

8. Settembre

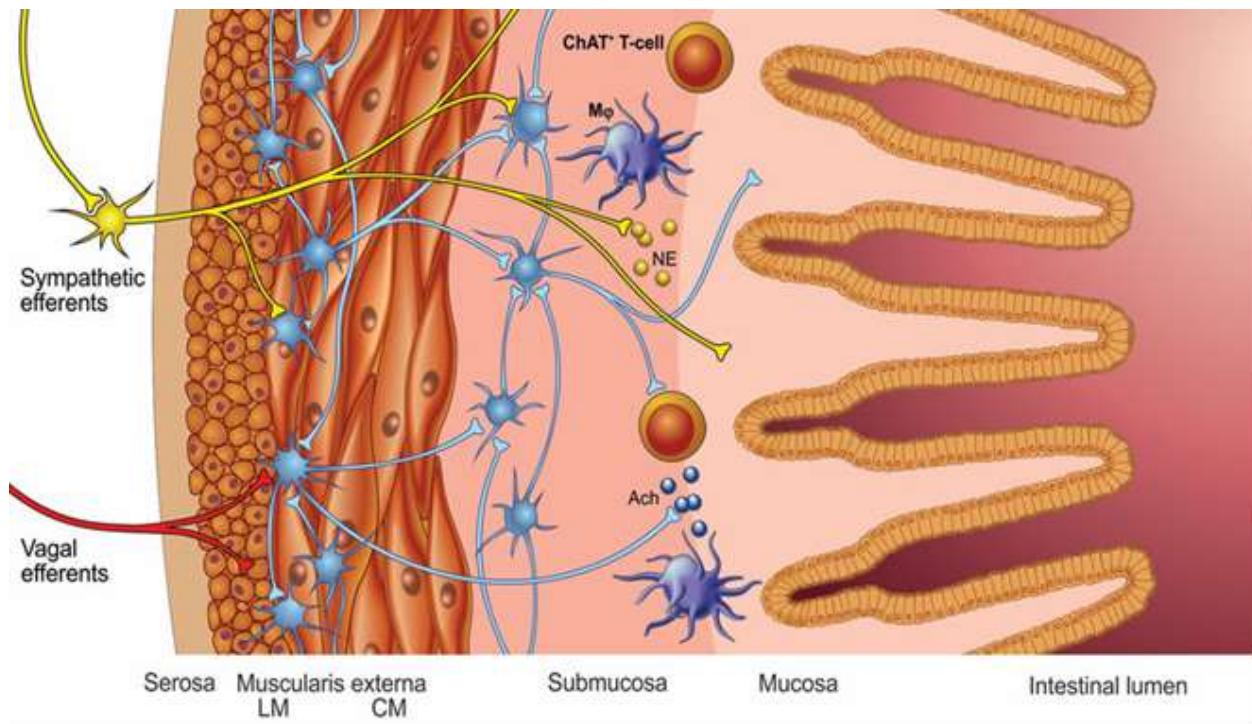
## Cross-talk neuroimmune nella rigenerazione dell'epitelio intestinale.

*La prima regola di una riparazione intelligente  
è di conservare tutti i pezzi.  
(Aldo Leopold)*

*Aggiusta l'interno e l'esterno si agghusterà da solo.  
(Hermann Hesse, Siddartha)*

L'intestino è un organo altamente rigenerativo. Il rivestimento epiteliale funge da barriera contro gli agenti patogeni e le sue cellule hanno un elevato tasso di turnover, rispondendo costantemente all'usura per rigenerarsi.

Sebbene i nervi periferici innervano l'intestino, il modo in cui i neuroni contribuiscono alla riparazione delle cellule epiteliali non è attualmente chiaro

