

3. Ottobre

## Problemi e gestione del “chemobrain”, un bersaglio stimolante: RyR2

*Se il bersaglio è buono, la freccia colpisce meglio.  
(Proverbio tibetano)*

I sopravvissuti al cancro spesso sperimentano *disturbi cognitivi* dopo la chemioterapia, un effetto collaterale comunemente noto come “*chemio cerebrale*” o “*chemobrain*”.

La disfunzione cognitiva indotta dalla chemioterapia (chemocervello/CRC) è una importante conseguenza avversa della chemioterapia.

Il *chemobrain* è stato identificato dal **National Cancer Institute** come un problema poco compreso per il quale le attuali strategie di gestione o trattamento sono *limitate o inefficaci*.

Sebbene il prolungamento della sopravvivenza rimanga l'obiettivo primario della chemioterapia, anche la palliazione dei sintomi e il mantenimento della qualità della vita sono considerazioni importanti sul trattamento. La chemioterapia può essere associata a *nausea, vomito, perdita di capelli, disfunzione cognitiva, affaticamento, cambiamenti nel funzionamento sessuale e riduzione della qualità della vita*

*Chemobrain* è caratterizzata da deficit in aree cognitive tra cui memoria, attenzione, concentrazione e funzioni esecutive. Lo sviluppo di *Chemobrain* può compromettere la qualità della vita e influenzare le decisioni terapeutiche.

Questa condizione è altamente diffusa; questi problemi possono essere rilevati fino al **30%** dei pazienti prima della chemioterapia, fino al **75%** dei pazienti riporta una qualche forma di CRCI durante il trattamento e la *Chemobrain* è ancora presente fino al **35%** dei pazienti molti anni dopo il completamento del trattamento.

Mentre la traiettoria della *Chemobrain* viene meglio compresa, i meccanismi alla base del suo sviluppo sono ancora oscuri; tuttavia, le caratteristiche dell'ospite, la disfunzione immunitaria, la tossicità neurale e la genetica possono svolgere un ruolo chiave nello sviluppo e nel suo percorso evolutivo.

Tuttavia la ricerca sull'intervento è limitata, sebbene si stiano studiando strategie per mantenere la funzione con risultati preliminari promettenti. La disfunzione cognitiva indotta dalla chemioterapia in pazienti con carcinoma mammario è stata ampiamente descritta in letteratura . Tuttavia, questi studi hanno valutato solo il funzionamento cognitivo post-chemioterapia dei pazienti e non sono stati in grado di determinare la relazione tra la funzione cognitiva e altri trattamenti, come la chirurgia e la radioterapia, che spesso precedono la chemioterapia sistemica

I ricercatori del *Dipartimento di Neuro-Oncologia, MD Anderson Cancer Center dell'Università del Texas, Houston* nel report ,

*Wefel JS et al*

**Chemobrain' in breast carcinoma?: a prologue.**

*Cancer. 2004*

Ottantaquattro donne con carcinoma mammario sono state sottoposte a una valutazione neuropsicologica completa prima di ricevere una terapia adiuvante per il carcinoma mammario primario non metastatico. Prima dell'inizio della terapia sistemica, il **35%** delle donne nell'attuale coorte presentava un deterioramento cognitivo. L'apprendimento verbale (**18%**) e la funzione di memoria (**25%**) erano compromessi significativamente più frequentemente rispetto alle aspettative normative. Sebbene le menomazioni non fossero significative nelle donne esaminate, la memoria non verbale (**17%**), la velocità di elaborazione psicomotoria e l'attenzione (**13%**), la denominazione conflittuale (**13%**), la visuocostruzione (13%) e la destrezza motoria fine degli arti superiori (**12%**) sono stati compromessi più frequentemente del previsto. **Il disagio affettivo era correlato in modo significativo al deterioramento cognitivo (chi quadrato di Pearson = 9,90; P = 0,002).**

Dato l'approccio statistico conservativo utilizzato, l'entità dell'intervento chirurgico, la storia della terapia ormonale sostitutiva e l'attuale stato della menopausa non sono riusciti a raggiungere la significatività statistica,

Prima della somministrazione di chemioterapia sistemica si è osservato frequentemente un deterioramento cognitivo. Pertanto, le indagini che intendono misurare la disfunzione cognitiva indotta dalla chemioterapia devono impiegare disegni di studio che incorporino valutazioni di base prechemioterapia per rilevare accuratamente i cambiamenti nella funzione cognitiva attribuibili alla chemioterapia.

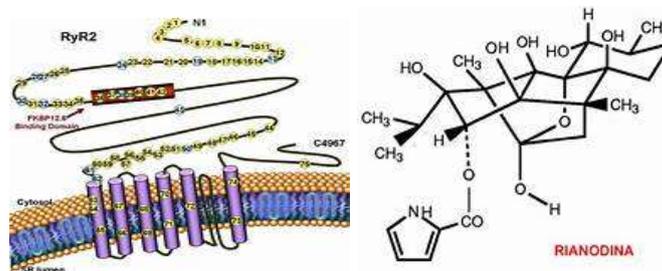
Pochi giorni fa il team del *Department of Physiology and Cellular Biophysics, Clyde and Helen Wu Center for Molecular Cardiology, Columbia University* nel report

*Liu Y et al.*

### **Targeting ryanodine receptor type 2 to mitigate chemotherapy-induced neurocognitive impairments in mice.**

*Sci Transl Med. 2023 Sep 27;15(715):eadf8977.*

Hanno ricercato le cause molecolari del **chemobrain** nel cancro del seno utilizzando alcuni modelli murini ed hanno trattato topi con cancro al seno e topi wild-type con uno dei due regimi **chemioterapici, doxorubicina o metotrexato e 5-fluorouracile**, per studiare il ruolo del recettore della **rianodina di tipo 2 (RyR2)** nella chemio cerebrale.

