

anno VI - N° 6 - NOVEMBRE/DICEMBRE 2022

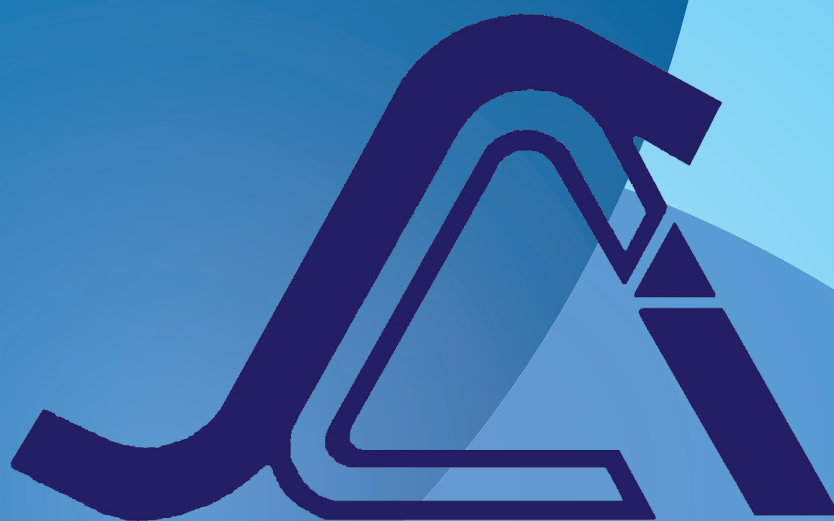


# La Chimica e l'Industria online

 Organo Ufficiale della Società Chimica Italiana

2022

6



## Società Chimica Italiana

La SCI: iniziative, idee e prospettive

ISSN 2283-544X



**KAHLBERG  
CONSULTING**

# UNA VISIONE STRATEGICA, OLTRE LA NORMATIVA

## REACH Europeo

**REACH** – Gestione e supporto amministrativo di consorzi/lead registrant

**POLIMERI** – Registrazione REACH

**POLIMERI** – Gestione e supporto amministrativo

**PRODUCT SAFETY** (GHS; SEA; CLP; GB-CLP)

**KKDIK** – REACH Turco

**UK REACH**

**K-REACH** – Corea

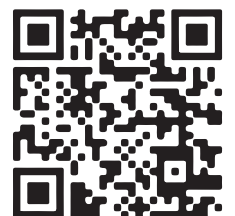
**COSMETICA**

**BIOCIDI**

**MOCA** – Materiali/oggetti a contatto con alimenti

EUROPA - TURCHIA - UK - COREA - RESTO DEL MONDO

**[www.kahlbergconsulting.com](http://www.kahlbergconsulting.com)**





# LA SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA RACCONTATA DAI 3 PRESIDENTI DEL QUASI DECENNIO 2017-2025

La Società Chimica Italiana, attraverso il suo organo ufficiale “La Chimica e l’Industria”, racconta lungo tutto l’anno, da oltre cento anni, la chimica nel nostro Paese e nel mondo, nell’industria, nei centri di ricerca, nelle università, nelle scuole,



nella società intera. In questo numero fa una piccola eccezione. La Società Chimica Italiana (d’ora in poi SCI) parlerà di sé stessa, del suo recente passato, della sua missione, delle sue attività, del suo futuro e anche dei suoi limiti e degli spazi di miglioramento. E lo fa per voce di tre illustri rappresentanti, ovvero dei tre Presidenti che si sono succeduti e si succederanno nell’arco di tre trienni, dal 2017 al 2025. Un arco temporale unico per la storia dell’Italia e del Mondo, che ha vissuto eventi straordinari, dalla pandemia da Covid-19 alla crisi bellica russo-ucraina.

Abbiamo chiesto ai tre Presidenti, il Past-President Prof.ssa Angela Agostiano (Presidente SCI nel triennio 2017-2019), il Presidente in carica Prof. Gaetano Guerra (Presidente SCI nel triennio 2020-2022) e il Presidente eletto Prof. Gianluca Farinola (Presidente SCI nel triennio 2023-2025) di raccontarci nelle pagine de “La Chimica e l’Industria” la loro idea, la loro visione della SCI che hanno presieduto o presiederanno. Cosa è per voi la SCI? Quali sono i tratti più distintivi? Quali difficoltà e limiti ha e come possono essere superati? Qual è il suo futuro? Quali sono le sue potenzialità e come può ulteriormente crescere? L’intervento della Prof.ssa Angela Agostiano parte dalla situazione straordinaria che il mondo sta vivendo in seguito al nuovo assetto geopolitico e arriva alla conclusione che le nuove sfide non possono essere affrontate solo a livello locale o nazionale ma devono avere un respiro sempre più internazionale, senza confini. Nel suo contributo descrive con cura e precisione le rilevanti attività che la SCI ha avviato o rafforzato all’interno del panorama internazionale, a partire dalla collaborazione con le altre società chimiche nazionale fino a EuChemS (European Chemical

Society), organizzazione che rappresenta le società chimiche nazionali e altre organizzazioni legate alla chimica in Europa, della quale è stata recentemente eletta nuovo Presidente. Il Prof. Gaetano Guerra ci accompagna dentro le numerose attività che la

SCI, nonostante il terribile periodo che stiamo attraversando, tra pandemia e conflitti alle porte dell’Europa, è riuscita con forza e determinazione non solo a mantenere ma addirittura a potenziare, come testimoniato anche dalla crescita nel triennio del numero dei Soci. Nel suo editoriale, in maniera lucida, il Prof. Guerra descrive i punti di forza e di debolezza della SCI e le azioni che possono essere intraprese per potenziare la Società. A cominciare da un maggiore coinvolgimento di chimici che operano in enti pubblici di ricerca, nell’industria, nella scuola e nelle libere professioni, anche attraverso la connotazione internazionale assicurata dal ruolo in EuChemS.

Il Prof. Gianluca Farinola, infine, ci offre la sua visione del prossimo triennio e del futuro più lontano, e, in particolare, una riflessione sul ruolo della SCI per la crescita economica ed il benessere sociale del nostro Paese e dell’Europa. Un ruolo che si radica non solo nelle competenze tecnico-scientifiche e professionali della nostra Società, ma anche nei valori etici e nell’approccio comunicativo che sono propri dei chimici; partendo dalla ricchezza della storia della SCI e puntando in modo determinato alle necessarie innovazioni, per il massimo coinvolgimento di tutte le componenti della società legate alla chimica, di cui la Società vuole, e deve, farsi portavoce e rappresentante principale.

A me, a nome di tutto il Comitato di Redazione, non spetta che ringraziare di cuore i nostri Presidenti che, con grande disponibilità, passione e senso di appartenenza, hanno accettato di raccontare la loro idea di Società Chimica Italiana, partendo dalla loro esperienza e dalla loro progettualità.

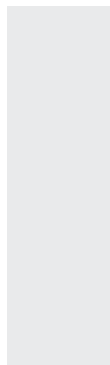
A tutti voi auguro una buona lettura.



