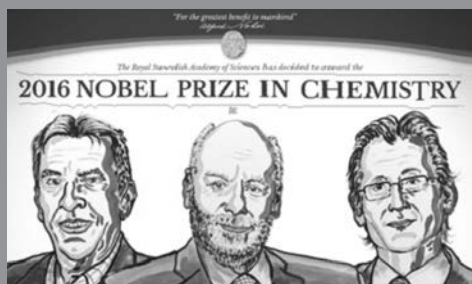


scienza e tecnica



TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE DELLA SOCIETÀ ITALIANA PER IL PROGRESSO DELLE SCIENZE

ANNO LXXX - N. 542 apr.mag.giu. 2017 - 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

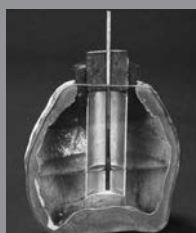


**FINALMENTE IL
NOBEL PER LA CHIMICA
ALLA CHIMICA, MA ...**

**LA STEATOSI EPATICA
NON ALCOLICA NELLA PRATICA CLINICA:
ASPETTI EPIDEMIOLOGICI
E INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO**

**DNA
NON È GIÀ TUTTO SCRITTO**

**ISOIPSE E INSIEMI
ANTROPOAMBIENTALI**



**GIORNATA DI STUDIO SULLA
CYBER SECURITY**

**SCOPERTO IL NUOVO GENE PER
SCLEROSI MULTIPLA E LUPUS**

**UN HUB PER LA SCIENZA
DEL PATRIMONIO CULTURALE**



scienza e tecnica

Sommario

- 1** Finalmente il Nobel per la chimica alla chimica, ma ...
- 2** La steatosi epatica non alcolica nella pratica clinica: aspetti epidemiologici e inquadramento diagnostico
- 11** La rivoluzione non fa sconti
- 15** DNA - Non è già tutto scritto
- 18** Isoipsie e insiemi antropoambientali

- 20** **notiziario**
 - Giornata di studio sulla *cyber security*
 - Così la materia soffice 'si rilassa'
 - Scoperto nuovo gene per sclerosi multipla e lupus
 - In Sardegna il futuro per la prevenzione delle malattie ereditarie
 - Radar satellitari e gps rilevano scorrimenti di faglie asismici
 - Un hub per la Scienza del patrimonio culturale

SCIENZA E TECNICA

trimestrale a carattere politico-culturale e scientifico-tecnico

Direttore Responsabile: Lorenzo Capasso

Direttore Scientifico: Clara Balsano

ANNO LXXX - N. 542 apr.mag.giu. 2017 - secondo trimestre 2017

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

FINALMENTE IL NOBEL PER LA CHIMICA ALLA CHIMICA, MA...

di MARGHERITA VENTURI*

Il Premio Nobel per la Chimica 2016 è andato a tre ricercatori -il francese Jean-Pierre Sauvage dell'Università di Strasburgo, lo scozzese trapiantato in America J. Fraser Stoddart in forza alla Northwestern University di Evanston e all'olandese Bernard L. Feringa dell'Università di Groningen- per i loro lavori su «progettazione e sintesi di macchine molecolari». Si tratta di sistemi formati da due o più molecole, opportunamente assemblate, in cui è possibile far avvenire movimenti meccanici di considerevole entità a comando, cioè fornendo energia.

Nonostante l'idea di costruire macchine molecolari fu teorizzata nel 1959 dal fisico Richard P. Feynman (R.P. Feynman, *Eng. Sci.*, 1960, 23, 22), premio Nobel per la Fisica nel 1965, la possibilità di realizzarle si è concretizzata con i progressi avvenuti in ambito chimico. Le macchine molecolari sono, infatti, la chiara dimostrazione della grande creatività che caratterizza il lavoro dei chimici e il risultato forse più eclatante delle recenti rivoluzioni che i chimici hanno attuato, mettendo nuove idee nei loro vecchi matracci e imparando a lavorare a livello molecolare come dei veri e propri ingegneri.

Questa ingegneria molecolare altro non è che la nanotecnologia dei chimici, «il connubio fra il talento sintetico dei chimici e una mentalità di tipo ingegneristico» come l'ha definita R. Hoffman, premio Nobel per la Chimica nel 1981. I chimici, dunque, hanno cominciato a utilizzare le molecole come vero e proprio materiale da costruzione perché i chimici conoscono molto bene le molecole, sanno costruirle, usarle e metterle assieme nel modo voluto per formare sistemi *supramolecolari* in grado di svolgere funzioni più pregiate di quelle che possono svolgere le singole molecole.

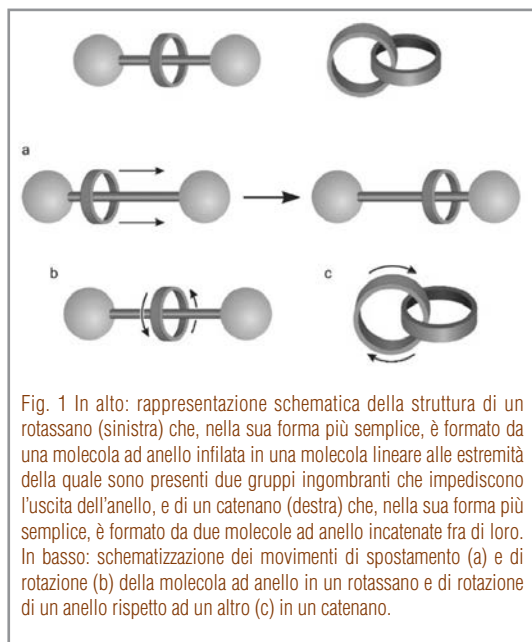
Alla base di questa ingegneria molecolare c'è, quindi, la chimica supramolecolare, nata non tanti anni fa, circa negli anni '80, e il cui padre indiscusso è Jean-Marie Lehn,

premio Nobel per la Chimica nel 1987. È interessante notare, però, che il concetto della chimica supramolecolare lo aveva già espresso Primo Levi nel suo romanzo. *La chiave a stella* (P. Levi, *La Chiave a Stella*, Einaudi, Torino, 1978, p. 151), dove, cercando di spiegare cosa fanno i chimici, dice: «... è più ragionevole arrivarci a poco per volta, montando prima due pezzi soli, poi il terzo e così via. Non abbiamo quelle pinzette che sovente ci capita di sognare la notte ... e che ci permetterebbero di prendere un segmento, di tenerlo ben stretto e diritto, e di montarlo nel verso giusto sul segmento che è già montato. Se quelle pinzette le avessimo, e non è detto che un giorno le avremo, saremmo già riusciti a fare delle cose graziose che fino ad adesso le ha fatte solo il Padreterno; per esempio montare non dico un ranocchio o una libellula, ma almeno un microbo o il semino di una muffa».

Oggi il chimico ha trovato le "pinzette" di cui parla Levi proprio nella chimica supramolecolare: non è riuscito a montare un ranocchio, una libellula e neppure un microbo e, forse, non ci riuscirà mai; ma ha fatto passi da gigante nell'arte di mettere assieme molecole per ottenere sistemi multicomponenti in grado di svolgere funzioni sofisticate. Le macchine molecolari sono il frutto più innovativo di quest'arte. Può sembrare cosa strana parlare di macchine molecolari ma in realtà qualsiasi organismo vivente contiene macchine molecolari che lo fanno muovere, vivere: le cellule del nostro corpo hanno centinaia di differenti tipi di macchine molecolari, ciascuna specializzata in una certa funzione (R.A.L. Jones, *Soft Machines – Nanotechnology and Life*, Oxford University Press, 2005). Le macchine molecolari, quindi, esistono in Natura e sono perfette, miracolose, ma anche complicatissime. Quelle che i chimici possono creare in laboratorio sono, ovviamente, molto più semplici, ma altrettanto affascinanti tanto da aver richiamato l'attenzione dell'Accademia svedese per l'assegnazione del Nobel per la Chimica di quest'anno.

La maggior parte delle nanomacchine artificiali, a partire dalle prime costruite negli anni 1980-1990, si basano su strutture di tipo *rotassano* e *catenano*, che sono sistemi supramolecolari formati da due (nei casi più semplici e più comuni) o più molecole bloccate meccanicamente fra di loro. La rappresentazione schematica della loro struttura e dei movimenti meccanici che possono compiere è mostrata in figura 1.

Lo sviluppo di questi sistemi si deve a due dei ricercatori premiati, J.-P. Sauvage e J.F. Stoddart, che hanno messo a punto strategie sintetiche molto efficienti per ottenerli, permettendo quindi di effettuare indagini accurate: la sintesi

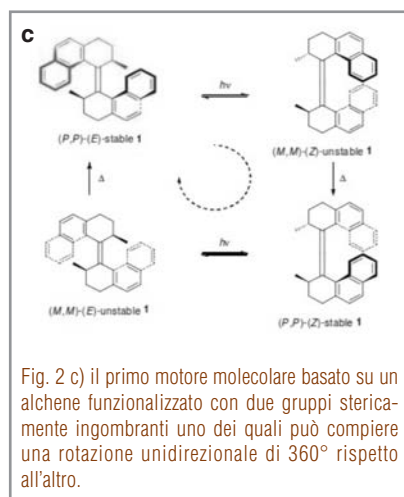
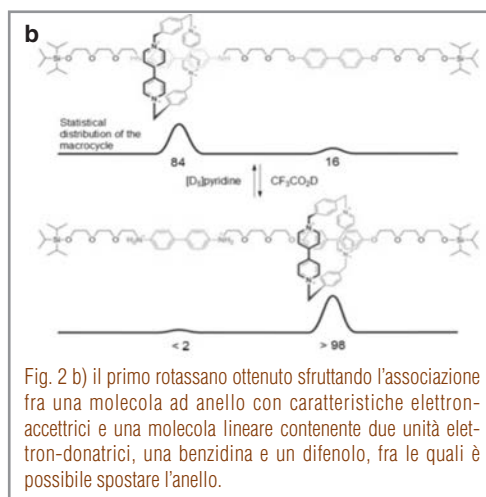
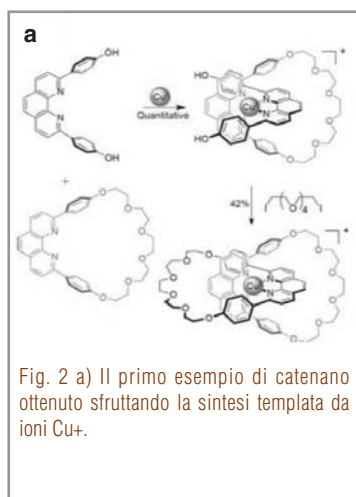


templata da ioni metallici (figura 2 a) nel caso dello studioso francese (C.O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 5095) e la sintesi basata sull'associazione fra componenti con proprietà elettrone-donatrici ed elettrone-accettrici complementari (figura 2 b) per quanto riguarda il ricercatore scozzese (P.R. Ashton *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1989, 28, 1396). Al terzo premiato, B.L. Feringa, si deve la costruzione di macchine molecolari con strutture diverse dalle precedenti e basate su alcheni funzionalizzati con gruppi stericamente ingombranti. Sfruttando questi sistemi lo studioso olandese ha realizzato nel 1999 il primo motore molecolare (N.

Koumura *et al.*, *Nature*, 1999, 401, 152) in cui un gruppo legato all'alchene compie una rotazione unidirezionale di 360° rispetto all'altro (figura 2 c).

Come chiaramente indicato nella motivazione del premio Nobel, oltre alla sintesi anche la progettazione delle nanomacchine artificiali è molto importante. È forse la fase più delicata e complessa in quanto sono molti gli aspetti da prendere in considerazione: 1) il tipo di energia che si vuol usare per far lavorare la macchina; 2) il tipo di movimento che la macchina deve compiere; 3) il modo con cui i movimenti possono essere controllati; 4) i segnali che evidenziano i movimenti stessi; 5) la necessità di operare in maniera ciclica e ripetitiva; 6) il tempo impiegato per completare un ciclo; 7) la funzione che può derivare dai movimenti compiuti.

Certamente l'aspetto che riguarda il tipo di energia da usare per far operare la nanomacchina (punto 1) è particolarmente critico. Come per le macchine che utilizziamo ogni giorno, anche per le macchine molecolari artificiali è possibile ottenere movimento solo se si fornisce energia. Per la maggior parte delle macchine del mondo macroscopico l'energia necessaria è ottenuta da reazioni fra ossigeno e sostanze ad alto contenuto energetico (combustibili) fatte avvenire in motori a combustione interna (detti anche motori a scoppio). Ovviamente, reazioni di questo tipo, che comportano alte temperature ed elevate pressioni, non possono essere usate per alimentare le fragili macchine molecolari. Anch'esse, tuttavia, possono sfruttare reazioni chimiche, purché avvengano in condizioni blande. Questo, infatti, è proprio quanto succede nelle nanomacchine biologiche, dove le reazioni di "combustione" che generano l'energia necessaria al loro funzionamento procedono attraverso molti stadi successivi, in ciascuno dei quali è messa in gioco solo una piccola quantità di energia. A parte questa differenza "tecnica", rimane il fatto che sia le macchine macroscopiche che quelle biologiche funzionano consumando un combustibile. Questo, inevitabilmente, comporta la formazione di



prodotti di scarto, la cui eliminazione è condizione necessaria per preservare il buon funzionamento della macchina.

Le ricerche condotte sulle macchine molecolari artificiali hanno però mostrato che è possibile far funzionare questi sistemi non solo mediante energia chimica ma anche, e in modo molto più conveniente, mediante energia elettrica o luminosa. Queste due forme di energia sono particolarmente interessanti dal momento che permettono di far “lavorare” sistemi opportunamente progettati senza la formazione di prodotti di scarto; quella luminosa, però, è decisamente migliore presentando ulteriori vantaggi.

In primo luogo, la quantità di energia conferita a un sistema chimico mediante fotoni può essere stabilita accuratamente scegliendo la lunghezza d'onda e l'intensità della luce, in relazione allo spettro di assorbimento della molecola che deve essere irradiata. Tale energia può venire trasmessa alla molecola senza che essa sia fisicamente a contatto con la sorgente: è sufficiente che il materiale in cui si trova sia trasparente alla lunghezza d'onda utilizzata. Oggigiorno, con i laser, si possono irradiare con precisione zone molto ristrette e, all'occorrenza, utilizzare impulsi estremamente brevi. D'altra parte è anche possibile illuminare grandi superfici o volumi, interrogando così “in parallelo” un numero molto elevato di singole macchine molecolari. Infine, è interessante aggiungere che la costruzione di nanomacchine alimentate con energia luminosa è importante in un'ottica più generale: poiché è ormai chiaro che l'approvvigionamento energetico sarà il problema cruciale dei prossimi decenni, gli eventuali prodotti della nanotecnologia del futuro dovranno essere capaci di fare uso di risorse energetiche rinnovabili e, in particolare, dell'energia solare.

Superato il problema energetico, i chimici sono in grado di affrontare con buona padronanza gli altri aspetti che riguardano la progettazione: il tipo di movimento (punto 2) dipende dalla struttura del sistema: a esempio se in un rotassano sono possibili sia movimenti lineari dell'anello lungo il filo che la rotazione dell'anello attorno al filo, nei catenani, invece, il movimento prioritario è quello di rotazione di un anello rispetto all'altro (figura 1).



Il controllo dei movimenti (punto 3) può essere effettuato con reazioni chimiche antagoniste in grado di destabilizzare la struttura stabile del sistema e successivamente di annullare l'effetto destabilizzante con il ripristino della struttura iniziale; i segnali in grado di evidenziare il funzionamento della macchina (punto 4) provengono da cambiamenti di proprietà del sistema (a esempio, variazioni di colore) che accompagnano i movimenti, i quali a loro volta, per permettere alla macchina di lavorare in modo ciclico (punto 5), devono coinvolgere reazioni reversibili; infine la scala dei tempi in cui si completa un ciclo (punto 6), che può andare dai picosecondi (10^{-12} s) alle ore, dipende dalla natura chimica del sistema.

