

La disfunzione mitocondriale nella fatigue

Alberto Ricciuti

Medico di medicina generale, Milano
Responsabile "Servizio di supporto di medicina generale durante la chemioterapia"
Vicepresidente Attivecomeprima
(www.attive.org)

Il complesso tema della fatigue durante e dopo chemioterapia oncologica può essere affrontato con una metodologia razionale, che presuppone la conoscenza delle alterazioni indotte dalle terapie nella rete dei processi autopoietici. In questo ambito è centrale il ruolo della disfunzione mitocondriale, ovvero la compromissione dei processi che costituiscono il cuore del metabolismo energetico dell'intero organismo

Il cancro è una patologia che oggi, anche nei casi in cui non guarisce, si riesce sempre più spesso a "cronicizzare" o, comunque, a controllare per molto tempo.

Ciò è possibile grazie alle nuove opzioni terapeutiche via via disponibili, tra le quali, in ogni caso, la chemioterapia conserva un ruolo centrale.

Proprio per queste ragioni i pazienti oncologici si rivolgono sempre più spesso al loro medico di medicina generale chiedendo aiuto per affrontare i sintomi di quella complessa sindrome che va sotto il nome di fatigue, della quale soffre oltre il 90% dei pazienti oncologici, e che è stata definita nel 1998 come "malattia" nella decima revisione della International Classification of Disease (ICD-10).

Spesso sottovalutata dagli stessi medici e fino a pochi anni fa sconosciuta nelle suoi complessi meccanismi eziopatogenetici, perdura fino ad alcuni mesi dopo la fine delle cure oncologiche e in qualche caso addirittura anni.

La metodologia seguita per formulare l'attuale ipotesi eziopatogenetica della fatigue - presentata nelle sue linee generali su *M.D.* (2007; 22: 22-25) - fa esplicito riferimento alla "sistemica" quale orientamento culturale e strumento di pensiero che si è sviluppato in gran parte nella seconda metà del secolo appena trascorso, e che si riconosce in autori del calibro di Ludwig Von Bertalanffy, Ilya Prigogine, Hum-

berto Maturana, Francisco Varela, Heinz Von Foerster, Herman Haken e molti altri.

In Italia, è riferimento significativo di questo orientamento culturale l'Associazione Italiana per la Ricerca sui Sistemi (www.airs.it), nata dal *chapter* italiano della Society for General Systems Research (SGSR) fondata da Bertalanffy nel 1954.

Affrontare la fatigue come problema complesso, infatti, consente di coglierla nel suo significato unitario di profonda alterazione della rete dei più importanti processi che governano il metabolismo energetico dell'intero organismo quale sistema autopoietico (cioè che si autoproduce) e che costituiscono il fondamento della sua stessa organizzazione strutturale (*figura 1*).

Questa impostazione teorica ha così consentito di implementare la strategia terapeutica già indicata come SST (Systemic Support Therapy) e di affrontare la fatigue con una metodologia razionale e scientificamente fondata.

Nella rete di relazioni complesse fra i sottosistemi indicati nella *figura 1* - che già abbiamo iniziato a considerare più da vicino per quanto riguarda la disbiosi (*M.D.* 2008; 9: 30-33) - è centrale il ruolo che riveste la disfunzione mitocondriale, cioè la compromissione - determinata dai chemioterapici - dei processi che costituiscono il cuore del metabolismo energetico dell'intero organismo.

Disfunzione mitocondriale

La sintesi dell'ATP, come noto, avviene nei mitocondri, attraverso una complessa serie di reazioni biochimiche, che si identificano essenzialmente nel ciclo di Krebs (ciclo degli acidi tricarbossilici o ciclo dell'acido citrico) e nella catena respiratoria, un complesso processo elettrochimico che avviene a livello della membrana mitocondriale interna. Potendo contenere ogni cellula fino a 2000 mitocondri, si calcola che la superficie totale delle membrane mitocondriali coinvolte nella respirazione cellulare dell'intero organismo ammonta a 10 ettari.

È peraltro interessante notare che questi processi sono strettamente condizionati dall'integrità strutturale della membrana mitocondriale. Infatti, in un omogenato di queste strutture, che pur contiene tutti i componenti e gli enzimi, non si avvia alcun processo che porti alla produzione di ATP.

Varie sostanze tossiche e ossidanti, quindi, nella misura in cui determinano un'alterazione strutturale delle membrane biologiche, sono causa di una disfunzione mitocondriale responsabile di un'ulteriore riduzione della produzione energetica cellulare. Tale danno è specificatamente indotto dai chemioterapici.

