

22. Febbraio

Le particelle lipoproteiche ad alta densità migliorano la funzione della barriera endoteliale e sopprimono l'infiammazione

Il giusto atteggiamento può trasformare una barriera in una benedizione.

The right attitude can transform a barrier into a blessing.

Cory Booker

Le cellule endoteliali vascolari rappresentano un importante bersaglio terapeutico in molte patologie, tra cui l'infiammazione, lo stress ossidativo e la trombosi; tuttavia, la somministrazione di farmaci in questo sito è spesso limitata dalla mancanza di specifica affinità terapeutica per queste cellule.



Il rilascio selettivo sia di farmaci a piccole molecole che di proteine terapeutiche all'endotelio è stato ottenuto attraverso l'uso di ligandi mirati, come anticorpi monoclonali, diretti contro marcatori di superficie delle cellule endoteliali, in particolare molecole di adesione cellulare (CAM). Un'attenta selezione delle molecole bersaglio e degli agenti mirati consente un rilascio preciso nei siti di infiammazione, massimizzando così le concentrazioni terapeutiche del farmaco nel sito della lesione.

Una buona comprensione dei determinanti fisiologici e patologici della farmacocinetica e della biodistribuzione del farmaco e dei suoi trasportatori può consentire l'identificazione a priori delle proprietà ottimali del trasportatore del farmaco e dell'agente di targeting. La somministrazione mirata di agenti terapeutici come antiossidanti e agenti antitrombotici all'endotelio danneggiato ha mostrato efficacia in modelli preclinici, suggerendo il potenziale per la traduzione nella pratica clinica.



Vladimir Muzykantov del *Department of Pharmacology, The Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania*, ritiene che come per tutte le terapie, per un'implementazione clinica di successo è necessaria la dimostrazione sia dell'efficacia che della sicurezza, che deve essere considerata non solo per i singoli componenti (farmaco, agente mirato, ecc.) ma anche per la somma delle parti (ad esempio, il farmaco sistema di rilascio), poiché possono verificarsi tossicità inaspettate con sistemi di rilascio complessi.

Sebbene l'uso del targeting endoteliale non sia stato finora tradotto in clinica, **i risultati preclinici** Ottenuti dal suo team uppo suggeriscono che c'è speranza per un'implementazione di successo di

Kiseleva RY et al.

Targeting therapeutics to endothelium: are we there yet?

Drug Deliv Transl Res. 2018 Aug;8(4):883-902.

Le cellule endoteliali microvascolari in un sito di infiammazione sono sia partecipanti attivi che regolatori dei processi infiammatori. Le proprietà delle cellule endoteliali cambiano durante la transizione dall'infiammazione acuta a quella cronica e durante la transizione dall'immunità innata a quella adattativa. I mediatori che agiscono sulle cellule endoteliali agiscono anche sui leucociti e viceversa. Di conseguenza, molte terapie antinfiammatorie influenzano il comportamento delle cellule endoteliali e le terapie vascolari influenzano l'infiammazione.

Pober JS et al. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. Nat Rev Immunol. 2007 Oct;7(10):803-15.

Un basso colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL-C) caratterizza una dislipidemia aterogena che riflette scelte di vita avverse, metabolismo alterato e aumento del rischio cardiovascolare. Bassi livelli di HDL-C sono anche associati ad un aumento del rischio di disturbi infiammatori, tumori maligni, diabete e altre malattie.

I complicati rapporti HDL-C ed endolio

Questa evidenza epidemiologica non si è tradotta nell'aumento dell'HDL-C come target terapeutico praticabile, in parte perché l'HDL-C non riflette la funzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL).

Le **analisi di randomizzazione mendeliana** che **non hanno trovato prove** di una relazione causale tra i livelli di HDL-C e il rischio cardiovascolare hanno diminuito l'interesse nell'aumento dei livelli di HDL-C come bersaglio terapeutico.

Le HDL comprendono sottopopolazioni distinte di particelle di varia dimensione, carica e composizione che hanno diverse funzioni dinamiche e dipendenti dal contesto, soprattutto rispetto agli stati infiammatori acuti e cronici.

