

20. Luglio

Sieropositività a cagA

Un'emozione nella mia vita è una cena senza bruciori di stomaco.

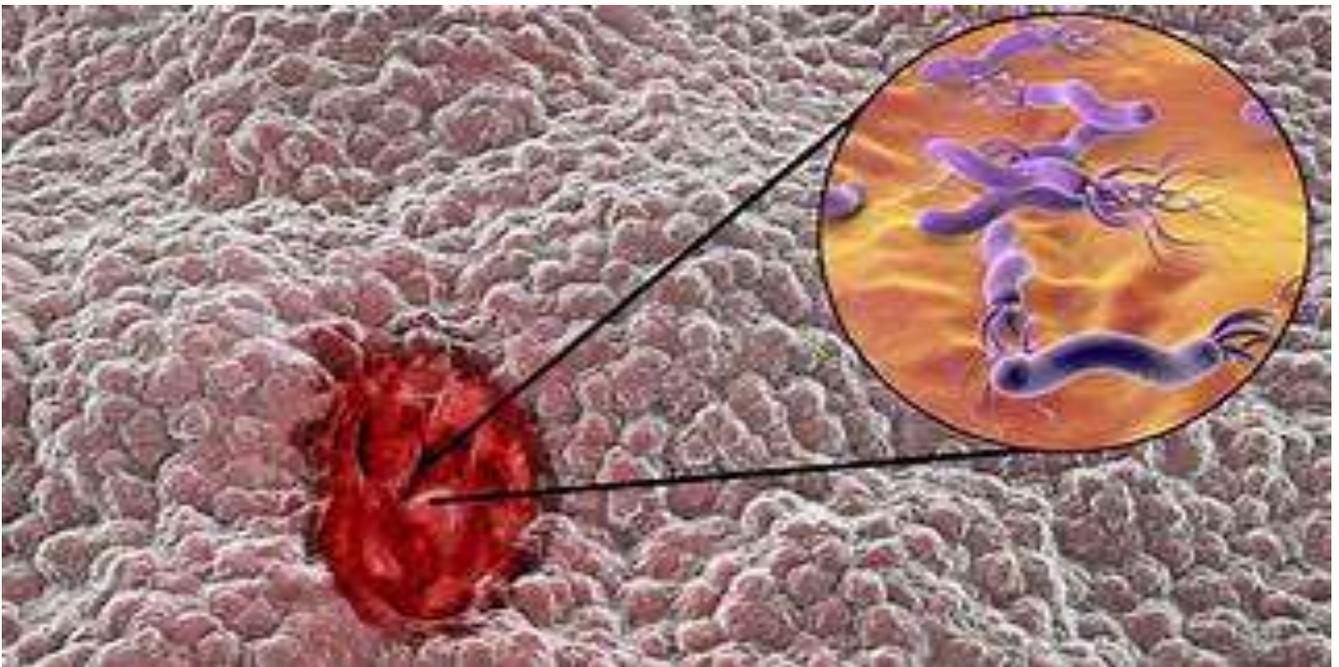
Woody Allen

Il **cancro gastrico** è tra i tumori più diffusi e mortali a livello globale la quinta neoplasia più comune e la terza causa più comune di morte

Lo sviluppo del cancro gastrico coinvolge diversi aspetti, tra cui la genetica dell'ospite, i fattori ambientali e in particolare l'infezione da *Helicobacter pylori*.

Vi è una crescente evidenza da studi epidemiologici dell'associazione dell'infezione da *H. pylori* e di specifici fattori di virulenza con il cancro gastrico.

Studi su modelli animali indicano che *H. pylori* è un fattore primario nello sviluppo del **cancro gastrico**.



Uno dei principali fattori di virulenza in *H. pylori* è **il gene A (cagA)** associato alla **citotossina**, che codifica per la **proteina CagA** nel **cagisola di patogenicità (cag PAI)**.

La meta-analisi degli studi che hanno valutato la **sieropositività di CagA** indipendentemente dallo stato di *H. pylori* ha identificato che questa aumenta **il rischio di cancro gastrico** (OR = 2,87, 95% CI: 1,95-4,22) rispetto al rischio di sola infezione da *H. pylori* (OR = 2,31, IC 95%: 1,58-3,39).

L'eradicazione di *H. pylori* è la "strategia" per ridurre l'incidenza del cancro gastrico.

