



FROM BENCH TO BEDSIDE

## I BENEFICI CLINICI DELLA RICERCA: SELEZIONE DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA

a cura di **Maria Giuditta Valorani** - PhD, Research Associate, Queen Mary University of London - UK

### ANALISI DI GENETICA MOLECOLARE E PEDIGREE PER EVIDENZIARE I GENI DELL'INTELLIGENZA

<https://www.nature.com/articles/s41380-017-0005-1.pdf>

Publicato sulla rivista *Molecular Psychiatry* un ampio studio di ricerca su l'analisi genomica di dati familiari che rivelano ulteriori effetti genetici su l'intelligenza e la personalità.

Coordinato dall'Università scozzese di Edimburgo e guidato dai professori David Hill e Ian Deary lo studio è stato basato sull'analisi del genoma di 24.090 persone, prendendo in analisi più di 500 geni, dieci volte in più di quanto si pensasse finora, distribuiti in 187 regioni del *DNA* umano.

Questi campioni sono stati raccolti, elaborati e archiviati utilizzando procedure standard presso la *Wellcome Trust Clinical Research Facility Genetics Core* di Edimburgo.

Il risultato promette di aprire la strada a futuri test dell'intelligenza basati sull'analisi del *DNA*. I ricercatori hanno poi confrontato i dati genetici, con i risultati relativi al quoziente intellettivo ottenuti da test verbali e numerici. Ciò ha permesso di identificare 538 geni che svolgono un ruolo nell'intelligenza, contro i 52 identificati finora. I geni legati all'intelligenza sembrano influenzare anche altri processi biologici: per esempio alcuni sono associati alla longevità, mentre la capacità di risolvere i problemi sembra legata alla migrazione delle cellule nervose da un'area all'altra del cervello.



## MITOCONDRI SANI POTREBBERO FERMARE L'ALZHEIMER

<https://www.nature.com/articles/nature25143>

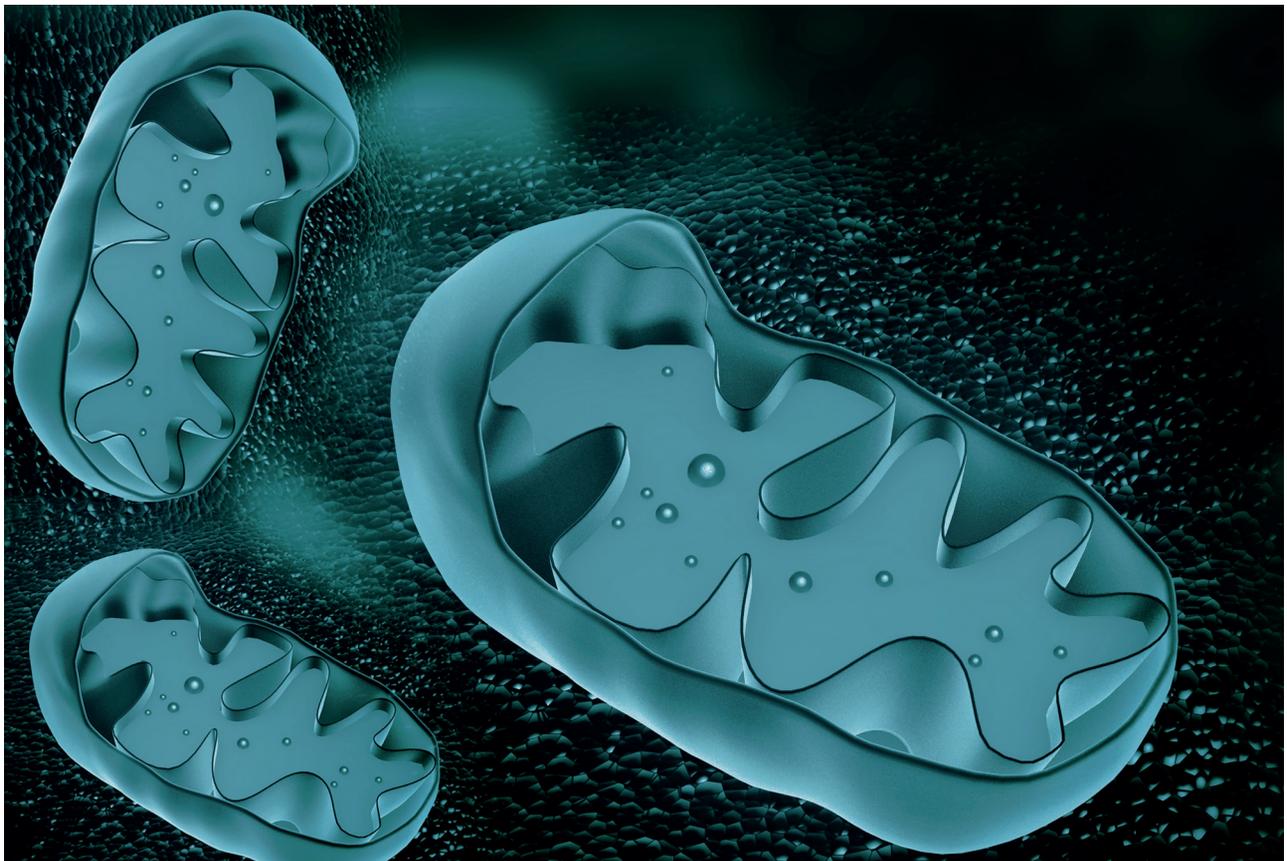
Un gruppo di ricercatori dell'*Ecole Polytechnique Fédérale di Lausanne (EPFL)* in Svizzera in collaborazione con ricercatori del *Department of Translational Science and Molecular Medicine della Michigan State University* in USA, hanno pubblicato il risultato della loro interessante ricerca su la prestigiosa rivista *Nature*: “L'aumento della proteostasi mitocondriale riduce la proteotossicità dell'amiloide-beta”.

