



## ***CONVEGNO NAZIONALE I.N.B.B.***

### ***Comitato Scientifico***

Giovanni Antonini  
Oliana Carnevali  
Alberta Mandich  
Antonio Moschetta  
Damiano Gustavo Mita  
Giuseppe Palleschi  
Pietro Ragni  
Aldo Roda  
Maria Svelto

### ***Organizzazione***

Cristiana Citton  
Deborah Di Lorenzo  
Lucia Occhioni  
Roberta Rossi

## ***INDICE***

<b>Programma Convegno Nazionale</b>	<b><i>Pag. 5</i></b>
<b>Relazione introduttiva del Presidente</b>	<b><i>Pag. 9</i></b>
<b>Relazione Progetto <i>Cost</i> “Bioneca”</b>	<b><i>Pag. 22</i></b>
<b>Relazione Progetto <i>Eranetmed</i> “NanoSWS”</b>	<b><i>Pag. 25</i></b>
<b>Dalle attuali debolezze un monito per il cambiamento</b>	<b><i>Pag. 29</i></b>

### **Abstract comunicazioni scientifiche**

<b><i>Microbioma: fatti o finzioni</i></b>	<b><i>Pag. 55</i></b>
<b><i>Contaminanti ambientali: rischi per la salute degli organismi</i></b>	<b><i>Pag. 63</i></b>
<b><i>La nuova era della Nutraceutica</i></b>	<b><i>Pag. 75</i></b>
<b><i>Biosensori per l’Ambiente e la Salute</i></b>	<b><i>Pag. 95</i></b>
<b>Presentazione del Consorzio INBB</b>	<b><i>Pag. 109</i></b>



# **CONVEGNO NAZIONALE I.N.B.B.**

## ***Programma***

### ***GIOVEDÌ 19 OTTOBRE***

*h. 9,30 Registrazione dei partecipanti*

*h. 10,00 Apertura dei Lavori*

PROF. GIOVANNI ANTONINI – Presidente INBB

Comunicazioni sui Progetti Europei:

PROF. FRANCO RUSTICHELLI – Coordinatore Progetto COST “BIONECA”

PROF.SSA FABIANA ARDUINI – Coordinatrice Progetto ERANETMED  
“NanoSWS”

*h. 10,45 – 13,00 Tavola Rotonda*

**“POLITICHE DELLA RICERCA NELLE SCIENZE DELLA VITA IN ITALIA:  
ANALISI E PROPOSTE”**

*Coordina:*

DOTT. PAOLO OCCHIALINI – INBB

*Introduzione:*

DOTT. PIETRO RAGNI – Direttore INBB

*Partecipano:*

SEN. ROSA MARIA DI GIORGI – Vice Presidente Senato, VII Commissione

PROF. MASSIMO INGUSCIO – Presidente CNR

DOTT. RICCARDO PALMISANO – Presidente Assobiotec

PROF. MAURO PIACENTINI – Presidente Programma Biotecnologie Univ  
“Tor Vergata”

PROF.SSA MARIA SVELTO – Presidente Distretto H-BIO Puglia

PROF. STEFANO VELLA – Presidente AIFA

*h. 13,00 Pausa Pranzo*

***h. 14,00 – 16,15***

***“Microbioma: fatti o finzioni”***

*Coordinano:* PROF.SSA MARIA SVELTO – Univ. BA  
PROF. ANTONIO MOSCHETTA – Univ. BA

PROF. GRAZIANO PESOLE – Univ. BA  
“La Metagenomica per lo studio del microbioma: dati molecolari e approcci bioinformatici”  
PROF.SSA MARIA RESCIGNO – Univ. MI  
“La barriera intestinale vascolare”  
PROF. ANTONIO MOSCHETTA – Univ. BA  
“L’asse enteroepatico”  
PROF. MARCO GOBETTI – Univ. BZ  
“Dieta e microbioma gastrointestinale”  
PROF.SSA FLAVIA FRANCONI – Univ. SS  
“Microbioma e Medicina di genere”

***h. 16,15 – 18,15***

***“Contaminanti ambientali: rischi per la salute degli organismi”***

*Coordina:* PROF. DAMIANO GUSTAVO MITA – Lab. Interferenti Endocrini INBB - NA

PROF.SSA ALBERTA MANDICH – Univ. GE  
“Biomarcatori per lo studio dell’esposizione di vertebrati marini ad inquinanti ambientali”  
DOTT.SSA CLAUDIA CONSALES – ENEA  
“Marcatori epigenetici di qualità del seme: un nuovo strumento per la valutazione dei rischi indotti da interferenti endocrini sulla salute”  
PROF.SSA LUANA RICCI PAULESU – Univ. SI  
“Effetti degli interferenti endocrini sulla placenta umana”  
PROF. ALFONSO BALDI – Univ. della Campania  
“Interferenti endocrini e endometriosi: ruolo del BPA”  
DOTT.SSA STEFANIA SANTANGELI – Univ. Politecnica delle Marche  
“Effetti del BPA sulla riproduzione di Zebrafish”  
DOTT.SSA FRANCESCA BOVIER – Lab. EDS INBB – NA  
“Effetti del 17-alfa-etinilestradiolo in *Drosophila melanogaster*”

*h. 18,15 Chiusura dei lavori della giornata*

## **VENERDÌ 20 OTTOBRE**

***h. 9,15 – 11,15***

***“La nuova era della Nutraceutica”***

*Coordina:* PROF. ALDO RODA – Univ. BO

PROF. ARRIGO CICERO – Pres. Soc. Italiana Nutraceutica – Univ. BO

“La nutraceutica tra luci e ombre”

PROF. ENRICO RODA – Fond. Ist. Scienze della Salute

“I nutraceutici nella dieta mediterranea: il parere del Clinico”

PROF. SAVERIO BETTUZZI – Univ. PR

“Fondere la medicina antica e il metodo scientifico moderno: esempi di nutraceutica”

PROF. FULVIO URSINI – Univ. PD

“Il paradosso degli antiossidanti: come il tono nucleofilo contribuisce al mantenimento della salute”

DOTT. GIANLUCA SGARBI – Univ. BO

“Effetto protettivo del resveratrolo sulla funzionalità mitocondriale di fibroblasti umani esposti ad inibitori della fosforilazione ossidativa”

DOTT. SSA CRISTIANA CALICETI – Univ. BO

“Valorizzazione sostenibile degli scarti della filiera agroalimentare come fonte di nutraceutici per l’industria salutistica”

PROF. SSA SILVIA BISTI – Univ. AQ

“Zafferano e malattie neurodegenerative”

***h. 11,30 – 13,30***

***“Biosensori per l’Ambiente e la Salute”***

*Coordinano:* PROF. GIOVANNI ANTONINI – Presidente INBB

PROF. GIUSEPPE PALLESCHI – Univ. Roma “Tor Vergata”

PROF. FRANCESCO RICCI – Univ. Roma “Tor Vergata”

“Nanoswitch e nanomacchine a DNA per applicazioni cliniche

PROF. SSA ILARIA PALCHETTI – Univ. FI

“Piattaforme elettrochimiche nanostrutturate per applicazioni cliniche e ambientali”

DOTT.SSA MARTINA ZANGHERI – Univ. BO

“Biosensori luminescenti e microscopia ottica: un approccio integrato innovativo per lo studio dei materiali nei beni culturali”

DOTT. SERGIO BODINI – Systea Spa

“Nuovo strumento portatile on-line per la determinazione di alghe tossiche in acque di mare”

PROF. GIUSEPPE SPOTO – Univ. CT

“Potenzialità applicative della plasmonica nella diagnostica clinica”

*h. 13,30*

*Chiusura del Convegno*

## **RELAZIONE INTRODUTTIVA DEL PRESIDENTE DEL CONSORZIO INBB**

*Giovanni Antonini*

*Presidente Consorzio Interuniversitario INBB;*

*Dipartimento di Scienze, Università Roma Tre*

Care colleghe e cari colleghi,  
questa relazione fa seguito alla relazione tenuta in occasione del Convegno Nazionale INBB tenutosi qui a Roma nell'ottobre 2015 nella stessa prestigiosa sede del CNR in occasione del ventennale del riconoscimento giuridico da parte del MIUR. Pertanto, presenterò un breve aggiornamento sulle attività svolte dall'INBB in questi ultimi due anni.

Prima di entrare in argomento, vorrei ringraziare e sottolineare l'ottimo lavoro svolto dalle nostre preziose collaboratrici, Cristiana Citton, Deborah Di Lorenzo, Roberta Rossi e Lucia Occhioni, senza le quali non sarebbe stato possibile svolgere il nostro lavoro. Vorrei anche ringraziare i membri del Collegio dei Revisori dei Conti e soprattutto i membri della Giunta Esecutiva e del Consiglio Direttivo per il qualificato supporto che ci hanno costantemente fornito.

**Nel presentare la relazione sull'attività svolta dal nostro consorzio nel 2015 e 2016, occorre inquadrare le nostre attività all'interno della situazione generale del sistema Università e Ricerca del Paese.** Infatti, il nostro Consorzio, che svolge la propria attività di ricerca nel campo delle Scienze della Vita, si avvale delle Unità di Ricerca degli atenei consorziati e pertanto, non può che riflettere le luci e le ombre del sistema università-ricerca nazionale. Il Consorzio, tramite l'azione di coordinamento ed organizzazione, cerca di

valorizzare la qualità scientifica di molti ricercatori presenti nella rete universitaria consortile: qualità che si esprime a livello nazionale con score e risultati di oggettivo valore e comparativamente in ottima posizione a livello europeo. Ciò è congruente con la situazione nazionale, tenendo in considerazione la quantità complessiva (nettamente inferiore) dei ricercatori italiani rispetto a quella di altri paesi europei. D'altro canto, è forse pleonastico ricordare come il nostro Paese investe in ricerca e nel sistema di istruzione universitaria risorse di gran lunga inferiori a quelle impiegate da altri paesi industrializzati, nostri concorrenti. Questo dato è evidente soprattutto nella quasi nulla attrattività del nostro Paese verso i ricercatori stranieri e soprattutto nel basso valore del rapporto tra il numero di ricercatori italiani e la popolazione in età da lavoro (oggi circa la metà rispetto ai principali paesi europei) che comporta, come oggettiva conseguenza, una forte incapacità del Paese di recuperare almeno la stessa quota di finanziamento italiano al sistema europeo (6 Mld di Euro contro 9 Mld ca versati al Fondo Europeo per la Ricerca). E' evidente che anche la nostra azione consortile risente di questo contesto universitario nazionale, anche se, nei limiti della nostra azione e di quella di tutti i CIRT, l'obiettivo è quello di svolgere un ruolo attivo per contrastare questa situazione e dare un positivo contributo al sistema.

E' in questo quadro che vorrei evidenziare i punti in cui l'INBB ha recentemente ottenuto significativi miglioramenti, nell'interesse e con il contributo degli Atenei e dei colleghi aderenti.

**Lo sviluppo di network tematici di ricerca condivisi fra più Unità Operative INBB e la creazione di sinergie operative.**

All'interno dell'INBB è stato elaborato un elenco non esaustivo di progettualità che vedono coinvolte più unità di ricerca del consorzio, in molti casi con collegamenti significativi con il mondo scientifico e produttivo. Anche nel presente Convegno, le presentazioni che si terranno nelle diverse sessioni previste sono coerenti con le tematiche caratteristiche del nostro Consorzio. Le sei Piattaforme INBB già identificate ed operative da tempo sono le seguenti:

- Biosensori innovativi per l'ambiente e la salute
- Ambiente e salute: interferenti endocrini e biorisanamento
- Medicina rigenerativa e cellule staminali
- Misfolding proteico e amiloidosi nelle malattie neurodegenerative
- Medicina di genere
- Oncologia traslazionale.

Sono continuate le iniziative volte ad instaurare sinergie con altri Consorzi Interuniversitari e con strutture cliniche allo scopo di ottimizzare le risorse tecnico-scientifiche ed amministrative e per poter accedere a maggiori finanziamenti che abbiano un contenuto di ricerca clinica o traslazionale. A fronte delle crescenti difficoltà amministrative in cui versano molti consorzi di dimensioni più piccole rispetto all'INBB, si deve registrare una maggiore propensione di questi ultimi verso accordi gestionali e sinergie scientifiche. A tal proposito, vi ricordo che sta continuando l'attività di divulgazione delle notizie di maggiore rilevanza per gli aderenti INBB attraverso l'invio periodico delle newsletter.

Sul piano della collaborazione con strutture cliniche, mi spiace comunicare che è terminato l'Accordo di Partnership con la Fondazione Ettore Sansavini/Gruppo clinico Villa Maria, che

coinvolge il team guidato dal Prof. Ventura e presidiato, per il Consorzio, dal dr. Occhialini, e che ha avuto avvio nel 2014. Tuttavia, il gruppo di ricerca diretto dal prof. Ventura, che ha realizzato in questi anni importanti ricerche prevalentemente sulle capacità differenziative e riparative delle cellule staminali e sullo sviluppo di una medicina rigenerativa basata sul recupero e sul potenziamento della naturale capacità di autoguarigione dei tessuti danneggiati, ha promosso un accordo di collaborazione tra l'INBB e la società GUNA spa che, nata nel 1983, è la più importante azienda italiana nel settore della produzione e distribuzione di farmaci omeopatici e integratori naturali. Tale accordo di collaborazione, di durata biennale, ha avuto inizio nello scorso mese di Agosto 2017.

Durante il 2016 l'INBB ha deciso di chiudere la sede di Osilo del Laboratorio Nazionale sulla Farmacologia e Medicina di Genere dell'INBB poiché ormai tale sede non era più molto frequentata e dunque diveniva uno spreco per noi e per il Comune continuare a tenerlo aperto. Abbiamo ringraziato il Comune di Osilo per l'ospitalità garantita in questi anni e, con l'occasione, voglio ringraziare il collega Prof. Gaspa che ebbe l'intuizione di aprire a Osilo il primo laboratorio dell'INBB. Tuttavia, grazie ad una Convenzione quinquennale con il Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università degli Studi di Sassari, tutti gli arredi e le strumentazioni sono state spostate in un locale di detto Dipartimento. Pertanto, il Laboratorio Nazionale sulla Farmacologia e Medicina di Genere dell'INBB, con la direzione della Prof.ssa Franconi continuerà la sua attività presso l'Ateneo sassarese.

Sempre nell'ambito dello sviluppo di network, l'INBB ha partecipato al "North South Traineeship" Project promosso dall'Univ. di Roma Tor Vergata; il progetto è stato finanziato

dal programma EU Erasmus+. Dopo le positive esperienze del 2014 e del 2015, nel bando 2016-17 vi sono stati 6 vincitori che sono andati in diverse nazioni europee per fare una utile esperienza di ricerca e formazione presso Aziende ed Istituzioni di Ricerca. A breve sarà pubblicato il bando 2017-18.

E' in regolare svolgimento ed è pienamente operativo il progetto "UltraPlacad", Finanziato nel 2015 dal Programma HORIZON 2020 Health, topic: Clinical validation of biomarkers and/or diagnostic medical devices. In merito mi sento di esprimere un ringraziamento particolare al nostro Giuseppe Spoto di Catania, ideatore e coordinatore scientifico del progetto. Vi ricordo che l'INBB ha il compito di coordinare in Europa tale progetto che è di rilevante dimensione sia organizzativa (13 soggetti appartenenti a 7 diversi paesi europei), sia finanziaria (più di 6 milioni di Euro). L'interim report è stato approvato senza eccezioni ed è già stata pagata la seconda rata di prefinanziamento.

Sui programmi europei (H2020), non ci siamo certo fermati all'ottimo progetto coordinato dal prof. Spoto. Ci auguriamo che numerosi colleghi si facciano parte attiva nella proposizione di nuovi progetti e nello scouting puntuale sulle opportunità a nostra disposizione. In Horizon 2020 ne abbiamo presentati nel 2016 due, uno dei quali non finanziato e l'altro in attesa di valutazione. In compenso abbiamo avuto il piacere di veder approvato un progetto COST (promosso dal Prof. Rustichelli del Politecnico delle Marche) ed un progetto ERANMED (coordinato dalla Prof.ssa Arduini di Tor Vergata) che fra breve illustreranno le attività relative.

Per quanto riguarda la ricerca universitaria, è noto a tutti come anche negli ultimi due anni i PRIN (comunque scarsamente finanziati) non hanno permesso la partecipazione di consorzi e pertanto la nostra partecipazione continua ad essere preclusa.

E' proseguita un'attività di fund-raising attraverso l'instaurazione di canali di comunicazione con le aziende che possano portare alla presentazione in comune di progetti di ricerca e sviluppo, i soli per i quali ancora vi sono fondi a disposizione a livello nazionale e regionale. A tal proposito non si può non rimarcare l'eccellente collaborazione con varie unità di ricerca del Consorzio garantita, durante quest'anno, da alcune prestigiose imprese del nostro settore quali I&C, Intercept, MBS, Coswell e tante altre. Di grande rilievo, ci tengo a sottolinearlo, è il contributo che l'AIRC ha voluto affidare lo scorso anno all'INBB per incentivare gli studi del collega Moschetta di Bari. é la prima volta che otteniamo questi fondi e ci auguriamo che anche altri colleghi possano fare proposte d'interesse in questo ambito.

Sono da poco usciti i bandi PON del MIUR, senz'altro più adatti alla partecipazione dell'INBB rispetto ai bandi PON del MISE. Sottolineiamo che, avendo ormai stabilizzato le convenzioni a Catania, Messina, Sassari e Napoli ed avendo in corso l'approvazione di quella con Bari, abbiamo tutte le carte in regola per giocare un ruolo significativo nella presente call, anche se non possiamo non rilevare da una parte la notevole burocratizzazione e dall'altra la significativa riduzione delle risorse a disposizione dei proponenti, entrambi fattori che scoraggiano sensibilmente le imprese a parteciparvi .

Purtroppo ancora non si è riusciti ad invertire completamente il trend relativo alla diminuzione delle attivazioni di nuove

convenzioni con le aziende ed è assolutamente necessario allargare il giro a nuove realtà produttive. Anche in questo senso occorre sollecitare gli aderenti INBB, ad iniziare da quelli storicamente più attivi, perché i colleghi prendano contatto con le aziende per i progetti finanziati, ma anche per contratti anche di non grande entità, ma significativi. Per parte nostra, stiamo lavorando, insieme a colleghi molto esperti nel settore per attivare una procedura di supporto al trasferimento tecnologico. Come accennato nella newsletter di Luglio 2016, nell'ambito delle attività dell'INBB per favorire il trasferimento tecnologico abbiamo siglato tre accordi con altrettante organizzazioni che operano sui mercati Cinese, USA ed Europeo ed un altro è in corso di perfezionamento con Cube Lab per realizzare una realtà di trasferimento direttamente negli USA.

