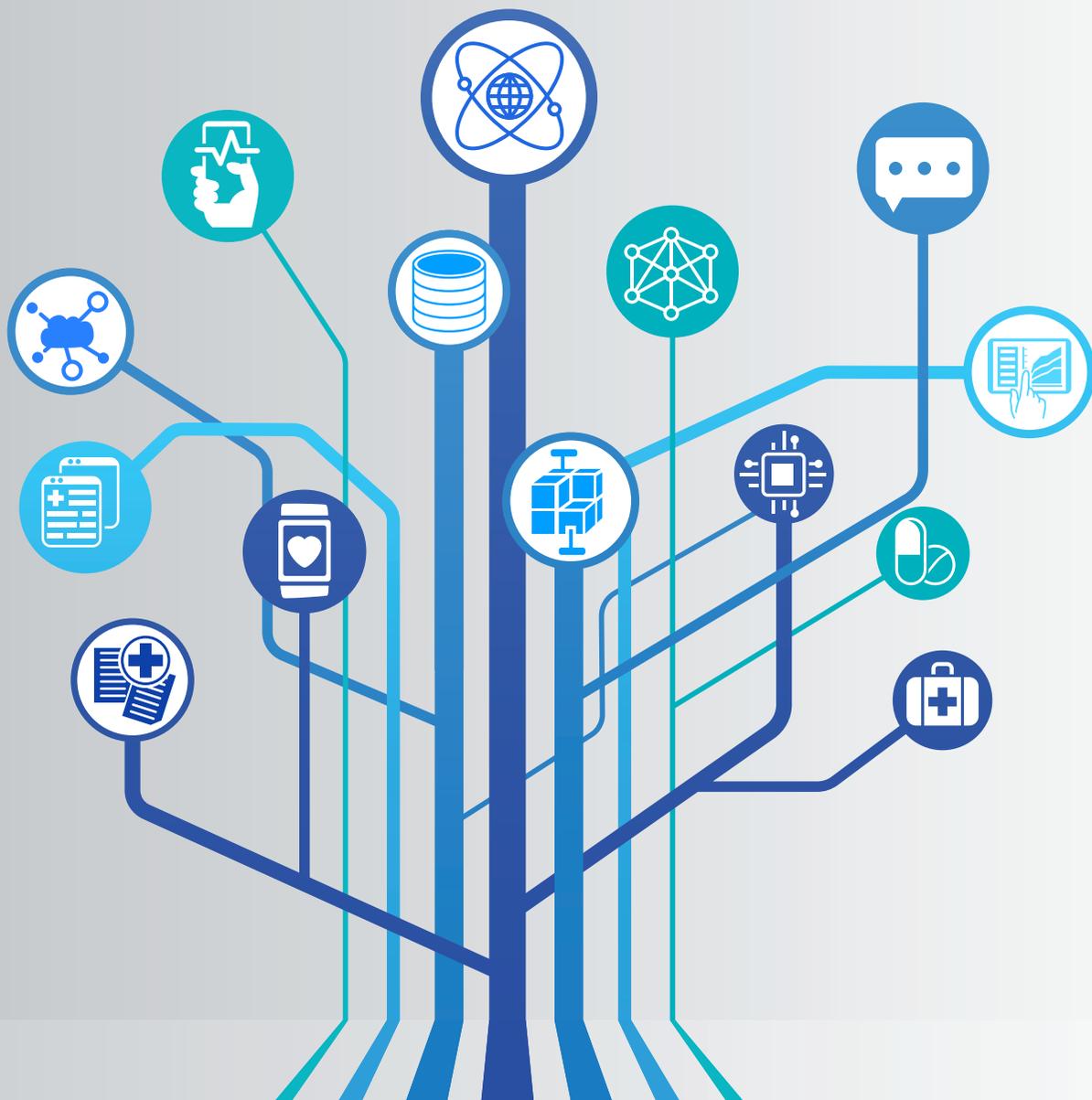


DA52

PER LA RICERCA E L'INNOVAZIONE

IL FUTURO NON HA LIMITI



PREMIO SAPIO: UNA VETRINA
SULL'ECCELLENZA DELLA RICERCA

LA NOSTRA IMPRONTA
DIGITALE METABOLICA

GIOCARE, CONTRO
IL DOLORE

PAZIENTI.it

FATTI VEDERE DA UNO BRAVO

Scopri tutti i modi per trovare informazioni, risposte alle tue domande di salute e metterti in contatto con specialisti.

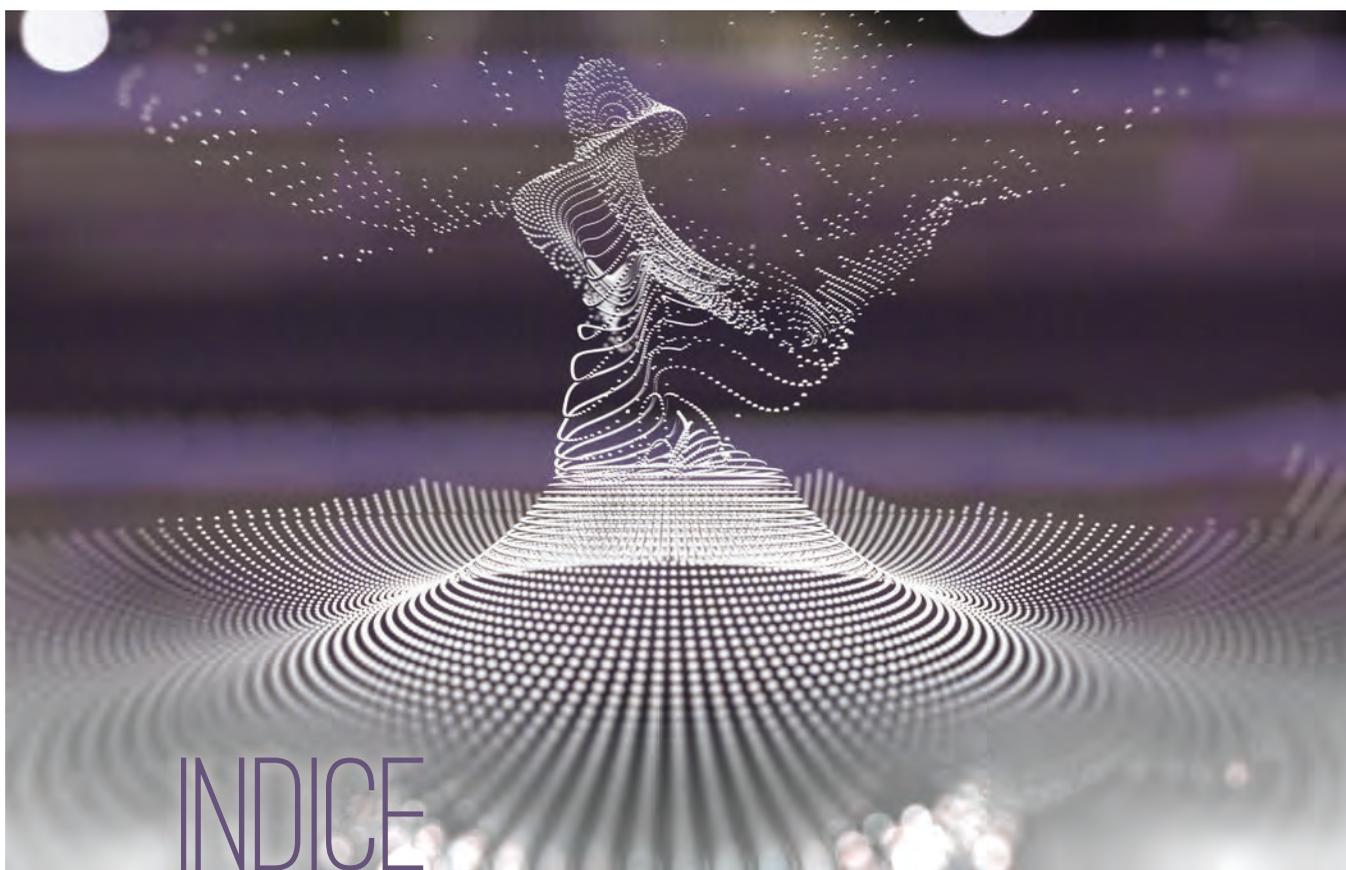
PAZIENTI.IT IL PORTALE DELLA SALUTE DOVE FARSI VEDERE DA UNO BRAVO.

**Il benessere
a portata di click
ovunque sono.
Sempre.**

**Forse dovrei
farmi vedere
da uno bravo.**

#fattivederedaunobravo





INDICE

04\05

Editoriale

PREMIO SAPIO XVI EDIZIONE

06\09

Una vetrina sull'eccellenza della ricerca

10\13

La parola alle donne e agli uomini che cambiano il mondo

14\17

Giovanissimi, tra passione e voglia di eccellere

PREMIO SAPIO - I VINCITORI

18\19

Nanodispositivi a frequenze terahertz

20\23

La nostra impronta digitale metabolica

24\27

La riscrittura del genoma diventa a prova di errore

28\30

Da lineare a circolare

31\33

Più sicurezza e più efficienza

RICERCA E INNOVAZIONE

34\37

Più vecchi, ma in salute

38\41

STARTUP: dall'intuizione alla costruzione del computer del cervello

42\45

Giocare, contro il dolore

46\49

Farmacologia di genere

50\53

Nuovi approcci nella terapia dell'Alzheimer

54\57

Facciate "Smart" per edifici sostenibili

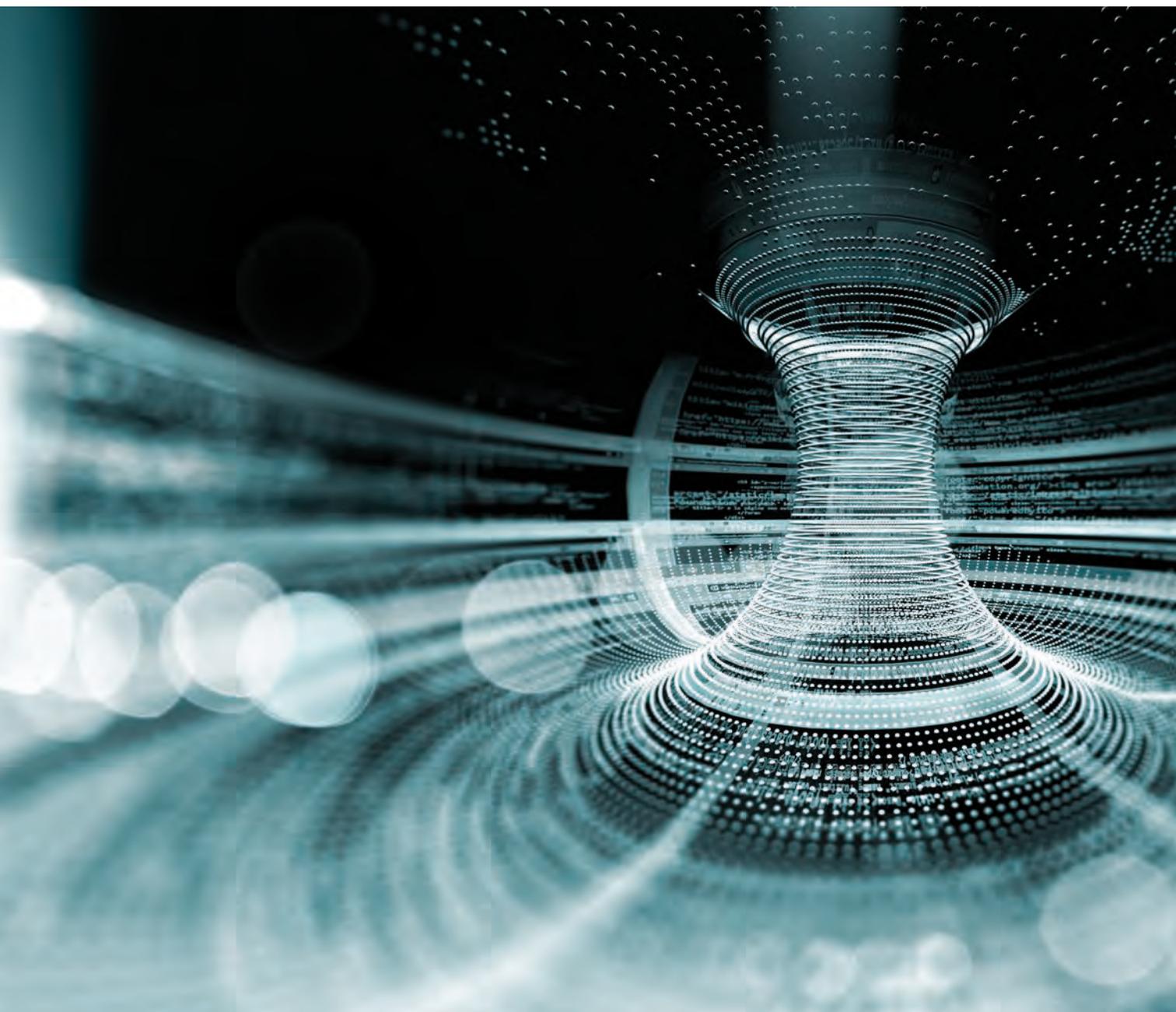
SALUTE E SOCIALE

58\59

Emergenza sorrisi

60\64

Un sostegno concreto per i bambini in ospedale



DA 52 N. II 2018

Iniziativa editoriale promossa da
Publishing initiative promoted by



E sostenuta da
With the support of



Respirare il futuro



Direttore responsabile:
Gastone Quadri

Direttore editoriale:
Bruno Verardi

Hanno collaborato a questo numero:

Fabio Massimo Abenavoli
Irma Airoidi
Erika Andriola
Mauro Biffoni
Vito Busco
Antonio Casini
Angela Marella Cenname
Maurizio Colombo
Rossella Corrao
Cristian Currò
Alberto Dossi
Andrea Dossi
Lorenzo Farrugio
Claudio Luchinat
Adriana Maggi
Stefania Maggi
Valentino Megale
Chiara Mengoni
Federica Migliardo
Valentina Musci
Chiara Paganelli
Mario Paterlini
Rosita Pavone
Federica Pederzoli
Camilla Pierella
Maria Pisano
Giuseppe Ragonese
Luca Ravagnan
Lorenzo Rossi
Barbara Ruozi
Donatella Termini
Theodora Onlus
Giovanni Tosi
Maria Angela Vandelli
Miriam Vitiello

Progetto grafico, impaginazione e
coordinamento editoriale:
Indalo Comunicazione

Fotolito e stampa:
Tipografia Gamberini - Bologna

Autorizzazione del Tribunale di Rovigo
N° 13/00 del 27/09/2000
Pubblicazione semestrale

Anno XIX n° 2 - Luglio 2018
Tariffa R.O.C. - Poste Italiane s.p.a. Sped.
in abb. Postale D.L. 353/2003 (conv. in
L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1,
DCB Bologna Filiale di Bologna

Editore e redazione:
Indalo Comunicazione s.r.l. - Via Roma, 1
45025 Fratta Polesine, Rovigo (RO)
E-mail: info@indalo.it
Tel. 0425.659064 - Fax 0425.659049

Gli articoli pubblicati non impegnano la redazione ma
sono sotto completa responsabilità degli estensori.

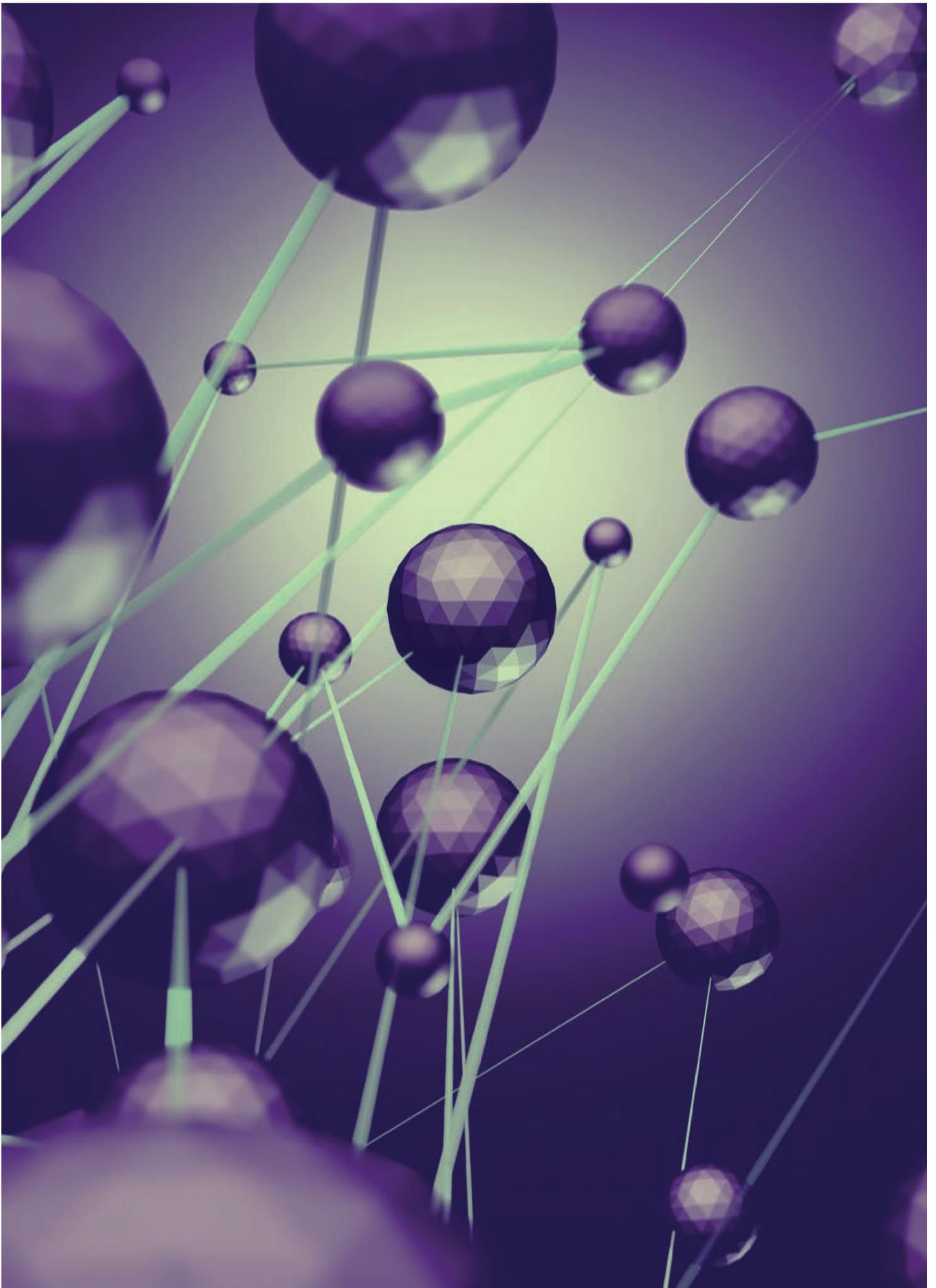


EDITORIALE

Il mondo della ricerca e dell'innovazione è ricchissimo di tante storie, che in questi anni abbiamo cercato, in ogni numero, di raccontare. Storie affascinanti, di impegno, di risultati, di piccole idee diventate grandi progetti, ma soprattutto di passione. Questo è l'ingrediente chiave, l'entusiasmo che anima tutti coloro che dedicano la loro vita alla ricerca. Il questo numero, giochiamo facile, perché abbiamo qualcosa in più: il patrimonio di esperienze

e immagini legate alla XVI edizione del Premio Sapiro, che si è conclusa a maggio. Un patrimonio da condividere e valorizzare, perché ricchissimo di spunti e indicazioni da seguire, di storie da conoscere. Abbiamo quindi dedicato **una sezione alle voci del Premio**: i vincitori, ma anche i promotori, coloro che hanno valutato le ricerche candidate, i protagonisti delle giornate e della cerimonia conclusiva. Ci parliamo delle loro attività e dei risultati dei

loro studi, permettendoci di conoscere meglio cosa accade nelle strutture di ricerca del nostro Paese, di dare voce a chi lavora ogni giorno per migliorare il livello della nostra qualità della vita, che cerca soluzioni, e le mette a disposizione di tutti. Irrinunciabile la sezione dedicata a **Salute e Sociale**: sono le pagine riservate alle Associazioni, che ci mostrano storie magari poco conosciute, ma importanti e preziose.





UNA VETRINA SULL'ECCELLENZA DELLA RICERCA

Si chiude la XVI edizione del Premio Sapio per la Ricerca e l'Innovazione dedicata al valore fondamentale della ricerca e soprattutto alle donne e agli uomini che ogni giorno dedicano ad essa la loro vita.

A cura della Redazione

Giunto alla XVI edizione, il Premio Sapio è un importante riconoscimento per promuovere e divulgare il valore dell'innovazione e della ricerca. Un'iniziativa scientifica promossa dal Gruppo Sapio, in concertazione con Università, Centri di Ricerca, Istituzioni, per incentivare l'innovazione premiando studiosi e ricercatori che costituiscono l'eccellenza dell'Italia, per dare voce e risalto a chi fa ricerca con successo e a chi, anche tra i giovanissimi, si impegna con passione per raggiungere risultati eccellenti, che migliorano la vita delle persone e fanno crescere il nostro Paese. Centinaia di ricerche candidate, decine di ricercatori e studiosi premiati e di giornate di studio dedicate al meglio del nostro Paese. Incontri, dibattiti, occasioni per conoscere, mettere in rete esperienze, attivare collaborazioni. **Sono state 184 le ricerche candidate alla XVI edizione**, di altissimo livello, che rappresentano passi avanti concreti e importantissimi in settori fondamentali per la qualità della vita di tutti. Cinque sono quelle che l'Accademia del Premio Sapio ha ritenuto meritevoli dei Premi. La cerimonia conclusiva si è svolta nella Sala Zuccari di Palazzo Giustiniani, dove si sono dati appuntamento scienziati, rappresentanti istituzionali, ricercatori, giovanissime eccellenze, per dire che la ricerca e l'innovazione sono i veri pilastri dello sviluppo. Dopo i saluti dell'On. Piergiorgio Cortellazzo, il Presidente del Gruppo Sapio Alberto Dossi ha presentato il Premio.

Le 184 Ricerche candidate - ha detto - *equivalgono al 30% in più rispetto all'edizione precedente: questo dimostra come il Premio Sapio, che lo ricordo è stato istituito per la prima volta nel 1999, abbia nel tempo consolidato la sua importanza e sia oggi riconosciuto come uno dei Premi più qualificanti in ambito scientifico.* È arrivato poi il momento degli interventi del Prof. Mauro Biffoni, Direttore del Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare Istituto Superiore di Sanità, del Prof. Massimo Inguscio, Presidente CNR e del

Prof. Eugenio Gaudio, Rettore Sapienza Università di Roma e Vicepresidente della CRUI, che hanno introdotto la sezione *Dalla ricerca ai ricercatori: donne e uomini che cambiano il mondo*, dedicata a tre vincitori del Premio Sapio nelle passate edizioni. I vincitori sono stati premiati da Alberto Dossi, Maurizio Colombo, Andrea Dossi e Mario Paterlini, rispettivamente Presidente, Vicepresidenti e Amministratore delegato del Gruppo Sapio.

Il Premio Sapio Ricerca Junior è andato a Antonio Casini, Università di Trento - Assegnista di Ricerca CIBIO, per il lavoro dal titolo: *Nuove tecnologie per un editing genomico ultrapreciso e sicuro.* **Vincitore del Premio Sapio Ricerca Senior è Claudio Luchinat**, Professore Ordinario Università degli Studi di Firenze - Consorzio Interuniversitario Risonanze Magnetiche di Metallo Proteine, con la ricerca *Metabolomica: uno strumento innovativo per la predizione e diagnosi precoce di patologie.* **Il Premio Sapio Innovazione è stato assegnato a Miriam Serena Vitiello**, Dirigente di Ricerca Consiglio Nazionale delle Ricerche. Titolo del lavoro: *Dispositivi fotonici e nanoelettronici per la generazione, manipolazione e rivelazione di impulsi ultra-brevi a frequenze Terahertz.* **Vincitori del Premio Sapio Startup sono Rosita Pavone** Amministratore Unico, Cofondatrice e ricercatrice BioInnoTech, **Maria Pisano e Erika Andriola** Cofondatrici e ricercatrici BioInnoTech, per il lavoro su: *Recupero, valorizzazione e trasformazione del siero del latte, attraverso un innovativo processo biotecnologico, per l'ottenimento di prodotti ad elevato valore aggiunto.* **Il Premio Sapio Sicurezza è stato vinto da Giuseppe Ragonese**, Amministratore Safety Environmental Engineering srl e **Donatella Termini**, Professore Associato, Università degli Studi di Palermo - Dipartimento DICAM. Titolo del lavoro: *Green Safety Cover Pv Panel.*

Questi studi - ha detto Andrea Dossi, Vice Presidente Gruppo Sapiro - rappresentano contributi importantissimi per il panorama scientifico italiano, nei diversi ambiti. La provenienza da università, centri di ricerca, aziende, startup, dimostra la grande vitalità del nostro Paese,

che a livello istituzionale purtroppo a volte non riconosce e non valorizza a sufficienza l'attività di ricerca di tante eccellenze sparse da nord a sud. Per questo siamo orgogliosi di dare il nostro contributo, cioè di offrire la possibilità a tanti studiosi di farsi conoscere, di

promuovere il loro impegno. Puntiamo sulla comunicazione e sulla divulgazione della scienza, convinti che siano strumenti fondamentali per promuovere lo scambio, il confronto, la capacità di affrontare sfide sempre nuove.

IL PREMIO, UNA PASSIONE

Alberto Dossi, Presidente del Gruppo Sapiro, spiega le ragioni per cui il Premio Sapiro continua ad essere una iniziativa forte e importante per i ricercatori italiani.

Cosa rappresenta per lei il Premio?

Il Premio, rappresenta per me, per noi, una passione che portiamo avanti da quasi 20 anni. Una passione per la ricerca che la nostra azienda ha sempre avuto nel proprio DNA fin dalla nascita nel 1922 e che le ha consentito di arrivare fino ai giorni nostri dopo 96 anni di storia e tre passaggi generazionali avvenuti con successo. Nato come Premio NMR (Nuclear Magnetic Risonance) poi rinnovatosi nel 2002 in Premio Sapiro per la Ricerca Italiana, è oggi diventato Premio Sapiro per la Ricerca e l'Innovazione per ribadire, ammesso che ce ne fosse bisogno, che senza innovazione, senza contaminazioni, senza creatività, senza talenti e soprattutto senza risorse da destinare alla Ricerca, non c'è sviluppo. Perché è proprio questa una delle ragioni fondanti del Premio Sapiro: integrare la filiera che parte dalla ricerca ed arriva al mercato passando per il trasferimento tecnologico, favorendo gli investimenti e la creazione di valore.

Il Premio si è rinnovato in questa edizione appena conclusa.

Sotto il profilo economico, vale la pena ricordarlo, sono le Imprese ed i Paesi che più investono in Ricerca ed Innovazione, nonché nella formazione delle persone, a vantare i maggiori indici di

competitività nello scenario del mercato globale, perché Ricerca ed Innovazione, forniscono loro gli strumenti per rispondere rapidamente all'evoluzione della domanda di nuovi prodotti e nuovi servizi.