La malattia di *Alzheimer* è una malattia comune e devastante caratterizzata dall'aggregazione del peptide *amiloide-β*. Tuttavia, sappiamo relativamente poco sui meccanismi molecolari sottostanti o su come trattare i pazienti con malattia di *Alzheimer*, che è la forma più comune di demenza e neurodegenerazione in tutto il mondo. Uno dei principali segni distintivi della malattia è l'accumulo di placche tossiche nel cervello, formate appunto dall'aggregazione anomala

di una proteina chiamata beta-amiloide all'interno dei neuroni. Ancora senza cura, l'*Alzheimer* rappresenta un onere significativo per i sistemi di sanità pubblica. La maggior parte dei trattamenti si concentra sulla riduzione della formazione di placche amiloidi, ma questi approcci sono stati inconcludenti. Di conseguenza, gli scienziati stanno ora cercando strategie di trattamento alternative, una delle quali è considerare l'*Alzheimer* come una malattia metabolica.

Seguendo questa linea di pensiero, il laboratorio del professor Johan Auwerx all'*EPFL* ha esaminato i mitocondri, che sono le centrali elettriche produttrici di energia delle cellule e quindi centrali nel metabolismo. Usando animali come vermi e topi, quali modelli di ricerca, hanno scoperto che l'aumento delle difese dei mitocondri contro una particolare forma di stress proteico, consente loro non solo di proteggersi, ma anche di ridurre la formazione di placche amiloidi.

Durante il normale invecchiamento e nelle malattie associate all'età come il morbo di *Alzheimer*, le



cellule subiscono danni crescenti e lottano per proteggere e sostituire i mitocondri disfunzionali. Poiché i mitocondri forniscono energia alle cellule cerebrali, lasciandoli non protetti, come nella malattia di *Alzheimer*, questo favorisce il danno cerebrale, dando luogo nel corso degli anni, a sintomi come la perdita di memoria.

Gli scienziati hanno identificato due meccanismi che controllano la qualità dei mitocondri: in primo luogo, la “risposta proteica dispiegata mitocondriale” - “mitochondrial unfolded protein response” (*UPR<sup>mt</sup>*), che protegge i mitocondri dagli stimoli di stress, il secondo, la “mitofagia” - “mitophagy”, un processo che ricicla i mitocondri difettosi. Entrambi questi meccanismi sono la chiave per ritardare o prevenire un eccessivo danno mitocondriale durante la malattia.

