

16. Ottobre

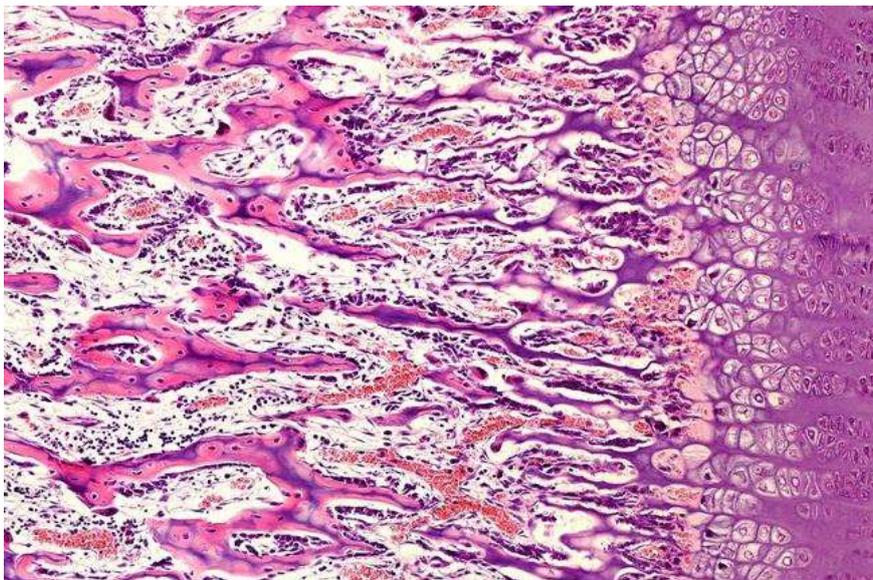
I misteriosi rapporti tra i condrociti e l'ossigeno

*Guardate l'idrogeno tacere nel mare
guardate l'ossigeno al suo fianco dormire.*

Fabrizio De André

E' noto che nelle cartilagini di accrescimento il flusso di sangue e di ossigeno è praticamente inesistente eppure i **condrociti** delle placche si dividono rapidamente, suggerendo che, presumibilmente utilizzano meccanismi che non conosciamo per funzionare in presenza di bassi livelli di ossigeno

L'ossificazione endocondrale, un processo importante nella formazione ossea dei vertebrati, dipende fortemente dal corretto funzionamento dei condrociti della piastra di crescita. La proliferazione di queste cellule determina una crescita ossea longitudinale e la matrice depositata fornisce un'impalcatura per la futura formazione ossea. Tuttavia, questi due processi anabolici dipendenti dall'energia si verificano in un ambiente avascolare. E' indispensabile l'attivazione locale del **fattore di trascrizione HIF-1 α inducibile** dall'ipossia necessaria per la sopravvivenza dei condrociti mediante meccanismi intrinseci cellulari non identificati



Nel 2017 **Feg Zhang** patologo del *Department of Pathology, School of Basic Medicine and Xijing Hospital, State Key Laboratory of Cancer Biology, Air Force Medical Center, The Fourth Military Medical University, Xi'an, (China)*, notò alcune **“macchie insolite”** nei condrociti degli strati cartilaginei vicino alle estremità di alcune ossa che consentono loro di allungarsi. Non solo le strutture assomigliavano ai globuli rossi, ma erano anche **ricche di emoglobina**.

Per capire cosa fossero questi **“oggetti misteriosi”** e la loro funzione nella cartilagine cartilagine degli animali, Zhang cooptò nella ricerca il biologo cellulare **Qiang Sun** dell'*Accademia cinese Frontier Biotechnology Laboratory, Beijing Institute of Biotechnology*, e con lui organizzò un team di ricercatori interessati alla risoluzione di questo mistero.

Per prima cosa I ricercatori si chiesero se l'emoglobina aiutasse realmente i condrociti a sopravvivere e se fosse realistico ipotizzare condrociti capaci di costruire emoglobina, o qualcosa che gli somigliasse da un punto di vista funzionale, per sopravvivere in un ambiente povero di ossigeno come le cartilagini

Per verificare questa ipotesi, il team cinese ha utilizzato topi geneticamente modificati che producono molecole di emoglobina funzionalmente ridotte
Nel report

Zhang F et al.

An extra-erythrocyte role of haemoglobin body in chondrocyte hypoxia adaption.

Nature. 2023 Oct 4.

hanno documentato che i *condrociti* producevano enormi quantità di emoglobina formando e accumulando **corpi eosina-positivi** nel loro citoplasma.