Non solo, ma - in varie condizioni patologiche, cancro compreso - sembra esistere una disfunzione dei processi fin qui descritti, in partico-

lare della catena respiratoria a livello del suo punto critico: il coenzima Q, un chinone, detto ubiquinone data la sua presenza in tutti gli organismi viventi.

Nella lunga e complessa sequenza di reazioni redox della catena respiratoria tale chinone svolge una funzione cruciale di "cerniera", a livello della quale il trasporto da protonico passa a elettronico: gli ioni H⁺ formati, infatti, escono dalla membrana mitocondriale generando un gradiente elettrochimico, che consente agli elettroni residui di proseguire attraverso la catena dei citocromi, generando la cascata di energia che viene accumulata nelle molecole di ATP (fosforilazione ossidativa).

Il danno prodotto alla respirazione cellulare da vari chemioterapici - antracicline, actinomomicina-D, 5-fluorouracile, cisplatino - è stato esplicitamente segnalato da diversi autori. La doxorubicina, per esempio, inibisce direttamente gli enzimi del trasporto elettronico mitocondriale.

Questi effetti dei chemioterapici sono noti da tempo e conducono tutti, in definitiva, a una deplezione intracellulare di ATP e a un conseguente deficit energetico cellulare. Per esempio, l'adriamicina e i suoi derivati - che sono tra i chemioterapici più usati in oncologia - hanno una cardiotoxicità che ne condiziona la dose massima somministrabile. È noto da tempo che tale specifica tossicità è dovuta al fatto che questi farmaci si legano alla cardiolipina della membrana interna dei mitocondri cardiaci inducendo una disfunzione mitocondriale.

La tossicità di questi chemioterapici è mediata sia dalla produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) a livello della catena respiratoria mitocondriale, con conseguente danno strutturale della membrana e del DNA mitocondriale, sia da una riduzione della fisiologica attività antiossidante enzimatica (catalasi, superossido-dismutasi, glutazione-perossidasi, glutazione reductasi, glutazione-S-transferasi,

ecc) e non enzimatica (glutazione, vitamina A, C, E, selenio, acido alfa-lipoico, ecc).

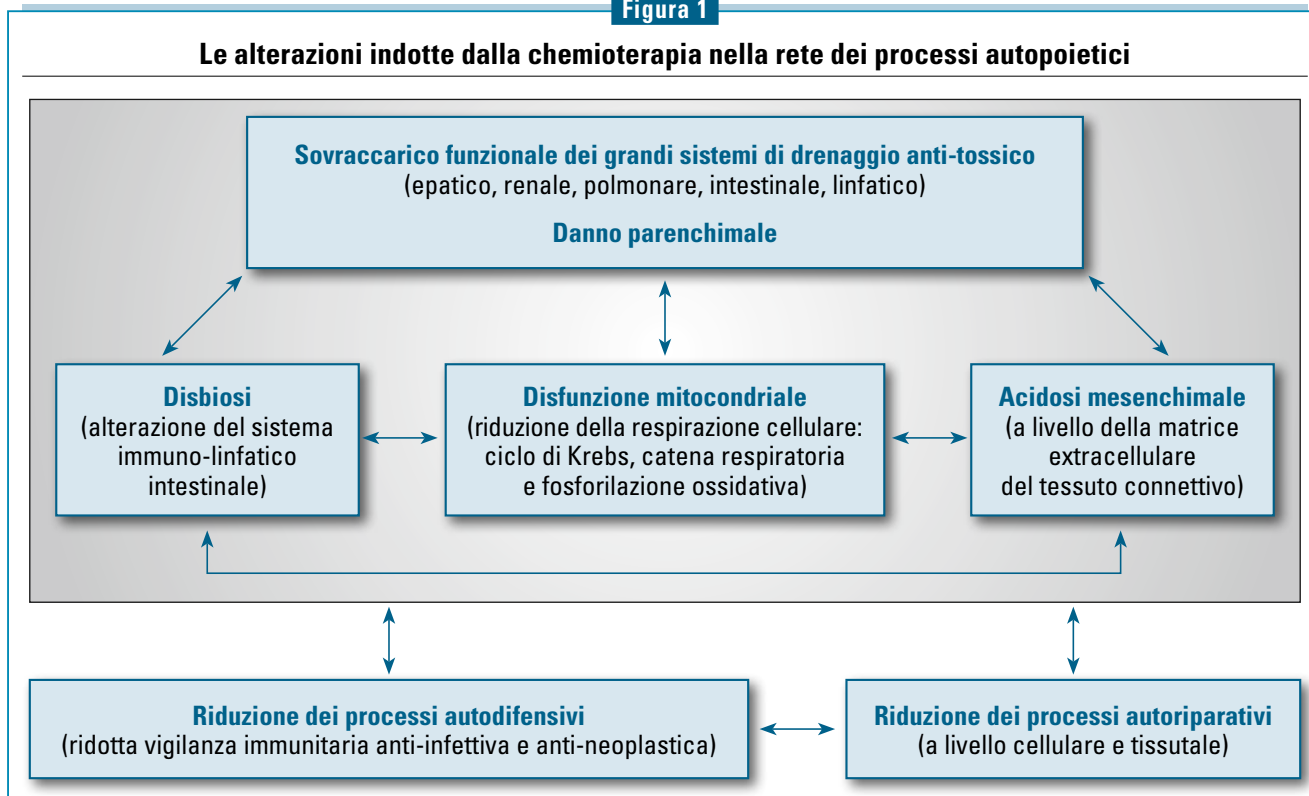
La produzione di ROS è ormai ampiamente dimostrata sia in vivo sia in vitro per le antracicline (doxorubicina, daunorubicina, epidoxorubicina), la bleomicina, procarbazine, etoposide, mitomicina C, mitoxantrone, vincristina e ciclofosfamide.

