

28. Luglio

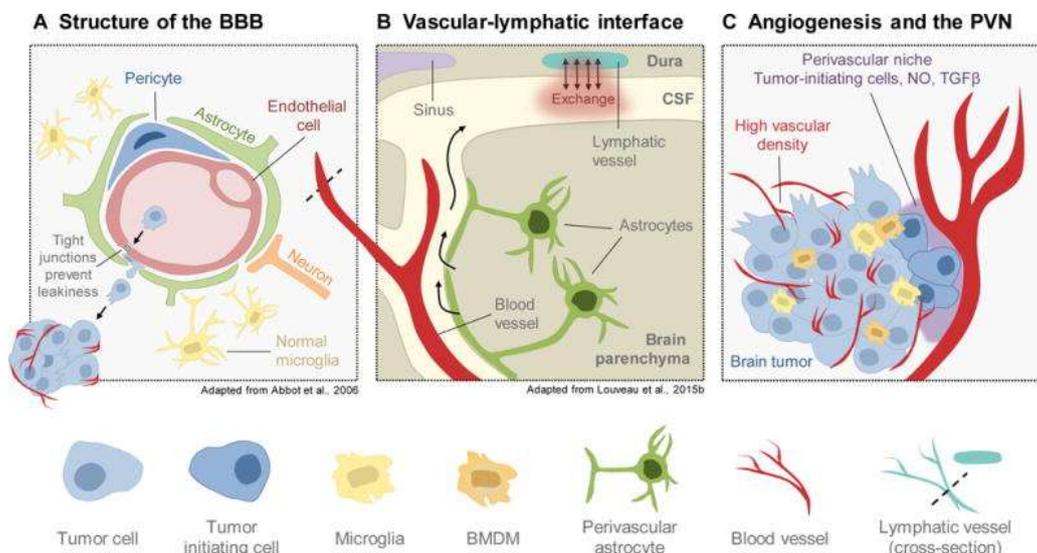
## Il cervello e i suoi neuroni possono controllare e facilitare la progressione tumorale

*Personalmente non credo che la psiche abbia un ruolo nella comparsa e nello sviluppo dei tumori. Credo invece nell'influenza che l'atteggiamento psicologico del malato può avere sulla sua reazione alla cura.*  
Umberto Veronesi

È ormai ben noto che, oltre alle anomalie genetiche, i tumori ricevono ed integrano *input microambientali* dall'ambiente circostante che utilizzano per istruire la loro crescita.

, rappresentando così una potenziale vulnerabilità terapeutica.

In particolare **Daniela Quain e Johanna Joice** del *Goodman Cancer Research Centre, McGill University, Montreal*, hanno dimostrato ruoli di promozione della crescita di microglia, astrociti e vasi sanguigni



### Vasi vascolari e linfatici nel cervello

(A) La barriera emato-encefalica (BBB) serve a proteggere il cervello dall'infezione e dagli insulti sistemici. È composta da cellule endoteliali, periciti e astrociti, che sigillano strettamente l'endotelio per regolare la permeabilità. Microglia e neuroni possono inoltre contribuire alla regolazione dell'integrità della BBB. La rottura dell'integrità giunzionale può aumentare la permissività alla semina di cellule tumorali metastatiche cerebrali. (B) Recenti studi hanno portato alla scoperta della vascolarizzazione linfatica nel cervello lungo i seni durali nel topo. Questi vasi scambiano fluido con il liquido cerebrospinale (CSF) che circonda il parenchima cerebrale, spiegando domande di vecchia data su come le cellule immunitarie vengono trasferite dentro e fuori dal cervello. (C) I tumori cerebrali, in particolare i gliomi, presentano vascolarizzazione e angiogenesi estremamente elevate. Inoltre, la nicchia perivascolare (PVN) funge da serbatoio per le cellule che iniziano il tumore all'interno del cervello, che supporta la crescita del tumore e il comportamento aggressivo. Pertanto, l'interruzione della vascolarizzazione cerebrale e/o del PVN è di interesse per la gestione clinica dei tumori cerebrali.

Quail DF, Joyce JA. *The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors*. *Cancer Cell*. 2017 Mar 13;31(3):326-341.