Per quanto riguarda il sostegno alle attività di ricerca e sviluppo svolte dalle aziende, si deve ricordare che nel 2016 e nel 2017 può essere concesso un credito di imposta per le Aziende che effettuano attività di Ricerca e Sviluppo per le spese incrementali relative anche alla ricerca *extra muros* ovvero a spese relative a contratti di ricerca stipulati con università, enti di ricerca e organismi equiparati. Tuttavia, si deve constatare che tale misura non ha portato ad un aumento sostanziale dei finanziamenti all'INBB da parte di Aziende, per cui si potrebbe sperare di concentrare, in futuro, un impegno consortile in tal senso.

Infine, occorre prestare maggiore attenzione alle iniziative per il supporto alla ricerca da parte delle fondazioni (ex) bancarie, nell'ambito delle quali, dopo due deludenti tentativi nel 2015, il Prof. Mita ha coordinato un'interessante proposta presentata al Programma Ager. Tali istituzioni, recentemente riformate,

hanno separato da lungo tempo l'attività creditizia da quella filantropica e le attività finalizzate allo sviluppo sociale, culturale, civile ed economico rimasero proprie delle Fondazioni. Queste sono attive soprattutto nelle realtà provinciali, sostenendo anche progetti di ricerca e di alta istruzione (dottorato).

**E' continuata la messa a punto di una serie di strumenti amministrativi/gestionali per aiutare i nostri aderenti nella gestione dei finanziamenti ottenuti e aiuto di tipo burocratico/amministrativo agli aderenti e alle Università consorziate.** Abbiamo aderito, come accennato, all'obbligo della fatturazione elettronica ed allo split payment, essendo inseriti nella lista delle istituzioni del settore pubblico. Tuttavia, si devono segnalare le difficoltà incontrate nel mancato adeguamento del software da parte della società fornitrice che ha comportato in questi ultimi anni un notevole aggravio di lavoro amministrativo.

Per quanto riguarda le altre iniziative in corso, bisogna ricordare innanzitutto la VQR 2010-2014 che ha impegnato fortemente la struttura amministrativo/gestionale dell'INBB. Come vi ricorderete, l'INBB ha deciso di partecipare volontariamente (ed onerosamente) a tale iniziativa nella convinzione che fosse necessario rimanere nel ridotto gruppo di Consorzi Interuniversitari di Ricerca Tematica volontariamente sottoposti a tale VQR (solamente 9 CIRT !!). Infatti, la nostra adesione è avvenuta sia per precisa convinzione dell'importanza dello strumento valutativo, sia per l'auspicabile collegamento a qualsiasi futuro investimento statale a favore dei CIRT (come peraltro avvenuto con il FFO 2016). I risultati ottenuti in tale VQR sono stati molto incoraggianti. Infatti l'indicatore "X", che rappresenta il

rapporto tra la frazione di prodotti eccellenti (A) ed elevati (B) dell'Istituzione nell'area e la frazione di prodotti eccellenti (A) ed elevati (B) nel totale dell'area) è sopra 1.0 nella Area 03 (Chimica) e poco sotto 1.0 nell'Area 5 (Biologia), mentre non è stato calcolato per l'Area 06 (Medicina) per il basso numero dei prodotti. Bisogna tuttavia sottolineare la difficoltà riscontrata per identificare ed inviare all'ANVUR i prodotti dell'INBB da sottoporre a valutazione. Infatti, negli scorsi anni, non sempre i nostri aderenti hanno indicato l'INBB nella affiliazione e, purtroppo, nella VQR 2010-2014 (contrariamente a quanto è avvenuto nella precedente VQR) si sono potuti inserire solo i prodotti che esplicitamente riportavano l'INBB come affiliazione. Bisogna comunque segnalare come, in seguito alla decisione di rendere obbligatoria la citazione dell'afferenza INBB per i borsisti/contrattisti che collaborano con aderenti INBB, a maggior ragione se retribuiti dal Consorzio ed in seguito alla nostra indicazione (ripetuta in più newsletter) di indicare sempre l'affiliazione INBB nelle pubblicazioni correlate ad attività svolte in collaborazione con INBB, è aumentato significativamente il numero di pubblicazioni che potremo presentare come prodotti nella prossima VQR.

Per quanto riguarda il finanziamento da parte del MIUR, penso che già sappiate come i fondi per i Consorzi Interuniversitari di Ricerca Tematica (CIRT) previsti nella bozza del decreto per l'FFO 2015 (2 M€) furono cancellati all'improvviso la sera della firma del decreto. Tuttavia, grazie alla intensa opera di presentazione delle attività dei CIRT svolta dal Coordinamento Nazionale CIRT, il MIUR ha decretato un bando competitivo per l'FFO 2016 con dotazione di 2 M€, limitato ai soli 9 CIRT che si erano sottoposti volontariamente alla VQR 2010-2014. Per il 2016 il MIUR ha formalizzato il risultato di una

valutazione che ci ha penalizzato, di cui non sono stati resi noti i parametri e le modalità, circa i quali stiamo richiedendo al Ministero chiarimenti. Per quanto riguarda il 2017, il DM di finanziamento dell'FFO rimanda ad un successivo Decreto, ancora non emanato, la ripartizione del finanziamento fra i Consorzi di servizio (CINECA, Alma Laurea e GARR) ed i CIRT.

In questo quadro è in linea di arrivo, dopo diversi anni di discussioni e rinvii, il Tavolo Tecnico presso il MIUR sui Consorzi Interuniversitari di Ricerca. L'obiettivo, oltre a fare un quadro della realtà dei CIRT, è che almeno siano riconosciuti principi che dovrebbero essere ormai ovvi: a) riconoscere il ruolo istituzionale dei Consorzi, a fianco degli atenei, per tutto il sistema università-ricerca del Paese; b) inserire i Consorzi fra gli attori ammessi in tutti i bandi del MIUR; c) indicare alle Regioni di fare altrettanto nei bandi regionali su alta formazione ricerca, sviluppo e innovazione; d) stabilire una volta per tutte che le Unità di Ricerca (UdR) coinvolte nei progetti si riferiscono al territorio ove è l'Ateneo.

Per quanto riguarda i singoli Atenei, la loro partecipazione ai Consorzi è divenuta nel tempo sempre più problematica dal punto di vista amministrativo. Siamo tuttavia finalmente riusciti ad ottenere la rinnovata adesione dell'Università La Sapienza di Roma ed in un recente incontro con il Rettore Gaudio è stata rinnovata la volontà di entrambe le parti di rinsaldare i rapporti scientifici e le possibili sinergie che potrebbero anche prevedere la concessione all'INBB di spazi per ospitare gli uffici amministrativi di INBB ed una nostra domanda in merito è allo studio presso il Rettorato per verificarne la fattibilità. Inoltre, soprattutto grazie all'impegno del prof. Gustavo Mita, anche l'iter per la ri-adesione della

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli (già Seconda Università di Napoli) si è positivamente concluso con la rinnovata adesione dell'Ateneo.

Fra le iniziative dell'INBB da intraprendere o da continuare con ancora maggiore intensità, al primo punto come importanza, è il coinvolgimento maggiore più attivo e di un maggior numero di membri dell'INBB in iniziative comuni, come l'adesione di nuovi atenei che presentino qualificate Unità di Ricerca in campo biologico anche alla luce dei recenti comunicati dell'ANVUR che ribadiscono come i Dipartimenti Universitari possano presentare all'ANVUR in sede di valutazione anche i contributi che sono formalmente gestiti dai Consorzi Interuniversitari.

Vi devo anche comunicare che, purtroppo, ancora non ci sono state occasioni per rendere maggiormente operative alcune Convenzioni che l'INBB ha sottoscritto. In particolare il Comitato di Gestione CNR-INBB presieduto dalla Dott.ssa Minchiotti, componente del nostro CD, non ha potuto operare principalmente per la assenza di bandi per fonti di finanziamento adeguati allo scopo. Tuttavia, il nuovo Presidente CNR, il prof. Massimo Inguscio, con il quale è stato firmato il rinnovo della Convenzione fra CNR ed INBB e che ha cortesemente acconsentito a partecipare alla Tavola rotonda iniziale del presente Convegno Nazionale, ha ribadito la volontà, da parte del CNR, di partecipare congiuntamente a progetti di ricerca ove vi siano possibilità di finanziamento.

In questa direzione dobbiamo provare nuovamente a valorizzare le Sezioni che finora non sono state valorizzate sufficientemente. Un incontro è stato organizzato a fine 2016 a Napoli anche in occasione della firma della convenzione con

l'Istituto di Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati-Traverso" per confermare per 5 anni l'ospitalità per il nostro laboratorio INBB. Inoltre, abbiamo iniziato e continueremo a promuovere nei prossimi mesi incontri propedeutici anche a sollecitare nuove adesioni e a valutare progetti da proporre a livello territoriale, se mai avviando o rafforzando i rapporti con imprese locali. In quest'ottica, occorre che siano soprattutto i membri del Direttivo, sia come Direttori delle sezioni costituite presso le università sia come rappresentanti dei ricercatori delle differenti Sezioni a promuovere l'INBB presso i nostri aderenti, ricordando loro i vantaggi scientifici legati alla partecipazione all'INBB come grande network di ricerca (e quindi con la possibilità di trovare molte competenze e strumentazioni) ed anche i vantaggi gestionali legati alla allocazione di fondi di ricerca presso l'INBB. A questo proposito, vi ricordo che abbiamo prodotto un documento che abbiamo già diffuso via newsletter.

Nella newsletter di Febbraio 2017 abbiamo preparato una scheda per la ricognizione dei progetti che sono vicini ad una realizzazione pratica e che possano essere di interesse per la diretta implementazione sul mercato.

La scheda (obbligatoriamente in Inglese) si dovrà riferire ad un solo progetto e:

- 1) dovrà contenere informazioni divulgabili e non riservate o confidenziali, perché la scheda sarà mostrata ad aziende e/o associazioni industriali di categoria potenzialmente interessate;
- 2) dovrà contenere una stima del grado di realizzazione (TRL), che dovrà essere almeno di 4 o 5, ovvero il progetto dovrà essere pronto per passare alla fase di sviluppo sperimentale

Purtroppo abbiamo avuto uno scarso riscontro di questa iniziativa da parte dei nostri aderenti, per cui riproporremo tale scheda in un prossimo futuro

Abbiamo effettuato una revisione completa del sito web *www.inbb.it* ed abbiamo aggiornato le informazioni ivi riportate. Stiamo attivandoci per realizzare finalmente il database interrogabile sulle strutture, dei membri e delle ricerche INBB che finora non è stato possibile realizzare per le ristrettezze economiche degli ultimi due anni e per la quantità di nuovi impegni gestionali che vi sono stati negli ultimi due anni.

**In conclusione**, insieme al Vice-presidente prof. Roda, al Direttore dr. Ragni ed a tutto lo staff gestionale dell'INBB pensiamo di aver svolto al meglio delle nostre possibilità i compiti che ci sono stati assegnati e confidiamo che il nostro Consorzio Interuniversitario possa continuare a supportare al meglio delle sue possibilità la ricerca scientifica svolta dai nostri aderenti.

# THE NEW COST PROJECT BIONECA CONNECTING PHYSICAL SCIENCES WITH REGENERATIVE CARDIOLOGY AND NEUROLOGY

*Franco Rustichelli*

*Department Di.S.C.O., Università Politecnica delle Marche,  
Ancona, (Italy)*

*Istituto Nazionale Biostrutture e Biosistemi, Rome, (Italy)*

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in the western world. A progressively ageing population is increasingly affected by neurological diseases, which brings a negative impact on European economies with more than 1 billion euros cost per year. Faced with too slow and expensive progress in development of new therapies, new approaches in development of new therapeutic protocols are urgently needed. One of the most promising strategy is based on stem cell applications for cardiovascular and neurological diseases and on the employment of biomaterials for supporting cultivation and integration of stem cells in disease-affected tissues. On the basis of some experiments we performed in cooperation with cardiologists and neurologists, we conceived a project having the title: **Biomaterials and advanced physical techniques for Regenerative Cardiology and Neurology** (BIONECA), which was written with several colleagues of different disciplines, being approved by COST Organization, and commencing on March, 15 2017, **lasting 4 years**. At present **36countries** joined BIONECA.

The main goal of BIONECA is to establish an intensive interaction among top-level European Institutions of different scientific communities in order to induce significant progresses in Regenerative Cardiology and Regenerative Neurology with a consequent reduction of deaths and costs associated to brain and heart diseases.

A way to fulfil the main goal is to proceed to an exchange of information, a networking activity and a process of mutual knowledge among scientists of the following disciplines: **physics, chemistry, mathematics, informatics, biomaterials science, material engineering, nanotechnology, surface science, rapid prototyping, advanced imaging technology, cell biology, molecular biology, tissue engineering, regenerative cardiology and regenerative neurology.**

In order to achieve the COST ACTION objectives four different Working Groups were established, with a strong interconnection among them.

WG1: Processing of Biomaterials, aiming to improve the processing of Biomaterials, taking into account the specific needs for applications in Regenerative Cardiology and Neurology.

WG2: Characterization and visualization of Biomaterials and Stem Cells, with use of advanced techniques, like microtomography and holotomography, based on X-Ray synchrotron radiation.

WG3: Modelling, in order to obtain an integrated understanding of essential processes, which include nutrient transport and utilization, matrix formation, cell population

dynamics, cell attachment and migration, and local cell-cell interaction.

WG4: Stem Cells, Cardiology and Neurology, aiming to essential progresses in these disciplines, as a result of mutual interaction and exploitation of results produced in the other WGs.

INBB was chosen as Grant Holder of BIONECA during the first Management Committee Meeting in Bruxelles on March 15, 2017.

**ERANETMED**  
**NanoSWS project for sustainable treatment and  
monitoring of polluted surface water**

***Fabiana Arduini***

*Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Università  
degli Studi di Roma "Tor Vergata" (Italy)*

*Istituto Nazionale Biostrutture e Biosistemi, Rome, (Italy)*

Climate and demographic changes have been designated as the major global threat of 21<sup>st</sup> century, being the main cause of ecosystem disruption and thus scarcity of resources.

In Mediterranean regions, demographic and climate changes represent major stressors of water quality with decreases in annual precipitation and increases in temperature, affecting water availability and resulting in aridity and scarcity. Such changes also affect water ecosystems and their biotic/abiotic environment, having serious consequences on water quality and availability as well as human activities (e.g. tourism and agriculture).

The EranetMed **NanoSWS** project will address the significant challenge of water management and sanitation by improving pollution monitoring and intervention on polluted waters. In details, **NanoSWS** will deliver innovative and cost-effective technologies that will monitor in real-time the quality of surface water resources for a series of pollutants (heavy metals, pesticides, phenolic compounds) and pathogens. These technologies will further treat the water by modular smart treatment systems in order to achieve safe water resources. The developed technologies will be applied in Sebou River in Morocco, showcasing our results in a non-EU Mediterranean country, where agricultural pollution and poor sanitation limits economic growth and societal health and wellbeing.

The main goal of this project will be achieved thanks to the multidisciplinary expertise of NanoSWS consortium constituted by:

-**INBB (Italy)**, coordinator with the expertise in nanomaterials for water sensing and treatment;

-**National Research Council, Institute of Crystallography (Italy)**, partner with expertise in optical biosensors;

-**University Hassan II of Casablanca (Morocco)**, partner with expertise in electrochemical sensors;

-**University of Thessaly (Greece)**, partner with expertise in data management and evaluation of hydrological balance / water demand;

-**Tsinghua University (China)**, partner with expertise in assessment and water quality control technologies for wastewater reuse;

- **Watec (Morocco)**, Moroccan company specialized on water treatment since 1987;

- **Agence du Bassin Hydraulique du Sebou (Morocco)**, public institution endowed with the moral responsibility and the financial autonomy for water management of Sebou river, Morocco.

The project is planned to start September, 15<sup>th</sup> 2017 and the kick-off meeting will be in Rabat, Morocco October, 14<sup>th</sup> 2017.

*TAVOLA ROTONDA*

**POLITICHE DELLA RICERCA NELLE SCIENZE DELLA  
VITA IN ITALIA: ANALISI E PROPOSTE**



# DALLE ATTUALI DEBOLEZZE UN MONITO PER IL CAMBIAMENTO

*Pietro Ragni*

*Direttore Consorzio Interuniversitario I.N.B.B.;*

*Istituto di Metodologie Chimiche - CNR*

## *Disinvestimento in R&S*

Dopo la drammatica crisi economica e sociale iniziata nel 2008, il nostro Paese ha vissuto un periodo di recessione particolarmente significativo, anche rispetto agli altri paesi più avanzati dell'Unione Europea; solo negli ultimi anni si è iniziata ad intravedere un'inversione di tendenza positiva, anche se, per molti degli indicatori socio-economici non si riescono a raggiungere i risultati pre-crisi. Ci si augura che questa tendenza persista e si rafforzi negli anni a venire, ma perché ciò avvenga occorre che la classe politica, da una parte ed il sistema produttivo dall'altra, si rendano conto della necessità di eseguire scelte di reale riforma in vari settori; fra i primi in quello della Ricerca e Sviluppo (R&S).

Dal grafico in Fig. 1 si può evincere come L'Italia, per spesa in R&S per abitante, si situi nel gruppo di coda fra i paesi EU28 e come il livello di spesa sia circa la metà della media europea (199 € contro 376€); quindi il divario, rispetto ai paesi nelle prime tredici posizioni è significativo e non colmabile in breve tempo.

