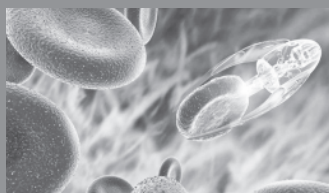


scienza **e** tecnica



TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE DELLA SOCIETÀ ITALIANA PER IL PROGRESSO DELLE SCIENZE

ANNO LXXIX - N. 539 lug.ago.set. 2016 - Poste Italiane SpA - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/2/2004, n. 46) art. 1, comma 2, DCB Roma



NANOMEDICINA

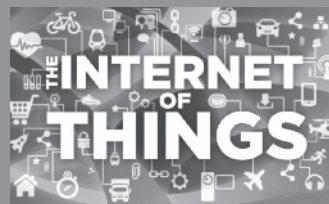
una nuova opportunità nella cura del cancro

COME TROVARE IL PROPRIO MENTORE

NEW METABOLIC TARGETS

FOR NEW THERAPIES AGAINST LEISHMANIASIS

COMUNICARE INFORMAZIONI, TECNOLOGIA, VERITÀ



NUOVE DROGHE PER I GIOVANI



IDROCEFALO: SCOPERTA LA CAUSA

**L'ESA RITROVA PHILAE,
IL LANDER PERDUTO DI ROSETTA**

**IL DISSALATORE A ENERGIA SOLARE
CHE SALVERÀ LA CALIFORNIA**

**I SEGNALI CHE PREDICONO
LO SVILUPPO DELLA DEMENZA**



scienza e tecnica

Sommario

- 1** Nanomedicina una nuova opportunità nella cura del cancro
- 2** Come trovare il proprio mentore
- 5** New metabolic targets for new therapies against Leishmaniasis
- 12** Comunicare informazioni, tecnologia, verità
- 14** Nuove droghe per i giovani
- 17** **notiziario**
 - Idrocefalo: scoperta la causa
 - Discalculia
 - Il coraggio della scienza
 - L'ESA ritrova Philae, il lander perduto di Rosetta
 - Il dissalatore a energia solare che salverà la California
 - Identificate le alterazioni del Dna coinvolte nei tumori
 - I segnali che predicono lo sviluppo della demenza
 - Quattordicimila anni fa la fusione della calotta glaciale causò un brusco innalzamento del livello globale del mare
 - Prodotta una nuova forma di ghiaccio
 - Guarire dall'HIV
- 21** **in libreria**
 - Circular economy: dallo spreco al valore

SCIENZA E TECNICA

trimestrale a carattere politico-culturale e scientifico-tecnico

Direttore Responsabile: Lorenzo Capasso

Direttore Scientifico: Clara Balsano

ANNO LXXIX - N. 539 lug.ago.set. 2016 - terzo trimestre 2016

Reg. Trib. Roma n. 613/90 del 22-10-1990 (già nn. 4026 dell'8-7-1954 e 13119 del 12-12-1969).

Direzione, redazione e amministrazione: Società Italiana per il Progresso delle Scienze (SIPS)

via San Martino della Battaglia 44, 00185 Roma • tel/fax 06.4451628 • www.sipsinfo.it • e-mail: sips@sipsinfo.it

Cod. Fisc. 02968990586 • C/C Post. 33577008

UniCredit Banca di Roma • IBAN IT88G0200805227000400717627 Università di Roma «La Sapienza», Ple A. Moro 5, 00185 Roma

Stampa: Mura S.r.l. - via G. Fondulo 103 - 00176 Roma - tel./fax 06.44.41.142 - e-mail: tipmura@tin.it

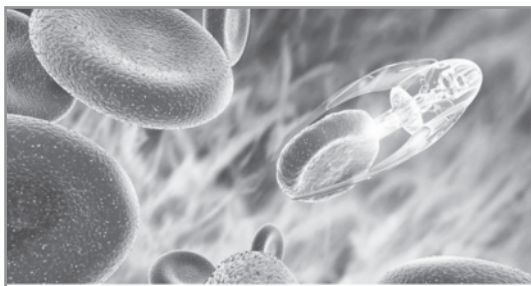
Scienza e Tecnica print: ISSN 0582-25800

NANOMEDICINA UNA NUOVA OPPORTUNITÀ NELLA CURA DEL CANCRO

di PIERPAOLO CECI

Colpire ed eliminare le cellule tumorali senza danneggiare i tessuti sani, in che modo? La risposta oggi viene dalle nanotecnologie. Un numero sempre maggiore di Ricercatori di tutto il mondo, tra cui il nostro gruppo di ricerca del Consiglio Nazionale delle Ricerche (IBPM-CNR), stanno sviluppando “*nano-trasportatori intelligenti*” in grado di veicolare grandi quantità di farmaci antitumorali, dirigendoli in maniera selettiva sulle cellule neoplasiche.

Il grande e irrisolto problema della terapia dei tumori, infatti, non è la mancanza di farmaci ma la tossicità generalizzata derivante da questi e la resistenza che s’instaura dopo una terapia. La capacità di alcune cellule tumorali di sfuggire al chemioterapico espone il paziente a rischio di recidiva locale oppure di ripetizione a distanza e disseminazione della malattia. In un’epoca in cui riusciamo a trattare tumori che fino a pochi anni fa non lo erano e a ottenere risultati concreti in pazienti in condizioni un tempo considerate disperate è diventato sempre più importante colpire con massima precisione le cellule malate risparmiando, però, quelle sane. In altre parole: alte dosi di farmaci tutti mirati al tumore. Siamo nel mondo della medicina di precisione, come alcuni la chiamano, e la nanomedicina ne è una branca importante.



In Europa sono più di 500 le piccole e medie imprese, tra farmaceutiche, aziende di biotech, chimiche e tecnologie mediche, che operano nella nanomedicina, 150 negli Stati Uniti. Attualmente sono circa 49 i nanofarmaci presenti sul mercato, per un valore complessivo che oscilla tra i 100 e 130 miliardi di dollari. Sul fronte della sperimentazione sono più di 230 i nanofarmaci attualmente testati sull'uomo, il 30 per cento dei quali sono farmaci per la cura del cancro.

Come “funzionano” i nanotrasportatori?

I nanotrasportatori sono un esempio della modalità di somministrazione della chemioterapia secondo i canoni della medicina di precisione. Immaginate di avere non più una singola molecola di farmaco ma centinaia e di riuscire a impacchettarle tutte in un unico sacchetto impermeabile che non le faccia scappare fino a che non si sia raggiunto l’interno della cellula tumorale. In questo modo i nanotrasportatori carichi con il farmaco possono aiutare il farmaco stesso a rimanere più a lungo nel circolo sanguigno e accumularsi nei siti tumorali.

A causa delle loro piccole dimensioni, in genere nell’intervallo di diametro tra 10 a 100 nm, i nanotrasportatori possono facilmente attraversare le giunzioni create dalle cellule di rivestimento dei vasi sanguigni tumorali, tipicamente meno omogenei e più lassi, uscendo così fuori dal flusso sanguigno e accumulandosi nel tessuto tumorale. Inoltre, in questo modo il farmaco ha una minore probabilità di interagire con il tessuto sano (che possiede giunzioni più strette) e causare tossicità indesiderata.

Questo fenomeno è chiamato effetto “*EPR*” che sta per “*maggiore permeabilità e ritenzione*” e si riferisce appunto alla maggiore permeabilità dei vasi sanguigni che alimentano il tessuto tumorale. Ciò consente a particelle delle dimensioni giuste, con diametro inferiore ai 100 nm, di passare nel tumore più facilmente che in altri tessuti. Una volta all’interno del tessuto canceroso, le particelle vengono rimosse più lentamente perché, a differenza del tessuto sano, i tumori in genere non possiedono l’efficace drenaggio del sistema linfatico.

Anche se alcune case farmaceutiche stanno sviluppando nanotrasportatori in grado di accumularsi passivamente nel tumore tramite questo effetto EPR, molte altre stanno progettando sistemi in grado di colpire i tumori attivamente mediante l’azione di piccole molecole, peptidi, o anticorpi che decorano le loro superfici. Le decorazioni dovrebbero permettere alle particelle di legarsi a biomolecole specifiche sulla superficie delle cellule tumorali, cioè a molecole presenti solo (o in maggiore quantità) sulla cellula tumorale rispetto a quella sana.

Tornando, quindi, al nostro esempio del sacchetto iniziale, immaginate poi di avere un sistema per prendere il sacchetto e dirgli dove scaricare il suo cargo letale. In pratica, il nano-sacchetto pieno zeppo di farmaci è capace di riconoscere esclusivamente le cellule tumorali senza legarsi (o legarsi minimamente) ai tessuti sani. Il nanofarmaco, già potente, è addirittura diventato intelligente.

A oggi, alcuni nanofarmaci sono già disponibili per il

paziente (DOXIL™, ABRAXANE™, etc.) ma nessuno di questi può essere considerato ancora completamente selettivo, o intelligente, sempre riferendosi alla nostra precedente definizione. Bisognerà, quindi, aspettare ancora un po'. Ma non passeranno tempi troppo lunghi, perché sempre più gruppi in tutto il mondo stanno puntando forte su questo approccio e diverse formulazioni sono in fase di valutazione in trials cli-

nici. Presumibilmente, lo sviluppo di questi nanotrasportatori intelligenti richiederà un affinamento: potrebbero volerci anni ma sicuramente non lustri; al contrario di altri farmaci per i quali non ci si può avvalere di collaudate procedure di somministrazione nel paziente. Più che ipotesi, quindi, ci sono ragionevoli speranze di successo proprio in quelle aree dove l'oncologo medico è oggi più disarmato, con la possibilità di protrarre le terapie, ripeterle più a lungo e, in ultima analisi, arrestare o forse anche debellare completamente il tumore.

Bibliografia

1. L. VANNUCCI, E. FALVO, P. CECI, *Multifunctional Protein-Based Nanoparticles for Cancer Theranosis*. 2014, A. Prokop et al. (eds.), *Intracellular Delivery II*, Fundamental Biomedical Technologies 7, DOI: 10.1007/978-94-017-8896-0_12.
2. R. XU, G. ZHANG, J. MAI, X. DENG, V. SEGURA-IBARRA, S. WU, J. SHEN, H. LIU, Z. HU, L. CHEN, Y. HUANG, E. KOAY, Y. HUANG, J. LIU, J.E. ENSOR, E. BLANCO, X. LIU, M. FERRARI, H. SHEN, *An injectable nanoparticle generator enhances delivery of cancer therapeutics*. *Nat Biotechnol*. 2016 Apr;34(4):414-8.
3. C. JIN, X. YU, APPLICATION OF ALBUMIN-BASED NANOPARTICLES IN THE MANAGEMENT OF CANCER. *J Mater Sci Mater Med*. 2016

Jan;27(1):4.

4. A. HAFNER, J. LOVRIĆ, G.P. LAKOŠ, I. PEPIĆ, *Nanotherapeutics in the EU: an overview on current state and future directions*. *Int J Nanomedicine*. 2014 Feb 19;9:1005-23.

5. G. FRACASSO, E. FALVO, G. COLOTTI, F. FAZI, T. INGEGNERE, A. AMALFITANO, G.B. DOGLIETTO, S. ALFIERI, A. BOFFI, V. MOREA, G. CONTI, E. TREMANTE, P. GIACOMINI, A. ARCOVITO, P. CECI, *Selective delivery of doxorubicin by novel stimuli-sensitive nano-ferritins overcomes tumor refractoriness*. *J Control Release*. 2016 Aug 12;239:10-18.

COME TROVARE IL PROPRIO MENTORE

di DANIELE ARCHIBUGI

nella comunità accademica, il mentore è colui o colei che ha una funzione istituzionale e che aiuta i giovani a intraprendere i primi passi in un mondo per loro ancora sconosciuto. Il Relatore della tesi di laurea, il Relatore della tesi di dottorato, i Tutor, i Supervisor ma anche i direttori di un progetto di ricerca per il quale lavora un giovane studente o ricercatore sono mentori istituzionali. Al di là dei mentori istituzionali, ognuno ha la facoltà di ricercare mentori nella vita, nelle esperienze professionali, in istituzioni accademiche di altre città o di altri paesi - che si possono definire mentori elettivi.

Se andiamo a scavare nella vita passata di uno studioso di successo, quasi sempre troviamo non solo delle qualità eccezionali, forse innate, ma anche la presenza di un maestro capace di farle emergere e di una

scuola e di condizioni ambientali idonee. È, quindi, opportuno ammonire i giovani che intendono intraprendere la carriera accademica: non pensino solamente a lavorare sodo e ad avere delle buone idee, non credano di utilizzare le risorse del loro intelletto. Queste sono condizioni indispensabili ma, oltre a ciò, c'è un'altra condizione necessaria: essere in grado di selezionare e di avvicinare anche un mentore che abbia qualcosa da insegnare e allo stesso tempo che abbia la voglia di insegnarla!

Come si fa a distinguere un bravo mentore? In questa nota, mi permetto di suggerire ai giovani nove punti da prendere in considerazione nel momento in cui, magari senza neppure rendersene conto, intraprendono uno dei passi più importanti della propria carriera di studiosi.

1) Conosce la sua materia?

Per definizione, il mentore dovrebbe conoscere la materia meglio di voi. Può per voi essere difficile valutare quanto il vostro mentore conosca la materia (mentre per lui dovrebbe essere facile stabilire quanto voi la conosciate e quanto

state imparando). Per saggiare la conoscenza della materia, forse vi dovrete affidare non solamente al vostro intuito ma anche a degli indicatori bibliometrici che indichino quanto il vostro mentore partecipa alla vita della comunità accademica (ha prodotto ricerche significative? Ha pubblicato? Continua a pubblicare?) e quanto sia stimato (i suoi lavori sono citati? Partecipa a convegni e seminari in Italia e all'estero?).

Ma non mettete il vostro cervello all'ammasso. Ci sono studiosi che sanno tante cose e che magari non hanno mai pubblicato una virgola. Senza Platone, oggi nessuno parlerebbe di Socrate. Ci sono casi in cui un mentore ha bisogno di un allievo assai più di quanto un allievo abbia bisogno di un mentore. Il test da fare è sulle competenze. Per cui, se il vostro mentore non è competente, cercatene un altro! Un mentore incompetente può fornire incoraggiamenti, essere un buon amico e un ottimo confidente, ma da lui non imparerete mai il mestiere.

2) Il vostro mentore elettivo è anche quello istituzionale?

Ci sono mentori che istituzionalmente sono tenuti a lavorare con voi e per voi (a esempio, relatori delle tesi). Altri che sono disposti a farlo volontariamente. Non sarete certo i primi che si trovano un mentore in un'Università (a esempio, perché hanno vinto il dottorato con relativa borsa in una Università) e che desidererebbero essere seguiti da altri che percepiscono come più affini.

Accade spesso che i mentori "istituzionali" non gradiscono che voi lavoriate con qualcun altro. Alcuni mentori sviluppano uno strano sentimento di gelosia nei confronti dei propri allievi. E più gli accademici sono incompetenti, più sono gelosi e possessivi. Combinare un mentore istituzionale con uno elettivo non è facile ma è spesso possibile, specie se si mettono i due in contatto tra loro. Il vostro mentore potrebbe trovare conveniente allargare la sua comunità epistemica grazie anche alle collaborazioni avviate da voi.

3) È capace e desideroso di articolare e di trasferire le proprie conoscenze?

Non tutti hanno la stessa volontà di arti-

colare e trasferire la propria conoscenza. Ci sono alcuni mentori che sono ben disposti a raccontare tutto quello che sanno, spesso ripetendo le stesse cose due o tre volte, e che fanno del loro meglio per rendere le proprie competenze accessibili. Altri sono caratterialmente meno capaci di codificare il proprio sapere e ancor meno di trasferirlo. Altri ancora, ritengono di essere unici. Non si può certo dire che Antonio Stradivari fosse incompetente, ma nonostante provenisse dalla fiorentissima scuola dei liutai cremonesi, non riuscì, o forse non volle, generare una scuola, portandosi nella tomba molti dei propri segreti. Dovete valutare quanto il vostro mentore sia disposto a dedicare tempo a trasferirvi le conoscenze che ha acquisito, a leggere e a commentare i vostri lavori, ad indicarvi su cosa lavorare, a segnalarvi opportunità professionali.

Ma non date la colpa solamente al vostro mentore: dipende anche da voi estrarre conoscenza da una enciclopedia "biologica", facendo domande specifiche e pertinenti, seguendo i consigli e incalzando i ragionamenti. Un buon discepolo si distingue anche perché è capace di rubare il mestiere al proprio maestro.

4) Gode di una buona reputazione tra i suoi colleghi?

