

COMPLICANZE DELL'OBESITÀ: NON SOLO METABOLICHE, MA ANCHE IMMUNITARIE E TUMORALI

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Diabete, steatosi e malattie cardio-vascolari sono le più note e più frequenti patologie associate all'obesità. È ben noto, tuttavia, che alcuni tipi di tumore, tra cui quelli della tiroide, dell'utero e del fegato, si manifestano più frequentemente o con presentazione clinica più grave nelle persone obese (1). Il fattore comune che lega tutte queste patologie è l'infiammazione cronica, con la sua capacità di modificare le cellule della risposta immunitaria. Da circa 30 anni, infatti, è noto che l'obesità favorisce lo sviluppo di infiammazione.

L'obesità stimola la differenziazione di sotto-popolazioni pro-infiammatorie nei linfociti T e nei macrofagi; anche la leptina e l'insulina possono favorire uno stato infiammatorio in queste cellule. Questi effetti sono particolarmente evidenti a livello del tessuto adiposo, ma agiscono in modo sistemico, sinergicamente all'iperlipemia, e possono interferire con un ampio spettro di patologie.

Caratteristica di molti tumori è la presenza di un infiltrato linfocitario intra-tumorale, responsabile della risposta immunitaria contro il tumore, in grado di controllare in parte la progressione della patologia: maggiore è l'infiltrato linfocitario dei tumori, maggiore è l'attivazione di queste cellule, minore sarà la progressione tumorale.

Un recente studio (2) ha dimostrato che, in presenza di obesità, le cellule tumorali sono in grado di modificare importanti caratteristiche dei linfociti intra-tumorali. Le cellule tumorali hanno un elevato consumo di glucosio. Nei pazienti obesi esiste una maggiore disponibilità di acidi grassi circolanti e le cellule tumorali adottano un metabolismo di tipo lipidico, a causa dell'aumentata captazione di acidi grassi. Nelle cellule tumorali è stata riscontrata la riduzione selettiva dell'espressione del gene *PHD3*, responsabile della risposta ipossica che sopprime l'ossidazione degli acidi grassi. Infatti, nei tumori con bassi livelli di infiltrazione linfocitaria è presente una ridotta espressione di *PHD3*. La normalizzazione dell'espressione di questo gene è associata a recupero funzionale dei linfociti T e ridotta crescita tumorale.

La rimodulazione del metabolismo delle cellule tumorali sembra avere effetti sui linfociti intra-tumorali:

- riduzione del numero di linfociti CD8+ (linfociti cito-tossici);
- diminuzione del livello di attivazione dei linfociti infiltranti;
- esclusione dei linfociti da alcune aree del tumore.

In sintesi, **l'obesità rimodula il metabolismo delle cellule tumorali**. La maggiore disponibilità di acidi grassi circolanti ne causa un'aumentata captazione a livello delle cellule tumorali, determinando riduzione dell'espressione di *PHD3*, con aumento dell'ossidazione degli acidi grassi che riduce il numero e l'attivazione dei linfociti infiltranti il tumore e ne modifica la distribuzione; tali processi **riducono la risposta anti-tumorale e favoriscono la crescita tumorale**.

Nonostante questi nuovi risultati, i dati presenti in letteratura sono contrastanti; ad esempio, la teoria del cosiddetto "paradosso dell'obesità" ipotizza che l'obesità possa rendere il tumore più sensibile all'effetto dell'immuno-terapia, probabilmente a causa dell'infiammazione cronica. L'acquisizione di questi nuovi dati, potrà sollecitare lo sviluppo di nuove terapie dirette a stimolare l'espressione di *PHD3*, sia per rallentare la crescita dei tumori nei pazienti obesi, sia per potenziare la risposta all'immuno-terapia nei non obesi.

Commento

Le nostre conoscenze sull'effetto dell'obesità e della dieta sul micro-ambiente tumorale sono in continua evoluzione e forniscono ogni giorno nuovi spunti per approcci terapeutici alternativi, atti a contrastare gli effetti dell'obesità sull'evoluzione clinica dei tumori.

L'obesità si rivela ogni giorno di più una malattia complessa, capace di interferire con la salute in molti modi diversi, con conseguenze spesso imprevedibili.

Bibliografia

1. Rathmell JC. Obesity, immunity and cancer. N Engl J Med [2021, 384: 1160-2](#).
2. Ringel AE, et al. Obesity shapes metabolism in the tumor microenvironment to suppress anti-tumor immunity. Cell [2020, 183: 1848-66](#).



Marco Chianelli (marcochianelli@libero.it)

Commissione AME Obesità e Metabolismo

UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)