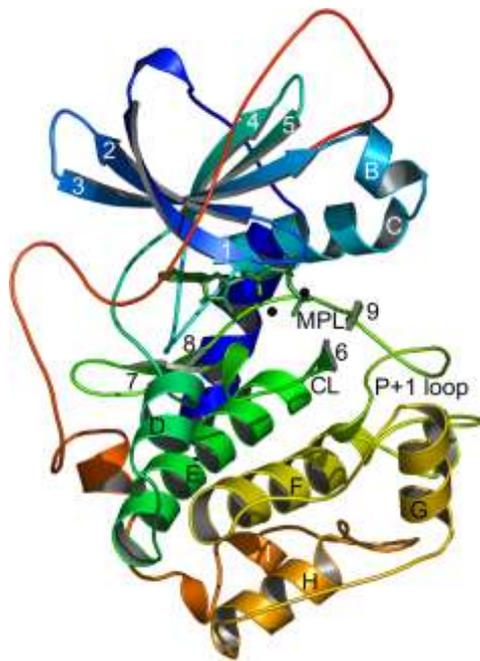


Gli autori hanno identificato modifiche post-traduzionali indotte dalla chemioterapia e un aumento della perdita di calcio di **RyR2**.

Il trattamento con uno stabilizzatore del canale di rilascio del calcio del recettore della rianodina (S107) ha prevenuto la perdita di **RyR2** indotta dalla chemioterapia e ha migliorato i deficit cognitivi in questi topi con cancro al seno.

Gli autori hanno scoperto modifiche **RyR2** e deficit cognitivi indotti dalla chemioterapia simili nei topi sani, indicando che la chemioterapia senza cancro era sufficiente per indurre la chemio cerebrale nei topi.

Il trattamento chemioterapico con **doxorubicina (DOX)** ha indotto la fosforilazione della **proteina chinasi A (PKA)** del recettore neuronale della rianodina/canale del calcio (Ca<sup>2+</sup>) di tipo 2 (RyR2), ossidazione RyR2, nitrosilazione RyR2, deplezione di RyR2 calstabin2 e successiva RyR2 Ca<sup>2+</sup>perdite.



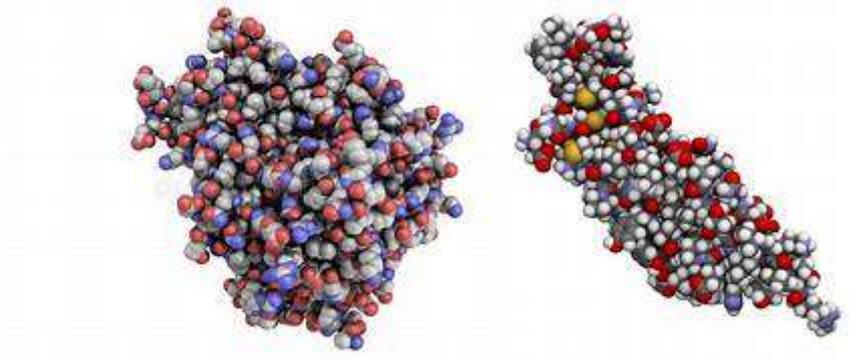
La struttura della proteina chinasi A (PKA). La PKA è mostrata nella sua conformazione attiva con l'ATP in bastoncini verdi e il Mn<sup>2+</sup> come sfere nere. I filamenti, le eliche e gli anelli  $\beta$  sono etichettati come in Knighton et al. [45]. Il sito attivo è situato tra i lobi piccoli e grandi, situati rispettivamente sopra e sotto l'ATP. CL: circuito catalitico; MPL: anello di posizionamento del magnesio

La chemioterapia è stata inoltre associata ad anomalie nel metabolismo del glucosio cerebrale e a disfunzioni neurocognitive nei topi con cancro al seno. La perdita di **RyR2** e la disfunzione cognitiva potrebbero essere migliorate dal trattamento con una piccola molecola del **farmaco Rycal (S107)**.

La presenza di **chemobrain** è stata riscontrata anche in topi non affetti da cancro trattati con DOX o metotrexato e 5-fluorouracile e potrebbe essere prevenuta mediante il trattamento con S107.

Anche l'ablazione genetica del **sito di fosforilazione RyR2 PKA (RyR2-S2808A)** ha impedito lo sviluppo del **chemobrain!!!**

La chemioterapia ha aumentato le concentrazioni cerebrali del fattore di **necrosi tumorale- $\alpha$**  e della segnalazione del **fattore di crescita trasformante- $\beta$** ,



### **Fattore di necrosi tumorale- $\alpha$** & *Fattore di crescita trasformante- $\beta$*

suggerendo che un aumento della segnalazione infiammatoria potrebbe contribuire al rimodellamento biochimico guidato dall'ossidazione di **RyR2**.

L'analisi proteomica e l'ontologia genetica ha indicato che la segnalazione a valle del RyR2 permeabile indotto dalla chemioterapia era collegata alla disregolazione delle proteine associate alla struttura sinaptica coinvolte nella neurotrasmissione. Insieme, il nostro studio punta al Ca neuronale<sup>2+</sup> disomeostasi tramite canali **RyR2** che perdono come potenziale meccanismo che contribuisce al chemocervello, garantendo ulteriori studi traslazionali.

Questi risultati preclinici suggeriscono che il targeting di **RyR2** potrebbe essere un obiettivo promettente per prevenire questo effetto collaterale indesiderato della chemioterapia.

**Il Nobel per la Medicina 2023 a  
Karikò e Weissman  
per gli studi sui vaccini contro il Covid**



*Domani il commento di Badekder*