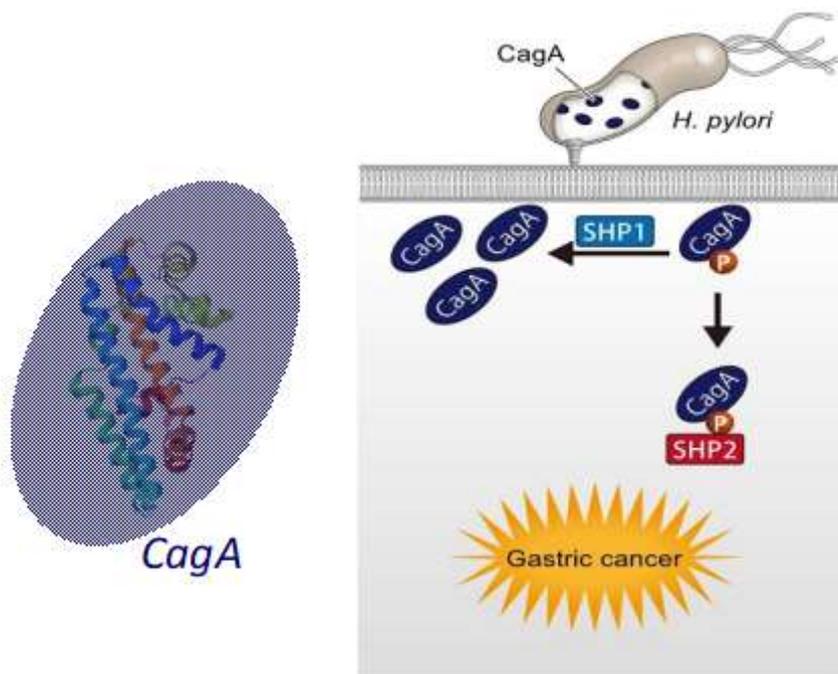
Una meta-analisi di sei studi randomizzati controllati (RCT) suggerisce che la ricerca e l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* riduce la successiva incidenza di cancro gastrico con un rischio relativo aggregato di 0,66 (95% CI: 0,46-0,95).

Park JY et al. **Epidemiology of Helicobacter pylori and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer. Toxins (Basel). 2018 Apr 19;10(4):163.**

In particolare **Masanori Hatakeyama** del *Institute for Genetic Medicine, University, Sapporo*



nel 2004 ha fatto luce sul meccanismo attraverso il quale il prodotto del gene **cagA**, **CagA**, suscita azioni fisiopatologiche. **CagA** viene erogato nelle cellule epiteliali gastriche dal sistema di secrezione batterica di tipo IV, dove perturbando la segnalazione delle cellule ospiti promuove la carcinogenesi gastrica. deregolamenta **l'oncoproteina SHP2**.



Curiosamente, CagA è nota per la sua variazione, in particolare nel sito di legame SHP2, che potrebbe influenzare il potenziale di diversi ceppi di *H. pylori* nel promuovere la carcinogenesi gastrica.

Hatakeyama M. *Oncogenic mechanisms of the Helicobacter pylori CagA protein*. Nat Rev Cancer. 2004 Sep;4(9):688-94.

Tuttavia, i meccanismi di consegna, localizzazione e azione di **CagA** rimangono poco conosciuti. Si ritiene che il contatto diretto di *H. pylori* con le cellule epiteliali della mucosa intestinale induce **l'esternalizzazione del fosfolipide** ospite arricchito del foglietto interno, la **fosfatidilserina**, al foglietto esterno della membrana plasmatica dell'ospite.

CagA, che è esposto sulla superficie batterica tramite secrezione di **tipo IV**, interagisce con la **fosfatidilserina esternalizzata** per iniziare il suo ingresso nelle cellule.

La consegna di **CagA** richiede anche processi di cellule ospiti dipendenti dall'energia distinti dai percorsi endocitici noti.

All'interno delle cellule epiteliali polarizzate, **CagA** è legata al foglietto interno della membrana plasmatica attraverso l'interazione con la **fosfatidilserina** e lega la chinasi ospite **PAR1/MARK che regola la polarità per indurre difetti giunzionali e di polarità**.

Pertanto, la **fosfatidilserina** della membrana ospite svolge un ruolo chiave nella consegna, localizzazione e azione fisiopatologica di CagA.

