

20. Febbraio

Un “lettore” epigenetico per la metilazione istonica

Ogni atto di comunicazione è un miracolo della traduzione.

Ken Liu

Premessa

Gli organismi richiedono un adeguato equilibrio di stabilità e reversibilità nei programmi di espressione genica per mantenere l'identità cellulare o per consentire risposte agli stimoli; la regolazione epigenetica è parte integrante di questo controllo dinamico.

La modifica post-traduzionale degli istoni mediante metilazione è un tipo importante e diffuso di modifica della cromatina che è noto per influenzare i processi biologici nel contesto dello sviluppo e delle risposte cellulari.

Per valutare in che modo la metilazione dell'istone contribuisce al controllo stabile o reversibile, forniamo un'ampia panoramica di come la metilazione dell'istone è regolata e porta a risultati biologici.

L'importanza di mantenere o riprogrammare in modo appropriato la metilazione dell'istone è illustrata dai suoi legami con la malattia e l'invecchiamento e possibilmente con la trasmissione di tratti attraverso le generazioni.

Metilazione/demetilazione

La *metilazione dell'istone* può avvenire in vari siti nelle proteine istoniche, principalmente sui residui di *lisina e arginina*, e può essere governata da più regolatori positivi e negativi, anche in un singolo sito, per attivare o reprimere la trascrizione.

È ora evidente che la *metilazione dell'istone* è fondamentale per quasi tutte le fasi dello sviluppo e la sua corretta regolazione è essenziale per garantire l'espressione coordinata delle reti geniche che governano la pluripotenza, la strutturazione del corpo e la differenziazione lungo lignaggi appropriati e organogenesi. In particolare, la *metilazione dell'istone* dello sviluppo è *altamente dinamica*.

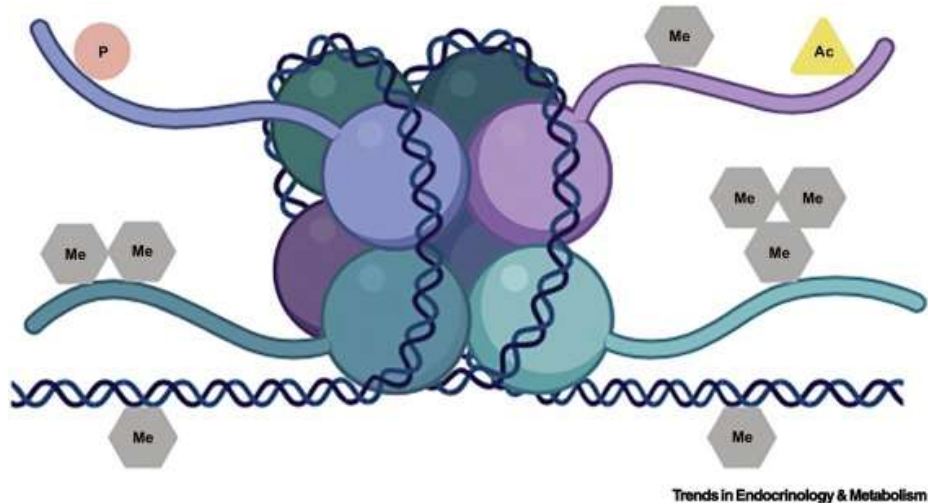
I *primi sistemi embrionali* mostrano modelli unici di metilazione dell'istone, includendo in modo prominente la presenza di *segni bivalenti* (sia attivatori genici che repressivi genici) su *geni specifici del lignaggio* che si risolvono in segni monovalenti durante la differenziazione, che assicura che i geni appropriati siano espressi in ciascun tipo di tessuto.

Gli studi sugli effetti della metilazione sulla pluripotenza e sulla differenziazione delle cellule staminali embrionali hanno contribuito a chiarire i ruoli evolutivi della metilazione dell'istone. È stato rivelato che la ***metilazione e la demetilazione*** di entrambi i segni attivanti e repressivi sono essenziali per stabilire lignaggi embrionali ed extra-embryonari, per garantire la compensazione del dosaggio genico tramite imprinting genomico e per stabilire il modello corporeo tramite la regolazione del ***gene HOX***.

