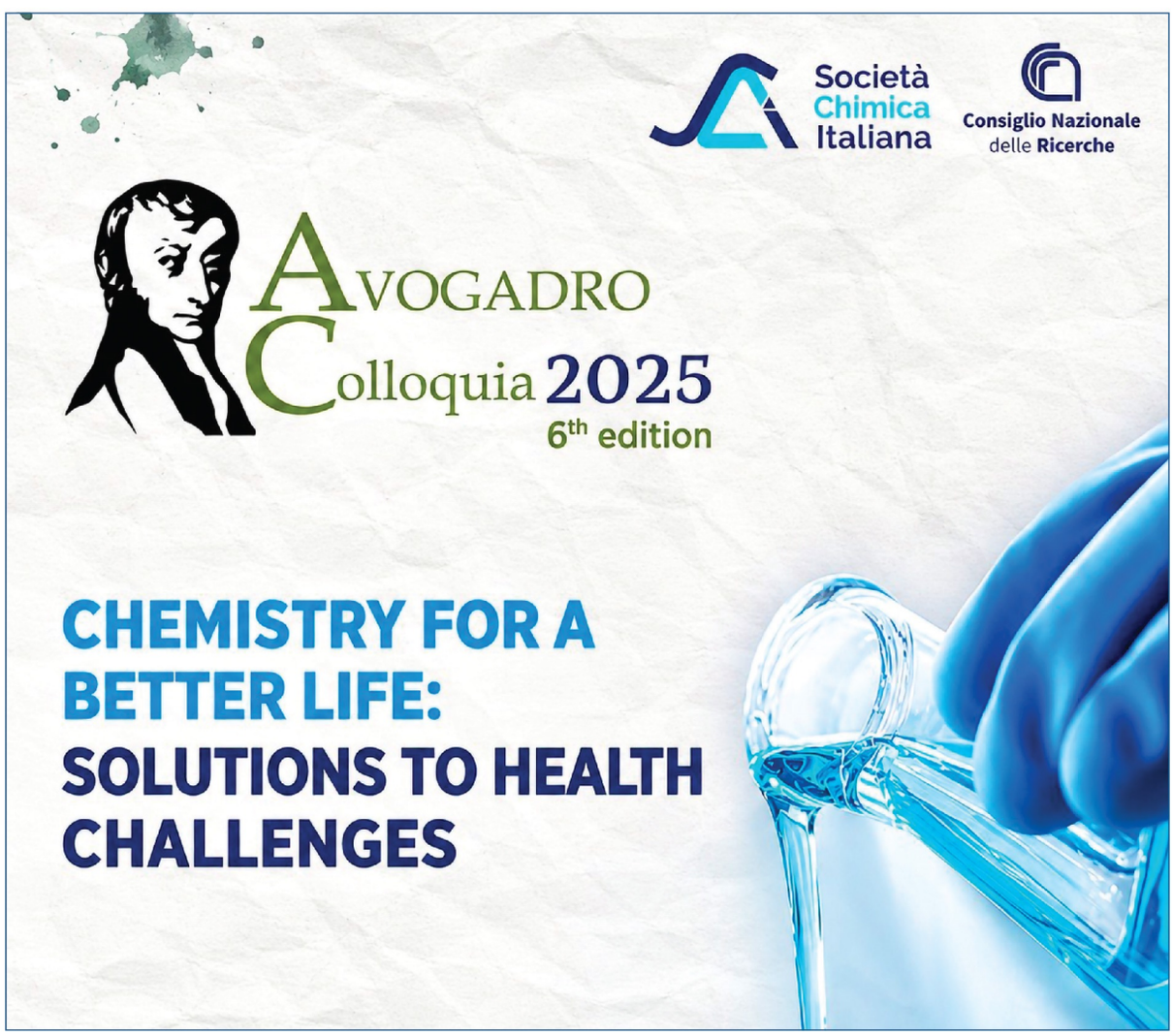
03 MAGGIO/GIUGNO

anno X - N° 3 - 2026

La Chimica e l'Industria online

Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana



ISSN 2283-544X

KAHLBERG
CONSULTING

REACH

Consorzi, Registrazioni,
Supporto Tecnico-Amministrativo-Legale

POLIMERI

Microplastiche, Nanomateriali

NEW APPROACH METHODOLOGIES

Grouping, Read Across, QSAR, OMICS

VALUTAZIONE INTERFERENTI ENDOCRINI (ED)

PRODUCT SAFETY

Regolamento CLP, SDS, Notifiche PCN e SCIP, SVHC

KKDIK – REACH Turco

UK REACH

K-REACH – Corea

UA-REACH – Ucraina

UNA VISIONE STRATEGICA, OLTRE LA NORMATIVA

Valutazione di Persistenza Bioaccumulo / Mobilità / Tossicità

Linee guida tradizionali, Matabolomica, Grouping

Costruire insieme una strategia di testing che mira a ridurre i test, i tempi e i costi grazie a un team tecnico altamente qualificato composto da esperti in:

Chimica - Biologia - Tossicologia Umana e Ambientale
Valutazione del Rischio

EUROPA - TURCHIA - UK - COREA - UCRAINA

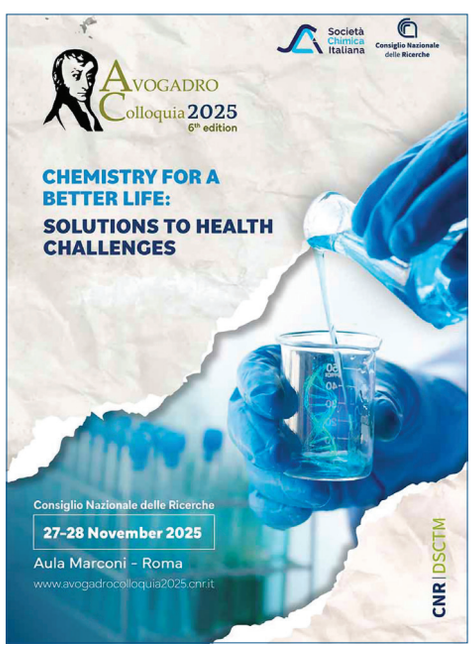
www.kahlbergconsulting.com

EDITORIALE

Lidia Armelao[a], Gianluca Maria Farinola[b]
[a]Direttore del Dipartimento di Scienze Chimiche e Tecnologie dei Materiali del CNR
[b]Presidente della Società Chimica Italiana 2023-2025

CHEMISTRY FOR A BETTER LIFE: SOLUTIONS TO HEALTH CHALLENGES. GLI AVOGADRO COLLOQUIA 2025 DELLA SCI E DEL CNR

Con questo numero de *La Chimica e l'Industria* desideriamo portare ai lettori lo spirito degli Avogadro Colloquia 2025, che si sono svolti il 27 e 28 novembre a Roma, presso la sede del Consiglio Nazionale delle Ricerche. Ci è sembrato un bel modo per estendere, attraverso gli interventi di alcuni degli oratori, la fruibilità di un evento pensato per mettere la chimica al centro delle grandi questioni scientifiche e tecnologiche del nostro tempo. Gli Avogadro Colloquia, organizzati ogni tre anni congiuntamente dalla Società Chimica Italiana e dal CNR, sono un momento di riflessione alta, nel quale la comunità scientifica la comunità chimica italiana si riunisce per discutere temi scientifici di grande interesse. L'apertura di questa edizione è stata anche arricchita dai saluti del Presidente della Chinese Chemical Society, Prof. Li-Jun Wan, presente con una delegazione della CCS, a conferma del valore internazionale dell'evento.



L'edizione 2025, intitolata *Chemistry for a better life: solutions to health challenges*, è stata dedicata alle sfide della chimica per la salute umana. Il titolo esprime la prospettiva che ha guidato le due giornate: mostrare come la chimica sia indispensabile per comprendere i processi della vita e trasformarli in soluzioni concrete per diagnosi, terapia, prevenzione e cura. Il programma scientifico, messo a punto dalla Struttura Operativa Permanente Scientifica, la "Commissione Scientifica" della SCI coordinata dalla Prof. ssa Maria Careri, ha costruito un percorso coerente, dalla medicina di precisione alle nanotecnologie, dai nuovi farmaci ai biomateriali, dall'intelligenza artificiale alle tecnologie basate su DNA e RNA. Il percorso scientifico si è aperto con l'imaging molecolare, frontiera decisiva per una medicina capace di vedere prima e in modo più selettivo. Frauke Alves ha mostrato come l'imaging multimodale possa contribuire a nuove strategie diagnostiche e terapeutiche. In continuità con questa visione, Silvio Aime ha richiamato le potenzialità della risonanza magnetica molecolare, Teresa Pellegrino ha illustrato il ruolo delle nanoparticelle inorganiche nella terapia e nell'imaging dei tumori, Matteo Calvaresi ha proposto l'immagine dei nanobiovettori proteici e fagici come "cavalli di Troia" per la teranostica, mentre Alessandro Maiocchi ha portato la prospettiva sugli agenti di imaging molecolare per la diagnostica di precisione.

La riflessione si è quindi spostata sullo sviluppo dei farmaci, terreno in cui la creatività chimica incontra la complessità biologica, regolatoria e clinica. Angela Casini ha mostrato come il design supramolecolare possa aprire la strada a una nuova generazione di sistemi teranostici; Angelo Fontana ha discusso il ruolo delle piccole molecole nell'immunità innata e nell'immunoterapia; Paolo Caliceti ha affrontato il tema delle piattaforme sintetiche per la veicolazione degli acidi nucleici. Ruggero Bettini ha proposto una

lettura delle nanomedicine e del *drug repurposing*, mentre Mauro Serratoni ha riportato l'attenzione sul passaggio dal laboratorio alla clinica. La tavola rotonda conclusiva della prima giornata, con la partecipazione anche di Alberto Auricchio (Telethon), Marcella Chiari (CNR-SCITEC) e Andrea Chiesi (Chiesi Group), ha reso evidente quanto la salute richieda un dialogo continuo tra ricerca pubblica, università, industria e sistema clinico.

La seconda giornata ha offerto un segnale importante anche sul piano del riconoscimento dei giovani talenti, con la Bertini Medal assegnata a Simona Ranallo, dell'Università di Roma Tor Vergata. Il suo intervento, centrato su nanotecnologie del DNA, biosensori programmabili e dispositivi molecolari per applicazioni biomediche, ha rappresentato bene una chimica giovane e visionaria, capace di progettare sistemi che riconoscono e rispondono a stimoli biologici con precisione molecolare.

L'attenzione si è poi spostata verso intelligenza artificiale e *computational modeling*, strumenti per amplificare la conoscenza. Sara Colantonio ha illustrato le trasformazioni guidate dall'AI nella medicina e nella cura di precisione; Sandro Cosconati ha mostrato come l'intelligenza artificiale possa accelerare la ricerca di nuovi farmaci; Andrea Cavalli ha discusso il ruolo dei metodi computazionali nell'era della medicina personalizzata. Gli algoritmi diventano davvero utili quando incontrano domande chimiche ben poste e dati interpretati con competenza scientifica.

Le tecnologie basate su DNA e RNA hanno poi condotto i partecipanti nel cuore della genomica e della programmazione molecolare. Piero Carninci ha discusso il ruolo dei *long non-coding RNA* nella regolazione dell'attività del genoma; Alessandro Porchetta ha presentato sistemi CRISPR controllati da dispositivi molecolari basati sul DNA; Alessandro Bertucci ha mostrato come la nanotecnologia del DNA possa essere impiegata per ingegnerizzare comunicazione biomolecolare e biosensing avanzato. Qui la chimica è apparsa come scienza capace non solo di osservare la vita, ma di interagire con i suoi codici.

Il passaggio dall'assemblaggio molecolare agli organi artificiali ha ampliato ulteriormente l'orizzonte. João Mano ha raccontato lo sviluppo di biomateriali avanzati mediante ingredienti sostenibili e strumenti di chimica verde; Manuela Raimondi ha mostrato le potenzialità dei sistemi *organ-on-a-chip e organism-on-a-chip*; Silvia Marchesan ha illustrato come l'autoassemblaggio di peptidi minimalisti possa generare idrogel versatili per la salute. A completare questo percorso, Lei Liu, della Tsinghua University, ha presentato la lecture *Chemical synthesis of proteins and applications*, richiamando la potenza della sintesi chimica delle proteine come strumento per costruire, modificare e comprendere funzioni biologiche complesse.

A dare un'impronta particolarmente preziosa all'edizione 2025 è stata anche la presenza di Frances H. Arnold, Premio Nobel per la Chimica. La sua lezione, *Innovation by Evolution: Bringing New Chemistry to Life*, ha richiamato la forza del metodo dell'evoluzione diretta come modo per progettare proteine con nuove proprietà.

Un altro momento di rilievo è stato il conferimento della prima Medaglia Avogadro congiunta della Società Chimica Italiana, dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL e del CNR al professor Paolo Samorì, seguito dalla sua conferenza all'apertura dell'evento. Nel nome di Avogadro, figura fondativa della chimica moderna, il riconoscimento valorizza l'eccellenza scientifica e la capacità delle istituzioni della chimica italiana di agire insieme, con visione e apertura internazionale.

Gli Avogadro Colloquia 2025 hanno mostrato una chimica viva, connessa, necessaria. Una chimica che non resta confinata nei laboratori, ma entra nelle sfide più urgenti della società contemporanea; che parla con la medicina, la biologia, la fisica, l'ingegneria, l'informatica e l'industria; che costruisce ponti tra ricerca fondamentale e applicazioni; che è strumento di diplomazia scientifica.

Gli interventi di Lidia Armelao e Gianluca Farinola, in apertura, e del Presidente del CNR Andrea Lenzi in chiusura, hanno sottolineato come la collaborazione tra Società Chimica Italiana e Consiglio Nazionale delle Ricerche rappresenta un elemento essenziale per promuovere la cultura chimica, dare voce a una comunità scientifica ampia e plurale e creare uno spazio privilegiato in cui la ricerca dialoga con le esigenze del Paese.

Con questo numero speciale desideriamo dunque non soltanto documentare un evento, ma prolungarne l'eco. Le pagine che seguono raccontano una chimica che contribuisce a una vita migliore perché sa progettare molecole, materiali, metodi e visioni. Una chimica che, di fronte alle sfide della salute, conferma la propria centralità: non una disciplina ancillare, ma una scienza generativa, capace di trasformare conoscenza in futuro.

LABOTEC

27|28 OCT. 2026 | PARMA | ITALY

LA FIERA ITALIANA PER IL LABORATORIO E L'ANALISI



labotec.one | info@labotec.one

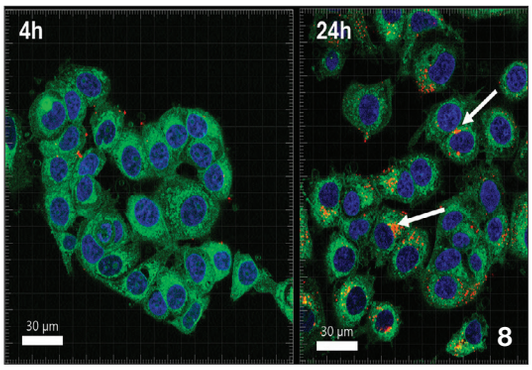
KOELN PARMA EXHIBITIONS
A joint venture of Koelnmesse GmbH and Fiere di Parma S.p.A.

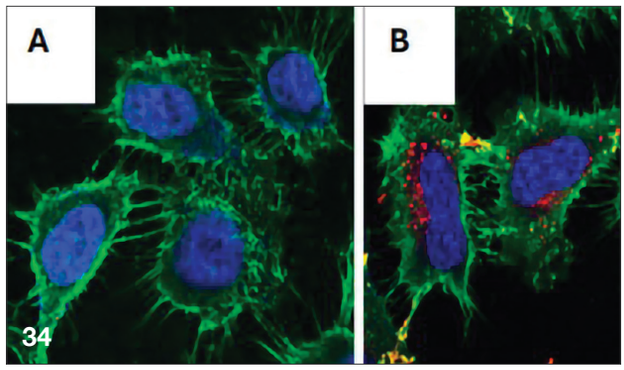
FIEREDIPARMA

koelnmesse

Regione Emilia-Romagna

SOMMARIO





EDITORIALE

3 **CHEMISTRY FOR A BETTER LIFE: SOLUTIONS TO HEALTH CHALLENGES. GLI AVOGADRO COLLOQUIA 2025 DELLA SCI E DEL CNR**
Lidia Armelao, Gianluca Maria Farinola

AVOGADRO COLLOQUIA

9 **MULTIMODAL IMAGING FOR THERAPY AND DIAGNOSIS**
Frauke Alves, Christian Dullin, Claus Feldmann, Andrea Markus

14 **IMAGING MOLECOLARE CON LA RISONANZA MAGNETICA**
Silvio Aime

18 **PROTEINE COME "CAVALLI DI TROIA" PER IL TRASPORTO DI NANOPARTICELLE MOLECOLARI**
Matteo Calvaresi

22 **IMAGING MOLECOLARE E DIAGNOSTICA DI PRECISIONE**
Alessandro Maiocchi

26 **RADIOFARMACI SUPRAMOLECOLARI E TERANOSTICA**
Angela Casini

30 **PICCOLE MOLECOLE, UNA NUOVA IMMUNOTERAPIA**
Angelo Fontana

34 **LNP PER IL DELIVERY DI FARMACI NUCLEICI**
Paolo Caliceti, Stefano Salmaso

38 **SVILUPPO DI FARMACI: VELOCITÀ E QUALITÀ**
Mauro Serratoni

42 **INTELLIGENZA ARTIFICIALE E IMAGING MEDICO: VERSO UNA RADIOLOGIA DI PRECISIONE**
Sara Colantonio, Gianluca Carloni, Claudia Caudai, Giulio Del Corso, Danila Germanese, Maria Antonietta Pascali

48 **AI E SPAZIO CHIMICO: IL METODO PyRMD**
Michele Roggia, Benito Natale, Sandro Cosconati

53 **INTELLIGENZA ARTIFICIALE E MEDICINA DI PRECISIONE**
Alessandro Coppe, Fabio Landuzzi, Andrea Cavalli

58 **LA RIVOLUZIONE DEGLI RNA NON CODIFICANTI**
Piero Carninci, Chiara Medaglia

62 **TECNOLOGIE A DNA PER LA DIAGNOSTICA DEL FUTURO**
Alessandro Bertucci, Alessandro Porchetta

67 **CHEMICAL DESIGN OF NATURAL BIOMATERIALS**
João M.M. Rodrigues, Alice Dias, João F. Mano

72 **IDROGEL ETEROCHIRALI PER LA SALUTE**
Silvia Marchesan

PAGINE DI STORIA

76 **OLTRE L'IPOTESI. AVOGADRO SCIENZIATO DEL SUO TEMPO**
Marco Ciardi

81 **1865. GIOVANNI BIZIO: "*DELL'INFLUENZA DELL'ORINA NEL MODIFICARE ALCUNE CHIMICHE REAZIONI*"**
Giuliano Dall'Olio

85 **RECENSIONI LIBRI**

86 **DALLA LETTERATURA**
a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

LA CHIMICA ALLO SPECCHIO

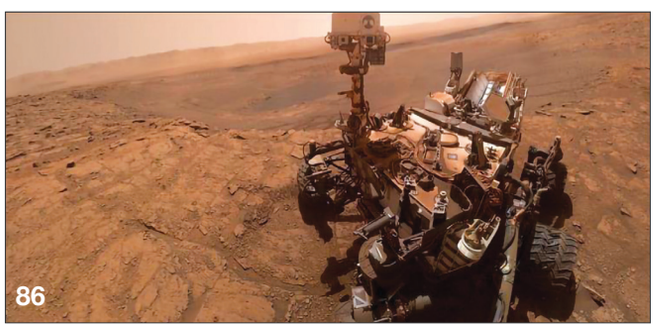
88 **LA TERMODINAMICA DI GAIA**
Claudio Della Volpe

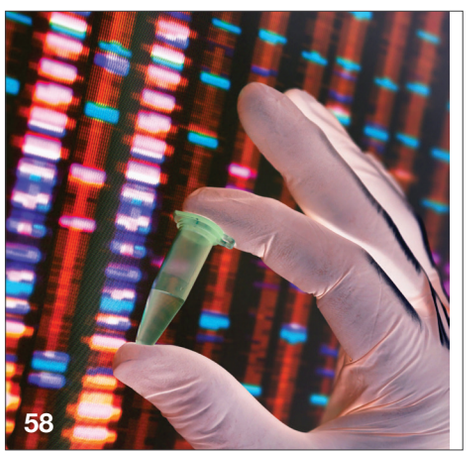
AIDIC

90 **LA TRANSIZIONE ENERGETICA È ANCHE MATERIALE**
Matteo Maestri









La Chimica e l'Industria online
Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana

DIRETTORE RESPONSABILE
Matteo Guidotti

VICE-DIRETTORE
Mario Marchionna

REDAZIONE SCIENTIFICA
Anna Simonini
Piazzale R. Morandi, 2 - 20121 Milano - tel. +39 345 0478088
anna.simonini@soc.chim.it

COMITATO DI REDAZIONE
Laura Alessandroni, Catia Arbizzani, Tiziano Bandiera,
Silvia Bordiga, Franco Calascibetta, Martino Di Serio,
Matteo Guidotti, Mario Marchionna, Carmela Maria Montone,
Anna Simonini, Adalgisa Sinicropi, Paolo Vacca

COMITATO SCIENTIFICO
Stefano Alcaro, Luigi Campanella, Alessandro Casnati,
Dario Compagnone, Mario Chiesa, Silvia Colombo, Claudio Gerbaldi,
Gaetano Guerra, Cristina Leonelli, Alessandra Magistrato,
Moreno Meneghetti, Paola Minghetti, Paola Montoro, Nadia Mulinacci,
Michele Pavone, Anna Maria Raspolli Galletti, Raffaele Riccio,
Margherita Venturi, Elisabetta Zendri

DIRETTORE ONORARIO
Ferruccio Trifirò

HANNO COLLABORATO
Claudio Della Volpe,
Silvia Cauteruccio, Monica Civera

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE
Sara Moscardini

CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ
Agicom Srl
Viale Caduti in Guerra, 28 - Castelnuovo di Porto (Roma)
Tel. +39 06 9078285, fax +39 06 9079256
domenicacipriani@agicom.it
Skype: agicom.advertising

EDITORE
PAS-SCI Srl
Roma

Reg. Tribunale di Milano n. 134 del 11/04/2017
ISSN 2283-544X
https://www.societachimica.it/it/la-chimica-e-lindustria

Entra nel mondo dell'imaging ad alta risoluzione e della nano-analisi avanzata.



ZEISS Sigma SEM

Prestazioni FE-SEM avanzate e massima facilità d'uso per immagini di qualità superiore anche a basse tensioni. Contrasto ottimizzato ed elevata risoluzione superficiale si uniscono a tecniche analitiche avanzate e workflow personalizzabili per analisi rapide, affidabili e riproducibili

www.zeiss.com/sigma

ZEISS

Seeing beyond

Frauke Alves[a,b,c], Christian Dullin[a,c], Claus Feldmann[d], Andrea Markus[a] http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.9
[a]Max-Planck-Institute for Multidisciplinary Sciences (MPI-NAT)
Translational Molecular Imaging, Goettingen (D)
markus@mpinat.mpg.de
[b]University Medical Center Goettingen (UMG)
Translational Molecular Imaging, Clinic for Haematology and Medical Oncology - Goettingen (D)
falves@gwdg.de
[c]University Medical Center Goettingen (UMG)
Translational Molecular Imaging, Clinical and Interventional Radiology - Goettingen (D)
christian.dullin@med.uni-goettingen.de
[d]Institute of Inorganic Chemistry, Karlsruhe Institute of Technology (KIT) - Karlsruhe (D)
claus.feldmann@kit.edu

MULTIMODAL IMAGING FOR THERAPY AND DIAGNOSIS

A cross-scale multimodal imaging platform has been developed to assess nanoparticle (NP)-based therapeutic and diagnostic concepts. In vivo distribution, and intracellular trafficking of fluorescent NP are monitored by optical imaging and therapy response is evaluated by computer tomography (CT). Correlative micro-CT, light-sheet- and multiphoton microscopy of tissue have been optimized for disease subclassification.

Introduction

The number of cancer cases is increasing worldwide, and cancer remains one of the most common causes of death. In a variety of aggressive, heterogeneous solid tumors (*e.g.*, pancreatic ductal adenocarcinoma/PDAC, colorectal cancer/CRC), the current chemo- and radiotherapies are largely ineffective. Moreover, resistant tumor phenotypes develop and severe side effects occur. Especially in the context of personalized medicine, there is an urgent need for

i) novel therapeutic strategies overcoming chemoresistance and side effects;
ii) predictive imaging biomarkers that could assist the selection of the most effective therapy.

Here, we report on the implementation of a multimodal imaging platform across scales (Fig. 1) to monitor novel NP-based therapeutic concepts.

Non-invasive computer tomography (CT) is applied to assess the therapeutic response with respect to anatomical alteration, *e.g.* tumor growth as well as lung function (LF). Optical imaging is the main modality to monitor the *in vivo* distribution, and intracellular trafficking of near infrared fluorescent (NIRF) labeled NP. Light-sheet- (LSM) and multiphoton microscopy (MPM) are optimized to assess NP distribution in tissues or Patient Derived Organoids (PDOs), and together with micro-CT to characterize tissue biopsies for cancer subclassification by correlative imaging to allocate patients to the best therapy.

Nanoparticle-based novel therapeutic approaches

NP, up to 100 nm in diameter and made from a large variety of materials, are widely used for cancer therapy, since they are known to accumulate at the site of the tumor due to the enhanced permeability and retention effect. Understanding their cellular uptake, drug release, biodistribution, accumulation and mechanisms for heterogeneous distribution in healthy organs and tumors is a key to their successful clinical application. Here, multimodal imaging across scales is shown to be a powerful tool for non-invasive visualization of NP in preclinical tumor models as well as with high spatial and temporal resolution to assess the distribution of NP in cancer tissue on (sub-) cellular scales.

For effective chemotherapy with less side effects, we use hybrid NP and core@shell NP as nanocarriers for improved treatment. Two groups of zirconyl-containing NP were tested:

i) so-called inorganic-organic hybrid NP containing a high load of the chemotherapeutic agents gemcitabine [1], SN38 or 5-fluorouracil [2, 3];
ii) core-shell NP as synergistic multi-drug treatment [4], for instance, with a particle core of irinotecan (ITC) covered by a particle shell of fludarabine.

Some NP were functionalized with a clinically used antibody targeting epidermal growth factor receptor. Both NP groups showed cytotoxic activity and

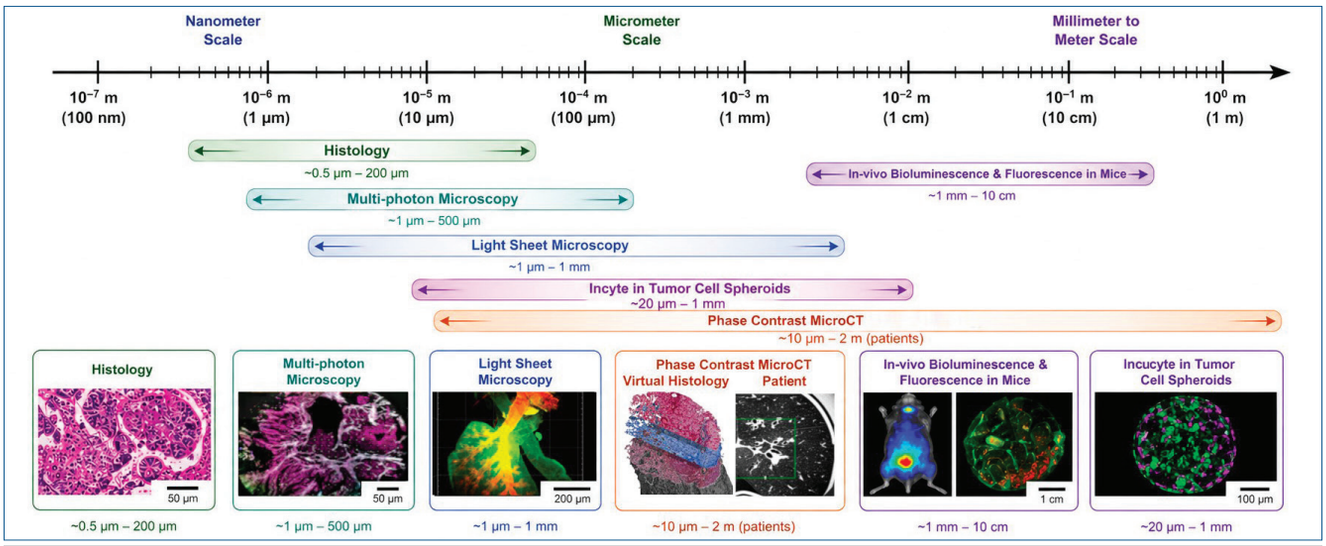


Fig. 1 - Multimodal, cross-scale and correlative imaging platform. It consists of high-resolution 3D microscopy *e.g.* light sheet (LSM) and multi photon microscopy (MPM), phase contrast CT based correlative histology, OI (Bioluminescence- and near infrared fluorescence imaging), as well as live cell imaging (Incucyte® Live-Cell Analysis System), thereby bridging a resolution range from sub-micrometer to several cm. Representative images of the different imaging modalities are shown

cellular uptake in relevant PDAC- and CRC disease models [1, 4]. Incorporating a fluorescent dye in the NP allowed fluorescence-based tracking *in vitro*, especially tumor cell uptake (Fig. 2) and *in vivo*, tracking in mice. Selective delivery of extraordinarily high concentrations of already phosphorylated gemcitabine monophosphate (GMP) to the primary tumor and metastatic sites via the hybrid NP was confirmed in PDAC-bearing mice. Tumor accumulation was visualized by fluorescence-labeled NP in combination with optical imaging (OI). The anti-tumor efficacy was determined by tumor reduction in response to already phosphorylated, activated GemP-hybrid NP (76 wt-% of total NP mass) [1]. Moreover, we monitored NP dissolution [5] and intracellular pH in tumor cells [6] by incorporating activatable dyes as sensors. In a single core@shell NP, we combined lipophilic Irinotecan (ITC, 22wt% of total NP mass) and hydrophilic fluoro-2'-deoxyuridine-5'-phosphate (10wt% FdUMP of total NP mass), equivalent to drug concentrations used in clinically applied cocktails of free drugs (FOLFIRI) to treat CRC. ITC-FdUMP-NP demonstrate equivalent cytotoxic effects to the free drugs in rectal cancer PDOs with a sustained drug-release profile [7]. Achieving even a higher drug loading with lipophilic and hydrophilic drugs of 57wt% of total NP mass, we demonstrate that these ITC-FdUMP-nanocarriers, in contrast to free drugs, induce a delayed but substantially prolonged cytotoxic response in CRC cell lines. By incorporating functional fluorescent dyes, we analyzed intracellular trafficking and drug release of the core@shell NP that directly links NP design to their extended therapeutic window, with the potential to reduce the systemic side effects. We found that after slow cellular uptake predominantly via macropinocytosis, the NP rapidly traffic to endolysosomal compartments, where the acidic environment induces sustained drug release [8].

To overcome the immune suppression in PDAC, a mesothelin peptide-formulated nanovaccine was applied consisting of NP that contain immunomodulating components intended to induce specific T cell responses. The encapsulation of peptides and adjuvants into NP facilitates the delivery of vaccine compunds and preserves them from rapid degradation at the same time avoiding a local immune response. The incorporation of fluorescent dyes into the nanovaccine formulation allows visualization of their intracellular uptake in antigen-presenting cells of lymph nodes by fluorescence microscopy [9]. Nanovaccine re-stimulation of splenocytes from vaccinated mice elevated interferon-γ levels *in vitro* compared to controls, and serum analysis revealed increased MSLN-specific IgM and IgG antibodies *in vivo*. Prophylactic and early therapeutic vaccination inhibited KPC cell induced tumor progression *in vivo* and enhanced CD8+ T cell tumor infiltration [9].

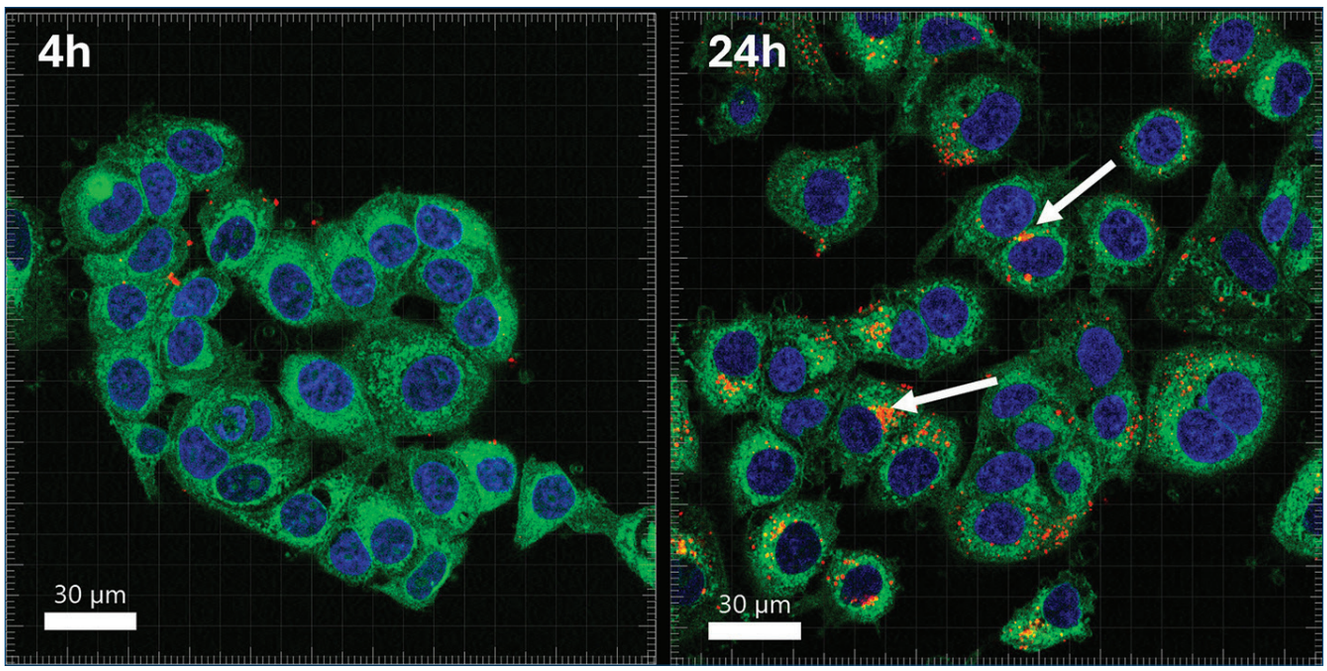


Fig. 2 - Intracellular uptake of nanoparticles. Human MCF7 breast tumor cells were incubated 4 h or 24 h with therapeutic core@ shell NP (red). The cells have taken up significantly more NP at 24 h than at 4 h of incubation. Lysosomes were stained with Lysotracker green and the nuclei were counterstained with Hoechst 33342 (blue). Arrows indicate colocalization (orange colour) of NP with stained lysosomes. Scale bar = 30 µm

For *in vitro* validation of immunotherapy, we developed an AI-driven platform, Curated Cell Life Imaging Dataset (OrganoIDNetData) [10]. Analysis of live-cell imaging data from PDAC PDOs, cultured either alone or with human peripheral blood mononuclear cells, enables real-time, personalized assessment of therapeutic responses [11]. Using an optimized "sandwich" protocol, we maintained PDO spatial organization and established stable conditions for long-term live imaging, reproducible and applicable to co-cultures of CAR T cells and PDAC PDOs. We implemented an *in vitro* model using the mesothelin-targeted nanovaccine to stimulate PDAC-specific T cells. When co-cultured with PDAC PDOs in an organ-on-chip system, we observed enhanced T cell infiltration in mesothelin+ PDAC PDOs compared to mesothelin-KO controls, showing nanovaccine specificity and therapeutic response. These human organoid-immune cell co-cultures have the potential to assess complex processes related to nanovaccine strategies representing an optimal model for testing personalized treatment strategies [12].

Multimodal imaging towards clinical application

To better sub-classify tumor patients and thus assign optimal treatment choices, a panel of high-resolution and correlative imaging strategies are implemented for characterization of FFPE (formalin-fixed and paraffin-embedded) tumor biopsies (Fig. 1) [13]. Optical clearing methods are used to significantly enhance deep tissue visualization, providing new layers of 3D information about cellular details within cancer biopsies [14, 15]. For a comprehensive analysis, the obtained 3D imaging data from PCT, LSM, and MPM are correlated to histology, clinical data and molecular signatures. The next step will be to develop a strategy to register all 3D imaging data.
Two photon-microscopy (2PM) is applied to characterize cancer tissue in 3D, for example ECM components in biopsies of a CC patient cohort, distinguishing left- (LSCC), with higher collagen content, and right-sided colon cancer (RSCC). We show that fibers inside of tumors exhibit loss of organization, mainly in RSCC [16]. By integrating imaging features from 2PM and histology with proteomics signatures obtained from Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry Imaging (MALDI MSI), structural coherence of collagen fibers and the nuclei distribution profile of tumor tissue were correlated with the peptide signatures, offering insights into the CC proteomic landscape [17]. In addition, for label-free volumetric quantification and characteri-

zation, 2PM was applied to visualize second- and third-harmonic generating structures in different tissues. We show that the nonlinear capabilities of collagen, lipid droplets and myosin microarchitecture are strongly dependent on the preservation technique used [18]. In a fluorescence microscopy approach we also visualized in mouse lung, live over 3 hours, at nanometer resolution, dynamic interactions between immune and tumor cells within the TME, as well as drug transport, accumulation, and activity over time, key factors in developing novel therapies [19]. LSM is used to assess entire tumor tissue label-free in 3D, by depicting specific autofluorescence. Here, the optically cleared sample is illuminated laterally with a laser beam focused into a narrow light sheet, which is then moved vertically. Thus, the analysis of pathologically altered tissues is possible non-destructively and without staining to achieve detailed morphological insights *e.g.*, the *ex vivo* of the murine testicular tissue [20]. Phase-contrast micro-CT (PCT) is a technique that utilizes interference effects of the X-ray beam instead of its attenuation, significantly increasing soft tissue contrast. We applied PCT to visualize the tissue microarchitecture in detail, non-destructively, achieving the visualization of tissue at 2 µm resolution and allowing guided sectioning, that provided the basis for image registration [21, 22]. In addition, X-ray-based multiscale imaging was applied, in which details of a large sample are hierarchically mapped by scans of increasing resolution [23], or integrative multimodal imaging, in which 2D images of sections of the same FFPE tissue are registered three-dimensionally onto the micro-CT dataset [14, 24].
In vivo, anatomical alterations, *e.g.* mammary carcinoma growth [25] as well as lung function (LF) can be assessed by non-invasive CT. For LF we generated a setup for combined plethysmography and X-ray based LF measurement to monitor lung fibrosis and acute allergic inflammation in response to therapy *in vivo* over time [26, 27]. For translational imaging we developed PCT for lung imaging in patients by using an anthropomorphic human chest phantom for pilot studies [21, 28] as well as non-invasive optical motion tracking of the lung [29]. We established a novel fixation approach for entire human sized lungs that enables imaging under physiological conditions, hierarchical imaging with increasing spatial resolution as well as combining this with our analysis pipeline for FFPE-tissue [30].

Conclusions

In summary we established a multimodal imaging platform across scales to facilitate preclinically the development of novel NP-based cancer therapies. Moreover, correlative high resolution imaging strategies are optimized for validation in a large cohort of CRC samples for the identification of relevant imaging cancer biomarkers that could support future CRC subclassification.

Acknowledgements

This work has received funding from the European Union's Horizon 2020 research innovation program under the Marie Skłodowska-Curie grant agreements (861190-PAVE) and (857894-CAST), and Project FAIR CHARM (H2020) LEIT Information and Communication Technologies 101016457 (101016457-FAIRCHARM), by the Ministry for Science and Culture of Lower Saxony as part of the project "Agile, bio-inspired architectures" (ABA), and by the Deutsche Krebshilfe as part of the CANACO collaborative project (grant number 70114704).

REFERENCES

[1] M. Ischyropoulou, K. Sabljo *et al., Adv. Mater.*, 2023, **35**(46), 2305151.
[2] M. Khorenko, J. Pfeifer *et al., Mater. Chem. B*, 2023, **11**(16), 3635.
[3] K. Sabljo, M. Ischyropoulou *et al., Nanoscale*, 2024, **16**(31), 14853.
[4] D. Rudolph, M. Ischyropoulou *et al., Nanoscale Adv.*, 2024, **6**(3), 973.
[5] C. Ritschel, J. Napp *et al., Nanoscale*, 2022, **14**(43), 16249.
[6] K. Sabljo, J. Napp *et al., Chem. Commun.*, 2022, **58**(67), 9417.
[7] S. Notter, D. Choezom *et al., Small Sci.*, 2024, **4**(11), 2400196.
[8] D. Choezom, S. Notter *et al., Small Sci.*, 2026, **6**(1), e202500470.
[9] D.P. Ferrari, Ö. Çobanoglu *et al., Vaccines*, 2025, **13**(3), 314.
[10] A. Kulkarni, N. Ferreira *et al., Sci. Data*, 2024, **11**(1), 820.
[11] N. Ferreira, A. Kulkarni *et al., Cell. Oncol.*, 2025, **48**(1), 101.
[12] N. Ferreira, D. Agorku *et al., Adv. Sci.*, 2026, **13**(10), e15199.
[13] A. Papantonis, S. Rogalla *et al., Pathol*., 2025, **46**, 156.

[14] M.M.R. Sagar, A. Svetlove *et al., Front. Phys.*, 2024, 12.
[15] D. Pinkert-Leetsch, J. Frohn *et al., Cancer Imaging*, 2023, **23**(1), 43.
[16] B. Arora, A. Kulkarni *et al., Sci. Rep.*, 2024, **14**(1), 7510.
[17] A. Bharti, K. Ajinkya *et al., Npj Imaging*, 2024, **2**(1), 1.
[18] M.A. Markus, D.P. Ferrari *et al., Biomed. Opt. Express*, 2023, **14**(8), 3988.
[19] F. Ramos-Gomes, N. Ferreira *et al., Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2020, 8.
[20] D. Pinkert-Leetsch, J.U. Rost *et al., J. Andrology*, 2022, **10**(8), 1660.
[21] J. Albers, W.L. Wagner *et al., Sci. Rep.*, 2023, **13**(1), 4788.
[22] J. Albers, M.A. Markus *et al., Sci. Rep.*, 2018, **8**, 7712.
[23] C. Dullin, J. Reiser *et al., Sci. Rep.*, 2025, **15**(1), 36475.
[24] J. Albers, A. Svetlove *et al., Sci. Rep.*, 2021, **11**(1), 10846.
[25] K. Jannasch, C. Dullin *et al., Int. J. Cancer*, 2009, **125**(1), 62.
[26] A. Khan, M.A. Markus *et al., Sci. Rep.*, 2023, **13**(1), 18637.
[27] M.A. Markus, J. Albers *et al., Sci. Rep.*, 2026, **16**(1), 12737.
[28] C. Dullin, W.L. Wagner *et al., Eur. Respir. J.*, 2024, **63**(3), 2301604.
[29] A. Svetlove, J. Albers *et al., Cells*, 2022, **11**(5), 918.
[30] C.V. Benke, J. Reiser *et al., Respir. Res.*, 2026, **27**(1), 105.

Imaging multimodale per terapia e diagnosi

È stata sviluppata una piattaforma di imaging multimodale su scala trasversale per valutare concetti terapeutici e diagnostici basati su nanoparticelle (NP). La distribuzione *in vivo* e il traffico intracellulare delle nanoparticelle fluorescenti vengono monitorati mediante imaging ottico, mentre la risposta terapeutica viene valutata tramite tomografia computerizzata (CT). La micro-CT correlativa, la microscopia *light-sheet* e la microscopia multifotonica dei tessuti sono ottimizzate per la sottoclassificazione delle patologie.

Chemistry Europe Fact Sheet

16 chemical societies, **15** European countries.

Family of high-quality scholarly chemistry journals, covering a very broad range of disciplines.

Societies:
www.chemistryviews.org/chemistry-europe-member-societies/

Evaluate, publish, disseminate, and amplify the scientific excellence of chemistry researchers from around the globe in high-quality publications.

Hub:
www.chemistry-europe.org

Association

Mission

Newsletter

Chemistry Europe

Science news magazine

Fellows Program

Award

3 per year, free

www.chemistryviews.org/register/

ChemistryViews

What is happening in the global chemistry community

www.chemistryviews.org

Recognizes members for their outstanding achievements.

www.chemistryviews.org/fellows/

Recognizes outstanding contributions to chemistry.

www.chemistryviews.org/chemistryeuropeaward/

@ChemEurope

Hub:
www.chemistry-europe.org

linkedin.com/company/chemeurope/

Silvio Aime
Professore Emerito Università di Torino
e IRCCS SDN SynLab, Napoli

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.14

IMAGING MOLECOLARE CON LA RISONANZA MAGNETICA

L'impiego di mezzi di contrasto aggiunge importanti informazioni fisio-patologiche alla superba risoluzione anatomica delle immagini MRI. I più comuni sono complessi paramagnetici di Gd(III). La chimica ha contribuito allo sviluppo di altre modalità per creare contrasto. Un recente sviluppo sfrutta l'effetto paramagnetico su segnali di molecole endogene per conoscere la permeabilità delle membrane cellulari.

Negli ultimi decenni le tecniche di imaging hanno fatto enormi progressi diventando indispensabili nella diagnostica medica. Questo processo si è via via orientato a ricercare percorsi di imaging molecolare in grado di visualizzare molecole o eventi molecolari che avvengono a livello cellulare. Si tratta di riportare in un'immagine *in vivo* eventi biochimici che sono alla base dell'insorgenza di una patologia permettendo da un lato diagnosi sempre più precoci e dall'altro di offrire efficaci strumenti per monitorare l'efficacia di un trattamento terapeutico. La chimica ha dato e sta dando un enorme contributo a questi sviluppi in quanto le diverse tecnologie di imaging spesso utilizzano mezzi di contrasto o traccianti progettati per riconoscere specifici epitopi cellulari o tissutali o per agire come substrati per evidenziare, *in vivo*, attività enzimatiche e di trasporto. L'imaging *in vivo* si basa su modalità diverse, ognuna con i suoi pro e i suoi svantaggi. Le modalità che si basano su traccianti radioattivi (PET e SPECT) hanno il vantaggio di utilizzare dosi molto basse di tracciante ma hanno lo svantaggio di non riuscire ad offrire una grande risoluzione anatomica (voxel piuttosto grandi). L'imaging ottico che utilizza molecole fluorescenti è anch'esso molto sensibile (sono sufficienti qualche centinaio di molecole fluorescenti per visualizzare una cellula) ma ha il limite della penetrazione della luce nei tessuti biologici (diffusione, scattering, autofluorescenza). Tecniche quali gli ultrasuoni, l'imaging foto-acustico, il "Metal Particle Imaging" e altre risultano essere di interesse per specifiche applicazioni ma sono limitate quando si pensa ad un uso più generalizzato. La Risonanza Magnetica Imaging (MRI) ha caratteristiche tali da rappresentare spesso la tecnica di elezione in quanto le onde radio non hanno problemi di penetrazione nei tessuti biologici offrendo la possibilità di visualizzare organi e tessuti profondi con una risoluzione spaziale e temporale molto buona. Circa il 40% degli esami MRI realizzati nelle strutture cliniche fa uso di mezzi di contrasto (MdC) che servono a delineare meglio una lesione tumorale, a mettere in evidenza la circolazione del sangue e a caratterizzare le vie di escrezione. I MdC per MRI in uso nella pratica clinica sono complessi paramagnetici di Gd(III) (GBCA) in grado di causare

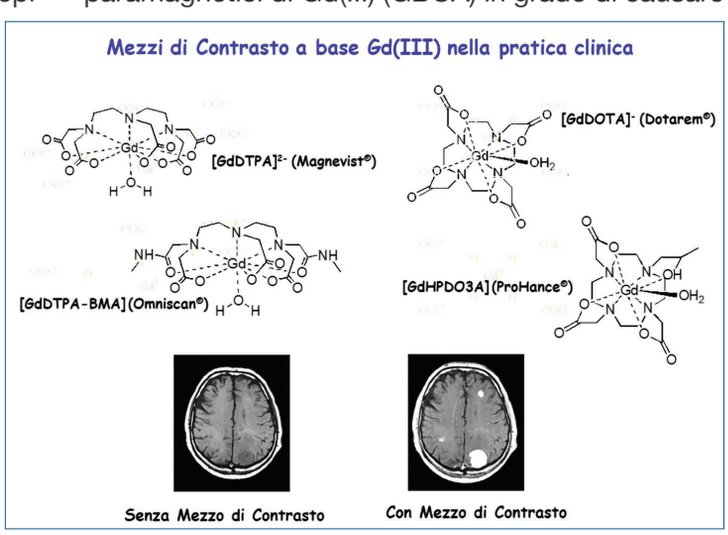


Fig. 1 - a) Strutture di complessi paramagnetici di Gd(III) usati come MdC per MRI e b) loro effetto nelle immagini MRI in presenza di lesioni tumorali

una marcata riduzione del tempo di rilassamento T1 dei protoni dell'acqua nelle regioni dove vengono a distribuirsi [1]. In estrema sintesi un'immagine MRI è la rappresentazione topologica del segnale dell'acqua per il quale i determinanti sono la sua concentrazione e i suoi tempi di rilassamento T1 e T2. Utilizzando opportune procedure di acquisizione l'effetto associato alla presenza di un MdC paramagnetico si rileva come una marcata iper-intensità di segnale nelle immagini pesate in T1 (Fig. 1).
La trasformazione di un GBCA a diventare un reporter di imaging molecolare comporta l'introduzione sul legante di opportune funzionalità per il riconoscimento di specifici target molecolari [2].
Per esempio l'introduzione di sostituenti aromatici sulla superfice del DTPA hanno portato ad agenti epatotropici che vengono internalizzati all'interno degli epatociti attraverso trasportatori ad alta capacità come gli OATP (Organic Anion Transport Protein). Analogamente funzioni lipofile hanno portato i GBCA a legarsi reversibilmente all'albumina generando una classe di agenti angiografici caratterizzati da una prolungata permanenza nel comparto vascolare. Il binding ad una macromolecola comporta un marcato allungamento della reorientazione molecolare che si traduce in un aumento della velocità di rilassamento dei protoni dell'acqua, quindi in un incremento delle sue proprietà come MdC per MRI.
Le specie il cui targeting è l'oggetto dell'imaging molecolare sono presenti a concentrazioni molto inferiori a quella dell'albumina per cui si è reso necessario da un lato sviluppare sistemi ad alta relassività (questa proprietà, r1, indica l'aumento della velocità di rilassamento dei protoni dell'acqua nelle soluzioni in cui il GBCA è presente alla concentrazione di 1 mM) e dall'altro a progettare percorsi che portino all'accumulo di molte unità di GBCA al target di interesse. Già all'inizio dell'era dell'imaging molecolare fu evidente che per visualizzare una cellula in MRI è necessaria una gran quantità di Gd che è stato stimato dalla relazione: n=10exp9/r1 [3]. Su questa base la ricerca si è orientata verso la progettazione di vettori in grado di "targettare" con una buona affinità epitopi presenti ad alta concentrazione la cui espressione fosse rappresentativa della patologia di interesse. Target di interesse in ambito oncologico sono per esempio la fibrina e la fibronectina nella ECM di molti tumori solidi che vengono riconosciuti da specifiche sequenze peptidiche. In questo senso è attualmente in una fase avanzata di clinical trial un GBCA per la fibronectina, che viene pertanto a rappresentare il primo agente di imaging molecolare per MRI nella pratica clinica [4]. La ricerca ha prodotto, negli ultimi decenni, un numero molto elevato di GBCA con un eccellente grado di riconoscimento molecolare ovvero di sistemi responsivi in grado di riportare su specifiche attività enzimatiche o di altri parametri caratterizzanti la regione anatomica in cui vengono a distribuirsi [5]. Nel contesto delle applicazioni di imaging molecolare, un altro problema riguarda il fatto che la variazione del tempo di rilassamento dei protoni dell'acqua non può essere utilizzato come reporter della responsività del GBCA se non si ha una misura indipendente della sua concentrazione, problema di difficile soluzione per le osservazioni *in vivo*. Molti approcci sono stati esplorati per trovare una soluzione a questo problema, spesso ricorrendo a sistemi duali dove, oltre al GBCA, ci sia un altro reporter osservabile con un'altra tecnica di imaging (PET, SPECT o imaging ottico) il cui segnale fornisca l'informazione necessaria per determinare la concentrazione locale del sistema.
Queste problematiche hanno spinto i ricercatori a sviluppare altre classi di agenti di contrasto per MRI sia utilizzando particelle a base di ossidi di ferro (SPIO) con interessanti proprietà superparamagnetiche [6] oppure a considerare specie contenenti eteronuclei come il fluoro, il deuterio, o il carbonio-13. Nel contesto di questi sviluppi una classe di MdC che sta riscontrando un notevole interesse è quella rappresentata dagli agenti CEST (Chemical Exchange Saturation Transfer) [7]. Le immagini MRI-CEST si basano sulla presenza di specie chimiche con gruppi contenenti protoni mobili, in scambio lento/intermedio sui tempi della scala NMR, le cui risonanze vengono irradiate con un secondo campo di radiofrequenze in modo che il trasferimento di questi protoni "saturati" al segnale dell'acqua di "bulk" generi una diminuzione del suo segnale e quindi una ipointensità nella corrispondente immagine MRI (Fig. 2).
Ci sono ovviamente molte specie endogene che possono essere sfruttate per generare immagini

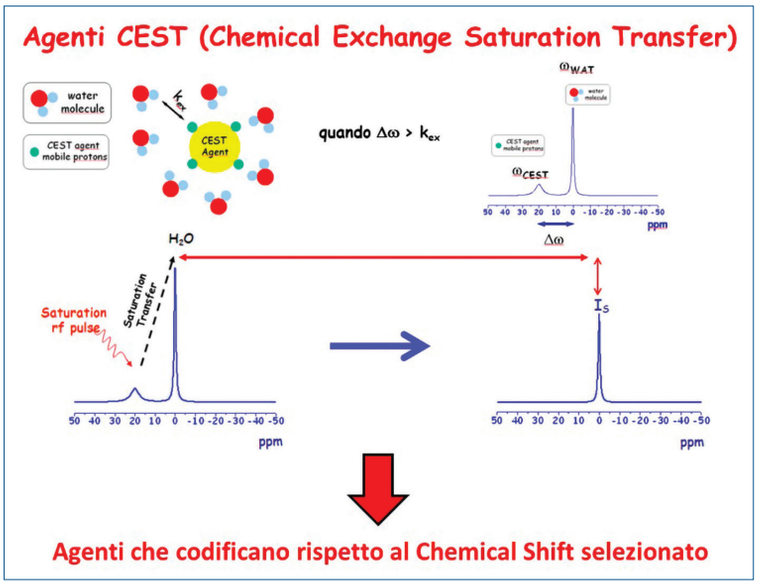


Fig. 2 - Rappresentazione schematica dell'effetto CEST generato dal trasferimento di magnetizzazione saturata al segnale dell'acqua a seguito di scambio chimico

CEST: selezionando l'opportuna rf corrispondente al chemical shift dei protoni mobili si viene ad "interrogare" il sistema specificatamente rispetto alla specie chimica di interesse. È un importante passo in avanti rispetto al contrasto generato nelle immagini T1-pesate dagli MdC paramagnetici per i quali non è possibile identificare singoli contributi, su target diversi nella stessa regione anatomica, in quanto il loro effetto viene a sommarsi diventando indistinguibili sul rilassamento dei protoni dell'acqua. La procedura CEST ha generato molti nuovi MdC che sono raggruppati in classi diverse, quali dia-CEST, para-CEST, Lipo-CEST, etc. Tra i dia-CEST un buon interesse è stato riscontrato dall'impiego di sostanze, già in uso come MdC per raggi X, che contengono protoni mobili nella loro struttura. È il caso della molecola di iopamidolo che contiene, oltre a diversi gruppi alcolici, due funzioni ammidiche che risuonano rispettivamente a 5,4 e 4,9 ppm dal segnale dell'acqua e che mostrano valori leggermente diversi di K_{ex} in funzione del pH [8]. Confrontando la loro risposta CEST è stato possibile mettere a punto un metodo raziometrico che porta alla mappatura del pH nella regione di interesse, informazione particolarmente rilevante nel caso di lesioni tumorali dove l'aumentata glicolisi delle cellule crea un marcato abbassamento del pH nello spazio extracellulare dove viene a distribuirsi il MdC. Molta attenzione è stata anche dedicata allo sviluppo di agenti para-CEST in quanto il grande shift delle risonanze nei sistemi paramagnetici permette di stare nelle condizioni di scambio lento/intermedio sfruttando quindi alti valori di K_{ex}, che sono il principale determinante del trasferimento di saturazione che sta alla base dell'effetto CEST [9]. Le applicazioni sono innumerevoli. Per esempio si può osservare la distribuzione *in vivo* di cellule labellate con due agenti paraCEST diversi (uno a base di un complesso di Eu-(III) e uno analogo a base Yb(III).