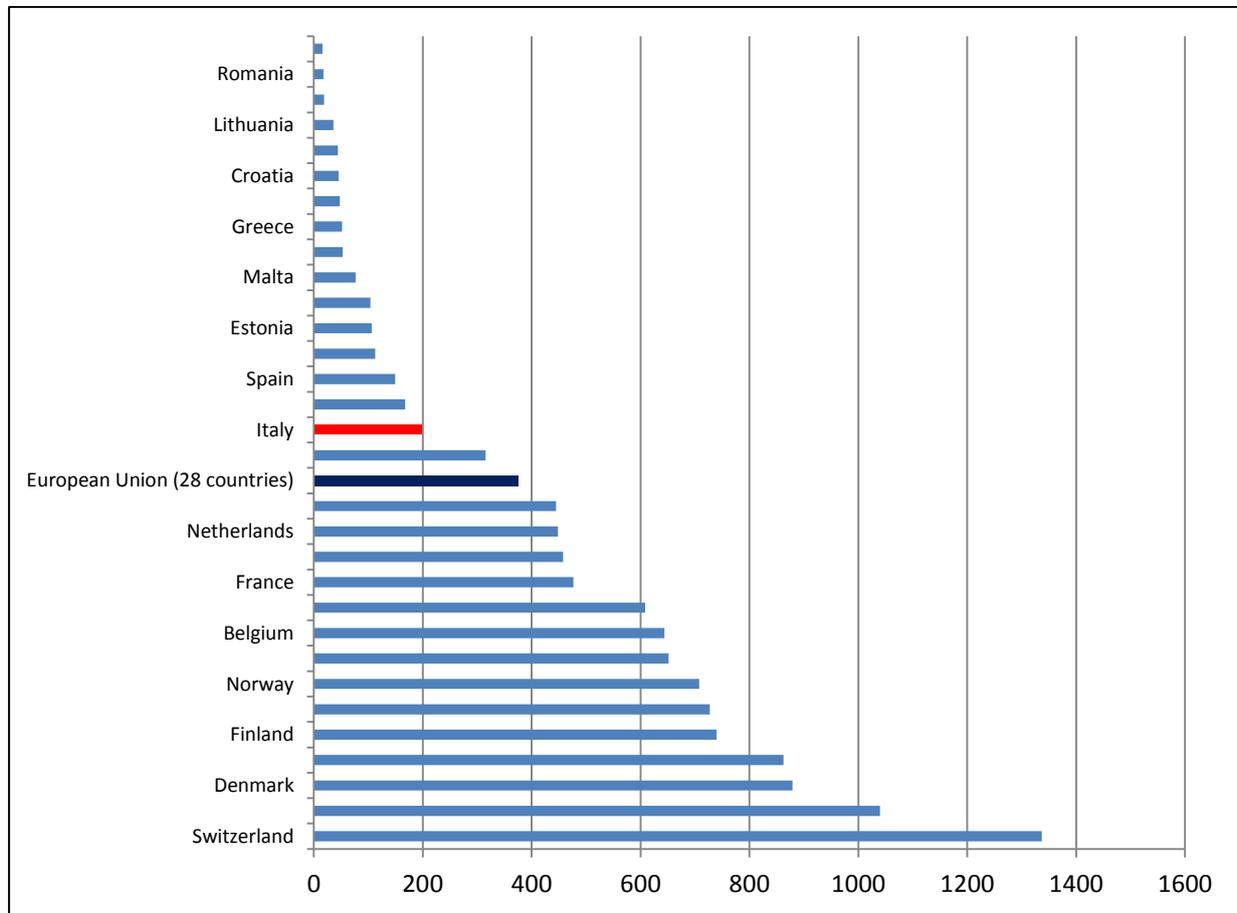


Fig. 1 – Spesa in R&S (€/anno) per abitante in EU28 e paesi Efta (Elaborazione dati Eurostat)

Tanto più che, come si rileva in Fig. 2, il trend degli investimenti in R&S dell'Italia, confrontato con quello degli altri paesi G8 è stato in costante decremento (a prezzi costanti 2008) fra il 2008 e 2015 a differenza di quanto avvenuto in Korea, Germania o Giappone.

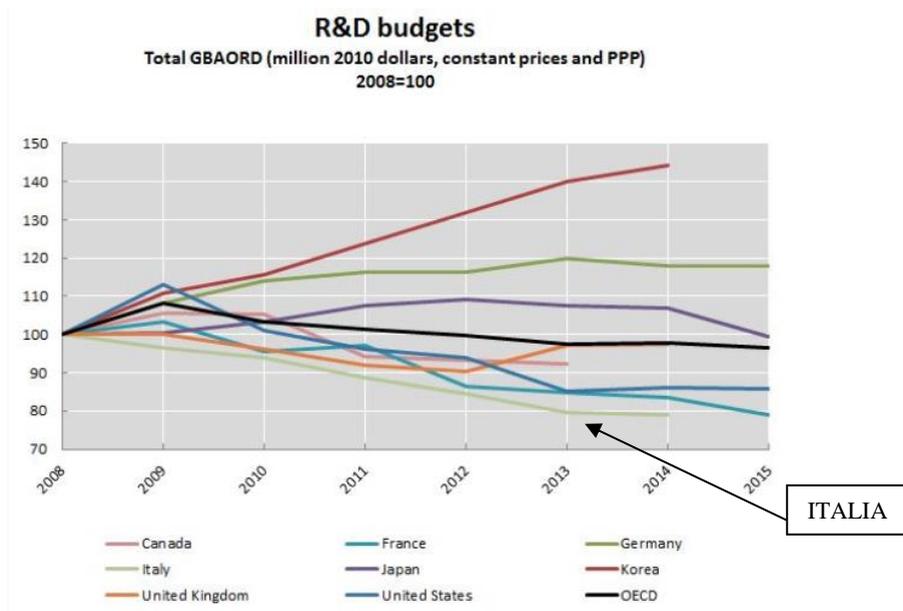


Fig. 2 – Spesa in R&S (prezzi costanti) fra i paesi del G8 (Fonte OCSE, Gennaio 2016)

Nella “Relazione Paese” della Commissione Europea relativa all’Italia del febbraio 2016 si rileva<sup>1</sup>: “Nel 2014 l’intensità complessiva di R&S dell’Italia, definita come la spesa totale destinata a ricerca e sviluppo in percentuale del PIL, è stata pari all’1,29%, rispetto a una media UE del 2,03%. Il divario rispetto alla media dell’UE è maggiore per la spesa per R&S delle imprese private (0,72% del PIL in Italia rispetto a una

<sup>1</sup> [https://ec.europa.eu/education/sites/education/files/monitor2016-it\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/education/sites/education/files/monitor2016-it_it.pdf)

media UE dell'1,3%) rispetto a quella del settore pubblico (0,53% del PIL in Italia rispetto a una media UE dello 0,72%) (...). La strategia di risanamento di bilancio degli ultimi anni non ha protetto la ricerca e lo sviluppo. La quota della spesa pubblica destinata alla ricerca e all'innovazione è diminuita, passando dall'1,32% nel 2007 allo 0,99% nel 2014". Nel rapporto ISTAT '16<sup>2</sup> si legge: "Per il 2015 è prevista infatti una diminuzione rispetto al 2014 della spesa per R&S da parte delle imprese in termini sia nominali (-1,8%) sia reali (-2,4%). Nel 2015 sono inoltre diminuiti gli stanziamenti previsti per R&S delle Amministrazioni Centrali, Regioni e Province autonome, passati da 8.450,4 milioni di euro del 2014 (previsioni di spesa assestate) a 8.266,6 milioni di euro del 2015 (previsioni di spesa iniziali). Per il 2016 si verificherà un'ulteriore diminuzione della spesa (-1,4% sul 2015) nelle istituzioni pubbliche, mentre si prevede un aumento nelle istituzioni private non profit (+2,2%) e nelle imprese (+5,2%)."

Per fare un raffronto (dati Eurostat) con i principali paesi europei con numero di abitanti confrontabile con il nostro, mentre in Italia la spesa per R&S è annualmente di circa 20 miliardi di Euro (poco più di 8 provenienti dal settore pubblico), nel Regno Unito è maggiore del 50%: più di 30 miliardi (14 pubblici) di Euro; in Francia più del doppio: circa 48 miliardi (14 pubblici) di Euro. Risalta in positivo il caso della Germania dove, grazie al deciso impegno degli ultimi governi la spesa pubblica in R&S è passata dai circa 17 miliardi di Euro nel 2005, ai più di 26 nel 2015, con una crescita progressiva e costante (a prezzi correnti) e, con il concorso delle imprese, ciò permette alla Germania di avvicinarsi alla soglia del 3% di spesa R&S sul PIL. Per fare un raffronto con le più importanti imprese internazionali (dati

---

<sup>2</sup> <http://www.istat.it/it/files/2016/05/Ra2016.pdf> del 18/11/2016

2015), le tre che investono maggiormente in R&S sono: Volkswagen (15,3 miliardi di dollari), Samsung (14,1) e Intel (11,5); dunque ciascuna (ma vale per tutte le 20 al top) investe ben più della spesa pubblica italiana in R&S e più o meno quanto l'intera spesa R&S delle imprese private italiane.

### ***Disinvestimento nell'istruzione universitaria***

Il bilancio dello Stato si articola in 34 missioni e la Ragioneria dello Stato in una recente audizione al Senato ha fatto presente che tre sono state le missioni “maggiormente ridimensionate” nel periodo 2008-2014: Ricerca e Innovazione, Fondi da ripartire e Istruzione Universitaria. In particolare, dai dati consolidati, rileviamo che nel periodo in esame, la spesa per la ricerca pubblica è scesa in termini assoluti da 4,1 a 2,8 miliardi di Euro (il 31% in meno) e l'istruzione universitaria ha visto gli investimenti passare da 8,7 al 7,9 miliardi di Euro (il 9% circa in meno). E' particolarmente grave il fatto che questa contrazione di risorse sia avvenuta in un periodo in cui, superati gli effetti immediati della crisi, la spesa dello Stato è cresciuta nel complesso di circa il 13% ; nonostante ciò il sistema universitario, dopo aver subito la riforma promossa dalla Ministra Moratti, ha dovuto subire una serie di tagli di risorse durante il Ministero Gelmini, che hanno reso "difficoltosa per gli atenei la programmazione delle attività, dei servizi e degli investimenti" (Nota CUN del 2010) e ridotto notevolmente i servizi agli studenti.

Questo fenomeno, difficilmente comprensibile, stando alle dichiarazioni di molti autorevoli personaggi politici sull'importanza dell'istruzione terziaria e dell'innovazione, si accoppia ad altre misure di spesa pubblica, quali il blocco del *turn over*, che vale anche per l'università e l'estrema sporadicità dei concorsi. Pertanto, oltre ad avere sempre più limitate

risorse economiche disponibili, il sistema universitario sta vivendo una crisi che riguarda il corpo docente: negli ultimi dieci anni si è passati da 63.000 a 52.000 professori e ricercatori (riduzione di circa il 17,5%); per effetto della non sostituzione dei pensionati nel periodo 2012/14 circa il 73% delle posizioni divenute libere non sono state sostituite; nel complesso l'Italia ha la classe docente universitaria più anziana del mondo con ben un terzo dei professori ordinari che hanno 65 anni o più<sup>3</sup>.

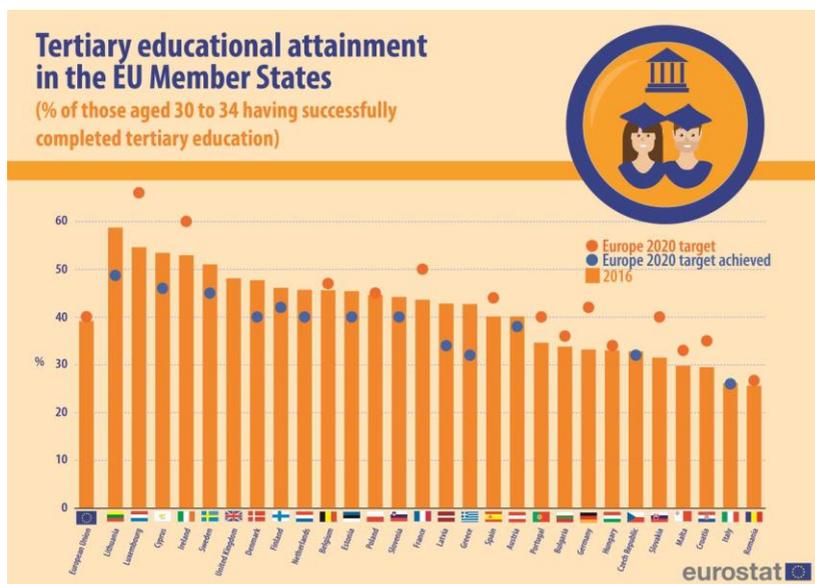


Fig. 3 – Percentuale di persone fra 30 e 34 anni che hanno completato il ciclo di educazione terziaria. Fonte: EUROSTAT "Europe 2020 education indicators in 2016" - 71/2017 - 26 April 2017

Nella Fig. 3 sono riportati, per i paesi EU28 i dati relativi alle percentuali di persone che hanno completato il ciclo di

<sup>3</sup> G. Ciccarone "Per una nuova primavera dell'università" – Roma 21/03/2016

educazione terziaria; l'Italia è al penultimo posto (con il 26,2%), superata in peggio solo dalla Romania (25,6%). Si tenga conto che vi è stato un netto miglioramento rispetto al 2002 quando la percentuale italiana era di solo il 13,1% (12,0 degli uomini e 14,2 delle donne); nel 2016 abbiamo sì raggiunto l'obiettivo del raddoppio dei laureati (26,2%), ma ciò è dovuto al grande incremento delle donne (32,5%), mentre l'aumento degli uomini laureati, nel *range* di età osservato, è stato ben più contenuto arrivando al 19,9%. Abbiamo così raggiunto il limite che ci eravamo fissati per il 2020 (almeno il 26%), ma restiamo ben lontani sia dalla media Europea per il 2020 (40%) , sia dai 18 paesi che l'hanno già superata e si sono posti target notevolmente superiori per il 2020. Per altro anche nella classifica OCSE 2015<sup>4</sup>, che considera un *range* di età più largo (25-34 anni) siamo in ultima posizione, dietro a paesi quali Cile, Turchia e Messico.

Il fenomeno è particolarmente grave, perché si accoppia anche con un trend negativo nelle iscrizioni alle università che è durato fino all'AA 2015/16 (dai circa 198 mila immatricolati del 2012/13 si era scesi a 195 nei due AA successivi e nel 2015/16 si è risaliti a più di 202 mila)<sup>5</sup>. Insomma si è creato un ciclo vizioso che vede da una parte un sistema produttivo in gran parte composto da aziende con basso o nullo livello tecnologico, dall'altra lo Stato che disinveste sia in R&S sia nell'educazione terziaria e questo genera tre risultati negativi: disincentivare i giovani diplomati dall'isciversi all'università, avere un numero di laureati e di dottori della ricerca pari alla metà o meno rispetto ai paesi più avanzati ed avere un alto tasso di disoccupazione fra i laureati (stimato al 15%). In

---

<sup>4</sup> <http://ec.europa.eu/eurostat/web/education-and-training/data/main-tables>

<sup>5</sup> MIUR - Servizio Statistico "Gli immatricolati nell'a.a. 2015/2016 il passaggio dalla scuola all'università dei diplomati del 2015" (marzo 2016)

particolare<sup>6</sup> ad un anno dalla laurea magistrale il 71% trova occupazione, mentre circa il 20% è senza alcuna occupazione; "per il terzo anno consecutivo si registra -nel '17- una diminuzione del tasso di disoccupazione (...) ma il confronto con il '08 risulta ancora penalizzante: di fatto il tasso di disoccupazione è quasi raddoppiato negli ultimi otto anni (dall'11% al 20% per i magistrali biennali)". Infine, altro dato negativo riportato nel Rapporto 2017 di Almalaurea: solo per circa la metà dei laureati occupati ad un anno, il titolo risulta "molto efficace o efficace", il che vuol dire che l'altra metà ha trovato un impiego non corrispondente rispetto al percorso accademico concluso.

### ***I ricercatori italiani al top***

A fronte di questo panorama sconfortante per quanto riguarda le risorse destinate a R&S ed università, numero di laureati e relativo tasso di occupazione, si riscontra positivamente quello che alcuni commentatori hanno chiamato il "paradosso italiano": pochi, non ben pagati e con scarse risorse per le loro ricerche, i ricercatori italiani (sia di ambito universitario, sia di ambito di ricerca) sanno fare il loro mestiere, pubblicano con continuità ed ottengono ottimi risultati nella comparazione con i colleghi degli altri paesi avanzati.

L'Italia è in ottava posizione, come si rileva in Fig. 4, per numero di lavori scientifici, in sesta per numero di citazione dei lavori prodotti ed in terza posizione per numero di citazioni per lavoro.

---

<sup>6</sup> Dati del Rapporto 2017 di Almalaurea

Rank	Country	Documents	Citable	Documents Citations	Cit. per doc.	H Index
1	USA	552.690	494.790	352.934	0,64	1.648
2	China	452.877	438.601	152.140	0,34	495
3	UK	160.935	141.425	111.107	0,69	1.015
4	Germany	149.595	136.516	98.852	0,66	887
5	Japan	114.999	107.171	51.447	0,45	745
6	India	114.449	106.078	34.961	0,31	383
7	France	104.739	96.467	64.942	0,62	811
8	Italy	93.064	84.016	60.766	0,65	713
9	Canada	88.117	80.051	57.605	0,65	794
10	Spain	78.817	71.795	47.018	0,60	591

Fig. 4 – Elaborazione su dati Scimago Journal and Country rank (Scopus database)

Dalla Fig. 5<sup>7</sup> si nota che raggiunge il primo posto e lo conserva costantemente nel periodo in studio (2008-12) per numero di articoli prodotti da ciascun ricercatore.

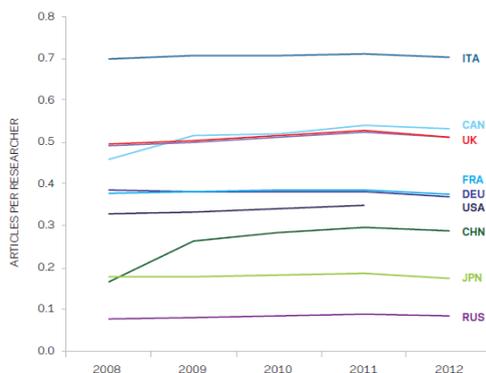


Fig. 5 – Numero di articoli per ricercatore

Questi risultati sono confortanti perché dimostrano che, nonostante la poca

<sup>7</sup> International Comparative Performance of the UK Research Base 2013 (Scopus® database), A report prepared by Elsevier for the UK's Department of Business, Innovation and Skills (pp. 82-85)

considerazione del mondo politico e di gran parte delle imprese per il sistema R&S, i nostri ricercatori riescono a produrre di più dei colleghi stranieri e producono lavori che vengono citati di più e dunque ritenuti importanti dalla comunità scientifica.

E' facile capire che il numero non altissimo di pubblicazioni totali è dovuto al fatto che il numero dei ricercatori ("professionisti della creazione di nuova conoscenza, prodotti, processi, metodi e sistemi, capaci di gestire a pieno i progetti in cui sono coinvolti, come veri e propri manager", secondo la definizione di Eurostat) in Italia è modesto; circa 165.000 nel 2015; se si confronta il numero dei ricercatori per 1000 appartenenti alla forza lavoro (dati OCSE 2013) in Italia si arriva ad appena 4,2 (quart'ultimo paese dell'Ocse, meglio solo di Polonia, Turchia e Cile); per fare un confronto, la media EU28 è di 7 su 1000, nel Regno Unito arriviamo a 8, in Francia a 9. Peraltro la situazione italiana è aggravata dal blocco degli stipendi che perdura ormai da più di un lustro e dal diffuso impiego di personale precario sia negli atenei, sia negli Enti pubblici di ricerca, senza concrete speranze di regolari concorsi visto il concomitante quasi blocco del *turn-over*; solo quest'anno la nuova Legge sul Pubblico Impiego riuscirà forse a recuperare un significativo numero di precari "di lunga durata" con l'immissione in ruolo.

