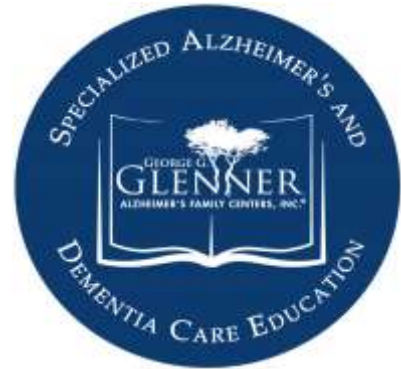


8. dicembre

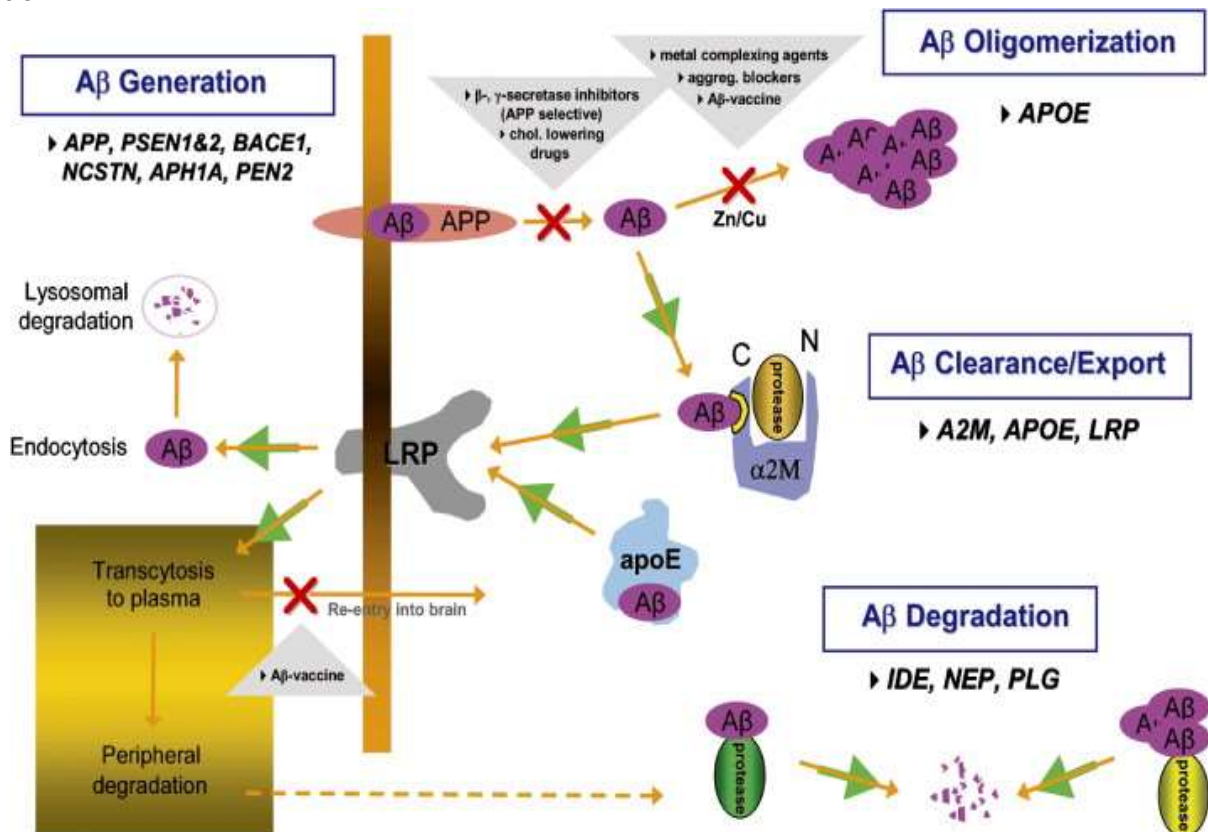
Irisina e clearance dell'amiloide

Uno dei vantaggi del Alzheimer è che ogni giorno incontri persone sempre nuove
Woody Allen

La malattia di Alzheimer (AD) è la forma più comune di demenza legata all'età, caratterizzata da progressiva perdita di memoria e grave deterioramento cognitivo.