Mentre da un po’ di tempo sappiamo che i mitocondri sono disfunzionali nel cervello dei malati di *Alzheimer*, questa è la prima prova che essi cercano effettivamente di combattere la malattia aumentando i percorsi di controllo della qualità. “Questi meccanismi di difesa e di riciclaggio dei mitocondri sono essenziali negli organismi, dal verme *C. elegans* fino all’uomo”, afferma il professor Vincenzo Sorrentino, primo autore dell’articolo. “Quindi abbiamo deciso di attivarli farmacologicamente.”

Il team ha iniziato testando composti consolidati, come la *doxiciclina antibiotica* e il *riboside di nicotinamide (NR)*, che può attivare i sistemi di difesa *UPR<sup>mt</sup>* e la *mitofagia* in un modello di verme (*C. elegans*) della malattia di *Alzheimer*. La salute, le prestazioni e la durata della vita dei vermi esposti ai farmaci aumentavano notevolmente rispetto ai vermi non trattati. Anche la formazione della placca è stata significativamente ridotta negli animali trattati.

E, cosa più significativa, gli scienziati hanno osservato miglioramenti simili quando hanno attivato le stesse vie di difesa mitocondriale in cellule neuronali umane coltivate, usando gli stessi farmaci.

I risultati incoraggianti hanno portato i ricercatori a testare il *riboside di nicotinamide* in un topo modello di malattia di *Alzheimer*. Proprio come nel verme *C. elegans*, i topi hanno visto un miglioramento si-

gnificativo della funzione mitocondriale e una riduzione del numero di placche amiloidi. Ma, cosa più importante, gli scienziati hanno osservato una sorprendente normalizzazione della funzione cognitiva nei topi. Questo ha enormi implicazioni dal punto di vista clinico.

Secondo il professor Johan Auwerx, affrontare l’*Alzheimer* attraverso i mitocondri potrebbe fare la differenza. “Finora, la malattia di *Alzheimer* è stata considerata principalmente la conseguenza dell’accumulo di placche di amiloide nel cervello”. Con questo studio “Abbiamo dimostrato che il ripristino della salute mitocondriale riduce la formazione della placca, ma soprattutto, migliora anche la funzione cerebrale, che è l’obiettivo ultimo di tutti i ricercatori e i pazienti di *Alzheimer*”. Questa strategia fornisce un nuovo approccio terapeutico per rallentare la progressione della neurodegenerazione nella malattia di *Alzheimer* e possibilmente, anche in altri disturbi come il morbo di *Parkinson*, che è caratterizzato anche da profondi difetti mitocondriali e metabolici.

Rimane da testare l’approccio nei pazienti umani, “Mirando ai mitocondri, il *riboside di nicotinamide (NR)* e altre molecole che stimolano i loro sistemi di “difesa e riciclaggio”, potrebbero forse riuscire dove tanti altri farmaci (la maggior parte dei quali mirano a ridurre la formazione della placca amiloide) hanno fallito”, afferma il prof. Vincenzo Sorrentino.

## OMS E OBESITÀ INFANTILE: INTERVENIRE IN TUTTE LE FASI DELLA VITA

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

La Commissione dell’*Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)* che si occupa del problema dell’obesità infantile, ha individuato dopo due anni di lavoro sei aree per intervenire su l’epidemia di obesità infantile. I suggerimenti: si può fermare lavorando su sei diversi fronti. Promuovendo l’assunzione di cibi sani e l’attività fisica, prevenendo i chili di troppo già prima del concepimento e in gravidanza, ponendo attenzione a dieta e attività fisica nei primi anni di vita e poi in età scolare, e infine con servizi per la gestione e cura dei