Carolyn R.  
Bertozzi

Morten  
Meldal

K. Barry  
Sharpless



28

## EDITORIALE

### 3 LA SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA RACCONTATA DAI 3 PRESIDENTI DEL QUASI DECENNIO 2017-2025

Alessandro Abbotto

## FOCUS SULL'INDUSTRIA CHIMICA

### 7 FOTOGRAFIA ATTUALE DELL'INDUSTRIA CHIMICA ITALIANA

Ferruccio Trifirò

## ATTUALITÀ

### 10 STA TUTTO IN UN "CLICK": LE RAGIONI DEL PREMIO NOBEL PER LA CHIMICA 2022

Francesco Saccoliti, Fabio Bertozzi

### 16 ASSEMBLEA FEDERCHIMICA 2022 RELAZIONE DEL PRESIDENTE PAOLO LAMBERTI

## CHIMICA & SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA

### 22 LA SCI SI CONFRONTA CON IL CONTESTO INTERNAZIONALE: UNA NECESSITÀ ED UN'OPPORTUNITÀ

Angela Agostiano

### 26 SCI: RESILIENTE E CON POTENZIALITÀ DI CRESCITA

Gaetano Guerra

### 30 UNO SGUARDO LUNGO SUL FUTURO

Gianluca Farinola

## CHIMICA & FARMACEUTICA

### 34 MOLECULAR GLUES: UN DIVERSO APPROCCIO IN DRUG DISCOVERY

Pietro Picconi

### 39 PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera)

Danilo Guglielmo Mirizzi

## CHIMICA & TERMODINAMICA DEI COMPLESSI

### 44 ISMEC 2022 AND THE 15<sup>TH</sup> EDITION OF THE FERNANDO PULIDORI AWARD

Enrique García-España

### 46 INVESTIGATION OF THE INTERACTIONS BETWEEN METAL IONS AND ANTIMICROBIAL PEPTIDES FROM CLAVANIN AND SAAP FAMILY

Adriana Miller

### 50 HIGHLY LUMINESCENT EU(III) COMPLEXES AS PROBES FOR BIOMOLECULAR SENSING

Martina Sanadar

## CHIMICA & NOI

### 56 LA TERAPIA FOTODINAMICA IN COSTANTE EVOLUZIONE: NUOVE PROMETTENTI PORFIRINE

Enrico Caruso, Matteo Rugiero, Miryam Chiara Malacarne

## PAGINE DI STORIA

### 60 LE ONDE DA NOBEL DI JAROSLAV HEYROVSKÝ

Marco Taddia

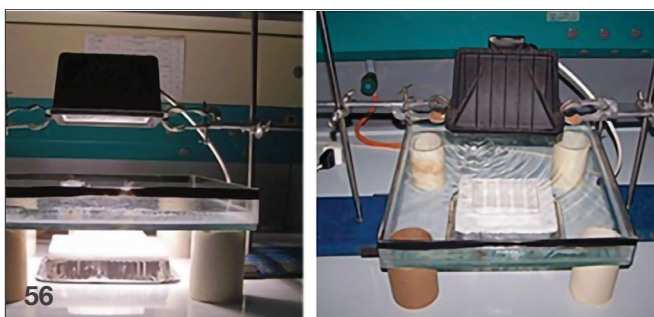
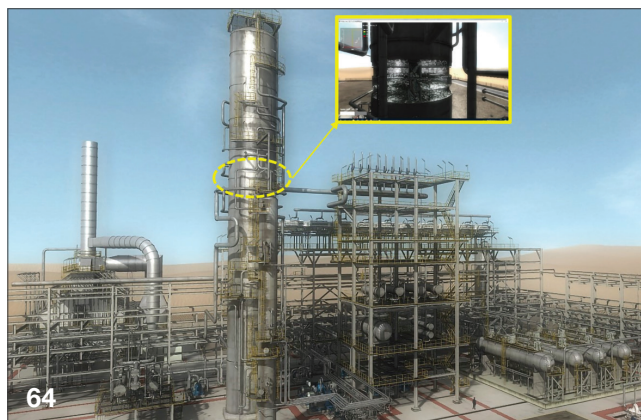
## DALLA LETTERATURA

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

## AIDIC

### 64 VIRTICHEM: DALL'ATOMO ALL'IMPIANTO VIRTUALE

Carlo Pirola, Alessandro Pedretti



#### DIRETTORE RESPONSABILE

Ferruccio Trifirò

#### VICE-DIRETTORI

Matteo Guidotti, Mario Marchionna

#### REDAZIONE SCIENTIFICA

Anna Simonini

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

#### COMITATO DI REDAZIONE

Alessandro Abbotto, Catia Arbizzani, Tiziano Bandiera,  
Silvia Bordiga, Marta Da Pian, Martino Di Serio, Matteo Guidotti,  
Mario Marchionna, Oreste Piccolo, Anna Simonini,  
Marco Taddia, Ferruccio Trifirò

#### COMITATO SCIENTIFICO

Eleonora Aquilini, Michael Assfalg, Maria Laura Bolognesi,  
Paolo Caliceti, Luigi Campanella, Sergio Carrà, Silvia Colombo,  
Valeria D'Auria, Vito Di Noto, Salvatore Failla, Gaetano Guerra,  
Alceo Macchioni, Fulvio Magni, Moreno Meneghetti,  
Maria Cristina Menziani, Luigi Mondello,  
Antonio Proto, Raffaele Riccio

#### HANNO COLLABORATO

Claudio Della Volpe,  
Silvia Cauteruccio, Monica Civera

#### PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Sara Moscardini

#### CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ

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

#### EDITORE

PAS-SCI Srl  
Roma

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

ISSN 2283-544X

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



## **Fiera professionale per le tecnologie delle materie granulari, delle polveri e dei solidi sfusi**

**SOLIDS Première 2023: La fiera europea delle polveri, dei solidi sfusi e delle materie granulari debutta a Parma dal 14 al 15 giugno.**

Appuntamento imprescindibile per l'intera filiera delle **tecnologie di processo e dei solidi in Italia**: SOLIDS si colloca tra le manifestazioni più quotate del panorama europeo per l'industria di processo ed è vetrina ideale per tutte le aziende che desiderano presentare le loro tecnologie, soluzioni e tendenze per la manipolazione di polveri, granulati e solidi sfusi, ricoprendo l'intero ciclo del trattamento dei materiali solidi: dalla **movimentazione**, alla **lavorazione**, allo **stoccaggio** e all'**analisi di materiali granulari fini e grossolani**.

Una fiera professionale trasversale, che si rivolge alle **seguenti industrie di riferimento: gomma e plastica, chimica, agricoltura e mangimi, alimentare, lavorazione metalli, costruzione macchinari, minerario, farmaceutico**.

Dopo il successo delle edizioni internazionali, SOLIDS continua la sua espansione scegliendo quale nuova sede fieristica **Fiere di Parma**, una scelta strategica dettata dall'importanza che la Regione Emilia-Romagna riveste per l'industria dei processi e dalla peculiarità dei suoi distretti industriali.

Importanti player nazionali ed internazionali hanno già confermato la loro partecipazione, quali: Cuccolini, Delta Costruzioni Meccaniche, Lugaia, Nerak, Nuova Guseo, Normicon, Rembe, Vega, WAM.

**Vi aspettiamo a Fiere di Parma, dal 14 al 15 giugno 2023!**

Per richiedere maggiori info clicca qui: [www.solids-parma.it](http://www.solids-parma.it)

by  
**EASYFAIRS**



# FOTOGRAFIA ATTUALE DELL'INDUSTRIA CHIMICA ITALIANA

**D**urante l'Assemblea di Federchimica dello scorso 24 ottobre, tenutasi a Milano, è stato distribuito ai partecipanti un volume, curato dal Centro Studi Federchimica, dal titolo "L'industria chimica in cifre 2022", con dati aggiornati a settembre 2022. In questa nota saranno riportate alcune informazioni sul ruolo, sulle sfide e sulle tendenze attuali dell'industria chimica italiana.

### Il volto dell'industria chimica in Italia

L'Italia è il terzo produttore chimico europeo, dopo Germania e Francia, con una percentuale sulla produzione europea del 9,5%. È, inoltre, il dodicesimo produttore chimico nel mondo, mentre la chimica è il sesto settore industriale del nostro Paese. Le imprese chimiche in Italia sono più di 2.800 ed occupano 112 mila addetti, che, tenendo conto degli indiretti, arrivano a 278 mila. L'industria chimica viene in genere divisa in tre principali settori:

- 1) Chimica di base e fibre, che ha realizzato un fatturato di circa il 39% e produce, per le industrie chimiche a valle, materie prime organiche ed inorganiche, fertilizzanti, plastiche e gomme sintetiche, coloranti e pigmenti e gas tecnici;
- 2) Chimica fine e specialistica, che ha conseguito un fatturato del 46% e produce prodotti per altri settori industriali esterni alla chimica, come agrofarmaci, intermedi e principi attivi farmaceutici, vernici e adesivi, inchiostri da stampa ed altri prodotti di chimica fine e specialistica;
- 3) Chimica per il consumo, che ha riportato un fatturato del 15% e produce prodotti dedicati al consumatore finale, come detersivi per la casa, profumi e cosmetici e una particolare tipologia di vernici e di pitture.

