

19. Marzo

Ceramidi: la consapevolezza di un rischio

Seconda parte

*Le convinzioni limitano,
il dubbio stimola,
la conoscenza rafforza,
la consapevolezza illumina.*

Detto zen

Le **ceramidi** sono un componente importante delle membrane cellulari, creando strutture stabili per promuovere la segnalazione cellulare. Come abbiamo visto ieri, 18 marzo, sono molecole, costituite da spine dorsali di sfingosina e catene di acidi grassi di lunghezza variabile, che hanno un ruolo importante nella nutrizione e che **potrebbero** rappresentare una nuova classe di farmaci per prevenire il **diabete** e la **sindrome metabolica**

Per la maggior parte dei pazienti oggi, i medici assemblano un quadro frammentario del loro rischio per condizioni come malattie cardiache e diabete eseguendo test separati per lipidi, zucchero nel sangue e infiammazione. Ma misurare le **ceramidi** potrebbe fornire una valutazione completa del rischio di un paziente per le malattie metaboliche perché tutti e tre i fattori ne influenzano i livelli.

Ovviamente nessuno si aspetta che i test sulla **ceramide** "usurpino" il pannello lipidico standard. Un test sulla ceramide è più complesso da eseguire perché richiede la *spettrometria di massa*, che non è routinariamente disponibile nella maggior parte dei laboratori clinici, inoltre è anche più costosa (alla Mayo Clinic costa circa \$ 100) e resta da vedere quanti cardiologi "praticanti" opteranno per i test anche quando saranno più facili da ordinare.

Neha Pagidipati, cardiologa presso Duke Health,



afferma di essere aperta all'idea. *"C'è spazio per ulteriori misurazioni per capire chi è a rischio di malattie cardiovascolari"*. Tuttavia, afferma che sebbene uno dei suoi pazienti abbia chiesto informazioni sul **test della ceramide**, non l'ha mai ordinato ed è perplessa del suo valore clinico.

Molti clinici temono che alcune raccomandazioni basate sui risultati della **ceramide** possano essere controproducenti. I ricercatori hanno notato che i livelli di ceramide nel sangue tendono a diminuire dopo che i pazienti migliorano la loro dieta, fanno più esercizio fisico o assumono farmaci per abbassare il colesterolo come le statine. **Neha teme che** le statine *"potrebbero semplicemente trattenere [le ceramidi] nel fegato, dove fanno molti dei loro danni"*.

Ciò che oggettivamente manca sono i dati degli studi clinici in cui i ricercatori verificano se interventi come la dieta e i trattamenti ipolipemizzanti non solo riducono i livelli di **ceramide**, ma si traducono anche in un miglioramento della salute.

Nel 2020, **Laaksonen** ha avviato il primo processo che cercherà di affrontare e risolvere le perplessità.

Ha identificato **2000** pazienti con malattie cardiache che hanno alti livelli di **ceramidi** e altri tre biomarcatori di rischio cardiovascolare. La metà dei pazienti entrerà in un programma intensivo, ricevendo *sessioni di coaching* semestrali su dieta ed esercizio fisico e consigli frequenti attraverso un'app per smartphone.

Riceveranno inoltre anche raccomandazioni personalizzate per i *farmaci ipolipemizzanti e glicemici*.

L'altra metà del gruppo riceverà cure regolari dai propri medici. I ricercatori hanno in programma di seguire i partecipanti **per 3 anni**, misurando i loro tassi di eventi cardiovascolari, per determinare se l'approccio più aggressivo fornisce protezione dalle malattie oltre a ridurre i livelli di **ceramide**.

Sebbene la dieta e l'esercizio fisico possano ridurre i livelli di **ceramide** alcuni ricercatori hanno cercato un approccio più diretto: farmaci che interrompono la sintesi della **ceramide** o scompongono le molecole. Finora, gli sforzi delle grandi aziende farmaceutiche per sviluppare tali farmaci hanno vacillato per vari motivi.

All'inizio degli anni 2010, ad esempio, i ricercatori della **Eli Lilly and Company**



hanno identificato due composti che bloccano **l'enzima SPT**, che catalizza la prima fase della sintesi della ceramide. Queste molecole hanno ridotto i livelli di **ceramide** in modelli murini dal **60% all'80%**. Ma hanno anche causato **danni significativi** all'epitelio intestinale, portando l'azienda a interrompere ulteriori studi.