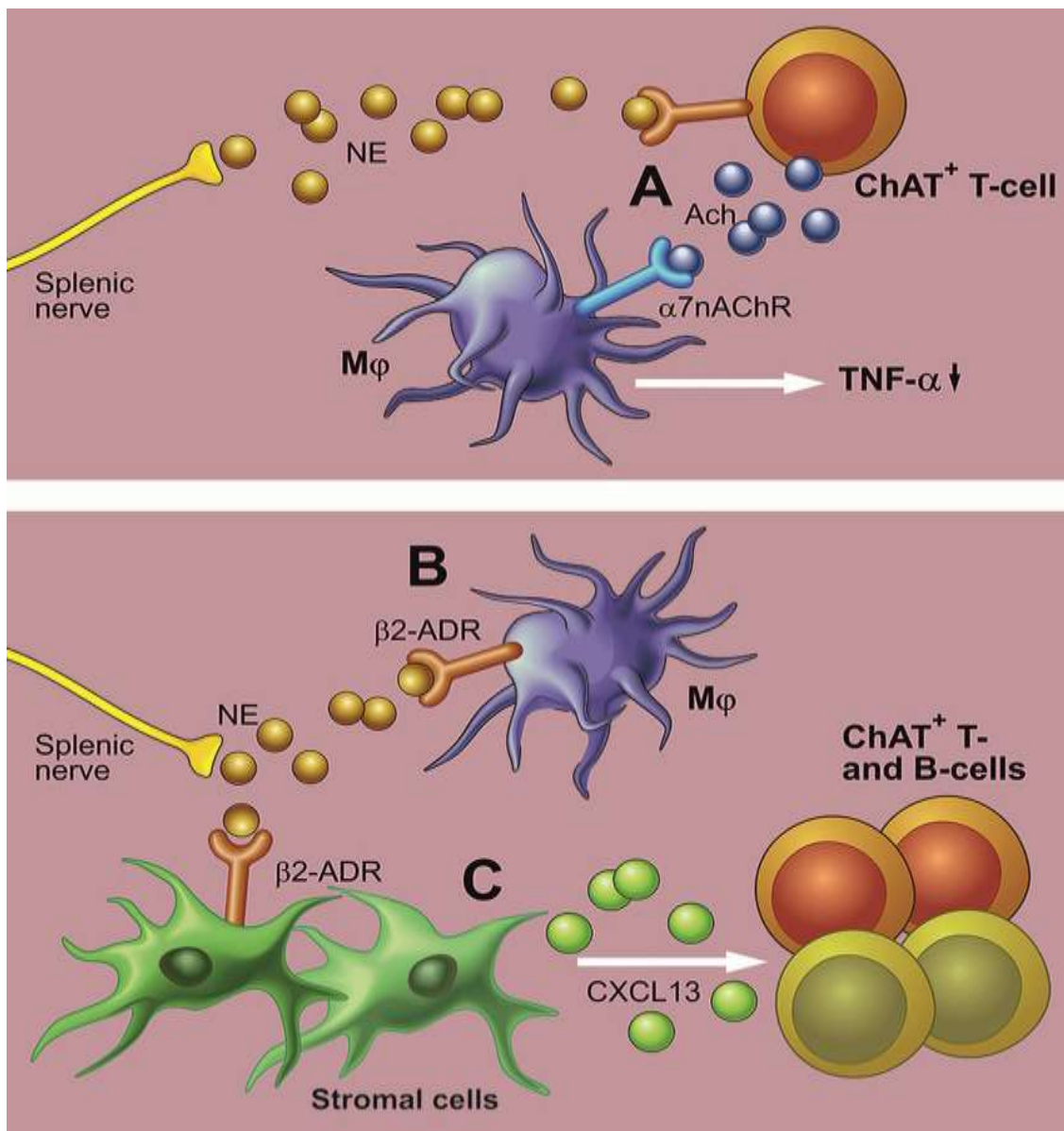


Sia i nervi simpatici che quelli colinergici innervano la parete intestinale, dove fanno sinapsi con il sistema nervoso enterico (ENS).

Solo le fibre nervose simpatiche raggiungono la mucosa intestinale dove possono interagire con le cellule immunitarie.

Le cellule T ChAT+ risiedono nella parete intestinale, contribuendo probabilmente all'omeostasi immunologica.