E allora, per mantenere fertile e vitale questo patrimonio anche il nostro Premio Sapiro è cresciuto: da questa edizione, infatti, oltre al Premio alla Ricerca, all'Innovazione, alla Sicurezza e al Premio Sapiro Junior abbiamo introdotto una sezione dedicata alle Startup.

Come accennato in precedenza, il Premio si svolge in due momenti ben precisi e distinti: uno prevede l'organizzazione di Giornate di Studio di elevato valore scientifico e divulgativo, in cui studiosi ed esperti italiani si confrontano e dibattono sui temi più attuali dell'innovazione, l'altro è rappresentato dalla giornata di Assegnazione dei Premi.

In questa edizione dopo la prima giornata di studio sull'evoluzione digitale applicata al mondo dell'imaging, della medicina personalizzata e delle terapie effettuata al CERM di Sesto Fiorentino, la seconda giornata si è incentrata sull'attualissimo tema della green economy, politiche energetiche ed economia circolare svoltasi all'Auditorium Unicredit Pavillion di Milano.

Protagonisti della cerimonia conclusiva sono stati i ricercatori, ma anche alcuni giovanissimi studenti.

Il 22 maggio abbiamo celebrato gli 8 ricercatori vincitori nelle 5 categorie della XVI edizione del Premio Sapiro.



Sono loro i veri protagonisti del Premio, e credo che la storia di ciascuno di loro, sia la migliore testimonianza di come studio, passione, cultura ed ingegno siano i principali pilastri sui quali si fonda il progresso scientifico e tecnologico. Poi, abbiamo rivolto un'attenzione particolare ai giovani, che saranno la futura classe dirigente. Angela, Chiara, Vito e Lorenzo si sono aggiudicati per meriti scolastici il titolo di Alfieri del Lavoro, e con i loro studi eccellenti dimostrano di voler essere protagonisti di quel processo di cambiamento che siamo certi porterà ad una nuova dimensione sociale, etica e responsabile del nostro Paese. A loro ho voluto dedicare la giornata finale della XVI edizione del Premio Sapiro per la Ricerca e l'Innovazione.



Da sinistra: Mauro Biffoni, Mario Paterlini, Alberto Dossi, Massimo Inguscio, Maurizio Colombo, il moderatore Luca Orlando, Piergiorgio Cortelazzo.

Una domanda a Mauro Biffoni, Direttore del Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare, Istituto Superiore di Sanità.

Dal suo punto di vista, e soprattutto alla luce della sua esperienza, qual è oggi lo stato di salute della ricerca italiana e quali sono gli interventi necessari e urgenti per valorizzarla?

Nella classifica dei Paesi europei per la spesa in ricerca rispetto al prodotto interno lordo l'Italia si colloca in una posizione arretrata rispetto ai Paesi tecnologicamente avanzati e al di sotto della media sia dell'Eurozona sia dell'intera Unione. La carenza di finanziamenti alla ricerca è evidente sia per quanto riguarda l'investimento pubblico sia per quello delle imprese. Questo si traduce in un basso numero di addetti alla ricerca che ad esempio in Italia è meno della metà di quelli della Francia. In ambito biomedico, nonostante la presenza di poche ma importanti eccezioni, l'industria far-

maceutica ha ridotto sostanzialmente la sua presenza nella ricerca mantenendo in Italia soprattutto un'importante attività produttiva, anche se, grazie alla qualità del nostro sistema sanitario, continuiamo ad attrarre investimenti nella ricerca clinica. La riduzione progressiva del finanziamento alle università e agli enti di ricerca e la ridotta capacità del sistema delle imprese di assorbire ricercatori comporta la perdita di risorse investite nella formazione di giovani che in alcuni casi portano la loro capacità innovativa in Paesi esteri ed in altri trovano forme di lavoro precario o si ricollocano in ambiti diversi. Assistiamo al paradosso che i ricercatori italiani sono al secondo posto come capacità di vincere la competizione per accedere ai finanziamenti dello European Research Council ma solo pochi lavorano in Italia. Per rilanciare la ricerca in Italia si dovrebbero attuare interventi di sistema che rendano più favorevole e attraente il nostro Paese e mettano i nostri ricercatori in grado di compete-

re con i colleghi stranieri. Semplificare gli adempimenti burocratici, rendere più efficienti le procedure, come quelle di autorizzazione della sperimentazione animale, agevolare fiscalmente gli investimenti in ricerca, (in molti Paesi le spese per la ricerca non sono soggette ad IVA), favorire investimenti da parte di privati e rendere più produttivi gli investimenti pubblici. Diffondere le conoscenze sulla tutela della proprietà intellettuale potrebbe contribuire a migliorare la nostra capacità di portare i risultati della ricerca allo sviluppo industriale e favorire l'ingresso di risorse nel sistema. È anche necessario ridurre la frammentazione delle attività favorendo la creazione di aggregazioni in cui circolino idee e si condividano risorse anche attraverso collaborazioni tra pubblico e privato, assicurare criteri appropriati di distribuzione dei finanziamenti pubblici e ammodernare le politiche di reclutamento del personale nelle università e negli enti di ricerca.

Da sinistra: Federica Migliardo, Mario Paterlini, Alberto Dossi, Andrea Dossi, Irma Airoidi, Maurizio Colombo, Luca Ravagnan



LA PAROLA ALLE DONNE E AGLI UOMINI CHE CAMBIANO IL MONDO

Protagonisti della Cerimonia di premiazione a Palazzo Giustiniani sono stati tre ricercatori che in questi anni hanno vinto il Premio Sapiro, e che oggi raccontano le loro storie di successo.

Interviste a Federica Migliardo, Irma Airoidi e Luca Ravagnan

Federica Migliardo è un biofisico che svolge le proprie ricerche nel dominio delle scienze della vita nell'ambito di diverse collaborazioni internazionali. Dalla laurea in Fisica nel 1998 all'età di 22 anni, il Dottorato di Ricerca in Fisica e il Dottorato Europeo per Users of Large Experimental Systems a Grenoble nel 2002, svolge le sue ricerche presso diversi laboratori internazionali. Nel 2003 è ricercatore presso l'Università di Lille, dove dal 2008 al 2010 è borsista internazionale UNESCO-L'Oréal For Women in Science. Nel 2012 è borsista internazionale European Molecular Biology Organisation presso l'Institut de Biochimie et Biophysique Moléculaire et Cellulaire dell'Université Paris-Sud. Attualmente è Professore di Fisica Sperimentale presso l'Università di Messina e Visiting Scientist presso l'Institut de Biologie Intégrative de la Cellule dell'Université Paris-Sud. L'attività di ricerca si focalizza principalmente sullo studio di processi biologici quali la bioprotezione, la denaturazione e la stabilizzazione delle biomolecole, e, più recentemente, di alcune malattie infettive (tubercolosi e schistosomiasi) e neurodegenerative (Parkinson), con il fine di determinarne i meccanismi molecolari e comprendere il ruolo dei bioprotettori naturali. Per le sue ricerche, attestate da oltre 170 pubblicazioni, Federica Migliardo ha ricevuto diversi premi e riconoscimenti internazionali e nazionali, tra cui il Premio Internazionale BioVision for Life Sciences 2011, le Borse di Studio Internazionale 2008 e Nazionale 2005 UNESCO-L'Oréal For Women in Science, il Premio Internazionale EUWIIN Special Recognition Award 2007 e il Premio Sapiro per la Ricerca Italiana 2006.

Dott.ssa Migliardo, perché ha scelto di occuparsi di ricerca?

Il mondo della scienza è un mondo nel quale si entra per una scelta di cuore e in cui si vive una vita sempre diversa, caratterizzata dal superamento dei propri limiti e all'apertura verso visioni non solo della scienza, ma

anche della vita del tutto nuove, con un arricchimento personale oltre che professionale che pochi altri mestieri possono dare.

Quale ruolo ha avuto il Premio Sapiro nel suo percorso umano e professionale?

Il Premio Sapiro per la Ricerca Italiana ha segnato l'inizio di un periodo ancora più entusiasmante per la mia ricerca, incoraggiandomi a pormi degli obiettivi scientifici sempre più ambiziosi. Ho così deciso di impiegare le conoscenze acquisite sul trealosio, uno zucchero bioprotettore – ricerca per la quale ho ricevuto il Premio Sapiro – per studiare alcune malattie neurodegenerative, come il morbo di Parkinson, e infettive, come la tubercolosi e la schistosomiasi. Uno dei grandi meriti del Premio Sapiro è quello di accendere i riflettori sui giovani ricercatori. È fondamentale dare spazio ai giovani nella ricerca perché l'Italia ha bisogno di giovani che facciano ricerca con stabilità e libertà. Il Premio Sapiro ha avuto un forte impatto non soltanto sulla mia ricerca, ma anche sulla mia vita professionale, dal momento che ha rappresentato una vetrina d'eccezione e mi ha permesso di accrescere fortemente il prestigio della mia ricerca, proiettandomi in una dimensione internazionale di assoluta eccellenza. Il Premio Sapiro per la Ricerca Italiana mi ha anche reso più consapevole del ruolo sociale degli scienziati, dal momento che, incrementando la visibilità degli scienziati e attirando l'attenzione dell'opinione pubblica, contribuisce a colmare la distanza tra la scienza e la società, promuovendo importanti occasioni di incontro, comunicazione e dialogo tra gli attori del mondo scientifico e la società.

Irma Airoidi è biologa, laureata in Scienze Biologiche presso l'Università di Genova con la votazione di 110/110 e lode. Nel 2004 e poi nel 2005 vince il premio "Giovani Ricercatori" della Fondazione G. Gaslini, nel 2007 vince il premio "Giovani Ricercatori" per la Ricerca sul

Cancro della Fondazione Berlucci, nel 2008 vince il Premio Sapio per la Ricerca Italiana nella categoria Junior. Oggi è dirigente Sanitario Biologo del Laboratorio Cellule Staminali e Terapie Cellulari presso l'Istituto Giannina Gaslini, Genova.

Dott.ssa Airoidi, ci parli del suo lavoro.

Mi occupo da molti anni di ricerca sulle leucemie acute pediatriche presso l'Istituto Giannina Gaslini di Genova e il mio interesse si è sempre concentrato sullo studio dei meccanismi della crescita leucemica e della ricostituzione immunologica nei pazienti trapiantati. In altre parole, cerco di capire come una cellula leucemica possa essere riconosciuta ed eliminata in modo selettivo e come possano essere aumentate le difese immunitarie che concorrono a debellare la leucemia. Tutto ciò, in un contesto complicato come i bambini sottoposti a trapianto, in cui queste difese sono altamente compromesse. Lo scopo finale è quello di fornire conoscenze e strumenti utili per lo sviluppo di terapie innovative efficaci, e meno debilitanti, per i pazienti leucemici. Un approccio studiato dal mio gruppo di ricerca è stato quello di utilizzare le cosiddette citochine a scopo terapeutico. Le citochine sono proteine normalmente prodotte dai globuli bianchi quando il nostro organismo viene aggredito da un agente esterno. La ricerca del mio gruppo ha dimostrato come queste proteine possano svolgere una potente attività antitumorale, evidenziandone i meccanismi d'azione. Questi studi sono stati finanziati dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC), pubblicati su importanti riviste internazionali e sono stati motivo del conferimento del Premio Sapio Junior nel 2008.

Che cosa ha significato per lei questo Premio?

Il conferimento di questo prestigioso premio, oltre ad aver inorgoglito tutto il gruppo di ricerca, ci ha fatto capire che stavamo percorrendo la strada giusta e stimolato a continuare a lavorare

in team con entusiasmo, dedizione, passione e senso di responsabilità. Il riconoscimento ricevuto ci ha dato anche la forza necessaria per superare le inevitabili difficoltà che sempre si presentano nel lungo cammino della ricerca, continuando ad accettare nuove sfide per migliorarci e tentare nuove strade. Dopo il Premio Sapio, ci siamo focalizzati su una ricerca traslazionale che potesse più velocemente fornire dati utili per la clinica. A questo scopo abbiamo instaurato e rafforzato collaborazioni con clinici di altissimo livello, come il Prof. Franco Locatelli direttore del dipartimento di Emato-Oncologia pediatrica dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma. Lo studio sinergico di ricercatori e clinici è stato estremamente fruttuoso in termini di risultati e di lavori pubblicati su riviste internazionali. Basti pensare che la produttività scientifica del mio gruppo nei 5 anni successivi al Premio Sapio è cresciuta (più che raddoppiata), sia in termini qualitativi che quantitativi, rispetto agli 8 anni precedenti.

A che cosa state lavorando oggi?

La ricerca a cui ci stiamo attualmente dedicando riguarda lo studio della ricostituzione del sistema immunitario nei pazienti affetti da leucemia acuta che ricevono un trapianto di cellule staminali emopoietiche. Abbiamo recentemente dimostrato come una particolare popolazione di linfociti T, chiamati $\gamma\delta$, si rigenerano molto velocemente nella fase post-trapianto e possono proteggere il paziente da infezioni e recidive leucemiche. Abbiamo quindi sviluppato uno studio clinico che prevede l'infusione nei pazienti di acido zoledronico, sostanza ben tollerata e priva di effetti collaterali di rilievo, con lo scopo di esaltare le funzioni di difesa dei linfociti T $\gamma\delta$ e di contrastare le ricadute leucemiche. I risultati clinici verranno presto pubblicati.

Luca Ravagnan (PhD MBA) è il CEO e co-fondatore della startup biomedicale WISE Srl (www.wiseneuro.com). Ha conseguito un dottorato di ricerca in Fisica e ha una lunga esperienza di

ricerca di base e applicata nel campo delle nanotecnologie. Ha sviluppato e brevettato la tecnologia innovativa su cui si basa l'attività di WISE.

Nel 2018 ha conseguito il titolo di Executive MBA presso SDA Bocconi. Ha ricevuto numerosi premi per l'innovazione tra cui il premio "TR35-Giovani Innovatori 2011", il premio "Isimbardi - Giovani Talenti 2011" e il "Premio Sapio per la Ricerca Italiana 2012, sezione Junior". Ha inoltre guidato WISE a vincere numerosi premi per l'innovazione, tra cui i premi "Start Cup Milano Lombardia 2011", "Nanochallenge 2011", "Up Start Paolo Traci 2013" (Confindustria Salerno), "Bocconi Start-up Day Award 2015", il "Premio Speciale Health 2015" (StartupItalia! Open Summit) e "Medtech Innovation Challenge 2017" (Assobiomedica).

Dott. Ravagnan, che cos'è WISE oggi?

WISE Srl è un'azienda biomedicale che sviluppa la nuova generazione di elettrodi per Neuromonitoraggio e la Neuromodulazione, per il monitoraggio cerebrale pre e intra-operatorio e per la cura del dolore cronico. A differenza degli elettrodi oggi presenti sul mercato per queste applicazioni, gli elettrodi di WISE sono poco invasivi e capaci di conformarsi perfettamente al tessuto nervoso su cui vengono applicati, come una seconda pelle. Ciò è possibile grazie alla tecnologia innovativa e proprietaria sviluppata dai fondatori di WISE, chiamata Supersonic Cluster Beam Implantation (SCBI), che consente di integrare circuiti elettronici elastici su gomme silconiche biocompatibili capaci di sopportare deformazioni meccaniche (quali l'elongazione) senza deteriorarsi. Dopo aver ricevuto il Premio Sapio WISE è cresciuta rapidamente, raccogliendo a oggi 11 milioni di Euro di investimenti da investitori di Seed e Venture Capital (tra cui Atlante Seed e Atlante Ventures, b-to-v, HTGF e Principia SGR), allestendo il proprio impianto produttivo di 1000m² a Colongo Monzese (MI) e arrivando a oggi a contare un organico di 15 addetti.

Da sinistra: Maurizio Colombo, Vice Presidente Gruppo Sapiro; Mauro Biffoni, ISS; Mario Paterlini, AD Gruppo Sapiro, Alberto Dossi, Presidente Gruppo Sapiro



LA SODDISFAZIONE DI SOSTENERE LA RICERCA

Dott. Colombo, nel suo intervento alla cerimonia conclusiva ha voluto sottolineare il valore della ricerca. Ce n'è ancora bisogno?

Sì, perché sembra scontato, ma non lo è affatto. Ci sono poche cose, come la ricerca, che dipendono dall'intelletto e dalle capacità umane e questo è un valore straordinario; l'intelligenza artificiale potrà aiutarci sempre di più, ma non potrà mai rimpiazzare il nostro ingegno e il nostro talento. Io credo che questa consapevolezza sia fondamentale. Quando si parla di ricerca a volte sembra di riferirsi ad una entità astratta, un soggetto a sé stante, quasi vivesse di vita propria, senza contatti con la vita reale e con la società. Invece, ogni giorno migliaia di ricercatori, con dedizione, determinazione e stipendi spesso modesti studiano soluzioni per migliorare la nostra qualità della vita e per salvarcela, anche. Sono sicuro che lo fanno per amore del loro lavoro, consapevoli della sua importanza, e non certo per il successo o la notorietà che una scoperta può procurare. Eppure, dei ricercatori si parla solo se lasciano il nostro Paese o se raggiungono

no risultati che attirano i media. È fondamentale invece che siano al centro dell'interesse e delle scelte di un Paese che vuole veramente crescere ed essere competitivo.

Da qui la scelta di dare spazio, in questa edizione, a ex vincitori del Premio.

Da sempre come Premio abbiamo voluto dare ai ricercatori lo spazio che si meritano. In questa edizione abbiamo quindi scelto di ascoltare tre protagonisti, tre persone per noi importanti, portavoce dei tanti che in questi anni sono stati premiati per i loro meriti scientifici. Diversi candidati - anche grazie a questa occasione di visibilità - hanno potuto portare avanti con successo le loro ricerche, ricevere risorse e riconoscimenti. Finalità del Premio Sapiro è infatti quella di divulgare il lavoro dei ricercatori che operano in Italia, o che ritornano in Italia dopo un'esperienza all'estero e di accelerare i processi di sviluppo nel nostro Paese. È bello vedere la gioia dipinta sul volto dei vincitori e grande la soddisfazione di dare una mano alla nostra ricerca ita-

liana, che annovera idee e cervelli eccellenti, ma spesso manca di attenzioni, investimenti e fiducia.

Che effetto le ha fatto incontrare Federica Migliardo, Irma Airoidi e Luca Ravagnan?

È stato un misto di emozione e orgoglio. Rivederli è stato un grande piacere e mi ha dato la certezza, se mai ce ne fosse stato bisogno, del significato del nostro impegno sul Premio Sapiro. Le loro sono storie di risultati ottenuti con passione, ma anche sacrificio e sono orgoglioso del contributo che il Premio ha dato al loro percorso. Sono ricercatori, ma soprattutto persone, che ammiro molto e che meritano, insieme ai tantissimi che come loro si dedicano alla ricerca, di essere valorizzati, incentivati e premiati.

Da sinistra: Angela Marella Cenname, Lorenzo Farrugio, Chiara Mengoni, Vito Busco



GIOVANISSIMI, TRA PASSIONE E VOGLIA DI ECCELLERE

Sono giovani e hanno già ottenuto risultati importanti.
Hanno la passione e la determinazione necessarie per dare il meglio
e per contribuire allo sviluppo del nostro Paese.

Anche quest'anno il Premio Sapio investe sui talenti, attori essenziali per accompagnare e orientare le trasformazioni in corso e per costruire il futuro di tutti. Menti in grado di capire, ascoltare, anticipare le tendenze, condividere e trasformare le conoscenze in idee e soluzioni. Quattro ragazzi giovanissimi sono stati protagonisti della Cerimonia conclusiva del 22 maggio a Palazzo Giustiniani; quattro studenti che credono nel valore della conoscenza, e che si stanno impegnando a portare avanti le loro passioni, ma anche a costruirsi un bagaglio di competenze e conoscenze utili per il loro futuro, ma anche per quello di tutti noi.

Ecco chi sono: **Lorenzo FARRUGIO**, di Canicattì (AG), Diploma Classico con lode, **Vito BUSCO**, residente a Turi (BA), Diploma Scientifico con lode e **Angela Marella CENNAME**, residente a Santa Maria Capua Vetere (CE), Diploma Classico con lode, ora frequentano la Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "Cattolica del Sacro Cuore" a Roma. **Chiara MENGONI**, residente a Roma, Diploma Scientifico con lode, è iscritta alla Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Roma "La Sapienza". Ognuno di loro ha parlato della sua esperienza, ma è emerso un denominatore comune: sono ragazzi animati da grande passione, dalla voglia di conoscere e imparare.

Angela Marella Cenname: *Credo fortemente nel viaggio come occasione di scambio e di crescita, soprattutto in un campo trasversale e universale come la scienza; questo mi ha spronata allo studio delle lingue, dall'imprescindibile inglese, al francese, a qualche fondamento di tedesco che sogno di approfondire. Mi sono inoltre convinta della crucialità dell'esperienza sul campo per la formazione del buon medico, per cui spero di rendermi utile nel volontariato al più presto. Ricordo che, allora alunna liceale, rimasi molto scossa da una frase dell'imperatore Marco Aurelio: "Al mattino, quando non hai voglia di alzarti, ti sia presente questo pensiero: mi sveglio per compiere il mio mestiere di uomo". Subito mi chiesi in cosa potesse consistere tale mestiere. Per anni ho pensato che il mestiere dell'uomo fosse pensare. Pensare autonomamente, creativamente e costruirsi un'interpretazione del mondo. Ma ora sono convinta che il fine ultimo dell'uomo sia agire, impiegare conoscenza e creatività per costruire il suo mondo e migliorare se stesso e la vita degli altri. Perciò crederò sempre nella scienza, e, ancor prima, nella conoscenza.*

Chiara Mengoni: *Ritengo che nella vita si debba lavorare in un ambito che sia in grado di destare la meraviglia della persona, credo sia per questo motivo che ho deciso di iscrivermi a medicina. Il nostro organismo mi ha sempre affascinato, a differenza di molti è intelligente e non superbo: ogni processo ha svariate vie per avvenire e svariate meccanismi di riparazione, poiché il*



nostro corpo sa di poter cadere in errore e tiene bene a mente che l'importante non è essere infallibile, ma raggiungere, alla fine, il risultato sperato e necessario. In questo vedo quella famosa armonia e vi riscontro anche una sorta di metafora per la ricerca stessa, la cui strada è tortuosa e decorata con errori, ma porterà alla fine ad avvicinare i tasselli dell'intricato e affascinante puzzle che è la conoscenza.

Lorenzo Farrugio: Studiare non significa solo porsi come obiettivo la coltivazione del proprio giardino, in una sorta di eremitaggio laico, piuttosto nel farlo bisogna sempre porsi l'ambizione di poter adoperare un giorno le conoscenze acquisite per aiutare l'altro e contribuire allo sviluppo della società. Infinite volte abbiamo sentito dire che viviamo in tempi di crisi e che i fondi per l'Istruzione, l'Università e la Ricerca languono: sarei un ipocrita se lo negassi. Ma la vera crisi

infatti non è quella economico-finanziaria, temporanea e reversibile seppur latrice di gravi conseguenze, ma la crisi del talento e dell'ingegno a cui nessun fondo o investimento finanziario potrebbe porre rimedio. Iniziative come quella portata meritoriamente avanti dal Gruppo Sapia dimostrano che l'Italia può ancora vantare grandi eccellenze nel campo della ricerca e dell'innovazione.

Vito Busco: Scegliere il proprio campo di interessi significa scegliere anche chi essere. Studiare significa dunque coltivare anche la propria persona e darle più occasione di prendere forma. È anche grazie alla letteratura che ho compreso di voler fare il medico ed è affinché ciò avvenga che darò sempre tutto me stesso per apprendere le nozioni adeguate per essere ciò che ho sentito il bisogno di essere. Nella letteratura ho appreso l'esempio di uomini che vivevano l'alienazione

dei luoghi di cura, persone che in quel bianco pallido degli ospedali non vedevano un'occasione di salvezza bensì una condanna di estraniamento dalla società. E ciò si realizza anche nello stile, espressione dei sentimenti. Provate a leggere "Una Vita Violenta" o "Inverno di malato" rispettivamente di Pasolini e Moravia per rendervene conto. Lì ho sentito il desiderio ma anche il bisogno di fare qualcosa per alleviare quella sofferenza e l'unica, nonché la migliore, occasione che avevo e ho per farlo è studiare. D'altro canto come potrei aiutare qualcuno a star meglio se non ne avessi le conoscenze, le abilità ma soprattutto se innanzitutto non fossi consapevole della sua umana sofferenza?

A presentare lo spazio dedicato ai giovanissimi è stato **Mario Paterlini, Amministratore Delegato del Gruppo Sapia.**

ABBIAMO BISOGNO DI ESEMPI VIRTUOSI

Ing. Paterlini, ancora una volta la scelta di dare spazio a giovanissime eccellenze.

In un momento storico nel quale i riferimenti valoriali sono spesso difficili da individuare, abbiamo bisogno di esempi virtuosi in grado di proporre un diverso modello di orientamento e che sappiano creare coinvolgimento, motivazione e partecipazione. Abbiamo il bisogno di persone che potrei paragonare ai "primi di cordata", coloro che guidano il gruppo che si cimenta in una scalata. Scalare una montagna è una perfetta metafora della vita, presenta gli stessi ostacoli che dobbiamo affrontare giorno dopo giorno per raggiungere la vetta, che costituisce la realizzazione dei nostri sogni più grandi. Credo molto nel valore dell'esempio, a qualunque livello, come uno dei fondamenti di una società più sana e più serena. Oggi più che mai è indispensabile mettere in risalto e valorizzare esempi perché possano essere di riferimento per il nostro Paese e per l'intera comunità. Sostenere l'energia creativa delle eccellenze significa contribuire al loro sviluppo individuale ma, soprattutto, a un benessere sociale e alla prosperità economica della nazione. Non c'è innovazione senza giovani preparati e appassionati. Tra loro ci sono quattro giovanissimi, nominati lo scorso ottobre Alfieri del lavoro dal nostro Presidente della Repubblica. Sono ragazze e ragazzi che si sono distinti fra migliaia, non solo per profitto scolastico ma anche per maturità, senso di responsabilità e coraggio di mettersi in gioco. Chiara, Angela, Vito e Lorenzo fanno parte di una preziosa percentuale di persone che riesce ancora a vedere il mondo pieno di opportunità.

Che cosa l'ha colpita di loro?

Ho avuto modo di parlare con ognuno di loro e da quelle, seppur brevi, conversazioni ho percepito un elemento che li accomuna, la passione. Passione

intesa come amore: per le scienze, per lo studio, per la vita e per gli altri. Hanno scelto di intraprendere gli studi nel campo della medicina: è l'esercizio di una missione al servizio dell'individuo, una professione totalmente inserita nella dimensione umana, quando vissuta con la prospettiva dell'esempio e della generazione di valore. Questi ragazzi rappresentano appieno il binomio del saper essere per saper fare.

Quali consigli si sente di dare a questi ragazzi?