Dalla descrizione del cervello di Auguste D. fatta da Alois Alzheimer nel 1907 alla dissezione biochimica dell'amiloide-beta di George Glenner nel 1984, l'"ipotesi amiloide" della malattia di Alzheimer ha continuato a guadagnare sostegno negli ultimi due decenni, in particolare dagli studi genetici.



L'ipotesi della **cascata amiloide** postula che l'eccessivo accumulo cerebrale della proteina amiloide- β ($A\beta$), che viene liberata dal precursore della proteina **$A\beta$ (APP) attraverso la scissione seriale da parte della β - e γ -secretasi**, sia l'evento patologico iniziale che porta all'AD correlato demenza.

Tanzi RE et al. . Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. Cell. 2005 Feb 25;120(4):545-55.

Pertanto, un approccio terapeutico efficace per la prevenzione dell'AD potrebbe comportare la riduzione del carico di $A\beta$ nel cervello nelle prime fasi della vita.

È stato dimostrato che l'esercizio fisico diminuisce vari aspetti della patologia dell'AD in modelli animali, inclusi i livelli cerebrali di $A\beta$ e la deposizione di amiloide

Adlard PA et al. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. J Neurosci. 2005 Apr 27;25(17):4217-21..

e neuroinfiammazione,

Li Z et al. Physical Exercise Ameliorates the Cognitive Function and Attenuates the Neuroinflammation of Alzheimer's Disease via miR-129-5p. Dement Geriatr Cogn Disord. 2020;49(2):163-169.

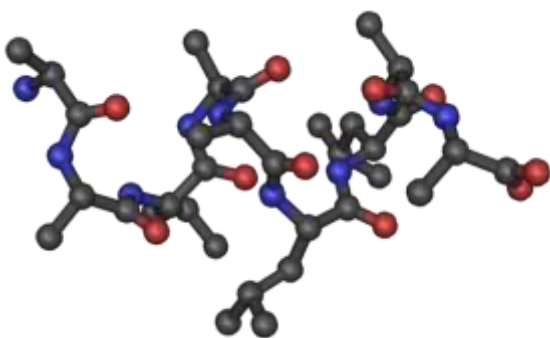
portando al miglioramento della disfunzione cognitiva.

Maliszewska-Cyna E et al A Comparative Study Evaluating the Impact of Physical Exercise on Disease Progression in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2016 May 6;53(1):243-57..

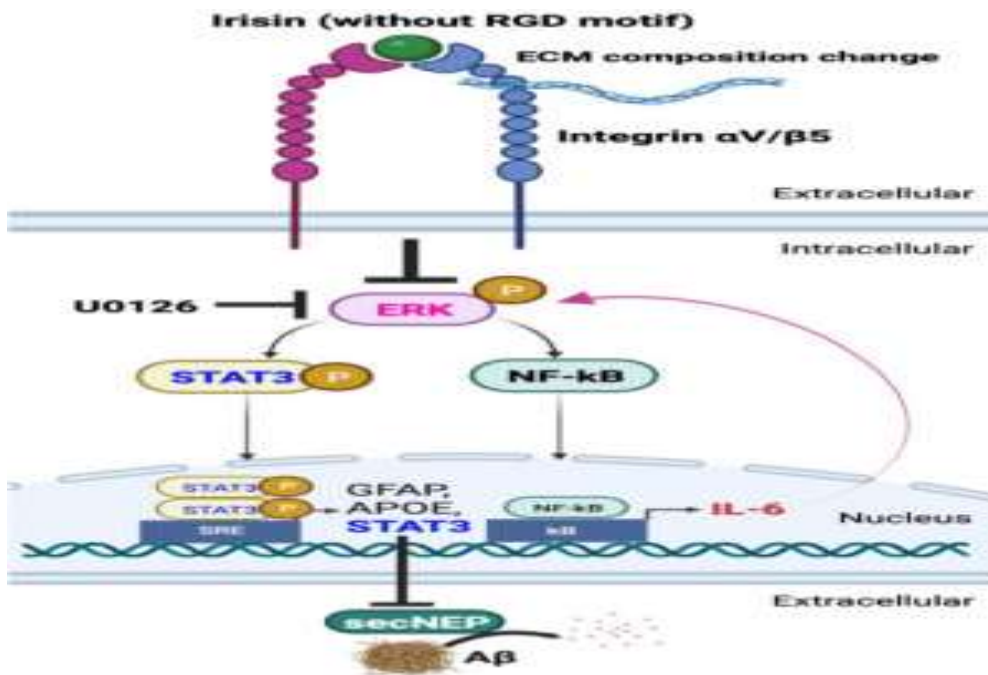
I meccanismi attraverso i quali l'esercizio porta a una riduzione del carico di $A\beta$ rimangono poco chiari. È stato precedentemente dimostrato che l'attività enzimatica e/o i livelli dell'endopeptidasi $A\beta$ -degradante, la neprilisina (NEP), sono elevati nel cervello dei topi AD esposti all'esercizio fisico e/o all'arricchimento ambientale, portando a una riduzione del carico di amiloide.

