 LA potrebbe attivare mTORC1 ma solo in modelli di cancro al seno triplo negativo (TNBC), che è il sottotipo più aggressivo privo di qualsiasi terapia mirata.

In particolare che i livelli della **proteina lipidica chaperone fatty acid-binding protein 5 (FABP5)** erano significativamente più alti nel TNBC rispetto ai tumori positivi al recettore ormonale e che FABP5 interagiva direttamente con mTORC1 per regolare la formazione del complesso, il legame del substrato e la localizzazione subcellulare.



ω -6 LA, il grasso polinsaturo piÙ abbondante nelle diete occidentali, attiva mTORC1, il principale regolatore della crescita cellulare. **FABP5** collega questi due componenti per formare un asse di segnalazione dei nutrienti che potenzia la proliferazione delle cellule TNBC in risposta all'assunzione alimentare di ω -6 LA. G β L, subunitÀ beta della proteina G; Raptor, proteina associata alla regolamentazione di mTOR.

E' stato cosÌ dimostrato la rilevanza di questo percorso di segnalazione FABP5-mTORC1 in vivo alimentando gli animali con una dieta arricchita di olio di cartamo che promuoveva la crescita del tumore TNBC. FABP5 e PUFA ω -6 sembrano innescare una "tempesta perfetta" di eventi di segnalazione guidati dai nutrienti ed entrambi i fattori sono elevati anche nel siero di pazienti con TNBC di recente diagnosi.

CONCLUSIONI

Prove sempre piÙ numerose suggeriscono che i modelli dietetici possono influenzare gli esiti del cancro e c'è un notevole interesse clinico nel comprendere i meccanismi molecolari alla base di queste associazioni per informare meglio le raccomandazioni nutrizionali. I risultati della Cornell forniscono una spiegazione meccanicistica per le risposte eterogenee di diversi sottotipi di cancro al seno ai grassi alimentari, ma rivelano anche un'importante prospettiva su come le interazioni tra l'assunzione di ω -6 LA e il cancro al seno debbano essere studiate. Futuri studi nutrizionali potrebbero prendere in considerazione la stratificazione dei pazienti sulla base dell'espressione di FABP5 e dello stato triplo negativo.

STRATEGIE OVARICHE



di Scott Gottlieb

Da quando il virus è apparso per la prima volta in Nord America nel 2022, circa 166 milioni di galline ovaiole sono state abbattute da allevamenti infetti . Una volta che il virus si infila in un gregge, si diffonde con una velocità allarmante e si rivela quasi sempre fatale per le galline infette. Di conseguenza, l'abbattimento diventa una sfortunata necessità per risparmiare agli uccelli una morte quasi certa e straziante e ridurre al minimo il rischio di trasmissione del virus agli allevamenti vicini.

Il Segretario alla Salute **Robert F. Kennedy Jr.** ha proposto di consentire al virus di diffondersi liberamente nei greggi , sperando di individuare le galline che mostrano un'immunità naturale. Tuttavia, questo approccio è poco pratico: le galline allevate specificamente per la massima produzione di uova tendono ad avere sistemi immunitari intrinsecamente fragili. Peggio ancora, consentire una trasmissione incontrollata potrebbe *incubare inavvertitamente mutazioni virali*, trasformando potenzialmente l'epidemia in una minaccia ancora più pericolosa. La maggior parte di queste fattorie ha centinaia di migliaia o milioni di polli, quindi anche quando gli allevatori di pollame cercano di isolare una parte di un gregge infetto, *la malattia si diffonderà inevitabilmente nell'intero gregge. Il virus può diffondersi attraverso attrezzature contaminate spostate tra le*

fattorie, tramite uccelli selvatici o, in alcuni casi, eventualmente tramite forfora aerea che percorre brevi distanze e contamina le fonti d'acqua vicine.

La strategia più efficace è la prevenzione, ovvero assicurarsi che gli allevamenti non vengano mai infettati in primo luogo e rafforzarli contro una potenziale esposizione. Il Segretario all'agricoltura degli Stati Uniti **Brooke Rollins** ha recentemente svelato una strategia in cinque parti progettata per frenare la trasmissione dell'influenza aviaria tra le galline ovaiole domestiche. Il suo piano completo richiede misure di biosicurezza rafforzate per proteggere gli allevamenti dall'infezione iniziale e dalla diffusione interna. Esplora anche opzioni di vaccino per le galline, tra le altre misure. Prima che gli uccelli selvatici riprendano a migrare, gli Stati Uniti hanno il tempo di adottare ulteriori misure per rafforzare le difese degli allevamenti contro tali minacce e aumentare la fornitura di uova disponibili per i consumatori.

