

18. Marzo

Il colesterolo va bene, ma i ceramidi?

*Due cose assolutamente opposte ci condizionano ugualmente:
l'abitudine e la novità.
Jean de La Bruyère*

A lungo trascurati, i **ceramidi** stanno emergendo come potenti alternative ai marcatori standard di rischio di malattie cardiache come il **colesterolo LDL**.



Un livello moderatamente alto, rispetto a una persona con un valore basso, ha più del doppio delle probabilità di subire un **evento cardiovascolare** come un attacco di cuore.

Anche i medici e le compagnie farmaceutiche si stanno avvicinando alle possibilità mediche delle ceramidi.

Attualmente il controllo dei **ceramidi** viene eseguito solo dalla Mayo Clinic. Ma entro la fine dell'anno, il colosso dei test di laboratorio **Quest Diagnostics**



inizierà a offrire l'analisi, rendendola potenzialmente disponibile a molti più pazienti.

Sono all'orizzonte anche i primi farmaci specificamente progettati per abbassare i livelli di **ceramide**, con almeno due aziende che sperano di iniziare le sperimentazioni cliniche entro il prossimo anno o giù di lì. E i ricercatori stanno definendo come queste molecole, che **rappresentano meno dell'1%** dei lipidi nel corpo, esercitino un'influenza così potente sulla nostra fisiologia.

Le **ceramidi** sono molecole multifunzione essenziali per regolare diverse funzioni cellulari, possono aumentare il rischio di malattia, ma in condizione di normalità sono capaci di:

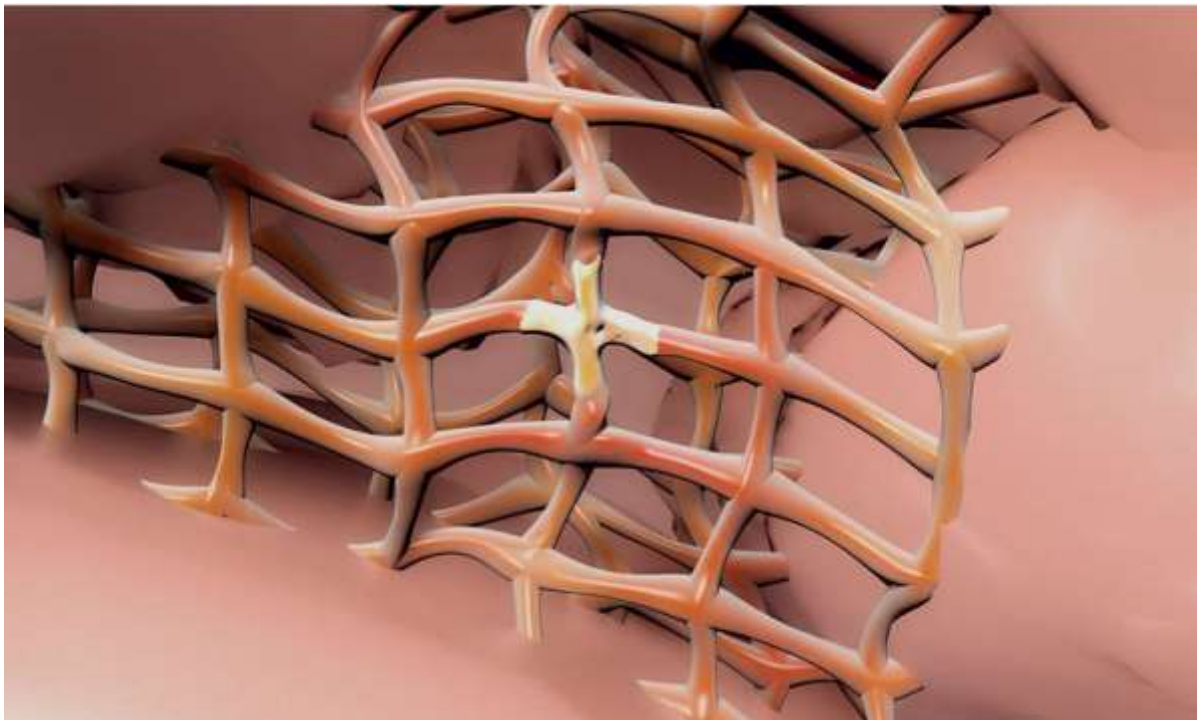
Sigillare lo strato esterno della pelle

Attivare il suicidio delle cellule

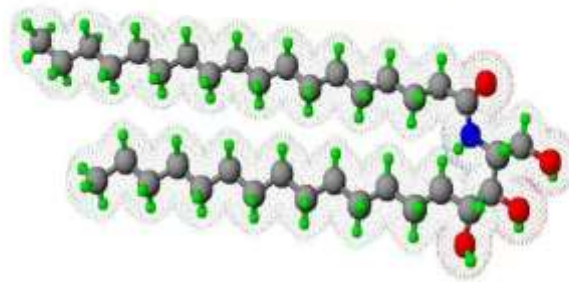
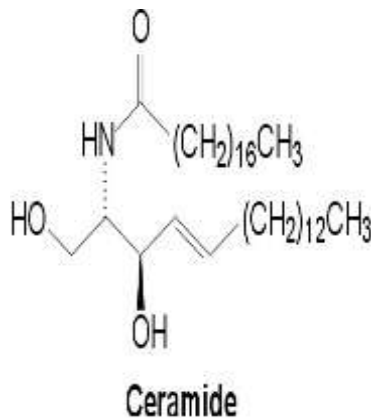
Controllare la fluidità della membrana cellulare

Svolgono un ruolo fondamentale nel riciclo cellulare fornendo substrati indispensabili per la sintesi di lipidi complessi

Le **ceramidi** rappresentano **l'asse portante della barriera epidermica**, trattenendo efficacemente A livello tissutale l'acqua, elemento indispensabile per l'equilibrio di cellule e organi.



Sono **molecole lipidiche** formate da un **acido grasso** e da una **sfingosina** (un componente delle membrane cellulari). Sono sintetizzate dalla cute a partire da strutture precursori (i **glucosilceramidi** grazie all'azione della La **ceramide glucosiltransferasi** un enzima appartenente alla classe delle transferasi, che catalizza la seguente reazione:



Le **ceramidi** sono state molto studiate negli ultimi **20 anni**, ma sono ancora poco conosciute. Nello strato corneo ne sono state identificate fino ad ora circa **300 tipologie**, ma i ricercatori stimano che possano essere anche più di **1000**.

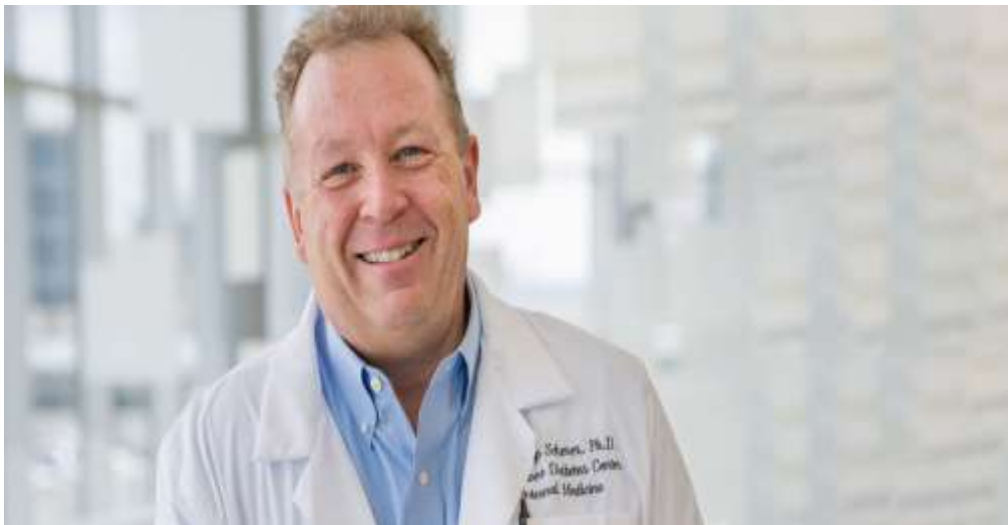
Le varianti sono così numerose perché le ceramidi si differenziano tra loro per alcuni particolari: la lunghezza della catena di acido grasso o la presenza di un gruppo funzionale idrofilo.