Moore KM et al. A spectrum of exercise training reduces soluble $A\beta$ in a dose-dependent manner in a mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiol Dis. 2016 Jan;85:218-224.

Il modo in cui l'esercizio porta ad un aumento dell'attività/dei livelli di NEP rimane sconosciuto.

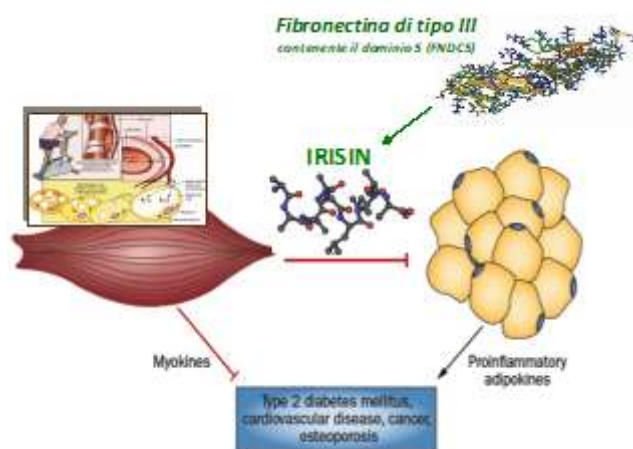


L'irisin, una miochina scissa dalla sua proteina precursore, la fibronectina di tipo III contenente il dominio 5 (FNDC5) regola il metabolismo del glucosio e dei lipidi nel tessuto adiposo



Wu J, Boström et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012 Jul 20;150(2):366-76.

e aumenta il dispendio energetico accelerando l'imbrunimento del tessuto adiposo bianco.



È stato dimostrato che FNDC5/irisina è presente nel cervello umano e nei topi, in particolare nell'ippocampo.



È stato dimostrato che FNDC5/irisina è presente nel cervello umano e nei topi, in particolare nell'ippocampo.

Wrann CD et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab*. 2013 Nov 5;18(5):649-59.

I livelli di irisina sono ridotti nell'ippocampo e nel liquido cerebrospinale (CSF) dei pazienti con AD così come nel cervello dei modelli murini di AD.

L'irisina nel liquido cerebrospinale correla positivamente con i punteggi A β 42 del liquido cerebrospinale e i punteggi del mini-mental state exam (MMSE) dei pazienti con AD.

Lourenco MV et al. Cerebrospinal fluid irisin correlates with amyloid- β , BDNF, and cognition in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (Amst). 2020 Jun 21;12(1):e12034.

Inoltre, l'esercizio aumenta l'irisina circolante negli esseri umani,

Jedrychowski MP et al Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry. Cell Metab. 2015 Oct 6;22(4):734-740.

Il team di **Choi SH** del *Genetics and Aging Research Unit, MassGeneral Institute for Neurodegenerative Disease, Department of Neurology della Harvard Medical School* ha sviluppato nel 2014 un modello di coltura di cellule neurali umane tridimensionale (3D) di AD che mostra una robusta generazione di A β seguita da patologia tau (denominate colture "3D-AD").

Choi SH et al. A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease. Nature. 2014 Nov 13;515(7526):274-8.

Pochi giorni fa hanno pubblicato il report:

Kim E et al

Irisin reduces amyloid- β by inducing the release of neprilysin from astrocytes following downregulation of ERK-STAT3 signaling.

Neuron. 2023 Nov 15;111(22):3619-3633.e8.