Un primo passo sensato è quello di considerare seriamente le strategie per vaccinare le galline ovaiole, un approccio che i funzionari agricoli hanno visto con un certo scetticismo. Abbiamo vaccini per l'influenza aviaria realizzati da aziende americane e utilizzati all'estero, ma finora i funzionari federali non sembrano intenzionati a utilizzarli qui.

È vero che questa strategia presenta delle sfide tecniche. I polli possono ricevere la vaccinazione contro l'influenza aviaria a circa 14-21 giorni di età. Poiché molte galline ricevono già iniezioni di altri vaccini quando sono pulcini o giovani pollastre, alcuni esperti propongono di integrare un vaccino contro l'influenza aviaria in questo regime esistente. Tuttavia, le galline ovaiole richiederebbero probabilmente due vaccinazioni nel corso della loro vita commerciale, complicando la logistica. Per rendere pratica la vaccinazione, gli scienziati potrebbero dover sviluppare modi per aerosolizzare il vaccino, consentendo una somministrazione più efficiente. **Con circa 378 milioni di galline ovaiole negli Stati Uniti e quasi 10 miliardi di polli da carne allevati ogni anno per la carne, iniettare individualmente milioni di uccelli adulti potrebbe diventare complesso e costoso, richiedendo nuove strategie di somministrazione.**

Tuttavia, le difficoltà tecnologiche non sono gli unici ostacoli; anche le considerazioni politiche incombono. Le questioni commerciali rappresentano un ostacolo significativo. Gli europei potrebbero opporsi all'importazione di pulcini vivi dagli Stati Uniti perché i vaccini disponibili sono considerati non sterilizzanti, ovvero, mentre la vaccinazione riduce la trasmissione del virus e rende le galline molto meno suscettibili, il pollame può comunque contrarre e potenzialmente diffondere il virus. Quindi, la vaccinazione può complicare l'identificazione degli uccelli infetti, sollevando preoccupazioni sul fatto che il pollame colpito potrebbe rimanere inosservato all'interno degli allevamenti destinati all'esportazione. Molti paesi europei temono di importare inconsapevolmente il virus tra le galline vaccinate.

Tuttavia, queste preoccupazioni sulla vaccinazione possono essere affrontate con una biosicurezza rafforzata per ridurre le possibilità che il virus entri negli uccelli destinati all'esportazione. Altre nazioni, tra cui Francia, Cina e Messico, vaccinano già il pollame contro l'H5N1. Alcune, come la Francia, sono autorizzate da altre nazioni a esportare questi uccelli perché la Francia ha dimostrato di poter ridurre le probabilità che le infezioni subcliniche si infiltrino nei loro allevamenti.

Le misure terapeutiche da sole non sono una panacea; la loro efficacia dipende dall'applicazione simultanea di pratiche di biosicurezza migliorate, molte delle quali Rollins ha fortemente sostenuto, come maggiori sforzi per disinfettare le attrezzature condivise tra le fattorie o proteggere le riserve idriche utilizzate dalle galline. Se questi sforzi non riescono a prevenire un nuovo focolaio del virus, o se i funzionari non possono essere convinti a intraprendere una

campagna di vaccinazione, ci sono ulteriori misure che i regolatori statunitensi possono adottare per aumentare la fornitura di uova. Il prezzo delle uova a livello di consumatore è altamente sensibile a cambiamenti marginali nella fornitura, proprio come i prezzi del petrolio in termini economici, dove il costo è spesso determinato dagli ultimi barili incrementali disponibili sul mercato. Allo stesso modo, quando si tratta di uova, anche modesti aumenti della produzione possono abbassare significativamente i prezzi al consumo.