Con la cosiddetta 'chimica a valle' (così chiamata la somma della chimica fine e specialistica e della chimica per il consumo) l'Italia ha realizzato il 61,4% del valore della produzione contro il 45% della media europea. In Italia si rilevano alcune tipologie di industrie: quelle a capitale estero, che hanno realizzato il 39% del valore della produzione; quelle medio-grandi italiane (che sono 54) con un fatturato superiore a 100 milioni di euro l'anno e che hanno ottenuto il 27% del valore della produzione; le piccole e medie imprese italiane che hanno ottenuto il 34% del valore della produzione. La Lombardia è fra le prime cinque regioni europee come numero di addetti nell'industria chimica ed è la terza nel settore della chimica fine e specialistica ad uso industriale. L'Italia è la seconda nazione europea, a partire dal 2010, nell'esportazione di prodotti chimici, dopo la Spagna. Alcuni settori della chimica delle specialità che caratterizzano il nostro Paese e lo rendono fra i più importanti in Europa sono i seguenti: catalizzatori, additivi per lubrificanti e cementi, stabilizzanti e plastificanti per plastiche e gomme, prodotti per il trattamento, la finitura e la tintura del tessile e del cuoio. Inoltre, l'Italia ha un ruolo importante nella produzione di principi attivi farmaceutici a livello mondiale, con una quota esportata che supera l'85% della produzione. L'industria chimica italiana è anche internazionalizzata: sono, infatti, 100 i Gruppi e le imprese italiane con attività produttive all'estero con un fatturato di 10 miliardi di euro, 34 mila dipendenti e un totale di 525 filiali estere. L'occupazione nell'industria chimica in Italia è del 78,1% al Nord (41,3% nella sola Lombardia), 12,3% al Centro e 9% al Sud.

## La centralità di ricerca ed innovazione

L'industria chimica in Italia è connotata da un'importante attività di ricerca. Infatti, è il primo settore industriale, insieme alla farmaceutica, come quota di imprese che svolgono attività di ricerca (60%). Inoltre, in ambito europeo, l'Italia è la seconda nazione, dopo la Germania, per numero di imprese chimiche attive nella ricerca, oltre 980. Gli addetti alla ricerca sono 9.000, con una quota del 7,9% del personale a fronte del 5,2% dell'industria manifatturiera.

## Occupazione e responsabilità sociale

La chimica utilizza risorse umane altamente qualificate, con una presenza di laureati pari al 23% degli addetti, a fronte di una media industriale in Italia dell'11%, di cui oltre la metà è laureata in discipline scientifiche. Insieme alla farmaceutica è il settore che investe di più nella formazione dei suoi lavoratori: ogni anno quasi il 30% dei dipendenti partecipa ad almeno un corso di formazione, rispetto a una media industriale del 20%. A 3 anni dalla laurea lavora il 90% dei chimici ed il 93% degli ingegneri chimici.

L'industria chimica è contraddistinta da un'importante presenza femminile, con una quota superiore alla media industriale. Negli ultimi 5 anni le donne, fra quadri e dirigenti, sono aumentate del 16% (attualmente sono il 26% di dipendenti). Sul totale dei dipendenti nella ricerca le donne sono il 28% nella chimica e il 17% nell'industria manifatturiera.

Il valore della produzione chimica per i due settori che la rappresentano per la tipologia di lavoro è il 51% nella formulazione e il 49% nelle sintesi. Il settore chimico e farmaceutico costituisce il principale sbocco per i laureati in discipline chimiche, pari al 45,1% del totale, il 24,4% lavora in settori industriali che utilizzano prodotti e tecnologie chimiche, il 20% in altri settori privati, il 10% in settori pubblici e lo 0,5% in altro.

## Sicurezza e sostenibilità ambientale

Le spese per sicurezza e salute dei lavoratori e della comunità e per la salvaguardia dell'ambiente da parte dell'industria chimica nel 2021 sono state pari a 1,1 miliardi di euro (il 2% del fatturato).

L'impegno verso lo sviluppo sostenibile è testimoniato dall'elevato ricorso alle certificazioni: il 55% delle imprese ha ottenuto la certificazione relativa alla salute e sicurezza sui luoghi di lavoro ISO45001 e il 65% delle imprese quella ambientale ISO14001 di almeno una delle loro attività locali. L'industria chimica è fra i settori industriali italiani più virtuosi per salute e sicurezza, infatti la frequenza degli infortuni sul lavoro per milione di ore lavorare è pari a 8,2. In aggiunta, la sicurezza dei prodotti chimici sul mercato in Europa è garantita dal regolamento Reach (Registrazione Valutazione Autorizzazione), uno dei più avanzati mondo.

Nel 2021 i rifiuti dell'industria chimica sono stati conferiti ai seguenti settori: 11,7% all'incenerimento, 29% al riciclo, 17,1% al ripristino ambientale, 25,4% in discarica, 12,4% al trattamento chimico-fisico-biologico e 4,4% ad altro. L'utilizzo di materie prime fossili dal 1990 al 2021 è diminuito del 34%, mentre il consumo di materie prime è diminuito del 24%.

Il consumo di acqua è diminuito del 44% fra il 2005 e il 2021, in particolare l'uso di acqua potabile si è ridotto del 59%, coprendo solo l'1,1% dei consumi idrici totali. L'industria chimica italiana ha limitato anche il consumo di energia, malgrado sia un settore energivoro: l'intensità energetica è diminuita del 50% dal 1990 al 2020 e l'efficienza energetica rispetto al 2000 è migliorata del 46%, superando i limiti fissati dall'UE per il 2030.

Infine, la chimica è il settore con le più basse emissioni di gas serra, che, dal 1990, sono state ridotte del 67%, andando oltre gli obiettivi del Green New Deal per il 2030 (-55%).



# MyChange

## IL CAMBIAMENTO

— APRE —

## NUOVE OPPORTUNITÀ

Scegli MyChange, la formazione digitale di Eni Corporate University per ottenere la certificazione SDG User in sole 10 ore.

Iscriviti su [mychange.eni.com](https://mychange.eni.com)





Francesco Saccoliti, Fabio Bertozzi

D3-PharmaChemistry, Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia (IIT), Genova

fabio.bertozzi@iit.it

# STA TUTTO IN UN “CLICK”: LE RAGIONI DEL PREMIO NOBEL PER LA CHIMICA 2022

*Il premio Nobel per la Chimica 2022 celebra la Click Chemistry, l'approccio metodologico sviluppato da K.B. Sharpless e M. Meldal che consente, in modo semplice ed efficace, la connessione di piccole unità per la sintesi di composti chimici più avanzati. C.R. Bertozzi ha applicato questa strategia per lo sviluppo della Chimica Bioortogonale, consentendo lo studio di processi d'interesse bio-farmacologico in sistemi viventi, incentivandone una sua più vasta applicazione interdisciplinare.*