Dimostrando che nel loro sistema l'irisina riduce significativamente i livelli di A β aumentando i livelli di NEP solubile secreto dagli astrociti che degrada l'A β . Ciò è mediato dalla sottoregolazione della segnalazione ERK-STAT3.

Il potenziamento dell'attività/dei livelli di NEP indotto dall'irisina è mediato dalla sottoregolazione del trasduttore del segnale extracellulare della chinasi regolata dal segnale (ERK) e dell'attivatore delle vie di segnalazione della trascrizione 3 (STAT3), l'ultima delle quali è un **regolatore critico dell'astrogliosi**.

Viene inoltre ribadito che i recettori **dell'integrina α V/ β 5** sugli astrociti sono necessari per mediare gli effetti dell'irisina sul livello di NEP e la conseguente riduzione dei livelli di A β .

In sintesi, l'irisina riduce la patologia A β aumentando l'attività/livello di NEP secreto dagli astrociti. Esiste uno specifico meccanismo molecolare coinvolto dall'identificazione del recettore degli astrociti, l'integrina α V/ β 5, alla dimostrazione dell'inibizione della segnalazione di IL-6/ERK e NF- κ B-STAT3, con conseguente aumento della secrezione di NEP e riduzione dei livelli di A β .

L'irisina è un promettente "bersaglio terapeutico" per ridurre il carico di A β per il trattamento e la prevenzione dell'AD.

Il conflitto israelo-palestinese e la psicologia del trauma

Come gli spunti della pratica terapeutica possono aiutare a costruire la pace

Di Jessica Stern e Bessel van der Kolk



Nominata dal presidente Biden, **Jessica Stern** funge da inviata speciale per promuovere i diritti umani delle persone lesbiche, gay, bisessuali, transgender, queer e intersessuali (LGBTQI+). L'inviato speciale Stern guida gli sforzi degli Stati Uniti per proteggere le persone LGBTQI+ a livello globale dalla violenza e dalla discriminazione.

Bessel van der Kolk, MD, clinico e ricercatore è probabilmente il più rinomato esperto al mondo nel trattamento del trauma. Il suo lavoro integra aspetti evolutivo, neurobiologici, psicodinamici

Ogni autore del terrorismo vede se stesso come una vittima. Questo è il caso non solo dei singoli terroristi, che spesso competono con i loro nemici su chi sia più vittima, ma anche dei gruppi terroristici e degli stati nazionali. Il terrorismo è una guerra psicologica e quindi richiede una risposta psicologicamente informata. *Coloro che studiano il trauma sanno che "le persone ferite feriscono le persone" e l'adagio vale anche per i terroristi.* Le persone che vivono in uno stato di ansia esistenziale sono inclini a disumanizzare gli altri. Hamas, ad esempio, chiama gli israeliani "infedeli", mentre il ministro della Difesa israeliano Yoav Gallant ha definito i membri di Hamas "*animali umani*", ed entrambe le parti hanno chiamato gli altri "*nazisti*".

Un linguaggio così disumanizzante rende più facile superare le inibizioni nei confronti del commettere atrocità.

Proprio come gli individui possono rinunciare alla loro legittima rabbia e alla compulsione a punire indiscriminatamente, così possono farlo anche i gruppi e le nazioni. Ma per farlo sono necessari leader che possano raggiungere comunità divise e fornire speranza in un momento apparentemente senza speranza per superare la spinta fin troppo umana alla ritorsione. Devono capire che *un'eredità traumatica* rende gli ebrei e i palestinesi israeliani vulnerabili alla violenza reattiva, portando a *un ciclo apparentemente infinito di spargimenti di sangue*.

