

**3** 2019

**Chimica biologica: un aiuto per  
l'individuazione di nuovi farmaci**



# Specialists in gaskets

# TEXPACK®

Richiedete il nuovo catalogo generale al nostro Customer Service

Texpack® srl - unipersonale

Azienda certificata UNI EN ISO 9001: 2008

Via Galileo Galilei, 24 - 25030 Adro (BS) Italia

Tel. +39 030 7480168 - Fax +39 030 7480201

info@texpack.it - www.texpack.it





YVES P. AUBERSON  
EFMC PRESIDENT  
NOVARTIS INSTITUTES FOR BIOMEDICAL RESEARCH  
BASEL (SWITZERLAND)

# THE CHANGING LANDSCAPE OF MEDICINAL CHEMISTRY



The European Federation for Medicinal Chemistry (EFMC) represents the medicinal chemistry and chemical biology community of 24 countries, and over 7,500 medicinal chemists. EFMC aims to advance the science of medicinal chemistry and chemical biology by promoting cooperation, training and networking, by rewarding scientific excellence, and by facilitating communication.

Medicinal Chemistry is the design, synthesis and optimization of pharmacologically active molecules for use as tools in cell biology, as drug candidates or as imaging agent. It is a dynamic, constantly evolving discipline, as illustrated by the trends of the last decades, such as parallel synthesis and chemical libraries, rules and indexes for drug-likeness, or, more recently, new modalities, chemical biology and chemically optimized biologics. Predicting forthcoming changes in medicinal chemistry is obviously a challenge, but a few directions can be highlighted with confidence. Most visibly, an upcoming transformation will result from the power of digitalization. While the influence of true artificial intelligence remains

to be seen, our ability to compile and analyze vast amounts of data will have a clear impact. Medicinal chemists will soon benefit from these advances through the use of recommenders, programs designed to provide suggestions for synthesis integrating yield prediction, starting material availability, and a diversity of synthetic methodologies. As we draw new molecules on the screen, these programs will compute physicochemical properties, suggest potential biological activities, provide information on known structural analogues, and make proposals for initial structural modifications. The potential for support from high-volume data set compilations is vast and many applications will emerge, becoming part of the medicinal chemist toolbox.

Another area that will certainly develop in the near future is automation and miniaturization. Synthetic chemists often still work like thirty years ago, mixing compounds in glass round-bottom flasks and stirring solutions mechanically before manual workup and purification. This process can be automatized, for instance using microtiter plates or flow chemi-



stry, and robotics. Such devices are already used in specialized laboratories, and will become more broadly accessible. They will be followed by semi-independent optimization systems to automatize the exploration of simple structure-activity relationships. While a strong medicinal chemist will remain indispensable for the optimization of more complex molecules and sophisticated parameters, the basic variations around simple substituents and well-described, robust chemistries, hopefully will not take so much of his or her time any more.

A number of new technologies developed rapidly over the last few years, with the potential to revolutionize chemistry and life sciences. Progress in analytics already influence the practice of medicinal chemistry, enabling sensitive target engagement assays and detailed studies of drug metabolism. Biocatalysis, to explore novel chemical space, is also becoming more prominent, as well as surfactant and flow chemistry, to enable sustainable and continuous drug manufacturing. The recent extension of electron diffraction techniques to low-molecular weight compounds will open new horizons for medicinal chemists, hopefully providing structural information faster and to a lower cost. Ultimately, we should however not forget that progresses in synthetic organic chemistry remains critical, as more robust and versatile synthetic methodologies will be required to further expand the scope of research in medicinal chemistry. This is particularly obvious in areas where medicinal chemistry diversifies, supporting the synthesis and optimization of new modalities, DNA-encoded libraries or novel chemical entities.

Overall, the potential for development in medicinal chemistry is enormous. Machine learning and artificial intelligence, outsourcing tactics, new technologies, progress in therapeutic biologics and gene or cell therapies will all support and expand its scope. Medicinal chemists must grab these opportunities and lead the change, taking advantage of developments in related fields to shape the future of the discipline. We must not hesitate to outsource routine chemistry, a low value-added component of medicinal chemistry which is a hindrance to the exploration of the more sophisticated problems at which medicinal chemists excel. We must focus on the design of new molecules with complex profiles and specific properties, to ultimately discover new drug candidates and tools to explore cellular processes. We must also embrace digitalization, which brings immense opportunities. Increasingly sophisticated applications will give us real-time predictions and recommendations to help design better molecules. This is going to be a relief for medicinal chemists in all areas where massive data collection and analysis plays a critical role. It will help expand the scope of medicinal chemistry, taking advantage of the options offered by new targets and synthetically enhanced biologics. Even though formulation and targeted delivery will likely be a challenge for many new modalities, they will help address problems that are beyond the current scope of low-molecular weight compounds.

Under these conditions, and with the obvious need to select better targets for therapeutic intervention, the interaction between medicinal chemists, chemical biologists and clinical scientists is bound to grow stronger. There is strength in unity, as well as in scientific diversity, and medicinal chemistry has a bright future ahead. By using the most modern technologies to provide new tools to study biology and treat diseases, it can change the world, for the better.



# IL TUO BUSINESS NON CONOSCE CONFINI.



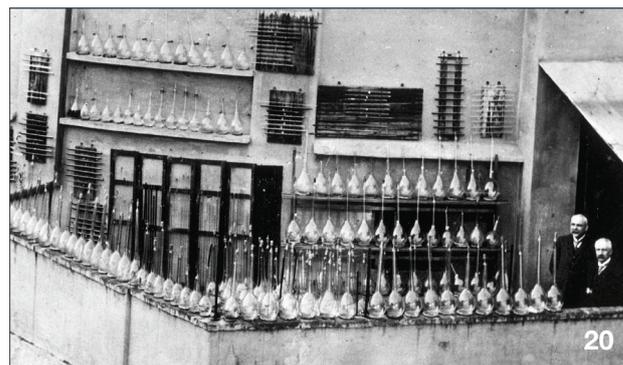
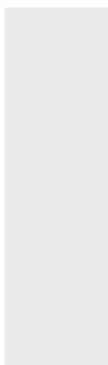
## NUOVA JEEP® CHEROKEE. BORN TO BE WILD.

**Gamma Cherokee: Consumo di carburante ciclo misto (l/100 km): 9.4 - 6; emissioni CO<sub>2</sub> (g/km): 215 - 161.** Valori omologati in base al metodo di misurazione/correlazione riferito al ciclo NEDC di cui al Regolamento (UE) 2017/1152-1153, aggiornati alla data del 31 maggio 2019; valori più aggiornati saranno disponibili presso la concessionaria ufficiale Jeep®, selezionata. I valori sono indicati a fini comparativi e potrebbero non riflettere i valori effettivi.

Jeep, è un marchio registrato di FCA US LLC.

**Jeep**<sup>®</sup>  
THERE'S ONLY ONE

Copertina: immagine tratta dall'articolo di Serafini, Pirali, pag. 45



## EDITORIALE

### 3 THE CHANGING LANDSCAPE OF MEDICINAL CHEMISTRY

Yves P. Auberson

## L'OPINIONE

### 8 WHAT'S IN A NAME: *CHEMICAL BIOLOGY* OR *CHEMICAL BIOLOGY*?

Gianluca Sbardella

### 10 *MYSTERIUM INIQUITATIS*. NOT THE END OF A DISCIPLINE BUT A FIELD OF NEW OPPORTUNITIES (WITH SOME CAUTION)

Gabriele Costantino

## CENTENARIO LA CHIMICA E L'INDUSTRIA

### 14 I PRESIDENTI DELLA SCI DEGLI ULTIMI 50 ANNI ED IL LORO RAPPORTO CON LA CHIMICA E L'INDUSTRIA

Ferruccio Trifirò

### 20 ENERGIA: DALLA VISIONE DI CIAMICIAN ALLE ENERGIE RINNOVABILI

Vincenzo Balzani, Paola Ceroni

## CHIMICA & FARMACEUTICA

### 26 SONDE BIFUNZIONALI: L'UNIONE FA LA FORZA

Michele Rossi, Maria Laura Bolognesi

### 32 IL GIOCO MOLECOLARE TRA DRUG DISCOVERY E CHEMICAL BIOLOGY

Maria Paola Costi, Remo Guerrini, Glauco Ponterini

### 38 ANTITUMORALI VIA SONDE FARMACOLOGICHE

Eduard R. Felder

### 45 SOCE: EMERGE UN NUOVO TARGET TERAPEUTICO DAL "CALCIUM TOOLKIT" DELLA CELLULA

Marta Serafini, Tracey Pirali

## CHIMICA & NOI

### 50 *FRONTIERS FOR YOUNG MINDS*: QUANDO LA REVISIONE DEGLI ARTICOLI VIENE FATTA DA RAGAZZI

Elena Lenci

### 52 CIANOBATTERI: AMICI O NEMICI?

Valeria Costantino, Roberta Teta

## CHIMICA & ELETTROCHIMICA

### 56 MARE SU STRADA: BIOMASSE COME SACRO GRAAL DELLE FUEL CELL

Giorgia Daniel

### 60 DALLE MOLECOLE AGLI IBRIDI ELETTROCHEMILUMINESCENTI

Serena Carrara

### 63 NANOPARTICELLE D'ORO IN ELETTRODI COMPOSITI

Anna Testolin

## CHIMICA & TEORICA E COMPUTAZIONALE

### 67 CLUSTER METALLICI: UNO STUDIO TD-DFT

Francesco Muniz-Miranda

## DALLA LETTERATURA

### 70 a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

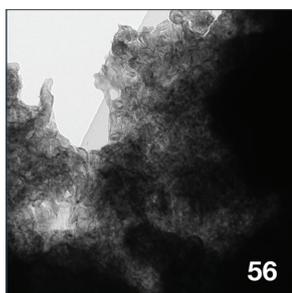
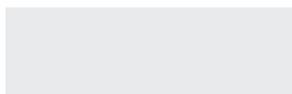
## LA CHIMICA ALLO SPECCHIO

### 72 I CHIMICI E I DERVISEI

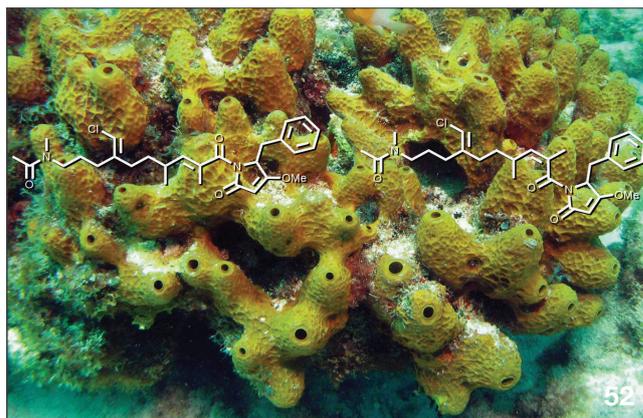
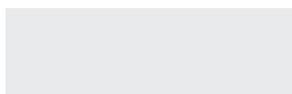
Claudio Della Volpe



73



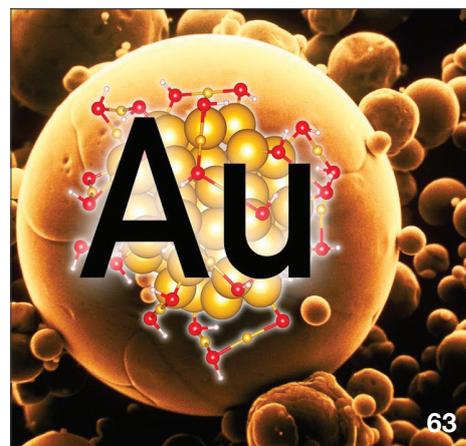
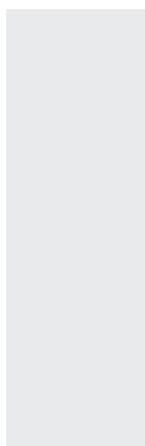
56



52



50



63

[http://www.soc.chim.it/riviste/chimica\\_industria/catalogo](http://www.soc.chim.it/riviste/chimica_industria/catalogo)

#### DIRETTORE RESPONSABILE

Ferruccio Trifirò

#### REDAZIONE SCIENTIFICA

Anna Simonini

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

#### COMITATO DI REDAZIONE

Alessandro Abbotto, Catia Arbizzani, Federico Bella, Silvia Bordiga,  
Martino Di Serio, Matteo Guidotti, Maria Menichincheri,  
Oreste Piccolo, Anna Simonini, Marco Taddia, Ferruccio Trifirò

#### COMITATO SCIENTIFICO

Angela Agostiano, Vincenzo Barone, Luigi Campanella, Sergio Carrà,  
Donatella Caruso, Massimiliano Coletta, Silvia Colombo, Anna Maria  
Fadda, Francesco Paolo Fanizzi, Gianluca Maria Farinola,  
Antonio Marcomini, Giovanni Marletta, Claudio Minero,  
Francesco Paolucci, Italo Pasquon, Francesco Luigi Pignataro,  
Raffaele Riccio, Gianluca Sbardella, Margherita Venturi



#### HANNO COLLABORATO

Silvia Causeruccio, Monica Civera,  
Claudio Della Volpe

#### PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Sara Moscardini - info@hamletcommunication.com - Skype: hamlet262

#### CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ

Agicom Srl

Viale Caduti in Guerra, 28 - Castelnuovo di Porto (Roma)  
Tel. +39 06 9078285, fax +39 06 9079256

agicom@agicom.it

Skype: agicom.advertising

#### EDITORE

PAS-SCI Srl

Roma

Reg. Tribunale di Milano n. 134 del 11/04/2017

ISSN 2283-544X



GIANLUCA SBARDELLA

PRESIDENT OF THE DIVISION OF MEDICINAL CHEMISTRY, SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA  
DEPARTMENT OF PHARMACY, UNIVERSITY OF SALERNO  
GSBARDELLA@UNISA.IT

## WHAT'S IN A NAME: *CHEMICAL* BIOLOGY OR CHEMICAL *BIOLOGY*?

*Since when it was coined over two decades ago, the expression chemical biology has been widely debated for the semantic importance of the noun and the attribute. Yet, rather than being a kind of “applied chemistry” or “another branch of biology”, chemical biology is a truly interdisciplinary science that requires both components and is related to medicinal chemistry more than any other discipline.*

**“T**here should be no problem with biology driving science unless perhaps you happen to be a chemist!”

Since the very first time I read it in the *Chemical and Engineering News* paper by Stuart Schreiber entitled “The small-molecule approach to biology”, this sentence always fascinated and inspired me (and I often used it in talks).

Indeed, the last decades have witnessed tremendous developments in biology. Technological advances across all scientific disciplines are creating ever-increasing opportunities to enhance our knowledge of biological systems and how they relate to human diseases. As the world population increases and ages further, patients will be in need of novel innovative agents to treat their ailments. This situation creates an incredible opportunity and necessity for scientists to drive forward our biological understanding and discover novel medicines which truly differentiate from the current standard of care and cure disease.

One of the hallmark disciplines involved in drug discovery efforts over the past 100 years has been medicinal chemistry. The design and synthesis of new chemical entities targeting known biological systems, or those discovered

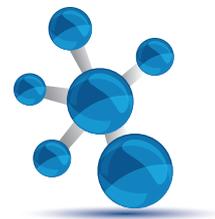
from phenotypic screening, has been a central driving force in discovering new medicines. However, as the number of well-validated molecular targets is limited, the hurdles for differentiation over current treatments has increased, and a much greater emphasis is being placed upfront on the understanding of the relevance of new potential therapeutic targets, and this has required medicinal chemistry to develop and branch out into new areas.

If medicinal chemistry can apparently no longer meet the requirements of the post-genomic era in the traditional paradigm of drug research, namely those associated with delivering new structures with unique profiles of action within short periods of time, what kind of strategies do we need to address this problem in a sustainable way in the long term? In view of the complex situation at the outset, short-term patent remedies are not possible. The only solution is to use and implement the rapidly developing knowledge

about biological principles in a strategic manner. However, this can only be done by using an interdisciplinary approach between chemistry and biology.

Over the past two decades “chemical biology” (term coined by Schreiber and Nicolaou in 1996) has emerged as a major





discipline which, as the name suggests, employs the methods and techniques of chemistry for the study of biological phenomena. Or, better, it could be defined as the design and use of molecules as tools to probe biological systems, from protein structure and function, to cellular pathways, to complex organisms. Chemical biology sits at the interface of many disciplines, bridging chemistry, biology, and biophysics, in an ideal case under the roof of one research laboratory, but more frequently by means of collaboration between research groups with complementary expertise. While it was originally confined to academic institutions it is now becoming more widespread and an integral part of drug discovery.

Beside the semantic discussion between the importance of the noun and the attribute in the term “chemical biology”, the interdependency of chemistry and biology in it has been shown to be of great synergistic value. A relatively obvious example is the development of click chemistry and the plethora of applications in biology ranging from purification tools to the efficient preparation of bioactive ligands. These and many other examples show the usefulness and enormous significance of chemistry for biology.

The chemical biological approach to research in the life- and biosciences harbors the potential to gain insights into biological processes not accessible by means of biology techniques alone, and is, thereby, complementary to established biology methods. Although seemingly a “no-brainer”, appropriate valuation and recognition of the individual contributions of the sub-disciplines might be a matter of debate. Thus, chemical biology is neither a kind of “applied chemistry” nor “another branch of biology”. Instead, it is a truly interdisciplinary science requiring both components. Bringing chemistry and biology much closer and at an earlier stage is creating new opportunities to probe and understand biological systems, often directly in human cells, and to validate the relevance of molecular targets to human diseases far earlier than before. In a time when the number of highly differentiating molecular targets is limited, the synergy of chemistry and biology creates new options for target discovery, and allows a more thorough investigation of molecular pathways and of the molecular mechanism of action (MMAO)

of new molecules. Nowhere is this more evident than in cancer biology and drug development. Major challenges lie ahead of chemical biology research. The analysis of dynamic biological systems by means of selective, reversible, gradable, and conditional temporary perturbations (which cannot be achieved by means of genetic methods) provides one particularly relevant and timely example, and “systems chemical biology” clearly is on the horizon. To meet this challenge, the development of the chemical compounds needed to perturb dynamic biological systems and the development of the required biology techniques (e.g., new microscopy, targeting and visualization methods) need to go hand-in-hand in a truly trustful manner that fairly recognizes and values the contributions of both disciplines. In this interplay, it is the enabling ability to design, synthesize, characterize, and use tailor-made molecules (be they drug-like small molecules, modified proteins, oligo- or polynucleotides, saccharides, lipids, metal complexes or conjugates thereof or others, be they organic or inorganic) in well-chosen biochemical and biological experiments that defines the key expertise of chemical biology and distinguishes it from biochemistry and molecular biology. If research in chemical biology maintains this interdisciplinary character and balances the chemistry and the biology components well, it will establish itself as a key science in the study of complex and dynamic biological systems and phenomena.

In other words, despite the advances and impact of chemical biology, in my opinion the need for medicinal chemistry is as strong, if not stronger, than ever before. Initial hit molecules need to be effectively optimized against multiple parameters, challenging targets require a highly entrepreneurial mindset and optimization strategy, high toxicology hurdles and a defined mechanism of action (for target validation) places a great emphasis on the required compound selectivity. In addition, drug candidates still need the appropriate pharmacokinetic parameters to allow effective dosing in patients.

The following papers in this issue of *La Chimica e l'Industria* will outline how the combination of chemical biology and medicinal chemistry can ultimately foster science advance and impact diseases.



GABRIELE COSTANTINO

PAST PRESIDENT OF THE DIVISION OF MEDICINAL CHEMISTRY, SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA  
DIRECTOR, DEPARTMENT OF FOOD AND DRUGS, UNIVERSITY OF PARMA

# MYSTERIUM INIQUITATIS. NOT THE END OF A DISCIPLINE BUT A FIELD OF NEW OPPORTUNITIES (WITH SOME CAUTION)

*Some years ago, a catholic Italian writer, Sergio Quinzio, wrote a visionary romance, **Mysterium Iniquitatis**, where the last Pope promulgated, ex cathedra, the dogma of the end of the Catholic Church. For some strange reason, this came to my mind when the executive committees of European (including Italy) medicinal chemistry societies started discussing whether chemical biology should be included in the scope of medicinal chemistry. Is this an 'apostasy' or is it perhaps the birth of new opportunities? Here my reflections.*

Medicinal chemistry is the art of ideating, designing and synthesizing new molecular entities whose overall properties make them suitable to exhort a positive therapeutically role in a living system (be it a human, an animal or a plant organism) without producing harness. The tools used by this art are creativity, understanding of underlying biological processes, ability to visualize the three-dimensional shape of a molecules in its biological context, ability to forecast the effect of even minor chemical modifications on the fate of the molecule within a living system. This all, implanted into a robust organic synthesis background, essential to translate ideas into new molecules. While this definition (which is paraphrased from the official IUPAC definition) is rather robust, its operational application within the drug discovery pipeline, which is the ecosystem where medicinal chemistry finds its *'raison d'être'*, has changed considerably during years, and as a matter of fact the one's self-recognition of her - or himself as a medicinal

chemist' has used to be a good synthetic chemist interested in biology, a 'drug designer', an AD-ME-oriented scientists, to a 'chemical pharmacologist', with expertise in the systems (patho)biology. The impact of these changes in the recognition of the discipline's positioning in the scientific arena is complex and will be commented below. But a few things are certainly well assessed and can be directly stated. The first one is that medicinal chemistry is

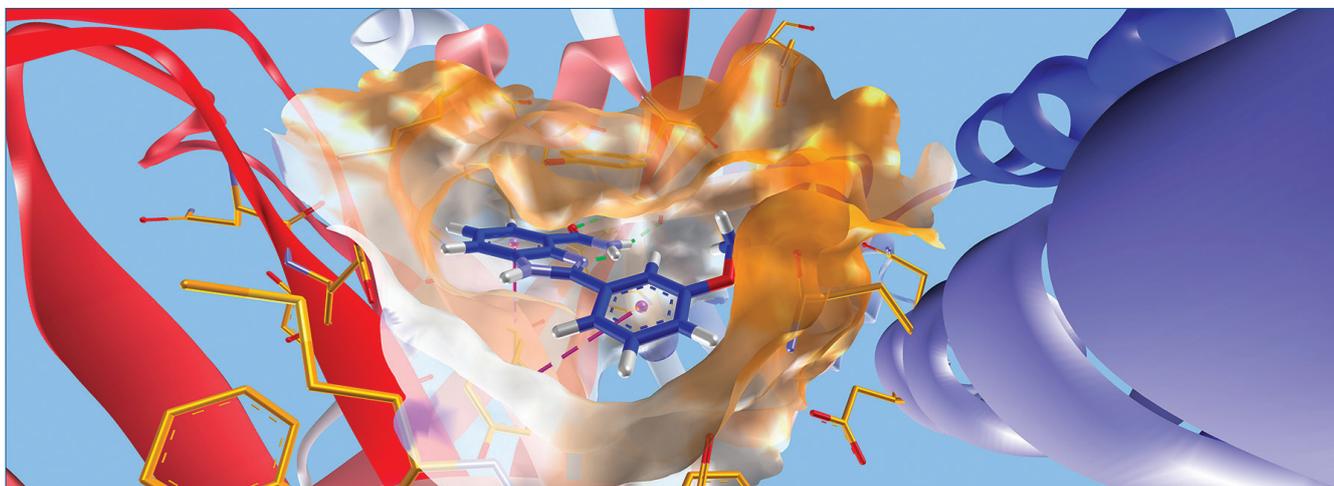




an applicative science, where the accomplishment of its ultimate goal (a therapeutic substance active in humans or animals) strongly depends on the existence of an industrial background motivated to support this extraordinarily expansive and complex process. It must be noted that the modern era of drug discovery has always been 'evidence-driven', and steered by disciplines which in that moment were able to provide the strongest evidence for a given hypothesis. For many years, drug discovery has been chemistry-based, and the extraordinary success of the 'pharmacocentric' dopaminergic hypothesis of schizophrenia, or the impact well beyond medicine of benzodiazepines or SSRIs, are just few but remarkable examples. From the Nineties on, the scenario has changed, and drug discovery has evolved towards a genuine biology-based process. Obviously, small molecules are still needed to fill in the pills given to patients, but in the general perception (more in the perception than in reality, to say the truth) this is not an issue, since '*molecules can be done, in one way or another*'. Chemistry has become a commodity for the pharma industry, as its value is eventually estimated by the price and lower prices must be found in remote markets, and even if the art of medicinal chemistry is still present in the process, as the value of the molecule is obviously not in the price but in the overall properties which make it a true product of science and creativity, medicinal chemists have been progressively marginalized from the decisional processes in industry. This is my personal understanding of the cultural background upon which the president of the EFMC has opened, a year ago or so, the question whether chemical biology should be included into the scope of the European Federation of Medicinal Chemistry. As a matter of fact, the proposal has eventually been approved and the acronym EFMC should now read as European Federation for Medicinal Chemistry and Chemical Biology (disclaimer: despite my strong doubts, I voted for the change). Now, the question arises why a scientific society should change the name. The question cannot be only semantic but should reflect either a change in the discipline's perception or a practical motivation in terms of visibility, opportuni-



ties, and promotion of the society's members. Let's start from the latter point. Perhaps some of the readers may remember that years ago the American Chemical Society opened a poll to change the name of the Division of Medicinal Chemistry (MEDI) into Division of Drug Discovery. I proudly voted against this proposal which was in fact rejected. It is, however, interesting to recall the motivations that pushed the ACS to open the poll. The strongest one was the scarce appeal that the initiatives of the MEDI had in terms of congress attendees and as general engagement on its activities. This is, and I apologize for the simplification, more or less the same driver of the present discussion. No doubts that in general and political context the term 'chemistry' is losing appeal, and this is reflected in the public calls, for example those under the H2020 framework, where the explicit reference to 'medicinal chemistry' is seldom present. The idea is that the incorporation of the 'sexier' term 'biology' in the scope and aim, should facilitate the involvement of larger communities into common programs and should also reassign to medicinal chemists (MCs)/chemical biologists (CBs) more decisional power. Provided that some (if not most) of the operational tools are shared between MCs and CBs (see below), I judged it an acceptable idea. After all, the community will be still composed of people interested in using and creating chemistry to interfere with biology. Said this, it should be a point of reflection asking why medicinal chemistry has progressively lost appeal. I think part of the responsibility is up to us,

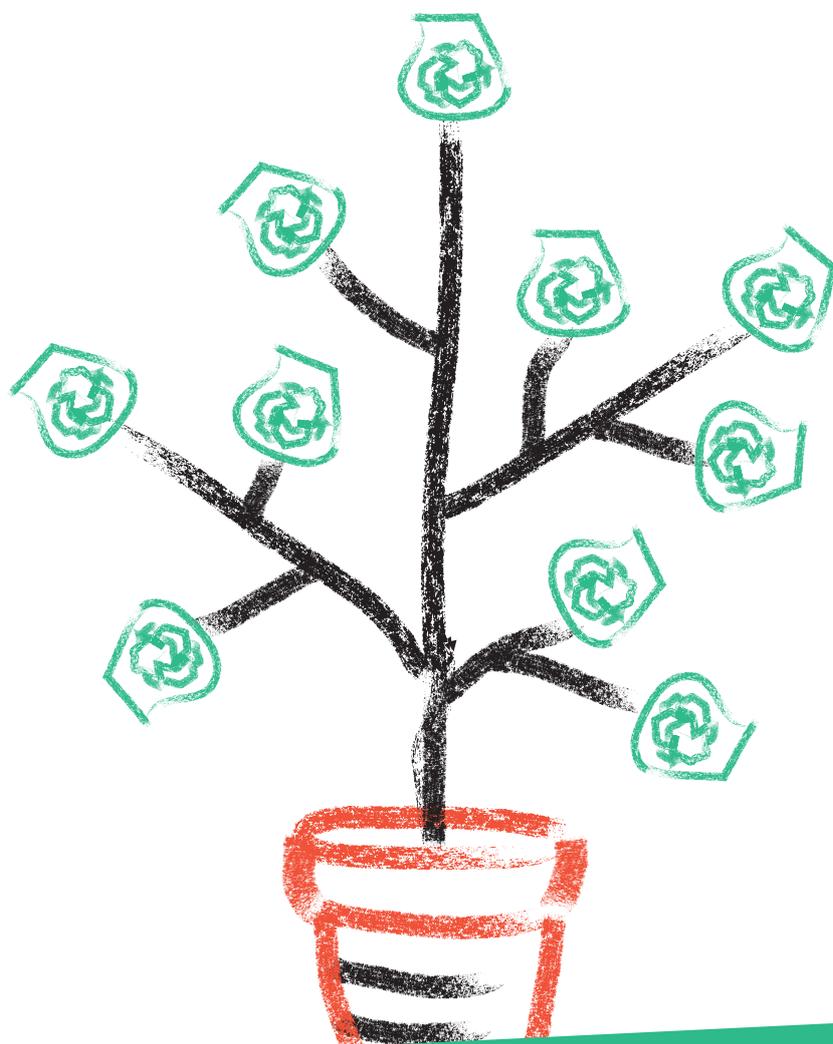


and we are still on time to remedy the situation. We have often advocated to our role of 'inventors of molecules', and we have often filled our lectures, our papers of concepts that should more appropriately refer to medicine, pharmacology or other biomedical disciplines. Often, we have given the idea that '*molecules can be done, in one way or another*' and that the important part of our projects are the clinical needs, the proof of concept, the animal models, and so on. This is drug discovery, not medicinal chemistry. Our job would have been to valorize, within the drug discovery process, the fundamental role of medicinal chemistry, and the difficulty which is behind the art of preserving the activity of molecules while making them non-toxic, bioavailable, penetrant, metabolically stable, and so on. On the contrary, often and often we have given it as granted, thus jeopardizing the expertise which (should) make us proud of being medicinal chemists. To be provocative enough, if I were a decision maker, why bothering behind medicinal chemists, if the hot spots in the project are clinical need, proof of concepts and so on? Now let's move to the more scientific part of the problem. Is chemical biology really part of medicinal chemistry? The following papers in this issue of *La Chimica e l'Industria* might help the readers to make their mind up to the problem, but one should consider that while chemical biology is the study of cellular process through the use of chemical probes, and thus it is inherently a biology-focused approach, it is quite evident that chemical probes must be designed and synthesized in

order to make them appropriate for that particular aim. And designing and synthesizing molecules with the aim of optimizing their interaction with the biological counterpart is certainly part of the tools of trade of medicinal chemistry. Furthermore, once identified to be a key modulator for a given pathway, that molecule can certainly become the starting point towards becoming a potential modifier for a disease state. Thus, chemical biology can certainly be a fertile field where medicinal chemists can seed their art, with two words of caution. The first one is that I strongly encourage our community to keep on this broadening of scope of the discipline, but having always in mind that the focus of our activity is chemistry, is creating and optimizing molecules. I would not come to the situation where our congresses and journals are populated by beautiful communications on basic cellular biology discoveries keeping the molecules and their inventors in an ancillary and undeserved role. The second one, kept on silence so far, is the impact that this broadening may have in teaching 'medicinal chemistry'. In Italy, and in many other countries, medicinal chemistry is a core discipline of the Schools, Faculties and Departments of Pharmacy, and pharmacists must be trained on the importance of the structure activity relationships and on how (physico)chemistry influence the fate of a drug in the body. Again, this must not be jeopardized by a spurious and uncontrolled broadening of competences, and care must be given in preserving the expertise and the background which shape the identity of medicinal chemistry.



Costruiamo insieme  
un futuro **SOSTENIBILE**



**Costruire in modo ecosostenibile** è un impegno fondamentale: **Mapei** da sempre investe in ricerca e sviluppo per mettere a disposizione di progettisti, imprese, applicatori e committenti **prodotti sicuri, affidabili, duraturi e con il minor impatto sulla salute e sull'ambiente.**

**È TUTTO OK, CON MAPEI**

Scopri di più su [mapei.it](http://mapei.it)



## I PRESIDENTI DELLA SCI DEGLI ULTIMI 50 ANNI ED IL LORO RAPPORTO CON LA CHIMICA E L'INDUSTRIA

FERRUCCIO TRIFIRÒ

*In questa nota sono riportati i contributi pubblicati su La Chimica e l'Industria firmati dai Presidenti della SCI durante il periodo del loro incarico. La rassegna mette in luce, laddove esistono, eventuali considerazioni relative alla gestione de La Chimica e l'Industria.*

Il primo Presidente della SCI, a partire dal 1950, che ha rivolto un saluto ai Soci scrivendo un editoriale sulla rivista, dopo aver assunto la carica nel 1972, è stato Lamberto Malatesta. In questa nota riporterò, a partire proprio da quell'anno, le note scritte, durante il loro incarico, dai diversi Presidenti della SCI e citerò una parte dei loro interventi riguardanti il ruolo della nostra rivista.

I Presidenti della SCI che hanno avuto un maggiore rapporto con *La Chimica e l'Industria*, curando delle rubriche anche dopo la cessazione della loro presidenza, sono stati Lamberto Malatesta con la rubrica "Dalle Riviste", Gianfranco Scorrano con "Il Bollettino della SCI" e Luigi Campanella con "Ambiente" e Raffaele Riccio che, pur al termine del suo mandato, si è interessato alla gestione economica della rivista. Ricordo, infine, che Lamberto Malatesta ed Ivano Bertini hanno pure diretto, seppure per breve tempo, durante la loro presidenza, *La Chimica e l'Industria*, a seguito delle dimissioni del Direttore.

Lamberto Malatesta è stato Presidente dal 1972 al 1974 e, nel marzo del 1972, pubblicò un editoriale rivolto ai Soci, dove parlò a lungo anche del ruolo de *La Chimica e l'Industria*. Scrisse in proposito: "È attraverso questa rivista che si ottiene la confluenza nella Società Chimica Italiana del mondo chimico industriale con quello accademico, confluenza che considero essenziale per la stessa sopravvivenza della nostra società e del progresso scientifico e professionale della chimica italiana. Oltre che come sede naturale

per la pubblicazione di lavori originali di un certo tipo, *La Chimica e l'Industria* ha una notevole funzione di aggiornamento che può essere aggiornamento di tipo scientifico, utile specialmente ai Soci del mondo industriale o aggiornamento di tipo industriale utile ai ricercatori dell'Università e dell'Industria; questa sua funzione diventerà sempre più importante, dopo la recente decisione di pubblicare in questo giornale articoli di divulgazione scientifica e tecnica e rassegne su argomenti di interesse generale". Nello stesso anno Malatesta pubblicò un articolo di 10 pagine dal titolo "Compendio delle nuove regole di Nomenclatura Chimica Inorganica".

Giancarlo Berti Presidente dal 1975 al 1977 scrisse, nel primo numero del 1975, un editoriale di quattro pagine dal titolo "Il Presidente della SCI ai Soci". Fece riferimento anche alla nostra rivista con le seguenti osservazioni: "*La Chimica e l'Industria* si differenzia dagli altri due periodici della nostra Società in quanto, oltre alla parte dedicata a memorie originali, svolge l'importante funzione di bollettino di informazione per i Soci e di aggiornamento sui vari aspetti della Chimica. Sono note ai Soci le polemiche che ci sono state nel passato che in parte continuano ancora sull'opportunità o meno che una parte della quota sociale venga obbligatoriamente riservata per l'invio di tale rivista. Il principale motivo delle obiezioni sta nel fatto che la parte scientifica dedicata a lavori di chimica industriale e di ingegneria chimica interessa solo una parte abbastanza

limitata dei Soci. È comunque mia ferma intenzione di appoggiare in sede di Consiglio Centrale tutte le iniziative atte a rendere *La Chimica e l'Industria* sempre più rispondente ai desideri e agli interessi dei Soci sia facendo sviluppare e rendendo più tempestiva la parte informativa (notiziario, dibattiti, lettere ai soci, rassegne, ecc.) sia modificando la parte scientifica, incrementando in particolare quella relativa a comunicazioni preliminari di risultati importanti in tutti i settori della chimica”.

**G**ian Franco Pregaglia è stato Presidente dal 1978 al 1980 e pubblicò, nel gennaio del 1978, un editoriale rivolto ai soci e una lettera nel bollettino della SCI nello stesso anno. Nell'editoriale a proposito della nostra rivista scrisse. “Pur non essendo più l'unica proprietaria della Società editrice, la SCI ha la responsabilità morale di questa rivista che è anche il veicolo di informazione della chimica italiana più diffuso all'estero. Le difficoltà della rivista hanno una base economica, ma sono aggravate anche da una crisi di contenuti scientifici. Vi è stata una disaffezione delle Scuole di Chimica Macromolecolare che ha rarefatto nel tempo i contributi ad alto livello proprio su quelle tematiche che più giustificavano la rivista come voce della cultura chimica italiana”.

**L**amberto Malatesta è stato di nuovo Presidente dal 1981 al 1983 ed appena assunta la carica scrisse un necrologio su Paolo Chini e, l'anno seguente, un editoriale rivolto ai Soci accennando anche alla nostra rivista con queste parole: “Per quanto riguarda *La Chimica e l'Industria* risulta da un sondaggio che la rivista è ora molto più gradita di quanto fosse alcuni anni orsono, e ciò senza dubbio in conseguenza dei miglioramenti che anno per anno vi sono stati apportati... Un suggerimento che ricorre più volte è quello che *La Chimica e l'Industria* dovrebbe prendere a modello *Chemical and Engineering News* della American Chemical Society. Non si può non essere d'accordo con questo suggerimento che però è obiettivamente molto difficile da realizzare. Il *Chemical Engineering News* è il notiziario di una società che ha oltre 100.000 membri, si può permettere uno staff stabile di chimici redattori”.

**C**esare Cardani è stato Presidente dal 1984 al 1986 e scrisse un editoriale di saluto ai Soci alcuni mesi dopo aver assunto la carica, facendo riferimento anche alla nostra rivista con queste parole: “Maggiore preoccupazione desta *La Chimica e l'Industria* proprio in conseguenza del carattere della rivista che, quale organo della SCI ha compiti di informazione e di aggiornamento e che accoglie contempo-

aneamente anche pubblicazioni scientifiche originali altamente specialistiche, dovendo per questo assolvere funzioni estremamente differenti e quasi incompatibili. Le sue tradizioni scientifiche ne hanno fatto la rivista della SCI più diffusa all'estero, ma l'attuale orientamento degli autori sempre più volte verso giornali settoriali fa diminuire i contributi scientifici”. Cardani scrisse anche un editoriale di saluto ai Soci nel gennaio 1987, una volta decaduto dalla carica di Presidente.

**G**iancarlo Jommi è stato Presidente dal 1987 al 1989 e, il mese dopo l'assunzione della carica, pubblicò un editoriale dal titolo “Cambio al vertice della Società Chimica Italiana. I programmi di Giancarlo Jommi”. Nell'editoriale fece riferimento anche alla nostra rivista con queste parole. “L'antica questione riguardante l'Editrice di Chimica e la rivista *La Chimica e l'Industria* ed i costi sostenuti dalla SCI per quest'ultima è stata definitivamente sanata in modo soddisfacente e con un discreto risparmio per la nostra Società. Per il futuro sarebbe auspicabile che l'attività editoriale della SCI possa trovare una gestione più razionale ed efficiente. La nostra Società dovrà presto preoccuparsi di chiarire la funzione della rivista *La Chimica e l'Industria* cercando di conferire a questa un assetto editoriale della parte scientifica, rendendo il Bollettino SCI più aderente ai suoi obiettivi culturali”. Nel mese successivo a questo editoriale ne scrisse un altro dal titolo “Chimica obiettivo 2000” dove analizzò il convegno organizzato dalla SCI a Roma che portava lo stesso nome. Nel 1988 scrisse un secondo editoriale dove riprese le sue osservazioni su *La Chimica e l'Industria* ed il Bollettino SCI, che dovevano essere più aderenti ai loro obiettivi culturali. Infine nel gennaio 1990 scrisse un editoriale di saluto ai soci al termine del suo mandato.