Murata-Kamiya et al . Helicobacter pylori exploits host membrane phosphatidylserine for delivery, localization, and pathophysiological action of the CagA oncoprotein. Cell Host Microbe. 2010 May 20;7(5):399-411.

Oggi 18 luglio il team **Masanori Hatakeyama** insieme al *Department of Microbiology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo* pubblica su *Cell signaling*

Science Signaling

18 JULY 2023



AAAS

Il report :

Takahashi-Kanemitsu A et al

The *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein disrupts Wnt/PCP signaling and promotes hyperproliferation of pyloric gland base cells.

Sci Signal. 2023 Jul 18;16(794):eabp9020.

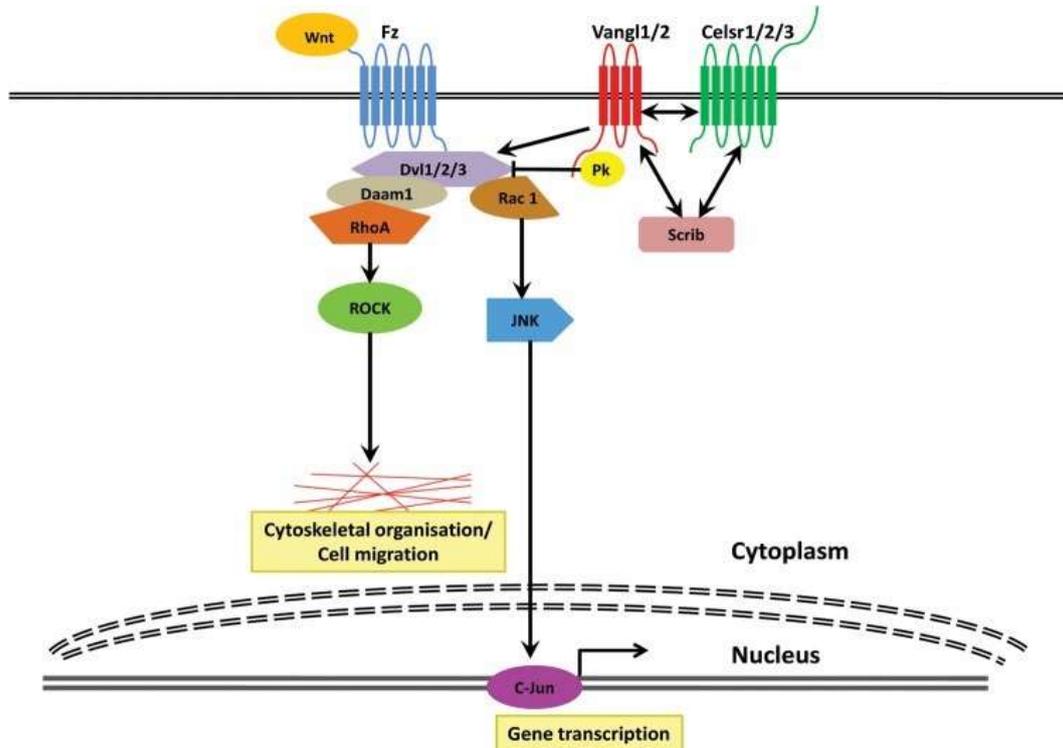
costituisce una risposta ai molti meccanismi irrisolti dell'induzione della cancerogenesi da *Helicobacter pylori* CagA

Gli autori dimostrano in maniera elegante che CagA interrompe la polarità cellulare planare dell'epitelio intestinale ,polarità dipendente da Wnt (Wnt/PCP).

(Vedi allegato)

La polarità acquistata attraverso il differenziamento orientando e posizionando le cellule all'interno del piano epiteliale può coordinare e dirigere e coordinare i comportamenti cellulari collettivi

attraverso l'estensione convergente meccanismo attivato durante l'istodifferenziamento epiteliale e conservarsi nello stato differenziato grazie alle tetraspanine VANGL1 e VANGL2 (VANGL1/2), sono componenti fondamentali della segnalazione Wnt/PCP.



