

29. Agosto

-28 giorni dalla "truffa elettorale perfetta"

*Il ponte Sullo Stretto si farà!
E se non basta il ponte faremo un tunnel,
perché un buco mette sempre allegria!
Costruiremo un ponte di pilu,
con otto corsie di pilu
e una corsia di peluche per gli amici!
Evviva il pilu ad alta velocità!
Dal film Qualunque*

BINGO! : identificato un possibile link tra depressione e immunità antivirale

*Prima di diagnosticarti depressione o bassa autostima,
assicurati di non essere semplicemente circondato da stronzi.
William Gibson*

Ad oggi, sono più di 7000 (7.662), i report che discettano delle relazioni tra depressione e COVID-19. L'argomento è stato "rivoltato come un calzino" nei suoi molteplici aspetti, psicologici, sociali clinici etc. generando una quantità incredibile di report "taglia e incolla", una ripetizione noiosa e scontata di una decina di argomenti ricorrenti, una serie di plagi più o meno inconsapevoli, concetti che non si ripetono ma si assomigliano, solo ripetitività e desolazione.

Mi ricorda vagamente quando entravo nella "sala studio" della mia Facoltà e vedevo ispirati studenti ripetere ossessivamente il copione da recitare agli esami (il vomiting) e gli facevo presente che "È inutile ripetere le cose all'infinito. Tanto l'infinito non ti ascolta"

Provo la medesima sensazione leggendo la ridondante letteratura sull'argomento la sensazione è di imbattersi in "qualcosa" che a sua volta ripete "qualcosa" che è stato ripetuto in qualche parte sconosciuta della realtà.

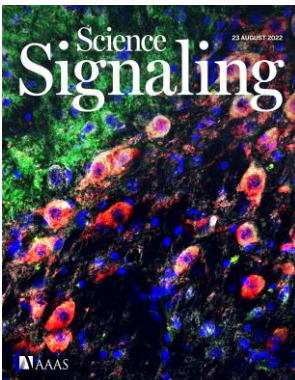
Non voglio addentrarmi nella complessità enigmatica della depressione :

La depressione non equivale al dolore; il vero depresso ringrazierebbe il cielo se riuscisse a provare dolore. La depressione è l'incapacità di provare emozioni. La depressione è la sensazione di essere morti mentre il corpo è ancora in vita. Non equivale affatto alla pena e al dolore, con i quali anzi non ha niente in comune. Il depresso è incapace di provare gioia, così come è incapace di provare dolore. La depressione è l'assenza di ogni tipo di emozione, è un senso di morte che per il depresso è assolutamente insostenibile. È proprio l'incapacità a provare emozioni che rende la depressione così pesante da sopportare. (Erich Fromm)

Il dato su cui voglio discutere è che ***i pazienti con depressione hanno una maggiore incidenza e una maggiore suscettibilità e risposte atipiche all'infezione virale, suggerendo che depressione e immunità sono collegate.***

Il "goal" è trovare il collegamento o almeno, un percorso logico sperimentale che li connetta

Il **23 agosto** durante la mia quotidiana rassegna stampa sono "sobbalzato" leggendo su *Science Signaling* (Aug 23;15(748):eade4885.)



il report di **Leslie Ferrarelli** dal titolo: **“Innate depression”** che riportava come il ripristino del gene **AHI-1** nei macrofagi dei pazienti con depressione può migliorare la loro **immunità antivirale naturale**.

In effetti, numerosi studi indicano che un'infezione virale può scatenare una condizione depressiva negli individui a rischio. Tuttavia, non è chiaro se questa comprometta direttamente [il sistema immunitario innato](#).

È importante sottolineare che **AHI-1** è stato recentemente identificato come un *gene di suscettibilità* coinvolto in una serie di disturbi cerebrali, inclusa la **sindrome di Joubert** (*vedi allegato*).

Pertanto, la comprensione delle funzioni molecolari del **gene AHI-1** potrebbe portare a importanti e nuovi approfondimenti sui processi patologici coinvolti in specifiche patologie correlate. Inoltre questa conoscenza potrà porre le basi per la traduzione in nuove e più efficaci strategie diagnostiche e terapeutiche.