Il giudizio della comunità esterna ha valore per almeno due buone ragioni. Prima di tutto, non sempre una cattiva o una buona reputazione sono ingiustificate: se qualcuno ha la fama di essere "litigioso" o di essere un "pozzo di scienza" forse se l'è meritata. Vi conviene dunque prestare ascolto a quello che si dice sul vostro mentore, sia per quanto riguarda gli attributi accademici sia per quanto riguarda gli attributi personali. In secondo luogo, la buona o cattiva reputazione di un mentore tende a proiettarsi anche sui suoi allievi, soprattutto in una comunità accademica chiusa come quella italiana.

Se il vostro mentore ha una pessima reputazione tra i colleghi, cercate di crearvi un profilo intellettuale autonomo che non sia solo quello dell'allievo.

5) Riesce a motivare e a ottenere il massimo dai suoi allievi e collaboratori?

Non vi scordate che ogni giovane studioso è un eroe *in pectore*. Voi non lo avete ancora realizzato ma siete negli anni più fecondi della vostra vita. Il buon mentore non si riconosce per le approvazioni formali ma perché riesce a ottenere il massimo dalle potenzialità degli allievi e collaboratori. Ciò significa che deve anche essere in grado di capire quali sono le attitudini intellettuali e caratteriali, e indirizzare allievi e collaboratori sulle aree in cui sono motivati e capaci.

I mentori di buona indole possono lasciarvi contenti dopo ogni incontro ma potrebbero anche non farvi lavorare abbastanza nei vostri anni più fertili. Il vero mentore è quello che vi lascia con qualche cosa di nuovo da capire ogni volta che lo incontrate. Se non è sufficientemente esigente

lui, cercate di esserlo voi stessi, ponendovi obiettivi ambiziosi e raggiungibili.

6) Teme la concorrenza dei suoi allievi?

Il rapporto tra docente e discente è prevalentemente di collaborazione. Ma sarebbe ingenuo pensare che non ci sia anche una certa competizione. Non tutti gli allievi sono come Telemaco in adorata attesa del padre (ricordiamo, infatti, che Mentore è l'uomo cui Ulisse affida suo figlio prima di imbarcarsi per la guerra di Troia). Molti allievi sono più simili a Edipo, bisognosi di uccidere il padre. E altrettanti studiosi affermati sono come Laio, ben poco propensi ad accogliere un allievo brillante che possa fargli ombra. La competizione è parte della vita umana. Entro certi limiti, la competizione tra docenti e discenti è salutare perché pone due studiosi, anche se di generazioni diverse, sullo stesso piano. Ma al di là di un certo livello, la competizione può essere distruttiva, soprattutto se il mentore utilizza il suo potere sociale (ad esempio, la sua maggiore rete di connessioni) per frenare o ostacolare il progresso del discepolo.

I mentori/patroni hanno spesso un atteggiamento ambivalente: prima tentano di distruggere i propri allievi. Ma se non ci riescono e l'allievo riesce a sopravvivere, allora iniziano a rispettarli come pari. Se vi trovate in un caso del genere, la cosa migliore è di tirare fuori le vostre credenziali e far capire che siete un pari e non uno schiavo. Un articolo pubblicato su una rivista prestigiosa (magari una dove il vostro mentore non ha mai pubblicato) potrebbe chiarire al vostro mentore che ha a che fare con un collega più giovane ma non per questo meno capace.

7) Lascia spazio ad approcci diversi dal suo?

La vita umana è breve, quella di uno studioso è brevissima. Si accumulano conoscenze per decenni e quando finalmente uno studioso pensa di essere riuscito a capire qualcosa, è alla fine della sua carriera. Dovrebbe essere del tutto naturale che uno studioso desideri passare il testimone a un giovane che si affaccia alla vita accademica. E' la sindrome dello studioso clone che, nelle intenzioni del mentore, dovrebbe essere colui o colei che prosegue e continua

le attività di ricerca iniziate dallo studioso senior. In molti casi, uno studioso giovane se ne può avvantaggiare, perché riesce a capitalizzare un bagaglio di conoscenze faticosamente costruite nel corso di una vita. Ma non è sempre così: in molti casi, il progresso scientifico ha preso altre strade, vecchie metodologie sono state soppiantate da nuove, forse anche le mode (perché anche il discorso accademico è soggetto a mode) sono cambiate. Un mentore capace dovrebbe essere in grado di mettere a disposizione dei propri collaboratori il bagaglio di conoscenze che ha accumulato ma incoraggiare, piuttosto che ostacolare, lo sviluppo di temi e metodologie diverse o alternative. Una valutazione critica delle nuove linee di ricerca da parte della vecchia guardia è sempre benefica, il tentativo di ostacolarne lo sviluppo no.

Appropriatevi del bagaglio culturale del vostro mentore ma pensate anche a incrementarlo prendendo in considerazione gli sviluppi che sono alla frontiera della conoscenza.

8) È riuscito a fare scuola in passato?

La storia si ripete. Se un mentore è in grado di far scuola e di generare allievi, si dovrebbe vedere da quelli che ha già generato. Se a una ragionevole età anagrafica (40 anni? 45 anni? 50 anni?) non emergono allievi, è legittimo dubitare quanto un mentore sia effettivamente capace. La capacità di generare allievi si può identificare non solo nel lavoro diretto (studenti di dottorato, collaboratori e quant'altro) ma anche nella capacità di lasciare una traccia in una comunità epistemica più ampia rispetto alla istituzione di appartenenza. Per capacità di far scuola, ovviamente, qui non s'intende la capacità di trovare posti di lavoro (ruolo importante ma che spesso esula dalla capacità di far scuola), quanto quella di lasciare traccia intellettuale.

Se un mentore di una certa età non ha fatto scuola, iniziate a guardarvi intorno. Se ha fatto scuola, iniziate a prendere contatti anche con i suoi ex-allievi.

9) Ci sono suoi allievi che sono diventati o diventeranno più bravi di lui?

Diceva Leonardo da Vinci: *"Triste è quel discepolo che non avanza il suo maestro"*. Se, dopo una certa età, uno studioso ha fatto scuola, dovrebbe aver generato un numero di ex-allievi che sono capaci quanto lui, che hanno un profilo intellettuale indipendente e che sono alla pari con il loro vecchio mentore. Inserirsi in una tale scuola di pensiero significa poter apprendere (e collaborare) non solo con un mentore ma anche con i suoi ex-allievi e ora suoi colleghi. È la migliore garanzia che stiate scegliendo la persona giusta.

Se anche questa condizione è soddisfatta, avete scelto la persona giusta. È il vostro momento di iniziare a lavorare con colleghi più giovani. Cercate di migliorare la specie non solo dei discepoli ma anche dei mentori!

NEW METABOLIC TARGETS FOR NEW THERAPIES AGAINST LEISHMANIASIS

di GIANNI COLOTTI, ANNARITA FIORILLO, ANDREA ILARI*

abstract

Il parassita della Leishmaniosi è diffuso in 22 paesi del Nuovo Mondo e in 66 nazioni del Vecchio Mondo; dalle regioni endemiche si è diffuso costantemente nel corso degli ultimi 10 anni, con un forte aumento del numero di casi registrati. In effetti, 2 milioni di nuovi casi si segnalano ogni anno, con una stima di 12 milioni di persone attualmente infette in tutto il Mondo. L'impatto negli anni della leishmaniosi sullo sviluppo socio-economico di un Paese è stato sottovalutato soprattutto perché affligge aree remote e povere del Terzo Mondo. La leishmaniosi è una malattia legata alla povertà, caratterizzata da elevata morbidità, profondamente legata alla malnutrizione, a emergenze umanitarie complesse e ai cambiamenti ambientali: tutto ciò fa sì che si stimano 30.000 morti ogni anno (una cifra superata, tra le malattie parassitarie, solo dalla malaria). L'attuale trattamento della leishmaniosi si basa principalmente sulle *droghe antimoniali*, che sono altamente tossiche. Inoltre si sta registrando un aumento su larga scala della resistenza clinica all'antimoniale pentavalente soprattutto in alcuni Paesi endemici come il Bihar (India). Per questo motivo vi è un urgente bisogno di trovare nuovi farmaci contro la leishmaniosi.

Il sequenziamento dei genomi di tre specie di "Leishmania" apre a delle opportunità senza precedenti per affrontare la leishmaniosi e per sviluppare nuovi farmaci per strategie terapeutiche innovative. I parassiti della leishmania sono trasmessi all'ospite umano attraverso la puntura di una mosca la "phlebotomine" della sabbia. Nell'ospite umano il parassita viene, sì, fagocitato dai macrofagi ma è in grado di sopravvivere al loro interno poiché possiede elevate quantità di *trypanothione*, una molecola che permette al parassita di neutralizzare il perossido di idrogeno prodotto da macrofagi per combattere l'infezione. La maggior parte degli enzimi coinvolti nel metabolismo del trypanothione sono, però, dei buoni bersagli nella ricerca di nuovi farmaci poiché

assenti nell'ospite umano ma essenziali per la sopravvivenza del parassita. Durante questi anni il nostro gruppo si è focalizzato su questo enzima con l'obiettivo di trovare nuovi composti di piombo da utilizzare nella lotta alla leishmaniosi.

Introduction

Leishmaniasis is a complex disease caused by protozoan parasites belonging to the genus *Leishmania*. *Leishmania* belongs to the order Kinetoplastida, family Trypanosomatidae, characterized by an elongated form, a single nucleus, a single mitochondrion containing one kinetoplast (a complex network of mitochondrial DNA) and the presence of a single flagellum.

This disease is transmitted by the bite of certain species of sand fly, i.e. the fly of the genus *Lutzomyia* in the New World and the fly of the genus *Phlebotomus* in the Old World. Usually, the parasite primarily infects a feral or domestic mammalian host. Most forms of the diseases are zoonotic (transmissible only among animals) but human leishmaniasis is increasingly spreading throughout the world.

The parasite exists under two morphological forms: in the mammalian host the parasite proliferates intracellularly as amastigote (a cell without flagella), within a phagolysosome compartment of macrophages, while extracellular flagellated promastigotes proliferate in the gut of their sand fly vectors (*Phlebotomus*, *Lutzomyia* spp.). The parasite's cycle starts when a female sand fly takes a bloodmeal from an infected mammal. Ingested amastigotes transform in the sand fly gut and replicate as promastigotes. They then follow a complex

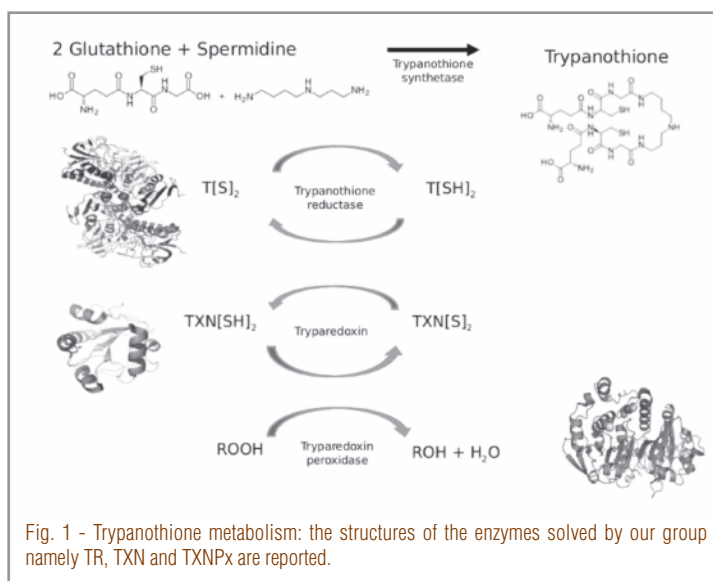


Fig. 1 - Trypanothione metabolism: the structures of the enzymes solved by our group namely TR, TXN and TXNPx are reported.

cycle accompanying active migration to the anterior midgut, ending in the formation of virulent so-called “metacyclic” promastigotes, which are injected in a subsequent blood meal into the mammal skin to complete the cycle. Inside the macrophage *Leishmania* parasites differentiate in amastigote and multiply.

Human infection is caused by about 21 out of the 30 species that infect mammals. These include the *L. donovani* complex with two main species (*L. donovani* and *L. infantum*); the *L. mexicana* complex with three main species (*L. mexicana*, *L. amazonensis*, and *L. venezuelensis*); *L. tropica*; *L. major*; *L. aethiopica*; and the subgenus *Viannia* with four main species (*L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) panamensis*, and *L. (V.) peruviana*) (Murray et al., 2005).

Leishmaniasis is endemic in 88 countries, with more than 350 million people at risk. Leishmaniasis comprises two major clinical forms, visceral leishmaniasis (VL), which is fatal if left untreated, and the cutaneous form (CL), which can heal spontaneously but leaves disfiguring scars. Every year, an estimated 2-million children and adults develop symptomatic leishmaniasis, 0.5 million VL and 1.5 million CL. VL causes an estimated 30000 deaths annually (a rate surpassed among parasitic diseases only by malaria) (Hotez et al., 2004; Desjeux, 2004).

Leishmaniasis has a worldwide distribution with important foci of infection in the Indian subcontinent, the Middle East, Central and South America, southern Europe, North and East Africa. Ninety percent of VL cases occur in Bangladesh, Brazil, India, Nepal and Sudan, whereas North Africa, Afghanistan,

Brazil, Iran and Peru account for 90% of CL cases.

In view of such geography, leishmaniasis is intertwined with poverty, and is one of the most neglected diseases; anti-leishmanial drug development is not considered a priority for the pharmaceutical industry, which is not keen to invest money in a research field with little prospect for financial return (Yamey and Torreele, 2002).

The link between poverty and leishmaniasis is complex and profound. Among the neglected diseases, leishmaniasis has the greatest impact, because of both in the magnitude of its morbidity and mortality and its wide geographical distribution. WHO has identified leishmaniasis as a category 1 disease (emerging and uncontrolled).

Poverty is associated with ecological factors that increase risk of transmission, including poor housing conditions and poor vector control. Poverty can also increase disease progression, morbidity and mortality, most pervasively due to poor nutrition. In addition, lack of disease recognition, difficulty to have access to the formal healthcare system and inappropriate treatment are all factors that are linked to poverty. In particular, women are often scarcely cured, although association of spontaneous abortion and neonatal mortality with untreated leishmaniasis in the mother is well known.

Compared with diseases such as malaria, diarrhoea or pneumonia, the cost of leishmaniasis treatment is high (\$10 to \$250 for drug costs alone), and usually represents an unsustainable burden for the family, such that leishmaniasis is an important factor contributing to increase the poverty of affected families (Alvar et al., 2006).

Although leishmaniasis is considered a neglected disease, its diffusion in Europe is increasingly becoming a reality. VL is endemic in all areas bordering the Mediterranean Sea (incl. Spain, Italy, France, Malta and Greece as well as North Africa and the Near-East) where it is caused by *Leishmania infantum* and dog constitute the main reservoir of the infection.

High numbers of *Leishmania*-human immunodeficiency virus (HIV) co-infections have been reported. In addition, human migration and climate change are changing the scenario of *Leishmania* distribution in Europe: increasing reports of a northward expansion of *L. infantum* in Europe, beyond its traditional territories in the Mediterranean region, along with the recent introduction of *L. tropica* in southern Italy, are strong indicators of a menace of leishmaniasis spreading in Europe (Gramiccia and Gradoni, 2005).

In spite of all the above, no satisfactory chemotherapy for CL is available yet. Chemotherapy for VL is efficient in most immuno-competent people but not in immuno-compromised individuals, and is toxic and costly (see below).

In addition, drug-resistant *Leishmania* strains are emerging and pharmaceutical treatment can be complicated by variations in the sensitivity of *Leishmania* species to drugs, in pharmacokinetics and in drug-host immune response interaction. Further, at present there is no vaccine against Leishmaniasis. Vaccine development for parasitic diseases is more difficult than for most bacteria and viruses due to the complexity of the

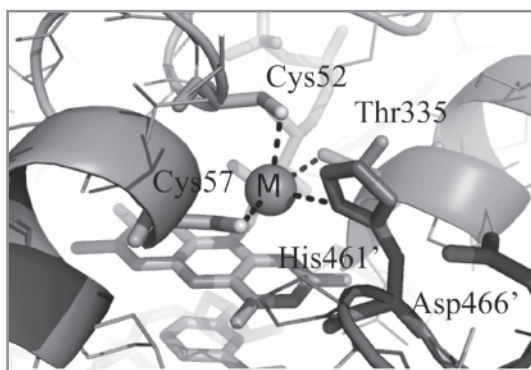


Fig. 2 - TR metal binding site: the two monomers of the TR dimer are colored blue and red respectively. The residues involved in the formation of a stable complex with the metal are represented as sticks. The metal binding site is represented with a sphere.

pathogen and its intricate interactions with the vertebrate host (Guerin et al., 2002; Kubar and Fragaki, 2005).

