

14. agosto

Paneth Cell: attività antimicrobica mediata da peptide YY

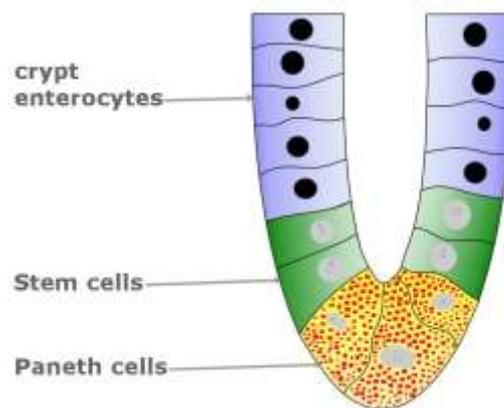
Se il tempo curasse tutto, la farmacia venderebbe orologi.

Costruire e mantenere una relazione omeostatica tra un ospite e il suo microbiota colonizzante comporta interazioni complesse e continue tra l'ospite e i microrganismi.

Il sistema immunitario della mucosa, comprese le cellule epiteliali, svolge un ruolo essenziale nella negoziazione di questo equilibrio.

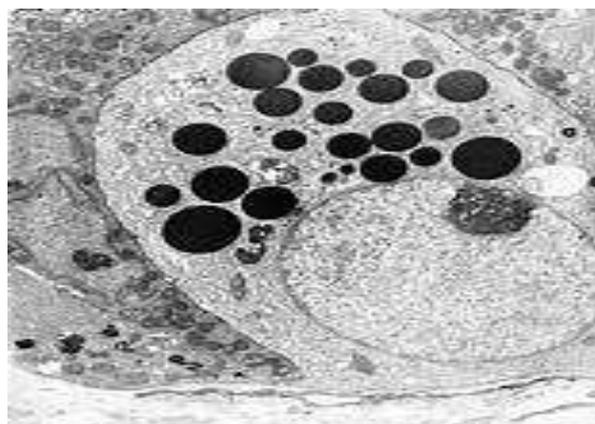
Il microbiota intestinale contribuisce alla difesa dell'ospite fornendo resistenza alla colonizzazione da parte di agenti patogeni e attraverso effetti sul sistema immunitario della mucosa.

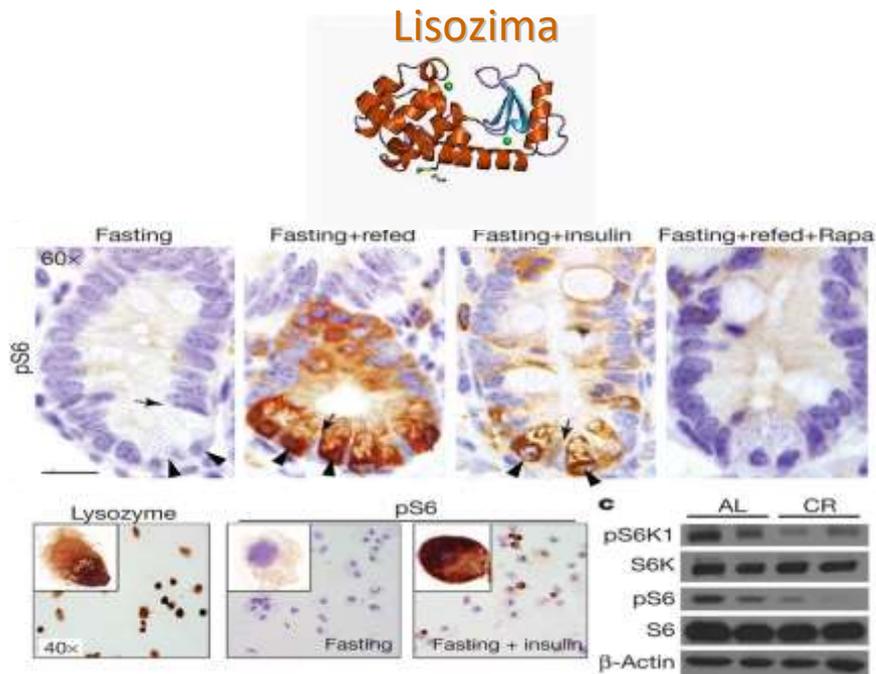
Le **cellule di Paneth (PC)** sono state descritte oltre un secolo fa come cellule granulate situate alla base delle piccole cripte intestinali, le "cripte di Lieberkühn".