Le proteine PCP "core". Il nucleo delle proteine PCP è costituito dalle proteine transmembrana Vangl1, Vangl2, Celsr1, -2 e -3 e dai recettori Wnt, Frizzled (Fz) e dalle proteine citoplasmatiche Disheveled (Dvl1, -2 e -3) e Prickle (Pk1 e Pk2). Le proteine core PCP esercitano i loro effetti tramite i membri della famiglia Rho GTPase, la chinasi c-Jun e l'attivatore della morfogenesi associato a disordine (Daam1), che regola la polarizzazione del citoscheletro. Anche altri geni sono stati implicati nella PCP, ad esempio la proteina citoplasmatica Scribble che interagisce geneticamente con la proteina centrale della PCP Vangl2.

Nelle cellule epiteliali gastriche umane in coltura, il terminale N di CagA ha interagito con le code citoplasmatiche C-terminali di VANGL1/2, che hanno alterato la segnalazione Wnt/PCP inducendo l'errata localizzazione di VANGL1/2 dalla membrana plasmatica al citoplasma.

Pertanto, CagA può contribuire allo sviluppo del cancro gastrico sovvertendo un meccanismo dipendente da Wnt/PCP che limita la proliferazione delle cellule staminali della ghiandola pilorica dove Lgr5 +le cellule staminali e progenitrici risiedono promuovendo la differenziazione enteroendocrina.

In conclusione : CagA può contribuire allo sviluppo del cancro gastrico sovvertendo un meccanismo dipendente da Wnt/PCP che limita la proliferazione delle cellule staminali della ghiandola pilorica e promuove la differenziazione enteroendocrina.

Allegato

La polarità cellulare planare

Il fenomeno della polarità cellulare planare è fondamentale per una miriade di processi morfogenetici nel metazoo ed è accuratamente controllato da diversi moduli conservati. Sei proteine "core", tra cui *Frizzled*, *Flamingo (Celsr)*, *Van Gogh (Vangl)*, *Dishevelled*, *Prickle* e *Diego (Ankrd6)*, sono i principali componenti del percorso di polarità cellulare Wnt/planare. Le protocaderine Fat/Dchs e il complesso di polarità Scrib funzionano anche per istruire la polarizzazione cellulare.

Nei vertebrati, tutti questi percorsi sono essenziali per la morfogenesi dei tessuti e degli organi, come la chiusura del tubo neurale, la rottura della simmetria sinistra-destra, la morfogenesi del cuore e dell'intestino, la ramificazione del polmone e del rene, l'orientamento del fascio stereociliare e l'allungamento dell'arto prossimale-distale.

Le mutazioni nei geni di polarità planare sono strettamente legate a varie malattie congenite. Sono stati compiuti notevoli progressi nel decifrare il loro contributo alla creazione di un modello orientato spazialmente nello sviluppo degli organi e al mantenimento dell'omeostasi dei tessuti. La sfida rimane quella di chiarire la complessa interazione di diversi percorsi di polarità nell'organogenesi e il legame della polarità cellulare con la specificazione del destino cellulare. Gli approcci interdisciplinari sono importanti anche per comprendere i ruoli delle forze meccaniche nell'accoppiamento della polarizzazione cellulare e della differenziazione.

Butler Mtet al. Planar cell polarity in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017 Jun;18(6):375-388.

Shi DL et al. Planar cell polarity regulators in asymmetric organogenesis during development and disease. *J Genet Genomics*. 2023 Feb;50(2):63-76.

Lettura Consigliata

Sato T, van Es JH, Snippert HJ, Stange DE, Vries RG, van den Born M, Barker N, Shroyer NF, van de Wetering M, Clevers H.

Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts.

Nature. 2011 Jan 20;469(7330):415-8.

L'omeostasi delle piccole cripte intestinali auto-rinnovanti risulta dalla competizione neutra tra le cellule staminali Lgr5, che sono piccole cellule cicliche situate sul fondo della cripta. Le cellule staminali Lgr5 sono intervallate tra cellule Paneth differenziate terminalmente che sono note per produrre prodotti battericidi come lisozima e cryptdine/defensine. Singole cellule staminali che esprimono Lgr5 possono essere coltivate per formare organoidi cripta-villo auto-organizzanti di lunga durata in assenza di cellule di nicchia non epiteliali. Qui troviamo una stretta associazione fisica delle cellule staminali Lgr5 con cellule Paneth nei topi, sia in vivo che in vitro. Le cellule CD24(+) Paneth esprimono EGF, TGF- α , Wnt3 e il ligando di Notch Dll4, tutti segnali essenziali per il mantenimento delle cellule staminali in coltura. La co-coltura di cellule staminali selezionate con cellule Paneth migliora notevolmente la formazione di organoidi. Questo fabbisogno di cellule di Paneth può essere sostituito da un impulso di Wnt esogeno. La rimozione genetica delle cellule Paneth in vivo comporta la concomitante perdita di cellule staminali Lgr5. Nelle cripte del colon, le cellule CD24(+) che risiedono tra le cellule staminali Lgr5 possono rappresentare gli equivalenti delle cellule Paneth. Concludiamo che le cellule staminali Lgr5 competono per i segnali di nicchia essenziali forniti da una cellula figlia specializzata, la cellula Paneth.