Leishmaniasis constitutes a forgotten health priority and a concrete threat to socio-economical development of disease-endemic countries and neighbouring countries. We believe it needs a concerted action to discover and distribute new specific, efficient and cheap drugs.

Leishmaniasis has diverse clinical manifestations: ulcerative skin lesions, destructive mucosal inflammation, and disseminated visceral infection (kala azar). Patho-physiology is similarly diverse, since infection occurs in multiple endemic regions, in both children and adults, and is caused by nearly two dozens distinct *Leishmania* species. Nevertheless, all forms of this protozoal infection share three pathogenetic features: resident tissue macrophages are targeted and support intracellular parasite replication; the host immunoinflammatory response regulates expression and outcome of disease; and persistent tissue infection is characteristic. The most used drugs against Leishmaniasis are still pentavalent antimonials; two types of organo-antimony (V) complexes are commercially available: Glucantime® (meglumine antimoniate) and Pentostam® (sodium stibogluconate). Antimonials are very toxic and an ever increasing number of drug-resistant strains have been identified, which prevent the use of these drugs in endemic area as Bihar (India).

Other drugs developed against other pathologies are now employed also against Leishmaniasis.

Amphotericin B (AmpB), a natural antibiotic first isolated in 1955 from *Streptomyces noculosus* from Venezuela, is a macrolide polyene metabolite with antifungal and antiparasitic activities. Currently, the liposomal formulation of AmpB (AmBisome®) is administered intravenously to treat VL and has a 95% of cure rate for a single-course therapy. Even with the high cure rate, the cost of AmBisome® treatment is a limiting factor for patients in developing countries.

Paromomycin, an aminoglycoside antibiotic isolated from *Streptomyces krestomuceticus*, is used to treat intestinal infections such as amoebiasis and cryptosporidiosis and was developed as a therapeutic against visceral leishmaniasis by the Institute for OneWorld Health. Paromomycin was granted orphan drug status in 2005 and was approved by the

Drug Controller General of India in September 2006 for treatment visceral leishmaniasis.

Miltefosine belongs to a class of alkylphosphocholine drugs initially developed in the 1980s as a treatment for cutaneous metastases of breast cancers (Smorenburg et al., 2000) and solid tumors (Verweij et al., 1992); *in vitro* antileishmanial activity of miltefosine was identified during the same period.

During the 1930s, efforts to develop synthetic analogs of insulin produced a diguanidine-based compound called synthalin. That compound was found to have antiprotozoal activity against trypanosome infection, which later led to the discovery of antiparasitic aromatic diamidines such as pentamidine (Lourie and Yorke, 1937). The primary action of pentamidine on *Leishmania* and other kinetoplastids is not well understood, but structural characteristics and experimental results suggest that the active transport system and the mitochondria are the sites of inhibition.

All the drugs presently used against leishmaniasis are toxic and present severe side effects and/or are too expensive for the people living in underdeveloped countries. For these reasons there is an urgent need to find new and more affordable drugs against these diseases.

Trypanothione metabolism enzymes: structure, function and inhibition studies

Leishmania parasites can survive in the macrophage since they possess a molecule, Trypanothione ($T(SH)_2$), which allow the parasite to neutralize the ROS (reactive oxygen species) produced by macrophage during the infections. All the enzymes of the trypanothione metabolism (Fig. 1) are good drug targets to find new drugs against Leishmaniasis because are essential for the parasite survival and are absent in the human host. In this review, we describe the trypanothione metabolism and the studies performed in our and other labs to find new lead compounds against leishmaniasis targeting this metabolic pathway, vital for the parasite.

$T(SH)_2$ was identified 30 years ago in trypanosomatids, where it was shown to replace glutathione in the majority of thiol-disulfide exchange reactions of the cell (Fairlamb et al., 1985). In *Leishmania* species, $T(SH)_2$ concentration is very high (about 1-2 mM) (Krauth-Siegel et al., 2007) and decreases only in the stationary phase. Trypanothione is synthesized by the Trypanothione synthetase starting from two molecule of glutathione and one molecule of spermidine. Thus the trypanothione metabolism is strictly dependent from the polyamine metabolism. The trypanothione is reduced by the trypanothione reductase and furnishes electrons to the couple tryparedoxin-tryparedoxin peroxidase to reduce the hydrogen peroxide produced by macrophages during the infection to water (Ilari et al., 2015). Since trypanosomatids are very sensitive toward reactive oxygen species (ROS) and the trypanothione synthetase (TryS) and trypanothione/trypanothione reductase (TR) system is absent in the mammalian host, the enzymes of trypanothione metabolism represent promising targets for the development of parasite-specific drugs (Colotti et al., 2013).

The structures of the enzymes involved in this metabolism

have been solved by our group and other labs for *L. infantum* and *L. major*; the structures of the homologous enzymes of *Trypanosome (T.) brucei* and of *T. cruzi* are also present in the PDB data base. The structures have been useful to develop a rational drug design approach to discover new drugs targeting the enzymes/proteins of interest. Hit-discovery by extensive virtual screening of libraries have been already performed and allowed the identification of novel lead compounds.

Trypanothione synthetase (TryS)

Trypanothione synthetase (TryS; EC6.3.1.9) synthesizes T(SH)₂ starting from two glutathione molecules and a spermidine (Spd) molecule.

TryS is absent in the human host, is essential for the parasite, and has a dual function; it is able to both synthesize and hydrolyze T(SH)₂ and in this way it controls the level of the thiol in the cell. The synthesis of T(SH)₂ takes place in two steps: in the first one the enzyme synthesizes glutathionyl-spermidine (GSP) starting from a Spd molecule and a glutathione molecule, with the consume of an ATP molecule; in the second one, a molecule of GSP and a second molecule of glutathione are condensed to form T(SH)₂ with the consume of a second ATP molecule. The X-ray structure of TryS from *L. major*, solved by Fyfe and colleagues (Fyfe et al., 2008) in different crystal forms (PDB codes: 2VOB, 2VPM, 2VPS), consists of two domains, corresponding to the amidase and synthetase functions. The amidase domain is formed by the N-terminal and the C-terminal segments of the protein, corresponding to residues 1-215 and 634-652, respectively, whereas the synthetase domain is formed by

the residues 216-633. The amidase domain consists of two central α -helices, flanked by a β -barrel formed by eight anti-parallel β -strands, whereas the synthetase domain belongs to the ATP-grasp superfamily and as the members of its superfamily, is composed of three subdomains (A, B and C). The trypanothione synthetase active site consists of a cavity with a triangular shape, where the different substrates (ATP, spermidine or glutathionyl-spermidine and glutathione) may occupy the vertices of the triangle. Unfortunately, the structure has been solved only in the apo form and the residues important for the substrates binding and catalysis have been identified only on the basis of models. Two models were built on the basis of the structures of *Escherichia coli* glutathionyl spermidine synthetase (EcGSPS) (displaying a sequence identity of about 30 % with TryS) in the apo form and in complex with Mg(II), ADP and glutathionyl spermidine (PDB code 3O98) (Pai et al., 2011). The first model of TryS contains ADP, Mg(II) and a phosphinate analogue of Gsp, which has been used to mimic the transition state; the second ones contains all the substrate (Gsp, ATP and Mg(II)).

These models allowed the realization of substrate docking studies which furnish an explanation of how, after the first reaction step, the GSP intermediate should change its binding mode to offer the second amino group for glutathionylation. A key role is played by the Gly250-Val262 TryS loop, which is longer than in EcGSPS and not visible in the X-ray structure, and may form an additional pocket close to the spermidine binding site. The GSP may rebind to this pocket with an inverted orientation to interact with the second GSH molecule.

Unfortunately, no X-ray structures of TryS in complex with inhibitors have been solved so far, and for this reason it is difficult to perform rational drug design. However, some inhibitors mimicking the substrates or the transition states have been designed: N-benzoyloxycarbonyl-S-(2,4-dinitrophenyl) glutathione esters mimic glutathione (Daunes et al., 2001); paulloines, still used as kinase inhibitors, mimic ATP (Kunick et al. 2004) and phosphinic acid pseudo-peptides (Oza et al. 2008) resemble the activated GSH.

The chemical validation was performed only on *T. brucei* TryS, sharing 94% sequence identity with *L. major* TryS. In particular, Torrie and co-workers (Torrie et al., 2009) developed a high throughput screening method, based on a colorimetric quantification of phosphate, that allowed the identification of three novel series of compounds able to kill Trypanosomatids. These compounds are phenyl-thiazoles, phenyl-pyrazoles and phenyl-tetrazoles, and displayed mixed, uncompetitive, and allosteric-type inhibition with respect to spermidine, ATP and glutathione respectively. Moreover, it was demonstrated that these compounds are not toxic against human cells below 50 μ M, but are active against the parasites in the micromolar range.

A few inhibition studies have been carried out on *Leishmania* TryS. However, Dubey and coworkers have shown that tomatine, conessine, uvaol and betulin and oxabicyclo[3.3.1]nonanones are able to inhibit both TryS (and TR, see later) with inhibition constants in the micromolar range (Saudagar et al., 2013).

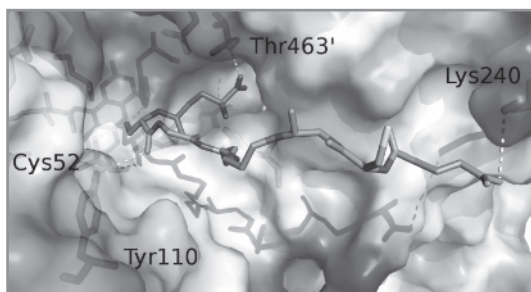


Fig. 3 - Trypanothione binding site. The protein electrostatic surface is represented: the negatively charged surface is colored red, the positively charged surface is colored blue, the uncharged surface is white. The trypanothione.

Trypanothione reductase (TR): structure, function and inhibition studies

Dumas and coworkers (Dumas et al. 1997) demonstrated that TR is an essential enzyme for *Leishmania* parasites. Indeed, *L. donovani* mutants, displaying a partial trisomy of TR locus, where two TR alleles were disrupted by gene targeting, show attenuated infectivity and decreased ability to survive within the macrophages. The crystal structure of *L. infantum* TR (Baiocco et al. 2009) has been recently solved in our laboratory and is very similar to the structure of other trypanosomatids TR solved so far (TR from *Chritidia* (*C.*) *fasciculata* and from *T. cruzi*). TR is a homodimer formed by two identical subunits each composed by three domains: the interface domain (residues 361-488), the NADPH binding domain (residues 161-288) and the FAD binding domain (residues 1-160 and 289-360). TR catalyzes the reduction of oxidized trypanothione (TS₂) to reduced trypanothione T(SH)₂ utilizing NADPH as substrate. The reaction starts with the NADPH binding, which reduces the flavin. Thereafter, the flavin reduces the disulfide bridge between Cys52 and Cys57, via formation of a transient

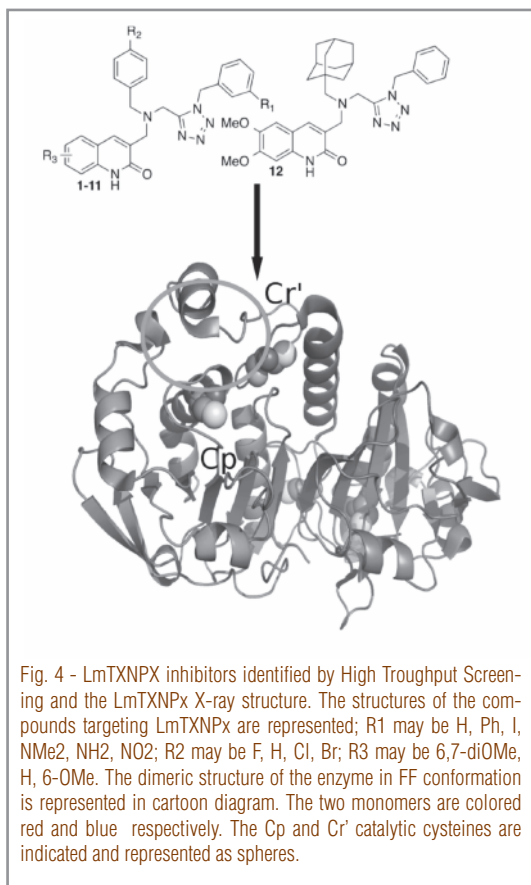
charge-transfer complex between the flavin and the Cys57 thiolate. When trypanothione binds to the protein, Cys52, deprotonated by the couple His461'-Glu466', nucleophilically attacks the trypanothione disulfide bridge with the formation of a mixed disulfide bridge. Finally, Cys57 binds to Cys52 with the formation of the internal disulfide bridge and the release of the reduced substrate.

We have shown that one of the mechanisms of action of the antimonial drugs is the inhibition of TR activity. Indeed, we found that Sb(III) is able to inhibit TR with high efficiency (K_i=1.5 μM), thereby killing the *Leishmania* parasite. The inhibition takes place because Sb(III) engages the residues involved in catalysis, namely Cys52, Cys57 and His461', in the formation of a stable complex thereby avoiding the TS₂ reduction (Fig. 2).

A similar mechanism of action should be hypothesized for other metals displaying soft Lewis acid behaviour. It is well known that several metal compounds, such as Terpyridine platinum(II) complexes, gold(I) derivatives and silver polypyridyl complexes, can be effective against *Leishmania* spp. (Lowe et al. 1999; Navarro et al. 2007). The X-ray structures of the Ag(I)- and Au(I)-TR from *L. infantum* that we recently solved, brought out the reasons of this behaviour. Indeed, silver and gold bind to the two TR catalytic cysteines, thereby inhibiting TR activity with a mechanism similar to that described for Sb(III).

The X-ray low resolution structure of the complex between TR and T(SH)₂ shows that trypanothione binds in a large cavity (Fig. 3) at the interface between the two fold symmetry related subunits of TR. Comparison of the structure of the complex with the native structure of TR (PDB code: 2JK6) suggests that trypanothione binding promotes the shift of the loop containing the catalytic His461' closer to Cys57 and further from Glu466' (Baiocco et al. 2013). The structure of the complex brought out the identification of the residues involved in substrate binding, as Tyr110 hydrogen bonded to the first glutathionyl moiety of T(SH)₂ and Lys240' which interacts with the second glutathionyl moiety adopting an extended conformation.

Several organic compounds, such as acridines, 2- and 3-substituted 1,4-naphthoquinone derivatives, peptides, aniline-based diaryl sulphides, were designed on the basis of TR crystal structure, as specific competitive TR inhibitor (Colotti et al. 2013). Interestingly, the analyses of many complexes between TR of the three trypanosomatids family members (*Leishmania*, *T. cruzi* and *T. brucei*) point to a role for specific residues of the trypanothione binding site: *T. cruzi* TR in complex with mepacrine showed that this competitive inhibitor establishes specific pairwise interactions with Glu18, Trp21 and Met113 (Jacobi et al. 1996); the 3,4-dihydroquinazoline scaffold interacts in *T. brucei* TR with residues Trp21, Tyr110, Met113, Phe114 (Patterson et al. 2013); the same residues have been recently shown to interact with 4-((1-(4-ethylphenyl)-2-methyl-5-(4-(methylthio)phenyl)-1H-pyrrol-3-yl)methyl)thio-morpholine, one of the diaryl pyrrol compounds that inhibits *L. infantum* TR in the micromolar range (Baiocco et al. 2013). These residues, which are also important for the correct positioning of the substrate, form a small hydrophobic pocket generated upon interac-



tor binding, that can facilitate the design of specific TR inhibitors to be used as lead compound to find new and more affordable drugs against leishmaniasis (Fig. 3).

The only high-throughput screening has been performed by Spinks and coworkers on TR from *T. brucei* (Spinks et al., 2009). The test to screen 62000 compounds has been based on the classical TR enzymatic spectrophotometric assay coupled to the DTNB (5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) reduction followed at 405 nm. The identified two series of compounds, based on a quinoline scaffold and on the pyrimidopyridazines scaffold, respectively, showing good selectivity over GR (glutathione reductase) and able to inhibit TR in the μM range.

In spite of various efforts to discover potent TR inhibitors that did not block the closest mammalian homolog, the glutathione reductase, only a small number of the studied compounds have been found to have good anti-parasitic activity since it was demonstrated that only the parasites with TR activity below 10% with respect to wild type TR are unable to grow and infect mice. This means that TR should be inhibited at submicromolar range to prevent parasite growth due to the endogenous substrate accumulation, which may displace a competitive inhibitor with low affinity.