**G**ianfranco Scorrano, Presidente dal 1990 al 1992, scrisse un editoriale che fu pubblicato sul primo numero della rivista uscito subito dopo la sua nomina, dedicando un paragrafo del suo intervento alla nostra rivista. Così scriveva: “La SCI ha sempre un suo canale di comunicazione, ossia *La Chimica e l'Industria*, che forse non è stato mai utilizzato con questa funzione specifica. Il nuovo gruppo editoriale e la nuova Redazione, che con questo numero iniziano a produrre *La Chimica e l'Industria* con una gestione scientifica e culturale interamente controllata dalla Società Chimica Italiana, hanno l'ambizione di rendere questa rivista il canale di informazione e lo strumento di lavoro di ogni chimico. Conto sul fattivo contributo di tutti i soci della SCI per fare della rivista ufficiale della SCI un successo culturale

ed economico. In particolare mi auguro che tutti i soci vogliano servirsi della loro rivista per discutere tutti i problemi che riguardano la nostra scienza e la nostra attività". Durante la sua presidenza, Scorrano scrisse anche un articolo dal titolo "Diploma universitario in serie o in parallelo".

Ivano Bertini è stato Presidente dal 1993 al 1995. Il primo mese del suo mandato scrisse un editoriale e, nel mese di novembre dello stesso anno, scrisse un articolo dal titolo "Quale ricerca scientifica per un Paese avanzato". Nel 1994 divenne direttore della rivista e scrisse un editoriale dal titolo: "Una rivista di scienza deve essere anche una rivista". Ecco le sue parole: "Fin da quando ero giovane ricercatore ho sentito discutere sui costi e sull'utilità del giornale. C'è sempre stata una gran parte di chimici orgogliosa della splendida testata, che raccorda gli interessi industriali e quelli della ricerca, opposta ad un'altra parte, critica per i ritardi dell'informazione, per i costi eccessivi, per gli stessi contenuti... Dal 1994 *La Chimica e l'Industria* non pubblica più articoli scientifici originali... *La Chimica e l'Industria* pubblicherà articoli di attualità, rassegne varie, scienza e tecnologia, commenti sui diversi aspetti della chimica, rubriche varie e notizie SCI. Le lingue italiana ed inglese saranno usate *ad libitum*". Nel 1994 scrisse un altro editoriale dal titolo "Il colpo di fulmine" quando nacque un accordo con Bias, casa editrice responsabile del RichMac Magazine, per unificare le rispettive riviste. Nel 1994 condusse diverse interviste che fece ad autorità e personaggi di rilievo, in particolare: al Ministro dell'Ambiente, al Direttore Generale delle Relazioni Internazionali del Murst, al Presidente della Snia, oltre alla copia di una lettera inviata al Governo da parte della SCI. Nel 1994 scrisse anche un articolo celebrativo dal titolo "Il Prof. Vincenzo Caglioti: fra mito e realtà". Nello stesso anno uscì anche "Quale ricerca scientifica per un paese avanzato". L'anno seguente scrisse due articoli: "Lamberto Malatesta: un protagonista della chimica italiana", "Ricerca e Imprese". Pubblicò un articolo che riportava il suo intervento inaugurale al XVIII Congresso della SCI e copia di due lettere: una inviata al Presidente della Conferenza dei Rettori e l'altra al Presidente del Consiglio. Bertini chiuse la sua attività come Presidente con un editoriale dal titolo "Farewell", facendo ancora riferimento alla nostra rivista: "In questi due anni abbiamo sentito qualche critica ed elogi. Gli elogi sono anche per la nuova veste editoriale e i nuovi contenuti della rivista. Il giornale ha buoni articoli scientifici, le news sono tante e ognuno troverà qualche cosa di interessante. I legami con le aziende tendono a consolidarsi. Qualche articolo di curiosità legato alla cultura chimica è riuscito piacevole. L'attualità ha

bisogno invece di collaborazione di personaggi influenti ed intelligenti difficilmente reperibili e soffre la natura mensile del giornale, eppure si dovrebbe trovare la forza per discutere di problemi di interesse generale dei lettori per interloquire con il governo. Auguri Ferruccio Trifirò!"

Sono stato nominato Direttore della rivista da Ivano Bertini.

Bruno Scrosati è stato Presidente dal 1996 al 1998. Scrisse un editoriale nel dicembre 1995 prima di assumere l'incarico, dove fece riferimento anche alla nostra rivista con queste parole: "Un aspetto qualificante della Società è costituito dalla politica editoriale. *La Chimica e l'Industria* ha beneficiato dell'impegno speso dal past-president Bertini che con grande acume e lungimiranza ha portato ad un rinnovamento e ad una evoluzione della rivista che oggi riveste un ruolo importante, non solo come veicolo illustrativo delle attività della Società, ma anche come autorevole mezzo di diffusione della politica e ricerca scientifica". Inoltre Scrosati scrisse due articoli scientifici, uno nel 1997 dal titolo: "Lithium battery" e un secondo nel 1998 dal titolo "The electric vehicle effective tools to air qualities improvement in urban areas". Nel 1998 scrisse un editoriale dal titolo "Sul riordino del sistema nazionale della ricerca" ed un altro dopo il termine del suo mandato nel gennaio 1999, come saluto ai Soci, dove fece riferimento ancora alla nostra rivista con queste parole: "Infine si è formalizzato il rapporto con Editrice di Chimica Srl perfezionando gli accordi con Bias, con il risultato che grazie all'impegno profuso con grande entusiasmo e competenza dal Direttore Prof. Ferruccio Trifirò, *La Chimica e l'Industria* è tornata ad essere una rivista apprezzata che svolge con una veste molto elegante e moderna il suo ruolo fondamentale di portavoce della Società, affrontando problemi generali della ricerca e della didattica sia in campo nazionale e, sempre più frequentemente, anche in quello europeo".

Domenico Spinelli è stato Presidente dal 1999 al 2001. Scrisse un editoriale rivolto ai Soci nel gennaio 2000 ed uno a dicembre dello stesso anno. Nel primo editoriale, facendo riferimento a tutte le riviste, così si esprime: "*Il Farmaco, Gli Annali di Chimica, La Chimica e l'Industria, La Chimica nella Scuola* svolgono con successo le loro attività". Nell'editoriale del dicembre 2000 fece riferimento alla nostra rivista con queste parole: "Nell'ambito editoriale una importante novità è rappresentata dal fatto che sin dal numero di luglio-agosto la nostra rivista societaria, *La Chimica e l'Industria*, appare in forma elettronica, risultando quindi la prima rivista italiana di Chimica visitatrice su internet. Probabilmente il 2001 sarà l'ultimo anno in cui i soci

riceveranno gratuitamente la copia cartacea de *La Chimica e l'Industria*. Infatti penso che a causa degli enormi aumenti del costo di produzione della C&I il Consiglio Centrale sarà costretto a chiedere dal 2002 un contributo suppletivo ai soci che vorranno continuare a riceverla. Cari colleghi il mio invito è quello di rinunciare subito alla copia cartacea”.

**G**iovanni Natile, Presidente dal 2002 al 2004, scrisse, appena eletto, un editoriale di saluto dal titolo “La SCI, il mondo chimico e la Società” ed un altro alla fine dell’anno 2002 dal titolo “Formazione, accademia, industria. Riflessioni sul ruolo istituzionale della SCI” dove fece riferimento anche alla nostra rivista con queste parole: “Per quanto riguarda il rafforzamento dei rapporti con l’industria chimica nazionale, sono state costituite in ambito SCI due Commissioni, una per i rapporti con Farmindustria e l’altra per i rapporti con Federchimica. L’obiettivo è quello di iniziative comuni SCI-Industria nell’ambito della ricerca, della formazione e della promozione d’immagine. *La Chimica e l’Industria* potrebbe rappresentare il veicolo per propagandare e divulgare queste iniziative”. Inoltre Natile scrisse un articolo nel 2003 dal titolo “Chimici e stregoni” insieme all’allora Presidente dell’Ordine dei Chimici, Armando Zingales, articolo che era una copia di un messaggio inviato al Ministro dell’Istruzione, dell’Università e della Ricerca e al Ministro della Salute. Nel 2004 scrisse un articolo dal titolo “La chimica innovazione e interdisciplinarietà”, dove fece riferimento anche alla nostra rivista con queste parole: “Con questo numero *La Chimica e l’Industria* ha cambiato veste, è diventata più chimica e meno componenti meccaniche. Con il 2004, quindi *La Chimica e l’Industria*, edita da Promedia Publishing, può tornare a svolgere in pieno il ruolo di luogo di dibattito, d’informazione e di comunicazione scientifica che gli era proprio. È un ciclo che si chiude ed uno nuovo che si apre, sta a noi far tesoro dell’esperienza passata e cogliere le nuove opportunità che si presentano. Come si potrà evincere dal seguito di questo mio intervento la chimica sta cambiando aspetto ma non per questo sta perdendo la sua identità e *La Chimica e l’Industria* potrà essere un utile mezzo per veicolare questo messaggio”. Infine a conclusione del mandato nel novembre 2004 scrisse un editoriale di saluto ai Soci.

**F**rancesco De Angelis, Presidente dal 2005 al 2007, scrisse un editoriale nel numero precedente l’inizio del suo mandato, con il titolo “Scommessa sul futuro”, dove fece riferimento anche alla nostra rivista con queste parole: “Noi chimici, in Italia abbiamo bisogno di segnali chiari che ci

consentono di guardare con fiducia al futuro, per vedere la nostra chimica proiettata in Europa. In tale prospettiva la SCI con i suoi soci, con i suoi organi dirigenti e con la sua voce *La Chimica e l’Industria*, oggi rinnovata e migliorata in veste e contenuto vuole essere un interlocutore preferenziale per vedere la nostra chimica proiettata in Europa”. Nel 2005 scrisse un articolo dal titolo “L’Europa e la chimica: celebrazione del decennale di *Chemistry - A European Journal*”. Nel 2006 scrisse 4 articoli scientifici e 2 articoli in veste di Presidente dal titolo “L’eredità di Avogadro e la chimica italiana” e “La SCI, la Chimica Italiana e Federchimica”, dove fece riferimento anche alla nostra rivista con queste parole: “Federchimica ha siglato un accordo strategico con la SCI per promuovere insieme ogni possibile iniziativa ed attività che sia ritenuta di elevato valore culturale e produttiva di vocazioni chimiche e di risultati positivi per il nostro presente e futuro. È proprio nell’ambito di tale collaborazione che abbiamo ritenuto opportuno ed utile dare a Federchimica uno spazio, in futuro consolidabile, nella nostra rivista *La Chimica e l’Industria*, e tramite la rivista, veicolare la diffusione della guida “*Chimica: una buona scelta*” (rubrica di Federchimica). Nel 2007 scrisse 3 articoli come Presidente dal titolo “La chimica e il gioco del calcio”, “Una pietra miliare: l’accordo SCI-WWF”, che scrisse assieme a Giorgio Cevasco, e un terzo articolo al termine del mandato dal titolo “Presentazione della Società Chimica Italiana” dove riportò l’incontro della SCI con il Parlamento italiano. In questo articolo fece di nuovo riferimento anche alla nostra rivista con queste parole: “La rivista della SCI, *La Chimica e l’Industria*, da sempre tratta, attraverso contributi di esperti, tutti i temi legati all’ambiente: dall’inquinamento ambientale, allo smaltimento dei rifiuti, ai problemi specifici delle aree ad alto rischio in particolare”.

**L**uigi Campanella, Presidente dal 2008 al 2010, scrisse il primo articolo di saluto ai Soci subito dopo l’inizio del suo mandato. Aveva il titolo “L’educazione scientifica permanente”. Nel 2008 pubblicò altri 10 articoli di cui 7 da Presidente e 3 scientifici. Alcuni titoli dei contributi del 2008, scritti in veste di Presidente sono: “Lettera aperta al Presidente dell’Eni”, “Comunicazione e formazione”, “Le priorità della chimica”, “Lettere al Ministro dell’Università e della Ricerca”, “Il ruolo della chimica nella scuola”, “Lettera al direttore del TG3 e al Presidente del Consiglio e ai ministri Gelmini e Tremonti”. Nel 2009 scrisse 20 articoli di cui 9 da Presidente, gli altri di tipo scientifico. Alcuni titoli di articoli da Presidente sono “Cresciamo e conteremo di più”, “Lettera al Presidente del Consiglio”, “L’Italia e la

cultura chimica”, “Etica e chimica”, “The Centenary”, “La SCI a Italia e Giappone 2008”. Nel 2010 scrisse un editoriale di addio ai Soci nell’ultimo numero dal titolo “3 anni di SCI” ed altri 10 articoli di cui uno da Presidente dal titolo “A proposito di chimica” e gli altri di carattere scientifico. Questi ultimi erano quasi tutti legati ai rapporti fra chimica, ambiente e società.

Vincenzo Barone, Presidente dal 2011 al 2013 scrisse un editoriale, nel primo mese del suo mandato, dal titolo “2011: l’anno della Chimica” e, sempre nel 2011, scrisse assieme a Giorgio Cevasco un articolo dal titolo “Emissione di un francobollo celebrativo dell’Anno Internazionale della Chimica”. Nel 2013 scrisse un articolo dal titolo “Premio Nobel 2013 per la Chimica. Le scienze molecolari tra reale e virtuale”.

Raffaele Riccio è stato Presidente dal 2014 al 2016. Scrisse, insieme al Presidente del Consiglio Nazionale dei Chimici, Armando Zingales, un editoriale dal titolo “Le ragioni di una scelta”. Esso riportava la notizia dell’accordo di cooperazione per offrire un’informazione scientifica comune. Ecco una parte dell’editoriale: “*La Chimica e l’Industria e Il Chimico Italiano* giungono congiuntamente a tutti i Soci della Società Chimica Italiana e a tutti gli iscritti all’Ordine dei Chimici. *La Chimica e l’Industria* è una rivista di scienza, tecnologia e informazione scientifica per i chimici, con un’importante storia pluriennale che si intreccia strettamente con quella della Società Chimica Italiana di cui è l’organo ufficiale. È opportuno sottolineare che tale accordo non muove solo da motivazioni economiche. L’obiettivo fi-

nale qualificante è infatti il passaggio ad una rivista unica che, in prospettiva e coinvolgendo anche le altre parti interessate, possa candidarsi ad essere la rivista di riferimento, in termini di informazione e divulgazione scientifica di tutti coloro che in Italia si interessano di Chimica”.

Angela Agostiano è Presidente dal 2017. Non appena eletta ha scritto un editoriale di saluto ai soci dal titolo “Riprendiamoci la parola” e un altro, all’inizio di quest’anno, dal titolo “Cent’anni di impegno, con lo sguardo nel futuro”, per celebrare i 100 anni della nostra rivista. In quest’ultimo riporta alcune riflessioni sulla nostra rivista con le seguenti parole: “*La Chimica e l’Industria* rappresenta oggi per la SCI un importante strumento di lavoro e di identità, di documentazione della nostra storia, di informazione sugli avanzamenti della ricerca scientifica e tecnologica. Funzionando da collegamento per la diffusione sia degli aspetti conoscitivi della chimica sia di quelli produttivi, raggiunge tutte le componenti della nostra Società, stimolandole ad un dibattito sulle questioni più attuali e scottanti che riguardano la nostra disciplina e spingendole ad un confronto aperto su limiti e potenzialità delle nuove conquiste della chimica”.

A conclusione di questa rassegna mi pare di poter dire che i Presidenti della Società Chimica Italiana che si sono succeduti negli ultimi anni, hanno dimostrato con continuità, seppure con accenti diversi, un’attenzione verso *La Chimica e l’Industria* che ha contribuito all’evoluzione della rivista, in linea con le mutate esigenze della comunità chimica nel contesto socio-economico.

## VETRINA SCI

**Polo SCI** - Polo a manica corta, a tre bottoni, bianca ad effetto perlato, colletto da un lato in tinta, dall’altro lato a contrasto con colori bandiera (visibili solo se alzato), bordo manica dx con fine inserto colore bandiera in contrasto, bordo manica a costine, spacchetti laterali con colore bandiera, cuciture del collo coperte con nastro in jersey colori bandiera, nastro di rinforzo laterale. Logo SCI sul petto. Composizione: piquet 100% cotone; peso: 210 g/mq; misure: S-M-L-XL-XXL; modello: uomo/donna. Costo 25 € comprese spese di spedizione.



**Distintivo SCI** - Le spille in oro ed in argento con il logo della SCI sono ben note a tutti e sono spesso indossate in occasioni ufficiali ma sono molti i Soci che abitualmente portano con orgoglio questo distintivo.

La spilla in oro è disponibile, tramite il nostro distributore autorizzato, a € 40,00.

La spilla in argento, riservata esclusivamente ai Soci, è disponibile con un contributo spese di € 10,00.



**Francobollo IYC 2011** - In occasione dell’Anno Internazionale della Chimica 2011 la SCI ha promosso l’emissione di un francobollo celebrativo emesso il giorno 11 settembre 2011 in occasione dell’apertura dei lavori del XXIV Congresso Nazionale della SCI di Lecce. Il Bollettino Informativo di Poste Italiane relativo a questa emissione è visibile al sito: [www.soc.chim.it/sites/default/files/users/gadmin/vetrina/bollettino\\_illustrativo.pdf](http://www.soc.chim.it/sites/default/files/users/gadmin/vetrina/bollettino_illustrativo.pdf)

Un kit completo, comprendente il francobollo, il bollettino informativo, una busta affrancata con annullo del primo giorno d’emissione, una cartolina dell’Anno Internazionale della Chimica affrancata con annullo speciale ed altro materiale filatelico ancora, è disponibile, esclusivamente per i Soci, con un contributo spese di 20 euro.



**Foulard e Cravatta** - Solo per i Soci SCI sono stati creati dal setificio Mantero di Como ([www.mantero.com](http://www.mantero.com)) due oggetti esclusivi in seta di grande qualità ed eleganza: un foulard (87x87cm) ed una cravatta. In oltre 100 anni di attività, Mantero seta ha scalato le vette dell’alta moda, producendo foulard e cravatte di altissima qualità, tanto che molte grandi case di moda italiana e straniera affidano a Mantero le proprie realizzazioni in seta. Sia sulla cravatta che sul foulard è presente un’etichetta che riporta “Mantero Seta per Società Chimica Italiana” a conferma dell’originalità ed esclusività dell’articolo. Foulard e cravatta sono disponibili al prezzo di 50 euro e 30 euro, rispettivamente, tramite il nostro distributore autorizzato.

Per informazioni e ordini telefonare in sede, 06 8549691/8553968, o inviare un messaggio a [simone.fanfoni@soc.chim.it](mailto:simone.fanfoni@soc.chim.it)

**eusoft**  
more than a LIMS

# TRASFORMA LA GESTIONE DEL LABORATORIO

**EUSOFT.LAB LIMS #CLOUD**

LABORATORY  
INFORMATION  
MANAGEMENT  
SYSTEM

**WWW.EUSOFT.COM**



## ENERGIA: DALLA VISIONE DI CIAMICIAN ALLE ENERGIE RINNOVABILI

VINCENZO BALZANI, PAOLA CERONI  
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA "G. CIAMICIAN"  
 UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

*Ciamician è stato un pioniere della fotochimica e un profeta dell'energia solare, mentre i chimici del suo tempo erano presi dallo studio delle reazioni termiche e dalla ricerca disperata di fonti energetiche fossili, soprattutto nel dopoguerra, per far ripartire l'industria. Ci si accorge di questo anche sfogliando i primi volumi del Giornale di Chimica Industriale, fondato nel 1919. Questo articolo presenta l'evoluzione del panorama energetico negli ultimi cento anni, con particolare attenzione alla situazione italiana, e le prospettive future.*

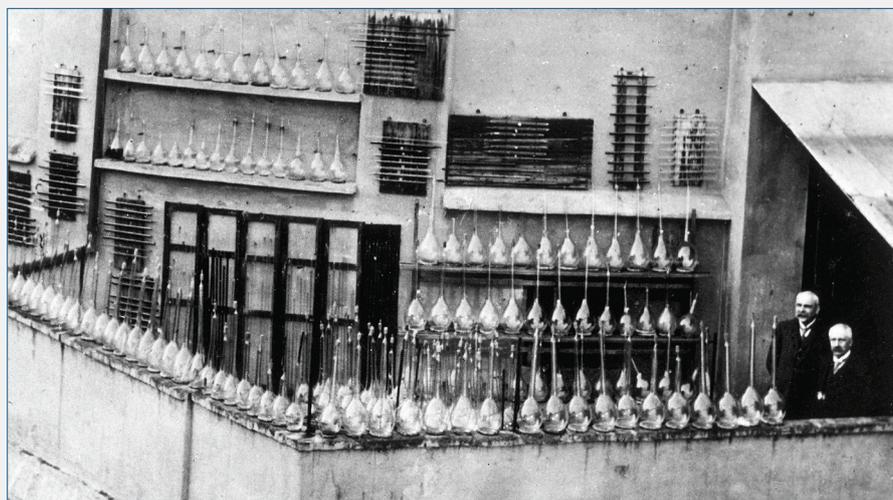


Fig. 1 - Il laboratorio di fotochimica di Giacomo Ciamician a Bologna

### Introduzione

Lavorando nel campo della fotochimica da molti anni nel Dipartimento di Chimica "Giacomo Ciamician", la nostra icona è la fotografia del 1912 che ritrae Ciamician mentre passa in rassegna decine di flaconi e ampolle esposte alla luce del sole sulla terrazza dell'Istituto (Fig. 1) [1]. All'inizio del secolo scorso i chimici erano ancora troppo impegnati a studiare le reazioni "normali", cioè quelle che avvengono scaldando una miscela di

reazione, per occuparsi dell'azione della luce sulle molecole. Ciamician invece, fu colpito dall'efficienza e dalla varietà delle reazioni che avvengono nelle piante: "Mentre la chimica in laboratorio si serve di temperature elevate, di acidi e basi forti e dei metalli più elettropositivi, le piante, invece dalle piccole tracce di acido carbonico che offre loro l'aria, dalle piccole quantità di sali che sottraggono al terreno, dall'acqua e per mezzo della luce riescono a preparare con apparente facilità tante sostanze che noi così a stento riusciamo a riprodurre" [2]. Si rese

conto, quindi, che nella chimica la luce può agire come reagente ("Il ya un autre agent qui est de la plus grande importance, .... c'est la lumière") [3] e decise di iniziare studi sistematici che hanno portato alla nascita della Fotochimica.

In occasione del Centenario de *La Chimica e l'Industria* ci è stato chiesto di esaminare gli articoli, inerenti la fotochimica, su il *Giornale di Chimica Industriale*, "padre" dell'odierna rivista, pubblicato appunto per la

prima volta cento anni fa. Con nostra grande sorpresa, non abbiamo trovato nulla di Ciamician, dei suoi allievi e di fotochimica. Nulla neppure nel volume del 1920 e in quello del 1921, se non il necrologio di Giacomo Ciamician, dove non sono neppure evidenziati gli studi fotochimici e le profezie del Maestro sul futuro uso dell'energia solare. Evidentemente la fotochimica negli anni successivi alla Prima Guerra Mondiale non interessava più a nessuno.

I motivi per questa assenza della fotochimica, dopo le brillanti intuizioni di Ciamician, pensiamo siano principalmente due:

- la guerra, con i suoi tragici problemi, aveva distolto gli scienziati dagli studi di base, costringendoli ad occuparsi d'altro. Ciamician stesso negli anni della guerra si impegnò, ad esempio, per costruire maschere anti-gas [4];
- non era stato ancora elaborato un inquadramento teorico dell'interazione luce-materia e non erano disponibili apparecchiature che permettessero di utilizzare la luce come "reagente" ben definito (energia, intensità) e neppure come mezzo per esplorare il decorso di una reazione.

Negli anni del dopo guerra il problema chimico più assillante era la ricerca disperata di fonti energetiche per far ripartire l'industria. Di questo, principalmente, si occupò in quegli anni il *Giornale di Chimica Industriale*. Abbiamo pensato allora di focalizzare il nostro contributo, più che sulla fotochimica, sul problema energetico e sulla sua evoluzione in questi ultimi cento anni, sempre nel solco della profezia di Giacomo Ciamician [1]: *"E se giungerà in un lontano avvenire il momento in cui il carbone fossile sarà esaurito, non per questo la civiltà avrà fine: ché la vita e la civiltà dureranno finché splende il sole! E se anche alla civiltà del carbone, nera e nervosa dell'epoca nostra, dovesse far seguito quella forse più tranquilla dell'energia solare, non ne verrebbe un gran male per il progresso e la felicità umana"*.

## L'energia ieri

### I combustibili fossili

Fin dall'antichità, la principale fonte di energia per l'uomo è stato il legname. Verso la fine del XVI secolo in Europa, l'aumento della popolazione e il sempre maggior uso del legno per costruire abitazioni e manufatti aveva causato una progressiva deforestazione; si era allora cominciato ad usare il carbone, una fonte di energia meno comoda, ma con maggiore densità energetica. Dato che

il carbone permetteva di raggiungere alte temperature, aumentò la disponibilità di metalli lavorati e con essi incominciò l'era delle macchine. La più importante innovazione fu la caldaia a vapore (James Watt, 1769) da cui ebbe inizio la rivoluzione industriale. L'uso del carbone sorpassò quello del legno verso il 1870 e nel 1900 il carbone rappresentava il 95% dell'energia commercializzata. Nel 1912 Ciamician [1] scriveva: *"La civiltà moderna è figlia del carbon fossile: questo offre all'umanità l'energia solare accumulata nel tempo d'una lunga serie di secoli; l'uomo moderno se ne serve con crescente avidità e spensierata prodigalità"*. Ciamician già allora poneva un problema di cui, ancor oggi, molti economisti sembrano non essere consapevoli: *"La terra ne possiede ancora enormi giacimenti, ma essi non sono inesauribili. Il problema dell'avvenire comincia preoccupare"*. Ciamician, che era uno scienziato molto avanti rispetto al suo tempo, si pose anche una domanda: *"L'energia solare fossile è la sola che possa giovare alla vita e alla civiltà moderna?"*. Domanda retorica, perché aveva già capito che la risposta non poteva che essere: "No". No, perché Ciamician guardava lontano, aveva una visione: *"... se giungerà in un lontano avvenire il momento in cui il carbone fossile sarà esaurito, non per questo la civiltà avrà fine: ché la vita e la civiltà dureranno finché splende il sole! E se anche alla civiltà del carbone, nera e nervosa dell'epoca nostra, dovesse far seguito quella forse più tranquilla dell'energia solare, non ne verrebbe un gran male per il progresso e la felicità umana"* [1].

Ciamician profetizzava il futuro, ma nel dopoguerra, per la ricostruzione di un tessuto produttivo, bisognava fare i conti con una dura realtà: l'Italia era un Paese senza miniere di carbone. Questo era di gran lunga l'argomento più importante per il neonato *Giornale di Chimica Industriale*. In un lungo articolo sul primo numero del *Giornale* [5] ed in uno successivo sul secondo numero [6], D. Meneghini esamina in dettaglio il problema delle risorse di combustibili. L'Italia dipendeva totalmente dall'estero per il combustibile industriale. Nel 1918 aveva importato 5,84 miliardi di tonnellate di carbon fossile e coke, principalmente (75%) dalla Gran Bretagna. All'inizio del 1919, con grande preoccupazione del nostro Governo, la produzione inglese iniziò a diminuire. Meneghini fa varie ipotesi sulle cause di questa diminuzione. Non sembra rendersi conto, però, del difetto intrinseco delle risorse non rinnovabili, che invece Ciamician aveva ben capito: la produzione inizia sempre nei punti più ricchi del giacimento e per continuare a produrre bisogna sca-

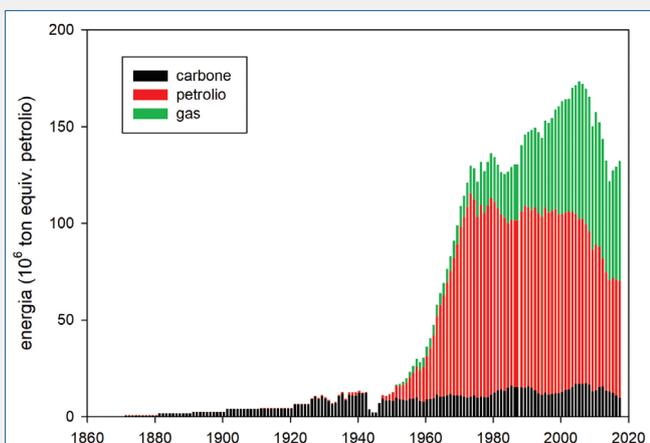


Fig. 2 - Consumo di energia prodotta da combustibili fossili in Italia dal 1861 al 2017 [12]

vare con più fatica sempre più in basso. È esattamente quanto accade oggi: il petrolio “facile” è finito; per trovarne altro bisogna andare in ambienti “estremi” (es.: Artico) oppure adottare tecniche più complesse (ad es.: fracking) [7].

Come alternativa al carbone, il governo si stava muovendo da anni, con scarsi risultati, per incrementare l'uso dei “combustibili nazionali”: lignite, torba e legna [8]. Meneghini osserva [6]: “... siamo molto lontani da quei 15-20 milioni di tonnellate annue che sono state ripetutamente preconizzate da uomini di governo per sostituire “almeno in grandissima parte” il carbone “straniero”... Inoltre, con una simile produzione annua le riserve si sarebbero esaurite in breve volger di tempo”. Una situazione simile a quella che abbiamo oggi per lo

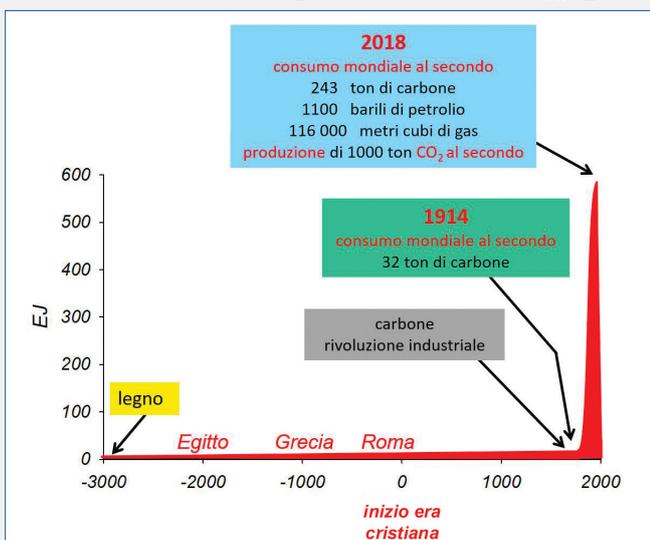


Fig. 3 - Rappresentazione schematica del consumo di energia nella storia dell'uomo

sfruttamento delle nostre scarse risorse di gas e petrolio [9]; ma anche allora, come oggi [10], gli scienziati non erano ascoltati dai politici. Meneghini [6] insisteva anche perché si valutasse la reale convenienza energetica dei “combustibili nazionali”. Tutti problemi che abbiamo oggi per la produzione di biocombustibili, sia locali che prodotti con biomassa proveniente dalla Malesia. Lo spartiacque tra l'era del carbone e l'era del petrolio si può fissare nel 1911, quando l'Inghilterra decise di convertire la propria flotta dall'alimentazione a carbone a quella a petrolio. Il consumo mondiale di carbone, che in quegli anni era di circa 1,8 miliardi di tonnellate, è però sempre aumentato fino a raggiungere i 4,0 miliardi di tonnellate nel 1982 e un massimo di 8,3 miliardi di tonnellate nel 2013, per poi diminuire leggermente [11]. La Fig. 2 mostra l'andamento dei consumi di combustibili fossili in Italia. Si è passati da 0,3 tep (tonnellate equivalenti di petrolio) del 1861, a 173 milioni di tep nel 2005, per poi calare leggermente negli ultimi anni. Si noti il calo netto nel consumo di energia nel periodo della seconda guerra mondiale e l'impressionante evoluzione delle fonti energetiche dal carbone al petrolio al gas. A livello mondiale, nel 2017 il consumo di petrolio è stato di 4622 milioni di tonnellate, a cui si aggiungono 3156 di gas e 3732 di carbone, espresse in tep [11]. Quanto è accaduto per il consumo di energia dalla preistoria ad oggi è schematizzato nella Fig. 3.

### Il sogno dell'energia nucleare

Nelle centrali nucleari per usi civili, sviluppate a partire del 1954, il calore della reazione nucleare genera vapore ad alta pressione che viene utilizzato per azionare le turbine di un generatore elettrico. Il nucleare civile crebbe all'inizio molto rapidamente su scala mondiale, raggiungendo i 300 GW di potenza installata nel 1990, per poi frenare. Oltre che da problemi economici, lo sviluppo del nucleare è stato ostacolato anche da vari incidenti, particolarmente quelli gravissimi del 26 aprile 1986 nella centrale di Chernobyl in Ucraina e dell'11 marzo 2011 a Fukushima in Giappone [13]. L'impossibilità di escludere catastrofici incidenti, il rischio di investire grandi capitali per tempi molto lunghi, le enormi difficoltà di stoccaggio e smaltimento delle scorie radioattive e il problematico e costoso smantellamento delle centrali a fine ciclo hanno di fatto bloccato lo sviluppo del nucleare da fissione. L'energia nucleare consumata è scesa da 622 milioni di tep nel 2007 a meno di i 600 milioni di tep nel 2017 [7].

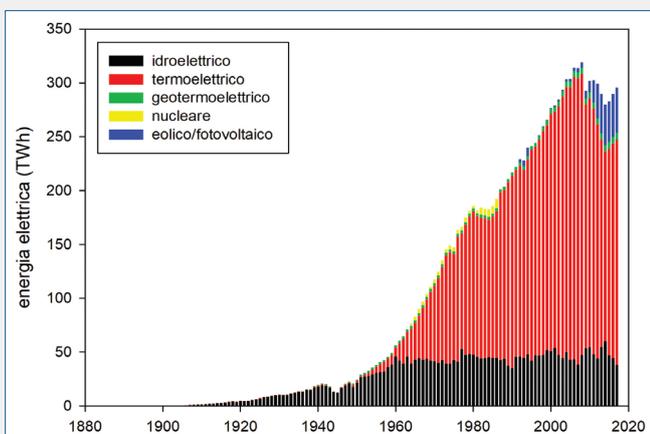


Fig. 4 - Consumo di energia elettrica in Italia dal 1883 al 2017 [12]

L'emissione di una quantità di energia notevolmente più elevata di quella sviluppata nelle reazioni di fissione avviene nella *fusione nucleare*, che consiste nella combinazione di due nuclei molto leggeri per formare un nucleo più pesante. La fusione di nuclei di idrogeno per dare elio è il processo che alimenta il Sole ed è responsabile della enorme quantità di energia che il Sole emette. Allo stato attuale è possibile effettuare i processi di fusione esclusivamente in maniera esplosiva (bomba H). I numerosi tentativi volti a controllare il processo di fusione ed estrarne energia incontrano problemi tecnici apparentemente insuperabili [14].

Se anche fosse tecnicamente ed economicamente possibile, un'espansione del nucleare a livello mondiale non è auspicabile. A causa del suo alto contenuto tecnologico porterebbe a nuove forme di colonizzazione dei Paesi tecnologicamente più avanzati nei confronti di quelli meno sviluppati.

### L'energia oggi

Oggi il panorama energetico mondiale è dominato dai combustibili fossili che forniscono complessivamente circa l'85% dell'energia (petrolio 34,0%, carbone 27,7%, gas 23,4%). A livello italiano, predominano gas (38%), petrolio (36%) ed energie rinnovabili (19%); per il 2025 è prevista l'uscita totale dal carbone.

È interessante esaminare l'evoluzione della produzione di energia elettrica in Italia (Fig. 4). Alla fine dell'Ottocento la fonte di gran lunga preponderante era quella idroelettrica; l'Italia è sempre stata all'avanguardia nella costruzione di dighe, anche in altri Paesi. L'energia idroelettrica è nata in Italia a partire dai primi anni del Novecento e ci fornisce tuttora 38 TWh di energia elettrica, corrispondente al 13% del totale dell'energia elettrica (Fig. 4) [13]. Dal 1950 si ha

un deciso incremento nella produzione termoelettrica, che cresce a ritmi vertiginosi fino al 2008, per subire poi una battuta di arresto, a cui si accompagna un forte incremento dell'energia eolica e fotovoltaica. L'energia nucleare rappresenta invece una breve esperienza dal 1963 al 1987. Fino a cinquant'anni fa si pensava che i combustibili fossili costituissero la soluzione ideale per far fronte al sempre crescente fabbisogno energetico del pianeta. Col passare degli anni ci si è resi conto dei loro difetti e della necessità di abbandonarli progressivamente per almeno tre ragioni:

- 1) sono una fonte energetica non rinnovabile che incomincia a scarseggiare e che è causa di guerre;
- 2) il loro uso produce inquinamento con conseguenti gravi problemi alla salute dell'uomo (circa 80 mila morti premature all'anno in Italia);
- 3) l'anidride carbonica generata dalla loro combustione è la causa prima del cambiamento climatico.

Sotto la spinta degli scienziati, particolarmente preoccupati per il cambiamento climatico che porterebbe ad una degradazione irreversibile del pianeta, in una conferenza indetta dall'ONU nel dicembre 2015 a Parigi i delegati di 195 nazioni hanno unanimemente riconosciuto che il cambiamento climatico è il pericolo più grave per l'umanità e che quindi bisogna fermarlo [15]. Questo richiede il progressivo azzeramento delle emissioni di CO<sub>2</sub> e l'eliminazione dei combustibili fossili entro il 2050, come mostrato dalla linea blu nel grafico di Fig. 5, in forte contrasto con gli scenari prospettati dalle compagnie petrolifere, come ad esempio quello di Shell, schematizzato nella stessa Fig. 5 [16].