Sebbene i terroristi raramente raggiungano i loro obiettivi politici, spesso riescono a raggiungere un obiettivo: costringere il nemico a reagire in modo eccessivo. I terroristi cercano di provocare una risposta sproporzionata, sperando di conquistare simpatia e radicalizzare una nuova generazione di giovani vittime. Hamas ha esemplificato tale strategia quando ha attaccato Israele il 7 ottobre, cosa che ha innescato in molti israeliani un ricordo intergenerazionale del trauma derivante dai pogrom, dall'Olocausto e dalle espulsioni dai paesi europei, dall'Egitto, dall'Iran, dall'Iraq e dallo Yemen. E gli attacchi aerei di ritorsione indiscriminati di Israele su Gaza, che hanno ucciso migliaia di persone e ne hanno sfollate altre centinaia di migliaia, hanno innescato nei palestinesi una rivivenza della *nakba* (in arabo "catastrofe"), lo sfollamento violento dei palestinesi durante la formazione del stato di Israele nel 1948. *Sia gli israeliani che i palestinesi sono ora bloccati in una trappola creata da Hamas: un abbraccio traumatico di morte e disperazione in cui ciascuna parte* – comprensibilmente vedendosi come una vittima, provando giusta rabbia e desiderando vendetta – è in lizza per la simpatia globale.

È troppo tardi perché Israele persegua una risposta limitata. Secondo il Ministero della Sanità di Gaza, Israele ha ucciso più di 15.000 persone, più di due terzi delle quali sono donne e bambini. I costi della guerra tra Israele e Hamas saranno avvertiti a lungo sia dalle sue vittime immediate che dai bambini che sopravvivranno, le cui menti in via di sviluppo saranno per sempre modellate dall'esposizione a violenze orrende e dalla perdita dei propri cari. Questo vale sia per gli israeliani che per i palestinesi. *Non esiste solo una questione morale a favore di un cessate il fuoco, ma anche una questione strategica, nata dalle intuizioni della psicologia del trauma.*

Le popolazioni che sperimentano il terrorismo si uniscono naturalmente attorno alle loro identità nazionali, tribali o religiose e chiedono ai loro leader una ritorsione. Ma la punizione massiccia raramente funziona. Di solito, infatti, una risposta sproporzionata al terrorismo genera ancora più attacchi terroristici.

Nel 1986, ad esempio, i terroristi che agivano per ordine del governo libico bombardarono una discoteca in Germania popolare tra i militari statunitensi, uccidendo tre persone e ferendone oltre 200. Per rappresaglia, gli Stati Uniti uccisero dozzine di persone in una campagna di bombardamenti contro la Libia che strutture militari prese di mira e una residenza del leader libico Muammar al-Gheddafi. Secondo uno studio del politologo **Stephen Collins**, *il raid di ritorsione americano ha quadruplicato il numero delle vittime: nei quattro anni successivi alla risposta americana i terroristi appoggiati dalla Libia hanno ucciso 599 persone, nei quattro anni precedenti 136 persone.*

Allo stesso modo, l'esercito repubblicano irlandese fiorì nonostante l'aggressiva repressione statale. Nel 1968, l'IRA sembrava essere allo stremo, ma nei due decenni successivi sarebbe cresciuta fino a diventare il gruppo terroristico meglio finanziato in Occidente. Nel 1969, i cattolici si ribellarono in risposta alla dilagante discriminazione da parte della maggioranza protestante nell'Irlanda del Nord. La rivolta è stata istigata, in parte, dall'IRA. Nei quattro anni successivi, gli estremisti protestanti scacciarono dalle loro case circa 6.000 cattolici, in quello che all'epoca fu il più grande caso di pulizia etnica in Europa dalla Seconda Guerra Mondiale. Lo spostamento ha aumentato il sostegno alla causa dell'IRA. Secondo il ricercatore di terrorismo Andrew Silke, "L'IRA stessa ha lavorato per provocare dure misure da parte delle sfortunate forze di sicurezza, ben sapendo i benefici che avrebbe ottenuto in termini di sostegno e reclute".

Quando il gruppo provocò una rivolta nel 1970 nel quartiere Ballymurphy di Belfast, ad esempio, le forze di sicurezza risposero con l'uso diffuso di gas lacrimogeni, alienando i cattolici della zona. Silke osserva che le forze di sicurezza "mancavano della moderazione necessaria per vincere la guerra di propaganda". Come scrisse nel 1975 **Seán MacStiofáin**, leader dell'IRA, *"la maggior parte delle rivoluzioni non sono causate in primo luogo dai rivoluzionari, ma dalla stupidità e dalla brutalità dei governi"*. Lui aveva ragione. Rispondendo in modo così aggressivo, le forze britanniche e la polizia dell'Irlanda del Nord finirono in una trappola tesa dall'IRA.