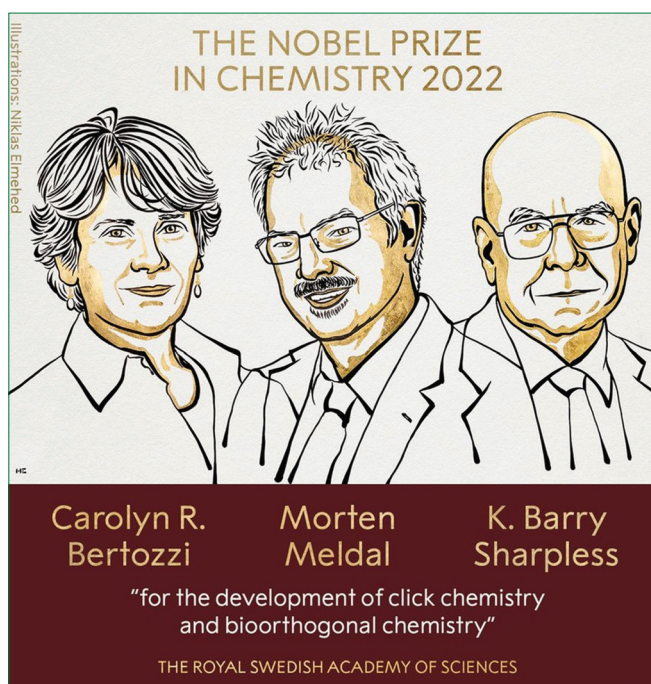


Immagine da <https://www.siliconrepublic.com/innovation/nobel-prize-chemistry-2022-click-sharpless-meldal-bertozzi>

## Una nuova visione della sintesi: l'idea della Click Chemistry

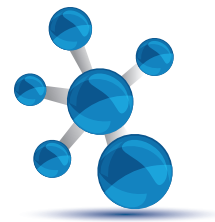
Durante il discorso di accettazione del Norris Award per la Chimica Fisica Organica del 1968, George S. Hammond espresse il suo pensiero pragmatico circa la finalità della sintesi organica: “The most

*fundamental and lasting objective of synthesis is not production of new compounds, but production of properties”.*

Hammond concepiva la sintesi come un potente strumento il cui fine ultimo dovrebbe essere la produzione di composti che, per le loro proprietà, risultano di beneficio per l'uomo. Tuttavia, un pensiero così lungimirante risultava in contrasto con l'approccio sintetico di un periodo storico che, seppur fruttuoso e formativo, ha evidenziato i lunghi e notevoli sforzi richiesti nell'ottenimento, ad esempio, di sostanze organiche naturali.

La chimica farmaceutica, prefiggendosi l'obiettivo di scoprire composti biologicamente attivi utili per la cura dell'uomo, rappresenta certamente un'incarnazione positiva del pensiero di Hammond. Tuttavia, affinché tale disciplina potesse apportare benefici tangibili in tempi e modalità compatibili con le esigenze di salute dell'uomo, si rendeva necessario affrontare le criticità insite nel lungo, e spesso infruttuoso, processo farmaceutico.

Questi aspetti erano ampiamente condivisi da Barry K. Sharpless che, nel lavoro pionieristico del 2001, ribadisce, e difatti cita, il pensiero di Hammond [1]. Avendo come obiettivo primario la “costruzione di proprietà” sfruttabili in vari settori, Sharpless identificava, come fattori limitanti per l'ottenimento di nuovi composti di interesse biofarmacologico,



le lunghe e difficoltose strategie sintetiche, di cui i prodotti naturali rappresentano un consumato esempio. Come spesso succede alle menti argute, Sharpless vedeva nella semplificazione la chiave di volta utile per il raggiungimento più rapido e diretto dell'obiettivo.

Sharpless ammirava la semplice, quanto efficace, strategia che la natura mette in atto nell'assemblare piccoli "mattoni" biosintetici per la costruzione di molecole organiche complesse e, traendone ispirazione, riteneva che l'applicazione di tale logica combinatoriale potesse essere di grande beneficio.

### La Click Chemistry: un nuovo paradigma di reazione

Le criticità rilevate indussero Sharpless a proporre il concetto di *click chemistry* quale innovativo approccio sintetico che, puntando su semplicità, efficacia e velocità di processi già noti, si prefigge l'obiettivo di "catalizzare" ed ottimizzare la scoperta di nuovi composti di interesse. Date le difficoltà della sintesi "classica", Sharpless preferiva affidarsi ad un gruppo ristretto di reazioni già messe a punto, la cui facilità ed efficacia ne consentissero la riproduzione sia su piccola che su grande scala per le più svariate applicazioni. La *click chemistry* ambisce a sfruttare questa tipologia di reazioni con lo scopo di connettere selettivamente piccole unità (*building blocks*) mediante legame carbonio-eteroatomo (C-X-C), emulando l'approccio che la natura applica nella biosintesi di polimeri [1]. Nel suo lavoro fondamentale, Sharpless delinea quali sono i requisiti che i nuovi processi sintetici dovrebbero rispettare per essere in linea con l'approccio di *click chemistry*.

Le reazioni devono essere modulari e ad ampio scopo, attuabili secondo condizioni di reazione semplici e tali da consentire l'ottenimento del prodotto desiderato in modo stereospecifico (ma non necessariamente enantioselettivo) ed in alte rese. I relativi prodotti (ed eventuali sottoprodotti) dovrebbero essere facilmente isolabili (o eliminabili) sfruttando metodi non cromatografici, quali cristallizzazione e distillazione.

Le procedure devono essere di semplice esecu-

zione e, idealmente, non dovrebbero subire interferenza da parte di ossigeno e acqua. Inoltre, i reagenti ed i building blocks impiegati dovrebbero essere facilmente reperibili ed i prodotti di reazione risultare stabili in condizioni fisiologiche. Le reazioni potrebbero essere condotte in assenza di solvente o in solventi non tossici, inclusa l'acqua, o facilmente rimovibili. I processi sintetici in questione devono essere termodinamicamente favoriti, e con conversione completa, conducendo irreversibilmente e selettivamente ad un unico prodotto [1]. Basandosi su questi principi generali, Sharpless selezionò ed elencò 4 classi di reazioni che, risultavano compatibili con l'approccio di *click chemistry*:

- apertura nucleofila di eterocicli elettrofili tensio-nati (ad es. epossidi e aziridine);
- reazioni non aldoliche di composti carbonilici (ad es. formazione di uree e ammidi);
- addizioni a doppi e tripli legami (ad es. epossidazione e diidrossilazione);
- cicloaddizioni di specie insature (ad es. etero-Diels Alder e cicloaddizioni 1,3-dipolari).

Tra queste iniziali possibilità, le cicloaddizioni 1,3-dipolari tra un'azide ed un alchino emersero subito come reazioni con un ampio margine di sviluppo e un elevato potenziale di diversità strutturale. Sebbene il meccanismo di reazione sia stato chiarito solo successivamente da Huisgen [2], il primo esempio di tale trasformazione risale al 1893 [3], quando A. Michael osservò la formazione del derivato 1,2,3-triazolico per reazione della fenilazide con l'estere dimetilico dell'acido acetilendicarbossilico. Ulteriori esempi di reazioni tra le azidi e sistemi insaturi furono descritti nel corso del secolo successivo, consentendo, infine, ad Huisgen di elucidarne il meccanismo agli inizi degli anni Sessanta [2].

Favorendo la connessione di piccole "unità", la reazione esprimeva al meglio le finalità della *click chemistry* senza, tuttavia, suscitare particolare interesse all'epoca di Huisgen. Tra i motivi della limitata popolarità delle cicloaddizioni il più importante rimaneva la scarsa regioselettività del processo sintetico che, nelle cicloaddizioni di azidi e alchini terminali conducevano alla formazione di una miscela equimolare di triazoli 1,4- e 1,5-disostituiti

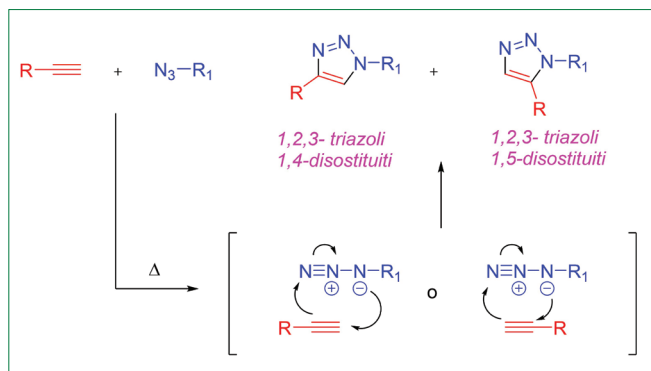


Fig. 1 - Meccanismo e regiochimica delle cicloaddizioni termiche 1,3-dipolari azide-alchino terminale

(Fig. 1). Inoltre, a meno di dipolarofili attivati, caratterizzati da gruppi elettron-attrattori o inclusi in cicli tensionati, la conversione risultava modesta a temperatura ambiente, richiedendo elevate temperature e tempi lunghi per indurne una conversione completa [5].