Queste funzioni includono il trasporto inverso del colesterolo, l'inibizione dell'infiammazione e dell'ossidazione e proprietà antidiabetiche. Le HDL possono essere antinfiammatorie (che possono proteggere dall'aterosclerosi e dal diabete) e proinfiammatorie (che possono aiutare a eliminare gli agenti patogeni nella sepsi).

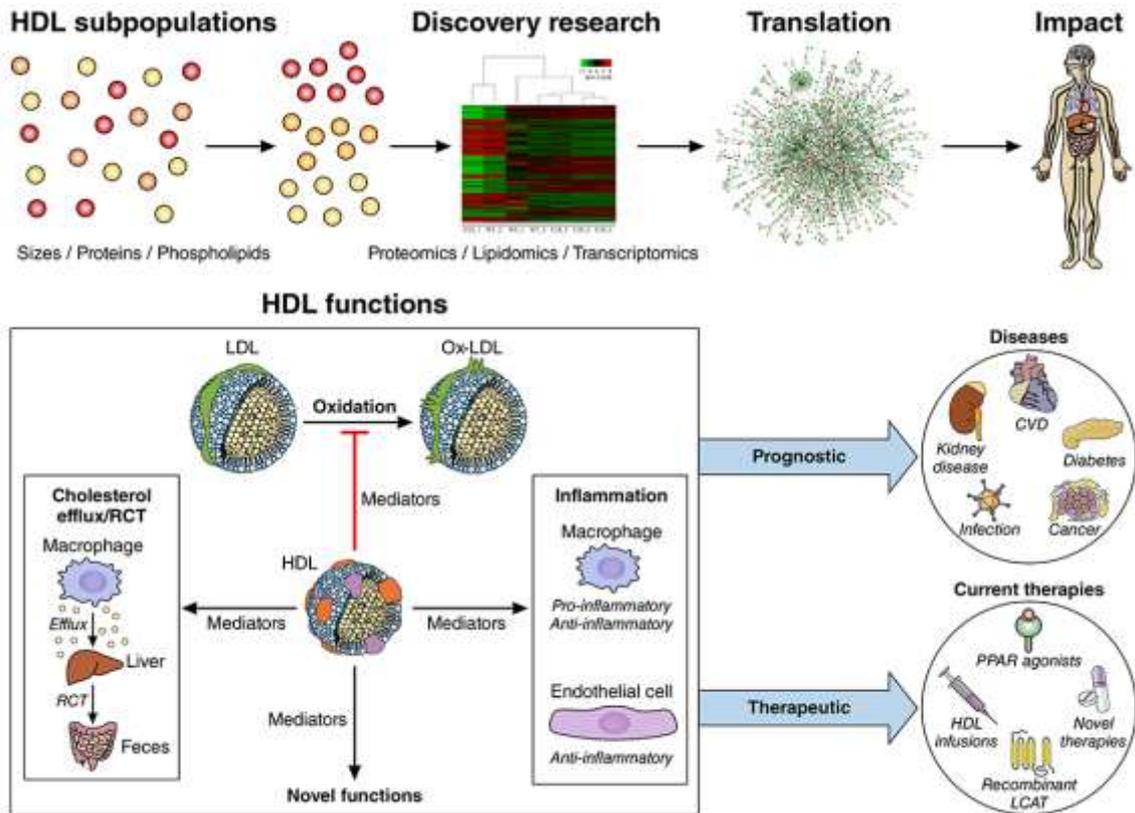
La regolazione molecolare delle HDL è complessa, come evidenziato dalla loro associazione con molteplici proteine, nonché con lipidi bioattivi e RNA non codificanti. Le indagini cliniche sui biomarcatori HDL (HDL-C, numero di particelle HDL e apolipoproteine da A a I) **hanno rivelato relazioni non lineari** con esiti cardiovascolari, relazioni differenziali per sesso ed etnia e modelli differenziali con eventi coronarici rispetto a eventi non coronarici.

Nuovi marcatori HDL potrebbero avere rilevanza anche per l'insufficienza cardiaca, il cancro e il diabete. I marcatori di funzione delle HDL (ovvero la capacità di efflusso del colesterolo) sono associati alla malattia coronarica, ma rimangono strumenti di ricerca.