Vediamo meglio cosa significa. Si sviluppano in catene lineari di diversa lunghezza, che assumono nello spazio forme "estese" in grado di interconnettersi l'una con l'altra sia orizzontalmente sia verticalmente.

Su queste lunghe catene possono essere presenti alcuni elementi funzionali come gli ossidrili- OH composti da ossigeno e idrogeno, che funzionano come punti di ancoraggio per trattenere le molecole d'acqua. Si forma così una vera e propria "architettura" di foglietti lipidici che si sovrappongono tra loro in modo compatto fino a formare strutture lamellari.

Ma una quantità significativa di studi implica anche alti livelli di molecole nelle malattie cardiache e malattie come il **diabete** e la **steatosi epatica**, confermando così che possono anche causare danni.

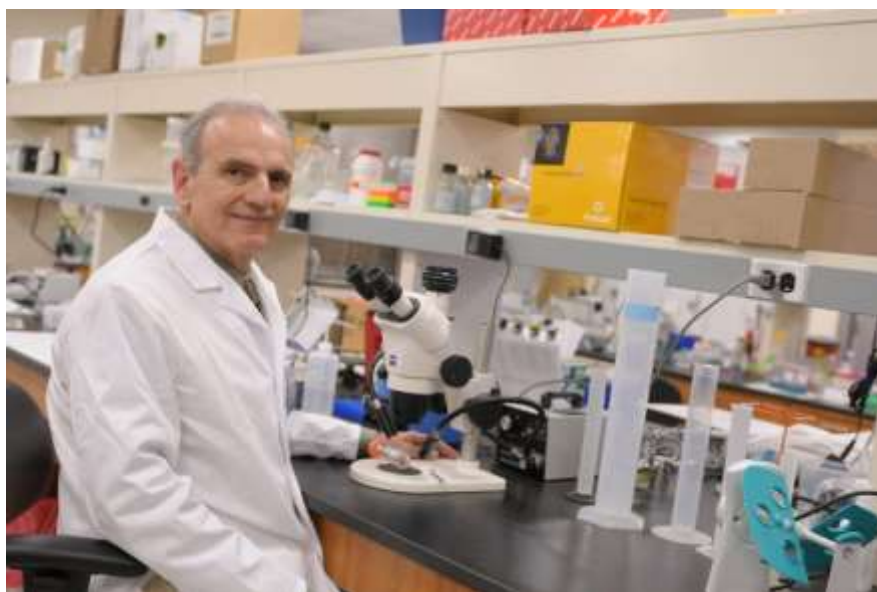
Philipp Scherer fisiologo del *Southwestern Medical Center dell'Università del Texas*.



ritiene che le **ceramidi** sono le principali forze trainanti per la disfunzione metabolica e questo li rende preziosi per valutare le probabilità dei pazienti di sviluppare alcune malattie croniche e si propongono come un eccellente **predittore del rischio cardiovascolare**.

Fino a poco più di 30 anni fa, le ceramidi non erano sullo schermo radar di nessuno.

Yusuf Hannun, *lipidologo della Stony Brook University*



Nel 1993, ha eseguito uno dei primi studi che hanno contribuito a cambiare questa percezione.

I ricercatori volevano scoprire come, una specifica molecola del sistema immunitario, potesse indurre le cellule tumorali a “suicidarsi”, proteggendo dal cancro. Hanno così scoperto che la molecola agisce attraverso le **ceramidi**, suggerendo così che i lipidi sono importanti per trasmettere messaggi all'interno delle cellule. Subito dopo utilizzando in maniera combinata la cromatografia liquida con la spettrometria di massa ha rivelato che le cellule contengono numerose varietà di ceramidi

Ashley Cowart della *Virginia Commonwealth University*



ha dimostrato che la pelle, ha una popolazione di ceramidi molto diversificata per mantenere un solido strato protettivo e questo spinge ad esempio i formulatori di creme per la pelle di utilizzare **ceramidi sintetiche** o derivate da fonti naturali. In questo modo le cellule possono potenziare Nella pelle e in altre parti del corpo, le cellule incorporano diversi tipi di **ceramidi ed influenzando** funzioni cellulari basilare come il *movimento, la divisione e la comunicazione*.