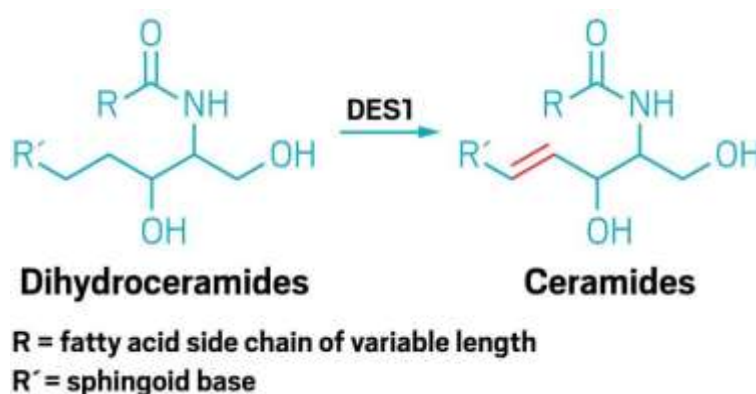
Le biotecnologie stanno ora riprendendo da dove si erano interrotte le grandi aziende farmaceutiche.

Scott Summers ricercatore dell'Università dello Utah



Ci ricorda che quando mangiamo grassi, le cellule ne immagazzinano una parte come trigliceridi, ma ne bruciano anche una parte attraverso i mitocondri. Tuttavia ricerche confermate hanno dimostrato che quando assumiamo più grassi di quelli che le nostre cellule possono gestire, alcuni degli acidi grassi rimanenti vengono deviati nel **percorso di formazione della ceramide** e un suo eccesso interferisce con le vie metaboliche, comprese quelle basate su glucosio e grassi.

La **Centaurus Therapeutics**, (azienda che Summers ha co-fondato nel 2016) ha creato una molecola che inibisce il **DES1**, l'enzima che catalizza la fase finale della sintesi della ceramide. Il blocco di questo enzima è probabilmente più sicuro rispetto al targeting per SPT. L'eliminazione del gene che codifica per **DES1** nei roditori non comporta effetti collaterali.



*Per capire come abbattere le **ceramidi** in eccesso, il gruppo di Summers ha iniziato a esaminare il processo in più fasi con cui sono realizzate. Un enzima coinvolto è la diidroceramide desaturasi-1 (DES1), che attacca un doppio legame tra le posizioni 4 e 5 nella parte sfingoide della molecola. I ricercatori hanno abbattuto l'espressione di DES1 nel fegato e nei tessuti adiposi di topi adulti. Rispetto ai controlli, gli animali trattati metabolizzavano meglio il glucosio, suggerendo un metabolismo più sano e un minor rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, diabete e altre sindromi metaboliche*

Il team ha anche cercato di imitare le abitudini umane di eccesso di cibo e aumento di peso che spesso portano alla sindrome metabolica nei loro modelli murini. Attraverso l'ingegneria genetica, il team di Summers ha rimosso il DES1 nei topi privi di leptina, un ormone che controlla la sazietà, o ha rimosso il DES1 nei topi alimentati con una dieta ricca di grassi. In entrambi i casi, i topi non hanno guadagnato tanto peso quanto i controlli, hanno prodotto meno ceramide e sono stati

maggiormente in grado di metabolizzare il glucosio. In sintesi non avere meno ceramide non sembrava influire sulla salute generale degli animali.

Il lavoro di **Summers** è una riedizione del tormentone del colesterolo "buono" e il colesterolo "cattivo"; l'idea che le **ceramidi** di una lunghezza siano deleterie e le ceramidi di un'altra no.

Questa, tuttavia, è alla base di un test della Mayo Clinic che misura rapporti di **ceramidi di diverse lunghezze** per prevedere se qualcuno svilupperà la sindrome metabolica. Ma gli studi sui topi sembrano suggerire che la riduzione di qualsiasi specie di ceramide sia utile per prevenire la sindrome metabolica.

Il rapporto tra **ceramide e diidroceramide** potrebbe essere la base di un nuovo test predittivo; il **DES1** è certamente un modo diverso di pensare all'approccio al diabete rispetto alle terapie con insulina e glucosio e potrebbe essere un bersaglio più sicuro rispetto ad altri enzimi nel percorso.

Ma la sindrome metabolica è oggettivamente complessa e copre molti organi e diversi percorsi di segnalazione che non sono affrontati nel lavoro di **Summers**.

Centaurus sta ora raccogliendo i dati sulla sicurezza degli animali richiesti dalla **Food and Drug Administration (FDA)** statunitense per dare il via libera a una sperimentazione clinica.

Jeremy Blitzer, direttore scientifico dell'azienda, non scommette su una data di inizio, ma è convinto che siamo su una buona strada per una prima dose negli esseri umani".