Sebbene, le azidi, a causa della loro potenziale esplosività, non rappresentassero funzionalità di interesse per i chimici del tempo, Sharpless riteneva tali substrati tra i più interessanti per reazioni di cicloaddizione, in relazione alle loro caratteristiche di reattività e stabilità [1].

## La scoperta della “Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition” (CuAAC)

La situazione cambiò drasticamente quando, nel 2001, Morten Meldal and Christian W. Tornøe scoprirono che le reazioni tra un’azide e un alchino terminale possono essere catalizzate dal rame a

temperatura ambiente, conducendo alla formazione regiospecifica, ed in alte rese, dell’isomero triazolico 1,4-disostituito [5].

In maniera indipendente e parallela agli studi di Meldal e Tornøe, Sharpless, Fokin e collaboratori identificarono il rame a basso stato di ossidazione [Cu(I)], quale catalizzatore di questo tipo di reazioni. Il Cu(I), mediante attivazione, coordinazione ed opportuno orientamento delle specie reagenti, porta ad una marcata riduzione dell’energia di attivazione e, di conseguenza, promuove un aumento della velocità di reazione (circa  $10^7$ ), nonché la regiospecificità del processo di cicloaddizione (Fig. 2) [5]. In termini di costo e purezza, l’impiego di una combinazione di sali rameici ed un riducente, come il sodio ascorbato, risultava vantaggiosa per generare il catalizzatore rameoso *in situ*. Questa nuova reazione, nota come “*copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC)*”, offriva diversi vantaggi rispetto alle versioni precedentemente sviluppate. Innanzitutto, la sintesi di 1,2,3-triazoli 1,4-disostituiti avviene generalmente in maniera altamente regiospecifica, con alte rese ed ottima efficienza attraverso un processo che risulta, essenzialmente, indipendente da natura, grado e tipo di sostituzione delle specie reagenti. Operativamente, la reazione è molto semplice e può essere condotta a temperatura ambiente ed a diversi pH in vari solventi, inclusi alcoli e acqua senza impiego di co-solventi.

I triazoli sostituiti, quali prodotti della CuAAC, si sono dimostrati intermedi/derivati di grande in-

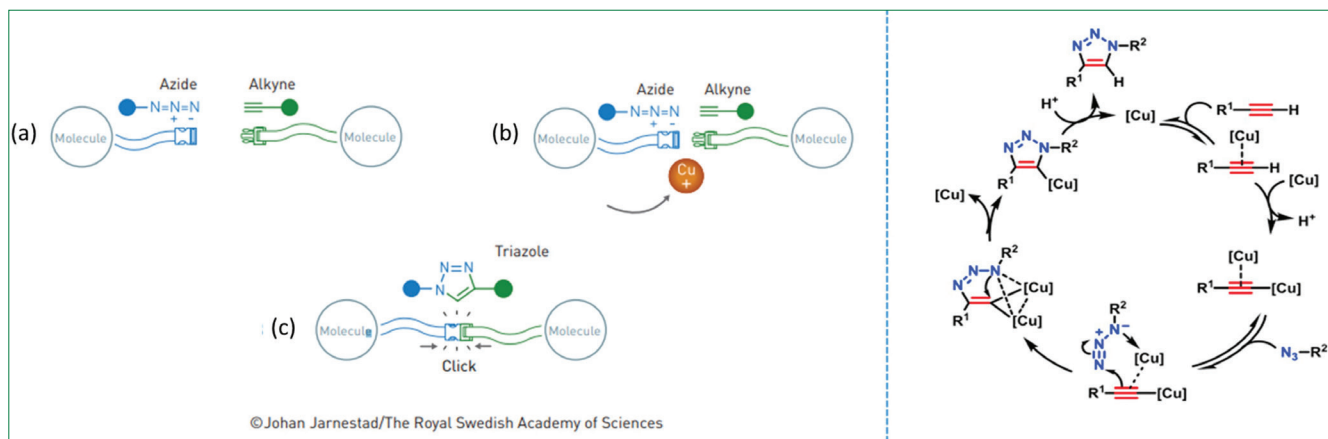


Fig. 2 - Schema esplicativo delle reazioni di cicloaddizione classica (a) e Cu(I)-catalizzata (b,c), a sinistra; ciclo catalitico e meccanismo della CuAAC, a destra [6]

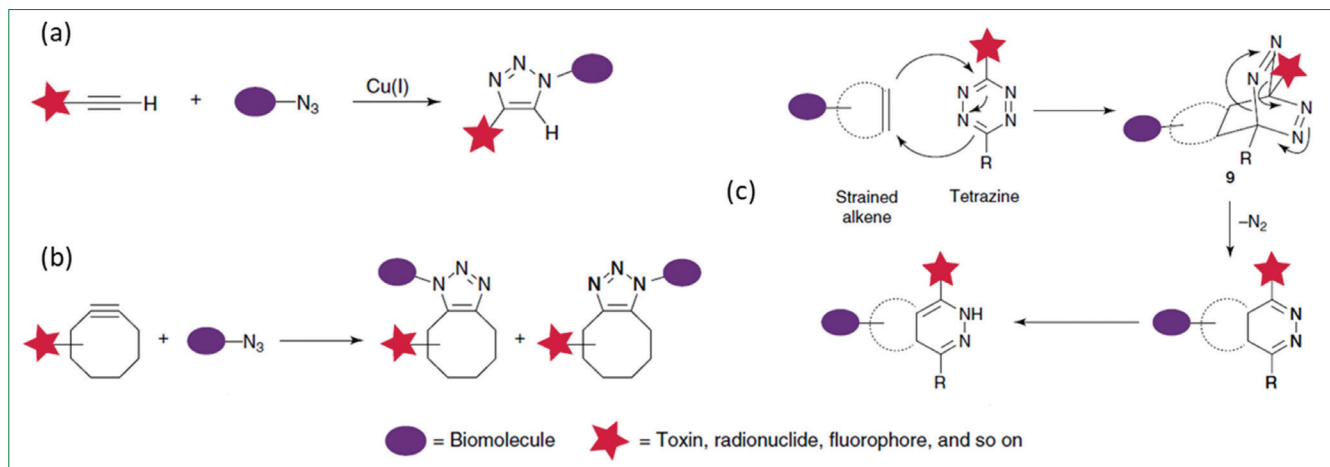


Fig. 3 - Esempi di reazioni bioortogonali [10]

teresse chimico e farmaceutico, in quanto inerti in varie condizioni (ossidazione, riduzione, idrolisi), nonché compatibili con vari gruppi funzionali e un'ampia gamma di solventi. In aggiunta, l'1,2,3-triazolo è un bioisostero del legame ammidico ed è spesso impiegato nella chimica farmaceutica quale surrogato per migliorare la stabilità dei composti [7]. Rapidamente, tali reazioni catturarono l'interesse di varie discipline e, per la propria versatilità, vengono impiegate ancora oggi per vari scopi.

La sua efficacia, combinata con robustezza e facilità di esecuzione, hanno reso questa reazione una metodica standard per l'interconnessione di *building blocks* eterogenei, rappresentando l'emblema dell'approccio di *click chemistry* al punto che, ad oggi, la CuAAC ne è un sinonimo.