Rimane, invece, a tutt'oggi aperto l'aspetto che riguarda la funzione ottenibile dal lavoro della nanomacchina (punto 7), o in altre parole qual è l'utilità di queste macchine di dimensioni molecolari alle quali i ricercatori stanno dedicando tanti studi e tanti sforzi. Una qualche considerazione a questo proposito l'aveva già fatta Feynman nel suo discorso del 1959 già citato: «What would be the utility? Who knows? I cannot see exactly what would happen, but I can hardly doubt that when we have some control of the rearrangement of things on a molecular scale we will get an enormously greater range of possible properties that substances can have and of different things we can do».

Nonostante siano passati più di 50 anni ancora non siamo in grado di dare una risposta certa a questa domanda, anche se qualche interessante prospettiva comincia a palesarsi. In futuro, infatti, questi sistemi potrebbero essere usati in medicina per il rilascio controllato dei farmaci, nella diagnostica medica, per lo sviluppo di materiali intelligenti e, soprattutto, nel campo dell'informatica, dal momento che alcuni scienziati vedono, in queste e in altre ricerche collegate, i primi passi verso la costruzione di una nuova generazione di computer (computer chimici) che, basandosi su componenti di dimensioni nanometriche, potrebbero offrire prestazioni molto superiori a quelle dei calcolatori oggi in uso.

A parte applicazioni più o meno futuristiche è, comunque, importante sottolineare che l'estensione del concetto di macchina alla scala nanometrica, con tutte le problematiche che ne derivano, è un argomento di grande interesse per la ricerca

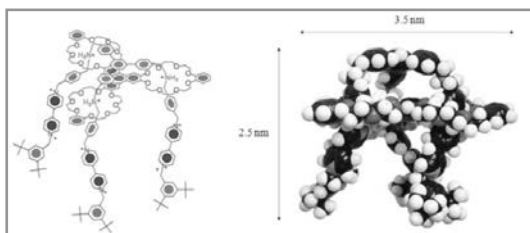


Fig. 3. Formula di struttura dell'ascensore molecolare e modello CPK con relative dimensioni.

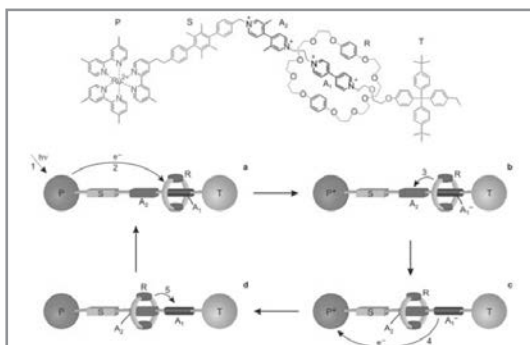


Fig. 4. Formula di struttura di un rotassano (parte alta della figura) in cui è possibile indurre mediante stimoli luminosi lo spostamento della molecola ad anello fra le due stazioni A1 e A2, presenti nella molecola lineare. Successione degli eventi causati dall'eccitazione luminosa (parte bassa della figura) utilizzando una rappresentazione schematica del rotassano: inizialmente l'anello R risiede sulla "stazione" A1; all'assorbimento del fotone (processo 1) da parte del complesso di rutenio (P) fa seguito il trasferimento di un elettrone (processo 2) da P a A1 che diventa A1⁻ e non interagisce più con l'anello R, di conseguenza, R si sposta su A2 (processo 3); a questo punto un elettrone torna da A1⁻ al complesso di rutenio (processo 4) riattivando la stazione A1 con conseguente ritorno dell'anello R su di essa (processo 5). Tutti i processi avvengono sulla scala dei microsecondi ed un intero ciclo si completa in meno di un millesimo di secondo.

di base e contribuisce a rendere la Chimica una disciplina affascinante e in continua evoluzione. Possiamo, quindi, dire che quest'anno il Nobel per la Chimica ha certamente premiato la chimica (cosa che non era accaduta negli ultimi anni) e possiamo anche dire che l'Accademia svedese ha visto giusto nel riconoscere l'indiscusso contributo dei tre premiati allo sviluppo delle macchine molecolari. Dobbiamo, però, aggiungere che, purtroppo, il suo verdetto fornisce una rappresentazione incompleta della tematica: ha dimenticato ancora una volta l'Italia che, in quest'ambito, è leader grazie a Vincenzo Balzani, professore dell'Università di Bologna.

Balzani ha contribuito in modo fondamentale non solo alla realizzazione dei primi prototipi di macchine molecolari in

collaborazione con Sauvage e Stoddart ma anche allo sviluppo e al consolidamento dei concetti alla base di questo campo di ricerca e, quindi, ne è il vero pioniere. Balzani e il suo gruppo posero, infatti, le basi progettuali per la costruzione di macchine molecolari in un articolo del 1987 (V. Balzani, L. Moggi, F. Scandola in *Supramolecular Photochemistry*, Ed. V. Balzani, Reidel, Dordrecht, 1987, p. 1) e in un libro del 1991, scritto assieme a Franco Scandola (V. Balzani, F. Scandola, *Supramolecular Photochemistry*, Horwood, Chichester, 1991). Anche il termine "molecular machine" venne discusso per la prima volta in un articolo firmato da Balzani, Stoddart e collaboratori nel 1993 (R. Ballardini *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, 32, 1301) e il primo testo sull'argomento, *Molecular Devices and Machines - A Journey into the Nanoworld*, uscito nel 2003 in inglese e tradotto in cinese e in giapponese, è a firma tutta italiana (V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Molecular Devices and Machines. A Journey into the Nanoworld*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003).

Molte delle nanomacchine citate nella motivazione del premio, fra le quali il celebre "ascensore molecolare" (J.D. Badjic *et al.*, *Science*, 2004, 303, 1845) (figura 3), non avrebbero funzionato -e forse non avrebbero neppure visto la luce- senza il contributo di Balzani. Fra l'altro, proprio le nanomacchine più pregiate, cioè quelle che operano con stimoli luminosi, sono state progettate e fatte funzionare a Bologna dove la fotochimica ha un'antica e prestigiosa tradizione. In quest'ambito un validissimo esempio è rappresentato dal rotassano mostrato in figura 4 (V. Balzani *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 1178), la cui complessità strutturale evidenzia chiaramente il livello di sofisticazione raggiunto dalla progettazione e dalla costruzione di questi sistemi

Il rotassano è formato da un anello (R) con caratteristiche di elettrone-donatore, e da un componente lineare costituito da diverse unità: i) un complesso di rutenio (P) che svolge, oltre alla funzione di *stopper*, anche quella fondamentale di assorbire la luce utilizzata dal sistema; ii) due unità, A₁ e A₂ che, avendo caratteristiche di *elettron accettore*, sono le due "stazioni" sulle quali può fermarsi l'anello R; iii) uno spaziatore rigido S e un secondo stopper T. La situazione iniziale del sistema è quella in cui l'anello R circonda l'unità A₁, che è un elettrone accettore migliore di A₂; però, in seguito a eccitazione luminosa del complesso di rutenio P, è possibile spostare l'anello avanti e indietro fra le due stazioni senza la formazione di prodotti di scarto.

Anche se l'efficienza della macchina è piuttosto bassa, il sistema ha delle peculiarità eccezionali a tutt'oggi rimaste imbattute: a) il suo combustibile, la luce solare, è gratuito e inesauribile; b) si muove in maniera autonoma (finché c'è luce funziona), come i motori proteici; c) il meccanismo è totalmente intermolecolare e, quindi, operativo anche a livello di singola molecola; d) non genera alcun tipo di pro-

dotti di scarto; e) funziona alla frequenza di 1 kHz, cioè compie un ciclo completo in meno di 1 ms; f) lavora in condizioni blande (in soluzione e a temperatura ambiente); g) è stabile per circa 1000 cicli.

Balzani, però, non ha avuto il premio Nobel (Il Nobel sfiorato in <http://www.scien-zainrete.it/>); il problema è che il premio non può essere assegnato a più di tre persone e sulla torre erano in quattro: uno doveva essere buttato giù. Quando la competizione internazionale arriva a questi livelli non basta il curriculum scientifico del candidato, è necessario che sia supportato dalla comunità nazionale formata dagli atenei, dai grandi enti di ricerca, dalle accademie, dalle società e dai ministeri. Evidentemente a Stoccolma Balzani era solo!

Purtroppo questo infausto risultato è anche figlio dell'indebolimento sistematico della ricerca di base italiana, ormai giunta allo stremo delle forze dopo decenni di sot-

tofinanziamento e regolata da sistemi di reclutamento, funzionamento e valutazione non sempre adeguati. Si tratta di un sistema fortemente indebolito che è percepito come tale anche all'estero, motivo per cui l'Italia fatica a raccogliere i frutti che merita.

Balzani ha, quindi, pagato il fatto di essere italiano ma forse anche il fatto di essere uno scienziato "scomodo" che ha sempre sostenuto la responsabilità morale della scienza, battendosi contro la guerra, le disuguaglianze sociali e senza piegarsi alle lusinghe di altre nazioni che gli avrebbero steso ponti d'oro pur di averlo ma che avrebbero potuto "legargli le mani".

E allora grazie Vincenzo per essere rimasto nel nostro Paese, per tutto quello che hai fatto, che fai e che farai per la chimica italiana, per la tua innata signorilità, ampiamente dimostrata anche in quest'occasione del Nobel mancato e per il tuo grande impegno sociale ed etico, un insegnamento di cui oggi hanno tanto bisogno soprattutto i giovani.

A questo ringraziamento si associa il Prof. Maurizio Luigi Cumo.

*Dipartimento di Chimica "Giacomo Ciamician", Università di Bologna

LA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA NELLA PRATICA CLINICA: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

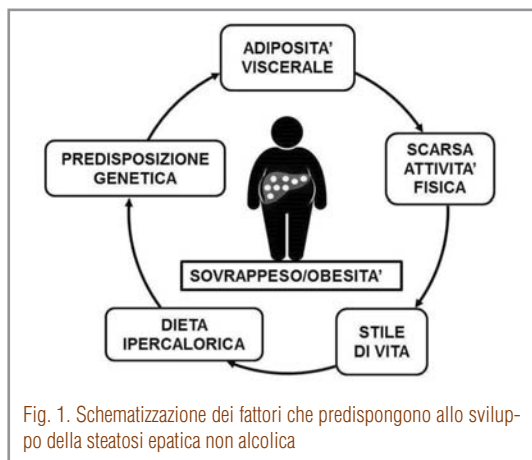
di LUDOVICO ABENAVOLI*

negli ultimi 20 anni è andato progressivamente aumentando l'interesse medico e scientifico nei confronti della steatosi epatica non alcolica, il cui acronimo inglese è NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease). Questa patologia comunementeosciuta con il nome di "fegato grasso", si definisce quando la percentuale di grasso nel fegato supera il 5%, in assenza di altre patologie di danno epatico⁽¹⁾. Dal punto di vista clinico la NAFLD è stata storicamente considerata una patologia benigna, una risposta aspecifica del fegato a vari tipi di stress metabolici.

Oggi, al contrario, ci si interroga se si deve considerare come singola malattia o come parte di una sindrome. La NAFLD si caratterizza per una varietà di quadri istologici che vanno dalla semplice steatosi (accumulo di grasso all'interno dell'epatocita),

alla steato-epatite non alcolica (accumulo di grasso accompagnato da flogosi - NASH), alla fibrosi e, infine, alla cirrosi⁽²⁾. Una percentuale variabile dal 5 al 10% delle steatosi epatiche, specialmente le macrosteatosi, possono evolvere negli anni verso la steato-epatite, la fibrosi e la cirrosi, fino all'epatocarcinoma. Tuttavia studi recenti indicano come, in soggetti geneticamente predisposti, ci possa essere lo sviluppo di epatocarcinoma direttamente dalla steatosi semplice, bypassando di fatto la storia naturale della malattia come classicamente la conosciamo⁽³⁾.

La NAFLD è generalmente causata da una serie di alterazioni del metabolismo lipidico su base dismetabolica, nutrizionale o ereditaria (fig. 1). Distinguiamo quindi una NAFLD propriamente detta da altre forme secondarie⁽⁴⁾. La NAFLD primitiva è frequentemente associata a obesità prevalentemente di tipo viscerale, diabete mellito e dislipidemia ed è correlata a marcatori clinici e biologici di insulino-resistenza. Esiste, quindi, una forte associazione con la sindrome metabolica, tanto che oggi si ritiene la NAFLD come la manifestazione epatica della stessa sindrome⁽⁵⁾.



L'aumento ubiquitario di questo quadro clinico, associato a cambiamenti dello stile di vita ed in particolare al tipo di alimentazione, hanno accompagnato la diffusione della NAFLD, rendendola oggi la causa più comune di malattia di fegato a livello mondiale e la prima causa di richiesta di videat epatologico.

Incidenza

Il tasso d'incidenza a livello mondiale della NAFLD è sconosciuto: solo pochi studi sono stati pubblicati su questo argomento e i risultati sono ampiamente divergenti a causa delle diversità delle popolazioni oggetto di valutazione⁽⁶⁾. Uno studio giapponese su 3.147 individui senza NAFLD ma affetti da sindrome metabolica seguiti per 414 giorni, riporta un'incidenza del 10% di nuovi casi/anno⁽⁷⁾. Un altro studio sempre condotto nella stessa regione ma su una più vasta popolazione, riporta un'incidenza di 31 casi su 1000 persone/anno. Uno studio basato su una popolazione ambulatoriale inglese, riporta tassi molto diversi, con un'incidenza pari a solo 29 casi su 100.000 persone/anno⁽⁸⁾. Lo studio italiano Dionysos condotto con un follow-up di 8 anni su una popolazione italiana, riporta invece un'incidenza pari a 18.5 su 1000 persone/anno⁽⁹⁾. Questi dati sono però di difficile comparazione tra loro, se si considerano le differenze delle popolazioni oggetto di studio, dei tempi di follow-up e delle metodiche diagnostiche utilizzate. Ulteriori studi di popolazione sono necessari per meglio definire l'incidenza della NAFLD sia a livello delle singole aree geografiche sia a livello mondiale. Tuttavia, analizzato il fatto che i fattori di rischio e le patologie associate alla NAFLD sono globalmente in costante aumento, è facile supporre come anche l'incidenza della

NAFLD sia in costante aumento.

Prevalenza

Globalmente la prevalenza della NAFLD varia tra diverse comunità, Paesi e aree geografiche^(6,10). Da un punto di vista epidemiologico possiamo definire tre gruppi di prevalenza: "alta prevalenza", "bassa prevalenza" e un terzo gruppo "prevalenza ignota" principalmente rappresentato dalle popolazioni residenti in Africa.

Gruppo ad alta prevalenza: è costituito dai Paesi occidentali, anche se con il termine "occidentale" bisogna intendere una popolazione di tipo "urbano" piuttosto che una vera e propria posizione geografica. Infatti in questo gruppo possiamo includere le popolazioni di Paesi come Stati Uniti ed Europa ma anche del Medio Oriente, dell'America Latina, dell'Australia, del Giappone e della Cina. In questi Paesi infatti i tassi di prevalenza della NAFLD, sono in costante e rapida crescita a causa dell'aumento delle già citate patologie correlate alla NAFLD, come l'obesità, l'insulino-resistenza e il diabete mellito tipo 2, la dislipidemia, che sono legate ad abitudini alimentari scorrette e a uno stile di vita sedentario. In queste popolazioni la prevalenza della NAFLD è compresa tra il 20 e il 30% e la prevalenza della steato-epatite dal 3 al 16%^(6,10,11).

Gruppo a bassa prevalenza: è rappresentato dalle popolazioni dei Paesi asiatici e in via di sviluppo. In questi Paesi la maggior parte degli abitanti risiede in aree rurali, dove sono ancora presenti un regime alimentare e degli stili di vita tradizionali e, pertanto, la prevalenza NAFLD descritta in letteratura è del 10% circa. Tuttavia, in questi stessi Paesi se si analizzano i soggetti che risiedono nelle aree urbane, è possibile riscontrare una prevalenza sovrapponibile a quella presente nei Paesi occidentali (16-32%)^(6,10,11).