Scartato lo sviluppo del nucleare per le ragioni già discusse, oggi c'è unanime riconoscimento riguardo la necessità di sviluppare le energie rinnovabili fornite, direttamente o indirettamente, dal Sole (idroelettrica, fo-

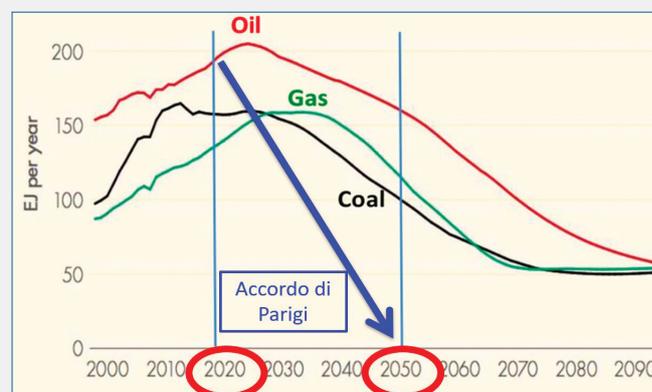


Fig. 5 - Scenario prospettato da Shell per diminuire i consumi di petrolio, gas e carbone [16]. La linea blu indica invece che in base all'Accordo di Parigi dovremmo smettere di usare tutti i combustibili fossili entro il 2050

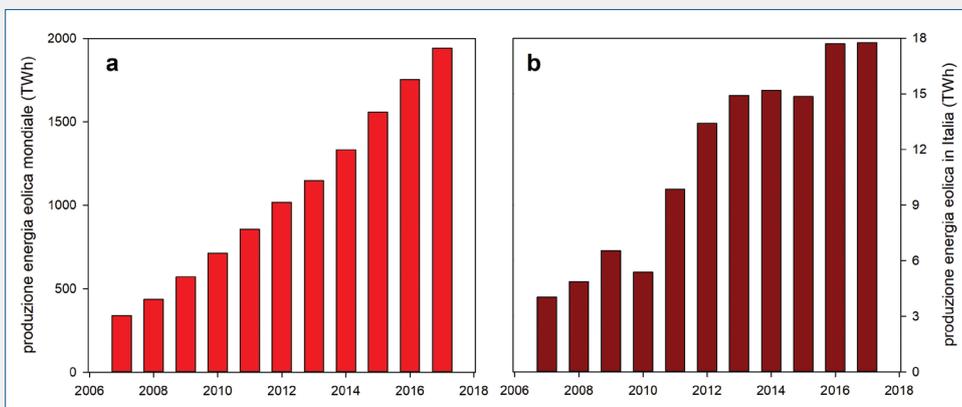


Fig. 6 - Sviluppo della produzione di energia elettrica dall'eolico a livello (a) mondiale [11] e (b) italiano [12] dal 2007 al 2017

generato una quantità di energia paragonabile a quella ottenibile da circa 400 reattori nucleari da 1.000 MW. A livello italiano (Fig. 7b) lo sviluppo è stato incredibilmente elevato dal 2010 al 2012, mentre negli ultimi anni la crescita è fortemente rallentata per la forte riduzione sugli incentivi. In Italia nel 2017 l'energia fotovoltaica rappresenta circa 8% del totale di energia elettrica consumata.

tovoltaica, eolica, biomasse) [7, 13]. Ciamician, dunque, aveva visto giusto! [1]. Naturalmente le compagnie petrolifere si oppongono alla transizione energetica. Sono costrette a riconoscere che la transizione energetica dai combustibili fossili alle energie rinnovabili, già avviata, è ineluttabile, ma cercano di rallentarla. Sostengono che le energie rinnovabili sono immature, costose e inaffidabili perché intermittenti e che quindi il loro sviluppo dovrà essere accompagnato dall'uso, come "energia ponte", del più "innocente" dei combustibili fossili, il gas (metano), che però non è affatto innocente né riguardo l'inquinamento né per il cambiamento climatico [7, 13]. Gli impianti eolici possono essere installati sul suolo o in mare. L'energia eolica mondiale a fine 2017 ha raggiunto 1.450 TWh, pari ad una potenza di 539 GW (+9,6% rispetto al 2016, Fig. 6a), paragonabile a quella di 539 reattori nucleari da 1.000 MW. Ogni volta che la capacità eolica globale raddoppia, il costo dell'elettricità che produce diminuisce del 15%. In Italia la produzione di energia eolica (Fig. 6b) è più che quadruplicata dal 2007, raggiungendo i 18 TWh nel 2017, pari al 6% del totale di energia elettrica consumata. Per quanto riguarda il fotovoltaico, il suo grande vantaggio consiste nel poter generare energia elettrica in qualsiasi luogo illuminato dal Sole, consentendo l'accesso all'elettricità anche nei posti più isolati. Nel 2017 il fotovoltaico ha raggiunto 1.940 TWh, pari ad una potenza di 402 GW (+24% rispetto al 2016, Fig. 7a) e ha

L'85% del fotovoltaico installato nel mondo usa pannelli rigidi nei quali il materiale fotoattivo è una sottilissima lamina di silicio; hanno efficienza di circa il 18-20% (per confronto, la fotosintesi naturale ha efficienza <0,5%) e durata di almeno 25-30 anni. La ricerca scientifica continua in questo settore per migliorare l'efficienza, ridurre i costi e produrre moduli flessibili integrabili in elementi architettonici.

Gli impianti eolici e fotovoltaici producono energia fino a 30 volte quella investita per costruirli, non hanno bisogno di acqua per il raffreddamento, richiedono una manutenzione minima e in fase di dismissione possono essere riciclati quasi integralmente. Gli impianti eolici comportano un uso ridotto del territorio perché l'agricoltura continua normalmente nei terreni su cui vengono installati. Gli impianti fotovoltaici possono essere collocati sui tetti di abitazioni, industrie, parcheggi e altre strutture già esistenti.

Eolico e fotovoltaico sono energie intermittenti; per ottimizzare le loro prestazioni è quindi necessario utilizzare

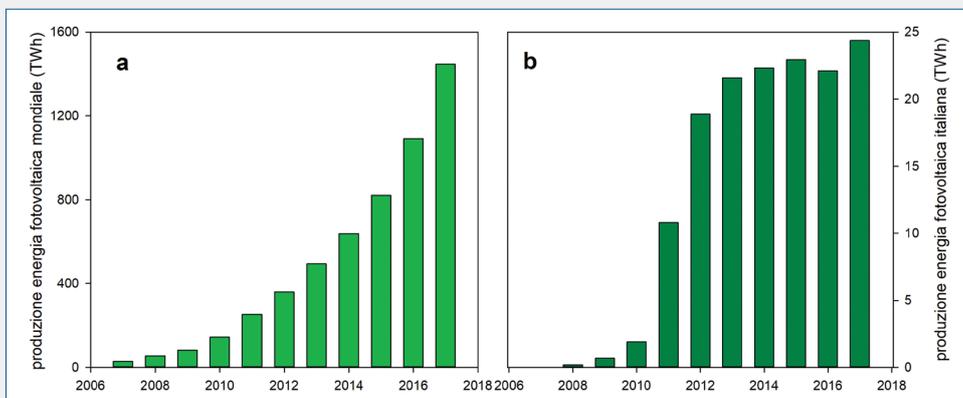


Fig. 7 - Sviluppo della produzione di energia elettrica fotovoltaica a livello (a) mondiale [11] e (b) italiano [12] dal 2007 al 2017

sistemi di accumulo come batterie, pompaggio idroelettrico e anche produzione di idrogeno elettrolitico, che può essere riconvertito in energia elettrica mediante celle a combustibile.

### L'energia domani

La transizione energetica dai combustibili fossili alle energie rinnovabili comporta grandi cambiamenti nel modo di produrre, trasportare ed utilizzare energia.

I combustibili fossili generano energia termica che si può usare direttamente, oppure convertire, ma con bassa efficienza, in energia elettrica o meccanica. Le energie rinnovabili generano energia elettrica, che può essere usata come tale oppure può essere convertita con alta efficienza in calore e in energia meccanica. Quindi, l'economia basata sulle fonti rinnovabili ha un'efficienza energetica molto maggiore dell'economia basata sui combustibili fossili.

I combustibili fossili si trovano allo stato grezzo sotto la crosta terrestre, solo in alcune regioni del mondo; quindi devono essere estratti, raffinati e trasportati nei luoghi d'uso. Tutte queste operazioni sono pericolose e spesso oggetto di incidenti, come quello della Deepwater Horizon costato alla BP 61,6 miliardi di dollari [17]. Le fonti rinnovabili (luce, vento, acqua) piovono dal cielo: l'elettricità che producono si deve solo raccogliere e può essere trasmessa e distribuita tramite fili, senza problemi.

La transizione energetica interessa tutti i livelli organizzativi della società e ha profondi effetti economici e politici. Si tratta infatti di passare dall'uso di fonti energetiche concentrate, presenti in pochi Paesi, pericolose, inquinanti, causa di controversie economiche e commerciali, esposte ad attentati e particolarmente adatte ad alimentare le guerre, a fonti energetiche diluite, diffuse su tutta la Terra, non pericolose, non inquinanti, che non possono essere usate per la guerra e neppure essere oggetto di attentati. È una grande sfida che può portarci a vivere in un mondo più giusto, più equo e più pacifico [18]. Fermerà il cambiamento climatico, eviterà la morte prematura di molte persone, aumenterà il numero di posti di lavoro e porterà benefici economici. Porterà vantaggi anche dal punto di vista sociale perché le nazioni più povere, quelle più colpite dai cambiamenti climatici, sono le più ricche di energie rinnovabili.

### BIBLIOGRAFIA

[1] G. Ciamician, *Science*, 1912, **36**, 385.

[2] G. Ciamician, *Scientia*, 1907, **1**, 44.

[3] G. Ciamician, *Bull. Chem. Soc. France*, IV Séries, Tome III, 1908, 1.

[4] M. Taddia, *Sapere*, agosto 2007, 44.

[5] D. Meneghini, *Giornale di Chimica Industriale*, 1919, **1**, 24.

[6] D. Meneghini, *Giornale di Chimica Industriale*, 1919, **2**, 56.

[7] N. Armaroli, V. Balzani, *Energy for a sustainable world: from the oil age to a sun-powered future*, Wiley-VCH, 2011, Weinheim, Germany.

[8] S. Pagliani, *Giornale di Chimica Industriale*, 1919, **5**, 220.

[9] V. Balzani, M. Venturi, N. Armaroli, *La Chimica e l'Industria*, 2014, **5**, 15.

[10] <http://www.energiaperlitalia.it/>

[11] BP Statistical Review of world energy, 67th edition, June 2018.

[12] Dati dal gruppo Terna: <https://www.terna.it/it-it/sistemaelettrico/statisticheeprevisioni/datistorici.aspx>

[13] V. Balzani, G. Bergamini, L. Setti, *La Chimica e l'Industria*, 2012, **2**, 80.

[14] N. Armaroli, V. Balzani, *Energia per l'astronave terra*, Zanichelli, III Edizione, 2017.

[15] V. Balzani, *La Chimica e l'Industria*, 2016, **2**, 4.

[16] Shell Energy Transition Report, 2018: [https://www.shell.com/energy-and-innovation/the-energy-future/shell-energy-transition-report/\\_jcr\\_content/par/toptasks](https://www.shell.com/energy-and-innovation/the-energy-future/shell-energy-transition-report/_jcr_content/par/toptasks).

[17] [https://en.wikipedia.org/wiki/Deepwater\\_Horizon\\_oil\\_spill](https://en.wikipedia.org/wiki/Deepwater_Horizon_oil_spill)

[18] Francesco, *Laudato si'*, Lettera enciclica sulla cura della casa comune, Paoline Libri, 2015.

### Energy: from Ciamician's Vision to Renewable Energies

Ciamician is a pioneer of photochemistry and a prophet of solar energy, while, at that time, most of chemists were focused on the study of thermal reactions and on a desperate search for fossil fuels, above all after the first world war to boost the industrial economy. This is evident also by looking at the *Giornale di Chimica Industriale*, founded in 1919. The present article presents the evolution of the energetic landscape over the last century, with particular attention to the Italian situation, as well as the future perspectives.



## SONDE BIFUNZIONALI: L'UNIONE FA LA FORZA

**La chemical biology si basa su sonde molecolari come strumenti di indagine biologica. Queste sonde per essere efficaci devono essere progettate razionalmente. La strategia di ibridazione molecolare permette di creare sonde bifunzionali combinando due entità bioattive. Tale approccio è stato utilizzato per lo studio degli eteromeri dei recettori oppioidi, per il design di ligandi bivalenti per la malattia di Alzheimer e per lo sviluppo dei PROTAC.**

### Premessa

Da un mero esercizio accademico, oggi la *chemical biology* si è evoluta in una disciplina matura che, applicata da tempo nelle grandi aziende farmaceutiche e più recentemente anche nelle piccole biotech, promette di rivoluzionare il *drug discovery* [1]. In un momento in cui ottenere nuovi farmaci sembra un'impresa irraggiungibile e con costi stratosferici, la *chemical biology* potrebbe aiutarci a trovare nuove strade e nuovi paradigmi per superare quella valle della morte ad oggi invalicabile.

Da un punto di vista squisitamente tecnico, la *chemical biology* è la scienza delle piccole molecole che operano in un sistema vivente, le cosiddette

*chemical probes* o sonde molecolari. Così come i farmaci, le sonde molecolari sono in grado di legarsi ad una macromolecola biologica (bersaglio molecolare), di modularne l'attività e di perturbare quei *pathway* in cui essa è inserita. Per poter riportare un'informazione che sia corretta e coerente, è quindi chiaro che il riconoscimento del bersaglio molecolare da parte della sonda deve avvenire attraverso un'interazione che sia potente e selettiva; cosa non diversa a quello che avviene per i farmaci. Tuttavia, al contrario dei farmaci, le sonde molecolari non devono possedere gli stringenti prerequisiti farmacocinetici e di tossicità e quindi sono degli strumenti inerentemente più versatili nelle mani dei chimici farmaceutici.

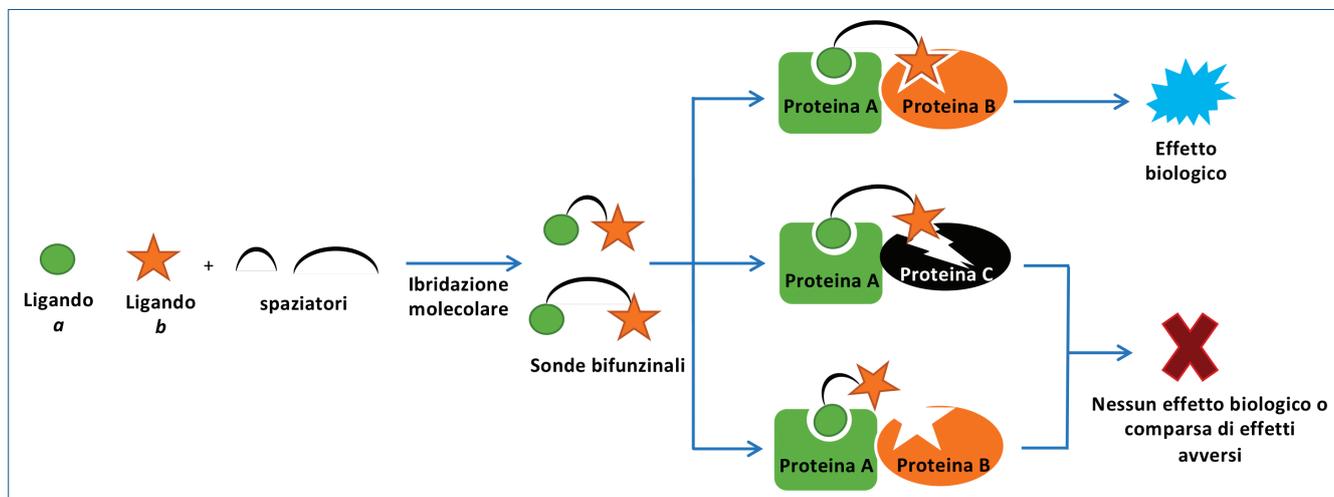


Fig. 1 - Progettazione e meccanismo di riconoscimento di sonde bifunzionali per le proteine target A e B a partire dai ligandi a e b

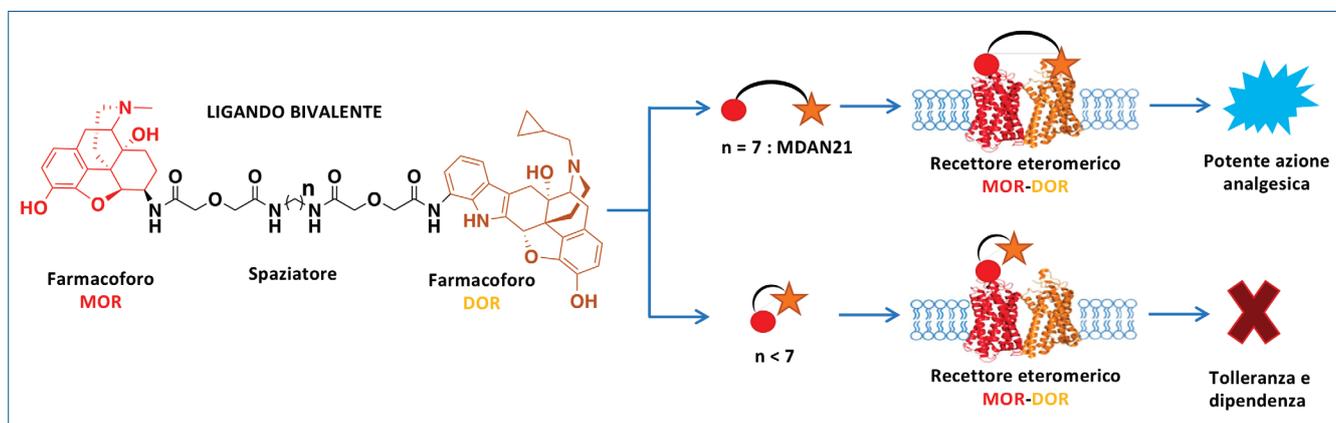
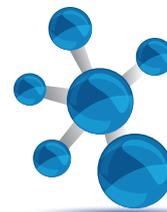


Fig. 2 - Progettazione del ligando bivalente MDAN21 per l'interazione con il recettore eteromero MOR-DOR

In ogni caso, per poter rispondere in maniera attendibile ad un quesito biologico, la *chemical biology* deve basarsi su molecole di qualità, fondate su ragionamenti e modelli concettuali. Per questo motivo è fondamentale, così come nel caso di farmaci, che le sonde molecolari siano progettate razionalmente.

Una tecnica di progettazione longeva e produttiva nel campo della *chemical biology* è l'ibridazione molecolare. Questo approccio affonda le sue radici negli anni Ottanta, quando fu anche denominato "approccio simbiotico" [2], ma è tuttora "caldo" e promettente. Esso è basato sulla combinazione di due diverse entità molecolari bioattive (o parti di esse), per dare nuove strutture ibride con una migliorata affinità rispetto alle molecole di partenza, o, più in generale, con proprietà potenziate [3, 4]. In particolare, partendo dai due ligandi *a* e *b* in grado di riconoscere due proteine target A e B, la loro combinazione tramite uno spaziatore permette il simultaneo riconoscimento di A e B, a patto che lo spaziatore sia di lunghezza opportuna (Fig. 1). Queste molecole sono state definite con diversi termini, quali ligandi bifunzionali, chimerici, dimerici, bivalenti, che sono usati in maniera piuttosto interscambiabile in letteratura, così come in questo articolo.

### Ligandi bivalenti e recettori eteromerici

Un'area in cui l'idea dei ligandi bivalenti è stata mirabilmente sfruttata è quella dei recettori oppioidi. In questo contesto, il gruppo del prof. Portoghesi ha avuto il merito di dimostrare per primo

l'esistenza di recettori dimerici attraverso l'idea di "legare" due recettori vicini tramite ligandi costituiti da due farmacofori connessi da uno spaziatore di appropriata lunghezza [5]. Inoltre questo concetto ha portato a molecole con profilo terapeutico notevolmente migliorato. Da tempo si supponeva che eteromeri dei recettori oppioidi potessero essere costitutivamente attivi e che molti effetti avversi degli oppiacei derivassero proprio dall'interazione con questi eteromeri. Per esempio la tolleranza e la dipendenza della morfina si pensava fossero legate all'interazione cronica con il protomero  $\mu$  (MOR) di un eteromero MOR-DOR. Questa convinzione era suffragata dal fatto che animali che non presentano il recettore delta (DOR) funzionale (ad esempio topi *knockout* o trattati con antisense o antagonisti delta), non mostrano questi effetti.

MDAN21 (Fig. 2), un ligando bivalente costituito da un agonista oppioide  $\mu$  e un antagonista delta legati da uno spaziatore di 21 atomi, ha fornito supporto sperimentale al coinvolgimento del recettore eteromero MOR-DOR nei fenomeni di tolleranza e dipendenza mediati dagli oppioidi. È interessante notare che omologhi con spaziatori più corti producono tolleranza e dipendenza, in quanto danno luogo ad un'interazione monovalente con il solo protomero MOR dell'eteromero MOR-DOR (Fig. 2) [5].

### Ligandi bivalenti: la scoperta della bis-tacrina

Un altro campo in cui l'idea dei ligandi bivalenti ha avuto particolare successo è quello delle colineste-

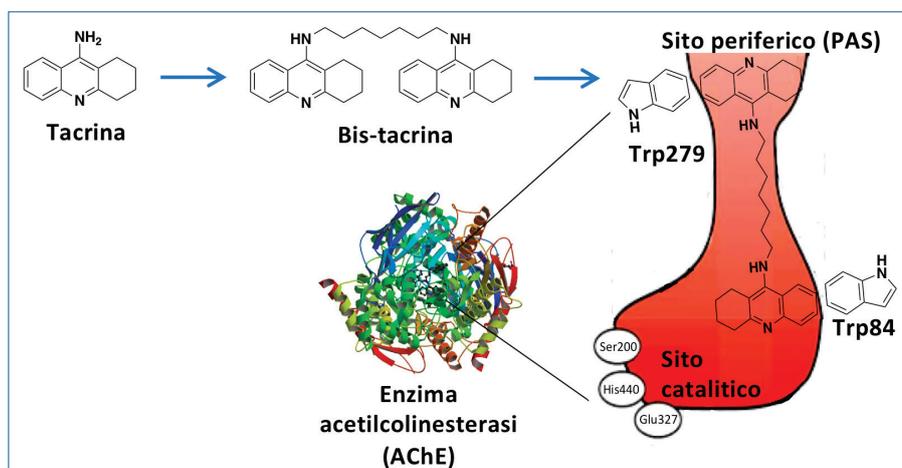


Fig. 3 - Progettazione della bis-tacrina ed interazione *dual binding* con i residui di Trp 279 e 84 all'interno della *gorge* dell'AChE

rasi. L'enzima acetilcolinesterasi (AChE), da sempre studiato per il suo coinvolgimento nella trasmissione colinergica, più di recente è stato riconsiderato per l'azione terapeutica nella malattia di Alzheimer, nonché da un punto di vista strutturale. Infatti, studi cristallografici avevano permesso di individuare, in aggiunta al sito catalitico, la presenza di un sito periferico (PAS) posto all'imboccatura della cosiddetta *gorge*. Questo sito, attraverso il residuo Trp279 che media un'interazione catione-pi con la testa cationica, permette il riconoscimento dell'acetilcolina ed il suo istradamento all'interno della lunga gola fino al sito catalitico, dove avviene il riconoscimento con un secondo Trp (Trp84) (Fig. 3). Attraverso un approccio razionale, Pang e collaboratori hanno progettato un ligando bivalente che fosse in grado di riconoscere entrambi i siti [6]. Partendo dall'evidenza cristallografica dello *stacking* dell'inibitore tacrina a livello del Trp del sito catalitico, si è pensato di andare a creare un ligando bivalente, attraverso una strategia di raddoppiamento molecolare della tacrina (Fig. 3). Lo spaziatore, costituito da unità metileniche, anche in questo caso ha il ruolo critico di consentire ai farmacofori di contattare contemporaneamente i Trp dei siti catalitico e periferico [6]. In una serie di omologhi, il dimero bis-tacrina, portante uno spaziatore eptametileno, si è rivelato quello dotato di una potenza inibitoria ed una selettività rispettivamente 1.000 e 10.000 volte maggiori rispetto al monomero tacrina, come effetto del simultaneo riconoscimento dei due siti. Questa scoperta ha

dato l'avvio ad un filone di ricerca tuttora molto prolifico basato sullo sviluppo di inibitori dimerici dell'AChE, definiti appunto "*dual binding*". Il successo di questa classe di molecole è stato supportato dalla scoperta che l'inibizione del PAS contrastasse l'attività pro-aggregante dell'AChE nei confronti del peptide beta-amiloide, responsabile dello sviluppo della malattia [7].

## Dai ligandi bivalenti ai ligandi *multi-target*

Con l'avvento della *network pharmacology* [8], l'approccio dei ligandi dimerici ha vissuto una seconda giovinezza. Questo approccio prende l'avvio dalla considerazione che la maggior parte delle patologie che oggi non riusciamo a curare e che rappresentano la sfida più grande per la comunità farmaceutica, siano complesse e multifattoriali. Questo implica che farmaci cosiddetti *single-target*, cioè diretti verso un singolo bersaglio molecolare, siano inadeguati nel contrastare una tale complessa eziologia. Al contrario, molecole dirette contemporaneamente verso bersagli multipli (cosiddetti *multi-target*) presentano un'aumentata possibilità di successo, andando a contrastare i fenomeni di ridondanza tipici dei sistemi biologici. In questo modo, singole molecole dirette verso due *target* coinvolti nel *network* che sottende la patologia rappresentano un'alternativa sicuramente preferibile rispetto ai cocktail di farmaci per quanto riguarda la mancata possibilità di interazioni farmaco-farmaco. Sulla base di questo forte supporto razionale, negli ultimi vent'anni la strategia dell'ibridazione molecolare è stata rivisitata [9] e sono state sviluppate migliaia di ibridi molecolari diretti verso malattie complesse. Uno dei campi di applicazione più fertile è stato quello della malattia di Alzheimer, in cui il nostro gruppo di ricerca è stato pioniere [10]. In particolare, proprio la molecola della bis-tacrina ha rappresentato una pietra miliare per lo sviluppo di ligandi dimerici costituiti da due elementi farmacoforici identici, e quindi definiti omodimeri, o diversi (eterodimeri).

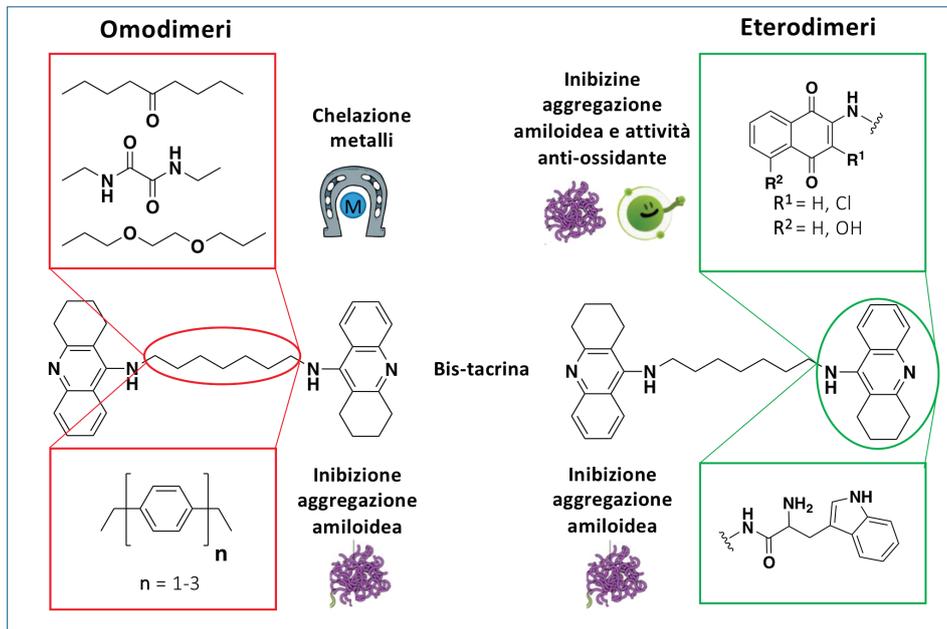
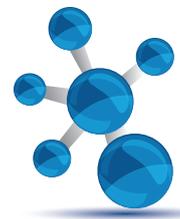


Fig. 4 - Derivati bifunzionali (*multi-target*) omodimerici ed eterodimerici della tacrina

Prendendo spunto dalla molecola della bis-tacrina, abbiamo rivolto la nostra attenzione a potenziali molecole trifunzionali, considerando che la catena spaziatrice potesse, oltre a rivestire un ruolo strutturale, essere fonte di attività aggiuntive. Questo principio è stato perseguito nel direzionare nuovi ligandi bivalenti verso un altro target importante per le malattie neurodegenerative, e cioè la disomeostasi dei metalli, mediante l'introduzione nello spaziatore eptametileno della bis-tacrina, di eteroatomi in grado di chelare metalli neurotossici quali rame e ferro (Fig. 4) [11]. Allo stesso modo, partendo da

evidenze sperimentali che considerano le interazioni di *pi-stacking* fondamentali nei processi di *misfolding* e aggregazione della proteina beta-amiloide, si sono progettati derivati in cui lo spaziatore è composto da unità aromatiche (Fig. 4) [12]. Seguendo un principio ispiratore simile, sono stati sviluppati eterodimeri della tacrina combinati attraverso lo spaziatore ad un frammento naftochinonico, con l'obiettivo di integrare l'attività anticolinesterasica con attività aggiuntive verso altri *target* validati nella malattia di Alzheimer. La progetta-

zione (Fig. 4) si è basata sulla considerazione che il nucleo naftochinonico può essere considerato privilegiato nel modulare i processi di aggregazione amiloidea e, allo stesso tempo, per le sue capacità redox di svolgere un'azione antiossidante, benefica contro la neurodegenerazione. Questa strategia ha portato ad una molecola che, oltre a mostrare un comportamento *dual-binding* e quindi una potente attività colinesterasica, ha mostrato attività anti-aggregante amiloidea e neuroprotettiva [13]. Con obiettivi simili, sono stati sviluppati ibridi della tacrina e dell'amminoacido Trp legati da spazia-

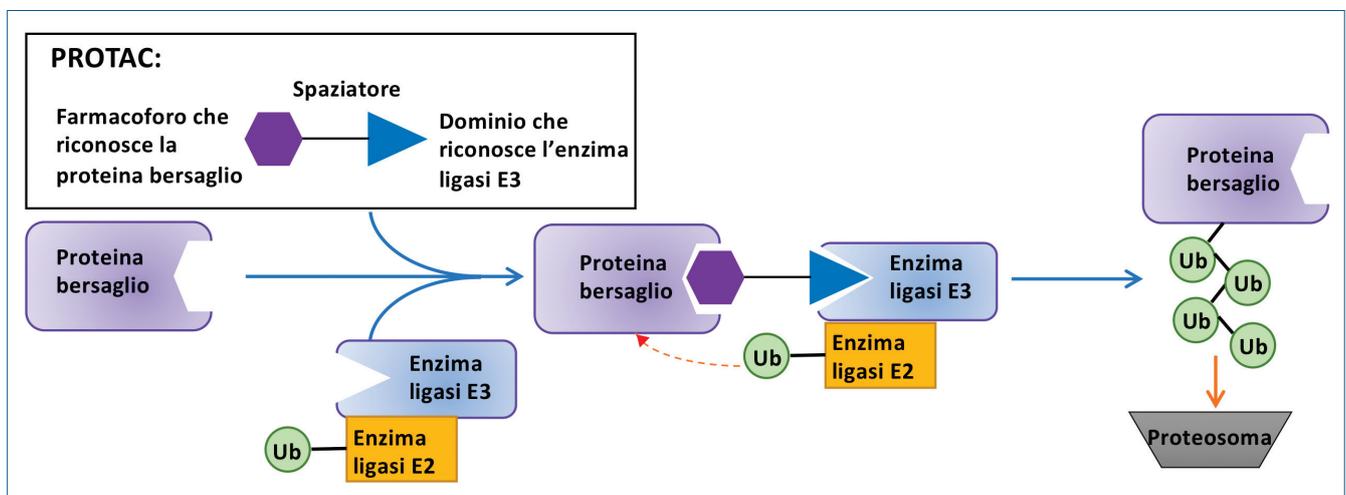


Fig. 5 - Rappresentazione schematica del meccanismo di funzionamento del PROTAC

tori di diversa lunghezza. Infatti, è noto che anche il Trp rivesta un ruolo chiave nei processi di *misfolding* di proteine amiloidogeniche (Fig. 4) [14].

## Molecole bifunzionali come PROTAC

Un esempio recente e di successo è quello delle PROTAC (*Proteolysis targeting chimeras*) [15], molecole bifunzionali costituite da un frammento in grado di legare specificatamente una data proteina e un secondo frammento che riconosce una E3 ubiquitina ligasi. In questo modo si portano in contatto la proteina target con la E3 ubiquitina ligasi, favorendone la poli-ubiquitinazione e la successiva degradazione da parte del proteasoma (Fig. 5). Attraverso una piccola molecola bifunzionale si effettua un *knock-down* selettivo della proteina bersaglio, così come si potrebbe fare con un un siRNA.

## Conclusioni

Le molecole bifunzionali non sono una novità nella *chemical biology*, ma continuano a fornire strumenti innovativi nelle mani dei chimici farmaceutici. Ad ulteriore conferma delle potenzialità ancora inesplorate, nel 2019 alcuni ricercatori hanno pensato di raccogliere tutte le molecole ibride riportate in letteratura nel database HybridMoIDB [16]. In un'era di *big data* come la nostra, è verosimile che una risorsa come questa possa ulteriormente favorire l'applicazione delle molecole bifunzionali nella ricerca di nuovi farmaci e nella delucidazione di *pathway* biologici.

Pensando, in particolare, ad un contesto italiano di ricerca accademica, riteniamo che le molecole bifunzionali possano essere ancora oggi un'idea da perseguire, soprattutto in un'ottica di *chemical biology*. Senza essere appesantiti da vincoli farmacocinetici, queste molecole potrebbero essere impiegate, ad esempio, nel contesto della polifarmacologia, in maniera più creativa per esplorare combinazioni di target innovative ma "rischiose". La creatività è stata riconosciuta come un *driver* fondamentale per la ricerca farmaceutica. In un momento di crisi come questo, come ricercatori accademici dovremmo assumerci il rischio di investire in strumenti meno convenzionali che, se traslati in maniera razionale e giudiziosa, potrebbero portare ad enormi vantaggi per la salute pubblica.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] M.P. Castaldi *et al.*, "Chapter Ten - Chemical Biology in Drug Discovery", in Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 50, R.A. Goodnow (Ed.), Academic Press, 2017, pp. 335-370.
- [2] J.J. Baldwin *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1979, **11**, 1284.
- [3] E.J. Ariëns, Drug Design: v. 1 (Medicinal Chemical Monograph), E.J. Ariëns (Ed.), Academic Press, New York, 1971.
- [4] C. Viegas-Junior *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, 2007, **17**, 1829.
- [5] P.S. Portoghese *et al.*, *ACS Chem. Neurosci.*, 2017, **8**, 426.
- [6] Y.P. Pang *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1996, **271**, 23646.
- [7] M. Bartolini *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 2003, **65**, 407.
- [8] A.L. Hopkins, *Nat. Chim. Biol.*, 2008, **4**, 682.
- [9] R. Morphy *et al.*, *Drug Discovery Today*, 2004, **15**, 641
- [10] A. Cavalli *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2008, **51**, 347.
- [11] M.L. Bolognesi *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 6446.
- [12] M.L. Bolognesi *et al.*, *ChemMedChem*, 2010, **5**, 1215.
- [13] E. Nepovimova *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 8576.
- [14] K. Chalupova *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, **168**, 491.
- [15] P. Ottis, C.M. Crews, *ACS Chem. Biol.*, 2017, **12**, 892.
- [16] Y. Li, C. Zhao, B. Wei L. Wang, *bioRxiv*, 2019, 516765.

### Bifunctional Chemical Probes: Strength through Unity

Chemical biology relies on chemical probes as tools for biological investigation. Such probes should be realized by rationale approaches. Molecular hybridization strategies allow to combine two bioactive entities into bifunctional chemical probes. This approach has been widely used for studying opioid receptor heteromers, designing bivalent ligands for Alzheimer's disease and for developing PROTAC.

# SAVE

- ✓ **SAVE** 4.0 Soluzioni per l'Industria 4.0
- ✓ Sistemi di controllo (DCS, PLC, PC industriali)
- ✓ Strumentazione industriale di misura e controllo
- ✓ Interfacciamento HMI
- ✓ Sensoristica
- ✓ Quadri e regolatori
- ✓ Software per l'industria
- ✓ SCADA, telecontrollo e reti tecnologiche
- ✓ Strumentazione da laboratorio
- ✓ Valvole e attuatori
- ✓ Efficienza energetica
- ✓ Motion control
- ✓ Fieldbus e comunicazione
- ✓ IoT per l'industria

**Fiera di Verona**  
**23-24 ottobre 2019**

Organizzato da



Sponsored by



Supported by



GISI riconosce SAVE quale evento italiano di riferimento per automazione, strumentazione, sensoristica

Partner ufficiale



Registrazione gratuita per gli operatori professionali



13

edizioni di successo



7.000

operatori previsti



+200

aziende rappresentate



20

convegni plenari



+50

workshop




 MARIA PAOLA COSTI<sup>A</sup>, REMO GUERRINI<sup>B</sup>, GLAUCO PONTERINI<sup>A</sup>
<sup>A</sup>DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA, UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

MARIAPAOLA.COSTI@UNIMORE.IT

GLAUCO.PONTERINI@UNIMORE.IT

<sup>B</sup>DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE E FARMACEUTICHE, UNIVERSITÀ DI FERRARA

REMO.GUERRINI@UNIFE.IT

## IL GIOCO MOLECOLARE TRA DRUG DISCOVERY E CHEMICAL BIOLOGY

*La chemical biology è una disciplina vicina alla chimica farmaceutica strettamente connessa al processo di drug discovery mediante uno scambio di ruolo di inibitori/ligandi e probe molecolari. In tre esempi di applicazione della chemical biology-drug discovery vengono illustrati i linker per la bioconiugazione, le sonde fluorescenti in studi di interazione farmaco-recettore cellulare (target engagement) e l'indagine proteomica dei meccanismi biologici d'azione di inibitori specifici.*

### Introduzione

La chemical biology (CB) offre una piattaforma tecnologica multidisciplinare per facilitare la comunicazione tra chimici e biologi, i quali sapranno tradurre i risultati della loro collaborazione in innovazioni e scoperte.

In questo contesto, la possibilità di utilizzare conoscenze chimiche per la comprensione dei meccanismi biologici d'azione dei farmaci pone i chimici farmaceutici in una posizione privilegiata nella fase iniziale del processo di drug discovery, offrendo loro la possibilità di contribuire in modo rilevante alla risoluzione di importanti problemi biologici [1]. Mentre i concetti che stanno alla base di questi approcci sono acquisiti da tempo [2], le tecnologie sono frutto di rapido e recente sviluppo. Da sempre la ricerca scientifica utilizza molecole che provengono dallo spazio chimico-farmaceutico accessibile al fine di studiare le biomolecole e le loro funzioni; la peculiarità della CB sta nelle tecnologie adottate: esse hanno cambiato totalmente il modo di studiare le funzioni biologiche. I campi di applicazione della CB spaziano tra tecniche di target engagement, espan-

sione del codice genetico mediante amminoacidi (AA) non naturali, utilizzo di probe per lo studio e la modulazione di network metabolici cellulari per chiarire i meccanismi (chemical proteomics), studio di pattern di interazione derivati dalle scienze omiche, utilizzo di specifici probe per tecniche ottiche e di imaging (Fig. 1A) e progettazione e uso di bioconiugati. Il contributo del biofisico è importante per integrare in modo competente la CB.

Questa nota è focalizzata su tre temi in parte derivanti dall'esperienza degli Autori: le strategie di progettazione di linker per la bioconiugazione, l'utilizzo di "probe" per studi di target engagement e la activity-based proteomics, una sezione della chemical proteomics.

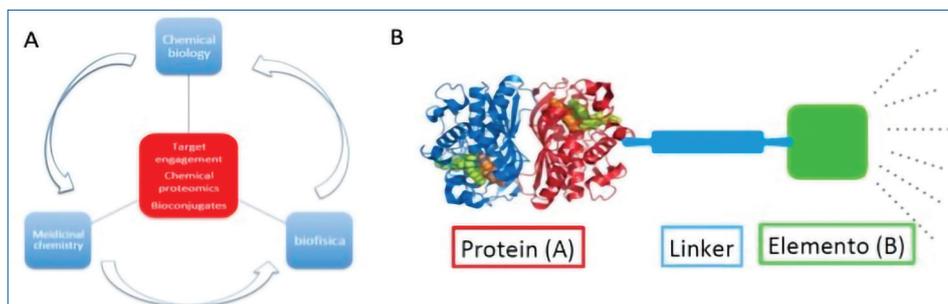
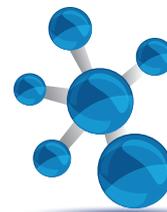


Fig. 1 - A) Integrazione della chemical biology con lo studio di inibitori, ligandi e bioconiugati per la comprensione di meccanismi biologici; B) struttura modulare di un coniugato di due entità chimiche, A e B, che hanno in genere strutture e funzioni diverse



## Strategie di bioconiugazione

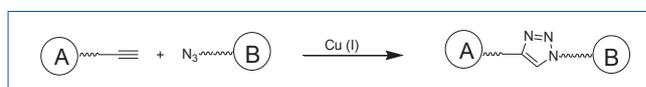
Le strategie di coniugazione spesso prevedono la costruzione di un dispositivo molecolare chimerico (Fig. 1B): il ligando/inibitore (Fig. 1, elemento (B)), con una propria funzione, è in genere legato ad un'altra unità, avente diversa funzione (in figura una proteina, Proteina (A)) tramite un linker che alle due estremità presenta gruppi funzionali specifici di ancoraggio. Sebbene gli ambiti d'utilizzo siano vari e diversi utilizzi facciano ricorso a tecnologie differenti, ligandi, inibitori e coniugati costituiscono un sottoinsieme dello spazio chimico disponibile, da cui attingere per selezionare la specifica tecnologia ed i corrispondenti composti.