I governi continuano a cadere in trappole simili. Gli accademici spesso paragonano le organizzazioni terroristiche all'idra, il serpente della mitologia greca. Ogni volta che lo Stato tenta di tagliare la testa dell'idra, altre due teste ricrescono al suo posto. Più di 20 anni fa, Ismail Abu Shanab, fondatore e membro di alto rango di Hamas, disse a una di noi, **Jessica Stern**, che il *"genio" della lotta terroristica contro Israele è che si nutre delle "atrocità" di Israele*. Se Israele intensificasse la sua lotta contro Hamas, non farebbe altro che stimolare Hamas e altri gruppi terroristici palestinesi e rischiare di coinvolgere Hezbollah, il gruppo militante libanese, o persino l'Iran nel conflitto.

I leader di Hamas sono sempre stati disposti a lasciare morire giovani palestinesi per compiere attentati suicidi. Nel 1996, i servizi di sicurezza israeliani uccisero Yahya Ayyash, il principale fabbricante di bombe di Hamas, con un telefono cellulare contenente trappole esplosive. Successivamente, il suo vice, **Hassan Salameh**, organizzò la serie di attentati suicidi più sanguinosa che Israele avesse conosciuto fino a quel momento, uccidendo più di 60 persone. Salameh ha spiegato di non provare alcun rimorso per la vita dei giovani palestinesi perduti negli attacchi, dicendo: *"Le cose terribili che sono accadute al popolo palestinese sono molto più grandi e molto più forti del sentirsi dispiaciuti o colpevoli"*.

Gli attentati suicidi aumentarono nuovamente durante la seconda Intifada, iniziata nel 2000. Gli attacchi terroristici palestinesi uccisero circa 1.000 israeliani nei successivi cinque anni, mentre gli israeliani uccisero circa 3.000 palestinesi in risposta. (Non è chiaro quanti fossero civili, su entrambi i lati.) Sempre in reazione alla seconda intifada, Israele ha costruito un muro apparentemente impenetrabile al confine con la Cisgiordania, cosa che ha attirato la condanna della Corte internazionale di giustizia e delle Nazioni Unite per aver isolato i palestinesi, portando ad accuse secondo cui Israele aveva creato uno stato di apartheid simile al Sudafrica suprematista bianco.

Hamas è disposto a sacrificare la vita non solo di singoli attentatori suicidi ma anche di migliaia di civili. Hamas aveva pubblicamente predetto che il suo attacco del 7 ottobre avrebbe portato alla morte di numerosi palestinesi. Khalil al-Hayya, un alto funzionario di Hamas, ha dichiarato *al New York Times* a novembre che il gruppo sapeva che la reazione al suo attacco "sarebbe stata grande". *Hamas voleva disperatamente mandare in frantumi lo status quo e riportare la questione palestinese sulla scena mondiale.*

Molti analisti avevano avvertito che la violenza sarebbe scoppiata sotto il governo del primo ministro israeliano Benjamin Netanyahu, il governo più di destra nella storia di Israele. Ad aprile, Michael Barnett, Nathan Brown, Marc Lynch e Shibley Telhami hanno sostenuto su *Foreign Affairs* che "il rischio di uno scontro violento su larga scala cresce ogni giorno che i palestinesi sono rinchiusi in questo sistema in continua espansione di oppressione legalizzata e di invasione israeliana."

L'attacco del 7 ottobre è stato orribile e prevedibile.

Gli interessi dei palestinesi sarebbero tutelati meglio se i loro leader scegliessero la resistenza nonviolenta piuttosto che il terrorismo. Lo storico **Rashid Khalidi** ha osservato che, anche se il popolo ebraico ha un "indiscutibile legame" con la Terra Santa, "Israele è stato istituito come progetto coloniale di coloni europei". E sebbene tutti i nativi resistano alla colonizzazione – siano essi algerini, irlandesi o nativi americani – la lotta dei palestinesi è complicata dalla storia di persecuzione contro il popolo ebraico. A causa di questa storia, la resistenza armata sembra essere particolarmente controproducente nel conflitto israelo-palestinese, nonostante abbia funzionato in alcune altre guerre anticoloniali. Come ha sostenuto lo studioso **Edward Said**, i palestinesi sono "le vittime delle vittime, i rifugiati dei rifugiati."