Tuttavia, il ruolo del sistema nervoso nella progressione del cancro è stato in gran parte inesplorato. Dal linguaggio volontario e dal movimento alle funzioni involontarie, il cervello istruisce quasi ogni processo nel corpo umano. L'attività della *rete neurale* rappresenta un sistema superordinato che orchestra la funzione e lo sviluppo di interi organi a singole cellule. È quindi di fondamentale importanza considerare l'attività neuronale nel contesto degli stati patologici.

**Humsa Venkatesh** studia le interazioni reciproche tra il sistema nervoso centrale e i tumori cerebrali a Stanford



Nel 2018 è stata riconosciuta dal **MIT Technology Review** come Pioneer Under 35 'TR35' e l'anno successivo da **Genetic Engineering News** come 'Top 10 innovator to watch under 40' ha vinto il Science & SciLife Prize for Young Scientists

Ha dimostrato che la *comunicazione elettrochimica* tra i neuroni e le cellule tumorali guida la crescita complessiva del cancro.

Questa attività elettrica è una proprietà fondamentale e precedentemente non riconosciuta della patofisiologia del cancro che ha cambiato la nostra visione del tessuto maligno prospettando approcci neuroscientifici multidisciplinari a un'ampia gamma di tumori.

Utilizzando una combinazione di **tecniche optogenetiche**, che consentono un controllo preciso dell'attività neurale attraverso la stimolazione della luce, e **modelli di xenotrapianto** derivati dal paziente, ho dimostrato che **l'attività neuronale** promuove in modo robusto la proliferazione del glioma di alto grado e regola la crescita del glioma, in parte, attraverso fattori secreti

Venkatesh HS et al. ***Neuronal Activity Promotes Glioma Growth through Neuroligin-3 Secretion***. Cell. 2015 May 7;161(4):803-16.

Venkatesh HS et al. ***Targeting neuronal activity-regulated neuroligin-3 dependency in high-grade glioma***. Nature. 2017 Sep 28;549(7673):533-537.

In questi meccanismi un fattore secreto chiave è una molecola sinaptica chiamata **neuroigin-3 (NLGN3)**, che promuove la proliferazione del glioma attivando numerose vie di segnalazione oncogeniche.



i gliomi non solo crescono in risposta a **NLGN3**, ma questa è essenziale per la progressione; i gliomi non riescono a progredire in assenza di questo fattore microambientale. Ho inoltre scoperto che un importante effetto di **NLGN3** è quello di regolare l'espressione genica sinaptica nei gliomi. *Questi risultati hanno gettato le basi per una sperimentazione clinica per il trattamento del glioma mirando al meccanismo della secrezione di NLGN3 nel microambiente tumorale (NCT04295759).*

Venkatesh HS. et al. *Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits*. Nature. 2019 Sep;573(7775):539-545.

Questa sovraregolazione dei geni correlati alla sinapsi, inclusi i geni del recettore del glutammato e le proteine sinaptiche strutturali, ha portato alla ipotesi che le cellule di glioma possano impegnarsi in una comunicazione sinaptica con i neuroni nel microambiente.

Per determinare se la neurotrasmissione sinaptica diretta contribuisse ai meccanismi attività-dipendenti della progressione tumorale, **Humsa Venkatesh** ed il suo team ha lavorato con **Robert Malenka** Direttore del Pritzker Laboratory e Vicedirettore dello Stanford Neurosciences Institute presso la Stanford University.



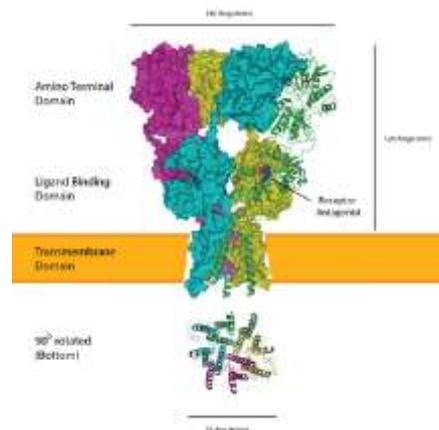
applicando una serie di tecniche neuroscientifiche classiche nel contesto unico del cancro.