La produttività scientifica di un Paese dipende anche dalla "capacità di assicurare al sistema un efficace ricambio generazionale"<sup>8</sup> e, come abbiamo già visto per l'università (ma negli enti pubblici di ricerca la situazione non è molto diversa) anche rispetto a questa tematica l'Italia è fortemente in ritardo

---

<sup>8</sup> E. Reale, *Essere ricercatori in Europa: Le particolarità del caso italiano*, 2003, on-line al sito: [http://www.analysis-online.net/wp-content/uploads/2013/03/4.Reale\\_risorseUmane.pdf](http://www.analysis-online.net/wp-content/uploads/2013/03/4.Reale_risorseUmane.pdf)

vista la concomitanza dell'esiguo numero di laureati, del blocco del *turn over* e delle poche risorse disponibili. Vi è inoltre il fenomeno dell'espatrio di molti dei nostri giovani laureati dopo aver avuto esperienze scoraggianti nel nostro Paese o immediatamente dopo il conseguimento del titolo a seguito di offerte allettanti. Nel gruppo dei "cervelli in fuga" ben il 31,5 sono dottori in scienze fisiche, il 22% in matematica ed informatica, il 16,4% in ingegneri industriale<sup>9</sup>; proprio i laureati in alcuni dei settori più tecnologicamente avanzati. Se da una parte perdiamo preziose risorse umane che abbiamo contribuito a formare con un significativo investimento economico e temporale, dall'altra assistiamo all'irritante fenomeno che vede l'Italia versare circa 9 miliardi ai fondi dell'UE per la ricerca e recuperarne, attraverso i suoi gruppi di ricerca, solo i 2/3; per cui un paese strutturalmente debole sul fronte della R&S di fatto finanzia quelli più forti nel contesto dell'EU28 proprio a causa delle sue debolezze (pochi ricercatori, pochi giovani, assenza di programmazione, scarsa cooperazione fra ricerca pubblica e ricerca privata).

### ***Competitività bassa, economia rallentata***

Bassa intensità di spesa in R&S, università in difficoltà, imprese poco impegnate sul fronte dell'innovazione incidono notevolmente sul sistema paese come ben si riscontra anche visivamente nella successiva Fig. 6.

---

<sup>9</sup> ISTAT "Mercato del lavoro" (2015)

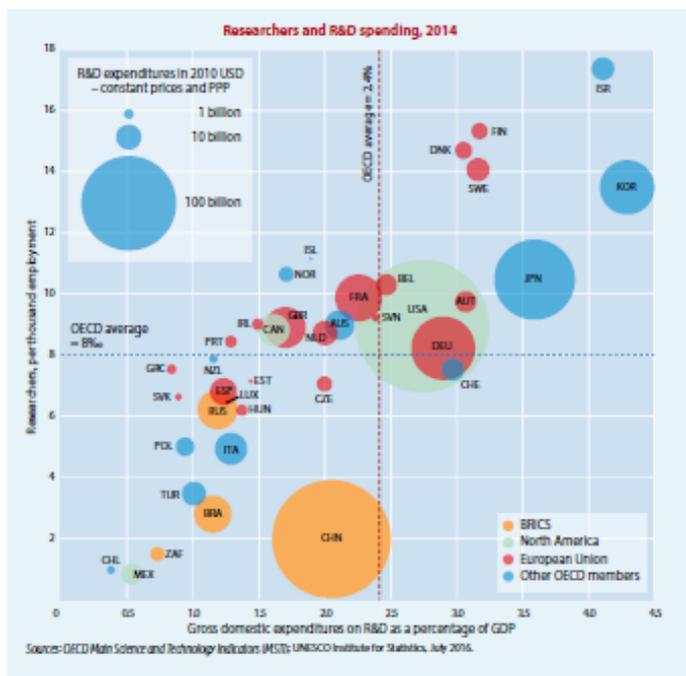


Fig. 6 – Competitività paesi avanzati; fonte OCSE “measuring Science, Technology and Innovation (2016)

In tale figura l’OCSE (dati 2012) incrocia due indicatori fondamentali per valutare la competitività dei paesi in esame: la percentuale di spesa in R&S sul PIL (in ascissa) ed il numero di ricercatori su 1000 lavoratori; l’Italia (indicata dalla freccia) si situa nel quadrante basso a sinistra il che vuol dire che è ampiamente sotto la media OCSE per entrambi gli indicatori e, fra l’altro, è anche uno degli ultimi paesi dell’EU28.

Inoltre è interessante confrontare le percentuali dei (percentualmente pochi) ricercatori per settore d’impiego; nel 2013 in Italia il 41% (ventesima fra i paesi OCSE) operava presso le imprese, il 17% negli Enti pubblici di ricerca ed il 39% nell’università; c’è da dire che questa ripartizione è simile

(confrontando alcuni dei paesi più progrediti) solo alla Spagna ed in parte al Regno Unito (dove però l'università arriva al 59% e gli EPR solo al 3%); in tutti gli altri paesi - Giappone, Germania ed USA in testa- la percentuale di ricercatori presso le imprese supera il 60%. Il dato italiano e di altri paesi influenza negativamente la percentuale di ricercatori in impresa per EU28 (48%), molto meno dei *competitor* mondiali quali: USA (68%), Cina (62%), Giappone (75%) e Korea (78%). Valori percentuali bassi per il numero di ricercatori in impresa sono considerati un indice della scarsa propensione all'innovazione delle industrie domestiche. Questi dati, in parte, spiegano il citato paradosso, in quanto ricercatori e docenti sono più focalizzati sulla produzione di pubblicazioni rispetto ai ricercatori industriali, ma non toglie il merito oggettivo ai nostri colleghi.

Un altro importante fattore di valutazione del grado di innovatività di un paese è il numero dei brevetti triadici (cioè depositati presso i tre principali uffici brevetti mondiali - EPO, JPO e USPTO -); il numero totale<sup>10</sup> nel 2011 era di 43.590 ripartiti principalmente fra Giappone (31,5%), USA (29%) e Paesi EU28 (27,5%). Tra i paesi europei la Germania ha il dato più rilevate (4982 brevetti, pari all'11,4%) seguita da Francia (2.053 – 4,7%) e Regno Unito (1.371 – 3,2%); l'Italia ha solo 595 brevetti (1,4%), da notare che tale numero è fortemente disceso rispetto al passato; nel 2004 erano infatti 971.

Secondo il Bloomberg innovation index<sup>11</sup> l'Italia nel 2017 ha raggiunto il 24 posto nella classifica dei primi 50 paesi al mondo ad alto tasso di innovazione, recuperando sette posizioni rispetto al 2014, ma non si può non rilevare che su tre

---

<sup>10</sup> OCSE Factbook– Economic, Environmental and Social Statistics – edizione 2014

<sup>11</sup> <https://www.bloomberg.com/news/articles/2017-01-17>

dei sette indicatori<sup>12</sup> presi in considerazione (educazione terziaria, brevetti e concentrazione ricercatori) siamo al 36 posto. Nel report sulla competitività (2015-2017) del World Economic Forum<sup>13</sup> l'Italia è inserita al quarantaquattresimo posto (su 138 paesi analizzati), anche se i due fattori che ci penalizzano maggiormente in questo caso sono il funzionamento delle istituzioni ed il contesto macroeconomico. È interessante riportare uno dei commenti tratto da tale rapporto: “Migliorare l’innovazione richiede un ambiente favorevole. In particolare, investimenti sufficienti in ricerca (...); la presenza di istituti di ricerca d’eccellenza capaci di generare conoscenze di base necessarie per sviluppare nuove tecnologie; una fitta collaborazione in ricerca e sviluppo fra università e imprese, e un’adeguata protezione della proprietà intellettuale”. Sembra proprio un monito per il nostro Paese.

L’insieme di queste situazioni sfavorevoli si riflettono sulla produzione di beni e servizi competitivi e sulla capacità di innovazione complessiva del Paese e dunque si riflettono sull’occupazione in generale e sul tasso di occupazione dei laureati. Uno degli obiettivi del Trattato di Lisbona (13/12/2007) era di far sì che tutti i paesi dell’Unione portassero l’investimento in R&S al 3% sul PIL, per far diventare l’UE *“una delle più dinamiche e competitive economie basate sulla conoscenza in tutto il mondo, capace di sviluppare una crescita sostenibile con migliore qualità del lavoro e maggiore coesione sociale”*. Le dinamiche che hanno seguito la crisi del 2008 non solo non hanno permesso a molti paesi di avvicinarsi a tale obiettivo, ma anzi hanno aumentato

---

<sup>12</sup> intensità R&S, valore aggiunto del manifatturiero, produttività, densità high tech, educazione terziaria, concentrazione di ricercatori, numero di brevetti

<sup>13</sup> <https://www.weforum.org/reports/the-global-competitiveness-report-2016-2017-1>

le divergenze tanto che in questi mesi si fa sempre più strada l'ipotesi dell' "Europa a due velocità".

Nel 2015 i 28 paesi dell'UE hanno speso in R&S 299 miliardi di Euro; quasi il 50% in più rispetto al 2006 in cui spesero 206,5 miliardi di Euro; si tratta di un aumento significativo perché avvenuto durante un prolungato periodo di crisi ed ha portato la percentuale di spesa in R&S sul PIL dell'EU28 dal 1,74% del 2006 al 2,03% del 2015 (aumento di circa il 17%).

Ma le diversità si rilevano nei valori di investimento dei vari paesi: mentre Austria, Danimarca e Svezia hanno raggiunto o superato la soglia del 3% e Finlandia e Germania sono a valori molto prossimi a tale soglia; gli altri paesi ne sono lontani, in particolare vi è un'area vicina o superiore al 2% (Francia, Slovenia, Rep. Ceca, Belgio e Olanda), il Regno Unito è al 1,7% e l'Italia, che di poco supera l'1% (anche a causa di un contributo delle imprese molto modesto, dovuto alle dimensioni ridotte e alla caratterizzazione su settori non high-tech) è molto lontana ed è di fatto classificabile nel secondo gruppo in Europa, con gli altri paesi mediterranei e dell'Est Europa.

Questa serie di dati non può che far sorgere un interrogativo su cui poco si discute: la bassa competitività dell'Italia, la difficoltà a recuperare dopo la crisi, il significativo rallentamento dell'economia e l'elevato tasso di disoccupazione sono collegabili alla scarsa attenzione dedicata al settore della R&S e dell'università? A noi sembra proprio di sì. È una situazione chiara ed evidente; per usare le parole di Benjamin Franklin "un investimento in conoscenza paga sempre il massimo interesse"; ma, come riportavo in altro contesto, il Nobel Charles Townes scriveva: *"I politici non*

*supportano con sufficiente forza la scienza, perché essa non ripaga nell'immediato, ma solo molti anni dopo".* Tutta la comunità scientifica e buona parte di quella industriale più avanzata sono ben convinte che nell'economia moderna occorre investire in ricerca ed istruzione per raggiungere un grado di competitività sufficiente per confrontarsi sul mercato globale, per uscire definitivamente dal lungo periodo di crisi e per assicurare nuovi posti di lavoro stabili e maggior benessere al Paese. Non sembra che questa convinzione sia condivisa dalle varie forze politiche e probabilmente non lo è neanche dalla cittadinanza che vede la scienza come un mondo distante e spesso imperscrutabile e quest'ultima situazione è anche colpa della comunità scientifica che poco si occupa della divulgazione.

### ***Scienze della vita: imprese in crescita***

Anche per le facoltà collegate alle Scienze della vita la problematica della contrazione del numero degli iscritti è stata importante. Non abbiamo modo di trattare tutti i singoli casi, ma accenniamo che per Medicina e chirurgia per l'A.A. 2015-16 i posti a bando sono stati 9146 rispetto ai 10.083 dell'A.A. precedente (il 9,3 % in meno di disponibilità). Inoltre vi è stata una contrazione anche per i posti per le scuole di abilitazione (circa 4,4 mila a fronte di una richiesta più che doppia), mentre poi sul mercato del lavoro è aumentato<sup>14</sup> a 20-25.000 il numero di medici non attivi e vi sono circa 8.000 precari.

Secondo recenti studi fra il 2009 al 2013 oltre 5mila medici italiani sono emigrati all'estero, in particolar modo Germania, Francia, Svizzera e Gran Bretagna, attratti da migliori opportunità lavorative. Anche per le facoltà di Farmacia e

---

<sup>14</sup> Dati da Federazione nazionale degli ordini dei medici (Fnomceo)

Chimica e Tecnologie Farmaceutiche vi è stata una discreta contrazione di iscritti e laureati, dopo il boom di inizio secolo, anche perché per i suoi laureati è emerso un significativo problema a trovare lavoro a seguito di vari fattori, fra cui la saturazione del mercato, la scadenza dell'esclusiva di molti farmaci con conseguente diminuzione dei profitti ed il diffondersi del ricorso ai farmaci "generici"; negli ultimi anni, però, stanno emergendo opportunità in settori in crescita quali: cosmetica, nutraceutici, omeopatici ed erboristeria. Invece cresce il numero di iscritti per Ingegneria Biomedica ed il mercato del lavoro è ben ricettivo nei confronti dei neolaureati.

Il settore farmaceutico in Italia è stato in grado di uscire prima e meglio dal periodo di crisi, dal recente Rapporto di Farindustria<sup>15</sup>: "nel 2016 sono cresciuti la produzione (+2,3%), trainata dall'export (+6,8%); gli investimenti (3,3% nel 2016 e più del 20% negli ultimi tre anni) e, proseguendo la ripresa del 2015, l'occupazione (+0,8%), soprattutto nelle funzioni legate alla produzione e alla ricerca. Un trend che si è rafforzato nel primo trimestre 2017 (+2,0%)". In particolare la spesa in R&S è passata da 1240 milioni di Euro nel 2010 a 1470 nel 2016 (incremento del 18,5%) ed il numero di addetti da 6.050 a 6.200 (circa il 3%). In Italia "l'industria farmaceutica è terza tra i settori manifatturieri, dopo mezzi di trasporto e meccanica, e prima sia per quota di imprese innovative sia per rapporto tra spese per innovazione e addetti."

Il settore delle biotecnologie in Italia è anch'esso importante per dimensioni<sup>16</sup> (489 imprese di cui 286 italiane, con un fatturato totale di 9,4 miliardi di Euro) e per l'impegno nel settore R&S (1,8 miliardi di Euro in totale e 3670 addetti R&S

---

<sup>15</sup> Farindustria "Indicatori farmaceutici" Giugno 2017

<sup>16</sup> Assobiotec Rapporto sulle biotecnologie in Italia 2016

sul totale di 9229 impiegati); significativo il fatto che più della metà delle imprese (256) dedicano il 75% o più all'investimento in R&S e ad attività di ricerca in biotecnologie.

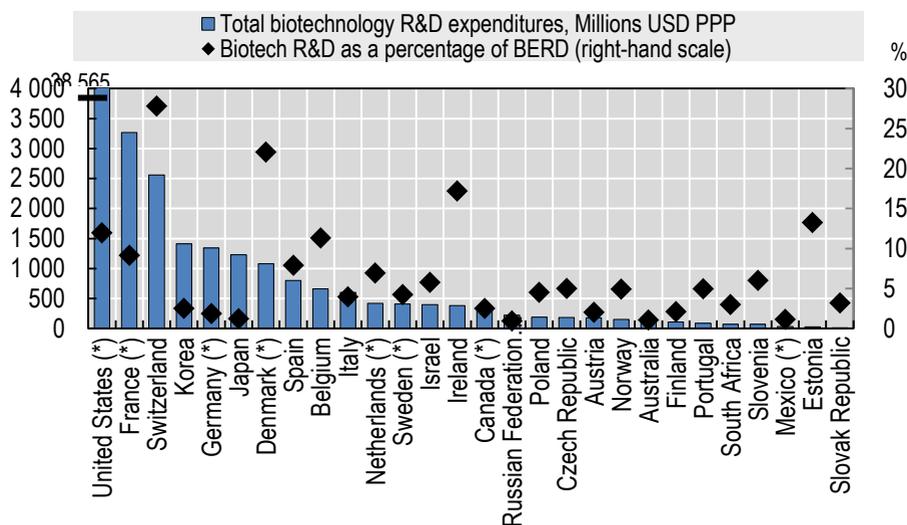


Fig. 7 Spesa in R&S per le Biotecnologie

In Fig. 7 è riportata la spesa in R&S per le Biotecnologie<sup>17</sup> nei paesi più avanzati; il rombo indica la percentuale rispetto al BERD (Spesa in R&S delle imprese) – dati sulla scala a destra – Come si vede dai grafici l'Italia è al decimo posto per volume di spesa (ci si riferisce solo alle imprese Italiane) ed al diciassettesimo per percentuale.

D'altra parte il settore biotecnologie è in continua crescita in Italia negli ultimi anni, si è infatti passati dalle 200 imprese nel 2001 alle 489 nel 2015. Di queste il 53% -261 imprese- sono nelle red biotech (biotecnologie applicate alla salute

<sup>17</sup> Biotechnology R&D expenditures in the business sector, 2014 or latest available year IN OECD Biotech key indicators

dell'uomo) ed il 13% -65- nella Genomica, Proteomica e Tecnologie abilitanti con l'obiettivo di accelerare la transizione verso la Medicina personalizzata.

Infine un cenno al settore dei dispositivi biomedicali; dal Rapporto di Assobiomedica<sup>18</sup> rileviamo che si tratta di “4.480 società di capitali attive nel settore dei dispositivi medici nel 2014 che danno occupazione a oltre 68.000 dipendenti, producendo un fatturato medio pari a 5,4 milioni di Euro”. Le imprese impegnate nella produzione diretta sono 2086 con oltre 36.000 dipendenti e 288 quelle che producono per conto terzi con più di 4.500 dipendenti. Per capire la dinamicità del settore è interessante rilevare la presenza delle start-up : “il censimento – aggiornato al mese di giugno 2016 – ha rilevato 328 start-up con attività di interesse per il settore dei dispositivi medici, 28 nate tra il 2015 e il 2016 e 11 di prossima costituzione”. Il 70% delle imprese sul campione intervistato<sup>19</sup> ha investito in R&S o in studi clinici o in entrambi a conferma della vocazione high tech del settore che permette all'Italia di posizionarsi dodicesima nel ranking mondiale (dati 2014) per quanto riguarda il numero dei brevetti<sup>20</sup>: in particolare dodicesima per il comparto dispositivi medici, decima per le attrezzature tecniche, nona per il comparto biomedicale e oltre il decimo posto per Biomedicale strumentare e Diagnostica in vivo.

In conclusione, per il settore delle Scienze della Vita, dopo questa breve sintesi dei dati più interessanti e ben consci di non poter essere esaustivi in questa sede, ferme restando le notevoli problematiche sul versante dell'istruzione terziaria, possiamo

---

<sup>18</sup> Assobiomedica “Dispositivi medici in Italia” Rapporto 2016

<sup>19</sup> Ib. Elaborazioni CSA

<sup>20</sup> Ib. Elaborazioni CER su dati OCSE

notare con soddisfazione che i principali comparti industriali del settore hanno reagito bene al periodo critico ed in molti casi sono fra i settori trainanti dello sviluppo innescato in questi ultimissimi anni.