bambini obesi. A livello globale, il numero di bambini obesi o in sovrappeso sotto i 5 anni di età è passato da 31 milioni nel 1990 a 41 milioni nel 2014, con un aumento della prevalenza dal 4,8% al 6,1%. Una crescita concentrata soprattutto nei Paesi a basso e medio reddito. Dal lavoro fatto dalla Commissione, emerge che la lotta all'obesità infantile non può essere affrontata con singoli interventi, ma con un approccio che abbracci tutte le fasi della vita, a partire dal pre-concepimento. Ad influire negativamente, secondo la Commissione, c'è "un ambiente fortemente obesogenico", sempre più diffuso nella società moderna, legato ad abitudini alimentari non corrette e alla diffusione di comportamenti sedentari. Tra le raccomandazioni elaborate per promuovere il consumo di cibi sani, la Commissione indica di applicare tasse sulle bevande zuccherate, invita a ridurre il marketing di cibi non sani, a promuovere l'allattamento al seno, a limitare nella prima infanzia il consumo di cibi ad alto contenuto di grassi, zucchero e sale, ad assicurare la disponibilità di cibi sani e promuovere l'attività fisica nei luoghi frequentati da bambini. In età scolare è poi importante definire gli standard per i pasti scolastici, bandire la vendita di alimenti e bevande non sani, e rafforzare l'educazione fisica nelle scuole.

## IL 35% DEI TUMORI CAUSATO DA UN'ALIMENTAZIONE ERRATA. PREVENIRE È VIVERE !

<https://www.instagram.com/p/BgbpYMklpiq/?tagged=giocadanticipo>

La *LILT*, la *Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori* informa che il 35% dei tumori dipende dall'errata alimentazione, e questo dato è destinato a crescere per effetto dell'invecchiamento della popolazione. La *LILT* ha organizzato nel mese di marzo la Settimana Nazionale per la Prevenzione Oncologica, che per questa edizione ha visto in campo una vera e propria "squadra della prevenzione". La campagna di quest'anno utilizza l'hashtag #*giocadanticipo*, al centro del messaggio che rivolgono al grande pubblico i cinque testimonial: Joe Bastianich, la coppia composta da Chiara Maci, una delle più famose e apprezzate food blogger italiane, e Filippo La Mantia, "oste e cuoco" siciliano, e ancora Paolo Ruffini, per concludere con l'apneista Alessia Zecchini, che nel 2017 ha raggiunto il record mondiale. "Oggi sappiamo che il 35% dei tumori è dovuto a un'alimentazione errata", sottolinea il Presidente Nazionale *LILT* Francesco Schittulli, ed è quindi decisivo oggi più che mai "giocare d'anticipo": alimentarsi in modo sano, non fu-



mare e praticare regolare attività fisica sono le prime regole per prevenire l'insorgenza di tumori”.

Per la campagna 400 centri di prevenzione e le 106 sedi provinciali *LILT* sono state aperte per poter effettuare visite di controllo. In tutte le principali piazze delle città italiane si sono trovati i gazebo *LILT*, dove i volontari hanno fornito consigli e informazioni sulle regole della prevenzione. Anche il campionato di Serie A è sceso in campo, e in occasione della 29esima giornata nei dieci stadi in cui si sono giocati i match del massimo campionato, l'iniziativa è stata presentata con l'esposizione di uno striscione al centro del campo prima dell'inizio delle partite e attraverso la lettura di un breve messaggio da parte dello speaker dello stadio.

### 30.000 GIOVANI IN ITALIA FRA 11 E 20 ANNI DI ETÀ SONO “RITIRATI SOCIALI”

[http://www.policlinicogemelli.it/Poliniclinico\\_Gemelli.aspx?p=BF433A84-36BD-4E74-9E8D-2B8C1F-D64F9C&](http://www.policlinicogemelli.it/Poliniclinico_Gemelli.aspx?p=BF433A84-36BD-4E74-9E8D-2B8C1F-D64F9C&)

Il dr. David Martinelli, medico del *Centro Pediatrico Interdipartimentale Psicopatologia da web* della *Fondazione Policlinico Gemelli* di Roma, è stato tra i relatori della conferenza di presentazione dell'appello per la prima Giornata interazione della S-connessione al Ministero della Salute.

Quasi tutto il tempo trascorso in casa, con *Internet* come unico “appiglio” per connettersi con l'esterno: si stima che siano intorno ai 30.000 i ragazzi “ritirati sociali” in Italia. Un dato che sembra anche sottostimato. Si tratta di giovani, dagli 11 ai 20 anni di età, prevalentemente, che non escono di casa, hanno rinunciato alla scuola o ci vanno irregolarmente, non hanno una rete di amicizie significative e trascorrono quasi tutto il loro tempo in casa con *Internet* che diventa l'unico modo per rimanere connessi all'esterno.