*Attraverso l'uso di sequenziamento di cellule singole, microscopia immunoelettronica e registrazioni di patch-clamp di cellule intere di tessuto xenotrapianto derivato dal paziente, abbiamo scoperto che le cellule di glioma formano sinapsi mediate dal recettore AMPA in buona fede (AMPA) con i neuroni nel tumore microambiente. L'imaging a due fotoni ha successivamente*

rivelato che i transitori di calcio dipendenti dall'attività venivano propagati attraverso una rete maligna di connessioni mediate dalla giunzione del gap. Questi risultati hanno portato alla realizzazione che i gliomi si integrano funzionalmente in circuiti neuronali elettricamente attivi e che gli effetti della segnalazione neurone-glioma possono essere amplificati in tutta la rete tumorale. Mirare a questa interazione sinaptica utilizzando il blocco genetico, come l'espressione di una subunità AMPAR dominante negativa nelle cellule di glioma, o il blocco farmacologico, come il trattamento con **perampanel**, un inibitore AMPAR che riduce la crescita del glioma  
**Venkatesh HS. The neural regulation of cancer. Science. 2019 Nov 22;366(6468):965.**

## **AMPAR**

Il recettore dell'acido  $\alpha$ -amino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolo-propionico (noto anche come recettore AMPA, AMPAR o recettore quisqualato) è un recettore transmembrana ionotropico per il glutammato (iGluR) che media la trasmissione sinaptica rapida nel sistema nervoso centrale (SNC). È stato tradizionalmente classificato come recettore non di tipo NMDA, insieme al recettore kainato.



Il suo nome deriva dalla sua capacità di essere attivato dall'analogo artificiale del glutammato AMPA. I

Questi risultati sono stati confermati e dimostrati contemporaneamente dal gruppo di i nostri di **Frank Winkler** del *Department of Functional Neuroanatomy, Institute for Anatomy and Cell Biology, Heidelberg*

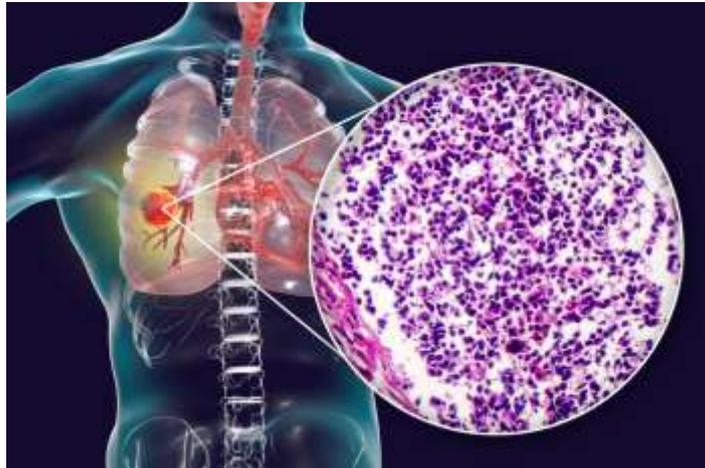
e si stanno ora trasferendo in clinica alla luce del dato che i gliomi crescono in risposta all'attività del sistema nervoso e che mostrano una dipendenza sorprendentemente profonda da questi meccanismi neuronali.

**Venkataramani V et al. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. Nature. 2019 Sep;573(7775):532-538.**

La capacità delle cellule di glioma, derivate da varie cellule precursori neurali, di cooptare i segnali neurali può essere una conseguenza dei resti funzionali delle loro origini cellulari. Pertanto, la questione se i tipi di cellule neoplastiche di derivazione non gliale abbiano la capacità di interagire direttamente con i circuiti neuronali è diventata un particolare interesse di ricerca. Al di fuori del sistema nervoso centrale, **Humsa** e il suo team ha scoperto che l'innervazione di tumori come i tumori della prostata, della mammella, del pancreas e del tratto gastrointestinale da parte dei nervi periferici influenza la progressione del cancro