Non sorprende che la *metilazione aberrante* durante l'embriogenesi possa portare a difetti nel modello corporeo e nello sviluppo di organi specifici. I disordini genetici umani derivanti da mutazioni nei regolatori della metilazione degli istoni hanno rivelato i loro ruoli importanti nello sviluppo del sistema scheletrico e nervoso,

Metilazione e sviluppo

Il DNA è impacchettato all'interno dei nuclei eucariotici essendo avvolto attorno alle proteine istoniche e questo insieme di DNA e istoni, insieme alle *proteine non istoniche* associate e all'RNA, comprende la cromatina. Il DNA e gli istoni possono essere modificati dall'attaccamento o dalla rimozione di piccoli gruppi chimici come il *metile* o l'*acetile*, che possono regolare l'attivazione o la repressione genica.



Durante lo sviluppo, questi segni di modifica controllano il reclutamento di *fattori di trascrizione* e/o *RNA polimerasi* per garantire la corretta espressione di un insieme altamente orchestrato di reti geniche, mentre le cellule passano dallo stato pluripotente attraverso più stati progenitori al loro destino cellulare differenziato finale.

Gli errori nello stabilire o mantenere le corrette modifiche della cromatina sono spesso letali durante l'embriogenesi.

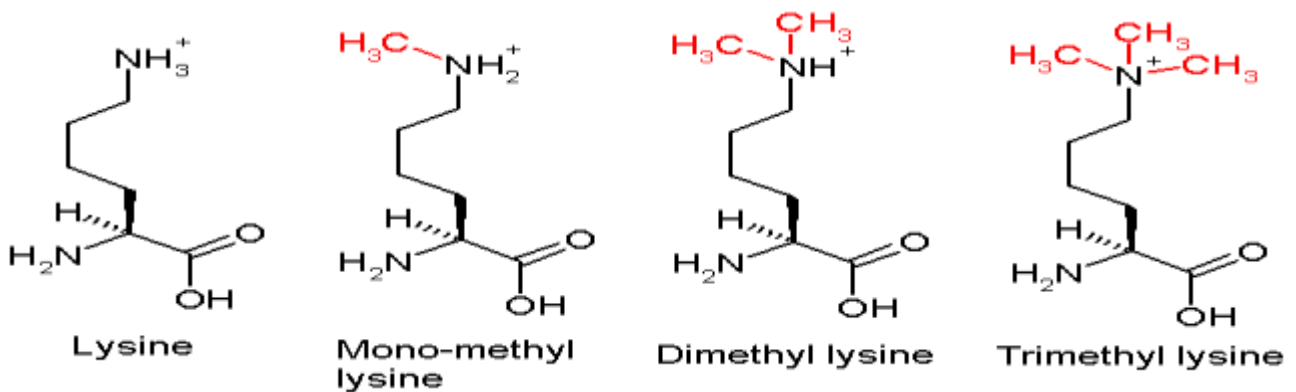
La metilazione dell'istone è emersa come una modifica particolarmente importante durante lo sviluppo, coinvolta sia nell'attivazione genica che nella repressione. Sebbene siano stati compiuti molti progressi nella comprensione dei molteplici ruoli della metilazione dell'istone durante lo sviluppo, molti dei precisi meccanismi mediante i quali la metilazione dell'istone regola gli eventi dello sviluppo in risposta ai segnali intracellulari ed extracellulari rimangono incompletamente compresi.

Metilazione degli istoni e attività genica

La metilazione delle proteine comporta l'attacco di un gruppo metilico agli atomi di azoto nelle catene laterali degli amminoacidi e/o ai terminali amminici. Negli istoni, i residui di lisina (Lys o K) e arginina (Arg o R) fungono da siti accettori più comuni dei segni di metilazione, che hanno effetti diversi sull'attività genica a seconda dei residui specifici che vengono modificati, del grado e del modello di metilazione, e il contesto genomico in cui si verifica la metilazione (ovvero la posizione esatta del nucleosoma modificato nel genoma)

L'istone H3 è il sito principale della metilazione dell'istone, sebbene anche gli altri istoni centrali mostrino metilazioni.