Gruppo a prevalenza ignota: è rappresentato dalle popolazioni residenti nei cosiddetti Paesi del "Terzo Mondo" in particolare dell'Africa. È ragionevole supporre che, essendo la popolazione residente soprattutto in aree rurali, la prevalenza in questi Paesi sia simile a quella del "gruppo a bassa prevalenza". A supporto di tale ipotesi, uno studio nigeriano descrive una prevalenza della NAFLD intorno al 9%⁽¹²⁾. Tuttavia la scarsità di dati presenti in letteratura, rende necessario lo studio epidemiologico della NAFLD in queste aree.

Importante è sottolineare che il tasso di pazienti trapiantati negli Stati Uniti per cirrosi epatica post-NAFLD, è aumentato nell'ultima decade dall'1.2 al 9.7%. Un aumento così considerevole non è stato descritto per nessun'altra indicazione al trapianto epatico. Inoltre stratificando il dato per fascia di età, si ricava come la NAFLD sia la prima causa di trapianto di fegato dei soggetti over 65 anni e la terza più comune indicazione nei soggetti under 65 anni. Tuttavia dati sul management post trapianto di questi soggetti e in particolare gli effetti della dieta, dell'esercizio fisico e delle terapie farmacologiche, non sono stati a oggi descritti⁽¹³⁾.

Fattori di rischio

Lo sviluppo della NAFLD in un soggetto e la sua pro-

- Età ≥ 50 aa
- Sesso: maschio
- Attività necro-infiammatoria
- ALT ≥ 2 N
- AST/ALT ≥ 1
- TG ≥ 150 mg/dl
- HOMA-IR ≥ 2.5
- Sindrome metabolica
- Polimorfismi genetici



Fig. 2. Fattori di rischio coinvolti nell'evoluzione della steatosi epatica non alcolica.

gressione, dipende da una serie di fattori di rischio che sono in grado di condizionarne la storia naturale (figura 2):

Obesità, insulino-resistenza/diabete mellito, sindrome metabolica: come già descritto, l'obesità e in particolare l'obesità viscerale, sono associati allo sviluppo della NAFLD. Circa il 30% degli uomini obesi e il 40% delle donne obese sono affette da NAFLD. Questa prevalenza è maggiore rispetto a quella della popolazione generale ma va specificato che non tutti i soggetti obesi sviluppano la NAFLD. Tuttavia, se consideriamo i pazienti obesi con insulino-resistenza e/o diabete mellito e/o sindrome metabolica, i tassi di prevalenza riportati variano dal 30 al 100%. Questi dati confermano la stretta correlazione esistente tra le alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico e la NAFLD^(4,14).

Razza: anche il contributo dell'etnia è stato ampiamente descritto negli ultimi anni. I dati provenienti da diverse aree geografiche, riportano una differenza nella prevalenza della NAFLD che può essere spiegata solo parzialmente con i differenti stili di vita presenti nei diversi Paesi. Infatti nelle regioni asiatiche, sono descritti tassi più bassi di sovrappeso corporeo e obesità nei pazienti con NAFLD rispetto alle popolazioni occidentali. A conferma di quanto detto, dati giapponesi riportano una prevalenza di obesità limitata al 20-30% dei pazienti con NAFLD⁽¹⁵⁾. Altri studi descrivono come la prevalenza della NAFLD sia differente nelle diverse comunità etniche presenti nello stesso Paese, come ad esempio negli Stati Uniti⁽¹⁶⁾.

Genetica: sulla base dell'osservazione che i tassi di prevalenza della NAFLD variano a seconda del gruppo etnico considerato, sono stati condotti studi genomici al fine di identificare polimorfismi di singoli nucleoti-

di, responsabili di una maggiore prevalenza della NAFLD. In particolare, il polimorfismo della adiponutrina (patatin-like phospholipase-domain containing protein 3 - PNPLA3) rs738409[G]-I148M, risultata essere legato sia alle differenze nella prevalenza della NAFLD tra i diversi gruppi etnici ma anche al grado di severità della malattia⁽¹⁷⁾. La valutazione dei polimorfismi genetici applicati allo studio dei meccanismi patogenetici coinvolti nello sviluppo della NAFLD è promettente e costituisce una nuova frontiera della ricerca medico-scientifica. Tuttavia, considerati gli alti costi e i pochi Centri in cui tali metodiche possono essere eseguite, il loro utilizzo nella pratica clinica è ad oggi limitato.

Età: lo sviluppo della NAFLD è legato all'aumentare dell'età, raggiungendo il suo picco intorno ai 40-50 anni nell'uomo e sopra i 60 anni nella donna. Tuttavia bisogna sottolineare come la NAFLD stia diventando una vera e propria epidemia socio-sanitaria nei giovani, diventando di fatto la malattia di fegato più frequente nei bambini, con una prevalenza di circa il 3% nei normopeso e di oltre l'80% negli obesi^(2,10). Questo dato costituisce un vero e proprio allarme sanitario, in quanto espone i soggetti a un danno epatico prolungato, aumentando, quindi, il rischio di progressione verso le forme più severe della malattia come la cirrosi e le sue complicanze.

Genere: i primi dati riportavano un maggiore prevalenza della NAFLD nelle donne. Numerosi studi epidemiologici oggi indicano chiaramente come la NAFLD sia maggiormente presente negli uomini rispetto alle donne, con un rapporto 2:1, forse in relazione alla maggior tendenza degli uomini a sviluppare obesità viscerale^(10,11).

Diagnosi

Dal punto di vista clinico molti pazienti affetti da NAFLD non riferiscono segni e/o sintomi di epatopatia. I sintomi più comunemente riferiti sono astenia, malessere, sensazione di peso a livello dell'ipocondrio destro, dispepsia e nausea. L'esame fisico, spesso trascurato in epoca di esasperato ricorso all'indagine strumentale deve includere, oltre l'esame obiettivo generale, anche la ricerca di segni clinici di un eventuale abuso alcolico, il calcolo degli indici antropometrici come l'indice di massa corporea, la determinazione della circonferenza vita e il calcolo del rapporto vita/fianchi⁽¹⁸⁾.

La maggior parte di pazienti con NAFLD come detto, sono asintomatici tuttavia vi è un gruppo di pazienti, generalmente bambini, che lamentano con una certa frequenza una varietà di sintomi rappresentati soprattutto da vaghi disturbi addominali, dolore al quadrante superiore destro dell'addome, affaticamento e vago malessere. Anche negli adulti, quando i segni e i sintomi sono presenti (<30% dei casi) nella grande maggioranza dei casi sono aspecifici e, comunque, non correlati alla severità o al tipo di NAFLD. Il più delle volte si tratta di astenia o di una sensazione di dolore in ipocondrio destro, altre volte i sintomi richiamano l'attenzione più specificatamente sul fegato, come nel caso di nausea, ipersessia e prurito. La scarsità di segni clinici riferibili a un interessamento epatico si associa tuttavia frequentemente a presenza di epatomegalia all'esame obiettivo variabile tra il 30-

50% fino al 75% dei casi, che può arrivare al 95% dopo indagine ecografica. La comparsa di ittero, encefalopatia, ascite o emorragia digestiva sono eccezionali ma testimoniano della presenza di una cirrosi epatica sottostante^(2,18).

Parametri bioumorali

I reperti di più frequente riscontro sono un aumento delle transaminasi (ALT e AST) e/o della gamma-GT. Il movimento delle transaminasi è solitamente moderato (<5 volte la norma) e raramente si evidenziano valori particolarmente elevati. Al contrario del danno epatico da alcol il rapporto AST/ALT è inferiore a 1 nel 65-90% dei pazienti con steato-epatite⁽¹⁹⁾. L'inversione del rapporto AST/ALT suggerisce la presenza di una progressione del danno epatico e di un concomitante danno da alcol. L'andamento è variabile nel tempo con possibilità di periodi di normalità degli enzimi di citolisi epatocitaria. Nel 10% dei pazienti, le transaminasi sono persistentemente normali. Il valore delle transaminasi non correla con la severità del danno epatico, infatti un terzo circa dei pazienti con transaminasi normali presenta un danno epatico severo. In genere gli altri parametri epatici e cioè albuminemia, tempo di protrombina e bilirubinemia, non sono alterati se non in presenza di un quadro di malattia avanzato. Si evidenzia poi nel 20-80% dei casi, un aumento dei tassi plasmatici dei trigliceridi e del colesterolo in particolare delle LDL. L'iperglicemia è presente nel 30-50% dei casi di NALFD. Essa indica la presenza di insulino-resistenza, a sua volta diagnosticabile con l'aumento dell'HOMA index (homeostasis model assessment: glicemia [$\mu\text{mol/L}$] $\times$ insulinenia [$\mu\text{U/L}$] a digiuno/22.5, oppure glicemia [mg/dL] $\times$ insulinenia [$\mu\text{U/L}$] a digiuno/405). Nella pratica clinica quotidiana si può ritenere con buona approssimazione insulino-resistente un individuo che presenti un HOMA-IR >2.5 (4). L'aumentato valore dell'HOMA correla strettamente con la severità della steatosi diagnosticata ecograficamente, con la presenza istologica e della severità del quadro istologico di epatite. Si segnala, infine, nei pazienti con NAFLD, un aumento della ferritinemia e del coefficiente di saturazione della transferrina nel 30-40%. La proteina C-reattiva (PCR) è classicamente una proteina di fase acuta che viene prodotta a livello del fegato in risposta a stimoli flogistici, che può essere utilizzata

come marcatore di steato-epatite e del grado di fibrosi epatica.

Score biochimici

Alcuni score prodotti dall'elaborazione di algoritmi basati su parametri clinici e bioumorali, possono essere di supporto nella pratica clinica per la selezione dei pazienti candidabili a biopsia epatica, o per identificare i pazienti a rischio evolutivo perché affetti da fibrosi epatica moderata-severa, il principale fattore che condiziona la prognosi. Tra questi, il NAFLD fibrosis score (NFS) definisce la presenza o l'assenza di fibrosi avanzata. Altri indicatori ancora più semplici come il già citato rapporto AST/ALT e lo score APRI (AST/PLT $\times$ 100), mostrano un'accuratezza diagnostica solo lievemente inferiore⁽²⁰⁾.

Diagnosi istologica

La biopsia epatica rimane ancor oggi l'unica vera metodica capace di diagnosticare il tipo di fegato grasso, nonché di differenziare la NAFLD da altre possibili cause di danno epatico maggiori o alcol. Essa consente di evidenziare le caratteristiche principali che differenziano la steatosi semplice dall'infiammazione, rappresentate dalla presenza di infiltrato infiammatorio e di cellule balloniformi; inoltre cosa di maggior rilevanza consente di accertare la presenza ed il grado di fibrosi. Dal punto di vista istologico: la steatosi si caratterizza per la presenza di goccioline di grasso nel citoplasma degli epatociti. A seconda del tipo di gocce si può distinguere una: steatosi a grandi gocce o macrovacuolare, in cui il grasso si raccoglie in un'unica grande goccia che disloca in periferia il nucleo, e steatosi a piccole gocce o micro vacuolare, dove il grasso si raccoglie in varie piccole gocce che non dislocano il nucleo dell'epatocita. Questi due aspetti sono spesso espressione di momenti evolutivi diversi della steatosi, con possibile sovrapposizione dei due quadri. Ognuna delle due forme può comunque avere una propria identità eziologia e una propria prognosi. La macrovacuolare è per lo più benigna, mentre la microvacuolare pura è poco frequente e risponde a eventi eziologici che ne determinano una prognosi peggiore a causa delle alterazioni delle funzioni mitocondriali e delle modificazioni metaboliche che ne conseguono⁽²¹⁾.

La decisione sul timing della biopsia e sulla selezione dei candidati dipende da numerosi fattori. Le recenti linee internazionali indicano di riservare l'esecuzione della biopsia epatica a quei pazienti in cui i valori degli indici di citonecrosi epatica non si normalizzano dopo 12 mesi di terapia, o in cui sono presenti fattori di rischio o comorbidità che possono influenzare l'evoluzione della malattia, o in cui due più test non invasivi risultano discordanti nella definizione diagnostica⁽²²⁾.

Diagnostica per immagini

L'ecografia rappresenta nella pratica clinica un esame di primo livello per lo studio delle malattie del fegato e dell'apparato biliare. Essa è di facile esecuzione, basso costo, non invasiva, ripetibile e, in mani esperte, costituisce un indispensabile strumento di diagnosi. La steatosi è individuabile eco-

graficamente quando l'accumulo di grasso interessa più del 30% del lobulo epatico. La steatosi ecografica si caratterizza per l'aumento dell'ecogenicità parenchimale⁽²³⁾. Con questo termine si indica la presenza di echi di parenchima di elevata intensità, cioè più luminosi rispetto a quelli evocati da un fegato normale. Descritto per la prima volta nel 1979, il quadro è conosciuto come "bright liver pattern". Questo aspetto, però, rappresenta di fatto, l'unica caratteristica ecografica attraverso la quale le lesioni del tessuto epatico presenti nelle malattie croniche diffuse di fegato si manifestano acusticamente. Vi sono 4 segni ecografici che evocano la diagnosi di steatosi epatica: l'aumento diffuso dell'ecogenicità del parenchima epatico che gli conferisce un aspetto di "fegato brillante"; l'aumento dell'ecogenicità del parenchima epatico rispetto al parenchima renale; l'aspetto sfumato dei profili dei vasi intra-epatici; l'attenuazione del fascio ultrasonoro nei piani profondi del parenchima epatico. Il valore diagnostico di questi 4 parametri è elevato: specificità 100%, sensibilità 83%.

La tomografia computerizzata con mezzo di contrasto consente rispetto all'ecografia, di eseguire una valutazione semiquantitativa del grasso intra-epatico. In presenza di steatosi epatica, nelle scansioni eseguite senza mezzo di contrasto, la densità del parenchima si riduce proporzionalmente rispetto alla quantità di grasso presente nell'ordine di 1.6 UI per milligrammo di trigliceridi. Dopo iniezione del mezzo di contrasto, la fase d'impregnazione precoce del fegato è più debole rispetto alla milza e questo consente di esprimere la diagnosi di steatosi epatica. Il valore diagnostico di questo esame è soddisfacente: specificità del 85-95%, sensibilità di 54-85%⁽²⁴⁾. La risonanza magnetica nucleare con sequenze rapide, permette di porre diagnosi di steatosi epatica in quanto il grasso intra-epatico determina una riduzione del segnale in T1 e un ipersegnale in T2. Recentemente è stata proposta l'elasto-risonanza, un nuovo metodo non invasivo di imaging quantitativo che valuta il parenchima epatico in toto, identificandone l'incremento della rigidità (stiffness) quale diretta conseguenza della fibrosi epatica e del grasso epatocitario⁽²⁵⁾.

Una tecnica non invasiva e facilmente applicabile nei pazienti con NAFLD è rappresentata dall'elastografia transazionale, la quale utilizzando onde ultrasonore a bassa

frequenza (50 Hz), correla la velocità di propagazione al grado di stiffness del parenchima epatico, esprimendo i valori rilevanti in Kilopascal (kPa): valori di kPa <7 = fibrosi minima o assente; valori di kPa tra 7-14 = fibrosi moderata-severa; valori di kPa >14 = cirrosi epatica⁽²⁶⁾. Bisogna tuttavia considerare una serie di fattori che possono favorire valori di stiffness falsamente elevati come, a esempio, una necrosi epatica importante, la colestasi extraepatica, il fegato da stasi. Soggetti con spazi intercostali stretti, enfisema polmonare e ascite non sono buoni candidati all'elastografia. È dibattuto se il grado di steatosi influenzi o meno la misurazione della stiffness epatica. Un problema a sé è rappresentato dai pazienti obesi in cui le sonde convenzionali M, normalmente utilizzate, sembrano determinare un basso tasso di successo delle misurazioni, probabilmente a causa dell'eccesso di grasso sottocutaneo che ostacola la propagazione delle onde stesse nel parenchima epatico. Lo sviluppo delle sonde XL, con onde a frequenza inferiore per i pazienti in sovrappeso ed S a frequenza più elevata per i pazienti pediatrici, sta ovviando in parte a queste limitazioni. Una nuova e promettente applicazione dell'elastografia, basata sul grado di attenuazione acustica al passaggio degli ultrasuoni nel tessuto, permette il calcolo di un nuovo parametro, il CAP (controlled attenuation parameter), che correla con il grado di steatosi e quindi stratifica in modo non invasivo i diversi gradi di steatosi.