Sono disponibili molte strategie per legare covalentemente in modo chemoselettivo, stabile o scindibile, una proteina ad un linker [3]. In generale per questo scopo vengono utilizzati frammenti/linker di diversa lunghezza che presentano alle estremità gruppi funzionali adeguati per l'ancoraggio di proteine. Possono essere utilizzati residui naturali, oppure amminoacidi (AA) non naturali ortogonali, che presentano funzionalità chimiche diverse da quelle degli AA classici, per garantire una reattività specifica. Gli AA più comunemente usati sono cisteina e lisina, caratterizzati da una catena laterale tiolica (-SH) e amminica (-NH<sub>2</sub>) il cui carattere nucleofilo è ampiamente sfruttato per la sintesi di bioconiugati. La chimica dei bioconiugati si basa sulla disponibilità commerciale (o sulla facile accessibilità sintetica) di molecole bifunzionalizzate con gruppi chimici dotati di reattività ortogonale ed elevata chemoselettività. In Tab. 1 sono riassunti alcuni reattivi commerciali e i relativi prodotti derivanti dalla reazione con gruppi tiolici (catena laterale della Cys) e amminici (catena laterale della Lys o parte N-terminale di proteine e peptidi). A e B rappresentano le biomolecole (proteine) o piccole molecole da coniugare.

Oltre che all'utilizzo di reagenti di crosslinking bifunzionali, la sintesi di bioconiugati può ricorrere a strategie chimiche che prevedono l'introduzione sui target di interesse di funzioni chimiche che saranno successivamente sfruttate per la bioconiugazione. Nello Schema 1 è illustrato, a titolo di esempio, l'utiliz-

Reagente	Componente A (con funzione SH)	Componente B (con funzione NH <sub>2</sub> )

Tab. 1 - Esempi di reazioni di bioconiugazione che sfruttano le catene laterali di cisteina e lisina



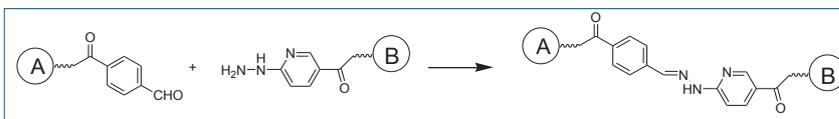
Schema 1 - Reazione di bioconiugazione tramite cicloaddizione azido-alchino Cu(I) catalizzata

zo della reazione di cicloaddizione azide-alchino (CuAAC) [4] che procede in presenza di Cu(I) ma può avvenire anche in sua assenza (il rame è tossico per i sistemi biologici), e che è stata applicata per ottenere bioconiugati *in vivo* [5].

Anche la formazione di idrazoni può essere impiegata per legare tra loro target biologici. Idrazoni sufficientemente stabili si possono ottenere facendo reagire un'aldeide aromatica con una funzione idrazinica aromatica (Hydralink technology, Schema 2). Le reazioni chimiche che portano alla formazione di cicli triazolici o di idrazoni procedono in condizioni di reazione blande e compatibili con molecole biologiche e possono avvenire solamente tra le funzioni chimiche opportunamente inserite sui due target biologici, A e B.

## Target engagement

I probe chimici sono strumenti importanti per caratterizzare funzioni biologiche di proteine e per identificare nuovi farmaci per il trattamento di patologie. Nel processo di drug discovery si identifica un target e si ricorre a tecniche computazionali per progettare molecole che sono successivamente valutate sia sul bersaglio iniziale, mediante me-



Schema 2 - Reazione di bioconiugazione tramite formazione di un idrazone aromatico

toxiche chimico-fisiche mirate allo studio dell'interazione farmaco-recettore, sia direttamente sui sistemi cellulari/tessuti, o comunque modelli in cui il recettore si trova in un ambiente più fisiologico della soluzione di un sistema ricombinante. La sequenza di passaggi indicata non garantisce che il target rispetto al quale le molecole sono state selezionate coincida con il target prevalente all'interno della cellula né che sia proprio l'interazione con questo target a mediare/scatenare la risposta biologica osservata. È dunque sempre maggiore la necessità di caratterizzare l'interazione con il target a livello intracellulare [6].

Questo è un tipico ambito di applicazione delle tecniche di chemical biology. Lo studio del target engagement richiede la progettazione del saggio *in vitro*. Questa prevede:

- 1) l'utilizzo di target ricombinanti (proteine solubili o immobilizzate su membrane, oligonucleotidi o altro);
- 2) il design e la progettazione del ligando e l'eventuale scelta delle sonde più appropriate;
- 3) il trasferimento del sistema e la messa a punto del saggio in ambiente cellulare;
- 4) la validazione su un elevato numero di ligandi (inibitori, agonisti, antagonisti).

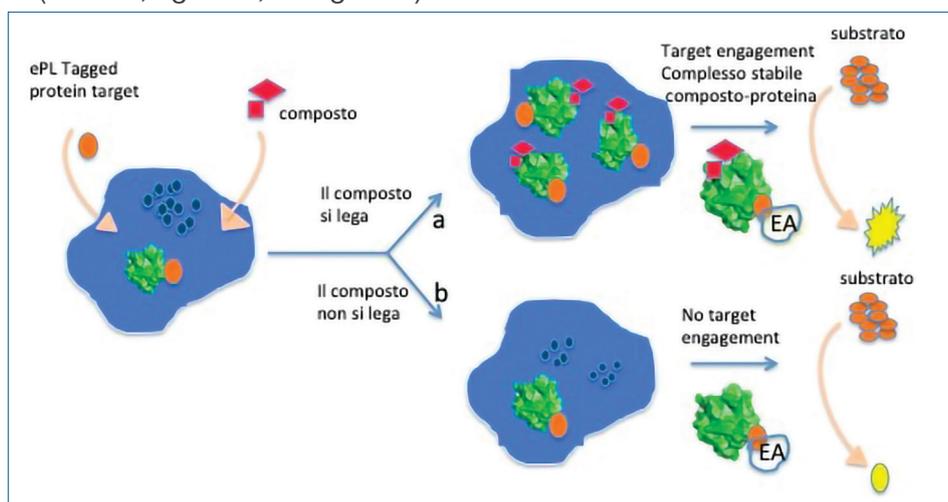


Fig. 2 - Esempio di target engagement: una proteina intracellulare è fusa con un piccolo enzima donatore di un frammento di  $\beta$ -galattosidasi ( $\beta$ -gal) definito 'enhanced ProLabel' (ePL). In seguito all'aggiunta di un composto (inibitore o agonista/attivatore) che lega il target, i livelli di proteina sono stabilizzati o alterati nelle cellule e questo cambiamento può essere monitorato misurando l'abbondanza della proteina mediante una sostanza chemiluminescente. Il reagente di rivelazione include un substrato aggiunto con un frammento di enzima accettore (EA) che si complessa naturalmente con l'ePL-tag sulla proteina target per formare un  $\beta$ -gal attivo. L'enzima accettore si attiva (EA-giallo) solamente quando la proteina target lega il composto (via a). L'enzima attivato idrolizza il substrato per generare una sostanza chemiluminescente il cui segnale riflette la formazione del complesso composto-recettore nella cellula. Se il composto non si lega, il segnale è basso (via b)

La Fig. 2 mostra un esempio di target engagement (InCELL Hunter Stabilized Compound-Protein Complex Assay Format) proposto dall'azienda Dscover X.

Le tecniche di rivelazione più utilizzate sono di tipo spettroscopico, particolarmente la fluorimetria. Infatti la fluorescenza, con le sue numerose proprietà (spettri di emissione e di eccitazione, anisotropia, decadimento temporale), la sensibilità di tali proprietà a variazioni del microambiente molecolare, e quindi dello stato di legame del probe, la possibilità di selezionare intervalli spettrali che minimizzino interferenze ottiche, la possibilità di utilizzare i valori d'intensità o di anisotropia per analisi quantitative di binding, offre uno spettro amplissimo di osservabili per il riconoscimento e la quantificazione del target engagement. Fra quelle basate sulla fluorescenza, grande rilievo hanno tecnologie che coinvolgono due fluorofori ed il trasferimento non radiativo di energia di eccitazione elettronica dall'uno all'altro in condizioni di prossimità spaziale, cioè in complessi ligando/proteina o proteina/proteina. La più nota e diffusa è la FRET (Förster Resonance Energy Transfer), attraverso la quale l'eccitazione ottica del fluoroforo donatore si manifesta nell'emissione di fluorescenza dell'accettore.

Una sua variante basata sulla bioluminescenza (BRET) non richiede eccitazione ottica ed è quindi caratterizzata da trascurabili interferenze e da ottimo rapporto segnale/rumore [7]. L'accoppiamento di varie misure fluorimetriche con la risoluzione spaziale della microscopia ottica (oggi anche in super-risoluzione, con il limite di diffrazione infranto per raggiungere risoluzioni confrontabili con le dimensioni delle biomolecole più grandi) offre la possibilità di produrre immagini sia statiche sia in movimento (real-time) che rivelano direttamente il target engagement a livello cellulare. Un'altra importan-

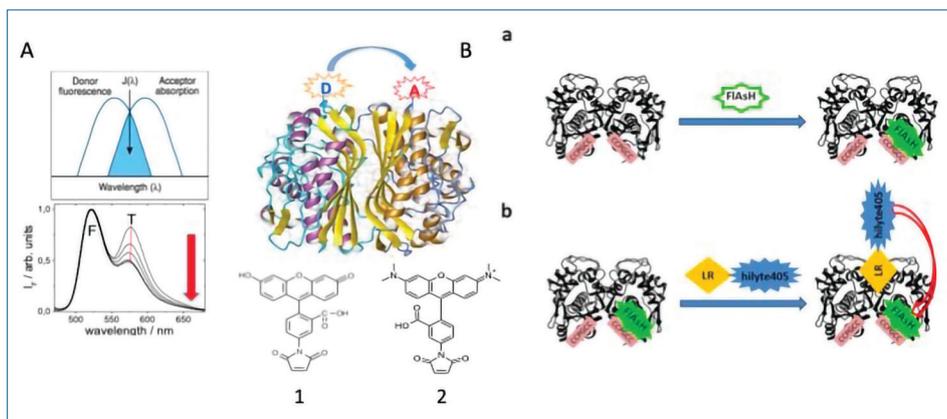
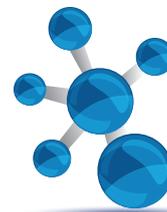


Fig. 3 - A) La proteina omodimerica timidilato sintasi viene derivatizzata alla cys43 con due sonde fluorescenti di cui una donatrice (D (1)=fluoresceina, F) ed una accettrice (A (2)=tetrametilrodammia, T). La condizione per l'osservazione di un segnale di FRET (emissione T a sinistra in basso) è che lo spettro di emissione della sonda donatrice sia parzialmente sovrapposto con lo spettro di assorbimento della sonda accettrice (spettro a sinistra in alto). Quando il dimerio si dissocia a formare i due monomeri, le due sonde si allontanano ed il segnale di FRET scompare. B) a. la proteina TS modificata col motivo tetracisteinico lega la sonda fluorescente FIAsh; b. alla cellula che contiene TS-tetracys marcata con FIAsh viene aggiunto il peptide hilyte405 che lega TS e trasferisce energia d'eccitazione alla sonda FLAsh dando origine al segnale di FRET

te famiglia di tecnologie per il riconoscimento del target engagement in cellula è basata sull'unfolding termico delle proteine e sulla stabilizzazione rispetto a tale processo derivante dal legame con un ligando. Anche qui, le diverse tecnologie si basano su diversi osservabili. Fra queste, particolare favore sta ricevendo il Cellular Thermal Shift Assay (CETSA) che, al contrario di altre tecnologie di questo tipo, non richiede sonde (è una tecnica label-free) [7].

Il ruolo della chimica in questa fase del drug discovery è nel design di molecole specifiche che possano interagire con il target. Tali molecole possono funzionare da inibitori o ligandi che modulano l'attività recettoriale (agonisti o antagonisti) oppure possono servire per lo studio di funzioni biologiche mediante interazioni specifiche con il recettore.

Nella Fig. 3 vengono riportate alcune strutture utilizzate in studi di target engagement sia su lisati cellulari sia su cellule intere vitali.

Nell'esempio descritto a sinistra (Fig. 3A) il FRET fra due sonde, la fluoresceina come donatore e la tetrametilrodammia come accettore, è utilizzato in un test per la caratterizzazione dell'equilibrio monomero-dimero della timidilato sintasi (TS). Le

trametilrodammia a 580 nm (Fig. 3A) [8]. Misure di efficienza di FRET in funzione della concentrazione totale di proteina consentono la determinazione della costante dell'equilibrio dimerio/monomero della proteina. L'osservabile consente di riconoscere il legame a TS di composti in grado di favorire la dissociazione del dimerio allontanando così le due sonde e riducendo l'efficienza di FRET.

Lo stesso approccio può essere applicato allo studio dell'interazione farmaco-recettore in cellule (FR) [9]. Nell'esempio proposto in Fig. 3, la proteina TS viene modificata alla coda N-terminale mediante l'inserimento di una sequenza tetracisteinica (CCPGCC, TC) (Fig. 3B) che lega la sonda fluoresceinica arsenicale FIAsh con alta affinità attraverso il legame dell'atomo di As di FIAsh alle quattro cisteine di TC. Un inibitore peptidico di TS (LR), che si lega all'interfaccia monomero/mono-

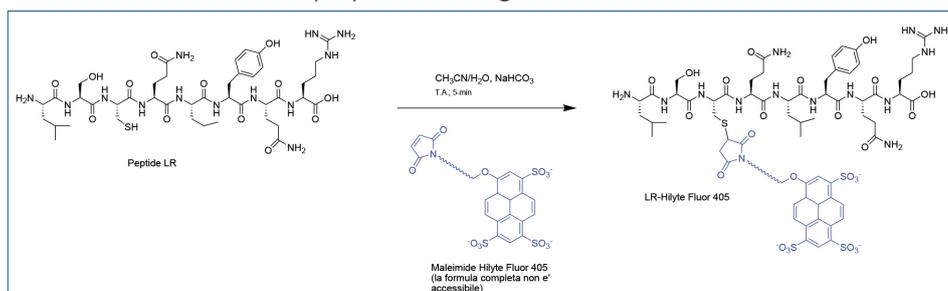


Fig. 4 - Schema della sintesi del coniugato del peptide LR-hilyte405 con la sonda hilyte405

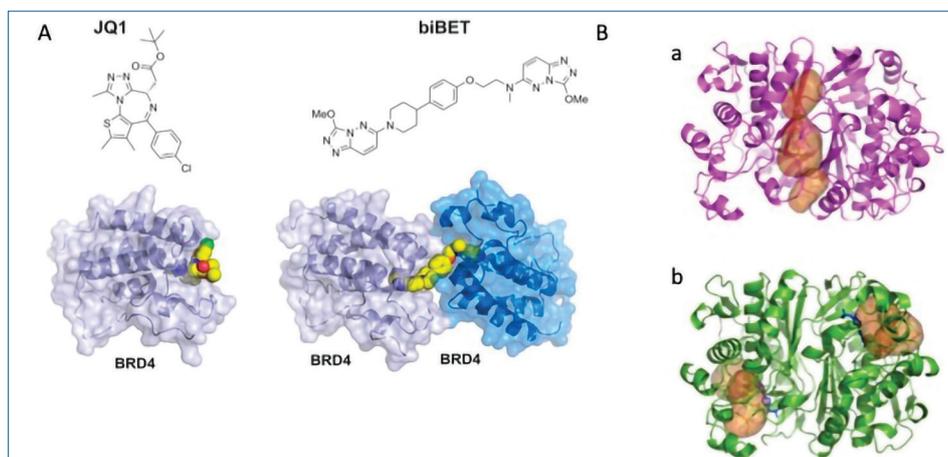


Fig. 5 - Esempio di applicazioni della CB all'indagine funzionale delle proteine: A) alcuni composti (JQ1 e biBET) che legano il dominio extra terminale (BET) della famiglia delle bromodomain proteins sono stati utilizzati sia come probe molecolari per dimostrare l'effetto di inibizione della famiglia di proteine BET che sono considerate target per cancro e infiammazione, sia per individuare inibitori da sviluppare come farmaci in progetti di drug discovery. In particolare biBET è un composto che lega due proteine target BRD4. Il modo di binding bivalente induce una potenza elevata e permette la comprensione della biologia del sistema BET/BRD4; B) strutture cristallografiche di complessi farmaco-recettore della proteina TS: a) l'inibitore si lega all'interfaccia dimerica e blocca la proteina nella forma inattiva; b) l'inibitore tradizionale si lega al sito attivo

mero della proteina con  $K_d=2 \mu\text{M}$ , viene coniugato con un probe (hilyte405) in grado di donare energia di eccitazione a FIAsh (Fig. 4). L'engagement di LR con TS, sia in lisati sia in cellule, si manifesta in un segnale di FRET consistente nell'emissione di fluoresceina per eccitazione preferenziale di hilyte405. La tecnica serve perciò per il design di saggi biochimici di spiazzamento di LR-hilyte405 da parte di composti che legano la proteina spostando l'inibitore peptidico che genera il segnale. L'emissione dello stesso peptide-hilyte405 è stato utilizzato per studiare il cammino di internalizzazione nella cellula tumorale [10].

### Indagine proteomica dei meccanismi biologici mediante probe molecolari

I probe molecolari sono stati usati per molti anni per lo studio di target farmacologici in studi di validazione per completare quanto sviluppato mediante tecniche genetiche, quali quelle di interference RNA (RNAi) oppure, più recentemente, mediante la tecnologia CRISP [11]. Le piccole molecole si legano reversibilmente e rapidamente in modo controllato alle biomolecole target e questo può essere di supporto alle tecniche genetiche. Il loro studio permette di approfondirne il meccanismo biologico e di sviluppare farmaci interessanti. Sono stati costituiti

database importanti con una collezione di probe molecolari per lo studio di diverse funzioni biologiche specifiche non promiscue; tra tali database si segnala quella dello Structural Genomics Consortium ([chemicalprobes.org](http://chemicalprobes.org)).

In Fig. 5A si osservano probe molecolari come inibitori del dominio extra terminale (BET) della famiglia delle bromodomain proteins [12]. Tali composti si sono rivelati utili per lo studio della funzione delle proteine target. Un ulteriore esempio riguarda lo studio di peptidi inibitori allosterici di TS che hanno dimostrato di essere

specifici per la proteina, come evidenziato in test su lisati cellulari in cui si osserva il sequestro quasi totale del peptide da parte della proteina target [9]. Il meccanismo di inibizione allosterico consiste nella capacità dei peptidi di legarsi alla forma inattiva della proteina (Fig. 5B, in alto) [13, 14]. Inibitori noti di TS legano il suo sito attivo (Fig. 5B in basso). Due di questi peptidi (LR e LR-D-Gln<sup>4</sup>) sono stati valutati in uno studio di proteomica label-free mediante spettrometria di massa [14]. I peptidi sono stati somministrati alle cellule di tumore ovarico e si è studiata la modulazione delle proteine cellulari indotta dai peptidi rispetto ai controlli non trattati con l'inibitore (Fig. 6a). L'analisi dei risultati è stata condotta studiando la differenza tra le proteine dei campioni controllo rispetto a quelle dei campioni trattati, sia riguardo alla presenza/assenza di alcune proteine, che riguardo alla up- o down- regolazione. Le proteine sono state selezionate mediante studi bioinformatici (Fig. 6 b,c) e alla fine il risultato è stato validato mediante analisi di Western Blot (Fig. 6d). Questo ha permesso di confermare un set di proteine che sono associate al meccanismo d'azione dell'inibitore. Mediante questi approcci possono anche essere evidenziate nuove biomolecole mai osservate precedentemente come essere implicate in certi processi biologici e, di conseguenza, viene favorita la caratterizzazione

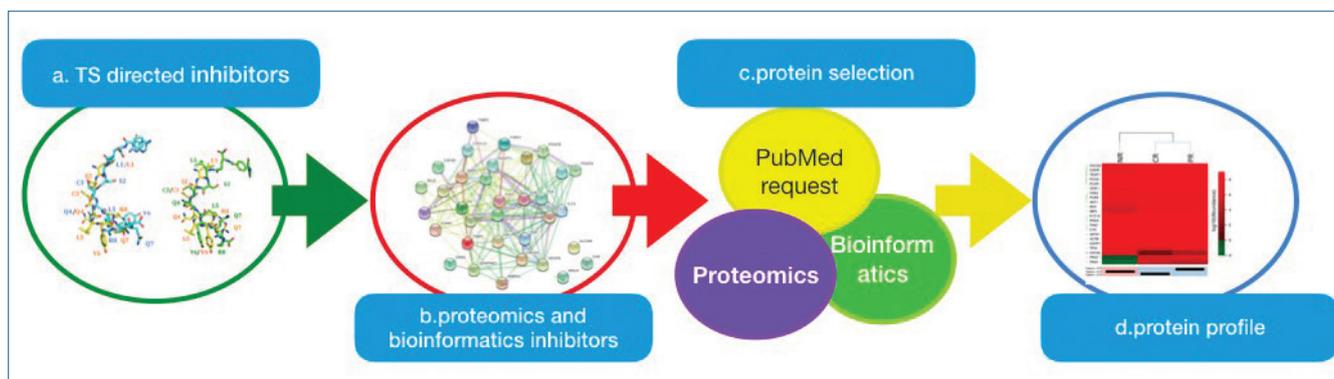
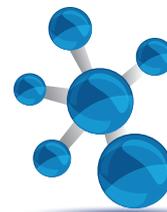


Fig. 6 - Workflow relativo al processo di studio proteomico di peptidi come modulatori allosterici di TS; a) struttura dei peptidi inibitori allosterici di TS; b) network ottenuto mediante studio bioinformatico delle proteine identificate tramite analisi di spettrometria di massa ottenuto mediante studio bioinformatico; c) selezione delle proteine; d) mappa delle proteine validate mediante Western Blot

di nuovi bersagli e ruoli biologici [1]. In Fig. 6 viene riportato il workflow relativo al processo di studio proteomico appena descritto in cui i peptidi funzionano come probe molecolari specifici per lo studio della funzione della proteina TS quando tali probe spostano l'equilibrio activeTS-inactiveTS verso la forma inattiva [14].

### Conclusioni

I campi di applicazione della CB sono molteplici e la drug discovery con le sue conoscenze e i suoi strumenti può ampliare lo spazio della comprensione dei meccanismi biologici. Allo stesso tempo la CB permette una maggiore comprensione degli effetti e dei meccanismi indotti da un farmaco e sposta la visione del chimico farmaceutico da un livello essenzialmente molecolare, focalizzato sugli aspetti di interazione farmaco-recettore/recettore-patologia, ad un livello funzionale associato a una migliore comprensione dei meccanismi e stimolando così la progettazione creativa di nuove sperimentazioni.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] L.S. Schreiber, T. Kapoor, G. Wess (Ed.), *Chemical Biology*, v. 1-3, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- [2] L.H. Jones *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2017, **16**, 285.
- [3] *Bioconjugate Techniques*, 3<sup>rd</sup> Ed., 2013, ISBN 9780123822390.
- [4] L. Liang *et al.*, *Coord. Chem. Rev.*, 2011, **255**, 2933.
- [5] J.C. Jewett *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1272.

- [6] G.M. Simon *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2014, **9**, 200.
- [7] R.B. Matthew *et al.*, *Nat. Commun.*, 2015, **6**, 10091.
- [8] F. Genovese *et al.*, *Protein Science*, 2010, **19**, 1023.
- [9] G. Ponterini *et al.*, *Sci. Rep.*, 2016, **6**, 27198.
- [10] G. Cannazza *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 10551.
- [11] B. Maji *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2019, **13**, 9.
- [12] M.J. Waring *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2016, **12**, 1097.
- [13] D. Chen *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2017, **292**, 13449.
- [14] D. Cardinale *et al.*, *PNAS*, 2011, **108**(34), E542.
- [15] F. Genovese *et al.*, *J. Proteome Res.*, 2014, **15**, 5250.

### The Molecular Game between Drug Discovery and Chemical Biology

Chemical biology is a discipline that lies near medicinal chemistry, deeply involved in the drug discovery process through the interplay between inhibitors/ligands and molecular probes. We here describe three examples of chemical biology-drug discovery, namely, strategies in the design of linkers for making bioconjugates, use of fluorescent probes in drug/target engagement investigations and application of activity-based proteomics, to the investigation of the biological mechanisms of action of specific inhibitors.



EDUARD R. FELDER  
NERVIANO MEDICAL SCIENCES  
NERVIANO (MI)  
PRESENT ADDRESS:  
DIMSARO SRL, MENDRISIO (CH)  
EDUARD.FELDER@GMAIL.COM

# ANTITUMORALI VIA SONDE FARMACOLOGICHE

*Con l'uso sistematico di agenti antitumorali altamente profilati (principi attivi di farmaci, molecole guida di precedenti progetti di ricerca oncologica) si possono sondare i contesti di sensibilità di cellule tumorali e valutare, fin dalle prime fasi di ricerca, le opportunità e necessità di colpire combinazioni di bersagli farmacologici per agire al meglio su patologie complesse e resistenti.*

## La sfidante complessità dei meccanismi multifattoriali delle patologie oncologiche

Il cancro rappresenta una sfida formidabile per la salute pubblica nella società moderna. Il progresso verso terapie farmacologiche risolutive è macchinoso, frammentato e più lento delle aspettative. Essendo il cancro una condizione patologica di proliferazione cellulare incontrollata che insorge nelle più svariate forme e modalità, non stupisce che solo farmaci drasticamente citotossici abbiano effetti ad ampio spettro. Ne consegue un'elevata tossicità anche a livello sistemico che limita fortemente il numero di trattamenti e le possibilità di eradicare con alti dosaggi cellule tumorali residue. D'altro lato, la buona tollerabilità di farmaci mirati ad un unico bersaglio si paga con un raggio d'azione più ridotto, efficace su poche forme tumorali.

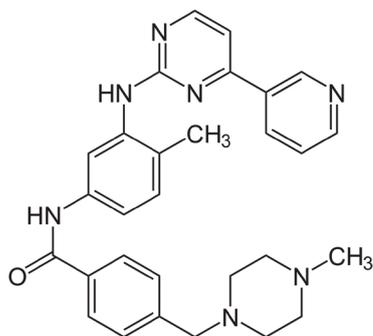
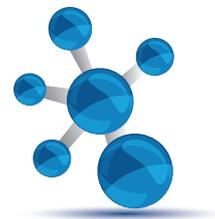
Inevitabilmente la ricerca oncologica deve porsi l'obiettivo di sviluppare farmaci su misura per ogni contesto tumorale, frammentando le risorse e sfidando la sfavorevole economicità degli approcci. La complessità del problema risiede non solo nella molteplicità delle patologie oncologiche, ma anche nel fatto che spesso il meccanismo cancerogeno è multifattoriale e irrobustito da vie alternative in grado di sopperire all'eventuale cancellazione specifica di un singolo fattore di proliferazione. Sono una minoranza i tumori in cui esiste un bersaglio molecolare chiave da cui il tumore dipende in modo totale e duraturo. Comprensibilmente, quelli sono i

contesti che l'industria farmaceutica ha dapprima puntato a risolvere con farmaci mirati, ottenendo successi incoraggianti. Alcuni tumori ematologici possono in effetti derivare da una singola mutazione, ma purtroppo la maggior parte delle neoplasie maligne partono da alterazioni plurime.

## Trovato il primo bersaglio, si cercano aperture su ulteriori fronti

Un pioniere degli antitumorali mirati è l'inibitore della Bcr-Abl tirosin chinasi Imatinib (Gleevec®), frutto della ricerca farmaceutica industriale di Novartis, farmaco d'elezione per la cura della leucemia mieloide cronica (CML) e della leucemia linfoblastica acuta (ALL). Queste forme di tumore hanno origine da un'alterazione genetica denominata *Philadelphia positive* (Ph+). Con un interscambio di sequenze fra due cromosomi si forma un gene ibrido BCR-ABL che codifica una tirosin chinasi che, oltre ad essere un marcatore specifico della malattia, è un elemento determinante del meccanismo patofisiologico. Imatinib è un derivato amminopirimidinico ottimizzato razionalmente avvalendosi di librerie chimiche e analisi cristallografiche di complessi proteina-legante. La molecola blocca l'attività enzimatica e i suoi deleteri effetti proliferativi e antiapoptotici che si producono a valle su diversi pathway.

Da un lato lo sviluppo di Imatinib è un classico esempio di approccio vincente basato su design razionale applicato ad un preciso target biologi-



La molecola dell'Imatinib

co. D'altra parte, lo stesso farmaco, arricchito di ulteriori dati acquisiti nel corso della pratica clinica, documenta quanto possano contribuire allo spettro di indicazioni ed efficacia ulteriori attività farmacologiche opportunisticamente presenti, seppur inizialmente non incluse nel concetto di disegno razionale. Le attività residue di inibizione di PDGFR e Kit, non rimosse durante l'ottimizzazione della selettività, sono determinanti per rendere la molecola efficace in un secondo ambito (in malattie mieloproliferative croniche) e in una terza indicazione (nei tumori stromali gastrointestinali GIST). Un altro aspetto negativo di profili squisitamente selettivi è il rischio di selezionare in corso di trattamento mutazioni che preservano l'attività patogena dell'unico bersaglio nel mirino e che al contempo ne distruggono l'affinità di legame al farmaco. In effetti, con l'insorgere di forme di CML resistenti, la ricerca si è concentrata sullo sviluppo di inibitori capaci di legare il target nonostante le mutazioni che impediscono l'azione di Imatinib.

Le esperienze in oncologia clinica hanno dunque evidenziato sia le problematiche di agenti che colpiscono molti bersagli ad ampio spettro, efficaci ma tossici, che quelle di composti molto selettivi, efficaci in particolari patologie con meccanismo specifico, ma prони alla perdita di attività di fronte a mutazioni del bersaglio e di fronte a patologie capaci di regolare e adattare alla pressione selettiva i meccanismi di proliferazione tumorale. Ciò non toglie che per ogni molecola caratterizzata per meccanismo di azione, sia essa un farmaco approvato oppure un composto di sviluppo, è ipo-

tizzabile un utilizzo come sonda farmacologica per studiare e validare i ruoli di nuovi bersagli molecolari in contesti oncologici complessi. Gli aspetti più recenti di questo concetto riguardano la sistematicità dei metodi e l'accesso ad ampi volumi di dati, generati in proprio o recuperati da letteratura, preziosi per contestualizzare il ruolo di un target nei modelli di malattia e generare ipotesi terapeutiche. Questa aumentata attenzione ai composti sonda si spiega inoltre con la comprovata fragilità delle analisi meccanicistiche basate unicamente su correlazioni dirette tra il knockdown RNAi di un gene e l'identificazione di un potenziale target farmacologico. L'effetto della maggior parte dei farmaci non può essere replicato da un RNA inibitorio, dato che spesso il farmaco interferisce con bersagli multipli o inibisce un singolo dominio di una proteina multidominio.

#### Oltre a grandi collezioni da screening, curate selezioni di sonde farmacologiche

Le tipiche attività iniziali di progetti alla ricerca di nuovi principi attivi si rivolgono allo screening di ampie collezioni di composti, sia di origine interna all'organizzazione (campionature di archivi), sia di origine esterna (da cataloghi o da accesso privilegiato in partnership). Lo screening fornisce le prime indicazioni di molecole attive evidenziando chemotipi privilegiati, aiutando a definire farmacofori rilevanti su cui costruire programmi di ottimizzazione e innovazione.

In oncologia, l'apertura verso approcci meno lineari si è resa necessaria per i limiti di efficacia e di prospettiva clinica dei composti più selettivi rispetto a trattamenti combinati o con composti a doppia o tripla attività intrinseca [1].

Il presente articolo illustra alcuni principi di studio sistematico con composti sonda, mettendo in evidenza sviluppi coordinati in partnership di condivisione di dati ed esemplificando due progettualità che vedono un forte coinvolgimento di Nerviano Medical Sciences, realtà industriale che ha radici nella tradizione italiana della ricerca contro il cancro, alla quale si devono farmaci di valore assoluto, quali la doxorubicina (Adriamicina) e l'exemestane (Aromasin).

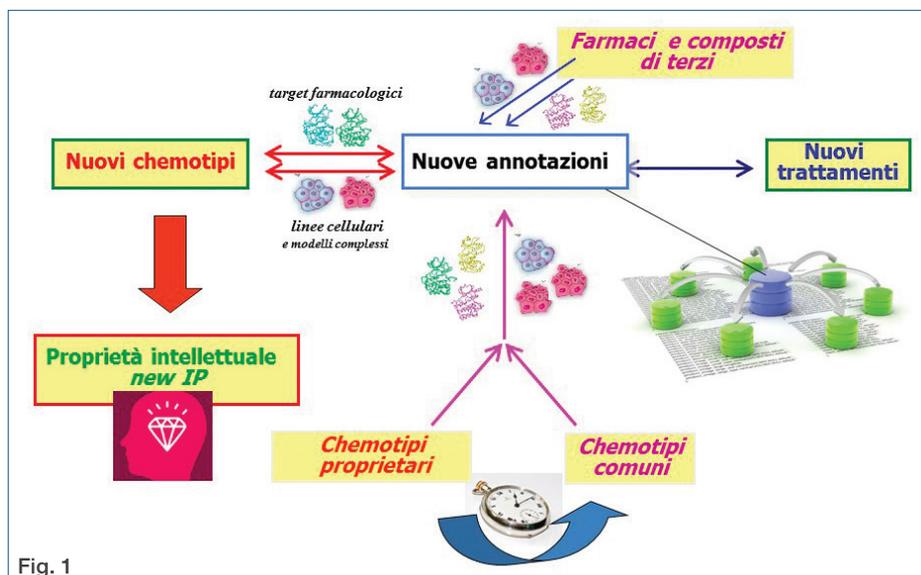


Fig. 1

## Collezioni di composti aperte a pubblica condivisione in fase pre-competitiva

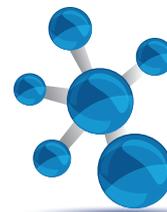
Oggi giorno composti altamente selettivi sono viepiù sfruttati come sonde farmacologiche. Tra questi vi sono farmaci già approvati, ma anche composti di ricerca che non hanno completato l'intero sviluppo clinico. Sono collocati all'interno di collezioni assemblate per lo screening e sono tanto più utili per la dissezione di meccanismi tumorali della cellula, quanto più ricchi di dati pregressi misurati su vari target farmacologici. Nello studio dei meccanismi di una patologia, più che la numerosità delle sonde è importante la qualità, la diversità e la numerosità dei dati. Perfino l'originalità dei composti e la proprietà intellettuale sono fattori inizialmente non imprescindibili. Allo stato dell'arte, un'unità di ricerca farmaceutica ha i mezzi per trasformare "hits" (le molecole attive di primo impatto in un progetto) in nuove serie di molecole diverse, proprietarie e ottimizzabili. Avvalendosi di tecniche, quali la sostituzione di farmacofori con introduzione di gruppi bioisosteri, la sintesi di molecole chimere, la sostituzione di scaffold con ritenzione dell'orientamento dei farmacofori, diventano realizzabili nuove entità chimiche brevettabili (Fig. 1), adatte a lanciare un programma di *drug discovery*.

Risale all'anno 2005 il lancio da parte del NIH (National Health Institute, USA) di un pionieristico programma di pubblico accesso alla capacità di screening su larga scala di centinaia di migliaia di molecole con proprietà chimico-fisiche tipiche di

composti farmacologicamente attivi (MLP, Molecular Libraries Program), gestite con logistica centralizzata dal Molecular Libraries Small Molecule Repository, MLSMR. Da allora il MLPCN (Molecular Libraries Probe Production Centres Network) è parte integrante del MLP e consiste in un consorzio nazionale di laboratori che produce composti sonda da aggiungere alla collezione e da utilizzare nelle Life Sciences. Coincide con l'inizio di questo ambizioso programma la pubblicazione dell'autorevole editoriale di R. Morphy che sottolinea il valore di saper gestire e modulare le attività collaterali di composti a molteplice azione (polifarmacologia), optando per ottimizzazioni di "design in" oppure "design out" per rinforzare o indebolire tali attività a dipendenza delle proprietà di base delle molecole guida [2].

In Europa è stato creato analogamente il JECL (**Joint European Compound Library**) con un nucleo di oltre 321.000 composti provenienti dagli archivi di sette società farmaceutiche. Il JECL è una componente principale della ELF (European Lead Factory), la quale ha avviato nel 2015 uno sforzo collaborativo quadriennale di estensione con ulteriori 200.000 composti (Public Compound Collection PCC). Con un consorzio di dieci gruppi accademici e sei PMI l'espansione a circa 500.000 composti sarà raggiunta entro il 2019.

Per quanto riguarda la grande famiglia delle chinasi, enzimi regolatori di ogni trasformazione tumorale e rilevanti anche in altre aree terapeutiche, costruire una collezione di centinaia di sonde altamente selettive richiede anni di sforzi e una programmazione coordinata. L'azienda GlaxoSmithKline ha fatto da apripista con PKIS (Published Kinase Inhibitor Set), un insieme di 367 inibitori di chinasi distribuito a collaboratori accademici come strumento di pubblico accesso. È stato utilizzato per identificare i punti di partenza dello sviluppo di sonde per le chinasi orfane e studiarne il ruolo in saggi fenotipici. I dati di annotazione del PKIS in oltre 200 saggi sono stati messi in rete su **ChEMBL** [3]. Aziende quali



Pfizer e Takeda hanno sposato questo concetto di condivisione pre-competitiva contribuendo a loro volta con composti e dati [4]. Il prossimo obiettivo, con l'aiuto dell'intera comunità scientifica, è l'espansione a mille inibitori di chinasi per coprire ogni componente dell'intero chinoma, formando un set chemogenomico completo (KCGS). I composti avranno il profilo più selettivo possibile e saranno a disposizione per interrogare la biologia che governa i processi patologici di interesse farmaceutico e comprendere quali chinasi inibire per quale indicazione. La chemogenomica si integra con altri approcci, quali le inibizioni di espressione con RNAi o per manipolazione CRISPR-Cas9 mediata [5].

### La ricerca di target dominanti per la proliferazione di cellule tumorali

Storicamente, gran parte dei farmaci furono scoperti con l'osservazione di attività in cellule o in animali. In mancanza di metodologie moderne di biologia molecolare, il loro meccanismo d'azione talvolta rimaneva incompreso o si chiariva a distanza di anni. Con l'avvento delle tecniche di screening biochimico ad alta portata, a partire dagli anni Novanta il flusso di lavoro della *drug discovery* ha posto in capo al processo la comprensione dettagliata dell'interazione molecolare tra il potenziale farmaco e il bersaglio farmacologico (enzima, recettore, messaggero) in un contesto *in vitro* "indisturbato" da altri fattori. Il protocollo prevede che i leganti più performanti siano poi sottoposti a conferme di bioattività in sistemi di crescente complessità, dal test cellulare alla misurazione di stabilità e biodisponibilità, fino alle prove di efficacia in modelli *in vivo*. Nell'ultimo decennio, a questa mappa di percorso si affianca e si integra lo screening basato sul fenotipo. Con uno screening cellulare di media complessità che misura effetti biologici di più alto profilo, si pone fin

dall'inizio l'attenzione su molteplici proprietà che una molecola candidata deve possedere, in compatibilità con l'intero contesto cellulare di barriere fisiche, di vie metaboliche e di trasduzione. Questo approccio punta ad una veloce analisi delle potenzialità farmacologiche dei composti e si affida alle tecnologie più recenti per chiarire il meccanismo d'azione dei composti più interessanti. Lo screening basato sul fenotipo è particolarmente apprezzato in oncologia e in genere si applica su molteplici linee cellulari per avere maggiori garanzie di ricapitolare le caratteristiche di un tipo di tumore riscontrato nei pazienti e aumentare la capacità predittiva rispetto a futuri risultati in clinica.