Di mantenere sempre vivo lo spirito del pioniere che c'è in loro; sono certo che sapranno tracciare nuovi percorsi virtuosi. È importante che siano sé stessi, con la loro forza e le loro debolezze e che non temano la loro unicità. Mi sento di incitare chiunque possa farlo, a riconoscere e premiare il talento e l'impegno dando spazio, visibilità e fiducia a chi dimostra costanza e tenacia. Dobbiamo creare le condizioni affinché sempre più persone possano credere nel domani. Il punto focale è dare fiducia attraverso i suoi tre componenti fondamentali: lo sviluppo delle competenze, un ambiente positivo in cui ognuno veda l'opportunità e, infine, credere in sé stessi.

Qual è la sua esperienza personale in proposito?

Nella mia vita ho sempre creduto nel merito e ho sempre cercato di applicare la meritocrazia a tutti i livelli. Ritengo che non ci sia necessariamente un'età per ricoprire una posizione di prestigio e credo che sia giusto offrire a giovani meritevoli la possibilità di crearsi un futuro migliore, realizzando così i propri sogni e le proprie ambizioni. Premiare il merito è una forma di investimento nella nostra società e che ripaga nel tempo, in termini di civiltà e progresso sociale.

Lei ha detto che "La vita è fatta di incontri e sapere riconoscere e coltivare

quelli speciali fa la differenza". Qual è il suo incontro speciale?

È avvenuto con il Gruppo Sapiro, di cui sono alla guida da 8 anni. Mi ha portato intraprendere una strada diversa e a fare una scelta in controtendenza rispetto al periodo attuale, quella di tornare alle mie origini e trasferirmi in Italia. In Sapiro ho ritrovato valori condivisi e abbiamo concretizzato il sogno di fare impresa nella dimensione sociale, in cui l'economia è al servizio dell'uomo e non il contrario. Come azienda ci impegniamo a creare le condizioni per il vivere bene insieme e vogliamo, nel nostro piccolo, dare un contributo significativo alla crescita dei giovani. Cerchiamo di sviluppare una dimensione in cui possano esprimere le loro potenzialità, affinché provino piacere nel venire a lavorare e si sentano parte di una squadra che concorre a un obiettivo comune. Il Premio Sapiro, giunto alla XVI edizione, è un'importante iniziativa, un incontro speciale, che ben si fonde con il profondo senso di responsabilità sociale in cui ci identifichiamo.



NANODISPOSITIVI A FREQUENZE TERAHERTZ

La regione dello spettro elettromagnetico nella quale si collocano le onde a frequenze Terahertz (30-3000 μm di lunghezza d'onda) corrisponde all'intervallo di energie in cui il campo elettromagnetico oscilla con un milione di milioni di cicli al secondo. Una regione che ha come limite inferiore le microonde, le radiazioni, che sono utilizzate ad esempio nella telefonia mobile o nelle comunicazioni con i satelliti, e, come estremo superiore, il lontano infrarosso, una regione di frequenze che, a sua volta, trova applicazioni pratiche in numerosi dispositivi che realizzano funzioni di controllo a distanza. L'utilizzo delle onde THz è oggi di notevole attrattiva industriale. Infatti, alla trasparenza di molte sostanze altrimenti opache nel visibile si unisce la possibilità di identificare e misurare tramite proprietà spettrali caratteristiche, un gran numero di molecole complesse, anche di origine organica. Allo stesso tempo, la bassa frequenza della radiazione la rende completamente sicura dal punto di vista della salute e ne facilita l'uso in sistemi di raccolta d'immagine, data la bassa incidenza della diffusione in sistemi disomogenei. Per questi motivi le attuali ricerche scientifiche si focalizzano principalmente sullo sviluppo di applicazioni legate ai controlli di sicurezza (rivelazione di esplosivi, agenti bio-chimici, oggetti metallici, etc.) o in ambiti bio-medicali (diagnostica del DNA, imaging di tessuti epiteliali, controlli di qualità nei processi farmaceutici) o nel monitoraggio di processi industriali (carta, materiali compositi, materie plastiche, aerospaziale, etc.) o nel campo dei beni culturali (analisi stratigrafica non distruttiva di dipinti). Tra i principali utilizzatori delle suddette tecnologie vi sono: l'industria farmaceutica e meccanica (analisi composizionale di preparati farmaceutici, analisi composizionale e strutturale finalizzata al controllo della qualità), gli aeroporti (controlli di sicurezza su passeggeri e bagagli), i centri di



La ricerca si propone di innovare il settore della fotonica e nano-elettronica terahertz con sviluppi di tecnologie di frontiera.

**Di Miriam Serena Vitiello,
Consiglio Nazionale delle Ricerche,
Vincitrice del Premio Sapio Innovazione**

smistamento posta (controlli di sicurezza non invasivi di corrispondenza), i sistemi di comunicazione a distanza, i centri di ricerche biomedicali (diagnostiche tumorali). L'impiego su larga scala delle tecniche di spettroscopia e diagnostica a frequenze Terahertz (THz) è attualmente limitato dalla complessità e dal costo dei sistemi commerciali esistenti. Ragguardevoli progressi sono stati recentemente compiuti sfruttando dispositivi a stato solido, che tuttavia impiegano tecnologie basate su componenti criogenici o offrono prestazioni limitate in termini di velocità e di frequenza. La ricerca scientifica è pertanto attualmente volta all'implementazione di nuovi schemi e tecniche di applicazione per la generazione, manipolazione e rivelazione di impulsi intensi e

brevi a frequenze Terahertz. Le ricerche che ho svolto negli ultimi anni si sono poste come obiettivo lo sviluppo di una piattaforma tecnologica abilitante per l'impiego industriale e commerciale della fotonica Terahertz (THz) ultraveloce, mirando all'implementazione di nuovi schemi e tecniche di applicazione per la generazione, manipolazione e rivelazione di impulsi intensi e brevi a frequenze THz. L'attività di ricerca è stata volta all'implementazione di nuove tecnologie e sistemi di tipo fotonico o nanoelettronico, basate sull'uso di sistemi a stato solido o sull'impiego di materiali di bassissima dimensionalità, mirando a una sostanziale innovazione delle tecnologie Terahertz esistenti. Nello specifico i risultati ottenuti si possono così catalogare:

a) Sviluppo di assorbitori saturabili basati su *inchiostri* di grafene. Un assorbitore saturabile è un dispositivo impiegato in alcuni tipi di laser per innescare l'emissione di impulsi di breve durata, grazie al fatto che il suo assorbimento di luce decresce all'aumentare dell'intensità della stessa. Un simile componente ha un grande potenziale per i laser operanti nel lontano infrarosso, a frequenze THz, con applicazioni che vanno dalla spettroscopia "time of flight", alla ricostruzione ultraveloce di immagini; gli assorbitori saturabili permettono infatti di realizzare sistemi laser ad alta modulazione, in grado di produrre impulsi ultra-brevi, rilevanti per applicazioni che riguardano fenomeni che avvengono su scale di tempo ridotte, come per esempio la spettroscopia risolta nel tempo di gas e molecole, l'informazione quantistica o la trasmissione ultra rapida per le telecomunicazioni. Abbiamo iniziato a studiare assorbitori saturabili operanti a frequenze THz per riuscire a ottenere qualcosa che ancora non esisteva: un laser THz a impulsi ultra-brevi che fosse miniaturizzato e costituito da componenti integrati sottili e flessibili, e che avesse contemporaneamente una efficienza di modulazione (80%) stato dell'arte; la chiave di volta è stato ricorrere al grafene prodotto da esfoliazione meccanica in fase liquida - un metodo potenzialmente adatto a una produzione massiva - che è stato sfruttato per preparare inchiostri, facilmente depositabili, tramite trasferimento su chip o con una stampa a getto di inchiostro anche all'interno di una cavità laser a semiconduttore.

b) Invenzione del primo interruttore THz ultraveloce (femtosecondi) per onde elettroniche basato sull'uso innovativo di fosforene: un interruttore ultra veloce per le onde elettroniche che potrebbe consentire di accelerare molte volte i futuri dispositivi elettronici. Quando la luce è focalizzata su una punta metallica di

pochi nanometri, onde in miniatura si propagano sulla superficie del materiale in modo circolare, partendo dall'apice della punta. Il campo che intende sfruttare questo fenomeno per realizzare futuri dispositivi elettronici compatti e ultraveloci è noto come plasmonica. Finora, però, non si è mai trovato un modo per accendere e spegnere rapidamente tali onde. È quanto nell'elettronica tradizionale viene realizzato dai transistors che passano da uno stato "on" a uno "off". La ricerca svolta ha consentito di dimostrare che è possibile realizzare selettivamente uno stato 'on', in cui i plasmoni sono innescati e si propagano attraverso il campione, e uno stato 'off', in cui non sono presenti plasmoni. La chiave è stata non usare un metallo ma un nanomateriale bidimensionale come il fosforene, impilato in una struttura a strati. Nel metallo le onde elettroniche sono sempre presenti, mentre nella suddetta eterostruttura gli elettroni si muovono liberamente solo irraggiando la stessa con intensi impulsi luminosi. Senza questi elettroni non vi sono onde superficiali e la struttura si considera "spenta". Tuttavia, non appena il primo impulso laser genera gli elettroni liberi, un impulso successivo produce l'onda di plasmoni superficiali dalla punta, consentendo il passaggio a uno stato di "accensione" (stato "on"). Utilizzando un apparato di misura unico a livello mondiale, con risoluzione spaziale e temporale elevatissima, abbiamo misurato tempi di commutazione sulla scala dei femtosecondi, ossia molti ordini di grandezza più veloci rispetto ai transistors esistenti più veloci.

c) Invenzione dei primi rivelatori THz nanostrutturati basati sull'utilizzo di materiali innovati, come il grafene, il fosforene, eterostrutture van der Waals o isolanti topologici, tutti operanti a temperatura ambiente, con elevato intervallo dinamico e sensibilità, alta frequenza di modulazione (attualmente già > 100

MHz), estendibili (ricerca in corso) a scale di frequenza >10 GHz); rivelatori veloci e dall'ampio intervallo dinamico commercialmente disponibili sono attualmente basati su bolometri "hot-electron" a superconduttore che richiedono temperature criogeniche o componenti elettronici veloci, la cui sensibilità decresce drasticamente a frequenze superiori a 1 THz. Le prestazioni dei suddetti dispositivi hanno già consentito di implementare sistemi di ricostruzione di immagine time of flight ad alta risoluzione che sfruttano le promettenti potenzialità dei meccanismi di fotorivelazione peculiari di questi innovativi materiali.

d) Invenzione di una nuova classe di laser THz a cascata quantica, basati su strutture a quasi cristallo. Questi risonatori laser coniugano i vantaggi dei laser a cascata quantica - unica sorgente a semiconduttore che consente di progettare interamente mediante design quantistico la frequenza, la larghezza di banda e la larghezza dell'impulso - con i vantaggi di risonatori di simmetria e forma inusuali, che consentono di controllare e guidare i fotoni e rendono al contempo possibile incorporare componenti miniaturizzati passivi in cavità (quali assorbitori saturabili flessibili) per modulare la luce e generare impulsi ultra-brevi. Le ricerche sviluppate apriranno nuovi orizzonti e opportunità di ricerca su argomenti a più lungo termine: acquisizione di "istantanee" di dinamiche ultraveloci; ricostruzione di immagini in regime impulsato in tempo reale; spettroscopia di gas, molecole complesse e atomi freddi; controllo coerente dei sistemi quantistici; ottica quantistica, dove gli impulsi ad alta potenza possono pilotare campioni molecolari fuori dall'equilibrio; metrologia; comunicazioni ultra veloci in cui le onde THz diventeranno sempre più importanti nello sviluppo di sistemi di telecomunicazione a larghezza di banda sempre più elevate.



LA NOSTRA IMPRONTA DIGITALE METABOLICA

Il progetto del vincitore del Premio Sapiro Ricerca Senior costituisce un caso esemplare di sviluppo di un approccio altamente innovativo, la metabolomica, per affrontare problematiche di frontiera, come la predizione e diagnosi precoce di patologie.

**Intervista a Claudio Luchinat, CERM (Centro di Risonanze Magnetiche),
Università di Firenze e Leonardo Tenori, Dipartimento di Medicina Sperimentale
e Clinica, Università di Firenze**

Prof. Luchinat, che cos'è e come nasce la metabolomica?

La metabolomica è lo studio sistematico delle impronte chimiche correlate ai processi cellulari. La metabolomica studia il metaboloma, ossia l'insieme di tutte le piccole molecole (metaboliti) prodotte da un organismo biologico. I metaboliti possono essere considerati come il risultato finale dell'espressione genica e dell'interazione dell'organismo con l'ambiente circostante, in quanto costituiscono i prodotti finali del funzionamento del macchinario cellulare. La metabolomica nasce nel contesto dello sviluppo delle così dette "scienze omiche" che si sono affermate come un nuovo paradigma nell'indagine biologica a partire dai primi anni di questo secolo, in conseguenza del grande successo del progetto di sequenziamento del genoma umano. Dalla genomica, che è stata la prima nata tra le scienze omiche, e che ha per oggetto lo studio del genoma (l'insieme di tutti i geni di un individuo), si sono sviluppate la trascrittomica (che studia come i geni vengono tradotti in proteine), la proteomica (che studia il proteoma, cioè l'insieme delle proteine), e infine la metabolomica. Il suffisso "omico", che caratterizza queste discipline deriva dal Sanscrito OM (pienezza e completezza) e fa riferimento a una visione globale delle molecole biologiche nel loro insieme: le scienze "omiche" permettono di ottenere una grande quantità di informazioni sui sistemi

biologici nel loro complesso, acquisendo i dati da analizzare senza formulare ipotesi a priori. I livelli dei metaboliti in un fluido biologico possono quindi cambiare in base sia a fattori genetici che ambientali. Anche la più piccola variazione o disfunzione sistemica può avere delle ripercussioni sulla concentrazione di alcuni metaboliti oppure provocare la comparsa di nuovi solitamente non presenti. Poiché tali variazioni sono direttamente correlate a svariati fattori non patologici quali sesso, età, dieta, ritmi fisiologici, genotipo, stress ma anche, in linea di principio, a tutte le malattie che provocano o sono dovute a scompensi del metabolismo, appare evidente il grande potenziale in campo clinico della metabolomica. Si usa dire che i dati genetici spiegano ciò che *potrebbe accadere* a un organismo in termini di probabilità (si pensi ad esempio ad alcune variazioni nel codice genetico che predispongono, in termini statistici, a malattie cardiovascolari o oncologiche). In questi casi però è difficile impostare strategie terapeutiche preventive, anche perché non è sempre chiaro quanto il rischio sia elevato e quanto sia possibile incidere su tale rischio con lo stile di vita. Il profilo metabolico invece fornisce un'istantanea della fisiologia di quella cellula o di quell'organismo, descrivendo ciò che *effettivamente sta accadendo*. Di conseguenza, se la metabolomica rileva la presenza di una patologia, anche se i sintomi clinici non sono comparsi, vuol dire che quella patologia è realmente in

atto e sta già influenzando il metabolismo. Mediante opportune tecniche analitiche è possibile quindi “scattare un’istantanea” dell’insieme dei metaboliti presenti in un particolare fluido biologico in quel particolare momento.

Quali sono i campioni biologici più comuni utilizzati in metabolomica e quali sono le tecniche analitiche più comunemente impiegate?

I campioni biologici più comuni utilizzati in metabolomica sono il siero (o plasma) e le urine, perché possono essere raccolti in modo poco invasivo, sono ricchi di informazioni biologiche a livello sistemico e sono i campioni più facilmente disponibili in ambito clinico. Comunque, qualunque altro fluido biologico può essere utilizzato, senza grosse limitazioni: per esempio noi abbiamo impiegato anche saliva (per lo studio delle patologie del cavo orale), liquido cerebrospinale (per studiare le patologie neurodegenerative), condensato di respiro (per le patologie polmonari), estratti fecali (da cui si può studiare anche il metabolismo della flora batterica intestinale). Altri biofluidi utilizzabili sono bile, liquido seminale, liquido amniotico, liquido sinoviale, lacrime, sudore. Inoltre, si possono analizzare anche colture cellulari e tessuti interi (es. biopsie tumorali). La spettrometria di massa (MS) e la spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (NMR) rappresentano le tecniche analitiche più comunemente impiegate per l’analisi metabolomica. Noi, lavorando in un centro dedicato all’NMR, lavoriamo in prevalenza con quest’ultima tecnica. Mentre la prima è molto più sensibile (in termini di possibilità di rilevare anche metaboliti in bassa concentrazione), la seconda è più accurata (in termini di robustezza e riproducibilità dell’analisi). Inoltre, altri vantaggi dell’NMR sono 1) la rapidità dell’analisi medesima (circa dieci minuti per un esperimento standard), 2) l’assenza quasi totale della necessità di pretrattare i campioni da analizzare (rendendo le procedure particolarmente semplici e riducendo ulteriormente il tempo di analisi totale), 3) la possibilità di analizzare le molecole

a prescindere dalla loro natura chimica, ossia la possibilità di ottenere un “fingerprint metabolico” indipendentemente da conoscenze a priori sulla natura delle molecole osservate. Quindi mentre l’NMR è più adatta per una analisi “untargeted” (cioè senza fissare a priori i metaboliti da cercare), la spettrometria di massa è più adatta per una analisi “targeted” (cioè per cercare metaboliti specifici, anche in bassissima concentrazione). Di conseguenza le due tecniche sono assolutamente complementari.

Gli studi effettuati nel laboratorio CERM dell’Università di Firenze hanno fornito la prima evidenza sperimentale dell’esistenza di un fenotipo metabolico individuale. Di che cosa si tratta?

I nostri studi hanno dimostrato che esiste una impronta metabolica individuale (fenotipo metabolico, o metabotipo) che è specifica di ciascun individuo. Questo “fingerprint” caratterizza ognuno di noi al punto che, dato un campione incognito di urina, è possibile, attraverso uno spettro NMR, associarlo al rispettivo donatore con una accuratezza di quasi il 100%. Questo fingerprint è molto stabile: abbiamo verificato sperimentalmente che è possibile riconoscere uno stesso individuo anche dopo dieci anni dal primo campionamento. Tuttavia, il fingerprint non è immutabile, ovvero in caso di eventi importanti per la nostra salute il fingerprint individuale si altera, e noi possiamo rilevare tali alterazioni. Se la condizione è transitoria, anche la modifica del fenotipo metabolico lo è: terminata la condizione che ha determinato l’alterazione (ad esempio una patologia), il fenotipo metabolico ritorna nella sua posizione di equilibrio. Questa scoperta apre interessanti sviluppi per la medicina personalizzata.

Dott. Tenori, perché le potenzialità dell’analisi metabolomica sono molto più vaste rispetto agli attuali approcci analitici?

Il principale vantaggio della metabolomica consiste nella sua capacità di poter fornire contemporaneamente molte informazioni diverse e su diverse patologie,

senza necessariamente fare uno screening per una patologia particolare. Ad oggi, prima di fare una analisi, è necessario che il medico abbia un sospetto per una patologia particolare, e di conseguenza il paziente fa esami specifici per confermare o confutare il sospetto del medico. Patologie diverse richiedono poi indagini differenti su biomarker specifici. Con la metabolomica è sufficiente un solo spettro NMR che contiene tutta l’informazione. Il singolo spettro può essere confrontato con i fingerprint specifici delle diverse patologie e può fornire indicazioni, anche precoci, sullo stato di salute del paziente. Per fare questo è necessario aver creato prima un ampio database di profili specifici delle diverse malattie. Ma una volta preparato l’“archivio”, con una singola analisi, in linea di principio, sarà possibile avere immediatamente uno screening su tutte le patologie studiate.

Quali sono le applicazioni in ambito biomedico?

Innanzitutto, come detto prima, l’applicazione della metabolomica che a noi piacerebbe portare a compimento è quella di tecnica di screening di popolazione di ampio raggio e a basso costo, con benefici per i pazienti e abbattimento di costi per il servizio sanitario. Comunque, le applicazioni sono molteplici, ad esempio: previsione del rischio di recidiva in donne operate con tumore al seno, diagnosi precoce di scompenso cardiaco, previsione del rischio di morte dopo infarto del miocardio, tanto per fare alcuni esempi di studi da noi portati avanti. Oppure il fingerprint metabolico può essere usato per valutare, prima della terapia, chi risponderà o meno ad essa, evitando di somministrare terapie (anche pesanti) a chi non ne avrà benefici. Si può usare la metabolomica per studiare la risposta dei pazienti a interventi operatori (vedi il caso di un nostro studio sulla chirurgia bariatrica), o farmacologici, o dietetici e di stile di vita. Infine, a parte le immediate applicazioni cliniche, la metabolomica è uno strumento scientifico

importantissimo per studiare e caratterizzare i meccanismi biochimici correlati all'insorgenza delle patologie, quindi per fare studi di biomedicina a livello molecolare.

Si può dire che la metabolomica apre la strada a un nuovo paradigma nella medicina preventiva e personalizzata?

Certamente sì. Questa è proprio la nostra idea di metabolomica: uno strumento per passare dalla tipica medicina reattiva alla medicina preventiva, in cui le malattie verranno intercettate sulla base delle variazioni del profilo metabolico del singolo paziente (e quindi personalizzata)

prima ancora che i sintomi siano percepibili.

Prof. Luchinat, Lei ha avuto tantissimi riconoscimenti per il suo lavoro. Aggiudicarsi il Premio Sapiro Ricerca che cosa significa?

Io mi ritengo molto fortunato per aver avuto nella mia vita la possibilità di dedicarmi alla ricerca scientifica. Quello dello scienziato non è un mestiere, non è un lavoro, è prima di tutto una passione. La soddisfazione che si ha tutte le volte che si fa una scoperta è impagabile, e se la scoperta può avere ricadute positive sulla società la soddisfazione è moltiplicata per mille. Ricevere un premio,

per giunta prestigioso come il Premio Sapiro, per una scoperta che ha potenziali applicazioni benefiche è un bellissimo segnale che la società si è accorta del piccolo contributo dato dal singolo ricercatore e lo apprezza. È quindi una iniezione di entusiasmo, non solo per chi riceve il premio ma anche per tutti i suoi collaboratori. La ricerca non si fa mai da soli, e i collaboratori sono spesso giovani contagiati dalla stessa passione che anima il ricercatore senior. Un premio al lavoro di gruppo alimenta questa passione, e aiuta a consolidare nelle generazioni successive la convinzione che una vita dedicata alla ricerca è una vita veramente degna di essere vissuta.





LA RISCRITTURA DEL GENOMA DIVENTA A PROVA DI ERRORE

Il sistema CRISPR-Cas9 per l'editing genomico permetterà la cura di malattie oggi incurabili. Le tecnologie sviluppate presso il CIBIO di Trento possono dare un significativo contributo all'avvicinamento di questa tecnologia alla pratica clinica.

**Di Antonio Casini - Ricercatore presso il CIBIO - Università di Trento -
Vincitore del Premio Sapio Ricerca Junior**

Il *genome editing*, ovvero la modifica accurata e precisa del genoma di una cellula (sia questa umana, animale o vegetale) rappresenta forse una delle applicazioni biotecnologiche più promettenti di sempre ed avrà un grande impatto sulla nostra vita quotidiana. Il genoma di una cellula potrebbe essere paragonato al progetto per un ingranaggio meccanico estremamente complesso, ne specifica le caratteristiche e ne definisce le funzioni: avere la capacità di modificare questo progetto ci fornisce la chiave per plasmare a nostro piacimento le caratteristiche e il comportamento della cellula bersaglio. Il 2012 ha visto esplodere una vera e propria rivoluzione nel campo del *genome editing*, una rivoluzione di nome CRISPR-Cas9 (si pronuncia *crisper*). Questo sistema, identificato decenni prima nei batteri e caratterizzato nel suo funzionamento grazie all'impegno di numerosi gruppi di ricerca nel mondo, ha fornito ai ricercatori un paio di "forbici molecolari" in grado di tagliare il DNA all'interno di una cellula, semplificando il processo che porta alla riscrittura di porzioni del suo patrimonio genetico. Queste, in aggiunta, non sono forbici molecolari banali: possono infatti essere programmate con estrema facilità per dirigersi verso un bersaglio di nostro interesse (corrispondente ad una particolare sequenza di DNA). Una molecola di RNA, chiamata RNA guida e facilmente sintetizzabile in laboratorio, agisce come una sorta di guinzaglio

interagendo con la proteina Cas9 e ancorandola al bersaglio di DNA in modo tale da dirigere l'attività di taglio nel punto desiderato. La flessibilità e la semplicità di questo nuovo strumento molecolare hanno favorito la sua diffusione a macchia d'olio non solo in moltissimi laboratori di ricerca, ma anche all'interno di industrie biotecnologiche e farmaceutiche. L'impatto pratico di CRISPR-Cas9 si sta dimostrando immediato, allo studio ci sono infatti impieghi per il miglioramento genetico di piante da coltivazione, animali da allevamento o microrganismi di interesse industriale in cui le modificazioni genetiche possono essere usate per indurre la comparsa di caratteristiche vantaggiose, un po' come si è fatto con gli incroci selettivi dall'alba dei tempi, ma arrivando al risultato desiderato in maniera più mirata e con una drastica riduzione dei tempi. Un altro campo in cui CRISPR-Cas9 promette cambiamenti radicali è quello medicale. Per la prima volta nella storia della medicina è possibile immaginare la cura definitiva per patologie genetiche prima non aggredibili, semplicemente eliminando o correggendo il difetto genetico che ne è alla base. Da questo punto di vista, a dimostrazione della validità di questa tecnologia, dovrebbero partire proprio per quest'anno le prime sperimentazioni cliniche su pazienti facenti uso della forbice molecolare CRISPR-Cas9. Tali sperimentazioni interesseranno inizialmente alcune patologie del sangue,

tra cui la beta-talassemia e l'anemia falciforme. Seppur in modo più indiretto, questa forbice molecolare ci potrà essere d'aiuto anche per la lotta ai tumori, facilitando la modificazione di alcune cellule del sistema immunitario del paziente, chiamate linfociti T, in modo tale da addestrarle a riconoscere e distruggere le cellule tumorali più efficacemente una volta infuse nel paziente dopo la loro modifica effettuata in laboratorio. Vi sono tuttavia alcune limitazioni nell'uso di CRISPR-Cas9. Una delle principali è legata alla possibilità che questa forbice molecolare, una volta programmata per colpire la sequenza genomica prescelta, oltre a quel taglio vada a modificare e danneggiare altre regioni genomiche che sono soltanto simili al bersaglio desiderato. Questo può accadere poiché il genoma, soprattutto quello degli organismi più complessi, è un'entità molto articolata e non è infrequente individuare al suo interno sequenze ripetute o estremamente simili tra loro. Questa limitazione assume particolare rilievo se pensiamo all'utilizzo di Cas9 in ambito medico: in questo caso lo scopo che ci prefiggiamo è correggere gli errori nel DNA che stanno alla base dello sviluppo di patologie genetiche, di conseguenza l'idea di poterne introdurre di nuovi, senza la certezza di sapere se e quali effetti collaterali essi possano causare, chiaramente non rassicura il ricercatore in primis, ma neppure le autorità che sorvegliano le sperimentazioni cliniche. In secondo luogo, non sempre è facile introdurre all'interno delle cellule bersaglio i componenti del sistema CRISPR necessari per effettuare le modificazioni genomiche desiderate, soprattutto se si vogliono colpire cellule o organi all'interno del corpo del paziente. Il lavoro di ricerca svolto nel nostro laboratorio al CIBIO dell'Università di Trento, guidato dalla Prof.ssa Anna Cereseto, mira proprio ad affrontare queste tematiche proponendo soluzioni innovative in grado di avvicinare la tecnologia CRISPR alla pratica medica, riducendo i rischi per il paziente. Circa