Inoltre le **ceramidi** servono anche come materie prime per la sintesi di altri lipidi,

Tony Futerman del Weizmann Institute of Science



è categorico e ritiene che "*Non possiamo sopravvivere senza ceramidi*".

Ma le **ceramidi** possono anche rivoltarsi contro di noi. Possono infatti infiltrarsi nel rivestimento dei vasi sanguigni e introdurre particelle di **colesterolo LDL**, contribuendo così **all'aterosclerosi**.

Possono inibire la produzione di **ossido nitrico**, il "messaggero chimico" che rilassa le pareti delle arterie e aiuta a mantenere aperti i vasi. Alcune **ceramidi** sembrano promuovere la resistenza all'insulina, un difetto nel metabolismo dello zucchero caratteristico del **diabete di tipo 2** e di altre condizioni.

Le molecole possono anche ridurre la produzione di **energia** da parte dei mitocondri e il suicidio cellulare che le ceramidi possono innescare, sebbene protettivo contro il cancro, può danneggiare i tessuti sani e il tessuto miocardio.
in organi come il cuore.

La funzione di una particolare **ceramide** dipende dalla dimensione della sua coda acilica, una porzione della molecola che può contenere da 12 a più di 26 atomi di carbonio. "La lunghezza della catena acilica ha un'enorme importanza nella fisiologia cellulare e nella fisiopatologia cellulare".

In generale, le varietà di **ceramide con code lunghe** sono più dannose e in particolare quelle con code a 16, 18 o 24 atomi di carbonio possono essere le più pericolose, per ragioni ancora sconosciute.

Scherer afferma che le **ceramidi** possono anche diventare deleterie quando e se ne produciamo in eccesso. Solitamente abbattiamo i grassi che mangiamo per produrre acidi grassi, alcuni dei quali vengono trasportati nel percorso che produce **ceramidi**. Le nostre cellule normalmente producono solo piccole quantità di ceramidi.

Quando la nostra dieta contiene troppi grassi, tuttavia, la sintesi delle molecole esplose. Il percorso della **ceramide** diventa una specie di "percorso di spillover" per gli acidi grassi in eccesso.

Il legame con la dieta probabilmente spiega perché le ceramidi aumentano in così tante condizioni metaboliche legate alla dieta. Ad esempio, i ricercatori che utilizzano la cromatografia liquida-spettrometria di massa hanno trovato **livelli elevati di ceramidi** specifici in pazienti con **obesità, diabete di tipo 2, steatosi epatica non alcolica e diversi tipi di condizioni cardiovascolari, tra cui aterosclerosi, insufficienza cardiaca e ictus**.

Tuttavia gli studi sui roditori suggeriscono che le **ceramidi** potrebbero essere più che semplici spettatori. L'uso di trattamenti chimici o manipolazioni genetiche per ridurre i livelli di ceramide può proteggere gli animali da molti di questi disturbi.

I ricercatori continuano ad approfondire la biologia delle ceramidi, sono convinti che i lipidi come biomarcatori potenzialmente preziosi per valutare il rischio di malattie cardiache di un paziente. I fattori tradizionali per valutare questo rischio includono l'età, il sesso, se il paziente fuma o ha il diabete e le misurazioni di laboratorio dei lipidi come il **colesterolo LDL**.

Tuttavia, questi indicatori non segnalano tutti coloro che sono in pericolo.

Infatti, circa il **15%** delle persone che soffrono di infarto non presenta alcun fattore di rischio standard.

Reijo Laaksonen farmacologo clinico della *Zora Biosciences e dell'Università di Tampere*



ha analizzato i livelli di **colesterolo** e **ceramide** nelle persone con malattie cardiache e ritiene che il loro livello ematico può far prevedere queste persone moriranno per attacchi di cuore.