**Venkatesh H et al. Neuronal Activity in Ontogeny and Oncology. Trends Cancer. 2017 Feb;3(2):89-112.**

Il **carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC)** è un tumore neuroendocrino letale di alto grado che rappresenta oltre 200.000 decessi in tutto il mondo ogni anno e ha una probabilità del 60% di metastasi alla diagnosi, con una particolare propensione alle sedi nel cervello



**Rudin CM et al. *Small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jan 14;7(1):3.***

Sebbene le caratteristiche neuronali di SCLC siano state descritte da tempo, non è stato ancora stabilito se questi programmi di espressione siano regolatori della progressione del tumore. SCLC rappresenta quindi un gruppo di tumori che possono allo stesso modo sfruttare il microambiente neuronale per la progressione tumorale

L'ipotesi "seme e suolo" suggerisce che, quando le cellule tumorali lasciano il loro sito primario, acquisiscono caratteristiche che consentono interazioni con il microambiente dell'organo ospite. Pertanto, capire come i segnali microambientali si traducono in vantaggi selettivi che aiutano nella colonizzazione SCLC del cervello può essere vitale per ridurre al minimo il carico della malattia.

Utilizzando tecniche di neuroscienza classica nello studio di SCLC, abbiamo scoperto che l'attività neuronale ha un effetto sorprendente sulle cellule SCLC metastatiche nel cervello. La stimolazione optogenetica dei neuroni di proiezione corticale ha indotto un marcato aumento del tasso di proliferazione e diffusione delle cellule SCLC in vivo

**S Savchuk et al. *Neuronal Activity-Dependent Mechanisms of Small Cell Lung Cancer Progression bioRxiv, 2023•biorxiv.org***

illustrando che l'attività neurale fisiologicamente rilevante gioca un ruolo importante nella crescita del SCLC intracranico. L'elettrofisiologia patch-clamp a cellule intere e le tecniche di imaging a due fotoni hanno quindi dimostrato che le cellule SCLC maligne esibivano correnti sia spontanee che evocate insieme a conseguenti transitori di calcio in risposta alla stimolazione neurale. Come conseguenza funzionale di questa capacità elettrica, è stato scoperto che la depolarizzazione diretta della membrana, attribuibile alla stimolazione optogenetica in vivo delle cellule maligne, era sufficiente per promuovere la proliferazione di SCLC e aumentare il carico tumorale complessivo nei topi. Insieme, questi dati dimostrano che le neoplasie maligne nel cervello non derivate dalla glia hanno la capacità di integrarsi nei circuiti neurali e interpretare i segnali elettrici dal loro microambiente.

L'analisi dei cambiamenti trascrizionali e morfologici nelle cellule SCLC dopo l'esposizione ai neuroni in cocultura evidenziano una distinta up-regolazione di una firma astrocitaria in queste cellule maligne. Questo spostamento verso un fenotipo simile agli astrociti è la prova della plasticità fenotipica dipendente dall'attività, un segno distintivo emergente del cancro. È noto che gli astrociti svolgono un ruolo centrale nella forma e nella funzione dei circuiti neuronali contribuendo specificamente alla formazione delle sinapsi. Pertanto, abbiamo testato il ruolo delle cellule SCLC nel contribuire all'eccitabilità neuronale.

*Tan CX et al. Role of astrocytes in synapse formation and maturation. Curr Top Dev Biol. 2021;142:371-407.*

L'analisi istologica ed elettrofisiologica ha mostrato che i neuroni mostravano proprietà di ipereccitabilità, con maggiore frequenza di attivazione e ampiezza del picco in presenza di cellule SCLC. Questa comunicazione bidirezionale, per cui l'attività neuronale guida la crescita del tumore e le cellule SCLC rimodellano reciprocamente il microambiente, suggerisce complesse interazioni di feedback che possono essere attuabili terapeuticamente.

Dato l'impatto sostanziale dell'attività neuronale su SCLC nel cervello, si ipotizza che i neuroni possano influenzare in modo simile il sito primario di formazione del tumore in SCLC: il polmone. Per determinare il ruolo dell'innervazione nell'iniziazione del tumore primario, sono stati utilizzati modelli murini genetici di sviluppo SCLC spontaneo insieme a tecniche di denervazione chirurgica.