### Dalla Click-Chemistry alle Reazioni Bioortogonali in sistemi biologici

L'immenso successo della reazione CuAAC suscitò rapidamente l'interesse scientifico per il suo possibile utilizzo nei sistemi biologici, inducendo, agli inizi degli anni 2000, Carolyn R. Bertozzi a definire il concetto di "bioortogonale" [8]. In pratica con questo termine si vogliono intendere tutte quelle reazioni di click chemoselettive che si possono verificare tra gruppi chimici complementari, non disponibili nei sistemi cellulari in condizioni fisiologiche, senza interferire o essere influenzate da processi biologici concomitanti (Fig. 3) [9].

Tuttavia al netto della dimostrata efficacia della

CuAAC in sistemi biologici (Fig. 3a), l'eventuale tossicità del rame continuava a limitarne l'uso in sistemi viventi superiori (es. roditori). Per questo motivo i ricercatori si concentrarono sullo sviluppo di nuove reazioni/approcci di chimica bioortogonale privi di metalli e con cinetiche di reazione veloci, tali da migliorarne l'efficienza *in vivo*.

Prendendo spunto dagli studi precedentemente condotti da Huisgen su reazioni di cicloaddizione 1,3-dipolari tra fenilazidi e derivati norbornenici [2], e quindi da G. Wittig e A. Krebs sull'elevata reattività di dipolarofili alchidici ciclici [11], agli inizi del 2004 C.R. Bertozzi e collaboratori decisero di utilizzare derivati cicloottinici, quali sistemi ciclici altamente tensionati, come alternativa all'utilizzo della CuAAC in sistemi biologici. I ricercatori misero a punto questo processo sintetico di (3+2)-cicloaddizione, definito poi come la "strain-promoted azide-alkyne cycloaddition (SPAAC)", tra un'azide sostituita ed un derivato cicloottinico opportunamente modificato (Fig. 3b) [12]. Tale processo si basa sul principio che la tensione interna dell'anello cicloottinico, dovuta ad una distorsione dell'angolo di legame (da 180° a 160°), ha un potenziale energetico sufficientemente elevato per aumentare la velocità di cicloaddizione tra azide-alchino senza l'uso di un catalizzatore metallico, in quanto porta ad alleviare la tensione d'anello indotta dalla funzionalità alchidica. Basandosi su questo razionale, Bertozzi ed altri gruppi decisero di focalizzarsi sullo sviluppo della SPAAC per applicazioni *in vivo*. In questo contesto, l'impiego di derivati cicloottinici sostituiti con

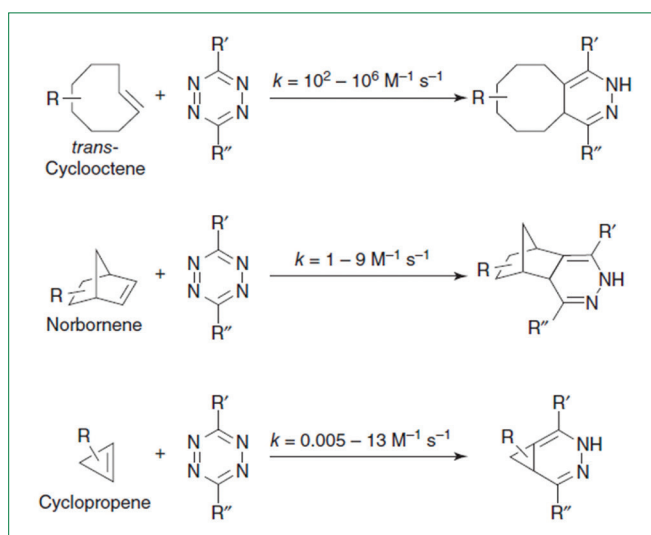


Fig. 4 - Esempi di IEDDA con vari dienofili [10]

azidi opportunamente progettate ha portato allo sviluppo di una serie di evidenze sperimentali sia in cellule integre che in animali [13].

Tuttavia, la vera svolta per un approccio biocompatibile della *click chemistry* è stata raggiunta con lo sviluppo e l'applicazione di una reazione di cicloadizione [4+2] tra un diene (ad es. tetrazine) e dienofili stericamente tensionati (ad es. alcheni, alchini). Questa procedura, detta "*inverse electron-demand Diels-Alder (IEDDA)*", sfrutta l'accoppiamento tra dieni elettron-poveri e dienofili elettron-ricchi e produce, attraverso una reazione retro-Diels-Alder, una diidropiridazina stabile, liberando una molecola di azoto (Fig. 3c) [14]. Questa reazione riscosse subito molto interesse grazie soprattutto alle veloci cinetiche di reazione (con costanti di velocità del secondo ordine, comprese tra  $10^2$ - $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) a seconda delle combinazioni di diene/dienofilo utilizzate. A questo proposito, numerosi studi sono stati condotti per

ottimizzare sia la porzione tetrazinica, in termini di reattività, stabilità chimica e coniugazione con sistemi fluorogenici opportuni, che il dienofilo, tra cui i più impiegati sono i derivati *trans*-cicloottenici, norbornenici e ciclopropenici (Fig. 4).

Le elevate cinetiche di reazione, anche in assenza di catalizzatori, unite alla compatibilità con un'ampia gamma di condizioni sperimentali, hanno permesso a questo innovativo approccio di poter essere applicato con più semplicità e versatilità nello studio di sistemi biologici.

Fin dalle prime evidenze, diversi gruppi, tra cui quello di Bertozzi presso l'Università di Stanford, hanno percepito l'elevato potenziale dell'utilizzo della reazione IEDDA soprattutto per lo studio di processi biologici in animali. L'opportuna combinazione di tetrazine fluorogeniche, capaci di produrre una marcata fluorescenza solo quando attivate nella reazione di cicloadizione, con adeguati alcheni ciclici tensionati ha consentito di studiare, modulare e visualizzare processi biologici *in vitro*, *ex-vivo* e, soprattutto, *in vivo* utili alla comprensione di patologie ancora prive di efficaci approcci terapeutici nell'uomo [15].

I due concetti di *click chemistry* e di chimica bioortogonale hanno avuto un impatto enorme sulla chimica ed in generale sulle scienze applicate. Le scoperte della CuAAC, della SPAAC e delle reazioni ad esse correlate hanno permesso di raggiungere significativi risultati, stimolando un'intensa attività in aree scientifiche eterogenee. Tutto ciò ha

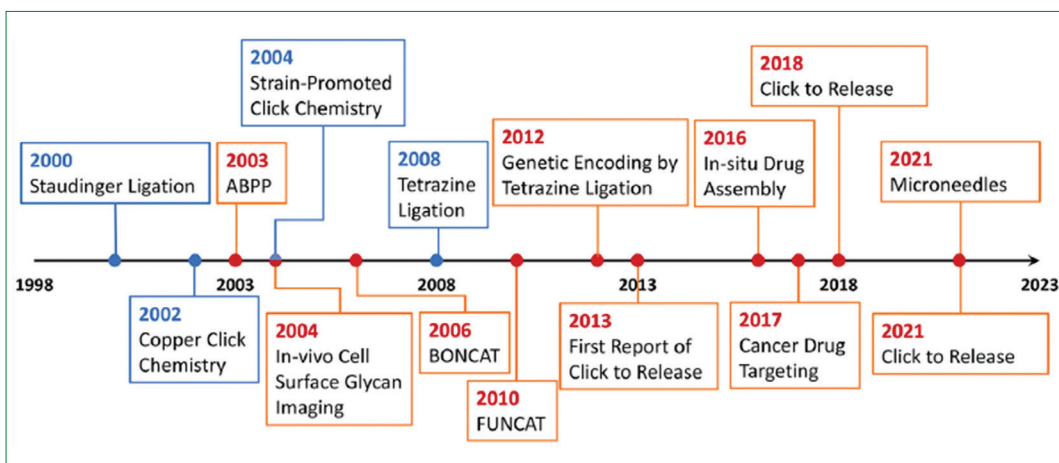
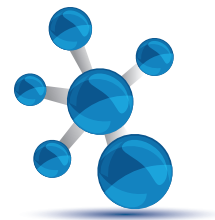


Fig. 5 - Sviluppo temporale ed applicazioni di *click chemistry* e reazioni bioortogonali [16]



portato all'identificazione e allo sviluppo di un'ampia gamma di reazioni che compongono l'ampia tavolozza della *click chemistry* e possono essere applicate nel contesto della chimica bioortogonale (Fig. 5).