La **metilazione** dell'istone Lys può esistere in uno dei tre stati: **mono**, **di**- **tri-metilazione**.



La **di**- e la **tri-metilazione** a **H3K4**, **H3K36** e **H3K79** attivano tipicamente i geni, con la trimetilazione **H3K4 (H3K4me3)** che marca i promotori e le metilazioni **H3K36** e **H3K79** che si verificano principalmente sui corpi genici

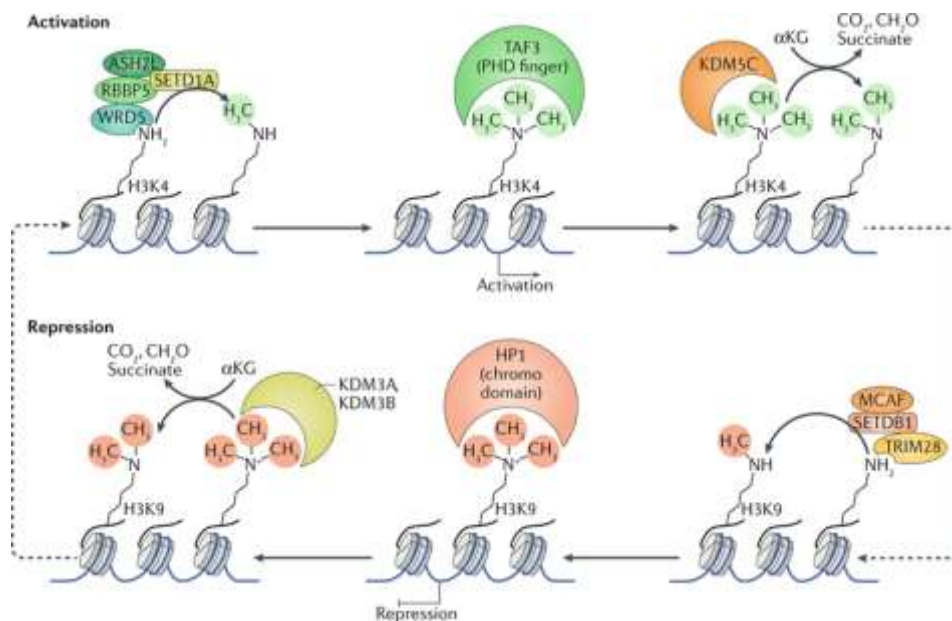
La **monometilazione** di **H3K4** è un segno attivante unico per gli esaltatori .

Le **metilazioni H3K9** e **H3K27** sono generalmente gene-repressive ma svolgono funzioni uniche.

H3K27me3 è considerato facilmente reversibile e contrassegna i geni regolati dinamicamente, e quindi è particolarmente importante nello sviluppo, quando i geni devono essere accesi e spenti in modo altamente dinamico in accordo con i segnali di sviluppo.

H3K9me3 è caratteristico dell'eterocromatina mentre **H3K9me2** si trova più comunemente nei geni silenti o poco espressi

Le metilazioni istoniche sono importanti segni di attivazione e repressione della cromatina



Esempi di regolazione dell'espressione genica da parte di istone metiltransferasi e demetilasi.

Il complesso **SETD1A metiltransferasi** (comprendente SETD1A (una subunità catalitica del dominio SET), insieme ai partner di legame ASH2L, RBBP5, WDR5 e altre subunità specifiche del complesso non mostrate) deposita il segno di attivazione del gene H3 Lys4 tri-metil (**H3K4me3**) al promotori di vari geni.

H3K4me3 è riconosciuto dai domini delle dita PHD in proteine come TAF3, che si legano a Lys metilato.

L'attivazione genica può essere invertita attraverso la rimozione di questa modifica da parte della demetilasi KDM5C, che utilizza l' α -chetoglutarato (α KG) come cofattore.