*Mφ-macrofagi; NE-norepinefrina; ACh-acetilcolina.*



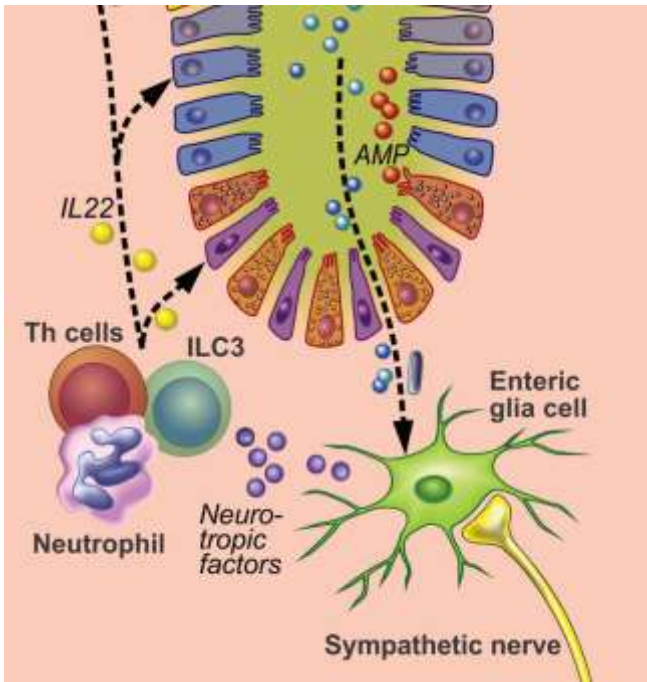
### Meccanismi attraverso i quali la stimolazione del nervo splenico controlla l'infiammazione.

**(A)** La stimolazione del nervo splenico provoca il rilascio di norepinefrina (NE), che si lega ai recettori sulla colina acetiltransferasi (ChAT) + cellule T.

Queste cellule producono acetilcolina (ACh), che riduce la produzione di citochine infiammatorie come il fattore di necrosi tumorale (TNF)-α legandosi al recettore nicotino dell'acetilcolina α7 (α7nAChR) dei macrofagi [68].

**(B)** Il NE rilasciato si lega direttamente al β2-adrenergico (β2-ADR) sui macrofagi (o altre cellule bersaglio).

**(C)** Dopo l'attivazione da parte di NE, le cellule stromali spleniche producono chemochine, come il ligando delle chemochine (motivo CXC) (CXCL) 13, che controlla la distribuzione dei linfociti ChAT + [72]. Mφ-macrofago.



**Processi infiammatori nella cripta intestinale. Nello stato infiammatorio, le cellule della glia enterica vengono attivate da citochine proinfiammatorie e da fattori come i peptidi antimicrobici.**

Sotto l'influenza dell'attività neurale simpatica vengono prodotti ed estrusi fattori neurotrofici. Vengono prodotte cellule infiammatorie, come neutrofili, cellule T helper (Th) e cellule linfoidi innate di tipo 3 (ILC3), interleuchina-22 (IL-22) che svolgono un ruolo fondamentale nella modulazione dell'infiammazione e nella stimolazione della difesa dell'ospite/secrezione di peptidi antimicrobici .

Il team del **Molecular Oncology, Genentech** di San Francisco coordinato da **Putiaangi Wang**

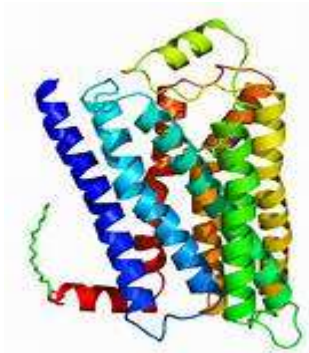


hanno studiato il ruolo svolto dall'innervazione adrenergica e la loro influenza sul rinnovamento e sulla rigenerazione dell'epitelio intestinale.

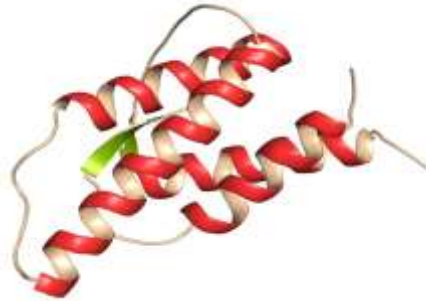
Utilizzando un modello murino di danno indotto dall'irradiazione, gli autori hanno scoperto che la densità dei nervi adrenergici intestinali aumentava dopo l'irradiazione.