Come accennato sopra, l'applicazione CEST si è sviluppata molto nella direzione della visualizzazione di specifici metaboliti la cui concentrazione può essere un'informazione importante da un punto di vista diagnostico. Così si sono svliuppati il LactCEST (per il lattato), il GluCEST (per il glutammato) il GlucoCEST (per il glucosio) etc. In particolare la risonanza a 3,5 ppm dall'acqua è stata presa come riferimento per l'APT (Amide Proton Transfer) [10] che riporta su peptidi e proteine (con un buon livello di mobilità), la cui risposta CEST risulta particolarmente utile nella caratterizzazione di patologie oncologiche e

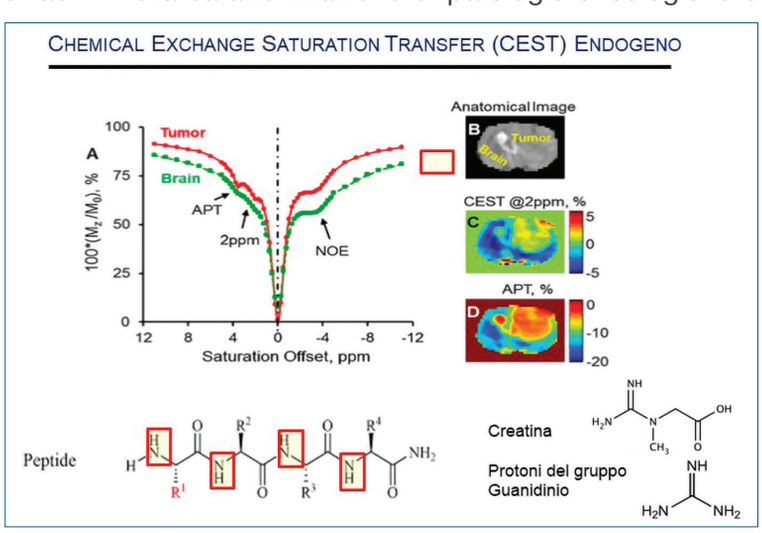


Fig. 3 - Spettro-Z (variazione dell'entità del trasferimento di magnetizzazione saturata da protoni mobili sul segnale dell'acqua) di voxel della regione cerebrale e visualizzazione nell'immagine MR

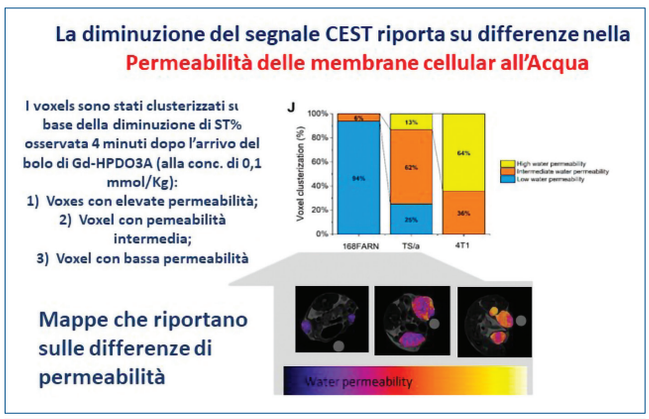


Fig. 4 - Effetto della somministrazione di un GBCA sull'immagine CEST del tumore. Vengono confrontati gli effetti su tre modelli a diversa aggressività

nel monitoraggio del loro trattamento terapeutico. Il segnale della creatina e di diversi gruppi amminici va sotto l'esperimento noto come CEST@2ppm, molto utile per ragioni pratiche perché non comporta complicazioni sperimentali associate alla presenza di NOE nella regione simmetrica del segnale dell'acqua che possono disturbare la misura del ST dalla risonanza di interesse (Fig. 3).

Un recente sviluppo ha riguardato la possibilità di estrarre nuove informazioni diagnostiche attraverso l'integrazione dell'impiego dei GBCA e l'acquisizione delle immagini CEST di molecole endogene [11]). In pratica si va sfruttare l'effetto della riduzione del T1 dell'acqua sul segnale CEST endogeno andando a confrontare l'immagine CEST pre-contrasto con quella post-contrasto. L'acqua proveniente dai vasi e dalla regione extracellulare in cui viene a trovarsi il GBCA entrando nello spazio citoplasmatico in cui si trovano le molecole CEST andrà a ridurre l'entità del "Saturation Tranfer" che dipende dal T1 dei protoni dell'acqua oltre che dalla K_{ex}. Quindi questo approccio permette di conoscere l'entità dello scambio di acqua attraverso le membrane cellulari, scambio che avviene sia attraverso trasportatori dedicati come le acquaporine, sia attraverso trasportatori di nutrienti, ioni e metaboliti vari. Questi trasportatori risultano particolarmente attivati nelle cellule tumorali la cui attività metabolica può essere pertanto valutata dall'entità dello scambio dell'acqua tra il comparto extracellulare e quello intracellulare (Fig. 4).

Questo approccio è particolarmente interessante 1) perché offre la possibilità di accedere ad un nuovo biomarcatore quale la permeabilità all'acqua delle membrane cellulari e 2) perché è immediatamente traslabile sui tomografi operanti nella clinica.

Concludendo si può senz'altro affermare che l'approccio all'imaging molecolare mediante MRI è ancora molto promettente grazie alle infinite soluzioni che l'approccio molecolare alle scienze della vita sta offrendo ai ricercatori. Questi percorsi continueranno a marcare la centralità della metodica MRI nell'affrontare problematiche mediche complesse, sempre più finalizzate alla visione della Medicina Molecolare.

BIBLIOGRAFIA

[1] J.S. Cohen, S. Aime, *Substantia*, 2026, **10**, 51.
[2] J. Wahsner, E.M. Gale *et al., Chem. Rev.*, 2019, **119**, 957.
[3] S. Aime, C. Cabella *et al., J. Magn. Reson. Imaging*, 2002, **16**, 394.
[4] Z.R. Lu, V. Laney, Y. Li, *Acc. Chem. Res.*, 2022, **55**, 2833.
[5] D.V. Hingorani, A.S. Bernstein, M.D. Pagel. *Contrast Media Mol Imaging*, 2015, **10**, 245.
[6] J.W.M. Bulte, D.L. Kraitchman, *NMR in Biomedicine*, 2004, **17**, 484.
[7] B. Wu, G. Warnock *et al.*, *EJNMMI Phys.*,2016, **19**, 39.
[8] D.L. Longo, F. Michelotti *et al., Invest Radiol.*, 2016, **51**, 155.
[9] A.D. Sherry, D. Delli Castelli *et al.*, *NMR Biomed.*, 2023, **36**, e4698, DOI: **https://doi.org/10.1002/nbm.4698**.
[10] J. Zhou, M. Zaiss *et al., Magn. Reson. Med.*, 2022, **88**, 546.
[11] E. Di Gregorio, C. Papi *et al., Angew. Chem. Int. Ed.*, 2024, **63**, e202313.

Molecular Magnetic Resonance Imaging

The use of Contrast Agents adds important physio-pathological information to the superb anatomical resolution of MR Images. The most common ones are paramagnetic Gd(III) complexes. Chemistry has provided other modalities to generate contrast. A recent development exploits the paramagnetic effect on endogenous signals to inform about the permeability of cell membranes.

Matteo Calvaresi
Dipartimento di Chimica “Giacomo Ciamician”
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna
matteo.calvaresi3@unibo.it

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.18

PROTEINE COME “CAVALLI DI TROIA” PER IL TRASPORTO DI NANOPARTICELLE MOLECOLARI

Le nanoparticelle molecolari (NpM), come fullereni e carborani, sono sistemi ben definiti con proprietà teranostiche avanzate ma limitate da scarsa solubilità e stabilità in ambiente fisiologico. L’utilizzo di proteine come “cavalli di Troia” ne migliora la biodisponibilità, il targeting e le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche, offrendo una strategia promettente per applicazioni biomediche avanzate.

Le nanoparticelle molecolari (NpM) costituiscono una classe di nanomateriali che si distinguono dalle nanoparticelle tradizionali per una caratteristica fondamentale: sono entità molecolari ben definite, dotate di struttura e formula chimica precise, analogamente alle molecole discrete [1]. Le NpM risultano particolarmente interessanti poiché presentano proprietà altamente riproducibili, consentono uno studio e una progettazione a livello molecolare, possono essere funzionalizzate in modo controllato e combinano le caratteristiche tipiche delle molecole (definizione strutturale) con quelle delle nanoparticelle (dimensioni e proprietà chimico-fisiche peculiari).

Tra queste, fullereni e carborani rappresentano esempi paradigmatici [1], grazie alla loro architettura a gabbia e alle loro proprietà intrinseche, che trovano applicazione in nanomedicina e teranostica. In particolare, la possibilità di incorporare o coordinare elementi del blocco d e f, come nei fullereni metalloendoedrici e nei metallocarborani, amplia significativamente il loro spettro applicativo. Tali sistemi possono essere impiegati nella generazione di specie reattive dell’ossigeno per terapie fotodinamiche e sonodinamiche, nella conversione di radiazione elettromagnetica in calore per applicazioni termoterapiche, nonché in radioterapia, chemioterapia e terapie avanzate anticancro, come la terapia a cattura neutronica [1]. Parallelamente, queste NpM presentano anche proprietà intrinseche di imaging multimodale: possono mostrare segnali Raman intensi, fluorescenza o effetti fotoacustici, e fungere da agenti di contrasto per tecniche quali tomografia computerizzata, risonanza magnetica, PET e SPECT [1].

Nonostante questo notevole potenziale, il loro utilizzo è limitato da problematiche rilevanti, tra cui la scarsa solubilità in ambiente acquoso, la tendenza all’aggregazione, la dipendenza delle loro proprietà dal microambiente fisiologico, l’assorbimento cellulare aspecifico e proprietà farmacocinetiche non ottimali. Diversi sistemi di rilascio sono stati sviluppati per veicolare le NpM in ambiente fisiologico, ma presentano ancora importanti limitazioni, tra cui:

i) procedure sintetiche complesse;
ii) eterogeneità in dimensioni, forma e proprietà superficiali;
iii) potenziale tossicità;
iv) stabilità limitata;
v) elevati costi di produzione
vi) bassa specificità e penetrazione tissutale;
vii) immunogenicità.

In questo contesto, l’utilizzo di proteine come vettori supramolecolari emerge come una strategia innovativa ed efficace [2-7]. Questo approccio, noto come paradigma del “cavallo di Troia”, sfrutta la

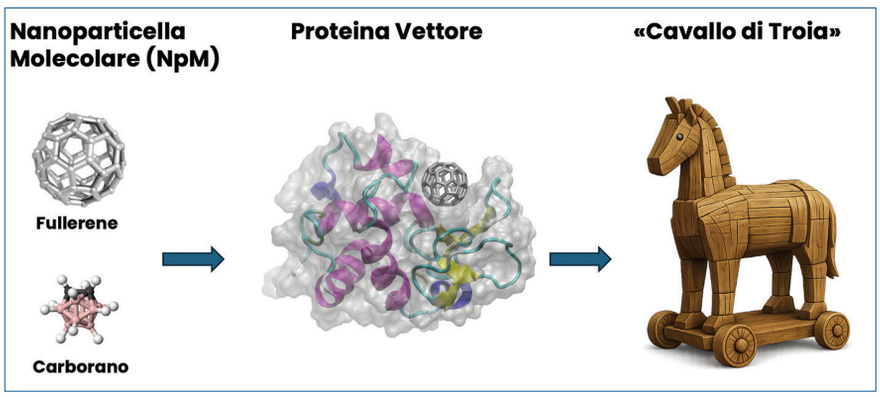


Fig. 1 - Proteine come "Cavalli di Troia" per il Trasporto di Nanoparticelle Molecolari

capacità naturale delle proteine di trasportare molecole esogene in ambiente fisiologico, mantenendo la propria identità biologica (Fig. 1).

Proteine come vettori supramolecolari: principi generali

Le proteine rappresentano vettori ideali per il trasporto supramolecolare di NpM grazie alla loro biocompatibilità, solubilità e versatilità strutturale. Agendo come "cavalli di Troia", migliorano la solubilità e la biodisponibilità delle NpM [2-7], le proteggono dalla degradazione e dal riconoscimento immunitario e ne modulano l'assorbimento cellulare, favorendone l'accumulo nei tessuti bersaglio [2-7].
Un aspetto chiave è che l'incorporazione della NpM avviene tramite interazioni non covalenti [2-7], preservando sia la struttura della proteina sia quella della nanoparticella. Ciò evita modifiche chimiche invasive che potrebbero alterare le proprietà intrinseche delle NpM (ad esempio le proprietà elettroniche dei fullereni) e consente di mantenere l'identità biologica della proteina.
L'interazione supramolecolare tra proteine e NpM è governata da tre principi fondamentali [2-7]: complementarità geometrica, complementarità chimica e pre-organizzazione strutturale.
Le proteine possiedono tasche e cavità in grado di ospitare NpM di diverse dimensioni e forme; la varietà degli amminoacidi consente l'instaurarsi di molteplici interazioni non covalenti (legami a idrogeno, interazioni elettrostatiche, idrofobiche e π-π); infine, l'elevato grado di pre-organizzazione strutturale riduce il costo entropico del legame, favorendo la formazione del complesso.

Interazioni tra proteine e NpM

I fullereni, costituiti da gabbie carboniose, interagiscono con le proteine principalmente tramite interazioni idrofobiche e di π-π con residui aromatici, oltre a possibili interazioni catione-π e anione-π [2-5, 8]. Nei fullereni metalloendoedrici il trasferimento elettronico intramolecolare dagli atomi metallici incapsulati alla gabbia induce una distribuzione di carica sulla superficie del fullerene, modificando significativamente le modalità di interazione con le proteine [9]. In questi sistemi, le interazioni elettrostatiche, trascurabili nei fullereni C_{60} e C_{70}, diventa-

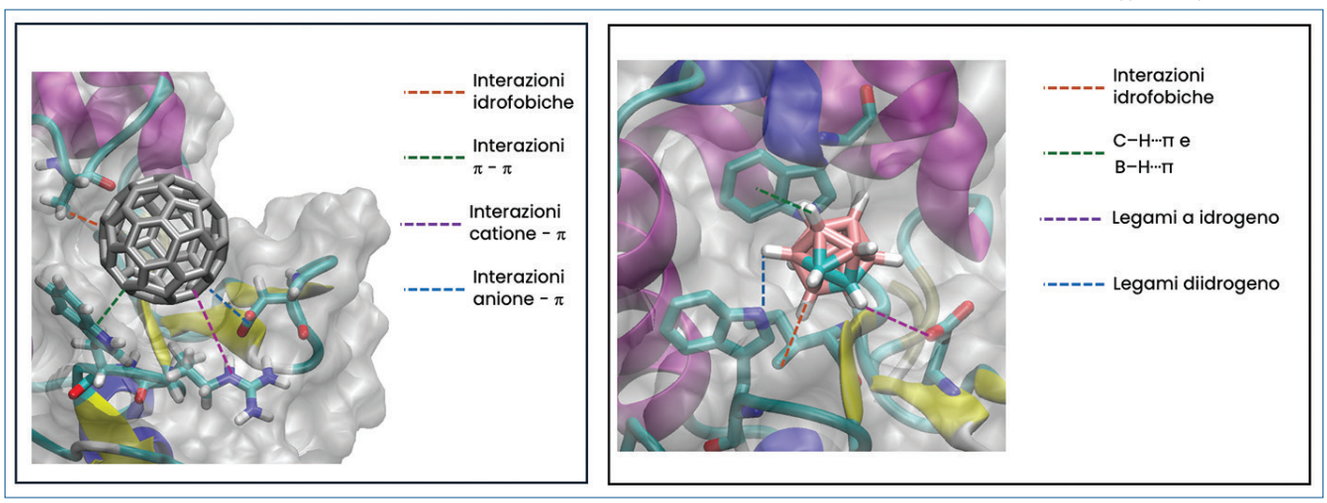


Fig. 2 - Interazioni proteine-NpM

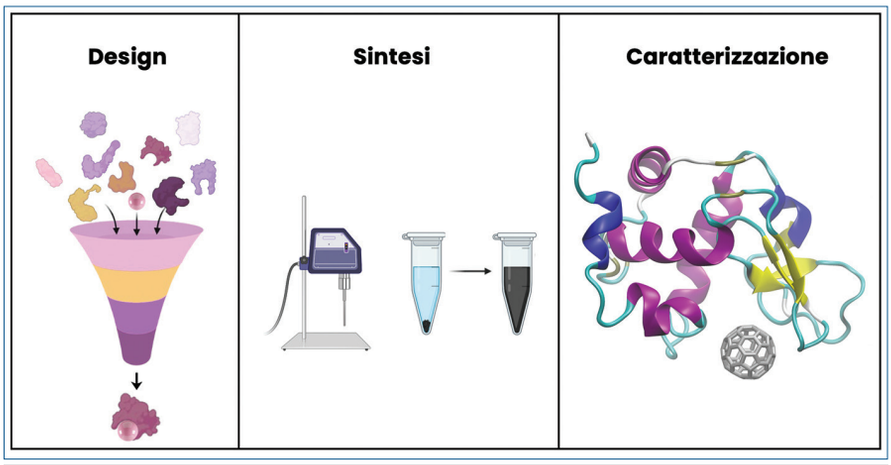


Fig. 3 - Design, sintesi e caratterizzazione dei complessi proteina-NpM

no rilevanti [9]. Nei derivati funzionalizzati dei fullereni, la modificazione chimica della gabbia tende a ridurre le interazioni π-π e idrofobiche, aumentando il contributo di legami a idrogeno e interazioni elettrostatiche, quali i ponti salini [10].
I carborani, grazie alla loro struttura poliedrica compatta e pseudo-sferica, si adattano efficacemente a piccole cavità proteiche idrofobiche [6, 7]. Essi interagiscono inoltre con residui aromatici tramite interazioni C-H···π e B-H···π [6, 7]. Oltre ai legami a idrogeno classici mediati dai protoni acidi dei gruppi C-H, i carborani possono formare legami diidrogeno, in cui gli idrogeni idridici dei gruppi B-H interagiscono con donatori di legame a idrogeno presenti nelle proteine, ampliando ulteriormente il loro repertorio di interazioni [6, 7] (Fig. 2).

Design, sintesi e caratterizzazione dei complessi proteina-NpM

L'identificazione della proteina più adatta al trasporto di una NpM rappresenta una sfida complessa. In questo contesto, il *reverse docking* costituisce uno strumento efficace per analizzare database proteici e selezionare i candidati più promettenti. Il *docking* molecolare consente di stimare l'affinità di legame e di prevedere le modalità di interazione, permettendo una progettazione razionale dei complessi proteina-NpM. È inoltre possibile sottoporre a screening virtuale database proteici per individuare proteine in grado di riconoscere una specifica NpM [3, 6, 11].
Una volta identificata la proteina trasportatrice, la sintesi degli addotti proteina-NpM viene generalmente condotta mediante un approccio eterofasico assistito da ultrasuoni, al fine di superare l'insolubilità in acqua di fullereni e carborani [2-5, 7]. In tale sistema, le NpM sono utilizzate in forma solida, mentre le proteine sono disciolte in soluzione acquosa tamponata. L'ultrasonicazione consente una dispersione transiente delle NpM in unità monomolecolari, che possono essere catturate dalle proteine. Una volta cessato lo stimolo, le NpM rimangono confinate all'interno della proteina, formando addotti durevoli [2-5, 7]. La miscela viene quindi purificata mediante centrifugazione per rimuovere eventuali aggregati insolubili.
La caratterizzazione dei complessi proteina-NpM si basa su tecniche standard per lo studio delle interazioni proteina-ligando, tra cui cristallografia a raggi X, risonanza magnetica nucleare (NMR), spettrometria di massa, microscopie AFM e TEM, scattering dinamico della luce (DLS), elettroforesi e spettroscopie ottiche (UV-Vis, fluorescenza, dicroismo circolare) [2-5, 7] (Fig. 3).

Stabilità e solubilità

L'incorporazione delle NpM nelle proteine consente la loro dispersione in ambiente acquoso in forma monomolecolare, prevenendo l'aggregazione. Le proteine forniscono inoltre protezione sterica, aumentando la stabilità del sistema in condizioni fisiologiche.

Internalizzazione cellulare e targeting

Le NpM trasportate da proteine mantengono l'identità biologica del vettore, evitando la formazione di corone proteiche e consentendo un controllo più preciso dell'assorbimento cellulare. Proteine come albumina, transferrina e ferritina, i cui recettori sono sovra-espressi in cellule tumorali, possono favorire un indirizzamento selettivo. La proteina vettore può inoltre influenzare la localizzazione subcellulare della NpM.

Proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche

Le proprietà ADMET delle NpM possono essere modulate tramite la scelta della proteina ospite. Proteine con lunga emivita prolungano il tempo di circolazione,

mentre altre favoriscono una eliminazione più rapida. Inoltre, alcune proteine possono mediare il trasporto attraverso barriere fisiologiche, come la barriera emato-encefalica.

Traslabilità clinica

L'approccio del "cavallo di Troia" presenta vantaggi rilevanti, tra cui l'assenza di modifiche chimiche invasive, la conservazione della struttura proteica e la possibilità di sfruttare il tropismo naturale delle proteine. Le metodologie di preparazione sono compatibili con protocolli GMP, rendendo questa strategia promettente per la traslazione clinica e la medicina personalizzata (Fig. 4).

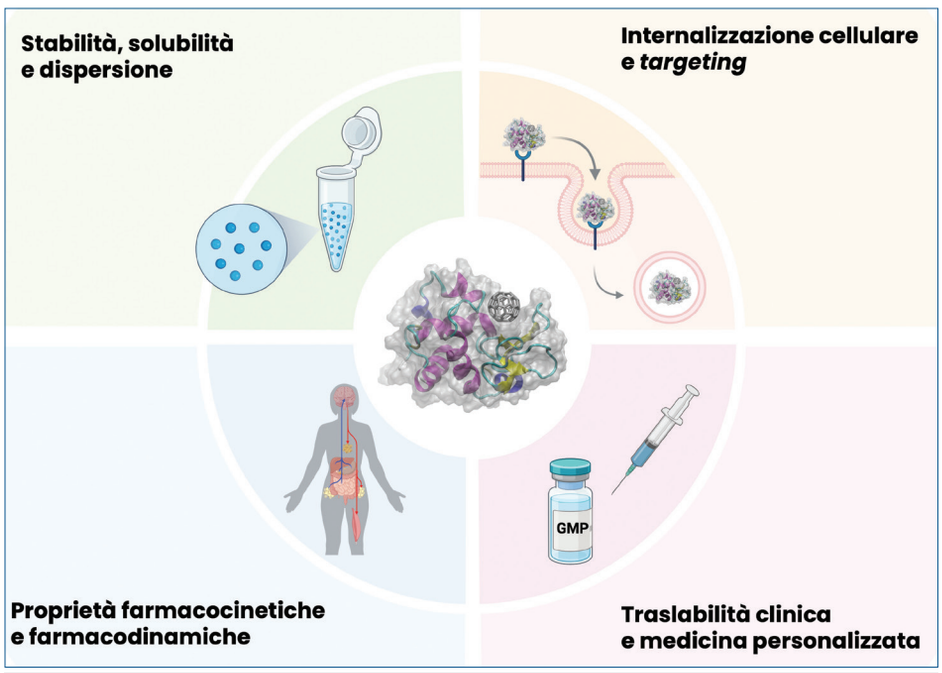


Fig. 4 - Vantaggi dell'approccio "cavallo di Troia" proteico per la dispersione di NpM

Conclusioni

L'utilizzo di proteine come "cavalli di Troia" per il trasporto di nanoparticelle molecolari rappresenta una strategia innovativa per superare le principali limitazioni delle NpM in ambito biomedico. In particolare, fullereni e carborani traggono notevoli benefici da questo approccio, che ne migliora solubilità, stabilità, *targeting* e proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche.

La combinazione di chimica supramolecolare e biologia molecolare apre la strada allo sviluppo di piattaforme teranostiche avanzate, con importanti prospettive nella medicina di precisione.

BIBLIOGRAFIA

[1] M. Di Giosia, F. Zerbetto *et al.*, *Acc. Mater. Res.*, 2021, **2**, 594.
[2] M. Calvaresi, F. Arnesano *et al.*, *ACS Nano*, 2014, **8**, 1871.
[3] M. Di Giosia, P.H.H.H. Bomans *et al.*, *Nanoscale*, 2018, **10**, 9908.
[4] A. Soldà, A. Cantelli *et al.*, *J. Mater. Chem. B*, 2017, **5**, 6608.
[5] M. Di Giosia, A. Soldà *et al.*, *Adv. Funct. Mater.*, 2021, **31**, 2101527.
[6] T.D. Marforio, E.J. Mattioli *et al.*, *Nanomaterials*, 2023, **13**, 1770.
[7] T.D. Marforio, A. Carboni *et al.*, *J. Colloid Interface Sci.*, 2026, **708**, 139798.
[8] M. Calvaresi, A. Bottoni *et al.*, *J. Phys. Chem. C*, 2015, **119**, 28077.
[9] F. Bologna, E.J. Mattioli *et al.*, *ACS Omega*, 2018, **3**, 13782.
[10] K. Malarz, J. Korzuch *et al.*, *Int. J. Nanomedicine*, 2023, **18**, 1709.
[11] M. Calvaresi, F. Zerbetto, *ACS Nano*, 2010, **4**, 2283.

Proteins as "Trojan Horses" for the Delivery of Molecular Nanoparticles

Molecular nanoparticles (MNPs), such as fullerenes and carboranes, show remarkable theranostic potential but are limited by poor solubility, aggregation, and suboptimal pharmacokinetics. Protein-based "Trojan horse" strategies enhance their stability, bioavailability, and targeting, enabling controlled delivery and improved biomedical performance.

Alessandro Maiocchi
Bracco SpA, Milano
alessandro.maiocchi@bracco.com

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.22

IMAGING MOLECOLARE E DIAGNOSTICA DI PRECISIONE

La diagnostica di precisione integra imaging molecolare, biologia e analisi computazionale per caratterizzare la malattia a livello subcellulare. I radiotraccianti, progettati bilanciando proprietà chimiche e biologiche, consentono la quantificazione in vivo dei processi patologici. Le applicazioni cliniche spaziano da oncologia a neurologia e cardiologia.

Introduzione

La diagnostica di precisione sta ridefinendo la medicina contemporanea, spostando il focus dalla media di popolazione alla caratterizzazione biologica del singolo paziente. Tale evoluzione è resa possibile dalla convergenza tra biologia molecolare, imaging multimodale e analisi computazionale, che consente di identificare fenotipi patologici a livello cellulare e subcellulare. In questo scenario, l'imaging molecolare rappresenta una tecnologia cardine, poiché permette di visualizzare e quantificare *in vivo*, processi biologici non accessibili con l'imaging anatomico convenzionale, quali, ad esempio, metabolismo del glucosio, espressione recettoriale e attivazione immunitaria. Una rappresentazione dei principali meccanismi di imaging molecolare è riportata in Fig. 1. L'imaging medico è intrinsecamente multimodale: TC e RM offrono elevata risoluzione spaziale e contesto anatomico, PET e SPECT garantiscono elevata sensibilità per i processi molecolari, mentre ecografia e imaging ottico apportano rispettivamente informazione in tempo reale nel compartimento vascolare e altissima sensibilità, sebbene con limitata profondità di penetrazione. La complementarità tra queste tecniche ha favorito la diffusione di sistemi ibridi, come PET/TC e PET/RM, che integrano informazione funzionale e anatomica in un singolo quadro diagnostico, migliorando accuratezza diagnostica e valore decisionale clinico [1].

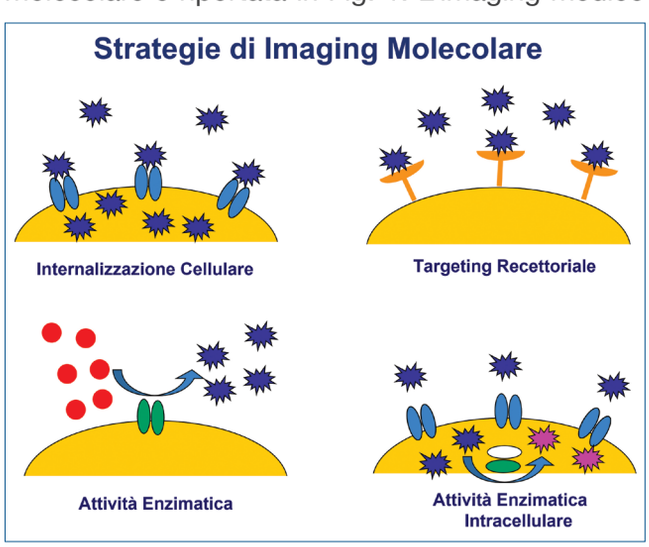


Fig. 1 - I principali meccanismi dell'imaging molecolare

Gli agenti per l'imaging molecolare

Lo sviluppo di agenti per imaging molecolare è un processo intrinsecamente interdisciplinare, collocato all'interfaccia tra chimica organica, radiochimica, biologia molecolare e medicina traslazionale. La tipologia di prodotti che in clinica meglio si adatta al paradigma dell'imaging molecolare è quella dei radiotraccianti. Un radiotracciante è una molecola marcata con un radionuclide che emette radiazioni rilevabili dall'esterno. Dopo somministrazione, si distribuisce nell'organismo in base a specifici processi biologici o bersagli molecolari. Il segnale emesso viene acquisito con tecniche come PET o SPECT, permettendo di visualizzare e quantificare tali processi *in vivo*.
Dal punto di vista chimico, un agente per l'imaging molecolare deve garantire elevata affinità per il target biologico, stabilità metabolica, farmacocinetica compatibile con l'emivita del radionuclide e resa di radiomarcatura elevata in condizioni blan-

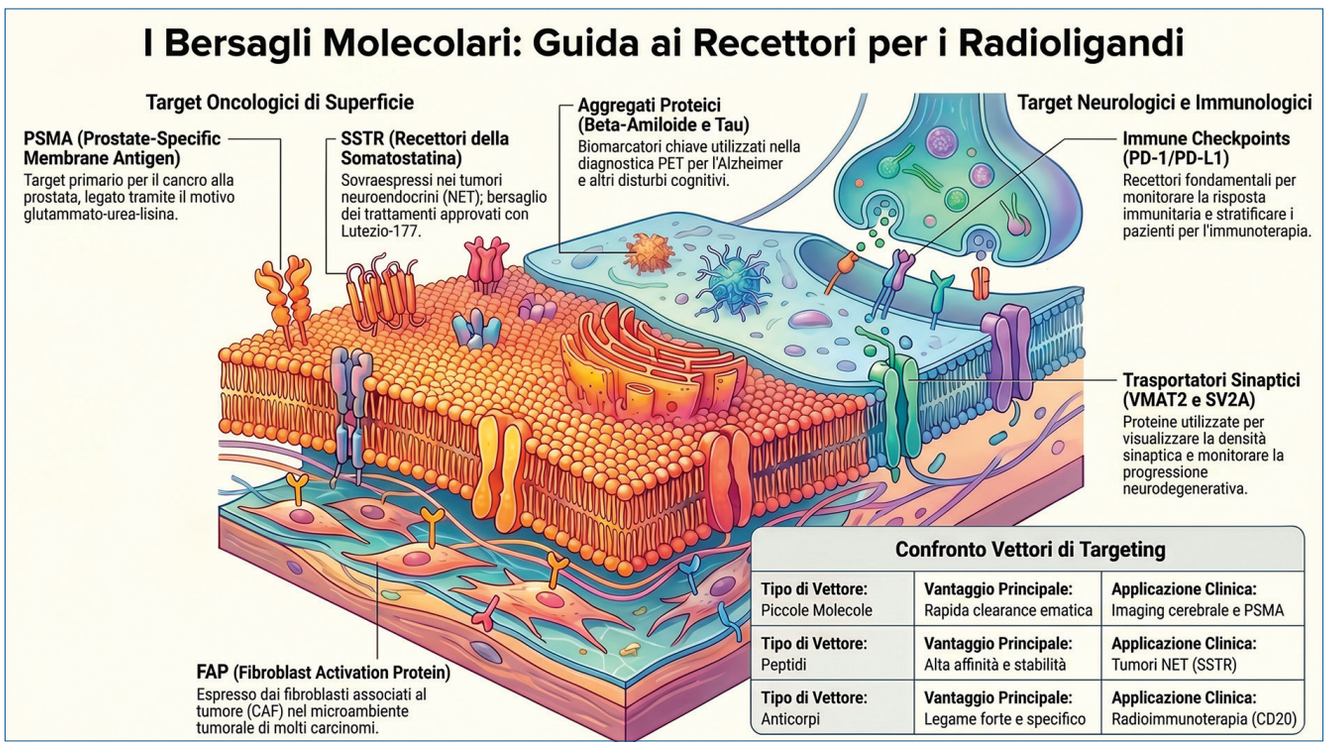


Fig. 2 - Bersagli molecolari e vettori di targeting

de. Tali requisiti sono particolarmente stringenti nei radiofarmaci PET, in cui isotopi come ^{18}F, ^{68}Ga, ^{64}Cu e ^{89}Zr impongono vincoli specifici di accessibilità sintetica. Più recentemente, lo sviluppo delle reazioni click bioortogonali ha enormemente migliorato la modularità e la riproducibilità dei processi di radiomarcatura favorendo l'esplorazione di strutture molecolari a complessità crescente, ampliando lo spazio chimico accessibile per la generazione di nuovi radiotraccianti con proprietà molecolari ottimizzate [2].

Nei radiotraccianti destinati a PET e SPECT, l'obiettivo non è soltanto garantire un'elevata selettività di legame verso il bersaglio biologico, ma tradurre tale riconoscimento molecolare in un segnale fisico stabile, quantitativamente interpretabile e riproducibile *in vivo*.

Negli ultimi anni, la progettazione si è quindi evoluta da un approccio *ligand-driven* verso una strategia integrata, nella quale architettura molecolare, proprietà di trasporto e microambiente tissutale sono determinanti critici della *performance*. In questo contesto, piccole molecole favoriscono una rapida penetrazione tissutale e una *clearance* veloce, risultando compatibili con radionuclidi a breve emivita, mentre vettori macromolecolari, come frammenti anticorpali o anticorpi interi, richiedono isotopi a vita più lunga per mantenere coerenza tra cinetica biologica e decadimento radioattivo. Al variare delle dimensioni molecolari del radiotracciante si aggiunge anche la complessità di prevedere gli effetti dei fenomeni di trasporto, in particolare per l'imaging dei tumori solidi dove perfusione, permeabilità vascolare, composizione della matrice extracellulare e pressione interstiziale possono determinare una distribuzione non uniforme e non prevedibile del tracciante con conseguente effetto sulla qualità della stima della densità del target biologico di riferimento. Nonostante queste complessità, le strategie più recenti sviluppatesi nel contesto dell'imaging molecolare oncologico, si stanno orientando verso bersagli del microambiente tumorale, come *immune checkpoints*, FAP (Fibroblast Activation Protein) e ipossia. Una rappresentazione sintetica dei bersagli molecolari di maggior impatto clinico è riportata in Fig. 2.

Un paradigma distinto ma estremamente interessante è rappresentato dagli agenti di contrasto ecografico basati su microbolle, nei quali il segnale deriva da oscillazioni acustiche non lineari piutto-

sto che da decadimento radioattivo. Sistemi come BR55, microbolle lipidiche funzionalizzate per VEGFR2, consentono un targeting intravascolare diretto dell'endotelio angiogenico. La loro dimensione micrometrica impedisce l'extravasazione e riduce l'influenza dei fenomeni di trasporto tissutale, permettendo una valutazione più diretta della densità recettoriale endoteliale [3].
Il culmine della diagnostica molecolare è rappresentato dalla Radioteranostica, un concetto che fonde diagnosi e terapia utilizzando la stessa molecola. In questo scenario, un radioisotopo emettitore di positroni (per la PET) o di raggi gamma (per la SPECT) viene inizialmente utilizzato per visualizzare la lesione; successivamente, viene sostituito con un radionuclide terapeutico emettitore di particelle β (^{90}Y, ^{177}Lu, ^{131}I) per distruggere le cellule tumorali tramite danni irreparabili al DNA [4].
Le particelle α (^{225}Ac) sono particolarmente promettenti grazie al loro elevato trasferimento lineare di energia (LET) e al raggio d'azione ridotto, che minimizza i danni ai tessuti sani circostanti. Questa precisione permette di trattare micrometastasi che non rispondono alle terapie convenzionali.

Applicazioni cliniche dell'imaging molecolare

L'impiego degli agenti di imaging molecolare va interpretato in relazione alla modalità fisica di rilevazione del segnale e al quesito clinico. In medicina nucleare, PET e SPECT offrono elevata sensibilità e una solida base quantitativa, consentendo di correlare il segnale alla concentrazione del radiotracciante e, in molti casi, di derivare parametri cinetici biologicamente interpretabili. La risonanza magnetica fornisce un'eccellente risoluzione spaziale e un dettagliato contesto anatomico, ma si basa su meccanismi di contrasto indiretti ed è meno sensibile ai processi molecolari. L'ecografia, con microbolle mirate, permette una visualizzazione dinamica del compartimento vascolare, mentre l'imaging ottico garantisce elevata sensibilità ma limitata penetrazione tissutale. L'integrazione di queste tecniche in sistemi ibridi, come PET/TC e PET/RM, consente una caratterizzazione più completa della malattia, combinando informazione anatomica e funzionale in una singola piattaforma diagnostica [1].
In questo contesto, la diagnostica di precisione si configura come un framework clinico operativo che supporta diagnosi, stratificazione prognostica, selezione terapeutica e monitoraggio longitudinale. Il nucleo di questo paradigma è rappresentato dall'imaging molecolare basato su radiotraccianti e, spesso, da approcci teranostici nei quali un medesimo bersaglio biologico è utilizzato sia per l'identificazione sia per il trattamento della malattia. Il valore clinico risiede nella capacità di allineare la biologia del tracciante con la domanda clinica, minimizzando il deposito *off-target* e ottimizzando sicurezza ed efficacia. Inoltre, i requisiti cinetici divergono tra diagnostica e terapia: i traccianti diagnostici devono mostrare rapida distribuzione e *clearance*, mentre quelli terapeutici devono permanere a lungo nella lesione per erogare una dose efficace. Questa distinzione rende evidente che la diagnostica di precisione non coincide con la mera acquisizione di immagini migliori, ma con la costruzione di un sistema decisionale fondato sulla biologia del bersaglio, sulla farmacocinetica del radiofarmaco e sulle caratteristiche individuali della malattia [5].
L'oncologia rappresenta il principale ambito applicativo, grazie all'elevata eterogeneità molecolare dei tumori e alla disponibilità di bersagli recettoriali ben caratterizzati. In questo contesto, la PET con PSMA ha modificato la gestione del carcinoma prostatico, migliorando la rilevazione di lesioni primarie e metastatiche e influenzando le decisioni terapeutiche. Nei *workflow* teranostici, l'imaging consente di confermare l'espressione del bersaglio, stimarne la distribuzione e selezionare i pazienti candidabili a terapie con radiofarmaci [6].
In neurologia, l'imaging molecolare riveste un ruolo crescente, in quanto molte patologie del sistema nervoso centrale sono caratterizzate da alterazioni biologiche precoci non rilevabili con tecniche strutturali. L'imaging di amiloide e tau nell'Alzheimer consente la valutazione *in vivo* del deposito proteico e supporta la diagnosi differenziale, mentre nei disordini parkinsoniani traccianti dopaminergici permettono di investigare la funzionalità nigro-striatale. In neuro-oncologia, i traccianti amminoacidici migliorano la definizione delle lesioni e la distinzione tra recidiva tumorale e modificazioni post-terapia. In questo senso, l'imaging molecolare colma il divario tra fenotipo clinico e substrato biologico.

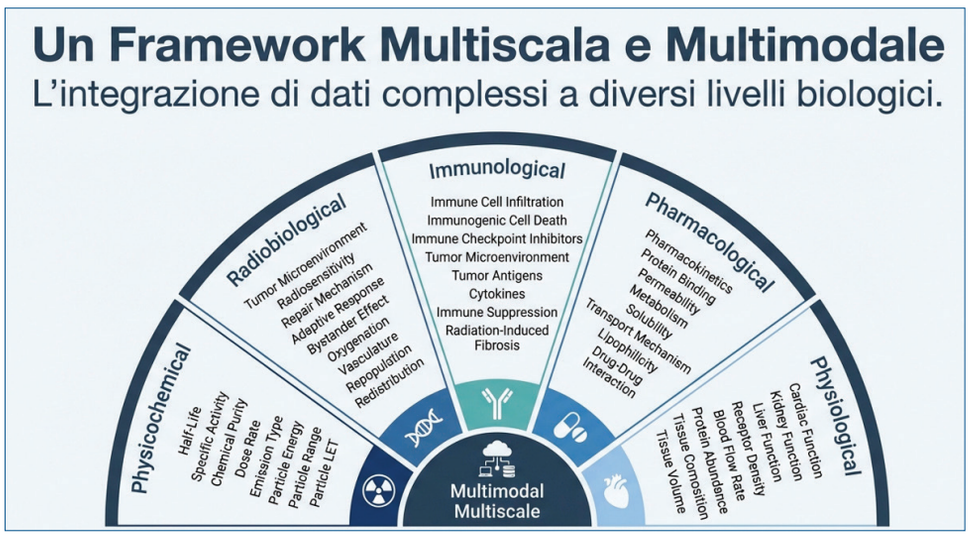


Fig. 3 - Ottimizzazione attraverso l'integrazione di dati chimici, biologici e fisiologici

In ambito cardiovascolare, sebbene l'utilizzo sia quantitativamente inferiore, l'impatto clinico è crescente. La PET consente di studiare perfusione miocardica, flusso coronarico, infiammazione e infezione, permettendo di identificare processi patologici in fase precoce. Applicazioni rilevanti includono l'attività infiammatoria della placca aterosclerotica, la sarcoidosi cardiaca e le infezioni valvolari o associate a dispositivi.

Infine, l'integrazione tra radiomica e intelligenza artificiale sta ampliando in modo sostanziale il contenuto informativo delle immagini, trasformando i dati di imaging in una sorgente quantitativa ad alta dimensionalità. In questo contesto, l'estrazione automatizzata di caratteristiche radiomiche consente di catturare eterogeneità intratumorale, organizzazione tissutale e pattern fenotipici non apprezzabili con l'analisi visiva convenzionale, mentre gli algoritmi di machine learning rendono possibile l'elaborazione predittiva di tali segnali in relazione a diagnosi, prognosi e risposta terapeutica [7]. Lo scenario complessivo è quello di un framework operativo multimodale e multiscala, come quello rappresentato in Fig. 3 all'interno del quale sono da ricercare le soluzioni teranostiche personalizzate più promettenti in termini di impatto sulla qualità della vita dei pazienti.

Conclusioni

Nonostante i progressi, l'imaging molecolare non ha ancora espresso pienamente il proprio potenziale per criticità traslazionali, metodologiche, logistiche ed economiche. L'eterogeneità biologica del bersaglio e le barriere di trasporto nel microambiente tissutale possono determinare distribuzioni disomogenee del tracciante. Inoltre, l'assenza di standardizzazione nei protocolli di acquisizione e analisi riduce la comparabilità dei dati. Sul piano logistico, l'emivita dei radionuclidi condiziona fattibilità e distribuzione: isotopi a breve emivita richiedono infrastrutture locali e workflow coordinati, mentre quelli a vita più lunga offrono maggiore flessibilità ma introducono vincoli di stabilità chimica e gestione dosimetrica. In prospettiva, lo sviluppo di nuove sonde dovrà integrare robustezza chimica, producibilità scalabile, standardizzazione e supporto computazionale, rendendo l'imaging molecolare una piattaforma clinicamente integrata.

BIBLIOGRAFIA

[1] A. Kjaer, *Cancer Imaging*, 2014, **14**, O32.
[2] X. Zhong, J. Yan *et al., Bioconjugate Chem.*, 2023, **34**, 457.
[3] J.K. Willmann, L. Bonomo *et al., J. Clin. Oncol.*, 2017, **35**, 2133.
[4] S. Zhang, X. Wang *et al., Sig. Transduct. Target Ther.*, 2025, **10**, 1.
[5] H. Hricak, M.E. Mayerhoefer *et al., Lancet Oncol*, 2025, **26**, e34.
[6] R. Seifert, I.L. Alberts *et al., PET Clin.*, 2021, **16**, 391.
[7] K. Miles, *Br. J. Cancer*, 2020, **122**, 929.

Molecular Imaging and Precision Diagnostics

Precision diagnostics integrates molecular imaging, biology, and computational analysis to characterize disease at the subcellular level. Radiotracers, engineered through a careful balance of chemical and biological properties, enable *in vivo* quantification of pathological processes. Clinical applications span oncology, neurology, and cardiology.

Angela Casini
http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.26
Chair of Medicinal and Bioinorganic Chemistry, Department of Chemistry
School of Natural Sciences
Technical University of Munich (Germany)

RADIOFARMACI SUPRAMOLECOLARI E TERANOSTICA

La chimica supramolecolare è stata impiegata per affrontare alcune delle principali sfide della scienza moderna, tra cui la terapia e la diagnosi del cancro. I recenti progressi nella progettazione di radiofarmaci su base supramolecolare evidenziano in modo specifico il loro potenziale come agenti teranostici multifunzionali di nuova generazione.