### ***Futuro: che cosa fare?***

Il panorama che abbiamo delineato è sconcertante, certo hanno influito il lungo periodo di crisi, l'enorme debito pubblico nazionale che impedisce grandi investimenti, le debolezze strutturali del Paese, la composizione e le vocazioni del sistema produttivo. Occorre dire anche però che, dopo le riforme promosse dal Ministro Ruberti fra fine anni Ottanta ed inizio degli anni Novanta, non vi è più stata una attenzione significativa verso il sistema R&S ed universitario del Paese; le leggi e gli stanziamenti dedicati al settore sono state tali da depotenziarlo e farlo regredire allo stato in cui si trova ora. Inoltre, come notavo anni fa<sup>21</sup> : “della frammentazione di responsabilità fra il MIUR, gli altri ministeri con enti di ricerca strumentali e, di più, fra governo centrale e Regioni, in virtù della 59/97 che, riformando il Titolo V della Costituzione, ha conferito alle Regioni una vasta gamma di funzioni relative alla ricerca e le relative risorse da assegnare” emerge un importante problema di *governance* del sistema. Aggravato dall'assenza di chiari indirizzi strategici a livello nazionale in quanto il PNR (Piano Nazionale della Ricerca) si limita ad essere un esercizio teorico prodotto dal MIUR invece di essere il risultato di un ampio e partecipato coinvolgimento della comunità scientifica e produttiva e le "*Smart Specialization Strategies*" non hanno una reale corrispondenza con le filiere industriali più

---

<sup>21</sup> P. Ragni “L’Italia guarda al futuro: non vi è futuro senza Ricerca” in Atti del Convegno INBB-20°, Roma Ottobre 2015

innovative del territorio. Di fatto manca una politica d'innovazione industriale e non sono neanche stati creati strumenti idonei per mettere in contatto gli attori ed i decisori in fase di programmazione.

Sarebbe auspicabile che cittadini, sistema produttivo e forze politiche si rendessero conto dell'importanza strategica per l'Italia di invertire il trend ed iniziare di nuovo ad investire nel sistema R&S e nelle università del Paese e che a questa consapevolezza seguissero azioni precise di riforma. Come abbiamo visto alcuni indicatori negli ultimi due-tre anni hanno mostrato una timida ripresa, questo sono senza dubbio segnali positivi, come lo è anche il recente annuncio della Ministra Fedeli di un fondo di 400 milioni aggiuntivi per la ricerca di base, da gestire attraverso i Prin (progetti di ricerca d'interesse nazionale) “con una particolare attenzione ai giovani ricercatori”; ma non si intravede un piano strategico che possa rendere i miglioramenti stabili e modificare strutturalmente la situazione. Tanto è vero che il CUN nel parere all'FFO 2017 – il cui ammontare di 6,98 miliardi di Euro resta invariato rispetto agli ultimi due anni – fra l'altro, dice<sup>22</sup>: “L'auspicato recupero delle risorse decurtate al sistema universitario nazionale nell'ultimo decennio non si è quindi realizzato nemmeno nel 2017. Tale prolungata carenza complessiva di risorse disallinea il Paese rispetto alle buone pratiche delle nazioni UE e OCSE e compromette la capacità di perseguire con efficacia l'attività istituzionale universitaria”.

Sarebbe auspicabile un cambiamento culturale che riconosca davvero la centralità e l'importanza della R&S e dell'università per qualunque politica di sviluppo si voglia inaugurare. Una consapevolezza nuova che scelga per l'Italia le ricette già

---

<sup>22</sup> Parere del CUN al riparto FFO 2017 del 03/08/2017

adottate dai maggiori paesi avanzati (che non a caso hanno tassi di crescita elevati e disoccupazione contenuta), in modo da combattere le debolezze endemiche del nostro Paese. Dobbiamo tutti esser convinti che non si può più aspettare, perché il tempo è risorsa non rinnovabile e la nostra stasi significa non soltanto il permanere della situazione di difficoltà, ma anche il progressivo aumento del *gap* rispetto ai paesi “locomotiva” dell’innovazione.

Numerose proposte e sollecitazioni sono pervenute dalla comunità scientifica e non solo per impostare una strategia di cambiamento; non è questa la sede per ricordarle tutte, ma in sintesi quattro sono gli elementi su cui si potrebbe intervenire rapidamente e con efficacia senza aggravio di costi. A) **La governance del sistema**; una proposta viene addirittura dall’ANAC<sup>23</sup>. “(...) potrebbe essere utile ed opportuno ipotizzare una soluzione organizzativa (...) eventualmente posta all’interno della Presidenza del Consiglio (che) potrebbe avere compiti di indirizzo strategico sull’attività di ricerca del sistema Paese definendo, ad esempio, le principali destinazioni delle risorse pubbliche di finanziamento della ricerca in parte alla ricerca finalizzata e in parte alla ricerca curiosity driven. Si potrebbe valutare anche l’ipotesi che tale cabina di regia sia assistita, sul piano scientifico, da un board di elevato livello professionale che si avvalga di competenze internazionali. Ciò potrebbe tradursi nella nuova istituzione del Ministero per Università e Ricerca, svincolando così il settore dalle problematiche dell’Istruzione, da cui viene troppo spesso adombrato se non sopraffatto. B) **Un maggior collegamento delle università e degli enti di ricerca con il sistema produttivo**, sia attraverso opportuni strumenti di interfaccia (come la Fraunhofer Academy, che in Germania gestisce i

---

<sup>23</sup> ANAC “Piano Nazionale Anti-Corruzione 2017”, 11/09/2017

programmi di formazione professionale per il trasferimento tecnologico), sia supportando la ricerca cooperativa indirizzata a specifici risultati competitivi, anche incrementando la soddisfacente esperienza dei Cluster Tecnologici Nazionali nei settori innovativi del Paese. C) Il **coinvolgimento della comunità scientifica nelle strategie di sviluppo**, per esempio utilizzando anche in questo caso il modello tedesco dell'High-Tech Forum istituito all'inizio del 2015 per fornire pareri qualificati al governo federale. D) La sburocratizzazione delle procedure di assegnazione e rendicontazione dei fondi per la ricerca che sono ormai divenute un vero impedimento anche per le istituzioni pubbliche e scoraggiano la formulazione di nuovi progetti.

Infine occorrerebbe varare un **Piano Straordinario per la Ricerca** che da una parte permetta un aumento graduale delle risorse economiche ed il reclutamento di giovani ricercatori in particolare sulle linee prioritarie di ricerca stabilite a livello europeo e nazionale e dall'altra promuova la divulgazione e la cultura scientifica, aumentando sia l'accettabilità sociale del lavoro della ricerca pubblica e privata sia la condivisione delle possibili ricadute (anche a lungo termine) in termini occupazionali e di crescita sostenibile del sistema Paese. Un obiettivo ragionevole, graduale e commisurabile con le migliorate condizioni economiche del Paese potrebbe essere quello **di incrementare di almeno 0,1% all'anno la quota di PIL per il settore della R&S e di 0,1% all'anno la quota per la formazione terziaria**, con un impegno costante di ca 3 Mld per ognuno dei prossimi 5 anni della futura legislatura, come investimento pubblico fuori dal Patto europeo di Stabilità, prevedendo **l'assunzione di un numero congruente di giovani ricercatori** sia nelle università, sia negli enti di ricerca pubblica ed aumentando significativamente **il numero delle borse per il diritto allo studio universitario e delle borse di**

**dottorato di ricerca**, finalizzando quest'ultimo non alla sola carriera accademica, ma sempre più all'inserimento nelle realtà produttive attive in settori innovativi.

**ABSTRACT**  
**DELLE COMUNICAZIONI SCIENTIFICHE**



***SESSIONE***  
***“Microbioma: fatti o finzioni”***

# DIETA E MICROBIOMA GASTROINTESTINALE

**Marco Gobbetti**

*Facoltà di Scienze e Tecnologie, Libera Università di Bolzano*

La dieta e, più in generale, la composizione in nutrienti dei diversi regimi alimentari rappresentano la fonte di nutrimento sia per l'uomo e sia per la popolazione microbica residente a livello del tratto gastrointestinale. Ormai superati gli studi pionieristici che mostravano differenze a livello del microbiota gastrointestinale tra popolazioni molto distanti dal punto di vista geografico, ma condizionate da altri fattori sociali e fisiologici, messa in discussione l'ipotesi degli enterotipi microbici e dimostrato che, con l'eccezione di alcuni probiotici, non hanno nessun effetto i microrganismi assunti con gli alimenti, in letteratura vi è convergenza sulla capacità di regimi dietetici diversi d'influenzare non tanto la composizione microbica, ma l'espressione dei geni microbici a livello gastrointestinale e, quindi, la sintesi di metaboliti funzionali con diversa valenza sulla fisiologia umana. Studi comparativi condotti su individui onnivori, vegetariani e vegani hanno mostrato come la diversa aderenza alla dieta mediterranea sia correlata alla sintesi di diversi metaboliti microbici e alla prevalenza di alcune categorie di enzimi e proteine, nonché alla dominanza di una popolazione di batteri flagellati. Il consumo quotidiano di fibre e di particolari nutrienti (es.  $\beta$ -glucani) è, altresì, in grado di orientare marcatamente il metabolismo microbico a livello gastrointestinale verso la sintesi di composti chimici funzionali. In accordo con le suddette evidenze sul ruolo della dieta, possono essere anche evidenziati alcuni studi condotti su individui celiaci sottoposti ad un regime dietetico senza

glutine, in grado di determinare differenze a livello del metaboloma microbico rispetto ad una dieta contenente glutine.

## L'ASSE ENTEROEPATICO

**Antonio Moschetta**

*Dipartimento Interdisciplinare di Medicina (DMI) del  
Università di Bari "Aldo Moro", Bari, Italy*

Il microbiota intestinale è in grado di influenzare lo stato di salute dell'organismo ospite, poiché provvede all'espletamento di funzioni nutritive, protettive e metaboliche, come la biotrasformazione degli acidi biliari (BA). Infatti, la composizione del microbiota è in grado di influire sul pool e sull'idrofobicità degli BA, favorendone la circolazione enteroepatica.

Recentemente, le nuove strategie finalizzate a prevenire e/o trattare malattie intestinali si basano sullo sviluppo di terapie specifiche mirate al microbiota intestinale.

La somministrazione di probiotici, in particolare il VSL#3, a modelli murini ci ha permesso di dimostrare come variazioni del microbiota intestinale siano in grado di migliorare la deconiugazione e l'escrezione degli BA con le feci. Questi eventi sono associati a cambiamenti nell'assorbimento intestinale degli BA, a causa della inibizione dell'asse enteroepatico farnesoid X receptor-fibroblast growth factor 15 (FXR-FGF15) e all'aumento della sintesi epatica ex-novo degli BA.

Inoltre, nei topi trattati con il probiotico, il trattamento con agonisti di FXR è in grado di normalizzare il livello degli BA escreti con le feci; tuttavia, l'effetto dei probiotici viene abolito in assenza di FXR ed FGF15. I dati da noi ottenuti forniscono, pertanto, delle chiare evidenze su come i probiotici #VSL3 siano in grado di promuovere la deconiugazione degli acidi biliari a livello dell'ileo e la loro successiva escrezione con le feci, inducendo la sintesi ex-novo degli acidi biliari a livello

epatico tramite la downregolazione dell'asse enteroepatico FXR-FGF15.

# LA METAGENOMICA PER LO STUDIO DEL MICROBIOMA: DATI MOLECOLARI E APPROCCI BIOINFORMATICI

*Graziano Pesole*

*Istituto di Biomembrane, Bioenergetica e Biotecnologie Molecolari del Consiglio Nazionale delle Ricerche e Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica dell'Università di Bari "A. Moro", Bari, Italy*

Il recente spettacolare sviluppo delle piattaforme di sequenziamento di nuova generazione ha aperto una nuova era nell'esplorazione della biodiversità, vale a dire la ricchezza e la varietà delle forme di vita e degli ecosistemi del nostro pianeta. In particolare, lo studio della diversità microbica in una varietà di ambienti, incluso il corpo umano, precedentemente limitato a organismi coltivabili in laboratorio, può ora essere condotto a un livello di risoluzione senza precedenti sia a livello tassonomico che funzionale attraverso tecniche molecolari avanzate basate sul sequenziamento massivo del "metagenoma", ovvero il DNA totale presente in un certo campione. Poiché ogni organismo vivente ha un apparato genetico specifico sia della specie sia dell'individuo, ne consegue che l'approccio molecolare basato sulla caratterizzazione del materiale genetico (ad es. Metagenomica) è uno strumento potente e oggettivo per determinare la varietà e la abbondanza relativa di specie microbiche (e il loro potenziale genomico) che popolano un dato ambiente. Gli approcci molecolari per indagare la biodiversità usando approcci di sequenziamento ad alta processività comprendono: 1) DNA metabarcoding; 2) metagenomica shotgun; 3) metagenomica funzionale.

Il DNA metabarcoding consente la valutazione globale della composizione tassonomica di specifici raggruppamenti tassonomici (ad es. Batteri) in qualsiasi campione di interesse ed è basato sull'amplificazione selettiva di regioni ipervariabili ubiquitarie, denominate "DNA barcode" (ad esempio regioni variabili dell'rRNA 16S per i batteri). La metagenomica shotgun, che consiste nel sequenziamento totale e nella successiva annotazione delle sequenze degli acidi nucleici ottenute, può rivelare la diversità tassonomica e funzionale in un determinato campione / ambiente e rappresenta l'unico approccio percorribile per specie, come i virus, per cui non esiste alcun DNA barcode. Infine, la metagenomica funzionale consente di esplorare il potenziale funzionale e metabolico dei genomi microbici, estratti in gran parte da ambienti estremi, eseguendo screening funzionali su larga scala per una grande varietà di composti bioattivi di interesse biotecnologico o medico (es. enzimi, antibiotici, ecc. ).

Tuttavia, l'enorme quantità di dati di sequenziamento generati in tutti gli approcci sopra descritti richiede strumenti bioinformatici affidabili e computazionalmente efficaci e adeguate infrastrutture ICT.

Descriverò BioMaS, MetaShot e A-Game, tre risorse bioinformatiche che abbiamo recentemente sviluppato per affrontare tutti gli approcci metagenomici sopra descritti per studiare la biodiversità a livello molecolare.



**SESSIONE**  
***“Contaminanti ambientali: rischi per la  
salute degli organismi”***

## **INTERFERENTI ENDOCRINI E ENDOMETRIOSI: RUOLO DEL BPA**

***Alfonso Baldi***

*Fondazione Italiana Endometriosi, Rome, Italy, and  
Department of Environmental, Biological and Pharmaceutical  
Sciences and Technologies Campania University “Luigi  
Vanvitelli”, Caserta, Italy*

L'endometriosi è una malattia cronica ginecologica caratterizzata dalla crescita di tessuto endometriale (ghiandole e stroma) al di fuori della cavità uterina. L'esposizione a interferenti endocrine durante periodi critici dello sviluppo può determinare effetti permanenti sul fenotipo, in particolare sul sistema genitale. Questo articolo, descrive e discute evidenze sperimentali sugli effetti sul sistema genitale femminile causati dall'esposizione durante il periodo embrionale all'interferente endocrino bisfenolo (BPA) con particolare riguardo all'endometriosi. I dati presentati suggeriscono che l'endometriosi possa essere considerata una malattia dello sviluppo. Questa osservazione porterebbe a riconsiderare completamente la patogenesi e il trattamento dell'endometriosi con significative ricadute cliniche.

## **EFFETTI DEL 17- A-ETINILESTRADIOLO IN *DROSOPHILA MELANOGASTER***

*Tiziana Francesca Bovier*<sup>1,2</sup>, *Davide Limongello*<sup>2</sup>, *Damiano Gustavo Mita*<sup>1</sup>, *Anna F. Digilio*<sup>2</sup>

1) *Laboratorio Nazionale Interferenti Endocrini dell'INBB - Napoli*

2) *Istituto di Bioscienze e Biorisorse - CNR - Napoli*

Ad oggi, solo una piccola parte degli studi sugli effetti degli Interferenti Endocrini si focalizza sugli invertebrati terrestri, nonostante a questi ultimi appartenga la maggior parte degli organismi. Per ampliare questa conoscenza il moscerino della frutta, *Drosophila melanogaster*, può essere considerato un ottimo modello sperimentale (1). In questa comunicazione vengono descritti gli effetti in *Drosophila melanogaster* del 17- $\alpha$ -Etinilestradiolo (EE2), che fa parte degli estrogeni di sintesi ed è presente nell'ambiente come contaminante derivante dal suo utilizzo sia nella clinica medica che nella zootecnia (2).

In particolare, sono stati presi in considerazione gli effetti dell'EE2 sulla longevità, sulla fertilità femminile e maschile e sulla modulazione dell'espressione genica. Negli esperimenti condotti sono state utilizzate 3 diverse concentrazioni, 0.1 0.5 e 1.0 mM, in modo tale da costruire curve effetto-dose.

I dati ottenuti hanno indicato che l'EE2 riduce significativamente la vita media dei moscerini e ha effetti negativi sulla fertilità. Entrambi questi risultati sono "gender" dipendenti. Inoltre, in seguito all'esposizione all'EE2 i livelli di espressione genica di opportuni target molecolari che rispondono agli ormoni steroidei sono risultati significativamente modificati.

# **MARCATORI EPIGENETICI DI QUALITÀ DEL SEME: UN NUOVO STRUMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI RISCHI INDOTTI DA INTERFERENTI ENDOCRINI SULLA SALUTE**

*Claudia Consales*

*Laboratorio di Biosicurezza e Stima del Rischio, Divisione  
Tecnologie e Metodologie per la Salvaguardia della Salute,  
Centro Ricerche Casaccia, ENEA, Roma*

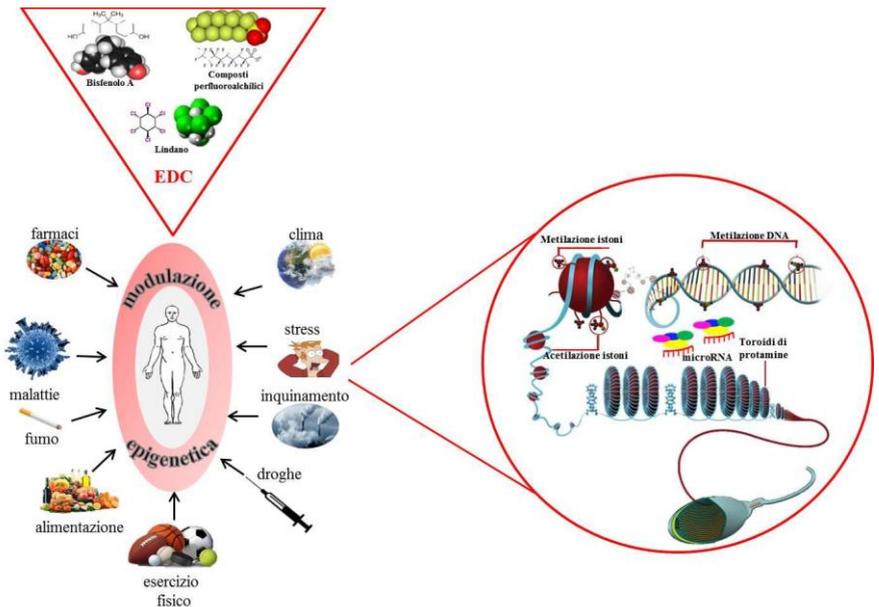
L'infertilità rappresenta una problematica importante nel mondo occidentale, interessando circa una coppia su sette che prova ad avere figli, e di importanza crescente, visto che il numero di casi di infertilità è in continuo aumento. In circa il 50% dei casi questa condizione è ascrivibile al partner maschile per alterazioni nel processo di spermatogenesi responsabili di azoospermia o oligospermia, ma in molti casi l'infertilità maschile non è imputabile a nessuna causa evidente. Per questa ragione, gli studi si sono focalizzati principalmente sulla ricerca di alterazioni genomiche che possano rendere lo spermatozoo incapace di fecondare.