Gli stati gene-repressivi possono essere stabiliti mediante la deposizione di H3K9me3 da parte del complesso istone metiltransferasi SETDB1 (inclusa la subunità catalitica SETDB1 insieme a un regolatore, MCAF (noto anche come ATF7IP) e una proteina lettore, TRIM28).

Da Jambhekar A et al. *Roles and regulation of histone methylation in animal development*. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019 Oct;20(10):625-641.

Identificazione di un “lettore”

La metilazione dell'istone **H3 lisina-79 (H3K79)** è un segno epigenetico per la regolazione genica nello sviluppo, nella differenziazione cellulare e nella progressione della malattia. Tuttavia, il modo in cui questo segno dell'istone si traduce in effetti a valle rimane poco compreso a causa della mancanza di conoscenza dei suoi “lettori molecolari”

La metilazione dell'istone **H3 lisina-79 (H3K79)** svolge un ruolo chiave nella regolazione genica, ma rimane un mistero come questo segno dell'istone sia riconosciuto e interpretato da lettori specifici.

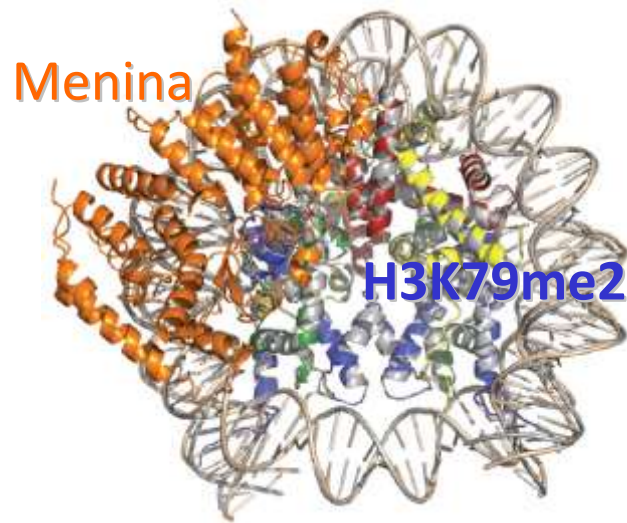
Il team di **Jianwei Lin** del *Department of Chemistry, University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China*.



Ieri ha pubblicato su **Science** un report che identifica nella proteina **Menina** un lettore ad alta efficienza di **H3K79me2** utilizzando una sonda di fotoaffinità multifunzionale basata su nucleosomi.

Studi biochimici e strutturali che utilizzano la microscopia crioelettronica hanno rivelato che la **Menina** interagisce con il nucleosoma **H3K79me2** attraverso contatti multivalenti.

Una struttura di microscopia crioelettronica della **Menina** legata a un nucleosoma **H3K79me2** ha rivelato che questa si impegna nel nucleosoma usando “dita” e “domini” e riconosce il segno di metilazione attraverso **un'interazione π -cationica**. Nelle cellule, la **Menina** è selettivamente associata a **H3K79me2** sulla cromatina.

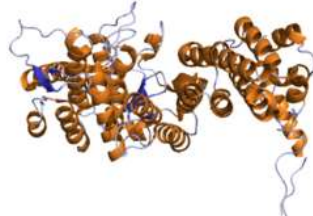


Struttura della proteina lettore **menina (arancione)** legata a un nucleosoma recante la modifica **H3K79me2**

Lin Jet al. Menin "reads" H3K79me2 mark in a nucleosomal context.
Science. 2023 Feb 17;379(6633):717-723.

Allegato : **Menenina**

La **Menina** è una proteina che nell'uomo è codificata dal gene MEN1 .



La **Menina** è un presunto soppressore tumorale associato alla neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (sindrome MEN-1). Studi in vitro hanno dimostrato che la **Menina** è localizzata nel nucleo, possiede due segnali funzionali di localizzazione nucleare e inibisce l'attivazione trascrizionale da parte di JunD . Tuttavia, la funzione di questa proteina non è nota. Due messaggi sono stati rilevati su northern blot ma il messaggio più grande non è stato caratterizzato. Sono state identificate due varianti della trascrizione più breve in cui lo splicing alternativo influisce sulla sequenza codificante. Sono state identificate anche cinque varianti in cui avviene lo splicing alternativo nel 5' UTR .