La *teranostica* è un approccio terapeutico che integra diagnostica e terapia in un'unica piattaforma o strategia clinica [1]. Le funzioni di imaging dovrebbero consentire una visualizzazione precisa della progressione della malattia, mentre il monitoraggio dell'efficacia terapeutica dovrebbe rendere possibili trattamenti più efficaci. In ambito oncologico e nella medicina nucleare, la teranostica rappresenta probabilmente l'evoluzione più avanzata del trattamento personalizzato. La radio-teranostica si realizza mediante un protocollo chiamato "accoppiamento teranostico" (*theranostic pairing*). L'idea fondamentale è utilizzare la stessa molecola vettore per due scopi diversi, cambiando solo l'isotopo radioattivo ad essa associato. Si realizzano pertanto molecole chimicamente correlate che utilizzano radionuclidi terapeutici e diagnostici [2]. In sostanza, i nuclidi utili per l'imaging (emettitori di particelle β^+ e fotoni γ) mediante tomografia a emissione di positroni (PET) o tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT) possono essere combinati con radionuclidi terapeutici che emettono radiazioni ionizzanti (α, β^- ed elettroni Auger) all'interno di una piattaforma molecolare mirata.

In questo contesto sono stati utilizzati vari isotopi, tra cui il fluoro-18 e quelli dei metalli di transizione e dei lantanidi (blocchi d e f). Per i radiometalli è necessario un chelante bifunzionale (Fig. 1a), cioè un gruppo in grado di coordinare lo ione metallico con il vettore biologicamente attivo. Il chelante deve legarsi al centro metallico con una cinetica rapida e formare un complesso di coordinazione termodinamicamente stabile. Ciò impedisce il rilascio indesiderato e la distribuzione fuori bersaglio del radionuclide a seguito della speciazione del metallo mediante processi di idrolisi, redox o di scambio di ligandi. Per l'oncologia, vari vettori di targeting possono essere marcati con radionuclidi, tra cui anticorpi monoclonali (mAb), ligandi recettoriali (peptidi o peptidomimetici), nanoparticelle e piccole molecole (metaboliti, inibitori di enzimi). In questo modello classico di progettazione radiofarmaceutica, il metodo di bioconiugazione impiegato per legare la frazione contenente il radionuclide al vettore di targeting non dovrebbe compromettere la struttura di riconoscimento del bersaglio biologico né interferire con il profilo di attività biologica [3].

Nonostante i numerosi successi recenti della radioteranostica in ambito clinico, è auspicabile una nuova strategia di progettazione di radiofarmaci, in grado di superare alcuni limiti degli approcci attualmente in uso. In particolare, è necessario migliorare il controllo della biodistribuzione e del metabolismo del radiofarmaco, e, al tempo stesso, ridurre la radiazione di fondo e ottimizzare la finestra terapeutica. Sebbene esistano già approcci di targeting elaborati per affrontare le difficoltà dosimetriche degli anticorpi radiomarcati convenzionali [4, 5], queste strategie presentano importanti svantaggi, tra cui costi elevati, tempi di produzione prolungati e regimi di somministrazione complessi. Pertanto, è altamente auspicabile un approccio

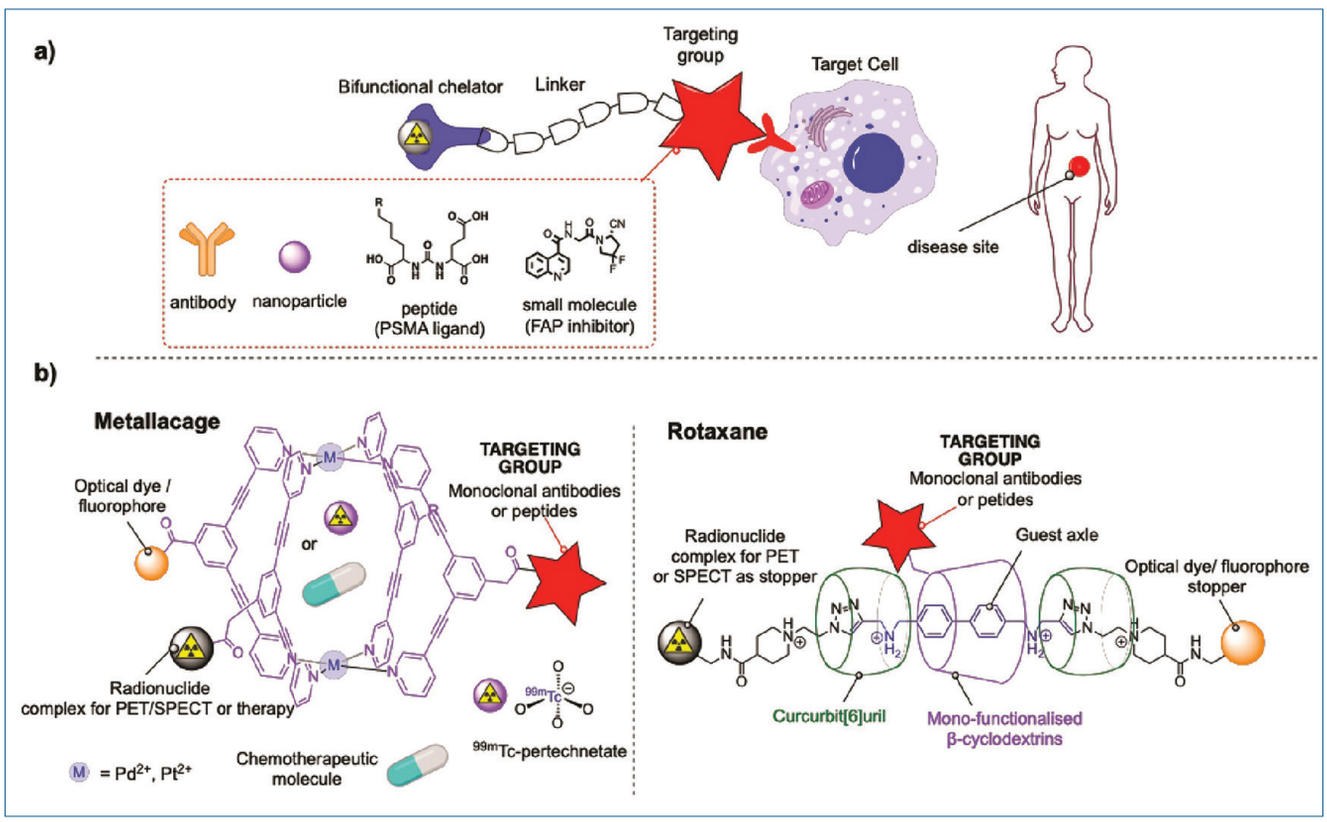


Fig. 1 - Progettazione di radiofarmaci: a) progettazione classica di radiofarmaci a base di isotopi radioattivi metallici: un complesso bifunzionale, costituito da un chelante, è coniugato a un gruppo di targeting. L'inserto mostra possibili gruppi di targeting, ovvero anticorpi monoclonali (mAb), nanoparticelle, peptidi che si legano all'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA) o piccole molecole (ad esempio, l'inibitore della proteina di attivazione dei fibroblasti (FAP)); b) progettazione di radiofarmaci supramolecolari: un esempio schematico basato su una struttura di una metallogabbia eteroleptica M_2L_4 (M = Pd^{2+} o Pt^{2+}, L = ligando N-ditopico *exo*-funzionalizzato). Ciascun ligando presenta una diversa funzionalizzazione, con modalità di targeting o di imaging. I gruppi di targeting possono essere specifici per il tumore o per l'organo (per esempio, peptidi in grado di attraversare la barriera ematoencefalica). La natura porosa della gabbia consente l'incapsulamento di molecole per la terapia o per l'imaging (ad esempio, l'anione pertecnetato usato per la SPECT). Il secondo esempio è un radiotracciante supramolecolare costruito utilizzando un rotaxano ad incastro molecolare. È caratterizzato da un legame non covalente a incastro meccanico tra l'asse radiomarcato ed un macrociclo (β-ciclodestrina). Quest'ultimo è legato covalentemente al gruppo di targeting (mAb o peptide)

innovativo che favorisca l'escrezione dei radionuclidi dal corpo mediante il metabolismo controllato e il disassemblaggio *in vivo*.

È inoltre importante sviluppare radiofarmaci con design flessibili, così da integrare più funzionalità all'interno dello stesso sistema. Ciò per consentire l'imaging e la terapia multimodale e per ampliare la capacità di targeting, ad esempio per veicolare la radioattività verso siti tumorali all'interno di organi "elusivi" come il cervello. Inoltre, mentre la maggior parte dei chelanti è adatta a stabilizzare determinati isotopi metallici, come i lantanidi, non è in grado di legare in modo efficiente altri radiometalli di transizione adatti alle applicazioni teranostiche [6].

Inoltre, la chelazione di ioni di metalli alcalino-terrosi di grandi dimensioni come il $^{223}Ra^{2+}$ (con numero di coordinazione 8, raggio ionico 148 pm) - utilizzato nel trattamento del cancro osseo metastatico sotto forma di $[^{223}Ra]RaCl_2$ - rappresenta una sfida [7]. Pertanto, è opportuno esplorare metodi alternativi ai chelanti tradizionali per intrappolare diverse specie radioattive. In sostanza, una nuova strategia di progettazione di radiofarmaci che consenta l'incorporazione di caratteristiche chimiche e funzionalità inaccessibili alla sintesi molecolare classica è fondamentale per sfruttare appieno il potenziale della radioteranostica.

In questo contesto, la chimica supramolecolare rappresenta un approccio emergente per la pro-

gettazione di radiofarmaci. La chimica supramolecolare ha avuto origine con lo studio dei complessi cosiddetti *host-guest*, formati da interazioni non covalenti (tra cui legami idrogeno, π-π stacking, coordinazione metallica, ecc.) tra due entità chimiche [8]. Oggi, la disciplina comprende lo studio di diverse architetture complesse costruite con strategie diverse, nonché dei processi dinamici che le caratterizzano e costituiscono la base del funzionamento dei sistemi biologici all'origine della vita. A differenza dei sistemi covalenti, le strutture supramolecolari si basano su legami dinamici reversibili [9], che possono essere sfruttati per rispondere a stimoli e indurre una degradazione controllata.

Svariate classi di sistemi supramolecolari hanno trovato diverse applicazioni [10-13]. Per quanto riguarda sistemi discreti contenenti metalli, vari complessi di coordinazione supramolecolari (SCCs) - tra cui metallacicli, elicati e strutture tridimensionali porose (metallogabbie) - sono stati utilizzati per il riconoscimento molecolare, la catalisi e il trasporto di farmaci antitumorali [14-22]. Inoltre, le supramolecole organiche meccanicamente interconnesse (MIMs), quali rotaxani, catenani, nodi e clippani [23-25], sono architetture molecolari in cui due o più componenti sono uniti non da legami chimici tradizionali, bensì dalla loro conformazione geometrica [26]. La caratteristica rivoluzionaria delle MIMs è la mobilità dei loro componenti. Tale capacità di movimento controllato permette a queste supramolecole di agire come minuscoli motori, interruttori o pompe, e ne ha permesso l'impiego all'interno di macchine molecolari [27, 28]. Questo movimento può innescare risposte che generano funzionalità on/off in diversi scenari [29, 30]. La natura multicomponente di queste strutture e la possibilità di innescarne il disassemblaggio in risposta a stimoli chimici hanno attirato l'attenzione anche per applicazioni mediche [31].

Nel complesso, le entità supramolecolari discrete sopra menzionate possono essere impiegate per realizzare piattaforme modulari multifunzionali in grado di superare alcune delle principali sfide nella realizzazione di sistemi (radio)teranostici [32]. Ad esempio, in una singola supramolecola è possibile ottenere specificità nel raggiungere un determinato target biologico, proprietà farmacocinetiche regolabili e reattività in presenza di determinati stimoli (variazioni di pH, stimoli redox etc.). Inoltre, nei sistemi porosi, le interazioni *host-guest* possono essere sfruttate per l'incapsulamento di molecole attive, tra cui farmaci e radionuclidi, proteggendole dal metabolismo e contribuendo a controllarne la farmacocinetica [33, 34]. Infine, le dimensioni dei suddetti SCCs e MIMs (1-10 nm) sono ideali, poiché consentono la loro completa caratterizzazione mediante tecniche spettroscopiche e analitiche standard, il che ne facilita l'applicazione clinica.

In un recente lavoro, la strategia *host-guest* per la radiomarcatura di una metallogabbia è stata sviluppata insieme alla funzionalizzazione della gabbia stessa con un peptide in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Questa è una barriera cellulare semipermeabile e selettiva che costituisce la principale protezione del sistema nervoso centrale (SNC) dalle tossine e dagli agenti patogeni presenti nel sangue. Essa è responsabile del mantenimento della delicata omeostasi fondamentale per il corretto funzionamento del SNC. A causa della selettività della barriera, ottenere una penetrazione sufficiente costituisce una sfida fondamentale nello sviluppo di farmaci e agenti di imaging per affrontare le malattie cerebrali. In questo studio, l'anione radioattivo pertecnetato, incapsulato nella gabbia, ha superato la barriera ematoencefalica una volta che l'addotto host-guest è stato iniettato in un modello animale *in vivo* [35].

Nonostante gli interessanti vantaggi offerti da queste famiglie di piattaforme non covalenti, la reversibilità intrinseca dei legami di coordinazione metallica in presenza di nucleofili biologici e di componenti sierici deve essere seriamente considerata durante il processo di progettazione, in particolare per le metallogabbie. Si auspica che i primi esempi di applicazione di metallogabbie [36-38] e rotaxani [39-40] come radioteranostici di nuova generazione aprano la strada a un impiego più ampio della chimica supramolecolare in ambito biomedico.

Ringraziamenti

Si ringrazia il programma EU Horizon Europe Research and Innovation per il finanziamento EIC Pa-

thfinder Open network “SMARTdrugs” (grant agreement ID: 101129886).

BIBLIOGRAFIA

[1] W.A. Weber, H. Barthel *et al.*, *Journal of Nuclear Medicine*, 2023, **64**, 669.
[2] L. Bodei, K. Herrmann *et al.*, *Nat. Rev. Clin. Oncol*., 2022, **19**, 534.
[3] R. Fay, J.P. Holland, *Journal of Nuclear Medicine*, 2019, **60**, 587.
[4] S.M. Larson, J.A. Carrasquillo *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 2015, **15**, 347.
[5] M. Altai, R. Membreno *et al.*, *Journal of Nuclear Medicine*, 2017, **58**, 1553.
[6] A. Hu, J.J. Wilson, *Acc. Chem. Res.*, 2022, **55**, 904.
[7] P.G. Kluetz, W. Pierce *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2014, **20**, 9.
[8] J.-M. Lehn, *Chem. Soc. Rev.*, 2017, **46**, 2378.
[9] A.V. Davis, R.M. Yeh, K.N. Raymond, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, **99**, 4793.
[10] J. Hu, S. Liu, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 2084.
[11] T.R. Cook, Y.-R. Zheng, P.J. Stang, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 734.
[12] S.V. Dummert, H. Saini *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2022, **51**, 5175.
[13] T.A. Tabish, M.Z. Hussain *et al.*, *Materials Today*, 2023, **66**, 302.
[14] T. Tateishi, M. Yoshimura *et al.*, *Coord. Chem. Rev.*, 2022, **467**, 214612.
[15] Y. Sun, Y. Yao *et al., J. Am. Chem. Soc*., 2018, **140**, 12819.
[16] W.-X. Gao, H.-N. Zhang, G.-X. Jin, *Coord. Chem. Rev.*, 2019, **386**, 69.
[17] Y. Sun, C. Chen *et al., Chem. Soc. Rev.*, 2020, **49**, 3889.
[18] C.J. Brown, F.D. Toste *et al.*, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 3012.
[19] H. Sepehrpour, W. Fu *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 14005.
[20] A. Pöthig, A. Casini, *Theranostics*, 2019, **9**, 3150.
[21] G. Moreno-Alcántar, A. Casini, *FEBS Lett.*, 2023, **597**, 191.
[22] S.R. Thomas, N. Willnhammer *et al.*, *Chem*, 2025, **11**, 102502.
[23] D. Sluysmans, J.F. Stoddart, *Trends Chem*., 2019, **1**, 185.
[24] Z. Ashbridge, S.D.P. Fielden *et al.*, *Chem. Soc. Rev*., 2022, **51**, 7779.
[25] S. Ibáñez, C. Vicent, E. Peris, *Angew. Chem. Int. Ed*., 2022, **61**, e202112513.
[26] J.F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 1802.
[27] V. Balzani, A. Credi *et al., Angewandte Chemie*, 2000, **39**, 3348.
[28] J.-P. Collin, V. Heitz *et al., Inorg. Chem. Commun.*, 2005, **8**, 1063.
[29] E.A. Neal, S.M. Goldup, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 5128.
[30] M. Clemente-León, F. Marchioni *et al.*, *Synth. Met.*, 2003, **139**, 773.
[31] J. Riebe, J. Niemeyer, *European J. Org. Chem.*, 2021, **2021**, 5106.
[32] G. Moreno-Alcántar, M. Drexler, A. Casini, *Nat. Rev. Chem.*, 2024, **8**, 893.
[33] J. Han, A.F.B. Räder *et al., Bioconjug. Chem.*, 2018, **29**, 3856.
[34] B.P. Burke, W. Grantham *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 16877.
[35] B. Woods, R.D.M. Silva *et al., Bioconjug. Chem.*, 2021, **32**, 1399.
[36] S. Deiser, M. Drexler *et al., Inorg. Chem.*, 2023, **62**, 20710.
[37] M. Drexler, I. Kanavos *et al., Inorg. Chem. Front.*, 2025, **12**, 6309.
[38] N. Willnhammer, F.A. Böhm *et al., Cell Rep. Phys. Sci.*, 2026, 103249.
[39] F. d’Orchymont, J.P. Holland, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, **61**, e202204072.
[40] F. d’Orchymont, J.P. Holland, *Chem. Sci.*, 2022, **13**, 12713.

Supramolecular Radiotheranostics

Supramolecular platforms offer synthetic flexibility, rapid self-assembly, facile labeling, unique topologies, tunable reversibility enabled by non-covalent interactions, and opportunities for host-guest chemistry and mechanical bonding. Recent advances in the design of discrete self-assembled coordination complexes and mechanically interlocked molecules specifically pinpoint their potential as next-generation radiotheranostic agents.

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.30

Angelo Fontana
CNR - Istituto di Chimica Biomolecolare, Pozzuoli (NA)
angelo.fontana@cnr.it
e Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Napoli “Federico II”
angelo.fontana@unina.it

PICCOLE MOLECOLE, UNA NUOVA IMMUNOTERAPIA

Le piccole molecole naturali e sintetiche stanno emergendo come modulatori selettivi del sistema immunitario. Agendo su cellule dell’immunità innata, come cellule dendritiche e microglia, sulfolipidi, come Sulfavant A, regolano la qualità della risposta immunitaria adattativa. Questo approccio configura una nuova immunoterapia, con vantaggi rispetto ai farmaci biologici in termini di accesso ai tessuti, sicurezza e scalabilità.

Negli ultimi due decenni l’immunoterapia ha trasformato profondamente il trattamento di numerose patologie, con risultati particolarmente rilevanti in ambito oncologico [1, 2]. Questo progresso è stato prevalentemente guidato da approcci basati su macromolecole biologiche, quali anticorpi monoclonali e terapie cellulari, che costituiscono strumenti potenti ma intrinsecamente complessi in termini dei processi e costi produttivi, così come dei profili di biodisponibilità soprattutto in relazione a compartimenti tissutali difficilmente accessibili [3].
La farmacologia moderna è costruita storicamente sull’impiego di *piccole molecole*, composti a basso peso molecolare che rappresentano la principale classe di farmaci grazie alla relativa semplicità di sintesi, alla buona biodisponibilità sistemica e alla capacità di interagire con bersagli intracellulari. Il loro impiego in ambito immunologico è stato a lungo meno centrale rispetto ad altri settori terapeutici; tuttavia, negli ultimi anni si è sviluppato un crescente interesse verso piccole molecole in grado di modulare in modo selettivo l’immunità innata, con l’obiettivo di ampliare le strategie terapeutiche disponibili e migliorarne l’efficacia clinica [4-6] (Fig. 1).
La nuova generazione di piccole molecole con proprietà chemioterapiche intervengono nella regolazione fine dei circuiti immunitari, influenzando l’equilibrio dinamico tra attivazione, tolleranza e omeostasi. In questo senso rappresentano una vera evoluzione concettuale rispetto sia ai farmaci convenzionali sia a quelli biologici, proponendo un approccio più integrato e sistemico [2], nel quale il bersaglio non è una singola proteina, ma una rete funzionale complessa. Le cellule dendritiche e, nel sistema nervoso centrale, la microglia, costituiscono i nodi chiave di questa regolazione. Esse determinano la qualità della risposta immunitaria, potendo assumere fenotipi pro-infiammatori, tollerogenici o riparativi [1, 6]. La possibilità di modulare farmacologicamente tali stati funzionali consente di “rieducare” il sistema immunitario, piuttosto che stimolarne o limitarne l’attività. Questo cambio di prospettiva è particolarmente rilevante in condizioni patologiche dinamiche, dove la perdita dell’equilibrio immunitario rappresenta un fattore determinante della progressione della malattia (Fig. 2).

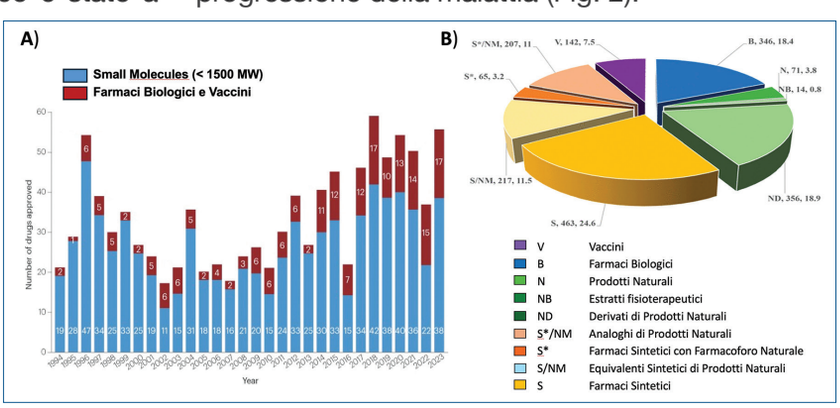


Fig. 1 - Farmaci approvati dalla FDA: A) numerosità di small molecules e macromolecole biologiche approvati dalla FDA dal 1994 al 2023; B) tutti i farmaci (n = 1394), suddivisi in base alla loro origine chimica, approvati dalla FDA dall’inizio del 1981 alla fine del 2019. Tratto da D.J. Newman, G.M. Cragg, *J. Nat. Prod.*, 2020, **83**, 770

Un ambito di crescente interesse in questo contesto è rappresentato da composti attivi di natura lipidica, una classe eterogenea di metaboliti naturali sempre più riconosciuta per il loro potenziale ruolo biologico. Diversi composti appartenenti a questa categoria hanno mostrato attività immunomodulanti in sistemi sperimentali. Parallelamente, c'è un progressivo accumulo di evidenze che associa lipidi contenenti zolfo a specifici processi cellulari, suggerendo che tali molecole possano partecipare a circuiti endogeni di segnalazione ancora poco caratterizzati, ma potenzialmente rilevanti nella regolazione fisiologica e nella progressione di condizioni patologiche nell'uomo.

Il passaggio da queste conoscenze a opportunità terapeutiche passa attraverso un processo d'integrazione tra studio delle funzioni biologiche, identificazione dei meccanismi d'azione e accesso a molecole a struttura definita tramite sintesi chimica. Un esempio di questo processo è il Sulfavant A, un sulfolipide sintetico caratterizzato da elevata purezza, composizione definita e proprietà chimico-fisiche modulabili [7-12]. La disponibilità di una via sintetica stereocontrollata ha consentito non solo la produzione dei grammi necessari allo sviluppo farmacologico ma anche la generazione sistematica di analoghi per studi di relazione struttura-attività [11]. Questo approccio ha permesso di identificare i determinanti molecolari critici, come configurazione del legame glicosidico, natura delle catene lipidiche e presenza del gruppo solfonato/solfato, che concorrono in modo sinergico all'attività biologica (Fig. 3).

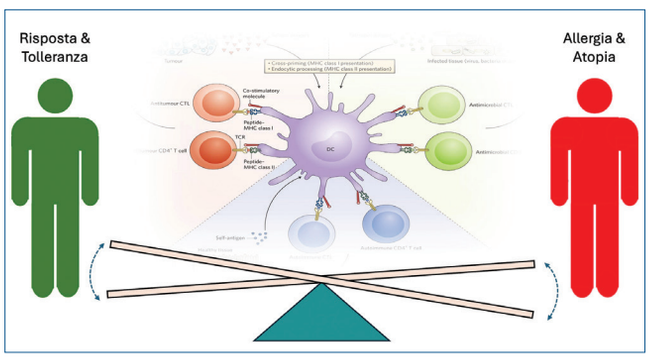


Fig. 2 - Dall'immunoterapia tradizionale alle piccole molecole immunomodulatrici: A) schema concettuale dell'uso di piccole molecole come modulatori dei circuiti dell'immunità innata con effetti sistemici sulla risposta adattativa

Un elemento distintivo di Sulfavant A è il suo comportamento supramolecolare. La molecola è infatti in grado di auto-assemblarsi in soluzione formando strutture aggregate le cui dimensioni sono dipendenti dalla concentrazione [12]. Lungi dall'essere un semplice fenomeno fisico, questa proprietà contribuisce in modo sostanziale alla

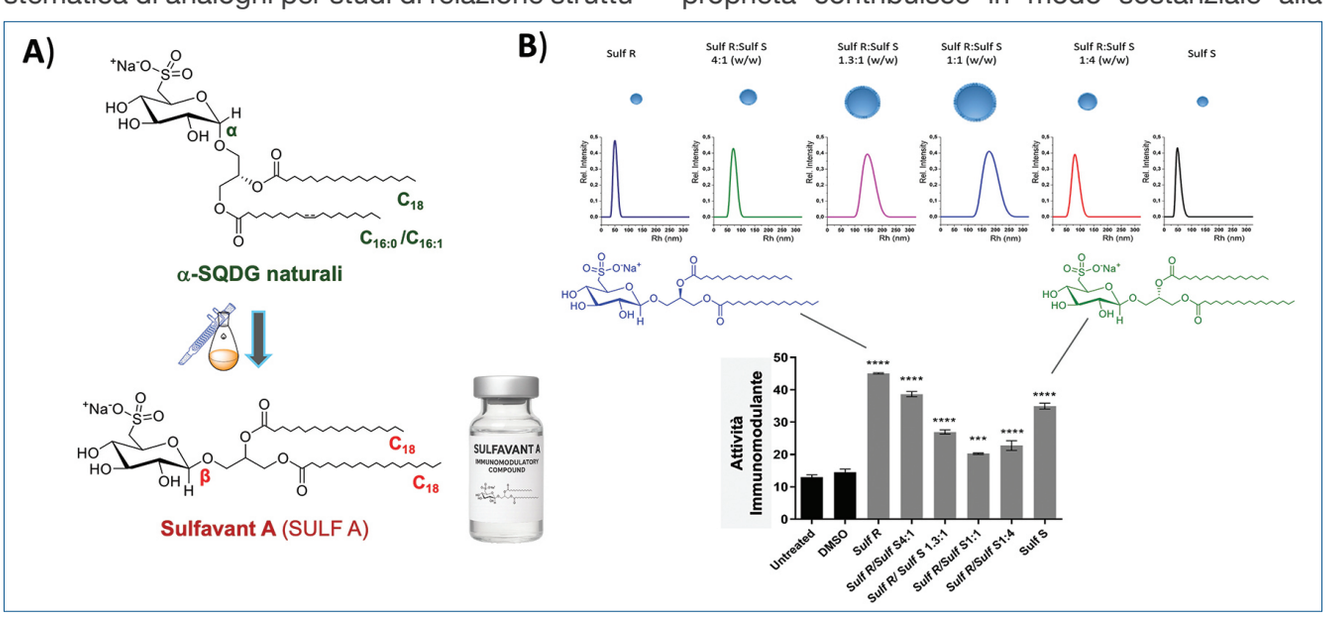


Fig. 3 - Analoghi sintetici dei sulfolipidi naturali: A) struttura degli α-sulfochinovosildiacilgliceroli (α-SQDG) presenti nelle microalghe, e loro evoluzione verso analoghi sintetici come il Sulfavant A; B) comportamento supramolecolare dei sulfolipidi con formazione di sospensioni colloidali stabili e dipendenti dalla concentrazione. L'organizzazione mesoscalare delle varie forme di aggregazione modula l'interazione con membrane cellulari e recettori, influenzando l'attività biologica

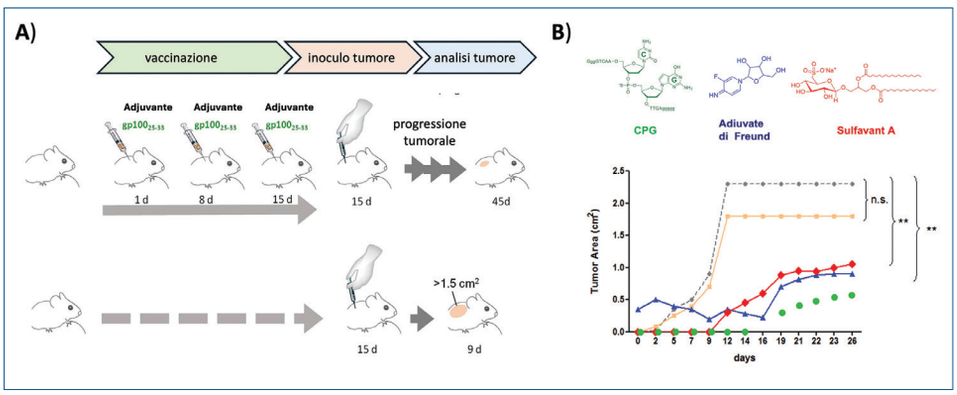


Fig. 4 - Effetti sistemici e applicazioni terapeutiche. La modulazione delle cellule dendritiche da parte di Sulfavant A si traduce in una risposta immunitaria adattativa efficiente e controllata. In modelli preclinici di vaccinazione antitumorale, ciò si associa a riduzione della crescita tumorale. A) Modello preclinico di vaccinazione contro il melanoma; B) effetto adiuvante del Sulfavant A (rosso) nel vaccino sperimentale anti-melanoma e comparazione con oligodeossinucleotidi sintetici CPG (verde) e adiuvante di Freund, entrambi in uso nella vaccinazione umana. Le linee in giallo (vettore) e grigio (veicolo) indicano i controlli negativi ed evidenziano lo sviluppo del tumore con esito fatale entro 9 giorni nei topi controllo

funzione biologica. L'organizzazione colloidale facilita la dispersione in ambiente acquoso, consente la preparazione di formulazioni concentrate e stabili e modula l'interazione con membrane cellulari e recettori. Ne deriva un sistema in cui proprietà chimiche e proprietà fisiche convergono nel determinare l'attività farmacologica (Fig. 4). Dal punto di vista biologico, Sulfavant A induce una risposta controllata delle cellule dendritiche che si distingue profondamente dai paradigmi classici di immunostimolazione. In particolare, questa attivazione è mediata da TREM2 e non si traduce in una risposta infiammatoria canonica, ma in un fenotipo dendritico non convenzionale caratterizzato da elevata espressione di molecole MHC e segnali di co-stimolo (CD83, CD86, ICOS-L), in assenza di una significativa produzione di citochine pro- o anti-infiammatorie [13]. Questo aspetto è cruciale perché sposta il focus dalla quantità alla qualità della risposta immunitaria. Le cellule dendritiche così attivate mantengono piena capacità di presentazione dell'antigene e di attivazione dei linfociti T, ma in un contesto regolato, compatibile con il mantenimento dell'omeostasi immunitaria. In altri termini, Sulfavant A non induce una semplice attivazione, ma una modulazione della sinapsi immunologica tra cellula dendritica e linfocita T.

La regolazione fine dei segnali di co-stimolo rappresenta uno dei punti chiave del controllo della risposta immunitaria adattativa. L'aumentata espressione coordinata di MHC-II e molecole co-stimolatorie consente alle cellule dendritiche di promuovere un reclutamento efficiente dei linfociti T naïve, determinando non solo l'intensità della risposta, ma anche la sua polarizzazione funzionale.

Il pathway TREM2-DAP12 attivato da Sulfavant A si distingue per la sua indipendenza dai circuiti NF-κB tipicamente associati all'infiammazione acuta, generando una risposta funzionale che può essere definita "omeostatica". Questa modulazione qualitativa si riflette direttamente sulla risposta sistemica. Le cellule dendritiche trattate con Sulfavant A mostrano un'elevata capacità di attivare i linfociti T in sistemi complessi, mantenendo al contempo un profilo citochinico controllato. Ciò suggerisce che il composto agisca come un regolatore della competenza immunologica, capace di ottimizzare l'efficienza della risposta adattativa senza indurre effetti collaterali infiammatori. Le implicazioni di questo meccanismo sono particolarmente rilevanti nel campo dei vaccini. L'attivazione selettiva delle cellule dendritiche rappresenta, infatti, uno degli obiettivi principali nello sviluppo di nuovi adiuvanti. I sulfolipidi sintetici della classe di Sulfavant sono in grado di indurre una risposta antigeno-specifica robusta, con attivazione efficace sia della componente umorale sia di quella cellulare, comparabile a quella ottenuta con adiuvanti tradizionali ma priva di tossicità residuali [8, 14]. In modelli preclinici di vaccinazione antitumorale, l'impiego di questi composti ha portato a una riduzione significativa della crescita tumorale e a un aumento della sopravvivenza, associati all'espansione di linfociti T memoria e cellule effettrici.

Queste caratteristiche aprono prospettive di frontiera nello sviluppo di vaccini sia profilattici che terapeutici. In ambito oncologico, la possibilità di agire mediante un "fine tuning" della risposta T rappresenta un elemento cruciale per superare i limiti delle attuali immunoterapie. Analogamente,

in ambito infettivo, l'uso di adiuvanti molecolari di questo tipo potrebbe migliorare l'efficacia di vaccini basati su antigeni proteici o carboidratici, inclusi quelli sviluppati contro infezioni virali emergenti o caratterizzati da bassa immunogenicità intrinseca. Un ulteriore aspetto di interesse riguarda il potenziale impiego in condizioni di disfunzione del sistema immunitario. La capacità di indurre uno stato di attivazione bilanciata rende queste molecole particolarmente adatte a contesti in cui è necessario ristabilire un equilibrio tra risposta immunitaria e tolleranza.

Il potenziale innovativo emerge in modo ancora più evidente nel contesto delle malattie neurodegenerative. La malattia di Alzheimer rappresenta uno dei maggiori fallimenti della farmacologia moderna: numerosi approcci basati su anticorpi monoclonali diretti contro β-amiloide o Tau hanno prodotto risultati limitati, evidenziando l'inadeguatezza di strategie focalizzate su singoli target **[15, 16]**. In questo scenario, la modulazione della microglia emerge come strategia alternativa. Sulfavant A agisce come una molecola di riprogrammazione, inducendo un fenotipo caratterizzato da elevata fagocitosi e bassa infiammazione. Questo effetto è mediato dall'interazione con TREM2, che consente di ristabilire segnali lipidici fisiologici compromessi nella malattia **[13, 17]**. Un elemento determinante è rappresentato dalla capacità del composto di attraversare la barriera emato-encefalica **[18]**, proprietà raramente osservata nei farmaci biologici e spesso limitante per l'efficacia terapeutica. Questo consente al composto di agire direttamente nel sistema nervoso centrale, modulando la risposta immunitaria locale.

In conclusione, Sulfavant A può essere considerato non solo un candidato farmaco, ma il prototipo di una nuova classe di piccole molecole immunomodulanti. Rispetto ai farmaci biologici, questi composti offrono vantaggi sostanziali in termini di stabilità, accesso ai tessuti, costi di produzione e scalabilità, ma soprattutto introducono un approccio terapeutico basato sulla modulazione integrata dei processi cellulari. L'emergere di queste proprietà segna un cambiamento di paradigma nella farmacologia dell'immunità con una prospettiva concreta e promettente per lo sviluppo di terapie più efficaci, sostenibili e concettualmente innovative.

BIBLIOGRAFIA

[1] J. Bancherau, R.M. Steinman, *Nature*, 1998, **392**, 245.
[2] W. Kastenmüller, K. Kastenmüller *et al., Nat. Rev. Immunol.*, 2014, **14**, 705.
[3] I. Mellman, *Cancer Immunol. Res.*, 2013, **1**, 145.
[4] D. Tao, S. Konduri *et al., Nat. Chem. Biol.*, 2023, **19**, 187.
[5] W. Gerr, J.D. Chisholm, *J. Immunol.*, 2019, **202**, 11.
[6] L. Fioretto, M. Ziaco *et al., Front. Immunol.*, 2025, **16**, 1648691.
[7] C. Gallo, E. Manzo *et al., Cell Mol. Life Sci.*, 2022, **79**, 369.
[8] E. Manzo, A. Cutignano *et al., Sci. Rep.*, 2017, **7**, 6286.
[9] E. Manzo, L. Fioretto *et al., Mar. Drugs*, 2020, **18**, 451.
[10] E. Manzo, C. Gallo *et al., ACS Omega*, 2019, **4**, 7807.
[11] M. Ziaco, L. Fioretto *et al., Org. Process Res. Dev.*, 2020, **24**, 2728.
[12] L. Fioretto, M. Ziaco *et al., J. Colloid Interface Sci.*, 2022, **611**, 129.
[13] G. Barra, C. Gallo *et al., Front. Immunol.*, 2023, **14**, 1050113.
[14] G. Barra, C. Gallo *et al., Discov. Immun.*, 2026, **3**, 7.
[15] F. Leng, P. Edison, *Nat. Rev. Neurol.*, 2021, **17**, 157.
[16] T. Bartels, S. De Schepper, S. Hong, *Science*, 2020, **370**, 66.
[17] A. Deczkowska, A. Wiener, I. Amit, *Cell*, 2020, **181**, 1207.
[18] C. Gallo, L. Verrillo *et al., J. Neuroinflam.*, 2026, **23**, 20.

Small Molecules, a New Immunotherapy

Natural and synthetic small molecules are emerging as selective modulators of the immune system. By acting on innate immune cells such as dendritic cells and microglia, sulfolipids like Sulfavant A regulate the quality of adaptive immune responses. This approach defines a new immunotherapy, offering advantages over biologics in tissue accessibility, safety and scalability.

Paolo Caliceti, Stefano Salmaso
Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Padova
paolo.caliceti@unipd.it

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.34

LNP PER IL DELIVERY DI FARMACI NUCLEICI

Le nanoparticelle lipidiche (LNP) sono i sistemi più impiegati nella veicolazione di farmaci nucleotidici. Il grado di caricamento e rilascio del farmaco dipendono dalla composizione lipidica mentre il coating con PEG, utilizzato per migliorarne la stabilità colloidale e la circolazione sistemica, riduce l'uptake cellulare e conseguentemente l'azione terapeutica, dando origine al cosiddetto "PEG dilemma". Nuovi lipidi funzionali consentono di bilanciare stabilità e funzionalità biologiche di questi sistemi colloidali.

Introduzione

I farmaci a struttura nucleotidica rappresentano la classe più innovativa tra i prodotti terapeutici, offrendo nuove opportunità di trattamento anche di patologie fino a oggi incurabili. A differenza dei farmaci tradizionali di sintesi chimica (piccole molecole), queste macromolecole biologiche agiscono, per lo più, all'origine della patologia, attraverso la modifica altamente selettiva dei processi di trascrizione e traduzione genica, con conseguente silenziamento o attivazione dell'espressione proteica. [1]

Nel corso degli ultimi decenni sono stati sviluppati diversi tipi di farmaci nucleici, sia a basso peso molecolare, come siRNA ed ASO [2], sia ad alto peso molecolare, come mRNA [3], entrati in vari trattamenti clinici. Sebbene la potenzialità terapeutica di questa classe di farmaci sia eccezionale, la loro formulazione, al fine di tradurli in agenti terapeutici efficaci, costituisce uno dei principali aspetti critici per il loro sviluppo e impiego clinico. Nonostante il forte impegno, sia a livello accademico sia industriale, nello sviluppo di formulazioni efficienti, la tecnologia di formulazione di farmaci nucleotidici può considerarsi ancora relativamente giovane, e il suo sviluppo può fornire risposte a necessità terapeutiche ancora aperte.

I limiti dell'impiego di farmaci nucleotidici sono, per lo più, rappresentati dalla bassa stabilità chimica ed enzimatica, dalla rapida eliminazione dall'organismo per ultrafiltrazione renale, dall'elevata immunogenicità, attraverso l'attivazione dei *toll like receptors* (TLR 7, 8 e 9), e, infine, dall'attività terapeutica in siti diversi da quelli che riguardano la patologia (*off-target*) [4]. Per superare questi limiti e migliorare le caratteristiche biofarmaceutiche e terapeutiche di queste macromolecole, sono state adottate due principali strategie: la modifica chimica della struttura oligo- o poli-nucleotidica e lo sviluppo di adeguati *carrier* che, diversamente dai primi, consentono maggiore flessibilità di *delivery* anche verso *target* specifici.

La modifica chimica degli acidi nucleici, a livello dell'anello di ribosio o desossiribosio, del gruppo fosfato o delle basi, consente la formazione di derivati enzimaticamente più stabili e con una maggiore permanenza nel circolo sanguigno, grazie alle interazioni con proteine circolanti, rispetto ai prodotti nativi. Modifiche chimiche, come la sostituzione di uracile con pseudo-uridina, hanno permesso l'ottenimento di prodotti meno immunoreattivi [5].

Sebbene strategie di modifica chimica siano risultate efficienti nell'ottenimento di acidi nucleici più stabili e meno immunogenici, tali approcci non hanno risolto il problema della veicolazione e del raggiungimento del *target* intracellulare in modo efficiente e selettivo, per lo svolgimento dell'azione terapeutica in distretti dell'organismo, organi, tessuti o cellule diversi dal fegato. Infatti, la maggior parte degli acidi nucleici approvati per l'uso clinico, somministrati in soluzione senza una specifica formulazione e non caratterizzati da un *targeting* specifico, sono prevalentemente impiegati per il

trattamento di patologie correlate al fegato, in virtù della loro spontanea capacità biodistributiva in questo organo.
Da un punto di vista formulativo, sono stati sviluppati diversi vettori colloidali con l'obiettivo di migliorare la stabilità dei farmaci a struttura nucleotidica, proteggendoli da enzimi degradanti, consentendo la permanenza prolungata nell'organismo dopo somministrazione parenterale, riducendone l'eliminazione renale e l'uptake *epatico*, e favorendo la localizzazione selettiva negli organi bersaglio. In questo senso sono stati sviluppati sistemi a diversa composizione, tra cui sistemi inorganici, come ad esempio nanoparticelle di silice mesoporosa, sistemi a base polimerica, come le nanoparticelle biodegradabili di PLGA e poliplessi, e sistemi di tipo lipidico, come le *lipid nanoparticles* [6].

Risultati e discussione

Le *lipid nanoparticles* (LNP) sono i sistemi più studiati e impiegati a livello clinico per il rilascio di farmaci nucleotidici. Nelle versioni più convenzionalmente impiegate, sono ottenute per combinazione, in rapporti definiti, del farmaco nucleotidico con quattro tipi di lipidi: lipidi *helper*, colesterolo, lipidi ionizzabili e lipidi-PEG. I lipidi *helper* e il colesterolo rappresentano gli eccipienti strutturali; i lipidi ionizzabili consentono la condensazione con l'acido nucleico durante le fasi di formulazione e provvedono all'*endosomal escape* (passaggio indispensabile per il rilascio del nucleotide nel citosol, dove, nella maggior parte dei casi, svolge la sua funzione), mentre il lipide-PEG conferisce stabilità colloidale al sistema e previene l'adesione superficiale di proteine che, in genere, riduce la loro permanenza nel sangue dopo somministrazione. Le LNP hanno dimostrato una buona efficienza nel rilascio di acidi nucleici di prodotti vaccinali utilizzati nella profilassi antivirale durante la pandemia Covid-19, poiché svolgono la loro azione dapprima a livello locale e, quindi, ai linfonodi, stimolando la memoria immunologica. Comunque, numerosi studi sono stati recentemente condotti per ottimizzare la formulazione di LNP attraverso lo sviluppo di nuovi eccipienti funzionali, per lo più lipidi ionizzabili, in grado di migliorare il grado di caricamento del farmaco, l'uptake cellulare e l'*endosomal escape*, la biocompatibilità e la stabilità del sistema colloidale.
Nell'ambito del programma di ricerca CN3 (Centro Nazionale per la Terapia Genica e lo Sviluppo di Farmaci con Tecnologia a RNA del PNRR), è stato condotto uno studio sullo sviluppo di nuovi componenti lipidici per l'ottenimento di formulazioni ad alta efficienza di trasfezione, biocompatibilità e stabilità colloidale. In questo studio sono stati sviluppati e studiati due componenti lipidici chiave: un lipide oligocationico, per aumentare la capacità di caricamento e favorire l'*uptake* cellulare e il rilascio del farmaco nel citosol, e un lipide-PEG pH-sensibile, in grado di controllare in modo sito-specifico il passaggio delle LNP attraverso le barriere cellulari. In particolare, il lipide-PEG sensibile al microambiente intracellulare consente di superare le limitate caratteristiche di stabilità dei lipidi-PEG usati nei prodotti commerciali, che dissociano molto rapidamente e non consentono di

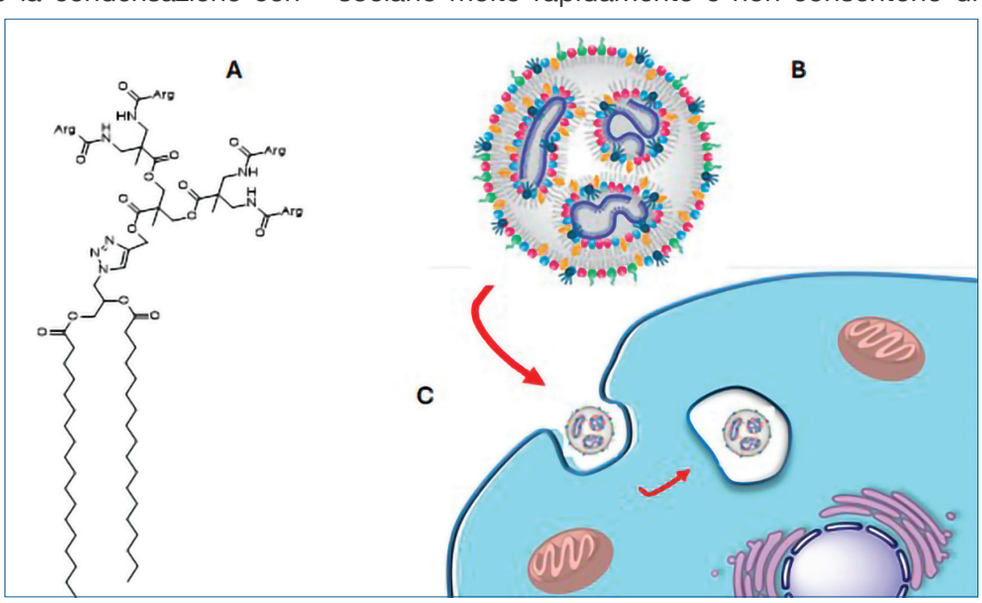


Fig. 1 - A. Lipide oligocationico (OCE). B. rappresentazione di LNP ottenuta con lipidi helper (rossi), colesterolo (arancione), lipidi fusogenici o ionizzabili (azzurro), lipide-PEG (verde) OCE (blue). C. rappresentazione del processo di *uptake* cellulare

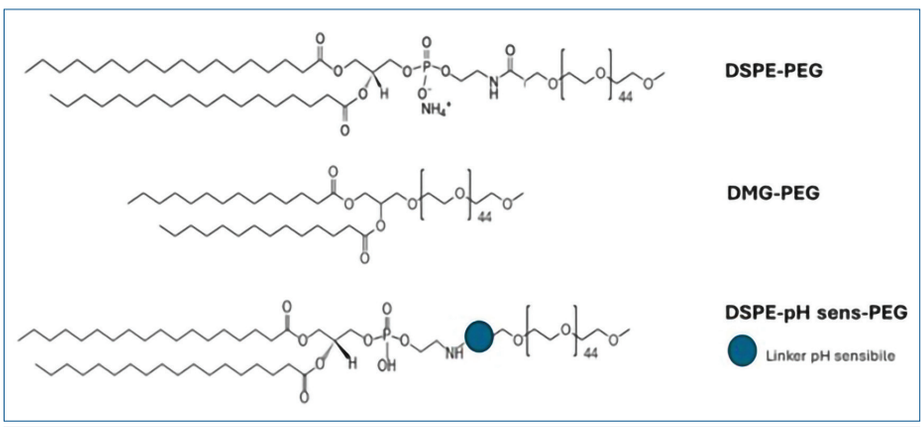


Fig. 2 - Struttura chimica di lipidi-PEG utilizzati nel coating di LNP

ottenere LNP decorate sulla superficie con agenti direzionanti per il *targeting* attivo.

Per questo studio è stata preparata una *library* di LNP ottenute mediante tecniche di microfluidica, combinando, in proporzioni selezionate da studi precedenti, diversi componenti lipidici: HSPC come lipide *helper*, colesterolo, DOPE come lipide fusogenico, lipidi ionizzabili come DODAP, D-Lin-MC3-DMA (MC3), ALC-0315 o SM-102, oppure lipidi non ionizzabili come EPC. Le LNP sono state ottenute includendo il 4 mol% di un lipide oligocationico (OCE), per valutare l'effetto di *cluster* di cariche cationiche, presenti sulla superficie delle LNP, sulle caratteristiche biofarmaceutiche e biologiche di queste formulazioni. L'OCE (Fig. 1) è stato ottenuto attraverso un processo di sintesi *multi-step* ed è costituito da quattro funzioni guanidiniche legate a un gruppo di-acilico, che fornisce ancoraggio alla matrice lipidica del *carrier* [7].

Le LNP sono quindi state rivestite in superficie con diversi tipi di lipidi-PEG, in grado di migliorarne la stabilità colloidale. Sono stati studiati tre tipi di lipidi-PEG (Fig. 2): DSPE-PEG, in cui la catena di PEG è coniugata a distearoilfosfatidiletanolammina (DSPE) attraverso un legame stabile; DMG-PEG, in cui il PEG è legato a dimiristoilglicerolo attraverso un legame stabile; e DSPE-pH-sens-PEG, in cui il PEG è legato a DSPE attraverso un legame pH-sensibile. Le LNP ottenute sono state comparativamente caratterizzate per valutare il grado di caricamento di farmaci nucleotidici, utilizzando eGFP-siRNA come modello, la stabilità del farmaco, la stabilità colloidale della formulazione in diverse condizioni simulanti situazioni fisiopatologiche, nonché l'interazione, l'*uptake* cellulare e l'efficienza di trasfezione in un modello cellulare esprimente eGFP.

Rispetto alle LNP prive di OCE, la presenza del lipide oligocationico nella formulazione lipidica ha sempre aumentato l'efficacia di condensazione degli acidi nucleici (siRNA utilizzato come modello), che è risultata più del doppio rispetto a quella ottenuta con le classiche formulazioni prive di questo componente. Inoltre, l'introduzione del lipide oligocationico nelle formulazioni ha portato a un significativo aumento dell'interazione delle LNP con le cellule e del loro *uptake* (Fig. 3).