Tra i numerosi metodi a supporto della ricerca di nuovi target farmacologici validati, qui scegliamo di soffermarci sulla sequenza operativa a valle dello screening fenotipico, delineata in Fig. 2, secondo uno schema applicato presso Nerviano Medical Sciences.

Si parte con lo screening di una linea cellulare in formato piastrato, utilizzando linee "annotate", di cui già si ha un quadro dei livelli di espressione di diversi target e delle vie di trasduzione attivate. I composti utilizzati sono una selezione di potenti e specifici inibitori di chinasi, di agenti di alto profilo e di farmaci noti che nell'insieme coprono oltre 400 target e servono a sondare la sensibilità delle linee cellulari. Il saggio identifica hits, la cui potenza antiproliferativa è quantificata con valori di IC50.

I migliori inibitori sono quindi scelti per ulteriori caratterizzazioni biochimiche e cellulari. In primo luogo, si studia il profilo di selettività di inibizione

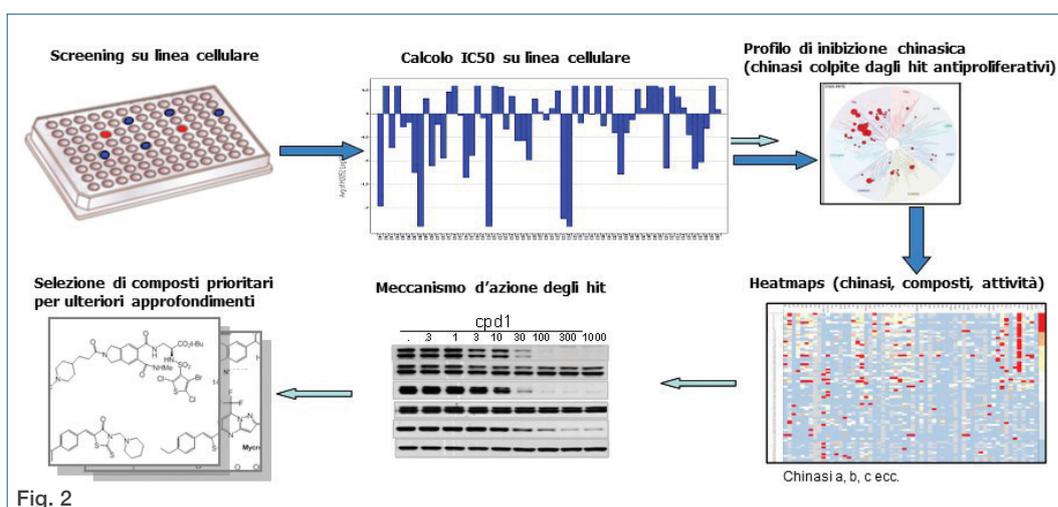
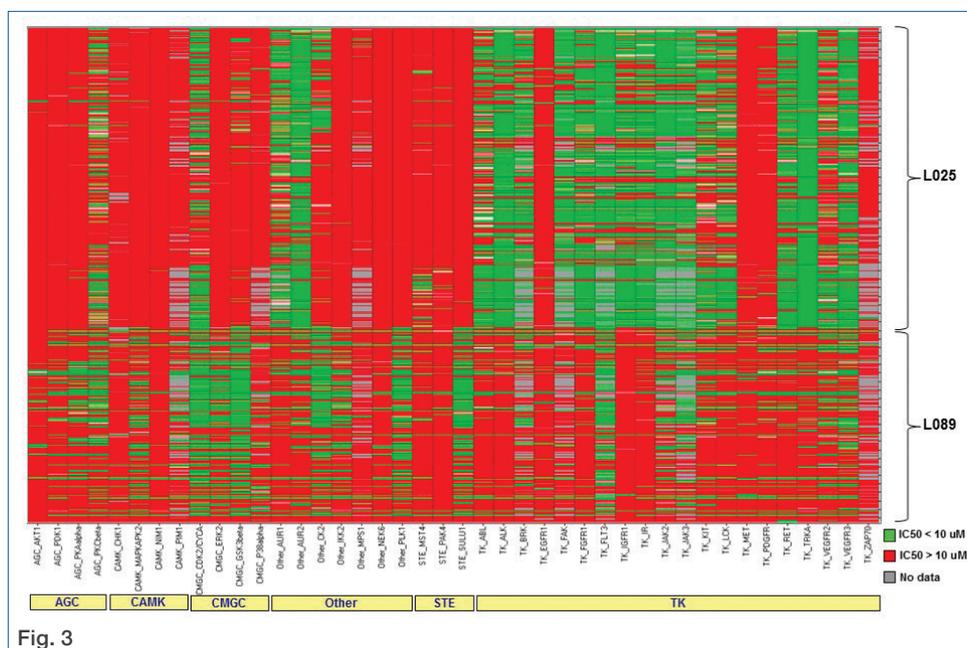


Fig. 2



chemotipo (libreria) o somiglianza strutturale. L'attività biologica è codificata per colore (Fig. 3). Ogni colonna rappresenta una singola chinasi e ogni riga un singolo composto. I valori della mappa spaziano da  $IC_{50} < 10 \mu M$  (verde, attivo) a  $IC_{50} > 10 \mu M$  (rosso, non attivo). Si distingue con facilità, la notevole affinità della libreria L025 per i target tirosin chinasi (TK). Anche le chinasi Aurora, collocate nelle prime due colonne del gruppo "Other", rispondono molto bene a questo chemotipo.

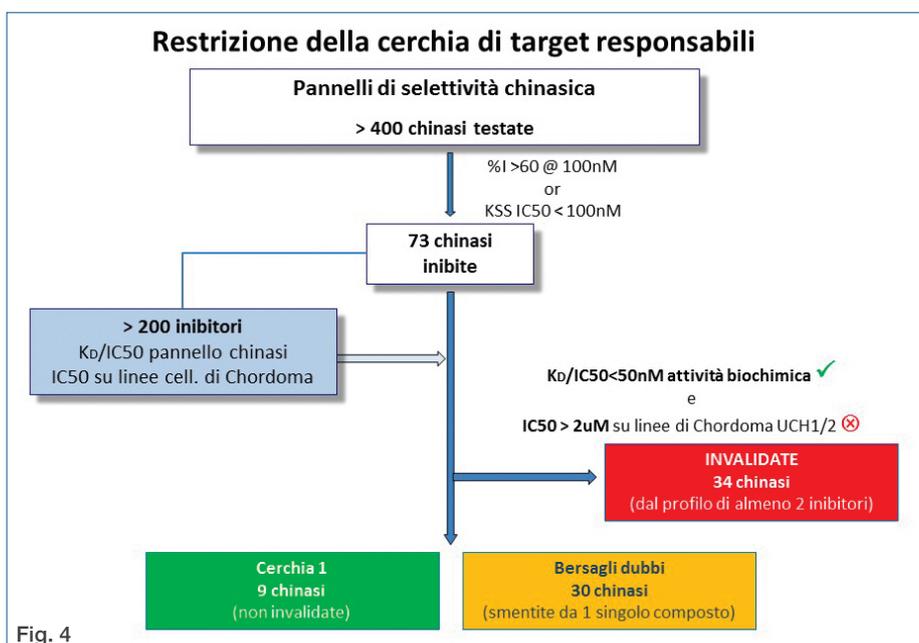
testandole nel pannello che include un centinaio di chinasi rappresentative. Ove indicato, si espande la valutazione su un pannello di massima dimensione fornito da servizi specializzati. I dati biochimici sono poi incrociati con i risultati dell'attività inibitoria cellulare e con dati pubblici per ottenere le informazioni che servono a formulare ipotesi di target coinvolti. Si eseguono inoltre caratterizzazioni genomiche a livello di DNA/RNA per identificare bersagli sovraespressi o attivati.

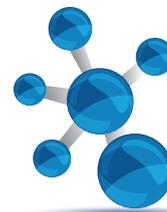
Interpretando l'insieme dei dati, includendo la lettura di rapporti tra strutture e attività dei leganti, si selezionano alcuni composti guida da sottoporre a studi di meccanismo d'azione (Western blot) e ai programmi di espansione chimica alla base di ogni ottimizzazione e costruzione di posizioni brevettuali.

Un'operazione chiave di questo processo consiste nella compilazione di *heatmaps*, rappresentazioni multifattoriali in cui si raggruppano i target (le chinasi) per famiglia e sottofamiglia. Gli identificativi dei composti sono allineati per

## Sonde e bersagli del tumore cordoma

I cordomi sono tumori ossei rari per i quali ancora manca una terapia farmacologica efficace. Esprimono diversi recettori di tirosin chinasi attivati. I risultati clinici con inibitori sono però rimasti modesti e, di conseguenza, si ipotizzano meccanismi tumorali più complessi. Con l'obiettivo di identificare target farmacologici adatti allo sviluppo di un trattamento clinico, nell'ambito di una collabo-





razione tra aziende la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori e la Chordoma Foundation, Nerviano Medical Sciences hanno contribuito anche con un approccio chemogenomico. I risultati salienti della collaborazione, riportati recentemente [6, 7], hanno ricevuto l'attenzione dei clinici e portato a primi studi su pazienti affetti da cordoma in stadio avanzato e metastatico. Uno screening cellulare, condotto a Nerviano, aveva identificato il farmaco Afatinib, già approvato per uso clinico in pazienti con tumore al polmone, come l'unico inibitore di EGFR attivo sulle principali linee cellulari di cordoma, e l'unico in grado di degradare EGFR e "brachyury", un fattore di trascrizione embrionale fondamentale per la crescita dei cordomi. Qui illustriamo il procedimento chemogenomico applicato nella parte iniziale del progetto, mirato a restringere la cerchia dei target responsabili della crescita tumorale (Fig. 4).

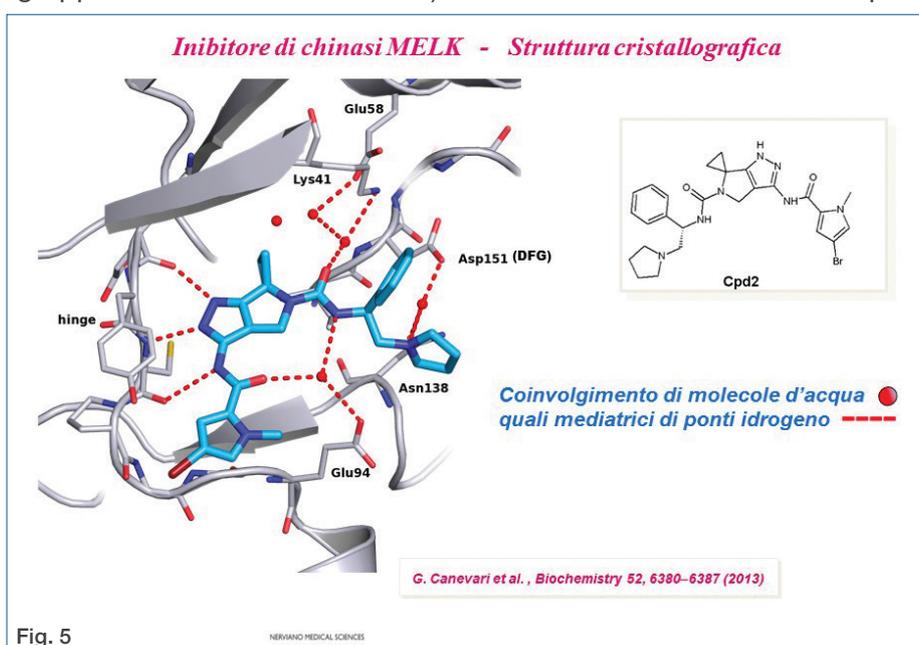
I dati di attività anti-proliferativa sulle linee di cordoma UCH-1 e UCH-2 sono stati incrociati con i dati di inibizione enzimatica di chinasi. L'analisi ha permesso di invalidare l'importanza di chinasi inibite da composti sonda fortemente attivi sulle cellule, ma al contempo anche inibite da altri composti sonda risultati inattivi sulle linee di cordoma. Da una prima cerchia di 73 chinasi inibite, emerse dai pannelli comprendenti oltre 400 chinasi, è stato quindi possibile escludere un gruppo di 34 chinasi, per ciascuna delle quali esistono almeno due inibitori di riferimento molto potenti, ma poco o per nulla attivi sulle linee di cordoma (con soglia  $IC_{50} > 2 \mu M$ ). Possiamo ipotizzare che se una chinasi è inibita potentemente da un composto che ha attività marginale sulle linee di cordoma, tale chinasi non abbia un ruolo rilevante sull'attività proliferativa delle stesse. Tra le rimanenti è stato quindi identificato un gruppo di 30 chinasi dubbie, smentite dai dati di un solo inibitore. Questo gruppo non può essere escluso con la stessa confidenza del primo,

vista la mancanza di una conferma del razionale tramite un secondo composto.

Con il cerchio ristretto a nove chinasi, per le quali non esistono dati contraddittori tra l'attività di inibizione sull'enzima e l'attività antiproliferativa, nella fase successiva sono seguite le necessarie analisi di qPCR su RNA da linee di cordoma per quantificare l'espressione ed eliminare le chinasi non espresse dai modelli di meccanismo.

### Un atlante di azioni farmacologiche antitumorali

La diffusione di strutture di molecole organiche, di dati di attività biologica, di azioni farmacologiche e di tutto ciò che produce annotazioni di interesse per la *drug discovery* sta assumendo dimensioni vastissime. Particolare riguardo deve però essere dedicato alla qualità delle informazioni, non solo per quel che attiene ai valori misurati, ma anche alla scelta dei modelli e alla verificabilità. Una panoramica di banche dati, agevolmente consultabile online, si trova sul sito di [DrugBank \[8\]](#). DrugBank contiene informazioni su farmaci e bersagli farmacologici. Essendo sia una risorsa bioinformatica che chemoinformatica, DrugBank combina dati chimici, farmacologici e farmaceutici dei principi attivi con informazioni complete sui relativi target (sequenza, struttura, ruoli e collocazione nelle vie di trasduzione). Nell'ambito delle chinasi è stato pub-



blicato recentemente un lavoro multicentrico coordinato dal Politecnico di Monaco di Baviera con partecipazione di Nerviano Medical Sciences. In questo studio Klaeger *et al.* hanno eseguito, usando una tecnologia chimico-proteomica innovativa basata sulla spettrometria di massa, un'analisi completa di 243 inibitori di chinasi già approvati per uso terapeutico o in studi clinici [9]. Invece di testarli usando enzimi prodotti e modificati geneticamente, gli scienziati hanno lavorato su prelievi di pazienti, analizzando l'intero contenuto cellulare di leucemie e di tumori solidi in risposta agli inibitori, così preservando la presenza del contesto patofisiologico della cellula. In questo modo è stato mappato sistematicamente lo spettro dei partner di legame molecolare di ogni farmaco, rimanendo al contempo molto più vicini alla biologia del tumore rispetto ad analisi biochimiche o di linee cellulari. I dati hanno un potenziale di lettura e interpretazione molto vasto che ricercatori e oncologi clinici possono utilizzare in libero accesso per sviluppare ipotesi di nuove applicazioni di farmaci già esistenti o di nuovi farmaci con profili d'azione integrativi, non coperti dall'attuale offerta a disposizione del medico. Un esempio evidenziato in questo studio riporta che in un'analisi retrospettiva di sopravvivenza di una coorte di 375 pazienti la chinasi MELK è stata identificata quale biomarcatore di prognosi infausta in alcuni tipi di carcinoma polmonare. I ricercatori di Nerviano Medical Sciences hanno determinato la struttura molecolare precisa di diversi complessi di inibitori di MELK, creando la base di future ottimizzazioni (Fig. 5) e stimolando rinnovato interesse per un target parzialmente screditato da infruttuosi tentativi precedenti di trovare un contesto in cui agisse da unico "driver" (fattore trainante) di carcinogenesi.

## Conclusioni

Scoprire i meccanismi contorti di patologie complesse, comprendere a fondo la biologia del cancro, evitare le trappole di interpretazioni semplicistiche nella lettura dei dati, sono tutti obiettivi il cui inseguimento è gratificante lungo tutto il percorso, a partire dalle prime ipotesi del ruolo di nuovi target fino a definirne la concreta rilevanza clinica.

La cura dei pazienti con nuovi farmaci più efficaci e tollerabili non può tuttavia attendere una visione

completa dei mezzi e dei modi con cui funziona il cancro. È quindi stato necessario includere nella sfida un cambio di passo. Le aree critiche riguardano la continuità di efficacia, l'ampiezza di indicazioni sensibili e la selezione di pazienti guidata dalla diagnostica con biomarcatori. Oltre ai programmi di ricerca si complicano lo sviluppo farmaceutico e clinico. Le combinazioni con terapie a base di anticorpi e con modulatori della risposta immunitaria sono approcci già inseriti nelle moderne strategie antitumorali.

Nonostante le sfide all'orizzonte possano intimorire per la mancanza di soluzioni semplici e rapide, fa ben sperare la risposta del mondo della ricerca, che si sta organizzando adeguatamente ad affrontarle puntando maggiormente sulle tecnologie, la condivisione dei dati e le collaborazioni multicentriche.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] A. Zachary *et al.*, *Nature Reviews Cancer*, 2010, **10**, 130.
- [2] R. Morphy, Z. Rankovic, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 6523.
- [3] D.H. Drewry *et al.*, *Curr Top Med Chem.*, 2014, **14**, 340.
- [4] D.H. Drewry *et al.*, *PLOS ONE*, 2017, **12**, 8.
- [5] F.M. Behan *et al.*, *Nature*, 2019, Apr, 10, doi: [10.1038/s41586-019-1103-9](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1103-9), [Epub ahead of print].
- [6] P. Magnaghi *et al.*, 5<sup>th</sup> Int. Chordoma Res. Workshop, 2016.
- [7] P. Magnaghi *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 2018, **17**, 603.
- [8] D.S. Wishart *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 2017, Nov. 8, doi: [10.1093/nar/gkx1037](https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037).
- [9] S. Kläger *et al.*, *Science*, 2017, **358**, 1148.

### Antitumorals via Pharmacological Probes

With the systematic use of highly profiled antitumor agents (active ingredients of drugs, lead molecules of oncological research projects) it is possible to probe the sensitivity context of tumor cells and to evaluate early on the opportunities and necessity of hitting combinations of drug targets in order to treat complex and resistant diseases effectively.



# SOCE: EMERGE UN NUOVO TARGET TERAPEUTICO DAL “CALCIUM TOOLKIT” DELLA CELLULA

*Un meccanismo emerso di recente come parte del “calcium toolkit” della cellula è il SOCE, che consiste nell’ingresso di calcio dall’esterno a seguito dello svuotamento del reticolo endoplasmatico. La scoperta di small molecules che modulino questo evento cellulare e le proteine coinvolte è di importanza cruciale, sia per la miglior comprensione del ruolo fisiopatologico del SOCE, ancora poco conosciuto, sia per lo sviluppo di nuove terapie farmacologiche.*

## Il calcio, un trasduttore universale e versatile

Pur essendo un semplicissimo ione, il calcio è responsabile del corretto funzionamento di ogni cellula poiché, direttamente o indirettamente, tutti o quasi tutti i processi cellulari dipendono dal calcio. Nella cellula, infatti, il calcio funge da messaggero universale, tanto da essere protagonista della sua nascita, della sua crescita e, paradossalmente, della sua morte [1]. Per citare un esempio, nei mammiferi la fertilizzazione dell’uovo da parte dello spermatozoo scatena un’oscillazione di calcio che, persistendo per ore, media e trasmette tutti i segnali coinvolti nella divisione cellulare. Al tempo stesso, è un’alta concentrazione di calcio a indurre la morte cellulare, sia essa per necrosi o apoptosi. Ma il calcio non si limita ad essere un segnale di vita e di morte e controlla, a seconda della cellula, l’apprendimento, la memoria, la contrazione muscolare, il metabolismo e la trascrizione cellulare, il rilascio di neurotrasmettitori e tanto altro ancora.

Che cosa rende questo ione così universale e versatile da poter regolare così tanti e diversi processi cellulari? E perché è stato scelto proprio il calcio come trasduttore quando ad esempio il magnesio era di gran lunga più abbondante nel brodo primordia-

le? La risposta a queste domande risiede nella sua spiccata flessibilità. I segnali associati al calcio sono incredibilmente versatili in termini di spazio, tempo e ampiezza [2]. Per esempio, l’impulso può generare una risposta di micro o millisecondi, oppure può durare fino ad alcuni minuti, generando un’onda di calcio che si propaga ai diversi bersagli nella cellula. Questa versatilità nasce dal fatto che centinaia di proteine regolano questi segnali e che, all’interno di questo vasto repertorio, ogni tipo di cellula combina e assembla (*mix and match*) queste proteine, costruendosi il proprio *calcium toolkit* specifico per controllare quel determinato processo fisiologico (Fig. 1) [3]. In più, le sue proprietà chimico-fisiche (e.g. valenza,

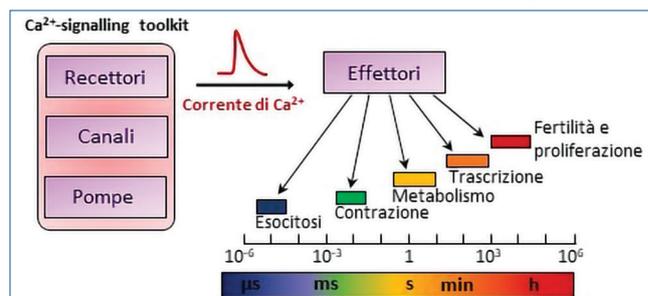


Fig. 1 - *Calcium toolkit* ed effetto mediato dal calcio alle diverse concentrazioni

raggio ionico, polarizzabilità, energia di solvatazione, raggio dello ione solvatato) gli conferiscono una chimica di coordinazione molto flessibile in termini di numero di siti (da 6 a 12), di lunghezza e di angoli di legame, e quindi adattabile anche a siti di legame con geometria irregolare, come quelli di molecole complesse come le proteine, i cosiddetti *EF-hand motif* [4].

La concentrazione di calcio è molto alta nell'ambiente extracellulare e negli organelli (in particolar modo nel reticolo endoplasmatico), mentre è estremamente bassa nel citosol. Questa scelta, oltre a garantire il *calcium signalling*, è stata, agli albori, una necessità evolutiva dettata dalla concomitante identificazione del fosfato come fonte energetica principale della cellula. I sali di calcio fosfato, a differenza di quelli del magnesio, hanno una ridotta solubilità nell'ambiente cellulare e, tendendo a precipitare, renderebbero impossibile l'utilizzo del fosfato come fonte energetica [4]. Le cellule sono quindi state costrette a mantenere livelli citosolici nanomolari di calcio e il *calcium signalling* altro non è che impercettibili oscillazioni della concentrazione di questo ione, che proviene o dall'esterno - attraverso i canali della membrana cellulare - o dall'interno - ovvero dal reticolo endoplasmatico (ER). Mentre nelle cellule eccitabili, come i neuroni o le cellule muscolari, il principale meccanismo di ingresso è rappresentato dai canali voltaggio-dipendenti, nelle cellule non eccitabili esiste un meccanismo, ancora poco conosciuto, ma che si sta consolidando in questi anni come un promettente target terapeutico. È il SOCE, acronimo che sta per *Store-Operated Calcium Entry*, ovvero quell'ingresso di calcio attraverso la membrana cellulare conseguente allo svuotamento del reticolo endoplasmatico.

## Il SOCE nel *calcium signalling*: da corrente a meccanismo molecolare

Come spesso succede quando si tratta di *calcium signalling*, il SOCE è stato prima osservato e caratterizzato sotto forma di una corrente chiamata ICRA (CRAC: *Calcium Release-Activated Calcium*), ma solo decine di anni dopo è stato identificato il complesso meccanismo molecolare che si nasconde dietro questo semplice fenomeno. La corrente di calcio legata a questo meccanismo fu osservata già

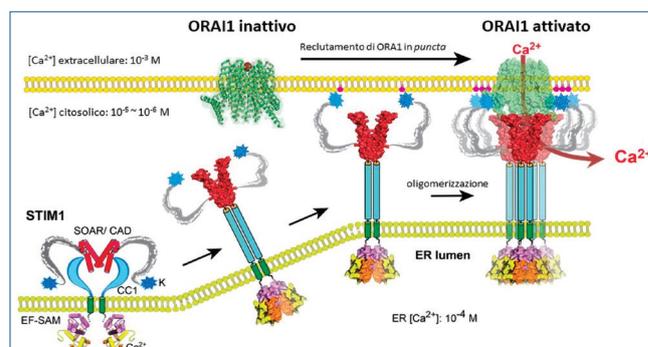


Fig. 2 - Meccanismo di attivazione dello *Store-Operated Calcium Entry*, da G. Ma, M. Wei, L. He et al., *Nat. Commun.*, 2015, 6, 7826

nel 1986 da Jim Putney, un pioniere del *cross-talk* tra reticolo endoplasmatico e membrana cellulare, ma solo recentemente - tra il 2005 e il 2006 - sono state descritte le proteine chiave di questo evento cellulare. Orai è un canale ionico presente sulla membrana cellulare, selettivo per il calcio, di cui esistono tre omologhi, Orai1, Orai2 e Orai3, che prendono il nome da *Orae*, le tre divinità della mitologia greca che custodiscono il paradiso.

STIM, con i suoi omologhi STIM1 e STIM2, è invece un sensore a livello del reticolo endoplasmatico che per l'appunto STIMola l'ingresso di calcio: quando i livelli di calcio si abbassano nel reticolo endoplasmatico, lo ione si dissocia dall'*EF hand*, STIM trasloca alle giunzioni ER-membrana cellulare e, stabilendo un'interazione proteina-proteina, induce l'assemblamento di più Orai a dare un canale ionico funzionale, chiamato canale CRAC, che si apre e permette l'ingresso di calcio (Fig. 2). La riduzione dello ione nel reticolo, che attiva STIM, porta alla co-localizzazione con Orai e, nel preciso momento in cui vi è l'interazione tra i due, si formano dei complessi definiti *puncta*. Grazie all'utilizzo della taspigargina che induce lo svuotamento del reticolo endoplasmatico e all'utilizzo di anticorpi legati a diversi fluorofori, in Fig. 3 si può vedere come STIM, marcato in verde, si associ con Orai, in rosso, a formare i *puncta*, che risultano quindi gialli e localizzati a livello della membrana plasmatica, mentre il nucleo della cellula è colorato in blu. È sorprendente sapere che questa sequenza coreografica di eventi avviene in meno di un minuto! I canali CRAC si caratterizzano per una bassa conduttanza, potendo quindi funzionare a lungo senza sommergere le cellule di calcio, e per essere

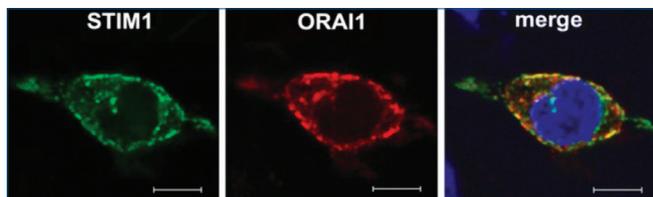
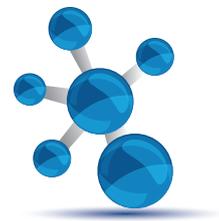


Fig. 3 - Formazione dei *puncta*, da M.E. Klejman, J. Gruszczynska-Biegala et al., *Neurochem. Int.*, 2009, 54(1), 49

eccezionalmente selettivi per questo specifico ione, riuscendo a discriminare tra i diversi cationi bivalenti.

### Il SOCE gioca un ruolo fondamentale nel corretto funzionamento dell'organismo

In molti distretti questo meccanismo è ridondante rispetto ad altri meccanismi di ingresso di calcio, ma in alcuni tessuti e organi il SOCE gioca un ruolo fondamentale. Sin dagli anni Novanta è stato evidente come il suo ruolo fosse importante per il buon funzionamento del sistema immunitario, dal momento che il canale CRAC rappresenta la principale via di ingresso di calcio durante l'attivazione dei linfociti T. Si calcola infatti che esistano almeno 10.000 canali CRAC su un singolo linfocita T, tanto che, complessivamente, la corrente del SOCE diventa significativa. Successivi studi in topi knock-out in cui l'espressione di Orai1 o STIM1 è stata soppressa hanno confermato come il SOCE sia importante non solo per le difese immunitarie, ma anche a livello del muscolo scheletrico e delle piastrine. Si è poi potuto vedere che un alterato funzionamento del SOCE è riconducibile a molti stati patologici: immunodeficienze e disordini autoimmuni, allergie, asma, sindrome del colon irritabile sono solo alcuni di questi [5]. Oltre ad una alterata espressione, le proteine Orai e STIM possono andare incontro a mutazioni genetiche. Le mutazioni *loss-of-function* portano ad una sindrome simile alla SCID (*Severe Combined Immune Deficiency*), dove il paziente va incontro a ripetute infezioni, letali a meno che non riceva un trapianto di cellule staminali. Al contrario, le mutazioni *gain-of-function* sono responsabili di una malattia genetica rara, la miopatia ad aggregati tubulari (TAM), che colpisce il muscolo provocando frequenti contrazioni dolorose e affaticamento fino ad una progressiva degenerazione muscolare e alla compromissione della capacità di movimento. Inoltre, è recentemente emerso che anche nel tumore la

sovraespressione di Orai e/o STIM o la loro attivazione costitutiva stimola non solo la tumorigenesi, ma anche la migrazione e l'invasione, favorendo la metastatizzazione. Questo meccanismo è stato dimostrato per il tumore della mammella, dove si è visto che l'inibizione del SOCE attraverso modulatori negativi è in grado di ridurre significativamente la capacità delle cellule di carcinoma mammario di formare tumori maligni secondari [6].

### Small molecules che modulano il SOCE

Dato il ruolo cruciale che il SOCE gioca nell'organismo, è diventato fondamentale avere a disposizione piccole molecole capaci di modularlo, sia positivamente che negativamente. La difficoltà principale risiede nel fatto che le informazioni bioinformatiche e cristallografiche a disposizione sono ancora scarse, rendendo difficile la progettazione razionale di molecole capaci di interagire con questo evento cellulare. Ad esempio, nel 2012 è stato riportato il cristallo di Orai di *Drosophila melanogaster*, ma la risoluzione è piuttosto bassa (3,35 Å) e mancano alcune porzioni di proteina [7, 8], così come di Orai umana sono riportati solo piccoli frammenti (Fig. 4). È questo il motivo per cui, se da un lato sono stati descritti molti modulatori del SOCE, è ancora poco compreso il loro profilo farmacologico, così come il loro esatto sito d'azione. Altra sfida ancora aperta è quella di ottenere composti che siano selettivi per il SOCE, e che non interferiscano con altri canali permeabili al calcio.

L'effetto delle *small molecules* sul SOCE viene principalmente studiato attraverso *calcium imaging*, dove si monitora il movimento di calcio attraverso la membrana cellulare usando indicatori fluorescenti come il Fura-2, oppure attraverso tecniche di *patch clamp*, a volte automatizzate, dove il flusso di ioni calcio attraverso la membrana è misurato sotto forma di corrente elettrica.

Fino al 2018 gli unici modulatori positivi del SOCE noti erano composti a base di boro, come il 2-APB e il MDEB. Recentemente sono stati invece riportati i primi modulatori positivi che non contengono questo elemento, di cui un esempio è rappresentato dal 2T in Fig. 5 [9].

Tra i modulatori negativi invece, oltre ai lantanidi ( $\text{La}^{3+}$  e  $\text{Gd}^{3+}$ ) storicamente usati come bloccanti del poro del canale, sono state riportate diverse *small mole-*

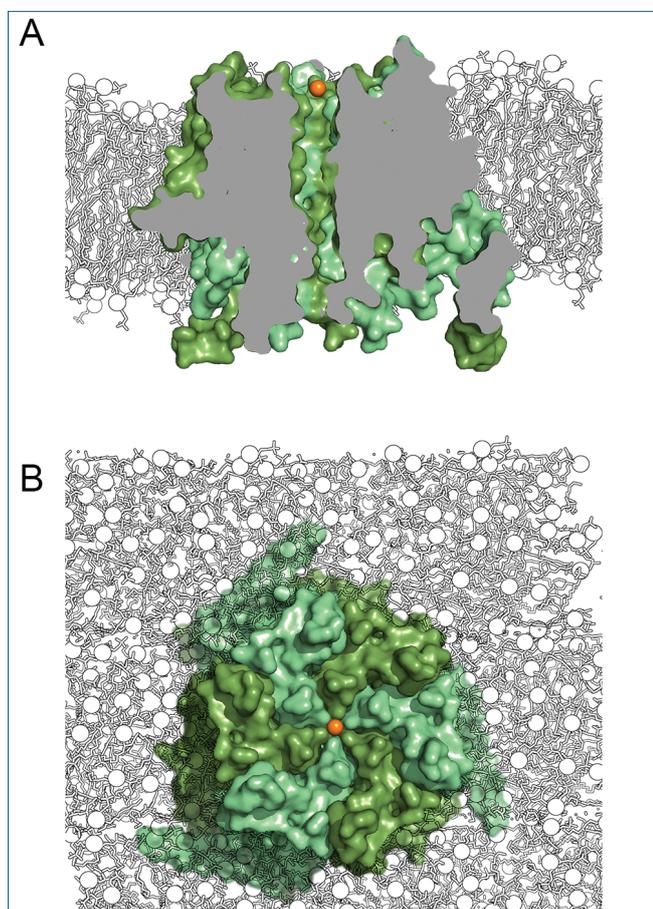


Fig. 4 - Nella sezione del canale Orai1 (A) è visibile il calcio all'ingresso del poro, la struttura esadimerica (B) è conservata sia in *Drosophila* che nell'omologo umano

*cules* sviluppate a partire da un progenitore comune chiamato BTP2, un pirazolo scoperto dalla Abbott nel 2000 [10]. Gli analoghi del BTP2, conosciuti anche come Pyrs, sono tutti accomunati dalla presenza dell'anello pirazolico e da una sottostruttura arilammidica. Recentemente, sfruttando un approccio di *click chemistry*, è stata identificata una nuova classe di composti, distinta da quella dei Pyrs, dove l'ammide è sostituita da un triazolo, di cui il composto Pyrtriazolo 39 è un esempio [9, 10]. Inoltre, sono riportati alcuni modulatori dove la sottostruttura arilica è sostituita da un eteroarile, come nel caso del CM-4620.

Interessante è stata la scoperta dell'AnCoA4, un composto la cui sottostruttura benzochinonica lo differenzia dagli altri modulatori noti. Questo composto interferisce con il *binding* STIM1/Orai1 e la sua identificazione è avvenuta attraverso uno screening che ha fatto uso di frammenti peptidici di

Orai1 e/o STIM1 immobilizzati in *microarray* [11]. La sottostruttura arilammidica sembra essere davvero importante nella modulazione del SOCE tanto che lo *screening* di una *library* di farmaci approvati dall'FDA ha permesso di scoprire che sia la leflunomide che il suo metabolita attivo teriflunomide, entrambi recanti sottostruttura arilammidica, agiscono come modulatori negativi del SOCE. La leflunomide è tradizionalmente usata nella sclerosi multipla in quanto è un debole inibitore di diidroorotato deidrogenasi. In realtà ci si chiede oggi se la sua efficacia nel trattamento della sclerosi non sia da ricondurre alla modulazione del SOCE, aprendo quindi nuove prospettive nel trattamento di questa patologia [12].

### I modulatori del SOCE arrivano in clinica

Se i modulatori del SOCE sono stati inizialmente concepiti come tool per studiare il ruolo fisiologico del SOCE, ad oggi vengono progettati e sviluppati dalle aziende farmaceutiche in programmi di R&D, con l'obiettivo di sviluppare farmaci per trattare quelle condizioni patologiche in cui il SOCE gioca un ruolo importante [13].

Di tutti i composti che sono stati sviluppati, quattro sono attualmente in clinica, come descritto in Tab. 1. Il candidato più avanzato è il CM-4620, attualmente in fase II per il trattamento della pancreatite acuta, patologia dove è stato ampiamente dimostrato come un eccesso di calcio all'interno delle cellule acinari attivi e liberi i proenzimi digestivi, inducendo necrosi e infiammazione [14]. RP3128 in modelli preclinici è in grado di inibire l'infiammazione di tipo

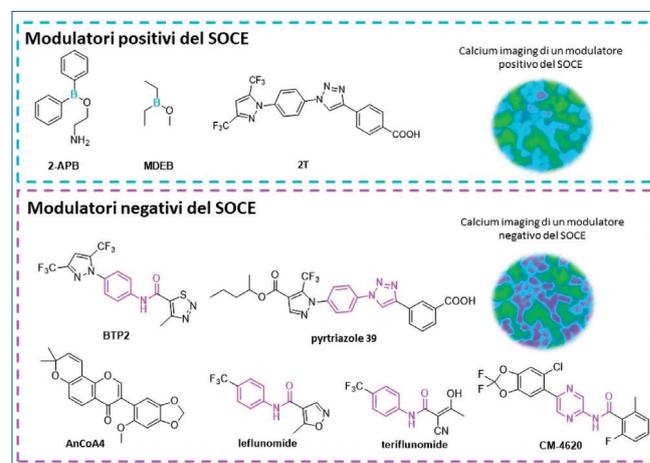
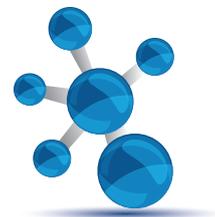


Fig. 5 - Strutture di alcuni modulatori positivi e negativi dello *Store-Operated Calcium Entry*



Nome	Indicazione terapeutica	Identificativo (anno)	Fase clinica	Stato
CM-4620	Pancreatite acuta	NCT03401190 (2018)	II	In reclutamento
		NCT03709342 (2019)	II	In reclutamento
RP3128	Asma	NCT02958982 (2016)	I/IIa	Terminato
RP4010	Linfoma non-Hodgkin	NCT03119467 (2017)	I/IIb	In reclutamento
PRCL-02	Placche psoriasiche	NCT03062618 (2017)	I	Completato
		NCT03614078 (2018)	IIa	Attivo, non in reclutamento

Tab. 1 - Modulatori del SOCE e rispettivi studi clinici

allergico ed è quindi entrato in fase I/IIa per l'asma [15]. RP4010 è in fase I/IIb per il linfoma non-Hodgkin del quale l'inibizione del SOCE ha dimostrato di ridurre in maniera significativa la progressione [16]. Infine, PRCL-02, interferendo con i canali CRAC e attenuando la risposta del sistema immunitario, è in fase II per la psoriasi [17].

Accanto a queste *small molecules*, sono stati sviluppati anche anticorpi monoclonali umani contro Orai1, con l'obiettivo di trovare una nuova terapia immunosoppressiva, anche se i tentativi di traslare questi sistemi *in vivo* hanno per ora fallito.