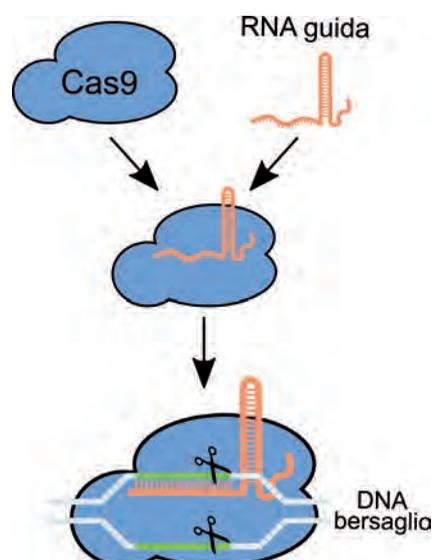
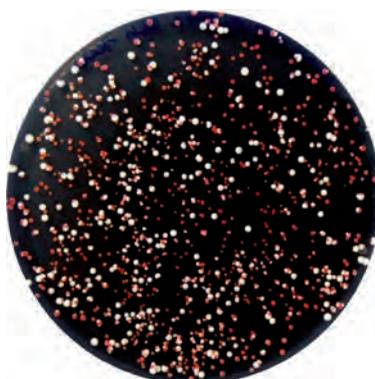
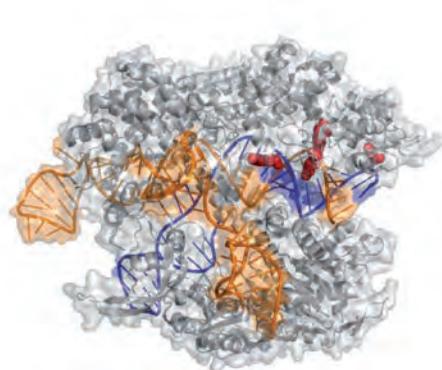
tre anni fa, ci siamo impegnati in un progetto di ricerca volto all'identificazione di una variante della forbice molecolare Cas9 che fosse più precisa nell'effettuare tagli nel genoma, non mancando mai il bersaglio genetico per cui è stata programmata. A dimostrazione della necessità di trovare una soluzione a questo problema, oltre a noi altri gruppi di ricerca nel mondo hanno affrontato la stessa sfida, e tra questi anche ricercatori appartenenti alle prestigiose Università americane del MIT e di Harvard. Questi ricercatori hanno cercato di risolvere razionalmente il problema, determinando a tavolino al meglio delle attuali conoscenze in quale modo andasse modificata Cas9 per ottenere il desiderato aumento di specificità. L'approccio che abbiamo scelto ci distingue da tutti i nostri "concorrenti": ricostruire un processo evolutivo molto semplificato in laboratorio per fare in modo che la Natura stessa ci assistesse nell'individuare una forbice molecolare infallibile. Ci siamo dunque lasciati aiutare da un microrganismo molto noto anche fuori dai laboratori di ricerca, il lievito di birra, da noi modificato in modo da poter diventare un efficiente ed affidabile indicatore della specificità di taglio della forbice Cas9. In particolare, le cellule del nostro lievito indicatore, se messe a crescere nelle opportune condizioni, sono in grado di cambiare colore (da bianco a rosso) in risposta all'accuratezza con cui Cas9 sta tagliando il suo bersaglio al loro interno. Il cambiamento di aspetto ha permesso a noi ricercatori, un po' come fanno gli allevatori scegliendo il cavallo migliore, di isolare i lieviti che segnalavano le caratteristiche di precisione migliori, selezionando di conseguenza anche la variante di Cas9 più specifica contenuta al loro interno. Partendo da una collezione molto vasta di mutanti di Cas9 generati casualmente ed introducendola nel nostro lievito-indicatore, questo processo di selezione ci ha permesso di isolare i mutanti ancora attivi nel tagliare il loro bersaglio e caratterizzati da un'aumentata specificità.

Dopo un ulteriore processo di ottimizzazione in cellule umane siamo riusciti ad isolare un "cocktail" di mutazioni perfetto, in grado di trasformare la Cas9 naturalmente presente nei batteri in evoCas9, una forbice molecolare evoluta rispetto a tutte le altre varianti disponibili e priva di effetti collaterali nel taglio. Accurate analisi ci hanno permesso di stabilire che la nostra evoCas9 riesce a ridurre del 99% la quantità di errori commessi durante la modificazione del genoma. Questa alta specificità, che si avvicina molto alla precisione assoluta nel taglio, rende evoCas9 la più accurata forbice molecolare per DNA attualmente presente e migliora sensibilmente i risultati precedentemente ottenuti dai gruppi di Harvard e MIT, dimostrando che l'approccio scelto dal nostro gruppo di ricerca si è alla fine rivelato vincente. Le applicazioni per evoCas9 sono potenzialmente immediate: pensiamo per esempio a tutte quelle malattie genetiche in cui una copia di un nostro gene (ne ereditiamo una da nostra madre e una da nostro padre, quindi abbiamo due copie, dette alleli, di ogni nostro gene) contiene una mutazione che la rende tossica per la cellula e impedisce all'allele sano di funzionare. Un esempio in questo senso sono alcune forme di retinite pigmentosa. In questi casi l'eliminazione selettiva della copia malata del gene dal genoma, lasciando che la controparte sana sia libera di ristabilire il normale funzionamento della cellula, promette di essere una strada verso la cura definitiva della patologia. Ci si potrebbe chiedere: perché evoCas9 dovrebbe essere necessaria? La risposta sta nel fatto che molte di queste mutazioni si riducono al cambiamento di una singola lettera nella sequenza di DNA che compone il gene in questione. Differenze così piccole difficilmente sono discriminate dalla Cas9 naturale, mentre sono efficientemente riconosciute dalla nostra forbice super precisa evoCas9. Inoltre, in generale, avere a disposizione una forbice molecolare che molto somiglia ad uno strumento

chirurgico per il genoma, privo di effetti collaterali, rende qualsiasi terapia genetica più sicura per il paziente, indipendentemente dal tipo di mutazione si preveda di colpire, e dovrebbe facilitare l'iter delle sperimentazioni cliniche. Oltre ad avere delle forbici molecolari molto precise, è però anche necessario avere a disposizione dei metodi per introdurle efficacemente e in modo sicuro all'interno delle cellule bersaglio, meglio se direttamente nel corpo del paziente. Il nostro laboratorio si è impegnato anche in questo ambito, sviluppando un sistema di vettori virali, detto SLiCES (*Self-Limiting Cas9 for Enhanced Safety*), in grado di trasportare il gene codificante per Cas9 all'interno di una cellula bersaglio, garantendo però una presenza transiente della forbice molecolare grazie ad un interruttore di auto-spegnimento

inserito nel vettore. In pratica, oltre a colpire il sito prescelto nel genoma della cellula, il nostro vettore istruisce Cas9 a tagliare e inattivare simultaneamente anche il gene che codifica per lei stessa, generando un auto-spegnimento della sua espressione. Ciò porta importanti vantaggi di sicurezza, tra cui una riduzione della risposta immunitaria contro le cellule modificate che potrebbe altrimenti insorgere data la presenza al loro interno di una proteina che, di fatto, proviene da batteri. Tale risposta immunitaria sarebbe molto deleteria nell'ottica di una terapia basata su CRISPR, eliminando dall'organismo proprio le cellule con il DNA corretto e in grado di curare il paziente. CRISPR-Cas9 ha scatenato una vera rivoluzione della medicina, permettendo, tra le altre cose, la lotta a malattie genetiche prima incurabili.

Le tecnologie da noi sviluppate, evo-Cas9 e SLiCES, possono dare un significativo contributo all'avvicinamento di questa tecnologia alla pratica clinica, aumentandone i margini di sicurezza e riducendo di conseguenza i rischi per il paziente. Essere stato scelto tra i vincitori del XVI Premio Sapiro mi ha permesso di condividere l'emozione della scoperta scientifica con il pubblico al di fuori del laboratorio. Questo riconoscimento conferma il valore del lavoro che abbiamo svolto e mi motiva a proseguire negli sforzi e ad affrontare nuove sfide intellettuali, facendomi sentire riconosciuto e apprezzato in un Paese che alla ricerca pensa forse troppo poco. In questo senso la volontà di Sapiro di istituire il Premio rappresenta una realtà virtuosa di grande aiuto per la comunità scientifica italiana e andrebbe presa come modello.





DA LINEARE A CIRCOLARE

Grazie a un processo innovativo che dà nuova vita a uno scarto agroalimentare, il siero di latte, convertendolo in prodotti ad alto valore aggiunto, BioInnoTech, fornisce un esempio concreto di economia circolare.

**Di Erika Andriola, Rosita Pavone e Maria Pisano, fondatrici di BioInnoTech.
Vincitrici del Premio Sapiro Startup**

BioInnoTech, giovane startup pugliese, nasce nel 2016 dall'idea di 3 biotecnologhe che hanno deciso di coniugare le conoscenze scientifiche con la passione per l'ambiente e per il proprio territorio per valorizzare uno scarto dell'industria agroalimentare e dargli una nuova vita. Siamo partite ispirandoci al concetto di bioraffineria: un sistema produttivo finalizzato alla conversione sostenibile di biomasse naturali in una varietà di prodotti commercializzabili ed energia. La business idea di BioInnoTech è nata osservando uno dei principali settori produttivi nazionali ed europei, quello agroalimentare, ed individuando un'importante problematica, in linea con le competenze tecnico-scientifiche del team: la gestione dei residui produttivi. Ad oggi è noto che la gestione degli scarti di lavorazione occupa uno spazio considerevole in termini di tempo e risorse economiche nella normale amministrazione di una attività produttiva. La normativa vigente impone severi criteri per garantire che la gestione degli scarti di lavorazione sia corretta e quanto più possibile finalizzata a riduzione o riutilizzo degli stessi. Nonostante ciò, non è raro leggere sui quotidiani notizie di smaltimento inappropriato dei rifiuti industriali, fenomeno che nella maggior parte dei casi causa danni all'ambiente. BioInnoTech ha focalizzato la sua attenzione sul settore caseario, uno tra i principali dell'economia italiana ed europea. In Europa, si producono 10 milioni di tonnellate di formaggio all'anno che generano circa 90 milioni di tonnellate di siero di latte. Il siero di latte è il principale refluo di questa filiera produttiva. A causa della sua composizione chimica, il siero, ha un impatto negativo sull'ambiente e, per questo motivo, deve

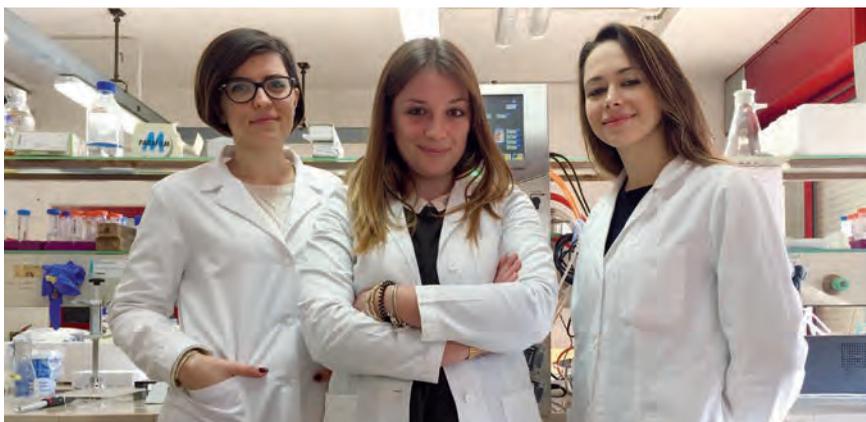
essere smaltito opportunamente. Con la fondazione di BioInnoTech, partendo dalla formazione universitaria e, forti delle esperienze maturate in Italia e all'estero, ci siamo concentrate in una attenta analisi dei bisogni di mercato stringendo forti relazioni con i principali attori del settore caseario del territorio pugliese. In Puglia, ogni anno vengono smaltite circa 35000 tonnellate di siero. Dal punto di vista della sua composizione, questo refluo liquido è costituito mediamente dal 6% di solidi (composti organici) e per la restante parte da acqua. Esso è caratterizzato da un'elevata carica inquinante che ne impedisce il diretto scarico al suolo o nella rete fognaria, necessitando di opportuno trattamento. I metodi attuali di recupero non compensano l'intera produzione di siero (il 40% non trova applicazione ed è trattato come rifiuto speciale) e i metodi di trattamento sono altamente costosi (30€ a tonnellata). Fin da subito abbiamo rilevato un grande malcontento dei produttori caseari, costretti a doversi accollare una spesa non indifferente per praticare una corretta gestione di questo refluo. Nella stessa Puglia, negli anni spesso si è verificato che, a causa dei grossi volumi prodotti (il 90% del latte utilizzato per la produzione di latticini si trasforma alla fine del processo produttivo in siero) e degli alti costi di recupero/smaltimento, questo sottoprodotto sia stato sversato direttamente sul suolo causando un forte impatto ambientale. Eventi di questo tipo generano, infatti, fenomeni di impoverimento del suolo e danni alla biodiversità del territorio. Ai nostri occhi, il siero è apparso, invece, una risorsa importante da cui ottenere numerosi derivati che consentono di creare valore aggiunto a partire da una materia prima ad elevata

disponibilità. BioInnoTech ha attuato la valorizzazione del siero di latte. L'impiego delle biotecnologie consente, infatti, il recupero delle proteine del siero da una parte e la produzione di biomasse microbiche dall'altra. In particolare, un processo fermentativo innovativo, consente di ottenere come prodotto finale lievito di birra, utilizzabile in numerosi settori tra cui panificazione, mangimistica animale, enologia, birrificazione e nutraceutica. Il processo, frutto di un anno di ricerca e sviluppo, consente l'abbattimento del potenziale inquinante del siero e, allo stesso tempo, l'ottenimento di prodotti ad elevato valore aggiunto che valorizzano economicamente il territorio. La startup è in grado da un lato di offrire alle aziende casearie un servizio di raccolta del siero alternativo e più economico, dall'altro di portare sul mercato prodotti ad elevato valore aggiunto attraverso un innovativo processo eco-friendly. Il processo, messo a punto dal team di BioInnoTech nei laboratori del Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica dell'Università degli Studi di Bari "A. Moro", e patent pending in Italia, ha già beneficiato di numerose manifestazioni di interesse da parte di industrie lattiero casearie, distributori di lieviti e distributori/utilizzatori di proteine. Il modello di business di BioInnoTech prevede da un lato il servizio di raccolta dei reflui lattiero caseari presso i caseifici a tariffe vantaggiose rispetto a quelle presenti sul mercato (la tariffa offerta

da BioInnoTech sarà circa 3 volte inferiore). La raccolta dei reflui finalizzata non al mero smaltimento ma al recupero e alla valorizzazione ha permesso a BioInnoTech di creare un fitto network di aziende casearie interessate a usufruire del servizio. L'interesse scaturisce da un tangibile vantaggio economico sulle tariffe, e dalla partecipazione a un ciclo eco-friendly, aspetto che inserito in una opportuna campagna di marketing può tradursi in un ulteriore vantaggio economico, oltre che di immagine. BioInnoTech d'altra parte, intende portare sul mercato diversi prodotti ad elevato valore aggiunto da commercializzare mediante un modello B2B. Le due principali tipologie di prodotti sono: 1) lievito di birra nelle forme solida, semi-solida e liquida per diverse applicazioni tra cui la panificazione, la mangimistica animale, l'enologia, la birrificazione e nutraceutica. La produzione di lieviti partendo dal siero di latte costituisce un'innovazione rispetto ai processi tradizionali che utilizzando le melasse, materie prime di importazione (principalmente dall'Asia), più costose e meno disponibili.

2) proteine del siero nelle forme idrolizzata, isolata o concentrata, liquide o liofilizzate; le proteine del siero di latte sono comunemente utilizzate per applicazioni alimentari e nutraceutiche, in particolare in formulazioni per neonati e alimenti funzionali per sportivi. Esse possiedono proprietà antimicrobiche, antiossidanti, antiipertensive,

immunostimolanti e antitumorali. Le proteine del siero hanno anche applicazioni non alimentari, ad esempio sono utilizzate come riempitivo nell'industria conciaria. Per i prossimi 12 mesi la startup sarà impegnata nell'elaborazione di uno studio di fattibilità finalizzato alla stesura di un piano industriale. Il modello sarà basato su trial effettuati su scala pilota, ovvero una scala intermedia che consenta di effettuare cicli di produzione di medie dimensioni più facilmente paragonabili a un impianto industriale reale. L'obiettivo che la startup ha pianificato è la conduzione di test adoperando strumentazione idonea alla produzione di alimenti, in modo tale da ottenere i volumi di lievito e proteine necessari per effettuare un parallelo test sul mercato dei prodotti. Inoltre, si avvierà un'intensa campagna di marketing. Attualmente, la startup è impegnata in una fase di ricerca fondi, finalizzata a ottenere una solida base economica che possa sostenere le attività di test pianificate. Tali attività getteranno le basi per l'elaborazione e la messa in opera del piano industriale. BioInnoTech è una giovane azienda focalizzata sulla sostenibilità ambientale, ma ha anche un risvolto sociale con una vision ben definita: trasferire l'importante messaggio del rispetto per l'ambiente e per la natura e passare da una economia lineare ad una economia circolare in cui un rifiuto diventa risorsa per la produzione di un nuovo prodotto.



PIÙ SICUREZZA E PIÙ EFFICIENZA

Un dispositivo domotico multifunzione garantisce la manutenzione e la sicurezza dei pannelli fotovoltaici con aumento dell'efficienza e della durabilità del sistema.

Di Giuseppe Ragonese, Ingegnere e CEO e Co - founder della Safety Environmental Engineering e Donatella Termini, Professore Associato, Università degli Studi di Palermo; Co - founder della Safety Environmental Engineering , Safety Environmental Engineering. Vincitori del Premio Sapio Sicurezza



Con l'aumento dell'uso dell'energia solare, sia in ambito civile che in ambito industriale, diventa sempre più importante il problema della manutenzione e della gestione dei pannelli fotovoltaici. D'altra parte la manutenzione ordinaria, oltre che straordinaria, e, quindi più in generale, la corretta gestione di un impianto PV

comporta notevoli vantaggi sia per l'impianto che per gli utilizzatori dello stesso. Infatti, il deposito di materiale (sabbia, polvere, fanghiglia, guano di uccelli, etc... - vedi Figura 1) sul pannello può indurre una diminuzione di potenza generata che varia dal 15% (Mani e Pillai, 2010) fino all'80% se si ha anche la formazione di

muffe (Singh et al., 2014). A tale effetto si aggiunge un incremento della probabilità di guasto e quindi di scenari incidentali (incendi, rischi da elettrocuzione, rischi elettrici, etc...) che mettono a repentaglio la sicurezza delle strutture e delle persone che usufruiscono dell'impianto. Di contro, la pulizia continua dei pannelli

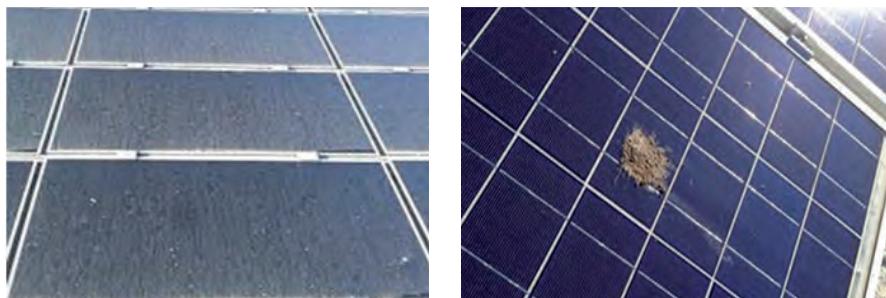


Figura 1: Esempi di pannelli oscurati da fanghiglia o guano di uccelli



Figura 2: Esempio di incendio di un impianto PV

consente sia il mantenimento della loro efficienza energetica e della loro durata, che una riduzione dei guasti e, quindi, una maggiore sicurezza dell'intero impianto. Gli operatori nel settore della sicurezza mettono sempre più in evidenza come un impianto fotovoltaico installato può rappresentare un pericolo di incendio sia se esso è a servizio di una singola abitazione sia, e a maggior ragione, se esso è installato presso attività di elevate dimensioni (vedi Figura 2). Quindi, in assenza di particolari dispositivi di sicurezza, il datore di lavoro dell'attività in cui è installato il sistema fotovoltaico deve tener conto di un notevole fattore di rischio. La vigente legislazione di settore (vedi linee guida emanate dal Ministero dell'Interno Edizione 2012 e le relative circolari) mette specialmente in risalto il problema legato all'impossibilità di disattivare l'alimentazione elettrica dei pannelli solari che sono alimentati direttamente dal sole. Ciò determina un rischio di folgorazione per tutti gli operatori che accidentalmente possono venire in contatto con la linea da essi alimentati. Altro elemento importante, ma spesso sottovalutato nell'installazione di un impianto fotovoltaico, è legato alla possibilità che in esso vi sia deposito di neve. La neve, da una parte provoca l'oscuramento del pannello (vedi Figura 3), con conseguente riduzione di produzione di energia, e dall'altra parte può provocare il danneggiamento dello stesso pannello e delle strutture di supporto. Infatti, da una parte la

neve scivola strisciando sul pannello, e dall'altra parte si infiltra nelle fessure del telaio di supporto che, a seguito della formazione di ghiaccio, può fessurarsi e o addirittura rompersi. A ciò consegue anche la penetrazione di acqua e umidità nei contatti elettrici e quindi possibili fenomeni di corto circuito (Report IEA-PVPS T13-01: 2014). Ad oggi la pulizia dei pannelli viene effettuata o utilizzando sistemi manuali poco sicuri oppure per mezzo di complessi sistemi meccanici e non (spazzole meccaniche, robot, droni, ecc..) generalmente ingombranti o talmente costosi da essere prevalentemente riservati alla manutenzione straordinaria del sistema. Ciò è stato messo in luce soprattutto in questi ultimi anni in seguito ai gravi incidenti che hanno coinvolto direttamente gli operatori della sicurezza (Vigili del Fuoco, squadre aziendali, ecc.) e le strutture interessate. In questo contesto, proprio a causa dei numerosi eventi incidentali che hanno coinvolto negli ultimi anni gli operatori, è da attenzionare il problema della permanenza di tensione continua nel tratto che va dal pannello all'inverter. Tale problema ad oggi non ha trovato soluzioni valide. Infatti, a garanzia della sicurezza del sistema, vengono inseriti a valle degli inverter pulsanti di sgancio che però non disattivano i pannelli, che quindi rimangono costantemente alimentati durante le ore diurne con tensione continua che in molti casi supera anche gli 800 Volt. Esistono in commercio anche altri sistemi elettromeccanici

e/o elettrici ad interruzione statica (tipo interruttori di linea), utilizzati a monte dell'inverter che però non risultano affidabili a caldo, e quindi anche durante un incendio. Quanto sopra esposto fa comprendere come la mancata o la cattiva manutenzione degli impianti PV è strettamente connessa all'abbassamento del livello di sicurezza dell'intero sistema. Si consideri inoltre che la copertura di un pannello, dovuta a foglie o alla presenza di guano di uccelli, può comportare un surriscaldamento localizzato dello stesso con produzione di calore (effetto Joule) ed, eventualmente, anche l'innescò dell'incendio della cella e/o dell'intero pannello (fenomeno dell'Hot-Spot). D'altra parte l'ombreggiamento parziale determina in una cella anche un'azione frenante nella produzione energetica delle restanti celle irradiate totalmente, provocando anche un'alterazione nel funzionamento dell'intero impianto (fenomeno del Mismatch). Quindi, sia i fenomeni di Hot-Spot che quelli di Mismatch possono condurre non solo ad un progressivo malfunzionamento del pannello stesso (con riduzione notevole di produzione di energia) ma anche a fenomeni incidentali gravi.

Recentemente, diverse ricerche sono state effettuate sia per individuare le cause di insorgenza di incendi nei pannelli fotovoltaici che per individuare sistemi atti a limitare la tensione continua generata durante le ore diurne dai pannelli. Uno studio condotto dal

Nucleo Investigativo Antincendio di Roma Capannelle del Corpo Nazionale Vigili del Fuoco (CNVVF Direzione Centrale Prevenzione e sicurezza tecnica) ha messo in luce che “un pannello fotovoltaico funziona come un elemento di una batteria dove ai suoi capi (se sottoposto ad irraggiamento) è presente una tensione continua che si può ridurre a valori prossimi allo zero unicamente mettendo fuori uso il pannello attraverso azioni che portano ad oscurare le celle PV”. Attualmente, il sistema di sicurezza adottato, durante la gestione dell'emergenza, nei sistemi fotovoltaici si riconduce in una serie di misure gestionali operative a carico delle squadre di emergenza sulle modalità di intervento. Ad esempio, per disconnettere il pannello dall'irraggiamento solare vengono utilizzati sistemi oscuranti come schiume oscuranti e gel coprenti, che però hanno un effetto momentaneo e risolvono il problema solo in parte e non sono pratici da utilizzare soprattutto in emergenza. Il dispositivo Safety Cover Hydro - PV, ideato e brevettato dai membri della Safety Environmental Engineering (spin-off dell'Università degli Studi di Palermo che opera nell'ambito della Sicurezza Ambientale) consente di risolvere insieme, attraverso un semplice comando da remoto, il problema della manutenzione (ordinaria e straordinaria) e della sicurezza di un sistema PV, aumentando quindi l'efficienza energetica e la durata dello stesso. Il dispositivo consente di disconnettere il pannello PV (o una stringa di pannelli) azzerando la tensione continua generata a valle dello stesso e a monte dell'inverter ed è corredato da un sistema fluidodinamico che ne consente la pulizia. Il sistema è controllato da remoto sia in emergenza sia nella normale attività manutentiva. L'utilizzo del dispositivo presenta diversi vantaggi che possono essere riassunti nei punti seguenti:

- Maggiore sicurezza degli utenti e degli operatori che con tempestività potranno finalmente operare, sia in emergenza sia in manutenzione, con tensioni pressoché prossime allo

zero, limitando il più possibile il pericolo di elettrocuzione;

- Evidente inibizione dell'irraggiamento sui moduli fotovoltaici (altri sistemi non sono in grado di dare questo tipo di sicurezza, soprattutto agli operatori nelle situazioni di emergenza);
- Riduzione della probabilità di accadimento di eventi incendiari del pannello che possono anche coinvolgere anche le aree limitrofe.
- Contenimento di un eventuale incendio all'interno del mini compartimento antincendio costituito dall'intero sistema Safety Cover Hydro-PV;
- Aumento della vita utile dell'impianto, salvaguardandolo dalle intemperie all'occorrenza o nelle ore di improduttività;
- Aumento dell'efficienza energetica grazie alla manutenzione e pulizia periodica della superficie del pannello riducendo anche la probabilità di fenomeni come l'Hot Spot e il Mismatch.
- Riduzione della inalazione di prodotti chimici pericolosi, che è un beneficio aggiunto dovuto al contenimento dell'eventuale fumo generato da un incendio. Infatti, in generale, i materiali usati per gli impianti PV possono diventare pericolosi in caso di esposizione all'incendio o in caso di esplosione, rilasciando nell'ambiente sostanze chimiche inquinanti (tra cui il boro, il tellurio di cadmio, l'arseniuro di gallio e il fosforo).
- Riduzione degli incidenti del personale preposto al controllo e alla manutenzione (pulizia e interventi di manutenzione sulla parte elettrica).

