

11. dicembre

News di DICEMBRE :Infiammazione, melanoma, linfonodi, omicron b-1

*Ho bisogno che ogni giorno succeda qualcosa di nuovo,
per sentire che la mia vita va avanti.
(dal film L'ultimo bacio)*

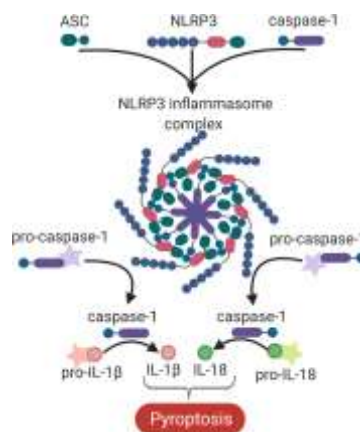


Identificato il meccanismo che attiva l'infiammazione

Gli **inflammasomi** sono complessi citoplasmatici multiproteici che rilevano segnali di pericolo. Gli inflammasomi NLRP1 possono essere attivati sperimentalmente da diversi stimoli, ma il segnale di pericolo endogeno centrale che innesca l'attivazione di **NLRP1** è rimasto sfuggente.

Daniel Ball del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* ha utilizzato un *approccio proteomico* per identificare le proteine legate alle regioni **regolatorie N-terminali di NLRP1 umano** e ha scoperto che l'attivazione è normalmente soppressa dal legame della forma ossidata, ma non della forma ridotta, della proteina **tioredossina-1**. In condizioni cellulari in cui le specie reattive dell'ossigeno scarseggiano, note anche come **stress riduttivo**, l'esaurimento della **tioredossina-1 ossidata** provoca una **maggior attivazione di NLRP1**.

Questi risultati forniscono nuove informazioni sull'intera gamma di parametri cellulari che il sistema immunitario innato può percepire mentre esamina l'ambiente intracellulare alla ricerca di segnali di pericolo indesiderati.



L'inflammasoma funge da piattaforma molecolare che media l'attivazione della pro-caspasi-1 in caspasi 1, che scinde le forme inattive delle citochine pro-infiammatorie IL-1β e IL-18, a forme biologicamente attive. L'attivazione dell'inflammasoma è un punto cruciale per la difesa dell'organismo dagli agenti patogeni.

Ball DP et al. Oxidized thioredoxin-1 restrains the NLRP1 inflammasome. Sci Immunol. 2022 Nov 11;7(77):eabm7200.

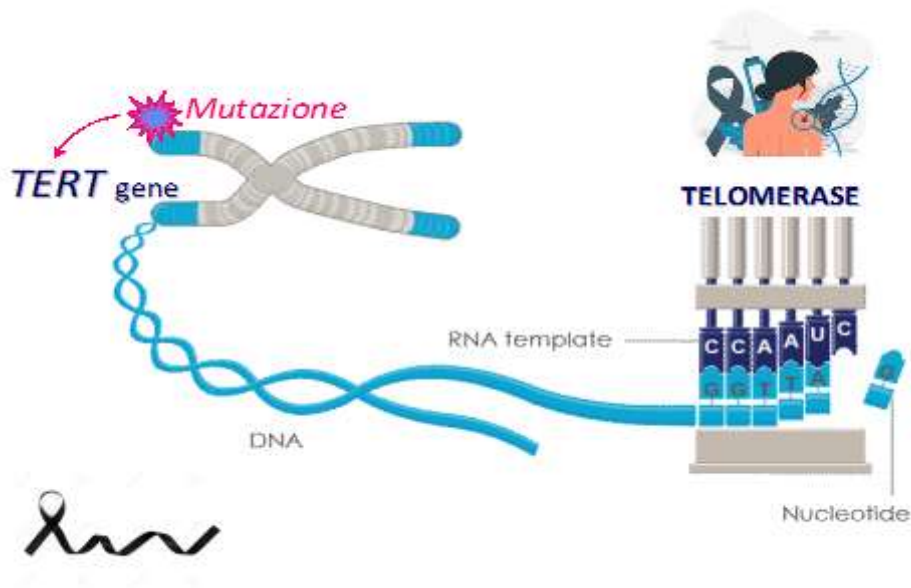
A proposito della “immortalità” del melanoma

I **telomeri** sono sequenze di DNA che ricoprono le estremità dei cromosomi e si accorciano quando le cellule si dividono. **L'enzima telomerasi** mantiene la **lunghezza dei telomeri** in modo che le cellule possano continuare a dividersi indefinitamente