Tryparedoxin peroxidase (TXNPx).

Tryparedoxin peroxidase (TXNPx) utilizes the electrons furnished by the trypanothione to reduce hydrogen peroxide to water. TXNPx has been proven to be necessary for parasite survival by gene disruption in the *L. infantum* amastigote; moreover TXNPx overexpression in *L. chagasi* (*L. infantum*) confers to the protozoan H_2O_2 , *t*-butyl hydroperoxide and peroxyxynitrite resistance. Recently we solved the X-ray crystal structure of tryparedoxin peroxidase from *Leishmania major* (*LmTXNPx*). This enzyme is an obligate homodimer, and its active site is formed by the N-proximal peroxidatic cysteine (Cp) from one subunit and a C-proximal resolving cysteine from the two-fold symmetry related subunit (Cr') (Fig. 4). According to the generally accepted mechanism, the hydrogen peroxide reduction catalyzed by tryparedoxin (TXN)/TXNPx couple consists of two distinct reactions. In the first reaction, oxidized TXNPx binds TXN, which reduces the inter-subunit disulfide bridge (Cp-Cr') and, thereaf-

ter, it is reduced by $\text{T}(\text{SH})_2$. In the second reaction, the Cp thiolate of a TXNPx monomer reduces the hydrogen peroxide to water and is oxidized to sulfenic acid (-SOH); the sulfenic Cp then reacts with the Cr' of the two-fold symmetry related monomer forming a disulfide bridge. The transition of 2-Cys peroxiredoxin from reduced to oxidized state is associated with a conformational change involving the Cp loop and the C-terminal tail where Cr' is located. TXNPx in the reduced state assumes the so-called fully folded (FF) conformation, where Cp is part of a α -helical turn, and is oriented toward the catalytic cavity; the C-terminal tail is partially folded in an α -helix and covers the catalytic cavity. The oxidation of Cp to sulphenic acid promotes a conformational change to a locally unfolded (LU) conformation, where the α -helical turn containing Cp unwinds and rotates toward the solvent, and the C-terminal tail unfolds and becomes flexible and not visible in the structure. The transition from FF to LU conformation is essential for catalysis in most peroxiredoxins, and has been related to changes in protein quaternary structure, from a decameric assembly in FF conformation to a dimeric one in LU conformation.

We have solved the high-resolution structure of Tryparedoxin peroxidase I from *L. major* (*LmTXNPx*) in both FF and LU conformations (Fiorillo et al. 2012; Brindisi et al. 2015).

Both structures were used to find suitable binding sites for high throughput docking (HTD) screening. Molecular dynamics allowed the identification of a large binding site (volume = $233.37 \text{ \AA}^3$) between the C-terminal tail and the Cp loop that was used for docking studies. The HTD study was performed using two chemical libraries, one of which proprietary (containing around 2,300 small molecules) and the other commercial (Asinex Ltd., 5 Gabrichevskogo, St. Building 8, Moscow 125367, Russia) containing around 250,000 small molecules and brought out the identification of a first series of compounds able to inhibit *LmTXNPx* by means of high throughput docking techniques. The inhibitory activity of these compounds was validated by a horseradish peroxidase-based enzymatic assay and their affinity for *LmTXNPx* calculated by surface plasmon resonance experiments. On the basis of these results, the analysis of the enzyme-inhibitor docked models allowed us to rationally design and synthesize a series of *N,N*-disubstituted 3-aminomethyl quinolones. These compounds showed an inhibitory potency against *LmTXNPx* in the micromolar range. Among them, the 3-(((1-Benzyl-1H-tetrazol-5-yl)methyl)(1-adamantylmethyl)amino)methyl)-6,7-dimethoxyquinolin-2(1H)-one (compound 12 in Fig. 4) is able to bind the enzyme with a K_D of $39 \mu\text{M}$ (Fig. 4). It represents the first non-covalent *LmTXNPx* inhibitor reported to date and could be a lead compound for the discovery of new drugs against Leishmaniasis.

Concluding remarks

The enzymes of the trypanothione metabolism are good drug targets since they are essential for the parasite survival. Among them, the Trypanothione synthetase is the most promising target since there are no homologous enzymes in the human host. However, the presence of only the apo structure in the protein data bank and the difficulty to obtain crystals of this

protein impair the design of new inhibitors on the basis of the crystal structure. Our studies in the last 8 years have been oriented to the structure based drug design of TR and TXNPx. As shown in this review, TR is essential for the parasite survival and is absent in the human host. However, it has been shown that TR should be inhibited at submicromolar range to prevent parasite growth due to the endogenous trypanothione accumulation, which may displace a competitive inhibitor with low affinity. We have solved the X-ray structure of TR in both reduced and oxidized form, in the apo form and in complex with NADPH and/or T(SH)₂. The knowledge of the three-dimensional structures of TR allowed the identification of the residues important for catalysis. Our studies also allowed the comprehension of the mechanisms of action of the antimonials, i.e. the most used drugs against leishmaniasis, and brought out the identification of two other metals (Ag and Au) as possible antileishmanial agents. These metals, still used in medicine, are soft Lewis acids and for

their properties are able to engage (as Sb(III)) the catalytic cysteines in a complex formation, thereby inhibiting the TR enzymatic activity. Virtual screening approaches have been used to find new competitive inhibitors of this enzyme; we and other group succeeded in finding compounds able to inhibit TR and kill the *Leishmania* in both amastigote and promastigote forms. High throughput screening (HTS) has been performed only on *T. cruzi* TR; HTS on *L. infantum* TR is ongoing in collaboration of the IRBM of Pomezia. We targeted also TXNPx, the enzyme essential for the parasite survival inside the human host since it reduces hydrogen peroxide produced by macrophage during the infection to water. It is difficult to find specific inhibitors for this enzyme for two reasons: it is rather homologous to the human peroxiredoxins, and its structure does not possess large cavities close to the active site. However, through structure-based drug design and HTD experiments we designed the first non-covalent inhibitors of trypanothione peroxidase I of *Leishmania* parasite.

These studies demonstrate that many compounds are ready for preclinical tests and for this reason it is the moment to invest more money in the research to develop new drugs against Leishmaniasis also in Italy, where *L. infantum* is spreading, and is a problem for the canine health.

*CNR- Istituto di Biologia e Patologia Molecolari (IBPM)
c/o Dipartimento di Scienze Biochimiche Università Sapienza

Bibliografia

- J. ALVAR, S. YACTAYO, C. BERN, (2006) *Leishmaniasis and poverty*, Trends Parasitol. 22, 552-7.
- P. BAIOTTO, G. COLOTTI, S. FRANCESCHINI, A. ILARI, (2009) *Molecular basis of antimony treatment in leishmaniasis*, J Med Chem. 52 (8) 2603-12.
- P. BAIOTTO, S. FRANCESCHINI, A. ILARI, G. COLOTTI, (2009) *Trypanothione reductase from Leishmania infantum: cloning, expression, purification, crystallization and preliminary X-ray data analysis*, Protein Pept Lett. 16 (2):196-200.
- P. BAIOTTO, G. POCE, S. ALFONSO, M. COCOZZA, G. C. PORRETTA, G. COLOTTI, M. BIAVA, F. MORACA, M. BOTTA, V. YARDLEY, A. FIORILLO, A. LANTELLA, F. MALATESTA, A. ILARI, (2013) *Inhibition of Leishmania infantum trypanothione reductase byazole-based compounds: a comparative analysis with its physiological substrate by X-ray crystallography*, ChemMedChem. 8 (7):1175-83.
- M. BRINDISI, S. BROGI, N. RELITTI, A. VALLONE, S. BUTINI, S. GEMMA, E. NOVELLINO, G. COLOTTI, G. ANGIULLI, F. DI CHIARO, A. FIORILLO, A. ILARI, G. CAMPANI, (2015) *Structure-based discovery of the first non-covalent inhibitors of Leishmania major trypanothione peroxidase by high throughput docking*, Sci Rep. 7 5:9705.
- G. COLOTTI, P. BAIOTTO, A. FIORILLO, A. BOFFI, E. POSER, F.D. CHIARO, A. ILARI, (2013) *Structural insights into the enzymes of the trypanothione pathway: targets for antileishmaniasis drugs*, Future Med Chem, 5 (15), 1861-75.
- S. DAUNES, C. D'SILVA, H. KENDRICK, V. YARDLEY, S.L. CROFT, (2001) *QSAR study on the contribution of log P and E(s) to the in vitro antiprotozoal activity of glutathione derivatives*, J Med Chem. 44 (18):2976-83.
- P. DESJEUX, (2004) *"Leishmaniasis"* Nat Rev Microbiol., 2, 692.
- C. DUMAS, M. OUELLETTE, J. TOVAR, M.L. CUNNINGHAM, A.H. FAIRLAMB, S. TAMAR, M. OLIVIER, B. PAPADOPOULOU, (1997) *Disruption of the trypanothione reductase gene of Leishmania decreases its ability to survive oxidative stress in macrophages*, EMBO J. 16 (10):2590-8.
- A.H. FAIRLAMB, P. BLACKBURN, P. ULRICH, B.T. CHAIT, A. CERAMI, (1985) *Trypanothione: a novel bis(glutathionyl)spermidine cofactor for glutathione reductase in trypanosomatids*, Science. 227 (4693):1485-7.
- A. FIORILLO, G. COLOTTI, A. BOFFI, P. BAIOTTO, A. ILARI, (2012) *The crystal structures of the trypanothione-trypanothione peroxidase couple unveil the structural determinants of Leishmania detoxification pathway*, PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(8):e1781.
- P.K. FYFE, S.L. OZA, A.H. FAIRLAMB, W.N. HUNTER, (2008) *Leishmania trypanothione synthetase-amidase structure reveals a basis for regulation of conflicting synthetic and hydrolytic activities*, J Biol Chem. 283 (25), 17672-80.
- M. GRAMICCIA, L. GRADONI, (2005) *The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control*, Int J. Parasitol., 35, 1169-80.
- P.J. GUERIN, P. OLLIARO, S. SUNDAR, M. BOELAERT, S. L. CROFT, P. DESJEUX, M. K. WASUNNA, A. D. BRYCESON, (2002) *Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda*, Lancet Infect Dis. 2,494-501.
- P.J. HOTEZ, J.H. REMME, P. BUSS, G. ALLEYNE, C. MOREL, J.G. BREMAN, (2004) *Combating tropical infectious diseases: report of the Disease Control Priorities in Developing Countries Project*, Clinical Infectious Diseases, 38, 871-8.
- A. ILARI, A. FIORILLO, P. BAIOTTO, E. POSER, G. ANGIULLI, G. COLOTTI, (2015) *Targeting polyamine metabolism for finding new drugs against leishmaniasis: a review*, Mini Rev Med Chem. 15 (3), 243-52.
- L.R. KRAUTH-SIEGEL, M.A. COMINI, T. SCHLECKER, (2007) *The trypanothione system*, Subcell Biochem. 44, 231-51.
- J. KUBAR, K. FRAGAKI, (2005) *Recombinant DNA-derived leishmania proteins: from the laboratory to the field*, Lancet infect. Dis. 5, 107-14.
- C. KUNICK, K. LAUENROTH, K. WIEKING, X. XIE, C. SCHULTZ, R. GUSIO, D. ZAHAREVITZ, M. LEOST, L. MEIJER, A. WEBER, F.S. JØRGENSEN, T. LEMCKE, (2004) *Evaluation and comparison of 3D-QSAR CoMSIA models for CDK1, CDK5, and GSK-3 inhibition by paullones*, J Med Chem. 47 (1):22-36.
- E.M. LOURIE, W. YORKE, (1939) *Studies in chemotherapy XXI. The trypanocidal action of certain aromatic diamidines*, Ann. Trop. Med.

Parasitol. 33, 289–304

G. LOWE, A.S. DROZ, T. VILAIVAN, G.W. WEAVER, L. TWEEDALE, J.M. PRATT, P. ROCK, V. YARDLEY, S.L. CROFT (1999) Cytotoxicity of (2,2':6',2''-terpyridine)platinum(II) complexes to *Leishmania donovani*, *Trypanosoma cruzi*, and *Trypanosoma brucei*, J Med Chem. 42 (6):999-1006.

H.W. Murray, J.D. Berman, C.R. Davies, N.G. Saravia (2005) "Advances in leishmaniasis." Lancet, 366, 1561-77.

M. NAVARRO, C. HERNÁNDEZ, I. COLMENARES, P. HERNÁNDEZ, M. FERNÁNDEZ, A. SIERRAALTA, E. MARCHÁN, (2007) Synthesis and characterization of [Au(dppz)₂]Cl₃. DNA interaction studies and biological activity against *Leishmania (L) mexicana*, J. Inorg Biochem. 101 (1):111-6.

S.L. OZA, S. CHEN, S. WYLLIE, J.K. COWARD, A.H. FAIRLAMB (2008) ATP-dependent ligases in trypanothione biosynthesis-kinetics of catalysis and inhibition by phosphinic acid pseudo-peptides, FEBS J. 275 (21):5408-21.

C.H. PAI, B.Y. CHIANG, T.P. KO, C.C. CHOU, C.M. CHONG, F.J. YEN, S. CHEN, J.K. COWARD, A.H. WANG, C.H. LIN, (2006) Dual binding sites for translocation catalysis by *Escherichia coli* glutathionylspermidine synthetase, EMBO J., 25, 5970-82.

P. SAUDAGAR, P. SAHA, A.K. SAIKIA, V.K. DUBEY, (2013) Molecular

mechanism underlying antileishmanial effect of oxabicyclo[3.3.1]nonanones: inhibition of key redox enzymes of the pathogen, Eur J Pharm Biopharm. 85 (3 Pt A):569-77.

C.H. SMORENBURG, C. SEYNAEVE, M. BONTENBAL, A.S. PLANTING, H. SINDERMAN, J. VERWEIJ, (2000) Phase II study of miltefosine 6% solution as topical treatment of skin metastases in breast cancer patients, Anticancer Drugs. 11(10):825-8.

D. SPINKS, E.J. SHANKS, L.A. CLEGHORN, S. MCELROY, D. JONES, D. JAMES, A.H. FAIRLAMB, J.A. FREARSON, P.G. WYATT, I.H. GILBERT, (2009) Investigation of trypanothione reductase as a drug target in *Trypanosoma brucei*, ChemMedChem. 4 (12):2060-9.

L.S. TORRIE, S. WYLLIE, D. SPINKS, S.L. OZA, S. THOMPSON, J.R. HARRISON, I.H. GILBERT, P.G. WYATT, A.H. FAIRLAMB, J.A. FREARSON, (2009) Chemical validation of trypanothione synthetase: a potential drug target for human trypanosomiasis, J Biol Chem. 284 (52):36137-45.

J. VERWEIJ, A. PLANTING, M. VAN DER BURG, G. STOTER, (1992) A dose-finding study of miltefosine (hexadecylphosphocholine) in patients with metastatic solid tumours, J Cancer Res Clin Oncol. 118 (8):606-8.

G. YAMEY, E. TORREELE, (2007) The world's most neglected diseases, BMJ, 335, 269-270.

COMUNICARE INFORMAZIONI, TECNOLOGIA, VERITÀ

di ROBERTO VACCA*

L'era digitale non è una novità del nostro tempo: cominciò migliaia di anni di anni fa con la scrittura. I simboli alfa-numerici esprimono parole, quantità e relazioni - non suggeriscono analogie con immagini e diagrammi. Siamo diventati *homo sapiens* e abbiamo cominciato ad articolare parole. Siamo diventati ben più *sapiens* con le parole scritte.

Da decenni il progresso epocale è stata l'*Elaborazione Elettronica dei Dati*. A velocità alte e crescenti trattiamo i simboli, li registriamo su supporti esterni, li elaboriamo, li correggiamo, li trasmettiamo. Li ricerchiamo e li reperiamo. Fino a pochi anni fa i simboli immessi nei computer erano scelti da tastiera, elaborati da programmi o codificati elettronicamente a partire da testi scritti. Ora con i simboli evochiamo anche immagini colorate, video, audio e li trattiamo in modi flessibili. Toccare certe icone equivale a impartire ordini e istruzioni ma le nostre scelte sono talora imprecise e il risultato è preterintenzionale. Usiamo anche comandi analogici: tocchia-

mo col mouse o coi gesti o sfioriamo simboli sugli schermi.