In definitiva, quindi, il dispositivo Safety Cover Hydro - PV consente di garantire la manutenzione e la sicurezza dell'uomo e dell'ambiente migliorando efficienza energetica e durabilità dell'impianto.

Bibliografia

- May M., Pillai R., 2010, Impact of dust on solar photovoltaic (PV) performance: Research status, challenges and recommendations. Renewable and Sustainable Energy Reviews 14(3).124-3131
- Report IEA-PVPS T13-01:2014 - Performance and Reliability of Photovoltaic Systems Subtask 3.2: Review of Failures of Photovoltaic Modules IEA PVPS Task 13 External final report IEA-PVPS March 2014
- Singh V. Y., Soni S.L., Sharma D., 2014, Engine performance of optimized hydrogen-fueled direct injection engine. Energy 65,, 116-122
- Relazione tecnica sugli incendi coinvolgenti impianti fotovoltaici. Nucleo Investigativo Antincendio Roma.

Per info: www.safetyenvengineering.it
email: info@safetyenvengineering.it



Figura 3: Esempio di pannelli ricoperti da neve.





PIÙ VECCHI, MA IN SALUTE

Considerando che la maggior parte delle patologie croniche non è curabile, il ruolo della prevenzione durante tutto l'arco della vita è fondamentale e si basa sostanzialmente su pochi, ma solidi pilastri.

Di Stefania Maggi - Dirigente di Ricerca CNR, Istituto di Neuroscienze, Sezione di Padova-Invecchiamento - Responsabile Progetto Invecchiamento



L'invecchiamento della popolazione rappresenta l'evento che, a partire dalla seconda metà del XX secolo, sta caratterizzando i Paesi del mondo occidentale, determinando una trasformazione senza precedenti della loro struttura demografica con profonde influenze sulle dinamiche culturali, sociali, economiche e politiche. Con una popolazione anziana che è andata così intensamente e velocemente aumentando e con quella giovane in così rapido e sensibile calo, nel solo volgere di alcuni decenni si è assistito ad una trasformazione profonda delle nostre società che dovrebbe imporre scelte politiche radicali, capaci di dare risposte concrete alle sfide che tale realtà propone. Per comprendere la rapidità con cui l'invecchiamento della popolazione sta avvenendo, basta considerare l'andamento dell'aspettativa di vita, che alla fine dell'Ottocento era, nei paesi occidentali, di poco superiore ai 40 anni e nel volgere di circa 100 anni si è più che raddoppiata. L'Italia, con il 21,5% di anziani e solo il 13,6% di giovani al di sotto dei 15 anni, è una tra le nazioni più vecchie del mondo, dopo Giappone e Germania. L'aspettativa di vita alla nascita, che agli inizi del 1900 era di 42,9 anni per i maschi e 43,2 per le femmine, negli anni 30 di 53,8 e 56,0 rispettivamente, è diventata nel 2015 di 80,1 e 84,6 anni, rispettivamente. In particolare, stanno aumentando i "vecchi più vecchi", ossia gli ultraottantenni, che da meno dell'1% all'inizio del XX secolo, oggi rappresentano il 4% della popolazione e costituiscono il 31% degli ultrasessantacinquenni (ISTAT 2017).

Se l'aumento dell'aspettativa di vita da una parte consente a molti soggetti di raggiungere l'età avanzata in discreto benessere ed indipendenza, sta dall'altra determinando la crescita esponenziale di una nuova categoria di "malati", quella degli anziani caratterizzati da una particolare vulnerabilità per la contemporanea presenza di più malattie croniche, fragilità e disabilità, che pone problematiche clinico-assistenziali così complesse da rappresentare una sfida non solo per la classe medica, ma anche per l'intero sistema socio-sanitario. Nel 2013 gli ultrasessantacinquenni che hanno dichiarato di essere affetti da 3 o più malattie croniche sono risultati pari al 35,6% tra i maschi e al 50,6% tra le femmine, confermando fra l'altro quanto già emerso nell'Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA) del CNR: sono soprattutto le donne anziane ad essere affette dalla multi-patologia (ISTAT 2013). Diverse teorie sono state proposte riguardo l'andamento futuro dello stato di salute e di autonomia funzionale nella popolazione anziana. Alcuni studi indicano che il progressivo miglioramento dello stile di vita e i progressi della scienza medica riusciranno sempre più a comprimere la morbilità e l'invalidità nelle fasi più avanzate della esistenza (teoria della compressione della morbilità). Al contrario, alcuni autori ritengono inevitabile una progressiva espansione delle malattie associate all'invecchiamento, con il risultato di una vita sempre più lunga, ma vissuta in peggiori condizioni di salute e di autonomia funzionale (teoria della espansione della morbilità).

Altri autori ancora, pur sottolineando come i miglioramenti nella salute della popolazione anziana siano continuati nel primo decennio del ventunesimo secolo, evidenziano come sia preoccupante, in termine di scenari futuri, l'aumento della percentuale di adulti tra i 50 e i 65 anni con necessità di assistenza nelle attività della vita quotidiana, così come il forte aumento dell'obesità nei bambini e nei giovani adulti, che rappresenta uno dei più importanti predittori di sviluppo di malattie cardiovascolari, metaboliche, neoplastiche, muscolo-scheletriche e di disabilità sia fisica sia cognitiva.

Possiamo prospettare che l'andamento futuro della morbilità e della disabilità nella popolazione anziana dipenderà da quattro principali fattori:

- aumento della sopravvivenza delle persone malate;
- crescente presenza di soggetti molto anziani e fragili;
- controllo della progressione delle malattie croniche;
- miglioramento delle stile di vita e dello stato di salute delle nuove generazioni di anziani.

Considerando che la maggior parte delle patologie croniche non è curabile, il ruolo della prevenzione durante tutto l'arco della vita è fondamentale e si basa sostanzialmente su pochi, ma solidi pilastri:

1. Alimentazione
2. Attività fisica
3. Vaccinazioni
4. Ambiente

Il Progetto Invecchiamento del CNR rappresenta un ampio programma di ricerca interdisciplinare basato sui più avanzati strumenti analitici oggi disponibili per la comprensione, la diagnosi, la cura e la prevenzione dei fenomeni degenerativi legati all'invecchiamento. Studi epidemiologici condotti dal CNR hanno fornito una fotografia precisa del fenomeno di invecchiamento della popolazione italiana, i tassi di pre-

valenza e d'incidenza delle patologie ad esso associate e i dati sui principali fattori di rischio, quali gli stili di vita che interagiscono con i fattori genetici nel determinare l'insorgenza di malattie complesse tipiche dell'anziano. Ad oggi, molte malattie croniche sono considerate inguaribili. La lentezza che caratterizza i processi degenerativi, così come la relativa tarda insorgenza dei sintomi, è alla base della difficoltà d'individuare terapie efficaci. Per questo la ricerca geriatrica oggi si focalizza molto sulla prevenzione di queste malattie e le conoscenze attuali ci permettono di affermare che se i nostri geni contribuiscono per il 25-30% all'insorgenza delle maggiori patologie croniche, circa il 70% sono legate allo stile di vita, all'ambiente, e alla loro interazione con il nostro assetto genetico (epigenetica) (Passarino et al, 2016). La struttura a rete e le competenze multidimensionali presenti nel Progetto consentono un approccio multidisciplinare e multidimensionale, quindi realmente "traslazionale" di una tematica vasta come l'invecchiamento e le malattie croniche ad esso associate. Queste competenze hanno permesso la realizzazione di un progetto di largo respiro finalizzato all'analisi dei meccanismi molecolari, all'analisi genetica ed epidemiologica, alla diagnosi precoce e alle terapie riabilitanti. La ricerca traslazionale è fondamentale per lo sviluppo scientifico e richiede che ricerca di base e ricerca clinica coesistano nello stesso progetto di ricerca. Il Progetto Invecchiamento ha previsto la collaborazione in chiave traslazionale tra numerosi gruppi del CNR che si occupano di ricerca di base, di imaging e diagnostica molecolare, di ricerca clinica e di epidemiologia, riferiti tutti all'invecchiamento. All'interno del Progetto vi sono competenze uniche per quanto concerne le tecnologie di genomica high-throughput per il sequenziamento del genoma umano e per la proteomica, per lo studio dei meccanismi molecolari alla base dell'invecchiamento cellulare, per la diagnostica per immagini a livello multi-organo nell'anziano; competenze, queste, che

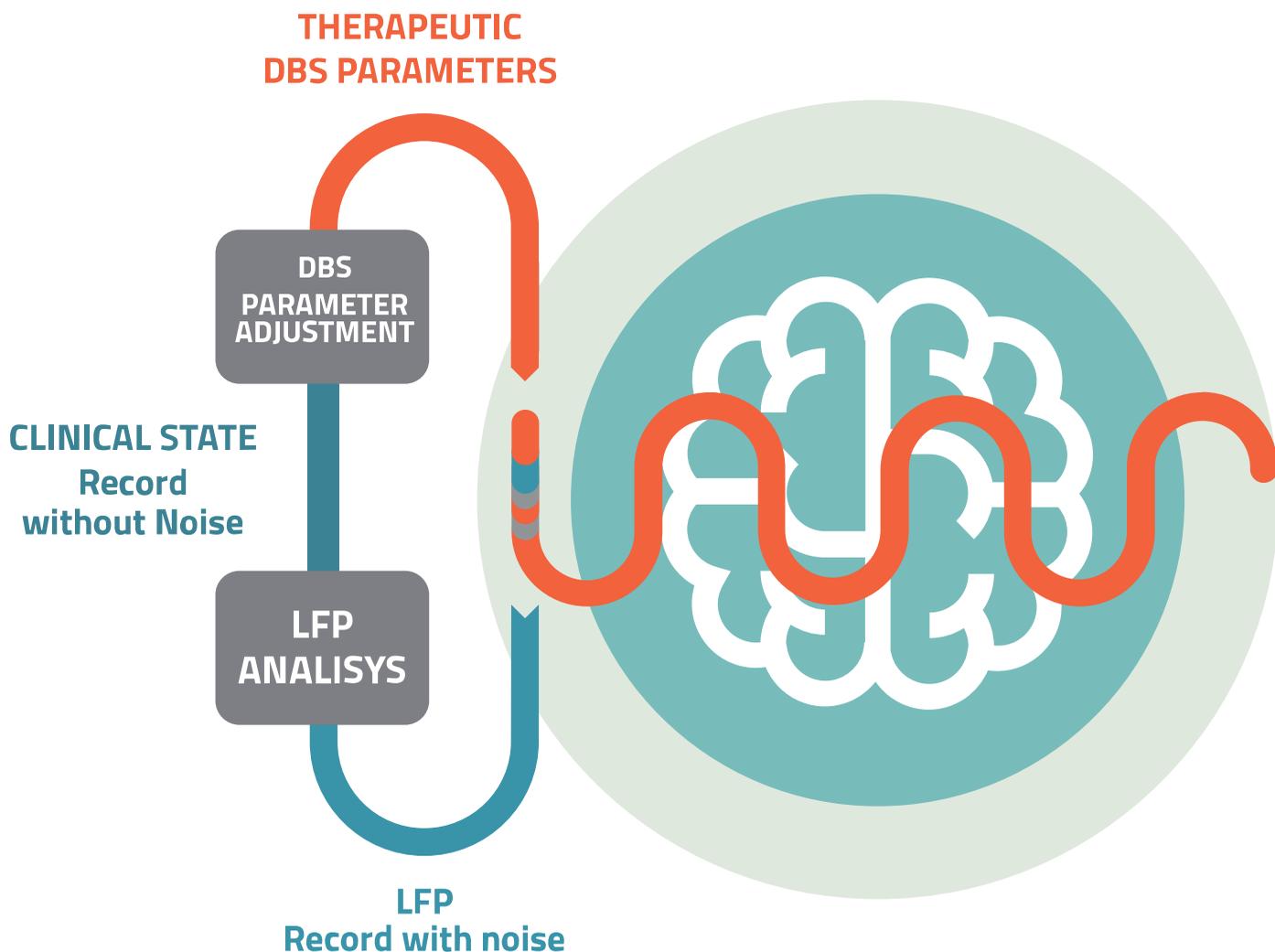
vanno dalla diagnosi precoce dei processi degenerativi con analisi PET e Risonanza Magnetica, per l'"assessment" del sistema cardiovascolare nell'anziano, alle tecnologie riabilitanti per patologie tipiche invecchiamento. Prendiamo come esempio emblematico l'alimentazione e analizziamo il contributo fornito dalla ricerca in questo settore, in particolare dal progetto Invecchiamento del CNR. Nel settore delle patologie associate alla nutrizione, il progetto ha prodotto una vasta e solida evidenza epidemiologica che, in accordo con la letteratura internazionale, dimostra come la Dieta Mediterranea sia in grado di prevenire una grande varietà di condizioni croniche che si manifestano principalmente in età geriatrica e che vanno dalle patologie cardiovascolari, metaboliche, neoplastiche, muscolo-scheletriche e di disabilità sia fisica che cognitiva (Maggi, 2018). In tutte queste condizioni, l'infiammazione cronica gioca un ruolo fondamentale, come dimostrato chiaramente dalla teoria dell'"inflammaging". I meccanismi fisiopatologici che possano spiegare i benefici della Dieta Mediterranea nella prevenzione di questo stato di infiammazione cronica rappresentano una delle aree più affascinanti di studio nel settore della nutrizione. La restrizione calorica, che rappresenta l'intervento nutrizionale più studiato e sicuramente più efficace in termini di prevenzione dei fenomeni fisiopatologici associati all'invecchiamento proprio attraverso un'azione anti-infiammatoria, non è facilmente applicabile alla popolazione generale per ovvie ragioni, e quindi la dimostrazione che la Dieta Mediterranea possa avere un impatto simile sulla salute umana, ha una rilevanza straordinaria, non solo scientifica, ma anche in termini di salute pubblica (Veronese, 2017). Durante tutto l'arco della vita, il nostro organismo è esposto all'azione di agenti fisici, chimici, infettivi (tutti potenzialmente contenuti nel cibo che mangiamo), oltre a quelli psicologici, che agiscono come "stressanti" sul nostro organismo, che risponde con la produzione di ormoni, citochine, neurotrasmettitori che modulano la risposta



neuroendocrina ed immunologica, con lo scopo di minimizzare il danno e assicurare la vitalità delle nostre cellule. I principali meccanismi cellulari coinvolti nella risposta allo stress comprendono l'attivazione di proteine da shock termico (HSP), delle sirtuine, dei sistemi antiossidanti, autofagici, infiammatori, ecc. (Martucci, 2017). La ricerca svolta nei laboratori del CNR in questo settore ha dato contributi che hanno permesso un avanzamento fondamentale nelle conoscenze dei meccanismi che possono contrastare la senescenza e la morte cellulare. Il Progetto Invecchiamento, in particolare, ha permesso di trasferire queste conoscenze in ambito clinico, dove appunto il ruolo della Dieta Mediterranea come "dieta antiinfiammatoria" ha permesso di valutare le sue potenzialità nella prevenzione di diverse malattie croniche e, soprattutto, del decadimento fisico e cognitivo tipico dell'Invecchiamento e noto come "frailty", ossia come quell'aumentata vulnerabilità alle malattie e alla morte che caratterizza gli ultimi anni della nostra vita (Veronese, 2017).

La Dieta Mediterranea, caratterizzata dal consumo di olio extra-vergine di oliva, frutta, verdura, legumi, cereali integrali, pesce, moderato consumo di uova, formaggi, carni bianche e vino ai pasti, e ridotto consumo di grassi saturi, carni rosse e zuccheri raffinati, fornisce al nostro organismo nutrienti che hanno un forte potere antiossidante, anti-infiammatorio e prebiotico, che stimolano la risposta cellulare allo stress, come descritto in precedenza. In particolare, i polifenoli, quali l'acido ferulico, la luteolina, il fenetil isotiocianato, il resveratrolo, presenti nella frutta, verdura, noci, cereali integrali, e legumi, hanno una potente funzione anti-infiammatoria e antiossidante. Interessante notare che molte di queste sostanze sono presenti in quantità minime nel nostro sangue e non raggiungono dosi che possano essere farmacologicamente efficaci. Per questo si è ipotizzato che il meccanismo con cui agiscono sia omeotico, paradigma su cui si basano anche la restrizione calorica e il digiuno intermittente. In conclusione, gli studi

sulla Dieta Mediterranea rappresentano un esempio di come il Progetto Invecchiamento, attraverso la creazione di un network di ricercatori operanti in diversi settori, dalla ricerca di base a quella clinica ed epidemiologica, abbia permesso di studiare i meccanismi molecolari e cellulari che possono spiegare i benefici evidenziati in diversi studi epidemiologici di un profilo dietetico che oggi viene considerato il più salutare al mondo. Non solo questo, ma il progetto ha anche implementato alcune sessioni "conviviali" di analisi sensoriale di cibi "arricchiti" con componenti specifici della Dieta Mediterranea, coinvolgendo anziani come membri del panel di assaggiatori (Predieri, 2017). I membri del panel hanno potuto quindi sperimentare l'essenza della definizione di Dieta Mediterranea secondo l'Unesco, che l'ha inclusa nella lista dei beni immateriali dell'umanità nel 2010, "non solo come cibo, ma come un vero e proprio stile di vita, che riconosce la convivialità come un elemento essenziale".



STARTUP: DALL'INTUIZIONE ALLA COSTRUZIONE DEL COMPUTER DEL CERVELLO

La giusta stimolazione elettrica cerebrale al momento giusto e personalizzata per il paziente: questa è la sfida che Newronika, spin-off nato da due grandi istituzioni di ricerca italiane, sta vincendo con la creazione dei primi dispositivi cerebrali innovativi in grado di adattarsi allo stato clinico del paziente decodificando i segnali cerebrali.

Intervista a Lorenzo Rossi, PhD CEO & founder, Newronika

L'idea è quella di realizzare un dispositivo di neuromodulazione completamente integrato nel cervello grazie al quale il paziente riceverà la giusta stimolazione al momento giusto, diventando così in grado di svolgere le normali attività quotidiane e migliorare la qualità della vita. Il dispositivo integrato, chiamato AlphaDBS, è il primo sistema di neuromodulazione cerebrale profonda retroazionato, in grado di interpretare l'attività bioelettrica neuronale (segnali registrati direttamente dal cervello o "potenziali di campo locale") derivante dalle aree del cervello in cui viene erogata la stimolazione e in grado di attivare di conseguenza di volta in volta automaticamente la stimolazione stessa, così da trattare in modo ottimale la condizione clinica istantanea del paziente. La tecnologia AlphaDBS permette di registrare l'attività bioelettrica neuronale anche mentre la stimolazione è accesa, mantenendo un'elevata qualità grazie alla quale è possibile effettuare un'analisi direttamente dal dispositivo impiantato e guidare l'erogazione della stimolazione elettrica. AlphaDBS è la prima tecnologia funzionalmente integrata nel cervello. Questa tecnologia adatta la terapia del paziente seguendo in tempo reale le modifiche a livello delle reti neuronali nel profondo del cervello ed è stata sviluppata utilizzando una conoscenza sui segnali cerebrali profondi registrati in oltre 15 anni di ricerca avanzata.

Come è stata scoperta la aDBS?

La ricerca che ha portato a scoprire e brevettare la aDBS deriva dalla ricerca neurofisiologica sulla stimolazione cerebrale profonda (deep brain stimulation, DBS), che è una tecnica di neuromodulazione invasiva che viene usata nel trattamento della malattia di Parkinson e di altri disordini del movimento. La DBS consiste nell'applicazione di una corrente elettrica in alcune strutture profonde del cervello mediante elettrodi collegati ad un pacemaker (analogo a quello cardiaco). Allo stato attuale, la DBS viene erogata costantemente, anche se la condizione del paziente, soprattutto nella malattia di Parkinson, è fluttuante (di giorno e di notte, che stia bene o che stia male, il pacemaker è sempre acceso con la stessa intensità). Il team di ricerca che ha poi fondato Newronika, guidato dal prof. Priori dell'Università di Milano, ha pensato di creare una nuova tecnologia che, registrando i segnali cerebrali e l'attività dei neuroni, sia in grado di comprendere automaticamente tramite questa lo stato del paziente e che sia in grado di cambiare lo stimolo elettrico in modo automatico, così da compensare i sintomi quando c'è bisogno e diminuendo l'intensità quando non c'è bisogno della stimolazione. Fin dai primi anni 2000, il team di ricerca ha studiato i segnali, ossia l'attività elettrica, dei neuroni del cervello sottoposti a DBS, sia per

capire quale sia il meccanismo per il quale questa tecnica funziona sia per spiegare i sintomi della malattia di Parkinson. Studiando questa attività è diventato chiaro che era possibile comprendere lo stato clinico del paziente (se sta bene o se sta male e per quale sintomo) “ascoltando” l’attività dei neuroni. Per questo, nel 2005, è stato creato il primo dispositivo al mondo in grado di registrare l’attività dei neuroni mentre la DBS era accesa. Il dispositivo, chiamato FilterDBS, è stato costruito da me, insieme al prof. Alberto Priori, all’ing. Guglielmo Fofani e alla prof. Sara Marceglia, tutti tra i fondatori di Newronika. Il successo del dispositivo ha fatto sì che l’idea di un dispositivo cerebrale integrato fosse realizzabile. Dopo aver depositato il brevetto (EP1940508; UP 8078281), chiamando questa nuova tecnologia DBS adattativa (aDBS), il team di ricerca ha fondato uno spin-off, Newronika srl, formato dagli stessi ricercatori insieme con il Policlinico di Milano e l’Università di Milano, per creare questa tecnologia. E lo ha fatto. Tra qualche mese Newronika impianterà i primi stimolatori al mondo, chiamati AlphaDBS, in grado di erogare la aDBS nei pazienti.

Come nasce Newronika?

Newronika viene fondata nel novembre del 2008, su iniziativa di un gruppo di ricercatori per trasferire i risultati della ricerca traslazionale nella pratica clinica attraverso l’ideazione, realizzazione e commercializzazione di tecnologie innovative per le neuroscienze. La spin-off nasce con una compagine sociale che raccoglie una multidisciplinarietà unica nel suo genere: scienziati, neurochirurghi, ingegneri, biotecnologi e psicologi che offrono un know-how nel settore della biomedicina completo e articolato. Fin dalla sua nascita, Newronika ha sempre puntato su ricerca e sviluppo e cercato di valorizzare titoli di proprietà industriale nati dalle idee dei ricercatori. L’azienda, nata in ambito

di ricerca ma fortemente orientata al mercato, fin dal 2009 ha implementato un sistema di qualità per la certificazione dei dispositivi elettromedicali non impiantabili prodotti ed è componente del cluster di eccellenze industriali della Lombardia impegnato nel campo delle malattie neurodegenerative. La fase di startup di Newronika è stata sostenuta da un progetto di sviluppo finanziato dal Ministero italiano per l’Università e la Ricerca, con l’obiettivo di creare una piattaforma sviluppata specificamente per raccogliere e analizzare i segnali neuronali integrati con i dati clinici registrati da pazienti sottoposti a trattamenti di neuromodulazione, in particolare la stimolazione cerebrale profonda (DBS). La piattaforma, chiamata WebBioBank - www.webbiobank.com, è stata sviluppata e presentata alla comunità scientifica in un articolo pubblicato sul Journal of Biomedical Informatics, è stata poi utilizzata in diverse ricerche pubblicate su riviste e congressi internazionali ed è diventata uno degli asset della società.

Come funziona il dispositivo AlphaDBS?

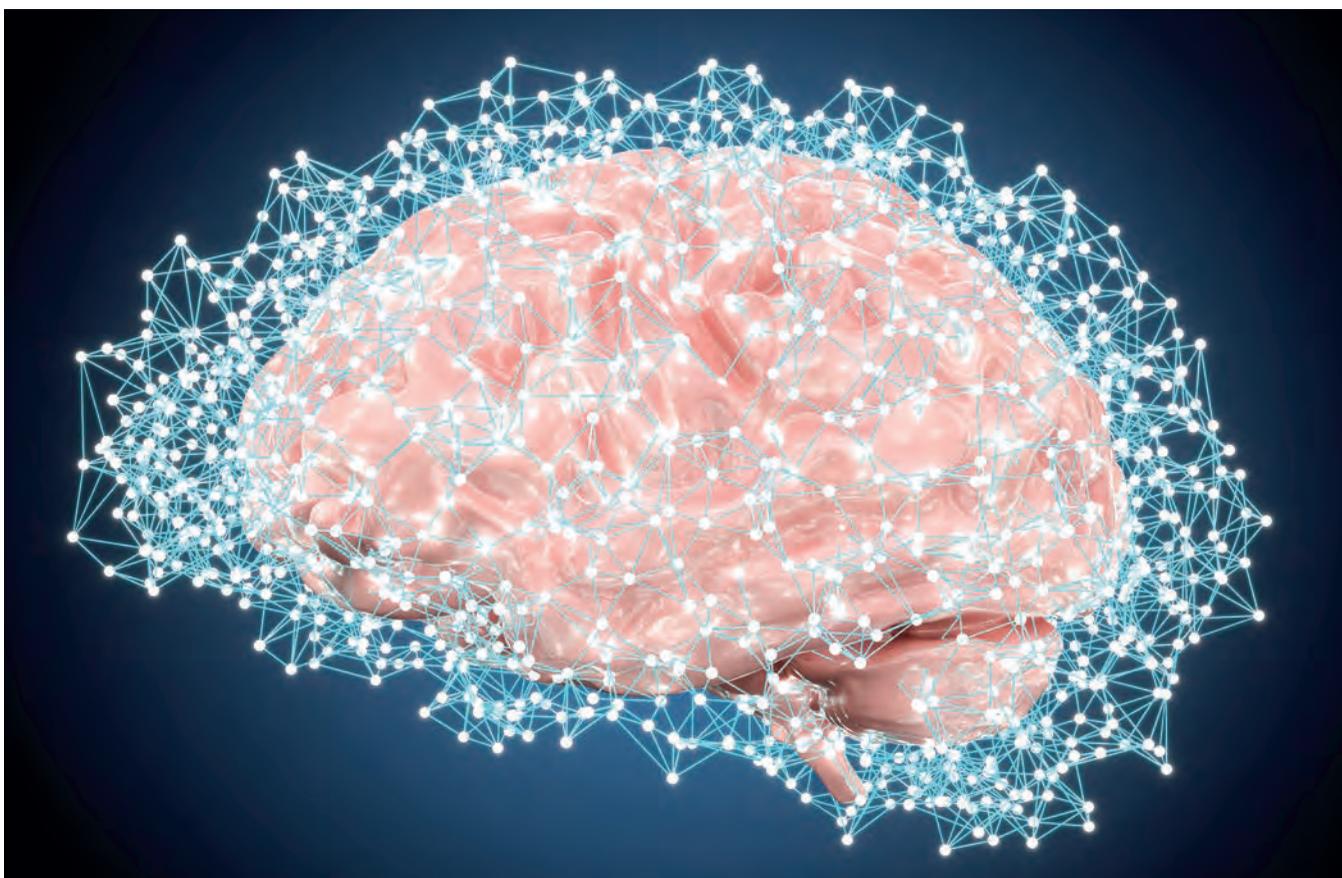
AlphaDBS è un dispositivo impiantabile per stimolazione cerebrale profonda adattativa (aDBS) che permette l’applicazione di una terapia di neuromodulazione personalizzata che si modifica istante per istante sulla base della variazione dello stato clinico del paziente. Il dispositivo impiantabile è collegato ad una coppia di elettrodi che, per il trattamento della malattia di Parkinson, sono impiantati nel nucleo subtalamico, una piccola struttura nelle profondità del cervello che controlla l’esecuzione e la pianificazione dei movimenti. AlphaDBS registra i segnali neuronali tramite gli elettrodi impiantati, li analizza automaticamente istante per istante e determina il livello e la tipologia di stimolazione più adatta allo stato attuale del paziente, che viene erogata

contemporaneamente tramite gli stessi elettrodi da cui si effettua la registrazione.