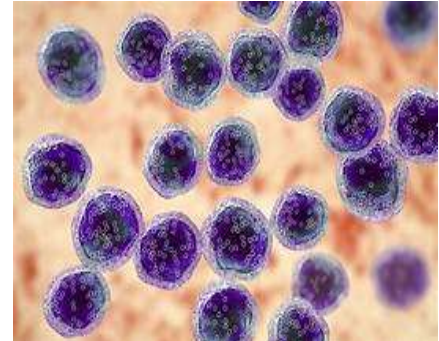
La rigenerazione intestinale si è verificata mediante un meccanismo di cross-talk neuroimmune, in cui la segnalazione del **recettore  $\beta$ -adrenergico** ha promosso la produzione di **interleuchina-22** da **cellule linfoidi innate di tipo 3**



**recettore  $\beta$ -adrenergico**



**interleuchina-22**



**cellule linfoidi innate di tipo 3**

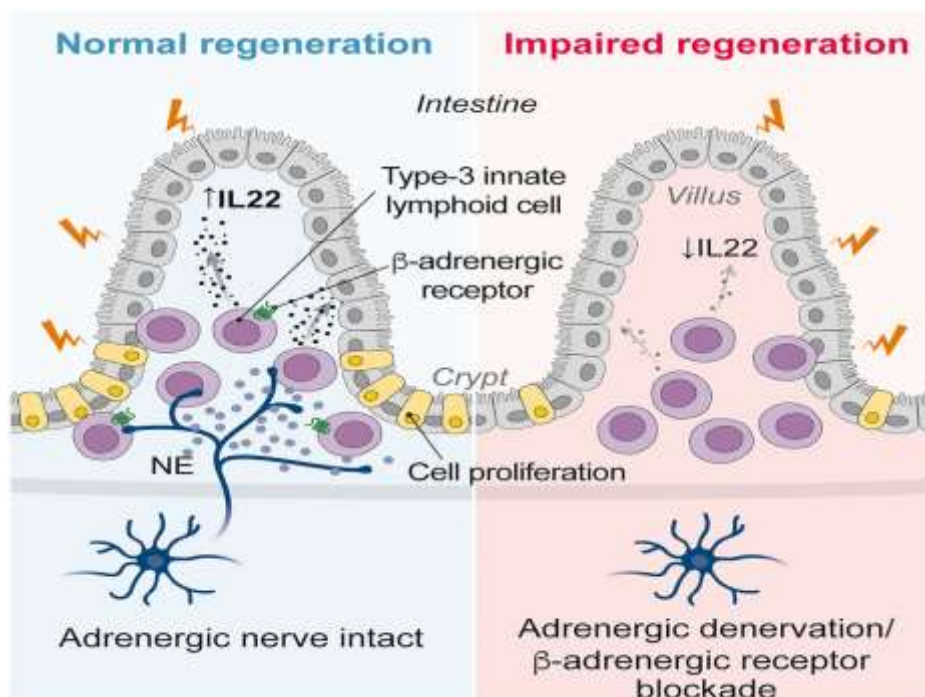
### In sintesi:

La **denervazione adrenergica** compromette la rigenerazione intestinale dopo la lesione indotta da IR

scRNA-seq rivela una riduzione della segnalazione epiteliale di **IL-22** in seguito alla denervazione

I livelli di **IL-22 degli ILC3** post-infortunio sono regolati a valle dei **recettori  $\beta$ -adrenergici**

IL-22 media gli effetti dei **nervi adrenergici** sulla rigenerazione intestinale



## Il silenziatore epigenetico SES blocca la proliferazione del glioblastoma

Il glioblastoma multiforme (GBM) è il tumore al cervello più comune e letale negli adulti, con da uno a cinque casi ogni 100.000 persone all'anno e un tempo di sopravvivenza mediano compreso tra 12 e 15 mesi

*-Ostrom QT et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. Neuro Oncol. 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1-v100.*

Questo esito sfavorevole è dovuto alla combinazione sia dell'aggressività della malattia che della limitata efficacia delle attuali terapie che aumentano solo marginalmente la sopravvivenza complessiva

*-Stupp R et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987-96.*

*-Delgado-López PD et al. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. Clin Transl Oncol. 2016 Nov;18(11):1062-1071.*

I pazienti di solito vengono sottoposti a resezione chirurgica della massa tumorale primaria seguita da radioterapia e chemioterapia adiuvante [temozolomide (TMZ)] che, tuttavia, non riescono a prevenire la recidiva del tumore praticamente in tutti i casi

*-Delgado-López PD et al. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. Clin Transl Oncol. 2016 Nov;18(11):1062-1071.*