Le terapie che manipolano aspetti del metabolismo delle HDL rimangono il Santo Graal.

Nessuno di essi ha dimostrato di avere successo, ma la maggior parte ha preso di mira l'HDL-C, non i parametri della funzione dell'HDL.

Quadro “concettuale riassuntivo” per lo studio dell'impatto traslazionale e clinico delle HDL



L HDL comprendono più sottopopolazioni con diverse funzioni dipendenti dal contesto. L'uso di approcci omici in diverse coorti umane con e senza malattia aiuterà a identificare queste funzioni dipendenti dal contesto di specifiche HDL per migliorare la previsione del rischio e le strategie terapeutiche per le malattie cardiovascolari e non cardiovascolari.

Rohatgi A et al HDL in the 21st Century: A Multifunctional Roadmap for Future HDL Research. Circulation. 2021 Jun 8;143(23):2293-2309.

Nonostante le **nanoparticelle di lipoproteine ad alta densità (HDL)** promuovono la funzione delle cellule endoteliali (CE) e sopprimano l'infiammazione, la loro utilità nel trattamento della disfunzione della CE **non è stata completamente esplorata**.



Il team di **Tim Hla** del *Vascular Biology Program, Boston Children's Hospital and Department of Surgery, Harvard Medical School, Boston* studia il ruolo dei mediatori lipidici,

della sfingosina 1-fosfato (S1P) e dei prostanoidi nella biologia e nelle malattie vascolari. Negli anni '90 ha clonato la ciclossigenasi inducibile (COX-2) e il primo recettore S1P
Pochi giorni fa ha pubblicato il report:

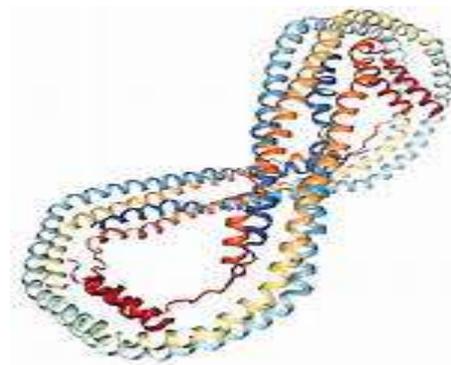
Lin YC et al.

**Designer high-density lipoprotein particles
enhance endothelial barrier function and suppress inflammation.**
Sci Signal. 2024 Feb 20;17(824):eadg9256.

In cui descrive una proteina di fusione denominata

ApoA1-ApoM (A1M)

costituita da apolipoproteina A1 (ApoA1), la principale proteina strutturale dell'HDL che forma nanoparticelle lipidiche, e **ApoM**, un chaperone per il lipide bioattivo **sfingosina 1-fosfato (S1P)**.



ApoA1-ApoM (A1M)

A1M forma particelle simili a HDL, si lega a **S1P** e segnala competente.

Le simulazioni di dinamica molecolare hanno mostrato che la porzione ApoM legata a S1P in A1M attivava in modo efficiente i recettori di superficie EC.

Il trattamento delle EC della vena ombelicale umana con la funzione di barriera stimolata da A1M-S1P da solo o in cooperazione con altre molecole che migliorano la barriera, **incluso l'analogo stabile della prostaciclina ilprost**, e **ha soppresso l'infiammazione indotta dalle citochine**.

L'**iniezione di A1M-S1P** nei topi durante l'infiammazione sterile ha soppresso l'afflusso di neutrofili e la secrezione di mediatori infiammatori.

Inoltre, la **somministrazione sistemica di A1M** ha portato ad un aumento sostenuto della S1P circolante legata all'HDL e ha soppresso l'infiammazione in **un modello murino di endotossimia indotta da LPS**.

