

6. Settembre

Perché lui si ed io no?

*Non lo so... se abbiamo ognuno il suo destino
o se siamo tutti trasportati in giro per caso come da una brezza...
ma io credo, può darsi le due cose,
forse le due cose capitano nello stesso momento.*

Dal film Forrest Gump

Si stima che almeno 1 persona su 5 infettata da COVID-19 sia asintomatica. Nonostante il ruolo centrale della variazione dell'antigene leucocitario umano (HLA) nella suscettibilità alle infezioni virali, si sa relativamente poco sul suo potenziale ruolo nel conferire protezione contro la malattia sintomatica COVID-19.

Da questa considerazione il titolo del report di oggi: *perché lui si ed io non ?*

Secondo il team del *Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, University of California, San Francisco*



UCSF Weill Institute for Neurosciences | Department of Neurology

coordinato da **Danilo Augusto** probabilmente perché tu possiedi una variante HLA che ti conferisce immunità protettiva contro COVID-19 mediata attraverso **cellule T cross-reattive** indotte dai coronavirus stagionali.

Augusto DG et al

**A common allele of HLA is associated
with asymptomatic SARS-CoV-2 infection.**

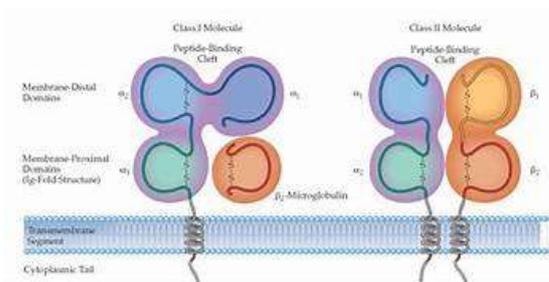
Nature. 2023 Aug;620(7972):128-136.

Per far luce su questa interessante questione, il team di san Francisco ha studiato l'impatto degli alleli del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)

di classe I (*HLA-A, HLA-B e HLA-C*)

di classe II (*HLA-DRB1 e HLA-DQB1*)

sul rischio di infezione asintomatica da COVID-19 in migliaia di donatori di midollo osseo provenienti da un registro nazionale.



Sono stati reclutati quasi **30.000 persone** da questo registro per iscriversi a un sistema di automonitoraggio basato su messaggi di testo e quindi hanno valutato le associazioni tra il **genotipo HLA** e i sintomi correlati a **COVID-19**.
Tutti i dati sono stati raccolti prima di maggio 2021, prima del lancio diffuso dei vaccini COVID-19.

Il team ha limitato l'analisi a **1.428 individui con un'infezione positiva** che si autoidentificavano come "bianchi" (a causa di un reclutamento insufficiente e/o di potere statistico all'interno delle popolazioni non bianche).
Lo studio ha evidenziato che

l'allele MHC di classe I HLA-B*15:01

era **sovrarappresentato** negli individui asintomatici (odds ratio 2,4), comprendendo quasi il **20% dei pazienti con infezione asintomatica** rispetto al **9% con malattia sintomatica**.
*Ulteriori effetti protettivi sono stati osservati anche per individui con due copie di HLA-B*15:01 (odds ratio 8,6) o co-presenza con l'allele di classe II HLA-DRB1*04:01 (odds ratio 3,2).*

Per capire come **HLA-B*15:01** protegge dal COVID-19 sintomatico, sono stati utilizzati i **tetrameri del peptide-MHC** per studiare le risposte delle cellule T nelle cellule mononucleate del sangue periferico di nove individui.

È interessante notare che, nei campioni pre-pandemici, gli autori hanno trovato risposte preesistenti delle cellule T della memoria *contro l'epitopo*

NQKLIANQF (NQK-Q8) della SARS-CoV-2,

che è presentato da **HLA-B*15:01** e altamente conservato tra diversi tipi di SARS -Varianti del CoV-2.