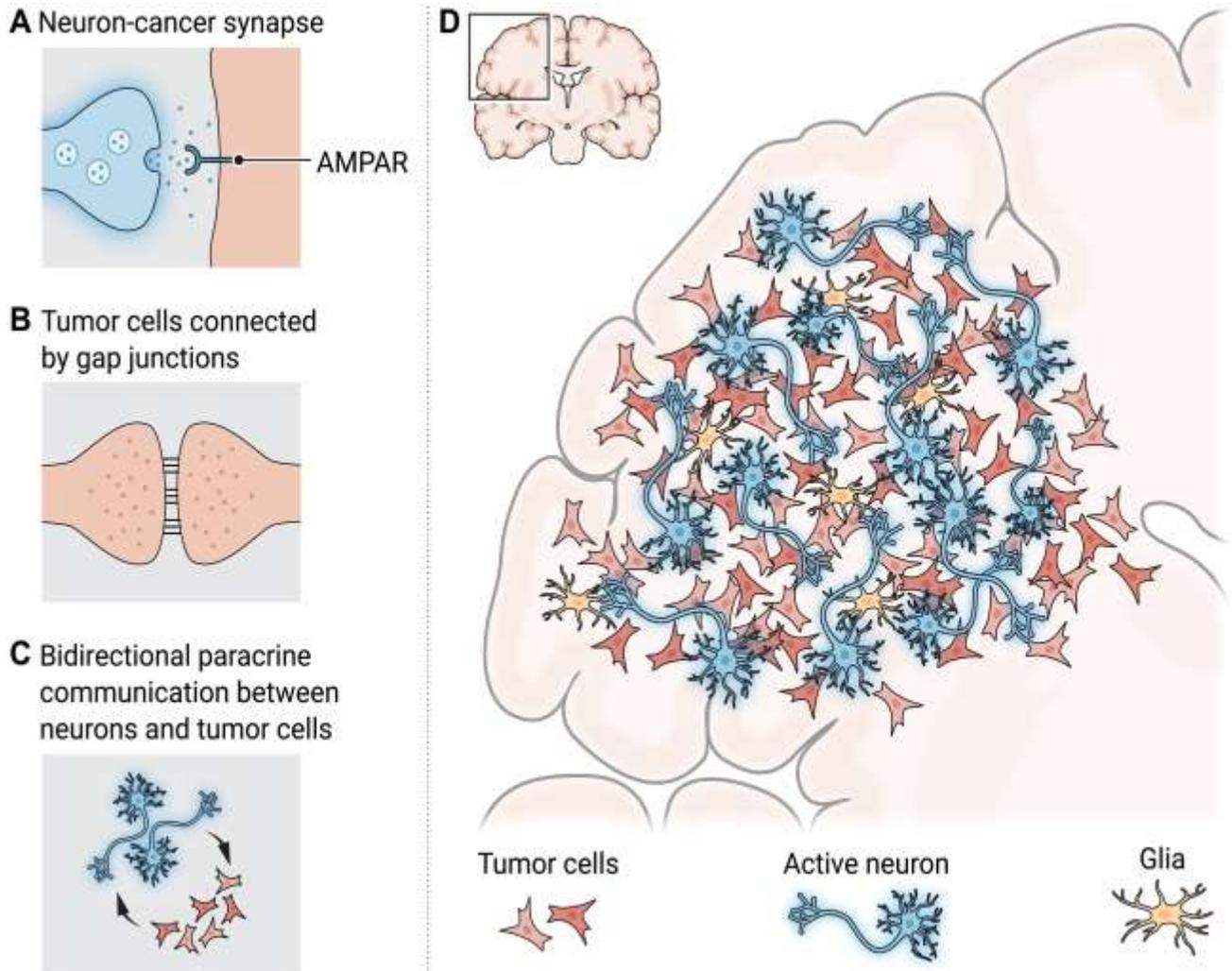
**La diminuzione dell'innervazione ha provocato una diminuzione della formazione del tumore nel polmone e una prolungata sopravvivenza del topo.**

Questa chiara dipendenza illustra un requisito di input neuronale per l'inizio e la patogenesi di SCLC. Nel complesso, poiché SCLC è una malattia con opzioni terapeutiche limitate e prognosi sfavorevole, e fornisce una potenziale strategia terapeutica che può essere rapidamente tradotta riproponendo agenti neuromodulatori già esistenti clinicamente disponibili per normalizzare il microambiente tumorale.