Il danno alle membrane cellulari che consegue alla perossidazione lipidica degli acidi grassi polinsaturi (PUFA) è devastante: destrutturazione della membrana, diminuzione della sua normale fluidità, formazione di regioni idrofile nel "lipid core" idrofobo, perdita delle normali interazioni lipidi-lipidi e lipidi-proteine e, quindi, alterata permeabilità e reattività cellulare, inattivazione o malfunzionamento di sistemi di trasporto e recettoriali.

Sia nei pazienti sottoposti a chemioterapia (con adriamicina, carboplatino, etoposide e con protocolli CMF, FEC, FNC), sia in quelli

Figura 1

Le alterazioni indotte dalla chemioterapia nella rete dei processi autopoietici



sottoposti a radioterapia, è documentato da tempo un evidente incremento dei ROS già dopo il primo ciclo, che si mantiene nel tempo.

Nei pazienti sottoposti a terapie oncologiche e in particolare chemioterapia e/o radioterapia, si verifica quindi, da un lato una produzione e un accumulo di tossine esogene e endogene (farmaci, prodotti intermedi del metabolismo, radicali liberi, ecc) e dall'altro una carenza di quelle sostanze indispensabili alla loro neutralizzazione ed eliminazione. Basti pensare all'effetto chelante, diretto o indiretto, di molti dei farmaci somministrati, che inibisce la biodisponibilità di enzimi la cui funzionalità dipende dalla presenza nel substrato di vari metaboliti e oligominerali che, specie in condizioni di acidosi mesenchimale, sono spesso carenti o non biodisponibili.

L'interazione autorafforzante dei processi fin qui descritti comporta così una riduzione della respirazione cellulare tale da compromettere pesantemente l'energetica generale dell'organismo.

Per dare un'idea della portata del processo ricordiamo che, in condizioni fisiologiche, dall'ossidazione di una molecola di glucosio si generano 36 molecole di ATP e che oltre il 50% delle calorie assunte attraverso gli alimenti vengono utilizzate per la sintesi di ATP.

La quantità di ATP (507 dalton) prodotta e consumata in ventiquattro ore da un organismo, a seguito di un consumo calorico quotidiano di 2000 kcal, è di 274 moli/die, pari a 139 kg/die.

In ogni istante, tuttavia, è presente nell'organismo una quantità di ATP inferiore a 0.1 moli, pari a 50 g. Per il buon funzionamento della cellula, quindi, non è critico il livello di ATP, ma la velocità di turnover.

È infatti la dinamica di questo processo che la terapia sistemica di supporto si propone di promuovere e sostenere.

Disfunzione mitocondriale e apoptosi

Negli ultimi anni sono comparsi in letteratura numerosi lavori che correlano disfunzione mitocondriale e apoptosi (morte cellulare programmata) al cancro e alla sua risposta alle terapie.

Già nel 1930 Warburg mise in evidenza che la degenerazione cancerosa si associa a un aumento della glicolisi anaerobica causata dalla progressiva perdita del ciclo degli acidi tricarbossilici e dalla attivazione dello shunt degli esoso monofosfati, che aumenta le sintesi di DNA e RNA. Tale è, peraltro, il presupposto logico sul quale si fonda la PET (tomografia per emissione di positroni) che utilizza il fluorodesossiglucosio (^{18}FDG) come indicatore di un'aumentata glicolisi anaerobica e quindi della proliferazione cellulare.