Queste **cellule T preesistenti** reattive alla SARS-CoV-2 sono state **probabilmente** generate nel contesto di **un'infezione stagionale da coronavirus precedente/pre-pandemica, in particolare contro il peptide omologo NQKLIANAF (NQK-A8).**

In sintesi, esiste un collegamento meccanicistico tra gli alleli **HLA-B*15:01**, *la generazione di risposte delle cellule T della memoria ai coronavirus stagionali e la protezione dalla successiva infezione sintomatica da COVID-19.*

Le principali limitazioni di questo studio includono misure di autovalutazione e la mancanza di convalida negli antenati non bianchi/europei. Tuttavia, il lavoro pone una solida base per studi futuri che indagano sui meccanismi genetici e immunologici per COVID-19.

L'innovazione e il suo malcontento

La madre di tutte le tecnologie inappropriate

Nel giro di pochi mesi, lo spettro dell'intelligenza artificiale ha cominciato a tormentare il mondo. Il rilascio alla fine del 2022 di ChatGPT, il più importante di una nuova ondata di IA generativa modelli, ha acceso preoccupazioni sulle conseguenze potenzialmente disastrose della tecnologia. A seconda di quanto raccontato, l'intelligenza artificiale potrebbe portare alla rapida diffusione della disinformazione, uccidere la democrazia, eliminare milioni di posti di lavoro o addirittura provocare la fine della specie umana. Questi timori hanno messo in ombra le discussioni sulle promesse della tecnologia.

Mentre i rapidi progressi degli ultimi decenni – nel campo delle telecomunicazioni e della tecnologia digitale, ad esempio – sono stati spesso accolti con imprudente euforia, i recenti balzi in avanti nel campo dell'intelligenza artificiale hanno ispirato molta più circospezione sulla direzione del cambiamento tecnologico. Molte persone mettono in discussione l'hype, rendendosi conto che l'innovazione potrebbe non essere sempre una buona cosa.

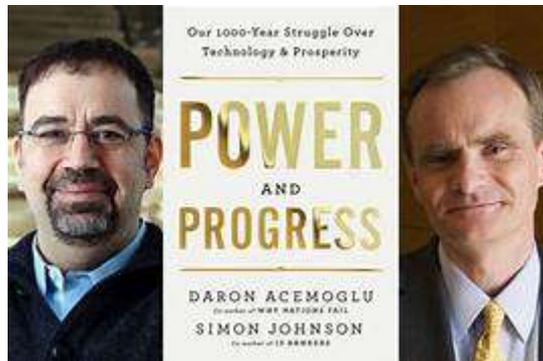
Ricca di spunti di riflessioni è la lettura di

Potere e progresso:

la nostra lotta millenaria per la tecnologia e la prosperità

degli economisti

Daron Acemoglu e Simon Johnson



completata e pubblicata prima che ChatGPT e altri modelli di intelligenza artificiale fossero rilasciati. L'attuale panico sull'intelligenza artificiale fa sì che l'enfasi del libro sull'ubiquità del tecno-ottimismo sembri già una reliquia di un'epoca passata.

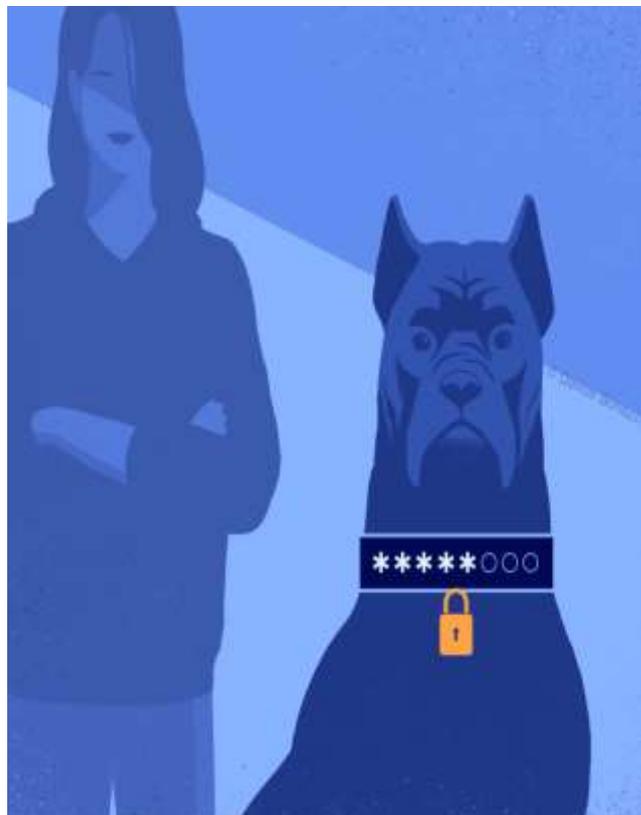
Ma i suoi autori anticipano comunque le preoccupazioni attuali, avvertendo che l'intelligenza artificiale è **"la madre di tutte le tecnologie inappropriate"**. Incolpano una piccola oligarchia libertaria per aver creato i dannosi strumenti di intelligenza artificiale che hanno già iniziato a distruggere buoni posti di lavoro in tutto il mondo, e avvertono che se i governi nazionali non riescono a limitare i danni arrecati da questi strumenti, aggraveranno le disuguaglianze nelle loro stesse società.