L'acoustic radiation force impulse quantification (ARFIq) è una tecnica che permette la misurazione dell'elasticità epatica nel corso di un'ecografia convenzionale. La regione epatica d'interesse viene eccitata in maniera meccanica attraverso ultrasuoni di brevissima durata e il passaggio dell'impulso acustico nel tessuto produce onde di taglio o "shear waves" ortogonali a quella dell'impulso acustico stesso e con rapida attenuazione (<10 mm), la cui velocità è proporzionale alla rigidità del tessuto attraversato. Il vantaggio di questo strumento risiede nel fatto che la regione da campionare possa essere liberamente scelta a profondità diverse durante una visualizzazione ecografica del fegato e che consente la misurazione in più aree del parenchima epatico, consentendo di valutare porzioni di fegato più ampie in un solo esame⁽²⁷⁾. Così come per l'elastografia epatica, i risultati sono influenzati dall'attività necro-infiammatoria, dalla colestasi e dal fegato da stasi, che conducono a un rischio di sovrastima del grado di fibrosi epatica. I possibili limiti della metodica sono rappresentati dalla mancata standardizzazione della profondità e del sito di misurazione, così come del numero di misurazioni necessarie. Non sono stati inoltre definiti precisi parametri per descrivere l'attendibilità del valore ottenuto. Inoltre, i valori di stiffness ottenuti mediante ARFIq sono espressi solitamente in metri/secondo piuttosto che in kPa.

Conclusioni

La NAFLD è oggi la patologia globalmente più diffusa in ambito epatologico e non solo. Mentre il progresso scientifico ha determinato e determinerà ancora di più in futuro, una riduzione sostanziale dei costi sanitari per le epatopatie

su base virale, si è assistito negli ultimi anni all'aumento dell'impatto sanitario determinato dalla patologie su base dismetabolica, in cui un posto di primissimo piano è riservato proprio alla NAFLD⁽²⁸⁾. La sua elevata prevalenza e la sua diffusione ubiquitaria, hanno ormai il carattere di una vera e propria pandemia, direttamente correlata con uno stile di vita di tipo occidentale. L'inqua-

dramento clinico-diagnostico dei soggetti con NAFLD, non può prescindere da una serie di fattori di rischio che sono in grado di influenzarne decorso, gravità e sviluppo di complicanze. Infine l'evidenza che la NAFLD è direttamente responsabile dello sviluppo di patologie cardiovascolari e di neoplasie, sta incoraggiando la ricerca verso la definizione di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche.

*Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Grecia

Bibliografia

1. ABENAVOLI L. *Non-alcoholic fatty liver disease: today and tomorrow*. Rev Recent Clin Trials. 2014;9(3):125.
2. LORIA P, ADINOLFI LE, BELLENTANI S, BUGIANESI E, GRIECO A, FARGION S, GASBARRINI A, LOGUERCIO C, LONARDO A, MARCHESINI G, MARRA F, PERSICO M, PRATI D, BARONI GS; *NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee*. Dig Liver Dis. 2010 Apr; 42(4):272-82.
3. SOOKOIAN S, PIROLA CJ. *Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease*. Clin Mol Hepatol. 2017 Mar ;23(1):1-12.
4. ABENAVOLI L, MILIC N, DI RENZO L, PREVEDEN T, MEDIĆ-STOJANOSKA M, DE LORENZO A. *Metabolic aspects of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol. 2016 Aug 21;22(31):7006-16.
5. FOTBOLCU H, ZORLU E. *Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease*. World J Gastroenterol. 2016 Apr 28; 22(16):4079-90.
6. MASARONE M, FEDERICO A, ABENAVOLI L, LOGUERCIO C, PERSICO M. *Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history*. Rev Recent Clin Trials. 2014; 9(3):126-33.
7. HAMAGUCHI M, KOJIMA T, TAKEDA N, NAKAGAWA T, TANIGUCHI H, FUJII K, OMATSU T, NAKAJIMA T, SARUI H, SHIMAZAKI M, KATO T, OKUDA J, IDA K. *The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease*. Ann Intern Med. 2005 Nov 15; 143(10):722-28.
8. WHALLEY S, PUVANACHANDRA P, DESAI A, KENNEDY H. *Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs*. Clin Med (Lond). 2007 Apr; 7(2):119-24.
9. BEDOGNI G, MIGLIOLI L, MASUTTI F, CASTIGLIONE A, CROCÈ LS, TIRIBELLI C, BELLENTANI S. *Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study*. Hepatology. 2007 Nov; 46(5):1387-91.
10. BELLENTANI S. *The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease*. Liver Int. 2017 Jan;37 Suppl 1:81-84.
11. SAYINER M, KOENIG A, HENRY L, YOUNOSSI ZM. *Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World*. Clin Liver Dis. 2016 May; 20(2):205-14.
12. ONYEKWERE CA, OGBERA AO, BALOGUN BO. *Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome in an urban hospital serving an African community*. Ann Hepatol. 2011 Apr-Jun; 10(2):119-24.
13. BURRA P, GERMANI G. *Orthotopic liver transplantation in non-alcoholic fatty liver disease patients*. Rev Recent Clin Trials. 2014; 9(3):210-16.
14. NEUSCHWANDER-TETRI BA. *Non-alcoholic fatty liver disease*. BMC Med. 2017 Feb 28; 15(1):45.
15. EGUCHI Y, HYOGO H, ONO M, MIZUTA T, ONO N, FUJIMOTO K, CHAYAMA K, SAIBARA T; *JSG-NAFLD. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study*. J Gastroenterol. 2012 May; 47(5):586-95.
16. SHERIF ZA, SAEED A, GHAVIMI S, NOURAIE SM, LAIYEMO AO, BRIM H, ASHKTORAB H. *Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Perspectives on US Minority Populations*. Dig Dis Sci. 2016 May;61(5):1214-25.
17. OLIVEIRA CP, STEFANO JT. *Genetic polymorphisms and oxidative stress in non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A mini review*. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015 Sep; 39 Suppl 1:S35-40.
18. PATEL V, SANYAL AJ, STERLING R. *Clinical Presentation and Patient Evaluation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Clin Liver Dis. 2016 May; 20(2):277-92.
19. SHARMA S, KHALILI K, NGUYEN GC. *Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis*. World J Gastroenterol. 2014 Dec 7;20(45):16820-30.
20. STÅL P. *Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease - diagnostic challenge with prognostic significance*. World J Gastroenterol. 2015 Oct 21; 21(39):11077-87.
21. KOBLYIAK N, ABENAVOLI L. *The role of liver biopsy to assess non-alcoholic fatty liver disease*. Rev Recent Clin Trials. 2014; 9(3):159-69.
22. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL); EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD); EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY (EASO). *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol. 2016 Jun; 64(6):1388-402.
23. HAMAGUCHI M, KOJIMA T, ITOH Y, HARANO Y, FUJII K, NAKAJIMA T, KATO T, TAKEDA N, OKUDA J, IDA K, KAWAHITO Y, YOSHIKAWA T, OKANOUE T. *The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation*. Am J Gastroenterol. 2007 Dec; 102(12):2708-15.
24. KOPLAY M, SIVRI M, ERDOGAN H, NAYMAN A. *Importance of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Hepatol. 2015 Apr 18; 7(5):769-76.
25. TAN CH, VENKATESH SK. *Magnetic Resonance Elastography and Other Magnetic Resonance Imaging Techniques in Chronic Liver Disease: Current Status and Future Directions*. Gut Liver. 2016 Sep 15; 10(5):672-86.
26. ABENAVOLI L, BEAUGRAND M. *Transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease*. Ann Hepatol. 2012 Mar-Apr;11(2):172-78.
27. CASSINOTTO C, BOURSIER J, DE LÉDINGHEN V, LEBIGOT J, LAPUYADE B, CALES P, HIRIART JB, MICHALAK S, BAIL BL, CARTIER V, MOURIES A, OBERTI F, FOUCHARD-HUBERT I, VERGNOL J, AUBÉ C. *Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy*. Hepatology. 2016 Jun; 63(6):1817-27.
28. ZHU JZ, DAI YN, WANG YM, ZHOU QY, YU CH, LI YM. *Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Economy*. Dig Dis Sci. 2015 Nov; 60(11):3194-202.

LA RIVOLUZIONE NON FA SCONTI

di RENATO URBAN*

La rivoluzione industriale, iniziata con la scoperta del primo pozzo di petrolio a Titusville, in Pennsylvania, nel 1859, da parte del Colonnello Drake, ha certamente portato un grosso scompiglio nell'economia mondiale. Non era e non poteva essere la panacea di tutti i mali che affliggevano la società del tempo. I primi sconvolgimenti dell'era industriale erano iniziati in Europa con la rivoluzione francese.

La classe produttiva del paese, la borghesia illuminata, dette origine alla fine della monarchia, aprì le porte alla repubblica e poi all'impero napoleonico. La rivoluzione francese arrivò in un momento di grande fermento popolare, che trovò nella borghesia il detonatore della rivoluzione, che non fece sconti a nessuno a cominciare dal re e dalla regina. Il direttorio fu capace

La rivoluzione di Trump, come quella francese che condannò a morte Antoine-Laurent de Lavoisier, fondatore della chimica moderna, non fa sconti!

di ghigliottinare anche il padre della chimica moderna, il grande Antoine-Laurent de Lavoisier. A quelli che andarono a chiedere clemenza dal giudice che lo aveva condannato a morte venne detto, in parole povere, che la rivoluzione non faceva sconti a nessuno, neanche ai sapienti (savants). Siccome tutte le rivoluzioni hanno un inizio ed una fine, non c'è da meravigliarsi se, dopo avere tagliato 35-40 mila teste doc secondo alcuni studiosi e 500-600 mila secondo altri, i francesi scelsero, al posto di un re ghigliottinato, un imperatore, Napoleone Bonaparte. Il potere dei principi, dei marchesi e dei conti venne preso dai parenti e dagli amici dell'imperatore e le cose, dopo il congresso di Vienna tornarono come ai tempi del re ghigliottinato.

I tempi cambiano, ma il potere finisce sempre nelle mani di pochi, che dovrebbero gestirlo in nome del popolo, ma poi finisce sempre per essere utilizzato a fini personali.

Anche oggi le cose stanno andando nella stessa maniera, anzi peggio, con i ricchi che diventano sempre più ricchi ed i poveri sempre più poveri e bastonati. Prendiamo l'esempio del problema climatico, che sta portando il mondo ad una catastrofe globale.

Nell'era dell'energia prodotta dalle fonti fossili, petrolio, gas e carbone, le emissioni di anidride carbonica, conosciuta come CO₂, stanno creando una serie di problemi climatici, di enorme impatto sulla salute del genere umano. L'aumento della temperatura dei mari, le alluvioni e i cicloni di enorme rilevanza, hanno causato migliaia di morti nel mondo.

Questi problemi, paradossalmente, non sono uniformemente distribuiti sulla terra, ma sono di rilevanza maggiore nei paesi cosiddetti OECD. Una volta tanto i paesi poveri, con bassa domanda di energia, risultano privilegiati rispetto a quelli ricchi. Non esiste però una percezione precisa di come i gas serra siano distribuiti nelle varie parti del globo



Antoine-Laurent de Lavoisier, fondatore della chimica moderna

terrestre. In questa nota non si cercherà di attribuire meriti o colpe a quelli che inquinano, ma invece si cercherà di individuare uno strumento che ci consenta di capire chi sta facendo veramente la lotta per ridurre le emissioni e chi invece, predica bene ma razzola male. Per fare una gerarchia tra le varie posizioni che emettono CO₂, il ricorso alla statistica è l'unico metodo scientifico che non si presta a manipolazioni di sorta.

Dall'esame che è stato fatto sulla quasi totalità delle nazioni del mondo, sono state enucleate alcune aree significative di domanda di energia, nel periodo che va dal 2000 al 2015. Si tratta di un congruo periodo di tempo, che ci consente di fare alcune osservazioni solide e consistenti. Sono stati scelti 15 paesi rappresentativi sia delle virtù che delle omissioni. Ne è risultato un quadro piuttosto inquietante, perché non sempre corrispondente agli ampollosi discorsi fatti a Kyoto, Durban e a Parigi, nella COP21.

Ad aggravarlo Donald Trump, alle ore 21 di Roma del 1 giugno 2017, ha annunciato che gli USA usciranno dagli accordi di Parigi, perché troppo onerosi. Appena la notizia è diventata ufficiale ho sentito il desiderio di fare chiarezza sulla tematica ed ho scritto questa sintesi in materia. Ebbene, il primo paese preso in esame è proprio quello di Trump.

Per capire se le parole corrispondevano ai fatti l'unità di misura che è stata scelta per l'analisi è stato il rapporto idrogeno carbonio nelle emissioni di gas serra in atmosfera. Per ognuno dei 15 paesi si è quindi calcolato come variava questo parametro. Nei paesi virtuosi il rapporto idrogeno carbonio dovrebbe essere in continua crescita, per significare che si brucia meno carbone e petrolio e più gas naturale. Nel carbone infatti si può assimilare ad uno il rapporto idrogeno carbonio, nel petrolio a due e nel metano a quattro (CH₄: 1 atomo di carbonio per 4 atomi di idrogeno). Ne è risultato che i paesi virtuosi sono quelli in cui si brucia meno carbone e petrolio e più gas naturale.

Per definire il rapporto idrogeno carbonio, si è fatto ricorso alle tabelle fornite annualmente dalla BP, quindi a dati ufficiali solidi e consistenti. Per quanto riguarda gli Usa, il quadro che è emerso è del tutto positivo, come si può riscontare dal grafico di

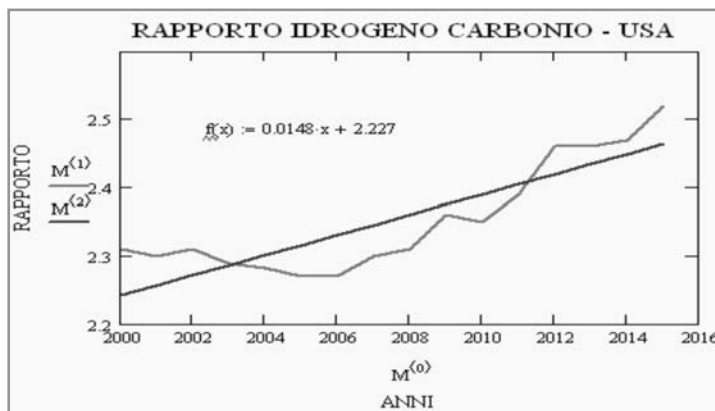


Fig. 1. Rapporto idrogeno carbonio 2000-2015

figura 1, in cui sono riportati i valori del rapporto dal 2000 al 2015. Nel caso Usa ci si trova di fronte ad una sorpresa, gli Usa sono un paese virtuoso, in cui il rapporto idrogeno carbonio è passato da 2,31 nel 2000 a circa 2,52 nel 2015, linea rossa. La retta nera che simula l'andamento del rapporto ha un coefficiente angolare $m=0,0148$. Non si tratta di una retta a crescita molto sostenuta, ma comunque indicativa che il paese è tra quelli virtuosi che stanno cercando di applicare i precetti di Kyoto, Durban e Parigi. Per questo motivo è incomprensibile la decisione del presidente Trump di uscire dagli accordi di Kyoto. Se ci spostiamo invece in Europa, ci troviamo di fronte a delle sorprese, in cui il quadro cambia radicalmente.