Un'altra azienda che sviluppa biotecnologie, **Aceragen**



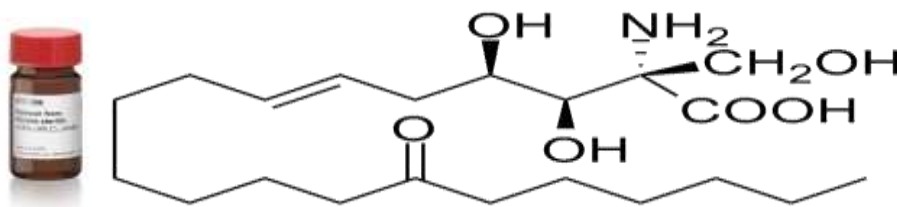
sta sondando un composto diverso che scompone le ceramidi e prevede di iniziare una sperimentazione clinica entro un anno. La società intende testare il farmaco per i pazienti con una condizione metabolica rara e spesso fatale, la **malattia di Farber**, che si traduce in livelli anormalmente elevati di **ceramide**.

Altri ricercatori stanno perseguendo strategie diverse per ridurre le concentrazioni di **ceramide**

Il team di **Christian Schulze** cardiologo dell'Università di Jena



sta cercando di replicare gli effetti di un farmaco noto come **miriocina**, che riduce drasticamente i livelli di ceramide nei topi, proteggendoli dall'insufficienza cardiaca, rallentando l'aterosclerosi e migliorando la sensibilità all'insulina.



Il problema è che la **miriocina**, che è stata isolata da un fungo, sopprime il sistema immunitario, che una volta ne faceva un potenziale trattamento per il rigetto dei trapianti di organi. *"Gli effetti collaterali sono ciò per cui è stato sviluppato"*, afferma Schulze. Ma la soppressione immunitaria aumenta la vulnerabilità alle infezioni.

Tuttavia usando la struttura cristallina del sito attivo della miriocina come modello, Schulze e i suoi colleghi hanno sviluppato diverse molecole che **sembrano** innescare gli stessi benefici senza compromettere l'immunità.

Hanno testato questi composti nelle cellule e hanno in programma di passare agli studi sui roditori.

Il team di Laaksonen ha raggiunto più o meno lo stesso stadio con il loro lavoro. Mirano a ridurre i livelli di ceramide con brevi RNA interferenti, che diminuiscono i livelli di proteine specifiche necessarie per la sintesi di **ceramide**.

Resta da vedere se questi sforzi forniranno pratici farmaci anticeramidici. Ma i pazienti possono già beneficiare delle potenzialità delle **ceramidi** come "marcatori" di rischio. Dopo aver ottenuto il risultato del test, ha iniziato a fare più esercizio fisico e a mangiare più verdure verdi e carni più magre come pesce e pollo. Il test ha la funzione di modificare lo stile di vita del paziente

Dopo un anno, il punteggio di **ceramide** precipita vertiginosamente insieme ad un miglioramento del quadro lipidico compreso il colesterolo LDL e il colesterolo totale, sono migliorati. Il test della **ceramide** ha l'indubbio merito di far pensare al "**Devo darmi da fare e farlo bene**".
Solo una cosa può trasformarti, può operare un mutamento, ed è la consapevolezza.
(Osho)

Baedeker/Replay del 19 marzo 2022

Lungo la road-map dell'allentamento ci aspetta minaccioso Deltacron

Con l'avvicinarsi della primavera e nella prospettiva di "liberi tutti", nonostante l'angoscia per lo sterminio ucraino in atto, si percepisce nell'aria una strana contentezza che definirei "incoscienza" perché assomiglia pericolosamente alla felicità.

Fernando Pessoa riteneva che La coscienza dell'incoscienza della vita è il più grande martirio imposto all'intelligenza. In questi giorni, fagocitato dalla coscienza collettiva, la mia mente sta scambiando chili di pensieri per grammi di incoscienza. Quando sembrava che stessimo uscendo dal tunnel pandemico in Asia orientale esplose nuovamente il COVID-19. La politica cinese "zero COVID" sta affrontando la sua sfida più dura dopo un rapido aumento dei casi causato dalla variante Omicron che ha costretto le autorità ad adottare misure di controllo draconiane. Le infezioni da COVID-19 acquisite a livello nazionale sono passate