Esmailzadeh S et al AHI-1: a novel signaling protein and potential therapeutic target in human leukemia and brain disorders. Oncotarget. 2011 Dec;2(12):918-34.

Il dato rilevante è che la **proteina AHI1** è coinvolta nella *risposta allo stress, nello sviluppo del cervello*, e la depressione nei topi e **negli esseri umani** ne riduce l'abbondanza nel cervello attraverso meccanismi in gran parte oscuri.

Guardando “fuori dal cervello” il team di Zhang ha trovato un'espressione ridotta del gene che codifica per **AHI1** [nelle cellule del sangue periferico, nei macrofagi e in altre cellule e tessuti di pazienti con disturbo depressivo maggiore \(MDD\) non trattato convalidato da modelli murini di depressione indotta da stress cronico](#).

La riduzione dell'espressione di **Ahi1** nei macrofagi primari del topo ha soppresso la **segnalazione dell'interferone (IFN)** basale e indotta da virus e ha potenziato l'infezione virale.

Topi **Ahi1 knockout** avevano una carica virale aumentata e un danno tissutale maggiore rispetto ai topi wild-type.

Nei macrofagi primari di pazienti con MDD e modelli murini, la risposta alla **segnalazione dell'IFN** mediata specificamente dalla **chinasi Tyk2** risultava compromessa. Saggi biochimici e farmacologici nelle cellule hanno rivelato che **AHI1** può reclutare la **deubiquitilasi OTUD1 in Tyk2**, stabilizzandola.

Nei macrofagi umani in coltura, l'abbondanza di **AHI1** è stata ridotta dall'**arginina vasopressina (AVP)** ma non da altri ormoni associati alla depressione rilasciati dal sistema ipotalamo-ipofisi-surrene del cervello.

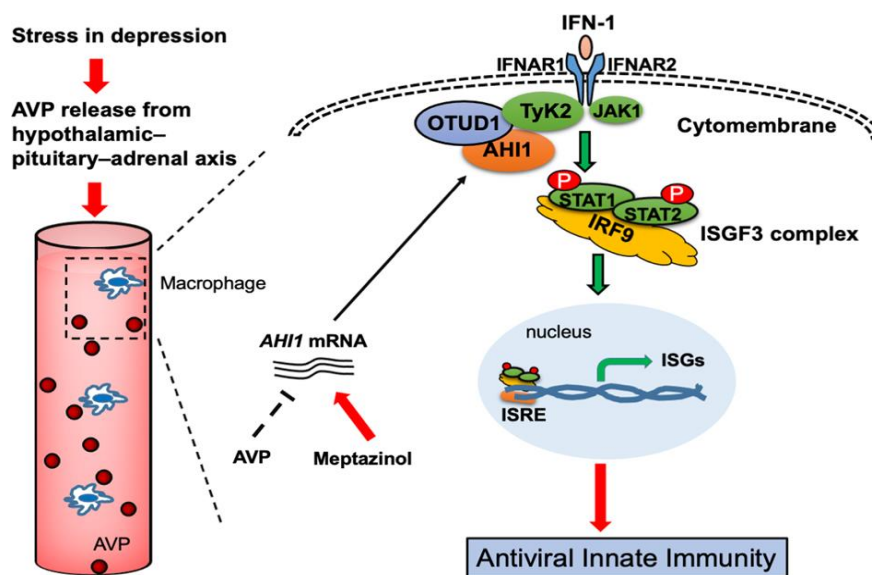
Ulteriori esperimenti su cellule e topi hanno suggerito che la carenza indotta dalla depressione e mediata da **AVP** nell'**AHI1 alterava la segnalazione dell'IFN promuovendo la degradazione di Tyk2**.

Uno screening farmacologico ha rivelato che il **meptazinolo** analgesico oppioide, clinicamente approvato, ha aumentato l'abbondanza di **AHI1** e **Tyk2** nei macrofagi primari e *in linee cellulari murine* e in **pazienti con MDD**.

Nelle cellule in coltura e in modelli murini il **meptazinolo** ha potenziato le risposte immunitarie contro più virus.

In conclusione: I risultati di **Leslie Ferrarelli** rivelano, finalmente, un meccanismo intrigante in grado di spiegare come una condizione depressiva possa compromettere l'immunità antivirale naturale.