La prima a scagliarsi contro la decisione di Trump è stata la Germania, che ha parlato come leader di un paese virtuoso, che ha cuore le sorti climatiche dell'umanità. Se si analizzano le emissioni della Germania, attraverso il rapporto idrogeno carbonio dei fumi emessi dalle fonti fossili, ci si trova davanti ad un'amara sorpresa, come si rileva dalla figura 2.

La retta blu che simula l'andamento del rapporto idrogeno carbonio della Germania è quasi parallela a quella delle

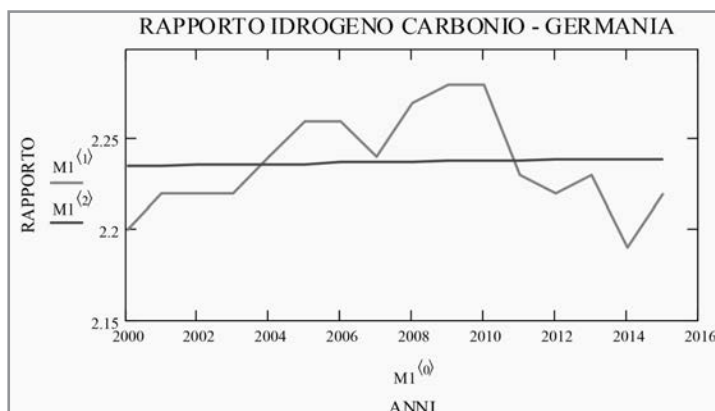


Fig. 2. Rapporto idrogeno carbonio 2000-2015

ascisse, con il coefficiente angolare della retta $m=0,0003$. Se poi esaminiamo gli ultimi cinque anni del rapporto idrogeno carbonio, linea spezzata, si scopre che il rapporto è uguale a quello del 2001, circa 2,22. Questo significa che in Germania, Kyoto o non Kyoto, le cose sono rimaste stabili e quindi che si bruciano sempre le stesse quantità dei vari combustibili fossili, carbone, petrolio e gas naturale.

La Germania ha il carbone della Ruhr e quindi la produzione del kWh da carbone mette l'industria tedesca nelle condizioni di avere costi operativi minori di quelli che usano più gas al posto del carbone. In sintesi si scopre che la Germania è quella delle automobili, che parla bene e razzola male. Ma è in buona compagnia, perché l'Olanda fa addirittura peggio, come risulta dal grafico seguente. Se nel caso olandese, il coefficiente delle rette è negativo, cioè il rapporto idrogeno carbonio si riduce, se ne deduce che l'Olanda non è un paese virtuoso che segue i dettami di Kyoto, Durban e di Parigi. Forse, per far crescere meglio i tulipani serve l'effetto serra! Anche per l'Olanda gli ultimi 5 anni sono stati disastrosi dal punto di vista della CO_2 , con un brusco calo del rapporto idrogeno carbonio, linea rossa di figura 3, che è passato da 2,73 a circa 2,59.

Sulla stessa lunghezza d'onda di Germania e Olanda c'è anche la Finlandia, l'Ucraina e la Gran Bretagna, mentre invece in Francia, Italia e Federazione Russa, il rapporto idrogeno carbonio è in crescita come dovrebbe essere in tutti i paesi che si sono impegnati negli accordi, da Kyoto a Parigi COP21.

Anche nei paesi asiatici come India, Malesia, Indonesia, Arabia Saudita e Nuova Zelanda, le direttive di Kyoto non hanno lasciato un segno tangibile di miglioramento delle emissioni di CO_2 . Non si notano, infatti, politiche di riduzione delle emissioni di CO_2 . Anche in questi paesi, le rette di simulazione del rapporto idrogeno carbonio nei fumi della combustione, hanno una pendenza negativa, il che significa che stanno disattendendo completamente gli accordi sulla riduzione delle emissioni da Kyoto, Durban e Parigi COP21.

In India, come si evince dalla linea rossa di figura 4, il rapporto idrogeno carbonio è

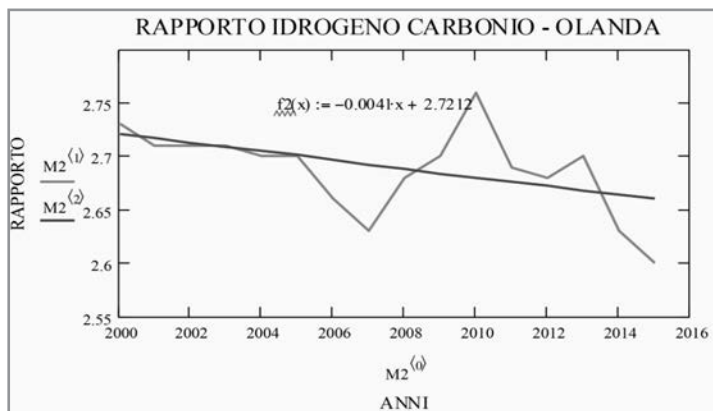


Fig. 3. Rapporto idrogeno carbonio 2000-2015

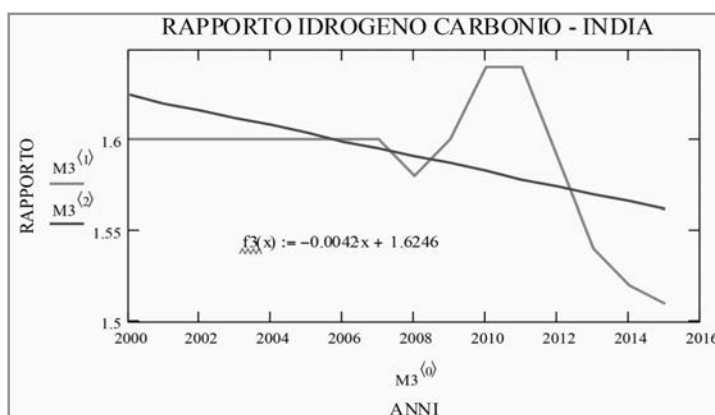


Fig. 4. Rapporto idrogeno carbonio 2000-2015

sceso da circa 1,64 nel 2000 a circa 1,512 nel 2015.

L'India che produce poco petrolio e gas naturale, ma ha riserve certe consistenti di carbone, a basso costo, ha preferito privilegiare il costo basso del kWh prodotto dal carbone piuttosto che osservare le raccomandazioni di Kyoto.

In questo scenario, fa spicco la posizione della Cina, che

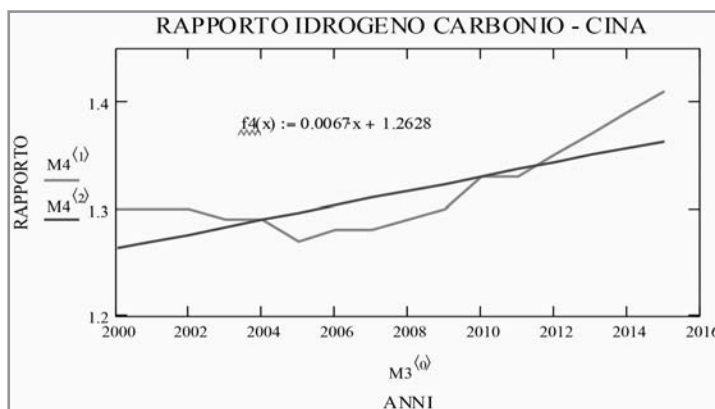


Fig. 5. Rapporto idrogeno carbonio 2000-2015

ha un rapporto idrogeno carbonio che cresce nel tempo, da 1,31 del 2000 a 1,41 nel 2015, linea rossa, e quindi ha preso molto sul serio il problema climatico, come si può vedere dal grafico di figura 5. In termini assoluti il rapporto è molto basso, ma la pendenza ci indica che le misure prese vanno nella giusta direzione raccomandata nelle conferenze di Kyoto, Durban e Parigi.

L'era del petrolio facile e della crescita economica del mondo industriale moderno, che era iniziata a Titusville, nel 1859, per uno dei tanti paradossi della storia, potrebbe iniziare il suo declino nelle stanze ovattate del potere di Trump.

La nazione guida del mondo industriale si chiude su sé stessa, rifiuta le unità di misura, e condanna a morte la crescita e lo sviluppo mondiale. Parafrasando Lagrange, che diceva che non sarebbe bastato un secolo perché nascesse un altro cervello come quello di Lavoisier, ghigliottinato dal Terrore della rivoluzione francese, nel 1794, si potrebbe dire che non basteranno due secoli per rimediare ai danni che farebbe Trump al pianeta terra con le sue teorie pro carbone. Trump, per far contenti i minatori di carbone, sta portando al suicidio il suo paese, perché gli effetti nefasti delle sue decisioni cadranno, per primi, sulla popolazione americana e poi sul resto del mondo.

Si prepari ad una catastrofe molto peggiore di quella che ha quasi distrutto New Orleans, con l'uragano Katrina. Vicino a sé Trump ha uno dei massimi esperti mondiali del settore energia, Rex Tillerson, che è stato il capo indiscusso del più grande impero energetico mondiale, la Exxon-Mobil. Si fidi dei suoi giudizi e dimostri di essere un uomo prima che un politico. Tante delle sue idee possono essere condivisibili, ma quella sulla salute dell'umanità merita una riflessione molto più approfondita di quella fatta dal Tycoon.

La campagna elettorale è finita. Ora Trump deve governare il futuro, non solo suo, ma anche quello delle giovani generazioni, che certamente, in mezzo alla sventura che si preannuncia nel mondo, non saranno disponibili a perdonargli questo sconfiggendo. Nel clima non c'è l'immunità per i ricchi, è una rivoluzione epocale, questa sì che non fa sconti a nessuno, neanche ai

“savants”, come diceva il giudice che aveva condannato a morte Lavoisier. Il giudice pronunciò la frase celebre che la rivoluzione non faceva sconti ai geni, ma si dimenticò di dire che la cosa principale, che non si condannano a morte gli innocenti. Lavoisier lo era. Se Trump vuole passare alla storia come il giudice Jean Baptiste Coffinhal, che ha mandato alla ghigliottina Lavoisier, si accomodi pure.

Gli imperi nascono, crescono, raggiungono il loro massimo splendore e poi muoiono. L'ultimo a morire è stato quello inglese, che è stato longevo ed ha iniziato il suo declino dopo aver raggiunto la massima espansione territoriale di 39,5 milioni di km². Trump, ritirandosi dalla COP21, a prescindere da quello che farà, che ancora non è dato conoscere, ha abdicato al ruolo Usa di guida mondiale del settore. Sarà ricordato nei libri di storia come quello che ha dato il via al declino dell'impero Usa nel mondo.

Ci sono altre potenze che sono pronte e disponibili ad assumere la guida del mondo moderno. Sono lì impazienti di assistere all'errore di Trump, che non sa che l'era del carbone è finita con la scoperta del primo pozzo di petrolio a Titusville, in Pennsylvania. Si fidi di Rex Tillerson, che è un grande protagonista della storia dell'energia. Dia nuovo impulso alla ricerca scientifica che porti ad una riduzione graduale delle emissioni nocive da fonti fossili e ad un mondo in cui si possa giocare a golf sui prati verdi e non in quelli trasformati in deserto per asfissia dai Green House Gases.

Tutti gli imperi finiscono. Trump lo ha visto a Taormina, nell'ultimo G7. Se non cambia politica anche quello Usa è destinato a finire finire più presto di quanto non si creda! Trump non è un esperto di energia. Neanche Mattei e Churchill lo erano. Avevano però una marcia in più, quella che Einstein chiamava l'immaginazione, che abbraccia tutto il mondo. Se Trump ne è dotato, questa sarà la sua arma vincente.

L'età della pietra, diceva in una conferenza ad Oxford il dr. Zaki Yamani, famoso ministro del petrolio saudita, non è finita per mancanza di pietre!

Neanche l'era del carbone, che Trump vuole resuscitare, è finita per mancanza di carbone. Il nuovo che avanza, le nuove tecnologie, il gas naturale e le energie rinnovabili, saranno la vera rivoluzione del futuro, non certo il carbone. Se Trump sarà in grado di usare l'immaginazione, allora le cose cambieranno in maniera sostanziale. Il mondo farà un grosso passo avanti e Trump entrerà nella storia, come Winston Churchill ed Enrico Mattei.

*Prof. Renato Urban, docente al Dottorato di Ricerca in Energia e Ambiente, Sapienza Università di Roma, Facoltà di Ingegneria.

Membro del Comitato Tecnico Emergenza e Monitoraggio del Gas Naturale (CTEM) del Ministero dello Sviluppo Economico.

Già Vice President della Commercializzazione del gas naturale dell'Agip SpA.

DNA - NON È GIÀ TUTTO SCRITTO

di MONICA RICATTI

Un tempo si riteneva che il nostro patrimonio genetico fosse rigidamente scritto e stabilito al momento del nostro concepimento e che nulla potesse modificarlo. Questo dogma iniziale è caduto sotto la scure del fatto che esso non spiegava come l'evoluzione avrebbe potuto realizzarsi. Tomas Lindahl, lo scienziato svedese che nel 2015 ha ricevuto il Premio Nobel per la chimica assieme all'americano Paul Modrich e al turco Aziz Sancar per gli studi sui meccanismi di riparazione del DNA, ha contribuito primariamente alla scoperta che il genoma non è stabile ma si modifica (per effetto di agenti chimici e fisici di tipo endogeno ed esogeno) ed è riparabile da enzimi specifici.

Negli ultimi anni la ricerca ha inoltre dimostrato che l'espressione dei geni può essere influenzata da molti fattori senza modificare le sequenze di DNA: ambientali, nutrizionali, stressogeni ed emozionali. Secondo la nuova frontiera della genetica il destino scritto sul DNA di ciascun individuo non è più ineluttabile ma può essere

influenzato da stili di vita più o meno corretti. Le modifiche possono essere trasmesse alle generazioni successive senza alterare le sequenze del DNA ma incidendo sulla modalità con cui i geni vengono espressi, attraverso il controllo della struttura cromatinica necessaria all'impaccamento del DNA (circa 2 metri) in una cellula del diametro di pochi millesimi di millimetro.

Ne è nata una branca della genetica che si occupa dello studio di questi meccanismi denominata *Epigenetica*. Il DNA che abbiamo ereditato mantiene la stessa sequenza ma stress, nutrizione ed ambiente determinano l'espressione del gene che abbiamo ereditato e la conseguente manifestazione di patologie: l'epigenetica è lo studio di modificazioni ereditarie nel fenotipo o nell'espressione dei geni causata da meccanismi diversi dalle mutazioni delle corrispondenti sequenze di DNA.

Il merito per aver coniato, nel 1942, il termine epigenetica, definita come la branca della biologia che studia le interazioni causali fra i geni e il loro prodotto cellulare e che pone in essere il fenotipo, viene attribuito a Conrad Waddington, biologo e paleontologo inglese. Già nella metà del diciannovesimo secolo si trovano tracce dell'epigenetica in letteratura, sebbene le sue origini concettuali risalgano ad Aristotele (384-322 a.C.) il quale credeva nell'epigenesi: ossia nello sviluppo di forme organiche individuali a partire dal non formato.

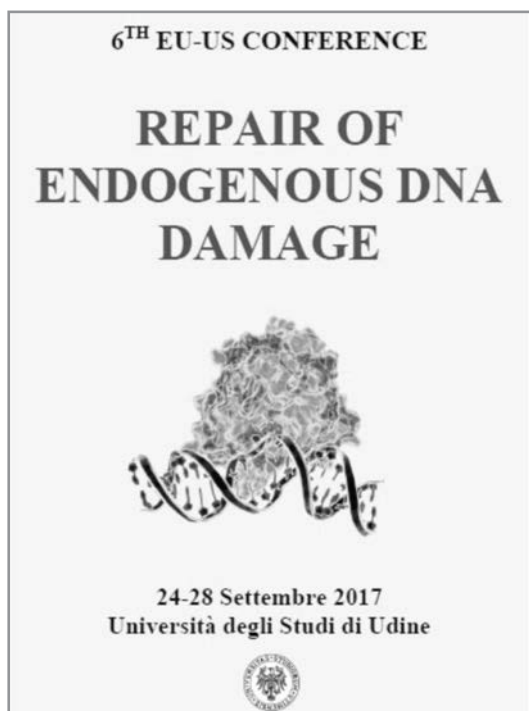
Questa visione controversa è stata la prima argomentazione a opporsi al concetto che l'essere umano si sviluppi da minuscoli corpi completamente formati. Le basi molecolari dell'epigenetica sono complesse. Si tratta di modifiche sull'attivazione di certi geni ma non sulla loro struttura di base del DNA. Il patrimonio genetico umano, a esempio, è composto da circa 20.000 geni (molto meno numerosi di quelli di una pianta di riso) ma è in grado di produrre centinaia di migliaia di proteine.