Vie pertanto proposto che **la somministrazione di A1M possa migliorare la funzione della barriera endoteliale vascolare, sopprimere la tempesta di citochine e promuovere la resilienza dell'endotelio vascolare.**

L'intelligenza artificiale non distrugge ma crea posti di lavoro

può ripristinare quelli soppressi dalla l'automazione e dalla globalizzazione e creare posti di lavoro di qualità

L'intelligenza artificiale sta effettivamente cambiando il mercato del lavoro, si veda la marea di articoli sui licenziamenti avvenuta in parte a causa dello spostamento delle priorità delle aziende verso l'intelligenza artificiale .

Osho sostiene che una delle leggi fondamentali della vita che *ogni cosa continuamente si trasforma nel suo opposto e che ogni contrario ha un suo contrario*. Personalmente non so se gli opposti si attraggono, però la pioggia con il sole è affascinante....

Per questo oggi il report quotidiano è dedicato all'economia nell'epoca dell'intelligenza artificiale



L' economista **David Autor** del *Massachusetts Institute of Technology*

(Il database bibliografico economico [IDEAS/RePEc](#) lo classifica come uno dei migliori economisti in base a una serie di criteri, tra cui il punteggio medio , il numero di opere e il numero di citazioni) afferma che il cambiamento presenta un'opportunità unica: l'intelligenza artificiale potrebbe consentire a più lavoratori di svolgere compiti decisionali con una posta in gioco più alta che sono attualmente svolti da lavoratori altamente qualificati come medici e infermieri, avvocati.

Grazie ai computer, le informazioni sono oggi *economiche, abbondanti e accessibili*. Come dice Autor, **questo ha conferito più potere decisionale agli "esperti d'élite", o alla minoranza di adulti in possesso di una laurea o di una laurea.**

I computer consentono ai professionisti di dedicare più tempo *al processo decisionale effettivo*, piuttosto che *alla semplice acquisizione di informazioni*. Allo stesso tempo, queste macchine personali hanno anche portato all'automazione del supporto amministrativo, degli impiegati e dei lavori di produzione dei colletti blu.

Di conseguenza, il 60% dei "senza una laurea" sono stati spostati verso lavori di servizio non esperti e poco retribuiti, alcuni dei quali a causa dell'automazione , che ha contribuito ad ampliare in maniera significativa la disuguaglianza economica.

Ma *l'intelligenza artificiale* potrebbe invertire questo cambiamento e contrastare il processo avviato dall'informatizzazione.

Grazie alla formazione, nuovi strumenti possono consentire ai lavoratori di svolgere compiti che prima non erano possibili. L'uso *dell'intelligenza artificiale* consentendo ai lavoratori di prendere decisioni con una posta in gioco più alta potrebbe ampliare l'accesso a posti di lavoro di qualità per un numero maggiore di lavoratori.

“In sostanza, l’intelligenza artificiale se utilizzata bene può aiutare a ripristinare il cuore della classe media e delle competenze medie del mercato del lavoro che è stato svuotato dall’automazione e dalla globalizzazione”, scrive Autor.

Il valore economico delle competenze umane è cambiato nel corso della storia.

Gli artigiani venivano innanzitutto apprezzati per la loro esperienza, sotto forma di cosiddetta *“conoscenza procedurale”*, o seguendo passaggi altamente pratici per produrre un risultato, e “giudizio esperto”, che significa adattare tali procedure a istanze variabili, nel produrre beni prima della messa in commercio. arrivò la produzione e confinò i lavoratori a lavori di base che richiedevano meno competenze specializzate.

Gli operai lavoravano in condizioni punitive per una retribuzione estremamente bassa.

I tessitori e i magliai che sostituirono su telai a mano furono rapidamente spazzati via dalle fabbriche dopo il 1815.

Man mano che le macchine diventavano più sofisticate, erano necessari lavoratori qualificati in grado di utilizzare e mantenere attrezzature complesse. Si sviluppò la richiesta di una nuova forma di competenza dei lavoratori: **la “competenza di massa”**.

Si formarono così nuovi lavori come operatori telefonici, dattilografi e contabili, che richiedevano competenze di alfabetizzazione e matematica; una quota crescente della forza lavoro possiede un diploma di scuola superiore.

Ma il giudizio degli esperti non era necessario.