“I genitori se ne accorgono però non sanno cosa fare. Le azioni portate avanti risultano inefficaci perché di fronte a un ragazzo che afferma di non voler più andare a scuola, lo puoi anche portare di peso ma si ottiene poco spiega lo specialista”. Spesso a noi si

rivolgono soprattutto i genitori, che si rendono conto che la situazione non è più tollerabile e non riescono a trovare uno strumento efficace. Il primo contatto che abbiamo più frequentemente è con i genitori perché molti ragazzi si rifiutano di venire”.

La proposta al Ministero della Salute, è di istituire una giornata di “sconnessione” dal web il 22 febbraio di ogni anno chiamandola “*S-connessiday*”, per guardarsi e parlare e per far riflettere sull'importanza di disconnettersi dai device e “riconnettersi” con la vita reale. Magari ricordando di farlo un'ora al giorno, tutti i giorni. Questa proposta nasce dalla sinergia tra *Consulcesi Club*, network impegnato nella formazione dei medici, e gli attori e il regista del film “*Sconnessi*”, film di Christian Marazziti, con la promozione di una campagna social e la Pagina *Facebook*.



“Con *Sconnessi* ho voluto sottolineare il paradosso del contesto attuale, nel quale abbiamo sempre la possibilità di essere prossimi a qualcuno, grazie a messaggi, social network, senza tuttavia stare mai vicini a nessuno”, evidenzia Marazziti. “Siamo tra i primi a credere nella tecnologia, sottolinea Massimo

Tortorella, presidente di *Consulcesi* e CEO di *Falcon Production*, che ha co-prodotto il film “*Sconnessi*”, ma riteniamo che si debba intervenire per regolamentare l’abuso di *Internet* e *smartphone*. È ormai scientificamente dimostrato che questo ha conseguenze sulla nostra salute, siamo di fronte a vere patologie su cui i medici sono chiamati a formarsi. “La nuova generazione, che viene definita dei “*nativi digitali*”, spiega il dr. David Martinelli, del *Centro Pediatrico Interdipartimentale Psicopatologia da Web* della *Fondazione “Policlinico Gemelli”*, ha sviluppato un modo di vedere la realtà che è diverso dalla generazione precedente. *Internet* è un mezzo, quindi in sé né buono né cattivo, però è fondamentale che la generazione degli adulti, dei genitori, degli educatori e soprattutto dei medici sia consapevole di questo nuovo modo di vedere la realtà, per potersi relazionare correttamente con i giovani. Concordare con i ragazzi un periodo di “*disconnessione*”, almeno per un’ora al giorno, osserva, consente loro di riappropriarsi di relazioni e rapporti personali”.

“Il tema delle dipendenze dalle tecnologie, che è un nuovo mondo di dipendenze che si affaccia nella nostra realtà, non è da sottovalutare”. A dirlo è il ministro della Salute Beatrice Lorenzin, in un video inviato in occasione della presentazione di “*S-connessiday*” giornata dedicata alla “*sconessione*”.

## **METTERE LE CELLULE “A DIETA” PER NUOVE TERAPIE CONTRO IL CANCRO**

<https://www.nature.com/articles/s41588-017-0026-3>  
<https://www.usi.ch/en/comunicati-stampa/6896>

Per anni sono stati fatti tentativi per comprendere il meccanismo alla base della proliferazione delle cellule tumorali: hanno bisogno di metaboliti per crescere e proliferare, tanto quanto un veicolo ha bisogno di benzina o elettricità per muoversi. Tuttavia, fino ad ora non era noto quali metaboliti fossero effettivamente necessari alle cellule tumorali. Un team di ricercatori dell’*Istituto di Ricerca Oncologica (IOR)* dell’*Università della Svizzera Italiana (USI)*, Facoltà

di Scienze Biomediche, guidato dal professor Andrea Alimonti, ha identificato uno dei meccanismi alla base di questo processo, come pubblicato in un recente articolo nella importante rivista *Nature Genetics*: “*Compartmentalized activities of the pyruvate dehydrogenase complex sustain lipogenesis in prostate cancer*”.