L'epigenetica è una scienza che si è sviluppata successivamente alla mappatura del genoma umano. Tale disciplina, tramite lo studio di meccanismi molecolari mediante i quali l'ambiente altera il grado di attività dei geni, senza tuttavia modificare l'informazione contenuta, ossia senza modificare le sequenze del DNA, ha offerto ai ricercatori la possibilità di raccogliere evidenze sempre più numerose che dimostrano come i fattori nutrizionali, ambientali ed emozionali possano influenzare l'espressione genica.

L'epigenetica ricopre una funzione molto importante anche nell'evoluzione: i tratti epigenetici, infatti, possono svolgere un ruolo nell'adattamento a breve termine della



Tomas Lindahl nasce a Kungsholmen, Stoccolma, Svezia. Ha ottenuto diversi dottorati di ricerca, fra cui nel 1970 al Karolinska Institutet di Stoccolma e in seguito presso la Princeton University e la Università Rockefeller



specie, consentendo una variabilità della fenotipica reversibile. La modifica delle caratteristiche epigenetiche associate a una regione del DNA consente agli organismi, in una scala temporale di più generazioni, di passare da fenotipi che esprimono quel particolare gene a fenotipi che non lo esprimono e viceversa.

Si è osservato che i cambiamenti epigenetici possono anche verificarsi in risposta a esposizioni ambientali: a esempio topi trattati con alcuni integratori alimentari hanno mostrato cambiamenti epigenetici che interessano l'espressione del gene. Sono stati riportati più di cento casi di fenomeni di eredità epigenetica transgenerazionale in una vasta gamma di organismi, tra procarioti, piante e animali.

La tendenza attuale dei genetisti è quella di considerare che, con un corretto stile di vita, in particolare a esempio con l'adozione di un'alimentazione ricca di antiossidanti e con la pratica di una buona attività fisica si possa contribuire a spegnere o, comunque, a ritardare l'attivazione di geni che provocano insorgenza di tumori (modulazione genica). Così come mantenere un buon allenamento delle capacità cognitive e della memoria contribuirebbe a prevenire l'insorgenza delle demenze seni-

li. Chi si spinge più in là, sostiene che un'intensa attività intellettuale da parte di donne in gravidanza possa trasmettere al feto segnali chimici utili a un maggior sviluppo del sistema nervoso, a patto però che questo vantaggio, per essere mantenuto, venga alimentato e stimolato nel corso dell'intera vita.

Il prof. Gianluca Tell, direttore del Laboratorio di Biologia Molecolare e Riparazione del DNA, presso il Dipartimento dell'Area Medica dell'Università di Udine e coordinatore del Corso di Laurea in Biotecnologie dell'Università di Udine, sostiene che la regolazione epigenetica possa incidere significativamente sull'espressione del genoma ed evidenzia come sia importante aumentare la consapevolezza nelle persone, affinché decidano d'intraprendere uno stile di vita sano, compatibilmente con il contesto in cui vivono. E spiega come, a esempio, i metalli pesanti (cadmio, mercurio, piombo, ecc) abbiano un impatto notevole sull'essere umano in quanto sopprimono l'attività di riparazione di alcuni enzimi, rendendo le cellule più suscettibili al danno del DNA.

Purtroppo, c'è molta comunicazione sull'argomento ma piuttosto deviata e disinformata ed è per questo motivo che il prof. Tell sottolinea l'obbligo sociale che gli accademici dovrebbero assumersi nel rendere divulgativi gli argomenti scientifici. Il promuovere il trasferimento delle conoscenze è uno dei motivi per il quale il prof. Tell fa parte di un Comitato Scientifico che da sei anni si occupa di organizzare Convegni (EU-US DNA Repair meeting: [www.http://dnarepair.uniud.it](http://dnarepair.uniud.it)) di risonanza mondiale cui quest'anno parteciperà anche il citato Premio Nobel per la Chimica Tomas Lindahl.

L'eccezionalità di questa serie di Convegni risiede, sin dall'inizio, nel focalizzare l'attenzione sulle risposte cellulari, a livello molecolare, ai danni del genoma e sui difetti di queste risposte e di come causalmente siano connesse a patologie umane importanti come il cancro, i deficit neurologici e l'invecchiamento precoce. Per questo, la comprensione della correlazione tra i danni endogeni al DNA e le malattie umane, in particolare il cancro, come anche i cambiamenti patologici associati all'invecchiamento e alle malattie neurodegenerative, legati anche all'alimentazione e all'ambiente, sono i temi centrali di questa conferenza.

Attenzione particolare sarà data al ruolo svolto dai danni endogeni al DNA, in particolare ai danni da ossidazione quali fattori per un invecchiamento "normale" o "accelerato" e, quindi, allo studio della sindrome da invecchiamento precoce. Le conoscenze ottenute dallo studio delle malattie ereditarie rare, che portano a difetti nella risposta ai danni al DNA, continuano a fornire importanti collegamenti fra i danni endogeni al DNA e i tumori, l'invecchiamento e le malattie neurologiche.

Grazie alla presenza di circa 40 *invited speakers*, il Convegno accoglierà circa 200 partecipanti da tutto il

Mondo provenienti da diverse realtà: studiosi, ricercatori, medici, dottorandi, studenti e tecnologi. Per questo un importante obiettivo del Convegno del 2017 è quello di creare un ambiente in cui giovani studiosi e scienziati esperti, provenienti da ambiti diversi, possano condividere i risultati più recenti su questi importanti temi di ricerca e stabilire relazioni che non solo rafforzino le molte attività di ricerca di base e gli sforzi di ricerca internazionali in questo campo, ma possano positivamente influenzare la crescita di una nuova generazione di scienziati.

Il Convegno quest'anno, si terrà dal 24 al 28 settembre presso l'Università di Udine, una città e una regione al centro dell'Europa scelta proprio in virtù della sua capacità di offrire un ambiente informale unico nel suo genere per sviluppare collaborazioni.

È indubbio, che le conoscenze sul genoma e le accresciute possibilità tecniche in materia di indagini genetiche consentiranno di diagnosticare un numero sempre crescente di malattie ereditarie e di identificare predisposizioni genetiche e patologie multifattoriali. Si capisce l'importanza che tali ricerche avranno nel campo della medicina assicurativa vita, con la conseguente necessità di riconsiderare i criteri di assunzione e

valutazione del rischio. Nell'ambito delle assicurazioni sulla vita, è difficile oggi ignorare i dati genomici, il DNA della persona contiene anche il suo futuro sanitario, le patologie e i problemi a cui va incontro.

Diamandis, ingegnere fisico americano cofondatore di *Singularity University* e di *X Prize Foundation*, il guru del tech, sostiene che cinque saranno le forze che avranno il massimo impatto in ambito assicurativo, un effetto dirompente che è ben rappresentato, secondo Diamandis, dalla startup *Lemonade*, diventata operativa sul mercato di New York recentemente, capace di offrire un servizio che in 90 secondi fornisce un'assicurazione e in 3 minuti rimborsa un sinistro. Queste cinque forze sono: la digitalizzazione, i social network, i sensori, l'intelligenza artificiale e, appunto, la genomica.

Più nel dettaglio, la *digitalizzazione* permetterà una maggiore trasparenza sullo stato di ogni richiesta di indennizzo, riducendo drasticamente i tempi di elaborazione e i costi sottesi; i *social networks* permetteranno la creazione di assicurazioni "peer-to-peer" poiché le persone si aggerranno affidandosi alla reciproca fiducia bypassando, così; le strutture centralizzate e i sistemi di costo che hanno oggi le compagnie tradizionali; i *sensori* avranno soprattutto impatto sulle assicurazioni sanitarie, molte assicurazioni hanno già cominciato a utilizzarli, poiché centinaia di nuovi sensori per la salute arriveranno sul mercato nei prossimi 5-10 anni (spesso integrati con dispositivi "wearable"); l'*intelligenza artificiale* della "driveless car" modificherà sostanzialmente il settore assicurativo auto.

KPMG prevede che il mercato assicurativo a causa delle "driveless car" potrà ridursi del 60%, entro del 2040. Sembra che queste auto ridurranno gli incidenti del 90% e ciò dovrebbe decretare la fine dell'assicurazione auto benché a monte è già in atto una battaglia legislativa per capire come rimodellare il sistema RCA nell'ambito del nuovo scenario: la responsabilità degli incidenti ricadrà sulle case automobilistiche? Sugli ingegneri del software? Sui possessori dell'auto? E' ancora tutto da stabilire.

Passando alla *genomica*, Diamandis, al riguardo, indica due diverse conseguenze cui sono esposte le assicurazioni vita a fronte della disponibilità dei dati sul DNA delle persone: la prima è che saranno le persone stesse, quelle più sane, a volersi assicurare sulla base di questo dato. La seconda è che le assicurazioni potranno aiutare le persone ad avere stili di vita adeguati e farle vivere più a lungo.

Si vedrà, ciò che è certo è che il settore assicurativo ne uscirà radicalmente modificato. Anche la giurisprudenza, a tal riguardo, avrà il suo da fare, in quanto le implicazioni sono innumerevoli e si renderà sempre più necessario un intervento normativo specifico, chiaro e mirato, che disciplini un settore che altrimenti potrebbe presentare una minaccia concreta nei confronti di principi fondamentali a tutela della persona quali l'eguaglianza e la dignità umana.



Peter H. Diamandis, Amministratore delegato di Zero Gravity Corporation. È nato il 20 maggio 1961 nel Bronx, New York

ISOIPSE E INSIEMI ANTROPOAMBIENTALI

di ANTONELLA LIBERATI*

Si immagini il globo terraqueo in un qualunque momento della sua incessante trasformazione in divenire. Si immaginino vari ambiti dell'attività umana presenti su tutto il globo terraqueo in un qualunque momento, come una istantanea globale relativa -a esempio- ai livelli di evoluzione tecnologica, capacità di viaggiare e con quali mezzi, attività di rappresentazione della realtà sia grafica che iconografica, scrittoria, stili di coltivazione dei terreni o qualsiasi prodotto dell'attività antropica inserito nell'ambiente o derivato dallo stesso.

Precisiamo e ricordiamo che "ambiente" in generale va inteso come il sempre mutevole rapporto fra popolazione, territorio, risorse tangibili e intangibili, oltre ai condizionamenti climatici di ogni frazione di ambiente e riverbero sull'ambiente stesso delle attività atmosferiche, telluriche, idrogeologiche, faunistiche, vegetali, agrarie e via elencando, oltre a quelle meno naturali ascrivibili alle attività antropiche.

Nell'istantanea che stiamo considerando si prescindere dalla consecutio degli eventi legata al pregiudizio che da uno stato grezzo si debba incessantemente salire, avanzare, raggiungere uno stadio super evoluto e raffinato. Si tratta di percepire ogni livello e tutti

i livelli affini per relativo stato di evoluzione, per esempio "tecnologico", prescindendo dalla loro collocazione temporale come causa/effetto.

Per descrivere questo tipo di collegamenti faremo riferimento alle rappresentazioni relative alle curve di livello isoipse e isobate utilizzate in cartografia e agli insiemi tipici della topologia. Nostro scopo è proporre un punto di vista omnicomprensivo dell'ambiente inteso nel senso più lato (popolazioni, non necessariamente soltanto umane, + territori + risorse tangibili e intangibili) del pianeta Terra e dei suoi frattali ambientali ospitanti le incessanti interazioni, attive e passive, di tutti i suoi componenti. Tali incessanti interazioni generano, da sempre, incessanti modificazioni dei parametri di riferimento per la qualità della vita o il perdurare o meno dell'esistenza stessa nell'ambiente tutto o di uno o più frattali, o componenti dello stesso.

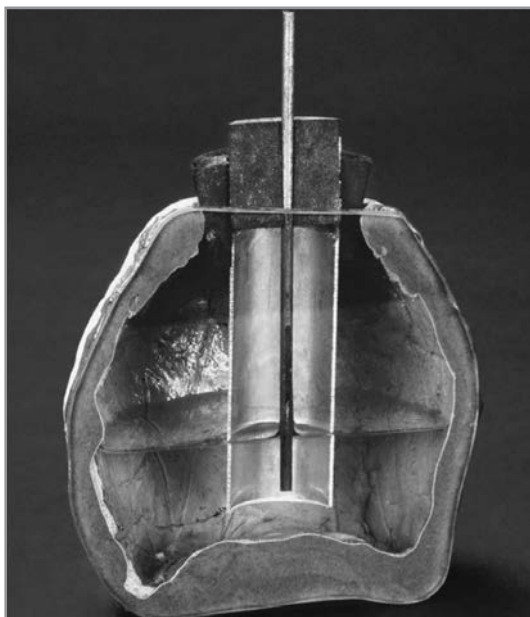
Si immagini di collegare con una curva isoipsa tutti i punti del globo terraqueo che manifestino il medesimo livello di sviluppo rispetto alla quota di riferimento qualitativo, identificabile nello sviluppo o presenza di una certa abilità, una certa tematica, un certo livello di tecnologia. Le curve di livello e i singoli punti che le compongono sono individuabili in base alle coordinate cartesiane. Qualora si volesse porre in un insieme la presenza di un determinato tipo e categoria di fenomeno o di attività antropica, potremmo rappresentarlo racchiudendone tutte le manifestazioni considerate in un insieme topologico, prescindendo, quindi, dalla collocazione "storica" cui si fa abitualmente riferimento.

Scopriremmo, così, che lo sviluppo tecnologico, le conoscenze a esso relative non seguono necessariamente una progressione legata al passare dei secoli ma si verificano ogni qualvolta si presentano le condizioni per porre in atto una determinata tecnologia, tecniche idonee a porla in essere, con tipologie di possibilità di trasporto compatibili, conoscenze idonee all'attraversamento di mari, oceani e deserti ma anche sistemi di coltivazione, allevamento, conservazione delle derrate alimentari, i processi di ogni tipo di *fabbrica*, ogni tipo di tecniche costruttive o metodi e strategie commerciali, passaggi dal baratto all'astrazione monetaria.

Isoipse, isobate e insiemi topologici, come sopra intesi, possono favorire l'allestimento di carte tematiche relative a uno più eventi, azioni animali e antropiche tutte attive in luoghi e tempi anche molto distanti tra loro e apparentemente fra loro disconnessi. I Fenici e gli Amalfitani navigavano con la bussola, gli uni utilizzando propriamente i magneti naturali, gli altri un ago magnetizzato libero di muoversi su un perno. Il meccanismo di Antikeira, naufragato con una nave



Il meccanismo di Antikeira



La pila elettrica mesopotamica

nel I sec. A.C., è stato assimilato da recenti studi a meccanismi prodotti come nuove invenzioni circa 1000 anni dopo Cristo.

La lastra da cinque tonnellate, di cospicue dimensioni, caratterizzata dal rilievo dell'“astronatura”, copertura della tomba di Pacal, l'imperatore ingegnere idraulico, sarcofago posto in una piccola cripta a una profondità di diciotto metri a cui si accede da un angusto passaggio dalla sommità di una piramide a gradoni, piramide che sembra sia stata costruita sopra tale cripta, ha un collegamento per reciproco nella colonna traiana, edificata sul luogo occupato da una collina, spianata per edificare la colonna, alta quanto era la sommità della collina e custode delle ceneri di Traiano e consorte poste nel suo basamento.