*-Taylor OG et al. Glioblastoma Multiforme: An Overview of Emerging Therapeutic Targets. Front Oncol. 2019 Sep 26;9:963.*

È stato proposto che, anche se la chirurgia fosse il più radicale possibile, le poche cellule tumorali rimaste nel tessuto sano con potenziale di insorgenza del tumore sarebbero sufficienti a far ricrescere la massa tumorale a breve termine, portando alla recidiva della malattia. In particolare, le cellule staminali tumorali (CSC), definite come cellule in grado di autorinnovarsi e riformare il tumore, rimangono quiescenti o hanno un'attività proliferativa molto bassa e sono in grado di sviluppare resistenza ai trattamenti adiuvanti.

*-Singh SK et al. Identification of human brain tumour initiating cells. Nature. 2004 Nov 18;432(7015):396-401.*

*-Chen J et al. A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy. Nature. 2012 Aug 23;488(7412):522-6.*

*-Batlle E et al. Cancer stem cells revisited. Nat Med. 2017 Oct 6;23(10):1124-1134.*

Pertanto, esiste un'urgente necessità medica di ottenere una remissione duratura dopo la resezione del tumore e di sviluppare una strategia efficiente per colpire le cellule tumorali residue e sopprimere la loro attività tumorale.

Molti sforzi si sono concentrati sullo studio del programma molecolare delle CSC per trovare ed eventualmente inattivare geni fondamentali per la loro sopravvivenza e le proprietà maligne. Tuttavia, spesso presentano caratteristiche diverse ed eterogeneità intrinseca come caratteristiche del tumore di origine

*-Galli R et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. Cancer Res. 2004 Oct 1;64(19):7011-21.*

*-Sottoriva A et al. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 5;110(10):4009-14.*

*-Neftel C et al. An Integrative Model of Cellular States, Plasticity, and Genetics for Glioblastoma. Cell. 2019 Aug 8;178(4):835-849.e21.*

È stato proposto da **David N Louis** del *Department of Pathology, Harvard Medical School*

che l'eterogeneità del glioblastoma, dovuta a influenze genetiche, epigenetiche e microambientali sui programmi cellulari, possa essere la base del fallimento terapeutico

*Louis DN et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016 Jun;131(6):803-20.*

Un aspetto dell'eterogeneità del GBM è riflesso dalla composizione trascrizionale variabile dei diversi sottotipi di GBM, ad esempio classico, mesenchimale e proneurale, che sono parzialmente arricchiti per eventi genetici come alterazioni nel *PDGFRA* (sottotipo proneurale) e *EGFR* (classico)

*-Verhaak RG et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. Cancer Cell. 2010 Jan 19;17(1):98-110.*

*-Wang Q et al. Tumor Evolution of Glioma-Intrinsic Gene Expression Subtypes Associates with Immunological Changes in the Microenvironment. Cancer Cell. 2017 Jul 10;32(1):42-56.e6.*

Studi di trascrittomici su singola cellula hanno anche rivelato che questi programmi di sottotipi possono coesistere nello stesso tumore in regioni diverse, in tempi diversi o come risultato di regimi terapeutici

*Wang Q et al. Tumor Evolution of Glioma-Intrinsic Gene Expression Subtypes Associates with Immunological Changes in the Microenvironment. Cancer Cell. 2017 Jul 10;32(1):42-56.e6.*

Un secondo livello di eterogeneità è lo stato di sviluppo delle cellule GBM all'interno del tumore. È stato dimostrato che, in diversi campioni e sottotipi di tumore, il GBM contiene proporzioni diverse di cellule maligne che esistono negli stati simili a cellule progenitrici neurali, simili a cellule progenitrici oligodendrocitarie, simili a cellule astrocitarie e simili a mesenchimali che sono sufficientemente plastici da subire la transizione dall'uno all'altro

*Nefte C et al. Integrative Model of Cellular States, Plasticity, and Genetics for Glioblastoma. Cell. 2019 Aug 8;178(4):835-849.e21.*

Ad esempio, è stato riportato che, in seguito agli attuali trattamenti clinici, le cellule tumorali rimanenti transitano in un fenotipo mesenchimale, suggerendo che un meccanismo simile a quello epiteliale-mesenchimale (EMT) nel GBM è associato alla resistenza alla terapia