Tuttavia, tutte le LNP, sia quelle contenenti OCE sia quelle prive di OCE, sono risultate colloidalmente poco stabili in ambiente fisiologico, in presenza delle proteine del siero, rendendole quindi non adeguate per l'impiego terapeutico.

Per ovviare a questo problema, le LNP sono state rivestite con lipidi-PEG. In questa parte dello

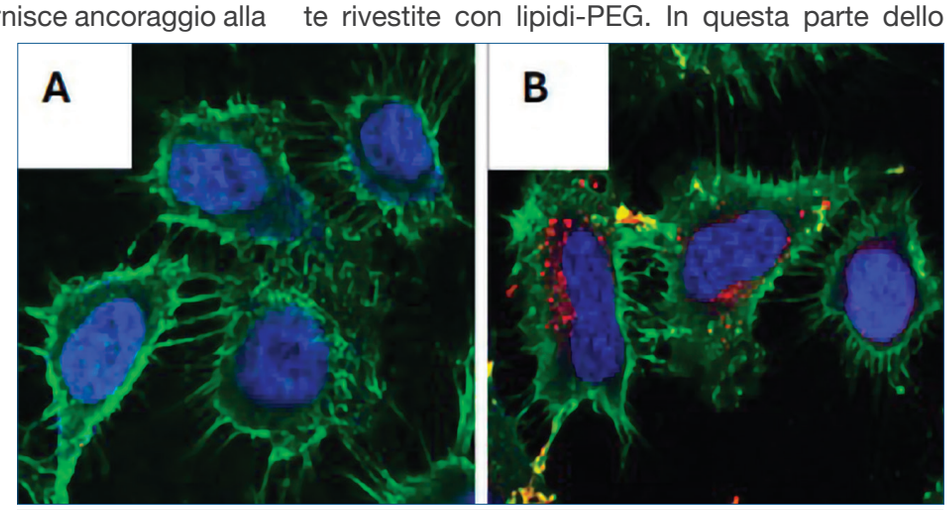


Fig. 3 - Immagine confocale di *uptake* cellulare di LNP senza OCE (A) e LNP contenenti 4% di OCE (B). Verde, membrana cellulare; blue, nucleo; rosso LNP marcate con Cy-5

studio sono stati esaminati lipidi-PEG con diversa struttura chimica, in grado di formare *coating* stabili (DSPE-PEG), *coating* fisicamente instabili con rapida autodissociazione (DMG-PEG) e *coating* degradabili in specifiche condizioni fisiopatologiche (DSPE-pHsens-PEG).
Grazie alle lunghe catene alchiliche, DSPE-PEG è stabilmente legato alla superficie delle LNP, conferendo stabilità colloidale, senza variazioni della dimensione e della polidispersività nanoparticellare, e l'incubazione con siero ha dimostrato una ridotta opsonizzazione. Tuttavia, studi condotti con cellule eGFP-H1229 hanno rivelato un ridotto *uptake* cellulare e bassa trasfezione.
DMG-PEG, utilizzato in formulazioni approvate per uso clinico, come Onpattro, è ancorato alla superficie delle LNP attraverso catene alchiliche corte che non consentono un rivestimento stabile. Infatti, DMG-PEG viene lentamente rilasciato nel tempo, soprattutto in presenza di proteine e per scambio con componenti biologici quali le membrane cellulari. Sebbene la dissociazione del rivestimento in siero favorisca l'interazione e l'*uptake* cellulare delle LNP, la stabilità colloidale del sistema è bassa, compromettendone l'efficacia terapeutica. Inoltre, la rapida dissociazione del *coating* non consente di implementare il sistema con *targeting* specifico attraverso l'inserimento di ligandi per il bioriconoscimento.
Il *coating* di LNP con il derivato pH-sensibile (DSPE-pHsens-PEG) è stabile a pH 7,4 del circolo sanguigno, garantendo stabilità colloidale alle LNP nel sangue. Il *linker* idrolizza a pH 6,5, caratteristico dell'ambiente intracellulare endosomiale, rilasciando il PEG e ristabilendo un'efficace fusione delle LNP con le membrane endosomiali e il rilascio nel citosol degli acidi nucleici. Ne è risultato un aumento della trasfezione rispetto alle LNP decorate con PEG-DSPE, che non viene rilasciato nel microambiente cellulare.

Conclusioni

L'ottenimento di LNP ad elevata efficienza terapeutica richiede un'attenta progettazione formulativa, con l'impiego di materiali lipidici appositamente progettati. Spesso i materiali impiegati migliorano alcune caratteristiche biofarmaceutiche peggiorandone altre, come nel caso del "PEG dilemma". Pertanto, la combinazione dei componenti delle LNP risulta essere la chiave del successo di questi vettori.
Nel caso riportato in questo studio, l'impiego di lipidi con cariche cationiche puntiformi ad alta densità migliora la condensazione e il caricamento del farmaco e l'*uptake* cellulare, mentre il *coating* con lipidi-PEG idrolizzabili consente un miglioramento delle caratteristiche colloidali, il controllo dell'interazione con le cellule, dell'*uptake* e, infine, della trasfezione. I lipidi-PEG possono essere impiegati con successo in combinazione con ligandi specifici per il *targeting* attivo delle LNP. In questo caso, la permanenza del PEG sulla superficie garantisce che le LNP possano giungere integre al sito bersaglio per il bioriconoscimento e, solo successivamente, dopo l'*uptake*, la dissociazione del *coating* consente alle LNP il rilascio del cargo nel citosol.

BIBLIOGRAFIA

[1] X. Sun *et al., Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, **9**, 316.
[2] Y. Miao *et al., Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2024, **14**(9), 3802.
[3] Yi. Shi *et al., Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, **9**, 322.
[4] K.A. Lennox *et al., Methods Mol. Biol.*, 2025, **2965**, 57.
[5] S. Naeem *et al., Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2025, **36**(1), 102440.
[6] R. van der Meel *et al., Nature Reviews Materials*, 2025, **10**, 490.
[7] A. Malfanti *et al., Journal of Controlled Release*, 2023, **363**, 101.

LNPs for Nucleic Acid Delivery

Lipid nanoparticles (LNPs) are suitable systems for the delivery of nucleic acids. However, their performance strongly depends on lipid composition while the surface PEGylation commonly used to enhance the colloidal stability and systemic circulation, reduces cellular interaction and transfection, giving rise to the so-called "PEG dilemma". Therefore, it is necessary to develop new lipids that balance stability and biological functionality.

Mauro Serratoni
Novartis Pharma AG, Basel (CH)
mauro.serratoni@novartis.com

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.38

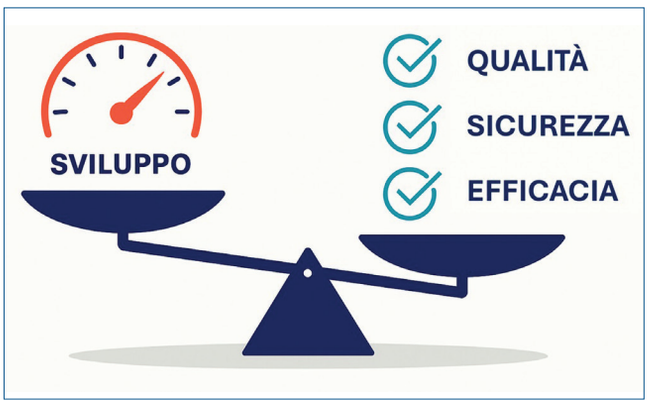
SVILUPPO DI FARMACI: VELOCITÀ E QUALITÀ

Lo sviluppo di nuovi farmaci richiede tempi lunghi, costi elevati e presenta un alto rischio di fallimento. Per ridurre il* time-to-market *servono nuovi modelli basati su piattaforme tecnologiche, digitalizzazione, strategie CMC e approcci* risk-based, *garantendo al contempo qualità, sicurezza ed efficacia.



Lo sviluppo di un nuovo farmaco richiede tipicamente una decina di anni e investimenti dell'ordine di miliardi di euro. Nonostante i notevoli progressi nella ricerca biomedica, solo un ridotto numero di candidati che entrano in fase clinica raggiunge l'approvazione regolatoria e quindi viene immesso sul mercato. In questo contesto, la necessità di accelerare lo sviluppo rimane una priorità strategica per l'industria farmaceutica, sia per rispondere a bisogni medici insoddisfatti sia per rimanere competitivi. Tuttavia, la velocità non può essere perseguita a scapito della qualità, della sicurezza dei pazienti o della robustezza e integrità scientifica dei dati prodotti. Un'accelerazione efficace dipende dal giusto compromesso tra velocità e affidabilità nello sviluppo. Le barriere all'accelerazione sono molteplici e interconnesse. Dal punto di vista scientifico, la comprensione incompleta delle malattie e la limitata predittività dei modelli preclinici rendono difficile anticipare l'efficacia e la sicurezza nell'uomo. Per questo, sul piano clinico, gli studi sono spesso caratterizzati da elevata complessità, difficoltà di arruolamento e tassi di fallimento elevati. A ciò si aggiungono requisiti regolatori sempre più stringenti, che richiedono dati solidi e ben documentati. Infine, le inefficienze operative, legate a sequenzialità delle attività, vincoli di capacità e frammentazione organizzativa, contribuiscono ad allungare ulteriormente i tempi di sviluppo.

Le funzioni aziendali che fanno capo alle attività di *Chemistry, Manufacturing, and Controls* (CMC) rappresentano un pilastro fondamentale nello sviluppo farmaceutico. Esse comprendono l'insieme delle attività scientifiche e tecniche necessarie per garantire che un farmaco sia prodotto in modo coerente, sicuro, efficace e conforme agli standard regolatori, dalla fase di ricerca all'entrata in commercio. La funzione CMC svolge un ruolo determinante nel percorso critico dello sviluppo, soprattutto durante le fasi iniziali del *drug development*. Decisioni tardive o dati incompleti in ambito CMC possono generare ritardi significativi e *rework*/*redesign* nelle fasi successive. Al contrario, l'integrazione delle compentenze CMC già durante la selezione dei *lead candidates* consente di valutare la fattibilità di sviluppo in parallelo alla generazione dei dati non clinici e pre-clinici, evitando decisioni tardive che possono dar luogo a ritardi di progetto significativi. L'anticipato coinvolgimento delle competenze CMC aiuta nella selezione del *lead compound*, consentendo di individuare rapi-



damente rischi di formulazione, processo e materiali, e definendo strategie di sviluppo più solide. Questo processo consente una definizione più efficace del *quality target product profile* desiderato e favorisce un migliore allineamento tra tutte le funzioni CMC nello sviluppo del prodotto finale. L'*early CMC engagement* permette principalmente di valutare in anticipo gli attributi critici dei materiali (CMA) e i relativi rischi di sviluppabilità, come polimorfismo, solubilità, stabilità fisico-chimica e scalabilità dei processi produttivi. Ad esempio, per un composto a bassa solubilità, la caratterizzazione precoce delle forme solide e della loro sensibilità alle condizioni di processo consente di selezionare fin dall'inizio una strategia formulativa compatibile con lo sviluppo clinico accelerato, riducendo la necessità di riformulazioni in fase avanzata. Un esempio comune è l'avvio anticipato di attività CMC parallele, come lo sviluppo preliminare della sintesi e della formulazione clinica, utilizzando approcci *risk-based*.

Attività normalmente sequenziali possono essere sovrapposte o semplificate ottimizzando il numero d batch prodotti e adottando pacchetti analitici minimi per le prime sottomissioni, pur garantendo un controllo adeguato alla fase di sviluppo.

Nel maggio 2024, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha pubblicato la *draft guidance* relativa al "**Platform Technology Designation Program for Drug Development**" , che definisce un quadro regolatorio formale per il riconoscimento di "*tecnologie di piattaforma*" nell'ambito dello sviluppo dei farmaci. Il programma, istituito ai sensi della sezione 506K del *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, è progettato per favorire efficienze nello sviluppo, nella produzione e nella revisione regolatoria dei prodotti che incorporano una piattaforma designata. Il *platformization approach* rappresenta un cambiamento strutturale nel modo in cui le tecnologie di sviluppo e produzione vengono concepite, passando da un modello "*farmaco-specifico*" a un modello riutilizzabile e scalabile. Con questo approccio, una tecnologia adeguatamente caratterizzata e riproducibile può essere impiegata su diversi prodotti, permettendo di ottimizzare sia il numero degli studi che i tempi di sviluppo. Tra gli esempi citati rientrano le *lipid nanoparticle (LNP) platforms*, le piattaforme per anticorpi monoclonali e le piattaforme per siRNA basate su coniugati chimicamente definiti, come GalNAc. Dal punto di vista CMC, la *platformization* consente di riutilizzare dati di conoscenza pregressa (ad esempio su processo, controllo qualità e stabilità), riducendo la necessità di ripetere studi completi per ogni nuovo farmaco. La FDA riconosce che ciò può tradursi in una revisione regolatoria più efficiente, in particolare quando il dialogo con l'Agenzia viene avviato precocemente e la piattaforma viene discussa nel contesto delle milestone di sviluppo e sottomissione dei documenti regolatori. In questo scenario, la *platformization* non è solo una leva tecnica, ma anche un acceleratore strategico, poiché permette di allineare sviluppo, produzione e interazioni regolatorie lungo un percorso standardizzato, mantenendo al contempo la flessibilità necessaria per adattarsi alle specificità del singolo prodotto.

La digitalizzazione sta rivoluzionando in modo profondo e strutturale lo sviluppo farmaceutico, trasformando attività storicamente sperimentali in processi sempre più guidati dai dati. L'uso combinato di modelli statistici avanzati, simulazioni in silico, tecnologie *digital twin* e strumenti di intelligenza artificiale permette di ridurre il numero di esperimenti di laboratorio necessari, accelerare il *decision making* e migliorare la comprensione dei processi lungo l'intero ciclo di sviluppo. In ambito CMC, la modellazione predittiva trova applicazione in numerose aree critiche: dalla valutazione della stabilità a lungo termine, all'identificazione dei parametri di processo più sensibili, fino all'ottimizzazione delle formulazioni e dei metodi analitici. Questi approcci consentono, ad esempio, di prevedere la degradazione del principio attivo senza attendere i classici studi di stabilità *real-ti-*



me, o di stimare il comportamento del processo in scala produttiva partendo da pochi esperimenti in laboratorio. Un beneficio particolarmente rilevante riguarda la capacità di anticipare rischi e variabilità: la disponibilità di modelli predittivi consente di esplorare scenari estremi, identificare potenziali *failure modes* e progettare esperimenti più mirati e informativi. Sebbene l'impatto sull'accelerazione *end-to-end* sia spesso più evidente a livello di singole attività, ad esempio la riduzione dei cicli sperimentali o l'ottimizzazione dei parametri critici, i benefici cumulativi risultano significativi: maggiore qualità delle decisioni, riduzione del rischio operativo, aumento della produttività dei laboratori e una migliore pianificazione delle attività regolatorie. L'adozione di tecnologie digitali crea inoltre nuove opportunità nella gestione delle interazioni con le autorità regolatorie, che mostrano un crescente interesse verso approcci basati su modelli, *digital evidence* e strategie di sviluppo predittivo. L'utilizzo documentato di modelli validati può supportare le richieste di flessibilità regolatoria, facilitare il *rational design space* e rafforzare il dossier in termini di comprensione e controllo del processo. Un prerequisito fondamentale per sfruttare appieno queste innovazioni è la disponibilità di dati di qualità, strutturati e interoperabili. Una strategia di *data management* ben definita - con attributi chiari, tracciabilità, integrazione e governance - è essenziale per sfruttare davvero i sistemi digitali. Serve anche una cultura organizzativa innovativa che unisca competenze scientifiche, digitali e regolatorie, adottando pratiche più veloci, predittive e collaborative.

La selettiva esternalizzazione delle attività CMC costituisce un'ulteriore opportunità strategica per accelerare lo sviluppo, soprattutto nelle prime fasi di sviluppo e in contesti caratterizzati da stringenti tempistiche. La scelta di esternalizzare non si basa esclusivamente su limitazioni di risorse interne, ma è sempre più influenzata dall'esigenza di accedere a competenze specialistiche, tecnologie non disponibili internamente e modelli operativi maggiormente flessibili. In ambito di *early development*, il ricorso a partner esterni qualificati consente di avviare rapidamente attività critiche quali produzione GMP per *First-in-Human studies*, sviluppo di formulazioni complesse o implementazione di tecnologie avanzate, riducendo i tempi di setup. Se ben governata, l'esternalizzazione permette inoltre una maggiore flessibilità nel bilanciamento del rischio (ad esempio evitando investimenti irreversibili nelle fasi di maggiore incertezza) e favorisce l'allineamento delle tempistiche CMC con programmi clinici accelerati, senza compromettere robustezza scientifica e conformità regolatoria.

In sintesi, accelerare lo sviluppo dei farmaci richiede più di una semplice rapidità: serve un approccio intelligente, integrato e orientato alla gestione del rischio. Le esperienze dimostrano che i progetti di maggiore successo combinano diversi fattori, come il coinvolgimento anticipato delle funzioni CMC, l'uso di piattaforme, la digitalizzazione e la collaborazione tra diverse aree. Qualità, sicurezza ed efficacia restano fondamentali; soltanto una solida base scientifica e processi affidabili garantiscono una crescita sostenibile. L'unione tra tecnologia, *smart risk taking* e rigore scientifico rappresenta un fattore essenziale per la competitività futura nel settore farmaceutico.

Drug Development: Speed and Quality

Developing new drugs is time-consuming, expensive, and carries a high risk of failure. Reducing time to market requires new models based on technology platforms, digitalization, CMC strategies, and risk-based approaches, while ensuring quality, safety, and efficacy.

Vuoi essere sulla rivista che da più di 100 anni si occupa della Chimica in Italia?

La Chimica e l'Industria online



C'è SPAZIO anche per la tua Azienda!

Per proposte pubblicitarie personalizzate contattare
domenicacipriani@agicom.it

Società Chimica Italiana soc.chim.it

agicom.it

Sara Colantonio[a], Gianluca Carloni[b], Claudia Caudai[a],
Giulio Del Corso[a], Danila Germanese[a], Maria Antonietta Pascali[a]
[a]Istituto di Scienza e Tecnologie dell'Informazione - CNR (ISTI-CNR), Pisa
[b]Lunit Inc.

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.42

INTELLIGENZA ARTIFICIALE E IMAGING MEDICO: VERSO UNA RADIOLOGIA DI PRECISIONE

L'intelligenza artificiale si rivela uno strumento chiave in radiologia per abilitare un cambio di paradigma verso una medicina sempre più personalizzata. Garantirne un'adozione efficace richiede il rispetto di principi quali trasparenza, equità e robustezza. Mitigare le correlazioni spurie e quantificare l'incertezza predittiva sono passi cruciali per realizzare sistemi affidabili e sicuri.

La medicina di precisione si fonda su un principio tanto semplice da enunciare quanto complesso da realizzare: offrire l'intervento giusto, al paziente giusto, al momento giusto [1]. In pratica, significa modulare le decisioni cliniche sulle caratteristiche specifiche di ciascun individuo e sulle modalità peculiari con cui la patologia si manifesta in questo. È il passaggio da un paradigma terapeutico generalista a "*taglia unica*" (in inglese *one-size-fits-all*) a un'assistenza adattiva, guidata dai dati e realmente personalizzata (Fig. 1).

L'imaging diagnostico occupa una posizione centrale in questa transizione. È ormai ben noto che gli esami radiologici non producano semplicemente immagini, ma generino dati ricchi di informazione. Quando analizzate con metodologie quantitative, le immagini possono svelare firme biologiche della malattia, i cosiddetti "fenotipi", rilevanti traiettorie evolutive e pattern di risposta terapeutica invisibili all'occhio umano. Questa è l'intuizione fondamentale della *radiomica*: le immagini mediche sono molto più che rappresentazioni visive, sono informazione da usare in maniera strutturata [2].

L'imaging quantitativo in oncologia

In ambito oncologico, i fenotipi derivati dall'imaging possono integrare le informazioni genomiche e contribuire a modellare l'eterogeneità tumorale. I tumori variano non solo tra pazienti diversi, ma anche all'interno della stessa lesione nel corso del tempo. Le caratteristiche quantitative estratte dalle immagini (forma, tessitura, perfusione, diffusione) catturano aspetti della biologia tumorale altrimenti inaccessibili. Integrate con dati clinici e molecolari, queste *feature* supportano la stratificazione del rischio, orientano la scelta terapeutica e permettono valutazioni oggettive della risposta al trattamento.

Realizzare tutto ciò su larga scala può beneficiare largamente dei progressi dell'Intelligenza Artificiale (IA), soprattutto di quelli ottenuti nell'ambito di percezione e visione artificiale e, più recentemente, dei sistemi *agentici* capaci di fornire strumenti lungo l'intero workflow diagnostico. Lo scopo ultimo è quello di realizzare una sorta di "assistente digitale": un altro membro del team in grado di affiancare i radiologi nel *continuum* dell'imaging diagnostico, nella

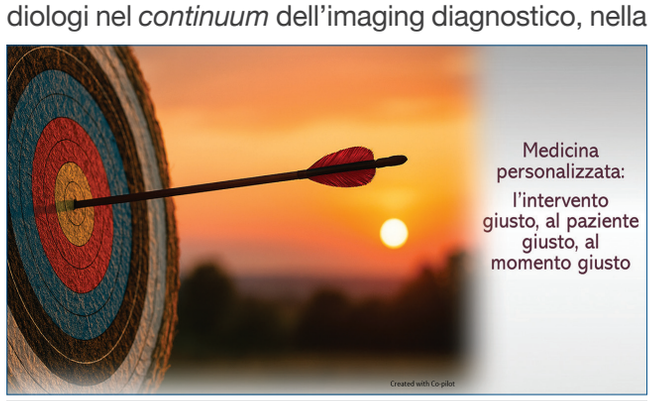


Fig. 1 - L'obiettivo della medicina personalizzata

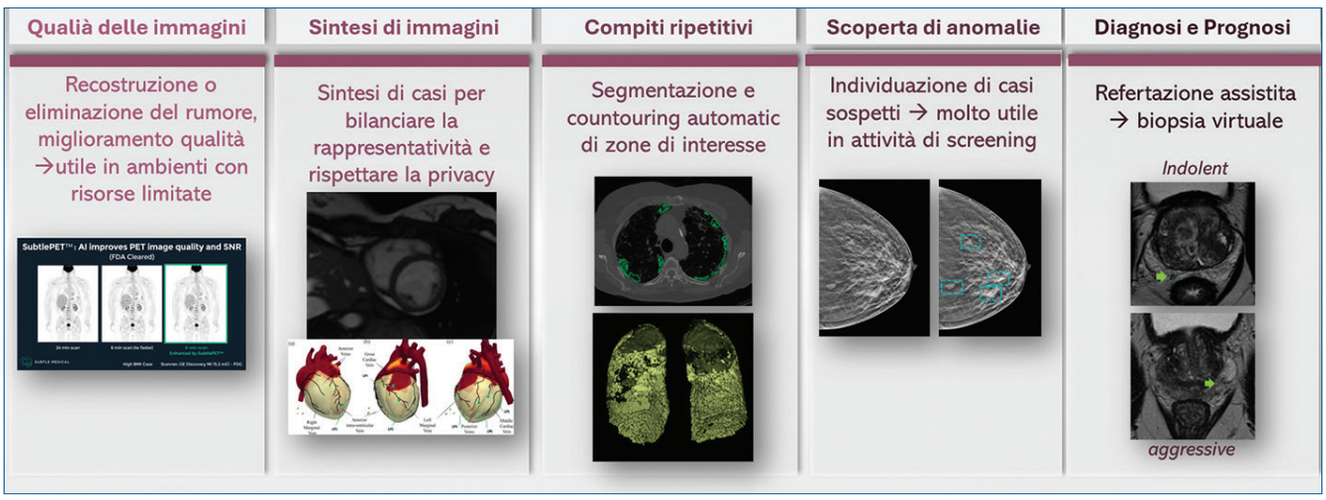


Fig. 2 - Alcuni esempi di come l'intelligenza artificiale può intervenire nel *continuum* diagnostico

lettura, interpretazione di immagini e sintesi referti. I punti di intervento dell'IA sono diversi e si collocano in vari punti del percorso che va dall'acquisizione dell'immagine alla decisione clinica. Li possiamo riassumere come segue (Fig. 2):

- Ricostruzione e qualità dell'immagine: i modelli generativi possono migliorare la ricostruzione delle immagini, ridurre il rumore e aumentare la risoluzione. Diversi strumenti con queste funzionalità hanno già ottenuto l'autorizzazione FDA e sono in uso clinico [3];
- Generazione di dati sintetici: la sintesi di immagini artificiali può ampliare scenari clinici rari, supportare l'assicurazione di qualità e proteggere la privacy dei pazienti. Gli approcci *physics-informed* risultano particolarmente promettenti: ne è esempio la sintesi di risonanza magnetica cardiaca 4D guidata da modelli computazionali del cuore [4];
- Segmentazione automatica: gli algoritmi di segmentazione possono automatizzare compiti estremamente dispendiosi, come nel caso della delineazione di centinaia di sezioni nelle malattie interstiziali polmonari necessaria per stabilire la severità della patologia [5];
- Rilevazione di anomalie: modelli di *detection* possono segnalare aree sospette, come nel caso dell'analisi dei dati di tomosintesi mammaria per l'individuazione di lesioni cancerose, assistendo il radiologo nella lettura e riducendo il rischio di omissioni [6];
- Biopsia virtuale: più a valle nel percorso decisionale, i modelli predittivi possono supportare la stima non invasiva della probabilità che una lesione sia clinicamente significativa, come ad esempio nel caso del tumore alla prostata individuato in dati di risonanza multiparametrica [7].

Lo stato di adozione

Effettivamente, l'utilizzo di strumenti di IA in radiologia è in crescita. Indagini condotte tra radiologi europei [8] hanno documentato un incremento a doppia cifra nell'uso dichiarato tra il 2023 e il 2024, accompagnato da una marcata riduzione della quota di professionisti che non ne utilizza alcuno. Negli Stati Uniti, dati recenti mostrano una netta espansione dell'IA per documentazione e refertazione, spesso alimentata da grandi modelli linguistici. Da notare, tuttavia, che l'aumento nel supporto decisionale diagnostico procede con maggiore cautela [9].

Il messaggio è coerente: l'interesse è elevato, ma i clinici richiedono solide prove di affidabilità prima di integrare questi strumenti nella pratica quotidiana. La parola chiave è affidabilità, in inglese *trustworthiness*. Gli strumenti di supporto diagnostico devono essere affidabili, trasparenti e sicuri per incidere realmente sulla qualità delle cure.

Perché i sistemi di IA possono fallire

Le ragioni del fallimento dei sistemi di IA in radiologia abbracciano persone, processi e tecnologia. Sul piano tecnico, i modelli possono generalizzare male quando addestrati su dataset monocentrici, esposti a un numero limitato di scanner o proto-

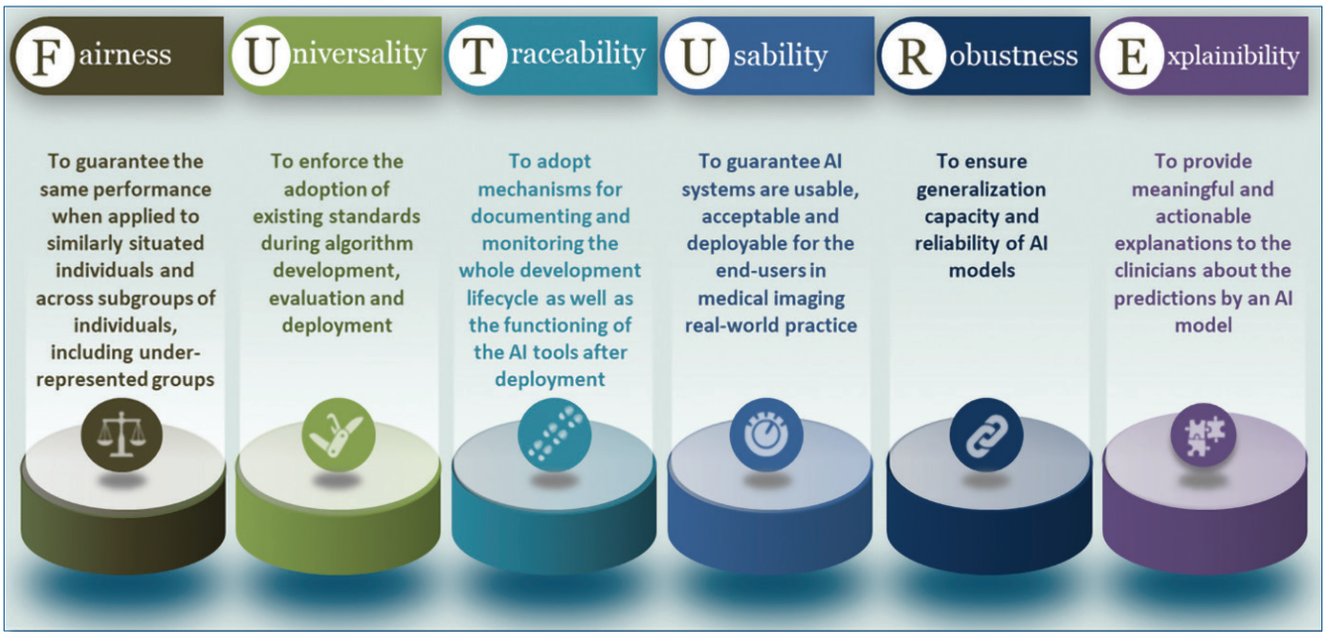


Fig. 3 - I sei principi promossi dalle FUTURE-AI guidelines

colli, oppure sviluppati senza valutazioni standardizzate. Il cosiddetto *data shift*, dovuto a cambiamenti nelle pratiche cliniche, nel mix dei pazienti o negli aggiornamenti dei dispositivi, può degradare le prestazioni nel tempo. L'apprendimento di scorciatoie (in termine tecnico *shortcut learning*) e le correlazioni spurie possono generare successi apparenti in fase di training che crollano in contesti nuovi.

Un framework per l'affidabilità: le linee guida FUTURE-AI

Costruire una IA affidabile richiede un approccio multifattoriale coordinato. Nell'ambito della rete europea AI4Health Imaging, che riunisce diversi progetti di eccellenza, abbiamo sviluppato le linee guida FUTURE-AI [10]: un framework articolato su sei principi fondamentali per garantire l'affidabilità dell'IA in ambito medico. Questi sei principi sono (Fig. 3):

- Fairness (Equità): garantire prestazioni uniformi tra sottogruppi demografici e clinici;
- Universality (Universalità): assicurare applicabilità in contesti clinici eterogenei, anche grazie all'uso di standard;
- Traceability (Tracciabilità): documentare l'intera pipeline di sviluppo, validazione e rilascio;
- Usability (Usabilità): assicurare un'integrazione naturale ed ergonomica del sistema nei workflow clinici reali;
- Robustness (Robustezza): mantenere prestazioni stabili nonostante variazioni dei dati;
- Explainability (Esplicabilità): fornire per ogni suggerimento, conclusione o predizione un razionale clinicamente significativo e interpretabile.

Per ciascun principio abbiamo formulato raccomandazioni operative concrete, corredate da casi d'uso esemplificativi. A supporto della tracciabilità, abbiamo implementato una libreria open-source in Python per la generazione automatizzata dei cosiddetti *data passport* e *model passport* [11], documenti strutturati che registrano provenienza dei dati, pipeline di preparazione e pre-elaborazione dei dati, strategie di annotazione, architettura del modello, protocolli di training, metriche di valutazione e limitazioni note. Questa documentazione facilita la riproducibilità scientifica, abilita audit tecnici indipendenti e supporta decisioni informate durante il deployment.

Due sfide tecniche prioritarie sul fronte della robustezza

Due filoni tecnici meritano enfasi: la riduzione degli errori dovuti alle cosiddette correlazioni spurie e garantire una maggiore consapevolezza del possibile fallimento dei modelli a causa di diverse fonti di incertezza.

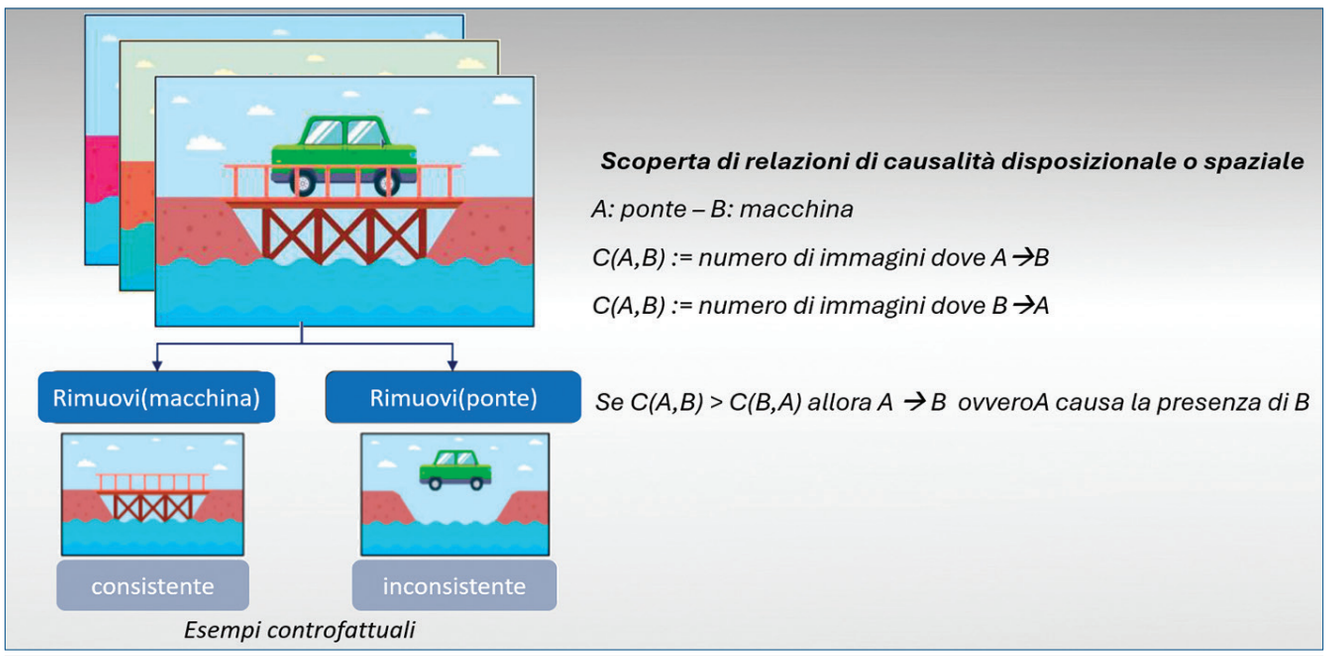


Fig. 4 - Un'illustrazione dell'intuizione dietro l'inferenza causale spaziale. Nella scena, è la presenza del ponte a causare la presenza della macchina in quella posizione e questo relazione causale si verifica con due esempi controfattuali, di fatto considerare esempi controfattuali è il procedimento tipico per la scoperta di relazioni causali, se infatti rimuoviamo la macchina, la scena continua ad avere senso, quindi è possibile trovare immagini che abbiano un ponte in quella posizione senza una macchina, mentre se rimuoviamo il ponte, la scena non ha più senso quindi è difficile trovare immagini che abbiamo la macchina in quella posizione senza il ponte

Mitigazione delle correlazioni spurie

I sistemi di AI basati sull'apprendimento identificano pattern statistici predittivi degli esiti clinici. Tuttavia, non tutte le associazioni riflettono relazioni causali genuine: molte costituiscono "scorciatoie" che funzionano esclusivamente nel contesto del dataset di training. Un esempio paradigmatico è la correlazione tra vendite di gelati e attacchi di squali: entrambe le variabili aumentano in estate, ma sono mediate da un confondente comune (la temperatura) senza alcun nesso causale diretto. Nell'imaging medico, le scorciatoie emergono quando caratteristiche tecniche - modello di scanner, protocolli di acquisizione, artefatti istituzionali - correlano artificialmente con le etichette diagnostiche. Un modello può "aggrapparsi" a questi indizi superficiali anziché apprendere le vere caratteristiche meccanicistiche della patologia, compromettendo così la generalizzabilità della soluzione finale.

In questo contesto, abbiamo sviluppato un approccio che rende i modelli profondi più sensibili ai segnali causali, attingendo a tecniche di inferenza causale osservazionale. Le reti neurali convolutive (CNN) apprendono mappe di feature che evidenziano strutture rilevanti per il compito specifico. Se queste mappe sono non negative e normalizzate, possono essere interpretate come probabilità spaziali della presenza di una caratteristica. Stimando relazioni condizionali tra coppie di mappe, deriviamo una "mappa di causalità" che cattura influenze disposizionali tra pattern. L'intuizione è semplice: se rimuovere il pattern A tende a eliminare il pattern B (ma non viceversa), A è più probabilmente causa di B nel contesto osservato [12].

Integrando queste mappe di causalità in architetture CNN standard, la rete considera non solo quali *feature* sono presenti, ma anche come tendono a influenzarsi reciprocamente, orientando l'apprendimento verso relazioni stabili anziché scorciatoie fragili. Nei nostri esperimenti su *grading* istologico mammario e valutazione della significatività clinica in risonanza magnetica prostatica, questo approccio ha migliorato consistentemente le prestazioni rispetto ai modelli di base (Fig. 4) [13].

Quantificazione dell'incertezza predittiva

Il secondo pilastro tecnico riguarda lo sviluppo di modelli "consapevoli del proprio fallimento" at-

traverso metodi robusti di stima dell'incertezza [14]. Tutti i sistemi predittivi commettono errori. Distinguiamo due tipologie principali: (i) incertezza aleatoria, che riflette la stocasticità intrinseca delle osservazioni sul fenomeno che stiamo considerando, giacché i dati campionati non costituiscono una perfetta rappresentazione della realtà, ma sono contaminati da rumore e casualità, e (ii) incertezza epistemica, che riflette la variabilità dovuta alla mancanza di una conoscenza completa del problema, il che consiste nel non avere abbastanza dati che raccontino al meglio la variabilità del fenomeno che siamo analizzando. Purtroppo solo la seconda è riducibile con più dati. In ambito medico è cruciale comunicare quando e perché il modello può sbagliare. Esistono diversi approcci per modellare i vari tipi di incertezza e renderli evidenti. Si possono raggruppare in metodi intrusivi, molto accurati ma complessi, integrano il quadro probabilistico nell'architettura; semi-intrusivi, come gli ensemble che assicurano un buon equilibrio tra precisione ed efficienza, e non-intrusivi o post-hoc, come il Monte Carlo Dropout, più semplici, meno accurati, ma applicabili a modelli già addestrati [15].
A livello del risultato prodotto, l'incertezza dovrebbe affiancare i suggerimenti forniti da un modello di IA, ad esempio, un punteggio di malignità con confidenza calibrata o un flag "segnala all'umano", quando l'incertezza supera una soglia critica. A livello di sistema, l'incertezza può attivare salvaguardie automatiche: utilizzo sempre come "*second read*", acquisizione di sequenze aggiuntive o protocolli alternativi.

Prospettive

L'intelligenza artificiale sta ridefinendo i confini della radiologia, trasformando le immagini da rappresentazioni visive a sorgenti di dati quantitativi ad alta dimensionalità. Perché questa trasformazione si traduca in benefici clinici tangibili, l'affidabilità deve essere costruita sistematicamente, dalla progettazione del modello alla documentazione, dalla validazione al monitoraggio post-deployment. I principi FUTURE-AI e gli avanzamenti nella mitigazione delle correlazioni spurie e nella quantificazione dell'incertezza rappresentano passi concreti verso una radiologia aumentata dall'IA che sia al contempo potente e degna di fiducia.

BIBLIOGRAFIA

[1] L.H. Goetz, N.J. Schork, *Fertil Steril.*, 2018, **109** (6), 952.
[2] R.J. Gillies, P.E. Kinahan *et al., Radiology*, 2016, **278**(2), 563.
[3] G. Bonardel, A. Dupont *et al. EJNMMI Phys.*, 2022, **9**, 36.
[4] G. Del Corso, C. Caudai, *et al., International Conference on Image Analysis and Processing*, 2025, 381.
[5] R. Buongiorno, G. Del Corso *et al., Journal of Imaging*, 2023, **9**(12), 283.
[6] A. Berti, C. Scapicchio *et al., Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2025, **27**, 2649.
[7] E. Pachetti, S. Colantonio, *Bioengineering*, 2023, **10**(9), 1015.
[8] M. Zanardo, J.J. Visser *et al., Insights Imaging*, 2024, **15**, 240.
[9] American Medical Association's, Physician Survey on Augmented Intelligence, 2026, **https://www.ama-assn.org/system/files/physician-ai-sentiment-report.pdf**
[10] K. Lekadir, A. Frangi *et al., bmj*, 2025, 388.
[11] V. Kalokyri, N. Tachos *et al., Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2025, **28**, 386.
[12] D. Lopez-Paz, R. Nishihara *et al.*, Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, 2017, 6979.
[13] G. Carloni, S. Colantonio, *Expert Systems with Applications*, 2024, **249**, 123433.
[14] G. Del Corso, S. Colantonio *et al., Journal of the Franklin Institute*, 2025, **362**(3), 107548.
[15] G. Del Corso, M.A. Pascali *et al., Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2024, **24**, 603.

Artificial Intelligence and Medical Imaging: a Powerful Combination for Precision Medicine

Artificial Intelligence is a key tool in radiology for enabling the transition toward precision medicine. Ensuring its effective adoption requires adherence to principles such as transparency, fairness, and robustness. Mitigating shortcut learning (spurious correlations) and quantifying predictive uncertainty are crucial steps in developing reliable and secure systems.

La Chimica e l'Industria online

Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana

Da più di cento anni la rivista per chi si occupa di Chimica in Italia

La Chimica e l'Industria è un periodico di scienza e tecnologia e di informazione per i chimici.
Fondata nel 1919 con lo scopo di promuovere lo studio e la diffusione della chimica e delle sue applicazioni, La Chimica e l'Industria è da allora l'organo di stampa ufficiale della Società Chimica Italiana.

La rivista ospita articoli su argomenti di interesse rilevante per tutti coloro che operano in questo settore e propone approfondimenti scientifici di carattere applicativo, tecnologico e informativo nei molteplici ambiti della chimica.



Scarica la app gratuita per leggere La Chimica e l'Industria sui tuoi dispositivi elettronici

DISPONIBILE SU Google Play

Scarica su App Store

Per proposte pubblicitarie contattare domenicacipriani@agicom.it

Redazione scientifica: P.le R. Morandi, 2 ▪ 20121 Milano
Tel. +39 345 0478088 ▪ E-mail: chimicaeindustria@gmail.com

Michele Roggia, Benito Natale, Sandro Cosconati
Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali, Biologiche e Farmaceutiche (DiSTABiF)
Università della Campania 'Luigi Vanvitelli', Caserta
sandro.cosconati@unicampania.it

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.48

AI E SPAZIO CHIMICO: IL METODO PyRMD

L'intelligenza artificiale rivoluziona la scoperta di farmaci rendendo accessibile uno spazio chimico infinito. Il contributo descrive PyRMD, tool automatizzato di screening virtuale basato sull'algoritmo Random Matrix Discriminant. Si illustrano l'integrazione con il docking (PyRMD2Dock), la suite PyRMD Studio e la scoperta di un modulatore per il recettore GPR183.

Introduzione: l'intelligenza artificiale e la vastità dello spazio chimico

La ricerca e lo sviluppo di nuovi agenti terapeutici (*drug discovery*) affrontano da decenni una sfida sistemica: un progressivo aumento dei costi, associato a un elevato tasso di logoramento (*attrition rate*) nelle fasi di sviluppo clinico. La radice di questo problema risiede spesso nell'incapacità di identificare molecole con profili di efficacia e sicurezza ottimali sin dalle primissime fasi della ricerca. La soluzione a questa limitazione richiede l'esplorazione di porzioni inesplorate del cosiddetto "spazio chimico", definito come l'insieme di tutte le possibili molecole organiche compatibili con i criteri di "drug-likeness" (ad esempio, le regole di Lipinski). Le stime teoriche indicano che lo spazio chimico contenga un numero di molecole nell'ordine di 10^{60}. Di contro, le librerie storiche di composti sintetizzati fisicamente si fermano a pochi milioni di unità. Sebbene i recenti database virtuali *make-on-demand* (come le librerie REAL di Enamine) abbiano superato la soglia dei 10 miliardi di composti, esplorare queste librerie mediante metodologie computazionali tradizionali o test *in vitro* su scala *high-throughput* risulta tecnicamente ed economicamente insostenibile.

In questo scenario, l'Intelligenza Artificiale (AI) ha assunto un ruolo trasformativo permettendo di sviluppare modelli predittivi in grado di dedurre relazioni non lineari complesse tra la struttura chimica di una molecola e la sua attività biologica. Inoltre, i modelli di Machine Learning (ML) e Deep Learning (DL) consentono di bypassare l'esaustività computazionale del calcolo basato sulle leggi della fisica classica, fungendo da filtri ad altissima efficienza. Grazie a queste caratteristiche, l'AI non si limita a processare dati più velocemente, ma permette di navigare lo spazio chimico infinito in modo direzionale, identificando regioni arricchite di potenziali candidati farmaci (*hit compounds*).

Il fondamento matematico: l'algoritmo Random Matrix Discriminant

Nell'ambito dello screening virtuale basato sul ligando (Ligand-Based Virtual Screening, LBVS), l'approccio predominante si è a lungo basato sul calcolo della similarità molecolare (es. indice di Tanimoto *su fingerprint* vettoriali). Sebbene rapido, questo metodo fallisce nell'identificare composti attivi con scaffold chimici innovativi (*scaffold hopping*).

Per superare queste limitazioni, l'algoritmo *Random Matrix Discriminant* (RMD) introduce un approccio radicalmente diverso, fondato sulla teoria delle matrici casuali. L'assunto di base dell'RMD è che i set di dati chimici, specialmente quelli estratti da *repository* pubblici eterogenei, siano affetti da un elevato grado di rumore statistico. L'algoritmo si propone di isolare il "segnale" farmacoforico (l'insieme delle caratteristiche steriche, elettroniche e topologiche invarianti responsabili dell'interazione target-specifica) dal rumore di fondo generato da porzioni molecolari non essenziali per il legame.

Operativamente, l'RMD analizza i descrittori molecolari calcolati per una serie di composti noti, sia attivi che inattivi. Attraverso un'analisi spettrale della matrice di covarianza associata a questi dati, l'algoritmo identifica autovalori e autovettori che definiscono lo spazio delle caratteristiche chimi-

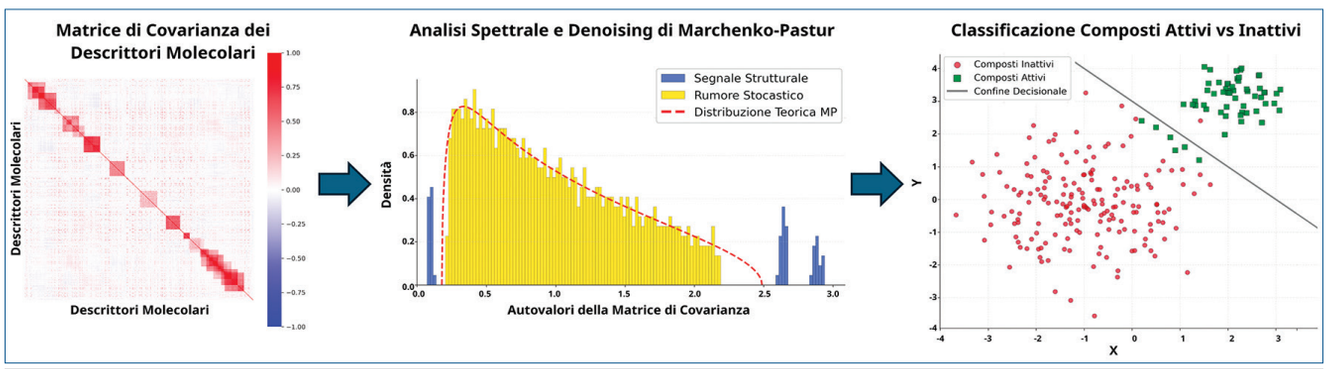


Fig. 1 - Rappresentazione schematica dell'algoritmo Random Matrix Discriminant (RMD)

che. Applicando soglie derivate dalla distribuzione di Marchenko-Pastur, l'RMD filtra le componenti attribuibili a fluttuazioni stocastiche casuali. Studi sistematici hanno dimostrato che questo approccio di *de-noising* conferisce all'RMD prestazioni predittive superiori, in termini di Area Under the ROC Curve (AUC) e Fattore di Arricchimento (EF), rispetto a complessi algoritmi di deep learning, come le reti neurali basate su grafi, garantendo al contempo una maggiore interpretabilità del modello chimico. Nella Fig. 1 il pannello illustra il processo di de-noising statistico applicato alla matrice di covarianza dei descrittori molecolari. Mediante l'analisi spettrale degli autovalori derivati dalla matrice di covarianza in accordo con la distribuzione di Marchenko-Pastur, l'algoritmo separa le fluttuazioni stocastiche (rumore di fondo) dalle componenti principali significative. Questo filtraggio dimensionale permette di estrarre esclusivamente il "segnale" farmacoforico invariante, essenziale per la corretta discriminazione strutturale tra molecole attive e composti inattivi.

Automazione del flusso di lavoro: Il tool PyRMD

La complessità matematica dell'RMD ne ha inizialmente limitato l'uso a esperti di programmazione statistica. Per rendere la tecnologia fruibile alla più ampia comunità di chimici farmaceutici, è stato sviluppato PyRMD, uno strumento *open-source* interamente programmato in Python.

PyRMD risolve il collo di bottiglia della preparazione dei dati. Il software automatizza la procedura di recupero delle molecole dal database ChEMBL, estraendo ligandi attivi ed inattivi (anche questi ultimi impiegati nel processo di addestramento del modello) per un target indicato dall'utente e curando chimicamente le strutture (neutralizzazione delle cariche, rimozione dei sali, calcolo della stereochimica). Successivamente, converte i composti in vettori di *fingerprint* molecolari tramite librerie come RDKit, istruendo automaticamente il classificatore RMD. Attraverso la modalità di *Benchmark*, il modello viene dunque sottoposto a rigorosi cicli di *cross-validation* (*repeated stratified K-fold*) per accertarne la robustezza predittiva, prima di procedere allo screening virtuale ad altissima velocità su librerie esterne composte da milioni di incognite (Fig. 2).