I cinesi raggiunsero il nord del Canada molto prima di Giovanni Caboto (gli abiti tradizionali dei Mic Mac sembrano di fattura e tradizione cinese antica), come il commercio del baccalà e dello stoccafisso a opera di europei è precedente al 1492. Quando si congettura sulle tecniche di costruzione delle piramidi o dei modi utilizzati per trasportare le pietre per costruire i dolmen, si sta semplicemente collegando con una isoipsa o racchiudendo in un insieme topologico capacità tecnologiche simili a prescindere dall'epoca storicamente ad esse collegata.

Esistono le isoipse legate al modo di

affrontare patologie, situazioni economico-commerciali, politiche, di comunicazione molto affini fra loro, non legate allo stesso tempo storico. Che la radio o il telefono siano stati inventati in luoghi diversi da ricercatori diversi in un medesimo periodo di una trentina d'anni a cavallo di due secoli conferma che quei paesi e quei ricercatori avevano affinità di sviluppo intellettuale, cognitivo e tecnologico per ogni settore tecnologicamente affine. Il sistema di corrispondenza epistolare a mezzo di contenitori ermetici in terracotta contenenti un messaggio scritto e, quindi, consegnati da latori emissari dello scrivente a destinatari egregi in totale riservatezza, migliaia di anni prima del regno della Regina Vittoria, hanno un eponimo di transizione nel “*black penny*”, primo tipo di francobollo, che semplificava e standardizzava tanto la forma di pagamento del servizio postale quanto una forma di riservatezza di base. Si pensi poi alla forma telegrafica di trasmissione di messaggi scritti a mezzo dell'universale alfabeto Morse e, infine, alle attuali forme di comunicazione postale sia cartacea che supportata dai sistemi radio e telematici.

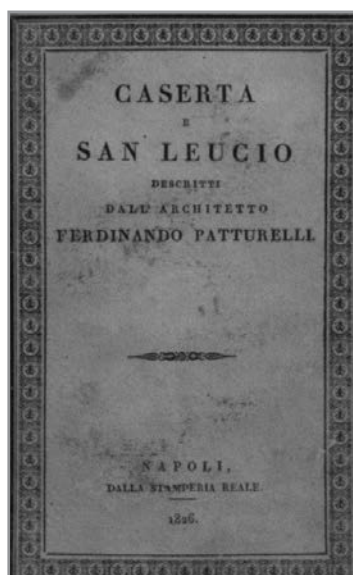
In campo letterario si sono verificate scritture di pagine molto simili fra loro scritte da autori che non si sono mai incontrati, nè ebbero modo di comunicare l'un l'altro i loro pensieri. Altresì può dirsi di bibliotecari, artisti, architetti, urbanisti, idraulici per l'approvvigionamento e il deflusso delle acque, potabili e non, coltivatori, trasportatori e fabbricanti di mezzi di trasporto, meccanici e carpentieri, ingegneri del genio militare, fabbricanti di ponti, tutti gli industriali in senso lato, applicatori della produzione in serie di ogni epoca e manifatturieri di nicchia.

Balla, Boccioni, Russolo, Duchamp, altri, furono analizzatori e descrittori delle frequenze insite nella luce al variare continuo di macchinari o di viventi in movimento grazie alle loro capacità percettive e rappresentative del percepito e dell'osservato verso la fine del XIX sec. e primi decenni del XX sec., anticiparono la visibilità dell'invisibile o del poco visibile a cui siamo oggi abituati. Dalla seconda parte del XX sec., tali abilità percettive e rappresentative furono superate dalla fotografia e video ripresa ultra rapide in un sempre crescendo delle relative esponenziali evoluzioni tecnologiche.

La pila elettrica mesopotamica (250 A.C) di Baghdad e la pila di Alessandro Volta, le moltissime meno note o ancora ignorate, sono semplicemente elementi racchiusi in un insieme topologico e raggiunte da una medesima isoipsa/isobata antropoambientale.

Il criterio delle isoipse per affinità di qualità di un fenomeno, avvenimento, invenzione, scoperta e via elencando è più frequentemente applicato a fasi di modifiche climatiche del globo terraqueo, ma meno organicamente a tutto quanto ascrivibile alle attività antropiche.

Un piacevole portolano in proposito è costituito dai diversi eppur sempre simili modi e modalità per comunicare con l'opinione pubblica, persuaderla, condizionarla e purtoppo manipolarne lo spirito critico e i relativi comportamenti.



Lo scettro e il globo, oltre alla corona di alloro, o metalli e pietre preziose, o alle tiare non sono semplicemente tracce di usanze passate: sono piuttosto l'immanente *memento* del gusto -tutto antropico- di compiacersi e di esternare all'opinione pubblica come le informazioni siano sempre passate e passino gestite dal potere, per fortuna mitigato dal dubbio e dallo spirito critico altrettanto insiti nel fenomeno *antropos*.

Altra interessante isoipsa contenuta in un medesimo insieme topologico è quella

fornita dalla terna Re Ferdinando IV di Borbone con S. Leucio, Adriano Olivetti e Henry Ford con le loro fabbriche. Cosa lega queste tre realtà, sebbene diversissime e di differente valore socio economico e ambientale, è l'ideatore che, oltre a porre in essere un'azienda che produce ottimi prodotti secondo il proprio genere, gestisce in contemporanea la produttività e la qualità della vita dei propri dipendenti, stabilendo un sinolo produttivo tangibile e intangibile fra il corpo maestranze e le attività produttive da esso gestite, oltre che i frutti incommensurabili del prestigio.

Re Ferdinando allestì un perfetto microcosmo dove nel XVIII sec. i dipendenti-abitanti di S. Leucio godevano di libertà individuali, benessere socio economico armonizzato e diffuso all'insegna della professionalità e fidezza inimmaginabili neppure oggi; Adriano Olivetti (seconda parte del XX sec.) corredò la sua fabbrica di una corposissima biblioteca, scuola dell'infanzia in azienda per i figli dei dipendenti, condizioni di educazione al bello, all'arte e alla cultura per i dipendenti e le loro famiglie, oltre a sostenere che nel bello e confortevole qualsiasi maestranza lavora meglio e acquista autostima. Henry Ford (prima metà del XX sec. USA) procurò che i suoi dipendenti avessero salari più che sufficienti ad acquistare le automobili che producevano con l'innovativa "catena di montaggio" ispirata dalle teorie di Taylor e, per essere certo di non perderli, fornì loro anche abitazioni. In questo modo, assicuratosi la produzione di massa, si garantì il nucleo del consumo di massa, a partire dalla suggestione sociale che Ford significava benessere.

*Socio SIPS

notiziario

Giornata di studio sulla cyber security

Roma, Consiglio Nazionale delle Ricerche - p.le Aldo Moro, 7 - Aula Marconi 15 giugno 2017 - ore 10-19

Gli attacchi informatici a Enti, Aziende private, Studi professionali, semplici attività commerciali sono ormai esperienza quotidiana. Il danno che essi possono provocare è potenzialmente molto alto. In Italia sono attive diverse iniziative per fronteggiare questo fenomeno: il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), attraverso l'Istituto di

Informatica e Telematica di Pisa, partecipa a una "contractual Public-Private Partnership" europea, denominata ECSO (European Cyber Security Organisation). Il CERT Nazionale del MiSE ha il compito di interfacciarsi con i CERT delle altre nazioni europee per individuare le principali criticità. Il Centro Radioelettrico Sperimentale G. Marconi (CReSM) è l'organismo pubblico di ricerca vigilato dal MIUR che gestisce il sito storico di Torre Chiaruccia (Santa Marinella - Roma) dove Marconi trascorse gli ultimi quattro anni della sua vita, svolgendo esperimenti che hanno

caratterizzato la società moderna. Il prof. Fabio Martinelli del CNR, nel corso della 32.a Conferenza Internazionale IFIP SEC 2017 (Roma 29-31 maggio 2017), ospiterà i più qualificati ricercatori di questo settore. La giornata di studio del 15 giugno 2017 è dedicata a riportare le principali novità emerse in tale Conferenza Internazionale, e quali contromisure possono essere adottate dai governi delle diverse nazioni per cercare di costituire un fronte comune contro questa minaccia. L'evento si avvale della collaborazione della Società Italiana per il Progresso delle Scienze e della

Biblioteca Centrale del Cnr e in tale sede saranno eseguite dimostrazioni sul funzionamento della macchina Enigma, gentilmente messa a disposizione dalla collezione del Gen. Francesco Cremona.

Così la materia soffice 'si rilassa'

Prodotti di uso quotidiano come shampoo e dentifrici, alimenti come yogurt e maionese e ancora tessuti biologici, come quelli epiteliali, sono esempi di 'materiali soffici', con proprietà intermedie tra lo stato liquido e quello solido. Una tecnica innovativa, messa a punto tra Napoli e Cincinnati (Ohio, USA) da una collaborazione tra ricercatori dell'Istituto superconduttori, materiali innovativi e dispositivi (Spin) del Cnr di Napoli, il gruppo Procter&Gamble, l'Università Federico II di Napoli e la University of Cincinnati aiuta a comprendere come si muovono e si organizzano nel tempo le particelle che compongono questi materiali: si tratta della *Differential Variance Analysis* (DVA), una tecnica che consente di misurare e visualizzare l'evoluzione della microstruttura nel tempo.

Il nuovo metodo è descritto in un articolo pubblicato su «Scientific Reports», rivista del gruppo «Nature». «La natura 'ibrida' e le peculiarità dei materiali soffici, percepibili anche al tatto, derivano dai moti collettivi delle particelle che li costituiscono. Questo processo, noto col nome di

rilassamento strutturale, può ora essere visualizzato e misurato in maniera semplice e diretta», spiega Raffaele Pastore (Spin-Cnr). Rispetto alle metodologie oggi utilizzate, la DVA semplifica queste misure in maniera sostanziale: è direttamente applicabile a video digitali, senza la necessità di tracciare le singole particelle di un campione. La differenza di due immagini separate da un certo intervallo di tempo genera una terza immagine, il *differential frame*, in cui il movimento delle particelle risulta evidente. Una sequenza di *differential frame* consente, quindi, di visualizzare in maniera diretta il progressivo rilassamento del sistema e di ottenere importanti informazioni quantitative da una semplice analisi della loro intensità.

«A differenza di ciò che accade in un liquido, nei materiali soffici le particelle tendono a muoversi in maniera cooperativa, un po' come nei luoghi affollati: se mi trovo in un vagone della metropolitana all'ora di punta e voglio raggiungere l'uscita, avrò bisogno che le persone accanto a me si spostino in maniera coordinata per favorire il mio passaggio» -aggiunge il ricercatore- «Caratterizzare il rilassamento della materia soffice è, quindi, fondamentale per modularne le proprietà meccaniche».

Gli ambiti di applicazione sono molteplici: in campo biologico, a esempio, le anomalie nel rilassamento dei tessuti epiteliali consentono di evidenziare condizioni patologiche di vario

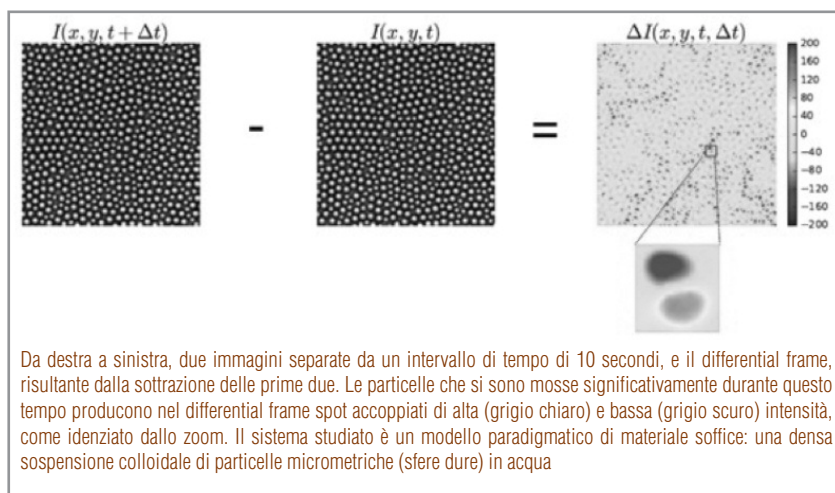
genere, come l'asma e la propensione dei tessuti cancerosi a produrre metastasi. In ambito industriale, invece, comprendere il rilassamento dei materiali soffici è cruciale per la produzione di molti prodotti che, come i detergenti, devono avere lunga durata e conservare inalterate le loro proprietà durante tutta la catena logistica: la DVA può portare allo sviluppo di approcci semplici ed efficienti per controllare la stabilità di questi prodotti.

«La collaborazione con Procter&Gamble dimostra come ricerca di base e industria possano avere obiettivi comuni e spero che tale esperienza possa stimolare future sinergie in questa direzione. Ringrazio Marco Caggioni e Vincenzo Guida di P&G, Roberto Cerbino dell'Università di Milano, e il Laboratorio Congiunto Cnr-Ntu Singapore per aver creduto in questo progetto», conclude il ricercatore.

Scoperto nuovo gene per sclerosi multipla e lupus

All'origine del rischio di sviluppare sclerosi multipla (Sm) e lupus eritematoso sistemico, malattie autoimmuni a carico rispettivamente della mielina del sistema nervoso centrale e di pelle, reni e altri organi, vi sarebbe anche una particolare forma di *Tnfrsf13B*, un gene che presiede alla sintesi di una proteina con importanti funzioni immunologiche: la citochina Baff. A rivelarlo su «New England Journal of Medicine», la più antica e prestigiosa rivista di medicina al mondo, uno studio di un gruppo internazionale di ricercatori cofinanziato dalla Fondazione italiana sclerosi multipla (Fism) e coordinato da Francesco Cucca, direttore dell'Istituto di ricerca genetica e biomedica del Consiglio nazionale delle ricerche (Irgb-Cnr) e professore di genetica medica dell'Università di Sassari. Alla pubblicazione italiana la rivista americana dedica anche un editoriale.

«Sclerosi multipla e lupus eritematoso sistemico sono 'malattie multifattoriali' in cui il processo autoimmune è determinato dall'azione congiunta di diversi





Una rappresentazione grafica del Tnfsf13B

fattori genetici e ambientali. Più le cause di questo processo sono conosciute, più diventa facile comprendere i meccanismi biologici alla loro base e identificare i corretti bersagli terapeutici, creando anche le premesse per capire a quali individui debbano essere somministrati specifici farmaci», spiega Cucca. Il sistema immunitario è costituito da centinaia di cellule e molecole e non è semplice stabilire quali siano implicate nel rischio di sviluppare determinate malattie. «Per lungo tempo si è ritenuto che i linfociti T fossero le cellule primariamente coinvolte nella Sm» -prosegue il direttore dell'Irgb-Cnr- «Oggi, anche grazie a questo studio, emerge un ruolo primario dei linfociti B in questa patologia. Queste cellule immuni, tra le altre funzioni, producono anticorpi che normalmente ci difendono da certi tipi di microbi ma che, in qualche caso, possono diventare auto-anticorpi e partecipare così alla risposta infiammatoria che sta alla base di alcune forme di autoimmunità».

La ricerca si è basata sul sequenziamento dell'intero genoma in migliaia di individui sani e malati, abbinato a una caratterizzazione ultra-dettagliata dei loro profili immunologici. «Le analisi, inizialmente condotte su individui sardi -grazie alla collaborazione tra i principali centri di ricerca (il Cnr, il CRS4 e le Università di Sassari e Cagliari) e ospedalieri dell'isola- sono state estese ad ampie casistiche provenienti da Italia peninsulare, Spagna, Portogallo, Regno Unito e Svezia» -aggiunge Maristella Steri, primo autore del lavoro e ricercatrice Irgb-Cnr- «Dopo sei anni di ricerche siamo stati in grado di identificare la correlazione diretta tra una particolare forma del gene

Tnfsf13B e il rischio di sviluppare la Sm o il lupus. L'individuazione di questo nesso di causa/effetto è un evento rarissimo in studi di questo genere».