Sin dai primi anni 2000, numerosi ed importanti sono stati gli sviluppi e le applicazioni della *click chemistry* e della chimica bioortogonale, che hanno avuto un significativo impatto sia in biologia che in medicina. Queste tecniche sono state ampiamente utilizzate in ambito biofarmaceutico ed hanno permesso una migliore comprensione di strutture biologiche, meccanismi e organelli cellulari, il cui ultimo fine è stato quello di consentire lo sviluppo di agenti diagnostici, prima, e, successivamente, trattamenti terapeutici più efficaci e selettivi.

Sebbene sia già stato fatto molto lavoro per lo sviluppo della chimica bioortogonale come strumento prezioso sia per i chimici che per i biologi, stiamo appena iniziando a realizzare il pieno potenziale di queste reazioni per il loro utilizzo *in vivo*. Man mano che il campo continuerà a maturare, crescerà anche l'ambito delle sue applicazioni.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 2004.
- [2] a) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1963, **2**, 565; b) R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.*, 1961, 357; c) R. Huisgen, *Pure Appl. Chem.*, 1989, **61**, 613.
- [3] A. Michael, *J. Prakt. Chem.*, 1893, **48**, 94.
- [4] R. Ramapanicker, P. Chauhan, *Click Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016, 1.
- [5] a) C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 3057; b) V.V. Rostovtsev, L.G. Green *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 2596; c) F. Himo, T. Lovell *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **127**, 210.
- [6] Immagini adattate da [https://www.nobelprize.org/uploads/2022/10/fig2\\_ke\\_en\\_22\\_clickReaction.pdf](https://www.nobelprize.org/uploads/2022/10/fig2_ke_en_22_clickReaction.pdf) e R.S. Gomes, G.A.M. Jardim *et al.*, *Tetrahedron*, 2019, **75**, 3697.
- [7] a) G.C. Tron, T. Pirali *et al.*, *Med. Res. Rev.*, 2008, **28**, 278; b) L.M. Rečnik, W. Kandioller, T.L. Mindt, *Molecules*, 2020, **25**, 3576; c) A. Massarotti, *Protein-Ligand Interactions and Drug Design. Methods in Molecular Biology, Humana, New York*, 2021, **2266**, 3.
- [8] D.H. Dube, C.R. Bertozzi, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2003, **7**, 616.
- [9] a) H.C. Hang, C. Yu *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, **100**, 14846; b) G.A. Lemieux, C.L. Graffneried *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 4708.
- [10] Immagini adattate da C.G. Gordon, C.R. Bertozzi, *Chemoselective and Bioorthogonal Ligation Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2017, 417.
- [11] G. Wittig, A. Krebs, *Chem. Ber.*, 1961, **94**, 3260.
- [12] N.J. Agard, J.A. Prescher, C.R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 15046.
- [13] a) J.C. Jewett, E.M. Sletten, C.R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 3688; b) J.M. Baskin, J.A. Prescher *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, **104**, 16793.
- [14] a) M.L. Blackman, M. Royzen, J.M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 13518; b) N.K. Devaraj, R. Weissleder, S.A. Hilderbrand, *Bioconjug. Chem.*, 2008, **19**, 2297.
- [15] K. Porte, M. Riberaud *et al.*, *ChemBioChem.*, 2020, **22**, 100.
- [16] R.E. Bird, S.E. Lemmel *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 2021, **32**, 2457.

### It is all about a "Click": the Reasons for the Nobel Prize In Chemistry 2022

The Nobel Prize in Chemistry 2022 celebrates the *Click Chemistry*, the methodological approach developed by K.B. Sharpless and M. Meldal, which allows, in a simple and effective way, the connection of small units for the synthesis of more advanced chemical compounds. C.R. Bertozzi applied this strategy to the development of *Bioorthogonal Chemistry*, allowing the study of biopharmacological processes in living systems, encouraging its broader interdisciplinary applications.



# ASSEMBLEA FEDERCHIMICA 2022 RELAZIONE DEL PRESIDENTE PAOLO LAMBERTI

*Lo scorso 24 ottobre si è svolta la riunione annuale di Federchimica che ha visto la partecipazione di Pina Picierno, Vicepresidente Parlamento Europeo, Ferruccio Resta, Presidente CRUI, Davide Tabarelli, Presidente Nomisma Energia, Fabio Tamburini, Direttore Il Sole 24 Ore, Carlo Bonomi, Presidente Confindustria. Si riporta la relazione integrale del Presidente Paolo Lamberti.*

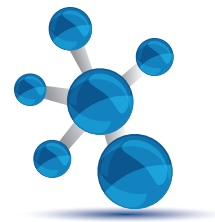


Autorità, cari Colleghi e Amici, questa Assemblea, che oggi ci trova qui riuniti, non è come tutte le altre che l'hanno preceduta. Non lo è perché in un anno sono saltati tutti i parametri - pace, legalità internazionale, stabilità economica, industriale, commerciale ed energetica - che facevano da rassicurante cornice al nostro modello di sviluppo, alla nostra industria, in definitiva al nostro futuro.

Da quel maledetto 24 febbraio scorso l'invasione russa dell'Ucraina, in spregio all'ordine e alla legalità internazionali, ha riportato di prepotenza la guerra in Europa e forse, come avverte Papa Francesco, il rischio di una terza guerra mondiale. Una guerra ibrida:

- che si combatte con missili, droni e carri armati, ma anche e soprattutto con le armi del gas, dei sabotaggi alle nostre infrastrutture di trasporto, della disinformazione e destabilizzazione delle nostre democrazie;
- che vede il ritorno dell'inflazione fuori controllo, l'inevitabile rialzo dei tassi di interesse dopo un decennio di denaro a prezzi poco rilevanti o nulli;
- che incrocia l'Europa in grande difficoltà, anche se finora, con non poche contorsioni interne, è riuscita a mantenersi unita.





Da quel maledetto giorno dicevo, inutile far finta di niente, siamo stati catapultati in un altro mondo. Un mondo di grandi incertezze e pericoli estremi, compreso quello nucleare, un mondo dominato non più da regole certe, ma dalla legge del più forte, difficile dire se solo velleitaria, come speriamo. Gli equilibri globali stravolti, democrazie contro autocrazie, Oriente contro Occidente, Stati Uniti, Nato ed Europa contrapposti al revanscismo imperialista della Russia di Putin, appoggiato dall'ambiguo opportunismo della Cina e dell'incerta galassia di Paesi asiatici e africani.

In questo nuovo mondo non è l'Ucraina ma l'Europa il vero campo di battaglia, la terra di mezzo nella quale lo zar del Cremlino intende recuperare influenza, ridisegnandone il sistema di sicurezza collettivo, libertà, indipendenza e benessere, in breve il suo destino, geopolitico e non.

Per questo l'Ucraina siamo noi. Tutti noi. E noi italiani, in particolare, che siamo stati chiamati in questi giorni anche ad affrontare travagli e opportunità di una svolta politica, un cambio di Governo che avviene in una delle congiunture più difficili e gravide di incognite della storia del Dopoguerra. Questo è il palcoscenico di imprevedibilità e rischi che fa da sfondo a questa nostra Assemblea.