Vivere da gorilla a Toronto



Nassir il gorilla, nel caldo di un pomeriggio estivo, siede a portata di mano di un cartello sbiadito attaccato al vetro del suo recinto allo zoo di Toronto, che consiglia ai visitatori **di non condividere immagini sui loro cellulari**.

"Abbiamo avuto molti membri e ospiti che in realtà mettono i loro telefoni sul vetro e gli mostrano i video", afferma **Maria Franke**, direttrice della conservazione e del benessere della fauna selvatica dello zoo.

"E Nassir è così preso da quei video. Lo stava facendo distrarre e non interagire con gli altri gorilla,. Era così affascinato dai gadget, dai telefoni e dai video.

I gorilla oltre a condividere più del 98% del nostro DNA hanno un innato feeling con i nostri smartphone.



I guardiani dello zoo hanno scoperto che possono interessarsi ai cellulari tanto quanto i visitatori bipedi che pagano per vederli.

L'anno scorso, un gorilla adolescente di nome **Amare** al **Lincoln Park Zoo di Chicago** ha fatto notizia quando è diventato così assorbito dai cellulari che ha iniziato a ignorare i suoi coetanei.

Il personale ha messo una corda per tenere i visitatori più lontani dalla vetrata e interveniva delicatamente se cercavano di condividere i loro schermi con **Amare**

Il **Chicago Sun-Times** ha riferito i funzionari dello zoo non volevano che il tempo sullo schermo interferisse con lo sviluppo in cui i gorilla scapoli stanno imparando ad interagire

Jelani, un gorilla di pianura occidentale allo zoo di *Louisville nel Kentucky*, è diventato famoso per il suo interesse per i visitatori che gli mostrano immagini di altri gorilla, comprese le femmine e i piccoli di gorilla. **Jelani** utilizza un movimento di scorrimento per indicare ai visitatori che è pronto per una nuova immagine. Jelani è apparso sulla rivista *People*, *Today Show*, *ABC News* e *CBS News*, e il suo scorrimento è diventato virale sui social media.



Gli esperti di animali evitano di definirla una dipendenza, o una connotazione negativa. Ritengono che se una scimmia è interessata al cellulare, ciò non costituisca necessariamente un qualche tipo di dipendenza. Penso che probabilmente siano solo curiosi. Sono curiosi e intelligenti.

È stato dimostrato che anche le grandi scimmie e altri primati comprendono la corrispondenza tra un'immagine digitale 2D e una cosa reale nel mondo, quindi possono capire e creare quel collegamento cognitivo. Questo spiega perché immagini e video sono interessanti per loro nello stesso modo in cui lo sono per noi.

Dietro le quinte, lo zoo di Toronto utilizza gli schermi come parte del suo programma per fornire arricchimento a una varietà di animali ad esempio le iene si divertono con i cartoni Disney

Non tutti i gorilla amano guardare gli schermi, ma quelli che lo fanno tendono a preferire guardare spettacoli della natura che includono i gorilla. I video fanno parte della programmazione di arricchimento dello zoo, che include angurie congelate per orsi polari e distributori automatici e gettoni nel recinto degli oranghi, in modo che se gli animali risolvono un problema, ricevono un premio alimentare.

Gli animali selvatici vivono in ambienti dinamici e imprevedibili che presentano loro molte sfide, l'obiettivo di questi percorsi esperenziali è ricreare alcune di queste sfide nell'ambientazione di uno zoo".

Ad esempio il touchscreen è un ottimo strumento perché è così intuitivo.

L'uso della tecnologia per coinvolgere gli animali offre anche ai ricercatori l'opportunità di porre domande scientifiche su come pensano e percepiscono il mondo.