Un anno fa... Baedeker/Replay del 20 Febbraio 2022

Dal restyling dei monoclonali un arma in più

Gli anticorpi monoclonali hanno rivoluzionato il trattamento di alcuni tumori e malattie autoimmuni, ma hanno avuto un successo limitato contro le malattie infettive. La situazione è cambiata quest'anno, **come riportato nella revue di Davide Coorti** del Humabs Biomed SA, a subsidiary of Vir Biotechnology, di Bellinzona poichè gli anticorpi monoclonali (mAb) hanno fatto breccia contro Sars-cov-2 e altri agenti patogeni potenzialmente letali, tra cui il virus respiratorio sinciziale (RSV), l'HIV e i parassiti della malaria.(Corti D 2021) Per produrre mAbs, gli scienziati isolano gli anticorpi più potenti da animali da laboratorio e umani E li riproducono in quantità massicce Trentacinque anni dopo l'approvazione da parte della FDA di

un primo anticorpo monoclonale, questi agenti biologici rappresentano quasi un quinto delle nuove approvazioni di farmaci dell'agenzia ogni anno. (Mullard A 2021) Con i progressi nella clonazione, nei modelli animali e nella cristallografia a raggi X, i ricercatori possono ora creare e esaminare più mAb che mai, semplificando la loro ricerca. I mAbs SARS-CoV2 hanno mostrato risultati promettenti negli studi clinici nel 2020 e, alla fine di quest'anno, la Food and Drug Administration degli Stati Uniti aveva concesso l'autorizzazione all'uso di emergenza a tre persone per il trattamento di COVID-19 e, in alcuni casi, per prevenire l'infezione. Si stanno sviluppando anche monoclonali contro l'influenza, lo Zika e il citomegalovirus. Grandi speranze circondano due candidati progettati per prevenire l'RSV in tutti i bambini. I costi elevati e la necessità di infondere mAbs in clinica li hanno messi fuori portata per molti. Ma con il crollo dei prezzi, le iniezioni sostituiscono le infusioni e i nuovi monoclonali più potenti, potrebbero diventare armi standard nell'arsenale delle malattie infettive. **Gli anticorpi monoclonali sono più difficili da produrre di molti farmaci e spesso sono estremamente costosi**, il che significa che la domanda potrebbe superare l'offerta e molti paesi potrebbero non essere in grado di permetterseli. L'operazione Warp Speed del governo degli Stati Uniti ha investito 450 milioni di dollari in Regeneron per produrre fino a 300.000 "dosi" del suo cocktail entro la fine dell'anno, che sarebbero state distribuite gratuitamente agli americani. Regeneron, che sta collaborando con Roche per aumentare la capacità di produzione, afferma che spera di aumentare fino a produrre 250.000 dosi al mese. Sieroterapia delle malattie infettive La sieroterapia si riferisce alla trasfusione terapeutica di siero sanguigno da precedenti umani sopravvissuti a una malattia o animali che sono stati immunizzati contro organismi specifici al fine di trasferire l'immunità passiva. L'uso della sieroterapia nella medicina delle malattie infettive è stato introdotto nel 1890 da von Behring e Kitasato per combattere il tetano e la difterite (Behring & Kitasato 2013) e ha portato allo sviluppo dell'antitossina difterica nel 1894. Questo prodotto è ancora in uso e ha contribuito alla drastica riduzione della mortalità dovuta alla difterite molti anni prima dell'avvento del vaccino contro la difterite alla fine degli anni '40. Vent'anni dopo il primo uso dell'antitossina, il siero di convalescenza dei sopravvissuti all'influenza spagnola del 1918 fu usato per trattare la polmonite, mostrando un modesto livello di efficacia quando somministrato subito dopo l'insorgenza dei sintomi (Redden WR 1919)