In particolare, negli ultimi anni, si è investigato sul possibile ruolo di cambiamenti epigenetici nella determinazione dell'infertilità maschile, dimostrando come negli spermatozoi processi quali la metilazione del DNA di geni imprinted e coinvolti nello sviluppo, modifiche istoniche e piccoli RNA non codificanti possano avere un ruolo nella fertilità maschile idiopatica. Epimutazioni presenti negli spermatozoi possono essere associate ad oligozoospermia, morfologia anomala e ad una ridotta motilità, oppure possono essere associate ad una ridotta fertilità senza alterazioni morfologiche evidenti. La presenza di epimutazioni nello spermatozoo, quando non inficia la sua capacità fecondante, può influenzare la salute degli individui che si genereranno da essi, dal momento che i cambiamenti dell'epigenoma sono stabili ed

ereditabili.

Gli interferenti endocrini (EDC) sono composti esogeni, estremamente diffusi nell'ambiente, che possono alterare il sistema endocrino, inducendo effetti avversi in diversi organi del corpo umano. Queste sostanze sono anche in grado di modificare i meccanismi di controllo epigenetici cellulari ed è stato dimostrato che, quando somministrate *in utero*, possono modificare l'epigenoma degli spermatozoi della progenie maschile.

L'infertilità maschile è una patologia multifattoriale in cui l'ambiente gioca un ruolo importante. La chiave di lettura dell'epigenetica maschile è sicuramente una componente per capire gli effetti che l'ambiente ha sull'infertilità e sulla salute delle generazioni future.



*In memoria di Marcello Spanò*

# **BIOMARCATORI PER LO STUDIO DELL'ESPOSIZIONE DI VERTEBRATI MARINI AD INQUINANTI AMBIENTALI**

*Alberta Mandich*

*INBB – Consorzio Interuniversitario Istituto Nazionale  
Biosistemi e Biostrutture*

*CIRCE – Centro Interuniversitario per la Ricerca sui Cetacei*

Numerosi fattori quali diverse possibili vie d'assunzione e biodisponibilità, presenza in miscela con conseguenti possibili interazioni biochimiche e tossicologiche, effetto a basse concentrazioni e lungo periodo di latenza, rendono particolarmente complicata, soprattutto in un ambiente complesso come quello marino, la valutazione degli effetti degli inquinanti sugli organismi.

Le analisi chimiche non sono sufficienti per studi sulla qualità ambientale, poiché pur fornendo informazioni precise ed accurate dal punto di vista quantitativo e qualitativo sulla distribuzione degli inquinanti nei vari comparti, non permettono di prevedere l'effetto che la sommatoria dei contaminanti presenti può esercitare sull'organismo.

L'uso di biomarcatori offre la possibilità di ottenere informazioni sui composti inquinanti misurandone l'impatto in relazione alle risposte a livello molecolare, cellulare, di struttura e di funzione che, evidenziate e quantificate in un organismo sentinella, possono fornire un segnale di allerta precoce del livello di inquinamento, prima che questo si manifesti sull'intero ecosistema.

Negli studi "in wild" non ci troviamo di fronte ad una singola reazione dose-effetto, ma avremo una "famiglia" di reazioni dose-effetto, che corrispondono alle diverse interazioni dei

contaminanti che compongono la miscela associati ai diversi stress ambientali.

Oltre a fattori antropici, l'organismo subisce condizionamenti anche da parte di molti fattori naturali quali quelli chimico-fisici (temperatura, salinità, ossigeno, ecc.), ecologici e fisiologici (stato nutrizionale, stato ormonale, età, ecc.) i quali influenzano in maniera significativa le risposte metaboliche dell'organismo e di conseguenza i livelli dei biomarcatori. L'influenza dei fattori naturali, considerati generalmente fattori di disturbo per l'analisi degli inquinanti ambientali, può essere minimizzata tramite una conoscenza approfondita dei cicli riproduttivi dell'organismo sentinella, delle sue caratteristiche fisiologiche e con un adeguato programma di campionamento nelle diverse fasi del ciclo riproduttivo. Inoltre, nei programmi di biomonitoraggio viene sempre analizzata una "batteria" di biomarcatori in modo che la diagnosi sullo stato di salute dell'ambiente in esame sia stilata sulla base dell'alterazione di più parametri contemporaneamente.

Un approccio di questo tipo, nel corso del progetto "Food and Environmental Safety: the problem of Endocrine Disruptors" finanziato dal Ministero della Salute, ha portato alla identificazione e validazione di specifici biomarcatori per valutare l'impatto di inquinanti disregolatori endocrini quali nonilfenolo (NP), /ter/-octilfenolo (/t-/OP) e bisfenolo A (BPA), su riproduzione, crescita e metabolismo lipidico di giovanili di *Sparus aurata*.

Verrà inoltre presentata una rapida rassegna sull'importanza dei grandi vertebrati marini, in particolare i cetacei, come specie bioindicatrici dell'ecosistema marino (elencati come bio-descrittori 1 e 4 nella Direttiva quadro sulla Strategia Marina dell'UE (2008/56/EC) e negli Allegati della Direttiva Habitat dell'UE (92/43/CEE)).

# EFFETTI DEGLI INTERFERENTI ENDOCRINI SULLA PLACENTA UMANA

***Luana Ricci Paulesu***

*Dipartimento delle Scienze della Vita, Università di Siena,  
Italy*

Molti diversi studi hanno messo in evidenza che l'esposizione a composti chimici ambientali denominati Interferenti Endocrini (IF), per la loro capacità di interferire con il sistema endocrino può causare problemi nello sviluppo fetale con possibili conseguenze anche dopo la nascita.

Noi abbiamo focalizzato gli studi su specifici chimici, il *para*-nonilfenolo (*p*-NP) e il Bisfenolo A (BPA), due rappresentativi IF, presenti in molti prodotti di uso quotidiano come le bottiglie di plastica, i detersivi e i prodotti usati per il confezionamento del cibo.

I nostri studi sono stati condotti modelli *in vitro* come cellule di linea di trofoblasto e colture primarie di espianti di villi corionici.

Gli studi hanno mostrato che ambedue i chimici testati erano capaci di agire sulla placenta umana a concentrazioni presenti nella popolazione generale (1 pM-1 nM). E' importante rilevare che gli effetti erano dose-dipendenti per ambedue i chimici e avevano un'attività più alta alle concentrazioni più basse. Inoltre, il *p*-NP era più efficace del BPA in ognuno dei processi biologici esaminati. In maniera specifica, effetti erano rilevati sullo sviluppo placentare come risulta dalla azione incrementante sulla differenziazione e apoptosi delle cellule del trofoblasto e dall'effetto riducente sull'invasività cellulare. Cambiamenti erano anche osservati sui livelli di gonadotropina corionica ( $\beta$ -hCG), l'ormone fondamentale per l'impianto e mantenimento della gravidanza.

In conclusione, gli studi svolti nel nostro laboratorio negli ultimi anni, hanno portato alla luce effetti importanti degli interferenti endocrini sulla gravidanza umana.

# EFFETTI DEL BPA SULLA RIPRODUZIONE DI ZEBRAFISH

*Stefania Santangeli*

*Dipartimento Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università Politecnica delle Marche, Via Brecce Bianche, 60131 Ancona, Italy;*

Il Bisfenolo A (BPA) è uno degli interferenti endocrini maggiormente prodotti al mondo a causa del suo impiego nella lavorazione della plastica. Questa sostanza ha la capacità di interferire con la riproduzione dei vertebrati legandosi ai due recettori nucleari ER $\alpha$  e ER $\beta$  e quindi alterando i segnali coinvolti nel processo riproduttivo. Recenti studi hanno messo in evidenza la sua capacità di interferire con i meccanismi epigenetici attraverso la metilazione posizionale a livello delle isole CpG, ma anche di influenzare le modificazioni istoniche e quindi, la struttura della cromatina, causando l'attivazione o la repressione della trascrizione di geni specifici.

Lo scopo del nostro progetto di ricerca era di comprendere gli effetti del BPA a concentrazioni ambientali sulla riproduzione femminile. Abbiamo anche voluto comprendere se l'eventuale alterazione dei geni coinvolti nei processi riproduttivi potesse essere causata dalla capacità di questo inquinante di interferire con i processi epigenetici.

Al fine di raggiungere i nostri scopi, femmine adulte di zebrafish sono state trattate per tre settimane con tre dosi ambientali di BPA (5  $\mu\text{g/L}$ ; 10  $\mu\text{g/L}$ ; 20  $\mu\text{g/L}$ ). L'accrescimento e la maturazione degli oociti, il processo autofagico ed apoptotico, nonché le modificazioni istoniche e la metilazione del DNA sono stati determinati tramite qPCR, analisi istologica, ed immunoprecipitazione della cromatina accoppiata ad un'analisi in qPCR.

Tra le dosi di BPA che sono state testate la più bassa (5 µg/L) è risultata la più dannosa, essendo in grado di inibire il processo riproduttivo ed in particolare di interferire con la maturazione degli oociti attraverso una riduzione significativa dell'espressione genica di *esr1*, *esr2a*, *lhcg*r e *pgrmc1* all'interno dell'ovario.

Oltre alla riduzione dei geni coinvolti nella maturazione degli oociti è stato osservato l'aumento dell'espressione genica di quei segnali coinvolti nel processo apoptotico come *p53* e *caspase3*. Questi risultati sono stati confermati anche dall'analisi istologica dell'ovario che ha mostrato la presenza di un maggior numero di follicoli maturi atresici in ovari provenienti da pesci trattati con la dose più bassa di BPA. I dati ottenuti dall'immunoprecipitazione della cromatina ci mostrano invece come la diminuzione dell'espressione genica di *lhcg*r sia dovuta alla capacità del BPA di alterare le modificazioni istoniche ed in particolare di diminuire l'arricchimento di H3K4me3 e aumentare l'arricchimento di H3K27me3 a livello del sito di inizio della trascrizione di questo gene. Le analisi molecolari delle diverse forme di DNA metiltransferasi nell'ovario di femmine di zebrafish post esposizione a BPA hanno mostrato un aumento statisticamente significativo di *dnmt1* e *dnmt3*, coinvolte rispettivamente nel mantenimento e nella metilazione ex novo, rispetto ai controlli. Concludendo, il nostro studio ha dimostrato come la dose di BPA più pericolosa per la riproduzione sia la più bassa (5 µg/L), avendo la capacità di interferire con l'espressione genica di quei segnali coinvolti nei processi di crescita e maturazione degli oociti nello zebrafish. Dai dati ottenuti abbiamo inoltre dimostrato che l'alterazione dell'espressione genica è dovuta alla capacità di questo inquinante di interferire a monte con i processi epigenetici, quali le modificazioni istoniche e la metilazione del DNA.



**SESSIONE**  
***“La nuova era della Nutraceutica”***

## **FONDERE LA MEDICINA ANTICA E IL METODO SCIENTIFICO MODERNO: ESEMPI DI NUTRACEUTICA**

***Saverio Bettuzzi***

*Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli studi  
di Parma, Parma, Italy*

Il Tè Verde (GT), ampiamente consumato nei paesi asiatici già 3000 anni fa, è ancora la bevanda più usata nel mondo. Le statistiche demografiche mostrano che il tasso di mortalità dovuto al cancro è minore in Giappone, specialmente per il Cancro alla Prostata (PCa), ed in particolare nella Prefettura di Shizuoka, dove il Tè Verde è maggiormente prodotto e consumato.

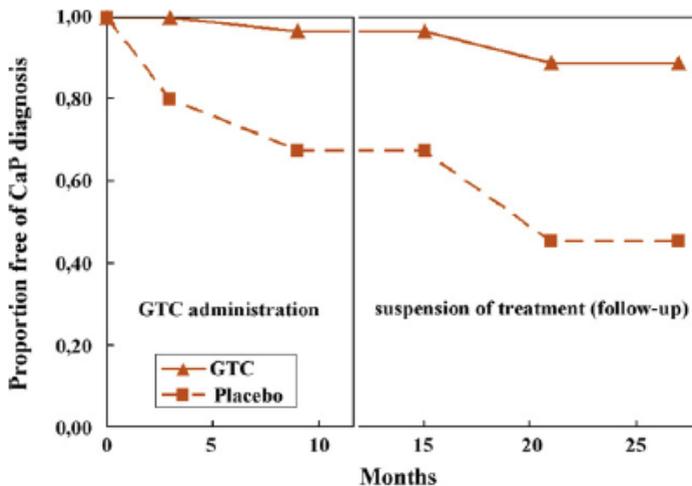
La credenza che il Tè Verde sia in grado di garantire una vita più longeva e in salute è ben radicata in Cina e Giappone. Il fatto che le Catechine (GTCs, estratte dal Tè Verde) siano una famiglia di composti chimici con elevate proprietà antiossidanti e una promettente attività chemopreventiva nei confronti del PCa è ormai stabilito da studi clinici interventistici.

Negli ultimi decenni sono state acquisite nuove informazioni riguardo al meccanismo d'azione delle GTCs. E' ormai noto che la loro azione anticancro non può più essere semplicemente limitata alle loro dirette proprietà antiossidanti/pro-ossidanti. E' stato recentemente dimostrato che le GTCs interagiscono in modo specifico con target cellulari, tra cui alcuni recettori cellulari di membrana, con le "zattere lipidiche" di membrana, e con il reticolo endoplasmatico, modulando l'espressione genica, oppure attraverso l'attivazione di fattori di trascrizione e con meccanismi epigenetici indiretti.

Nel complesso, le GTCs interferiscono con la proteostasi intracellulare a vari livelli. Mentre molti degli effetti osservati

sono dipendenti dalla dose e dal contesto cellulare, molti altri effetti biologici sono stati confermati in trials clinici.

In conclusione, un antico rimedio nutraceutico può rivelarsi una nuova potente arma nella prevenzione di importanti malattie, verso le quali terapie farmacologiche convenzionali si sono dimostrate essenzialmente inefficaci, come nel caso del Cancro alla Prostata.



**Fig. 1 – Kaplan-Meier analysis of final result showing the prevalence of prostate cancer at 6- and 12-mo check (previous study) as well as 2 years later following suspension of GTC administration (follow-up study).**

Da: “Chemoprevention of human prostate cancer by green tea catechins: two years later. A follow-up update”. Brausi M, Rizzi F, Bettuzzi S. Eur Urol. 2008 Aug;54(2):472-3.

## ZAFFERANO E MALATTIE NEURODEGENERATIVE

*Silvia Bisti*

*Dipartimento DISCAB, Università dell'Aquila*

Le malattie che colpiscono il sistema nervoso, chiamate neurodegenerative, sono molte, complesse e spesso legate a cause multifattoriali, la via finale di queste patologie è la perdita delle cellule nervose che muoiono principalmente perché si attiva un programma genetico di autoeliminazione (apoptosi). Queste malattie (Alzheimer, Parkinson etc.) sono devastanti e costose, l'incidenza aumenta con l'aumentare dell'età e non esistono, nella maggior parte dei casi, terapie adeguate. Tra le malattie che colpiscono il sistema nervoso ne esistono molte che colpiscono selettivamente la parte nervosa dell'occhio, la retina. Ed è proprio a livello della retina sia in modelli animali che in pazienti che è stata testata l'efficacia dello zafferano come neuroprotettore. L'interesse è nato analizzando la composizione chimica del fitocomposto, che si è dimostrata critica per la sua efficacia. E' stato utilizzato un modello animale di neurodegenerazione indotta dalla luce si è dimostrato che il pretrattamento con zafferano (1mg/kg/die) mantiene sia la morfologia che la funzione retinica rispetto al controllo. L'analisi con micro-array dello stesso modello ha dimostrato che lo zafferano è in grado di regolare l'attività di molti geni. Lo zafferano riduce drasticamente il processo neuroinfiammatorio, modulando l'attivazione della microglia, regolando l'attività di canali ionici, preservando la struttura della matrice extracellulare e riducendo la produzione di lipofusina. In pazienti con degenerazione maculare legata all'età (DMLE) forma secca è stato utilizzato un protocollo a doppio cieco per valutare l'efficacia del trattamento con

zafferano (20mg/die). I risultati ottenuti dopo tre mesi di trattamento dimostrano un miglioramento sia nella risposta elettrofisiologica che nell'acuità visiva, questo effetto si mantiene nel tempo. Stiamo analizzando i risultati di un trial clinico in pazienti con la Stargardt (degenerazione maculare retinica giovanile). Sono in corso esperimenti per chiarire le vie d'azione. La possibilità di applicare un trattamento con zafferano in altre malattie neurodegenerative oltre alla degenerazione maculare legata all'età ed alla Stargardt è molto promettente.

# **VALORIZZAZIONE SOSTENIBILE DEGLI SCARTI DELLA FILIERA AGROALIMENTARE COME FONTE DI NUTRACEUTICI PER L'INDUSTRIA SALUTISTICA**

***Cristiana Caliceti***

*Dipartimento di Chimica “Giacomo Ciamician”, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna*

L'industria agroalimentare genera un'enorme quantità di rifiuti spesso non adeguatamente smaltiti, sia in termini ambientali che economici. Pertanto, recentemente, il riutilizzo efficiente di questo materiale di scarto è stato oggetto di grande interesse in un'ottica di economia circolare, “green chemistry” a scarto zero. Comunemente, questi residui spesso sono ricchi di composti bioattivi potenzialmente utili per molte applicazioni (nutraceutici, ingredienti per cosmetici, ecc.), il recupero e l'identificazione dei componenti di tali materiali si traduce nell'ottenimento di un prodotto ad alto valore aggiunto, migliorando così l'ecosostenibilità delle colture e riducendo lo smaltimento dei rifiuti.