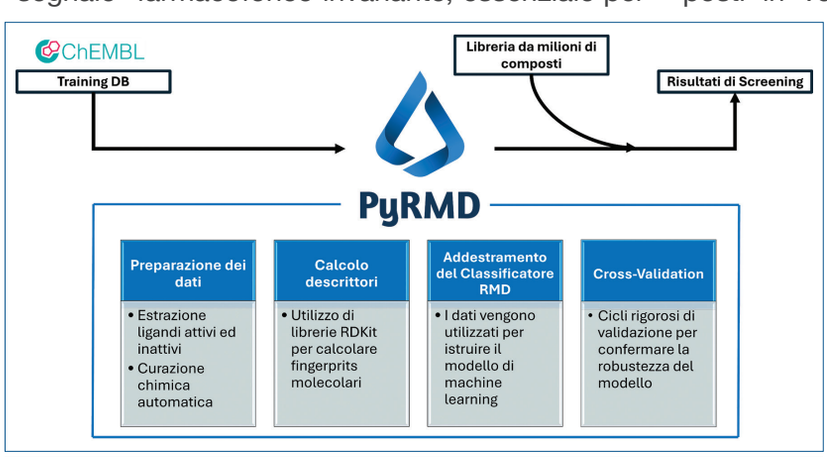


Fig. 2 - *Workflow* automatizzato di PyRMD (LBVS). Il diagramma illustra l'integrazione con il database ChEMBL, tutte le procedure automatizzate dal *tool* e lo *screening* di librerie virtuali di milioni di composti

Screening ibrido e ottimizzazione delle risorse: PyRMD2Dock

Il limite intrinseco delle metodologie LBVS è la cecità rispetto alla conformazione tridimensionale del sito

di legame recettoriale. Per conferire robustezza strutturale alle predizioni, è stato strutturato il protocollo gerarchico PyRMD2Dock, che fonde la velocità dell'AI con il rigore fisico dello screening virtuale basato sulla struttura (Structure-Based Virtual Screening, SBVS).

Il flusso computazionale di PyRMD2Dock prevede un'architettura ibrida e integrata. Inizialmente, il protocollo utilizza AutoDock-GPU su una frazione casuale della libreria (es. il 5% del totale) per generare i dati necessari ad addestrare l'algoritmo di intelligenza artificiale PyRMD. Successivamente, PyRMD scansiona il resto della libreria chimica, operando una drastica riduzione dimensionale: il classificatore scarta un numero cospicuo di molecole, conservando esclusivamente quelle con la probabilità statistica più alta di presentare una buona affinità di legame.

Il sottoinsieme ristretto dei migliori candidati viene poi processato mediante docking molecolare finale. Sfruttando le unità di calcolo parallelo delle moderne schede grafiche (accelerazione CUDA), AutoDock-GPU simula le interazioni spaziali e termodinamiche tra il ligando flessibile e il target proteico.

I test di validazione condotti su 5 target farmacologici di rilevanza clinica, tra cui i recettori ADORA-2A e VEGFR2, hanno dimostrato che il protocollo PyRMD2Dock abbatte drasticamente i tempi di calcolo, rendendo fattibile lo screening di librerie "*ultra-large*" con risorse limitate. Le molecole valutate dal modello di intelligenza artificiale con il punteggio di confidenza più alto (RMD Score) presentano un netto arricchimento di composti ad alta affinità rispetto a una selezione puramente casuale (Fig. 3). Nella Fig. 3 lo schema illustra l'architettura impiegata per lo screening virtuale di librerie chimiche massive. Il processo ha inizio con una fase di addestramento in cui un campione casuale di molecole viene processato tramite AutoDock-GPU per istruire il modello predittivo di PyRMD utilizzando i risultati del docking molecolare. Una volta addestrato, l'algoritmo opera una sistematica prioritizzazione della libreria, identificando i composti con la più alta probabilità statistica di affinità sulla base delle loro caratteristiche chimiche. I migliori candidati vengono infine sottoposti alla validazione strutturale mediante docking accelerato tramite AutoDock-GPU. Questa integrazione sequenziale permette di ottimizzare l'impiego delle risorse computazionali, limitando le simulazioni termodinamiche onerose ai soli composti prioritizzati dall'intelligenza artificiale.

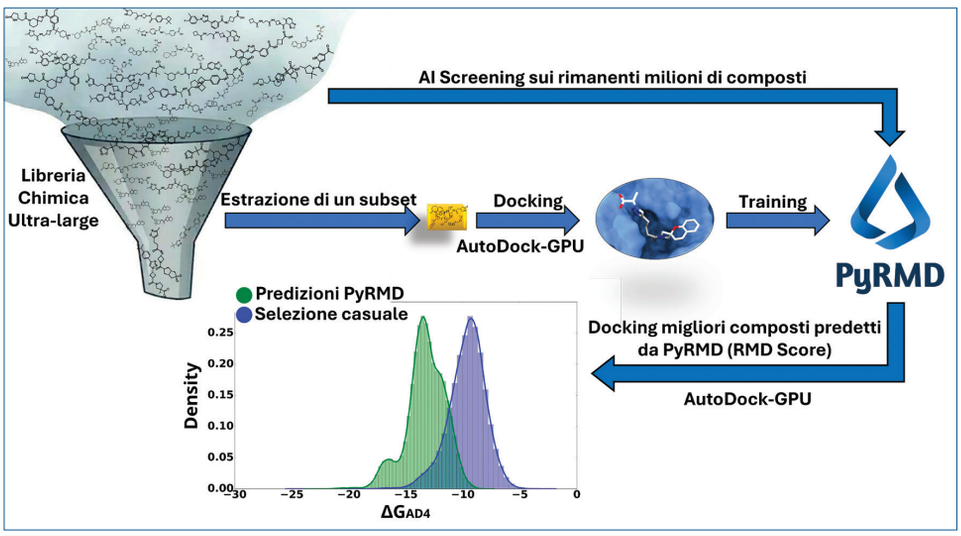


Fig. 3 - Diagramma di flusso del protocollo gerarchico PyRMD2Dock

Unificazione degli ambienti di calcolo: PyRMD Studio

L'adozione di strumenti computazionali avanzati è spesso ostacolata dalla ripida curva di apprendimento richiesta dalle interfacce a riga di comando e dalla necessità di configurare complessi ambienti di programmazione. PyRMD Studio nasce per rispondere a queste sfide in termini di accessibilità e standardizzazione. Si tratta di una suite integrata all'interno di un'interfaccia grafica (GUI) user-friendly che condensa i moduli LBVS (PyRMD), lo SBVS (PyRMD2Dock) e l'analisi dei risultati in un unico ambiente interattivo.

Dal punto di vista informatico, PyRMD Studio si affida al gestore di pacchetti Anaconda per facilitare la gestione dell'ambiente, garantendo che le versioni delle dipendenze e delle librerie scientifiche (come *pandas, scikit-learn, NumPy e matplotlib*) rimangano coerenti su diversi sistemi operativi.

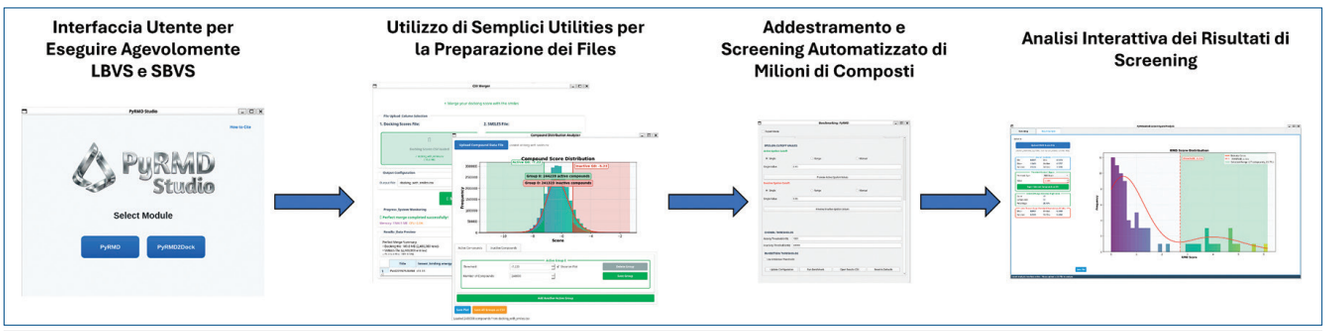


Fig. 4 - Panoramica dell'ecosistema PyRMD Studio

Per ottimizzare la fase iniziale di addestramento e validazione, la suite integra utility specifiche progettate appositamente per agevolare il compito dell'utente. Attraverso un'interfaccia semplice e interattiva, i ricercatori possono definire in modo dinamico diversi parametri (come le soglie di attività o i punteggi di docking dei vari dataset) e affinare il modello, personalizzando gli esperimenti di benchmarking al fine di ottenere le migliori prestazioni predittive possibili. Il rigore scientifico di questa fase è ulteriormente garantito dall'implementazione del clustering di Butina, impiegato per separare rigorosamente i cluster strutturali tra il training set e il test set, prevenendo il fenomeno del *data leakage* e mitigando l'*overfitting*. Infine, per la selezione dei composti a valle dello screening, la suite include uno strumento di analisi dei risultati per permettere all'utente di visualizzare dinamicamente la distribuzione dei risultati da lui ottenuti e applicare soglie visive, facilitando la separazione tra il rumore di fondo e i potenziali composti da avviare alla validazione sperimentale (Fig. 4). L'interfaccia grafica unificata democratizza l'accesso al VS avanzato, integrando in un unico ambiente i moduli LBVS e SBVS. La suite mette a disposizione dell'utente utility interattive per personalizzare dinamicamente la fase di benchmarking e ottimizzare i modelli predittivi utili per lo screening di milioni di molecole in tempi rapidi. Infine l'utilizzo di strumenti dedicati all'interno della suite accompagnano il ricercatore fino all'analisi visiva dei risultati per un'efficace selezione dei potenziali hit.

Validazione sperimentale: identificazione di un modulatore per GPR183

L'applicabilità e la solidità dell'infrastruttura computazionale descritta sono state provate sperimentalmente nel contesto della modulazione dei recettori accoppiati a proteine G (GPCR). Lo studio si è focalizzato sul recettore orfano GPR183 (noto anche come EBI2), un recettore di membrana attivato da specifici oxisteroli endogeni (come il 7α,25-diidrossicolesterolo) e profondamente implicato nella migrazione linfocitaria e nell'eziopatogenesi di disordini autoimmuni e infiammatori.
I GPCR spesso esibiscono un'attività basale intrinseca in assenza di agonisti. L'obiettivo terapeutico consisteva nell'identificazione di un agonista inverso, ovvero una molecola capace di legarsi al recettore stabilizzandone la conformazione inattiva e sopprimendone l'attività costitutiva.
Impiegando i protocolli potenziati dall'AI, è stata scansionata un'ampia libreria commerciale.
L'applicazione del protocollo PyRMD2Dock ha restituito un pannello ristretto di promettenti composti. La successiva validazione *in vitro* è stata condotta avvalendosi di biosensori conformazionali basati sul fenomeno della Bioluminescence Resonance Energy Transfer (BRET). Tali sensori consentono di monitorare in tempo reale e in cellule vive i riarrangiamenti strutturali del recettore indotti dal legame con il ligando.
La campagna ha condotto all'identificazione di un agonista inverso di nuova concezione strutturale, caratterizzato da un'elevata affinità micromolare. Più significativamente, l'integrazione dei dati sperimentali con l'analisi computazionale delle pose di legame ha permesso di delucidare un intricato meccanismo di "switch" molecolare all'interno del fascio transmembrana. Sono stati identificati specifici residui amminoacidici critici che fungono da interruttori per la transizione di fase del recettore GPR183, offrendo prospettive inedite per il design razionale di futuri agenti antinfiammatori (Fig. 5).

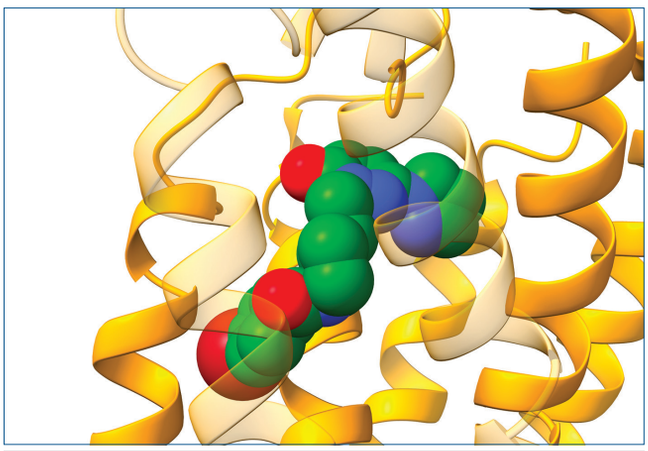


Fig. 5 - *Binding mode* del ligando maggiormente attivo (verde) scoperto mediante l'applicazione di PyRMD2Dock in complesso con la proteina GPR183 (arancione)

Conclusioni

L'integrazione dell'intelligenza artificiale nei flussi di lavoro della chimica computazionale sta determinando un cambio di paradigma nell'esplorazione dello spazio chimico. L'analisi congiunta dei lavori qui presentati evidenzia l'evoluzione e l'impatto pratico della suite basata sull'algoritmo Random Matrix Discriminant (RMD).

In primo luogo, l'implementazione automatizzata in PyRMD offre una soluzione robusta alle sfide del Ligand-Based Virtual Screening (LBVS). Il software ha dimostrato di azzerare la soggettività operativa legata alla preparazione dei dati e alla scelta dei composti inattivi, raggiungendo prestazioni predittive superiori a complesse architetture di deep learning (es. reti neurali basate su grafi), a fronte di un onere computazionale drasticamente inferiore.

In secondo luogo, per affrontare la sfida computazionale posta dalle librerie chimiche "ultra-large" nell'ambito dello screening virtuale basato su struttura, il protocollo gerarchico PyRMD2Dock ha confermato l'efficienza di un approccio ibrido. L'impiego del modello AI combinato con il docking molecolare accelerato via hardware (AutoDock-GPU), permette di scansionare archivi con miliardi di molecole *make-on-demand*, arricchendo significativamente il tasso di identificazione (*hit rate*) e ottimizzando l'impiego delle risorse di calcolo.

Dal punto di vista dell'usabilità e della standardizzazione, l'ambiente containerizzato PyRMD Studio risolve il problema della riproducibilità tecnica. Fornendo un'interfaccia unificata, la suite svincola il ricercatore dalle complessità della programmazione, integrando in un solo flusso di lavoro l'addestramento dei modelli, la preparazione dei dati e l'analisi avanzata post-screening.

Infine, la campagna di screening sul recettore GPR183 attesta l'applicabilità traslazionale di queste metodiche. La convergenza tra i protocolli predittivi e l'impiego di biosensori conformazionali (BRET) non solo ha portato all'isolamento di un agonista inverso caratterizzato da un chemotipo innovativo, ma ha consentito di mappare il meccanismo molecolare di attivazione recettoriale a livello dei domini transmembrana.

Complessivamente, l'adozione di protocolli computazionali integrati si conferma un elemento strutturale per il processo di *drug discovery*, accelerando l'identificazione di nuove entità chimiche e fornendo basi razionali per la comprensione di target biologici complessi.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

[1] J.L. Reymond, *Accounts of Chemical Research*, 2015, **48**, 722.

[2] G. Amendola, S. Cosconati, *J. Chem. Inf. Model.*, 2021, **61**, 3135.

[3] M. Roggia, B. Natale *et al.*, *J. Chem. Inf. Model.*, 2023, **63**, 5326.

[4] L. Andersson, M. Roggia *et al.*, AI screening and a conformational biosensor reveal a GPR183 inverse agonist and a switch mechanism for receptor activation, (Draft Manoscritto), 2024.

[5] B. Natale, M. Waqas *et al.*, PyRMD Studio: A Unified Suite for Next-Generation, AI-Powered Virtual Screening, (Draft Manoscritto), 2026.

[6] S. Cosconati, Avogadro Colloquia, Roma, 2025.

AI and Chemical Space: the PyRMD Method

Artificial intelligence revolutionizes drug discovery by making an infinite chemical space accessible. This article describes PyRMD, an automated virtual screening tool based on the Random Matrix Discriminant algorithm. It illustrates the integration with docking (PyRMD2Dock), the PyRMD Studio suite, and the discovery of a modulator for the GPR183 receptor.

Alessandro Coppe[a], Fabio Landuzzi[a], Andrea Cavalli*[a,b]
[a]Center for Clinical and Computational Genomics,
Italian Institute of Technology (IIT), Aosta
[b]Centre Européen de Calcul Atomique et Moléculaire (CECAM),
Lausanne (CH)
andrea.cavalli@epfl.ch

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.53

INTELLIGENZA ARTIFICIALE E MEDICINA DI PRECISIONE

L'intelligenza artificiale rivoluziona la scoperta di farmaci rendendo accessibile uno spazio chimico infinito. Il contributo descrive PyRMD, tool automatizzato di screening virtuale basato sull'algoritmo Random Matrix Discriminant. Si illustrano l'integrazione con il docking (PyRMD2Dock), la suite PyRMD Studio e la scoperta di un modulatore per il recettore GPR183.

La storia del machine learning (ML) ha le sue radici negli anni Cinquanta, quando pionieri come Alan Turing e Arthur Samuel iniziarono a immaginare macchine in grado di apprendere dai dati. Nei decenni successivi, lo sviluppo di algoritmi statistici e delle prime reti neurali, tra cui il *perceptron* di Frank Rosenblatt, pose le basi teoriche di un campo che sarebbe rimasto per lungo tempo limitato, soprattutto nelle sue applicazioni in ambito biologico, dalla scarsità di dati e di potenza computazionale. Ai suoi albori, il ML veniva usato principalmente per migliorare l'accuratezza dei metodi statistici per l'interpretazione di dati con comportamenti non lineari [1]. La svolta arrivò tra il 2000 e il 2010, con l'esplosione dei big data grazie a Internet, il potenziamento della componente hardware e il miglioramento degli algoritmi, guidati da ricercatori come Geoffrey Hinton. Tecniche basate su reti neurali profonde iniziarono a superare i metodi tradizionali in compiti complessi, come il riconoscimento di immagini e la traduzione automatica, ampliando le applicazioni nelle scienze della vita [2]. Il campo della biologia, infatti, presenta forti componenti di non linearità dovute alla complessità dei sistemi biologici ed è quindi uno degli ambiti in cui l'impatto del ML può essere particolarmente utile per identificare simmetrie e pattern nei dati biologici. Una svolta parallela, cruciale per le scienze della vita, arrivò con il Progetto Genoma Umano, completato nei primi anni Duemila, che rese disponibile la prima sequenza di riferimento del genoma umano [3, 4]. Da quel momento, lo sviluppo delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (NGS) ha portato a una crescita esponenziale dei dati biologici: esperimenti di genomica, RNA-seq ed epigenomica producono oggi grandi moli di informazioni, una parte significativa delle quali è accessibile attraverso database pubblici [5] (Fig. 1). In questa crescita, un tassello fondamentale è stato l'impiego delle schede grafi-

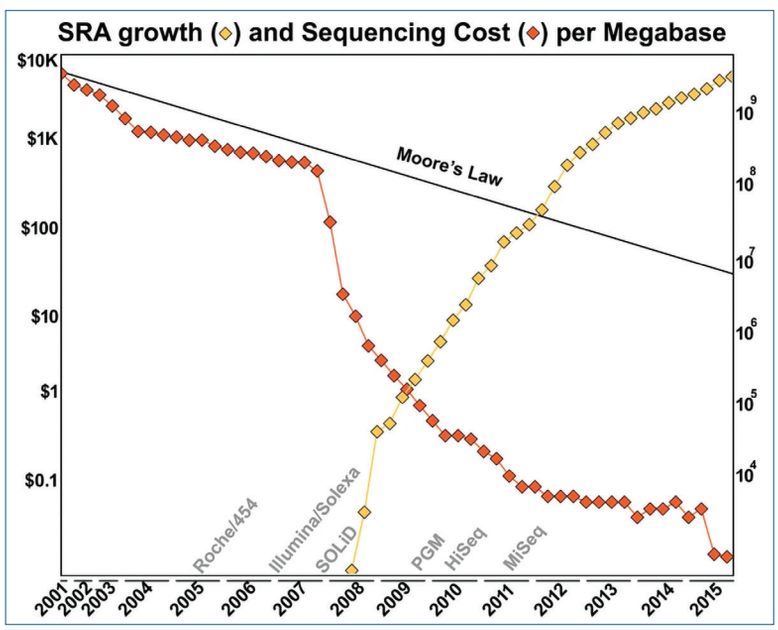


Fig. 1 - Costo (in scala logaritmica) per megabase di sequenziamento del DNA nel corso del tempo mostra che il prezzo del sequenziamento è diminuito drasticamente dopo l'affermazione delle tecnologie NGS, portando a un aumento del numero di megabase sequenziati (in scala logaritmica) nel database Sequence Read Archive (SRA). Nella figura sono mostrate anche le principali tecnologie di sequenziamento.
Fonte: https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv584



Fig. 2 - La rilevanza dell'AI in biologia è evidenziata dal risalto e dalla frequenza con cui modelli come AlphaFold, AlphaMissense, Evo e AlphaGenome hanno conquistato le copertine di *Nature* e di *Science* negli ultimi 5 anni

che (GPU), che ha reso possibile processare enormi quantità di dati in parallelo.

Nell'ambito biomedico, il ML è oggi uno strumento fondamentale: viene utilizzato per analizzare immagini diagnostiche, prevedere la risposta ai farmaci e interpretare dati genomici su larga scala. Il successo di questi approcci è stato consacrato dai premi Nobel del 2024. In Fisica, il riconoscimento è andato a John Hopfield e Geoffrey Hinton per le scoperte e le invenzioni che hanno reso possibile il ML basato su reti neurali artificiali. In Chimica, il premio è stato assegnato a David Baker per il design computazionale di proteine tramite Rosetta [6] e a Demis Hassabis e John Jumper per la predizione della struttura proteica mediante AlphaFold [7]. Modelli come Rosetta e AlphaFold2 hanno dimostrato che il deep learning è in grado di affrontare e risolvere problemi biologici storicamente complessi, aprendo la strada a una nuova generazione di strumenti computazionali per le scienze della vita. In particolare, nella medicina di precisione, questi modelli consentono di collegare le varianti genetiche ai fenotipi clinici, migliorando la diagnosi e i trattamenti personalizzati. Oggi, il ML non è più soltanto un supporto alla ricerca, ma un elemento strutturale della biomedicina, capace di trasformare il modo in cui comprendiamo e curiamo le malattie (Fig. 2).

I primi passi del ML nel campo della scoperta di nuovi farmaci (Drug Discovery), risalgono agli anni Sessanta e Settanta, con approcci come il QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), introdotto da Corwin Hansch [8], che utilizzava modelli di regressione lineare per correlare la struttura chimica di una molecola alla sua attività biologica. Oggi, software come DeepChem, Chemprop, Metasite e Schrödinger Suite integrano ML e chimica computazionale per predire proprietà molecolari e ottimizzare candidati farmaci. Un ruolo più centrale è svolto dai modelli basati su Graph Neural Networks (GNN), in cui le molecole vengono rappresentate come grafi: nodi (atomi) e archi (legami). Questo consente di preservare naturalmente la struttura chimica e di catturare relazioni sia locali sia globali. Modelli come MolGAN [9] o D-MPNN [10] consentono sia la predizione di proprietà chimiche sia la generazione di nuove molecole. In modo intuitivo, i GNN funzionano facendo "aggregare" informazioni tra atomi connessi (*message passing*), aggiornando iterativamente le rappresentazioni dei nodi: questo consente al modello di apprendere pattern chimici complessi, come effetti elettronici o sterici, difficili da catturare con descrittori tradizionali. Accanto a questi, la frontiera più avanzata della ricerca è oggi rappresentata dai modelli di diffusione, come GeoDiff [11] o MiDi [12], che permettono di generare strutture molecolari tridimensionali in modo efficiente, catturando vincoli geometrici e proprietà strutturali con elevata precisione.

Negli ultimissimi anni, la rivoluzione dei dati nelle scienze della vita sta trovando alleati importanti nei programmi di intelligenza artificiale (AI). Tra questi ci sono quelli sviluppati da Google e, in particolare, da Google DeepMind. Modelli come AlphaFold e AlphaMissense [13] hanno dimostrato che il deep learning può risolvere problemi biologici storica-

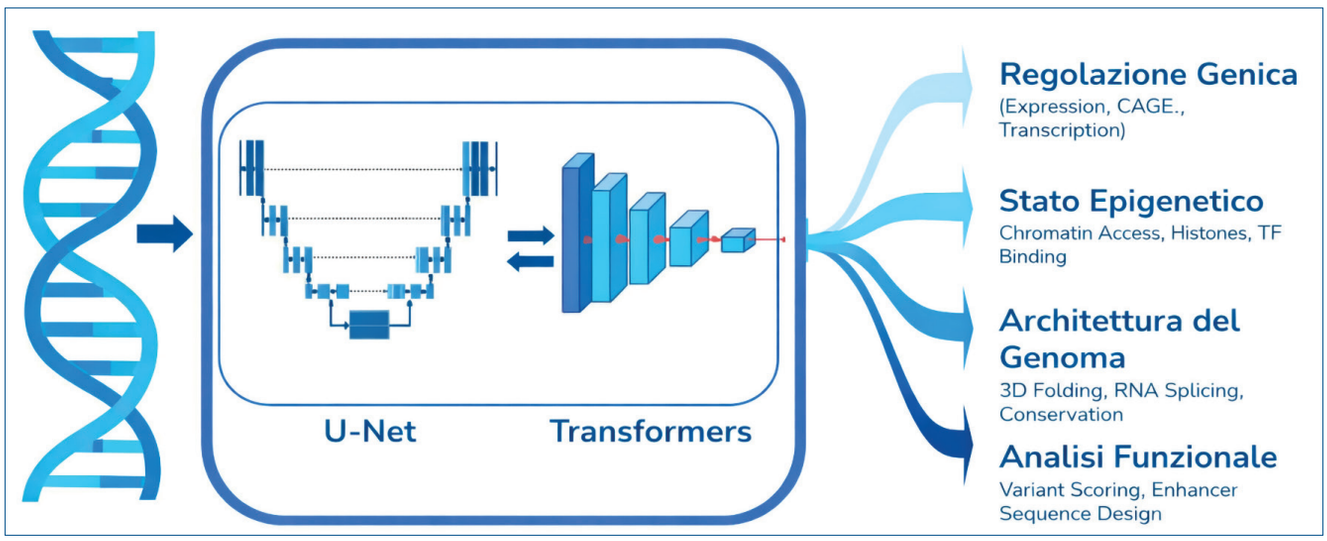


Fig. 3 - AlphaGenome utilizza architetture U-Net e Transformers per elaborare dati biologici reali, convertendo intervalli di sequenze genomiche in mappe dettagliate di informazioni molecolari

mente complessi, aprendo la strada a una nuova generazione di strumenti progettati per operare direttamente sui dati genomici. Accanto alle iniziative di Google DeepMind, l'applicazione del ML alla genomica e alla biologia molecolare è oggi un campo altamente competitivo e diffuso. Aziende e gruppi accademici stanno sviluppando modelli analoghi per la predizione funzionale del genoma: tra questi, Enformer (originariamente sviluppato da DeepMind ed ampiamente utilizzato nella comunità), DeepSEA e Basenji, insieme a piattaforme come Evo2 [14] e a modelli sviluppati da realtà come Insilico Medicine e Recursion Pharmaceuticals. Questi strumenti condividono un obiettivo comune: prevedere l'effetto delle varianti genetiche, modellare l'espressione genica e identificare regioni regolatorie funzionali a partire dalla sola sequenza del DNA.

Nell'ambito della medicina di precisione e, in particolare, del sequenziamento genomico, il ML sta aiutando a risolvere alcuni dei problemi più critici legati alle malattie genetiche: distinguere le varianti genetiche con impatto funzionale o clinico (mutazioni) da quelle neutre. In questo contesto si inserisce AlphaGenome [15] (Fig. 3), un modello concepito per analizzare il DNA su larga scala e collegare le eventuali mutazioni presenti nelle sequenze genomiche al cambiamento della loro funzione biologica. AlphaGenome apprende rappresentazioni globali del genoma, integrando informazioni sulla regolazione e sull'espressione genica e sul contesto epigenetico. L'obiettivo è prevedere l'effetto funzionale delle varianti genetiche, distinguendo le mutazioni rilevanti dal rumore di fondo e contribuendo a chiarire il legame tra genotipo e fenotipo. In ambito di medicina di precisione, questo significa poter interpretare più rapidamente i dati di sequenziamento, identificare possibili varianti patogeniche, in particolare in regioni non codificanti proteine, e, in futuro, sostenere lo sviluppo di terapie mirate.

In questo panorama, AlphaGenome si distingue per un'impostazione più integrata e orientata all'uso pratico. Più che un singolo modello "chiuso", AlphaGenome è concepito come un'API che consente ai ricercatori di interrogare modelli di deep learning addestrati su grandi dataset genomici. Questo approccio consente di integrare direttamente capacità predittive avanzate all'interno di pipeline bioinformatiche già esistenti.

Dal punto di vista più tecnico, AlphaGenome utilizza architetture neurali profonde (tipicamente basate su transformer o su modelli convoluzionali per sequenze) per apprendere rappresentazioni del DNA su larga scala. Per quanto riguarda la fase di learning, in input riceve sequenze genomiche e restituisce una varietà di predizioni funzionali. Nella fase di predizione, AlphaGenome richiede come input una o più mutazioni e i diversi risultati ottenibili possono essere di vario tipo. A scopo esempli-

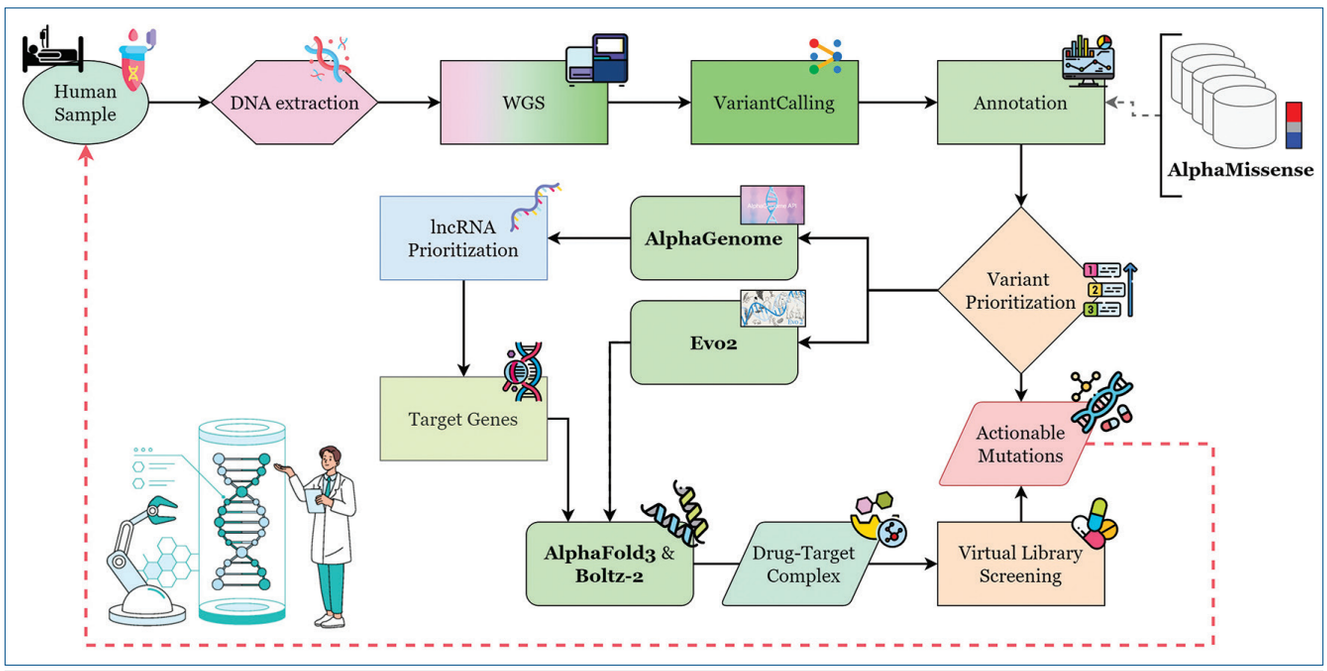


Fig. 4 - Esempio di come l'AI supporta il flusso della ricerca in campo biomedico

ficativo, vengono riportate alcune operazioni che possono essere condotte sia sul genoma umano sia su quello murino:

- Espressione Genica: prevede i livelli di produzione di mRNA e l'attività dei siti di inizio della trascrizione (dati RNA-seq, CAGE e PRO-cap);
- Modelli di Splicing: forniscono predizioni ad alta risoluzione sui siti di splicing, sull'efficienza del loro utilizzo e sulla forza delle giunzioni tra esoni;
- Stato della Cromatina: valuta quanto il DNA sia "accessibile" o compatto, predicendo segnali di DNase-seq, ATAC-seq e le modificazioni istoniche (i "tag" chimici che regolano l'impacchettamento del DNA);
- Legame Regolatorio: identifica i siti di legame dei fattori di trascrizione (TF), le proteine che agiscono come interruttori molecolari per i geni;
- Struttura 3D: predice le mappe di contatto della cromatina (come Micro-C e Hi-C), ovvero come il filamento di DNA si ripiega nello spazio tridimensionale per far interagire elementi distanti tra loro.

Un'altra pietra miliare nel panorama dell'AI applicata alla biologia è stata la pubblicazione su *Nature* del modello di linguaggio genomico (gLM) Evo2, avvenuta nel marzo 2026. Evo2 è un modello fondazionale per la biologia, cioè un modello progettato per apprendere regolarità e schemi generali presenti nel codice genetico. È stato co-sviluppato da un team che comprende ricercatori dell'Arc Institute, della Stanford University e di NVIDIA, con il contributo dell'Università della California. Allenato su 128 mila genomi provenienti dai diversi domini della vita, per un totale di oltre 9,3 trilioni di nucleotidi, ad oggi rappresenta il più grande modello di AI nell'ambito della biologia con una complessità paragonabile a quella dei moderni Large Language Model (LLM). Questo modello ha dimostrato una sorprendente capacità di apprendere caratteristiche quali confini fra le regioni introniche ed esoniche, siti di legame per fattori di trascrizione ed elementi strutturali delle proteine, senza uno specifico allenamento (*Zero shot performace*). Grazie alle caratteristiche apprese, si è dimostrato in grado di generare genomi sintetici e di predire l'effetto di mutazioni nel genoma umano, sia in regioni codificanti sia in non codificanti. Evo2 rappresenta dunque un efficace strumento che può guidare il ricercatore nella selezione delle varianti di significato non noto (VUS) sulle quali effettuare approfondimenti, come mostrato da Spirito *et al.* [16].

Conclusioni

La rivoluzione dell'intelligenza artificiale [17] sta trasformando anche la pratica clinica e la ricerca

biomedica (Fig. 4). L'utilizzo dell'AI abbraccia l'intero flusso di analisi dei dati omici: dalla decodifica e dall'interpretazione dei segnali grezzi generati dagli strumenti di laboratorio [18, 19], all'identificazione delle varianti [20] e alla predizione dei loro effetti biologici, sia a livello fisiologico sia patologico. A questi passaggi si affiancano applicazioni emergenti e ad alto impatto, come la costruzione di gemelli digitali (*human digital twin*) per simulare l'evoluzione della malattia e la risposta ai trattamenti [21], e l'uso di modelli computazionali per scoprire o riposizionare farmaci, individuando target terapeutici promettenti e ottimizzando i percorsi di sviluppo [22, 23]. Questa rivoluzione poggia su due pilastri fondamentali: da un lato l'accessibilità e la standardizzazione di una crescente mole di dati su cui allenare i modelli; dall'altra la necessità di infrastrutture di calcolo ad alte prestazioni su cui eseguire l'allenamento dei modelli. Entrambi presuppongono la collaborazione e il coordinamento tra attori pubblici e privati in un quadro normativo che favorisca la condivisione responsabile delle informazioni, garantendo al contempo la tutela della privacy e dei diritti degli individui.

Oggi è possibile immaginare un flusso di analisi guidato dai dati omici del paziente (*patient data-driven precision medicine*) in grado di identificare specifiche caratteristiche genetiche e cliniche, così da indirizzare la terapia in modo mirato e, potenzialmente, disegnare un farmaco personalizzato in base alle mutazioni presenti nel singolo individuo. Questo è reso possibile anche grazie al supporto che l'AI offre nel velocizzare l'analisi della grande mole di dati (identificazione di varianti, target terapeutici e screening farmacologico) che i moderni strumenti mettono a disposizione, trasformandoli in informazioni utili per i clinici e i ricercatori.

BIBLIOGRAFIA

[1] W.G. Baxt, J. Skora, *The Lancet*, 1996, **347**(8993), 12-5.
[2] E.J. Topol, *Nature Medicine*, 2019, **25**(1), 44.
[3] E.S. Lander *et al., Nature*, 2001, Feb. 15, **409**(6822), 860.
[4] J.C. Venter *et al. Science*, 2001, **291**(5523), 1304.
[5] Z.D. Stephens *et al., PLoS biology*, 2015, **13**(7), e1002195.
[6] R. Das, D. Baker, *Annu. Rev. Biochem*., 2008, **77**, 363.
[7] J. Jumper *et al., Nature*, 2021, **596**(7873), 583.
[8] C. Hansch, T.Fujita, *Journal of the American Chemical Society*, 1964, **86**(8), 1616.
[9] N. De Cao, T. Kipf, ICML 2018 workshop on Theoretical Foundations and Applications of Deep Generative Models. 2018.
[10] K. Yang *et al., Journal of Chemical Information and Modeling*, 2019, **59**(8). 3370.
[11] X. Minkai, 2022, **https://doi.org/10.48550/arXiv.2203.02923**
[12] C. Vignac, 2023, **https://doi.org/10.48550/arXiv.2302.09048**
[13] J. Cheng *et al., Science*, 2023, **380**(6651), 1230.
[14] G. Brixi *et al., Nature*, 2026, **652**, 1349.
[15] Ž. Avsec *et al., Nature*, 2026, **18**, 1196.
[16] G. Spirito *et al., npj Genom. Med.*, 2026, **11**, 11.
[17] S. Makridakis, *Futures*, 2017, **90**, 46.
[18] R. Wick *et al., Genome biology*, 2019, **20**, 1.
[19] M.U. Ahsan *et al., Nature Comm.*, 2024, **15**, 1234.
[20] R. Poplin *et al., Nature biotechnology*, 2018, **36**, 983.
[21] A. Vallée, *Frontiers in Digital Health*, 2023, **5**, 123456.
[22] S. Pushpakom *et al., Nature Reviews Drug discovery*, 2019, **18**, 41.
[23] K. Park, *Translational and clinical pharmacology*, 2019, **27**(2), 59.

Artificial Intelligence and Precision Medicine

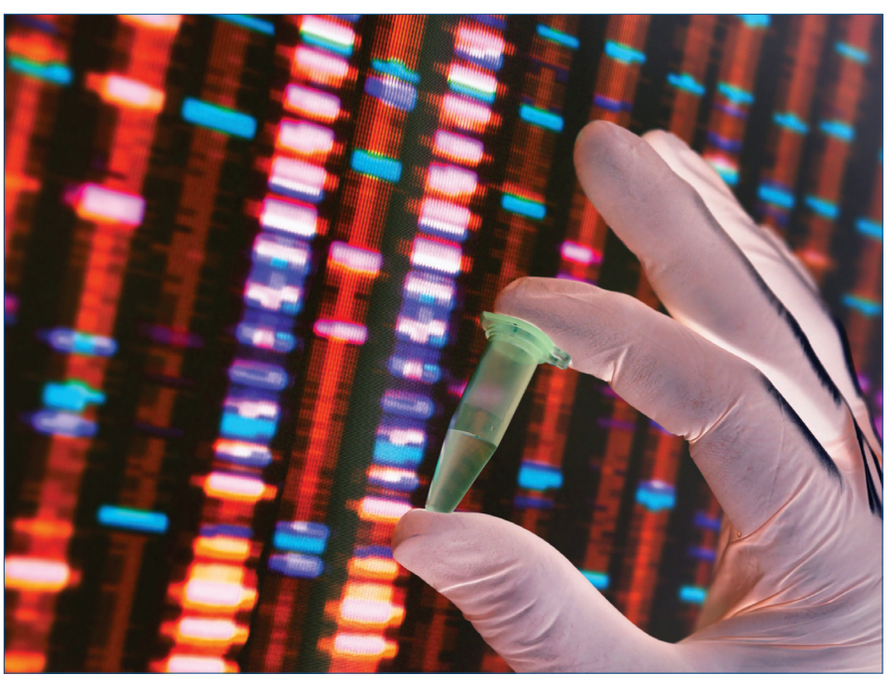
Artificial intelligence has a significant impact on precision medicine thanks to its ability to analyze large volumes of genomic and clinical data. Neural networks and deep learning algorithms are now helping to improve diagnosis, prediction, and the development of personalized therapies, opening new perspectives for basic science and translational medicine programs.

Piero Carninci[a,b], Chiara Medaglia[b]
[a]RIKEN, Center for Integrative Medical Sciences, Yokohama, Kanagawa 230-0045 Japan
[b]Fondazione Human Technopole, Milano
piero.carninci@fht.org

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.58

LA RIVOLUZIONE DEGLI RNA NON CODIFICANTI

La scoperta degli RNA non codificanti ha stravolto la visione della regolazione genica. Sebbene non codifichino proteine, questi RNA modulano l'espressione dei geni interagendo con DNA e RNA, contribuendo così all'organizzazione della cromatina. Il progetto FANTOM6 studia sistematicamente le loro funzioni e interazioni, aprendo nuove prospettive per biomarcatori e terapie basate su RNA.



Negli anni Novanta il passaggio dalla genetica classica alla genomica funzionale trasforma radicalmente la biologia molecolare. Prende avvio il Progetto Genoma Umano (HGP, 1990-2003) che si prefigge di sequenziare l'intero genoma, identificarne tutti i geni e crearne una mappa fisica e genetica [1]. Quando, dopo 13 anni di lavoro, il sequenziamento è completato, il risultato è sorprendente: solo l'1-2% del genoma codifica proteine. Il resto? Molti ipotizzano che sia DNA biochimicamente inattivo detto "spazzatura". Ma qualcosa non quadra, è difficile credere che l'evoluzione abbia preservato per milioni di anni una quantità così imponente di materiale non funzionale. Si teorizza che se il numero di geni non spiega la complessità umana, allora il vero fattore decisivo risiede nel sofisticato controllo dell'espressione genica. Diventa essenziale comprendere quali siano gli elementi funzionali del genoma, cioè tutte quelle sequenze che non codificano proteine, ma stabiliscono dove e quando i geni vengano attivati o silenziati. Da questa necessità nascono i consorzi di genomica funzionale ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements) e FANTOM (Functional Annotation of Mammalian Genome). ENCODE, gestito dal National Human Genome Research Institute negli Stati Uniti, è volto ad identificare tutti gli elementi regolatori del genoma. Il progetto FANTOM, concepito e coordinato dal RIKEN, in Giappone, è invece incentrato sull'analisi funzionale del trascrittoma dei mammiferi. FANTOM è ora alla sesta edizione e nel corso degli anni si è sviluppato progressivamente, passando dalla creazione di un catalogo dei singoli elementi prodotti dal genoma (mRNA, geni, ed RNA non codificanti) allo studio della regolazione della trascrizione ed alla comprensione del sistema trascrizionale, ovvero la rete di regolazione dei sistemi viventi. I dataset e gli atlanti trascrizionali prodotti dal consorzio FANTOM

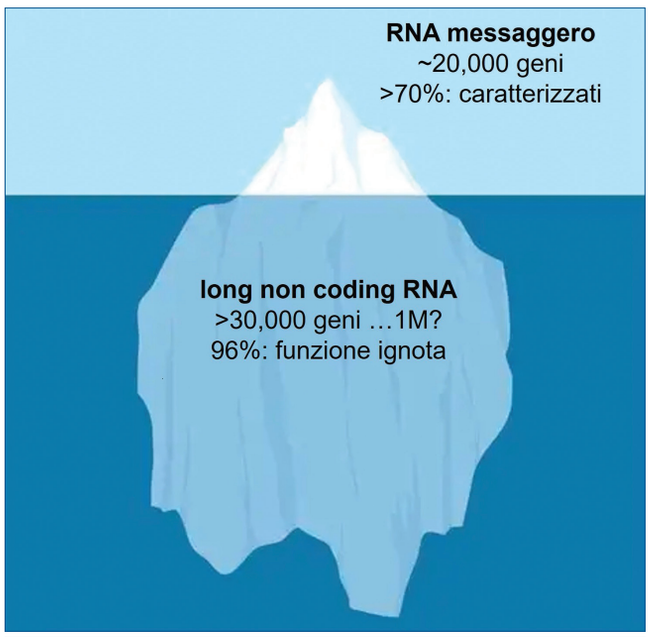


Fig. 1 - Scoperta dei long non-coding RNAs (FANTOM-3, ~2005)

sono assolutamente strumentali all'interpretazione dei dati generati dallo HGP.

L'edizione decisiva del progetto, che ci ha fornito una mappa dinamica dell'attività dei geni, è stata quella del FANTOM 3 (2004-2009), con l'introduzione della tecnologia CAGE (Cap Analysis of Gene Expression) [2]. Il CAGE consente di identificare con precisione i punti di inizio della trascrizione di un gene (TSS, Transcription Start Site) e di misurarne il livello di espressione. Questa metodologia sfrutta la presenza, all'estremità dell'mRNA, del 5' cap, una 7-metilguanosina aggiunta subito dopo l'inizio della trascrizione e che indica con precisione il TSS. Nel CAGE si estrae l'RNA totale da cellule o tessuti e si catturano solo gli mRNA che possiedono il 5' cap.

Gli RNA vengono poi convertiti in cDNA e sequenziati. La porzione di cDNA contenente il 5' cap è chiamata CAGE tag e la sua posizione esatta sul genoma indica la localizzazione precisa dei promotori, mentre il numero di tag in quella posizione indica il livello di espressione genica. L'impatto rivoluzionario di CAGE non è dovuto alla mera identificazione dei TSS, ma alla scoperta di quanto fosse pervasiva e sistematica la trascrizione non codificante nel genoma (~80%). Questo dato ha rivelato l'abbondanza dei long non-coding RNA (lncRNA), trascritti che non vengono tradotti. Prima di FANTOM3 i lncRNA noti erano pochi e considerati casi particolari, studiati senza una visione d'insieme. Grazie a CAGE ed altre tecnologie sviluppate dal RIKEN per catturare i cDNA full-length, i lncRNA sono stati identificati come una nuova classe di trascritti e successivi studi hanno dimostrato il loro ruolo nella regolazione biologica. Se ne contano più di 27.000 nell'uomo [3], ma probabilmente sono molti di più (Fig. 1). I lncRNA hanno scardinato il dogma "DNA→RNA→Proteina", secondo cui l'informazione contenuta nel DNA viene utilizzata esclusivamente per produrre proteine. Questo ha cambiato profondamente la visione del genoma, non più inteso come una lista di geni, ma una rete di regolazione. La storia della loro scoperta, avvenuta per caso, ci ricorda l'importanza della serendipità nelle scoperte scientifiche. Nel 1854 Louis Pasteur affermava che *la fortuna aiuta le menti preparate*. È vero, la serendipità non è semplice fortuna, bensì la capacità di riconoscere l'innovazione e l'opportunità dove inizialmente vi era solo un'anomalia. E noi dobbiamo cogliere l'opportunità di questa scoperta.

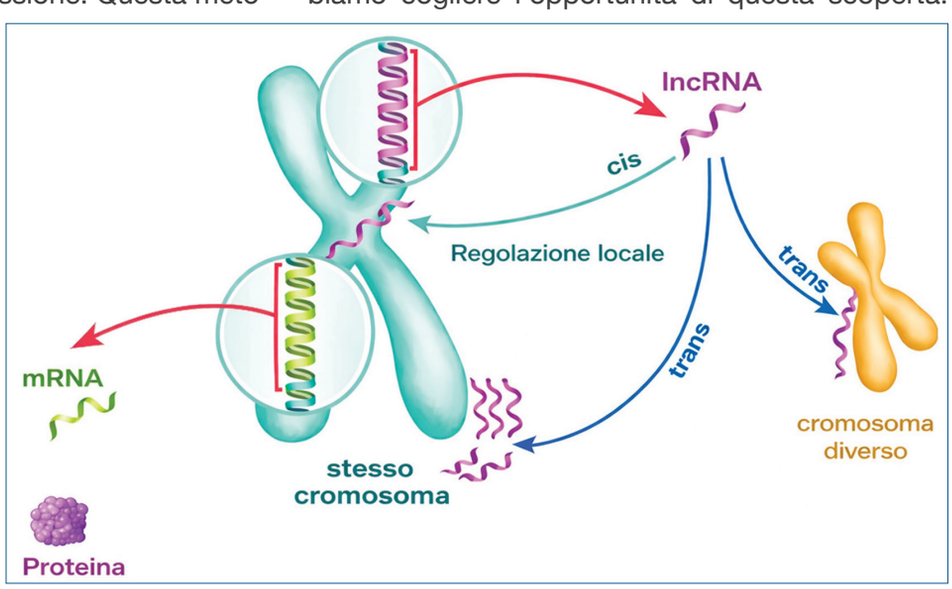


Fig. 2 - Meccanismo d'azione dei long non-coding RNAs (lncRNA)

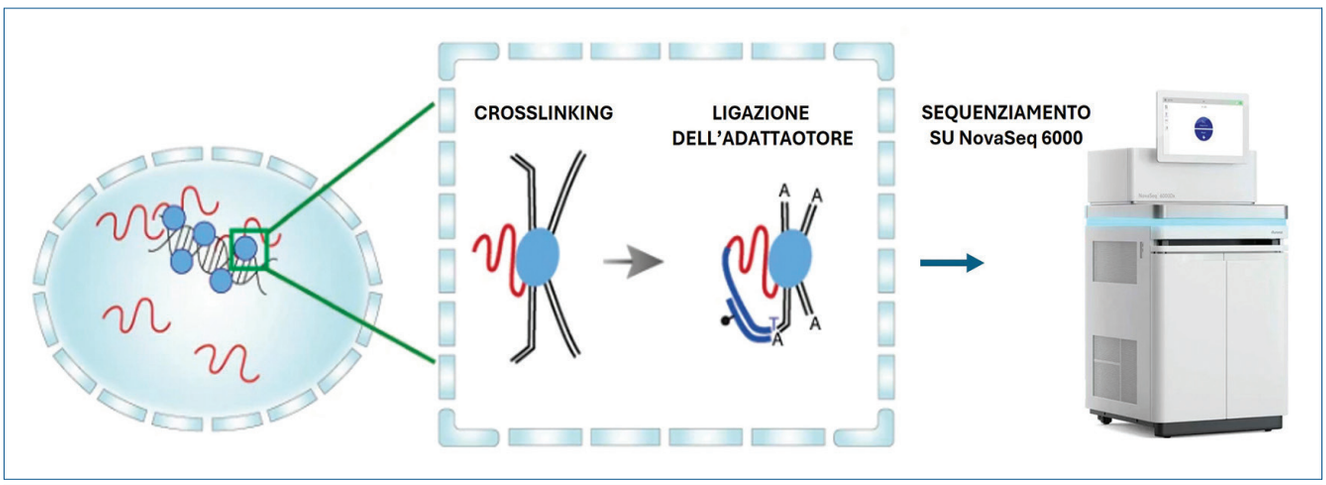


Fig. 3 - Rappresentazione schematica di RADICL-seq. Dopo l'isolamento dei nuclei e il crosslinking, gli ibridi RNA-cromatina (in rosso e in nero, rispettivamente), vengolo legati da un adattatore (in blu). Il complesso viene poi sequenziato ad alta risoluzione. L'immagine è stata adattata da A. Bonetti *et al., Nat. Comm.*, 2020, **11**, 1018

Cercavamo gli mRNA codificanti; invece, abbiamo trovato una quantità inaspettatamente maggiore di lncRNAs!

C'è ancora molto da capire sui lncRNA (Fig. 2). Quanti sono? Interagiscono con la cromatina in *cis* o in *trans*? Attivano o reprimono geni? **FANTOM6** (2020-oggi) cerca risposte a queste domande.