## CONCLUSIONI

Le interazioni reciproche tra neuroni e cellule maligne sono fondamentali per la progressione complessiva del tumore primario e secondario per molteplici tipi di cancro, rappresentando un progresso sostanziale nel fiorente campo delle neuroscienze del cancro.

## I neuroni regolano il microambiente dei tumori cerebrali



(A) La comunicazione sinaptica tra i neuroni attivi (blu) e le cellule tumorali (rosse) induce la depolarizzazione della membrana e la segnalazione a valle nelle cellule tumorali per guidare la crescita. I punti blu rappresentano le molecole di glutammato, che vengono rilasciate dalle vescicole sinaptiche e si legano al loro recettore, AMPAR.

(B) Le correnti guidate dall'attività neuronale sono amplificate attraverso reti di cellule tumorali connesse alla giunzione gap. I punti rosso scuro rappresentano il flusso di ioni tra le celle collegate.

(C) La segnalazione paracrina bidirezionale tra neuroni attivi e cellule tumorali include la secrezione di fattori di crescita dipendenti dall'attività per indurre un effetto mitogeno sui tumori, così come fattori derivati dal tumore che promuovono un microambiente neuronale ipereccitabile.

(d) Questi meccanismi dipendenti dall'attività modulano in modo cooperativo il microambiente per promuovere la progressione del tumore all'interno del sistema nervoso centrale. Le cellule gialle rappresentano la glia, che supporta e rafforza le interazioni microambientali.

## Come abbassare la pressione senza muovere muscoli e articolazioni: Wall squat e plank

*Per tutti quelli che non posso o non vogliono fare jogging*

Le attuali linee guida incentrate principalmente su camminare, correre e andare in bicicletta Per abbassare la pressione dovrebbero essere aggiornate

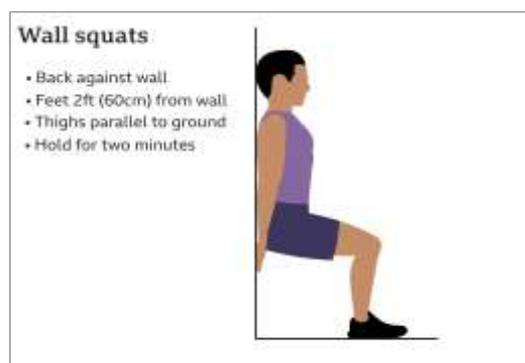
E' quanto sostiene una metanalisi pubblicata sul **British Journal of Sports Medicine**, di studi che hanno coinvolto 16.000 persone e ha scoperto che sostanzialmente tutti gli esercizi abbassano la pressione, ma due esercizi isometrici in particolare, "plank" e "wall squat" hanno dato risultati migliori rispetto all'esercizio aerobico e dato interessante senza muovere muscoli e/o articolazione, praticamente da fermo

### La posizione del plank

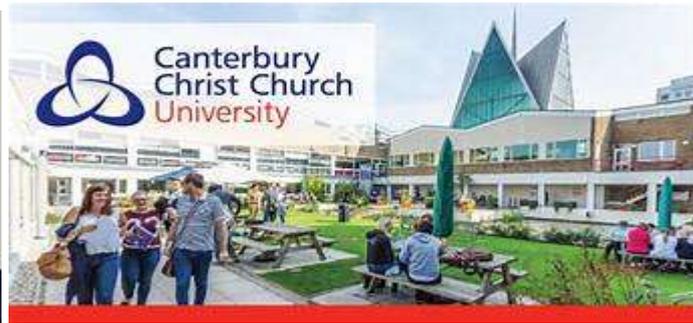
assomiglia a una flessione, con i gomiti direttamente sotto le spalle, le gambe distese dietro , rafforza l'addome.