Un'altra peculiarità dello studio è che rileva attraverso quali meccanismi la variante genetica predisponente nei confronti dell'autoimmunità, denominata Baff-var, esercita i suoi effetti deleteri. «Baff-var è associata con il rischio di sviluppare sclerosi multipla e Lupus attraverso particolari meccanismi molecolari da noi chiariti in dettaglio, che determinano un aumento considerevole dei livelli ematici di Baff, che a sua volta determina un aumento del numero dei linfociti B e dei livelli di anticorpi, suggerendo quindi un ruolo di queste variabili immunologiche nel processo alla base della malattia» -conclude Francesco Cucca- «I risultati di questo studio sono coerenti con il fatto che il primo farmaco ad aver dimostrato efficacia terapeutica nel lupus in uno studio clinico controllato era proprio uno specifico farmaco anti-Baff. Le conclusioni sono inoltre supportate dai risultati positivi recentemente ottenuti con terapie in grado di ridurre il numero di cellule B nella sclerosi multipla, nel lupus e in altre patologie autoimmuni».

In Sardegna il futuro per la prevenzione delle malattie ereditarie

Un team di ricercatori guidati da Francesco Cucca, Direttore dell'Istituto di ricerca genetica e biomedica del Cnr (Irgb-Cnr) e professore di Genetica Medica all'Università degli Studi di Sassari, riporta sulla rivista «Nature Genetics» i risultati del sequenziamento del Rna. Lo studio, intitolato *Population and individual-specific regulatory variation in Sardinia* prende in analisi oltre 600 individui sardi di cui sono stati caratterizzati sia l'RNA che il DNA. DNA, RNA e proteine sono le molecole fondamentali di tutte le forme di vita conosciute.

Il DNA contiene le informazioni che servono guidare tutti i processi cellulari. Dal DNA viene copiato

('trascritto') l'RNA, che può fungere da guida per la produzione di proteine, oltre a essere esso stesso in grado di regolare diversi processi biologici. Il DNA di tutte le cellule di un organismo è sempre identico, l'RNA può variare per quantità e qualità nei diversi tipi cellulari. La grande plasticità dell'RNA determina lo sviluppo di cellule, organi e tessuti differenti, a partire dalla stessa informazione genetica presente nel DNA.

«Usando modelli statistici abbiamo correlato l'Rna delle cellule nucleate del sangue con il DNA. Ciò ci ha consentito di identificare migliaia di varianti genetiche in grado di influenzare quantità e sequenza di determinati Rna e di fornire importanti informazioni sui meccanismi di azione di varianti genetiche in grado di influenzare il rischio di malattie o di altre variabili rilevanti per la salute» spiega Mauro Pala, ricercatore dell'Irgb-Cnr e primo autore del lavoro, che ha svolto su questo argomento una tesi di dottorato all'Università di Sassari. «Lo studio, iniziato oltre sei anni fa, ha posto una serie di sfide tecniche non banali quali la scelta dello specifico tipo di RNA da sequenziare» prosegue Mara Marongiu, ricercatrice della sede di Lanusei dell'Irgb-Cnr. «Abbiamo scelto di focalizzarci su un particolare tipo di RNA, quello 'poliadenilato', particolarmente rilevante per la produzione delle proteine ma che comprende anche importanti RNA regolatori. Abbiamo inoltre puntato a raggiungere un livello di 'copertura' del sequenziamento alto in modo da avere maggiore precisione e aumentare il numero delle osservazioni».

La Sardegna presenta varianti genetiche molto rare nel resto del Mondo, risultato di un popolamento avvenuto in epoche preistoriche e preservate dall'ambiente insulare.

Uno studio del Rna dei Sardi guidato dall'Irgb-Cnr consente una migliore comprensione sul funzionamento del genoma umano. Il lavoro è stato pubblicato su «Nature Genetics»

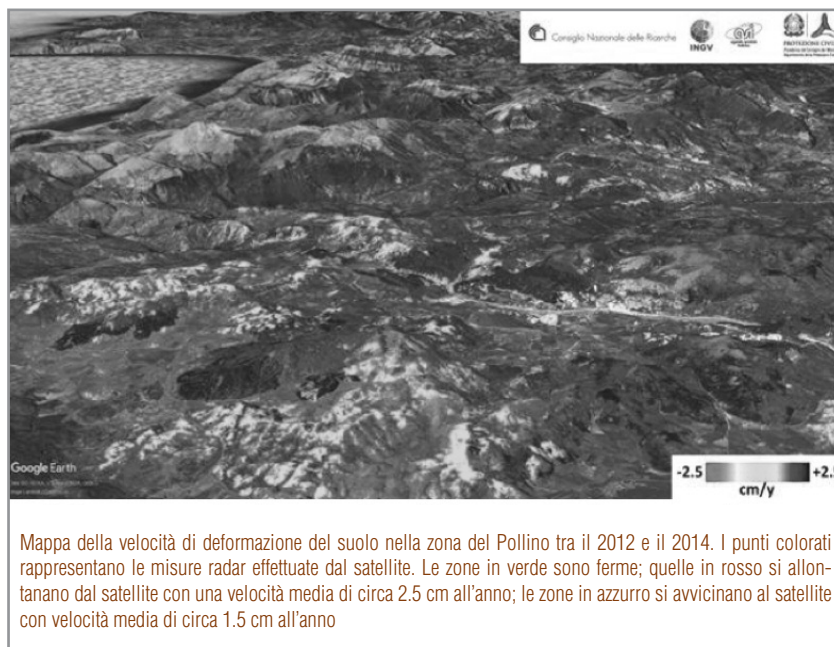
«Tali caratteristiche genetiche della popolazione sarda hanno facilitato le scoperte riportate in questo e altri studi che hanno peraltro una valenza più generale perché rappresentano passi avanti nella comprensione del funzionamento del genoma umano» conclude Cucca.

Il progetto Sardinia è stato fondato nel 2001 da Giuseppe Pilia, con l'obiettivo di studiare le conseguenze della variabilità genetica su centinaia di parametri misurabili di rilevanza biomedica. Si avvale d'importanti collaborazioni a livello locale, come quella con il CRS4, il centro di ricerca del Parco tecnologico di Pula che gestisce il più importante laboratorio sequenziamento massivo del genoma umano in Italia, e internazionale, come quelle con Stephen Montgomery della Stanford University, Gonçalo Abecasis, direttore del Dipartimento di biostatistica dell'università del Michigan Ann Arbor, e David Schlessinger, ricercatore emerito del National Institute on Aging che da 15 anni finanzia questi studi.

Radar satellitari e gps rilevano scorrimenti di faglie asismici

Durante la lunga sequenza sismica che ha interessato il Pollino dal 2010 al 2014, non si sono verificati solo terremoti ma anche dei lenti e continui scorrimenti di faglie privi di attività sismica. A svelarlo per la prima volta uno studio pubblicato sulla rivista *Scientific Reports* di Nature da un team di ricercatori dell'Istituto nazionale di geofisica e vulcanologia (Ingv), dell'Istituto per il rilevamento elettromagnetico dell'ambiente del Consiglio nazionale delle ricerche (Irea-Cnr) in collaborazione con il Dipartimento della protezione civile. I risultati della ricerca gettano una nuova luce sulla sismicità in epoca storica nell'area del Pollino.

«Negli ultimi anni» -spiega Daniele Cheloni, ricercatore Ingv e primo autore del lavoro- «è stato evidenziato che le sequenze sismiche di terremoti di bassa magnitudo sono spesso accompagnate da scorrimenti asismici, anche se la mancanza di un numero sufficiente di misure di



Mapa della velocità di deformazione del suolo nella zona del Pollino tra il 2012 e il 2014. I punti colorati rappresentano le misure radar effettuate dal satellite. Le zone in verde sono ferme; quelle in rosso si allontanano dal satellite con una velocità media di circa 2.5 cm all'anno; le zone in azzurro si avvicinano al satellite con velocità media di circa 1.5 cm all'anno

deformazione del suolo durante tali sequenze ha impedito, finora, la verifica di questa ipotesi nell'area italiana». I terremoti, come è noto, sono causati da movimenti di faglie, cioè di fratture della crosta terrestre, che avvengono molto rapidamente (in pochi secondi). In altri casi, le stesse faglie possono muoversi lentamente (nell'arco di settimane o mesi) senza generare terremoti (scorrimento asismico). Per dimostrare la presenza contemporanea di attività sismica e di movimenti asismici, i ricercatori si sono affidati ai dati delle stazioni Gps (costellazione di satelliti del *Global Positioning System*) della rete Ring dell'Ingv (<http://ring.gm.ingv.it>), installate nel 2011 nell'ambito di un progetto Ingv di studio della deformazione tettonica nell'area del Pollino, nonché alle immagini radar raccolte dai satelliti Cosmo-SkyMed dell'Agenzia spaziale italiana (Asi), fornite nell'ambito dell'iniziativa Asi Open Call Cosmo-SkyMed. «I dati satellitari a nostra disposizione» -illustra Eugenio Sansosti primo ricercatore Irea-Cnr- «hanno garantito un elevato dettaglio nello spazio e nel tempo inimmaginabile con altri sensori, permettendoci di misurare deformazioni del suolo anche molto piccole e lente, come quelle legate agli scorrimenti asismici». Ciò è stato possibile anche grazie alla

intensificazione delle acquisizioni satellitari sull'area del Pollino messa in atto dall'Asi, su indicazione della Protezione civile, durante la sequenza sismica. L'enorme mole di dati satellitari disponibile necessitava di un'accurata e delicata operazione di elaborazione. «Abbiamo utilizzato tecniche innovative, sviluppate presso il nostro Istituto nel corso degli anni, per risalire alle variazioni nel tempo del segnale di deformazione» -precisa Gianfranco Fornaro, primo ricercatore Irea-Cnr- «e il successivo confronto dei risultati con i dati Gps non ha lasciato alcun dubbio sull'affidabilità delle nostre misure». I dati ottenuti sono importanti per la comprensione della sismicità nell'area del Pollino. Le testimonianze storiche degli ultimi secoli non mostrano evidenze di eventi sismici significativi che, invece, interessano le aree adiacenti dell'Appennino e della Calabria. «Il movimento asismico contribuisce al rilascio di una parte della deformazione tettonica che verrebbe altrimenti rilasciata dai terremoti. Questo può spiegare perché, rispetto al resto dell'Appennino, i terremoti di magnitudo più elevata sono relativamente meno frequenti nell'area del Pollino. Ulteriori progressi nella comprensione dei fenomeni sismogenetici nell'area italiana non possono prescindere dai sistemi osservativi come la rete Gps

Ring, la missione Cosmo-SkyMed e la Rete sismica nazionale», conclude Nicola D'Agostino, primo ricercatore dell'Ingv e coordinatore della ricerca.

Un hub per la scienza del patrimonio culturale

Si è tenuto a Firenze, a fine marzo presso la Sala Capitolare della Caserma Redi (ex Convento del Maglio), il workshop internazionale *Towards a European Research Infrastructure for Heritage Science*, evento di avvio della fase preparatoria di *E-RIHS PP - European Research Infrastructure for Heritage Science Preparatory Phase*, l'infrastruttura di ricerca europea per la scienza del patrimonio, unico dei sei nuovi progetti entrati nella Roadmap ESFRI (*European Strategy Forum on Research Infrastructure*) nel 2016 a guida italiana. Per questo avvio la Commissione Europea ha approvato un finanziamento di 4 milioni di euro sul programma di ricerca e sviluppo Horizon 2020. Il progetto è finanziato dall'Ue e sostenuto da Miur, Mibact, Mise, patrocinato da Comune di Firenze e Regione Toscana, con il supporto della Fondazione Cassa di Risparmio di Firenze che si è impegnata a mettere a disposizione l'immobile (cioè la Caserma Redi) nel caso Firenze diventi la sede permanente.

«L'Italia con il Cnr è il capofila dell'European Research Infrastructure for Heritage Science Preparatory Phase, il cui consorzio conta 15 Stati membri più Israele» - spiega il presidente del Consiglio nazionale delle ricerche (Cnr), Massimo Inguscio - «Per il nostro Paese tre ministeri sostengono l'iniziativa: dell'Istruzione, università e ricerca (Miur) che è il ministero di riferimento, quelli dei Beni, attività culturali e turismo (Mibact) e dello Sviluppo economico (Mise). Lo scopo di E-RIHS è costituire un'unica infrastruttura di ricerca all'avanguardia a livello mondiale in materia di patrimonio culturale, naturale e archeologico, con laboratori e centri distribuiti in tutta Europa che offrano accesso a

strumentazioni di alto livello scientifico, metodologie innovative e banche dati. La città di Firenze - con il patrocinio del Comune e della Regione Toscana - è la candidata europea a ospitare l'hub di questa infrastruttura di ricerca globale a guida italiana che aggregnerà eccellenze della scienza e del patrimonio culturale in Italia e in Europa».

Fanno parte di E-RIHS l'Istituto nazionale di fisica nucleare (Infn) e l'Agenzia nazionale per le nuove tecnologie l'energia e lo sviluppo economico sostenibile (Enea), il Consorzio universitario per lo sviluppo dei sistemi a grande interfase (Csgi) e il Consorzio interuniversitario nazionale per la scienza e tecnologia dei materiali (INSTM). Sono protagonisti della nascente infrastruttura europea anche istituti centrali del Mibact, in prima fila l'Opificio delle Pietre Dure (Opd) che ha sede a Firenze. Compresa nell'infrastruttura anche prestigiose istituzioni di ricerca tra cui il Museo del Prado di Madrid, la National Gallery of London, il CNRS-Centre national de la recherche scientifique (FR), il CSIC-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (ES), il FORTH-Foundation for Research and Technology (GR), l'Istituto Archeologico Tedesco (DAI) e il Sincrotron SOLEIL (FR).

E-RIHS unisce -secondo un approccio integrato alla scienza del patrimonio (Heritage Science)- competenze quali metodologie fisiche applicate ai beni culturali, nuovi materiali per la conservazione e il restauro, archeologia digitale, e studiosi e professionisti quali archeologi, storici dell'arte, paleo-antropologi e paleontologi, restauratori, scienziati della conservazione. L'infrastruttura intende cioè aggregare scienze dure e umanistiche in un'ottica

transdisciplinare, per affrontare i temi al patrimonio culturale, naturale e archeologico. E-RIHS sarà organizzata in quattro piattaforme: Molab per gli strumenti mobili per analisi non-invasive sul patrimonio da realizzare in-situ; Fixlab costituito da grandi infrastrutture quali sincrotroni, sorgenti di neutroni, acceleratori per datazioni e caratterizzazione dei materiali d'interesse; Archlab che comprende archivi fisici in gran parte inediti, contenuti in musei, gallerie e istituti di ricerca europei; Digilab per l'accesso diretto a banche dati e biblioteche digitali. La fase operativa avrà una durata di tre anni (2017-2019), durante i quali saranno definiti i principali assetti del funzionamento dell'infrastruttura: 'governance', piano economico, regolamenti e logistica, sede legale e operativa del consorzio europeo d'infrastruttura di ricerca (ERIC) del quale sono state avviate le procedure di costituzione da parte dei Paesi europei coinvolti. L'ERIC è un soggetto giuridico speciale riconosciuto in tutti i paesi membri dell'Unione e in quelli associati. Ne fanno parte gli stati membri, che aderiscono a livello governativo indicando i loro attori scientifici nazionali. La città di Firenze si candida ad ospitare l'hub europeo di questa infrastruttura all'interno della Caserma Redi: quasi 3.000 mq saranno messi a tale scopo a disposizione grazie al supporto della Fondazione Cassa di Risparmio di Firenze. La Caserma Redi è una struttura sanitaria, attualmente in uso all'Istituto geografico militare, rientrando nell'accordo tra ministero della Difesa, Comune di Firenze e Agenzia del Demanio per la razionalizzazione e la valorizzazione di alcuni immobili militari presenti sul territorio fiorentino.

E-RIHS
EUROPEAN RESEARCH INFRASTRUCTURE
FOR HERITAGE SCIENCE

 Italian National Research Council

International Workshop

Towards a European Research Infrastructure for Heritage Science

Florence, 2017 March 29th

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, allorché 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 constitui, 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 Giovazzo, 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).



www.sipsinfo.it

scienza e tecnica on line