*Marques C et al. NF1 regulates mesenchymal glioblastoma plasticity and aggressiveness through the AP-1 transcription factor FOSL1. Elife. 2021 Aug 17;10:e64846.*

Driver genetici specifici potrebbero favorire determinate probabilità di transizione e definire la distribuzione dei diversi stati cellulari sia in condizioni fisiologiche che in risposta ai trattamenti. Ciò, da un lato, spiega perché il targeting di un singolo gene nel GBM spesso mostra un'efficacia limitata e, dall'altro, suggerisce che le strategie che modificano l'intero percorso molecolare possono offrire nuove strade per il trattamento del GBM.

Le CSC hanno molte caratteristiche in comune con le cellule staminali neurali nel cervello sano in via di sviluppo, poiché entrambi i tipi di cellule condividono **fattori di trascrizione (TF)** che sono fondamentali per la loro vitalità e proliferazione. Pertanto, gli scienziati hanno effettuato diversi tentativi per frenare lo sviluppo del GBM silenziando uno o più di questi TF con tecnologie diverse.

Tra i **TF oncogenici, SOX2** è di particolare importanza perché necessario per le CSC della maggior parte dei gliomi; è per lo più silenziato nelle cellule differenziate

*Sarkar A et al. The sox family of transcription factors: versatile regulators of stem and progenitor cell fate. Cell Stem Cell. 2013 Jan 3;12(1):15-30.*

e opera come un TF super pioniere

*-Vanzan L et al. High throughput screening identifies SOX2 as a super pioneer factor that inhibits DNA methylation maintenance at its binding sites. Nat Commun. 2021 Jun 7;12(1):3337.*

*-Garros-Regulez L et al. Targeting SOX2 as a Therapeutic Strategy in Glioblastoma. Front Oncol. 2016 Oct 24;6:222.*

Dal punto di vista terapeutico, **SOX2** l'inattivazione genetica è stata tentata con diverse tecnologie, tra cui repressori epigenetici basati su RNA a forcella corta, microRNA e nucleasi effettrici simili ad attivatori di trascrizione (TALEN), ma il silenziamento genico completo e a lungo termine si è rivelato difficile da ottenere. Inoltre, le cellule tumorali possono facilmente riorganizzare il loro programma genetico per far fronte al silenziamento di un singolo gene e, quindi, mantenere inalterato il potenziale tumorigenico.

*Wang Q et al Tumor Evolution of Glioma-Intrinsic Gene Expression Subtypes Associates with Immunological Changes in the Microenvironment. Cancer Cell. 2017 Jul 10;32(1):42-56.e6.*

In linea di principio, sarebbe più efficace silenziare l'intera rete trascrizionale SOX2 piuttosto che il singolo TF stesso. Poiché **SOX2** ha migliaia di presunti geni bersaglio diretti lungo il genoma ([19](#)), le cellule tumorali difficilmente superano questi cambiamenti.

*Sarkar A et al. The sox family of transcription factors: versatile regulators of stem and progenitor cell fate. Cell Stem Cell. 2013 Jan 3;12(1):15-30.*

Nel mese di agosto la **Stem Cell and Neurogenesis Unit, Division of Neuroscience**, IRCCS San Raffaele Scientific Institute di Milano ha pubblicato su **Science Advances** il report

Benedetti V et al  
**A SOX2-engineered epigenetic silencer factor  
represses the glioblastoma genetic program  
and restrains tumor development.**

*Sci Adv. 2022 Aug 5;8(31):eabn3986.*

gli autori hanno progettato e validato un fattore **SOX2 ingegnerizzato**, denominato **silenziatore epigenetico SOX2 (SES)**, che funziona come un repressore epigenetico, capace di disattivare la rete genetica oncogenica a valle di **SOX2** e, quindi, inibire la sopravvivenza e la proliferazione delle CSC. **SES** ha mantenuto la capacità originale di **SOX2** di riconoscere e legarsi ai propri bersagli nel genoma senza la possibilità di attivarne la trascrizione ma piuttosto di silenziarli permanentemente inducendo modificazioni epigenetiche stabili. Il rilascio del gene virale locale nel tessuto cerebrale ha garantito un targeting efficace delle cellule tumorali, consentendo l'espressione del **SES**, che ha suscitato una forte regressione del tumore senza effetti collaterali.