Negli anni successivi fino ai giorni nostri, **l'efficacia del plasma convalescente** per il trattamento delle infezioni respiratorie virali è stata sondata in diversi studi che hanno mostrato alcune evidenze per una riduzione della mortalità, specialmente se somministrato precocemente dopo l'insorgenza dei sintomi (Mair-Jenkis J 2015) Tuttavia, questi studi non hanno mostrato formalmente efficacia a causa del moderato rischio di bias e della mancanza di gruppi di controllo. Il più grande studio per valutare l'efficacia del plasma convalescente è stato recentemente condotto nel Regno Unito (studio randomizzato di valutazione della terapia COVID-19 [RECOVERY]) in cui vengono testati una serie di potenziali trattamenti per la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lato nei pazienti ospedalizzati. A metà gennaio 2021, il reclutamento per il braccio plasma convalescente dello studio è stato chiuso a causa dell'inutilità. Il comitato per il monitoraggio dei dati ha esaminato tutti i dati degli studi, inclusi 1.873 decessi segnalati tra 10.406 pazienti randomizzati, e ha concluso che non ci sono differenze significative nell'endpoint primario di mortalità. L'analisi dei risultati completi sarà importante per capire se il plasma convalescente ha un ruolo terapeutico in particolari sottogruppi di pazienti. Infatti, in altri due studi recenti, il plasma convalescente ha dimostrato di essere una valida opzione di trattamento per i pazienti ospedalizzati se fornito nelle prime fasi del decorso della malattia prima che i pazienti richiedano ventilazione o vengano ricoverati nell'unità di terapia intensiva (ICU) (Ma T, Tworek A. 2021) Un'importante limitazione della terapia al plasma convalescente è la difficoltà di standardizzare la potenza neutralizzante delle dosi plasmatiche e i titoli complessivi da modesti a bassi di anticorpi neutralizzanti che vengono somministrati, suggerendo che gli approcci basati su anticorpi monoclonali (mAb) sono più adatti per il trattamento del paziente. mAbs Un mAb è definito come un anticorpo derivato da un singolo clone di cellule B e riconosce un unico epitopo. Gli anticorpi monoclonali sono stati generati per la prima volta nel 1975 nei topi utilizzando la tecnologia dell'ibridoma, portando al primo mAb autorizzato nel 1986 (muronomab contro il CD3 umano) utilizzato principalmente per prevenire il rigetto del trapianto di rene. Legandosi al loro epitopo affine sugli antigeni bersaglio, i mAb possono mediare molteplici effetti come l'interruzione della funzione dell'antigene bersaglio e l'eliminazione di cellule o agenti patogeni. In molti casi, la funzione degli mAbs è mediata non solo dal legame all'antigene bersaglio da parte del frammento legante l'antigene (Fab), ma anche dal reclutamento

di cellule immunitarie o del complemento sierico attraverso la porzione cristallizzabile del frammento (Fc), nota come funzioni effettrici. Questi concetti generali sono validi per gli mAb neutralizzanti antivirali che agiscono attraverso molteplici meccanismi. Il team coordinato da **Alexandra Walls Department of Biochemistry, University of Washington**, e da ricercatori del **Unité de Virologie Structurale dell'Istituto Pasteur (Parigi)** e del **Department of Infectious Diseases and Immunology dell'università di Utrecht University** ha dimostrato che anticorpi neutralizzanti possono essere efficaci in vivo prendendo di mira virus liberi e cellule infettate da virus attraverso una serie di meccanismi, tra cui il blocco diretto dell'ingresso virale (neutralizzazione), o il blocco indiretto dell'ingresso virale mediante reticolazione dei virioni, inattivazione la glicoproteina di ingresso virale (p. es., mimetismo del recettore) impedendo l'uscita del virus dalle cellule infette o bloccando la diffusione del virus da cellula a cellula (p. es., bloccando la formazione di sincizi cellulari). (Walls AC 2019) La scorsa settimana la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha concesso l'autorizzazione all'uso di emergenza per un anticorpo monoclonale che in studi in provetta neutralizza la variante SARS-CoV-2 Omicron e la sua "sottovariante" BA.2. Il monoclinale...
(per continuare vai all'originale)