I risultati di queste procedure sono in genere buoni: commettiamo errori occasionali e le conseguenze sono spesso più spiacevoli di quelle dello sbagliare tasto su una macchina da scrivere. L'uso delle icone è un ritorno alla barbarie antica e causa spesso malintesi e inconvenienti. Non sono gravi se ci occupiamo di cose semplici. Però la tecnologia progredisce: le tecniche, le macchine e il software nuovi sono tanti - in genere ottimi, anche se non tutti. Sono sempre più complessi e occorre parlarne in modo chiaro. Per farlo bisogna definire i termini usati.

I tecnici lo capirono moltissimi anni fa e introdussero le specifiche: descrizioni complete di macchine, processi, sistemi che ne definiscono il progetto elencando dimensioni e funzioni (di cui sono stabilite le tolleranze ammissibili), forma (definita da disegni o modelli), materiali impiegati e ogni caratteristica rilevante. Le specifiche sono essenziali per realizzare un progetto: chi compra l'oggetto che esse definiscono, esige che il costruttore o fornitore ne consegni una copia. Controlla che la macchina o il sistema sia esattamente conforme a esse. In caso contrario rifiuta di concludere l'acquisto se le discrepanze non vengono eliminate. Naturalmente oggi i documenti relativi sono registrati su computer e trasmessi via internet.

Prodotti di alta tecnologia vengono largamente acquistati

e usati da utenti privi di competenza tecnologica. molte funzioni di quei prodotti non sono nemmeno palesi. Usiamo macchine, automobili, orologi, elettrodomestici che contengono molti computer i quali effettuano funzioni definite da un software complesso che molti di noi non sarebbero in grado di capire, neanche se potessero leggerne i listati. I produttori definiscono, certo, le prestazioni di hardware e software in modo preciso però le specifiche relative vengono discusse solo con clienti che abbiano competenze tecniche adeguate. Non si entra in dettagli nelle descrizioni divulgative dei depliant pubblicitari o negli articoli su periodici più o meno specializzati.

Non è possibile descrivere struttura e funzionamento di macchine, computer e reti in un modo che sia comprensibile e utile a persone di livelli culturali molto diversi. È necessario produrre *ad personam* testi e illustrazioni: dettagliati e approfonditi per gli esperti; costituiti da regole empiriche per chi deve usarli ma non possiede nozioni adeguate; vaghi e pieni di similitudini per chi mira solo a una conoscenza superficiale. Già molti decenni fa milioni di persone guidavano bene l'auto e capivano le cause dei guasti senza avere idea di strutture meccaniche e di parametri tecnici. L'uso pervasivo dell'elettronica riserva oggi a pochissimi la conoscenza approfondita dei loro veicoli.

Gli oggetti delle comunicazioni sono stati chiamati "memi" da Richard Dawkins. I memi funzionano nelle menti e nei supporti registrati in modo simile a quello dei geni

in biologia: si replicano, si diffondono e si modificano mentre li trasmettiamo. Sono: idee, concetti, teorie, motivi musicali, frasi fatte, mode, modi di fabbricare, teorie, visioni del mondo, convinzioni, credenze, aderenti o no alla realtà. Li assorbiamo dal mondo e dai nostri simili; li modifichiamo, in meglio o in peggio, e li trasmettiamo di nuovo ad altri. I memi competono fra loro per trovare spazio nelle menti, negli scaffali di librerie, nei palinsesti radio e TV, nelle pubblicità.

Sopravvivono i memi più forti, resistenti: adatti. Il concetto di meme è utile, però i memi sono ben diversi dalle idee di Platone. perfette nel loro mondo. Ne girano versioni diverse: formali e approssimative, professionali e colloquiali, in trattati o espresse da frasi che tentano di definirli. I comunicatori di alto livello usano testi scritti corredati da disegni e foto e trasmettono idee e conoscenza ai livelli che scelgono. Disseminano memi validi e utili. Non sempre con l'impiego simultaneo di più strumenti multimediali conseguiamo una qualità più alta: fotografie ben concepite e ad alta definizione possono essere più efficaci di un video i cui tempi non siano congeniali all'utente. Anche un testo scritto permette al lettore di assorbirlo in modo asincrono con i suoi tempi, cosa più ardua con un audio (cui aggiunge poco il video associato che mostra l'oratore).

Un meme può essere definito dal nome di un oggetto nuovo (cronometro, pc, drone, smartphone, tablet) o anche dal nome commerciale dell'oggetto prodotto da una data azienda (jeep, iPad, Googleglass). Diamo per scontato che questi nomi siano noti senza doverli definire e nemmeno alludere alle specifiche degli oggetti. Nell'edizione del 1738 del Dizionario della Crusca, c'era la definizione di "Asino: sost. m. *Animal noto*". Il fatto che fosse noto non implicava che i lettori conoscessero anatomia e fisiologia dell'animale: lo conoscevano perché ne avevano visti tanti che tiravano carretti.

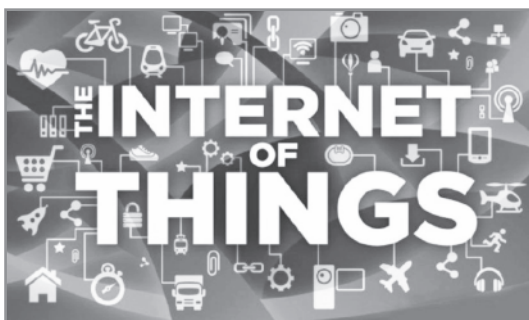
Per comprendere le descrizioni fatte da altri dobbiamo conoscere le parole che usano. Dobbiamo studiare fino a formarci immagini mentali dei rapporti fra cose e dei rapporti fra cose e parole. Gli uomini creano macchine e sistemi nuovi. Occorrono parole nuove per occuparsi delle macchine e dei sistemi nuovi creati di continuo ma non basta impararne i nomi per capire che cosa siano, come funzionino, in quante varianti esistano. Si diffondono, invece, petizioni di principio: con un solo aggettivo o con una sequenza di poche parole si pretende di definire oggetti e insiemi molto complessi.

L'aggettivo "smart" (intelligente, brillante, efficace) è laudativo e troppo consumato. Si applica a tanti smartphone diversi e alle "smartcity", le città cablate con Tecnologie dell'Informazione e della Comunicazione (ICT). Dà un'idea generica: non è una specifica. Si utilizza anche per applicazioni inefficaci, mal concepite.

L'enorme ricchezza di misure, numeri, statistiche offerta dalla ICT viene presentata come un'entità benefica universale:



Nel suo libro *Il gene egoista*, l'etologo Richard Dawkins ha introdotto il termine meme per descrivere una unità base dell'evoluzione culturale umana analoga al gene, unità base dell'evoluzione biologica, in base all'idea che il meccanismo di replica, mutazione e selezione si verifichi anche in ambito culturale.



Gli oggetti (le "cose") si rendono riconoscibili e acquisiscono intelligenza grazie al fatto di poter comunicare dati su se stessi e accedere a informazioni aggregate da parte di altri oggetti. Le sveglie suonano prima in caso di traffico, i vasetti delle medicine avvertono se si dimentica di prendere il farmaco. Tutti gli oggetti possono acquisire un ruolo attivo grazie al collegamento alla Rete.

"big data". Attingere a essa dovrebbe risolvere ogni problema: non è così. Il controllo di qualità sui dati è disuniforme, talora assente. Quella ricchezza si sfrutta bene solo se si diviso adeguate procedure di valutazione e analisi. Accediamo a essa tramite Internet: miliardi di miliardi di parole che rispecchiano il mondo – e occorre saperne valutare la qualità.

Oggi è possibile etichettare miliardi di prodotti, macchine, monumenti e accedere direttamente alle informazioni relative. Si chiama *Internet of Things* – *Internet delle Cose*. Già collega miliardi di oggetti offrendo al pubblico modi più veloci e pratici di ottenere e gestire oggetti e servizi. È stata creata una *Global Standard Initiative* per uniformare soluzioni e procedure ma si incontrano ancora realizzazioni disuniformi e incompatibili. I nomi non sono conseguenza delle cose.

Esistono problemi di affidabilità non

solo per i numeri ma anche per testimonianze di eventi e per asserzioni di ogni provenienza. Vanno studiati i modi per giudicare questioni opinabili. Queste possono apparire discutibili perché si tratta di argomenti specialistici: se non ne siamo esperti, dovremo credere sulla parola a qualche specialista autorevole. Per scegliere esperti a cui credere occorre formarsi efficaci criteri di giudizio, il che è più facile per chi dispone già di una base culturale migliore. Ma, allora, dovremmo divisare piani ambiziosi per studiare la cultura e per migliorarla nel mondo.

Comunicare innovazioni, descrizioni di oggetti ad alta tecnologia, sviluppi di processi socio-economici e organizzativi è più agevole se i nostri destinatari, e il pubblico in genere, ne sanno di più. Lo scopo finale è quello di usare più cervello e meno forza bruta. È una buona ricetta, serve a tutti: in azienda, in casa, a scuola. Molte cose importanti non si possono misurare affatto: è inevitabile analizzarle e parlarne in modo discorsivo. Qualunque sia il settore di cui ci occupiamo, tecnologia, commercio, storia, sociologia o economia, è bene citare numeri affidabili. I dati misurati funzionano come pezze d'appoggio per le tesi e i discorsi presentati. Non sostengo certo che presentare dati numerici e tabelle basti per avere sempre ragione. Ci sono anche autori che riescono a imbrogliare il pubblico proprio con i perversi numeri che citano.

La comunicazione è la linfa di ogni attività umana. Occorre, però, anche riformare la società in modo che si comunichi di più e meglio. Sarà una società in cui i concetti costruttivi non si perdono in sabbie aride ma proliferano e si arricchiscono. Sarà una società che riprende la tradizione dell'Agora ateniese, la piazza in cui discutevano filosofi e geometri, fisici e politici: in cui si creano le radici della nostra civiltà. Possiamo fare di meglio: la tecnologia offre oggi belle occasioni di costruire piazze più efficaci, intelligenti, formative, aperte.

*Fisico e Divulgatore scientifico

NUOVE DROGHE PER I GIOVANI

La nuova fotografia degli adolescenti europei (dati 'ESPAD'): mentre diminuisce il consumo di alcolici e tabacco, resta stabile, ma a livelli elevati, l'assunzione di droghe. Anzi le nuove droghe (Nps) sono oramai più diffuse delle tradi-

zionali quali le amfetamine, ecstasy, cocaina e Lsd. Pertanto è evidente la forte preoccupazione per la diffusione tra gli studenti europei -tra i 15 e i 16 anni- delle nuove sostanze psicoattive (Nps).

Ciò è quanto emerge, appunto, dall'ultimo rapporto ESPAD (*European School Survey Project on Alcohol and*

other Drugs) che ha analizzato 35 Paesi europei con un totale di quasi 100 mila studenti. L'indagine ha avuto luogo nel 2015 e vi hanno partecipato appunto circa 100 mila studenti in forma anonima data la natura e la delicatezza della materia, sicuramente al di fuori della legalità. La rilevazione "italiana" di Espad, la sesta, è stata condotta anche questa volta dall'Istituto di fisiologia clinica del Consiglio nazionale delle ricerche (Ifc-Cnr) ed è stata presentata presso l'Agenzia europea per il monitoraggio del fenomeno droga (Emcdda) nel corso di un incontro sui consumi di sostanze psicoattive.

«Lo studio si ripete ogni quattro anni ed è ormai in grado di fornire le tendenze nelle ultime due decadi dei comportamenti a rischio degli adolescenti: assunzioni di sostanze tra cui tabacco, alcol, droghe illecite, inalanti, prodotti farmaceutici e nuove droghe, utilizzo problematico di internet, gaming online e gioco d'azzardo» ha spiegato Sabrina Molinaro, ricercatrice dell'Ifc-Cnr e principal investigator italiano del progetto.

Preoccupa il *binge drinking*

Per quanto riguarda il consumo di tabacco tra gli adolescenti si osservano alcuni sviluppi positivi che s'inseriscono nel contesto delle politiche di contrasto degli ultimi 20 anni. La percentuale di fumatori quotidiani è

diminuita dal 21% al 12% (con un punto percentuale in più tra i maschi, un divario di genere che si è ridotto negli anni) e, tra questi, la percentuale di coloro che hanno iniziato prima dei 13 anni è scesa dal 10% al 4%. Nel dettaglio, in quest'ultima rilevazione, il 46% degli intervistati ha riferito di aver fumato almeno una volta nella vita mentre meno di un quarto (21%) si è dichiarato un '*fumatore corrente*' (facile dichiarazione visto che presuppone di aver fumato almeno una volta negli ultimi 30 giorni). Inoltre, nonostante le severe -sulla carta- normative in vigore in molti Paesi che regolano l'accesso degli adolescenti al tabacco, oltre il 60% dei ragazzi intervistati ha riferito di poterne trovare facilmente.

In Italia ad aver sperimentato l'uso del tabacco sarebbe stato il 58% degli studenti: nel 1995 questa percentuale si attestava intorno al 64. Il 37% avrebbe fumato almeno una volta nell'ultimo mese: una diffusione, quindi, molto più elevata rispetto alla media dei coetanei europei e, purtroppo, stabile nel tempo e ciò a differenza degli altri Paesi dove questo fenomeno ha fatto registrare considerevoli diminuzioni. Anche per quanto riguarda gli studenti che fumano quotidianamente, gli italiani rimangono stabili nel corso degli ultimi 20 anni: al 21%. Anche in questo caso un livello più elevato della media comunitaria.

Invece l'uso dell'alcol, come per il tabacco, pur rimanendo su livelli elevati mostra un trend positivo, ciò a partire dal 1995. Difatti tra gli adolescenti europei il consumo *una tantum* è diminuito dall'89% all'80% mentre l'uso corrente dal 56% al 48%. Purtroppo ed è quello che preoccupa la percentuale di *binge drinking* (5 o più bevute in una singola occasione) si è attestata agli stessi livelli di vent'anni prima anche se è diminuita rispetto al 2011 (per i ragazzi dal 44% a 37%; per le ragazze dal 38% al 33%). Il 35% degli intervistati (uno su tre, in pratica) ha riferito di aver praticato '*binge drinking*' nell'ultimo mese. Per aggravare le preoccupazioni: oltre tre quarti degli intervistati (78%) dichiarano di reperire facilmente alcolici.

In Italia, ad aver bevuto alcolici almeno una volta nella vita è stato l'84% degli studenti, in leggera diminuzione rispetto al piccolo del 2007 (90%) e all'anno base del 1995 (88%). Il consumo corrente interessa, invece, il 57% facendo registrare, finalmente, una prima diminuzione dal 2003 (63%). Non si osservano differenze per il *binge drinking* (34%).

L'uso di droghe è stabile a livelli elevati

In media il 18% degli studenti riferisce di aver assunto una sostanza illecita almeno una volta ma le percentuali tra i Paesi partecipanti all'indagine variano notevolmente: dal 6% al 37%. Dopo la generale tendenza al rialzo registrata tra il 1995 e il 2003, la diffusione del consumo di droghe è sostanzialmente stabile rimanendo quindi su livelli elevati: in 10 Paesi si supera il 25%, tra questi c'è l'Italia con un 28%.



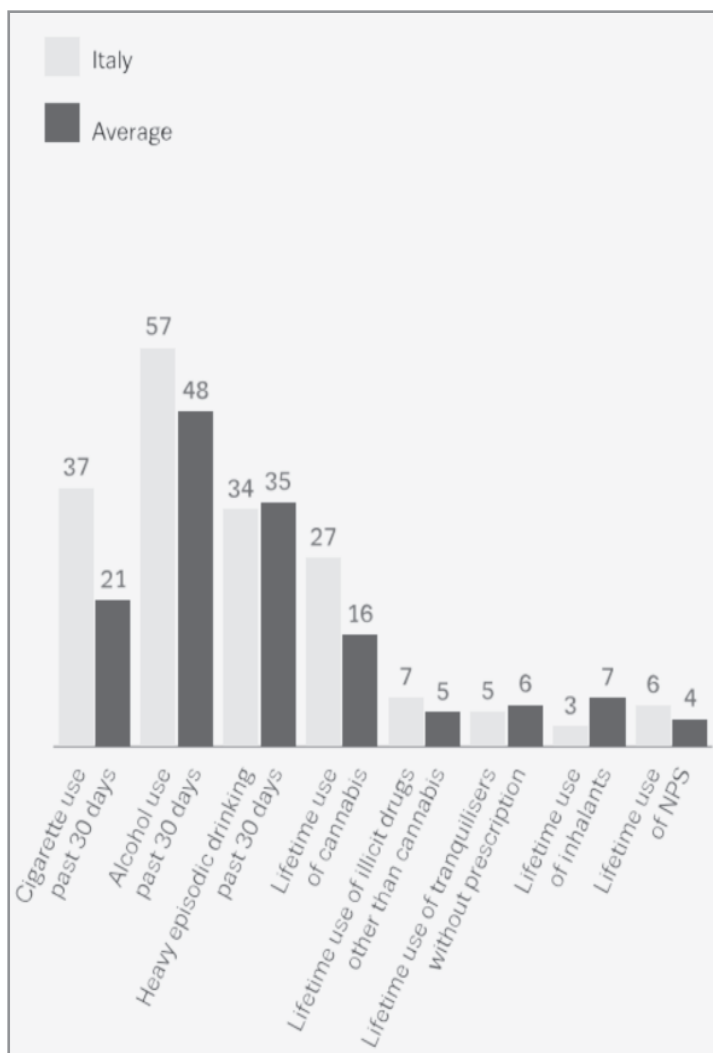
La sostanza più diffusa è la *cannabis*: riferisce di averla provata almeno una volta il 16% degli studenti (con medie nazionali che vanno dal 4% al 37%). Complessivamente in aumento da quell'11% registrato nell'anno base del 1995 però in calo rispetto all'anno orribilis del 2003 (19%). Il consumo negli ultimi 30 giorni è del 7% (medie nazionali dall'1% al 17%), in crescita dal 4% di vent'anni prima. Tre studenti su 10 considerano la cannabis facilmente disponibile, più di altre droghe: ecstasy (12%), cocaina (11%), amfetamine (9%), metamfetamine (7%) e crack (8%).