Nella sua prima fase, di screening funzionale, sono stati utilizzati oligonucleotidi antisenso (GapmeR) per inibire in maniera specifica l'espressione di centinaia di lncRNA in fibroblasti dermici e cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC). Gli effetti del silenziamento dei lncRNA sono stati poi misurati tramite imaging in tempo reale e profilazione trascrittomica basata su CAGE. Questo approccio ha portato a capire che una parte significativa dei lncRNA regola processi come crescita, morfologia e migrazione delle cellule **[4-7]**.

La seconda fase, di interattomica, è focalizzata sulla comprensione delle funzioni dei lncRNA attraverso lo studio delle loro interazioni fisiche con il genoma ed il trascrittoma. Utilizzando CAGE e il sequenziamento long-read è stato innanzitutto generato un catalogo completo di ncRNA ed eRNA in un ampio pannello di cellule umane. Sono stati così identificati nuovi elementi regolatori e lncRNA implicati nel differenziamento delle iPSC in neuroni corticali e dei monociti in macrofagi. Poi si è proceduto a costruire una mappa delle interazioni fisiche RNA-DNA, RNA-RNA e DNA-DNA. Sono state ideate *ad hoc* delle tecnologie progettate per analisi interattomiche su larga scala: **RADICL-seq** (sviluppata dal RIKEN) e **PARIS-seq**, i cui dati vengono poi integrati con le mappe della struttura 3D della cromatina. RADICL-seq (RNA And DNA Interacting Complexes Ligated and sequenced) permette di mappare su scala genomica le interazioni, tra RNA e cromatina. L'idea di base è individuare il punto in cui un RNA si lega o si localizza sul genoma. Le cellule da analizzare vengono sottoposte a crosslinking per fissare i complessi RNA-DNA. Poi i nuclei vengono isolati e la cromatina frammentata. A questo punto, mediante l'utilizzo di un adattatore-ponte, molecole di RNA e DNA che si trovano in prossimità vengono legate irreversibilmente e poi sequenziate (Fig. 3). Abbiamo scoperto che le interazioni RNA-cromatina sono dinamiche e specifiche in base al tipo cellulare. Identificare tali interazioni permette quindi di capire quali RNA regolano i meccanismi alla base della differenziazione cellulare e dell'identità cellulare. Inoltre, RADICL-seq fornisce informazioni sul meccanismo d'azione dei lncRNA, sia in *cis* che in *trans*.

PARIS-seq (Psoralen Analysis of RNA Interactions and Structures) è una tecnologia sviluppata per identificare interazioni RNA-RNA all'interno del nucleo e strutture secondarie e terziarie dell'RNA. Il procedimento tecnico è simile a quello del DICL-seq, con la differenza che porta alla formazione di molecole chimeriche derivanti da interazioni RNA-RNA, che vengono poi sequenziate.

Ora, sappiamo che nel nucleo il DNA è ripiegato ed organizzato in una struttura tridimensionale complessa che influenza le relazioni tra geni ed elementi regolatori. Quindi le mappe di interazione RNA-cromatina ed RNA-RNA vanno inserite nel contesto della disposizione spaziale del DNA che non solo è dinamica, ma può variare tra diversi tipi cellulari ed in risposta a stimoli ambientali. I lncRNA che interagiscono con elementi regolatori spesso modulano la funzione di una certa regione, o "locus".

Per questo motivo i dati di RADICL-seq e PARIS vengono poi integrati con quelli di interazione DNA-DNA ottenuti mediante **Hi-C**, che permette di capire come le interazioni spaziali tra diverse regioni del DNA, anche se distanti lungo la sequenza, regolano l'attività genica. Hi-C si basa sulla ligazione ed il successivo sequenziamento di frammenti di DNA che si trovano in prossimità nello spazio. I dati ottenuti consentono di identificare compartimenti genomici, ossia regioni genomiche attive o inattive, domini genomici TADs (Topologically Associating Domains) in cui le interazioni sono più frequenti e loop cromatinici, cioè contatti specifici tra elementi regolatori come enhancer e promotori. Si ottiene così una panoramica completa di quali trascritti entrano in contatto con la cromatina ed in quali domini.

Infine, per interpretare queste mappe interattomiche nell'ambito di un contesto fisiologico, i risultati vengono integrati con analisi ottenute da diverse tecnologie di genomica funzionale ad alta risoluzione come **scRNA-seq** (analisi dell'espressione genica a livello di singola cellula), **ATAC-seq** (analisi dell'accessibilità della cromatina), **CUT&Tag** (mappatura di modificazioni istoniche della cromatina) e screening genetici basati su **CRISPRi** (perturbazione di specifici geni o elementi regolatori). Queste metodologie analizzano diversi livelli della regolazione genica, fornendo un quadro integrato dei meccanismi che governano la cellula.

Il progetto si avvia verso la conclusione di questa fase esplorativa, ed i dati ottenuti sono complessi e sorprendenti allo stesso tempo. Alcuni RNA interagiscono con la cromatina all'interno dei TADs, altri invece no. Ci sono RNA che legano il DNA in prossimità del sito di trascrizione, altri invece contattano regioni più lontane del nucleo. Inaspettatamente, alcuni RNA che interagiscono con la cromatina derivano da introni. Le interazioni variano in base al tipo di cellule e seguono pattern specifici durante i processi infiammatori o di differenziamento. Se visualizzati con tecniche di imaging, gli RNA che interagiscono con la cromatina appaiono come condensati e confinati in "RNA clouds", compartimenti sub-cellulari la cui funzione non è ancora del tutto nota. Ovviamente c'è ancora molta strada da percorrere. Resta da comprendere, ad esempio, come misurare queste interazioni all'interno di singole cellule, per poter catturare appieno l'eterogeneità dei tessuti. Questa è una sfida avvincente che abbiamo intrapreso in collaborazione con lo **Human Cell Atlas**. Le scoperte apportate dal FANTOM stanno rivoluzionando il modo in cui studieremo la cromatina. In futuro gli RNA che interagiscono con essa verranno utilizzati per progettare terapie e strategie diagnostiche, e creeranno risorse aperte alla comunità scientifica per disegnare nuovi studi funzionali del genoma.

BIBLIOGRAFIA

[1] International Human Genome Sequencing Consortium, *Nature* 2004, **431**, 931.
[2] P. Carninci *et al., Science*, 2005, **309**, 5740.
[3] C.C. Hon *et al., Nature*, 2017, **543**, 199.
[4] C.W. Yip *et al., Cell Rep.*, 2022, **41**, 111893.
[5] J.A. Ramilowski *et al., Genome Res.*, 2020, **30**, 1060.
[6] S. Agrawal *et al., PLOS ONE*, 2024, **19**, e0295971.
[7] T. Nobusada *et al., Nucleic Acids Res*., 2025, **53**, D419.

The Revolution of Long Non-Coding RNAs

The discovery of long non-coding RNAs has profoundly reshaped our understanding of gene regulation. Although they do not encode proteins, many of these RNAs modulate gene expression by interacting with DNA and RNA and contribute to chromatin organization. The FANTOM6 project investigates their functions and interactions, opening new perspectives for RNA-based biomarkers and therapeutic strategies.

Alessandro Bertucci[a], Alessandro Porchetta[b]
[a]Dipartimento di Scienze Chimiche, della Vita
e della Sostenibilità Ambientale, Università di Parma
[b]Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Università di Roma Tor Vergata
alessandro.bertucci@unipr.it, alessandro.porchetta@uniroma2.it

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.62

TECNOLOGIE A DNA PER LA DIAGNOSTICA DEL FUTURO

Le nanotecnologie a DNA permettono di progettare sistemi biomolecolari programmabili capaci di elaborare e trasmettere informazione. Integrate con piattaforme CRISPR, queste architetture consentono di convertire il riconoscimento di biomarcatori in segnali amplificati e misurabili. Ne emergono nuove strategie per la diagnostica avanzata, rapide, sensibili e adattabili a molteplici contesti applicativi.

La capacità di comunicare, elaborare e trasmettere informazioni è una proprietà fondamentale dei sistemi viventi. A livello cellulare, questa funzione è realizzata attraverso complesse reti di comunicazione biomolecolare, in cui proteine, acidi nucleici e piccole molecole interagiscono dinamicamente sviluppando processi decisionali, funzionali e adattativi. Tali reti possono essere interpretate come sistemi di elaborazione dell'informazione, in cui segnali molecolari vengono generati, trasmessi e decodificati secondo schemi organizzati, perfezionati nel corso dell'evoluzione. In questo senso, sebbene la comprensione della complessità funzionale cellulare sia ancora parziale, ogni cellula può essere descritta come un sistema computazionale chimico, capace di integrare input multipli e generare risposte specifiche attraverso circuiti biomolecolari interconnessi. Negli ultimi anni, il campo di ricerca delle nanotecnologie a DNA ("*DNA Nanotechnology*") ha fornito strumenti senza precedenti per l'ingegnerizzazione di sistemi artificiali capaci di imitare e controllare i meccanismi molecolari alla base di questi processi. Grazie alla prevedibilità delle interazioni di appaiamento delle basi e alla possibilità di sintetizzare sequenze con elevata precisione e a basso costo, il DNA è stato utilizzato sia come un mezzo di calcolo e archiviazione dati, che come materiale ingegneristico per costruire dispositivi molecolari programmabili [1-5]. Alla base di tutti questi sistemi c'è la capacità del DNA di codificare l'informazione nella sequenza nucleotidica e nelle strutture secondarie e terziarie che essa può assumere, consentendo la realizzazione di architetture dinamiche e in grado di rispondere a stimoli specifici. Di particolare interesse scientifico risulta la progettazione razionale di circuiti molecolari basati su acidi nucleici sintetici e reazioni di scambio di filamento ("*strand displacement reactions*"), in cui un input biomolecolare può attivare una cascata di eventi molecolari a valle, oppure più semplicemente essere convertito in un segnale di uscita quantificabile, realizzando una vera e propria trasduzione dell'informazione [6-8]. Un elemento chiave di questi sistemi è rappresentato dallo sviluppo di interruttori (*i.e., switch*) molecolari basati su DNA, in grado di convertire eventi di riconoscimento molecolare in attivatori di questi processi biologici [9, 10]. Un approccio semplice per progettare questi *switch* sfrutta la possibilità di progettare stati conformazionali alternativi, in equilibrio tra loro e regolati da un preciso equilibrio termodinamico. La progettazione razionale dei parametri termodinamici alla base dell'equilibrio chimico consente di modulare la risposta del sistema in presenza dello specifico input, la sua finestra dinamica di concentrazioni misurabili e la velocità di risposta, rendendo possibile l'ottimizzazione per specifiche applicazioni bioanalitiche [11-13]. Tra i vari input biomolecolari, le proteine che legano il DNA (*DNA-binding proteins, DBPs*) rappresentano interfacce ideali per questo tipo di approcci, poiché riconoscono sequenze specifiche con elevata affinità e selettività. Il loro legame può indurre cambiamenti conformazionali nel DNA, stabilizzare strutture metastabili o promuovere la formazione di complessi multicomponente. Ad esempio, è stato

dimostrato che DBPs possono controllare processi biologici sintetici tramite l'azione su interruttori molecolari basati su DNA opportunamente ingegnerizzati, permettendo di creare reti di comunicazione biomolecolare artificiale [14]. Recentemente, il gruppo del Prof. Bertucci ha inoltre dimostrato che DPBs sono in grado di portare in prossimità sequenze di DNA separate, attivando reazioni di DNA *strand displacement*. In questi sistemi, la formazione del complesso proteina-DNA aumenta localmente la concentrazione efficace dei reagenti tramite un meccanismo di "prossimità indotta", accelerando la cinetica della reazione e consentendo l'attivazione di moduli funzionali a valle [15]. Questi sistemi permettono la costruzione di circuiti molecolari complessi, tra cui porte logiche (AND, OR) basate su input proteici, cascate gerarchiche enzimatiche e reti di comunicazione biomolecolare, oltre che lo sviluppo di piattaforme biosensoristiche avanzate. A tal proposito, l'integrazione di dispositivi programmabili a DNA con sistemi CRISPR-Cas rappresenta uno degli sviluppi più significativi degli ultimi anni. I sistemi CRISPR, biologicamente parte del sistema immunitario adattativo di batteri e archea, sono stati riprogrammati come strumenti per il riconoscimento specifico di acidi nucleici per applicazioni nel campo dell'editing genetico e, più recentemente, utilizzati anche come piattaforme avanzate in sensori biomolecolari [16-18]. Questo è stato possibile grazie ad alcuni enzimi CRISPR, come Cas12 e Cas13, i quali mostrano due specifiche e distinte attività di taglio indotte dal legame con la sequenza oligonucleotidica target: una prima attività di taglio sito specifica sulla sequenza bersaglio, ed una seconda attività collaterale in grado di degradare indiscriminatamente substrati nucleici circolanti, una volta avvenuto il riconoscimento del target. Questa attività collaterale nucleasi aspecifica può essere sfruttata in ambito bioanalitico per generare segnali amplificati: un singolo evento di riconoscimento può infatti attivare molteplici cicli catalitici, producendo un segnale facilmente rilevabile per via ottica o elettrochimica [19, 20]. La capacità di accoppiare il riconoscimento del target alla trasduzione catalitica del segnale è un grande vantaggio per lo sviluppo di piattaforme di analisi rapida e ultrasensibile, poiché dall'aggiunta di una mix di reazione alla matrice contenente il target ("*one-pot assay*") è possibile rilevare in pochi minuti il segnale che dipende dalla presenza dell'analita di interesse. Per dimostrare la possibilità di estendere questo approccio a biomarcatori non oligonucleotidici, il gruppo del Prof. Porchetta ha ingegnerizzato dei nanointerruttori a DNA in grado di essere usati come moduli di controllo a monte dell'attività CRISPR. Questo ha permesso di collegare diversi input biomolecolari all'attivazione CRISPR. Tali sistemi sono basati su *hairpin* ingegnerizzati contenenti sequenze PAM, necessari per il riconoscimento da parte di Cas12a. In configurazione "OFF", il PAM è intrappolato all'interno della struttura secondaria; in presenza di un input, una reazione di *strand displacement* induce la conversione in una struttura duplex che espone il PAM e consente l'attivazione dell'enzima CRISPR-Cas12a. Questo meccanismo permette di trasformare input biomolecolari come proteine, anticorpi o piccole molecole, in attivazione CRISPR [21] (Fig. 1).

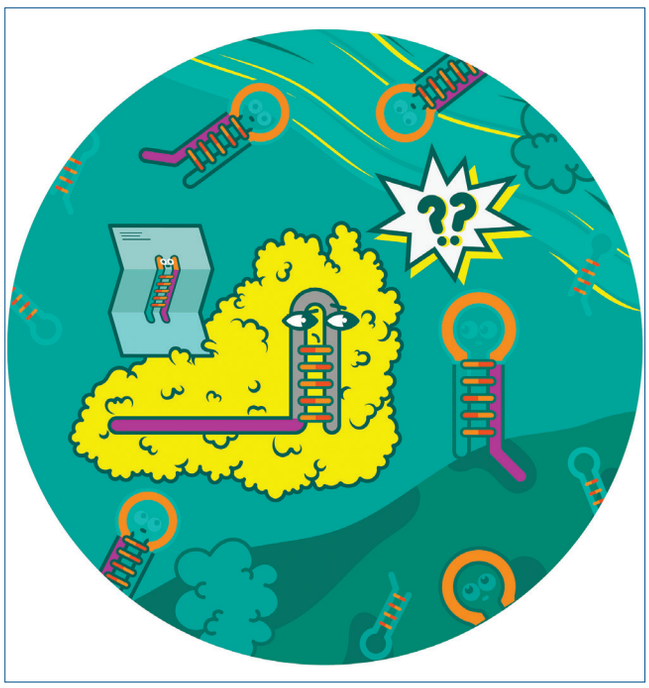


Fig. 1 - Descrizione animata di uno switch molecolare ingegnerizzato per non essere riconosciuto dal sistema enzimatico CRISPR-Cas12

Approcci complementari sviluppati dal gruppo del Prof. Bertucci dimostrano come fattori di trascrizione possano controllare direttamente l'attività di Cas12 attraverso trasduttori molecolari basati

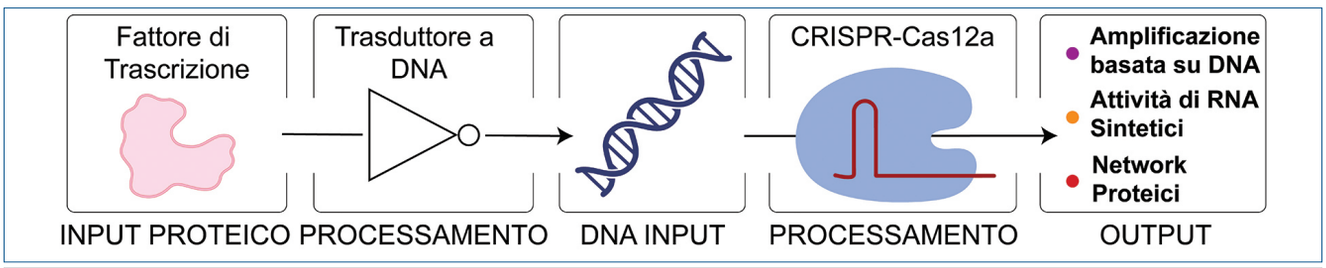


Fig. 2 - Schema grafico della progettazione di un sistema biologico sintetico in cui fattori di trascrizione possono regolare CRISPR-Cas12 tramite la mediazione di opportuni trasduttori a DNA

su strutture a DNA dinamiche. In questi sistemi, il legame del fattore di trascrizione stabilizza una configurazione che espone la sequenza target per Cas12, innescando l'attività di taglio collaterale responsabile della generazione del segnale fluorimetrico. La cascata risultante può essere ulteriormente accoppiata a sistemi CRISPR secondari (come Cas13), permettendo la costruzione di reti gerarchiche di trasmissione del segnale e l'implementare di funzioni complesse, come amplificazione multilivello o integrazione di segnali multipli [22] (Fig. 2).

Un'ulteriore strategia è rappresentata dall'implementazione di sistemi basati sul fenomeno della prossimità molecolare. Il legame simultaneo di due ligandi a una stessa proteina, come ad esempio una coppia di antigeni riconosciuti da un classico anticorpo bivalente, può essere utilizzato per indurre un significativo aumento locale della concentrazione efficace delle specie legate ("molarità effettiva"). Nel caso di ligandi coniugati a filamenti di DNA, questo processo risulta nell'attivazione di reazioni di ibridazione o di *strand displacement* che sarebbero altrimenti sfavorite a basse concentrazioni [23]. Strategie di questo tipo, in cui la formazione del complesso antigene-anticorpo funge da input per reazioni a DNA e successiva trasduzione del segnale in uscita, sono state ad esempio utilizzate per sviluppare sensori per il rilevamento di anticorpi di interesse clinico [24-26]. In questo contesto si inserisce la piattaforma MARPLE (*Modular Antibody Recognition via Proximity-triggered Linker Exchange*), che rappresenta una recente evoluzione di questi concetti. In questo sistema, concepito e sviluppato congiuntamente dai due gruppi, l'interazione anticorpo-antigene è sfruttata per indurre una reazione di *strand displacement* che porta al rilascio di uno specifico filamento di RNA da una configurazione molecolare inattiva. Tale filamento, una volta libero, è in grado di attivare un sistema CRISPR-Cas13, la cui attività collaterale genera un segnale amplificato attraverso la degradazione di substrati fluorescenti. Grazie alla combinazione di effetto di prossimità indotta e amplificazione enzimatica, la piattaforma MARPLE raggiunge limiti di rilevazione nel basso femtomolare per varie classi di anticorpi, tra cui anticorpi monoclonali utilizzati in ambito terapeutico e auto-anticorpi indicatori dell'insorgenza di patologie oncologie, mostrando eccellente compatibilità con matrici biologiche complesse come il siero umano [27] (Fig. 3).

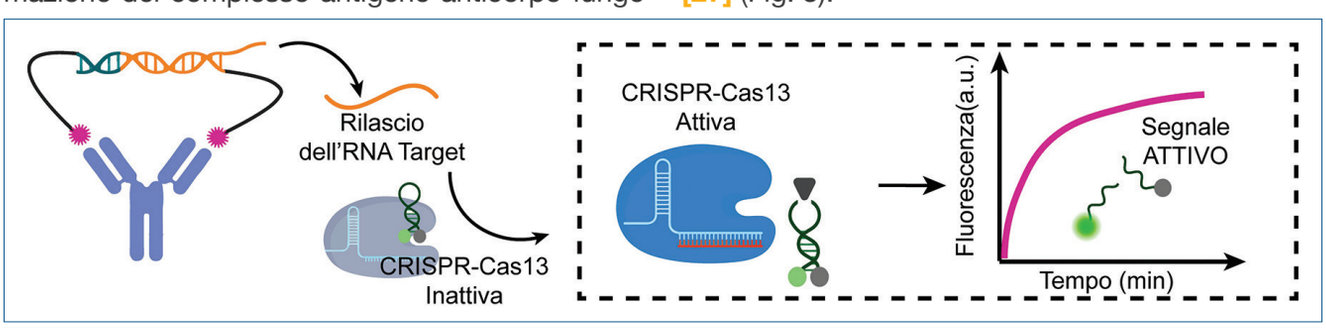


Fig. 3 - Illustrazione del principio di funzionamento della piattaforma MARPLE: l'interazione anticorpo-antigene determina il rilascio di uno specifico filamento di RNA in grado di attivare un sistema CRISPR-Cas13, la cui attività collaterale genera un segnale amplificato attraverso la degradazione di substrati fluorescenti

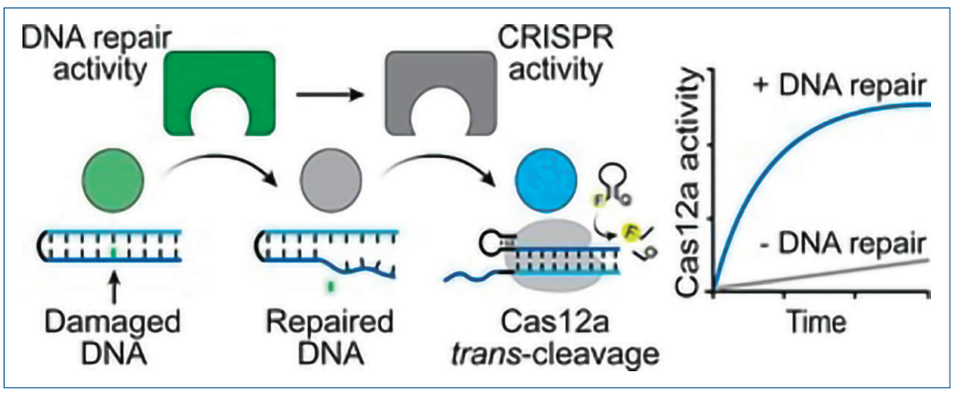


Fig. 4 - Strategia per la conversione rapida dell'attività enzimatica di tipo riparatoria del DNA ossidato ("*Damaged DNA*") in una trasduzione specifica di segnale ottico (fluorescenza). Il segnale è generato dall'attività di taglio collaterale aspecifica dell'enzima CRISPR-Cas12 solo in presenza di molecole reporter ("*hairpin DNA*")

Un altro esempio particolarmente significativo di comunicazione artificiale tra proteine e sistemi CRISPR-Cas è rappresentato dallo sviluppo di traduttori sintetici in grado di integrare direttamente l'attività enzimatica a monte nella trasduzione di segnali CRISPR. In questi sistemi, il DNA funge da substrato per enzimi coinvolti nei processi di riparazione del danno ossidativo, come alcune DNA glicosilasi. Il DNA è progettato per contenere lesioni chimiche che, una volta riconosciute ed elaborate dalla specifica glicosilasi, inducono una riconfigurazione strutturale del dispositivo. Questa transizione rende accessibile la sequenza target per Cas12a, attivandone l'attività nucleasica e la successiva amplificazione del segnale [28] (Fig. 4). Questo approccio consente di convertire direttamente l'attività enzimatica in un output amplificato. La modularità del design permette inoltre di adattare facilmente il sistema a diverse classi enzimatiche variando il tipo di lesione introdotta nel DNA. Nel complesso, questa strategia rappresenta un passo importante verso l'integrazione tra processi biochimici e piattaforme di *sensing* programmabili. In conclusione, l'integrazione tra nanotecnologie a DNA e sistemi CRISPR consente di sviluppare una nuova generazione di piattaforme bioanalitiche caratterizzate da elevata sensibilità, modularità e rapidità di risposta. Rispetto ai metodi tradizionali, come ELISA o saggi basati su amplificazione nucleica, questi sistemi offrono vantaggi significativi, tra cui la possibilità di eseguire rilevazioni in un singolo passaggio, la programmabilità della risposta, l'adattabilità a diverse classi di analiti e l'integrazione in dispositivi miniaturizzati per diagnostica *point-of-care* [29, 30]. La possibilità di programmare eventi di comunicazione biomolecolare in maniera sempre più efficace apre quindi alla prospettiva di poter usufruire di sistemi sempre più sofisticati, in grado non solo di rilevare biomarcatori, ma anche di elaborare informazioni complesse a livello molecolare. Questa convergenza tra chimica, biologia e ingegneria molecolare rappresenta una delle frontiere più promettenti della ricerca contemporanea, in cui la comunicazione biomolecolare diventa lo strumento chiave per costruire e generare nuove funzionalità.

BIBLIOGRAFIA

[1] N.C. Seeman, H. Sleiman, *Nat. Rev. Mater.*, 2017, **3**, 17068.
[2] D. Bar-Lev, O. Sabary *et al., Nat. Comput. Sci.*, 2024, **4**, 813.
[3] Y. Hu, C.M. Niemeyer, *Adv. Mater.*, 2019, **31**, 1806294.
[4] S. Yang, B.W. Boegels *et al., Nat. Rev. Chem.*, 2024, **8**, 179.
[5] S. Jia, H. Lv *et al., Nat. Rev. Bioeng.*, 2025, **3**, 535.
[6] F.C. Simmel, B. Yurke *et al., Chem. Rev.* 2019, **119**, 6326.
[7] A. Amodio, B. Zhao *et al. J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 16469.
[8] S. Fortunati, I. Vasini *et al., Anal. Chem.*, 2022, **94**, 5075.
[9] A. Vallée-Bélisle, F. Ricci *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, **106**, 13802.
[10] F. Ricci, A. Vallée-Bélisle *et al., Acc. Chem. Res.*, 2016, **49**, 1884.
[11] A. Porchetta, A. Vallée-Bélisle *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 13238.
[12] A. Porchetta, A. Idili *et al., Nano Lett.*, 2015, **15**, 4467.
[13] F. Ricci, A. Vallée-Bélisle *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 15177.

[14] A. Bertucci, A. Porchetta *et al., Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**, 20577.
[15] E. Spezzani, L. Capelli *et al., ChemrXiv*, 2026, https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2026-nszs1
[16] J. van der Oost, E.R. Westra *et al., Nat. Rev. Microbiol.*, 2014, **12**, 479.
[17] S. Chen, E. Ma *et al., Science*, 2018, **360**, 436.
[18] J.S. Gootenberg, O.O. Abudayyehet *et al., Science*, 2017, **356**, 438.
[19] M. Rossetti, R. Merlo *et al., Nucleic Acids Res.*, 2022, **50**, 8377.
[20] M.M. Kaminski. O.O. Abudayyeh *et al., Nat. Biomed Eng.*, 2021, **5**, 643.
[21] N. Bagheri, A. Chamorro *et al., Angew. Chem. Int. Ed.*, 2024, **136**, e202319677.
[22] L. Capelli, S. Marzari *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 2025, **147**, 21184.
[23] M. Rossetti, A. Bertucci *et al., Chem.-Eur. J.*, 2020, **26**, 9826.
[24] M. Rossetti, S. Brannetti *et al., Angew. Chem. Int Ed.*, 2020, **132**, 15083.
[25] D. Di Lena, E. Sisti *et al., Anal. Chem.*, 2025, **97**, 8195.
[26] A. Porchetta, R. Ippodrino *et al., J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 947.
[27] E. Spezzani, L. Capelli *et al., Adv. Sci.*, 2026, **13**, e17799.
[28] N. Bagheri, A. Bertucci *et al., ACS Sensors*, 2026, **11**, 1634.
[29] S. Del Giovane, N. Bagheri *et al., Trends Anal. Chem.*, 2024, **172**, 117594.
[30] L. Capelli, E. Spezzani *et al., Chem. Methods*, 2026, **6**, e202600005.

DNA Technologies for the Diagnostics of the Future

DNA nanotechnology enables the design of programmable biomolecular systems capable of processing and transducing information. When integrated with CRISPR platforms, these architectures convert biomarker recognition into amplified, measurable signals. This approach opens new strategies for advanced diagnostics that are rapid, sensitive, and adaptable to a wide range of applications.

La Chimica e l'Industria online
Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana

Da più di cento anni
la rivista per chi si occupa
di Chimica in Italia

Scarica la app gratuita per leggere
La Chimica e l'Industria
sui tuoi dispositivi elettronici

DISPONIBILE SU Google Play
Scarica su App Store



Redazione scientifica: P.le R. Morandi, 2 ▪ 20121 Milano
Tel. +39 345 0478088 ▪ E-mail: chimicaeindustria@gmail.com

João M.M. Rodrigues, Alice Dias, João F. Mano
CICECO - Aveiro Institute of Materials, Department of Chemistry
University of Aveiro (Portugal)
jrodrigues@ua.pt; jmano@ua.pt

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.67

CHEMICAL DESIGN OF NATURAL BIOMATERIALS

Natural-derived polymers have attracted considerable attention due their abundance in nature and intrinsic properties such as biodegradability and bioavailability. Their bioactivity and applications are strongly influenced by their chemical structure. However, inherent limitations can restrict broader use. Precise chemical modifications can introduce functional groups and tailor physicochemical, mechanical, and biological properties, enabling the development of multifunctional biomedical devices.

Introduction

Synthetic polymers have played a major role in biomaterials fabrication due to the precise control they offer over chemical structure, low batch-to-batch variability, and ease of sourcing. However, Nature is a rich source of inspiration, offering structural concepts and materials that can improve human health while preserving ecosystems and supporting environmental sustainability. In particular, biopolymers derived from plants and animals, such as polysaccharides and proteins, have evolved to mediate biological interactions, inherently providing bioactivity, biocompatibility and biodegradability [1]. They represent low-cost, renewable building blocks for biomedicine and biotechnology, and their inherent biofunctionality, unique physicochemical and biological properties enable the development of a wide range of multifunctional devices for healthcare applications [2].

Polysaccharides (*e.g.*, alginate, chitosan, hyaluronic acid, laminarin, pullulan) and animal-derived proteins (*e.g.*, collagen, gelatin, silk fibroin) can be obtained from natural resources such as plants, fungus, seaweeds, and animals, or sourced from industry by-products, thereby aligning biomedicine and biotechnology with circular-economy principles.

Beyond plant- and animal-derived materials, human-derived proteins and tissues are emerging as truly adequate alternative protein sources to bioengineering platforms for cell culture that recapitulate the physiological environment found in real human tissues and organs. For example, blood-derived proteins, such as human platelet lysates (hPL) and platelet-rich plasma, are rich in growth factors essential for tissue repair. When derived from a patient's own blood, these materials uniquely combine bioactivity with immunological safety and can be formulated as biomaterial systems for personalized therapeutic applications [3]. Perinatal tissues, including chorionic or amniotic membrane (hAM), placenta (hPC) or umbilical cord, representing another underexploited resource, are commonly discarded after birth. These tissues are rich in biologically potent extracellular matrix (ECM) components with remarkable regenerative and immunomodulatory properties. Such sustainable sources are not associate to any ethical issues, as hPL can be even obtained from expired blood fraction units, and hPC is considered medical waste [4].

However, to enhance their natural properties or to impart specific functionalities, appropriate chemical modification strategies must be applied according to the unique structural characteristics of natural polymers, thereby enhancing their biological activities and elevate surface, mechanical/rheological, stimuli responsiveness and processability characteristics.

Precise chemical modification of biopolymers into advanced biofunctional materials

Chemical modification of biopolymer structures can significantly enhance properties such as water solubility, mechanical properties, bioactivity, and the overall processability and functional per-

formance of the resulting biomaterial. Moreover, the translational potential of biopolymers is closely linked to development of competitive alternatives to existing commercial materials. To be viable, these materials must be prepared through simple, straightforward, green, and cost-effective synthetic routes. Owing to the presence of reactive chemical functionalities, such as hydroxyl (-OH), amine (-NH_2), carboxyl (-COOH), or thiol (-SH) groups, biopolymers can be selectively modified using targeted chemical strategies to exploit their intrinsic reactivity and introduce defined functional or biofunctional moieties. Such modifications enable precise tuning of material properties, creating new opportunities for the development of advanced functional biomaterials for biomedical applications, such as hydrogels for tissue engineering or microparticles for drug delivery [5].

Chemical grafting represents one of the most straightforward and commonly employed approaches for functionalizing biopolymers without compromising their intrinsic properties. Laminarin (LAM-OH), a low-molecular-weight branched polysaccharide composed by glucose units, was chemically modified at its primary hydroxyl groups through a modular and flexible functionalization strategy, resulting in the incorporation of defined functional groups, namely, allyl, carboxylic acid, amine, thiol, and aldehyde moieties, into its backbone, yielding LAM-C=C, LAM-NH_2, LAM-COOH, LAM-SH and LAM-C=O (Fig. 1) [6].
A new library of LAM-derivatives was established, opening new avenues for adapting these strategies to the modification of other biopolymers. Moreover, to enhance cell adhesion within polysaccharides backbone, where intrinsic cell-adhesive motifs are absent, additional functionalization strategies can be implemented, including the incorporation of the cell-adhesive RGD tripeptide (Arg-Gly-Asp). At a macroscopic scale, chemical modification permits to process matrices capable of accommodating cells and directing their fate in 3D. Two examples of structures that can be obtained from natural-derived polymers are highlighted, namely hydrogels and cryogels.

Hydrogels are highly hydrated, interconnected polymer networks with the ability to replicate key features of native tissues. Their high-water content supports the diffusion of nutrients and signaling molecules, while significant progress has been made in tailoring their properties, such as mechanical strength, which can be precisely tuned to match those of target tissues [5]. By modifying natural polymers with photocrosslinkable moieties, such

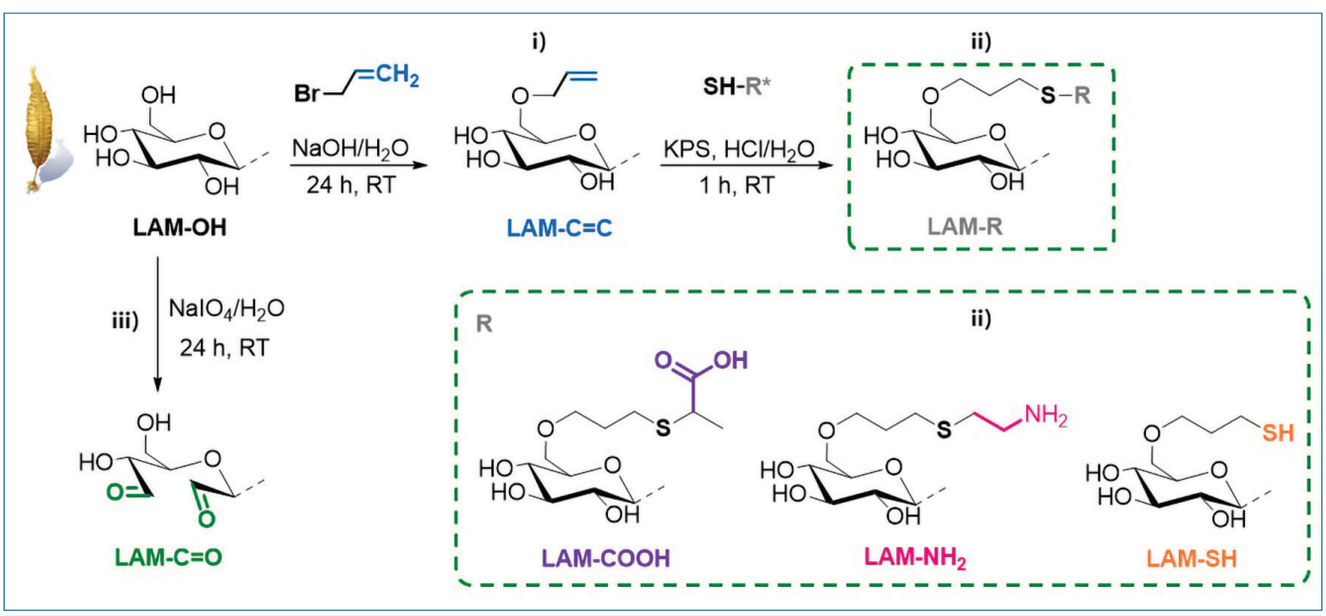


Fig. 1 - Schematic representation of the modified LAM–OH derivatives, functionalized through i) nucleophilic substitution, ii) thiol-Michael addition, and iii) oxidation. Adapted from [6]

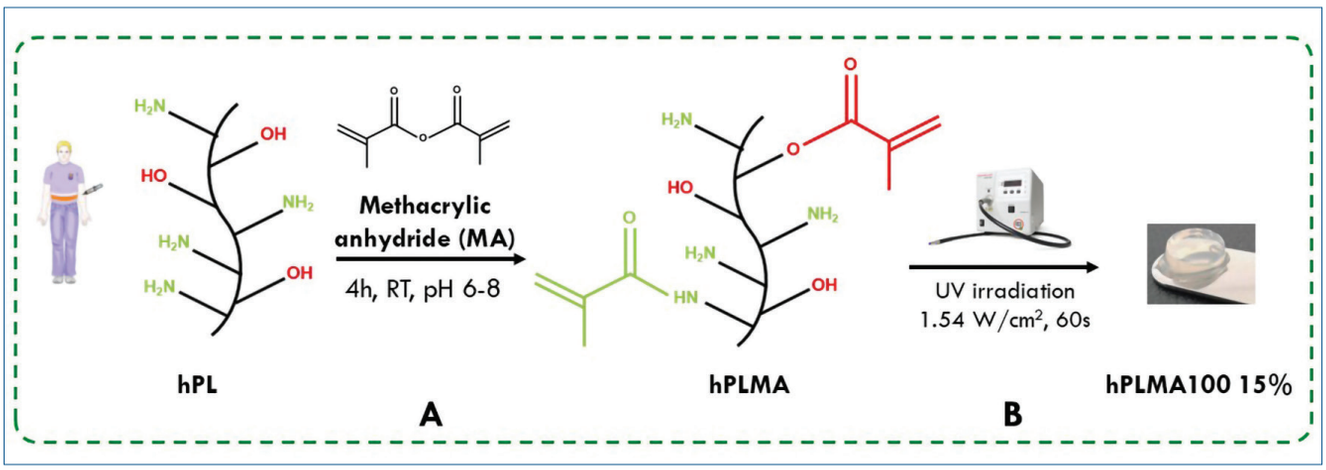


Fig. 2 - A) Reaction of hPL with methacrylic anhydride, achieving hPLMA;
B) photocrosslinked hPLMA hydrogels formed from hPLMA100 at 15% (w/v). Adapted from [6, 7]

as methacryloyl groups, liquid precursor solutions can be polymerized in the presence of a photoinitiator upon light exposure, enabling rapid and controlled gelation. Similarly, hPL functionalized with photocrosslinkable groups to obtain human methacryloyl platlet lysates (hPLMA), can form hydrogels upon exposure to light in the presence of a photoinitiator (Fig. 2) [7]. By controlling the degree of substitution or the solution concentration, tunable mechanical properties can be achieved.
Among many applications, hydrogels have been used to develop 3D disease models [8, 9], adhesive hydrogel for drug release [10] and cell encapsulation [11]. As 3D polymeric network, hydrogels frequently have limited porous nanostructure, which limits cell migration and molecular diffusion.

Cryogels have emerged as a superior alternative to hydrogels offering interconnected porosity, cell migration, mechanical stability, and injectability. Cryogels are formed via crosslinking under subzero conditions, where ice crystal acts as porogens, creating a 3D network in the semi-frozen phase. Upon thawing, a highly interconnected macropo-

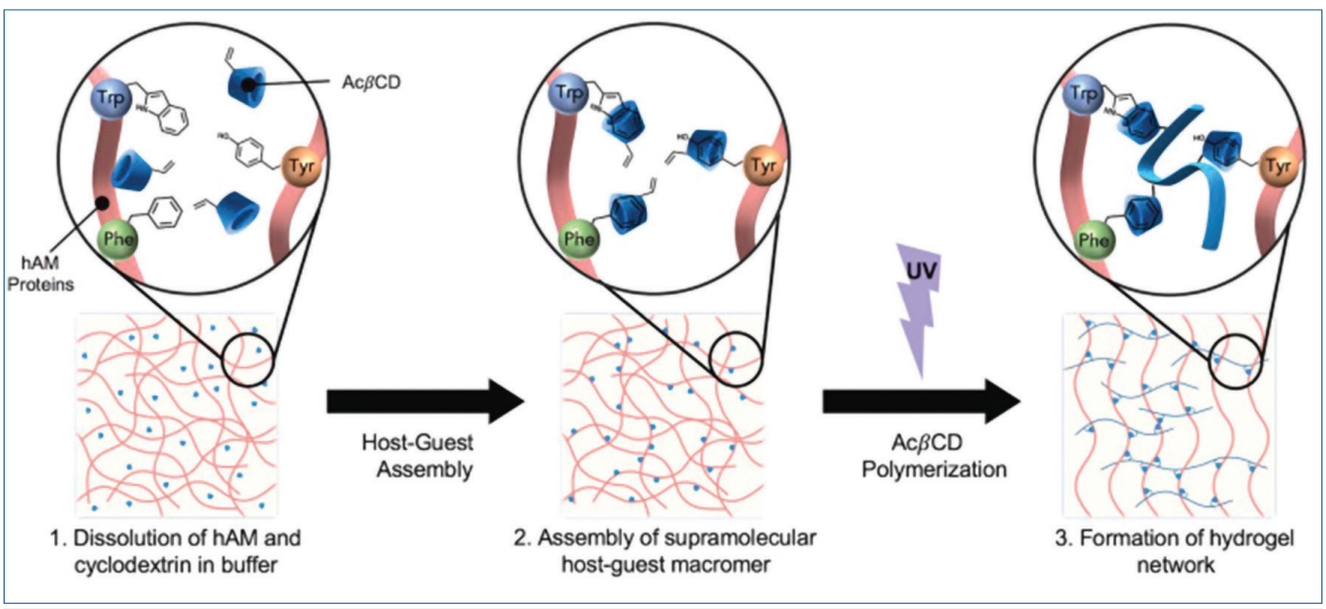


Fig. 3 - Schematic representation of the formation of the hAM-AcβCD
host-guest macromer and subsequent polymerization into hydrogels. Adapted from [16]

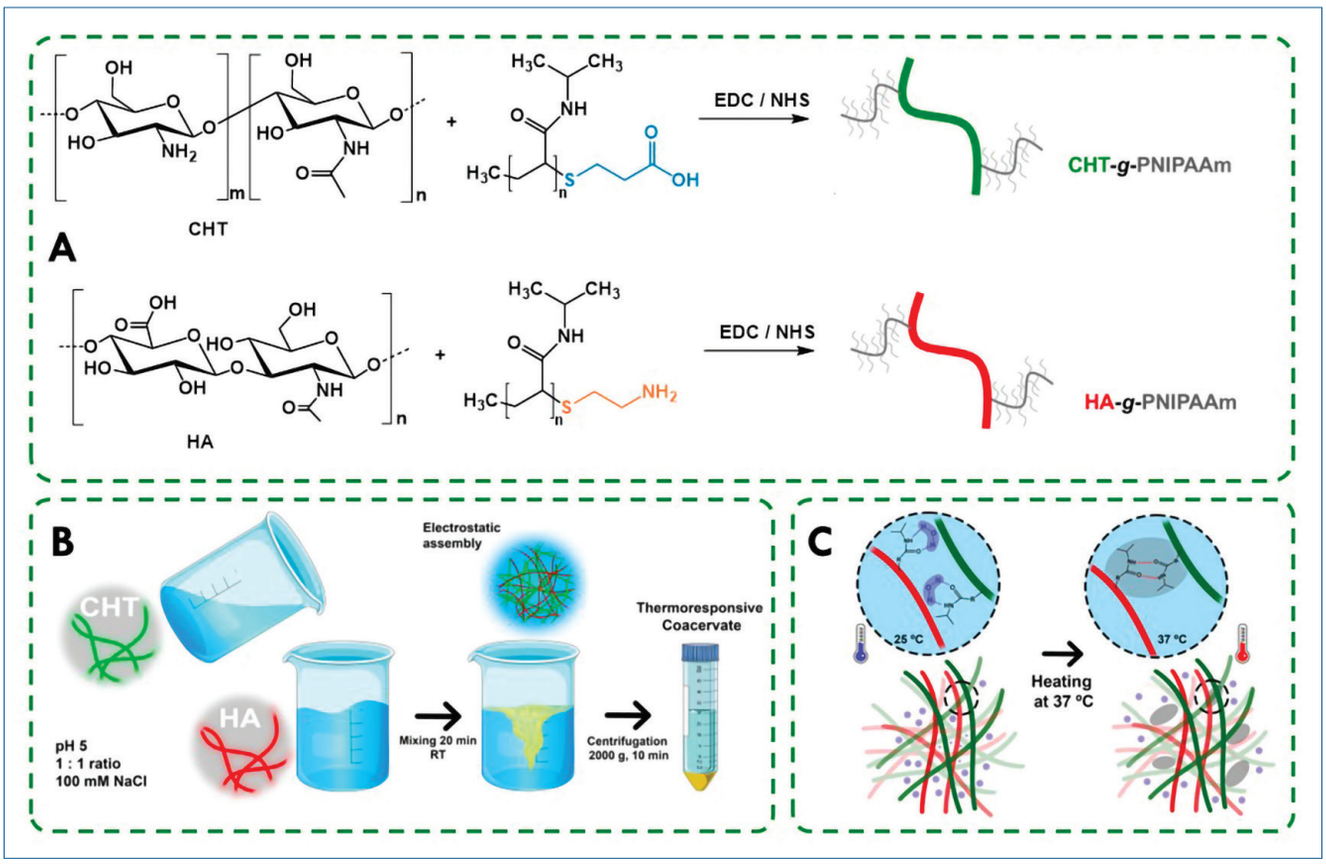


Fig. 4 - A) Chemical route to obtain CHT-g-PNIPAAm and HA-g-PNIPAAm through EDC/NHS coupling chemistry; B) assembling thermoresponsive coacervate; C) temperature-dependent behavior of PNIPAAm chains below and above the lower critical solution temperature (LCST). Adapted from [17]

rous structure is obtained, enabling the material to maintain structural integrity under mechanical stress (*e.g.*, injection) and recover its shape after deformation. This architecture facilitates efficient solutes diffusion and mass transport of nanoparticles, microorganisms, and cells [12]. Integrating cryogels into 3D bioprinting, overcomes the structural limitations of traditional hydrogels [13, 14]. This technique is particularly powerful when combined with human-derived matrices, as it allows the fabrication of "shape-memory" scaffolds exhibiting injectability properties [15].

Covalent chemistry is widely used into preparation of biomaterials. However, materials assembled through *supramolecular interactions* have achieved significant success in replicating the viscoelastic and dynamic properties of the ECM. In this context, dynamic hydrogels were produced through the supramolecular assembly of decellularized hAM, mediated by host-guest interactions between the hydrophobic pendant groups from the hAM proteins and the hydrophobic cavity of the acryloyl-β-cyclodextrin (AcβCD) [16]. Subsequent photopolymerization of AcβCD let the formation of soft hydrogels exhibiting tunable stress relaxation and strain-stiffening behaviour (Fig. 3).

A novel class of biomaterials, referred to as "smart" materials, which respond to different stimuli such as temperature, pH, or light wavelengths, are emerging as promising platforms for biomedical applications. Poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAm), a synthetic polymer, is known for its sharp phase transition near physiological temperature ~31.8 °C), at which it undergoes a reversible shift from a hydrated, swollen state to a collapsed, hydrophobic conformation. By combining the synergistic properties of natural and synthetic polymers, a thermoresponsive complex coacervate was engineered through the electrostatic interactions of

oppositely charged modified polysaccharides with PNIPAm chains through EDC/NHS chemistry (Fig. 4). The resulting biopolymeric-derived coacervate exhibits pronounced shear-thinning behavior and undergoes a rapid sol-gel transition at physiological temperature **[17]**.

Concluding perspective and future outlook

The broad range of chemical modification strategies available for extending the functionality of biopolymers represents a powerful strategy for improving their physicochemical and biological properties across different applications. These modifications can confer enhanced bioactivity, stimuli responsiveness, the introduction of crosslinkable moieties or active groups, dynamic and bioinstructive behavior, and improved mechanical properties. Moreover, alongside the use of natural biopolymers, there is a continued drive towards the development of efficient, cost-effective, and environmentally sustainable chemical methodologies, with a particular focus on the use of renewable resources, minimizing toxic waste, and the adoption of green synthesis techniques, including enzymatic processes and solvent-free methods. Nevertheless, despite substantial academic progress, the translation of these technologies into industrial-scale applications remains constrained by persistent challenges.

Acknowledgments

This work was developed within the scope of the project CICECO-Aveiro Institute of Materials, UID/50011/2025 (DOI 10.54499/UID/50011/2025) & LA/P/0006/2020 (DOI 10.54499/LA/P/0006/2020) & UID/PRR/50011/2025 (DOI 10.54499/UID/PRR/50011/2025), financed by national funds through the FCT/MCTES (PIDDAC). J.M.M.R. acknowledge FCT for the individual Assistant Researcher contract (2023.07239.CEECIND/CP2840/CT0004, DOI 10.54499/2023.07239.CEECIND/CP2840/CT0004) under the Scientific Employment Stimulus - Individual Call.

References

[1] G. Satchanska, S. Davidova *et al., Polymers*, 2024, **16**, 1159.

[2] M.M.A. Sacramento, J. Borges *et al., Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022, **10**, 1041102.

[3] S.C. Santos, Ó.E. Sigurjonsson *et al., Tissue Engineering Part B: Reviews*, 2018, **24**, 454.

[4] I.A. Deus, J.F. Mano *et al., Acta Biomaterialia*, 2020, **110**, 1.

[5] V.G. Muir, J.A. Burdick, *Chemical Reviews*, 2021, **121**, 109908.

[6] A.M.S. Costa, J.M.M. Rodrigues, *et al., Journal of the American Chemical Society*, 2020, **142**, 19689.

[7] S.C. Santos, C.A. Custódio *et al., Advanced Healthcare Materials*, 2018, **7**, 1800849.

[8] M. Zargarzadeh, M.C. Gomes *et al., Advanced Functional Materials*, 2023, **33**, 2214372.

[9] C.F. Monteiro, I.A. Deus *et al., Advanced Functional Materials*, 2024, **34**, 2315940.

[10] K.R. Amaral, A.S. Silva *et al., Advanced Healthcare Materials*, 2023, **12**, 2301513.

[11] M.M. Maciel, N.H. Besheli *et al., Biotechnology Journal*, 2024, **19**, 2300469.

[12] A. Memic, T. Colombani *et al., Advanced Therapeutics*, 2019, **2**, 1800114.