### In conclusione

Lo studio del SOCE, nato in un'era prettamente fisiologica, con la caratterizzazione di ICRAC attraverso il *calcium imaging* e l'elettrofisiologia, ha attraversato un'era molecolare, con gli studi di *knock-out* e *small interfering RNA* che hanno permesso la comprensione della sua coreografia, ed è appena entrato in un'era strutturale, con la cristallografia e la microscopia crioelettronica a fornire nuove informazioni sulle proteine coinvolte. Molto resta ancora da scoprire, ma la *chemical biology*, con lo sviluppo di *small molecules* che siano capaci di modulare efficacemente e selettivamente il SOCE, offre l'opportunità di muoversi su questi tre fronti e integrare tutte queste informazioni, offrendo da un lato strumenti efficaci per elucidare quegli aspetti del SOCE ancora poco conosciuti, dall'altro una speranza terapeutica per situazioni patologiche legate ad un *calcium overload* e per le quali ancora non è stato individuato un trattamento efficace.

### Legenda

CRAC: Calcium released-activated calcium

ER: Endoplasmic Reticulum

FDA: Food and Drug Administration  
SCID: Severe Combined Immune Deficiency  
SOCE: Store-Operated Calcium Entry  
STIM: STromal Interaction Molecule  
TAM: Tubular Aggregate Myopathy

### BIBLIOGRAFIA

- [1] M.J. Berridge, M.D. Bootman, P. Lipp, *Nature*, 1998, **395**, 645.
- [2] M.J. Berridge, P. Lipp, M.D. Bootman, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2000, **1**(1), 11.
- [3] M.J. Berridge, M.D. Bootman, H.L. Roderick, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2003, **4**(7), 517.
- [4] E. Carafoli, J. Krebs, *J. Biol. Chem.*, 2016, **291**(40), 20849.
- [5] A.B. Parekh, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2010, **9**(5), 399.
- [6] S. Yang, J.J. Zhang, X.Y. Huang, *Cancer Cell*, 2009, **15**(2), 124.
- [7] PDB: <https://www.rcsb.org/3d-view/4hkr>
- [8] X. Hou, L. Pedi, M.M. Diver, S.B. Long, *Science*, 2012, **338**(6112), 1308.
- [9] B. Riva, A. Griglio, M. Serafini *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2018, **61**(21), 9756.
- [10] S.W. Djuric, N.Y. BaMaung *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**(16), 2975.
- [11] A.M. Sadaghiani, S.M. Lee *et al.*, *Chem. & Biol.* 2014, **21**(10), 1278.
- [12] S. Rahman, T. Rahman, *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 12881.
- [13] K.A. Stauderman, *Cell Calcium*, 2018, **74**, 147.
- [14] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709342>
- [15] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02958982>
- [16] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03119467>
- [17] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03614078>

### A Novel Therapeutic Target Emerges from the Cellular "Calcium Toolkit"

Recently, a new mechanism has emerged from the cellular "calcium toolkit". It is called SOCE and consists in the calcium entry across the plasma membrane triggered by its depletion in the endoplasmic reticulum. The discovery of small molecules able to modulate this cellular event and the proteins involved is of pivotal importance for the better comprehension of its physio-pathological role, still unclear, and for the development of novel effective therapies.



ELENA LENCI

CONSIGLIERE DEL GRUPPO INTERDIVISIONALE DI DIFFUSIONE DELLA CULTURA CHIMICA E  
VICE-COORDINATRICE DEL GRUPPO GIOVANI DELLA SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA  
DIPARTIMENTO DI CHIMICA "UGO SCHIFF", UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FIRENZE  
ELENA.LENCI@UNIFI.IT

## FRONTIERS FOR YOUNG MINDS: QUANDO LA REVISIONE DEGLI ARTICOLI VIENE FATTA DA RAGAZZI

*Frontiers for Young Minds è una rivista scientifica divulgativa pensata per ragazzi. I ragazzi sono i veri protagonisti di questa iniziativa: non solo come lettori, ma soprattutto come revisori. Un processo di peer review coinvolgente e innovativo mette a confronto ricercatori e ragazzi, con risultati costruttivi da entrambe le parti.*

**F**rontiers for Young Minds è un giornale scientifico a taglio divulgativo, gratuito, pensato appositamente per ragazzi. Questa rivista nasce infatti con lo scopo di avvicinare i ragazzi al mondo della ricerca e delle pubblicazioni scientifiche, coinvolgendoli in prima persona nel processo di revisione degli articoli stessi.

Il processo è produttivo e interessante sia per i ragazzi che per i ricercatori. Da una parte, i ragazzi sono stimolati a porre domande, imparano a valutare in modo critico le notizie (e come distinguerle dalle "fake news"), iniziano a interagire con il mondo della ricerca e ad addentrarsi nel rigore e nel modus operandi del metodo scientifico e del lavoro sperimentale. Dall'altra, i ricercatori/autori, nello sforzo di rendere comprensibile e accessibile l'articolo che descrive il loro lavoro, sono stimolati a guardarlo da una prospettiva diversa, più ampia, ricavando dalle riflessioni e dai commenti dei ragazzi stessi la motivazione e la curiosità giusta necessaria per continuare il proprio lavoro. Lanciato nel 2013, *Frontiers for Young Minds* è stato riconosciuto come uno dei migliori siti per bambini e ragazzi dall'**American Library Association's**. Ha pubblicato articoli di più 520 autori diversi, di tutto il mondo, attraverso il coinvolgimento di 1300 ragazzi come revisori. Gli articoli sono suddivisi in 6 settori scientifici diversi: astronomia e scienza dello spazio,

biodiversità, scienze della terra e delle sue risorse, salute, matematica, neuroscienze. La chimica si ritrova trasversalmente, soprattutto nei settori della salute e delle scienze della terra. Tutti gli articoli sono pubblicati in modalità open-access, secondo la normativa **Creative Commons CC-BY**, per cui tutto il materiale (immagini, schemi, testi) può esse-

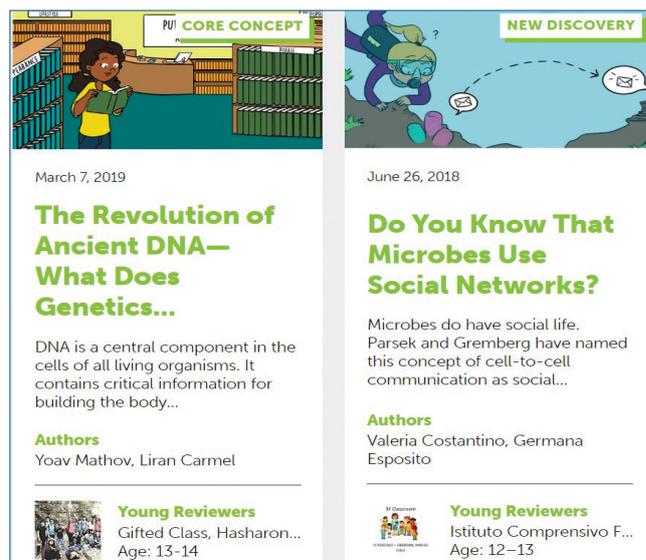
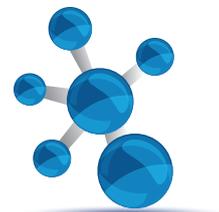


Fig. 1 - Figura rappresentativa di due articoli pubblicati da *Frontiers for Young Minds*, una review (core concept) [1] e un articolo riportante la descrizione di un lavoro sperimentale (new discovery) [2]



re scaricato e riprodotto come materiale didattico, a patto che venga citato il riferimento dell'articolo a cui si riferisce. Per individuare la tematica di interesse, si può fare una ricerca per parole chiave, o più semplicemente si può scorrere la homepage, in quanto tutti gli articoli sono mostrati non solo con titolo e abstract, ma anche attraverso una divertente vignetta che descrive in modo molto più efficace rispetto alle parole di cosa l'articolo tratterà.

La vera parte educativa della rivista sta però nel processo di peer review stesso, che segue il rigoroso metodo delle riviste scientifiche tradizionali, coinvolgendo però i ragazzi stessi. Come primo step, i membri dell'*editorial board* invitano i ricercatori che hanno recentemente pubblicato articoli su altre riviste specialistiche, a rivisitare il loro manoscritto in chiave divulgativa, scrivendolo con un linguaggio più accessibile e accattivante. Questo è uno dei punti di forza della rivista: il fatto che gli autori siano gli stessi dell'articolo originale, dà spessore e rilevanza anche all'articolo divulgativo e responsabilizza i ragazzi nel valutare attentamente la fonte delle notizie scientifiche a loro accessibili tramite il web. Gli editori, dopo aver valutato la correttezza formale del lavoro presentato, selezionano un paio di giovani ricercatori, denominati *Science Mentors*, che dovranno fare da punto di interazione tra i ragazzi e gli autori nel processo di revisione. I ragazzi (*Young Reviewers*) possono avere un'età compresa tra gli 8-15 anni, lavorare in piccoli gruppi o partecipare come classe intera. Il *Science Mentor* si ritrova con loro in un paio di incontri, li guida nella lettura e nella valutazione dell'articolo, colleziona i loro commenti e scrive un report valutativo che invia all'autore, proponendogli le modifiche più appropriate secondo i suggerimenti dei ragazzi. Infine, l'articolo viene validato da tutto l'*editorial board* e viene pubblicato online, insieme alla biografia e a una foto (trasformata in cartone animato) dei ragazzi revisori.

Durante il processo di peer review, gli studenti sono stimolati al dibattito, a pensare in modo critico e a porsi domande, cercando di valutare se il linguaggio presentato è comprensibile non solo a loro stessi, ma anche a bambini più piccoli di loro. Ovviamente, nei paesi come il nostro, dove l'inglese non è la lingua madre, la scelta dei giovani revisori, così come del

target degli articoli, è condizionata non tanto dalla difficoltà degli argomenti descritti, quanto dalla conoscenza della lingua inglese. Tuttavia, l'iniziativa è molto interessante e potrebbe essere facilmente rivisitata in modo da ripensare agli articoli anche nella lingua madre dei paesi a cui sono orientati.

La domanda più interessante del questionario di revisione è sicuramente "quali domande vorreste fare agli autori di questo articolo?". La curiosità dei ragazzi dà vita a una serie di domande nuove, a cui noi ricercatori, spesso congelati nei meccanismi della ricerca finalizzata alla pubblicazione scientifica, non riusciamo ad arrivare. Menti fresche come quelle di ragazzi di questa età possono portare a scoprire nuovi orizzonti, aiutandoci a ritornare a quella pura curiosità scientifica che dovrebbe guidare il lavoro dei ricercatori.



Fig. 2 - Alcuni ragazzi del Liceo Linguistico Peano di Firenze insieme a Elena Lenci, nel ruolo di Science Mentor, impegnati nel processo di peer review di un articolo

## BIBLIOGRAFIA

- [1] V. Costantino, G. Esposito, *Front. Young Minds*, 2018, **6**, 31.
- [2] Y. Mathov, L. Carmel, *Front. Young Minds*, 2019, **7**, 24.

### **Frontiers for Young Minds: when the Peer Review Process is Made by Kids**

*Frontiers for Young Minds* is a scientific journal created for kids. Kids are not only the main audience of this initiative, but also reviewer. An innovative and engaging peer review process allowed researchers to confront with young minds, with positive results for both sides.



VALERIA COSTANTINO, ROBERTA TETA  
 THEBLUECHEMISTRYLAB  
 DIPARTIMENTO DI FARMACIA  
 UNIVERSITÀ DI NAPOLI "FEDERICO II"  
 VALERIA.COSTANTINO@UNINA.IT  
 ROBERTA.TETA@UNINA.IT

# CIANOBATTERI: AMICI O NEMICI?

*Ispirato dalla grande potenzialità dei cianobatteri, il gruppo di ricerca The BlueChemistryLab dell'Università di Napoli "Federico II" ha messo a punto una nuova strategia multidisciplinare di monitoraggio ambientale, volta all'individuazione di fioriture di cianobatteri e loro metaboliti secondari, siano essi tossine e/o potenziali lead compound farmacologici.*

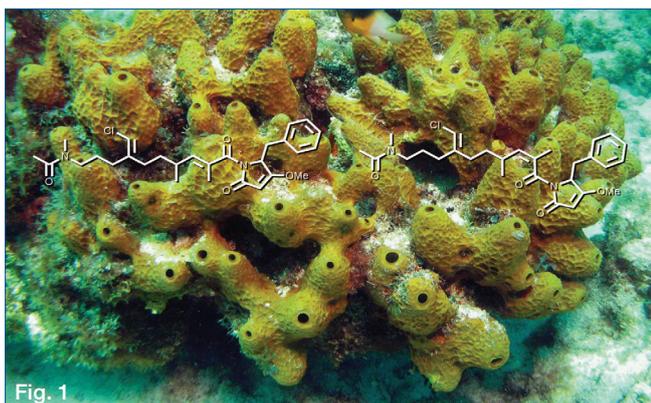


Fig. 1

I cianobatteri (Cyanophyta) sono organismi procarioti, precisamente eubatteri gram negativi, adattati a vivere in ogni tipo di ambiente, dalle sabbie del deserto, al gelo dei poli, non disdegnando il mite clima mediterraneo delle nostre coste e dei nostri laghi. Questi microorganismi, nati agli albori del nostro mondo, sono tutt'ora largamente diffusi. Prediligono le acque arricchite di derivati fosforati ed azotati, dovute a scarichi provenienti da attività industriali o agricole ed, in queste habitat, essi si moltiplicano velocemente, formando tappeti verdi galleggianti in superficie, noti con il nome di "bloom", fioriture.

I cianobatteri sono una ricca e, relativamente, poco esplorata fonte di nuovi *lead compounds*, molecole guida nella ricerca di nuovi farmaci. Come esempio, basti ricordare l'agente antineoplastico, monometil auristatina E (MMAE), che è il derivato sintetico della dolastatina, un peptide lineare isolato dal cianobatterio marino *Symploca* sp VP642

[1]. È stato dimostrato, inoltre, che una serie di peptidi isolati da estratti di organismi marini sono in realtà prodotti da cianobatteri ad essi simbiotici. Gli smenamidi [2], ad esempio, peptidi-polichetidi ad attività antiproliferativa su cellule tumorali Calu-1, originariamente isolati dagli estratti organici di campioni del porifero caraibico *Smenospongia aurea* (Fig. 1), sono in realtà prodotti dal cianobatterio *Trichodesmium* [3], di probabile origine dietetica. Inoltre, nell'ultimo decennio si è registrato un severo incremento delle fioriture tossiche (Cyanobacterial Harmful Algal Blooms - CHAB) [4] durante le quali i cianobatteri producono sostanze definite "cianotossine" perché dannose per la salute pubblica. Tra le cianotossine, le più note sono le microcistine, molecole peptidiche cicliche, per le quali, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha individuato un limite massimo nell'acqua potabile di 1,0 µg/L.

Un progetto interdisciplinare condotto dal gruppo di ricerca "TheBlueChemistryLab" del Dipartimento di Farmacia dell'Università degli Studi "Federico II" di Napoli studia questi interessanti microrganismi con una duplice finalità. Da un lato, il monitoraggio delle fioriture tossiche sulle coste della Campania con un approccio multidisciplinare, dall'altro l'analisi della biomassa ed il suo utilizzo per l'individuazione e la caratterizzazione strutturale di nuove molecole, da studiare come "*lead compounds*".

Le competenze di ingegneri, chimici, biologi e bionformatici hanno permesso la realizzazione di una innovativa strategia di monitoraggio ambienta-

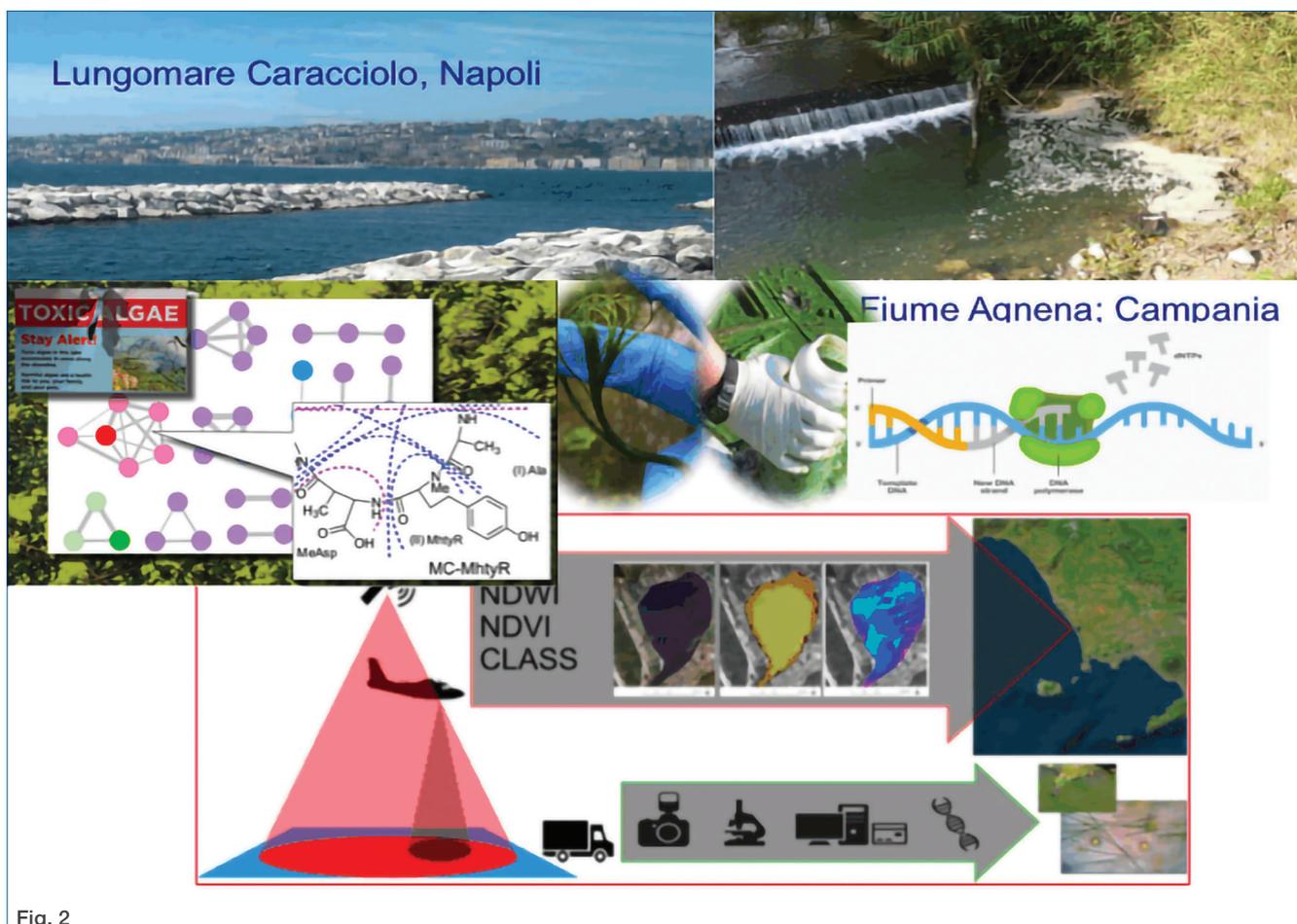
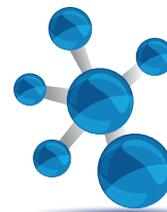


Fig. 2

le che utilizza il monitoraggio satellitare accoppiato con analisi di laboratorio di campioni di acque e di pescato (Fig. 2). Il monitoraggio satellitare consente di individuare le zone costiere in cui si concentra la presenza di cianobatteri, individuabili tramite un pigmento, la ficocianina, ed il campionamento delle acque viene così effettuato nelle sole aree ad elevata concentrazione del pigmento. I risultati della ricerca che hanno dimostrato la presenza di cianobatteri lungo le coste campane e presentati nell'articolo scientifico pubblicato su *Environmental Research Letter* [5], hanno destato l'attenzione del Centro di Riferimento Regionale per la Sicurezza Sanitaria del Pescato (CRiSSaP), che ha deciso di partecipare allo studio condotto dal gruppo di ricerca napoletano per verificare il possibile impatto dei cianobatteri presenti nelle acque costiere campane sulla salute umana, sia attraverso le

acque che attraverso la catena alimentare relativa alla filiera del pescato. Lo studio derivante da questo progetto di monitoraggio [6], ha permesso di implementare la strategia di monitoraggio, con la messa a punto e la validazione della *Fast Detection Strategy for Cyanobacterial blooms and associated cyanotoxins* - FDSCC. Questa metodologia permette l'identificazione di specie cianobatteriche e di relative cianotossine da campioni di acque in solo 24 ore di lavoro, mediante analisi dei risultati ottenuti da analisi di cromatografia liquida ad alta prestazione e massa ad alta risoluzione (HRMS) con una tecnica di analisi bioinformatica di grande efficacia, il Molecular networking (GNPS) [7]. Si è così identificata la lyngbyatoxin A (Fig. 3), una tossina mai riportata in Italia finora e ritrovata in tutti i campioni analizzati nella campagna 2018, sia di acque che di mitili.

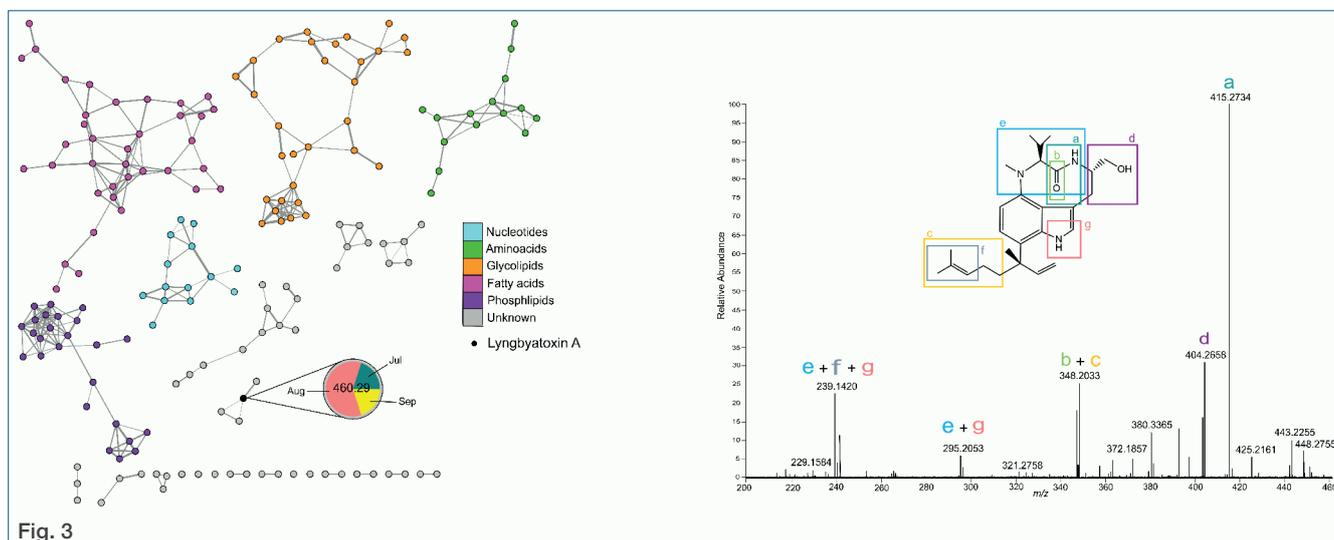


Fig. 3

Questa nuova strategia di monitoraggio, grazie alle sue innumerevoli applicazioni e finalità, suscita l'interesse di stakeholder impegnati sull'argomento, insieme ad altre iniziative in questo settore, ad esempio aziende farmaceutiche, agenzie di protezione ambientale, EuropaBio (Associazione europea per le bioindustrie), Assobiotech (Associazione nazionale delle industrie biotech italiane), Federchimica (Associazione nazionale delle aziende chimiche), Farmindustria (Associazione nazionale delle aziende farmaceutiche).

Abbiamo analizzato ed affrontato un problema reale con un approccio multidisciplinare che rappresenta la sola possibilità per fronteggiare complesse problematiche, come quelle ambientali. È necessario formare figure professionali in grado di produrre una "conoscenza interdisciplinare" e di utilizzare questa conoscenza per risolvere problemi sociali di varia natura.

Questa storia non ha un finale, nel senso che la storia continua e si arricchisce di nuovi protagonisti, cioè i risultati che derivano dal lavoro di ricerca condotto quotidianamente con passione dalle ricercatrici del gruppo "TheBlueChemistryLab". Questo è il fascino del lavoro di ricerca: la consapevolezza che non si arriva mai ad un punto.

## BIBLIOGRAFIA

[1] H. Luesch, R.E. Moore *et al.*, *J. Nat. Prod.*, 2001, **64**, 907.

- [2] A. Caso, I. Laurenzana *et al.*, *Marine Drugs*, 2018, **16**, 206, DOI: [org/10.3390/md16060206](https://doi.org/10.3390/md16060206)
- [3] R. Teta, G. Della Sala *et al.*, *Organic Chemistry Frontiers*, 2019, published online.
- [4] <https://www.epa.gov/nutrient-policy-data/cyanobacterial-harmful-algal-blooms-water>; [https://www.cdc.gov/nceh/hsb/chemicals/pdfs/Facts\\_Cyanobacterial\\_Harmful\\_Algal\\_Blooms\\_508.pdf](https://www.cdc.gov/nceh/hsb/chemicals/pdfs/Facts_Cyanobacterial_Harmful_Algal_Blooms_508.pdf), <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-9326/aa5649>
- [5] R. Teta, V. Romano *et al.*, *Environmental Research Letters*, 2017, **12**(2), 024001, DOI: [10.1088/1748-9326/aa5649](https://doi.org/10.1088/1748-9326/aa5649)
- [6] G. Esposito, R. Teta *et al.*, *Chemosphere*, 2019, **225**, 342, DOI: [10.1016/j.chemosphere.2019.02.201](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.02.201)
- [7] UCSD Computational Mass Spectrometer Website; <http://gnps.ucsd.edu/> (accessed April 10, 2019).

## Cyanobacteria: Friends or Enemies?

Inspired by the great potentiality of cyanobacteria, the research group *TheBlueChemistryLab* of "Federico II" University of Naples has developed a new multidisciplinary environmental monitoring strategy, aimed at identifying cyanobacteria blooms and their secondary metabolites, either toxins and/or potential pharmacological *lead compounds*.



# POWERING YOUR COMPANY

[WWW.AGICOM.IT](http://WWW.AGICOM.IT)



# MARE SU STRADA: BIOMASSE COME SACRO GRAAL DELLE FUEL CEL

*Negli ultimi anni, le fuel cells hanno attratto un notevole interesse commerciale per la loro elevata efficienza e il loro ridotto impatto ambientale. L'applicazione su larga scala di questi dispositivi non può essere tuttavia razionalizzata se i costosi catalizzatori a base di platino non vengono sostituiti. Per incontrare le richieste del mercato, nuovi materiali carboniosi privi di metalli nobili sono stati proposti come validi sostituti.*

Le celle a combustibile con membrana a scambio protonico (PEMFCs) sono un'alternativa promettente alle tecnologie a combustione interna nel settore degli autotrasporti; infatti lavorano a basse temperature, sono alimentate con combustibili non inquinanti e le emissioni sono nulle. Il voltaggio di una singola cella è meno di 1 V e di conseguenza per applicazioni nell'*automotive* si progetta uno *stack* di centinaia di celle in serie. Ad esempio, uno *stack* di 370 celle permette di raggiungere un *output* di potenza di 3,1 kW L<sup>-1</sup> e una potenza di 114 kW. Nonostante presentino numerosi vantaggi, l'implementazione industriale è limitata dalla cinetica della reazione di riduzione dell'ossigeno (ORR) nel comparto catodico, che richiede l'utilizzo di un catalizzatore, platino o sue leghe (PGM), che può raggiungere una corrente specifica di 0,5 A mg<sup>-1</sup><sub>PGM</sub> a 0,9 V. Precisamente, il contenuto totale di catalizzatore richiesto per una singola cella è di 0,16 g kW<sup>-1</sup> e, considerando l'elevato costo del catalizzatore a base di platino, il dispositivo finale richiederebbe cifre esorbitanti, non sostenibili industrialmente. Inoltre, le riserve di platino conosciute sono localizzate maggiormente in Sudafrica, ponendo un problema geopolitico, oltre al fatto che la sua disponibilità è limitata: basti considerare che nel 2017 si è raggiunta una disponibilità di 169 kg con una richiesta di 166

kg, il 42% solo per l'applicazione negli autoveicoli. Questi ritmi produttivi non possono essere garantiti per lungo tempo, quindi risulta fondamentale sviluppare nuove alternative in favore di materiali privi di metalli nobili, detti non-PGM. I primi studi sui non-PGM risalgono al 1984, in particolare venivano indagate le proprietà catalitiche di molecole macrocicliche (i.e. porfirine e ftalocianine) adsorbite su *glassy carbon* [1]. Tali sistemi hanno centri di tipo M-N<sub>4</sub> che risultano essere molto attivi verso la riduzione dell'ossigeno ad acqua, quindi potrebbero rappresentare una valida alternativa ai materiali a base di platino. Tuttavia, queste molecole sono anch'esse molto costose (178 €/100 mg). Per abbattere i costi, gli stessi macrocicli sono stati supportati su una matrice carboniosa commerciale, in modo tale da generare un'elevata densità superficiale di siti di coordinazione uniformemente dispersi. Questi catalizzatori composti sono più propriamente definiti come composti metallo-azoto-carbonio (M-N-C), tra cui gli Fe-N-C sono i sistemi più interessanti in termini di attività e stabilità [2].

Numerosi studi sperimentali sui Fe-N-C hanno evidenziato come sia fondamentale raggiungere precise caratteristiche chimico-strutturali del supporto carbonioso: elevata area superficiale, equilibrio tra micro- e meso-pori, elevato contenuto di

La dott. Giorgia Daniel è risultata vincitrice del premio di laurea della Divisione di Elettrochimica della SCI offerto da "Ametek Scientific Instruments".

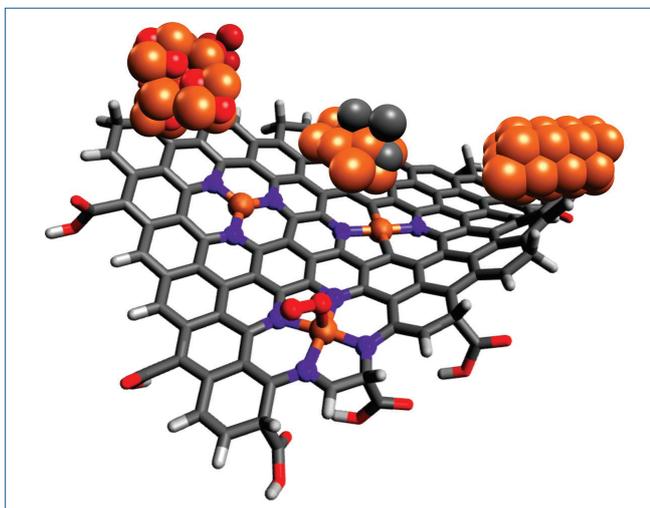
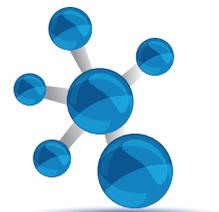


Fig. 1 - Schema delle diverse tipologie di siti attivi nei catalizzatori Fe-N-C

azoto superficiale in modo tale da favorire la formazione dei siti Fe-N<sub>x</sub>. Tutti questi parametri sono influenzati dalla procedura sintetica adottata, che dipende dal tipo di precursore carbonioso utilizzato. Dunque, la progettazione di questi materiali e l'ottimizzazione della procedura di sintesi sono fondamentali all'ottenimento di un materiale finale cataliticamente attivo. Per esempio, l'importanza della microporosità e di un'elevata dispersione dell'azoto e degli ioni metallici, è stata confermata utilizzando i MOF, che ancora oggi costituiscono uno dei migliori approcci per ottenere catalizzatori M-N-C [3, 4]. L'esperienza maturata in questo

campo, unita all'innovazione tecnico-scientifica, ha permesso di studiare in maniera più approfondita tali composti. Infatti sembra che la ORR, oltre a siti Fe-N<sub>x</sub>, sia favorita anche dalla presenza di altri centri co-catalitici, come nanoparticelle di Fe<sub>3</sub>C e Fe<sub>x</sub>O<sub>y</sub>/Fe (Fig. 1) [5-7]. Negli ultimi anni si è cercato di intraprendere una strategia più eco-sostenibile, non geopoliticamente limitata, spostandosi verso l'utilizzo di biomasse come materia prima ubiquitaria e a basso costo, ottenendo prodotti ad alto valore aggiunto [8, 9]. Rispetto ai diversi approcci sintetici presenti in letteratura, si è valutato come la pirolisi da hydrogel offra sia una miscelazione omogenea a livello atomico dei diversi precursori sia la generazione di una parziale struttura porosa [10]. Inoltre al fine di incrementare l'area superficiale, la microporosità e ottenere una buona conducibilità elettrica, si può ricorrere a trattamenti d'attivazione con KOH, CO<sub>2</sub> e vapore [11-13].

### Pirolisi dell'agarosio

La biomassa utilizzata per l'elaborato di tesi qui descritto è l'agarosio, che, combinato con un composto azotato, quale 1,10-fenantrolina, e un sale metallico, FeCl<sub>2</sub>, a seguito di un processo termico di pirolisi permette di ottenere materiali carboniosi funzionalizzati. Dopo il raffreddamento di una soluzione acquosa del polissaccaride, si ottiene un hydrogel, nel quale l'aggregazione tridimensiona-

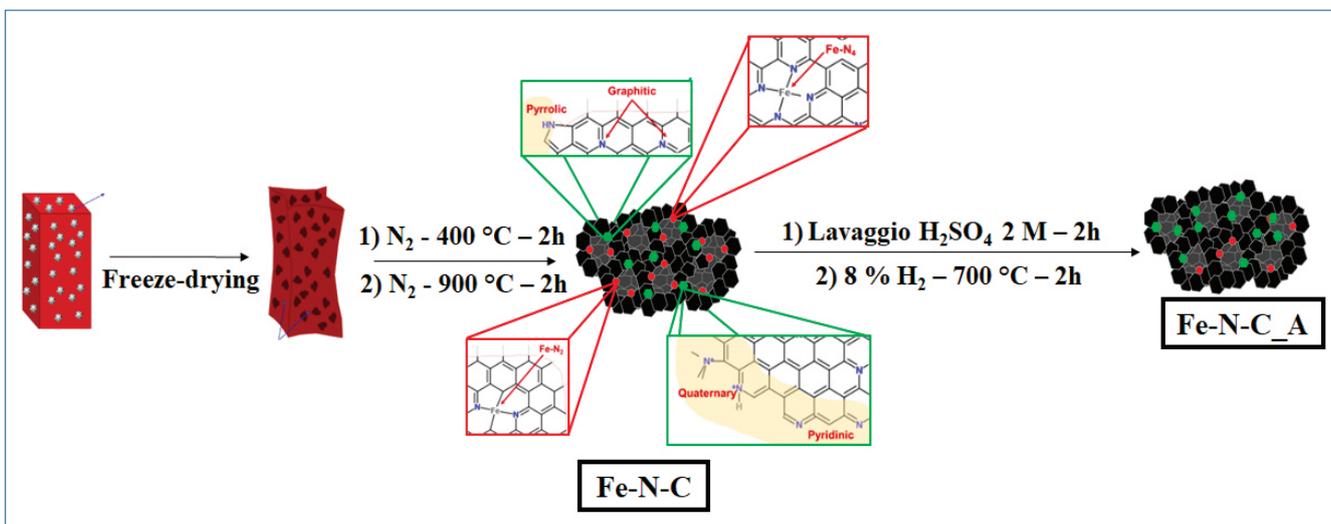


Fig. 2 - Schema della procedura sintetica adottata

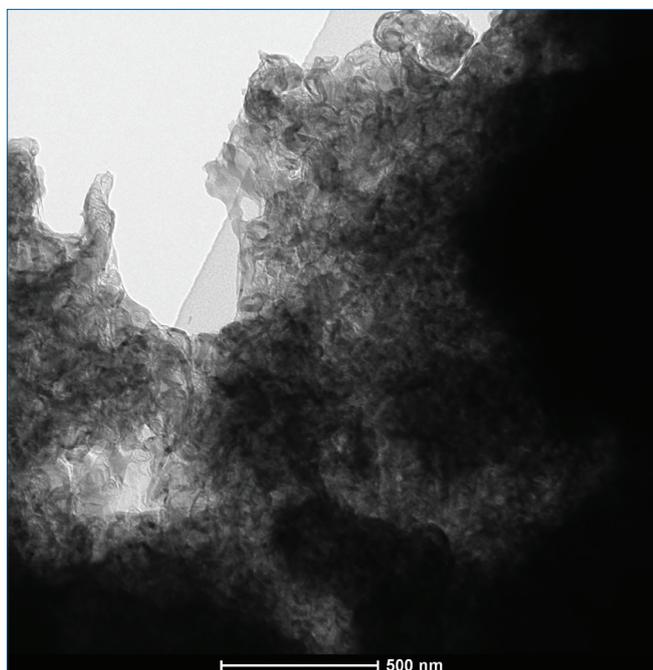


Fig. 3 - Immagine TEM della struttura carboniosa di Fe-N-C\_A

le delle catene elicoidali consente il trattenimento di molecole d'acqua all'interno degli interstizi. La successiva rimozione dell'acqua grazie ad un processo di *freeze-drying* permette di preservare la struttura porosa. Il gel secco viene poi trattato termicamente in fornace tubolare in flusso di  $N_2$ , dapprima a  $400\text{ }^\circ\text{C}$  e successivamente a  $900\text{ }^\circ\text{C}$  per aumentare la grafitizzazione (Fe-N-C) (Fig. 2). Tra i diversi trattamenti di *post-pirolisi* testati, la combinazione tra un lavaggio acido in soluzione 2 M di  $H_2SO_4$  per 2 h e un trattamento termico in parziale atmosfera riduttiva a  $700\text{ }^\circ\text{C}$  (Fe-N-C\_A) permettono di migliorare notevolmente le performance catalitiche (Fig. 2) [14]. In tal modo è possibile aumentare la micro-porosità, incentivando la formazione dei siti  $Fe-N_x$  superficiali, e risulta facilitata l'eliminazione delle specie metalliche cataliticamente inattive verso la ORR. Questa attivazione è stata adottata anche per la sintesi del catalizzatore FePh-C\_A, preparato a partire da un precursore  $Fe(phen)_3Cl_2$  [15].