Come è stato sviluppato il dispositivo?

Dopo la prima esperienza di registrazione di segnali cerebrali profondi, senza rumore, durante la stimolazione di 8 pazienti malati di Parkinson tramite il dispositivo FilterDBS, è iniziata una lunga fase di ricerca di base che ha permesso di decodificare il linguaggio con cui i neuroni profondi guidano le attività cerebrali, motorie e cognitive, dando così inizio alla raccolta dati che ha permesso lo sviluppo della aDBS.

Il team di ricerca ha raccolto prove indirette e dirette a sostegno dell’ipotesi di funzionamento della aDBS, pubblicando un ampio numero di articoli su importanti riviste scientifiche internazionali, che ha portato allo sviluppo del primo prototipo esterno aDBS (2012), finanziato da una sovvenzione di Invitalia. Il prototipo esterno, certificato e approvato nel 2013 dal Ministero della Salute italiano per uso della ricerca, è stato utilizzato nel primo protocollo di indagine clinica al mondo in cui la aDBS è stata applicata per 2 ore consecutive in 10 pazienti con malattia di Parkinson, pubblicato sulla rivista Movement Disorders, al quale è seguito un altro studio, pubblicato sulla rivista Neurology, che ha testato il sistema di aDBS per 8 ore in 13 pazienti con malattia di Parkinson. Gli studi hanno dimostrato che la metodica induce un miglioramento almeno comparabile a quella convenzionale, è sicura, ben tollerata, riduce la quantità di energia elettrica trasmessa al tessuto, quindi diminuisce lo “shock” elettrico, e soprattutto riduce gli effetti collaterali osservati comunemente con quella convenzionale, come per esempio i movimenti involontari osservati quando l’azione del picco dei farmaci si somma alla stimolazione costante. Con i solidi risultati scientifici ottenuti, inizia la raccolta



fondi per lo sviluppo del generatore di impulsi impiantabili AlphaDBS (IPG), che porta nel 2016 all'entrata nella società di Venture Capital leader internazionali - Innogest sgr, con un team guidato da Claudio Rumazza, insieme ad Atlante Ventures, fondo del Gruppo Intesa Sanpaolo e F3F, la società di investimento di Laura Iris Ferro - che puntano sul settore medicale investendo in Newronika; un finanziamento che permette l'iniziale sviluppo del dispositivo impiantabile, l'ottenimento del marchio CE per il sistema esterno AlphaDBS e l'inizio di una nuova sperimentazione con il dispositivo esterno (a giugno 2017) di una nuova indagine clinica per testare AlphaDBS su pazienti cronici, al momento della sostituzione della batteria IPG.

Ad oggi, il primo prototipo del sistema impiantabile AlphaDBS è pronto e sta iniziando le fasi di certificazione

sia per il marchio CE sia per l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) americana. Prevediamo che stimolatori impiantabili per aDBS prodotti da Newronika saranno pronti per essere commercializzati e impiantati nei pazienti entro i prossimi 18 mesi.

La piattaforma AlphaDBS

Allo stato attuale dello sviluppo, il sistema AlphaDBS è indicato per il controllo delle discinesie e degli effetti avversi della DBS classica nella malattia di Parkinson. Sono attualmente in studio nuovi biomarker per controllare sintomi specifici, quali i disturbi del cammino, della parola e del sonno. Inoltre, la aDBS è ritenuta più adatta della DBS convenzionale per l'impianto precoce, grazie alla minore energia erogata al cervello e alla forte personalizzazione della terapia.

Al di là del caso specifico della malattia di Parkinson, il sistema AlphaDBS costituisce una piattaforma unica per lo sviluppo di nuove indicazioni della aDBS, quali la neuroriabilitazione, la malattia di Alzheimer, i disordini ossessivo-compulsivi, la sindrome di Tourette, le distonie e tutte le patologie neurologiche, neuropsichiatriche e neurodegenerative in cui la DBS potrebbe essere efficace. La forza del sistema risiede nella possibilità di registrare i segnali direttamente dal sistema impiantato mentre la stimolazione è accesa e mentre il paziente svolge le proprie attività quotidiane, consentendo così di raccogliere un'immensa mole di dati e segnali che, opportunamente processati, possono portare alla creazione di specifici sistemi aDBS per varie patologie.



GIOCARE, CONTRO IL DOLORE

Un'esperienza in realtà virtuale per sostenere i bambini ospedalizzati durante le cure.

Intervista a Cristian Currò



Nel mondo, sono 300 mila ogni anno i bambini ai quali viene diagnosticato il cancro. L'80% di loro sopravvive, ma la qualità della loro vita viene sconvolta da un'esperienza estremamente dolorosa che può essere migliorata. TOMMI è progettato per offrire un supporto ai bambini ospedalizzati, un luogo sicuro dove ridurre i sentimenti negativi, offrendo al contempo ai genitori la possibilità di avere un ruolo attivo nella terapia dei loro figli.

Di che cosa si occupa la vostra start up?

Softcare Studios sviluppa progetti innovativi basati sulle tecnologie immersive per il benessere delle persone. Il suo primo progetto, TOMMI, è realizzato per ridurre ansia e dolore nei bambini costretti a vivere per un periodo più o meno lungo all'interno di un ospedale oppure che devono sottoporsi a trattamenti medici dolorosi, misurando e analizzando dei parametri utili per il loro monitoraggio da parte dei medici. L'obiettivo è innovare il supporto al paziente, migliorandone l'aderenza alla terapia, l'esperienza dell'ospedalizzazione e la relazione medico-paziente usando esperienze digitali adatte alle sue necessità.

Siamo partiti da una condizione estrema come l'oncologia pediatrica per poi supportare altre condizioni come i bambini affetti da deficit dell'attenzione o i bambini che devono subire trattamenti dolorosi. La nostra visione è quella di estendere presto questo approccio anche a nuovi target quali adulti e anziani. La correlazione tra il nostro stato emotivo e la nostra fisiologia sta diventando sempre più chiara e documentata e si sta introducendo la realtà virtuale in ospedale per supportare i pazienti a partire dalla loro mente e dalle loro emozioni, per aumentare l'accettazione della terapia e generare un seguito migliore. Le prime sperimentazioni in tutto il mondo stanno ottenendo risultati positivi sugli effetti terapeutici della VR in campi come la gestione del dolore e la riduzione dell'ansia, incoraggiando il lavoro in questo innovativo e promettente campo.

Come è partita questa idea?

Softcare Studios Srls nasce a Giugno 2017 a Roma. Tuttavia, il primo progetto, TOMMI, inizia ufficialmente a novembre 2016 quando il nostro team vince il secondo premio del primo hackathon dell'azienda farmaceutica

Merck a Roma a Novembre 2016, aggiudicandosi il percorso di accelerazione di Merck a Darmstadt in Germania da Marzo a Maggio 2017. Al momento TOMMI è in fase di sviluppo e test presso diversi ospedali pediatrici in Italia, Texas Medical Center negli USA e da poco in Danimarca. Il progetto nasce dall'idea di migliorare l'aderenza alla terapia dei pazienti, la qualità dell'ospedalizzazione e il rapporto medico-paziente. Inoltre, l'obiettivo è fornire un tool digitale e immediato per raccogliere informazioni sullo stato di benessere del paziente e facilitare le attività dello staff medico, promuovendo il risparmio di risorse e tempo durante la terapia.

Che cos'è TOMMI?

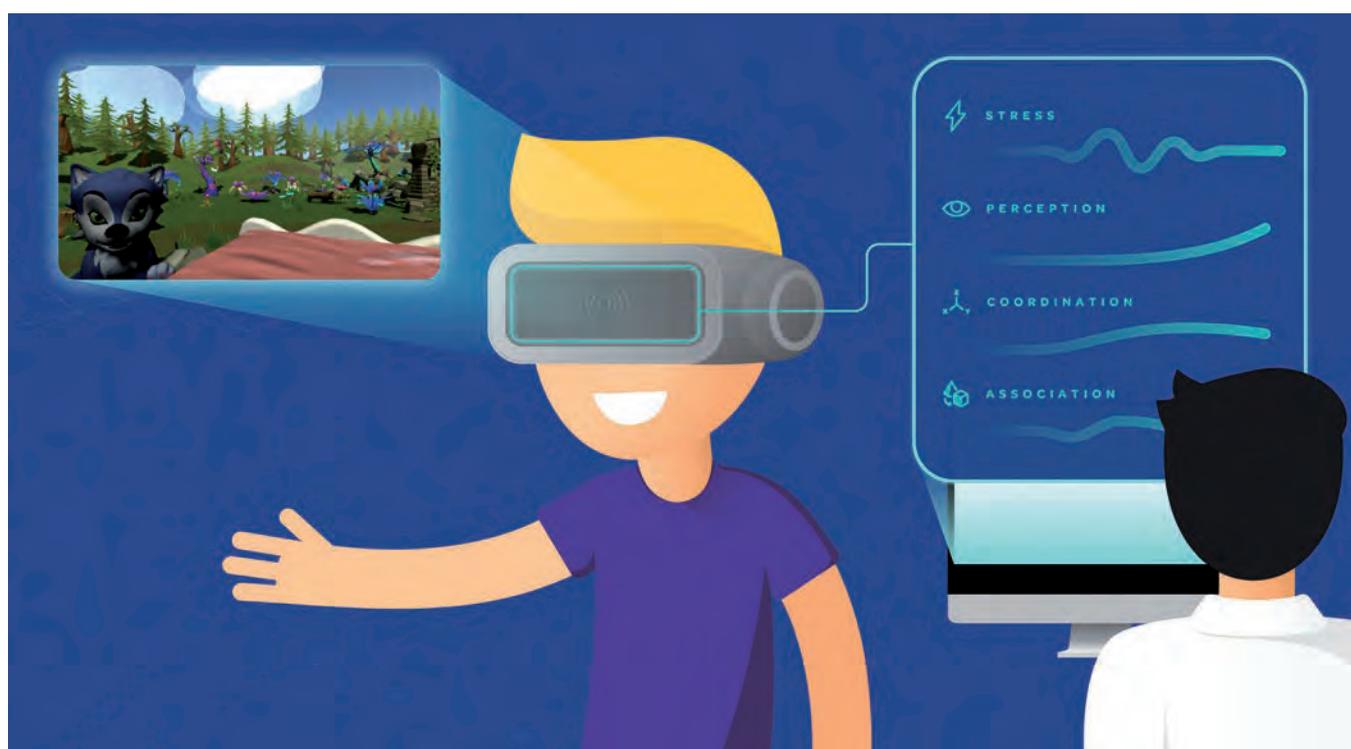
TOMMI è un gioco digitale basato sulla realtà virtuale progettato per ridurre l'ansia e la percezione del dolore nei bambini ospedalizzati. Il gioco è fruito attraverso dei visori per la VR come ad

esempio il Google Daydream e prevede anche modalità collaborative, dove i bambini possono giocare assieme ai loro genitori, coinvolgendoli entrambi nel percorso terapeutico. In realtà TOMMI è molto di più che un semplice gioco. Infatti, sfruttando i sensori presenti nel visore, il gioco permette di raccogliere informazioni in tempo reale sulle performance psicomotorie dei giovani pazienti, fornendo questi dati ai medici per aiutarli a monitorare i bambini e prendere decisioni migliori durante la terapia, risparmiando su costi e tempi. Grazie alle potenzialità della VR in ambito ospedaliero, ai bambini viene fornito uno spazio digitale sicuro e adattato alle loro necessità, realizzato in stretta collaborazione con medici e psicologi. Il suo obiettivo è aumentare l'aderenza alla terapia dei bambini fornendo un tool innovativo per migliorare l'assessment dello stato di benessere dei pazienti. Una volta settato il modello di gioco, l'obiettivo è estenderlo a nuovi target (adulti,

anziani) e a nuovi campi terapeutici, innovando l'approccio al paziente durante la terapia (sia durante l'ospedalizzazione che durante il follow up).

Quali sono i traguardi raggiunti e gli sviluppi futuri?

Numerosi sono stati i premi a livello internazionale vinti da Softcare Studios nel corso del 2017 e della prima metà del 2018: WMF2017, Premio NIDI, Pfizer Healthcare Challenge 2017 e tanti altri. La startup inoltre ha preso parte a 3 percorsi d'accelerazione focalizzati sul digital health e scienza della vita in Europa (Merck accelerator program in Germania e Accelerace in Danimarca) e in America (TMCx al Texas Medical Center, uno dei poli medicali più grandi e importanti al mondo). Nei prossimi mesi sono previste nuove collaborazioni con ospedali e centri di ricerca per validare anche dal punto di vista scientifico gli effetti di questo nuovo approccio per il supporto dei piccoli pazienti.







FARMACOLOGIA DI GENERE

La differenza di sesso, nell'incidenza di malattie e nella risposta ai farmaci, ha una base concreta nella nostra storia evolutiva?

Di Adriana Maggi, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Per secoli l'esistenza di un dimorfismo sessuale nel mondo animale è stato considerato come un dato di fatto e oggetto di descrizione delle diverse specie viventi. In contrasto a questo, la ricerca bio-medica ha tradizionalmente considerato maschi e femmine come organismi equivalenti e gran parte della ricerca preclinica e clinica di nuovi farmaci è stata condotta in un sesso (generalmente maschile) estrapolando i risultati ottenuti al sesso opposto. Considerazioni economiche a parte, è importante ricordare che uno dei motivi che hanno motivato la scelta di sperimentare nel solo sesso maschile è stato basato sulla diffusa impressione che la variabilità in studi su popolazioni femminili fosse maggiore. La spiegazione per questa limitata riproducibilità dei dati veniva ascritta al fluttuare degli ormoni sessuali femminili associato al compimento del ciclo riproduttivo. Quindi, paradossalmente, si riconosceva un ampio ruolo del sesso e degli ormoni sessuali femminili nel mantenimento dello stato di salute o nella risposta alle terapie, senza cercare quali fossero le basi molecolari sulle quali estrogeni e progestinici potessero agire nel controllo della fisiopatologia di organi anche non direttamente legati al sesso. I nodi sono venuti al pettine piuttosto di recente con le ripetute osservazioni sulla prevalenza e incidenza di alcune patologie specifiche (per es. le malattie autoimmuni molto più frequenti nella popolazione femminile, la diversa incidenza di malattie neurodegenerative come il Parkinson, più frequente nell'uomo o l'Alzheimer più frequente nella donna, la depressione più frequente nelle

donne e la schizofrenia più osservata negli uomini) e con la maggiore frequenza di effetti collaterali di farmaci nella popolazione femminile. Il campanello d'allarme è stato dato dall' U.S. General Accounting Office (GAO) che analizzando i 10 farmaci ritirati dal mercato per effetti collaterali dal 1997 al 2000 ha osservato che per 8 di questi il rischio di effetti collaterali era molto maggiore nelle donne che nei maschi. Oggi dati di farmacovigilanza condotti su larghe popolazioni provano che il rischio di effetti iatrogeni nelle donne è superiore del 50% agli uomini; questo vale per terapie di malattie neurologiche e neuropsichiatriche, gastroenterostinali, epatiche e biliari, cardiovascolari, ematiche e dell'epidermide. Analisi multivariate hanno dimostrato che questo fenomeno non è semplicemente da ascrivere al dosaggio, all'età o al fatto che le donne negli ultimi anni di vita assumono un numero di farmaci generalmente superiore a quello dei maschi. Anche fattori comportamentali (fumo, assunzione di alcool, tipo di lavoro o altro) non sembrano avere una influenza specifica. Le cause di tutto ciò rimangono da essere identificate, tuttavia l'osservazione che nei soggetti prepuberi e immediatamente post-puberi non si sia osservato un effetto così marcato del sesso sulla risposta al farmaco indica un coinvolgimento degli ormoni sessuali e del differenziamento sessuale di diversi organi. Questo di per sé costituisce un elemento interessante in quanto la ricerca bio-medica ha sempre considerato che in organi non direttamente associati alla riproduzione non esistessero significative

differenze funzionali nei due sessi. Di conseguenza, negli studi clinici e preclinici necessari per lo sviluppo di nuovi farmaci, donne o animali di sesso femminile sono sempre stati sottorappresentati. Oggi negli Stati Uniti così come in Europa le autorità regolatorie hanno imposto che lo sviluppo di un farmaco preveda che la sperimentazione avvenga in ambedue i sessi. Inoltre, questa accresciuta sensibilità nei confronti della componente sessuale nella espressione della fisio-patologia umana e animale ha spinto molti Enti a finanziare studi sui due sessi con risultati di estremo interesse che provano quanto diversificate siano le strategie funzionali di organi riproduttivi e non nei due sessi.

Evoluzione e differenziamento sessuale.

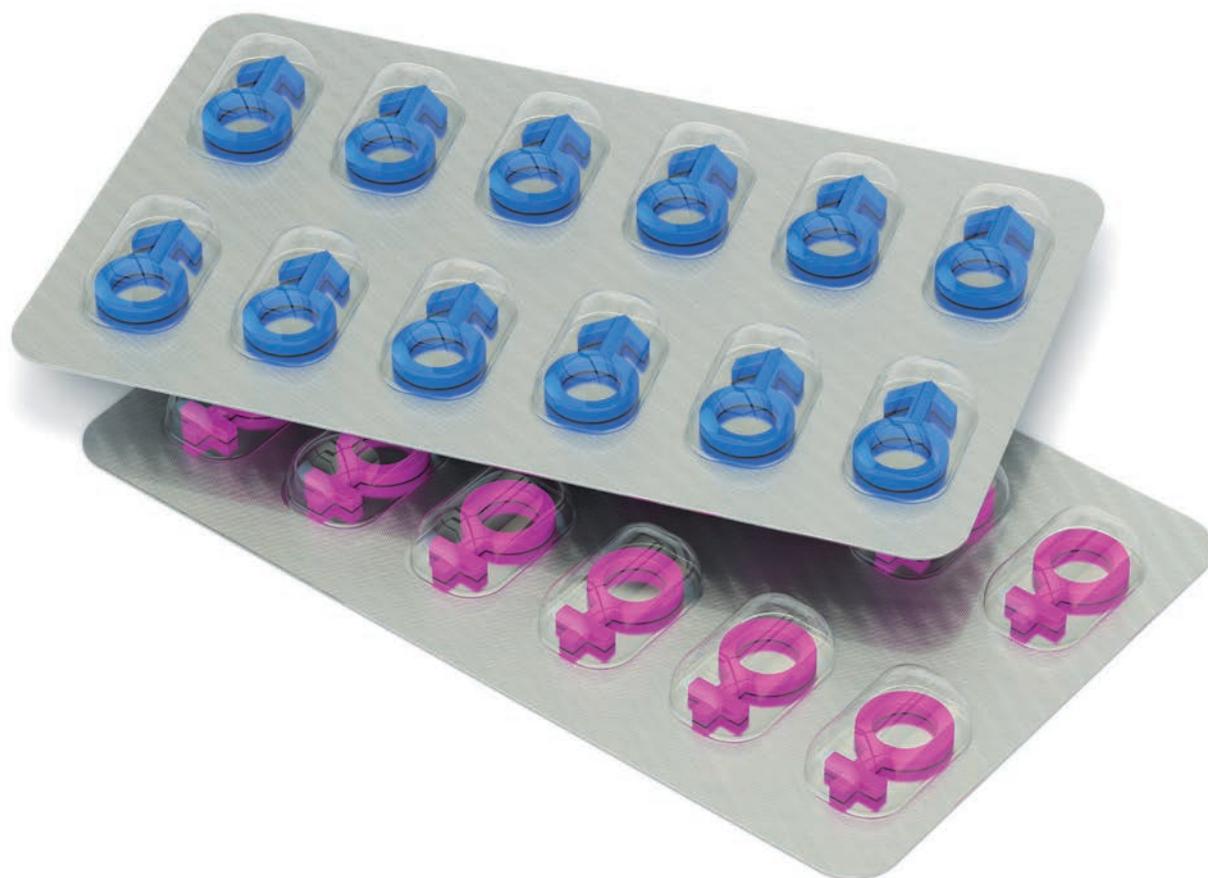
Questo risultato del tutto inatteso va chiarito: sarebbe molto riduttivo e non corretto dal punto di vista biologico spiegarlo con i diversi ruoli che le donne o gli uomini hanno avuto nella società: gli uomini cacciatori, le donne a casa occupate in cure parentali. La specie umana (genere homo) è il risultato di un lungo processo evolutivo durato circa 1.5 miliardi di anni in cui le mutazioni geniche che permettevano a un determinato organismo di riprodursi meglio di altri ne determinavano il sopravvento, se non altro numerico, sugli altri e la sopravvivenza della sua razza negli anni a venire. Tuttavia, considerando che l'evoluzione della specie è avvenuta in un ambiente povero di nutrienti, gli organismi che hanno continuato a riprodursi e popolare la terra per non estinguersi hanno dovuto seguire una regola naturale fondamentale: cioè essere capaci di riprodursi solo quando le condizioni ambientali fossero tali da assicurare una quantità di alimenti sufficiente a mantenere in vita sia i genitori sia la loro prole. Proprio per questo in tutte le specie animali esistono meccanismi molecolari che assoggettano in modo reciproco fertilità e metabolismo energetico;

questi meccanismi sono, anche dal punto di vista molecolare, molto conservati nel corso della evoluzione e si ritrovano pressoché invariati dagli animali meno evoluti come i vermi su fino all'uomo. Per esempio, in tutti gli ovipari la maturazione dell'uovo è vincolata dalla disponibilità degli elementi nutritivi indispensabili per lo sviluppo dell'embrione; tali molecole sono prodotte dal fegato (o dall'organo che ha le funzioni del fegato in organismi meno evoluti) quando i livelli plasmatici di ormoni gonadici e aminoacidi superino un certo livello soglia. È interessante notare che l'elemento discriminante per la produzione dell'uovo e quindi per la riproduzione dell'animale, siano proprio i livelli di aminoacidi, molecole che gli organismi animali sanno sintetizzare solo in parte e che quindi sono un indicatore dello stato di nutrizione in quanto obbligatoriamente assunte per via alimentare. La capacità di generare la placenta ha permesso a una nuova specie di animali, i mammiferi di portare a termine la gravidanza nel grembo materno e lo sviluppo delle ghiandole mammarie di allattare i neonati. Ma questo ha comportato un notevole cambiamento per gli organismi di sesso femminile che si trovavano a fronteggiare richieste energetiche estremamente diverse dal punto di vista quantitativo a seconda dello stato di fertilità: richieste forse minime, ma comunque ben modulate per ovulare e completare il ciclo riproduttivo, richieste man mano più elevate in caso di gravidanza e richieste enormi con l'allattamento. Nei circa 180 milioni di anni dalla prima comparsa dei mammiferi sulla terra gli organismi femminili hanno dovuto imparare a regolare in modo molto preciso i propri consumi energetici e la capacità di fare scorte di energia per fronteggiare i momenti di carestia legati al mutare delle condizioni ambientali. Questo suggerisce che i meccanismi indispensabili per la riproduzione si siano sempre di più amalgamati con quelli metabolici. Di fatto nelle mammifere esiste un sistema di sensori che segnalano la necessità di

iniziare un nuovo ciclo estrale/menstruale nel caso l'uovo non sia stato fertilizzato; oppure, nel caso di fecondazione dell'uovo, tali sensori innestano una serie di vie metaboliche altamente interdipendenti per: a) l'organizzazione di un ambiente in grado di favorire l'impianto, b) portare a termine le fasi iniziali dello sviluppo dell'embrione, c) creare la placenta, d) produrre fonti energetiche di sempre maggiori entità per soddisfare la crescita e maturazione del feto, e) catabolizzare tutte le scorie prodotte dal feto durante la sua crescita intrauterina, f) formare dotti galattofori nel tessuto mammario per la produzione di quantità di latte in grado di soddisfare le enormi richieste energetiche del nuovo nato nei primi mesi di vita e intensa crescita e infine g) attivare un comportamento volto alle cure parentali. Nei mammiferi di sesso maschile poco ha dovuto cambiare durante tutto questo periodo, perché le funzioni riproduttive del maschio non sono cambiate dagli ovipari in poi. Non stupisce quindi che la nuova strategia riproduttiva che ha segnato l'avvento sulla terra dei mammiferi abbia segnato l'inizio di una divergenza funzionale tra maschi e femmine, che coinvolgendo il metabolismo energetico ha interessato tutti gli organi indipendentemente dal loro rapporto diretto con i processi riproduttivi.

Il fegato come organo riproduttivo acquisito.