L'obiettivo di questo progetto è stato quello di sviluppare un nuovo approccio integrato bioanalitico per l'identificazione e la valutazione della sicurezza e delle attività biologiche di estratti provenienti dai sottoprodotti della filiera vitivinicola (*Vitis vinifera L.*) e da materiale di scarto della lavorazione del cavolfiore (*Brassica oleracea var. botrytis*). Una quantità significativamente elevata di antociani, in particolare la malvidin-3-O-glucoside, è stata recuperata da vinacce e vinaccioli di uva rossa estratti attraverso metodo con

ultrasuoni, UAE, o estrazione assistita con Naviglio®, NAV. Abbiamo studiato le proprietà antitumorali di entrambi gli estratti in due modelli cellulari umani altamente predittivi, uno di leucemia mieloide acuta e l'altro di cancro al seno, utilizzando un metodo spettrofotometrico con un nuovo sale di tetrazolio (WST-8) rispetto al metodo standard di conteggio cellulare. Dopo 72 ore di incubazione, gli estratti UAE e NAV utilizzati a concentrazioni compatibili con le reali concentrazioni nel torrente ematico dopo ingerimento, hanno mostrato una GI50 (50% inibizione della crescita) significativamente bassa sia nelle cellule di tumore al seno che nelle cellule leucemiche, paragonabili al farmaco antineoplastico doxorubicina che è stato utilizzato come standard. Abbiamo investigato poi il possibile effetto benefico di estratti peptidici provenienti dagli scarti del cavolfiore sull'endotelio vasale. Prima di tutto abbiamo valutato la sicurezza dei composti a diverse concentrazioni attraverso saggi di citotossicità e vitalità cellulare, per discriminare le frazioni più sicure. E' stata quindi valutata l'attività antiossidante intracellulare utilizzando un saggio fluorescente, discriminando le frazioni che, dopo 24 ore di trattamento, inibissero significativamente lo stress ossidativo dato da trattamento con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Abbiamo poi sviluppato un saggio chemiluminescente *in vitro* su cellule endoteliali vasali umane per determinare l'attività della xantina ossidasi (XO), una delle principali fonti di specie reattive dell'ossigeno nelle cellule endoteliali, utilizzando l'ossipurinolo come standard, il metabolita attivo dell'allopurinolo [1]. Il trattamento con ossipurinolo ha causato una diminuzione lineare dell'attività della XO. Il saggio è stato impiegato per valutare l'azione inibente sulla XO da parte di tutti gli estratti peptidici non dannosi sulle cellule; i risultati hanno mostrato che una frazione specifica inibiva significativamente l'attività della XO, ottenendo una IC50 (concentrazione inibente il 50%

dell'attività dell'enzima) paragonabile allo standard. Infine è stata investigata l'espressione genica di diversi enzimi antiossidanti, osservando che in cellule trattate con la citochina pro-infiammatoria Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  l'espressione della superossido dismutasi 1 diminuiva significativamente ed il co-trattamento con una specifica frazione ne contrastava l'effetto. I risultati ottenuti utilizzando idonee tecniche separative e di identificazione di peptidi mediante spettrometria di massa combinate con tecniche biochimiche su modelli cellulari altamente predittivi supportano la possibilità di sfruttare gli estratti provenienti da sottoprodotti di lavorazione dell'uva e del cavolfiore come ingredienti per prodotti funzionali e innovativi nell'industria salutistica.

[1] Caliceti C, Calabria D and Roda A. *Anal Bioanal Chem.* 2016;408(30):8755-8760.

## LA NUTRACEUTICA TRA LUCI E OMBRE

**Arrigo Cicero**

*Presidente della Società Italiana di Nutraceutica*

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna*

Il termine nutraceutica negli ultimi anni è stato utilizzato per identificare sostanze di origine naturale attive sulla salute umana (ma anche animale), includendo fra esse i comuni integratori dietetici di sostanze normalmente presenti negli alimenti, ma anche sostanze isolate da botanicals, ed altre sostanze attive semi-naturali non classificate come farmaci (es.: carnitine, acido alfa-lipoico, melatonina). Da questa breve definizione si capisce come già una delle prime ombre si collochi sull'inquadramento (anche legislativo) di sostanze estremamente diverse per origine e natura assunte dall'uomo con finalità salutistica. D'altro canto la letteratura scientifica sta mostrando effetti di alcune di queste sostanze che si sta spostando di molto da un aspecifico effetto di promozione della salute nell'ambito della non malattia in quanto meta-analisi di studi clinici controllati stanno chiaramente delineando proprietà terapeutiche per alcuni di questi. Abbiamo quindi sostanze in grado di migliorare la prognosi di pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato (coenzima Q10), di ridurre il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari (riso rosso fermentato), di prevenire lo sviluppo di diabete in pazienti affetti da ridotta tolleranza glucidica (curcumina). Questo contrasta con la definizione legale di nutraceutico come integratore e pone problemi scientifici circa la sua comparabilità con farmaci. D'altra parte, in questo limbo legislativo e culturale manca la necessità formale di ottenere prove di efficacia per i nutraceutici, ma ancora di più manca la

necessità di verificare se questi vengano o meno assorbiti dal nostro organismo (usualmente conditio sine qua non perché svolgano una qualche funzione). Nei rari casi in cui questo venga fatto, tuttavia, si sono sviluppate tecniche farmaceutiche atte a migliorarne la biodisponibilità in modo estremamente efficiente (ma ancora una volta senza che questo sia necessariamente accompagnato da studi clinici che dimostrino non solo l'efficacia ma anche la sicurezza di utilizzo di queste tecniche sul lungo termine ed in pazienti politrattati). Quindi, a fronte della possibilità che la nutraceutica possa fornirci nuovi strumenti terapeutici o armi per migliorare la qualità di vita percepita dei nostri pazienti, vi è anche la necessità di chiarire il loro posizionamento legislativo ed i requisiti di efficacia e sicurezza che le aziende commercializzanti dovrebbero garantire a chi li prescrive o utilizza.

## **I NUTRACEUTICI NELLA DIETA MEDITERRANEA: IL PARERE DEL CLINICO**

***Enrico Roda***

*Fondazione Istituto Scienze della Salute (FISS), Bologna*

Le nuove frontiere della nutrizione hanno identificato nella frutta e verdura fresca componenti bioattivi ad alto valore aggiunto, i nutraceutici. La parola “nutraceutico” deriva dalla fusione dei termini “nutrizionale” e “farmaceutico” e sottolinea gli importanti benefici apportati da questi componenti alla salute: antiossidanti, antitrombotici, neuroprotettivi, anticancerogeni. FAO e OMS suggeriscono il consumo di cinque porzioni al giorno di frutta e verdura. Un “cinque” che ritorna anche nella scelta dei loro colori: blu/viola, verde, bianco, giallo/arancio e rosso; tutti quotidianamente chiamati a dipingere il colore del piatto.

Inserita dall’Unesco nel Patrimonio culturale immateriale dell’umanità nel 2010, la dieta mediterranea non è solo il simbolo dello stretto legame tra cultura e pratiche alimentari tradizionali ma un vero e proprio stile di vita. In questo senso anche la ricerca scientifica ha mosso passi da gigante, confermando quelle che per un certo periodo sono state solo delle ipotesi. Esistono prove evidenti della relazione tra consumo abituale di alcuni alimenti tipici della dieta mediterranea e aumentata protezione nei confronti di diverse patologie cronico-degenerative. Il modello mediterraneo, com’è noto, è caratterizzato da un elevato consumo di frutta, verdura, legumi, frutta secca e cereali con un apporto di pesce moderatamente elevato e un consumo regolare ma moderato di alcol (vino rosso) e uno scarso apporto di grassi saturi dalla carne rossa e dai prodotti lattiero-caseari. Da diversi studi clinici è stato visto che la dieta mediterranea riduce

significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari e promuove la longevità in buona salute, dovuto in parte alla minor produzione di trimetilammina (TMAO), un composto che è legato al rischio di varie malattie cardiovascolari ed è prodotto a partire da carnitina e colina, di cui sono fonti uova, carne di manzo, maiale e pesce, per azione dei batteri intestinali e del metabolismo epatico.

L'intestino umano ospita un'enorme quantità di microrganismi, (microbiota), superiori in numero alle cellule umane di circa 10 volte, mentre i geni del microbiota (microbioma) superano in numero i geni del corpo umano di circa 150 volte. La ricerca degli ultimi anni sul microbioma ha rivoluzionato le attuali conoscenze di fisiopatologia, portando ad attribuire alla massa di batteri presenti nel lume intestinale un ruolo fondamentale nel determinismo della malattia metabolica, del diabete, dell'obesità, dell'ipertensione, dell'ipercolesterolemia, del fegato grasso e delle malattie croniche intestinali. Il consumo abituale di diete ricche di ortaggi, frutta e legumi promuove la presenza di microrganismi intestinali in grado di utilizzare le fibre, di cui questi alimenti sono fonti. In particolare, i *Bacteroides* risultano essere più abbondanti nei campioni di feci di coloro che hanno una dieta prevalentemente a base vegetale, mentre i *Firmicutes* in coloro che hanno una dieta prevalentemente basata su prodotti animali. Entrambe queste specie microbiche possono utilizzare i carboidrati complessi (da pasta, pane e cereali) come fonte energetica con la conseguente produzione di acidi grassi a catena corta, ai quali vengono attribuite proprietà protettive nei confronti di diverse malattie. È stato osservato che la dieta mediterranea porta ad una maggior produzione di acidi grassi a catena corta ed alla selezione di un microbiota "buono".

È quindi fuorviante focalizzare l'attenzione su un singolo alimento. I benefici per la salute sono dovuti ai diversi

componenti e la dieta mediterranea dovrebbe quindi diventare uno stile di vita per essere un'arma del benessere, come sosteneva il suo fondatore Ancel Keys.

# **EFFETTO PROTETTIVO DEL RESVERATROLO SULLA FUNZIONALITÀ MITOCONDRIALE DI FIBROBLASTI UMANI ESPOSTI AD INIBITORI DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA**

***Gianluca Sgarbi***

*Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie – sede di  
Biochimica, Via Irnerio 48, Università di Bologna.*

Il resveratrolo (3,4,5'-triidrossi-trans-stilbene) è un polifenolo presente naturalmente nei frutti, nelle radici, nel fusto e nelle foglie di molte specie di piante ed in particolare, in grande quantità, nella buccia degli acini d'uva. Da oltre due decenni vi sono crescenti evidenze, ottenute da studi preclinici, che mostrano come il resveratrolo svolga diverse azioni terapeutiche, che includono effetti antiossidanti [1], cardioprotettivi (il cosiddetto Paradosso Francese) [2], anti-invecchiamento [3] ed anche anti-neoplastici [4]. Inoltre alcuni studi indicano che tali effetti benefici sembrano essere mediati attraverso il coinvolgimento dei mitocondri. Tuttavia il meccanismo molecolare che sottende a tali effetti rimane al momento enigmatico e controverso.

Scopo del presente studio è stato perciò quello di valutare se il trattamento con il resveratrolo di fibroblasti umani esposti a concentrazioni substechiometriche di inibitori della fosforilazione ossidativa (OXPHOS), come il rotenone (inibitore del Complesso I) e la oligomicina (inibitore della  $F_1F_0$ -ATPasi), determina effetti protettivi sulla funzionalità mitocondriale. In particolare, i fibroblasti sono stati coltivati senza siero in presenza sia di galattoso/piruvato, al fine di rendere le cellule dal punto di vista energetico strettamente

dipendenti dalla OXPHOS, sia di gramicidina, per massimizzare la richiesta energetica cellulare [5]. In tale modello cellulare, che simula una condizione sia di deficit energetico sia di stress ossidativo, sono state condotte indagini biochimiche per valutare parametri bioenergetici, come la velocità di sintesi dell'ATP mitocondriale, i livelli intracellulari di ATP e l'attività dell'enzima citrato sintasi, indice di massa mitocondriale.

I dati ottenuti hanno messo in evidenza un significativo effetto di protezione dello stato energetico cellulare e della funzionalità mitocondriale, compromessi da disfunzioni della catena respiratoria e/o della fosforilazione ossidativa, determinando una cospicua riduzione della mortalità cellulare.

In conclusione, questo studio pone l'attenzione sulla opportunità di impiego terapeutico del resveratrolo sia per quadri patologici in cui il danno bioenergetico e lo stress ossidativo sono eventi primari nella patogenesi della malattia (encefalomiopatie mitocondriali) sia in patologie per le quali tali condizioni risultano essere fenomeni secondari (sindromi neurodegenerative come l'Alzheimer ed il Parkinson).

1. Solaini, G. and D.A. Harris, *Biochemical dysfunction in heart mitochondria exposed to ischaemia and reperfusion*. *Biochem J*, 2005. **390**(Pt 2): p. 377-94.
2. Renaud, S. and M. de Lorgeril, *Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease*. *Lancet*, 1992. **339**(8808): p. 1523-6.
3. Howitz, K.T., et al., *Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan*. *Nature*, 2003. **425**(6954): p. 191-6.

4. Baur, J.A. and D.A. Sinclair, *Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence*. Nat Rev Drug Discov, 2006. **5**(6): p. 493-506.
5. Sgarbi, G., et al., *Human NARP mitochondrial mutation metabolism corrected with alpha-ketoglutarate/aspartate: a potential new therapy*. Arch Neurol, 2009. **66**(8): p. 951-7.

# IL PARADOSSO DEGLI ANTIOSSIDANTI: COME IL TONO NUCLEOFILICO CONTRIBUISCE AL MANTENIMENTO DELLA SALUTE

*Fulvio Ursini*

*Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Padova, Padova Italy*

L'ipotesi, ispirata dalle acquisizioni scientifiche della seconda metà del secolo scorso, che l'assunzione di *free radical scavengers* potesse contrastare l'*oxidative stress* ed avere quindi un impatto positivo sulla salute non ha avuto una soddisfacente validazione a livello chimico, biologico e medico. La difesa antiossidante cellulare infatti è sostenuta fondamentalmente da sistemi enzimatici deputati alla riduzione di ossidanti (tipicamente idroperossidi) che sono a loro volta sorgenti di radicali liberi. Con la sola –e comunque non ancora compiutamente validata- eccezione della vitamina E, gli antiossidanti alimentari (*free radical scavengers*) non possono, per motivi cinetici e talora anche termodinamici, contrastare direttamente un possibile danno biologico portato da diverse forme di radicali liberi. I sistemi antiossidanti endogeni non operano per via radicalica ma sempre attraverso un meccanismo di spostamento nucleofilo ( $S_N2$ ). L'evidenza, comunque, che “antiossidanti” provenienti dal mondo vegetale potessero avere un effetto protettivo sulla salute umana, ha stimolato un approfondimento sugli aspetti meccanicistici. In pratica, gli “antiossidanti”, similmente ad alcuni ossidanti elettrofili, operano su un sistema di risposta redox per cui nella cellula si attiva la sintesi di antiossidanti endogeni (nucleofili non *free radical scavengers*) e degli enzimi che li adoperano. Gli “antiossidanti” quindi per essere biologicamente attivi

operano come ossidanti sullo specifico sensore che attiva l'espressione genica del sistema antiossidante endogeno. Il fatto poi che gli "antiossidanti" siano di necessità molto sensibili alla ossidazione ben si integra con questo ruolo di sensori di ossidazioni connesso all'attivazione del meccanismo deputato al ripristino dello *steady state redox*.

Questo "paradosso degli antiossidanti" opera quindi attraverso un meccanismo definito para-ormetico, ove un mimetico di una molecola dannosa perché ossidante attiva il *feed back* nucleofilico. Un aumento, o meglio il mantenimento sotto stimolo, del tono nucleofilico giustifica in termini molecolari l'effetto protettivo di diete ricche in "antiossidanti alimentari" rispetto tumori e malattie infiammatorie e degenerative. Per queste specie chimiche è stato utilizzato il concetto di "nutraceutici" che, anche se divenuto popolare, oltre che essere rifiutato dai sistemi regolamentari non rispetta semanticamente la realtà biologica. I nutraceutici infatti non rispondono compiutamente ne' alla definizione di nutrienti (non sono essenziali) ne' a quella di farmaci (non hanno un univoco e riproducibile target molecolare e unicità di effetti).

L'empasse scientifico e regolamentare è quindi apparente anche se non può rinnegare la positività nutrizionale della assunzione di questo tipo di molecole.

Una possibile soluzione potrebbe nascere da una innovativa definizione nutrizionale di queste molecole come nutrienti non essenziali che contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi cellulare. In questa dizione infatti si focalizza un meccanismo d'azione che opera solo quando necessario (diversamente da un farmaco) cooperando con questo al mantenimento della omeostasi (come definita da Claude Bernard) quando venga alterata da stimoli chimici, fisici o biologici. Il fenomeno è quindi di controllo omeostatico della reazione infiammatoria che è intrinsecamente diverso dall'effetto anti-infiammatorio

portato da farmaci che specificatamente inibiscono sempre e comunque uno specifico enzima (tipicamente una ciclo-ossigenasi).



**SESSIONE**  
***“Biosensori per l’Ambiente e la Salute”***

## **NUOVO STRUMENTO PORTATILE ON-LINE PER LA DETERMINAZIONE DI ALGHE TOSSICHE IN ACQUE DI MARE**

***Sergio Bodini***

*Coordinatore Scientifico, Systea SpA*

L'acquacoltura è la produzione di pesci, crostacei, molluschi e piante in ambienti confinati di acque dolci e marine. A causa di un incontrollato aumento del carico di nutrienti, questi allevamenti sono talvolta soggetti a episodi di proliferazione algale, la quale può determinare ripercussioni negative sugli ecosistemi, inclusa la produzione di composti tossici. Un simile pericolo riguarda anche siti di balneazione sia costieri che interni.

L'identificazione tempestiva e attendibile della presenza di alghe tossiche (HAB) è perciò diventata un requisito fondamentale nei programmi di monitoraggio come strategia di prevenzione del rischio. Gli strumenti biologici molecolari applicati all'identificazione diretta delle specie algali sono più rapidi e più precisi dei metodi convenzionali. Tuttavia, l'integrazione delle tecniche molecolari in un singolo test analitico si traduce in una sfida ambiziosa che richiede un approccio multidisciplinare. In particolare, i dispositivi automatizzati a base fluidica integrano e compattano le funzioni di laboratorio all'interno di un singolo analizzatore portatile che permette una diminuzione del consumo di reagenti ed una riduzione del tempo di analisi.

L'immunoanalisi su supporto magnetico è una tecnica innovativa di analisi diagnostica che utilizza sfere magnetiche come base di appoggio per immunosensori che sviluppano una reazione che può essere misurata per via colorimetrica.

Un metodo immunologico di ibridazione a sandwich veloce e affidabile non richiedente amplificazione via PCR, per l'identificazione delle alghe tossiche nell'ambiente marino, utilizzando un codice genetico unico e specifico per ogni specie, è stato recentemente sviluppato da Microbia Environnement, Banyuls-sur-Mer, Francia (Orozco *et al.*, Talanta. 2016).