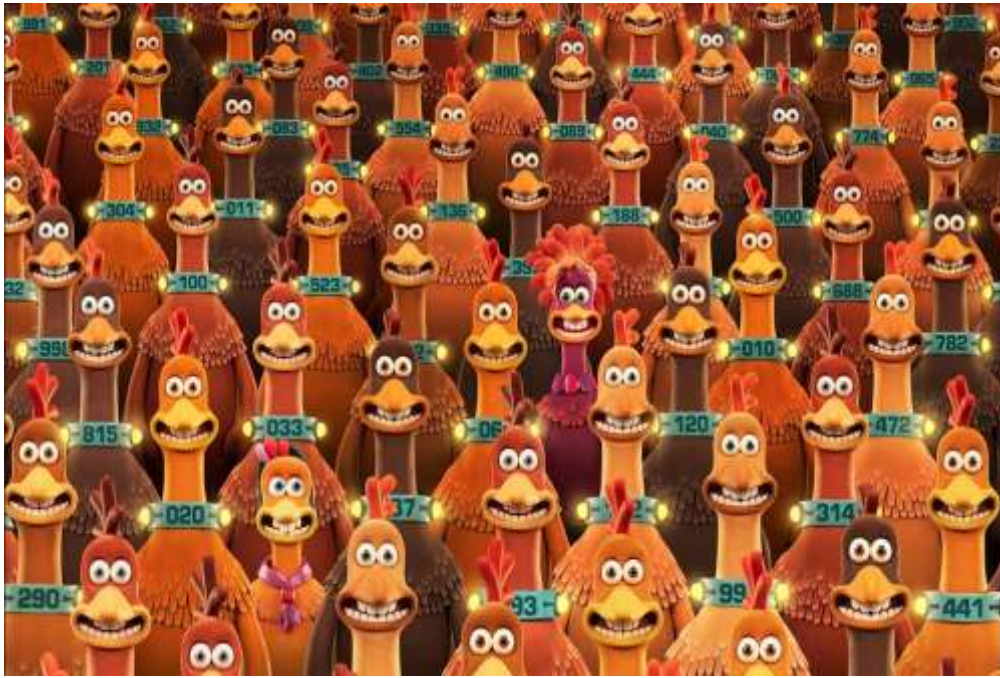
Gli allevatori producono un sottoinsieme di uova originariamente destinate alla schiusa in nuove galline. Se queste uova fecondate non si schiudono, possono comunque entrare in sicurezza nella catena alimentare in condizioni attentamente controllate.



Alcune di queste uova possono essere designate come uova da tavola, mentre altre possono servire come "uova di rottura" che vengono rotte, pastorizzate e incorporate in prodotti a base di uova liquide, come gli **Egg Beaters**, venduti in cartoni. Durante precedenti epidemie di influenza aviaria, quando le scorte di uova sono diventate limitate, alcuni membri dell'industria delle uova hanno sostenuto l'uso di uova da riproduzione per alleviare la carenza. Tuttavia, le normative di lunga data della Food and Drug Administration hanno generalmente limitato l'uso di queste uova per il consumo umano. La preoccupazione principale della FDA è che le uova da riproduzione, essendo state conservate a temperature più elevate per favorire la schiusa anziché essere prontamente refrigerate dopo la deposizione, comportano un rischio elevato di contaminazione da patogeni come la salmonella, ponendo quindi potenziali rischi per la salute dei consumatori.

Ma il rischio può essere ridotto. Se le uova da riproduzione sono destinate al consumo come uova da frantoio, verrebbero comunque sottoposte a pastorizzazione. Se i produttori di uova fossero in grado di refrigerare queste uova più rapidamente, portandole a una temperatura di 45 gradi entro 36 ore, potrebbero ottenere una sufficiente riduzione cumulativa del rischio di contaminazione batterica, sufficiente ad aprire la strada al loro consumo sicuro. Se piccoli aumenti nella fornitura di uova possono tradursi in prezzi significativamente più bassi per i consumatori, questo potrebbe essere un percorso per creare una capacità marginale più sostenibile per più uova disponibili sugli scaffali dei negozi.

La domanda di uova rimarrà probabilmente forte, in particolare con l'avvicinarsi delle vacanze di Pasqua. E la nostra attuale tregua dalle epidemie di influenza aviaria potrebbe rivelarsi di breve durata. I ceppi di influenza aviaria ora in circolazione sono rimasti ininterrottamente tra uccelli e mammiferi per quasi due anni e ci sono sempre più prove che potrebbero diventare una caratteristica permanente del Nord America, parte di una nuova normalità a cui l'industria avicola deve inevitabilmente adattarsi per la salute fisica ed economica degli americani.



Scott Gottlieb, MD, è un ricercatore senior presso l'*American Enterprise Institute* e ha ricoperto il ruolo di commissario della *Food and Drug Administration* dal 2017 al 2019. È socio della società di venture capital *New Enterprise Associates* e fa parte dei consigli di amministrazione di *Pfizer Inc.* e *Illumina*.