Il 4% degli studenti (dall'1% al 10%) ha sperimentato le nuove sostanze psicoattive almeno una volta mentre il 3% (dall'1% all'8%) ne ha riferito un uso recente (almeno una volta nell'ultimo anno). «In media, le Nps sembrano oramai più diffuse di altre sostanze come amfetamine, ecstasy, cocaina o Lsd, questo evidenzia la necessità di approfondire il monitoraggio delle nuove droghe che vengono quotidianamente immesse sul mercato» ha osservato Sabrina Molinaro «Sono disponibili sia in forma pura che in preparati e non sono inserite nella lista delle droghe controllate dalle Nazioni Unite, ma pongono rischi per la salute pubblica comparabili a quelle delle sostanze illegali già note. Esistono vari gruppi di nuove sostanze, tra le quali le più diffuse sono: cannabinoidi sintetici, catinoni sintetici, fenetilamine, ketamina e analoghi, piperazine. Tuttavia, il numero e la composizione delle Nps sono in continua evoluzione».

Anche nel Belpaese la sostanza illecita più diffusa è la cannabis: con una percentuale ben più alta rispetto al resto d'Europa (27% contro il 16%) e in netto aumento rispetto al 2011 (21%). Ad averla provata negli ultimi trenta giorni sarebbe stato il 15% degli adolescenti italiani, secondi solo ai coetanei francesi (17%). Il 5% dei nostri studenti riferisce di aver anche provato Nps almeno una volta nell'ultimo anno, attestandosi al sesto posto su 35 Paesi.

Internet e il gioco d'azzardo

Internet è oramai parte integrante della vita quotidiana degli adolescenti, per cui si



è deciso di indagare sul suo utilizzo con un focus sulle varie attività svolte online: dall'utilizzo dei social media al surfing, dallo streaming al gaming, al gioco d'azzardo nonché allo shopping. In media, gli studenti europei sono connessi quasi 6 giorni su 7 a settimana (che non siano connessi un giorno sembra "strano"). Le ragazze che frequentano regolarmente, ovvero più di tre (tre? Un po' pochini) giorni alla settimana, i social media sono più dei coetanei maschi (83% contro 73%). In tutti i Paesi, il gioco online è, invece, più diffuso tra i maschi (39% contro il 7%) che hanno anche riferito di giocare d'azzardo molto più delle coetanee: sia nell'ultimo anno (23% contro il 5%) che frequentemente (12% contro 2%).

Anche gli studenti italiani si connettono in media circa 6 giorni su 7 e l'attività prevalente (4 o più giorni alla settimana) è l'utilizzo dei social media: con l'80% degli studenti. Nell'utilizzo di internet segue il gaming (22%) mentre solamente un 3% riferisce di aver giocato frequentemente d'azzardo, in media con i valori rilevati a livello europeo.

notiziario

Idrocefalo: scoperta la causa

L'assenza della proteina Alix condurrebbe allo sviluppo dell'idrocefalo: una patologia malformativa del sistema nervoso centrale che ha un'incidenza di 1 su circa 1.500 nati vivi. A rivelarlo uno studio di un team che ha coinvolto l'Istituto di biomedicina e immunologia molecolare del Consiglio nazionale delle ricerche di Palermo (Ibim-Cnr), sotto il coordinamento della dr.ssa Alessandra d'Azzo del *St. Jude Children's Research Hospital di Memphis* (Usa). I risultati sono stati pubblicati sulla rivista *Nature Communications*.

«L'idrocefalo si manifesta come accumulo di liquido cefalo-rachidiano (liquor) all'interno delle cavità dei ventricoli cerebrali, accumulo che determina un incremento della pressione all'interno del cranio con conseguenze molto gravi per la qualità della vita» – ha spiegato Antonella Bongiovanni, ricercatrice Ibim-Cnr, tra gli autori del lavoro- «Sapevamo che questo stato è spesso causato da difetti del plesso corioideo (una struttura molto vascolarizzata presente all'interno dei ventricoli) nonché dell'epitelio che riveste i ventricoli cerebrali, difetti che

alterano l'equilibrio tra produzione e riassorbimento del liquido cerebrospinale. Ora con il nostro studio siamo andati all'origine di questo squilibrio scoprendo che a causarlo è la mancanza di una proteina». Dopo diversi anni di collaborazione, l'équipe di ricerca ha scoperto, infatti, una nuova funzione della proteina Alix nel cervello: le osservazioni sul modello murino ne hanno dato le prove. «Abbiamo creato un modello in cui è soppressa, a scopo di studio, l'espressione della proteina Alix e dopo un'attenta analisi abbiamo constatato che la mancanza di tale proteina in vivo comporta evidenti difetti nella formazione del citoscheletro (filamenti formati dalle proteine actina e miosina) e delle giunzioni cellula-cellula (tight junction)» – ha confermato Bongiovanni- «Queste alterazioni modificano la barriera epiteliale nel cervello dei topi con conseguente insorgenza dell'idrocefalo. In sostanza, il nostro studio dimostra che la proteina Alix assicura che le cellule di queste strutture cerebrali siano correttamente collegate e orientate per stabilire un'appropriata barriera epiteliale, condizione essenziale per mantenere la delicata omeostasi del liquor nel cervello».

Discalculia

È stata pubblicata su *Nature Communications* una ricerca dell'Istituto di neuroscienze del Consiglio nazionale delle ricerche (In-Cnr) e del Dipartimento di neuroscienze, psicologia, area del farmaco e salute del bambino dell'Università di Firenze. La ricerca ha evidenziato come il nostro cervello riconosca in automatico la numerosità, così come riconosce colori e forme. Le valutazioni della numerosità di una scolaresca, dei cioccolatini dentro una scatola, delle foglie rimaste su un albero sono compiti che di tanto in tanto nella vita risvegliano dentro di noi il senso del numero che però, in realtà, è sempre pronto all'azione: a scattare in modo automatico.

«Abbiamo mostrato ad alcuni soggetti delle schermate che contenevano tre nuvole di punti» – ha spiegato Guido Marco Cicchini, ricercatore dell'In-Cnr- «Due delle nuvole erano identiche tra di loro, una terza era diversa e i soggetti dovevano individuarla.

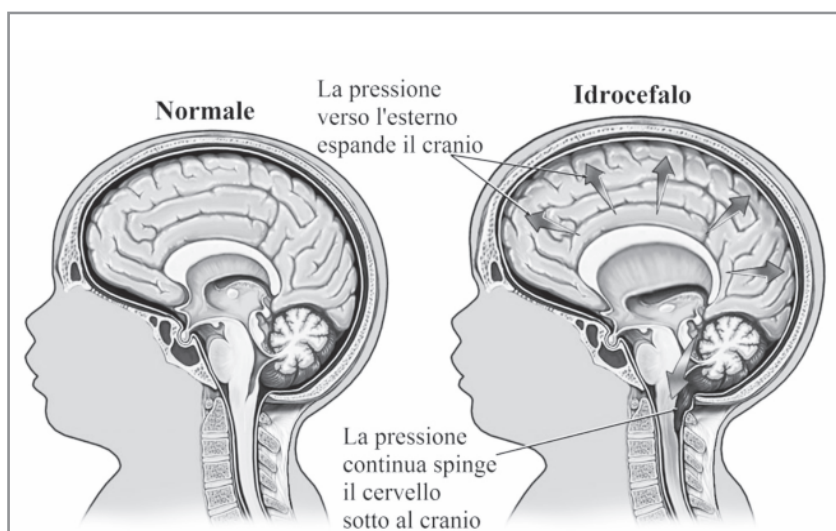
Le diversità potevano essere colte nella grandezza della nuvola, nella distanza tra i punti oppure nel numero dei punti.

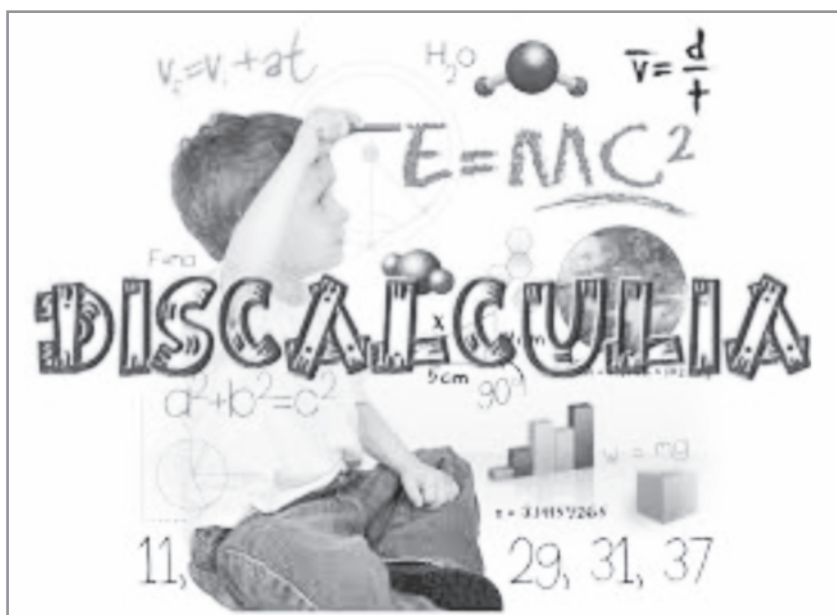
Abbiamo, così, rilevato che la caratteristica più importante che porta i soggetti a stabilire la diversità è proprio la numerosità.

Questo indica che il cervello possiede alcune categorie numeriche che si attivano in automatico quando ci si trova davanti a moltitudini di oggetti che costituiscono un aspetto primario di come guardiamo il mondo che ci circonda».

Lo studio è stato eseguito su una decina di soggetti sani sottoposti a circa 500 presentazioni ciascuno e ha dimostrato che i giudizi di area e di affollamento, spesso, sono poco affidabili e inadatti a fornire una stima numerica precisa.

«Sebbene la numerosità emerga come una caratteristica primaria e automatica, non sempre essa è





corretta. Circa il 4% della popolazione, infatti, è affetto da discalculia, un disturbo che impedisce sia i giudizi percettivi sia le operazioni matematiche» ha proseguito Cicchini. «Raffinare la comprensione per i numeri, servirà anche a progettare esercizi più mirati per allenare le capacità matematiche» ha concluso quindi David Burr, professore all'Università di Firenze. Una prospettiva questa, che potrebbe portare a ridurre l'attuale diffusa avversità per la scienza dei numeri.

Il coraggio della scienza

Il Consiglio nazionale delle Ricerche ha ricordato la figura e l'opera del suo primo presidente attraverso la mostra: *Vito Volterra. Il coraggio della scienza*, aperta dal 12 settembre al 9 novembre presso il Museo Ebraico di Roma. Vito Volterra: scienziato, senatore, fondatore del Cnr e della Società italiana per il progresso delle scienze (Sips), presidente dell'Accademia dei Lincei. Matematico, pioniere dell'analisi funzionale e della biomatematica, un autorevolezza scientifica e visione strategica, perseguendo l'obiettivo di una società basata su un forte rapporto tra università, ricerca pubblica, politica e industria. Fu animato dalla convinzione dell'unicità della cultura e del suo ruolo di volano dello sviluppo

coinvolgendo nuovi campi di studio in una visione di respiro ampio e internazionale. Non minore fu il suo coraggio civile. L'esposizione, progettata e organizzata dall'Ufficio stampa del Cnr, ha voluto ripercorrere le tappe salienti della vita dello scienziato attraverso documenti, immagini, oggetti e video. Dagli anni giovanili (vinse la cattedra all'Università di Pisa a 23 anni) all'eredità scientifica, dalla sua statura di scienziato internazionale al trasferimento a Roma, dai momenti privati come il matrimonio con Virginia Almagià - e i soggiorni nel villino di Ariccia - alle cariche nelle più prestigiose istituzioni italiane e mondiali. Dall'impegno come volontario nella Grande Guerra, alla nascita del Consiglio Nazionale delle ricerche nel 1923, fino al periodo del Fascismo: Volterra firmò il Manifesto degli intellettuali antifascisti e rifiutò di prestare il giuramento di fedeltà imposto dal regime ai professori universitari, subendo l'estromissione da tutti gli incarichi pubblici. Le sue condizioni di vita peggiorarono con l'emanazione delle leggi razziali nel 1938. La mostra è stata curata da Sandra Fiore e Maurizio Gentilini, con il coordinamento di Marco Ferrazzoli e la collaborazione, tra gli altri, dell'Accademia dei Lincei, da dove proviene la maggior parte dei documenti. È stata realizzata in collaborazione

con il Museo Ebraico nell'ambito del Festival Internazionale di cultura e letteratura ebraica di Roma (10-14 settembre) con la previsione, tra gli altri appuntamenti, di una mostra su Rita Levi Montalcini nonché di incontri a tema quali *La scienza in cucina. Dalla terra allo spazio o Guardare il futuro* con una conversazione con Mauro Moretti, ceo Leonardo-Finmeccanica, o la proiezione di filmati come *Der Golem* di Paul Wegener, con sonorizzazione dal vivo, o di performance teatrale di Ketty di Porto e Alessandro Vantini. «L'autorevolezza scientifica dava a Volterra quell'autorità "politica" che gli consentì di realizzare, in particolare con l'istituzione del Cnr, il suo sogno visionario di una nuova società basata sulla scienza» -commenta Massimo Inguscio, Presidente del Cnr- «Alcune vicende illustrate nella mostra si prestano a considerazioni utili per i tempi presenti: l'importanza della mobilità, le relazioni internazionali, l'interdisciplinarietà, la sinergia tra enti e istituzioni diverse, l'unicità della cultura e il saper combinare creatività scientifica e senso strategico. La visione di Volterra è uscita vincente».



Un'esposizione celebra il matematico di fama internazionale (Ancona, 1860-Roma, 1940), pioniere dell'analisi funzionale e della biomatematica. Allestita presso il Museo Ebraico di Roma, inaugurata in occasione del Festival internazionale di letteratura e cultura ebraica, la mostra è visitabile dal 12 settembre al 9 novembre.



L'ESA ritrova Philae, il lander perduto di Rosetta

Dopo oltre un anno l'Agenzia Europea ha ritrovato la prima sonda a essersi posata su una cometa. Nel maggio del 2015, l'ESA perse ogni contatto con Philae, il lander della missione Rosetta. La missione fu per altro un successo: Philae riuscì ad atterrare sulla cometa 67P/Churyumov-Gerasimenko e iniziò a trasmettere dati relativi alla cometa stessa. Il problema fu che Philae finì in una fessura tra le rocce rimanendo in ombra, bloccata in un punto da cui non riusciva a ricevere abbastanza luce dal Sole da permettere ai pannelli solari di continuare a caricare le batterie. Sicché a un certo punto il lander si zittì.

L'ultima comunicazione avvenne sei mesi dopo che il contatto era stato perso la prima volta; poi più nulla. In base ai segnali radio ricevuti, gli scienziati dell'ESA hanno ipotizzato alcuni luoghi in cui Philae si poteva essere fermata ma, finora, non avevano a disposizione immagini a risoluzione sufficientemente elevata da fornire una conferma. Tutto ciò è cambiato lo scorso 2 settembre quando la sonda Rosetta è passata abbastanza vicina a 67P/Churyumov-Gerasimenko da poter scattare foto ad alta risoluzione del nucleo della cometa, permettendo anche di individuare il piccolo lander perduto. «Ora abbiamo la prova visiva che ci permetterà di inserire nel giusto contesto le analisi

effettuate da Philae durante i primi tre giorni sulla cometa» ha commentato Matt Taylore, uno dei responsabili della missione Rosetta.