### I wall squat

comportano il posizionamento dei piedi a 2 piedi (60 cm) da un muro e lo scorrimento della schiena verso il basso finché le cosce non sono parallele al suolo.



Gli esercizi isometrici pongono uno stress molto diverso sul corpo rispetto all'esercizio aerobico, afferma l'autore dello studio, il dott. **Jamie O'Driscoll**, della **Canterbury Christ Church University**.



Aumentano la tensione nei muscoli se tenuti per due minuti, quindi provocano un improvviso afflusso di sangue quando ti rilassi e questo aumenta il flusso sanguigno ricordandoti ovviamente di respirare, ma devi ricordarti di respirare.

Per la loro analisi, i ricercatori della [Canterbury Christ Church University](#) e della [Leicester University](#) hanno esaminato i dati di **15.827** persone che si sono esercitate per due settimane analizzati in **in 270 studi clinici** pubblicati tra il 1990 e il 2023.

*Revisione sistematica e meta-analisi di rete. PubMed (Medline), la biblioteca Cochrane e Web of Science sono stati cercati sistematicamente. Criteri di ammissibilità: studi controllati randomizzati pubblicati tra il 1990 e il febbraio 2023. Tutti i lavori pertinenti riportano riduzioni della pressione arteriosa sistolica (SBP) e/o della pressione arteriosa diastolica (DBP) a seguito di un intervento di esercizio di  $\geq 2$  settimane, con un controllo ammissibile senza intervento gruppo, sono stati inclusi.*

Hanno scoperto che la pressione sanguigna a riposo era ridotta da:

**4,49/2,53 mmHg**  
*dopo l'allenamento aerobico (come la corsa o il ciclismo)*

**4,55/3,04 mm Hg**  
*dopo resistenza dinamica o allenamento con i pesi*

**6,04/2,54 mmHg**  
*dopo allenamento combinato (aerobico e pesi)*

**4,08/2,50 mmHg**  
*dopo l'allenamento a intervalli ad alta intensità  
(brevi raffiche di esercizio intenso con periodi di riposo intermedi)*

**8,24/4 mmHg**  
**dopo l'allenamento isometrico (plank e wall squat)**

Si tratta di differenze relativamente piccole, afferma il dottor O'Driscoll, ma potrebbero ridurre il rischio di ictus di qualcuno.

Le attuali linee guida affermano che gli adulti dovrebbero fare almeno **150 minuti di esercizio di intensità moderata a settimana o 75 minuti** di attività vigorosa, oltre a esercizi di rafforzamento muscolare due volte a settimana.

**La British heart foundation ritiene che** l'esercizio fisico fa bene alla salute del cuore e potrebbe ridurre il rischio di malattie cardiache e circolatorie fino al 35%.

## **Il team di O'Driscoll afferma che dovrebbero prendere in considerazione due minuti di wall squat o mantenere la posizione del plank quattro volte con due minuti di riposo in mezzo, tre volte a settimana.**

Edwards JJ, Deenmamode AHP, Griffiths M, Arnold O, Cooper NJ, Wiles JD, O'Driscoll JM. Exercise training and resting blood pressure: a large-scale pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Sports Med. 2023 Jul 25;bjssports-2022-106503. doi: 10.1136/bjssports-2022-106503. Epub ahead of print. PMID: 37491419.

### **In dettaglio:**

270 studi controllati randomizzati sono stati infine inclusi nell'analisi finale, con una dimensione del campione aggregata di 15.827 partecipanti. Le analisi a coppie hanno dimostrato riduzioni significative della PAS e della PAD a riposo dopo l'allenamento aerobico (-4,49/-2,53 mm Hg,  $p < 0,001$ ), l'allenamento di resistenza dinamica (-4,55/-3,04 mm Hg,  $p < 0,001$ ), l'allenamento combinato (-6,04 /-2,54 mm Hg,  $p < 0,001$ ), allenamento ad intervalli ad alta intensità (-4,08/-2,50 mm Hg,  $p < 0,001$ ) e allenamento isometrico (-8,24/-4,00 mm Hg,  $p < 0,001$ ). Come mostrato nella meta-analisi della rete, l'ordine di classificazione dell'efficacia basato sulla superficie sotto i valori della curva di classificazione cumulativa (SUCRA) per SBP era allenamento isometrico (SUCRA: 98,3%), allenamento combinato (75,7%), allenamento di resistenza dinamico (46,1%), allenamento aerobico (40,5%) e l'interval training ad alta intensità (39,4%). Le meta-analisi della rete secondaria hanno rivelato che lo squat isometrico al muro e la corsa sono le sottomodaltà più efficaci per ridurre rispettivamente SBP (90,4%) e DBP (91,3%).