Il corpo dell'emoglobina (Hedy) è un condensato privo di membrana caratterizzato dalla separazione di fase. La produzione di emoglobina nei condrociti è controllata dall'ipossia e dipende da KLF1 piuttosto che dalla via HIF1/2α. La delezione dell'emoglobina nei condrociti porta alla perdita di Hedy insieme a grave ipossia, aumento della glicolisi e estesa morte cellulare al centro del tessuto cartilagineo, che è attribuita alla perdita dell'apporto di ossigeno controllato da Hedy in condizioni ipossiche. Questi risultati dimostrano un ruolo extra-eritrocitario dell'emoglobina nei condrociti e svelano un meccanismo finora non riconosciuto in cui i condrociti sopravvivono in un ambiente ipossico attraverso Hedy.

Successivamente, l'esperimento fu riprodotto in roditori con quantità ridotte di emoglobina solo a livello condrocitario . Ancora una volta, le cellule sono decedute in massa in massa nelle piastre di crescita, come discusso in u report all'inizio di questo mese su Nature.



I risultati del team di Zhang hanno piacevolmente sorpreso i ricercatori del settore ed in particolare **Ernestina Schipani** della *Perelman Medical School dell'Università della Pennsylvania*, esperta di condrogenesi che ritiene questi importanti risultati "importanti" che si aggiungono ad un ulteriore meccanismo scoperto da **Steve Segen** utilizzato dai condrociti per proteggersi" dai bassi livelli di ossigeno, attivando una via metabolica alternativa per scomporre gli zuccheri che non richiede ossigeno.



Steve Stegen del *Laboratory of Clinical and Experimental Endocrinology, Department of Chronic Diseases, Metabolism and Ageing, KU Leuven, Leuven, Belgium.*

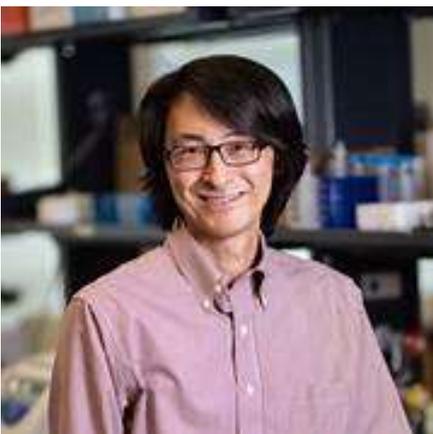
Stegen S et al.

HIF-1 α metabolically controls collagen synthesis and modification in chondrocytes.

Nature. 2019 Jan;565(7740):511-515.

Ha dimostrato che la ridotta ossidazione del glucosio si traduce in un deficit energetico, che limita la proliferazione, attiva la risposta proteica non ripiegata e riduce la sintesi del collagene. Tuttavia, un **maggiore flusso di glutammina** aumenta i livelli di **α -chetoglutarato**, che a sua volta aumenta l'idrossilazione di prolina e lisina collageniche.

Questa modificazione del collagene regolata metabolicamente rende la matrice cartilaginea più resistente alla degradazione mediata dalle proteasi e quindi aumenta la massa ossea. Pertanto, una **segnalazione inappropriata di HIF-1 α** provoca displasia scheletrica causata da un'eccessiva modificazione del collagene, un effetto che può anche contribuire ad altre malattie che coinvolgono la matrice extracellulare come il cancro e la fibrosi.



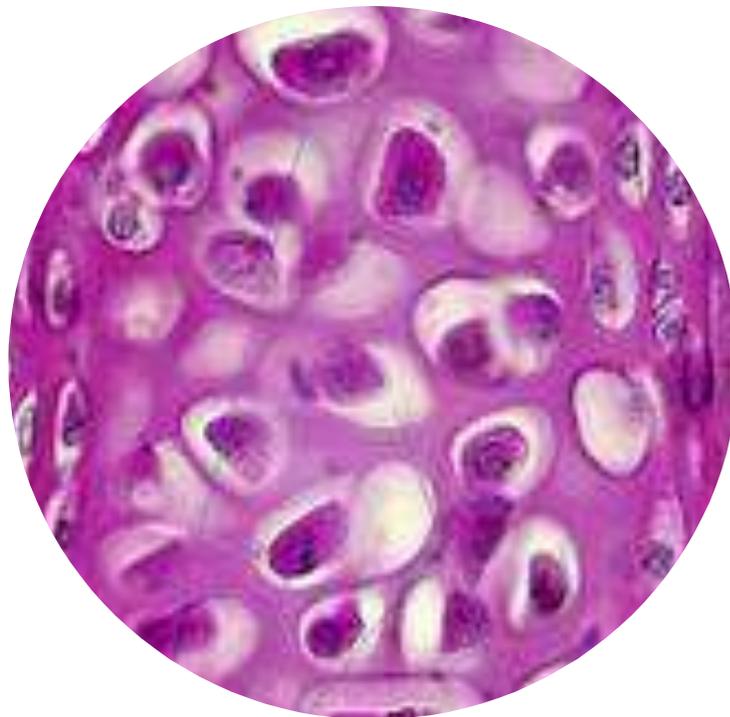
Noriaki Ono dell'*Health Science Center dell'Università di Tokio*

ritiene che “come la giovinezza”, le placche di crescita sono fugaci. Negli esseri umani si formano prima della nascita e scompaiono intorno alla pubertà. Ma i **condrociti** persistono per tutta la vita in altre parti del corpo, comprese le articolazioni, dove aiutano a mantenere la cartilagine.