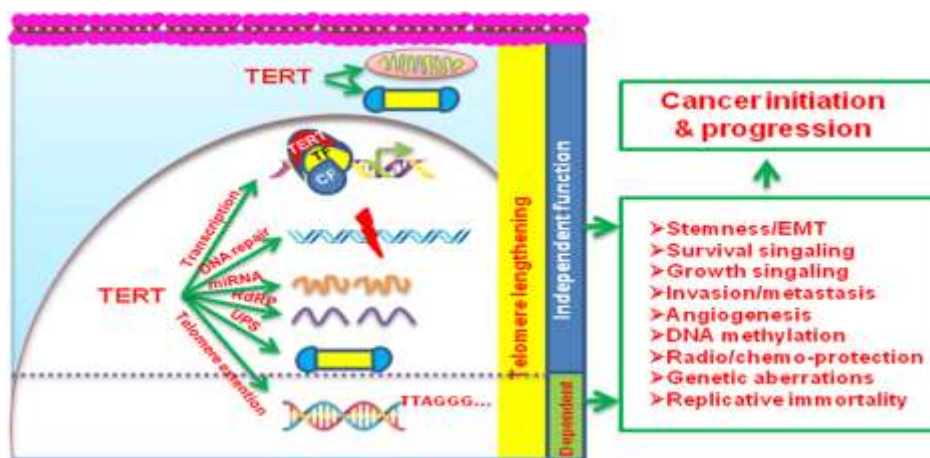
I **melanomi** hanno spesso un'elevata **attività telomerasica** e **mutazioni non codificanti** nel **gene TERT** (che codifica per la telomerasi) si trovano frequentemente nei tumori.

Il team di **Pattra Chun-on** del **Center for Interstitial Lung Disease di, Pittsburgh, PA, USA.** che studia la **proteina TPP1** responsabile della sintesi **telomerasi** e quindi dell'immortalità dei melanomi ha identificato **una mutazione** nel promotore di **TPP1** simile alle mutazioni precedentemente identificate nel promotore del **gene TERT**.

La **coespressione di TERT e TPP1** porta all'allungamento sinergico dei **telomeri**, indicando che **TPP1** e le mutazioni del promotore **TERT** cooperano per immortalare le cellule di melanoma.



Chun-On P et al *TPP1 promoter mutations cooperate with TERT promoter mutations to lengthen telomeres in melanoma.* *Science.* 2022 Nov 11;378(6620):664-668.

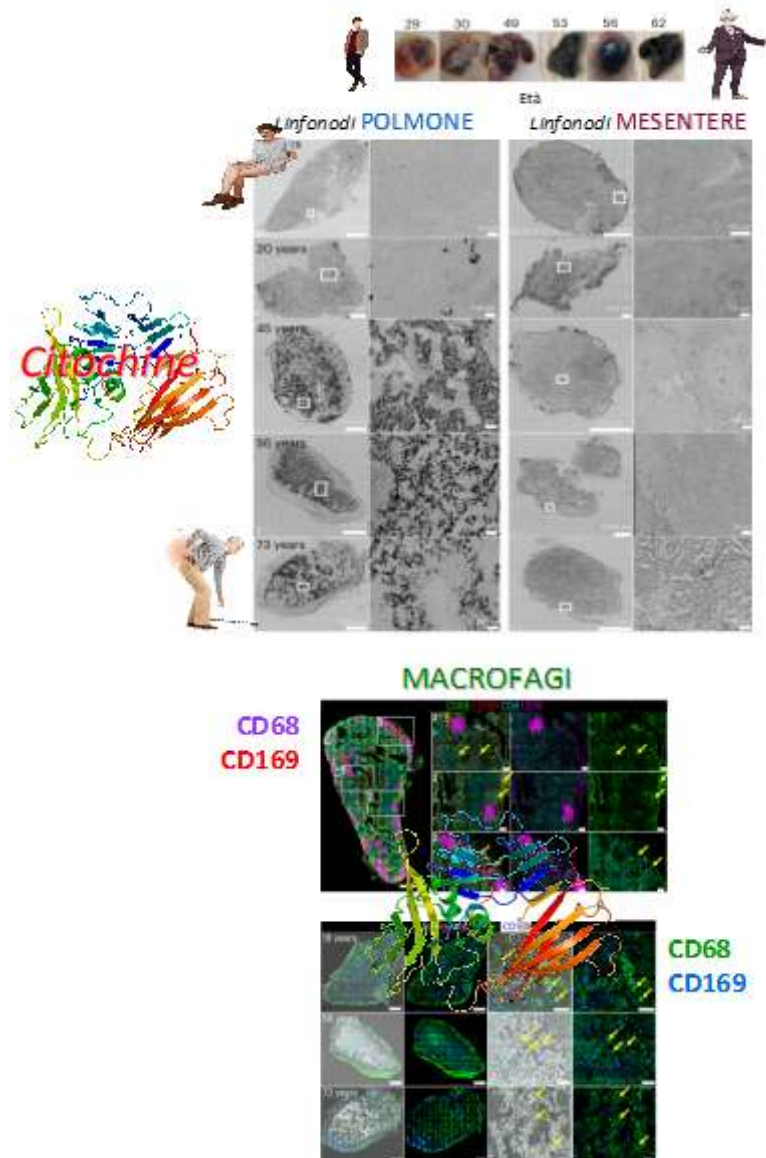


Tutte le funzioni di TERT

Immunosenescenza linfonodale

Il sistema immunitario tende a diventare *disfunzionale* con l'età, con conseguente aumento delle possibilità di infezione, autoimmunità e cancro. Questo processo, noto come immunosenescenza, è anche associato a un profondo *rimodellamento* dei tessuti linfoidi