Sono state analizzate attraverso metodiche immunocistochemiche che hanno consentito negli anni di ricostruire le molteplici funzioni svolte

All'inizio, ai PC è stato proposto di svolgere una funzione specializzata diversa dall'assorbimento dei nutrienti digeriti, il compito predominante dell'epitelio dell'intestino tenue, la presenza di varie sostanze antimicrobiche associate ai granuli e il loro rilascio suggeriscono che i PC funzionano come cellule di difesa specializzate nell'intestino tenue. La resistenza alterata alle infezioni microbiche nei modelli animali con funzione PC interrotta o aumentata fornisce ulteriore supporto al ruolo di difesa dell'ospite dei PC.





Il lisozima è uno dei principali componenti dei granuli

Altri componenti del PC suggeriscono che le Paneth cell possono anche partecipare alla regolazione della composizione ionica luminale, allo sviluppo della cripta, alla digestione e all'infiammazione intestinale.

Queste cellule sono diventate il fulcro di indagini che esplorano i meccanismi dell'omeostasi del microorganismo ospite nell'intestino tenue e il suo collasso nei processi di infezione e infiammazione cronica

In particolare i mediatori proinfiammatori contenuti nei granuli secretori del nucleo denso delle cellule di Paneth mediano lo shock indotto dal fattore di **necriosi tumorale- α** , che le **α -defensine** delle cellule di Paneth modulano la composizione della microflora intestinale tenue.

Inoltre lo sviluppo di sistemi di coltura organoide della cripta fornisce un nuovi mezzi per studiare il microambiente della cripta e che vari difetti genetici che interrompono l'omeostasi delle cellule di Paneth sono emergenti come fattori di

Ouellette AJ. Paneth cells and innate mucosal immunity. Curr Opin Gastroenterol. 2010 Nov;26(6):547-53.

Complessivamente producono un gruppo eterogeneo di molecole antimicrobiche, stimolanti il sistema immunitario e trofiche partecipando attivamente al mantenimento dell'omeostasi immunitaria, come la regolazione della composizione del microbiota intestinale, la difesa dai patogeni intestinali e il supporto della funzione delle cellule staminali epiteliali della cripta.

L'identificazione di numerosi geni di suscettibilità associati a un aumentato rischio di sviluppare la malattia di Crohn e il dato che molti di questi geni influenzano la funzione delle cellule di Paneth, suggeriscono un ruolo critico per queste cellule nella patogenesi della malattia di Crohn.

Tra i vari peptidi prodotti il PYY regola direttamente il microbiota intestinale

Il team del *Department of Medicine, University of Chicago* coordinato da **Joseph Pierre**



pochi giorni fa ha pubblicato su *SCIENCE* il report:

Pierre JF et al.

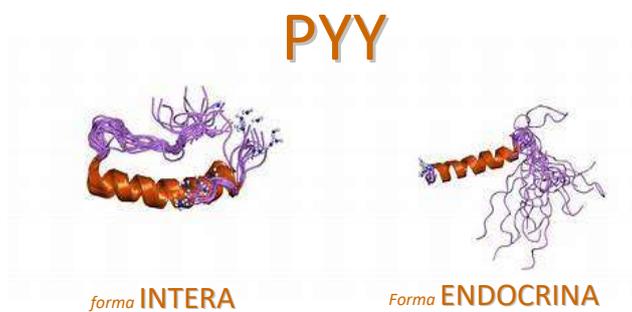
Peptide YY: A Paneth cell antimicrobial peptide that maintains *Candida* gut commensalism.

Science. 2023 Aug 4;381(6657):502-508.

Poiché il PYY assomiglia alla struttura di noti peptidi antimicrobici Hanno ipotizzato che la possibilità di un'altra funzione per PYY.

Il PYY derivato dalle cellule Paneth era a lunghezza intera, a differenza della forma endocrina, e sebbene avesse una certa attività antibatterica, era più efficace nell'inibire l'onnipresente fungo intestinale *Candida albicans* dalla trasformazione dalla forma di lievito commensale alla forma ifale invasiva.