Da una teoria risalente agli inizi del XX° secolo dal premio Nobel professor Otto Warburg, si è creduto che, al fine di sostenere la loro crescita, le cellule tumorali avessero bisogno di aumentare il loro consumo di glucosio, senza usare il metabolismo mitocondriale. Il mitocondrio è un organello che produce l’energia necessaria per la sopravvivenza cellulare, operando come una sorta di centrale elettrica. “Contrariamente a quanto si credeva da quasi un secolo - afferma il prof. Alimonti - abbiamo scoperto che le cellule nel cancro alla prostata hanno bisogno del mitocondrio, non per produrre energia, piuttosto per regolare uno specifico processo metabolico. Nello specifico, il mitocondrio è in grado di regolare la sintesi del grasso (lipidi) attraverso un complesso enzimatico chiamato *Complesso Piruvato Deidrogenasi (PDC)*.”

Lo studio del gruppo del prof. Alimonti pubblicato nel gennaio del 2018 dimostra che senza la capacità di produrre efficientemente i lipidi, le cellule del cancro alla prostata non sono in grado di crescere e metastatizzare, anche in presenza di una maggiore glicolisi. “Abbiamo notato - continua Alimonti - che nelle cellule del cancro alla prostata l’attività del complesso enzimatico *PDC* è 10 volte superiore a quella di una normale cellula proliferante, e che di conseguenza le cellule accumulano diversi lipidi”.

Nell’articolo gli Autori scrivono: “I meccanismi con i quali il metabolismo mitocondriale supporta l’anabolismo del cancro rimangono poco chiari. In questo studio abbiamo trovato che l’inattivazione genetica e farmacologica della *piruvato deidrogenasi A1 (PDHA1)*, una subunità del *complesso piruvato deidrogenasi (PDC)*, inibisce lo sviluppo del cancro alla prostata nei topi e nei modelli di tumore con *xenoinnesto* umano, influenzando la biosintesi dei lipi-

di. Meccanicamente, dimostriamo che nel carcinoma della prostata, *PDC* si localizza sia nei mitocondri che nel nucleo. Mentre la *PDC* nucleare controlla l'espressione dei geni bersaglio del fattore di trascrizione degli elementi regolatori degli enzimi *Sterol regulatory element-binding transcription factor (SREBF)*, mediante la mediazione dell'acetilazione dell'istone, la *PDC* mitocondriale fornisce citrato citosolico per la sintesi lipidica in modo coordinato, sostenendo in tal modo l'anabolismo. Inoltre, abbiamo trovato che *PDHAI* e l'attivatore *PDC piruvato deidrogenasi fosfatasi 1 (PDPI)* sono spesso amplificati e sovraespressi a livello sia genico sia proteico nei tumori della prostata. Insieme, questi risultati dimostrano che sia il *PDC* mitocondriale che quello nucleare sostengono la tumorigenesi della prostata controllando la biosintesi dei lipidi, suggerendo così questo complesso come potenziale bersaglio per la terapia del cancro”.

È noto che una dieta ricca di grassi può aumentare il rischio di sviluppare il cancro alla prostata e che le persone obese sono più inclini a sviluppare questo tipo di tumore. Tuttavia, il fatto che il metabolismo

dei lipidi agisca da combustibile per sostenere il tumore non è mai stato chiarito in dettaglio e questa scoperta apre nuovi e inaspettati scenari nella terapia del cancro.

“Abbiamo identificato un numero di composti farmaceutici che inibiscono selettivamente - in diversi modelli sperimentali - l'enzima mitocondriale responsabile della crescita del tumore, limitando così la sintesi dei grassi e senza danneggiare le cellule normali”. “Vorrei sottolineare, tuttavia - conclude Alimonti - che la nostra scoperta non implica che i pazienti oncologici debbano sottoporsi a un rigoroso regime alimentare, che potrebbe in effetti danneggiarli: una riduzione del grasso nelle cellule tumorali può essere ottenuta solo bloccando il metabolismo delle cellule tumorali attraverso farmaci specifici”.

La ricerca è stata resa possibile grazie al contributo del dott. Jinging Chen (*IOR*) - primo autore dell'articolo pubblicato su *Nature Genetics* - e dott. Andrea Cavalli dell'*Istituto per la Ricerca in Biomedicina (IRB, USI Faculty of Biomedical Sciences)*, in collaborazione con altri Centri di ricerca svizzeri, spagnoli ed inglesi. ■