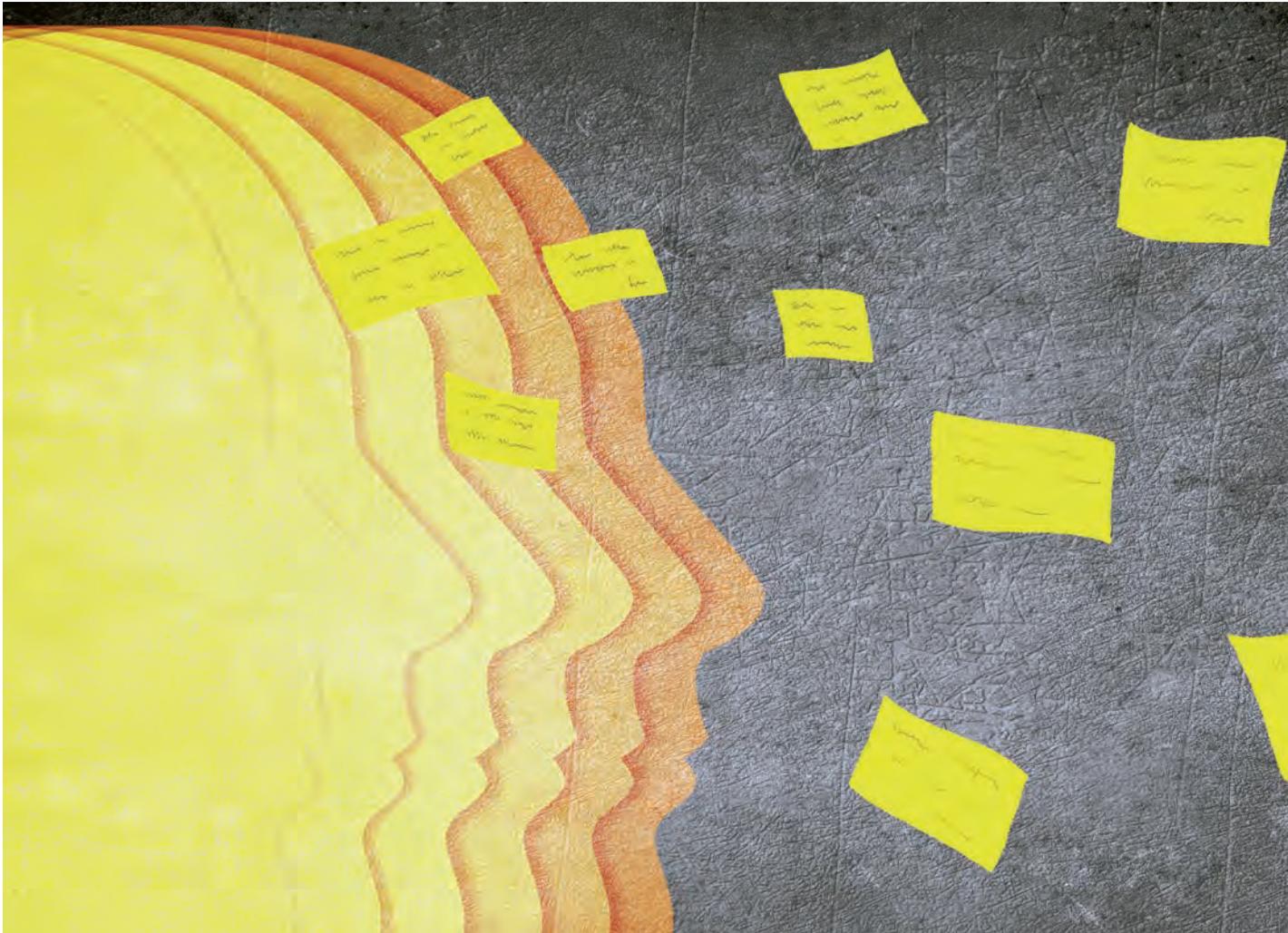
Questo ragionamento ci permette di comprendere molto bene il significato di una osservazione fatta già da molti anni e ripetuta in innumerevoli laboratori, cioè i fegati di mammiferi dei due sessi hanno un corredo enzimatico e strategie di funzionamento estremamente differenziati tra loro. Dati molto più recenti indicano che nei mammiferi di sesso femminile il metabolismo epatico è sotto lo stretto controllo della funzionalità ovarica e quindi cambia significativamente in funzione dello stato riproduttivo. Questo comporta che il fegato di femmine possa avere anche



comportamenti antitetici rispetto ai maschi: per esempio, come ben descritto nei libri di biochimica, quando confrontato con un digiuno di alcune ore, il fegato di maschio blocca la sintesi di lipidi in attesa di decidere se e come iniziare a mobilizzare le energie di riserva (glicogeno epatico o lipidi del tessuto adiposo) senza assicurarsi di aver utilizzato tutte le energie ricevute dalla dieta; molto diverso è il comportamento del fegato di femmina che si industria rapidamente per assicurare che tutte le molecole assunte con la dieta (inclusi e soprattutto aminoacidi) siano utilizzati tutti per la produzione di molecole di accumulo a lungo termine quali i lipidi. Questo atteggiamento ovviamente è molto prudente in quanto, nel caso che il digiuno si prolunghi, permette di accumulare riserve che potrebbero venire utili per mantenere il ciclo riproduttivo o addirittura per assicurare

il corretto apporto energetico durante le prime fasi di sviluppo del feto. Pensando al ruolo che il fegato di femmina ha nel metabolizzare tutte le sostanze di scarto del feto, non stupisce neanche la sua efficienza catabolica nei confronti di xenobiotici, ivi inclusi i farmaci, il cui dosaggio quindi può anche essere accresciuto rispetto quello utilizzato per l'uomo. In tutto questo gli ormoni ovarici (gli estrogeni in particolare) giocano un ruolo molto rilevante segnalando al fegato con molta precisione la fase riproduttiva in cui l'organismo si trova. La logica conseguenza di questo è che la cessazione delle attività ovariche che avviene con la menopausa getti scompiglio in tutto questo preciso ordine e determini scompensi metabolici che si riflettono in accumulo di lipidi epatici, aumento del rischio cardiovascolare, malattie metaboliche inclusi diabete e obesità, aumento dello stato infiam-

matorio generalizzato e progressione di tutte le patologie legate all'invecchiamento che si sa hanno una forte componente infiammatoria. Quanto detto, per la prima volta, pone al centro delle differenze fiso-patologiche tra uomo e donna il metabolismo energetico e la sua stretta dipendenza dalla attività riproduttiva dando una nuova chiave interpretativa della specificità sessuale nella prevalenza e incidenza di malattie molto diverse tra loro e nella risposta a determinati trattamenti farmacologici. Considerando il ruolo del metabolismo epatico nella somministrazione di farmaci e in patologie metaboliche, ma anche dell'apparato cardio-vascolare, del sistema nervoso centrale o del sistema immunitario, una maggiore comprensione delle origini e conseguenze del dimorfismo sessuale epatico è indispensabile dal punto di vista medico e terapeutico.



NUOVI APPROCCI NELLA TERAPIA DELL'ALZHEIMER

L'utilizzo di nanomedicine innovative può essere considerato come un approccio strategico sia nella diagnosi, ma soprattutto nella prevenzione e trattamento delle malattie neurodegenerative.

Di Barbara Ruozi, Maria Angela Vandelli, Giovanni Tosi - Centro di ricerca sulle Tecnologie Farmaceutiche Tradizionali ed Innovative (Te.Far.T.I.), Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Modena e Reggio Emilia e Francesca Pederzoli Istituto di Ricerca Pediatrico Città della Speranza, Padova



La Malattia di Alzheimer (AD) è la malattia neurodegenerativa più diffusa nella popolazione (si stimano 7 milioni di malati nella Comunità Europea con una previsione di incidenza in crescita). È stata descritta per la prima volta dal patologo *Alois Alzheimer* (1863-1915) durante la Convenzione Psichiatrica di Tübingen nel 1906; il medico presentò il caso di una donna di 51 anni affetta da una sconosciuta forma di demenza. Nei successivi anni vennero rilevati altri 11 casi di pazienti con sintomatologia comune e a eziologia ignota. Nel 1910 la patologia venne quindi ufficialmente riconosciuta dallo psichiatra tedesco Emil Kraepelin nel suo *Manuale di Psichiatria* come "Malattia di Alzheimer" o "Demenza Presenile". Si tratta di una patologia con esordio prevalente in età presenile (dopo i 60-65 anni) e con un tasso di incidenza che aumenta con il progredire dell'età. Sono invece rari (incidenza prossima al 5%) i casi di insorgenza precoce, ovvero tra i 30 e i 65 anni. La patologia si sviluppa progressivamente, con un deterioramento delle principali funzioni cognitive, in particolare della memoria. Una delle principali caratteristiche ana-

tomiche dei pazienti AD è la presenza di placche caratteristiche (placche amiloidi) che derivano dall'accumulo di aggregati di proteina beta amiloide (ABeta). Purtroppo, al momento non esistono terapie risolutive, ma solo sintomatiche. Una delle ragioni del fallimento degli approcci terapeutici proposti deriva dalla incapacità per molti farmaci di superare la barriera ematoencefalica (BEE) una struttura anatomica dinamica e complessa interposta tra sangue e parenchima nervoso, caratterizzata da cellule endoteliali specializzate e da meccanismi peculiari di influsso ed efflusso che garantiscono l'omeostasi, ma che limitano l'accesso e la permanenza dei farmaci nelle aree cerebrali. Il problema del superamento della BEE, accomuna in realtà il fallimento delle terapie verso numerose patologie a carico del sistema nervoso centrale. In questo contesto si sviluppano le ricerche del gruppo TeFarTI dell'Università degli studi di Modena e Reggio Emilia che hanno portato alla progettazione e produzione di nanoparticelle polimeriche dirette al Sistema Nervoso Centrale (SNC) (g7-NPs). Le nanoparticelle sono state allestite

con un polimero biocompatibile e biodegradabile (il PLGA) approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per la somministrazione parenterale. Nella preparazione però, parte del polimero è stato modificato con un eptapeptide di nuova sintesi, denominato g7, che se esposto in superficie appare capace di traghettare i piccoli sistemi nanometrici oltre barriera. Diversi studi hanno permesso di caratterizzare le g7-NPs e di valutare gli aspetti legati alla somministrazione, come la quantificazione delle g7-NPs che hanno attraversato la BEE e sono arrivate al cervello, la distribuzione nell'organismo, il meccanismo di passaggio coinvolto, le dinamiche cellulari che vengono attivate, il trofismo per le diverse aree cerebrali, la attivazione del sistema immunitario, come scambiano con le cellule a livello cerebrale. Questi studi sono stati fondamentali per la comprensione del sistema di veicolazione, per escluderne la tossicità e poter procedere all'applicazione dello stesso in patologie a carico del sistema nervoso centrale, compresa l'AD. Tra le molecole risultate attive *in vitro* in AD, una piccola sequenza peptidica con alta omologia per A β ha attratto la nostra attenzione; il peptide, chiamato KLVFF, mostra però ridotta biodisponibilità, perché instabile dopo somministrazione ed incapace di attraversare la barriera ematoencefalica (BEE). Per superare questi limiti abbiamo pensato di sviluppare g7-NPs sia con il peptide stabilmente incorporato all'interno, sia ancorato in superficie. L'approccio che vede il peptide ancorato sulla superficie risulta particolarmente attrattivo da un punto di vista terapeutico, perché il peptide può essere visto come una freccia che cerca il suo bersaglio, per la sua importante affinità con il frammento ABeta, ma che risulta anche infuocata ovvero attiva, perché in grado di disaggregare addotti già formati. Un lungo lavoro di messa a punto delle condizioni di preparazione ha permesso di ottenere

nanoparticelle bifunzionalizzate in superficie con KLVFF e g7 (g7-NPs-KLVFF) testate in *studi in vitro*. A tal proposito è stato validato un nuovo approccio di analisi che non prevede l'uso di animali, ma la simulazione delle condizioni fisiologiche di aggregazione in presenza di una sonda (ThT) che mostra una elevata affinità per strutture Beta sheet caratteristiche degli aggregati proteici di ABeta. Quando associata ai frammenti ABeta aggregati essa modifica il proprio profilo di fluorescenza. L'esposizione in superficie del peptide ha dimostrato una migliorata capacità di interazione in neuroni arricchiti di ABeta rallentando i processi di aggregazione e di formazione di placche, come mostrato in Figura 1. Questo comportamento può potenzialmente essere riprodotto anche *in vivo* su modelli animali di Alzheimer. Gli esperimenti *in vitro* hanno inoltre dimostrato che anche le g7-NPs non funzionalizzate con KLVFF mostrano buona affinità per il peptide ABeta che si adsorbe sulla loro superficie. Si è osservato che il processo di formazione della placca inizia con l'associazione del peptide ABeta in strutture proteiche più complesse, gli oligomeri. Se però questi vengono bloccati su una matrice solida complessa, sembrano divenire incapaci di riorganizzarsi ulteriormente in fibrille. Ne risulta quindi che, dopo l'iniziale accelerazione del processo di aggregazione, la formazione di placche di dimensioni macroscopiche viene ostacolata. Questo dato è importante perché sappiamo che g7-NPs *in vivo* sono efficacemente internalizzate nei neuroni e si accumulano a livello dei compartimenti acidi lisosomiali deputati allo smaltimento di materiale. Se il comportamento di "spugne proteiche" inibenti l'aggregazione venisse confermato anche *in vivo*, esse potrebbero funzionare da veri e propri "spazzini" capaci di raccogliere frammenti ABeta durante il loro "passaggio" in ambiente extracellulare e trasportare il

materiale adsorbito, e privato all'aggregazione, all'interno della cellula verso gli ambienti di degradazione. Tante ipotesi possono essere avanzate circa la modalità con la quale NPs o in generale strutture polimeriche possono interferire con l'aggregazione ABeta, e la carenza di studi (*vivo e vitro*) rende ancora più pressante l'indagine e la risoluzione della loro attività intrinseca, così da ottimizzare un sistema di trasporto e rilascio efficace nel blocco della progressione dell'AD. Possiamo concludere che l'utilizzo di *nanomedicine innovative*, in grado di attraversare la BEE, caratterizzate da una ridotta invasività e dalla capacità di promuovere la veicolazione mirata al SNC, può essere considerato come un approccio strategico sia nella diagnosi, ma soprattutto nella prevenzione e trattamento delle malattie neurodegenerative; non solo nell'AD, ma anche nel Parkinson, nell'Huntington e in una serie di patologie neurologiche o neurometaboliche che rimangono ad oggi senza una cura chiara, sicura ed efficace.

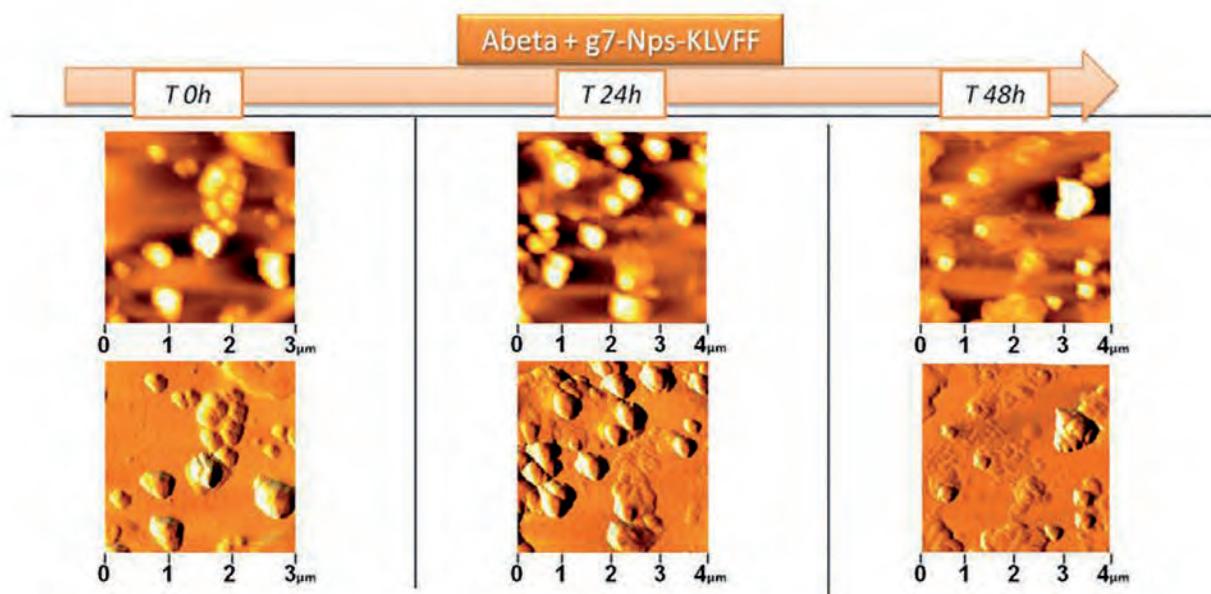
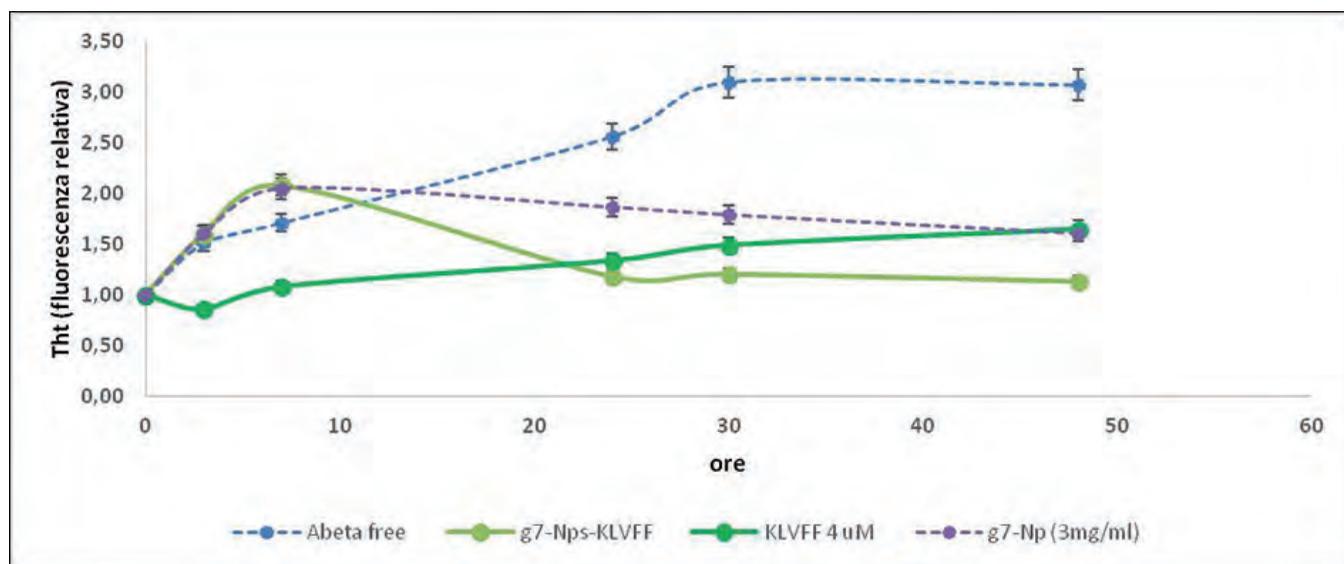
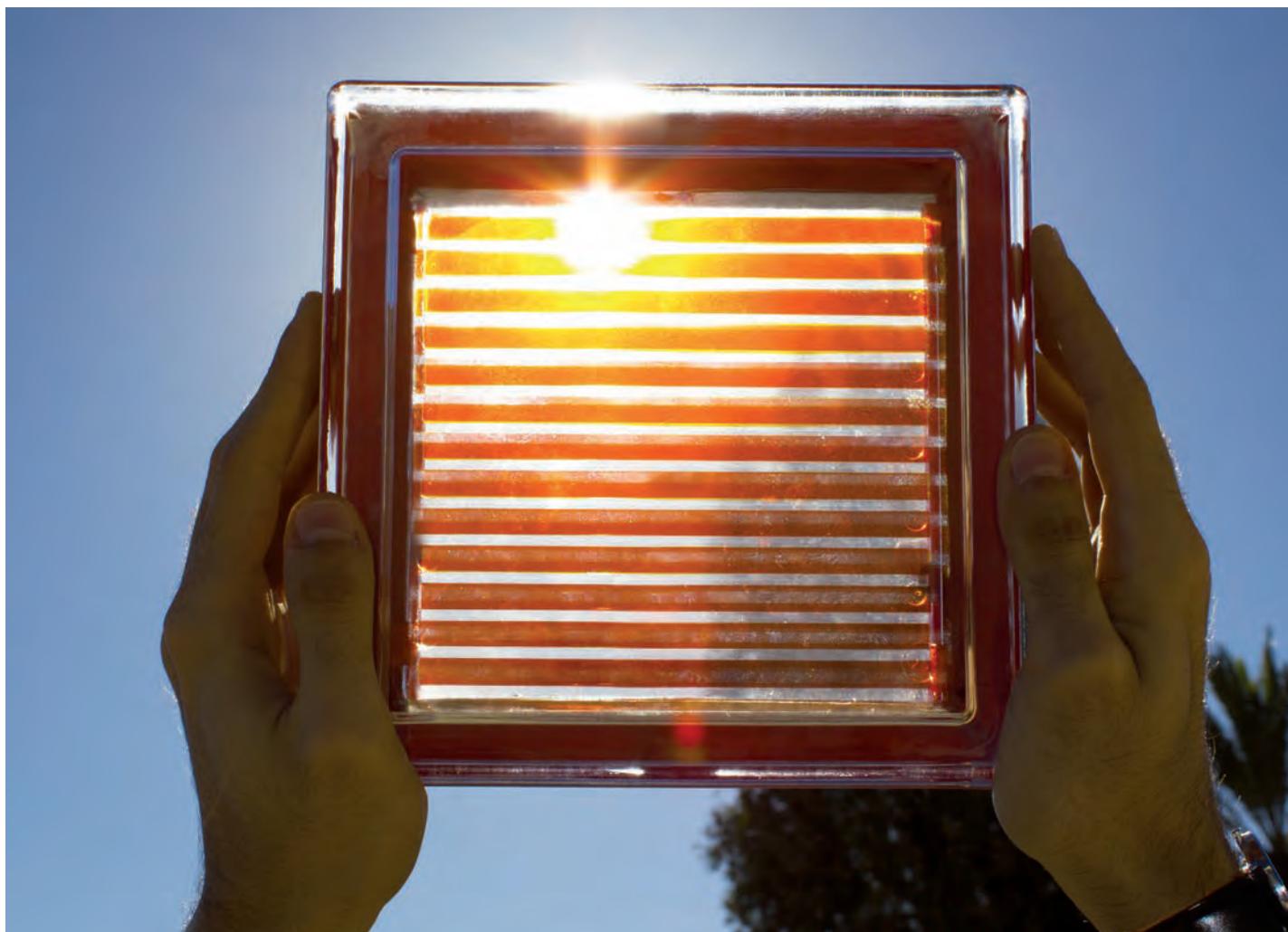


Figura 1: Test ThT e indagine microscopica AFM (microscopia a forza atomica) mostrano come NP modificate con il peptide KLVFF (g7-NPs-KLVFF) siano in grado di rallentare i processi di aggregazione di ABeta (free) e della formazione di placche. Le immagini AFM mostrano come rispetto al frammento non trattato, a tempi lunghi, risultano quasi assenti le strutture fibrillari.

Riferimenti bibliografici:

1. Tosi et al., J. Control. Release 122 (2007) 1-9;
2. Tosi et al., Expert Opin. Drug Deliv. 5 (2008) 155-174;
3. Tosi et al., J. Nanoneuro. 1 (2009) 152-157;
4. Tosi et al., J. Control. Release 145 (2010) 49-57;
5. Tosi et al., Nanomedicine 6 (2011) 423-436;
6. Tosi et al., Nanomedicine 7 (2012) 365-382;
7. B. Ruozi, Int. Rev. Neurobiol. 102 (2012) 207-247;
8. Tosi et al., Nanotechnology in Health Care 3 (2012) 107-168;
9. Tosi et al., Curr. Med. Chem. 20 (2013) 2212-2225;
10. Tosi et al., Nanomedicine 8 (2013) 1373-1383;
11. Vilella et al., J. Control. Release, 174(2014) 195-201;
12. Tosi et al., J. Control. Release 177 (2014) 96-107
13. Grabrucker et al., Top. Med. Chem. 10 (2014) 71-89;
14. Tosi et al., Expert Opin. Drug Deliv. 12 (2015) 1041-1044;
15. Ruozi et al., CNS-NDDT 15 (2016) 1079-1091;
16. Pederzoli et al., WIRE's (2017) 9(6).



FACCIAE "SMART" PER EDIFICI SOSTENIBILI

Un'idea imprenditoriale che può rivoluzionare la maniera di progettare e realizzare gli edifici, in un'ottica di sostenibilità ambientale ed economica.

**di Rossella Corrao - Department of Architecture, Polytechnic School,
Università degli Studi di Palermo**



Il settore edilizio è il maggiore responsabile delle emissioni di CO₂ nell'aria; contribuisce, infatti, per il 40% all'immissione di gas climalteranti nell'atmosfera, più di quanto non facciano i settori dell'industria e dei trasporti. Per questo occorre da un lato ridurre i consumi energetici degli edifici e, dall'altro, trasformarli da semplici consumatori in produttori di energia pulita, nell'ottica degli edifici ad energia zero o quasi zero (Nearly Zero Energy building - NZEB) che possono, per altro, dare grande impulso alla ripresa del settore delle costruzioni in Italia e all'estero. La SBSkin Smart Building Skin s.r.l. (www.sbskin.it), è una startup innovativa, spin off accademico dell'Università di Palermo, nata dalla volontà di trasferire i risultati della ricerca accademica, da me avviata nel 2008, al mondo dell'impresa, con l'obiettivo di sviluppare prodotti innovativi per facciate e coperture di edifici, di elevata qualità estetica e tecnologica, utili a ridurre le richieste energetiche e in grado di produrre energia pulita dal sole. Si tratta di componenti innovativi per l'involucro edilizio realizzati con elementi di vetro tridimensionali, assemblati a secco in pannelli precompressi, che integrano dispositivi fotovoltaici di terza generazione (Dye-sensitised Solar Cells-DSC/Organic Photovoltaics-OPV) che sono trasparenti, colorate e in grado di produrre energia anche quando non particolarmente orientate e in presenza di luce diffusa. Sono pannelli traslucidi multifunzionali altamente performanti dal punto di vista energetico, che consentono di realizzare chiusure verticali e orizzontali traslucide con bassi valori di trasmittanza termica, in grado di sfruttare la radiazione solare per illuminare naturalmente gli spazi interni degli edifici e per produrre energia e

di resistere all'azione di forze orizzontali dovute a vento e sisma grazie alla precompressione monodirezionale applicata. Questi pannelli permettono di realizzare rapidamente, attraverso l'utilizzo di assemblaggi meccanici che connettono i pannelli alle strutture portanti degli edifici, involucri edilizi altamente efficienti e attivi anche in contesti climatici avversi, quali quelli del Mediterraneo e delle aree sub-tropicali ma, anche, in presenza di climi continentali con prevalenza di giornate poco assolate. In questi contesti i prodotti sviluppati dalla SBSkin consentono di dotare gli involucri di:

- elevati valori d'isolamento termico-acustico;
- trasmissione luminosa modulabile sulla base dei requisiti derivati dalla tipologia dell'edificio;
- produzione di energia pulita;
- pattern di facciata che sfruttano l'ampia versatilità di colori, design e trasparenza dei pannelli, ottenuta combinando i sub-componenti modulari di vetro e plastica riciclabili, assemblati in accordo alle esigenze del progettista.