Il ritrovamento è avvenuto proprio sul finire della missione Rosetta, che si è conclusa il successivo 30 settembre: in quel giorno la sonda ha iniziato a scendere verso la cometa, scattando foto della superficie con una risoluzione sinora mai raggiunta. Alla fine dell'avvicinamento la sonda Rosetta finirà la propria vita consumandosi su una regione di 67P/Churyumov-Gerasimenko chiamata Ma'at e caratterizzata da alcuni crateri attivi.

Il dissalatore a energia solare che salverà la California

Produce oltre 4 miliardi di litri

d'acqua potabile l'anno e si inserisce perfettamente nell'ambiente.

Si chiama The Pipe (La conduttura) uno dei più interessanti finalisti dell'edizione 2016 del concorso Land Art Generator di Santa Monica (California, USA).

Lo scopo del concorso è risolvere uno dei problemi più gravi che sta affrontando la California:

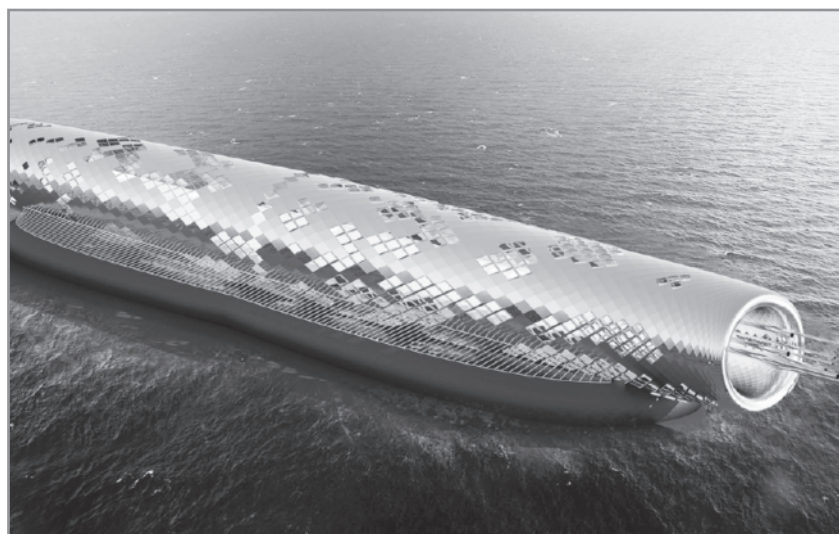
l'estendersi delle siccità e la conseguente necessità di una fornitura affidabile di acqua potabile, possibilmente installando impianti che non siano un pugno in un occhio per il panorama.

The Pipe vuole rispondere a queste esigenze.

Si tratta di un macchinario in grado di adoperare l'energia solare per dissalare e purificare l'acqua di mare trasformandola in acqua potabile grazie a un dispositivo elettromagnetico.

Progettato dai canadesi Khalil Engineers, The Pipe ha un aspetto che nelle intenzioni dei suoi creatori gli permette di inserirsi perfettamente nell'ambiente circostante, ossia l'Oceano Pacifico.

«Nella parte alta -spiegano i progettisti- dei pannelli solari forniscono l'energia necessaria per pompare l'acqua del mare attraverso un processo di filtrazione elettromagnetica al di sotto della passerella della piscina, fornendo acque salate ripulite ai vicini bagni termali e alla città l'acqua potabile di cui ha bisogno». I pannelli sono in grado di generare



fino a 10.000 MWh di energia l'anno, da utilizzare per produrre 4,5 miliardi di litri di acqua pulita nel corso di 12 mesi.

«Come risultato, abbiamo due prodotti: acqua pura e potabile, riversata direttamente nell'acquedotto cittadino principale, e acqua pulita con il 12% di salinità. L'acqua potabile è portata fino alla spiaggia, mentre l'acqua salata rifornisce i bagni termali prima di venir reimpressa nell'oceano attraverso un sistema intelligente di distribuzione, che riduce la maggior parte dei problemi generalmente legati all'immissione di acqua salata nel mare».

Identificate le alterazioni del dna coinvolte nei tumori

Lo studio è stato pubblicato sulla rivista *Nucleic Acids Research* e nasce dalla collaborazione tra l'Istituto di informatica e telematica del Cnr di Pisa e il Dipartimento di medicina sperimentale e clinica dell'Università degli Studi di Firenze. *Excavator2*: questo è il nome del nuovo algoritmo capace di identificare le regioni del DNA con delle anomalie nel numero di copie, le cosiddette *copy number variants* (Cnvs), coinvolte in moltissime patologie come tumori, malattie neurodegenerative, dello sviluppo e cardiovascolari.

L'algoritmo è stato sviluppato da un team di ricercatori dell'Istituto d'informatica e telematica dell'Area della ricerca di Pisa del Consiglio nazionale delle ricerche (Romina D'Aurizio e Marco Pellegrini) e del Dipartimento di medicina sperimentale e clinica dell'Università degli Studi di Firenze (Alberto Magi e Betti Giusti) ed è stato pubblicato sulla rivista scientifica internazionale *Nucleic Acids Research*.

Il nuovo metodo sfrutta i dati prodotti da tecnologie di sequenziamento di seconda generazione ('*Next-Generation Sequencing*', Ngs) con un approccio totalmente innovativo. «L'idea alla base del nostro algoritmo è stata quella di includere nell'analisi i dati che fino



a oggi erano considerati sequenze-spazzatura» -spiega Alberto Magi- «Queste sequenze, opportunamente elaborate, ci danno la possibilità di valutare la presenza di anomalie cromosomiche sull'intero genoma sequenziandone solo l'1% (esoma) con una notevole riduzione dei costi sperimentali».

«L'algoritmo *Excavator2*» -precisa Romina D'Aurizio- «è stato utilizzato per rianalizzare i dati di sequenziamento di popolazione (Progetto 1000 Genomi) e dei tumori (prodotti dal Cnio di Madrid) ottenendo risultati sorprendenti con prestazioni nettamente superiori a tutti gli altri metodi attualmente disponibili». La capacità di analisi del nuovo software apre a nuove collaborazioni nazionali e internazionali, quali a esempio, *Alleanza Contro il Cancro* <http://www.alleanzacontroilcancro.it/acc/>, attiva negli screening di pazienti oncologici, e il *The Qatar Genomes Project*, il più grande progetto di sequenziamento al mondo che prevede la caratterizzazione di più di 350,000 individui.

I segnali che predicono lo sviluppo della demenza

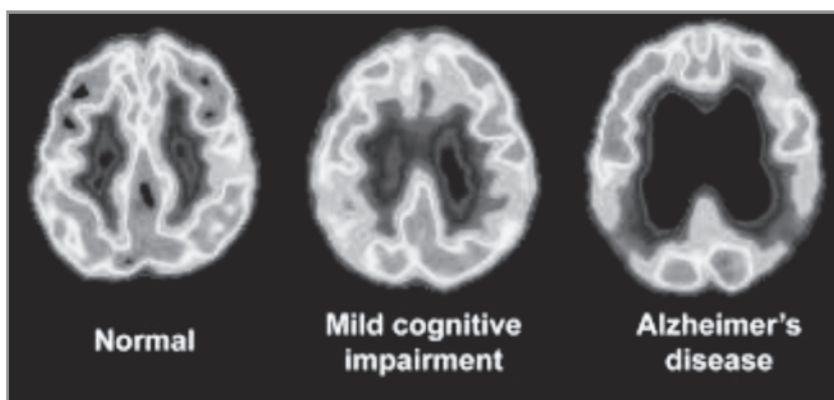
La difficoltà nello svolgere attività quotidiane più complesse del semplice lavarsi e vestirsi, come

maneggiare il denaro o cucinare, rivela con otto anni di anticipo lo sviluppo della demenza nei soggetti affetti da lieve deficit cognitivo. È quanto emerge da uno studio condotto nell'ambito del progetto *Ilsa (Italian Longitudinal Study on Aging)*, da Antonio Di Carlo dell'Istituto di neuroscienze del Consiglio nazionale delle ricerche (In-Cnr) e Domenico Inzitari dell'Università di Firenze, su 2.400 ultrasessantacinquenni, rappresentativi della popolazione anziana in Italia.

«La vita quotidiana presuppone lo svolgimento di attività elementari, quali lavarsi, vestirsi, alimentarsi, e di attività più complesse, definite strumentali, come usare il telefono, fare acquisti, preparare il cibo, effettuare le pulizie domestiche, utilizzare i mezzi di trasporto, maneggiare il denaro, assumere autonomamente eventuali terapie» -ha spiegato Di Carlo- «La ricerca ha dimostrato che avere problemi nelle seconde, le più complesse, permette di predire lo sviluppo di demenza in chi è affetto da Mci, e questo indipendentemente dall'età, dal sesso e dalla presenza di altre malattie».

Lo studio ha, inoltre, individuato un legame tra il numero di attività strumentali che creano problemi e lo sviluppo della demenza.

«Incontrare difficoltà in una sola delle attività complesse raddoppia il rischio di demenza mentre se le



attività interessate sono più di quattro il rischio aumenta di nove volte nei successivi otto anni» ha chiarito il ricercatore dell'In-Cnr. Lo studio Ilsa, che ha affrontato per primo a livello nazionale le problematiche relative all'invecchiamento e alle condizioni di salute degli over 65 italiani, ha fornito stime sulla frequenza della demenza nel nostro Paese. «In Italia le persone affette da questa patologia sono circa 700 mila e circa 150 mila i nuovi casi ogni anno; gli ultrasessantacinquenni affetti da deficit cognitivo lieve sono circa tre milioni: un anziano su quattro. Per loro il rischio di demenza è significativamente superiore rispetto agli anziani con funzioni cognitive normali» –ha conclude Di Carlo- «Questa ricerca fornisce informazioni utili per la messa a punto di interventi di prevenzione e trattamento, contribuendo così a ridurre i rilevanti costi umani, sociali ed economici di questa malattia».

Quattordicimila anni fa la fusione della calotta glaciale causò un brusco innalzamento del livello globale dei mari

Cnr, Ogs e Ingv protagonisti nella ricerca di frontiera in Artico con il *progetto Arca*, finalizzato a comprendere meglio il sistema climatico e i suoi cambiamenti investigando gli eventi estremi del passato e i processi che li hanno generati. Risale a circa 14mila anni or sono l'ultima grande fusione della calotta glaciale artica che

causò l'immissione negli oceani di grandi volumi di acque fredde e dolci, alterando la circolazione oceanica e innescando uno sconvolgimento climatico e ambientale fino alle zone tropicali. La conferma arriva dalle ricerche nell'ambito del Progetto Arca (*ARctic: present Climatic change and pAst extreme events*) i cui risultati sono stati presentati presso la sede del Ministero degli affari esteri e della cooperazione internazionale a Roma. Il progetto, finanziato dal Ministero dell'istruzione, università e ricerca, ha visto impegnati il Consiglio nazionale delle ricerche (Cnr), in qualità di coordinatore, l'Istituto nazionale di oceanografia e di geofisica sperimentale (Ogs) e l'Istituto nazionale di geofisica e vulcanologia (Ingv) con l'obiettivo di comprendere meglio i meccanismi che regolano la

fusione della calotta polare artica e il flusso di acqua di fusione glaciale negli oceani, quali importanti fattori capaci di forzare i cambiamenti climatici.

«A partire da 20 mila anni fa, durante l'ultima deglaciazione, tali cambiamenti nella circolazione oceanica hanno causato fasi di raffreddamento del nord Europa. Fino ad allora la calotta glaciale occupava tutto il Mare del Nord e si estendeva fino all'Europa settentrionale. Sciogliendosi ha alterato l'equilibrio ambientale dando origine a periodi particolarmente freddi. Le acque di fusione glaciale hanno causato anche il trasferimento di grandi quantità di sedimenti e repentini innalzamenti del livello globale degli oceani, come l'imponente evento avvenuto 14 mila anni fa in occasione del quale, nelle aree tropicali, le scogliere coralline registrarono un aumento di circa 20 metri del livello del mare nell'arco di soli 340 anni. Per la prima volta abbiamo trovato l'evidenza di quel catastrofico evento nei registri geologici delle aree polari» hanno illustrato Michele Rebesco e Renata G. Lucchi dell'Ogs, i due ricercatori che hanno coordinato le attività del progetto rivolte a ricostruire con accuratezza gli eventi estremi di scioglimento dei ghiacciai artici attraverso indagini oceanografiche, geofisiche e



geologiche a bordo della Nave Ogs-Explora e altre navi di ricerca straniere.

«I meccanismi che regolano la fusione della calotta polare artica e il flusso di acqua di fusione glaciale negli oceani sono molto complessi e la loro comprensione richiede l'integrazione di competenze multidisciplinari» -ha spiegato Stefano Aliani, oceanografo dell'Istituto di scienze marine del Cnr che ha coordinato l'integrazione delle attività portate avanti dai diversi gruppi di ricerca- «Il confronto tra i risultati ottenuti attraverso le osservazioni del presente e quanto ricostruito per il passato, permette di verificare i punti di forza e quelli di criticità dei modelli sviluppati».

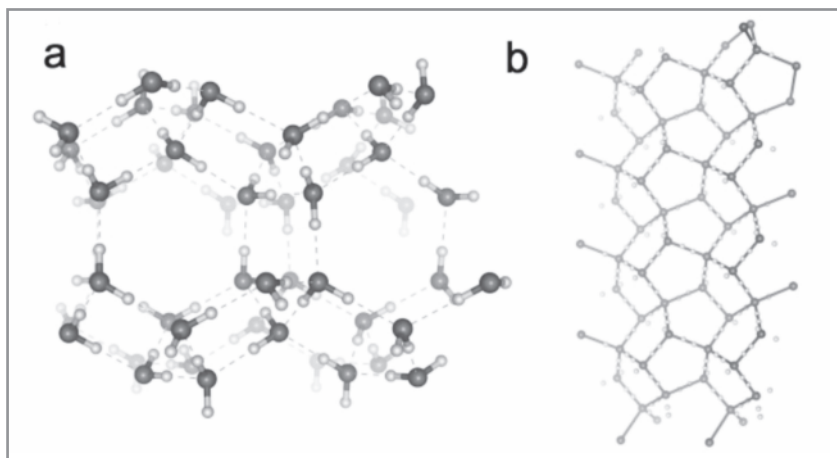
«L'interazione tra gli oceani e i grandi ghiacciai di sbocco nelle regioni polari contribuisce al bilancio globale del livello marino» ha aggiunto Stefania Danesi, geofisica dell'Ingv- «Attraverso lo studio dei dati sismici raccolti dalla rete sismica regionale Glisn (Greenland Ice Sheet Monitoring Network) è possibile osservare eventi di distacco di grandi iceberg e, con l'analisi congiunta di immagini satellitari, è possibile stimare le variazioni spaziali e temporali del volume di perdita di ghiaccio dai maggiori fronti attivi». L'Artico si sta riscaldando più rapidamente di qualsiasi altro luogo sulla Terra e questo si traduce in un altrettanto rapido cambiamento ambientale. Negli

ultimi anni, in particolare, appare evidente un'accelerazione dei cambiamenti, al punto che la possibilità che si ripetano eventi estremi non è più un'ipotesi remota. La piena comprensione del sistema climatico e delle forzanti che lo guidano è condizione essenziale per poter prevedere realistici scenari a breve-medio termine.