da 175 il 7 marzo a 3507 il 14 marzo. Anche le infezioni asintomatiche, che la Cina tiene traccia separatamente, sono aumentate. Il governo ha messo sotto blocco 37 milioni di persone nella città meridionale di Shenzhen e nella provincia nord-orientale di Jilin, e molte devono affrontare restrizioni di viaggio e altre restrizioni nella vita quotidiana. Gli esperti di salute pubblica temono che gli aumenti dell'infezione potrebbero sopraffare il sistema sanitario del paese, come già sta accadendo ad a Hong Kong. Anche la Corea del Sud e il Vietnam, che sono riusciti a mantenere bassi i casi durante i primi 2 anni della pandemia, stanno registrando esplosioni a causa di Omicron, con la Corea del Sud che ora ne registra più di 300, 000 casi al giorno e il Vietnam più di 200.000. Anche molti paesi europei, che hanno recentemente allentato o abbandonato le misure di controllo, stanno registrando "rimbalzi" di COVID-19, con aumenti percentuali a due cifre delle infezioni nelle ultime 2 settimane. In Italia in queste ore registriamo un +36% di contagi in 7 giorni, mentre frena calo dei ricoveri Un monitoraggio indipendente della Fondazione Gimbe, sull'andamento della pandemia registra in 17 province una incidenza di oltre 1000 casi per 100.000 abitanti. Il monitoraggio settimanale ministero della Salute segnala un aumento dell'incidenza. In questo "particolare" scenario è partito "il conto alla rovescia" per l'eliminazione di quasi tutte le restrizioni anti-Covid. Ieri è stato dato il via libera del Cdm alla "road-map" sull'allentamento delle misure restrittive con un tempismo eccezionale in coincidenza con il silenzioso allarme per l'arrivo di una nuova variante dal nome tenebroso e misterioso: **Deltacron**

Deltacron non è più Delta, non è più Omicron è un miscuglio delle caratteristiche genetiche delle due varianti Covid già conosciute, un l'ibrido che si è mostrato in questi giorni agli occhi dell'équipe di Scott Nguyen, del Public Health Laboratori che ha deciso di condividere la scoperta nel forum online "cov-lineages", una specie di intranet attraverso cui i ricercatori si aiutano a vicenda a individuare e tracciare nuove varianti. E' avvenuto quello che molti ipotizzavano sarebbe accaduto, [una sindesmia tra delta e omicron come più volte riportato in Badeker.](#)

A riguardo può essere utile rivedere:

5. Dicembre.Omicron ha una notevole capacità di re-infettare chi era stato già contagiato

7. Dicembre.OMICRON: i dettagli di venti mutazioni "chiave"

9.Dicembre .Omicron: i primi indizi stanno emergendo, e non sono incoraggianti...

14.Dicembre. Perché nei prossimi giorni sarà indispensabile monitorare la diffusione di Omicron in tempo reale

16. Dicembre. L'inverno del nostro scontento: omicron 364-K

17. Dicembre. Omicron che fare? Tattiche e strategie vaccinali possibili

21.Dicembre. Sappiamo abbastanza su Omicron per sapere che siamo nei guai

26. Dicembre. E se le soluzioni anti omicron fossero oltre la spike protein? ORF9b è molto più di un indizio 7.

Gennaio. Omicron, cosa ci dicono 6 settimane di ricerca: meno grave !? (seconda parte)

21.Gennaio. Omicron: è necessaria la terza dose

27. Gennaio. Omicron: la quiete dopo la tempesta?

25. Febbraio. Tranquilli! la sottovariante Omicron BA.2 non è poi così virulenta come si temeva

Dai dati provvisori a disposizione (ancora tutti da verificare) sembrerebbe che in Deltacron il gene che codifica per la spike, provenga quasi interamente da Omicron, mentre il resto del genoma appartiene a Delta. Poiché la spike protein è il principale bersaglio degli anticorpi prodotti attraverso infezioni e vaccini, le persone hanno che hanno acquisito una immunità contro Omicron, attraverso infezioni, vaccini o entrambi, i loro anticorpi dovrebbero funzionare altrettanto bene contro il nuovo ricombinante. Non è raro che i Coronavirus si ricompongano, ma la maggior parte di questi "rimiscolamenti" genetici si rivelano nel tempo dei vicoli ciechi evolutivi. In pratica, i virus con miscele di geni potrebbero non funzionare, quindi non essere così contagiosi come quelli che li hanno preceduti. **Al momento tutto è ancora molto vago e mancano dati di riferimento significativi.** Per ora gli addetti ai lavori si riferiscono ad esso come al ricombinante AY.4/BA.1, ma è probabile che la definizione cambi già nelle prossime settimane. L'ottimo Fabrizio Pregliasco, ritiene che la possibilità che si presenti un ibrido, cioè una combinazione di geni delle due varianti, è credibile, anche se sottolinea che al momento è solo una ipotesi. **Vaghiamo nell'ignoranza. A volte l'ignoranza è una benedizione, ma perché la benedizione sia completa l'ignoranza deve essere così profonda da non sospettare neppure di se stessa. ...**