E in generale, la nonviolenza tende ad essere il mezzo di resistenza più efficace. Secondo uno studio condotto dagli scienziati politici Erica Chenoweth e Maria Stephan, tra il 1900 e il 2006, le campagne di resistenza non violenta avevano il doppio delle probabilità di raggiungere gli obiettivi dichiarati rispetto a quelle violente. Ma tali strategie possono funzionare solo se i palestinesi rifiutano la violenza a favore della protesta non violenta e se Israele lascia che i palestinesi protestino in modo non violento. Prendiamo, ad esempio, l'African National Congress, il partito politico che ha posto fine al regime di apartheid in Sud Africa. L'ANC si è in gran parte astenuto dal terrorismo contro i civili. Ispirato dalla resistenza nonviolenta del Mahatma Gandhi in India, il movimento era intimamente legato alla consapevolezza che un paese concepito attraverso uno spargimento di sangue sarebbe rimasto intrappolato in un ciclo infinito di violenza etnica. Come ha sostenuto il giornalista **Peter Beinart**, "Si è rifiutato di terrorizzare e traumatizzare i bianchi sudafricani perché non stava cercando di costringerli ad andarsene. Stavo cercando di convincerli a una visione di una democrazia multirazziale". Hamas, a differenza dell'ANC, non ha una visione di questo tipo di stato multietnico, da qui il suo disinteresse per la resistenza nonviolenta. L'obiettivo del gruppo, secondo i suoi documenti costitutivi, è distruggere Israele, sterminare gli ebrei e stabilire uno stato teocratico. Anche l'attuale governo di destra israeliano non sembra interessato a creare uno stato multietnico con pari diritti per ebrei israeliani e palestinesi, garantendo il conflitto in corso.

Per il bene sia degli israeliani che dei palestinesi, Hamas deve essere costretto a lasciare il potere. Ma sradicare l'organizzazione attraverso una massiccia campagna di bombardamenti avrebbe un costo troppo alto. *Il modo migliore per un governo di combattere i movimenti terroristici è evitare di uccidere civili, altrimenti il ciclo di vittimizzazione non fa altro che generare altri terroristi.* Interrompere il ciclo intergenerazionale di violenza richiederà un approccio israeliano che eviti scrupolosamente le vittime

civili. Anche la pressione da parte dei governi stranieri può aiutare. Gli Stati Uniti, ad esempio, dovrebbero esigere la protezione dei civili come condizione per l'invio di armi a Israele e dovrebbero negare i visti agli israeliani che vivono in insediamenti illegali.

Quando le persone hanno sperimentato il terrore cronico, le loro menti diventano veloci nel riconoscere il pericolo e tendono a reagire con forza anche alle provocazioni minori. Il trauma condiviso crea forti legami tra i sopravvissuti. Porta anche a un orientamento "noi contro loro", in cui il mondo esterno è (spesso giustamente) percepito come ostile e solo le persone che appartengono alla stessa tribù, religione o etnia sono considerate degne di fiducia e lealtà. Crescere nel terrore, sia esso causato dalla violenza domestica o politica, lascia tracce profonde nello sviluppo di menti, cervelli e identità: individuare e affrontare le minacce diventa una preoccupazione centrale a scapito di coltivare la capacità di lavorare e giocare. Interrompere il ciclo intergenerazionale del trauma richiede innanzitutto di fermare la violenza e di sviluppare empatia in coloro che hanno subito un trauma.

Ci sono barlumi di speranza che le potenze esterne trovino ora un modo per aiutare israeliani e palestinesi a trovare una soluzione, sia che si tratti della creazione di due stati, come previsto negli accordi di Oslo; una confederazione come l'Unione Europea, un'idea sostenuta da una nuova generazione di pacificatori palestinesi e israeliani; o un unico Stato con uguali diritti sia per i palestinesi che per gli ebrei. Qualunque cosa accada dopo, sarà importante tenere presente che dopo essere stati feriti, l'odio può essere estremamente energizzante, mentre il lutto, la reciprocità e la riconciliazione sono processi profondamente complessi e laboriosi. Ma rappresentano l'unica speranza per spezzare la trasmissione intergenerazionale della violenza.