Work in progress, to be continued.



L'aumento di AVP nel sangue mediato dalla depressione riduce l'espressione di AHI1 nei macrofagi e nei tessuti periferici e provoca l'interruzione dell'interazione del complesso AHI1/OTUD1/Tyk2, che può portare alla degradazione di Tyk2 e all'attenuazione di IFN-1 - segnalazione mediata per l'attività immunitaria antivirale. Il meptazinolo può aumentare l'espressione dell'mRNA di AHI1 per migliorare l'attività immunitaria antivirale.

Allegato: Sindrome di Jobert

Sono trascorsi più di tre decenni da quando Marie Joubert ha descritto il probando originale per la sindrome di Joubert, un raro disturbo neurologico caratterizzato dall'assenza del verme cerebellare (cioè della linea mediana). Gli sforzi per decifrare le basi molecolari di questa malattia sono stati complicati dall'eterogeneità clinica e genetica, nonché dall'ampia sovrapposizione fenotipica con altre sindromi. Tuttavia, negli ultimi anni sono stati compiuti progressi con la mappatura di tre loci genetici e l'identificazione di mutazioni in due geni, AHI1 e NPHP1. Questi geni codificano per proteine con alcuni domini funzionali condivisi, ma il loro ruolo nello sviluppo del cervello non è chiaro. Gli indizi possono provenire da studi su sindromi correlate, tra cui la

sindrome di Bardet-Biedl e la nefronoftisi, per le quali tutte le proteine codificate si localizzano nelle ciglia primarie.

Louie CM et al. Genetic basis of Joubert syndrome and related disorders of cerebellar development. Hum Mol Genet. 2005 Oct 15;14 Spec No. 2:R235-42.

La sindrome di Joubert classica (JS) è caratterizzata da tre risultati primari:

Una caratteristica malformazione cerebellare e del tronco cerebrale chiamata segno del dente molare (MTS)

Ipotonia

Ritardi nello sviluppo

Spesso questi reperti sono accompagnati da tachipnea o apnea episodica e/o movimenti oculari atipici. In generale, le anomalie respiratorie migliorano con l'età, l'atassia del tronco si sviluppa nel tempo e l'acquisizione delle tappe motorie grossolane è ritardata. Le capacità cognitive sono variabili e vanno da disabilità intellettiva grave a normale. Ulteriori reperti possono includere distrofia retinica, malattie renali, colobomi oculari, encefalocele occipitale, fibrosi epatica, polidattilia, amartomi orali e anomalie endocrine. Si osservano variazioni sia intrafamiliari che interfamiliari.

Parisi M et al. Joubert Syndrome. 2003 Jul 9 In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301500.

Articoli collegati

-G. Zhang et al. La depressione compromette l'immunità innata antivirale tramite l'asse AVP-AHI1-Tyk2. *Ris. cella* (2022).

-W. Yang et al. AHI1: collegamento tra depressione e risposta immunitaria antivirale ridotta. *Ris. cella* (2022).

Un anno fa... Baedeker/Replay del 29 agosto

In che modo le persone vaccinate diffondono la variante delta: i test di trasmissibilità

Dati recenti suggeriscono che la variante Delta potrebbe diffondersi più facilmente di altre varianti di coronavirus tra le persone vaccinate contro il COVID-19. Ma affiorano alcune perplessità e molte domande. Quando i primi dati sul campo hanno mostrato che la vaccinazione riduce la trasmissione del virus Sars-CoV-2 i ricercatori sono stati "cautamente ottimisti" (vedi Baedeker) ed hanno sottolineato come molti di questi studi, sebbene promettenti, hanno avuto luogo prima che la variante Delta in rapida diffusione proliferasse in tutto il mondo. Ora, i rapporti provenienti da vari paesi sembrano confermare ciò che gli scienziati temevano dopo che la variante ha attraversato l'India con una velocità allarmante ad aprile e maggio: è più probabile che Delta si diffonda attraverso le persone vaccinate rispetto ad altre varianti.