**In sintesi** il repressore epigenetico generato opera come una versione negativa dominante del **TF oncogenico SOX2** ed è in grado di legare e reprimere stabilmente componenti della rete **trascrizionale SOX2**.

La somministrazione virale mirata di SES nel glioblastoma è sufficiente per inibire lo sviluppo del tumore bloccando la proliferazione cellulare e inducendo la morte cellulare.

Gli autori mostrano che questa strategia può bloccare la crescita del tumore e le attività delle cellule staminali del cancro in vitro e negli xenotrapianti di tumori umani nei topi. Poiché Sox2 ha un ruolo primario nel promuovere lo sviluppo del tumore non solo nel GBM ma anche nei tumori del polmone, della prostata e della mammella, questo approccio potrebbe rappresentare una strategia innovativa contro altri tumori tali. *Sci. Adv.* [10.1126/sciadv.abn3986](#) (2022).

**Glioblastoma news: To be continued...**

John B. Goodenough (1922-2023)

## L'uomo che ha insegnato al mondo come catturare e immagazzinare l'energia



Ogni forma d'arte è essenzialmente energia intercettata.  
Jim Morrison

John Bannister Goodenough, scienziato rivoluzionario dei materiali, è morto il 25 giugno all'età di 100 anni. John ha dato contributi fondamentali alla chimica, alla fisica e all'ingegneria dello stato solido. Nel 2019 ha condiviso il Premio Nobel per la Chimica per lo sviluppo delle batterie agli ioni di litio. Le sue intuizioni rivoluzionarie sulle proprietà fisiche fondamentali dei materiali hanno contribuito a rendere possibili le rivoluzioni del wireless e dell'intelligenza artificiale e hanno fatto avanzare la scienza necessaria per contribuire a ridurre le emissioni di carbonio.

*Originario del New England sia nell'educazione che nel comportamento, John è nato il 25 luglio 1922 a Jena, in Germania, e cresciuto nel Connecticut. Ha conseguito una laurea in matematica presso l'Università di Yale nel 1943 e ha servito come capitano dell'aeronautica militare americana della seconda guerra mondiale dal 1942 al 1948. Nel 1952, ha conseguito il dottorato in fisica presso l'Università di Chicago per, nelle sue parole, un "tesi modesta", scritta sotto la guida del fisico teorico **Clarence Zener**, che ha studiato i cambiamenti strutturali nelle leghe in funzione della configurazione elettronica. Evitando una carriera accademica tradizionale, John si unì al Lincoln Laboratory del Massachusetts Institute of Technology. Nel 1976 divenne capo del Laboratorio di Chimica Inorganica presso l'Università di Oxford e dieci anni dopo presso l'Università del Texas ad Austin.*

La comprensione iniziale dei solidi da parte di John da una prospettiva teorica è servita come base per le sue successive indagini sperimentali, permettendogli di visualizzare i materiali esistenti in nuovi modi e fornendo un modello per la creazione di nuovi tipi di materiali con funzionalità di progettazione. Iniziò il suo lavoro influente al culmine della Guerra Fredda. Il **Lincoln Laboratory**, fondato dall'Air Force nel 1950, aveva sviluppato il primo sistema di difesa aerea statunitense, combinando radar, comunicazioni e i primi computer digitali per rilevare e tracciare aerei ostili. Alla ricerca di una memoria del computer più veloce, John ha studiato gli ossidi magnetici, fornendo informazioni che si estendono dal legame chimico e dall'orientamento dello spin fino alla microstruttura e alle prestazioni.

Nel 1955, pubblicò una serie di previsioni che descrivevano come due cationi magnetici di metalli di transizione interagiscono attraverso gli anioni dell'ossigeno intermedi. Queste regole, (aggiornate nel 1959 da Junjiro Kanamori e ora conosciute come regole Goodenough-Kanamori) hanno contribuito a modellare la nostra comprensione degli accoppiamenti magnetici nei sistemi magnetici e sono ancora utilizzate oggi.