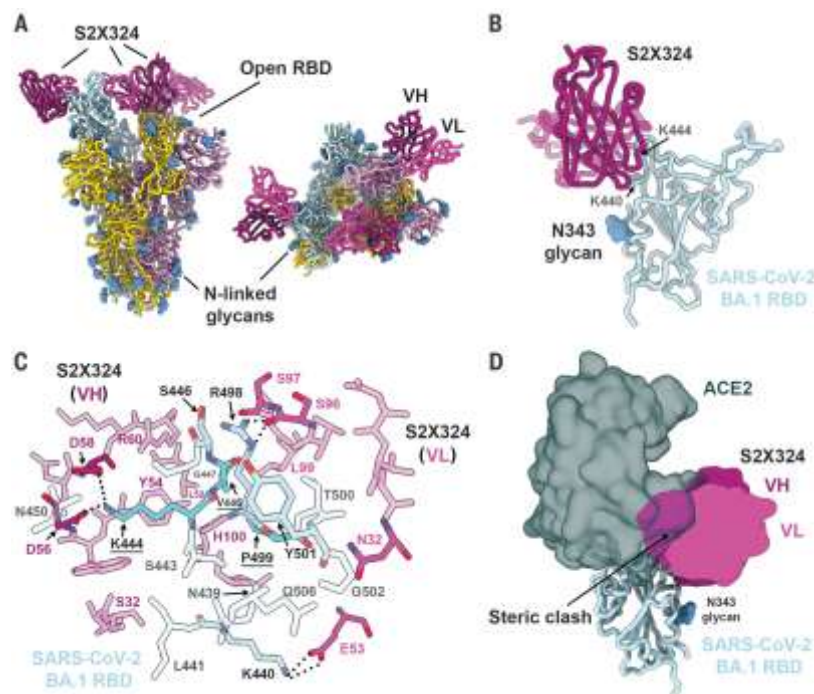
Il team di **Ural Basak** del *Department of Microbiology and Immunology, Columbia* ha esaminato una coorte di donatori di organi umani e ha scoperto che i linfonodi associati ai polmoni accumulavano *particelle derivate da inquinanti ambientali* man mano che l'individuo invecchiava. Questi particolati sono presi preferenzialmente rilasciati da un sottoinsieme di **CD68 + CD169 -macrofagi**, che successivamente diventano funzionalmente compromessi e sviluppano una **produzione alterata di citochine**. Inoltre, questi linfonodi, che sono sorprendentemente di **colore nero**, mostrano una progressiva destrutturazione morfologica. L'accumulo selettivo di *inquinanti atmosferici* può essere responsabile, almeno in parte, di alcuni dei difetti immunitari sperimentati in tarda età.



Ural BB et al. Inhaled particulate accumulation with age impairs immune function and architecture in human lung lymph nodes. Nat Med. 2022 Nov 21..

S2X324 l'anticorpo che ad oggi neutralizza tutte le varianti di omicron

Il lignaggio **Omicron BA.1** del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave è emerso alla fine del 2021 ed è diventato rapidamente dominante, in parte a causa di un gran numero di mutazioni che hanno permesso la fuga dagli anticorpi esistenti. Nuove ondate di infezione sono arrivate da altre sottolinee di Omicron. Il team internazionale di ricercatori coordinato da **Young-Jun Park** del *Department of Biochemistry, dell'università di Washington* ha scoperto che un richiamo della vaccinazione o un'infezione rivoluzionaria suscitano attività di neutralizzazione contro le varianti di Omicron, **ma solo un'infezione "rivoluzionaria"** induce una risposta anticorpale nella **mucosa nasale**, che **potrebbe fornire** una migliore protezione contro la trasmissione. Testando un pannello di anticorpi, gli autori hanno dimostrato che l'anticorpo **S2X324** neutralizza potentemente **tutte le varianti SARS-CoV-2 testate**, rendendolo un candidato per lo sviluppo terapeutico. La sua struttura ricostruita attraverso la microscopia crio-elettronica mostra come questo anticorpo ospita le mutazioni specifiche di Omicron per bloccare il legame della proteina spike virale al recettore ACE2 umano attraverso le varianti.