Di grande interesse sono gli ormai numerosi studi che documentano come il processo di apoptosi cellulare richieda, per potersi avviare e procedere fino alle sue ultime conseguenze, l'integrità strutturale e funzionale dei mitocondri. Non solo, almeno gran parte del meccanismo d'azione dei farmaci antineoplastici sulle cellule cancerose prevede proprio l'attivazione del processo di apoptosi cellulare.

Questo inizia con modificazioni della distribuzione della cardiolipina e della fosfatidilcolina a livello delle membrane mitocondriali interna ed esterna, rilascio del citocromo-c da parte dei mitocondri (promosso dall'intervento coordinato di numerose proteine fra le quali la famiglia delle Bcl-2), rilascio di fattori-inducenti-apoptosi (AIFs), pro-caspasi e Ca^{++} .

Questi fattori apoptotici possono attivare le caspasi (le principali proteine dell'apoptosi), o distruggere la cromatina intranucleare, o interagire con altre proteine Ca^{++} dipendenti; tutto ciò esita nella degradazione cellulare in corpi apoptotici e nella morte cellulare.

In presenza di disfunzione mitocondriale però la complessa cascata

di eventi che conduce alla morte cellulare programmata non avviene o avviene in modo scorretto e insufficiente. Questa alterazione, oltre a essere una caratteristica intrinseca dello stesso comportamento neoplastico, è costantemente sostenuta e alimentata dalla produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) da parte della stessa cellula tumorale a causa della stimolazione oncogenica, dell'aumentata attività metabolica e della stessa disfunzione mitocondriale.

Peraltro, è noto da tempo che le stesse alterazioni dello stato di differenziazione cellulare (anaplasia) sono costantemente accompagnate da modificazione dei meccanismi antiossidanti. Per esempio, le cellule neoplastiche mostrano una riduzione nella superossido dismutasi (SOD) mitocondriale e in molti casi anche nella SOD citosolica; un tale decremento è direttamente proporzionale all'intensità di anaplasia (*dedifferentiation*). Al contrario un incremento nell'attività SOD è osservabile durante la differenziazione cellulare.

Il meccanismo d'azione dei chemioterapici, d'altra parte, si fonda principalmente sull'induzione dell'apoptosi e richiede quindi l'integrità strutturale e funzionale dei mitocondri per potersi realizzare al meglio.

Negli ultimi anni gli studi in merito si stanno moltiplicando e per molti dei chemioterapici più utilizzati è ormai un'evidenza: è il caso dell'etoposide, dell'acido trans-retinoico, dell'oxaliplatino, del mitoxantrone, del cisplatino e delle antracicline che, come già detto, sono particolarmente studiate perché il loro legame con la cardiolipina mitocondriale non è responsabile solo di almeno gran parte della sua azione anti-neoplastica, ma anche del suo effetto tossico su altri tessuti, in particolare quello cardiaco, epatico e renale.

Alcuni autori hanno inoltre verificato che la disfunzione mitocondriale sembra essere alla base del noto fenomeno della resistenza delle cellule neoplastiche alla chemio-

terapia e questo potrebbe avere utili implicazioni per lo sviluppo di nuove e più efficaci terapie.

Non solo. La resistenza delle cellule neoplastiche ai chemioterapici sembra anche correlata a bassi livelli di pH extracellulare nei tumori solidi, cioè all'acidosi interstiziale: cellule umane di carcinoma mammario, sia in vitro sia in vivo, hanno mostrato un aumento significativo della loro vulnerabilità alla doxorubicina riducendo il livello di acidità del mezzo extracellulare.

D'altra parte l'utilizzo in terapia di farmaci o integratori alimentari antiossidanti ha ampiamente dimostrato la sua efficacia nel potenziare l'azione di alcuni chemioterapici come la doxorubicina e il 5-fluorouracile e nel contrastare alcuni effetti tossici dei chemioterapici causati dalla disfunzione mitocondriale indotta nei tessuti sani.