Anche queste cellule sono lontane dall'afflusso di sangue e devono sopravvivere alla scarsità di ossigeno.

Il *team di Zhang* ha trovato le strutture che ospitano l'emoglobina nei *condrociti* di altre parti del corpo dei topi, comprese le costole e i piedi, nonché nella cartilagine del ginocchio umano.

Non è ancora noto se l'emoglobina consenta ai *condrociti* in queste posizioni di sopravvivere alla scarsità di ossigeno come avviene nelle piastre di crescita. Il lavoro solleva anche la possibilità che una carenza di emoglobina nei *condrociti* contribuisca a condizioni in cui la crescita ossea è compromessa, come alcuni tipi di nanismo. Questo report apre l'opportunità per molti altri studi".



La criptovaluta alimenta la macchina da guerra di Hamas

Bitcoin e Tether convogliano milioni di dollari verso i gruppi terroristici

Gli attacchi lanciati da Hamas contro Israele hanno sfruttato la tecnologia moderna: razzi, droni e paracadutisti, per non parlare delle fotocamere dei telefoni cellulari e delle connessioni Internet per trasmettere i loro crimini al mondo. **Da dove vengono i soldi per tutto questo?**

In parte, criptovaluta. La finanza decentralizzata è sempre stata proposta come un modo per evitare le difficoltà del sistema finanziario globale regolamentato, e le criptovalute sono state a lungo utilizzate per alimentare i mercati neri. Ma il suo ruolo come fonte di finanziamento per i gruppi terroristici è cresciuto. Nell'agosto 2020, il governo degli Stati Uniti ha sequestrato milioni di dollari a gruppi terroristici che utilizzavano la criptovaluta per raccogliere fondi. Ma Elliptic, una società che aiuta le aziende che operano nel settore delle criptovalute a rispettare le normative finanziarie, ha dichiarato al Wall Street Journal che la **Jihad islamica palestinese**, un gruppo militante che ha sequestrato ostaggi nel recente attacco a Israele, ha comunque raccolto altri **93 milioni di dollari in criptovaluta** tra giugno 2021 e Agosto 2023. La stessa Hamas ha raccolto circa 41 milioni di dollari in pagamenti digitali.

Anche se non è chiaro come sia stato utilizzato quel denaro, nel 2022 le autorità statunitensi hanno sanzionato l'ufficio investimenti di Hamas, che secondo loro aveva un patrimonio di 500 milioni di dollari. Ciò offre un contesto: **l'ONU stima che le criptovalute costituiscano il 20% dei finanziamenti al terrorismo globale.**

Gli affiliati di Hamas, come la sua ala militare, le **Brigate Al-Qassam**, sollecitano pubblicamente donazioni in bitcoin almeno dal 2019. Ma i gruppi sono collegati a una varietà di valute tra cui dogecoin, la criptovaluta spesso promossa da Elon Musk, a stablecoin come Tether e USDC, che sono ancorati al dollaro statunitense. In un rapporto dell'agosto 2023, Elliptic ha addirittura affermato che i portafogli monitorati mostravano un comportamento coerente con il gruppo terroristico che investiva in protocolli defi e raccoglieva profitti utilizzando Solana, una criptovaluta notoriamente sostenuta da Sam Bankman-Fried di FTX. I gruppi terroristici non hanno sempre fatto parlare di sé il Web3.



Queste organizzazioni avrebbero difficoltà ad acquistare asset finanziari tradizionali dai mercati pubblici, ma possono trarre vantaggio da contratti intelligenti che non si preoccupano delle esigenze di conoscenza del cliente. Secondo Elliptic, alcuni gruppi sono addirittura impegnati nel **mining di criptovalute**, che consente loro di trarre profitto dalla manutenzione fondamentale delle reti di criptovaluta.

Funzionari israeliani e statunitensi hanno cercato la collaborazione di scambi di criptovalute come Binance per bloccare l'accesso agli utenti legati a gruppi terroristici. Una sede chiave per questo

impegno è la **Financial Action Task Force (FATF)**, dove le autorità di regolamentazione di tutto il mondo sviluppano standard e migliori pratiche per fermare il riciclaggio di denaro. Ci sono ancora dozzine di voci nella "lista grigia" del GAFI dei paesi che non hanno rispettato tali standard, tra cui Giordania, Siria ed Emirati Arabi Uniti.

Shlomit Wagman, ex capo dell'Autorità israeliana per il riciclaggio di denaro e il finanziamento del terrorismo, ha scritto l'anno scorso che le aziende che sviluppano tecnologia crittografica dovrebbero prestare maggiore attenzione alle tecnologie che possono prevenire il riciclaggio di denaro e il finanziamento del terrorismo.