[13] E.J. Castanheira, L.P. Monteiro *et al., ACS Materials Letters*, 2025, **7**, 1152.

[14] E.J. Castanheira, J.R. Maia *et al., Materials Today Nano*, 2024, **28**, 100519.

[15] J.P. Sousa, I.A. Deus *et al., Biomaterials Science*, 2024, **12**, 4393.

[16] B. Ladeira, M. Gomes *et al., Biomaterials*, 2025, **320**, 123270.

[17] L.P.G. Monteiro, M. Carreira *et al., Small*, 2026, e13642.

Progettazione chimica di biomateriali naturali

I polimeri di origine naturale hanno suscitato notevole interesse grazie alla loro abbondanza in natura e alle loro proprietà caratteristiche, quali biodegradabilità e biodisponibilità. La loro bioattività e le loro applicazioni sono fortemente influenzate dalla struttura chimica. Tuttavia, limitazioni intrinseche possono ostacolarne un impiego più ampio. Modificazioni chimiche mirate consentono di introdurre gruppi funzionali e di modulare le proprietà fisicochimiche, meccaniche e biologiche, favorendo lo sviluppo di dispositivi biomedici multifunzionali.

Silvia Marchesan
Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche
Università di Trieste
smarchesan@units.it, www.marchesan-lab.com

http://dx.medra.org/10.17374/CI.2026.108.3.72

IDROGEL ETEROCHIRALI PER LA SALUTE

I tripeptidi eterochirali auto-organizzanti sono ottimi componenti per il design di idrogel intelligenti in cui la funzione è associata alla struttura supramolecolare, permettendo di essere accesa o spenta all'occorrenza, con cicli di assemblaggio e disassemblaggio, rispettivamente. Le potenziali applicazioni spaziano dalla mimesi enzimatica, ai biomateriali e rivestimenti antimicrobici di dispositivi medici.

Introduzione: l'omochiralità nelle proteine e l'eterochiralità nei peptidi terapeutici

L'omochiralità delle biomolecole è una regola fondamentale che ci viene insegnata già a scuola da adolescenti, e che poi ci accompagna per tutto il percorso accademico. Eppure la sua origine è un mistero ancora da risolvere che appassiona scienziati eccellenti. Sicuramente le classi molecolari che subito ci vengono in mente in questo contesto sono i carboidrati e le proteine, e queste spiccano per la loro abilità di occupare un vasto spazio chimico, con innumerevoli funzionalità. La loro importanza è ben nota, basti pensare all'ambito della salute, che le vede protagoniste sia come *target* per i farmaci, sia come agenti bioterapeutici. Oggi, grazie agli enormi progressi della chimica, anche bio-ortogonale e all'interfaccia con le biotecnologie, l'attenzione si è spostata verso i polipeptidi, più o meno modificati, più facilmente controllabili e resistenti dal punto di vista conformazionale e strutturale, permettendo una fine modulazione della bioattività. Molti di questi contengono almeno un D-amminoacido (ad es. l'antimicrobico colistina, l'antitumorale goserelina e l'anticoagulante bivalirudina). I residui non-proteogenici possono svolgere una duplice azione, ossia da un lato rallentare l'idrolisi enzimatica, e dall'altro favorire conformeri bioattivi. Non dobbiamo infine dimenticare un aspetto importantissimo: le proteine e i polipeptidi, anche con sporadici D-amminoacidi, si trovano in natura e quindi sono ideali per sviluppare sistemi *green*, che non persistano nell'ambiente.

Dalle proteine ai peptidi: verso il minimalismo

Le proteine però sono molecole complesse. Sarebbe più semplice, se al loro posto potessimo usare dei peptidi minimalisti, più facili ed economici da produrre e caratterizzare. Ma quanti amminoacidi ci servono? Una bella analogia la troviamo nell'arte. Il famoso studio "Le taureau" ("Il toro", **http://mourlot.free.fr/english/fmtaureau.html**) di Picasso offre un esempio calzante **[1]**. Consiste di 45 litografie in cui Picasso esplora dapprima la natura del toro, producendo diverse rappresentazioni molto dettagliate e realistiche, e poi, inizia a semplificare sempre più, fino a ridurre l'animale ad un'essenziale manciata di linee, che l'occhio umano sia ancora in grado di *riconoscere* come un toro. Alcuni si chiedono se non sia un percorso a ritroso, con una fine che per molti sarebbe dovuta essere l'inizio, ricordando nella sua semplicità il disegno di un bambino. Questo ritorno alle origini, attraverso lo spogliarsi della complessità del mondo adulto, diventa quindi un esercizio importante per ritrovare l'essenziale.

Allo stesso modo, possiamo chiederci qual è il minimo numero di amminoacidi che sia ancora in grado di svolgere almeno alcune delle funzioni delle proteine, anche attraverso il loro *riconoscimento*, e quindi permettendo interazioni selettive, come avviene tra ligandi e recettori. Uno studio ha evidenziato come i tripeptidi abbiano in media il numero ideale di atomi a tale scopo. Ciò non stupisce pensando alla miriade di tripeptidi bioattivi, come ad es. GSH o RGD, quest'ultimo molto usato nei biomateriali per indurre l'adesione cellulare

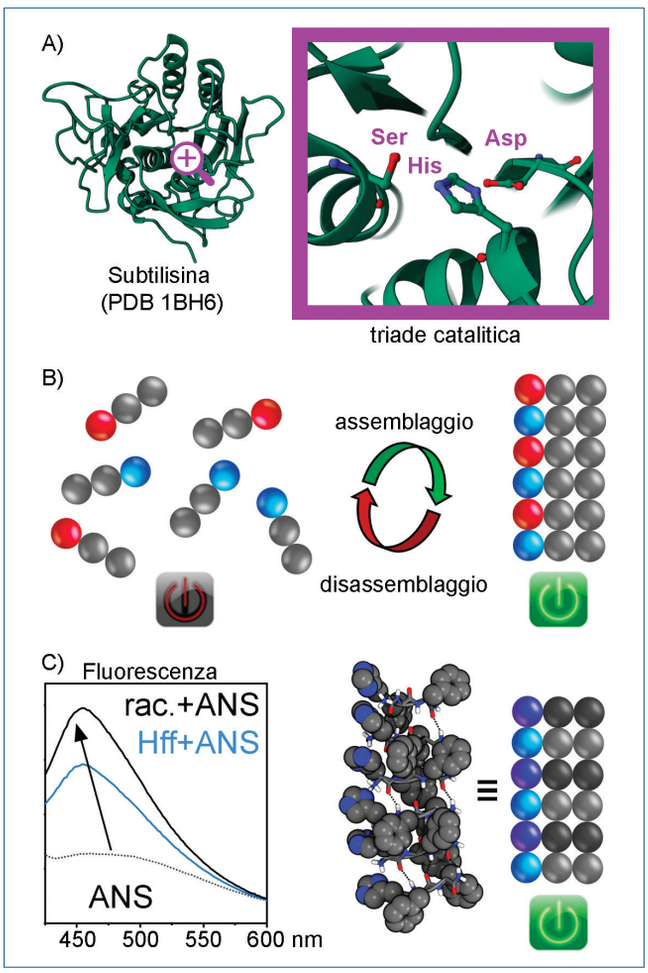


Fig. 1 - A) Esempio di enzima con triade catalitica; B) mimesi enzimatica con tripeptidi eterochirali auto-organizzanti, ad es. con residui idrofobici (Phe, in grigio) per l'assemblaggio e altri ionizzabili per co-assemblare il catalizzatore supramolecolare (ad es. His in blu e Asp in rosso) [10]; C) ulteriore strategia per migliorare la catalisi. La combinazione di due tripeptidi eterochirali enantiomerici tra loro (ad es. D-His-L-Phe-L-Phe e L-His-D-Phe-D-Phe) permette di ottenere un racemo (rac.) con ampie tasche idrofobiche tra le Phe per accogliere e posizionare il substrato. La maggiore idrofobicità rispetto al catalizzatore enantiopuro (Hff) è confermata sia dai modelli molecolari sia da un saggio di fluorescenza con l'8-anilino-1-naftalensulfonato (ANS) [9]

[2]. Infine, il numero "tre" ricorre anche nelle triadi catalitiche, suggerendo quindi che tre amminoacidi funzionali possano bastare anche per la mimesi della catalisi enzimatica (Fig. 1).

I vantaggi dell'auto-organizzazione in idrogel supramolecolari per le applicazioni

Peptidi così semplici sono però facilmente idrolizzabili e degradabili. L'eterochiralità, ossia l'introduzione puntuale di D-amminoacidi in posizioni strategiche, offre una tattica utile pe renderli più duraturi e resistenti. In realtà, i vantaggi sono molteplici. Infatti, permette anche di accedere a diversi spazi conformazionali, spesso promuovendo dei "turns" che sono frequenti nei conformeri bioattivi quando interagiscono con i loro partner naturali. Inoltre, è possibile definire nello spazio il posizionamento dei gruppi funzionali, per es. per modulare le proprietà chimico-fisiche degli assemblati e segregare componenti idrofobici e idrofilici in regioni distinte, in modo da aumentare la stabilità degli assemblati [3, 4]. Il controllo dell'interazione con l'acqua è cruciale per ottenere gli idrogel, al posto di precipitati [5] o cristalli [6]. Inoltre la sua modulazione può portare a materiali di altro tipo, come ad es. vetri auto-riparanti [1, 7].

Oltre all'eterochiralità, l'auto-organizzazione supramolecolare è una strategia aggiuntiva per conferire stabilità e permettere varie applicazioni. A tale scopo, ci si può ispirare alle cerniere steriche delle amiloidi. Possiamo immaginare la creazione di tasche idrofobiche supramolecolari simili a quelle enzimatiche per disporre *ad hoc* le funzionalità catalitiche e offrire un ambiente protetto di reazione [8-12]. Inoltre, è possibile ottenere strutture che spazino anche su scala micrometrica, per permettere la multivalenza e la bioattività tramite interazione con i componenti cellulari, e quindi per guidare il comportamento delle cellule stesse in *scaffolds* funzionali [13]. In ambo i casi, la funzione codificata nella struttura supramolecolare può essere accesa o spenta con cicli di assemblaggio e disassemblaggio, rispettivamente, reversibili o irreversibili a seconda delle necessità.

Pertanto, la combinazione di peptidi minimalisti con l'eterochiralità e l'auto-organizzazione apre la via a vari sistemi supramolecolari dinamici e responsivi, con caratteristiche di bioattività e biocompatibilità, modularità, e semplicità di preparazione a basso costo anche su larga scala. L'ottenimento di materiali nanostrutturati e macroscopici come i gel, inoltre, ne facilita il maneggiamento, fornisce un ambiente *green* per varie reazioni e trasformazioni, e permette di confinare in uno spazio definito acqua, cellule, e bioattivi. Gli idrogel supramolecolari sono vantaggiosi rispetto a quelli macromolecolari. Innanzitutto, essendo costituiti da piccole molecole, la loro sintesi e caratterizzazione per-

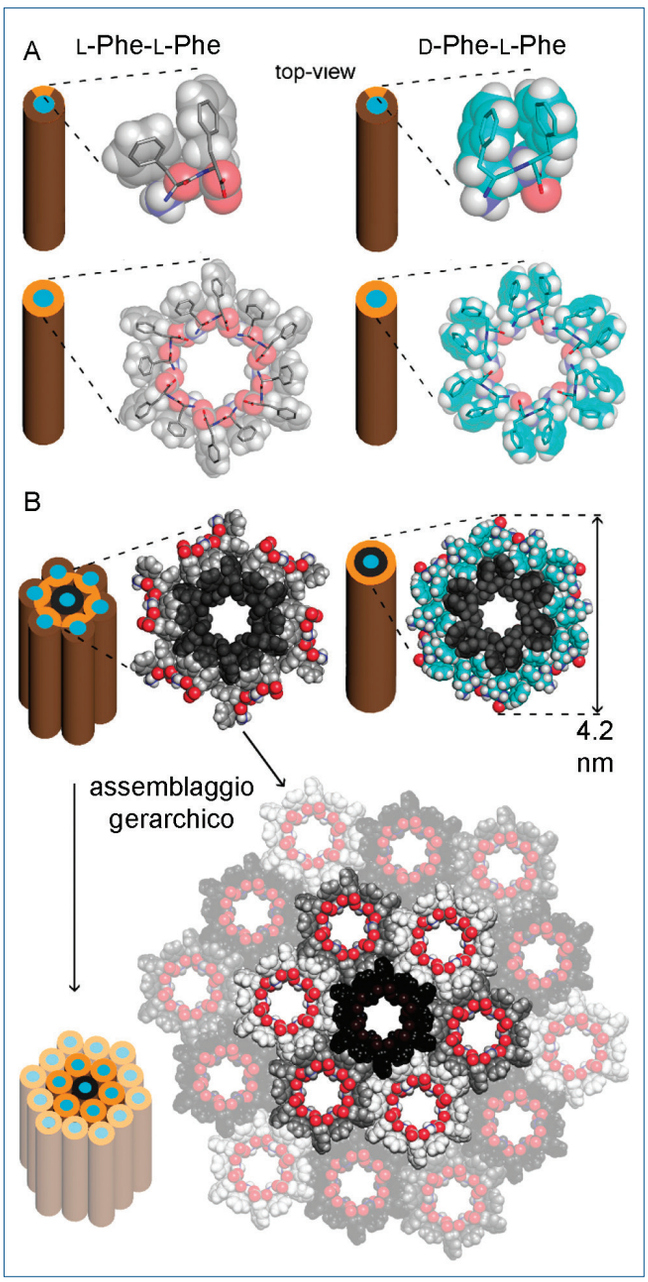


Fig. 2 - A) Confronto strutturale tra nanotubi (marrone) di difenilalanina omochirale (grigio) ed eterochirale (ciano); B) solo i nanotubi del dipeptide omochirale si assemblano in fasci micrometrici. Adattato da [14]

mette il controllo fine e l'identificazione esatta dei loro componenti, anche agevolmente con tecniche quali la spettroscopia NMR. Inoltre, essendo composti da forze deboli, possono fungere da materiali dinamici ed intelligenti, cioè responsivi, in grado di modificare proprietà e funzioni a seconda dell'ambiente in cui si trovano e delle necessità d'uso.

Ma se queste strutture traggono ispirazione dalle amiloidi, non saranno tossiche? Questa è una domanda legittima e interessante, perché stabilire il confine della natura amiloide in questo tipo di strutture eterochirali minimaliste non è banale. Ad esempio, alcuni tripeptidi eterochirali auto-assemblanti rispondono positivamente ai saggi per le amiloidi, mentre altri no. Generalmente, gli studi di citotossicità *in vitro* hanno rivelato una buona biocompatibilità [4, 13, 14] che ne evidenzia le potenzialità nell'ambito della salute. I motivi alla base di questa discrepanza con gli analoghi amiloidi omochirali non sono del tutto chiari, ma dati sperimentali hanno evidenziato come la rigidità delle amiloidi possa essere contrapposta alla flessibilità di assemblati eterochirali [4, 14]. Di fatto, la presenza di D-amminoacidi in sequenze così semplici porta a degli effetti nell'impaccamento spesso quasi impercettibili sulla scala molecolare, ma con conseguenze amplificate sulla nano e microscala. Per esempio (Fig. 2), la difenilalanina - che deriva dalla sequenza dell'amiloide beta del morbo di Alzheimer - forma dei nanotubi che si impaccano in modo incontrollato in una miscela eterogenea di nano e microfibrille rigide, in cui persino cellule robuste come i fibroblasti fanno fatica ad aderire e proliferare. Viceversa, l'analogo eterochirale D-Phe-L-Phe mantiene la stessa abilità di impaccarsi in nanotubi, ma stabilisce una interazione intramolecolare a scapito di quelle intermolecolari. Di fatto, l'auto-organizzazione eterochirale si arresta a livello di nanotubi costituiti da due strati di dipeptidi, restituendo una popolazione estremamente omogenea di nanostrutture spesse circa 4 nanometri, che formano un idrogel trasparente in cui le cellule proliferano [14]. Infine, un'applicazione emergente, grazie anche al finanziamento MUR tramite il programma PRIN2022, riguarda la possibilità di sfruttare l'auto-organizzazione in nanotubi per esercitare un'attività antimicrobica e quindi produrre per esempio dei rivestimenti gel di dispositivi medici che possano essere permanentemente disattivati dopo l'uso, per evitare l'insorgenza di resistenza al trattamento, associata normalmente al rilascio di antibiotici a basse concentrazioni nell'ambiente. Il design può trarre ulteriore ispirazione dalle sequenze di peptidi antimicrobici che possono anch'esse essere incorporate in idrogel bioattivi [17]. Il nostro gruppo di

ricerca si sta quindi concentrando sulla mappatura delle sequenze idrofobiche che formano nanotubi, a partire dai dipeptidi [15, 16], per passare ai tripeptidi [4, 18] e i loro derivati [19]. Chiaramente, questo è solo l'inizio, e le possibili applicazioni di tali canali supramolecolari lasciano ampio spazio alla creatività.

BIBLIOGRAFIA

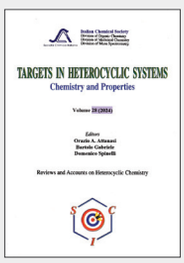
[1] S. Marchesan *Nature*, 2024, **630**, 308.
[2] P. Ung, D.A. Winkler, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 1111.
[3] A.M. Garcia *et al. Chem*, 2018, **4**, 1862.
[4] S. Adorinni *et al. ACS Nano*, 2024, **18**, 3011.
[5] S. Adorinni *et al. J. Mater. Chem. B*, 2024, **12**, 12589.
[6] M. Monti *et al. Chem. Commun.*, 2023, **59**, 10958.
[7] G. Finkelstein-Zuta *et al. Nature*, 2024, **630**, 368.
[8] A.M. Garcia *et al., Chem. Commun.*, 2017, **53**, 8110.
[9] M.C. Mañas-Torres *et al., Org. Biomol. Chem.*, 2025, **23**, 2797.
[10] P. Alletto *et al., Faraday Discuss.*, 2025, **260**, 389.
[11] S. Adorinni *et al. Chem. Commun.*, 2023, **59**, 7619.
[12] M. Kurbasic *et al. J. Pept. Sci.*, 2022, **28**, e3304.
[13] M.C. Cringoli *et al., Chem. Commun.*, 2020, **56**, 3015.
[14] S. Kralj *et al. ACS Nano*, 2020, **14**, 16951.
[15] O. Bellotto *et al. Biomacromolecules*, 2024, **25**, 2465.
[16] O. Bellotto *et al. J. Mater. Chem. B*, 2023, **11**, 5378.
[17] L. Colomina-Alfaro *et al. J. Mater. Chem. B*, 2024, **12**, 8966.
[18] E. Parisi *et al. J. Pept. Sci.*, 2023, **29**, e3524.
[19] A. Blanco-Gómez *et al. Nanoscale*, 2026, **18**, 3365.

Heterochiral Hydrogels for Health

Heterochiral tripeptides are ideal components to design smart hydrogels, whereby the function is encoded in the supramolecular structure. This enables on/off switches with assembly/disassembly cycles, respectively. Potential uses span from enzymatic mimicry, to biomaterials and antimicrobial coatings for medical devices.

Libri e riviste Sci

Targets in Heterocyclic Systems Vol. 29



È disponibile il 29° volume della serie "Targets in Heterocyclic Systems", a cura di Orazio A. Attanasi, Bortolo Gabriele e Domenico Spinelli

https://www.societachimica.it/libri_collane/ths/2025/29

Sono disponibili anche i volumi 1-28 della serie.

I seguenti volumi sono a disposizione dei Soci gratuitamente, è richiesto soltanto un contributo spese di € 10:
- G. Scorrano "La Storia della SCI", Edises, Napoli, 2009 (pp. 195)
- G. Scorrano "Chimica un racconto dai manifesti", Canova Edizioni, Treviso, 2009 (pp. 180)
- AA.VV. CnS "La Storia della Chimica" numero speciale, Edizioni SCI, Roma 2007 (pp. 151)
- AA.VV. "Innovazione chimica per l'applicazione del REACH" Edizioni SCI, Milano, 2009 (pp. 64)

Oltre "La Chimica e l'Industria", organo ufficiale della Società Chimica Italiana, e "CnS - La Chimica nella Scuola", organo ufficiale della Divisione di Didattica della SCI (www.soc.chim.it/riviste/cns/catalogo), rilevante è la pubblicazione, congiuntamente ad altre Società Chimiche Europee, di riviste scientifiche di alto livello internazionale:

- ChemPubSoc Europe Journal
  - Chemistry A European Journal
  - EURJOC
  - EURJIC
  - ChemBioChem
  - ChemMedChem
  - ChemSusChem
  - Chemistry Open
- ChemPubSoc Europe Sister Journals
  - Chemistry An Asian Journal
  - Asian Journal of Organic Chemistry
  - Angewandte Chemie
  - Analytical & Bioanalytical Chemistry
  - PCCP, Physical Chemistry Chemical Physics

Per informazioni e ordini telefonare in sede, 06 8549691/8553968, o inviare un messaggio a segreteria@soc.chim.it

Marco Ciardi
Dipartimento di Lettere e Filosofia
Università di Firenze
marco.ciardi@unifi.it

OLTRE L'IPOTESI. AVOGADRO SCIENZIATO DEL SUO TEMPO

Quest'anno ricorre il 250° anniversario della nascita di Amedeo Avogadro. Nell'articolo viene tracciata una sintesi della sua carriera sulla base delle ricerche storiche più aggiornate e documentate degli ultimi anni, inclusa una recentissima biografia a lui dedicata.

Il 9 agosto 1776 veniva alla luce a Torino, in quel momento capitale del Regno di Sardegna, Amedeo Avogadro (Fig. 1). Quest'anno, dunque, ricorre il 250° anniversario della nascita dello scienziato piemontese. Come in occasione di altre ricorrenze, anche per questa sono previste numerose iniziative allo scopo di celebrare il nome di un personaggio conosciuto da tutti, essendo legato alla celebre "legge" e al "numero" ad essa associato, la costante fondamentale pari a circa $6{,}022 \times 10^{23}$. Un numero che, è bene ricordarlo, Avogadro non ha mai formulato.

Si segnalano, fra i vari eventi, due convegni, il primo organizzato presso l'Accademia dei Lincei a Roma il 28 maggio (**https://www.lincei.it/it/manifestazioni/avogadro-e-cannizzaro-tra-intuizione-e-sistematizzazione-nascita-e-sviluppo-della**), l'altro all'Accademia delle Scienze di Torino il 13 ottobre (**https://www.accademiadellescienze.it/iniziative/2026/avogadro-scienziato-moderno-a-250-anni-dalla-nascita**). Altre iniziative sono annunciate nei luoghi originari della famiglia Avogadro, Quaregna, Biella e Vercelli, oltre a numerosi incontri e iniziative in tutta Italia.

Per l'occasione, inoltre, lo scrivente ha realizzato una nuova e più completa biografia di Avogadro **[1]**, rispetto a quella pubblicata nel 2006 **[2]**, in occasione del 150° anniversario della morte (avvenuta il 9 luglio 1856, sempre a Torino). Vent'anni fa, grazie all'iniziativa dell'Accademia delle Scienze di Torino, in collaborazione con l'Università degli Studi del Piemonte Orientale (che non a caso porta il nome "Amedeo Avogadro") fu organizzato un convegno di studi che, messa da parte ogni velleità celebrativa, fu costruito con lo specifico obiettivo di mettere in luce ed analizzare aspetti inediti o poco conosciuti dell'opera di Avogadro, in modo da ampliarne la conoscenza sotto il profilo strettamente storico e scientifico **[3]**. Vennero realizzate inoltre altre iniziative, fra cui l'edizione dei manoscritti giovanili conservati all'Accademia di Torino **[4]** la *Biblioteca Digitale* di Amedeo Avogadro, tutt'ora in continua implementazione, che oltre all'Accademia, vide tra i suoi promotori il Museo Galileo di Firenze, presso il cui sito la biblioteca è consultabile (**https://www.museogalileo.it/it/attivita/news/nuova-edizione-della-biblioteca-digitale-amedeo-avogadro.html**), e dove si possono trovare tutte le pubblicazioni a stampa di Avogadro e l'intera collezione dei suoi manoscritti, conservati in gran parte presso la Biblioteca Civica di Torino (**https://bct.comune.torino.it/manoscritti/autografi-di-amedeo-avogadro-1776-1856-manoscritti-auto-**

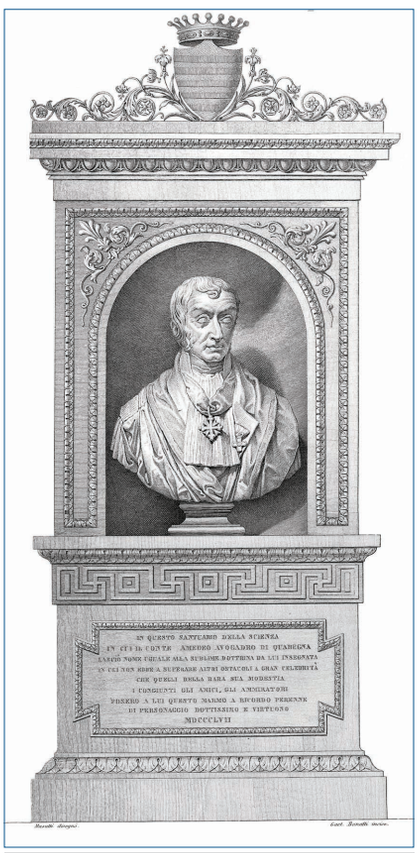


Fig. 1 - Busto di Avogadro realizzato nel 1857

grafi-di-scienze-fisiche). Fra le celebrazioni più importanti dedicate ad Avogadro, corre l'obbligo quindi di ricordare quelle del 1911, 1956 e 2011 **[5, 6]**.
L'origine del cognome Avogadro risale al Medioevo ed è legato all'esercizio della professione di avvocato. Fedele al destino scritto nel proprio cognome, anche Amedeo intraprese il percorso universitario in giurisprudenza. Del resto, il padre Filippo, conte di Quaregna e Cerreto, era uno dei più importanti giuristi e politici del Regno. La madre, Anna Vercellone, originaria di Biella, era invece figlia di un conte. Amedeo si laureò in legge a vent'anni in Diritto civile e canonico. Quindi cominciò a studiare le materie scientifiche per interesse personale. Come altri giovani del suo tempo, Avogadro rimase colpito dall'invenzione della pila di Alessandro Volta. Decise così di iniziare a studiare i fenomeni elettrici, prima come autodidatta, poi seguendo le lezioni di Fisica sperimentale di un eminente scienziato torinese, l'abate Anton Maria Vassalli Eandi.
Nel settembre del 1803 Amedeo presentò all'Accademia delle Scienze di Torino, un manoscritto intitolato *Essai analytique sur l'électricité* (Fig. 2). L'opera, dedicata all'esame della storia dell'elettrologia nella seconda metà del XVIII secolo, offriva un contributo originale alla trattazione dei problemi relativi alla natura elettrica degli isolanti, giungendo a delineare chiaramente il fenomeno della polarizzazione del dielettrico. Come era previsto dalle procedure dell'Accademia, il manoscritto venne esaminato da alcuni commissari che, pur elogiando lo sviluppo teorico del saggio, espressero l'auspicio che le ipotesi formulate fossero verificate con esperimenti. L'anno successivo, comunque, Avogadro fu nominato socio corrispondente dell'Accademia.
Nel dicembre del 1804 Avogadro presentò all'Accademia un'altra memoria, questa volta di argomento chimico, dal titolo *Considérations sur la nature des substances connues sous le nom de sels métalliques*, che ricevette le stesse critiche del precedente. E questo nonostante il lavoro affrontasse, in maniera certo non banale, una delle questioni centrali e non risolte della teoria di Lavoisier, quella del comportamento dell'acido muriatico, tema certo non estraneo a Giovanni Antonio Giobert, al quale venne affidato l'esame della memoria, dal momento che il chimico piemontese era stato uno degli artefici della nuova chimica in Italia.
Nonostante questi insuccessi, la carriera istituzionale di Avogadro continuò a progredire, grazie all'interessamento di Prospero Balbo, politico e uomo di cultura di notevole spessore, che nel 1805 ottenne da Napoleone l'incarico di rettore. dell'Università. Nel 1807 Avogadro venne nominato 'ripetitore' (una sorta di assistente) in Fisica presso il Collegio delle Provincie. In quel periodo riuscì anche a far pubblicare l'*Essai analytique*, in due parti separate, sulla prestigiosa rivista francese "*Journal de Physique*", diretta dal naturalista Jean-Claude Delamétherie. Pezzi rilevanti dell'articolo vennero tradotti sia in inglese che in tedesco, a dimostrazione dell'importanza dell'argomento trattato. Nel luglio del 1808, quindi, Avogadro presentò all'Accademia di Torino un lavoro dedicato allo studio delle relazioni tra luce, gas e materia, che traeva ispirazione da un'importante ricerca di Jean-Baptiste Biot e François Arago. Anche in questo caso gli accademici produssero un giudizio in linea con quello riservato ai precedenti manoscritti.

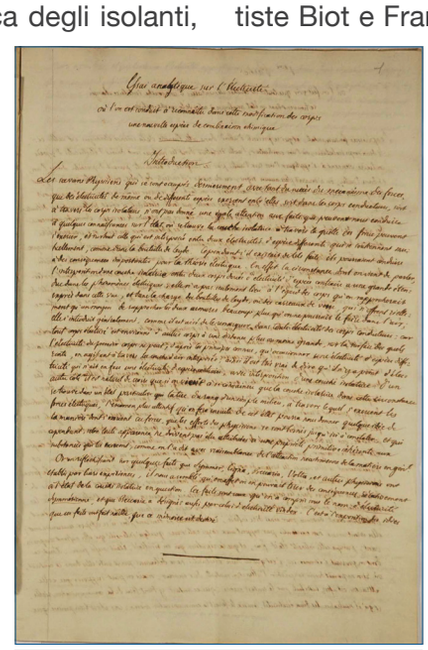
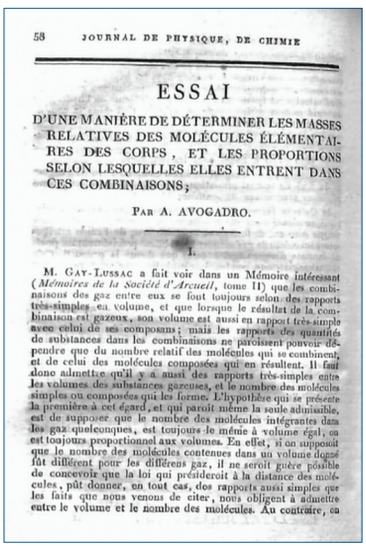


Fig. 2 - Primo foglio dell'*Essai analytique sur l'électricité*

Nel frattempo, mentre l'Accademia continuava a rifiutare i lavori di Avogadro, il *Journal de Physique* continuava a pubblicare i suoi articoli. Nel luglio del 1809 era la volta di una nuova ed originale memoria intitolata *Idées sur l'acidité et l'alcalinité*, nella quale Avogadro enunciava il principio di relatività delle proprietà acide e basiche delle sostanze. Nell'ottobre del 1809 ricevette quindi l'incarico di professore di Fisica presso il Collegio di Vercelli, ove insegnò fino al 1819. Da Vercelli Avogadro inviò una nuova memoria all'Accademia, concernen-

te alcuni problemi di elettrologia sollevati dalle ricerche di Coulomb. Il manoscritto conteneva molti elementi di originalità, tanto da mettere in discussione lo stesso modello newtoniano di forze agenti a distanza in linea retta. Ma, anche in questo caso, il manoscritto non venne accettato per la pubblicazione. Il periodo di Vercelli rappresentò tuttavia un momento fondamentale nella produzione scientifica di Avogadro, perché fu proprio in quel momento che arrivò alla formulazione della famosa ipotesi: "volumi uguali di gas diversi, nelle stesse condizioni di temperatura e pressione, contengono lo stesso numero di particelle".


58 JOURNAL DE PHYSIQUE, DE CHIMIE

ESSAI

D'UNE MANIÈRE DE DÉTERMINER LES MASSES RELATIVES DES MOLÉCULES ÉLÉMENTAIRES DES CORPS, ET LES PROPORTIONS SELON LESQUELLES ELLES ENTRENT DANS CES COMBINAISONS;

PAR A. AVOGADRO.

I.

M. GAY-LUSSAC a fait voir dans un Mémoire intéressant (*Mémoires de la Société d'Arcueil*, tome II) que les combinaisons des gaz entre eux se font toujours selon des rapports très-simples, en volume, et que lorsque le résultat de la combinaison est gazeux, son volume est aussi en rapport très-simple avec celui de ses composans; mais les rapports des quantités de substances dans les combinaisons ne paroissent pouvoir dépendre que du nombre relatif des molécules qui se combinent, et de celui des molécules composées qui en résultent. Il faut donc admettre qu'il y a aussi des rapports très-simples entre les volumes des substances gazeuses, et le nombre des molécules simples ou composées qui les forme. L'hypothèse qui se présente la première à cet égard, et qui paroît même la seule admissible, est de supposer que le nombre des molécules intégrantes dans les gaz quelconques, est toujours le même à volume égal, ou est toujours proportionnel aux volumes. En effet, si on supposoit que le nombre des molécules contenues dans un volume donné fût différent pour les différens gaz, il ne seroit guère possible de concevoir que la loi qui présideroit à la distance des molécules, pût donner, en tout cas, des rapports aussi simples que les faits que nous venons de citer, nous obligent à admettre entre le volume et le nombre des molécules. Au contraire, en

Fig. 3 - Incipit dell'*Essai d'une manière de déterminer les masses relatives des molécules des corps*

Alla fine del Settecento, grazie all'opera di Lavoisier, la chimica riuscì in pochi anni a compiere un rapido progresso, portando all'enunciazione di importanti generalizzazioni, come la legge delle proporzioni definite di Joseph-Louis Proust: in ogni sostanza composta le quantità in peso dei componenti si trovano in un rapporto ben definito e costante. All'inizio dell'Ottocento, il fisico inglese John Dalton immaginò che la regolarità delle proporzioni nelle combinazioni chimiche fosse dovuta all'esistenza degli atomi. Dalton formulò così la legge delle proporzioni multiple: quando due elementi formano più composti, le diverse masse stanno tra loro in un rapporto espresso da numeri interi e generalmente piccoli. La teoria di Dalton non fu tuttavia accolta in Europa con favore. L'atomismo era una dottrina ancora difficile da accettare per molti scienziati.

Nel 1809 Joseph-Louis Gay-Lussac presentò i risultati di una ricerca sul comportamento dei gas, dimostrando che tutte le reazioni fra volumi gassosi possono essere espresse, a parità di temperatura e pressione, secondo numeri piccoli ed interi. È la legge sulla combinazione dei volumi gassosi. Gay-Lussac, però, non interpretò la sua scoperta in senso atomistico, proprio per la difficoltà a credere nell'esistenza di particelle ultime ed indivisibili. Dal canto suo, Dalton rifiutò i dati di Gay-Lussac, perché mettevano in discussione il dogma dell'indivisibilità degli atomi, partendo dal caso più eclatante, quello dell'acqua. È a questo punto che assistiamo all'entrata in scena di Avogadro. Interpretando in senso strumentale la teoria atomica di John Dalton e applicandola alla legge sui volumi gassosi di Gay-Lussac, Avogadro riuscì a costruire un modello (sostanzialmente di natura matematica), che consentiva di calcolare i pesi molecolari delle diverse sostanze allo stato aeriforme. L'ipotesi di Avogadro venne esposta in due memorie pubblicate sul «*Journal de Physique*». La prima, il celebre *Essai d'une manière de déterminer les masses relatives des molécules des corps*, apparve nel luglio del 1811 (**https://bibdigtematiche.museogalileo.it/Avogadro/index.php/esplora/albero/opere/186548/186548**) (Fig. 3). La stesura della seconda memoria occupò Avogadro per tutto il 1813 e fu consegnata al «*Journal*» nel gennaio del 1814. In queste memorie Avogadro non distinse ancora chiaramente i concetti di atomo e molecola, e non scrisse la formula dell'acqua, la celeberrima H_2O, come è stato talvolta raccontato. Ma la sua opera pose le basi per il raggiungimento di questi risultati e la fondazione della moderna teoria atomica, che sarà messa a punto nei decenni successivi grazie a una lunga serie di riflessioni teoriche e risultati sperimentali.

Nel frattempo, durante l'inverno del 1813 iniziarono a diffondersi anche in Piemonte le prime notizie sulla disfatta di Napoleone in Russia. Dopo l'abdicazione dell'Imperatore a Fontainebleau, il 6 maggio dell'anno seguente, si crearono così le premesse per il ritorno dei Savoia in patria. Vittorio Emanuele I, proveniente da Cagliari, dopo essere sbarcato a Genova giunse a Torino il 20 maggio. Il giorno successivo emanò un decreto che sanciva l'abolizione di tutte le leggi e le istituzioni del periodo napoleonico. I primi anni del regime di Vittorio Emanuele I videro tornare alla ribalta le forze conservatrici, la cui politica investì direttamente anche il ruolo istituzionale e culturale del sapere scientifico. Prospero Balbo continuò comunque ad appoggiare la carriera scientifica di Avogadro. Nel 1819, una volta diventato Ministro degli Interni del Regno di Sardegna, Balbo riuscì a far arrivare Avogadro

all'Università di Torino, creando per lui la cattedra Fisica sublime, una disciplina che oggi potremmo equiparare alla fisica teorica. Assieme alla cattedra avrebbe dovuto essere realizzato un nuovo laboratorio, all'avanguardia, per studiare i fenomeni termici e gassosi. Ma tale laboratorio non vedrà mai la luce, né in quel momento né nei decenni successivi. Il trasferimento a Torino consentì inoltre ad Avogadro di essere eletto membro residente dell'Accademia delle Scienze, il 21 novembre 1819. Il 10 dicembre dell'anno successivo il fisico piemontese partecipò alla sua prima riunione e nella successiva, il 24 dicembre, presentò la prima parte della più imponente delle sue memorie di chimica, dal titolo *Nouvelles considérations sur la théorie des proportions déterminées dans les combinaisons, et sur la détermination des masses des molécules des corps*, la cui lettura fu terminata nell'adunanza successiva, quella dell'11 febbraio 1821, alla vigilia di una serie di eventi drammatici per il Regno di Sardegna. Già gli sviluppi della rivoluzione napoletana del 1820 e l'atteggiamento delle potenze della Santa Alleanza stavano preoccupando non poco gli ambienti monarchici e i settori più conservatori della politica piemontese. Tale situazione iniziò a mettere in seria difficoltà il programma di riforme pensato da Balbo. I moti del marzo 1821 dettero a tale programma il colpo decisivo. L'Università, fu definitivamente chiusa per un anno a partire dal 15 settembre 1821 e tutti gli esami sostenuti dopo il 12 marzo vennero annullati. Del resto Carlo Felice riteneva che l'Università fosse stata uno dei centri politici della rivoluzione. Numerosi professori vennero messi sotto inchiesta e i nuovi insegnamenti voluti da Balbo, in quanto segno di cambiamento, vennero soppressi. La decisione di sospendere la cattedra di Fisica sublime fu presa il 23 luglio 1822. Con la soppressione della cattedra si stabilì che Avogadro disponesse di una pensione di 600 lire, fino a che non fosse stato destinato ad altra occupazione. Nel corso del 1823 il fisico venne nominato Mastro Uditore presso la Reale Camera de' Conti di Torino, tornando così a ricoprire un impiego di carattere giuridico ed amministrativo. La perdita della cattedra non impedì comunque ad Avogadro di indirizzare le proprie indagini scientifiche in un senso più strettamente sperimentale.

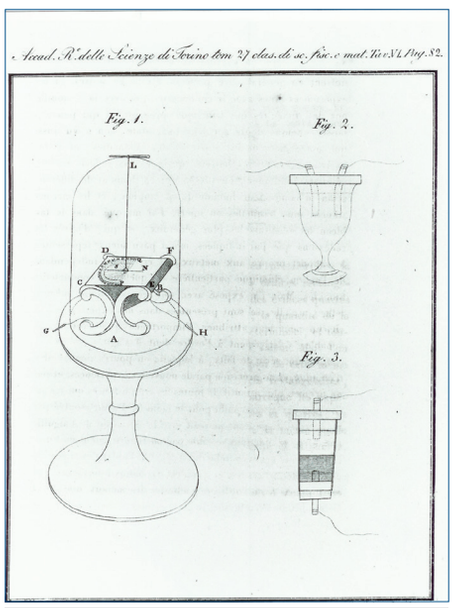


Fig. 4 - Il voltimetro moltiplicatore

Fondamentali furono quelle di elettrochimica ed elettromagnetismo svolte assieme a Vittorio Michelotti, grazie ad una collaborazione favorita dall'appartenenza dei due scienziati all'Accademia delle Scienze di Torino, che portarono Avogadro alla costruzione di un innovativo strumento di misurazione, il cosiddetto "voltimetro moltiplicatore" (Fig. 4), la cui importanza venne immediatamente riconosciuta a livello internazionale da figure del calibro di Oersted e Thénard. Successivamente, Avogadro costruì anche strumenti per la misurazione del calore specifico dei corpi. Le ricerche in questo settore contribuirono ad accrescere la sua fama a livello internazionale. Per l'Accademia delle Scienze di Torino, inoltre, esaminerà quasi 150 richieste di brevetti sulle questioni più disparate, dalle macchine per migliorare la filatura della seta ai torchi meccanici per la stampa, dagli apparecchi aerostatici ai battelli a vapore **[7]**.

L'occasione di tornare all'insegnamento universitario si profilò con l'avvento di Carlo Alberto, il quale, una volta salito al trono cercò di avviare un processo di rinnovamento dell'Università, istituendo cattedre e nominando studiosi di riconosciuta fama istituzionale. Fu così che nel gennaio del 1832 il re assegnò al famoso matematico Augustin-Louis Cauchy la reintegrata cattedra di fisica sublime. Cauchy, tuttavia, non ebbe vita facile a Torino, soprattutto a causa dell'opposizione degli accademici torinesi, che non vedevano di buon occhio i suoi nuovi metodi matematici, contrapposti a quelli del grande Lagrange. Nel luglio 1833 Cauchy lasciò Torino per trasferirsi a Praga. Ciò permise ad Avogadro di tornare a ricoprire la cattedra che era stata creata da Balbo appositamente per lui, appoggiato in questo dal parere favorevole di gran parte della comunità scientifica sabauda. Avoga-

dro nutriva da sempre un particolare interesse per il problema della diffusione del sapere scientifico, in relazione alla preparazione di base degli alunni delle scuole primarie e secondarie, preparazione che giudicava essenziale anche per educare ad una ricezione positiva dell'immagine della scienza e della tecnica. E in questo senso si svolse la sua attività all'Università a partire dal novembre 1834.

Fra il 1837 ed il 1841 il fisico sabaudo pubblicò un manuale universitario, finanziato dal re Carlo Alberto. Diviso in quattro volumi, e intitolato *Fisica de' corpi ponderabili*, il manuale non presentava gli elementi del sapere in maniera assiomatica, attraverso enunciati elementari, bensì facendo uso di una forma discorsiva e di ampi cenni storici, e descrivendo le ricerche in corso e le ipotesi alternative (Fig. 5). In questo modo Avogadro intendeva offrire un'immagine della ricerca scientifica aperta e non dogmatica; un'immagine che, del resto, riguardava il suo stesso modo di fare scienza. Avogadro non riuscì mai ad avere a disposizione strutture e finanziamenti tali da poter competere a livello internazionale, così come non riuscì mai a creare una scuola intorno a sé. I vecchi biografi di Avogadro hanno spesso insistito sull'isolamento del fisico torinese, dovuto sia ad aspetti di natura caratteriale sia alla mancanza di contatti con la comunità scientifica internazionale. Ma i documenti non avvalorano queste ricostruzioni. Le ricerche di Avogadro, infatti, furono ben conosciute in Europa (inclusa l'ipotesi molecolare formulata nel 1811) ed il suo epistolario rivela contatti con personalità del calibro di Michael Faraday. Inoltre, l'attività di Avogadro si svolse a tutto campo. Fu, tra le altre cose, membro del Consiglio Superiore della Pubblica Istruzione e della Commissione Superiore di Statistica, per quale effettuò numerose ricerche in campo meteorologico, socio corrispondente della Reale Società di Agricoltura, nonché uno dei protagonisti della revisione del sistema di pesi e misure nel Regno di Sardegna.

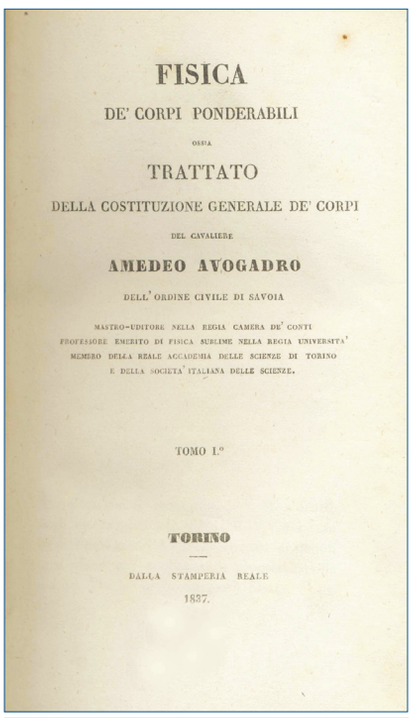

FISICA
DE' CORPI PONDERABILI
OSSIA
TRATTATO
DELLA COSTITUZIONE GENERALE DE' CORPI
DEL CAVALIERE
AMEDEO AVOGADRO
DELL' ORDINE CIVILE DI SAVOIA
MASTRO-UDITORE NELLA REGIA CAMERA DE' CONTI
PROFESSORE EMERITO DI FISICA SUBLIME NELLA REGIA UNIVERSITA'
MEMBRO DELLA REALE ACCADEMIA DELLE SCIENZE DI TORINO
E DELLA SOCIETA' ITALIANA DELLE SCIENZE.
TOMO I.°
TORINO
DALLA STAMPERIA REALE
1837.

Fig. 5 - Frontespizio del primo volume della *Fisica de' corpi ponderabili*

Non molto tempo dopo la morte di Avogadro (avvenuta a Torino il 9 luglio 1856 **[8]**), al celebre primo congresso internazionale di chimica, che si svolse a Karlsruhe in Germania nel settembre del 1860, la sua ipotesi formulata nel 1811, iniziò finalmente a diventare, grazie all'interpretazione che ne dette Stanislao Cannizzaro, un principio riconosciuto dalla comunità scientifica internazionale.

BIBLIOGRAFIA

[1] M. Ciardi, Amedeo Avogadro, Roma, Salerno Editrice, 2026

[2] M. Ciardi, Amedeo Avogadro. Una politica per la scienza, Roma, Carocci, 2006.

[3] Il fisico sublime. Amedeo Avogadro e la cultura scientifica del primo Ottocento, a cura di M. Ciardi, Bologna, Il Mulino, 2007.

[4] Tre manoscritti inediti, a cura di M. Ciardi, Firenze, Olschki, 2006.

[5] Relazioni accademiche, a cura di M. Ciardi, M. Di Matteo, Firenze, Olschki, 2016.

[6] '*Inaugurandosi il 29 novembre 1857 nella Regia Università di Torino il monumento del Conte Amedeo Avogadro di Quaregna*': parole del conte Filiberto Avogadro di Collobiano, presidente del Comitato e del professore Felice Chiò, Torino, Stamperia Reale, 1857.

[7] Onoranze centenarie ed internazionali ad Amedeo Avogadro, Torino, Utet, 1911.

[8] A duecento anni dall'ipotesi di Amedeo Avogadro, Torino, Accademia delle Scienze, 2013.

Beyond the Hypothesis.
Avogadro: a Scientist of his Time

This year marks the 250th anniversary of Amedeo Avogadro's birth. This article summarises his career, drawing on the most up-to-date and well-documented historical research of recent years, including a biography published very recently.

Giuliano Dall'Olio
giuliano.dallolio@yahoo.it

1865. GIOVANNI BIZIO: "*DELL'INFLUENZA DELL'ORINA NEL MODIFICARE ALCUNE CHIMICHE REAZIONI*"

Il chimico veneziano Giovanni Bizio (1823-1891), studiando nel 1865 iodio e bromo nelle urine di pazienti dell'ospedale di Venezia, riscontrò difficoltà nell'analisi del bromo con il metodo colorimetrico. Attribuì il problema alla matrice urinaria e, dopo varie prove, individuò nella dialisi un metodo più affidabile.



Giovanni Bizio (1823-1891)

La VI Edizione degli Avogadro Colloquia, oggetto di questo numero de "La Chimica e l'Industria", è stata dedicata al ruolo centrale delle scienze chimiche nel promuovere il progresso delle conoscenze e delle tecnologie volte alla tutela della salute. Tra i contributi che la chimica ha fornito in questo campo, nel passato e nel presente, non può essere dimenticato lo sviluppo della chimica clinica, quel ramo della biochimica di laboratorio che si occupa dell'applicazione di tecniche analitiche chimico-strumentali per effettuare determinazioni diagnostiche. In questo articolo analizzerò in particolare uno scritto del chimico veneziano dell'Ottocento Giovanni Bizio, tra i pionieri di questo campo di ricerche.

Giovanni Bizio (Venezia 1823-1891), si laurea in Chimica all'Università di Padova nel 1847, è assistente alla cattedra di Storia Naturale e insegnante di Chimica nelle scuole pubbliche a Venezia. Nel 1858 frequenta per tre anni a Vienna il laboratorio del chimico Josef Redtenbacher (1810-1870), dove approfondisce le sue conoscenze di chimica analitica, in particolare della spettroscopia che, in quegli anni, viene applicata all'analisi chimica da Kirchhoff e Bunsen.

Nel 1863 in seno alla "*Scuola pratica di Medicina*", istituita all'ospedale di Venezia, viene incaricato dell'esecuzione delle analisi "*chimico-organiche*", richieste dai medici dei vari reparti, nell'apposito laboratorio dell'ospedale **[1]**.

In questo contesto si occupa, in particolare, dell'analisi delle urine, matrice biologica piuttosto complessa per la chimica analitica dell'epoca. In questo settore dovrà anche occuparsi delle indagini per la ricerca del bromo e dello iodio nelle urine di pazienti in terapia con iodio e bromuro di potassio.

La tecnica per il riconoscimento del bromo e dello iodio, utilizzata all'epoca, consisteva nell'acidificare il campione di urina in esame con acido nitrico, aggiungere cloroformio, acqua di cloro e mescolare delicatamente. La presenza di bromo conferiva al cloroformio un colore giallo-bruno mentre lo iodio si palesava con una tinta rosso violacea **[2, 3]**.



Su questo metodo di analisi Bizio dichiara che, nelle sue indagini effettuate sulle urine, la reazione non si manifesta aggiungendo al campione da analizzare la quantità di acqua di cloro usualmente indicata dalla metodica per soluzioni acquose ma utilizzandone una notevole maggiore quantità. Per rilevare direttamente nell'urina il bromo "*reso libero*", si avvale del cloroformio o del solfuro di carbonio **[2]**.