**Conclusione:** varie modalità di allenamento migliorano la pressione sanguigna a riposo, in particolare l'esercizio isometrico. **Wall squat e plank** possono essere due utili soluzioni per tutti quelli che non possono o non vogliono fare una attività fisica impegnativa attività fisica

Edwards JJ, Deenmamode AHP, Griffiths M, Arnold O, Cooper NJ, Wiles JD, O'Driscoll JM. **Exercise training and resting blood pressure: a large-scale pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials.** Br J Sports Med. 2023 Jul 25;bjssports-2022-106503.

## **ALLEGATO**

### **Il gruppo dei crunch addominali**

Le immagini che seguono riportano una serie di esercizi addominali con l'obiettivo di verificare se possiamo esercitare direttamente il grasso della pancia. I volontari lo hanno fatto 4 volte a settimana, alternando i giorni. **Dopo un singolo set di plank per il riscaldamento, tenuto per 20-30 secondi, il gruppo ha completato 3 serie di ciascuno dei 6 esercizi principali.**

### **Plancia dell'avambraccio**

Questa variazione, anche uno dei modi più comuni per eseguire un plank, è leggermente più facile che sostenere il corpo solo con le mani. Posiziona gli avambracci a terra con i gomiti allineati sotto le spalle e le braccia parallele al corpo a circa la larghezza delle spalle.



Se i palmi piatti danno fastidio ai polsi, unisci le mani.

(Nota: qualsiasi delle seguenti variazioni del plank può essere eseguita con le braccia tese o in posizione di avambraccio.)

### **Plancia del ginocchio**

Questa tavola è notevolmente più facile da tenere rispetto alla tradizionale tavola a braccio dritto, rendendola perfetta per i principianti perché consente loro di concentrarsi sulla forma.



Appoggiando le ginocchia a terra, c'è meno stress sulla parte bassa della schiena.

Appoggia le ginocchia su un tappetino arrotolato o un asciugamano se si sentono a disagio sul pavimento.

### **Sit up di base**

Tenere le mani sul petto o per le tempie ma non giunte dietro la testa per evitare lesioni al collo causate da una trazione eccessiva.

Ancorare i piedi sotto un supporto per evitare che i piedi si stacchino dal pavimento o mantenere le gambe dritte.

Cerca di mantenere le braccia isolate (non in movimento) per evitare l'autoassistenza e lavorare gli addominali in modo più efficace.



### **Scricchiolii alti fino al ginocchio**

Devi sollevare la parte superiore della schiena dal pavimento e mirare a toccare le ginocchia con i gomiti.



Ancora una volta tieni le mani ai lati della testa e stringi lo stomaco quando i gomiti toccano le ginocchia. Siediti e girati

Stesso movimento del sit up ma all'inizio dell'esercizio ruota il corpo come sopra.



Alterna i lati ogni volta assicurandoti di lavorare entrambi i lati.  
Di nuovo ancorate i piedi o mettete le gambe piatte per evitare che i piedi si staccino dal pavimento.

### **Crunch di base**

Deve sollevare la parte superiore della schiena dal pavimento affinché l'esercizio sia efficace.  
Prova a stringere nella parte superiore del movimento mantenendo sempre lo stomaco stretto.



### **Gambe alte scricchiolii**

Cerca di tenere le gambe dritte in aria e tocca le dita dei piedi, ma la parte superiore della schiena deve staccarsi dal pavimento per essere efficace.



Questo è facoltativo e aggiungerebbe resistenza all'esercizio