I dati dei test COVID-19 negli Stati Uniti, nel Regno Unito e a Singapore mostrano che le persone vaccinate che vengono infettate da Delta SARS-CoV-2 possono trasportare tanto virus nella mucosa nasale quanto le persone non vaccinate. Ciò significa che, nonostante la protezione offerta dai vaccini, una parte dei vaccinati può trasmettere Delta, eventualmente favorendone l'ascesa. David O'Connor, virologo dell'Università del Wisconsin-Madison ritiene che . Le persone vaccinate che presentano una nuova infezione (positività) possono portare livelli davvero elevati di virus e possono inconsapevolmente diffondere il virus ad altri. I risultati in particolare sottolineano l'importanza di continuare a rispettare le misure protettive come indossare maschere al chiuso per ridurre la trasmissione. I ricercatori sottolineano che i vaccini COVID-19 sono protettivi contro malattie gravi e morte, ma i dati sulla trasmissione Delta mostrano che le persone vaccinate devono ancora osservare precauzioni", e sottoporsi ai test di trasmissibilità. Test di trasmissibilità Il team di O'Connor ha esaminato le infezioni nel Wisconsin a giugno e luglio. Ha utilizzato i test PCR, ampiamente utilizzati per confermare le infezioni da COVID-19, per stimare la concentrazione del virus nei campioni di liquido nasale.

I test rilevano il materiale genetico del virus amplificando il DNA fino a quando non è rilevabile come segnale fluorescente. Il numero di cicli di amplificazione necessari per ottenere un segnale, una misura chiamata valore di soglia del ciclo o Ct, funge da proxy per la concentrazione virale nel campione. Più basso è il Ct di un campione, più materiale genetico virale è presente. In uno studio pubblicato sul preprint medRxiv 11 agosto i ricercatori hanno confrontato valori Ct per 719 persone tra 29 giugno e il 31 luglio, durante la quale il 90% dei campioni di 122 coronavirus hanno sequenziato erano la variante Delta. Delle 311 persone vaccinate che sono risultate positive al SAR-CoV-2 in quel gruppo, la maggior parte aveva valori Ct inferiori a 25, un livello al quale i ricercatori si aspettano la presenza di SARSCoV-2 infettivo.

Per confermare ciò, il team ha coltivato 55 campioni con valori Ct inferiori a 25, da persone vaccinate e non vaccinate, e ha rilevato virus infettivi in quasi tutti. La maggior parte delle persone non vaccinate aveva anche valori di Ct . Il commento: può essere vero che le persone vaccinate possono diffondere il virus. Ma non sappiamo ancora quale sia il loro ruolo relativo nella diffusione complessiva della comunità Una diversa modalità di infezione ? A Houston, in Texas, dove un team dell'Houston Methodist Hospital ha sequenziato e registrato le varianti SARS-CoV-2 per quasi tutti i casi di COVID-19 nel sistema ospedaliero, circa il 17% dei casi Delta riguarda persone vaccinate dal marzo 2021, quasi tre volte il tasso di infezioni rispetto a tutte le altre varianti messe insieme. Anche i pazienti con Delta SARS-CoV-2 sono rimasti in ospedale leggermente più a lungo rispetto alle persone infette da altre varianti. "L'impressione è che ci sia una diversa modalità di infezione"afferma James Musser, patologo molecolare e direttore del Centro dell'ospedale per la ricerca sulle malattie infettive umane molecolari e traslazionali. Il suo team ha scoperto che le persone vaccinate con Delta potrebbero rimanere infettive per un periodo più breve, secondo i ricercatori di Singapore che hanno monitorato i carichi virali per ogni giorno di infezione da COVID-19 tra le persone che erano e non erano state vaccinate.