Prodotta una nuova forma di ghiaccio

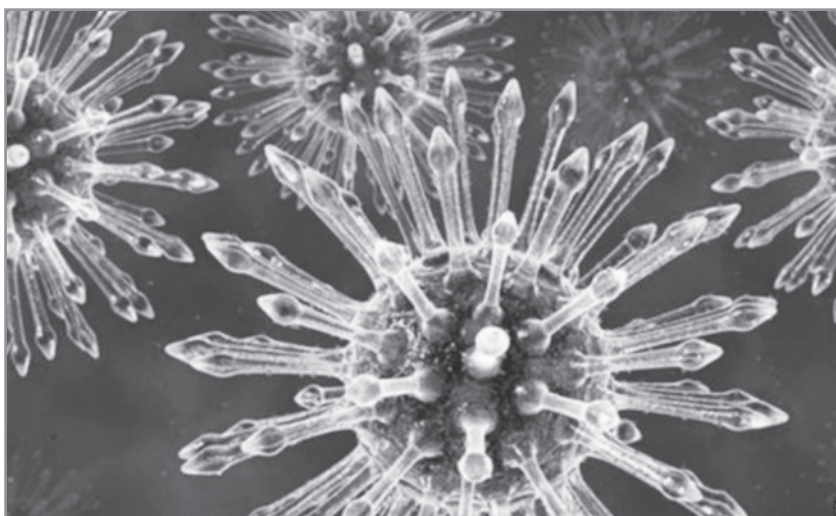
I ricercatori dell'Isc-Cnr hanno osservato una nuova forma cristallina di H_2O , molto porosa, in grado di assorbire idrogeno e altri gas. La scoperta, illustrata su Nature Communications, apre la strada ad applicazioni nel campo delle energie pulite. Apparentemente è identico alla neve ma la sua struttura molecolare è diversa: si tratta di una nuova forma di ghiaccio, chiamata *ghiaccio XVII*, svelata da uno studio dell'Istituto dei sistemi complessi del Consiglio nazionale delle ricerche (Isc-Cnr) di Firenze. «Sono note almeno 16 forme di ghiaccio, con diverse strutture cristalline, che si ottengono cambiando pressione e temperatura. Tutte, tranne il ghiaccio ordinario, si formano ad alta pressione» -ha spiegato Lorenzo Ulivi, ricercatore Isc-Cnr e tra gli autori dello studio- «La differenza tra queste forme sta

nella struttura microscopica, cioè nella disposizione delle molecole di acqua, più precisamente, nella disposizione degli atomi di ossigeno delle molecole, che formano in ogni caso una struttura geometrica ordinata e periodica, il cosiddetto reticolo cristallino, come accade in tutti i cristalli». Il ghiaccio XVII, come tutti gli altri, è composto solo da acqua ma per ottenerlo occorre idrogeno ad alta pressione, dopodiché è stabile a pressione ambiente e a bassa temperatura, cioè al di sotto di 120 K (-153°C). Presenta, inoltre, una caratteristica che i ricercatori pensano sarà utile per applicazioni nel campo dell'energia pulita: «Ha infatti una struttura diversa da quella di tutti gli altri, è molto poroso e, quindi, può assorbire e desorbire gas anche a bassa pressione, senza cambiare la sua struttura» -ha evidenziato il ricercatore dell'Isc-Cnr- «La prima applicazione a cui abbiamo pensato è, quindi, l'immagazzinamento dell'idrogeno per applicazioni energetiche. Questo ghiaccio può accumulare e restituire ripetutamente l'idrogeno e ne può contenere fino al 50% in proporzione all'acqua (una molecola di idrogeno ogni due di acqua) che corrisponde a più del 5% in peso. Abbiamo inoltre osservato che il ghiaccio XVII assorbe con analoga facilità anche azoto e altri gas, caratteristica promettente per applicazioni nel campo della separazione industriale di gas».



Guarire dall'HIV

Alcuni ricercatori britannici potrebbero aver trovato la cura per l'AIDS: sarebbe un quarantatreenne inglese il primo uomo a essere stato curato dal virus dell'HIV. L'uomo faceva parte di un gruppo di 50 persone sottoposte a cure sperimentali elaborate da un gruppo di ricercatori provenienti da cinque diverse università del Regno Unito. Il problema con le attuali terapie



basate su antiretrovirali è che esse funzionano contro i linfociti T attivi e infettati dall'HIV ma non sono in grado di agire contro le cellule T dormienti. Quindi, il corpo del paziente continua a replicare il virus. La terapia britannica, invece, «È progettata specificamente per ripulire il corpo da tutti i virus HIV, compresi quelli dormienti» come ha spiegato la professoressa Sarah Fidler dell'Imperial College di Londra. La cura ha due componenti chiave: il primo componente è un vaccino, che aiuta il corpo a riconoscere le cellule infettate dall'HIV; il secondo è un farmaco chiamato Vorinostat, che attiva i linfociti T dormienti. La dimostrazione che questa tecnica funziona starebbe nell'uomo "guarito", la cui identità resta chiaramente protetta dall'anonimato: anche se la guarigione dal virus deve ancora essere confermata definitivamente, i ricercatori affermano che il quarantatreenne è «cautamente emozionato» poiché gli esami condotti su di lui hanno mostrato che il virus è «svanito» dal suo sangue.

«Sarebbe meraviglioso se fossi davvero guarito» -avrebbe dichiarato l'uomo, pur preferendo restare nell'ombra, al Telegraph- «Ho fatto gli ultimi esami un paio di settimane fa e non c'era traccia del virus». Anche ammesso che tutto sia andato bene e che il virus non si ripresenti in futuro, perché si

possa dire di aver elaborato una terapia funzionante occorrerà ancora del tempo: i ricercatori calcolano che i test li terranno impegnati per i prossimi cinque anni.

in libreria

Circular economy: dallo spreco al valore

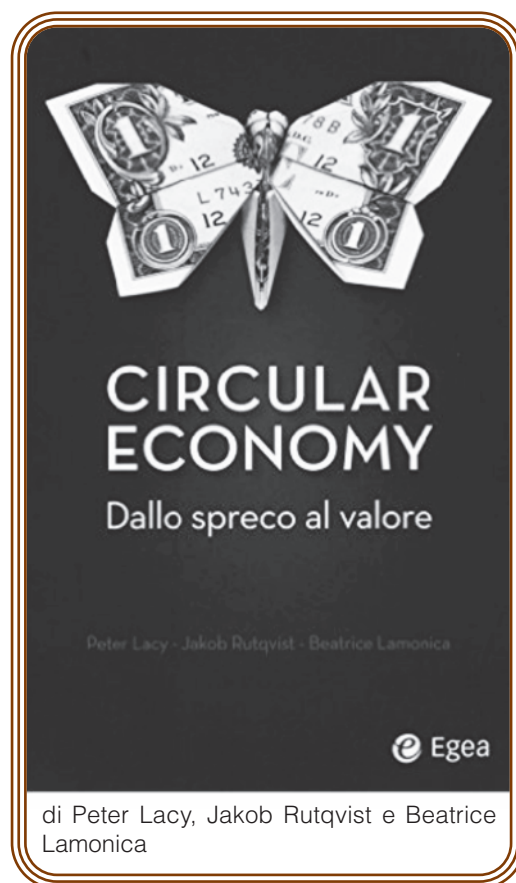
Il libro di Peter Lacy, Jakob Rutqvist e Beatrice Lamonica *Circular Economy. Dallo spreco al valore* è stato presentato alla Bocconi come una "rivelazione". Secondo Lacy, nuove salvifiche tecnologie digitali offrirebbero ottime possibilità di guadagno passando alla "circular economy".

Un dato è incontrovertibile: le risorse della Terra sono limitate e se si continuerà a produrre con le pratiche attuali, il forte incremento demografico, abbinato al boom della domanda di beni e servizi, i loro sfruttamento porterà ben presto a un *punto di rottura*. Così l'attuale modello di *crescita*

lineare sprecone mette in forse le capacità del pianeta di assorbire e smaltire i rifiuti. Da qui l'evidenza della necessità di un cambiamento nelle logiche di produzione e consumo: non si tratta, quindi e soltanto, di reinserire nel ciclo produttivo i "rifiuti" ma anche di ottimizzare l'utilizzazione delle risorse impiegate.

È fondamentale superare il concetto stesso di «scarto» che, anzi, non dovrebbe più esistere nelle linee produttive di qualsiasi bene. In questa direzione *Circular Economy* propone strategie disruptive in grado di dare un contributo sia al pianeta, sia ai profitti.

Gli autori avrebbero individuato cinque modelli di business che promuoverebbero una *crescita circolare* identificando, anche, le tecnologie e le capacità per raggiungere e mantenere quel *vantaggio competitivo* necessario a ciascuna industria. Dal progetto delle filiere a una diversa gestione degli scarti, dall'estensione del ciclo di vita del prodotto alla *sharing economy*, dall'impiego di risorse sostenibili alla concezione



di Peter Lacy, Jakob Rutqvist e Beatrice Lamonica

Le cosiddette **materie prime seconde** sono

costituite da scarti di lavorazione delle materie prime oppure da materiali derivati dal recupero e dal riciclaggio dei rifiuti. Una fonte primaria secondaria è una fonte di materie prime che derivano da scarti industriali di vario genere.

Un esempio molto comune è lo zolfo di scarto risultato a seguito dell'estrazione dei metalli dai suoi composti metalliferi (solfuri di piombo, di rame ecc...) che viene riutilizzato e smerciato a un prezzo più basso rispetto allo zolfo nativo, alimentando quello che è definito mercato delle materie prime secondarie.

del prodotto come servizio: ogni modello è illustrato dal racconto di numerosi casi ed esperienze concrete. Ciò dovrebbe fare di

queste pagine una lettura fondamentale per imparare a superare le sfide epocali legate all'applicazione su larga scala dei nuovi modelli circolari.

La digitalizzazione delle informazioni dovrebbe, quindi, permettere di abbattere le ultime barriere all'applicazione su *larga scala* di "riuso" e "riciclo".

Barriere che consisterebbero nei costi informativi, nel costo della manodopera e negli ostacoli alla collaborazione. Grazie al digitale, infatti, si dovrebbe poter sviluppare quel rilancio industriale basato sulla razionalizzazione delle risorse.

Certamente a noi italiani la domanda che "sorge spontanea" è: ma allora sino a oggi tutti gli operatori nel campo dei rifiuti a cosa sono serviti e cosa hanno fatto sino a ora?

Ma e "non per nulla" le lezioni dei tre autori nascono e sono destinate principalmente al sistema produttivo USA, tradizionalmente "crapulone" e "sprecone" grazie all'abbondanza di materie prime di cui sempre ha avuto disposizione. Ignari, gli autori e gli USA, dell'opera di "salvaguardia delle risorse" effettuata oramai da anni da migliaia di aziende, piccole e grandi, in Europa come anche in Italia.

In realtà il concetto di "economia circolare" è ben lungi dall'essere "totalmente" applicabile al nostro sistema industriale: la definizione di sistema economico circolare prevede un *apparato progettato per rigenerarsi da solo*. Per cui dovrebbe essere possibile reintegrare i flussi di materiali, cosa attualmente non possibile, basti pensare solo agli 80 milioni di barili di petrolio estratti ogni giorno, per non parlare del carbone e del gas naturale. Questi "flussi" si dirigono, in un solo verso, dal giacimento al consumo, senza possibilità di reintegro.

Quello che possiamo fare, per il momento, è cercare di ottimizzarne l'utilizzo e "ri" utilizzare quante più *"materie prime seconde"* con il riuso, il riciclo e il recupero. Ma proprio in questo tipo di economia gli USA sono molto indietro rispetto a noi e non è un caso che, negli articoli riguardanti il libro e,

stranamente, anche nella presentazione all'università Bocconi, non si sia mai sentito il termine "filiera".

Filiera è il termine che spiega i motivi della nostra efficienza in tema di "riuso" e della necessità del libro per le aziende USA che, almeno fino a oggi, non sono mai state delle *best practice* nel recupero e riuso.

Infatti il tessuto economico-industriale statunitense è formato da colossi, specializzati solamente nel creare profitti utilizzando materie prime a basso costo; mentre in Italia, la struttura industriale è molto più dispersa. Una struttura che forse ne penalizza la competitività a livello "world-wide" ma che garantisce una capacità strutturale di adattamento al cambiamento del contesto in cui opera (resilienza) come quello originato dalla scarsità delle materie prime che ha da sempre caratterizzato da sempre la nostra economia e che solamente adesso colpisce anche gli USA. Se si osservano alcuni settori del riciclo, quali quello del vetro, si possono rilevare due situazioni opposte: in USA, dove c'è grossa crisi, e in Italia, dove c'è crescita e salute. E ciò al netto delle famigerate sovvenzioni pubbliche che sono, però, presenti in entrambe le realtà. Il business del riciclo del vetro un USA risente proprio dell'assenza di una "filiera" composta dai diversi operatori titolari delle diverse operazioni che ne sono alla base: la *frantumazione*, la *fusion*, il *trasporto*, etc.

Purtroppo è sempre la "scarsità" a stimolare l'eccellenza e quasi mai la sola tecnologia: prova "provata" è il fatto che gli Stati USA del Sud -che stanno affrontando un'annosa e straordinaria siccità- sono oggi all'avanguardia nell'uso razionale dell'acqua.

L'estensione della vita del prodotto, la lunga durata dei beni, il ricondizionamento e la riduzione dei rifiuti sono concetti da sempre esistenti nel nostro sistema industriale e le nuove tecnologie, probabilmente, saranno utilizzate dalle nostre aziende in modo molto più efficace di quanto non sapranno fare i colossi USA.

La **SIPS - Società Italiana per il Progresso delle Scienze** - onlus

«ha per scopo di promuovere il progresso, la coordinazione e la diffusione delle scienze e delle loro applicazioni e di favorire i rapporti e la collaborazione fra cultori di esse», svolgendo attività interdisciplinare e multidisciplinare di promozione del progresso delle scienze e delle loro applicazioni, organizzando studi e incontri che concernono sia il rapporto della collettività con il patrimonio culturale, reso più stretto dalle nuove possibilità di fruizione attraverso le tecnologie multimediali, nella ricerca delle cause e nella rilevazione delle conseguenze di lungo termine dell'evoluzione dei fattori economici e sociali a livello mondiale: popolazione, produzione alimentare e industriale, energia e uso delle risorse, impatti ambientali, ecc.

Le origini della Società Italiana per il Progresso delle Scienze si ricollegano al periodo anteriore al nostro Risorgimento politico, allorquando nella nostra penisola, smembrata in sette piccoli Stati, i più eminenti uomini di Scienza e di Lettere solevano riunirsi in Congresso. Nel 1839, a Pisa, fu tenuta la prima Riunione degli scienziati italiani, celebrata dal Giusti, nei noti versi:

Di sì nobile congresso
Si rallegra con sè stesso
Tutto l'uman genere.

Ciò che costituì, fin da principio un'importante caratteristica delle Riunioni degli scienziati italiani, fu la larga partecipazione del pubblico colto, a fianco dei più illustri scienziati. E di ciò danno conferma gli Atti delle Riunioni, e le testimonianze degli scrittori, italiani e stranieri del tempo. Oltre a dibattere tematiche a carattere scientifico-tecnico e culturale, la SIPS pubblica e diffonde i volumi degli Atti congressuali e *Scienza e Tecnica*, palestra di divulgazione di articoli e scritti inerenti all'uomo tra natura e cultura.

Gli articoli, salvo diversi accordi, devono essere contenuti in un testo di non oltre 4 cartelle dattiloscritte su una sola facciata di circa 30 righe di 80 battute ciascuna, comprensive di eventuali foto, grafici e tabelle. Possono far parte della SIPS persone fisiche e giuridiche (università, istituti, scuole, società, associazioni e, in generale, enti) che risiedono in Italia e all'estero, interessate al progresso delle scienze e che si propongano di favorirne la diffusione (art. 7 dello statuto).

CONSIGLIO DI PRESIDENZA

Carlo Bernardini, *presidente onorario*; Maurizio Luigi Cumo, *presidente*; Luigi Berlinguer, *vicepresidente*; Barbara Martini, *amministratore*; Enzo Casolino, *segretario generale*; Mario Ali, Francesco Balsano, Vincenzo Cappelletti, Salvatore Lorusso, Elvidio Lupia Palmieri, Filomena Rocca, Antonio Speranza, Nicola Vittorio, *consiglieri*; Alfredo Martini, *consigliere onorario*.

Revisori dei conti: Antonello Sanò, Guglielmo Lucentini, Elena Maratea, *effettivi*; Roberta Stornaiuolo, *supplente*.

COMITATO SCIENTIFICO

Michele Anaclerio, Piero Angela, Mario Barni, Carlo Blasi, Maria Simona Bonavita, Federico Cinquepalmi, Mario Cipolloni, Irene Ferrari, Michele Lanzinger, Waldimaro Fiorentino, Gaetano Frajese, Gianfranco Ghirlanda, Mario Giacobazzo, Giorgio Gruppioni, Nicola Occhiocupo, Gianni Orlandi, Renato Angelo Ricci, Mario Rusconi, Cesare Silvi, Roberto Vacca, Bianca M. Zani.

SOCI

Possono far parte della SIPS persone fisiche e giuridiche (università, istituti, scuole, società, associazioni ed in generale, enti) che risiedono in Italia e all'estero, interessate al progresso delle scienze e che si propongano di favorirne la diffusione (art. 7 dello statuto).