La maggior parte delle specie preferisce lavorare per il proprio cibo piuttosto che riceverlo,. A differenza degli umani, le grandi scimmie non giocheranno a giochi tecnologici se non vengono ricompensate con il cibo.

Lo zoo di Indianapolis sta per intensificare l'uso della tecnologia con l'apertura di un nuovo complesso l'anno prossimo, con 30 scimpanzé e 15 stazioni touchscreen.

Il biologo **Rob Laidlaw** vede l'interesse degli animali per la tecnologia come una manifestazione del loro bisogno di stimoli, un risultato della noia che provano in cattività. Dice che mantenere tali animali stimolati è una grande sfida, anche per le organizzazioni di santuari che forniscono recinti tentacolari.



La tecnologia ha i suoi usi negli zoo, ma l'enfasi deve rimanere nel fornire al maggior numero possibile di animali ambienti il più possibile vicini ai loro habitat nativi. Sono solo una piccola sfaccettatura per alleviare la noia degli animali. Come la maggior parte degli adolescenti,

Momento Oppenheimer

Basato su una biografia bestseller di Kai Bird e Martin J. Sherwin, il film di Nolan racconta la storia di J. Robert Oppenheimer, il fisico americano famoso per il suo ruolo nel Progetto Manhattan, che ha creato le bombe atomiche che hanno ucciso [fino a 200.000 persone](#) in le città giapponesi di Hiroshima e Nagasaki nell'agosto 1945.

Oppenheimer in seguito si pentì di aver svolto un ruolo fondamentale nell'assemblaggio delle bombe e iniziò a lavorare per fermare la proliferazione nucleare. Durante un panel del 17 luglio a New York, insieme a membri del cast e Bird, Nolan ha esortato le aziende ad adottare il "*concetto di responsabilità*" per le tecnologie che creano.

Ha espresso preoccupazione per gli innovatori della Silicon Valley che "non vogliono assumersi la responsabilità" di ciò che i loro algoritmi possono fare. "E applicato all'intelligenza artificiale? Questa è una possibilità terrificante. Terrificante", ha osservato Nolan. "Anche perché quando i sistemi di intelligenza artificiale entrano nell'infrastruttura di difesa, alla fine saranno accusati di armi nucleari".

Nolan ha detto di aver parlato con esperti di tecnologia che erano pietrificati dalla possibilità che l'IA sfuggisse di mano. "Vedono quello che stanno facendo come il loro 'momento Oppenheimer' e guardano alla storia [di Oppenheimer] per dare una sorta di guida su come dovrebbe funzionare il rapporto tra scienza, tecnologia, governo e società".

Da quando Nolan ha iniziato a rendere popolare il suo film l'anno scorso, diversi esperti di tecnologia hanno fatto ricorso alla frase "*momento Oppenheimer*" in relazione all'intelligenza artificiale.

Paradossalmente, il 6 luglio, durante il vertice globale **AI for Good delle Nazioni Unite** a Ginevra, **Yuval Noah Harari**, lo storico e autore di bestseller di *Sapiens*, teorico del *transumanesimo* ha usato la frase il mese scorso per avvertire di un'era in cui un'intelligenza aliena sorgerà e diventerà più potente e pericolosa degli umani. Il 6 luglio,

Harari ha chiesto l'imprigionamento dei creatori di robot IA che possono mascherarsi da umani. Se ciò accadrà, "farà alla società ciò che il denaro falso ha minacciato di fare al sistema finanziario".

La frase "*momento Oppenheimer*" è stata applicata per la prima volta all'IA da **Alan Cooper**, un ingegnere informatico americano, durante un discorso programmatico del febbraio 2018 in Australia. Cooper, infatti, ha intitolato il suo discorso "***The Oppenheimer Moment***", descrivendolo descrivendolo come "quel momento in cui ti rendi conto che le tue migliori intenzioni sono state sovvertite. Quando il tuo prodotto è stato utilizzato in modi inaspettati e indesiderati. È quel momento in cui ti rendi conto che anche se non *sei* razzista, i tuoi algoritmi potrebbero esserlo". Se l'intelligenza artificiale non viene regolata bene in tempo, gli scienziati potrebbero essere in grado di rimpiangere la fretta dei loro sviluppi solo quando è troppo tardi, proprio come fece Oppenheimer tre quarti di secolo fa.

Nei prossimi giorni Baedeker proporrà la versione integrale della Conferenza di Alan Cooper.



Andrea may the earth be light for you...