### Caratterizzazione delle proprietà catalitiche

I catalizzatori ottenuti sono stati sottoposti a molteplici caratterizzazioni tipo TEM (trasmissione electron microscopy) per l'analisi della struttura carboniosa e per verificare la presenza di nano-

particelle metalliche, ICP-MS per la quantificazione percentuale di ferro nel campione, XPS (X-ray photoelectric spectroscopy) per la determinazione della quantità e tipologia di ferro superficiale,  $N_2$  adsorbimento/desorbimento per la stima dell'area superficiale e del tipo di porosità presente. La caratterizzazione elettrochimica invece permette di valutare direttamente le proprietà catalitiche del materiale verso la ORR determinando parametri utili, come la corrente cinetica o il *turn over frequency* (TOF). Questo parametro permette di descrivere il fenomeno che si sta analizzando considerando solo la sua cinetica al trasferimento elettronico, trascurando eventuali effetti diffusivi. Dalle immagini TEM si nota come il trattamento d'attivazione permetta di creare una struttura carboniosa omogenea tipo "sponge" (Fig. 3), all'interno della quale sono distribuite omogeneamente particelle metalliche e strutture cave "shell". Le strutture "shell" sono generate dall'eliminazione delle particelle di ferro inattive, che agendo da template favoriscono un'elevata area superficiale fino a  $1223,8\text{ m}^2\text{ g}^{-1}$  [15]. Per quanto concerne la composizione superficiale determinata via XPS sono state identificate le componenti N 1s dell'azoto dove una banda è stata associata all'interazione tra il ferro e l'azoto ( $N_x-Fe$  BE =  $398,9\text{ eV}$ ) (Fig. 4). Le performance catalitiche per la riduzione dell'ossigeno sono state valutate mediante voltammetria a scansione lineare su elettrodo a disco e anello rotante (RRDE) in soluzione 0,1 M di  $HClO_4$  saturata di ossigeno, considerando il potenziale di mezzo-onda ( $E_{1/2}$ ) e la corrente cinetica a  $0,8\text{ V}$  ( $j_k$ ). In

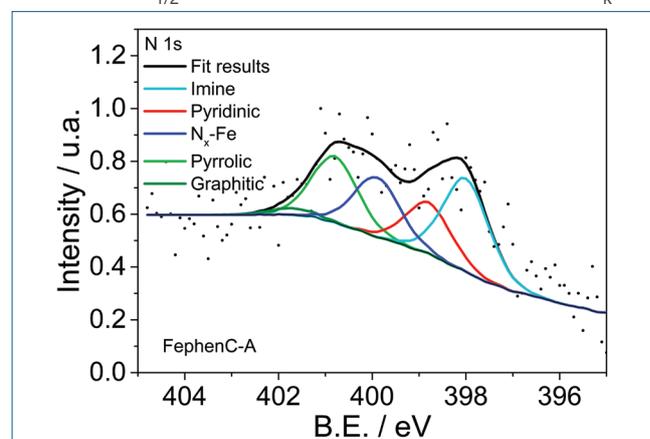


Fig. 4 - Spettro XPS ad alta risoluzione per il campione FePh-C\_A, picco N 1s e componenti



Fig. 4, Fe-N-C\_A mostra un'elevata attività catalitica in termini di  $E_{1/2}$  (0,675 V) e di corrente cinetica ( $j_k = -0,365 \text{ mA cm}^{-2}$ ), anche se persiste una certa impedenza cinetica, che è stata superata modificando la procedura di sintesi utilizzando un precursore metallico complessato con leganti chelanti azotati, come il  $\text{Fe}(\text{phen})_3\text{Cl}_2$  (FePh-C\_A) [15]. Infatti, con questo catalizzatore si raggiunge una densità di corrente limite stabile ( $-5,79 \text{ mA cm}^{-2}$  a 0 V) e un elevato  $E_{1/2}$  (0,689 V). Inoltre, dalle stesse misure su FePh-C\_A si è osservato come ci sia un aumento della selettività verso il meccanismo tetraelettronico che porta ad acqua, preferibile al bieletttronico che porta alla formazione di  $\text{H}_2\text{O}_2$  che sarebbe deleteria per la membrana protonica della PEMFC.

### Conclusioni

I risultati di questo lavoro indicano che non solo l'area superficiale, ma anche il contenuto di ferro e la configurazione di legame dell'azoto giocano un ruolo fondamentale nella catalisi per ORR. In particolare, i siti  $\text{Fe-N}_x$  non sono attivi tutti allo stesso modo. La presenza di siti  $\text{Fe}_3\text{C}$  modifica la densità elettronica nell'intorno dei siti di coordinazione  $\text{Fe-N}_x$ , aumentandone l'attività e promuovendo un processo tetraelettronico. In questo lavoro si è inoltre visto come l'utilizzo del complesso  $\text{Fe}(\text{phen})_3\text{Cl}_2$  all'interno di un gel di agarosio permetta di ottenere un catalizzatore molto promettente in termini di morfologia, struttura e attività, con un  $\Delta E_{1/2}$  pari a soli 168 mV rispetto ad un catalizzatore commerciale Pt/C (Tanaka TEC10V50E) (Fig. 5).

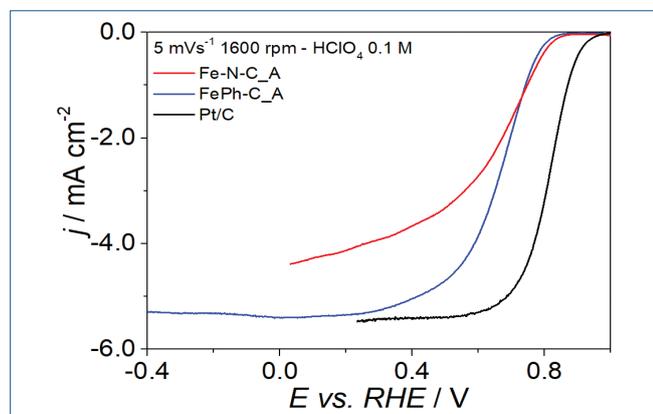


Fig. 5 - Caratterizzazione elettrochimica in soluzione 0,1 M  $\text{HClO}_4$  satura di  $\text{O}_2$  dei campioni con un loading di  $0,6 \text{ mg cm}^{-2}$ , (LSV con RRDE a  $\dot{v} = 5 \text{ mV s}^{-1}$  e  $\omega = 1600 \text{ rpm}$ )

### BIBLIOGRAFIA

- [1] J.H. Zagal, P. Maritza *et al.*, *J. Electroanal. Chem.*, 1984, **181**, 295.
- [2] R. Othman, A.L. Dicks, Z. Zhu, *Int. J. Hydrogen Energy*, 2012, **37**, 357.
- [3] A. Aijaz, J. Masa *et al.*, *Chem. - A Eur. J.*, 2017, **23**, 12125.
- [4] F. Afsahi, S. Kaliaguine, *J. Mater. Chem. A.*, 2014, **2**, 12270.
- [5] K. Artyushkova, A. Serov *et al.*, *J. Phys. Chem. C.*, 2015, **119**, 25917.
- [6] U. Tylus, Q. Jia *et al.*, *J. Phys. Chem. C.*, 2014, **118**, 8999.
- [7] F.J. Pérez-Alonso, C. Domínguez *et al.*, *J. Power Sources.*, 2016, **327**, 204.
- [8] I.L. Alonso-lemus, F.J. Rodriguez-Varela, M.Z. Figueroa-torres, *Int. J. Hydrogen Energy.*, 2016, **41**, 23409.
- [9] S. Gao, X. Li *et al.*, *Nano Energy.*, 2017, **33**, 334.
- [10] B. You, F. Kang *et al.*, *Carbon N. Y.*, 2016, **103**, 9.
- [11] H. Marsh, B. Rand, *Carbon N. Y.*, 1971, **9**, 63.
- [12] G. Tobias, L. Shao *et al.*, *Phys. Chem. B.*, 2006, **110**, 22318.
- [13] J. Wang, S. Kaskel, *J. Mater. Chem.*, 2012, **22**, 23710.
- [14] J. Herranz, F. Jaouen *et al.*, *J. Phys. Chem. C.*, 2011, **115**, 16087.
- [15] G. Daniel, E. Foltran *et al.*, *J. Power Sources.*, 2018, **402**, 434.

### Sea on Road:

#### Raw Material as a Holy Grail for PEMFC

Fuel cells are regarded as a renewable energy technology and have been widely studied in recent years for their high energy density and zero emissions. However, the large-scale practical application cannot be realized if the expensive platinum-based electrocatalysts cannot be replaced. To meet the economic requirements, inexpensive carbon materials free from noble metals have been proved to represent a valid alternative.



SERENA CARRARA

LA TROBE INSTITUTE FOR MOLECULAR SCIENCE  
LA TROBE UNIVERSITY, MELBOURNE (AUSTRALIA)  
S.CARRARA@LATROBE.EDU.AU

# DALLE MOLECOLE AGLI IBRIDI ELETTROCHEMILUMINESCENTI

**L'elettrochemiluminescenza (ECL), in cui uno stato elettronicamente eccitato è generato per via elettrochimica, è essenzialmente una reazione di chemiluminescenza sulla superficie dell'elettrodo che viene avviata e controllata dall'applicazione di un potenziale. Questa emissione può essere potenziata da aggregati supramolecolari, basati su complessi di platino(II), e materiali ibridi costituiti da nanoparticelle di carbonio e complessi metallici, risultando eccellenti alternative rispetto all'attuale  $Ru(bpy)_3^{2+}$ .**

Una grande varietà di tecniche analitiche di sensoristica e diagnostica si basano sulla fluorescenza, molto sensibile, facile e versatile, basata sull'emissione di luce di un cromoforo allo stato elettronico eccitato, generato tramite una sorgente luminosa. Un modo alternativo per creare lo stato eccitato di una molecola è l'elettrochemiluminescenza (ECL), in cui l'emissione di luce deriva da un processo elettrochimico in cui le specie ossidate e/o ridotte generate agli elettrodi subiscono reazioni di trasferimento elettronico ad alta energia per formare stati emissivi eccitati [1]. Dal momento che l'intensità della luce è solitamente proporzionale alla concentrazione delle specie emittenti, l'ECL ha trovato ampia applicazione nella diagnostica come potente strumento analitico [2].

Poiché non c'è bisogno di una sorgente di luce, il sistema è semplice, economico e può essere facilmente combinato con altre tecnologie, come la microfluidica e l'elettroforesi capillare, per ottenere sistemi di rilevamento completi [3]. È necessario avere un cromoforo elettroattivo che di solito è accoppiato con un'altra specie redox, un co-reattivo.

Quasi tutte le attuali applicazioni ECL sono basate sull'utilizzo del complesso metallico luminescente rutenio(II) tris(2,2'-bipiridina) ( $Ru(bpy)_3^{2+}$ ), grazie alla sua buona emissione, stabilità chimica, proprietà redox ideali e possibilità di utilizzo con una varietà di co-reattivi. Recentemente c'è stato un crescente interesse per altri emettitori più luminosi, in particolare quelli basati su complessi di iridio(III) [4, 5] o dendrimeri e

piccoli polimeri che possiedono più di un sito elettroattivo [6].

La tri-(n)-propylamine (TPrA) è il co-reattivo più impiegato, fornendo il segnale ECL ottimale quando utilizzato in combinazione con  $Ru(bpy)_3^{2+}$ . È auspicabile trovare un candidato che sostituisca la TPrA, la quale è tossica, corrosiva, volatile e usata in alte concentrazioni (di solito fino a 100 mM) per ottenere una buona sensibilità [7].

Questo lavoro mostra lo sviluppo di nuovi materiali ibridi per applicazioni ECL. In particolare, sono state studiate le proprietà ECL di nuove forme aggregate di complessi metallici a base di platino(II), una nuova classe di co-reattivi basata su "carbon nanodots" (CNDs), nanoparticelle di carbonio ricche di ammine e, per finire, nello sviluppo di nuovi ibridi materiali provenienti dalla combinazione di nanoparticelle e complessi metallici.

## I complessi di platino(II) e l'ECL indotta dall'aggregazione

I complessi di platino(II) con geometria quadrata planare sono in grado di formare aggregati supramolecolari a seconda della concentrazione, del solvente e della temperatura [8].

L'autoassemblamento avviene mediante interazioni non covalenti come la  $\pi$ - $\pi$  (tra i leganti) o le interazioni metallo-metallo (dalla sovrapposizione di gli orbitali  $5d_{z^2}$ ) [9]. Viene quindi formata una nuova transizione elettronica, il cosiddetto "trasferimento di carica me-

La dott. Serena Carrara è risultata vincitrice del premio di dottorato della Divisione di Elettrochimica della SCI offerto da "Fondazione Oronzio e Niccolò De Nora"

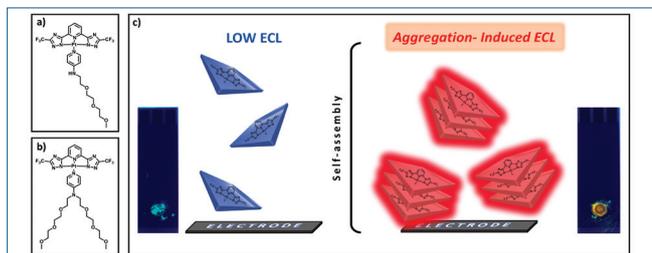
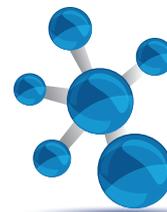


Fig. 1 - a,b) Strutture dei complessi di platino(II) investigati per l'AIECL; c) rappresentazione schematica del fenomeno AIECL con inserto fotografico di due elettrodi con complessi di platino non aggregati (sinistra) e aggregati (destra)

tallo-metallo legante" (MMLCT), che determina cambiamenti radicali nelle proprietà luminescenti [10]. Nonostante il grande interesse per le proprietà fotofisiche di questi complessi luminescenti e dei loro assemblaggi, ci sono solo pochi studi delle loro proprietà ECL [11, 12]. Questo studio mostra il primo esempio di elettrochemiluminescenza generata da specie supramolecolari, e, in particolare, da aggregati di complessi di platino(II) (Fig. 1). La formazione delle specie supramolecolari è infatti la chiave per l'accessibilità di HOMO e LUMO attraverso l'iniezione di carica generata all'elettrodo e da un co-reattivo. Definiamo questo nuovo fenomeno come elettrochemiluminescenza indotta dall'aggregazione (AIECL) [13]. Il processo è osservato in soluzione acquosa e l'emissione ge-

nerata possiede una maggiore efficienza rispetto allo standard,  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ . Inoltre, il sistema funziona anche nello stato solido e uno dei complessi visualizza un comportamento meccanicocromico molto interessante che è stato impiegato per la generazione di ECL allo stato solido.

I risultati, oltre ad essere un nuovo concetto chimico, possono portare a una nuova generazione di emettitori luminosi che possono essere utilizzati come cromofori ECL nei saggi immunologici e in diversi biosensori in cui il cambiamento nell'impaccamento dei sistemi aggregati può essere monitorato dai diversi colori o anche in un segnale ECL off/on.

### Carbon dots: nuova classe di co-reattivi e piattaforma ECL

L'impiego dei CNDs in ECL rappresenta uno dei loro meno esplorati campi applicativi.

I CNDs mostrano abbondanti gruppi amminici sulla loro superficie (denominati per questo motivo NCNDs). Poiché questi gruppi sono l'unità co-reattiva più efficiente utilizzata in combinazione con  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ , viene dimostrata la possibilità di usarli come valida e semplice alternativa ai co-reattivi convenzionalmente utilizzati per la generazione di luce per via elettrochimica [14].

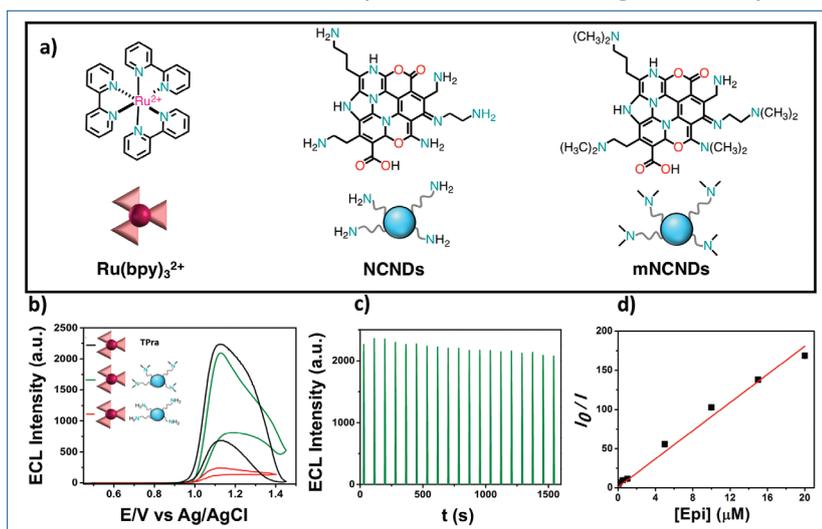


Fig. 2 - a)  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  a sinistra, NCNDs al centro e NCNDs metilati (mNCNDs) a destra; b) ECL del  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  generata da 0,1 mg/mL NCNDs (linea rossa), 0,1 mg/mL mNCNDs (linea verde) e 20 mM TPrA (linea nera); c) ECL della diade  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}/\text{mNCNDs}$  ottenuta durante una scansione continua di potenziale tra +1,1 V e -0,9 V (20 cicli ad una velocità di scansione di 0,05 V s<sup>-1</sup>); d) Fit lineare di  $I_0/I$  verso la concentrazione di epinefrina con 0,1 mg/mL di mNCNDs come co-reattante. Le barre di errore sono della stessa dimensione dei simboli quadrati

La loro sintesi facile e a basso costo, la buona solubilità in acqua e la biocompatibilità, li rendono un'alternativa promettente alla tossica TPrA. Funzionalizzando queste nanoparticelle con ammine primarie e terziarie (Fig. 2a), si osserva che la loro abilità nella generazione dello stato eccitato emissivo di  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  migliora con le terziarie. In particolare, l'emissione di  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  risulta dieci volte più alta usando i CND metilati (mCND), cioè con ammine terziarie sulla superficie, rispetto ai primari, e dimostrano che la TPrA tossica può essere sostituita fino a una concentrazione di 20 mM (Fig. 2b). Possono inoltre essere impiegati in biosensori con elevata sensibilità e stabilità (Fig. 2c) per la rivelazione di interessanti bioanaliti, tra cui l'epinefrina (Fig. 2d). In seguito, è riportato per la prima volta l'uso dei CNDs in sistemi covalenti con

luminofori per ECL (Fig. 3a). Una grande varietà di nanomateriali, come quelle di oro o di silice, è stata studiata nell'ambito dell'ECL come ibrido con complessi di metalli di transizione [15-17]. Il sistema ECL ibrido basato su nanoparticelle di carbonio risulta nuovo in tal senso.

Sono stati scelti due complessi metallici, rutenio(II) e iridio(III), su cui uno studio fotofisico ed elettrochimico approfondito ha dimostrato che la totalità di questi centri redox negli ibridi, cioè quando legati al carbon dot, presenta le stesse proprietà della singola molecola, incoraggiando pertanto il loro uso in ECL. Non mostrano alcun fenomeno di spegnimento di emissione e possiedono una grande capacità di diffondere sulla superficie dell'elettrodo, vista la piccola dimensione. Viene infine dimostrato che gli ibridi mostrano un effetto di auto-accrescimento dell'emissione per via elettrochimica e possono essere impiegati come piattaforme per l'amplificazione della luminescenza (Fig. 3 b,c).

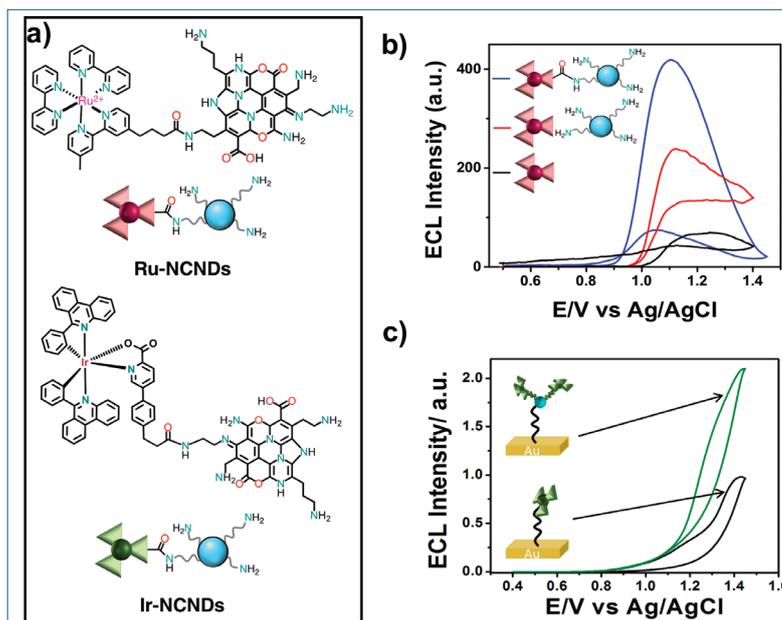


Fig. 3 - a) Ibrido Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>-NCND sopra e Ir-COOH-NCND sotto; b) ECL durante una scansione di una soluzione in PBS 10<sup>-4</sup> M di Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (linea nera), con l'aggiunta di 0,1 mg/mL di NCNDs (linea rossa) e dell'ibrido Ru-NCNDs (linea blu) con una concentrazione 10<sup>-4</sup> M di rutenio. Velocità di scansione 0,05 V s<sup>-1</sup>; c) ECL registrata durante una CV in PBS/Triton X 100/TPA 10 mM dell'ibrido Ir-NCNDs (linea verde) e Ir-COOH (linea nera) dopo l'immobilizzazione su elettrodi d'oro. Velocità di scansione 0,05 V s<sup>-1</sup>

## BIBLIOGRAFIA

- [1] A.J. Bard, *Electrogenerated Chemiluminescence*, Marcel Dekker, New York, 2004.
- [2] W. Miao, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 2506.
- [3] L. Hu, G. Xu, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 3275.
- [4] E.H. Doeven, G.J. Barbante *et al.*, *Chempluschem*, 2015, **80**(3), 456.
- [5] J.M. Fernandez-Hernandez, E. Longhi *et al.*, *Anal. Chem.*, 2016, **88**(8), 4174.
- [6] M. Staffilani, E. Höss *et al.*, *Inorg. Chem.*, 2003, **42**(24), 7789.
- [7] W. Miao, J.-P. Choi, A.J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**(48), 14478.
- [8] A. Aliprandi, M. Mauro, L. De Cola, *Nat. Chem.* 2016, **8**, 10.
- [9] W. Lu, M.C.W. Chan *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**(24), 7639.
- [10] M. Mauro, A. Aliprandi *et al.*, *Chem. Commun.*, 2014, **50**(55), 7269.
- [11] E.F. Reid, V.C. Cook *et al.*, *Chem. A Eur. J.*, 2013, **19**, 15907.
- [12] C. Li, S. Wang *et al.*, *Dalt. Trans.*,

2013, **42**, 4059.

- [13] S. Carrara, A. Aliprandi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 14605.
- [14] S. Carrara, F. Arcudi *et al.*, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2017, **56**, 4757.
- [15] G. Valenti, E. Rampazzo *et al.*, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 4187.
- [16] Z. Ding, B.M. Quinn *et al.*, *Science*, 2002, **296**(5571), 1293.
- [17] Y. Yu, M. Zhou, H. Cui, *J. Mater. Chem.*, 2011, **21**(34), 12622.

## From Molecules to Electrochemiluminescent Hybrids

Electrochemiluminescence (ECL), where an electronically excited state is generated electrochemically, is essentially a chemiluminescence reaction at an electrode surface which is initiated and controlled by the application of a potential. This emission can be enhanced by supramolecular aggregates, based on platinum (II) complexes, and hybrid materials made of carbon dots and metal complexes, resulting in excellent alternatives of the existing Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>.



ANNA TESTOLIN  
PHD STUDENT (XXXII CYCLE)  
DIPARTIMENTO DI CHIMICA  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO  
ANNA.TESTOLIN@UNIMI.IT

# NANOPARTICELLE D'ORO IN ELETTRODI COMPOSITI

*In questo lavoro di tesi magistrale, condotto presso il Dipartimento di Chimica dell'Università degli Studi di Milano sono state indagate le potenzialità delle nanoparticelle d'oro in elettrodi compositi per applicazioni in catalisi e sensoristica. I sistemi ibridi investigati (Au+Pd o Pt, Au+TiO<sub>2</sub> e Au+grafene) mostrano caratteristiche e prestazioni differenti rispetto ai singoli componenti, indicando l'instaurarsi di un intimo contatto tra i materiali, che genera strutture nuove e con proprietà incrementate rispetto ai sistemi iniziali.*

Nel corso degli ultimi anni si è assistito alla rapida crescita nell'utilizzo dei nanomateriali, ossia sistemi in cui almeno una dimensione è nell'intervallo di grandezza 1-100 nm. Questi oggetti hanno permesso, grazie alle loro particolari ed eccellenti proprietà (in primo luogo un rapporto superficie/volume maggiore, che si traduce in un miglior rapporto segnale/rumore, diffusione e catalisi incrementata, migliore selettività, ecc.) di rivoluzionare ampi settori della chimica, tra cui la catalisi e l'elettroanalisi, ambiti di studio di questa tesi di laurea magistrale. In particolare, nel presente lavoro, è stato analizzato il comportamento elettrochimico ed elettroanalitico di nanoparticelle d'oro in elettrodi compositi per applicazioni in catalisi e in sensoristica.

## Compositi bimetallici Au/Pd e Au/Pt

I primi sistemi studiati sono compositi Au/Pd e Au/Pt in lega bimetallica o in strutture "core-shell" (ossia particelle caratterizzate da un cuore metallico circondato da una corona di un metallo differente). In applicazioni come la catalisi eterogenea (uno degli scenari in cui questi sistemi possono fare da protagonisti) è stato osservato come l'utilizzo di bimetallici a base d'oro permetta di svincolarsi da ambienti di reazione basici, migliorando la selettività e riducendo i problemi di sporco e passivazione solitamente legati a catalizzatori a base Pd e Pt

[1, 2]. La loro sintesi è generalmente semplice, anche se il controllo sulla struttura finale richiede analisi morfologiche costose, sia in termini di denaro, sia di tempo. In questo contesto, le tecniche elettrochimiche (voltammetria, spettroscopia di impedenza) costituiscono un utile supporto a basso costo [3, 4]. Ad esempio, nello studio delle nanoparticelle in lega (Au+Pd), che manifestano nella catalisi di ossidazione degli alcoli una maggiore attività rispetto alle singole NP di Au e Pd ed una selettività molto simile al solo Pd, queste eccellenti prestazioni sono state attribuite ad un effetto di "diluizione" da parte dell'oro con la conseguente formazione di siti isolati di palladio, che mostrano una reattività differente, ma un'attività migliore rispetto al singolo metallo [5]. Tale ipotesi è stata confermata dagli studi elettrochimici che evidenziano un comportamento intermedio di tali leghe rispetto ai singoli componenti, sia in termini di stabilità degli ossidi metallici, sia in termini di resistenza al trasferimento di carica.

Analoghi studi condotti su sistemi a base di Au e Pt, mostrano shift dei potenziali di picco di riduzione rispetto alle controparti monometalliche nei sistemi lega (Au+Pt) e ipotetica core-shell Au@Pt. Ciò porta a concludere che le morfologie finali sono sempre delle leghe, in cui i due metalli interagiscono l'un l'altro, dando vita ad un materiale nuovo con proprietà intermedie.

La dott. Anna Testolin è risultata vincitrice del premio di laurea della Divisione di Elettrochimica della SCI offerto da "MetrOhm".

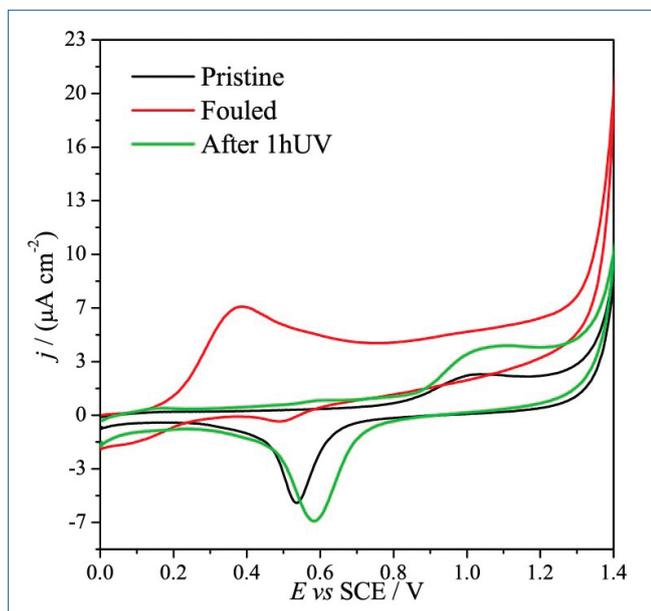


Fig. 1 - CV di elettrodo nuovo, sporco e ripulito tramite trattamento UV

Nel caso relativo a Pd@Au è invece possibile parlare di una reale struttura core-shell, la quale pare, però, evolvere nel tempo. Tale evoluzione è stata studiata analizzando il comportamento in ciclovoltammetria. Si osserva una fase iniziale in cui i due metalli sono presenti in lega, un periodo (attorno alle due ore dalla sintesi) in cui si ha realmente la presenza di strutture core-shell ed un ritorno verso una struttura a lega dopo circa tre ore. Fermando la reazione di sintesi al tempo opportuno (verificabile con esperimenti di voltammetria) è possibile ottenere la struttura desiderata (in questo caso core-shell) con tecniche di monitoraggio semplici e poco costose.

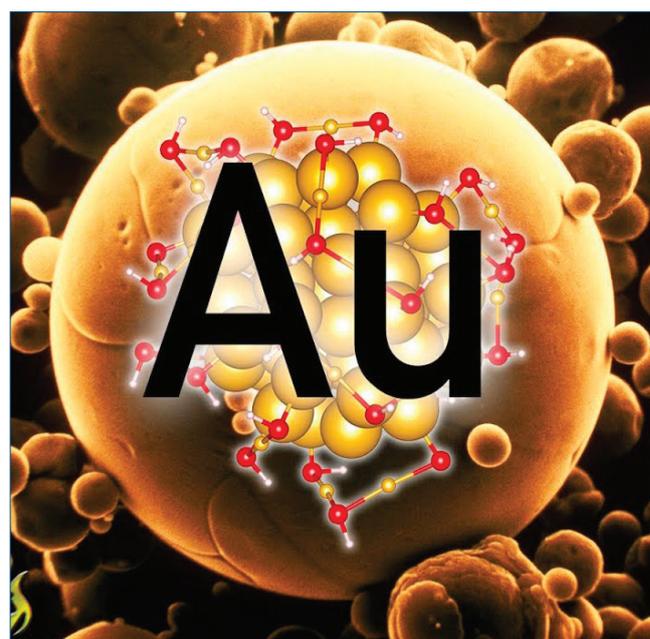
### Compositi AuNP/TiO<sub>2</sub>

Nel secondo materiale studiato, le nanoparticelle d'oro sono state associate ad un semiconduttore come il biossido di titanio allo scopo di realizzare sensori foto-rinnovabili [6], ossia che possano essere rigenerati dopo l'uso, per semplice esposizione a luce UV. Questi sistemi, dopo ampia caratterizzazione chimico-fisica ed elettrochimica sono stati applicati nella determinazione della dopamina, un composto organico appartenente alla famiglia delle catecolammine, di fondamentale importanza all'interno del corpo umano. Essa infatti agisce a livello cerebrale da neurotrasmettitore,

un reagente chimico rilasciato dai neuroni per trasmettere impulsi nervosi. La determinazione della dopamina è fondamentale poiché livelli anomali di tale molecola sono legati a gravi disturbi come il morbo di Parkinson. La presenza dell'oro ne ha reso possibile la rilevazione, mentre il biossido di titanio evita problemi di sporco e passivazione dell'elettrodo (Fig. 1), fenomeni ricorrenti durante la determinazione di tale analita.

### Compositi AuNP/RGO

Il terzo sistema caratterizzato è costituito da materiali ibridi contenenti grafene ridotto (RGO) e nanoparticelle d'oro. In particolare, l'ossido di grafene ridotto è stato modificato con AuNPs che a loro volta sono funzionalizzate con due differenti agenti: oleilammina e 3,4-dimetilbenzotriolo. Si tratta di una sintesi "in situ" in cui l'RGO, esfoliato e funzionalizzato con amminopirene o acido pirencarbossilico, agisce da sito di crescita e nucleazione per le nanoparticelle d'oro. L'attenzione è stata riposta nel comprendere come il materiale ibrido si comporti rispetto alle sue singole componenti e come l'agente capping agisca sulle prestazioni generali del dispositivo. L'elettrodo in cui le nanoparticelle sono funzionalizzate con tiolo è stato impiegato nella rilevazione di arsenico, uno degli elementi più tossici (sostanza cancer-



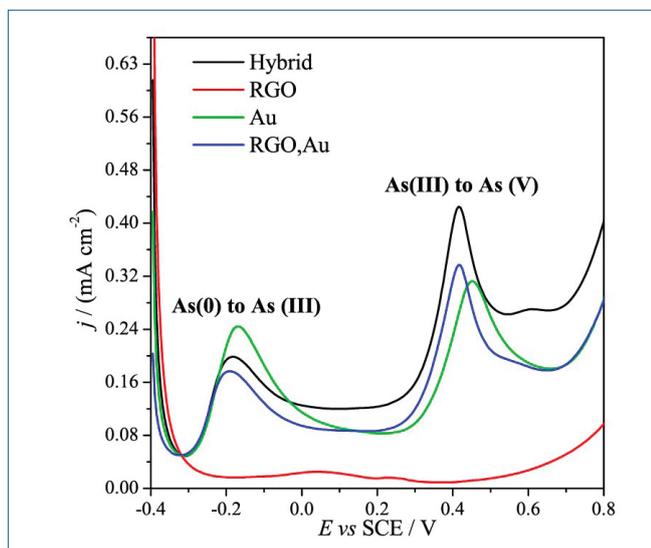


Fig. 2 - Voltammetria di stripping anodica di elettrodi modificati con solo RGO (curva rossa), solo AuPNs (curva verde), RGO e AuPNs in successione (curva blu) e ibrido (curva nera)

rogena di tipo 1 secondo il regolamento della IARC) per il corpo umano nella sua forma inorganica. La sua possibile presenza nelle acque fa sì che vi sia al giorno d'oggi una necessità sempre più urgente di trovare dei sistemi di rilevazione affidabili, robusti e sensibili. I materiali ibridi qui utilizzati, hanno mostrato ottime prestazioni in questo senso, permettendo di ottenere ottimi risultati, non solo in termini di sensibilità e limiti di rilevabilità, ma anche in termini di possibilità di speciazione tra As(III) ed As(V), come evidente in Fig. 2. La tossicità dell'arsenico è strettamente legata al suo stato di ossidazione: As(III) è di gran lunga più tossico del corrispondente catione As(V) e ciò giustifica l'importanza di poter distinguere in quale forma questo elemento si trovi nel campione in analisi. L'ibrido in cui le nanoparticelle sono funzionalizzate con oleilammina è stato invece utilizzato per analizzare la dopamina. Anche in questo caso le prestazioni dell'ibrido sono migliori rispetto alle singole controparti. In particolare, abbiamo dimostrato come i risultati migliori si ottengono utilizzando nanoparticelle di dimensioni inferiori (12 nm circa di diametro medio) e dopo eliminazione dell'agente capping (tramite spin coating con acido acetico e metanolo). In questo caso, la presenza della lunga catena carboniosa dell'oleilammina agisce da isolante e limita le prestazioni analitiche del dispositivo coprendo le nanoparticelle d'oro, la spe-

cie elettroattiva insieme all'ossido di grafene ridotto. In conclusione, il presente lavoro di tesi ha evidenziato la versatilità delle nanoparticelle d'oro nella preparazione di materiali compositi per la modifica di elettrodi da utilizzarsi in diverse applicazioni elettroanalitiche. In generale, si osserva come le prestazioni dei materiali compositi siano differenti e superiori rispetto al materiale massivo o alle singole componenti. Per questo motivo, i compositi possono essere considerati dei materiali innovativi, con eccellenti proprietà da scoprire e utilizzare secondo le necessità di ricerca.

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] B. Katryniok, H. Kimura *et al.*, *Green Chem.*, 2011, **13**, 1960, doi: [10.1039/c1gc15320j](https://doi.org/10.1039/c1gc15320j)
- [2] S.E. Davis, M.S. Ide, R.J. Davis *et al.*, *Green Chem.*, 2013, **15**, 17, doi: [10.1039/C2GC36441G](https://doi.org/10.1039/C2GC36441G)
- [3] V. Pifferi, C. Chan-Thaw *et al.*, *Molecules*, 2016, **21**, 261, doi: [10.3390/molecules21030261](https://doi.org/10.3390/molecules21030261)
- [4] K. Tschulik, K. Ngamchuea *et al.*, *Adv. Funct. Mater.*, 2015, **25**, 5149, doi: [10.1002/adfm.201501556](https://doi.org/10.1002/adfm.201501556)
- [5] L.R. Holt, B.J. Plowman *et al.*, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2016, **55**, 397, doi: [10.1002/anie.201509008](https://doi.org/10.1002/anie.201509008)
- [6] G. Soliveri, V. Pifferi *et al.*, *Analyst*, 2015, **140**, 1486, doi: [10.1039/C4AN02219J](https://doi.org/10.1039/C4AN02219J)

#### Gold Nanoparticles in Composite Electrodes

In this Master Thesis work, performed by the Department of Chemistry of Università degli Studi di Milano, the potentialities of gold nanoparticles in composite electrodes have been investigated for applications in catalysis and sensoristic. The hybrid systems (Au+Pd or Pt, Au+TiO<sub>2</sub> and Au+graphene) show different characteristics and performances with respect to the single components, meaning the creation of an intimate contact between the materials, which generates new structures with increased properties with respect to the precursors.

# Individual Member Rate of € 98,-\*

## for members of ChemPubSoc Europe societies



\*[electronic access to your favorite ChemPubSoc Europe title, without local VAT]



[www.onlinelibrary.wiley.com](http://www.onlinelibrary.wiley.com)



### One App

### 18 chemical society journals



Search for **ChemPubSoc Europe** in the stores

[www.chempubsoc.eu](http://www.chempubsoc.eu)

WILEY-VCH



FRANCESCO MUNIZ-MIRANDA

PH.D. IN ATOMIC AND MOLECULAR SPECTROSCOPY

M.SC. IN CHEMISTRY

POST-DOCTORAL FELLOW AT GHENT UNIVERSITY (UGENT),

CENTER FOR MOLECULAR MODELING (CMM), BELGIUM

F.MUNIZMIRANDA@GMAIL.COM

FRANCESCO.MUNIZMIRANDA@UGENT.BE

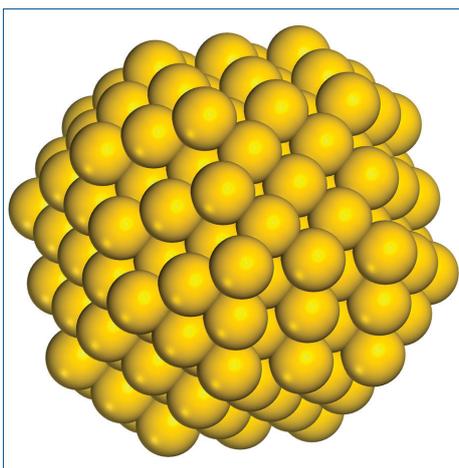
# CLUSTER METALLICI: UNO STUDIO TD-DFT

***Nanoparticelle, il cui nucleo metallico sia di dimensioni inferiori ai 2 nm, vengono di solito chiamati nanocluster ed hanno delle proprietà peculiari. Questa definizione è giustificata perché nanoparticelle di maggiori dimensioni possono avere bande plasmoniche, mentre i nanocluster hanno solo deboli proprietà metalliche, con risposte optoelettroniche interpretabili con l'approccio TD-DFT.***

Solitamente le particelle con nucleo (core) metallico di dimensioni inferiori ai 2 nm sono chiamate nanocluster, e mostrano un comportamento intermedio tra quello molecolare e quello di nanoparticelle più grandi, dal momento che non hanno una significativa risonanza plasmonica e mostrano *band-gap* finiti.

Questi nanocluster possono anche avere proprietà ottiche tipicamente molecolari, come l'emissione di fluorescenza, con potenziali applicazioni sia in optoelettronica che in biomedicina [1], specialmente per nanocluster il cui nucleo metallico è composto da atomi di oro o argento. La maggior parte dei nanocluster di metalli nobili è ricoperta da leganti organici come fosfine e tioli, che mantengono le dimensioni su scala nanometrica (o al limite anche subnanometrica) ed impediscono la formazione di particelle più grandi per aggregazione. I leganti che proteggono il core metallico svolgono un ruolo importante a livello strutturale, ma a volte anche per quanto concerne il comportamento elettronico.

