

11. Novembre

Repair salivare dopo radioterapia

Aggiusta l'interno e l'esterno si aggiusterà da solo.

Hermann Hesse

Siddartha

La radioterapia ha un potenziale curativo o palliativo in circa la metà di tutti i tumori solidi incidenti e nella maggior parte dei casi, offre la conservazione degli organi e delle funzioni. La radioterapia è un trattamento efficace per il cancro della testa e del collo, ma presenta **una vasta gamma di effetti collaterali**, inclusa la secchezza cronica delle fauci.



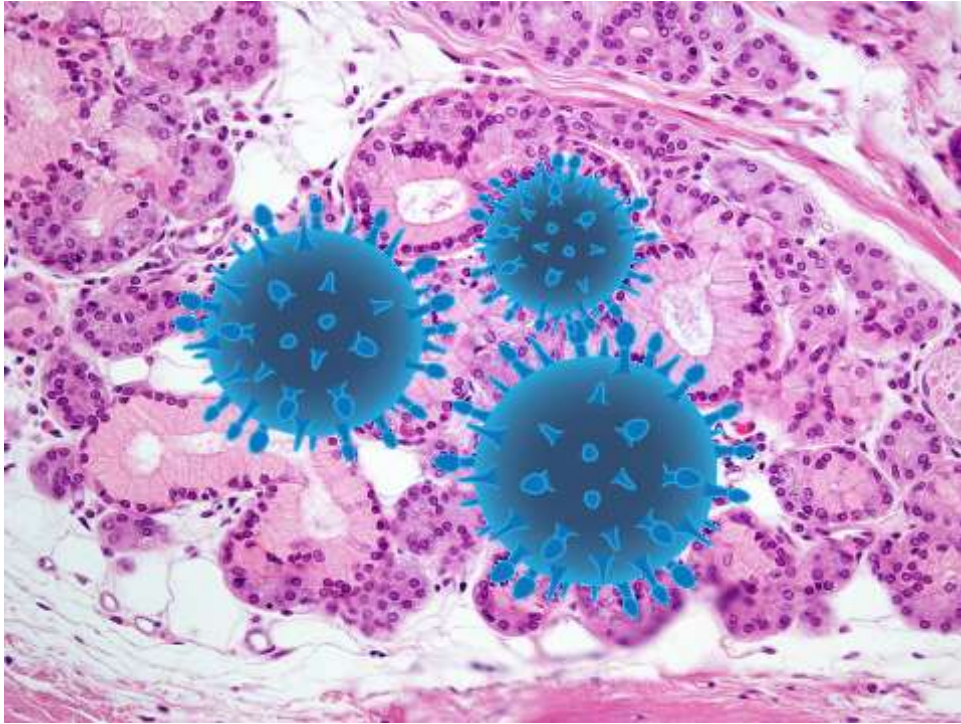
Sfortunatamente, la tossicità precoce e tardiva limita l'intensità somministrabile della radioterapia e potrebbe influenzare la qualità della vita del paziente.

I recenti progressi nella patologia molecolare e nella radiobiologia dei tessuti normali hanno migliorato la **comprensione meccanicistica degli effetti tardivi sui tessuti normali** e hanno spostato l'attenzione dall'induzione del danno iniziale al suo riconoscimento e al rimodellamento dei tessuti. Ciò stimola la ricerca su nuove strategie farmacologiche per prevenire o ridurre gli effetti collaterali della radioterapia.

Bentzen SM et al. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. Nat Rev Cancer. 2006 Sep;6(9):702-13.

In particolare le **ghiandole salivari** spesso vengono danneggiate provocando oltre alla **secchezza cronica** delle fauci, effetti dannosi sulla salute e sulla qualità della vita, per i quali non esiste una terapia rigenerativa.

I **macrofagi** sono la **popolazione cellulare immunitaria predominante** nelle ghiandole salivari e sono bersagli terapeutici attraenti grazie alla loro impareggiabile capacità di favorire la riparazione dei tessuti.



Tuttavia, la natura e il **ruolo dei macrofagi nell'omeostasi** delle ghiandole salivari e il modo in cui possono contribuire alla riparazione dei tessuti dopo un infortunio non sono ben compresi.

La **radioterapia** può indurre tossicità nei tessuti sani come la **fibrosi indotta da radiazioni (RIF)** e i macrofagi vengono proposti come **nuovo bersaglio terapeutico nel RIF**.

Meziani L et al *Macrophages in radiation injury: a new therapeutic target. Oncoimmunology. 2018 Jul 23;7(10):e1494488.*

I macrofagi residenti tissutali orchestrano attività omeostatiche, infiammatorie e riparative. È noto che tessuti diversi istruiscono funzioni specializzate dei macrofagi. Tuttavia, i singoli tessuti contengono sottopopolazioni eterogenee e il modo in cui queste sottopopolazioni sono correlate non è chiaro. Ad esempio al momento non è noto se elementi **trascrizionali e funzionali comuni** costituiscano una struttura comune a tutti i tessuti.