Piuttosto, ai lavoratori veniva richiesto di seguire le regole e di esercitare poca discrezione, il che rendeva il lavoro *“forse particolarmente vulnerabile allo spostamento tecnologico nell’era che seguirà”*, scrive Autor.

Ma l’ascesa dei personal computer, adottati dalle aziende negli anni ’70, ha modificato questa dinamica. Il computer potrebbe eseguire regole o compiti di routine in modo economico, affidabile e rapido, ponendo fine alla necessità di competenze di massa.

I computer hanno consentito ai professionisti di dedicare **meno tempo** all’acquisizione e all’organizzazione delle informazioni e **più tempo** all’interpretazione e all’applicazione di tali informazioni, combinando la conoscenza procedurale con il giudizio degli esperti.

Anche dotare gli **esperti d’élite** di computer ne ha amplificato il valore: man mano che i computer diventavano più sofisticati, i guadagni dei lavoratori con titoli universitari e laureati aumentavano vertiginosamente.

E cosa è successo ai lavoratori dei posti di lavoro di centralinista e dattilografa?

Molti si sono spostati verso occupazioni di servizio, esercitando una pressione al ribasso sui salari già bassi per questi lavori e contribuendo ad aumentare la disuguaglianza.

L’intelligenza artificiale potrebbe migliorare la qualità del lavoro per le persone senza titolo universitario

Con la capacità dell’intelligenza artificiale di combinare regole con esperienza acquisita per supportare decisioni a tantum e ad alto rischio, *il ruolo principale della tecnologia sarà quello di consigliare, istruire e allertare i decisori mentre applicano il giudizio degli esperti*, scrive Autor.

Sta già accadendo. I dirigenti di aver visto “miglioramenti significativi” nel **processo di onboarding**

(L'onboarding è il processo che permette ad un neoassunto di ambientarsi ed acquisire le conoscenze e le informazioni necessarie a diventare un membro produttivo di un'azienda per dipendenti come gli ingegneri, accelerando la velocità con cui un nuovo assunto diventa produttivo all'interno dell'azienda con i chatbot interni di intelligenza artificiale disponibili a portata di mano.

Invece di svalutare le competenze umane, l'intelligenza artificiale potrebbe supportare e integrare il giudizio, consentendo a un numero maggiore di lavoratori non d'élite di diventare parte di processi decisionali ad alto rischio nella loro carriera. In questo modo, *l'intelligenza artificiale avrebbe un effetto equalizzatore, scrive Autor*, aggiungendo che potrebbe *“temperare il potere monopolistico che i medici detengono sull'assistenza medica, gli avvocati sulla produzione di documenti, gli ingegneri del software sul codice informatico, [e] i professori sull'istruzione universitaria”*.

Non solo l'intelligenza artificiale potrebbe migliorare i posti di lavoro per i lavoratori senza titolo universitario, ma ha anche il potenziale per ridurre la disuguaglianza economica e abbassare il costo di servizi costosi come l'assistenza sanitaria, l'istruzione e le competenze legali, sostiene.

Sì, i lavori saranno automatizzati, ma forse non è questo il vero problema

La marcia in avanti della tecnologia ha automatizzato le industrie per anni. Poiché le macchine agricole sono diventate più sofisticate, ad esempio, la quota di occupazione statunitense nel settore agricolo è scesa **dal 35% nel 1900 a circa l'1% nel 2022**.

Allo stesso tempo, moltissimi posti di lavoro sono stati creati dalla tecnologia nello stesso periodo. *“La maggior parte dei lavori contemporanei non sono residui di occupazioni storiche finora sfuggite all'automazione”*, scrive Autor. Si tratta invece di lavori nati da innovazioni tecnologiche specifiche, che richiedono nuove competenze. Prendi in considerazione ingegneri del software, personal trainer, influencer finanziari, chef vegani o consulenti per l'ammissione all'università.

Nell'era dell'intelligenza artificiale, conclude Autor, la sfida per le altre nazioni industrializzate non sarà la carenza di lavoro, ma una carenza di lavoratori, in parte dovuta all'invecchiamento della popolazione.

L'attrazione più eccitante è tra due opposti che non si incontreranno mai. (Andy Warhol)