I componenti traslucidi multifunzionali della SBSkin sono brevettati in Europa, USA, Cina e Giappone e sono in grado di ottimizzare le performance energetiche degli edifici - grazie alle elevate capacità di isolamento termico e la capacità di produrre energia - nonché di caratterizzarne l'aspetto, essendo personalizzabili, come accennato prima, in termini di colore, trasparenza e design, caratteristica, questa, unica nel panorama dei prodotti per la Building Integration (BIPV) esistenti oggi sul mercato. Rispetto ai prodotti in vetro piano che integrano moduli fotovoltaici, infatti, i prodotti SBSkin sono costituiti da una



struttura di supporto dei sub-componenti di vetro realizzata in plastica riciclata che può essere colorata in tutta la gamma dei colori RAL; ogni sub componente può assumere diverso colore consentendo, così, di comporre scritte e immagini che trasformano le facciate e le coperture degli edifici in “nuovi” strumenti di comunicazione visiva in grado di veicolare messaggi legati, ad esempio, al brand dell’azienda proprietaria dell’edificio e/o alla sua mission o di promuovere il grande tema della sostenibilità degli edifici ad energia zero. Le performance energetiche, infatti, possono essere progettate in ragione delle condizioni climatiche del contesto di riferimento in modo da fornire livelli superiori di produzione di energia e di isolamento termico in linea con le sempre più stringenti normative in tema di risparmio energetico e di salvaguardia ambientale. Grazie al rapido ed efficiente sistema di assemblaggio brevettato è possibile, poi, ridurre tempi e costi di realizzazione degli edifici, garantendo una facile manutenzione e/o sostituzione dei componenti e/o sub-componenti ammalorati riducendo, quindi, i costi di gestione degli edifici anche nel corso della loro vita utile. I pannelli, infatti, possono essere assemblati rapidamente

anche da personale non esperto, sia in azienda che in cantiere e una volta assemblati possono essere manovrati e agganciati alle strutture portanti degli edifici con dei semplici ancoraggi meccanici.

In sintesi, i prodotti della SBskin, declinate in tre diverse linee (Energy, Solar e Light) consentono di ottenere:

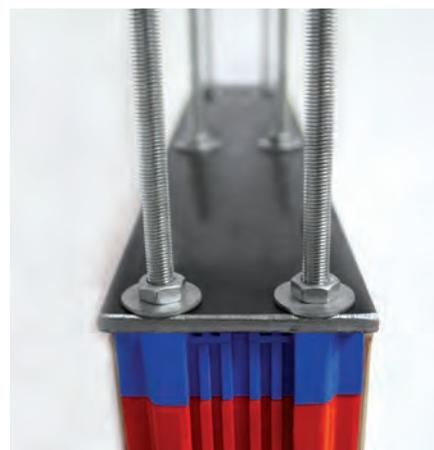
- Elevati valori di isolamento termico-acustico (U-value possibili sino a 0.9 W/mqK);
- Trasmissione luminosa modulabile in relazione alla specifica installazione e ai requisiti di comfort indoor;
- Possibilità di produrre energia pulita, grazie all'integrazione dei componenti 3D in vetro con DSC/OPV che rispetto al FV tradizionale presentano una serie di vantaggi in termini d'integrazione negli edifici (multicromaticità, semitrasparenza, produzione tramite stampa, flessibilità d'installazione, buone efficienze anche in presenza di luce diffusa o artificiale, resistenza alle alte temperature operative);
- Elevata integrabilità architettonica: i prodotti possono essere utilizzati per la caratterizzazione estetica degli edifici intervenendo, oltre che su dimensione e forma dei pannelli, su

colori, trasparenza e disegno delle celle, realizzando veri e propri disegni di facciata;

- Sistema d'assemblaggio brevettato interamente a secco, in grado di ridurre tempi e costi di installazione;
- Elevata resistenza meccanica ad azioni perpendicolari al piano d'installazione dei componenti, grazie all'applicazione della forza di pre-compressione monodirezionale.

Com'è fatto il componente SBskin

In accordo a una delle quattro ipotesi brevettate in merito all'integrazione del fotovoltaico su componenti di vetro tridimensionali, sono stati incollati moduli preassemblati di DSC (Dye-sensitized Solar Cell) e/o di OPV (Organic Photovoltaic) sulla faccia interna di conchiglie di vetro normalmente utilizzate per l'assemblaggio a caldo dei tradizionali vetromattoni.



Queste conchiglie sono state poi assemblate a freddo a una “cintura termica” in materiale plastico anch’essa brevettata, che consente di eliminare il ponte termico tra le due conchiglie di vetro che costituiscono il componente e di alloggiare una o più lastre di vetro o altro materiale trasparente all’interno dell’intercapedine nonché i terminali elettrici per la connessione plug-and-play dei moduli fotovoltaici. Tale configurazione del sub-componente è stata, poi, testata in un laboratorio estero accreditato ottenendo un valore di trasmittanza termica pari a 1,0 W/mqK. Una volta realizzati i sub-componenti tridimensionali in vetro - così come prima descritto - vengono assemblati in pannelli di diversa dimensione utilizzando degli elementi di separazione in plastica (profili e crocette) posizionati a formare i giunti dei sub-componenti e che consentono, contestualmente, di connettere automaticamente i moduli tra loro durante la stessa operazione di costruzione del pannello. Presso i laboratori dell’Università di Palermo, con personale non specializzato, sono stati realizzati in 30 min circa 2 mq di pannello, pronto per potere essere installato e messo in funzione per la produzione di energia pulita. I pannelli SBskin sono stati testati in laboratorio dimostrando l’efficacia del sistema di assemblaggio a secco e della precompressione

monodirezionale applicata per conferire elevati livelli di resistenza meccanica alle forze orizzontali dovute a vento e sisma, che consentono ai pannelli di poter essere utilizzati anche per la realizzazione delle facciate di edifici a notevole sviluppo verticale. I risultati dei test eseguiti hanno dimostrato l’ottima risposta del pannello sottoposto ad un carico di circa 450 kg/mq, carico che non ha comportato alcuna deformazione significativa del pannello che, perciò, resta ben lontano dal raggiungimento del suo limite di rottura.

Le tre linee di prodotto SBskin

SBskin ha sviluppato tre linee di prodotto <https://sbskin.it/linee-di-prodotto/>:

Energy: utilizza sub-componenti 3D in vetro con alto isolamento termico (Uvalue = 1.0~1.9 W/mqK);

Solar: utilizza sub-componenti 3D in vetro con alto isolamento termico (Uvalue = 1.0~1.9 W/mqK) integrati con celle solari DSC/OPV per la produzione di energia;

Light: utilizza sub-componenti 3D in vetro con alto isolamento termico (Uvalue = 1.0~1.9 W/mqK) integrati con celle solari DSC/OPV per la produzione di energia e LED per l’illuminazione notturna e per applicazioni indoor, che possono essere associati alla tecnologia LiFi per la trasmissione

di dati. Tutti i sub-componenti delle tre diverse linee di prodotto sono assemblati a secco tramite l’innovativo sistema di assemblaggio brevettato.

L’azienda

La SBskin ha, ad oggi, collezionato numerosi premi e riconoscimenti nazionali e internazionali ed è stata più volte insignita del “Seal of Excellence” della Commissione Europea per la partecipazione allo SME Instrument Phase II; questo rappresenta il “marchio di qualità” assegnato dalla Commissione europea a eccellenti proposte progettuali di Ricerca e Innovazione presentate in risposta ai bandi Horizon 2020, valutate positivamente (punteggio sopra soglia) ma non finanziate per l’esaurimento delle risorse disponibili. Tali premi, così come anche la candidatura al Premio Sapio 2018, hanno sottolineato il valore dell’idea imprenditoriale che può rivoluzionare la maniera di progettare e realizzare gli edifici, in un’ottica di sostenibilità ambientale ed economica. L’azienda è, al momento, alla ricerca di un investitore per poter proseguire con la sua attività di ricerca e sviluppo, la realizzazione di installazioni pilota e la messa in produzione dei prodotti già prototipati.



EMERGENZA SORRISI

Come nasce Emergenza Sorrisi?

Emergenza Sorrisi nasce più di 10 anni fa con l'idea di proseguire un percorso di volontariato iniziato anni prima come organizzazione partner della charity americana Smile Train. Smile Train Italia, attraverso il lavoro di medici e infermieri volontari, garantisce cure specialistiche ai bambini con labbro leporino e palatoschisi nati in paesi economicamente poco sviluppati dove ogni anno nascono 170.000 bambini con una malformazione del volto. Dopo aver organizzato diverse missioni umanitarie ci siamo resi conto che i nostri interventi non potevano essere circoscritti a queste patologie. In ogni viaggio che facevamo venivamo a contatto con un numero enorme di pazienti con sequele di ustioni o gravi traumi di guerra. Per questo è stato necessario separarci da Smile Train per intraprendere un percorso autonomo e più ampio di assistenza medico-specialistica.

Come si svolge la vostra attività?

Attraverso le missioni che realizziamo in oltre 17 Paesi dell'Africa e del Medio-orientale garantiamo cure, chirurgia e assistenza sanitaria, ma anche percorsi di formazione per i medici locali. È per noi fondamentale riuscire a trasferire competenze ai medici del posto e iniziare con loro un percorso di fiducia e di crescita. Non basta soltanto fare il nostro lavoro di medici, ma è importante che la partecipazione locale sia fonte di apprendimento anche per tanti professionisti che con fatica lavorano in ospedali privi di attrezzature necessarie. L'organizzazione di una missione è composta da tante parti tutte ugualmente importanti e fondamentali. In primis ci si attiva tramite le ambasciate e le istituzioni locali per formalizzare un accordo preliminare per l'invio di



Ogni anno nei paesi in via di sviluppo 170.000 bambini nascono con malformazioni del volto; attualmente 15 milioni di bambini ustionati sono in attesa di cure. Basta un intervento chirurgico della durata di un'ora per offrire la soluzione alla patologia che li affligge. Un piccolo "miracolo" che cambia la vita e restituisce il sorriso.

Intervista a Fabio Massimo Abenavoli, Presidente di Emergenza Sorrisi

medici volontari e personale sanitario. Assieme ai medici locali si organizza lo screening dei pazienti per identificare i casi clinici più gravi in modo da operarli per primi. Una volta tornati in Italia i nostri medici continuano a seguire il decorso postoperatorio e rimangono in contatto con i medici del Paese attraverso una piattaforma online per verificare la buona riuscita degli interventi chirurgici.

Chi sono le persone che partecipano alle vostre missioni?

I medici e infermieri che partecipano

alle nostre missioni sono tutti volontari e specialisti di varie strutture ospedaliere e universitarie italiane ed estere che gratuitamente partecipano per 8-10 giorni alle missioni mediche. I volontari debbono avere una particolare competenza nel settore della chirurgia plastica e maxillo-facciale e in altre aree di interesse che vengono trattate: dall'ortopedia, alla neurochirurgia e oculistica. In più di dieci anni di missioni organizzate abbiamo operato più di 4.500 piccoli pazienti, un risultato che ci rende molto orgogliosi assieme al fatto di aver contribuito a fornire nuove competenze ai medici locali che

saranno in grado di operare meglio nei loro Paesi ottenendo ottimi risultati.

Vi è capitato di trovarvi in situazioni di pericolo?

Durante l'ultima missione chirurgica organizzata in Congo a Kinshasa mentre operavamo bambini con labbro leporino e palatoschisi c'è stata una specie di sommossa con scontri nelle strade intorno all'ospedale universitario dove stavamo lavorando. Eravamo consapevoli che i casi che stavamo trattando non avrebbero più avuto la possibilità di essere operati se fossimo andati via come ci consigliavano - con molta determinazione - i colleghi locali. Abbiamo deciso di rimanere per portare a termine quello che avevamo iniziato, ma alla fine della giornata siamo dovuti scappare dalle finestre del piano terra dell'ospedale. Purtroppo, vista la situazione locale, non siamo riusciti a tornare in questo Paese cui però siamo molto legati.

Ci può raccontare qualche storia di bambini da voi operati?

Ci teniamo in particolar modo a raccontare la storia del piccolo Hamza, un bambino di soli due anni che abbiamo conosciuto in una delle ultime missioni chirurgiche in Afghanistan a Mazar I Sharif. Hamza era affetto da una gravissima malformazione mandibolare (maxillomandibular syngnathia) che non gli consentiva di aprire la bocca, e vista

la criticità del caso clinico, ci si è attivati subito per portarlo in Italia dove può ricevere un'adeguata assistenza specialistica. Grazie all'associazione Flying Angel che ha messo a disposizione i biglietti aerei, il bambino è stato operato da poco dall'equipe del chirurgo maxillofaciale Roberto Cortelazzi presso l'ospedale Miulli di Bari. Ora Hamza sta bene. È stata una gioia infinita vederlo mangiare e bere da solo.





UN SOSTEGNO CONCRETO PER I BAMBINI IN OSPEDALE

Ogni giorno Fondazione Theodora Onlus porta la magia di un mondo a colori ai bambini in ospedale, grazie alle visite di dottori molto speciali.

A cura di Fondazione Theodora Onlus



Fondazione Theodora Onlus nasce in Italia nel 1995 per volontà di due fratelli, André e Jan Poulie, i quali, in memoria della mamma Theodora, costituirono la Fondation Theodora in Svizzera, nel 1993, con l'obiettivo di portare il sorriso ai bambini ricoverati in ospedale. Il debutto in Italia di Fondazione Theodora avviene con la prima visita di un Dottor Sogni, il Dottor Strettoscopio, nel reparto di oncologia pediatrica dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano il 30 maggio 1995. Fondazione Theodora Onlus porta momenti di gioco, ascolto e sorriso ai bambini ricoverati in ospedale con le "speciali visite" dei Dottor Sogni, offrendo così ai piccoli pazienti e alle loro famiglie un prezioso aiuto nell'affrontare la difficile prova del ricovero.

Il Dottor Sogni

Il Dottor Sogni è un artista professionista, assunto dalla Fondazione e specificamente formato per operare in ambito ospedaliero pediatrico. Dopo una formazione iniziale attenta e articolata, ogni Dottor Sogni riceve una formazione continua annuale di due seminari residenziali di quattro giorni ciascuno. La Fondazione offre inoltre a ciascun gruppo territoriale di Dottor Sogni una supervisione psicologica mensile, tenuta da psicoterapeuti incaricati dalla Fondazione, con l'obiettivo di garantire la qualità e l'eccellenza del servizio offerto in ospedale. La giornata di un Dottor Sogni inizia con una riunione con la caposala e gli infermieri per sapere la situazione di ogni singolo bambino: se è stato operato, come ha reagito alle terapie, se deve riposare...

I Dottor Sogni operano in totale armonia con medici, infermieri e volontari

presenti negli ospedali: per sostenere nel miglior modo possibile i bambini ricoverati occorre infatti un rigoroso rispetto dei ruoli e delle competenze. Ogni giorno Fondazione Theodora Onlus porta la magia di un mondo a colori ai bambini in ospedale attraverso tre programmi di visita.

Visita individuale in reparto

Il Dottor Sogni visita individualmente ogni bambino mirando a creare con il piccolo paziente un rapporto di fiducia, basato sull'accoglimento delle emozioni. I Dottor Sogni infatti ascoltano e si prendono cura della "parte sana" del bambino, quella che vuole esprimersi attraverso il gioco, la fantasia, il pianto, lo stupore, la paura e il sorriso.

Accompagnamento Chirurgico

L'innovativo programma consiste nell'accompagnare il bambino che sta per affrontare un intervento chirurgico e la sua famiglia dal momento dell'attesa prima dell'intervento fino al risveglio con l'obiettivo di distendere le ansie e abbassare il livello di stress "pre e post traumatico" del bambino e dei genitori.

Ostetricia e Neonatologia

Dal 2017 la Fondazione ha avviato questo progetto sperimentale presso l'Ospedale Sant'Andrea di La Spezia. L'intervento del Dottor Sogni, in questa specifica situazione, aiuta la neomamma e i suoi familiari a ridurre lo stress post parto e a sviluppare la relazione affettiva tra mamma e bambino in situazioni di patologia neonatale e non solo.

Effetti ed efficacia dell'intervento di Theodora

Miglioramento delle condizioni dei pazienti

La validità dell'intervento dei Dottor Sogni è ampiamente riconosciuta e sollecitata dal personale ospedaliero che riscontra un miglioramento delle condizioni dei piccoli pazienti in concomitanza al programma di visita dei Dottor Sogni. Uno dei problemi principali del ricovero in ospedale per i bambini è il cambiamento dell'ambiente abituale, cioè da quello familiare di casa a un ambiente sconosciuto quale quello dell'ospedale con regole e routine vincolanti e che suscita nel bambino spesso sentimenti negativi (paura, solitudine, dolore, tristezza, ecc.) e la durata di ricovero in ospedale. Il lungo ricovero, infatti, può condizionare negativamente il decorso di queste patologie che necessitano anche di un sostegno all'elaborazione delle emozioni e delle paure.

Facilitazione delle cure

Il Dottor Sogni è un aiuto nella somministrazione della terapia, facilita il dialogo tra personale ospedaliero e paziente/famigliari del paziente, aiuta concretamente il bambino e la sua famiglia ad affrontare il difficile periodo di ricovero. La visita dei Dottor Sogni si dimostra un mezzo facilitatore per le pratiche di cura infermieristiche e mediche specifiche e per gli aspetti individuali e collettivi dell'ospedalizzazione del bambino, portando a loro, attraverso il gioco e la distrazione, la prospettiva di promozione della salute. Inoltre, è dimostrato che la presenza del Dottor Sogni prima e durante l'attuazione di procedure dolorose, nonché durante la somministrazione di terapie a cui il bambino vuole sottrarsi, è davvero efficace nella riduzione dell'ansia nei bambini.

Riduzione ansia

L'intervento dei Dottor Sogni durante

il processo chirurgico si dimostra efficace, da un lato perché riduce il livello di ansia del bambino e della sua famiglia e, dall'altro perché è in grado di apportare benefici assai importanti in ordine alle complicanze e alle fasi post operatorie. Numerosi sono gli studi che hanno dimostrato come tecniche non farmacologiche (TNF), in cui si inserisce l'intervento dei Dottor Sogni, abbiano un effetto positivo sul bambino e sulla sua famiglia e come l'induzione dell'anestesia (tecnica farmacologica) possa essere causa di ansia preoperatoria e fattore di disturbi post operatori.

Accoglienza del bambino e della sua famiglia

Il programma di visita dei Dottor Sogni rientra in un più ampio programma di accoglienza del bambino

e della famiglia all'interno dell'ospedale. L'intervento dei Dottor Sogni si integra con le altre iniziative presenti all'interno dell'ospedale che mirano al benessere del bambino: l'equipe medica, gli psicologi, le maestre, gli animatori. Tutte queste professionalità si uniscono al fine di garantire un programma di assistenza globale al bambino e alla sua famiglia.

Umanizzazione

Il tema dell'umanizzazione del ricovero ospedaliero dei piccoli pazienti è innovativo e qualificante per le attività delle strutture sanitarie. Grazie ai programmi di visita dei Dottor Sogni, le strutture ospedaliere possono infatti avvalersi di figure professionali, preziose per il miglioramento della qualità della vita dei bambini ospedalizzati.





Testimonianza

“Siamo due genitori e la nostra storia inizia con la diagnosi di leucemia linfoide per nostra figlia Sara quando aveva solo 8 anni. Da pochi mesi era nata la nostra terza bambina, eravamo felicissimi per la nuova vita, ma in un attimo quella notizia ci ha gettato nello sconforto, facendoci vedere la morte troppo da vicino. Ci siamo fatti coraggio e, soprattutto per le nostre figlie, abbiamo cercato di affrontare con forza questa dura e dolorosa esperienza che non ci ha risparmiato momenti difficili e tristi. Se siamo riusciti a superarla lo dobbiamo anche a tanti incontri capaci di trasformare un reparto di oncologia pediatrica in un luogo di allegria. Tra questi, oltre a medici e infermieri fantastici, ci sono sicuramente i Dottor Sogni di Fondazione Theodora Onlus. Entravano in

punta di piedi in quelle stanzette in cui i bimbi affrontavano lunghe e dolorose terapie, rispettandone il dolore e la tristezza, ma portando sempre un sorriso e la voglia di condividere quello che i piccoli pazienti stavano vivendo. Il Dottor Ragù è stato il primo a entrare in contatto con Sara, il camice tutto colorato, la faccia buffa, i capelli arruffati e i tanti giochi l'hanno aiutata ad affrontare quella difficile prova. Era la prima settimana di ricovero, i disagi, i dolori fisici e le brutte novità purtroppo superavano di gran lunga le cose belle, ma lui ha saputo aiutarci. Ricordiamo una mattina in cui per Sara erano previsti dei semplici prelievi, ma una volta davanti ai medici scoprimmo che invece la attendeva di nuovo una lunga terapia. Non eravamo pronti alla notizia e nemmeno nostra figlia che in un attimo divenne cupa e triste. Nulla e

nessuno riusciva a rasserenarla, ce la fece solo l'arrivo dei nostri “angeli”: con quel sorriso stampato sul viso e le borsette colme di oggetti fantastici ancora una volta riuscirono a catturare tutto ciò che la rattristava offrendole la possibilità di aggrapparsi a sogni bellissimi e al desiderio di superare quel brutto momento; con estrema dolcezza hanno accompagnato lei e gli altri piccoli in un viaggio pieno di sogni e speranze, trasformando il loro desiderio di tornare alla vita normale in una certezza. Sara oggi è guarita e, a distanza di tanti anni, ci teniamo a ringraziare i dottor Sogni perché non sarebbe la ragazza serena e forte che è, se in quel periodo non avesse incontrato tante persone fantastiche che le hanno dato modo di sorridere e di trovare sempre la forza di sognare e guardare avanti. Grazie Dottor Sogni!”. Francesca e Paolo, Roma.

L'attività in Italia

Fondazione Theodora Onlus in Italia oggi è presente in 41 reparti di 18 ospedali in 11 città italiane con 32 Dottor Sogni e porta ogni anno il sorriso ad oltre 35.000 bambini:

Milano

Istituto Nazionale dei Tumori (dal 30 maggio 1995), Istituto Neurologico Carlo Besta (dal 13 aprile 2000), Ospedale dei Bambini V. Buzzi (dall' 8 novembre 2000), ASST Fatebenefratelli Sacco (dal 4 gennaio 2007), IRCCS Policlinico San Donato (dal 15 febbraio 2012)

Monza

Ospedale San Gerardo (dal 9 aprile 1996)

Pavia

IRCCS Fondazione Mondino (dal 15 maggio 2006)

Torino

Ospedale Infantile Regina Margherita (dal 17 ottobre 2001)

Genova

Istituto Giannina Gaslini (dal 6 ottobre 1999)

La Spezia

Ospedale Sant'Andrea (dal 9 gennaio 2007)

Bologna

Ospedale Bellaria (dal 9 ottobre 2012), Policlinico Sant'Orsola - Malpighi (dal 6 giugno 2012)

Roma

Policlinico Umberto I (dal 22 novembre 2001), Ospedale Bambino Gesù (dal 21 gennaio 2010), IRCCS San Raffaele Pisana (dal 5 maggio 2014)

Livorno

Spedali Riuniti (dal settembre 2009)

Napoli

A.O.R.N Ospedale Santobono Pausilipon (dal 13 giugno 2017)

Padova

Azienda Ospedaliera di Padova (in fase di avvio)

L'attività nel mondo

Theodora è presente in altri 7 Paesi in 2 continenti con oltre 200 Dottori Sogni: Svizzera (59 ospedali), Spagna (20

ospedali), Francia (9 ospedali), Inghilterra (25 ospedali), Bielorussia (4 ospedali), Turchia (9 ospedali) e ad Hong Kong (6 ospedali).

Come sostenere Fondazione Theodora Onlus

Ogni donazione è preziosa e i versamenti possono essere effettuati:

- in posta c/c postale: 13659222
- in banca IBAN: IT 51 F 03359 01600 1 0000 0113 874
- on line, con carta di credito, su www.theodora.it

Le donazioni a Fondazione Theodora Onlus sono deducibili ai sensi di legge. Per informazioni:

Fondazione Theodora Onlus - Tel 02 801116 - info@theodora.it - www.theodora.it



INNOVATION IS OUR WAY

PREMIO SAPIO PER LA RICERCA E L'INNOVAZIONE | XVI EDIZIONE



Vincitore del Premio Sapiro Ricerca Junior

Antonio Casini, CIBIO - Centre for Integrative Biology

Titolo del lavoro: *Nuove tecnologie per un editing genomico ultrapreciso e sicuro.*

Vincitore del Premio Sapiro Ricerca Senior

Claudio Luchinat, Professore Ordinario Università degli Studi di Firenze - Consorzio Interuniversitario Risonanze Magnetiche di Metallo Proteine

Titolo del lavoro: *Metabolomica, uno strumento innovativo per la predizione e diagnosi precoce di patologie.*

Vincitrice del Premio Sapiro Innovazione

Miriam Serena Vitiello, Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto Nanoscienze - Laboratorio NEST and Scuola Normale Superiore, Pisa - Dirigente di Ricerca

Titolo del lavoro: *Dispositivi fotonici e nanoelettronici per la generazione, manipolazione e rivelazione di impulsi ultra-brevi a frequenze Terahertz.*

Vincitori del Premio Sapiro Sicurezza

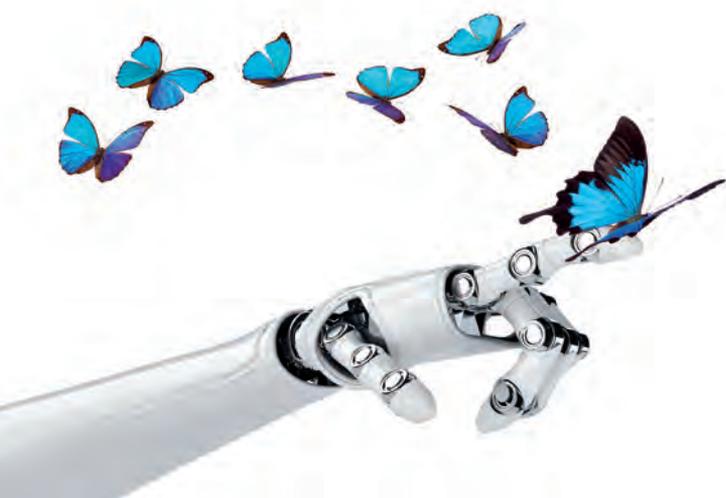
Giuseppe Ragonese, Amministratore Safety Environmental Engineering srl e **Donatella Termini**, Ph.D., Professore Associato di Idraulica - Dipartimento di Ingegneria Civile, Ambientale, Aerospaziale, dei Materiali (DICAM) - Scuola Politecnica, Università di Palermo

Titolo del lavoro: *Green Safety Cover Pv Panel.*

Vincitrici del Premio Sapiro Start Up

Rosita Pavone, Amministratore Unico, Cofondatrice e ricercatrice BiolInnoTech, **Maria Pisano** e **Erika Andriola**, Cofondatrici e ricercatrici BiolInnoTech

Titolo del lavoro: *Recupero, valorizzazione e trasformazione del siero del latte, attraverso un innovativo processo biotecnologico, per l'ottenimento di prodotti ad elevato valore aggiunto.*



www.premiosapio.it

PREMIO SAPIO
PER LA RICERCA E L'INNOVAZIONE

è promosso da

SAPIO
GRUPPO

Respirare il futuro



Respirare il futuro

www.grupposapio.it