Ad esempio: l'abbondanza di una varietà di **ceramide** con una coda di 16 atomi di carbonio era superiore del 17% nei pazienti deceduti rispetto a quelli sopravvissuti. Al contrario, il colesterolo LDL non ha fornito informazioni: era più alto nelle persone che non avevano attacchi di cuore, hanno riferito gli scienziati. Laaksonen ed il suo team, così come altri gruppi di ricerca, hanno anche scoperto che i livelli di **ceramide** rivelano il rischio cardiovascolare nella popolazione generale. Complessivamente, gli studi su oltre **100.000 persone** confermano il potere predittivo dei test sulla ceramide e che il test della ceramide sia il miglior marker di rischio basato sui lipidi per gli eventi cardiovascolari e per questo

I patologi della Mayo Clinic sono generalmente diffidenti nei confronti dei nuovi test medici, ma devono ammettere che le prove per i test sulla **ceramide** sono complessivamente convincenti e cominciano a credere che le **ceramidi** sono coinvolte più direttamente coinvolte nella progressione dell'aterosclerosi rispetto al colesterolo.

Nonostante questi progressi i test sulla ceramide rimangono limitati. La Mayo Clinic esegue circa 1000 analisi al mese, per lo più richieste interne. In confronto, la clinica esegue più volte tanti pannelli lipidici standard ogni giorno.



Tuttavia le cose, come vedremo domani, stanno cominciando a cambiare
To be continued

Un anno fa... Baedeker/Replay del 18 marzo 2021

Gli anticorpi extra-neutralizzanti Fc (FcR) contribuiscono attivamente al controllo di Omicron

Gli anticorpi rappresentano il correlato principale dell'immunità dopo l'immunizzazione con quasi tutti i vaccini autorizzati fornendo protezione tramite il blocco diretto dell'infezione o attraverso la loro capacità di sfruttare il sistema immunitario per eliminare gli agenti patogeni, nel caso in cui gli agenti patogeni violassero il portale di ingresso. Il team di David Khoury del Institute, University of New South Wales, Sydney sul vaccino di fase 3 del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave dimostrano chiaramente un'associazione critica tra anticorpi neutralizzanti e leganti e protezione contro la malattia grave da coronavirus 2019 (COVID-19) (Khoury DS 2021) Tuttavia, l'emergere di SARS-CoV-2 varianti preoccupanti (VOC), inclusa la variante Omicron che elude gli anticorpi neutralizzanti, ha portato a un aumento delle infezioni rivoluzionarie a livello globale tra gli individui vaccinati. Finora, nonostante questo notevole aumento delle infezioni rivoluzionarie, non è stato osservato un aumento concomitante di malattie gravi e decessi.