Riflessioni psicologiche sulle dinamiche tragiche della guerra

Di Charles B Strozierr
15 febbraio 2023



Hanno creato una desolazione e l'hanno chiamata pace.
Tacito, riferendosi alla conquista militare romana dell'Inghilterra

Le guerre tendono a iniziare con entusiasmo e la certezza della vittoria anticipata. Il Sud ha sparato a Fort Sumter il 12 aprile 1861, perché credeva di avere un netto vantaggio nella leadership militare, la volontà di combattere e un malriposto senso di giustizia dalla loro parte. Sicuramente sarebbe finita in un batter d'occhio, pensavano, e le prime vittorie nel primo anno tendevano a confermare quella fiducia.

Allo stesso modo, ciascuno dei combattenti di quella che divenne la prima guerra mondiale ebbe la stessa certezza di una vittoria anticipata quando inciampò in una guerra che presto si trasformò in uno sgobbato mortale nelle trincee del fronte occidentale. Circa 25 anni dopo, la Germania nazista iniziò i suoi fulminanti e vittoriosi attacchi contro la Polonia e la Francia. Il Reich millenario appariva a portata di mano. Infine, ovviamente, **Vladimir Putin** ha creduto alla sua stessa propaganda quando ha lanciato la sua presunta Blitzkrieg contro l'Ucraina il 24 febbraio 2021.

La psicologia all'opera in tali presupposti fuorvianti di rapida vittoria si riferisce a fantasie di grandiosità a livello del leader individuale e in quello che lo psicoanalista Heinz Kohut ha chiamato il "sé di gruppo". La sinergia tra leader e gruppo porta a fantasie selvaggiamente irrazionali e che si

rafforzano a vicenda. La vittoria sembra assicurata perché la nostra parte ha il sostegno della storia. Le grandi battaglie andranno sicuramente dalla nostra parte. Trionferemo inevitabilmente.

Anche Dio, o qualche nozione di scopo divino nella storia, sostiene la nostra causa, sia che si tratti della difesa della schiavitù e dello stile di vita meridionale; il diritto a un posto al sole per i paesi occidentali (soprattutto la Germania) a cavallo del 20 °secolo; L'autoinganno della Germania nazista che occupava un posto speciale nella gerarchia delle cosiddette "razze"; o la sorprendente visione di Putin della sua chiamata a ricreare l'impero russo e canalizzare Pietro il Grande. Ma presto la realtà della guerra si fa strada.

A dire il vero, a volte si verificano le prime vittorie, come le due battaglie successive a Bull Run nelle estati del 1861 e del 1862 durante la Guerra Civile, o i successi della Germania nazista nel 1939 e nel 1940. Questi primi successi possono essere ricondotti in parte a la capacità degli stati nella guerra moderna (almeno a partire dalla Rivoluzione francese) di mobilitare vaste risorse e suscitare nei propri cittadini il pensiero di vendicare perdite umilianti. Correggere il torto storico percepito diventa un imperativo morale.

Ma le loro azioni a loro volta motivano la mobilitazione di eserciti che contrattaccano; lo stesso oltraggio morale per la violenza scatenata dai nazisti ha spinto la costruzione di potenti organizzazioni militari su più fronti che hanno combattuto efficacemente contro il colosso tedesco. Più di recente, non c'è dubbio, ad esempio, che gli ucraini abbiano espresso un'enorme volontà di lottare contro l'aggressione non richiesta della Russia: gli attacchi ai civili, le torture, le profonde perturbazioni del paese.