Lo Stato, sostengono **Acemoglu e Johnson**, deve trovare un modo per condividere i benefici di questi progressi in modo più ampio. I paesi dovrebbero creare un *"quadro istituzionale e incentivi modellati dalle politiche governative, sostenuti da una narrazione costruttiva,*

Nel discutere le sfide odierne, gli autori attingono a un millennio di esempi di come le società hanno lottato con il cambiamento tecnologico. L'innovazione non è e non è mai stata una forza naturale e autonoma alla quale le persone non hanno altra scelta se non quella di adattarsi. Il modo in cui le persone comprendono le tecnologie, la narrazione che costruiscono sul ruolo delle nuove invenzioni, aiuta a determinare se tali tecnologie avranno conseguenze positive o dannose.

Una volta sviluppate e diffuse, le nuove tecnologie possono avere effetti molto diversi sull'occupazione e sui redditi, a seconda che vengano utilizzate per assistere i lavoratori umani o per sostituirli. E forse la cosa più importante per il momento presente, **i nuovi vantaggi economici derivanti dai progressi tecnologici saranno ampiamente condivisi solo se lo stato e le istituzioni sociali come i sindacati riusciranno a fornire un contrappeso al potere di mercato delle aziende tecnologiche.**

Le persone diventano impotenti di fronte alle nuove tecnologie solo se la società lo consente.



Un ulcera

Un uomo di 51 anni con **diabete di tipo 1** complicato da **neuropatia e nefropatia diabetica** riferisce un'anamnesi di disagio all'alluce destro da 2 settimane.

La settimana scorsa ha notato una **zona drenante** sulla punta con una macchia marrone chiaro sul calzino.

Oggi nota che il drenaggio è aumentato e ha un odore.

All'esame, la sua temperatura è di **37,1°C** e gli altri segni vitali rientrano nei limiti normali. C'è un grosso callo sopra la prima articolazione metatarso-falangea della pianta dei piedi, con **un'ulcerazione di 2 cm** che si estende in profondità nella pelle.

Circa 2 cm di eritema e indurimento circondano l'ulcera. I polsi periferici del paziente sono normali e la sua perfusione periferica non sembra essere compromessa.

L'introduzione di una sonda stretta nell'ulcera raggiunge la resistenza ossea.

Dopo lo sbrigliamento del tessuto necrotico, una serie di radiografie a 3 proiezioni del piede mostra gonfiore dei tessuti molli ma nessun coinvolgimento osseo definitivo.

Oltre ad ottenere una risonanza magnetica dell'avampiede, quale dei seguenti approcci gestionali è più appropriato per questo paziente?

- » 1-Ricoverare in ospedale e trattare con **piperacillina-tazobactam** empirica
- » 2-Iniziare il trattamento domiciliare con **cefalexina orale empirica e ciprofloxacina**
- » 3-Ricoverarsi in ospedale e ottenere una **biopsia ossea e una coltura** per guidare il trattamento
- » 4-Ricoverare in ospedale e trattare con **vancomicina endovenosa empirica e fluconazolo**
- » 5-Ottenere **una coltura della ferita con un tampone della base dell'ulcera** in clinica e iniziare la terapia antibiotica orale in base ai risultati