Basandosi sulle sue idee fondamentali, John ha esplorato fenomeni come le descrizioni localizzate rispetto a quelle a banda del trasporto elettronico, nonché le distorsioni di Jahn-Teller e gli effetti di accoppiamento spin-orbita negli ossidi. Questi sforzi hanno infine portato allo sviluppo della memoria ad accesso casuale (RAM), che rimane una componente fondamentale dell'informatica. Il



suo lavoro ha anche dato vita a idee che hanno portato a scoperte rivoluzionarie nei superconduttori, nelle batterie ricaricabili e nella catalisi eterogenea. A metà degli anni '70, motivato dalla crisi energetica, John rivolse la sua attenzione ai metodi per **catturare e immagazzinare energia**.



Nel 1975 pubblicò il primo rapporto sull'altissima conduttività degli ioni sodio all'interno di una famiglia di fosfati di sodio e zirconio. Ha identificato la necessità di finestre spalancate per consentire il rapido salto tra i siti collegati ("colli di bottiglia"). Questo lavoro ha aperto il campo dei conduttori superionici di sodio (Na) (NASICON), una gamma di conduttori di ioni Na e litio (Li) che ora sono stati ampiamente studiati sia come materiali per elettrodi che come conduttori ionici per sistemi a base liquida e allo stato solido. batterie, rispettivamente. Ciò lo portò anche a riconoscere che gli effetti di covalenza all'interno delle strutture scheletriche alterano i potenziali redox degli ioni redox-attivi. Le sue prime idee su questo fenomeno, che chiamò "effetto induttivo," sono ancora ampiamente applicati nel settore. John ha dimostrato l'estrazione reversibile del litio da ossidi stratificati ad alta tensione. Ha osservato che "il cobalto è costoso, con poca attrattiva per il produttore". Ironicamente, 10 anni dopo, Sony utilizzò l'ossido di litio e cobalto per realizzare la prima batteria reversibile agli ioni di litio.



Nel 1983, **Michael Thackeray** arrivò dal Sud Africa con un sacchetto di gemme di spinello a base di ferro. Insieme, lui e John hanno sviluppato spinelli di manganese, non come strutture magnetiche o semiconduttori saltellanti, ma come materiali catodici agli ioni di litio ad alta velocità per batterie agli ioni di litio. Nel 2019, John è stato premiato con il Premio Nobel per il suo contributo

allo sviluppo delle batterie agli ioni di litio. Per ironia della sorte, 10 anni dopo, Sony ha utilizzato l'ossido di litio e cobalto per realizzare la prima batteria reversibile agli ioni di litio.

I superconduttori di ossido di rame ad alta temperatura irrupero sulla scena nel 1986, e John e il suo allora postdoc **Arumugam Manthiram** presso l'Università del Texas iniziarono la loro lunga collaborazione studiando la sintesi e il drogaggio nell'ossido di rame ittrio bario.

Nel 1997, John e il postdoc **Akshaya K. Padhi** hanno sviluppato l'olivina litio-ferro fosfato come materiale per elettrodi positivi, che ora viene utilizzato commercialmente in batterie economiche e ad alta velocità. John ha continuato a far avanzare la nostra comprensione dell'accoppiamento di ordinamento magnetico e orbitale nei materiali di perovskite con una magnetoresistenza colossale, di interesse duraturo per la spintronica, per il resto della sua vita.

John insegnava coraggiosamente agli studenti universitari del secondo anno concetti radicalmente nuovi, con la sua camicia rosa abbottonata e il caratteristico papillon, ha fornito una supervisione formale ma gentile e paziente.

John richiedeva agli studenti del suo gruppo di ricerca di frequentare tutti i suoi corsi di specializzazione, un obbligo dispendioso in termini di tempo che, in retrospettiva, è stato un grande dono e privilegio. Fu durante quelle lezioni senza libri di testo che comunicò la sua comprensione unica e intuitiva di come la natura opera su scala atomica. Le interazioni con gli studenti erano caratterizzate dalla sua risata contagiosa. Lenta, forte e un po' ragliante, questa risata poteva trasmettere sorpresa, gioia, incredulità, perplessità o ironia e forniva un utile scorcio dei suoi pensieri a coloro che lo conoscevano abbastanza bene da interpretarlo.

Il lavoro di John era sia interdisciplinare che internazionale: ha coltivato e collaborato con scienziati di tutto il mondo. Il suo contributo alla scienza è durato 71 anni e la sua eredità sarà ancora più longeva. Le tecnologie da lui rese possibili definiranno il 21° secolo e oltre.