A differenza dei precedenti COV, i dati emergenti suggeriscono che Omicron mostra un ridotto legame dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) ed è in gran parte una malattia delle vie respiratorie superiori (K.McMahan 2022) Tuttavia, se questa compartimentazione della malattia sia correlata alla sola infettività virale differenziale o anche correlata all'immunità persistente indotta dal vaccino rimane ancora sconosciuto Il Discovery Health di Johannesburg ha dimostrato che itassi di ospedalizzazione più bassi tra gli individui vaccinati suggeriscono che la protezione mediata dal vaccino può ancora persistere nonostante la perdita dell'attività anticorpale neutralizzante (Collie S 2022) Sebbene sembri che il blocco della trasmissione possa essere perso contro Omicron, l'attenuazione della malattia può ancora essere mantenuta attraverso risposte immunitarie alternative indotte dal vaccino che modulano in modo critico la gravità della malattia, che è l'obiettivo finale della vaccinazione Oltre al blocco delle infezioni, le risposte immunitarie cellulari possono contribuire direttamente o indirettamente alla protezione contro malattie gravi. Le cellule T possono riconoscere ed eliminare direttamente le cellule infette .Inoltre, gli anticorpi leganti con la capacità di interagire con i recettori Fc (FcR), presenti sulle cellule immunitarie, possono sfruttare l'attività antivirale del sistema immunitario innato (Gorman MJ 2021) Questi anticorpi leganti possono guidare rapidamente la clearance degli opsonofagocitici, promuovere l'uccisione delle cellule infette e provocare il rilascio di mediatori pro o antinfiammatori. Ognuna di queste caratteristiche è stata collegata alla protezione contro diversi virus, tra cui l'influenza il virus Ebola e l'HIV . **Ragon Institute of MGH di Harvard ha dimostrato che** le risposte IgG SARS-CoV-2 attenuate o ritardate con legame del recettore Fcγ (FcγR) compromesso sono state collegate all'infezione fatale da SARS-CoV-2 (Zohar T 2020) Il Department of Internal Medicine, Section of Infectious Diseases della Yale University ha verificato che i pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19 hanno meno probabilità di avere anticorpi opsonofagocitici rispetto ai pazienti non ospedalizzati Inoltre, diversi anticorpi monoclonali neutralizzanti SARS-CoV-2 richiedono funzioni effettrici Fc per conferire protezione contro l'infezione e la malattia da SARS-CoV-2 (nei modelli animali), evidenziando collettivamente l'importanza delle funzioni effettrici Fc extra-neutralizzanti nell'immunità a SARS-CoV-2 (Ullah I, 2021) .Tuttavia, non è chiaro se l'attività Fc persista per fornire protezione contro Omicron. Pochi giorni fa il Ragon insitute ha pubblicato il report Omicron variant Spike-specific antibody binding and Fc activity is preserved in recipients of mRNA or inactivated COVID-19 vaccines in cui si dimostra come sebbene vi sia un ridotto legame dell'anticorpo al dominio di legame del recettore dell'Omicron (RBD), l'attività Fc persiste associata ad un rapido controllo e eliminazione dell'infezione virale, attenuando così la gravità della malattia. Nonostante la drammatica diffusione globale della variante Omicron, anche tra le popolazioni altamente vaccinate, i tassi di mortalità non sono aumentati contemporaneamente.

Questi dati suggeriscono che i meccanismi immunitari, oltre la neutralizzazione del virus mediata da anticorpi possono proteggere da malattie gravi e che oltre a neutralizzare i patogeni, contribuiscono al controllo e all'eliminazione delle infezioni attraverso meccanismi Fc-effettori. E' stata inoltre analizzata la capacità degli anticorpi indotti dal vaccino di guidare l'attività dell'effettore Fc contro la variante Omicron utilizzando campioni di individui che hanno ricevuto uno dei tre vaccini SARS-CoV-2. Nonostante una sostanziale perdita di IgM, IgA, e il legame delle IgG alla variante Omicron Receptor Binding Domain (RBD)

in campioni di individui che ricevevano i vaccini BNT162b2, mRNA-1273 e CoronaVac, il legame stabile è stato mantenuto contro la proteina Omicron Spike a lunghezza intera. Il legame compromesso delle IgG con RBD è stato accompagnato da una perdita di legame incrociato del recettore Fcγ (FcγR) dell'anticorpo RBD-specifico nei campioni di individui che hanno ricevuto il vaccino CoronaVac, ma il legame FcγR2a e FcγR3a specifico del RBD è stato preservato nei riceventi di vaccini mRNA.

Al contrario, **gli anticorpi specifici per la proteina Spike** hanno mostrato un legame persistente ma ridotto con gli FcγR in tutti e tre i vaccini, sebbene sia stato osservato un legame più elevato nei campioni di destinatari di vaccini mRNA. Ciò è stato associato alla conservazione degli anticorpi leganti FcγR2a e FcγR3a e al mantenimento degli anticorpi attivanti le cellule killer naturali dipendenti dagli anticorpi specifici della proteina Spike. In conclusione: Nonostante la perdita della neutralizzazione di Omicron, gli anticorpi specifici per la proteina Spike indotti dal vaccino continuano a guidare le funzioni dell'effettore Fc, suggerendo la capacità degli anticorpi extra-neutralizzanti di contribuire al controllo della malattia.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 18 marzo 2021

Ma i vaccinati sono contagiosi?