Gli sviluppi della chimica computazionale permettono adesso di studiare questi sistemi e predire o interpretare dati sperimentali che sarebbero altrimenti di difficile razionalizzazione e comprensione. I calcoli basati sulla Teoria del Funzionale della



Densità (DFT) rappresentano probabilmente il miglior compromesso tra accuratezza e fattibilità computazionale e, inoltre, l'estensione dipendente dal tempo (TD) ai calcoli DFT consente di indagare gli stati elettronici eccitati per prevedere ed analizzare gli spettri ottici di questi sistemi. Per cluster più piccoli (meno di 30 atomi di metallo) sono impiegabili funzionali ibridi generici e *range-separated* [2-4], spesso ritenuti più accurati dei funzionali

“puri” (LDA, GGA, etc.) nell'interpretare le proprietà optoelettroniche. Su nanocluster di tipo Au<sub>11</sub> sono stati eseguiti anche calcoli accurati degli stati elettronici eccitati per cercare di comprendere se le bande osservate siano dovute al trasferimento di carica o ad interazioni di stacking tra legante e metallo, come ipotizzato inizialmente, oppure piuttosto se siano dovuti a fenomeni di altro genere. È stato mostrato che le transizioni siano dovute principalmente a stati localizzati sul core di oro, mentre i leganti hanno effetti molto secondari [5]. Questo è illustrato nella Fig. 1: gli spettri TD-DFT dei leganti PPh<sub>3</sub> (chiamati L), sono molto diversi da quelli del core Au<sub>11</sub> (chiamato GIC), mentre tutti questi modelli (B-E) sono assai simili tra loro. Il modello più semplificato (pannello B), di fatto privo della parte organica dei leganti, è già da

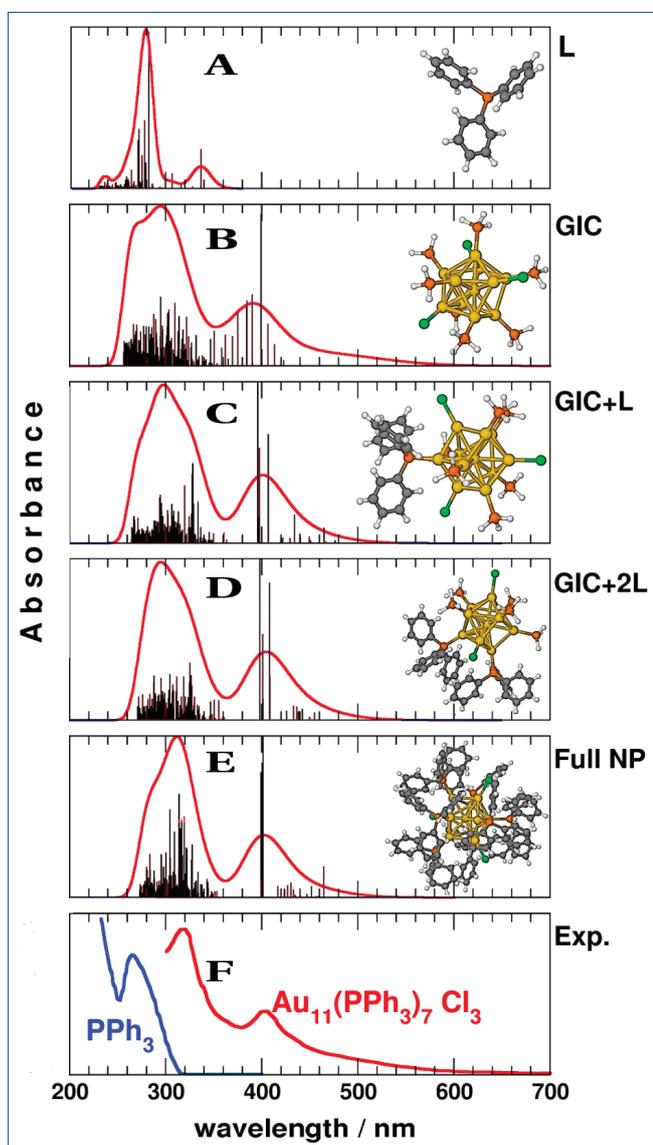


Fig. 1 - Spettri simulati (vedi [5]) nei pannelli A, B, C, D, E; spettro sperimentale nel pannello F: L=ligand, GIC=Gold Inner Core, NP=nanoparticle

solo in grado di riprodurre lo spettro sperimentale (pannello F) con accettabile accuratezza, a dimostrazione che il ruolo giocato dai leganti organici può essere considerato trascurabile.

Studi recenti hanno anche mostrato come nanocluster di argento e oro possano avere comportamenti ottici piuttosto diversi. Infatti, i nanocluster di oro spesso hanno una bassa emissione di fluorescenza, mentre quelli di argento spesso sono molto luminescenti [6-9]. Questo diverso compor-

tamento limita l'uso di nanocluster di oro (che sono più biocompatibili) in campi applicativi, come ad esempio la fototerapia.

Combinando oro e argento in un singolo nanocluster si può in linea di principio ottenere un oggetto che tenga insieme il meglio di entrambe le categorie. Wang *et al.* [10] hanno prodotto due diverse miscele di nanocluster  $Ag_nAu_{25-n}^{2+}$  ("nanoleghe") con diversi metodi di sintesi. Un prodotto (prodotto II) aveva un contenuto di argento maggiore dell'altro (prodotto I), con una quantità significativa di  $Ag_{13}Au_{12}^{2+}$ , e mostrava una resa quantica di fluorescenza 200 volte maggiore del nanocluster  $Au_{25}$ , mentre il prodotto I no. I calcoli TD-DFT [11] mostrano uno scenario complesso: sono state calcolate molte possibili locazioni di atomi Ag e Au nelle 25 posizioni atomiche, per tenere conto dei diversi possibili stereoisomeri associati ad ogni diversa stechiometria (cioè rapporto Au/Ag). Si è osservato che le transizioni elettroniche  $S_1 \leftarrow S_0$  sono di tipo HOMO  $\rightarrow$  LUMO quando la posizione centrale è occupata da un atomo d'argento, quando invece l'atomo centrale è Au le transizioni elettroniche  $S_1 \leftarrow S_0$  hanno carattere HOMO  $\rightarrow$  LUMO+1. Inoltre queste transizioni hanno significativa forza dell'oscillatore (cioè, probabilità di avvenire) solo quando le transizioni sono del primo tipo. Poiché l'emissione di fluorescenza è essenzialmente dovuta ad una transizione dallo stato  $S_1$  verso  $S_0$ , la sua probabilità dipende principalmente dalla forza dell'oscillatore nell'assorbimento elettronico  $S_1 \leftarrow S_0$ . L'aumento della resa quantica di fluorescenza nel prodotto II non risulta dovuto al 13° atomo di Ag di per sé, né alla possibilità di collocare più atomi di argento rispetto agli atomi di oro, quanto al fatto che un maggiore contenuto di argento aumenta le possibilità di avere un atomo Ag nella posizione centrale. Sopra una certa soglia (incidentalmente, quando il contenuto in Ag supera quello in Au) questo diventa particolarmente probabile, dal momento che alcune posizioni periferiche sono particolarmente preferite dagli atomi di oro. Ciò consente di stabilizzare lo stato virtuale LUMO (localizzato principalmente sull'atomo centrale), consentendo una significativa emissione di fluorescenza  $S_0 \leftarrow S_1$ .



Questa previsione computazionale è stata poi verificata da esperimenti spettroscopici ultraveloci [12], confermando così il senso e l'efficacia di questo approccio TD-DFT per indagare sistemi come i nanocluster e le nanoleghe metalliche [13].

## BIBLIOGRAFIA

- [1] S.V. Aradhya, M. Frei *et al.*, *Nat. Mater.*, 2012, **11**, 872.
- [2] C. Azarias, C. Adamo, A. Perrier, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, **18**, 7737.
- [3] F. Muniz-Miranda, M.C. Menziani, A. Pedone, *Theor. Chem. Acc.*, 2016, **135**, 94.
- [4] F. Muniz-Miranda, D. Presti *et al.*, *Theor. Chem. Acc.*, 2016, **135**, 5.
- [5] F. Muniz-Miranda, M.C. Menziani, A. Pedone, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**, 18749.
- [6] H. Yang, J. Lei *et al.*, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 300.
- [7] X. Ren, Z. Chen *et al.*, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 9504.
- [8] I. Diez, R.H.A. Ras, *Nanoscale*, 2011, **3**, 1963.
- [9] X. Wang, S. Xu, W. Xu, *Nanoscale*, 2011, **3**, 4670.
- [10] S. Wang, X. Meng *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 2376.
- [11] F. Muniz-Miranda, M.C. Menziani, A. Pedone, *J. Phys. Chem. C*, 2015, **119**, 10766.
- [12] M. Zhou, J. Zhong *et al.*, *J. Phys. Chem. C*, 2015, **119**, 18790.
- [13] M. Muniz-Miranda, F. Muniz-Miranda, A. Pedone, in *Metal Nanoparticles and Clusters*, F.L. Deepak (Ed.), Springer, Switzerland, 2018, pp. 55-87.

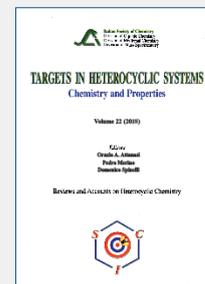
### Metal Clusters: a TD-DFT Study

Nanoparticles with a metal core less than 2 nm in size are usually called nanoclusters, as they have very specific features. This definition is due to the fact that larger nanoparticles may show localized surface plasmon bands, whereas metal nanoclusters show little metallic properties, with optoelectronic features that can be described by the TD-DFT approach.

## LIBRI E RIVISTE SCI

### Targets in Heterocyclic Systems Vol. 22

È disponibile il 22° volume della serie "Targets in Heterocyclic Systems", a cura di Orazio A. Attanasi, Pedro Merino e Domenico Spinelli  
[http://www.soc.chim.it/it/libri\\_collane/th/s/vol\\_22\\_2018](http://www.soc.chim.it/it/libri_collane/th/s/vol_22_2018)



Sono disponibili anche i volumi 1-21 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](http://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 [manuela.mostacci@soc.chim.it](mailto:manuela.mostacci@soc.chim.it)**



A CURA DI SILVIA CAUTERUCCIO E MONICA CIVERA  
 DIPARTIMENTO DI CHIMICA  
 UNIVERSITÀ DI MILANO  
 SILVIA.CAUTERUCCIO@UNIMI.IT  
 MONICA.CIVERA@UNIMI.IT

## Modulazione allosterica: dalla casualità alla progettazione razionale

Da un punto di vista farmacologico, un modulatore allosterico, legandosi ad un sito diverso da quello (ortosterico) tipico dei ligandi endogeni o esogeni, può avere delle potenzialità terapeutiche molto vantaggiose [S. Lu, *J. Med. Chem.*, 2019, Accepted Manuscript DOI: [10.1021/acs.jmedchem.8b01749](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01749)]. È infatti un composto più selettivo, con meno problemi di tossicità e che può agire in modo cooperativo con il ligando ortosterico. Inoltre, data la diversa posizione rispetto ad un sito funzionale, può anche limitare e combattere l'effetto di *drug-resistance* dato dalle mutazioni di un sito ortosterico. Il numero di modulatori allosterici sta rapidamente crescendo, ed attualmente cinque farmaci (approvati da FDA) sono presenti sul mercato (Stati Uniti): Cinacalcet<sup>®</sup>, Maraviroc<sup>®</sup> e Plerixafor<sup>®</sup>, per i recettori GPCR, e Gleevec<sup>®</sup> e Mekinist<sup>®</sup>, per le chinasi.

In questi anni, la maggior parte dei modulatori allosterici sono stati identificati in modo casuale tramite esperimenti di *high-throughput screening*. Recentemente grazie agli sforzi congiunti di studi computazionali e strutturali, la scoperta di nuovi modulatori allosterici sta cercando di sfruttare un approccio più razionale di tipo *structure-based*. Viste le diverse funzionalità e caratteristiche chimico-fisiche di questa classe di modulatori, è fondamentale lo sviluppo di software *ad hoc* [S. Lu,

*Accounts of Chemical Research*, 2019, **52**, 492]. Da un punto di vista computazionale, sono stati sviluppati diversi *tools* allo scopo di predire i possibili siti allosterici (Fig. 1). Oltre ad identificare la loro posizione, vista la bassa conservatività dei residui coinvolti (da cui deriva la maggiore selettività di ligandi allosterici rispetto a quelli ortosterici), anche la predizione delle possibili mutazioni e della comunicazione allosterica attivata nel *target* sono importanti aspetti che possono essere indagati *in silico*. Dal punto di vista delle proprietà chimico-fisiche, i residui di un sito allosterico risultano più idrofobici (sono molto ricchi di tirosine e isoleucine). Confrontando le caratteristiche dei composti, i ligandi ortosterici (raggruppati nel database ChEMBL, <https://www.ebi.ac.uk/chembl/>, composto da circa 1,9 milioni di molecole biotivo) rispetto a quelli allosterici (circa 80.000 composti del database ASD v3.0, <http://mdl.shsmu.edu.cn/ASD/>) risultano più rigidi ed aromatici. Combinando l'informazione sperimentale (dati NMR e raggi X per circa 2.000 strutture *apo/ holo*) con *tools* bioinformatici (ASBench), nel database ASD v3.0 sono stati identificati quasi duemila siti allosterici. È stata anche sviluppata una prima piattaforma web (**AlloFinder**, <http://mdl.shsmu.edu.cn/ALF/>) che raggruppa diverse tecniche computazionali (tra cui anche specifiche funzioni di score per lo *screening* virtuale) per selezionare potenziali modulatori allosterici di un dato target.

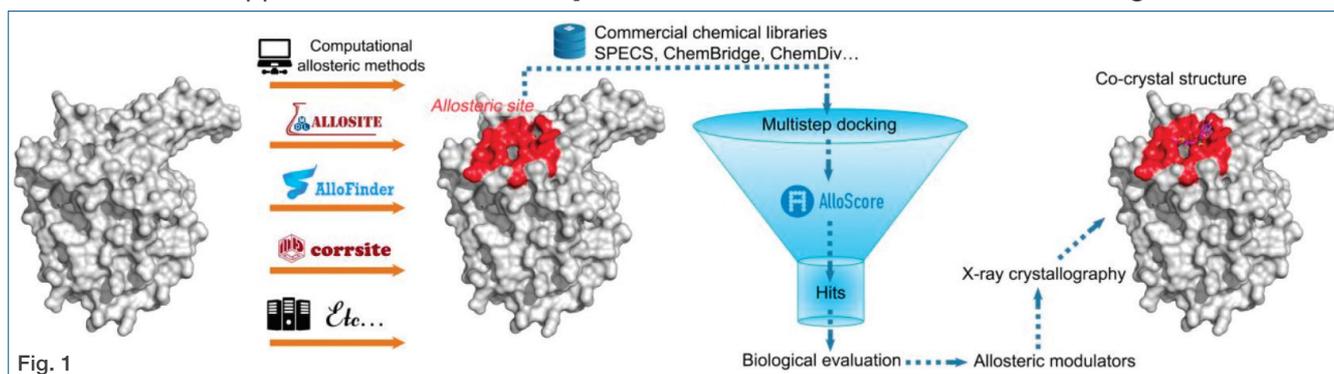


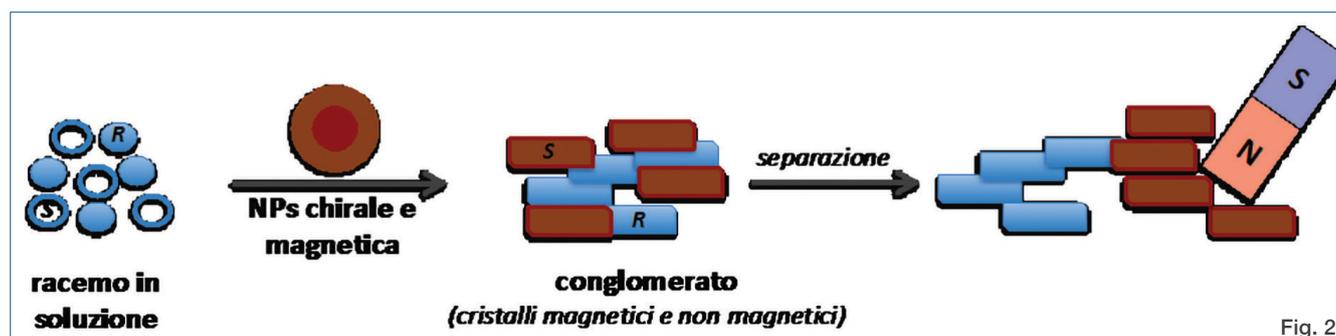
Fig. 1



### Risoluzione di racemati mediante nanoparticelle magnetiche

La risoluzione di un racemo è un problema ancora oggi molto attuale, soprattutto considerando la domanda sempre più crescente di sostanze chirali enantiomericamente pure da parte dell'industria farmaceutica, nonché nella produzione di materiali per applicazioni in ottica non lineare. I metodi più comuni di risoluzione si basano su processi di cristallizzazione selettiva, impiego di enzimi e metodi cromatografici, i quali, attualmente, rappresentano la principale tecnica con cui ottenere i singoli enantiomeri da un racemo. Tra questi la cristallizzazione selettiva rappresenta certamente l'approccio più economico e che permette di lavorare su larga scala. Lo sviluppo però di processi altamente efficienti e selettivi che permettano di ottenere mediante un solo passaggio di cristallizzazione i singoli enantiomeri con resa chimica quantitativa e purezza ottica elevata è ancora un problema tutt'altro che risolto, anche nei casi più fortunati di un conglomerato, dove è presente una miscela meccanica di cristalli ognuno dei quali contenente un solo enantiomero. Le maggiori difficoltà nel separare tali cristalli sono legate alle loro dimensioni spesso piccole e con forma molto simile tra loro. Uno studio molto interessante propone la risoluzione di racemati che cristallizzano come conglomerati utilizzando delle nanoparticelle di ossido di ferro quale nano-splitter magnetici [X. Wan, *Nature Commun.*, 2019, **10**,

1964]. In questo lavoro sono state sintetizzate delle nanoparticelle (NPs) di  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  di dimensioni opportune (ca. 6 nm di diametro) e con specifiche proprietà magnetiche, le quali sono state poi rivestite con specie polimeriche a base di lisina o fenilalanina enantiopura. Il principio di funzionamento di queste NPs chirali può essere descritto in modo semplificato come riportato in Fig. 2. In particolare, le NPs chirali sono aggiunte ad una soluzione satura di un racemo, dove si osserva un'interazione preferenziale delle NPs nei confronti di un enantiomero rispetto all'altro, ovvero durante il processo di cristallizzazione un solo enantiomero co-cristallizza con le NPs dando vita a dei cristalli "magnetici". A questo punto la separazione dei cristalli dei due enantiomeri si effettua utilizzando una calamita in grado di rimuovere i cristalli "magnetici" di un enantiomero, il quale sarà recuperato per semplice lavaggio, permettendo così di rigenerare le NPs che potranno essere quindi riutilizzate. Le performance di questi *nanosplitters* chirali sono state valutate su racemi di amminoacidi proteogenici, quali l'asparagina e la treonina. Gli enantiomeri isolati sono stati ottenuti con ottime rese (fino al 95%) ed elevata purezza ottica (95-99% di eccesso enantiomerico). Infine, questi nanosistemi sono risultati molto stabili, in quanto per semplice lavaggio acquoso sono stati recuperati e riutilizzati per cinque volte, mantenendo sempre stessa efficienza e selettività di separazione.





CLAUDIO DELLA VOLPE  
UNITN, SCI, ASPO-ITALIA  
CLAUDIO.DELLAVOLPE@UNITN.IT

## I CHIMICI E I DERVISCI

Come chimici siamo abituati a sentirci dire che la chimica fa male, non è bene, non è biologica; e a rispondere in modo più o meno gentile o a muso duro; tuttavia è chiaro che la Chimica, intesa più limitatamente e precisamente come chimica di sintesi di nuovi composti, “può” fare male; eccome, questo specie se usata male, fuori posto.

Vorrei oggi approfondire con voi questo tema; perché la chimica, intesa come i composti di sintesi, può fare “male”? Intendo qui “male” in senso molto, molto generale; non stiamo parlando di veleni o di etica ma di cambiare le cose del mondo naturale, alterarle in modo profondo e a volte inaspettato, non voluto; il male inteso come alterazione dell’andamento “normale” della biosfera; dunque non sto parlando (forse) di cose etiche. E la biosfera, ovviamente, non è necessariamente un posto idilliaco. Non è per capirci Gaia, il pianeta vivente di Asimov ma è un luogo dove si lotta per la vita, ma nel quadro di un “sistema” vivente.

Anzitutto è chiaro che non mi sto riferendo genericamente a ciò che è velenoso per noi; veleni ce ne sono sia naturali che sintetici; quelli naturali sono anche più potenti di quelli di sintesi, e oggi non vi parlerò di veleni nel senso comune. I veleni sono tali perché sono per così dire “sostanze fuori posto”, molecole che sono conservate in ambienti a loro proprii e che in quel contesto non fanno danni. Il veleno della vipera chiuso nella sua ghiandola è innocuo (per la vipera), ma diventa velenoso se immesso nel torrente circolatorio di un altro essere vivente. Dopo tutto anche l’acqua è innocua, anzi indispensabile; ma solo fuori dai polmoni. Nei polmoni e in sufficiente quantità *sorella acqua* diventa “velenosa”, mortale, ossia è male.

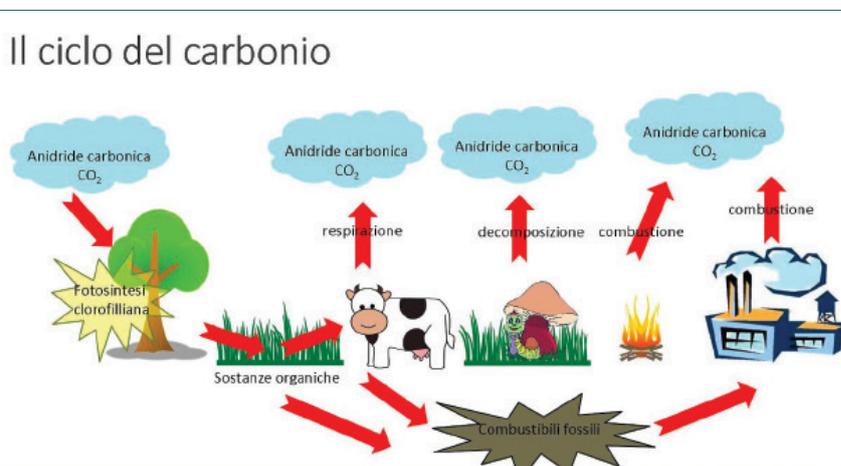
Ma, ripeto, non vi parlerò di veleni. Vi parlerò invece di molecole di sintesi ben progettate per il loro scopo, spesso utili, anzi utilissime, ma

ciononostante almeno potenzialmente dannose. Molecole per così dire “fuori posto”.

Come ho scritto altrove la letteratura è stata spesso uno strumento sensibile che ha recepito le alterazioni dovute alla chimica.

“*Il mondo sta cambiando; lo sento nell’acqua, lo sento nella terra, e l’odore nell’aria*” è la frase di Galadriel, regina degli Elfi, che apre la versione cinematografica de “*Il Signore degli Anelli*”; in un gioco degli specchi nel libro di Tolkien si trova nella parte finale e la dice Fangorn, un albero maschio deambulante.

Il libro fu scritto fra la II guerra mondiale e la guerra di Corea (1940-1954), mentre la chimica, ed in generale la scienza applicata alla produzione, aveva un impatto profondissimo sulla vita dell’umanità. Il processo era iniziato alcuni decenni prima, ma è nel coinvolgimento bellico e nello sviluppo industriale postbellico che si realizza un vero salto di qualità. Arrivate a dimensioni enormi durante la fase bellica e drogate dalla crescita le varie aziende si inventano un modello sociale che possa sostenerne la nuova dimensione. Si afferma un modello produttivo “consumista”, con la diffusione dell’automobile, degli elettrodomestici e dell’elettronica di massa ma, ancor prima, con l’aumento della produzione agricola basata sull’uso intensivo di pesticidi e di concimi sintetici, lo sviluppo massivo della petrol-





chimica, la sintesi di nuovi catalizzatori per nuovi rivoluzionari polimeri e i farmaci finalmente efficaci della chimica fine.

Quello di Tolkien viene a volte visto come un libro che denuncia il male, il nuovo male, costituito proprio dal nuovo mondo, rispetto alla tradizione (e per questo è diventato per un certo periodo il vessillo della estrema destra). Un po' come "Quel che resta del giorno" racconta il male, il cambiamento del potere dal vecchio impero britannico al nuovo impero americano.

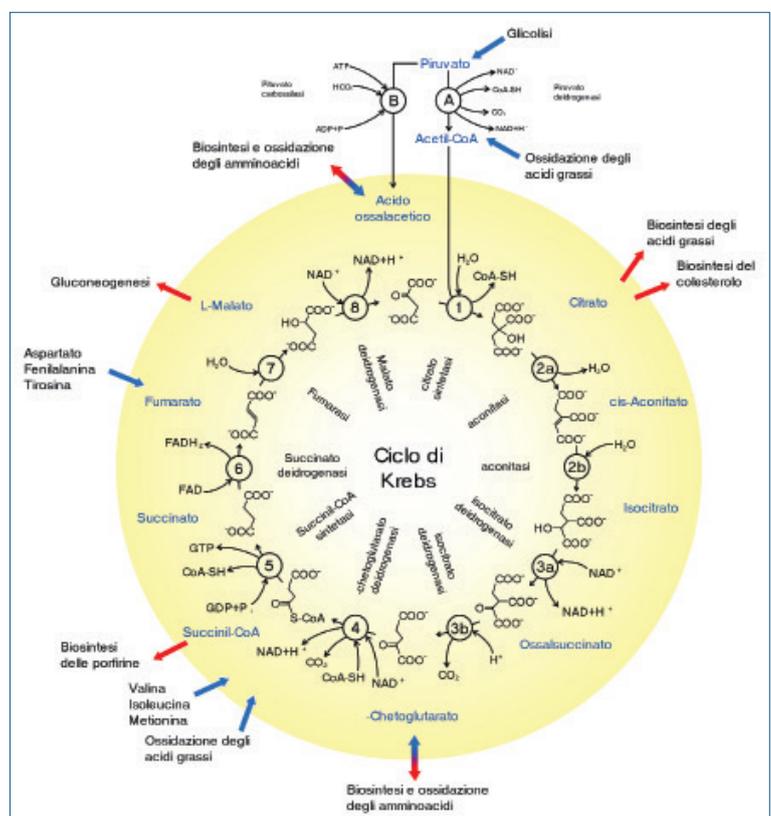
Ma torniamo al nostro problema: perché la chimica di sintesi può far male? Dove e perché sono "fuori posto" le sue molecole? La vita naturale è una complessa reazione autocatalitica che dipende dall'enorme flusso di entropia della biosfera terrestre. Non è dissimile dai vortici che un flusso di acqua intenso e veloce si lascia alle spalle; e come i vortici ruotano geometricamente dissipando per attrito energia cinetica, così la vita dissipa il flusso radiativo di energia libera proveniente dal sole per realizzare complessi cicli di reazioni di sintesi, che si riproducono.

Nei moti turbolenti l'energia viene trasmessa al fluido in strutture vorticosi paragonabili alla grandezza del corpo che si muove, ad esempio un ventilatore trasferirà energia

a "vortici" di grandezza paragonabile alle sue pale, o l'ala di un aereo produrrà dei "vortici" sulla scala della sua sezione; allo stesso modo le strutture dissipative della biosfera hanno una dimensione integrale che è la medesima della biosfera.

La vita è una reazione che ha come dominio tutta la biosfera, è un sistema di reazioni grande come tutta la biosfera; analogamente processi fisici della biosfera, come, chissà, il sistema di nubi che sovrasta l'oceano nella zona tropicale; potrebbe essere rappresentata da "morning glory", la nuvola tubolare lunga anche oltre 1.000 chilometri che si forma in alcune stagioni nel golfo di Carpentaria, oppure dall'onda di Kelvin che dà origine al fenomeno del "niño", o dai monsoni che influenzano tutta la biosfera ed i loro effetti si risentono anche sull'altra faccia del pianeta.

I "vortici" di grande scala produrranno vortici via via sempre più piccoli dando origine al fenomeno della "cascata di energia", ossia l'energia (in questo caso) cinetica introdotta alle scale più grandi non si trasformerà subito tutta in energia termica,



ma alimenterà l'energia di vortici sempre più piccoli (intervallo inerziale) con una parziale dissipazione. Al medesimo modo il ciclo del carbonio si dissipa in cicli sempre più piccoli, come le reazioni che avvengono in ogni cellula e che sono (fateci caso) anche esse cicli di reazioni, come il celeberrimo ciclo di Krebs (v. immagine pagina precedente): nella concezione che vi sto proponendo il ciclo di Krebs è un vortice "più piccolo".

Come scrisse nel suo libro *Weather Prediction by Numerical Process* (p. 66) il fisico Lewis Fry Richardson: *Big whirls have little whirls that feed on their velocity, and little whirls have lesser whirls and so on to viscosity.*

Questo è qualcosa che inizia a mettere insieme cose così diverse come il clima, il meteo e i frattali, la fisica, la chimica, la vita.

La termodinamica guarda sorniona.

Probabilmente l'idea teorica più vicina alla verità delle cose, per interpretare la vita è l'iperciclo, un concetto immaginato dal premio Nobel Manfred Eigen. L'idea iniziale di Eigen e di altri era che all'inizio della vita esistessero delle molecole autoreplicantesi; queste molecole, individuate poi nell'RNA, che potrebbero sintetizzarsi spontaneamente nell'ambiente primordiale e che sono certamente in grado di costituire anche delle strutture catalitiche per la propria stessa replicazione, i ribozimi, enzimi non proteici, costituiscono i cosiddetti *nudi replicanti*.

C'è un problema in questa replicazione, denominato paradosso di Eigen: se le molecole autoreplicantesi sono troppo lunghe allora il numero di errori possibili è troppo grande e l'autoreplicazione ne è impedita. L'autoreplicazione è un processo imperfetto e durante ogni evento replicativo c'è il rischio di incorporare errori creando delle nuove sequenze, ossia delle nuove specie di molecole. In assenza di un meccanismo che assicuri un'elevata fedeltà replicativa l'errore, che aumenta con la lunghezza della catena, porta alla catastrofe degli errori, cioè allo spegnimento della vita. Si calcola che la dimensione del genoma RNA sia pari all'inverso della velocità di replicazione per sito e per replicazione. Dunque un'elevata frequenza di errori pone dei limiti alla dimensione della molecola che si replica.

Per risolvere il problema della fedeltà replicativa Eigen propose che si formassero dei supporti proteici, ma d'altronde, anche in questo caso, per codificare le proteine occorrono delle sequenze più lunghe. Dunque la fedeltà ha un prezzo: per ottenere la fedeltà ci vogliono le proteine, non basta il ribozima, tuttavia per codificare le proteine ci vogliono sequenze più lunghe che introducono più errori. Eigen propose di risolvere questo paradosso introducendo l'iperciclo [M. Schuster, P. Eigen, *The Hypercycle: a principle of natural self-organization* (Reprint Ed.), Berlin (West) (u.a.), Springer, 1979, ISBN 9783540092933].

Il suggerimento di Eigen è che per superare il problema dell'errore occorrono più trasportatori di informazione, ciascuno dei quali immagazzini un piccolo pezzo di informazione e collegati fra di loro in modo che ognuno di essi controlli la concentrazione degli altri. In modo più preciso si tratta di cicli di reazioni autocatalitiche connessi fra di loro a formare cicli di retroazione positiva.

Dunque un iperciclo è una rete chiusa di reazioni cicliche fra entità autoreplicantesi connesse a loro volta da effetti di retroazione positiva.

Collegare l'autoreplicazione alla mutua catalisi produce effetti di crescita non lineare e rende il sistema resistente ad eventuali sviluppi "parassiti", ossia di un singolo ciclo, che però non aiutano la crescita generale.

In definitiva l'iperciclo non solo risolve il problema dell'errore ma dà stabilità al processo e lo rende resiliente.

Infine è da notare che ogni tanto qualche errore avviene comunque, ma che il numero è basso e consente, entro certi limiti, un'evoluzione del sistema verso i replicanti più efficienti. A certe condizioni un'evoluzione può avvenire, per esempio, in conseguenza di cambiamenti delle condizioni ambientali (<http://www.d.umn.edu/~pschoff/documents/OrgelRNAWorld.pdf>).

Ecco questo è il modello mentale (ovviamente i più curiosi si potranno guardare il sistema di equazioni differenziali) della vita e delle sue origini; non è stato ancora sperimentalmente verificato in modo integrale ma appare un modello abbastanza robusto e credibile.



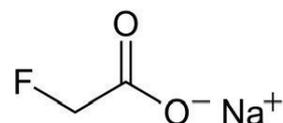


Vita intesa come questo processo, la vita, la parte del nostro corpo, la vite, l'oggetto che tiene insieme molta della nostra meccanica e la pianta della vite da cui traiamo il paradisiaco (ma se esagerate anche cancerogeno) nettare chiamato vino, sono tutte parole femminili e che contengono l'idea di qualcosa che ruota su se stessa. Fateci caso. Ruotare su se stessi, come i dervisci, i sacri danzatori che cercano con questo movimento di raggiungere la comprensione totale dell'universo. Più prosaicamente noi chimici modelliamo e analizziamo la rotazione, il ciclo reattivo che definisce la reazione meglio riuscita, ossia la vita, e dunque siamo una sorta di dervisci ruotanti laici.



Ovviamente non pretendiamo di raggiungere una conoscenza perfetta e, a differenza dei dervisci rotanti, riteniamo che il mondo evolva e noi e la nostra conoscenza evolvano con esso: la via della conoscenza è infinita come quella dell'evoluzione. Ma torniamo qui alla più semplice domanda iniziale. È chiaro che una sostanza di sintesi che non rientri nel processo iperciclico complessivo può avere effetti indesiderati; può interrompere il ciclo o distruggerlo, può vanificarne alcuni degli aspetti che abbiamo descritto. In natura per esempio certi legami chimici appaiono meno probabili e meno comuni; il legame carbonio fluoro (C-F) per esempio non sembra in grado di integrarsi bene almeno nella biosfera terrestre, ma è alla base di una parte importante della nostra chimica di sintesi. Pochi esseri viventi usano legami carbonio fluoro;

per esempio la nucleocidina, prodotta da una muffa, e la fluorotreonina, isolata dal mezzo di cultura del microorganismo *Streptomyces Cattleya*. Non sembrano esistere materiali perfluorurati naturali; la superidrofobicità naturale (come quella del loto o del comune cavolo cappuccio) deriva da cere normali che cristallizzano in geometrie particolari. Per completezza ricordiamo qui che esiste almeno una pianta superiore, *Dichapetalum cymosum* che produce spontaneamente come sostanza di difesa dagli erbivori il fluoroacetato:



Come agisce? Il composto in sé non è tossico ma nel corpo reagisce con il coenzima A, producendo il fluoroacetilcoenzima A. A sua volta questo reagisce con l'ossalacetato per formare fluorocittrato che è tossico perché è un substrato alternativo per l'aconitasi dalla quale non si separa più, un po' come il monossido di carbonio per l'emoglobina. La conseguenza è l'interruzione del ciclo di Krebs e della respirazione cellulare, ossia la morte. Il male, il contrario della vita.

Il chimico è un derviscio laico; la sua ricerca continua della verità sugli ipercicli della vita deve condurlo a sintesi che siano attente a non liberare in ambiente molecole che interagiscano in modo indesiderato con gli ipercicli essenziali, cosa che purtroppo è avvenuta varie volte, ma non deve più avvenire.

Da questo punto di vista REACH è lo strumento del derviscio laico.

Ci sono molti modi in cui molecole di sintesi possono interagire con gli ipercicli e interromperli: alcuni li abbiamo sperimentati. Il buco dell'ozono, per esempio, il DDT, i composti perfluorurati: tutti casi in cui molecole ben progettate per il loro scopo, ed anche ragionevolmente inerti, hanno mostrato piccole imperfezioni, difettucci, ma tuttavia così efficaci da interagire ed interrompere od alterare alcuni degli ipercicli esistenti.

Non deve più avvenire.

Voi cosa ne pensate?



Società Chimica Italiana

La *Società Chimica Italiana*, fondata nel 1909 ed eretta in Ente Morale con R.D. n. 480/1926, è un'associazione scientifica che annovera quasi quattromila iscritti. I Soci svolgono la loro attività nelle università e negli enti di ricerca, nelle scuole, nelle industrie, nei laboratori pubblici e privati di ricerca e controllo, nella libera professione. Essi sono uniti, oltre che dall'interesse per la scienza chimica, dalla volontà di contribuire alla crescita culturale ed economica della comunità nazionale, al miglioramento della qualità della vita dell'uomo e alla tutela dell'ambiente.

La *Società Chimica Italiana* ha lo scopo di promuovere lo studio ed il progresso della Chimica e delle sue applicazioni. Per raggiungere questi scopi, e con esclusione del fine di lucro, la *Società Chimica Italiana* promuove, anche mediante i suoi Organi Periferici (Sezioni, Divisioni, Gruppi Interdivisionali), pubblicazioni, studi, indagini, manifestazioni. Le Sezioni perseguono a livello regionale gli scopi della Società. Le Divisioni riuniscono Soci che seguono un comune indirizzo scientifico e di ricerca. I Gruppi Interdivisionali raggruppano i Soci interessati a specifiche tematiche interdisciplinari.

La Società organizza numerosi convegni, corsi, scuole e seminari sia a livello nazionale che internazionale. Per divulgare i principi della scienza chimica nella scuola secondaria superiore organizza annualmente i *Giochi della Chimica*, una competizione che consente ai giovani di mettere alla prova le proprie conoscenze in questo campo e che seleziona la squadra nazionale per le *Olimpiadi Internazionali della Chimica*.

Rilevante è l'attività editoriale con la pubblicazione, congiuntamente ad altre Società Chimiche Europee, di riviste scientifiche di alto livello internazionale. Organo ufficiale della Società è la rivista *La Chimica e l'Industria*.

### **Nuova iscrizione**

Per la prima iscrizione il Candidato Socio deve essere presentato, come da Regolamento, da due Soci che a loro volta devono essere in regola con l'iscrizione. I Soci Junior (nati nel 1987 o successivi) laureati con 110/110 e lode (Laurea magistrale e Magistrale a ciclo unico) hanno diritto all'iscrizione gratuita e possono aderire - senza quota addizionale - a due Gruppi Interdivisionali.

#### **Contatti**

##### **Sede Centrale**

Viale Liegi 48c - 00198 Roma (Italia)

Tel +39 06 8549691/8553968

Fax +39 06 8548734

Ufficio Soci Sig.ra Maria Carla Ricci

E-mail: [ufficiosoci@soc.chim.it](mailto:ufficiosoci@soc.chim.it)

Segreteria Generale Dott.ssa Barbara Spadoni

E-mail: [segreteria@soc.chim.it](mailto:segreteria@soc.chim.it)

Amministrazione Rag. Simone Fanfoni

E-mail: [simone.fanfoni@soc.chim.it](mailto:simone.fanfoni@soc.chim.it)

Congressi Sig.ra Manuela Mostacci

E-mail: [ufficiocongressi@soc.chim.it](mailto:ufficiocongressi@soc.chim.it)

#### **Supporto Utenti**

Tutte le segnalazioni relative a malfunzionamenti del sito vanno indirizzate a [webmaster@soc.chim.it](mailto:webmaster@soc.chim.it)

Se entro 24 ore la segnalazione non riceve risposta dal webmaster si prega di reindirizzare la segnalazione al coordinatore WEB [giorgio.cevasco@unige.it](mailto:giorgio.cevasco@unige.it)

#### **Redazione "La Chimica e l'Industria"**

**Organo ufficiale della Società Chimica Italiana**

Anna Simonini

P.le R. Morandi, 2 - 20121 Milano

Tel. +39 345 0478088

E-mail: [anna.simonini@soc.chim.it](mailto:anna.simonini@soc.chim.it)