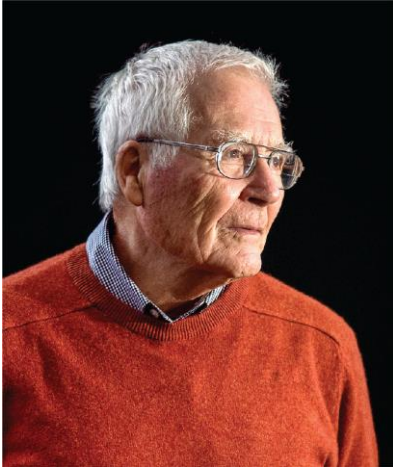
Le cariche virali delta erano simili per entrambi i gruppi per la prima settimana di infezione, ma sono diminuite rapidamente dopo il settimo giorno nelle persone vaccinate "Dati gli alti livelli di virus osservati nella prima settimana di malattia con Delta, misure come maschere e igiene delle mani che possono ridurre la trasmissione sono importanti per tutti, indipendentemente dallo stato di vaccinazione", afferma il coautore Barnaby Young, un medico di malattie infettive presso il Centro nazionale per le malattie infettive di Singapore. Un'analisi massiccia della trasmissione Delta proviene dal programma REACT-1 del Regno Unito, guidato da un team dell'Imperial College di Londra, che testa più di 100.000 volontari del Regno Unito ogni poche settimane. Il team ha eseguito analisi Ct per i campioni ricevuti a maggio, giugno e luglio, quando Delta stava rapidamente sostituendo altre varianti per diventare il fattore dominante del COVID-19 nel paese. I risultati hanno suggerito che tra le persone risultate positive, quelle che erano state vaccinate Avevano mediamente una carica virale inferiore rispetto alle persone non vaccinate.

Paul Elliott, un epidemiologo dell'Imperial, afferma che.....

(Per continuare vai all'originale)

L'uomo che ha trasformato la nostra visione del mondo

*Per ognuna delle nostre azioni ci sono solo conseguenze.
Non sono solo le persone cattive a poter commettere genocidi:
tutti ne abbiamo le potenzialità, e la nostra evoluzione storica lo conferma.
Per ognuna delle nostre azioni ci sono solo conseguenze.*
James Lovelock



James E. ("Jim") Lovelock è morto il 26 luglio, il giorno del suo 103esimo compleanno. Scienziato indipendente e prolifico inventore, Jim *ha trasformato la nostra visione della Terra e l'impatto degli esseri umani su di essa*. La sua **ipotesi di Gaia** ha rivelato che il sottile film di vita, aria, acqua, suolo e sedimenti sulla superficie del pianeta è un notevole sistema di autoregolazione.

Jim ha anche mostrato come stiamo interrompendo quel sistema, scoprendo importanti tracce di gas con i suoi stessi strumenti, inclusi i clorofluorocarburi dannosi per l'ozono. Era lo scienziato originale del sistema terrestre.

Nato a Letchworth, nel Regno Unito, nel 1919 e cresciuto a Brixton, Jim odiava fare i compiti ma amava i libri scientifici e le passeggiate nella natura con suo padre. Mentre frequentava di notte il Birkbeck College, Jim imparò il suo mestiere come apprendista chimico per una società di consulenza. La guerra lo portò alla Manchester University, dove conseguì la laurea in chimica nel 1941. Jim, obiettore di coscienza, si unì poi al **National Institute for Medical Research di Mill Hill**. Ha conseguito un dottorato di ricerca in medicina presso la London School of Hygiene and Tropical Medicine nel 1948 e un dottorato in biofisica presso l'Università di Londra nel 1959. Nel 1961, un invito a consultare la NASA lo ha ispirato ad abbandonare il ruolo e a trascorrere la sua vita come scienziato indipendente.

Jim ha dato contributi profondi e diversi alla scienza, con un appassionato disprezzo per i confini disciplinari convenzionali. A Mill Hill, si guadagnò la reputazione di maestro inventore di strumenti di precisione, in particolare il *rivelatore a cattura di elettroni* squisitamente sensibile. Fu un pioniere della *criobiologia*, compreso il congelamento e la rianimazione di piccoli mammiferi, che gli diedero un acuto senso della resilienza della vita.

Lavorando per la NASA al Jet Propulsion Laboratory nel 1965, Jim aveva il compito di rilevare se c'era vita su Marte. Ha ragionato che la presenza di vita abbondante su qualsiasi pianeta si sarebbe manifestata come uno squilibrio rilevabile a distanza nella chimica della sua atmosfera (un metodo ancora fondamentale per gli sforzi contemporanei per rilevare la vita sugli esopianeti). Una

predominanza dell'anidride carbonica atmosferica suggeriva fortemente che Marte fosse senza vita. Osservando l'atmosfera terrestre, Jim vide un *cocktail chimico straordinariamente improbabile, ma straordinariamente stabile, creato dalla vita*. Capì che la vita doveva svolgere un ruolo nella regolazione della composizione sia dell'atmosfera che del clima.