Peraltro, anche l'aggressività delle cellule tumorali - nel senso dell'invasività e della rapidità di crescita - sembra essere direttamente correlata a una riduzione della respirazione cellulare e della fosforilazione ossidativa. Questo è stato dimostrato su cellule di carcinoma renale a cellule chiare, su cellule umane di osteosarcoma, su cellule umane di carcinoma polmonare, che hanno mostrato - in conseguenza a un danno indotto nel mit-DNA e quindi nella respirazione cellulare e nella fosforilazione ossidativa - un aumento dei marker di invasione tumorale (catepsina L e TGF β -1) e delle proteine anti-apoptotiche (BCL-2, BCL-X(L)) e una riduzione delle proteine pro-apoptotiche; fenomeni che giocano un importante ruolo nella progressione del cancro e delle metastasi.

Inoltre, nelle cellule tumorali, un notevole numero di geni deputati al rimodellamento della matrice extracellulare (mesenchima) e all'angiogenesi, manifestano anomalie nella loro espressione in presenza di una disfunzione mitocondriale.

In particolare, manifestano una sovraespressione le metalloproteinasi-1 della matrice, l'attivatore-1 del

plasminogeno e l'attivatore dell'urokinasi-plasminogeno; mentre manifestano una riduzione della loro espressione gli inibitori delle metalloproteinasi 1, 2 e 3.

Ciò conferma che le cellule tumorali che manifestano un difetto di funzionamento della catena di trasporto degli elettroni acquisiscono un fenotipo maggiormente invasivo. Peraltro, quando in questa linea cellulare è stato ripristinato il corretto funzionamento del mit-DNA, l'indice di invasività si è notevolmente ridotto. D'altra parte un incremento dei livelli di attivatore del plasminogeno era già stato riscontrato in cellule neoplastiche umane gastrointestinali e cerebrali oltre 20 anni orsono.

■ Terapia sistemica di supporto: effetti e sinergie

In sintesi le cellule tumorali sembrerebbero essere in grado, a causa di un'alterazione della funzione mitocondriale, di modificare il loro comportamento aggressivo e invasivo intervenendo sulle complesse dinamiche fra proteasi e antiproteasi, che presidono alla regolazione della matrice extracellulare; gli stessi equilibri che sono perturbati nei casi di acidosi mesenchimale.

In particolare sia l'alterazione della respirazione cellulare (che sembra caratterizzare il metabolismo di base della cellula tumorale e che a sua volta viene ulteriormente peggiorata dagli stessi chemioterapici e dalla stessa acidosi mesenchimale), sia l'acidosi mesenchimale stessa sono in grado di promuovere l'attivazione delle metalloproteinasi e l'inibizione dei loro inibitori nella matrice extracellulare, condizioni correlate al grado di aggressività e invasività delle cellule neoplastiche. Non solo, sia la disfunzione mitocondriale sia l'acidosi della matrice extracellulare sembrano ridurre la risposta delle cellule neoplastiche ai chemioterapici.

Questo potrebbe significare che una maggiore attenzione alla cor-

rezione della disfunzione mitocondriale e dell'acidosi interstiziale, oltre a migliorare la risposta metabolica generale dell'organismo e ridurre la sintomatologia correlata alla fatigue, potrebbe persino aumentare la sensibilità delle cellule tumorali ai chemioterapici o almeno a molti di essi, e contribuire così a rendere la chemioterapia da un lato sicuramente meglio tollerata, dall'altro ancora più efficace.

Sicuramente occorrono ulteriori studi, ma già la ricca letteratura esistente riguardo a questi processi induce fortemente a ritenere che una correzione sistematica di queste disfunzioni non solo sia utile a contrastare i sintomi del complesso quadro della fatigue, ma che abbia effetti sinergici con le stesse terapie oncologiche.

Ciò si può ottenere con l'impiego di preparati che contengono, da un lato antiossidanti protettori della struttura delle biomembrane (tra i quali, in particolare, l'acido alfa-lipoico e la melatonina), dall'altro l'intera rete dei metaboliti intermedi del ciclo degli acidi tricarbossilici (ciclo di Krebs) e della catena respiratoria, in concentrazioni perfisiologiche.

Il razionale di questa scelta sta nell'obiettivo di modulare la rete di tali processi, in coerenza con la stessa strategia sistemica di approccio che caratterizza la SST.

In altre parole, l'intervento terapeutico deve cercare di garantire all'organismo la costante disponibilità della corretta informazione biologica, che gli consente di attivare e utilizzare al meglio le sue risorse energetiche per il buon funzionamento dei suoi processi autoregolativi.

Come mostra la letteratura esistente, la protezione dell'integrità strutturale e funzionale delle membrane mitocondriali è di grande importanza anche per la corretta attivazione del processo apoptotico da parte degli stessi chemioterapici.

Bibliografia disponibile a richiesta