I team del *Istituto di ricerca del Toronto General Hospital, University Health Network (UHN) di Toronto*



utilizzando il *sequenziamento dell'RNA a cellula singola*, associato a modellazione casuale ha osservato che **quattro geni** potevano predire tre *sottoinsiemi di macrofagi* presenti nel cuore, nel fegato, nel polmone, nel rene e nel cervello dei topi.

Studi di mappatura del destino genetico e dei parabiotici hanno rivelato che questi marcatori principali predicevano tre cicli di vita unici in 17 tessuti. I macrofagi TLF+ (che esprimono TIMD4 e/o LYVE1 e/o FOLR2) sono stati mantenuti attraverso l'autorinnovamento con un input minimo di monociti; I macrofagi CCR2+ (TIMD4 – LYVE1 – FOLR2 –) sono stati quasi interamente sostituiti da monociti, mentre i macrofagi MHC-II hi (TIMD4 – LYVE1 – FOLR2 – CCR2 –), pur ricevendo un modesto contributo monocitario, non sono stati continuamente sostituiti. Piuttosto, i macrofagi derivati da monociti hanno contribuito alla popolazione di macrofagi residenti fino a raggiungere un limite superiore definito, dopo il quale non hanno superato i macrofagi residenti preesistenti.

Dal punto di vista dello sviluppo, i macrofagi TLF+ sono stati i primi ad emergere nel sacco vitellino e nei primi organi fetali. Studi di mappatura del destino nel topo e nel sequenziamento dell'RNA di singola cellula umana hanno indicato che i macrofagi TLF+ hanno avuto origine sia dal sacco vitellino che dai precursori dei monociti fetali. Inoltre, i macrofagi TLF+ erano il sottoinsieme maggiormente conservato a livello trascrizionale nei tessuti dei topi e tra topi e esseri umani, nonostante le differenze trascrizionali specifiche per organo e specie.

E' stato così possibile definire l'esistenza di *tre sottopopolazioni di macrofagi murini* in base alle proprietà comuni del ciclo di vita e alle firme dei geni principali e forniamo un punto di partenza comune per comprendere l'eterogeneità dei macrofagi tissutali.

Dick SA et al. *Three tissue resident macrophage subsets coexist across organs with conserved origins and life cycles. Sci Immunol. 2022 Jan 7;7(67):eabf7777.*

Pertanto è essenziale definire il **potenziale terapeutico dei macrofagi** per promuovere la riparazione dei tessuti e quindi ridurre al minimo la disfunzione delle ghiandole salivari dopo la radioterapia.



Il team del *Centre for Regenerative Medicine, Institute for Regeneration and Repair dell'Università di Edinburgo* diretto da **John McKendrick** nel report

McKendrick JG et al

CSF1R-dependent macrophages in the salivary gland are essential for epithelial regeneration after radiation-induced injury.

Sci Immunol. 2023 Nov 3;8(89):eadd4374.

ha dimostrato che esistono nella ghiandola salivare adulta due popolazioni di macrofagi

CX3CR1 +

fenotipicamente e trascrizionalmente distinte che occupano nicchie anatomicamente distinte.

CD11c + CD206 – CD163 –
associate all'epitelio ghiandolare

CD11c – CD206 + CD163 +
Associate ai vasi sanguigni e ai nervi.

Utilizzando una serie di sistemi di mappatura del destino differenziativo sono stati evidenziati cambiamenti altamente dinamici nell'ontogenesi e nella composizione dei macrofagi delle ghiandole salivari in relazione all'età.

Utilizzando un modello in vivo di danno alle ghiandole salivari indotto da radiazioni combinato con l'esaurimento genetico o mediato da anticorpi dei macrofagi, è stato dimostrato un ruolo essenziale dei macrofagi nell'eliminazione delle cellule con danni al DNA e inoltre che i macrofagi associati all'epitelio sono indispensabili per un'efficace riparazione dei tessuti e per la funzione delle ghiandole in seguito a un danno indotto dalle radiazioni, con il loro esaurimento che si accompagna ad una ridotta produzione di saliva.

Conclusioni:

I macrofagi sono un **promettente bersaglio** per comprendere la risposta alle radiazioni e forniscono informazioni preziose su come ripristinare una funzione salivare corretta.

I social creano dipendenza?

Con l'esplosione dell'uso dei social media negli ultimi dieci anni, l'attenzione dei media si è concentrato sul loro potenziale di erodere il nostro benessere emotivo e persino di renderci dipendenti dai "Mi piace" e dai "follower". Alcune ricerche hanno dimostrato che l'uso eccessivo è correlato ad un aumento della *depressione e dell'ansia*.

In rari casi, può assomigliare a disturbi da uso di sostanze come la dipendenza da droghe o il gioco d'azzardo patologico, completi di sintomi simili all'astinenza come voglie, solitudine e stati d'animo cupi quando gli utenti vanno fuori di testa.