Sembra quindi che il PYY a lunghezza intera svolga un ruolo fondamentale nel tenere sotto controllo un membro fungino del microbiota



Il PYY prodotta dalla Paneth è una molecola cationica che interagisce con le superfici anioniche delle ife fungine per causare l'interruzione della membrana e la riprogrammazione trascrizionale che seleziona il fenotipo del lievito.

Quind PC-PYY è un AMP antimicotico che contribuisce al mantenimento del commensalismo fungino intestinale.

EPIGENETICA DELLA FELICITA'

*Parte seconda: la felicità è l'asestamento dell'anima nel suo posto più appropriato
Aristotele*

Buon giorno ! Sei felice in questo momento?

Forse ti sei appena svegliato e stai leggendo la *mail della notte* mentre il vapore del tuo caffè che si arriccia verso il soffitto attraverso un raggio di sole (*è quello che io sto vedendo in questo momento mentre scrivo questo report*).

Forse stai scansionando una *mail importante* mentre scadenze stressanti scorrono come un *ticker* nella parte posteriore della tua mente.

Se stai leggendo questo, su un laptop di ultima generazione sei probabilmente una delle persone più ricche del mondo, un fatto che è molto improbabile che ti riempia di gioia immediata.

Mentre sappiamo principalmente come si sente la felicità, quando ne parliamo, ma di cosa stiamo effettivamente discutendo ?

Un'emozione transitoria, uno stato fondamentale, un obiettivo finale o qualcos'altro?

E dovremmo anche fissarci sulla felicità personale, quando la felicità della società - o lo sviluppo umano, il progresso sociale, il benessere - è sicuramente un obiettivo più importante?

In molte parti del mondo, siamo più interessati alla felicità che mai. Pensare esattamente a come vivere le nostre "vite migliori" e come ci sentiamo in un dato momento, è per definizione qualcosa che ci fa sentire dei privilegiati.

Per gran parte della storia umana, e ancora oggi le persone non hanno il tempo di riflettere su come si sentono, prese come sono dal lavoro per assicurarsi di mangiare a sufficienza, evitare i pericoli, stare al caldo e non ammalarsi.

Emergono costantemente nuovi studi che cercano di individuare chi è più felice e in particolare in quale età (*secondo uno studio del 2020 47 anni è l'età in cui è probabile che tu sia più infelice, mentre intorno ai 50 è l'età in cui la felicità inizia a rimbalzare, descrivendo una "forma a U" per avvicinarsi o superare la gioia della tua vita precedente*) quale genere, quale struttura lavorativa, quale nazionalità

La letteratura psicologica spesso suggerisce anche che c'è molto nella condizione moderna che ci rende meno felici dei nostri predecessori, a causa di fenomeni come il burnout, la **FOMO** creata dai media (**FOMO fear of missing out**, lett. "paura di essere tagliati fuori" indica una forma *Di ansia sociale caratterizzata dal desiderio di rimanere continuamente in contatto con le attività che fanno le altre persone, e dalla paura di essere esclusi da eventi, esperienze, o contesti sociali gratificanti*), il collasso della comunità e persino il cambiamento climatico.

Le conclusioni sono molteplici, da chi dice che abbiamo bisogno di ricchezza psicologica a chi sostiene che, in realtà, le ricchezze terrene vanno benissimo.

Su scala demografica, gli scienziati sociali che cercano di comprendere la felicità hanno iniziato sempre più a sottolineare che mentre **il denaro è importante per la felicità ma non è sufficiente**.

Istruzione, opportunità e concetti meno tangibili come la benevolenza - quanto siamo disposti ad aiutarci l'un l'altro, e sapere che saremmo aiutati se ne avessimo bisogno - e l'assenza di corruzione a tutti i livelli della società, sono tutti fattori cruciali per garantire che le persone possono provare ad essere felici

Nel 335-322 avanti Cristo **Aristotele** scriveva ***l'Etica Nicomachea*** in cui esplorava e l'idea che la felicità, come obiettivo finale, è l'unica cosa verso cui tutti gli esseri umani tendono, l'unico bene incontrovertibile:

la felicità è l'asestamento dell'anima nel suo posto più appropriato

Sebbene Aristotele sia spesso indicato come il primo filosofo a concentrarsi sulla felicità, la parola che ha usato, traslata come ***eudaimonia***, non significa felicità nel senso in cui la usiamo oggi.