Questo principio è degno di nota. Gli stati moderni, in particolare le democrazie, sono spesso lenti a reagire agli attacchi. Ma una volta mobilitati, in particolare contro la tirannia, possono essere temibili. A quel punto emerge una dinamica curiosa. L'aggressore perde battaglie chiave: il Sud nella guerra civile a Vicksburg e Gettysburg nel luglio 1863; la micidiale battaglia della Somme nel 1916 che cambiò le sorti a favore dell'Occidente nella prima guerra mondiale; e la battaglia di 200 giorni di Stalingrado nel 1942 e nel 1943 nella seconda guerra mondiale che ha invertito le fortune naziste, che ha portato non alla resa ma a una maggiore determinazione a combattere. Poiché le guerre moderne hanno spesso una dimensione apocalittica, la sconfitta significa una misura dell'ultima umiliazione: la storia stessa è in gioco.

Ciò porta a sua volta a una feroce violenza quando i leader e i generali chiave sanno che tutto è perduto. La conoscenza sconfessata della sconfitta, infatti, suscita ulteriori idee e immagini apocalittiche. I calcoli strategici razionali perdono ogni significato. **Robert E. Lee** continuò a combattere per un altro anno e mezzo dopo Gettysburg, fino a quando il suo esercito disordinato e affamato di 28.000 si arrese a US Grant ad Appomattox il 9 aprile 1865.

Nel 1944 e nel 1945, decine di milioni morirono mentre i nazisti continuavano a combattere nella loro lotta senza speranza. La perdita di vite senza senso contava poco. L'orgoglio è stato sacrificato alla morte. Il nazionalsocialismo si consumò mentre virava in un apocalittico culto della morte su scala gigantesca.

Molti osservatori hanno commentato la sequenza militare e politica della moderna guerra totale, che sembra suscitare un'escalation proprio nel momento in cui appare scontata la resa per non dilapidare più la vita e la patria. Potrebbe benissimo esserci un principio psicologico sottostante secondo cui quando la sconfitta diventa inevitabile, il sé di gruppo abbraccia la morte invece

dell'umiliazione, la trascendenza sulla vita mondana. La fine apocalittica è persino accolta con favore.

Hitler invocò i principi di "onore", "patria", "Volk", "lealtà" e "sacrificio", a cui i tedeschi si aggrapparono come messaggio di un salvatore. Hitler divenne un "agente di questa trascendenza", come ha commentato **Robert Jay Lifton** nel suo studio: ***The nazis Doctors: medical killing of the Psychology of genocide***. "Ognuna di queste parole rappresentava un principio trascendente, un mezzo per offrire se stessi a un regno ultimo che forniva un senso di immortalità al limite dell'onnipotenza.

Non sorprende quindi che il 24 marzo 1945, mentre la Germania affrontava una sconfitta certa, Hitler emanò il suo "Decreto Nero" ad **Albert Speer** il ministro degli armamenti e della produzione bellica, per distruggere tutte le infrastrutture mentre l'esercito si ritirava, in altre parole, annientare la Germania mentre pianificava il proprio suicidio. La Patria non era più degna del Reich millenario di fronte alla sconfitta.

Possiamo trarre un'importante conclusione da questa analisi in relazione alla guerra in Ucraina. Come ho indicato, nella guerra moderna la morte e la violenza spesso si intensificano dopo svolte decisive quando una parte ha perso militarmente. Le ragioni hanno più a che fare con la risposta psicologica all'obiettivo apocalittico della guerra che evoca la trascendenza che con calcoli strategici razionali. Nella guerra in Ucraina, non c'è stata ancora una battaglia o una campagna decisiva che renda certa la sconfitta della Russia (e ovviamente l'attesa campagna di primavera potrebbe avere successo, anche se in tal caso la Russia soffrirà per molti decenni dell'isolamento e del disprezzo universale).

Ma se Putin fallisce sul campo di battaglia, ha minacciato di invertire lo slancio storico della guerra moderna scatenando armi nucleari tattiche. L'escalation dei combattimenti potrebbe rendere questa scelta molto probabile. Il fatto che Putin abbia smesso di alludere all'uso di armi nucleari è una magra consolazione. Dobbiamo essere molto cauti.



Charles B. Strozier è uno storico e psicoanalista, professore emerito al John Jay College della City University di New York e autore di *Apocalypse: On the Psychology of Fundamentalism in America*.