Durante il presente lavoro, il gruppo di ricerca di Systea SpA, Anagni, Frosinone, ha trasferito il saggio manuale all'interno di un analizzatore a flusso di tipo  $\mu$ LFA ( $\mu$ Loop Flow Analysis), in modo che tutta la sequenza analitica fosse svolta dallo strumento in maniera completamente autonoma. I seguenti passaggi sono stati automatizzati: campionamento e pre-concentrazione delle cellule contenute nel campione, lisi cellulare, pre-ibridazione delle molecole bersaglio di RNA ambientale con sonda marcata usata come tracciante, cattura con probe marcato immobilizzato su particelle magnetiche e determinazione colorimetrica immunoenzimatica con 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina. L'analizzatore è stato inizialmente testato con DNA sintetici identici a quelli caratterizzanti diverse specie algali presenti nell'area mediterranea e successivamente programmato per eseguire in sequenza la determinazione di almeno due diverse specie selezionabili tra le diverse varietà esaminate.

I risultati ottenuti su acqua di mare artificialmente contaminata con cellule vive di *Alexandrium minutum* e *Pseudo-nitzschia spp* sono riproducibili e paragonabili a quelli conseguiti tramite misure manuali effettuate in parallelo. È stata verificata la possibilità di discriminare le differenze di concentrazione di RNA bersaglio e, di conseguenza, il livello di contaminazione algale. La presenza di cellule algali causa un incremento medio di Assorbanza di 0.22 nel prototipo automatizzato e di 0.21 nel

test manuale con LOD corrispondente all'equivalente di 10 cellule di alghe per mL di acqua di mare.

In conclusione, è stato dimostrato il potenziale di un nuovo strumento portatile, integrato con genosensore a DNA, in termini di sensibilità, rapidità ed efficienza. Pur essendo stato messo a punto per la determinazione di specie algali tossiche, esso è estendibile ad altre applicazioni in ambito ambientale basate sulla ibridazione a sandwich dato che il saggio colorimetrico descritto può rilevare sequenze specifiche di oligonucleotidi con alta selettività, indipendentemente dalla specie che li caratterizza.

# PIATTAFORME ELETTROCHIMICHE NANOSTRUTTURATE PER APPLICAZIONI CLINICHE E AMBIENTALI

*Ilaria Palchetti*

*Dipartimento di Chimica Ugo Schiff, Università degli Studi di Firenze*

Nello sviluppo di biosensori elettrochimici, l'affinità delle biomolecole utilizzate è importante per definire le caratteristiche analitiche del dispositivo finale; le proprietà di superficie del trasduttore elettrochimico sono un altro parametro critico. L'impiego di trasduttori nanostrutturati generalmente facilita un aumento del trasporto di massa e determina un aumento dell'area superficiale che influenza positivamente la sensibilità del dispositivo finale. Inoltre, le nanostrutture possono essere importanti per definire un orientamento ottimale delle biomolecole e controllare l'ingombro sterico alla superficie.

Vari esempi di applicazioni analitiche di piattaforme nanostrutturate sono discussi, con particolare riferimento alla determinazione di microRNA. I microRNA sono sequenze di RNA, di circa 20-22 nucleotidi, non codificanti, che sono stati proposti come biomarker di varie patologie. I microRNA agiscono a livello posttrascrizionale legandosi al mRNA, regolando la sintesi di proteine, e poichè regolano la sintesi delle proteine sono impiegati in molteplici patologie, come tumori, patologie cardiache, neurologiche etc. In particolare per quanto riguarda i tumori, i microRNA sono implicati in molteplici fasi della patologia tumorale, dalla proliferazione cellulare all'apoptosi. Per ogni tipo di tumore o per ogni stadio della patologia tumorale, più di una sequenza microRNA può essere implicata. I microRNA, essendo più corti del mRNA,

sono più stabili e quindi estremamente interessanti come biomarkers, inoltre sono presenti non solo nelle cellule e nei tessuti ma anche in molti fluidi biologici. Vi è quindi grande interesse nello sviluppare metodi analitici alternativi per l'analisi dei miRNA. Alcuni esempi basati sull'impiego di piattaforme nanostrutturate sono qui discussi.

# NANOSWITCH E NANOMACCHINE A DNA PER APPLICAZIONI CLINICHE

**Francesco Ricci**

*Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Università di  
Roma Tor Vergata*

Durante questa presentazione mostrerò gli esempi più rappresentativi e recenti sviluppati nel nostro laboratorio nel campo delle nanotecnologie a DNA dove si utilizza DNA di origine sintetica come materiale per progettare e sviluppare strutture e sistemi nanometrici che possono avere diverse applicazioni in campo clinico. In particolare illustrerò diverse nanomacchine e nanoswitch a base di DNA sintetico che, in seguito al legame con uno specifico target (pH<sup>1-4</sup>, anticorpi<sup>5-6</sup>, enzimi<sup>7</sup>, piccole molecole<sup>8-10</sup> etc), sono in grado di subire un cambio conformazionale che può essere utilizzato per applicazioni di diagnostica clinica o per il rilascio controllato di farmaci.

## **Riferimenti**

- [1] Porchetta. A., et al., J. Am. Chem. Soc., 2013, 135, 13238.
- [2] Idili, A. et al., J. Am. Chem. Soc., 2014, 136, 5836.
- [3] Idili, A. et al., Nano Lett., 2015, 15, 5539.
- [4] Amodio, A. et al., J. Am. Chem. Soc., 2016, 138, 12735.
- [5] Ranallo, S. et al., Angew. Chem., 2015, 54, 13214.
- [6] Ranallo, S. et al., Nat. Commun., 2017, 8, 15150.
- [7] Del Grosso, E. et al., Nano Lett., 2015, 15, 8407.
- [8] Amodio, A. et al., J. Am. Chem. Soc., 2014, 136, 16469.

- [9] Porchetta, A, et al. Nano Lett., 2015, 15, 4467.
- [10] Mariottini, D. et al., Nano Lett., 2017, 17, 3225.

# POTENZIALITÀ APPLICATIVE DELLA PLASMONICA NELLA DIAGNOSTICA CLINICA

**Giuseppe Spoto**

*Dipartimento di Scienze Chimiche, Università degli Studi di Catania*

*I.N.B.B. – Unità di Catania, Viale A. Doria 6, Catania  
(gspoto@unict.it)*

La diagnosi ed il monitoraggio di tumori e metastasi oggi passa, per la maggior parte dei casi, dalla necessità pratica di prelevare porzioni di tessuto sfruttando una procedura clinica nota come *biopsia* o *biopsia solida*. Una simile procedura rende difficoltosa l'efficace messa in atto di campagne di screening diagnostici ad ampio spettro che possano favorire l'identificazione precoce dei tumori. Un altro importante limite associato a tale approccio diagnostico è conseguenza dell'eterogeneità dei tumori che spesso non viene rappresentata dal campione solido prelevato. Recentemente è emersa la possibilità di evitare un simile approccio diagnostico grazie al fatto che cellule tumorali ed altri sistemi biomolecolari correlabili al tumore stesso sono dispersi nel sangue dei pazienti. E' quindi, in linea di principio, possibile mettere in atto procedure di campionamento basate su un semplice prelievo di sangue. Tale approccio prende il nome di *biopsia liquida*.<sup>1</sup>

L'insieme dei sistemi correlabili al tumore e circolanti nel sangue del paziente comprende, oltre che cellule tumorali libere circolanti (circulating tumor cells, CTCs),<sup>2</sup> anche frammenti di DNA (cell-free circulating tumor DNA, ctDNA)<sup>3</sup> ed altre strutture cellulari quali gli esosomi (tumor-derived exosome).<sup>4</sup> A questo insieme di sistemi può essere associato un

gruppo di altri sistemi molecolari i cui livelli di espressione risultino alterati in conseguenza della presenza del tumore. Tali ultimi sistemi possono essere definiti biomarcatori tumorali nel caso in cui sia effettivamente dimostrato che il livello di espressione risulti correlabile alla presenza e/o alla progressione del tumore.

Anche se la scoperta dell'esistenza di alcuni dei suddetti sistemi molecolari o cellulari non è recente, la dimostrazione del loro effettivo uso per lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici è solo recente in conseguenza alle difficoltà sperimentali connesse alla determinazione di sistemi molecolari a così bassa concentrazione e presenti in matrici complesse quali sangue, plasma o siero.

Oggi cominciano ad essere numerose le dimostrazioni della reale fattibilità di un simile approccio diagnostico. Molte delle dimostrazioni fornite, alcune delle quali concretizzatesi in kit commercialmente disponibili, combinano processi di isolamento ed arricchimento dei campioni con metodi di determinazione, quale ad esempio la droplet digital polymerase chain reaction (ddPCR), che, nel caso della determinazione di ctDNA fanno uso di un classico metodo di amplificazione enzimatica (PCR). Purtroppo tali metodi di amplificazione enzimatica risentono di alcuni limiti sperimentali che possono essere superati solo facendo uso di metodi di rivelazione ultrasensibili.<sup>5</sup>

I metodi plasmonici hanno mostrato negli anni più recenti grandi potenzialità per quanto concerne il loro uso nell'ambito della diagnostica medica, grazie principalmente all'elevata sensibilità con cui riescono a rivelare sistemi biomolecolari dispersi in matrici complesse.<sup>6-8</sup>

Le possibilità offerte dai metodi plasmonici nell'ambito delle applicazioni riguardanti i metodi di biopsia liquida saranno

presentati con particolare attenzione alla rivelazione di sequenze di acidi nucleici quali DNA e microRNA.

***Riferimenti citati:***

1. Crowley et al. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 10; 2013, 472-484
2. C. Alix-Panabières, K. Pantel, *Nat. Rev. Cancer* 14, 2014, 623–631
3. Bettegowda et al. *Sci. Transl. Med.* 6, 2014, 224ra24.
4. Wolfers et al. *Nat. Med.* 7, 2001, 297-303.
5. G. Spoto, R. Corradini, *Detection of Non-Amplified Genomic DNA*, Springer, 2012.
6. R. D'Agata, G. Spoto, *Anal. Bioanal. Chem.* 405, 2013, 573-584.
7. D'Agata et al. *Anal. Chem.* 83, 2011, 8711-8717.
8. D'Agata et al. *Biosens. Bioelectron.* 25, 2010, 2095-2100.

# **BIOSENSORI LUMINESCENTI E MICROSCOPIA OTTICA: UN APPROCCIO INTEGRATO INNOVATIVO PER LO STUDIO DEI MATERIALI NEI BENI CULTURALI**

**Martina Zangheri**, Giorgia Sciutto<sup>1</sup>, Mara Mirasoli<sup>1,2</sup>,  
Massimo Guardigli<sup>1,2</sup>, Silvia Prati<sup>1</sup>, Rocco Mazzeo<sup>1</sup>, Aldo  
Roda<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Dipartimento di Chimica, "Giacomo Ciamician", Università  
di Bologna, Via Selmi 2, Bologna, 40126*

<sup>2</sup>*INBB, Istituto Nazionale di Biostrutture e Biosistemi, Viale  
delle Medaglie d'Oro, Roma, 305, Italy*

La caratterizzazione dei materiali che compongono un'opera artistica pittorica è di importanza fondamentale per lo studio della tecnica utilizzata. Un campione pittorico è generalmente costituito dalla sovrapposizione di diversi strati la cui caratterizzazione è decisiva nel valutare il suo stato di conservazione, l'originalità e nello stabilire l'ideale intervento di restauro da applicare. Tra i vari componenti pittorici, le sostanze proteiche sono particolarmente diffuse in quanto materiali come uova, latte e colle animali venivano utilizzati come leganti per i pigmenti o come vernici protettive per il dipinto. I metodi immunologici, caratterizzati da una elevata specificità ed affinità della reazione analita-anticorpo, che permette di identificare le proteine e di determinarne l'origine biologica, rappresentano un approccio molto utile all'identificazione dei materiali presenti nel campione in alternativa o complementarietà ai tradizionali metodi analitico-strumentali.

Le tecniche di imaging basate sulla immunochimica, ampiamente utilizzate nell'ambito della istologia per localizzare antigeni all'interno di tessuti e cellule, sono state

applicate su campioni pittorici al fine di identificare e localizzare simultaneamente differenti analiti attraverso un'unica analisi. Sono stati utilizzati diversi traccianti e varie tecniche di rivelazione (imaging in chemiluminescenza ed elettrochemiluminescenza e tecniche di spettroscopia Raman amplificata da superfici (SERS)) che hanno dimostrato elevate potenzialità diagnostica nell'analisi di sezioni pittoriche [Sciutto G., et al. Topics in current chemistry (Journal) 374.3 (2016): 32-32].

Un altro obiettivo nel campo della conservazione dei beni culturali è lo sviluppo di biosensori portatili e di semplice utilizzo che possano essere impiegati direttamente *in situ* dai restauratori per identificare in modo rapido le sostanze presenti all'interno del campione e il loro stato di conservazione utilizzando quantità minime di campione e quindi con bassa invasività. La possibilità di ottenere una diagnosi immediata sulla superficie del reperto permetterebbe ai restauratori di ottenere informazioni utili in breve tempo e di stabilire in modo univoco le aree da sottomettere ad ulteriori studi stratigrafici. Inoltre tali informazioni potrebbero essere utili al fine di intervenire in modo immediato sull'opera pittorica con interventi di pulitura o restauro.

Abbiamo quindi recentemente sviluppato un biosensore portatile e ultrasensibile per la rivelazione di ovalbumina, una proteina presente nella tempera e nelle vernici protettive a base di uovo. Il sistema prevede un semplice pre-trattamento del campione mediante un tampone acquoso e trattamento ad ultrasuoni, seguito da un metodo immunologico quantitativo di tipo non-competitivo che viene effettuato attraverso un dispositivo monouso di semplice utilizzo [Zangheri M., et al. Microchemical Journal 124 (2016): 247-255]. La rivelazione viene effettuata in chemiluminescenza (CL) mediante una camera CCD raffreddata termoelettricamente. Un ulteriore

avanzamento è stato ottenuto combinando la CL con la tecnica di Lateral Flow Immunoassay (CL-LFIA). In particolare è stato sviluppato un metodo che permette l'identificazione simultanea di due proteine, ovalbumina e collagene. La procedura è molto semplice e si basa sull'utilizzo di una cartuccia usa-e-getta che contiene al suo interno la membrana di nitrocellulosa, tutti i reattivi necessari per il dosaggio immunologico e la microfluidica per la attivazione di campione e reattivi. La cartuccia è inoltre dotata di una serie di valvole che permettano l'attuazione dei reattivi al momento opportuno. Esempi di applicazioni su opere pittoriche di vario tipo (affresco, pittura ad olio e a tempera) verranno discusse attraverso un confronto tra i risultati ottenuti mediante tali biosensori portatili e analisi su sezione stratigrafica in microscopia ottica, mostrando come un approccio integrato permetta la completa caratterizzazione del campione pittorico.



L'Istituto Nazionale di Biostrutture e Biosistemi (I.N.B.B.) è un Consorzio Interuniversitario che ha ricevuto il riconoscimento della personalità giuridica con D.M. - MURST del 11/12/1995 ed è vigilato dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica (MIUR). Il MIUR nomina due membri, in sua rappresentanza, nel Consiglio Direttivo ed i 3 membri del Collegio dei Revisori dei Conti (il cui presidente è un funzionario del Ministero Economia e Finanza).

Per il quinquennio 2014-2018 Presidente dell'INBB è il Prof. Giovanni Antonini, Vicepresidente il Prof. Aldo Roda e Direttore il Dott. Pietro Ragni.

L'attività dell'I.N.B.B. consiste prevalentemente nel coordinamento scientifico e gestionale (in ambito nazionale ed internazionale) di progetti di Ricerca e Formazione, che vedono impegnate direttamente le Unità di Ricerca I.N.B.B. presso gli atenei consorziati; un particolare interesse è rivolto ai Programmi dell'Unione Europea, con piacere abbiamo registrato, fra gli altri, nel 2015, la valutazione positiva di un nostro progetto (primo su 462 presentati) nel settore "dispositivi medici" del Programma Horizon 2020; inoltre l'INBB partecipa con successo a progetti nell'ambito dei programmi EU COST, Erasmus Plus ed ERANETMED.

Grazie ai progetti realizzati ed all'autorevolezza delle pubblicazioni dei ricercatori aderenti, il Consorzio ha ottenuto un esito positivo nella VQR 2006/10 e 2011/14 dell'ANVUR.

Inoltre negli ultimi anni il Consorzio ha iniziato a supportare i propri aderenti nelle attività di trasferimento tecnologico dei risultati delle ricerche più promettenti per una possibile ricaduta industriale.

Il Consorzio è costituito esclusivamente da università pubbliche italiane (attualmente 23) ed è strutturato nelle seguenti 9 sezioni: Milano, con afferenza degli atenei di Parma e Torino; Udine; Bologna, con afferenza degli atenei di Firenze e Siena; Genova, con afferenza dell'ateneo di Sassari; Padova, con afferenza dell'ateneo di Trento; Napoli, con afferenza dell'ateneo di Napoli Federico II e della Campania "Luigi Vanvitelli"; Bari, con afferenza degli atenei di Bari Politecnico e del Molise; Roma, con afferenza degli atenei Politecnico delle Marche, di Camerino, Roma "Sapienza", Roma Tor Vergata, Roma Tre e L'Aquila; Catania, con afferenza dell'ateneo di Messina.

All'I.N.B.B. aderiscono più di 630 ricercatori universitari (per lo più Professori ordinari ed associati) ammessi in base ad una selettiva valutazione delle pubblicazioni scientifiche. Ciascuno di loro aderisce ad uno dei sei settori di ricerca previsti dallo statuto del Consorzio: Biomolecole, Biostrumentazione e Bioelettronica, Biosistemi e Bioregolazioni, Biotecnologie, Unità Funzionali Biologiche Supramolecolari, Cellule.

L'I.N.B.B., Consorzio senza scopo di lucro, si è avvalso, fino al 2012, di un contributo permanente da parte del MIUR. Tale contributo ed in generale una parte importante dei finanziamenti per ricerca sono impiegati per sostenere le risorse umane che si impegnano scientificamente nei settori di riferimento e che sono il vero valore aggiunto del Consorzio. Fra dipendenti, borse di studio e contratti di ricerca, in media sono attive una trentina di posizioni per anno, il 90% di esse è dedicato all'ambito scientifico.

Il Consorzio I.N.B.B., oltre alle Unità di Ricerca istituite presso le università consorziate, ha attivato, negli anni, un Laboratorio Nazionale presso l'Università di Sassari con la Sezione di Farmacologia e Medicina di Genere ed un Laboratorio sugli Interferenti Endocrini, presso la sede del CNR a Napoli; è in via di trasferimento presso la sede del CNR di Bologna il Laboratorio per studi avanzati sulle cellule staminali.

Lo statuto ed altre informazioni sono reperibili sul sito:  
[www.inbb.it](http://www.inbb.it).