Una traduzione alternativa (migliore ?) potrebbe essere "*fioritura umana*", e non si riferisce a uno stato che può cambiare momento per momento o addirittura giorno per giorno.

La ***felicità eudaimonica*** riguarda le vite vissute e le azioni intraprese nel perseguimento dell'*eudaimonia*", sia una descrizione di un processo, un obiettivo finale da perseguire e raggiungere



Non c'è medicina che guarisca quello che non guarisce la felicità.
Gabriel García Márquez



HOMELESS

Una homeless di 66 anni viene ricoverata in ospedale dopo aver riportato una storia di debolezza da 3 a 4 settimane che è progredita fino al punto in cui si sente incapace di alzarsi da una sedia dopo essersi seduta.



Riferisce movimenti intestinali acquosi e non sanguinanti da 3 a 4 volte al giorno e scarsa assunzione orale.

Riferisce anche una lunga storia di disturbo da uso di alcol e attualmente beve fino a 1 litro di vodka al giorno.

Non ha mai provato a smettere di bere alcolici e non ha mai avuto crisi di astinenza.

I suoi segni vitali includono una temperatura di 36,7°C, una frequenza cardiaca di 77 battiti al minuto e una pressione sanguigna di 101/61 mm Hg.

La sua altezza è di 150 cm, il suo peso è di 45,3 kg e il suo indice di massa corporea è di 20,1.

Il suo esame fisico è notevole per un aspetto cachettico, affaticato e prematuramente invecchiato. Non c'è ittero sclerale, ittero, edema o evidenza di un'incisione del collo.

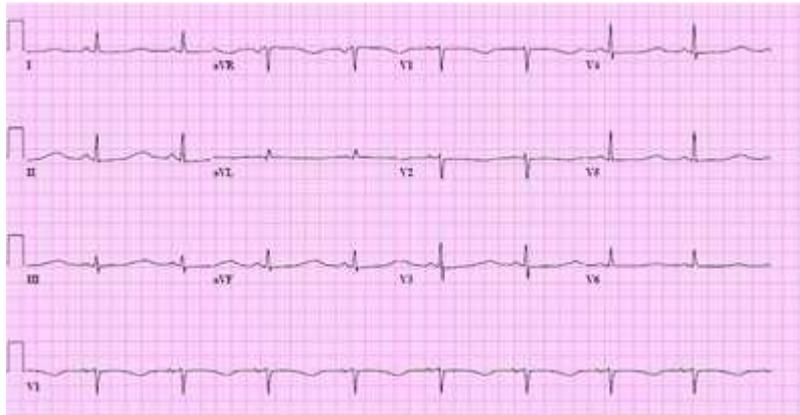
Un esame neurologico rivela il segno di Chvostek, ma per il resto è insignificante.

I risultati di laboratorio mostrano un emocromo completo normale, test di funzionalità epatica normali e valori normali per sodio, potassio, cloruro e bicarbonato.

Ulteriori test di laboratorio danno i seguenti risultati:

Valore paziente		Intervallo di riferimento
Creatinina (mg/dL)	0.6	0.6–1.1
Calcio (mg/dL)	6.4	9.0–10.5
Albumina (g/dl)	3.1	3.5–5.5
Fosforo (mg/dL)	2.8	3.0–4.5

Viene eseguita ECG:



Alla paziente vengono somministrati 6 g di gluconato di calcio per via endovenosa, durante la notte.

La mattina dopo, il suo livello di calcio è di **6,6 mg/dL** e il suo livello di ormone paratiroideo intatto è di **21 pg/mL** (range di riferimento, 10-60).

Quesiti

Qual è il miglior passo successivo nella valutazione dell'ipocalcemia di questa paziente?

- » **1-Misurazione del magnesio sierico**
- » **2-Valutazione per mutazioni nel gene regolatore autoimmune**
- » **3-Misurazione del calcio e della creatinina in un campione di urina delle 24 ore**
- » **4-Dosaggio della 1,25-diidrossivitamina D sierica**
- » **5-Ecografia del collo**

Puoi inviare il tuo parere a Baedeker/versonondove

Segue soluzione e references relative

BUONE VACANZE