Caratterizzazione strutturale del mAb pan-variante S2X324.

A Struttura Cryo-EM vista lungo due orientamenti ortogonali del trimerico dell'ectodominio di prefusione SARS-CoV-2 Omicron BA.1 S con tre frammenti Fab S2X324 legati. I protomeri di SARS-CoV-2 S sono di colore azzurro, rosa e oro. I domini variabili della catena pesante e della catena leggera S2X324 sono colorati rispettivamente in viola e magenta. I glicani sono mostrati come sfere blu.

B Diagramma a nastro del SARS-CoV-2 RBD legato a S2X324. Il glicano N343 è mostrato come sfere blu.

C Vista ingrandita dei contatti formati tra S2X324 e SARS-CoV-2 BA.1 RBD. I residui epitopi selezionati sono etichettati e le interazioni elettrostatiche sono indicate con linee tratteggiate. Alcuni dei mutanti di fuga identificati sono di colore turchese.

D Sovrapposizione delle strutture legate a S2X324 (viola e magenta) e ACE2 [grigio scuro, PDB 6M0J (94)] SARS-CoV-2 RBD (azzurro) che mostrano sovrapposizione sterica.

Il glicano N343 è mostrato come sfere blu.

Park YJ et al. Imprinted antibody responses against SARS-CoV-2 Omicron sublineages. Science. 2022 Nov 11;378(6620):619-627.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 11. Dicembre

I tre principi per provare a gestire correttamente la "terza dose"

L'estrema trasmissibilità delle varianti attenua parte della protezione a livello di comunità offerta dai vaccini. Delta, Omicron e quelle che verranno per la loro estrema trasmissibilità possono diffondersi in un paese semi vaccinato, come il nostro, più rapidamente di quanto potrebbe fare il virus originale in un paese completamente non vaccinato. I vaccini attuali possono ancora ridimensionare le dimensioni e l'impatto delle varie ondate, trasformando potenziali bolle catastrofiche in bolle più delicate. Ma la "matematica della pandemia" ci dice che non c'è davvero un modo per risolvere il problema delle varianti attraverso la sola vaccinazione. Ecco, dunque, l'attuale dilemma pandemico. Vaccini rimangono il modo migliore per gli individui di proteggere se stessi, ma le società non possono trattare i vaccini come la loro unica difesa. Accanto ad interventi sanitari radicali devono seguire comportamenti adeguati. Per gestire correttamente "la terza dose" è indispensabile, a mio avviso, il rispetto di tre principi: ragione, trasparenza, democrazia

La ragione Nel VI secolo AC, Focilide poeta elegiaco in Mileto asseriva che Dio ha distribuito armi a tutto ciò che esiste: ha dato ali all'uccello, zanne al leone, corna al toro, pungiglione all'ape; all'uomo ha dato la ragione. La facoltà di pensare, capire e di costruire rapporti logici e di formulare giudizi. Quella straordinaria capacità che Kant avrebbe definito "un'isola piccolissima nell'oceano dell'irrazionale". Tutte le nostre conoscenze iniziano attraverso i sensi, procedono con la comprensione, e terminano con la ragione. Purtroppo gli uomini sono sempre contro la ragione in particolare quando la ragione è contro di loro. Anche la ragione ha i suoi limiti, solo la stupidità è sconfinata. E' indispensabile comprendere e far comprendere che quando non si può avere quello che si ama bisogna accontentarsi di quello che si ha.

Trasparenza Tra le promesse non mantenute dalla democrazia la più grave, e più rovinosa, è quella della trasparenza del potere. Una mancanza di trasparenza si traduce in sfiducia e un profondo senso di insicurezza. Se l'arma migliore di una dittatura è la segretezza, l'arma migliore di una democrazia è la trasparenza. Si può iniziare cominciando a rendere pubblici i criteri di selezione degli "esperti" e i verbali dei lavori delle varie cabine di regia. La trasparenza illumina, non acceca. E' indispensabile perchè la verità umana è di per se opaca.

Democratizzare la Scienza E' indispensabile che le istituzioni utilizzino le conoscenze scientifiche in modo trasparente, accessibile e affidabile, per scongiurare il rischio del dominio della tecnocrazia: il monopolistico binomio di sapere e potere autogarantiti in nome di una scienza fittiziamente neutrale. Dovremo esercitare un sano criticismo nei confronti di quei valori dominanti che vengono acriticamente accettati, in particolare nei confronti delle autorità indiscusse. Avere una attenzione maniacale ai problemi di legittimazione e giustizia; equità nella comunicazione, dare uno spazio congruo alle voci dissenzienti, tutti esercizi questi che sono alla base della scienza e della democrazia.

Piero Calamandrei diceva che...

(per continuare all'originale)