Per sondare se l'impatto dell'astensione dai social media sulla salute emotiva correla con segni di dipendenza **Niklas Ihssen e Michael Wadsley**, psicologi della *Durham University*,



In questo studio denominato "**Digital Detox**" è stato chiesto a *51 studenti volontari* di giurare (sul loro onore) di abbandonare i social media per una settimana, ma senza limitare l'accesso ai social media. Durante quella settimana, i sondaggi hanno registrato quanto tempo i soggetti hanno trascorso su diverse *app per smartphone* e il loro *benessere emotivo*.

I due ricercatori hanno anche sottoposto i soggetti ad esercizi di laboratorio simili a quelli utilizzati in alcuni studi sulla *dipendenza*.

In uno, i ricercatori hanno detto ai soggetti di avvicinarsi o evitare le icone dei social media su uno schermo premendo i pulsanti, come spostando il personaggio di un videogioco verso un bersaglio.

In un altro, hanno offerto un accesso più lungo ai social media poiché i soggetti più veloci potevano toccare una barra spaziatrice.

Dopo una settimana di sforzi per evitare i social media, i soggetti non erano più propensi a gravitare più o meno verso le icone delle app, o a premere la tastiera molto più o meno velocemente. Nel complesso, i risultati riportati in *PLOS ONE*

**Restricting social networking site use for one week
produces varied effects on mood but does not increase
explicit or implicit desires to use SNSs:
Findings from an ecological momentary assessment study**

Non hanno mostrato alcun cambiamento nel desiderio di social media nel corso della settimana

Lo studio sostiene che ciò che vediamo con i social media è qualitativamente diverso rispetto alle droghe", dove ci si aspetterebbe un craving o un uso compulsivo e non dovremmo patologizzare eccessivamente i comportamenti normali".

In sintesi: una settimana di utilizzo ridotto dei social media non ha né aumentato né diminuito il desiderio delle persone di tornare online, secondo lo studio **"Digital Detox"**

Ma i risultati non sono stati conclusivi. Alcuni studi hanno indicato che invece di soffrire di sintomi di astinenza, le persone si sentono più felici durante una **"disintossicazione digitale"**, mentre altri non hanno riscontrato alcun cambiamento. Per questo e altri motivi, alcuni esperti esitano ad applicare il linguaggio della dipendenza all'uso dei social media.

Questo non vuol dire che la pausa dai social media non abbia influenzato affatto comportamenti. Infatti, con un minore utilizzo dei social media, i soggetti hanno sperimentato un calo delle emozioni negative ma anche di quelle positive.. Tuttavia, anche quelli positivi si sono attenuati.



Jean Twenge, *psicologa della San Diego State University* ritiene che una settimana non sia abbastanza lunga per vedere cambiamenti consistenti o significativi nel benessere e che **51 persone non sono sufficienti** per ottenere risultati affidabili.

Anche se Ihsen afferma che il metodo statistico utilizzato ha determinato una dimensione corretta e che, poiché i cambiamenti emotivi dei soggetti si sono per lo più stabilizzati dopo pochi giorni, evitare i social media per un periodo più lungo potrebbe non cambiare molto i risultati.

Alcuni giorni sono stati sufficienti perché la maggior parte dei soggetti tornasse almeno un po' alle vecchie abitudini: tutti, tranne sette, non sono riusciti a evitare del tutto i social media. La maggior parte, tuttavia, ha ridotto in modo significativo il proprio utilizzo, passando in media da quasi 3,5 ore a 35 minuti al giorno.

E anche se i numeri sono tornati ad aumentare nei quattro giorni monitorati successivi alla **settimana "detox"**, sono rimasti circa un'ora intera al giorno più bassi rispetto a prima.

Ciò potrebbe indicare che una pausa a breve termine come questa potrebbe essere un punto di partenza per le persone che desiderano ridurre l'uso dei social media, dicono alcuni esperti, anche se gli impatti sulla salute mentale di ciò rimangono incerti.



Ofir Turel, uno scienziato dei sistemi informativi dell'Università di Melbourne ritiene che *"Quando insegni alle persone che potrebbero fare bene se usassero i social media per mezz'ora al giorno, potrebbero sviluppare abitudini migliori"*

L'adozione di una nuova "dieta" sui social media come questa invita al confronto con alcuni alimenti, che molti esperti preferiscono al confronto con i farmaci. "Abbiamo bisogno di cibo per sopravvivere, ma la quantità e la qualità di ciò che mangiamo contano davvero"

Allo stesso modo, dice, spesso dipendiamo dai social media per il contatto sociale, ma è possibile esagerare. *"Se Instagram è il tuo vizio, è come i biscotti al cioccolato."*

Tuttavia, sostituire i biscotti al cioccolato con il gelato può vanificare lo scopo di una dieta.

In assenza di social media, notano gli autori del nuovo studio, i soggetti trascorrevano più tempo giocando ai videogiochi e facendo acquisti online.