Successivamente ha collaborato con la biologa evuzionista Lynn Margulis e con il romanziere William Golding creando il paradigma "Gaia".

All'inizio degli anni '70, Jim predisse che la vita oceanica avrebbe prodotto gas atmosferici che avrebbero restituito elementi essenziali alla terraferma. Usando i propri strumenti, ha scoperto i gas biogenici metil ioduro e dimetil solfuro nella remota atmosfera marina. Ha anche scoperto clorofluorocarburi ovunque, fornendo prove critiche che minacciavano lo strato di ozono.

Successivamente, Jim si rese conto che il dimetilsolfuro prodotto dalle alghe marine si ossidava per formare nuclei di condensazione delle nubi, che gocce d'acqua più piccole rendevano le nuvole più luminose e che il conseguente raffreddamento della superficie avrebbe influenzato le alghe producendo dimetilsolfuro. Tale collegamento tra biologia, chimica e fisica in circuiti di feedback ci ha dato una nuova comprensione della Terra come sistema dinamico.

Gaia ha provocato forti reazioni, in particolare dopo il popolare primo libro di Jim sull'argomento nel 1979. I biologi evuzionisti hanno sostenuto o che la regolazione globale richiedeva la coscienza o che la selezione naturale non avrebbe mai potuto produrla. In risposta, Jim ha inventato "*Daisyworld*", una parabola modello che ha dimostrato come i feedback che coinvolgono la vita potrebbero dar luogo a una regolazione climatica automatica su scala planetaria. Ha anche dimostrato che quando la regolamentazione fallisce, lo fa in modo catastrofico.

Daisyworld ha influenzato una generazione di modellatori climatici e ha informato il libro successivo di Jim, *The Ages of Gaia*, che ha fornito una nuova visione della storia della Terra come una serie di regimi regolatori distinti intervallati da periodi di turbolenza.

Jim aveva una straordinaria intuizione di come funzionavano le cose, arrivando spesso a una soluzione o invenzione funzionante senza sapere come ci fosse arrivato. Era anche un pensatore incredibilmente creativo che poteva creare connessioni che nessun altro vedeva. Sebbene meravigliosamente generoso con i suoi amici, Jim non vedeva bene il potenziale collettivo dell'umanità, scrivendo: "*Gli uomini sono troppo stupidi per evitare che i cambiamenti climatici abbiano un impatto radicale sulla nostra vita nei prossimi decenni*".

Dopo aver acceso il movimento ambientalista, Jim ha messo in guardia sul rischio esistenziale del cambiamento climatico nel suo libro *La vendetta di Gaia*. In riconoscimento dei suoi servizi alla scienza ambientale globale, è stato nominato Companion of Honor nel 2003.

Il mondo ha perso un genio e un iconoclasta di immenso coraggio intellettuale. Non avendo mai paura di criticare l'istituzione e sfidare la convenzione, Jim Lovelock ha trasformato la nostra visione del mondo, ha avviato il nuovo campo della scienza del sistema Terra e ha ispirato generazioni di ricercatori. Di fronte alla complessità e alla volatilità, dalla pandemia agli estremi climatici, abbiamo bisogno della sua prospettiva unica ora più che mai.

Per saperne di più:

[Gaia Guru Wins Blue Planet Prize](#)

Science, 1997

A Second Opinion for Our Planet

Lee R. Kump, Science, 2009

Gaia Flunks Pacific Test

Science, 1997

Life in a Field of Daisies

Science, 2002

Gaia Hypothesis to Get Some Respect?

Science, 1998

The challenge of Daisyworld

Alex M. Andrew, Kybernetes, 1996

Holistic Darwinism: Synergy, Cybernetics, and the Bioeconomics of Evolution

Alex M. Andrew, Kybernetes, 2006

Visions of Nature: Studies on the Theory of Gaia and Culture in Ancient and Modern Times

Aidan Rankin, European Business Review, 2005

Marine gases: Challenges to the bio(geo)chemist

Michael Steinke et al., The Biochemist, 2011

CLIMATE LECTURE 2: Global Change in Earth's Atmosphere: Natural and Anthropogenic Factors

World Scientific Book