Questi fatti, continua Bizio, non potevano che condurlo alle importanti ricerche di Armand Trusseau (1801-1867), cattedratico di terapia, farmacologia e clinica medica all'Hotel-Dieu, ed ancora di Victor Dumontpallier (1826-1899), di Jean Corvisart e di molti altri sull'azione scolorante delle urine sull'ioduro di amido, o ancora "*sopra la forza loro di fissare l'iodio*", studi e ricerche che, continuate dal chimico e fisico Christian Schonbein (1799-1868), portarono a conoscere "*non doversi quella forza al solo acido urico ed ai suoi sali ma al pimento altresì delle urine*". Potrebbe essere quindi la complessa matrice delle urine a determinare le difficoltà chimico-analitiche incontrate, fatto che stimola la sua attenzione. Decide perciò di approfondire il "*fenomeno della matrice urinosa*" che influisce sulle analisi chimiche del bromo e dello iodio nelle urine dei pazienti ricoverati.

Pubblica i risultati della sua ricerca "*Dell'influenza dell'orina nel modificare alcune chimiche reazioni*" nel 1865 negli "*Annali di chimica applicati alla medicina*" **[4]**.

Inizia ricordando che, quanti avevano effettuato la ricerca dello iodio nelle urine, attestavano la "*somma facilità colla quale questo corpo in esse si riversa e si lascia discoprire*". Qualche problema si presenta invece più volte nell'indagare in alcune urine l'esistenza del bromo, quando la reazione si manifestava molto lievemente o addirittura non avveniva, anche in casi in cui avrebbe dovuto essere evidentissima trattandosi di campioni di urina di pazienti sottoposti a cure con elevate dosi giornaliere di bromuro di potassio. Ed ancora, quando la reazione si mostrava chiaramente, ciò non avveniva alla prima aggiunta dell'acqua di cloro al campione in esame ma solo dopo l'utilizzo di una notevole quantità.

Tra il modo di comportarsi dello iodio e quello del bromo, Bizio rileva ancora una differenza. Lo iodio quando si trova nelle urine può essere evidenziato per mezzo del cloro, come afferma anche Schönbein, mentre questo non avviene facilmente per il bromo.

La certezza che i fatti si svolgano come egli ipotizza, continua Bizio, deriva dai numerosi studi ed esperienze chimico-analitiche che egli ha effettuato sulle urine patologiche. Ad ulteriore conferma, dopo il vaglio di diverse teorie per spiegare teoricamente il fenomeno, passa ad un riscontro pratico con la classica prova di confronto.

In due "*tubi da saggio*" pone un'identica quantità di bromuro di potassio che scioglie in uno con acqua distillata e nell'altro con un uguale volume di urina di un soggetto che non assume farmaci. In ambedue aggiunge il solfuro di carbonio e quindi l'acqua di cloro. Nella provetta con il bromuro sciolto nell'acqua la reazione del bromo si manifesta "*brillantissima*" già all'aggiunta della prime gocce di acqua di cloro. La soluzione del sale di bromo nell'urina si comporta invece in maniera del tutto diversa: richiede una maggiore quantità di cloro prima di ottenere il solfuro di carbonio solo lievemente tinto di giallo.

Se la forza di separazione dell'acido urico e di altri componenti dell'urina può fare scomparire lo iodio

libero, aggiunge Bizio, sarà necessario, per il bromo, aggiungere "*una qualche modificazione più profonda, un'azione diretta del bromo sopra alcuna delle materie organiche contenute nell'orina, sì che il cloro non più vale in appresso a disgiungerlo*" **[4]**.
Chiarisce questa argomentazione con un esperimento. Indaga se altre sostanze presenti nell'urina, oltre a quelle già accennate, potessero avere influenza nel far svanire gli "*aloidi*" in essa resi liberi. Sceglie fra queste sostanze "*la più rilevante fra esse, l'urea*" ed inizia esaminando lo iodio. In due provette scioglie eguali quantità di ioduro di potassio, in una con acqua distillata, nell'altra con una soluzione acquosa di urea. Sottoposte alla reazione con acqua di cloro e cloroformio non trova evidenti differenze nel colore delle due soluzioni. Lo iodio quindi non veniva influenzato dall'urea.
Esegue allora la stessa prassi con una soluzione di bromuro di potassio: la provetta con solvente acqua distillata trattata con il cloroformio si colora di un "*magnifico rosso ranciato*" **[4]**, mentre in quella in cui è sciolta l'urea appare semplicemente una debole tinta giallastra anche con un eccesso di cloro. A maggiore prova aggiunge alcuni cristalli di urea alla provetta con il cloroformio già tinto di rosso: "*svanì ad un tratto ogni forza di coloramento del quale non rimase che un languido giallo*" **[4]**.
Riporta altre difficoltà nelle ricerche del bromo e dello iodio non ultima quella di saggi effettuati su campioni concentrati per evaporazione nei quali osserva che le complicazioni aumentano "*per il coloramento stesso che va ad assumere il liquido addensato*" **[4]**.
Valutate tutte queste circostanze, continua Bizio, non resta che approfondire la ricerca di un metodo che permetta di evitare i lunghi processi di separazione delle varie sostanze in uso nella chimica analitica dell'epoca in modo da rilevare rapidamente la presenza del bromo nell'urina, anche se presente in minima quantità.
Rivolge quindi il suo interesse ai metodi analitici effettuabili con la dialisi e con l'osmosi e, dalle sue prove, può affermare "*comprovata l'utilità della dialisi applicata alla ricerca del bromo nelle urine. E qui, senza più dilungarmi, riferirò uno sperimento di confronto, il quale verrà a raffermare il profitto che in tale ricerca si può trarre dall'applicazione della dialisi*" **[4]**.
In un campione di urina di un degente dell'ospedale di Venezia in trattamento con bromuro di potassio esegue la ricerca del bromo con il metodo fino allora utilizzato con acqua di cloro e cloroformio senza ottenere alcun indizio della presenza del bromo.
Pone allora, per 18 ore, 100 millilitri (ml) dello stesso campione nel dializzatore, evapora il liquido di diffusione sul quale ricerca il bromo con il consueto metodo del cloroformio: "*Mi bisognò molta acqua di cloro prima che il bromo si manifestasse, ma con tutto ciò arrivai ad avere il cloroformio tinto di giallo intenso*" **[4]**.
Tratta ancora 500 ml della stessa urina non dializzata con la consueta metodica. Il cloroformio si colora in giallo *"ma ben più languido che nel primo caso*". Osserva quindi che dai 100 ml di urina esaminati con il metodo della dialisi rileva una reazione più palese che dai 500 millilitri rilevati con acqua di cloro e cloroformio.
"*Da tutto ciò*", conclude Bizio, "*ritengo comprovata l'utilità della dialisi applicata alla ricerca del bromo nelle orine*" **[4]**.

Ringraziamenti
Desidero ringraziare il prof. Franco Calascibetta per l'integrazione all'articolo nella parte introduttiva.

BIBLIOGRAFIA

[1] G. Dall'Olio, Personaggi della Chimica Clinica Italiana dell'Ottocento, Caleidoscopio Letterario, Ed. Medical Systems. Genova, 2000.
[2] R. Supino, Chimica Clinica, Hoepli, Milano, 1902.
[3] A.E. Raggio-Guarnaschelli, D. Gigante, Analisi Cliniche. Il pensiero scientifico, Roma, 1961.
[4] G. Bizio, *Annali di Chimica applicati alla Medicina*, 1865, **41**(6).

1865. Giovanni Bizio: "*On the influence of urine in modifying some chemical reactions*"
The Venetian chemist Giovanni Bizio (1823-1891), while studying iodine and bromine in the urine of patients at the Venice hospital in 1865, encountered difficulties in bromine analysis using the colorimetric method. He attributed the problem to the urine matrix and, after several tests, identified dialysis as a more reliable analytical method.

www.soc.chim.it

Società Chimica Italiana



SIAMO LA SCIENZA DEL CAMBIAMENTO

SCOPRI PERCHÈ UNIRTI ALLA SCI

VOCE UNICA
Rappresentiamo e valorizziamo ogni singolo membro della comunità chimica

NETWORKING
Organizziamo attività congressuali ricche di opportunità e relazioni

FORMAZIONE
Progettiamo attività di formazione per docenti, insegnanti, ricercatori e professionisti

OPPORTUNITÀ
Agevoliamo la ricerca con borse di studio, progetti e promuoviamo programmi didattici

PUBBLICAZIONI
Valorizziamo l'eccellenza nella ricerca e la comunicazione della nostra scienza in Italia, in Europa e nel mondo

NUOVE GENERAZIONI
Ogni anno ideiamo iniziative per appassionare gli studenti alla bellezza e all'importanza della Chimica

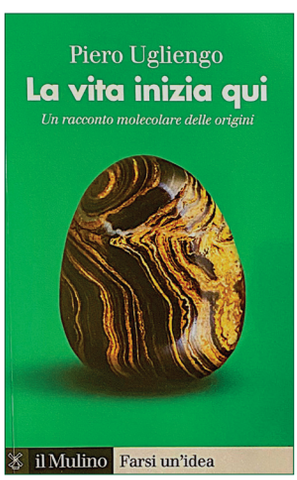
ASSOCIATI SUBITO

Iscrizione a costo agevolato per studenti universitari

LA VITA INIZIA QUI

Un racconto molecolare delle origini

P. Ugliengo
Il Mulino
Pag. 135, Brossura, 13 euro
ISBN 9788815395023



La vita inizia qui è un saggio di divulgazione scientifica che affronta una delle domande più affascinanti e complesse della conoscenza umana: come è nata la vita sul nostro pianeta? Quali sono state le diverse vie evolutive che hanno permesso all'umanità di esistere?

Gli elementi chimici sono nati da stelle così antiche da non poter essere più osservate. Siamo davvero figli delle stelle, come cantava Alan Sorrenti?

Quale è stato il passaggio dall'inanimato al vivente? Carbonio, ossigeno, azoto e fosforo si sono associati formando molecole organiche sempre più complesse. Come spiega Piero Ugliengo, chimico-fisico computazionale, la Terra ha circa 4,5 miliardi di anni e la vita comparve non appena le condizioni lo permisero, cioè al termine del bombardamento di comete e asteroidi. Il racconto molecolare delle origini della vita conserva ancora molti segreti da svelare: occorre comprendere come si siano autoassemblate le quattro componenti molecolari essenziali degli organismi terrestri: proteine, acidi nucleici, la cellulosa e fosfolipidi delle membrane cellulari.

L'autore presenta quattro scenari che avrebbero potuto costituire la culla chimica della vita. Il primo è la sintesi chimica negli spazi interstellari, con molecole organiche trasportate sulla Terra dal bombardamento di polveri di comete e asteroidi: una vera e propria inseminazione esterna. Il secondo scenario è l'inseminazione chimica dei pianeti: a seguito dei bombardamenti, la Terra si sarebbe arricchita di un brodo primordiale ricco di mattoni molecolari essenziali per la formazione delle macromolecole biologiche.

Una terza ipotesi prende in considerazione reazioni chimiche avvenute nelle atmosfere primordiali; in altre parole, una possibilità endogena per la creazione dei mattoni molecolari necessari alla costruzione delle strutture cellulari. L'alternativa al brodo primordiale è immaginare processi lontani dall'equilibrio termodinamico, capaci di autocostruire reti metaboliche secondo un modello autotrofico: sistemi in grado di produrre molecole complesse a partire da sostanze semplici e abbondanti come CO_2, H_2 e CH_4, generate continuamente da disequilibri geochimici. Tali processi sarebbero avvenuti nei camini idrotermali oceanici, con l'aiuto delle superfici irregolari dei minerali, che avrebbero svolto un ruolo cruciale come catalizzatori primordiali.

Il saggio non offre risposte definitive, che la scienza stessa non possiede, ma restituisce con onestà intellettuale lo stato attuale della ricerca e le sue prospettive future.

Nelle considerazioni conclusive, l'autore lancia un messaggio chiaro: il progresso nella chimica prebiotica può realizzarsi a una sola condizione, ovvero evitare di innamorarsi di singoli risultati parziali scambiandoli per soluzioni definitive. Al contrario, è indispensabile promuovere una collaborazione realmente trasversale e interdisciplinare. Solo dall'intreccio tra fisica, chimica, geologia e biologia molecolare potrà emergere una nuova comprensione delle nostre origini come esseri viventi. In questo percorso, la chimica giocherà un ruolo centrale nel razionalizzare la complessità molecolare dei processi vitali.

In conclusione, *La vita inizia qui* è un saggio affascinante e stimolante, che invita a riflettere sul nostro posto nell'universo e sulle profonde connessioni tra materia e vita.

Rinaldo Psaro

DALLA LETTERATURA

a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera
Dipartimento di Chimica
Università di Milano
silvia.cauteruccio@unimi.it
monica.civera@unimi.it

Molecole organiche su Marte: nuovi indizi dal rover *Curiosity*

La ricerca di composti organici su Marte rappresenta uno dei pilastri dell'esplorazione planetaria contemporanea. Negli ultimi dieci anni, grazie agli strumenti a bordo del rover *Curiosity* della NASA, è stato possibile passare dalla semplice individuazione di molecole contenenti carbonio alla dimostrazione della loro origine marziana e della loro persistenza nel tempo geologico. In questo contesto un recente studio riporta i risultati del primo esperimento di termochemolisi con idrossido di tetrametilammonio (TMAH) effettuato direttamente sulla superficie marziana [A.J. Williams *et al., Nature Commun.*, 2026, **17**, 2748, DOI: **https://doi.org/10.1038/s41467-026-70656-0]**. Il campione analizzato proviene da rocce sedimentarie ricche in argille nel cratere Gale, risalenti a circa 3,5 miliardi di anni. Questi ambienti, interpretabili come antichi depositi lacustri o fluviali, sono infatti considerati particolarmente favorevoli alla conservazione di materia organica nel tempo. L'aspetto innovativo di questo studio risiede, in particolare, nella tecnica utilizzata. Il TMAH è un potente agente chimico utilizzato nella termochemolisi, specificamente nella termolisi assistita termicamente, per degradare, idrolizzare e metilare macromolecole complesse in composti più piccoli e volatili, rilevabili mediante gascromatografia interfacciata alla spettrometria di massa (GC-MS). Questo processo, impiegato da tempo nelle analisi ambientali e biologiche terrestri, si è rivelato particolarmente efficace anche in ambito esobiologico, consentendo di "liberare" molecole intrappolate nella matrice rocciosa marziana e di renderle rilevabili. In questo modo è stato possibile identificare oltre 20 molecole organiche, tra cui idrocarburi aromatici e composti contenenti zolfo, ossigeno e azoto. Tra i risultati più significativi si evidenzia la prima conferma su Marte della presenza di trimetilbenzene, naftalene, benzotiofene e benzoato di metile (Fig. 1) nonché l'identificazione di possibili composti eterociclici contenenti azoto. Questi ultimi rivestono uno speciale interesse astrobiologico, in quanto costituiscono componenti fondamentali di biomolecole come gli acidi nucleici. Inoltre, la presenza diffusa di molecole aromatiche suggerisce che il materiale organico sia in larga parte derivato dalla degradazione di una matrice macromolecolare più complessa, preservata nelle rocce marziane per miliardi di anni.

Un aspetto cruciale riguarda l'origine di tali composti. Lo studio non permette di distinguere in modo definitivo tra una provenienza esogena, ad esempio da meteoriti, e una sintesi endogena tramite processi geochimici abiotici. Tuttavia, l'identificazione di molecole complesse e potenzialmente rilevanti in un contesto prebiotico suggerisce che gli "ingredienti" chimici necessari alla vita siano effettivamente presenti su Marte e possano essere preservati nel tempo. Indipendentemente dalla loro origine, biologica o meno, questi risultati rafforzano l'idea che il pianeta abbia conservato una memoria chimica del proprio passato, sopravvissuta alle condizioni superficiali estremamente ostili e ad un'esposizione prolungata alle radiazioni per miliardi di anni.

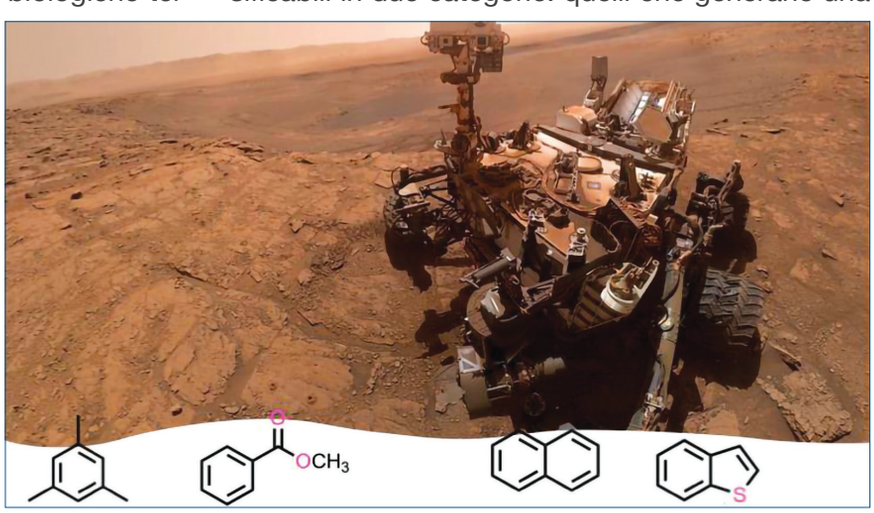


Fig. 1

YuelDesign: un modello *diffusion-based* per la progettazione di farmaci in tasche proteiche flessibili

I modelli generativi per piccole molecole sono classificabili in due categorie: quelli che generano una

nuova topologia molecolare 2D, sfruttando grafi molecolari o rappresentazioni basate su stringhe come gli SMILES; e quelli che costruiscono nuove strutture 3D definendo le posizioni atomiche nello spazio tridimensionale.

Tra questi approcci, **DiffSBDD** [A. Schneuing *et al., Nat. Comput. Sci.*, 2024, **4**, 899], utilizza un modello diffusivo per progettare potenziali farmaci direttamente nei siti di legame, applicando modelli probabilistici di *denoising*. Durante la fase di *training*, il modello apprende a ricostruire la modalità di legame di coppie note ligando-recettore, in cui gli atomi della proteina restano fissi e forniscono un contesto 3D per ogni fase del processo di *noising-denoising*, che riguarda solo gli atomi del ligando. Le molecole, nella fase generativa, vengono costruite progressivamente, ottimizzando conformazione e posizione all'interno della tasca di legame, considerata rigida.

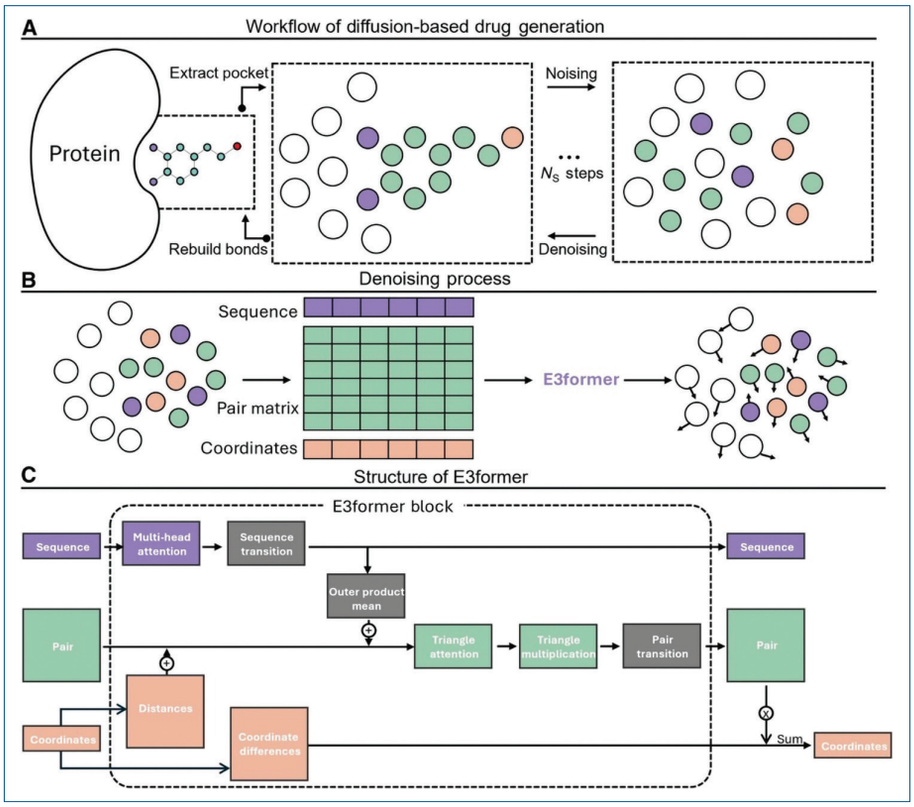


Fig. 2

In questo recente lavoro [S. Wang *et al., Sci. Adv.*, 2026, **12**, eaeb7045] gli autori propongono un nuovo approccio generativo, **YuelDesign**, con lo scopo di generare molecole all'interno di tasche proteiche strutturalmente dinamiche, permettendo anche alle catene laterali dei residui del sito di legame di adattarsi in modo dinamico alla presenza del ligando (una sorta di *induced fit*).

Gli autori propongono un nuovo algoritmo diffusivo, *E3former*, sviluppato sull'architettura del modulo Evoformer di AlphaFold. L'algoritmo utilizza una rappresentazione *all-atoms* che genera simultaneamente sia la struttura della tasca proteica sia quella della molecola durante il processo di diffusione. L'architettura *E3former* costruisce contemporaneamente, sfruttando due modelli diffusivi separati, sia i tipi atomici (categorie) sia le coordinate (valori continui), rispettando la natura discreta dei tipi di atomi e l'equivarianza delle coordinate (rispetto a rotazioni e traslazioni 3D).

Il processo inizia con l'estrazione delle tasche proteiche (ligando + atomi della proteina) da un database di strutture sperimentali (MOAD), seguita da una fase di *noising* e *denoising* iterativo per rigenerare i complessi 3D. Solo al termine del *denoising* vengono ricostruiti e controllati i legami (cioè la connettività della molecola, Fig. 2).

In termini geometrici, le tasche generate mantengono conformazioni simili alle strutture native e si osservano solo piccole variazioni. Inoltre, il modello apprende correttamente le relazioni tra geometria e identità atomica, generando molecole in cui i tipi di atomi sono coerenti con gli ambienti strutturali locali. Ogni atomo è rappresentato sia dalle sue coordinate 3D sia da un vettore di caratteristiche (tipi atomici), e il processo di diffusione opera simultaneamente su tutti questi parametri, mantenendo la validità chimica, la connettività e la compatibilità tra la struttura del ligando e i suoi tipi atomici durante la generazione.

Claudio Della Volpe
UNITN, SCI
claudio.dellavolpe@unitn.it

LA TERMODINAMICA DI GAIA

Visto che per questo numero non ho necessità di fare da specchio ad un qualche argomento specifico, mi lancerò su un tema che considero molto importante: esiste un modello termodinamico della vita sul nostro pianeta?
La risposta è positiva, esiste ed è stato sviluppato a partire dal 1965 da un chimico come noi, tale James Lovelock, forse lo conoscete. L'idea gli venne collaborando con la NASA sullo studio dell'atmosfera di Marte: la sua conclusione a riguardo era che l'atmosfera di Marte non poteva ospitare la vita, era inutile cercarla semplicemente perché quell'atmosfera era all'equilibrio, pur essendo l'unico mezzo fluido di scambio esistente sul pianeta. L'esistenza della vita l'avrebbe sicuramente cambiata. L'atmosfera terrestre gli sembrava all'estremo opposto, invece, lontana dall'equilibrio chimico con un alto contenuto di ossigeno e di azoto molecolari, che potevano essere spiegati appunto dal lavoro indefesso della biosfera. L'azoto senza la vita sarebbe tornato sotto forma di nitrati nell'oceano e l'ossigeno si sarebbe consumato vista la sua enorme reattività; invece stanno lì ormai da almeno 5-600 milioni di anni.
L'idea è che il cosiddetto *sistema Terra* sia costituito dall'insieme, badate bene, *strettamente integrato* di parti viventi e costituenti inorganici da almeno 5 km sotto la crosta fino all'estremo superiore dell'atmosfera; questo miscuglio di materiali evolve *insieme*, dunque non c'è solo una *evoluzione organica* della parte biologica (quella che chiamiamo evoluzione darwiniana) ma anche della *parte inorganica*, *minerale* (Fig. 1).
Secondo alcuni geologi come Grew e Hazen il numero di minerali è passato da poche decine ad oltre 5.000 durante l'arco di esistenza della vita sulla Terra, e dunque c'è stata una evoluzione dei minerali come c'è stata una evoluzione darwiniana: una co-evoluzione.
Il dato di fatto è che segni di esistenza di esseri viventi risalgono a circa 4 miliardi di anni, dunque a soli 500 milioni di anni dopo la formazione del pianeta, avvenuta 4,5 miliardi di anni fa, appena la crosta si solidificò.
Non sappiamo esattamente come questi sistemi cellulari lontani dall'equilibrio ed autoreplicantesi si siano formati ma sappiamo che lo hanno fatto ed hanno poi trasformato completamente la crosta e il panorama generale, la composizione e il comportamento della crosta nella pellicola di alcune decine di chilometri che riveste il pianeta.
Nella prima fase di questo processo l'energia proveniente dall'interno del pianeta e generata dalla degradazione radioattiva degli elementi pesanti è stata certamente determinante, con un flusso di calore e minerali dalla crosta profonda; ma col tempo si è generata una più potente forma di assorbimento energetico che ha fatto tesoro del gigantesco flusso solare di luce e calore attraverso la fotosintesi clorofilliana e che ha imposto un ciclo del carbonio che ha trasformato completamente la composizione dell'atmosfera terrestre. Il sistema Terra assorbe energia dal Sole e la utilizza

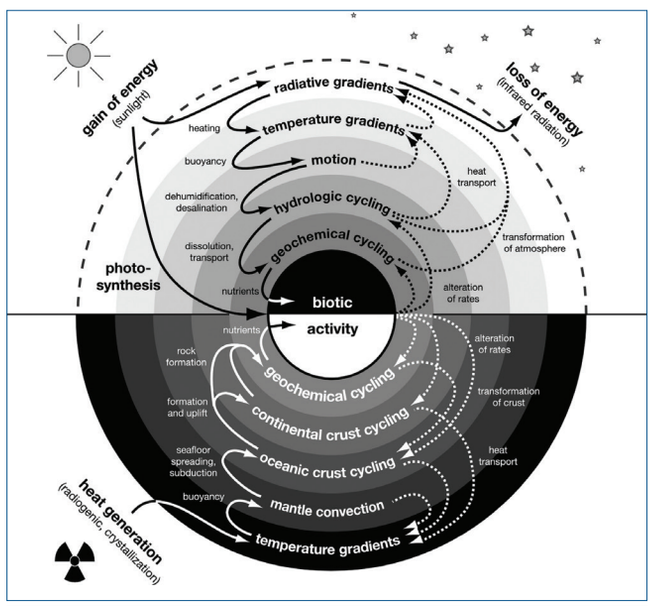


Fig. 1 - La radiazione solare apporta energia a bassa entropia al sistema terrestre, che viene convertita da diversi processi in diverse forme. Le dinamiche che ne derivano distribuiscono questa energia e modificano le proprietà materiali e radiative del pianeta, cosicché lo stato termodinamico del pianeta risulta da queste conversioni energetiche e dalle loro interazioni (da https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1571064510001107)

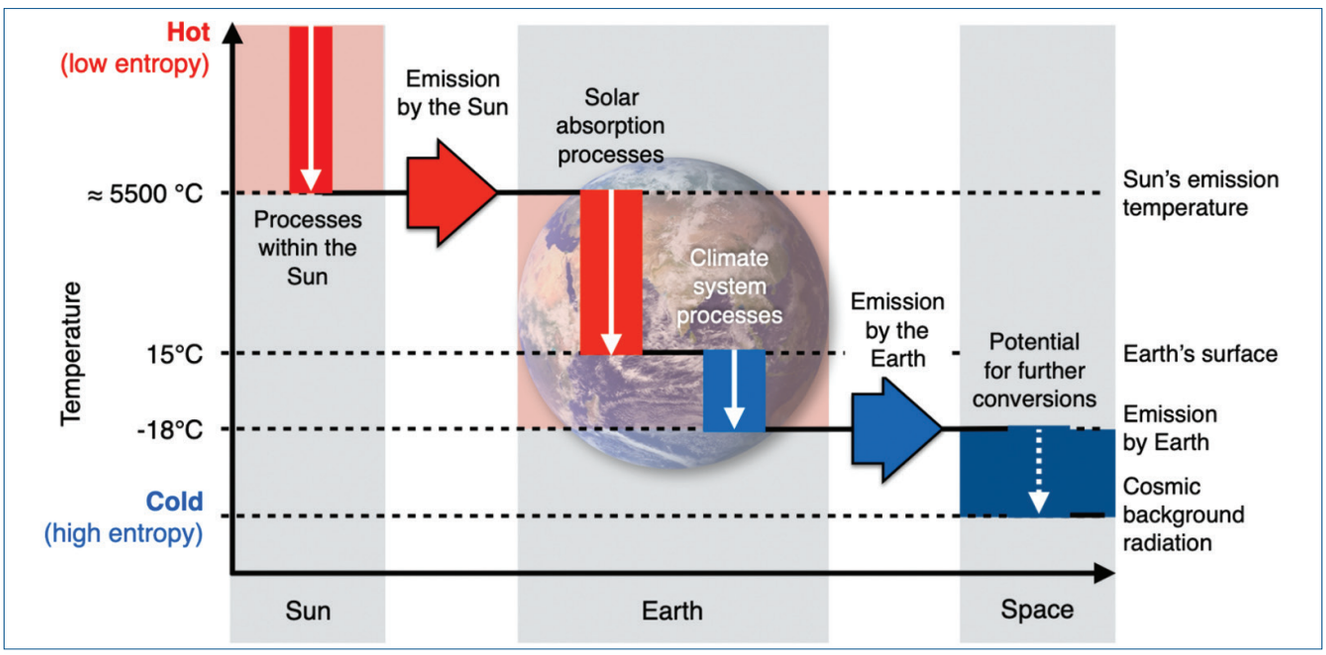


Fig. 2 - Nel suo percorso dal Sole verso lo spazio, l'energia subisce una perdita di entropia radiativa attraverso le trasformazioni all'interno del sistema terrestre; ciò costituisce una manifestazione del secondo principio della termodinamica (da https://arxiv.org/pdf/2005.09216)

costruendo strutture dissipative sempre più complesse. Pur rifuggendo da qualunque immagine o descrizione finalistica rimane che c'è stato un crescendo di energia impiegata e di costruzione di quelle che Prigogine chiamava strutture dissipative, non dissimili dai vortici dell'acqua corrente o da quelli delle nuvole. La rete della biosfera è l'equivalente chimico-biologico dei vortici dell'acqua che corre. Non si tratta di semplice omeostasi, è molto di più.

Dallo sfruttamento delle poche decine di TW provenienti dal nucleo come calore si è passati alle centinaia di migliaia di TW provenienti dal Sole come luce e calore; l'effetto serra ha fatto il resto, promuovendo uno sviluppo incredibile della vita.

Il modello che Lovelock (e la biologa Margulis) chiamò Gaia, su suggerimento dello scrittore, premio Nobel William Golding, è stato aspramente criticato ed ancora oggi non è ben accetto in molti ambienti. Tuttavia il criterio generale e le osservazioni di partenza sono innegabili. Timothy Lenton e Axel Kleidon sono probabilmente il principale riferimento scientifico per chi vuole mantenersi aggiornato sul tema da punto di vista modellistico (Fig. 2).

Ma il concetto con cui vorrei terminare questa brevissima disamina è l'idea del criterio generale di evoluzione, un criterio che in termodinamica non è al momento accettato, ma lo è in molte discipline naturalistiche. In sostanza si tratta di questo: un sistema lontano dall'equilibrio evolve spontaneamente massimizzando la produzione di entropia, ossia va verso l'equilibrio e ci va alla massima velocità. Le transizioni dei sistemi complessi come sarebbe Gaia, sono dunque in direzione di dissipare o degradare, se volete, sempre più energia di alta qualità come è la luce, ma anche di costruire strutture dissipative sempre più complesse.

Credo che ci voglia più lavoro su questi temi generali; se fossi più giovane ci orienterei il mio lavoro di ricerca, anche perché le urgenze planetarie che stiamo vivendo, a partire dalla crisi climatica, indicano che abbiamo impattato sul cuore del *sistema Terra*.

AIDIC

Matteo Maestri
Laboratory of Catalysis and Catalytic Processes
Direttore del Dipartimento di Energia, Politecnico di Milano

LA TRANSIZIONE ENERGETICA È ANCHE MATERIALE

La transizione energetica è spesso interpretata come un problema di fonti e di emissioni. In realtà, è anche un problema di materiali. A partire dal paradigma del nesso materiali–energia proposto da Pasquali e Mesters e sviluppato nell'ambito del Carbon Hub, questo contributo illustra il ruolo degli idrocarburi come feedstock per la produzione congiunta di idrogeno pulito e materiali carboniosi, nonché le sfide associate alla loro scalabilità industriale.

Questo contributo illustra il paradigma del nesso materiali-energia e le sue implicazioni per la transizione energetica, proposto da Pasquali e Mesters [1] e ulteriormente sviluppato nell'ambito del Carbon Hub, nel cui campo l'autore e il suo gruppo di ricerca del Politecnico di Milano sono attivi fin dalla sua fondazione nel 2020, contribuendo alle fasi di sviluppo dell'iniziativa sin dal 2018.

Il nesso tra materiali ed energia

Negli ultimi decenni il dibattito energetico si è concentrato quasi esclusivamente sulle fonti e sulle emissioni. Tuttavia, un aspetto altrettanto cruciale è rimasto relativamente in ombra: il legame profondo tra utilizzo di energia e produzione di materiali. Comprendere questo nesso è essenziale per delineare strategie realmente sostenibili. Questa separazione è in larga parte storica: per oltre un secolo, gli idrocarburi sono stati considerati principalmente come fonti di energia, mentre i materiali strutturali come l'acciaio e l'alluminio sono stati ottenuti da risorse minerali [1]. Oggi, tuttavia, questa distinzione appare sempre meno giustificata alla luce delle sfide climatiche e della disponibilità delle risorse.

Ogni anno l'economia globale consuma enormi quantità di idrocarburi - oltre 4 Gt di petrolio, 2,5 Gt di gas naturale e 3,4 Gt di carbone - che vengono quasi interamente convertite in energia, generando più di 30 Gt di CO_2 [1, 2]. Solo una frazione marginale (circa il 3%) viene invece utilizzata per produrre materiali, come i polimeri. Parallelamente, la produzione di materiali strutturali richiede quantità ingenti di energia: circa il 12% dell'energia globale è impiegato per estrarre e processare metalli (Fig. 1) [3]. Questo processo è intrinsecamente inefficiente. Infatti, i metalli sono ottenuti da minerali a bassa concentrazione e in forma ossidata, e devono essere ridotti utilizzando carbonio, con ulteriori emissioni di CO_2, pari a diverse gigatonnellate all'anno (Fig. 2) corrispondenti a quasi al 10% delle emissioni totali per anno. Anche la produzione di materiali non metallici presenta impatti rilevanti. Il cemento, ad esempio, comporta emissioni dell'ordine di 0,6-0,9 t CO_2 per tonnellata prodotta e contribuisce per circa 2-3 Gt CO_2 all'anno, pari a una quota significativa delle emissioni globali.

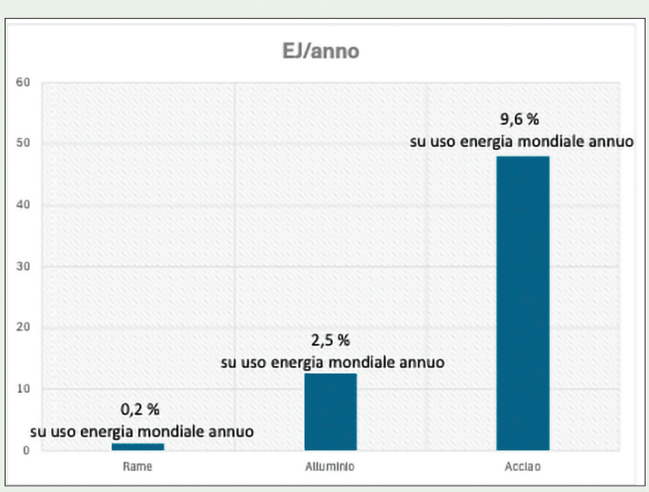


Fig. 1 - Energia annua richiesta e % sulla richiesta mondiale di energia per anno (~500 EJ) associate ai processi per la produzione di rame, alluminio e acciaio

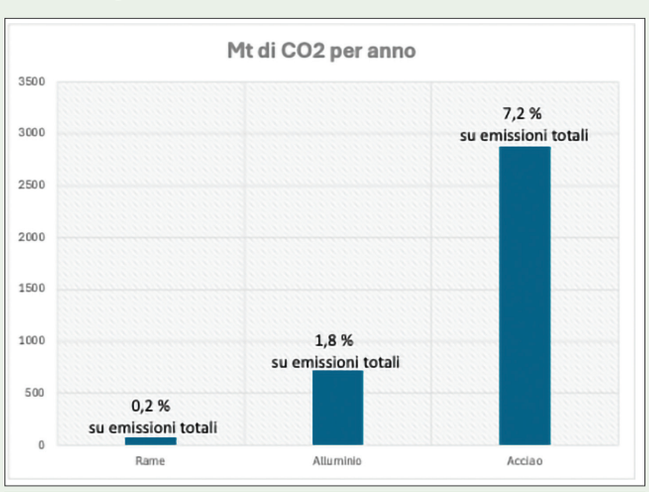


Fig. 2 - Emissioni di CO_2 all'anno e % sulle emissioni totali associate ai processi per la produzione di rame, alluminio e acciaio

Questa inefficienza deriva anche dalla natura stessa delle risorse: mentre gli idrocarburi sono disponibili in forma concentrata e chimicamente ridotta, i metalli devono essere estratti da minerali diluiti e ossidati, con elevati costi energetici e ambientali. Ne emerge un paradosso evidente: da un lato, gli idrocarburi vengono bruciati generando emissioni; dall'altro, si consumano grandi quantità di energia, destinate ad aumentare, per produrre materiali che potrebbero, almeno in parte, essere ottenuti proprio a partire da quegli stessi idrocarburi [1].

Questo quadro è destinato ad accentuarsi. La crescente elettrificazione dei processi industriali e degli usi finali, dai trasporti alla distribuzione di energia, comporta infatti un aumento significativo della domanda di materiali critici e strategici per le tecnologie elettriche, tra cui metalli conduttori, materiali per batterie e componenti funzionali per reti e sistemi energetici. Senza un cambiamento nei paradigmi produttivi, questo incremento rischia di tradursi in ulteriori emissioni di CO_2 associate alla produzione dei materiali stessi.

Un cambio di paradigma

Questo scenario suggerisce un cambio di prospettiva: utilizzare gli idrocarburi non solo come fonte di energia, ma anche come materia prima per materiali avanzati. Un esempio emblematico è la pirolisi del metano, che consente di separarlo nei suoi elementi costitutivi producendo idrogeno e carbonio solido senza emissioni dirette di CO_2:

$$CH_4 \rightarrow 2H_2 + C(s)$$

Questo approccio consente di valorizzare contemporaneamente entrambe le componenti del metano: l'idrogeno come vettore energetico e il carbonio come materiale. Dal punto di vista energetico, il processo è particolarmente interessante: a fronte di un modesto input energetico per la reazione, si ottiene idrogeno con elevato contenuto energetico, rendendo il bilancio complessivo favorevole. Inoltre, rispetto ad altre vie di produzione dell'idrogeno, la pirolisi può richiedere quantità significativamente inferiori di energia rinnovabile. Tuttavia, proprio questa co-produzione introduce una sfida cruciale: per ogni tonnellata di idrogeno si generano circa tre tonnellate di carbonio. Su scala energetica, la produzione di idrogeno in quantità rilevanti implicherebbe la generazione di centinaia di milioni di tonnellate di carbonio solido [1]. Su scala energetica, questa relazione assume dimensioni rilevanti: la produzione di 1 EJ di idrogeno (1 EJ = 10^{18} J) - pari a circa l'1% del consumo energetico annuo degli Stati Uniti - comporterebbe la co-generazione di oltre 20 Mt di carbonio solido, una quantità già superiore all'attuale mercato globale delle principali forme di carbonio. Su scala tipica dei sistemi energetici, dell'ordine di decine di EJ all'anno, ciò implicherebbe la necessità di valorizzare centinaia di milioni di tonnellate di carbonio. Attualmente, solo sistemi materiali caratterizzati da volumi comparabili - come i metalli (in particolare l'acciaio) e i materiali da costruzione (cemento e calcestruzzo) - sono in grado di assorbire quantità di questa entità [3]. Pertanto, senza un utilizzo su larga scala di questo carbonio, il modello non è sostenibile né economicamente né industrialmente.

Il ruolo dei nuovi materiali

Storicamente, le forme tradizionali di carbonio (come carbon black e coke) hanno trovato applicazioni limitate e, in molti casi, vengono nuovamente ossidate a CO_2, riducendo il beneficio ambientale complessivo. Il mercato globale dei materiali carboniosi convenzionali è infatti troppo piccolo per assorbire i volumi richiesti da una produzione energetica basata sulla pirolisi. La vera discontinuità tecnologica è rappresentata dall'emergere dei materiali carboniosi nanostrutturati, come nanotubi di carbonio e grafene. A differenza delle forme tradizionali, questi materiali presentano proprietà strutturali e funzionali che consentono il loro impiego come materiali ingegneristici di larga scala [1].

Questi materiali combinano leggerezza, resistenza meccanica e conducibilità elettrica e termica, rendendoli potenziali sostituti di metalli come acciaio, alluminio e rame. In prospettiva, potrebbero essere utilizzati in applicazioni ad alto volume - dai trasporti alle infrastrutture, fino ai sistemi energetici - contribuendo a ridurre sia il consumo energetico sia le emissioni associate alla produzione di materiali. Tuttavia, il passaggio da materiali di nicchia a materiali di massa richiede molto più di un avanzamento scientifico: implica lo sviluppo di processi efficienti, la standardizzazione dei materiali e, soprattutto, la costruzione di intere catene del valore industriale. Questo aspetto è spesso sottovalutato, ma rappresenta uno dei principali colli di bottiglia per l'adozione su larga scala.

La scala del problema e i limiti industriali

Se l'intervenire sul paradigma materiali–energia appare promettente dal punto di vista concettuale, la sua realizzazione su scala industriale pone sfide di grande rilevanza.

Il primo elemento critico è la scala. Senza applicazioni in grado di utilizzare grandi volumi di carbonio, il modello basato sulla co-produzione di idrogeno e materiali rischia di non essere economicamente sostenibile. Le applicazioni attuali dei materiali carboniosi avanzati, infatti, sono ancora limitate a nicchie ad alto valore aggiunto, con volumi molto inferiori rispetto a quelli richiesti da un sistema energetico.

Un secondo elemento riguarda i costi e la maturità tecnologi-

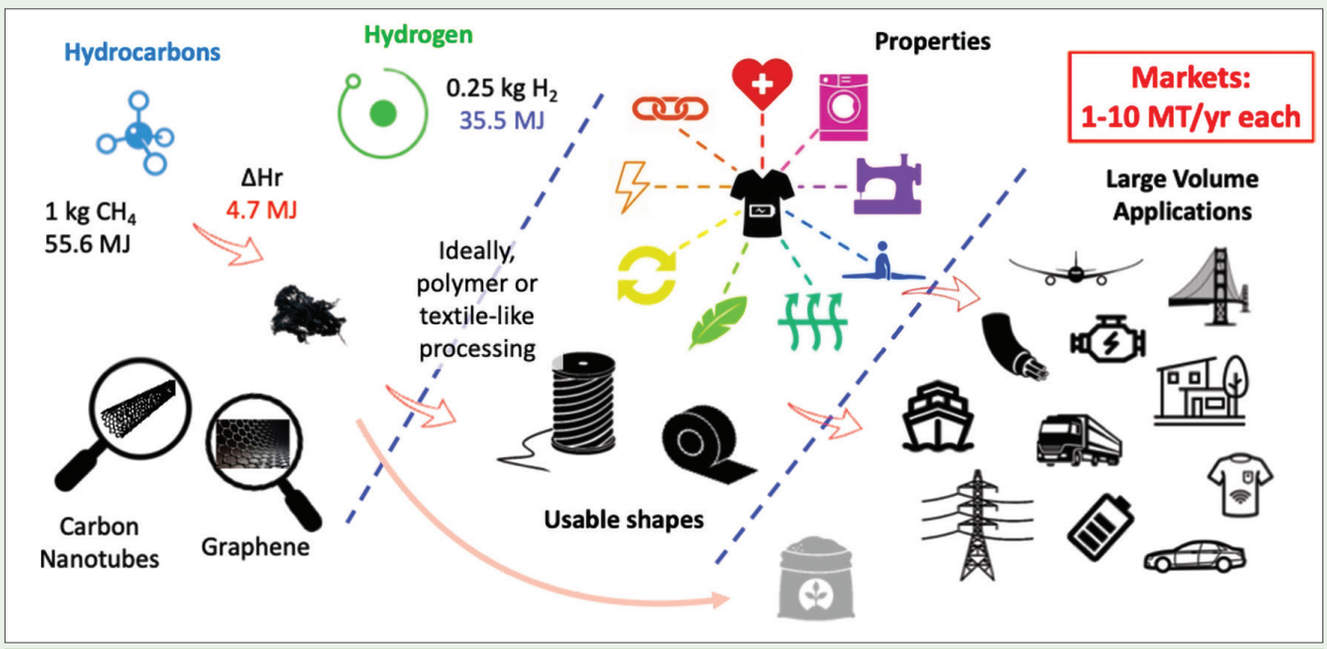


Fig. 3 - Schema del percorso di valorizzazione degli idrocarburi nella visione del Carbon-Hub: produzione congiunta di idrogeno e materiali carboniosi e loro integrazione in applicazioni su larga scala. Figura adattata e rielaborata da Pasquali e Mesters [1]

ca. I materiali carboniosi nanostrutturati, come i nanotubi di carbonio, presentano oggi costi significativamente superiori rispetto ai materiali tradizionali, riflettendo processi produttivi ancora poco efficienti e difficilmente scalabili. La transizione verso applicazioni di massa richiederà non solo miglioramenti nei processi di sintesi, ma anche innovazioni nella trasformazione dei materiali e nella loro integrazione nei prodotti finali. Infine, un limite spesso sottovalutato è rappresentato dalla necessità di sviluppare intere catene del valore. La produzione di nuovi materiali non può essere considerata isolatamente: è necessario coordinare la sintesi, la lavorazione, la standardizzazione e l'applicazione finale. Questo implica la creazione di nuove infrastrutture industriali, competenze e modelli di business, con tempi e investimenti comparabili a quelli che storicamente hanno accompagnato l'introduzione di materiali come l'acciaio o i polimeri. Queste considerazioni evidenziano come il passaggio da una visione promettente a una realtà industriale richieda un approccio sistemico, capace di integrare sviluppo tecnologico, analisi economica e costruzione di mercati.

Dalla visione alla filiera: l'esempio del Carbon Hub

È proprio su questo punto che emergono iniziative sistemiche come il Carbon Hub, un consorzio internazionale con sede presso la Rice University, che riunisce università, industria e istituzioni con l'obiettivo di ripensare il ruolo degli idrocarburi: non più semplicemente come combustibili, ma come materia prima per la produzione congiunta di idrogeno e materiali carboniosi avanzati [4, 5].

L'approccio è significativo perché affronta il problema in modo esplicitamente sistemico: lo sviluppo di nuovi materiali richiede la costruzione di intere filiere, dalla produzione alla trasformazione fino all'applicazione industriale. In questa prospettiva, la decarbonizzazione non passa solo dalla sostituzione delle fonti energetiche, ma anche dalla trasformazione dei cicli materiali e delle catene del valore. Il Carbon Hub si propone quindi di integrare ricerca, sviluppo e applicazione lungo tutta la filiera, coinvolgendo attori diversi e coordinando lo sviluppo tecnologico con le esigenze industriali e di mercato.

A questa iniziativa partecipano anche istituzioni accademiche italiane, tra cui il Politecnico di Milano (in particolare, il gruppo dell'autore, insieme ai collaboratori Mauro Bracconi e Matteo Pelucchi), impegnato nello sviluppo di modelli e processi per la conversione degli idrocarburi attraverso approcci di modellazione multiscala, dalla cinetica di reazione fino alla progettazione di reattori e alla descrizione dettagliata dei processi di sintesi e trasformazione dei materiali carboniosi. Il contributo italiano al Carbon Hub si estende inoltre ad altri gruppi di ricerca: Gianni Royer Carfagni dell'Università di Parma studia la meccanica delle strutture in fibre di nanotubi di carbonio su un ampio spettro di scale dimensionali, dalle fibre singole fino a strutture di grande scala; Maria Anna Murmura e Maria Cristina Annesini dell'Università di Roma "La Sapienza" si occupano della formazione di impurità carboniose durante la sintesi dei CNT; mentre Valerio Cozzani e Alessandro Dal Pozzo dell'Università di Bologna analizzano gli aspetti di ciclo di vita e le valutazioni tecnico-economiche dei processi di sintesi e delle applicazioni. In questo quadro, è inoltre rilevante il contributo di una real-

tà industriale italiana attiva nel Carbon Hub, come Prysmian, che rappresenta un esempio concreto di come la decarbonizzazione delle filiere dei materiali conduttivi possa beneficiare dell'introduzione di nuovi materiali carboniosi. In particolare, i nanotubi di carbonio offrono prospettive interessanti come alternativa ad alte prestazioni ai metalli convenzionali, con un potenziale ridotto impatto emissivo. In questo contesto, l'Italia - forte di una consolidata competenza nella manifattura avanzata e nell'innovazione di prodotto - può giocare un ruolo strategico nei segmenti a valle della filiera, dove l'integrazione dei nuovi materiali in soluzioni tecnologiche complesse determina il valore industriale e competitivo. In questa visione, l'idrogeno rappresenta il vettore energetico, mentre il carbonio solido diventa una risorsa materiale strategica, capace di sostituire materiali ad alta intensità energetica. Il risultato è un potenziale doppio beneficio: riduzione delle emissioni da un lato e creazione di nuovi sistemi materiali dall'altro.

Verso una nuova integrazione tra energia e materiali

Il nesso tra materiali ed energia suggerisce che la transizione energetica non può essere affrontata esclusivamente sul lato della produzione energetica **[1]**. È necessario ripensare anche il modo in cui produciamo e utilizziamo i materiali. In questa prospettiva, gli idrocarburi potrebbero evolvere da combustibili a risorse per una nuova generazione di materiali avanzati, contribuendo contemporaneamente alla produzione di energia pulita. La sfida non è solo tecnologica, ma sistemica: richiede l'integrazione di ricerca, industria e politiche per costruire nuove catene del valore su scala globale. In assenza di questa integrazione, la transizione energetica rischia di spostare il problema delle emissioni, più che risolverlo.

BIBLIOGRAFIA

[1] M. Pasquali, C. Mesters, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2021, **118**, e2112089118.
[2] International Energy Agency (IEA), Global Energy Review, 2023.
[3] M.F. Ashby, Materials and the Environment, 2nd Ed., Butterworth-Heinemann, 2013.
[4] M. Pasquali, Carbon Hub: A Universal New Blue Deal, Rice University, 2019.
[5] Carbon-Hub, **https://carbonhub.rice.edu**



Società Chimica Italiana



Insieme, accendiamo l'innovazione.

Entra in SCI

La voce della Chimica in Italia.

CAMPAGNA ASSOCIATIVA **2026**

www.societachimica.it/iscrizioni