Inquietano le colossali sfide, anche culturali, che ci stanno davanti, sfide cui non eravamo più abituati nemmeno a pensare, comodamente seduti come eravamo su pace e benessere ininterrotti negli ultimi 77 anni. Per questo ci illudevamo che fossero eterni. Nessuna sfida però, nessuna emergenza, l'abbiamo visto con il Covid, è impossibile da superare. Anzi, la Storia ci insegna che tutte le crisi sono sempre foriere anche di enormi opportunità. Di creatività e innovazioni. Ed è quello che oggi siamo chiamati a dimostrare senza infingimenti in Italia e in Europa, avendo ben chiaro che vinceremo o perderemo insieme: non ci sono alternative, scorciatoie o terze vie da inventare.

E veniamo a noi.

È in questo fiume in piena che il nostro settore è costretto a navigare.

“Materia prima”: questa è la Chimica e la sua Industria. Perché ci collochiamo a monte di quasi tutte le filiere e concorriamo, in maniera più o meno determinante, alla composizione di tutti i prodotti.

Lo abbiamo dimostrato in modo evidente durante la pandemia, con la quasi totalità dei nostri stabilimenti sempre in attività: senza industria chimica si ferma la produzione manifatturiera. Siamo un settore indispensabile per far fronte alle sfide future, cambiamenti climatici e tutela dell'ambiente, polizza contro le carestie alimentari in un pianeta in costante crescita demografica. Nel rispetto dei principi di sostenibilità e circolarità. Da noi parte l'impulso più decisivo al progresso tecnologico, grazie alla nostra vocazione alla ricerca e all'innovazione. Per questo la Chimica è una materia di studio nelle scuole e nelle università, anche perché apre a carriere in ruoli essenziali e ben retribuiti, in ambienti di lavoro sicuri.

Tutto è Chimica, ma questa ovvia realtà continua a scontrarsi con vecchi pregiudizi, dove si continua a contrapporre il naturale al chimico, perché uno buono l'altro cattivo, quando invece, lo sappiamo bene, la Chimica contribuisce sia a migliorare di continuo la nostra vita, sia a preservare le risorse naturali. Riquilibrare l'immagine della Chimica con un contributo di verità scientifica, sfatando gli stereotipi infondati che troppo spesso popolano il mondo dei social è un impegno che ci siamo assunti da anni, ma purtroppo è un traguardo che non abbiamo ancora del tutto raggiunto.

Ma veniamo ai nostri problemi industriali, alla prima grande emergenza con cui dobbiamo fare i conti: l'energia.

Le decisioni prese dal Consiglio Europeo nella tarda notte di giovedì scorso e il mandato alla Commissione appaiono significativi e, in particolare, dobbiamo apprezzare la totale condivisione raggiunta. Tre sono i punti fermi che ci riguardano sul fronte energetico.

Innanzitutto, già prima dell'attuale crisi il costo dell'energia per noi aveva un'incidenza elevatissima sul valore della produzione, con punte ancor più significative in alcune attività, ad esempio gas tecnici, fertilizzanti, chimica di base.

Secondo, i combustibili fossili (petrolio e gas naturale) non sono solo fonti energetiche, ma anche materie prime per le produzioni di base e di intermedi. Una crisi che colpisce soprattutto il gas naturale scatena uno shock energetico che produce una rilevante perdita di competitività per l'industria

europea. Senza adeguati interventi, però, l'Italia rischia di perdere terreno anche nei confronti degli altri Paesi UE, complice il suo mix energetico più sbilanciato sul gas. Evidenti i contraccolpi negativi sulla competitività: perdita di quote di mercato e di redditività proprio in una fase in cui le imprese sono fortemente impegnate a investire nella transizione ecologica. In alcuni casi le nostre imprese non riusciranno a sopravvivere ove la situazione non cambiasse fortemente.

Terzo punto fermo, che deve essere sempre più chiaro alle Istituzioni: come bene intermedio, la Chimica è materia prima per l'intera economia; quindi, i suoi problemi diventano anche quelli dei settori a valle: agricoltura, edilizia, Made in Italy, solo per citare i più significativi.

Di qui la necessità di una sensibilità particolare verso il settore, sia quando si decidono interventi di sostegno, sia nel caso in cui si dovesse intervenire con la limitazione all'attività produttiva: se si chiude la Chimica si chiude il Paese.

È stato ben chiaro durante l'emergenza Covid, deve essere chiaro in questa nuova emergenza.

Negli ultimi trent'anni sono quasi dimezzati i nostri consumi di energia ed è aumentata di oltre un terzo l'efficienza energetica delle nostre attività produttive. Questo impegno assume oggi una valenza non solo in termini di lotta ai cambiamenti climatici, ma anche di resilienza della Chimica alla luce della drammatica crisi energetica che stiamo vivendo. Occorre con grande urgenza e senso di responsabilità approntare un piano di approvvigionamenti alternativi e di riduzione dei consumi di gas allo scopo di calmierare l'escalation dei prezzi.

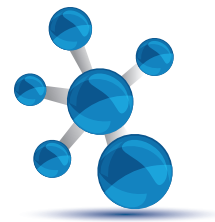
Come settore chimico abbiamo da tempo proposto di sostituire il metano come materia prima in alcune produzioni o anche come combustibile. Nonostante i nostri sforzi congiunti con Confindustria - e di questo ringrazio molto il Presidente Bonomi - finora le normative in tema di autorizzazioni all'esercizio degli impianti industriali lo hanno impedito. Siamo di fronte a una vera tempesta perfetta, con la Chimica tra i settori più colpiti, perché da un lato è *energy intensive* e dall'altro è universalmente indicata, con l'auto, come quella che dovrà cambiare di più per raggiungere gli obiettivi di calmieramento climatico.

Ho detto "cambiare di più" e "non subire di più", come accaduto nei decenni passati. Quasi sempre nelle decisioni pubbliche, a tutti i livelli, si enfatizzano i vantaggi ambientali e si sottostimano i costi industriali, per scoprire - purtroppo tardi - quanto sia vero il contrario. Con il risultato di impattare poco sull'ambiente e molto sulla competitività, che non vuol dire solo profitti per le aziende, ma soprattutto distribuzione di crescita e di occupazione, cioè di benessere. Dalle tante analisi fatte è emerso che la decarbonizzazione è possibile solo con un ventaglio di soluzioni, operando contemporaneamente su più leve tecnologiche, ma che per arrivare al 2050 alla "net zero" saranno necessari ulteriori sviluppi tecnologici, oggi noti solo in parte. Per questo è fondamentale il ruolo della Chimica con la sua comprovata capacità di generare innovazione e realizzare nuove tecnologie. È quindi indispensabile:

- snellire e semplificare il quadro normativo burocratico, offrendo agli investimenti riferimenti certi e di lungo periodo;
- non indebolire la capacità di ricerca delle imprese;
- evitare decisioni basate sulle spinte emotive.

Non è in gioco solo il futuro delle nostre imprese, è in gioco la capacità di realizzare lo sviluppo sostenibile senza diminuire drasticamente la qualità della vita degli europei. E in questo la Chimica ha un ruolo insostituibile!

Nonostante il ruolo indispensabile e innovativo della Chimica e della sua industria, troppo spesso le Istituzioni e l'Accademia guardano solo ad una parte importante ma limitata della ricerca chimica. Per questo, con le nostre Associazioni di settore, abbiamo messo a punto la prima "Road map della ricerca chimica industriale", per promuovere l'interazione tra ricerca pubblica e privata e indirizzare le Istituzioni a sostenere i vari progetti promossi dalle imprese. Senza la Chimica è impossibile perseguire gli obiettivi di sostenibilità sia per le imprese del settore, sia per i settori a valle. La sua ricerca ha caratteristiche che la rendono centrale nei processi di diffusione dell'innovazione e nel raggiungimento degli obiettivi di sostenibilità, sociale, ambientale ed economica. Per questi motivi la ricerca chimica deve diventare centrale e prioritaria nei programmi di sostegno pubblici, favorendo gli sforzi delle im-



prese per superare i vincoli dimensionali grazie alla collaborazione con una ricerca pubblica indirizzata a finalità industriali.

Purtroppo, la sostenibilità troppo spesso fa rima con le derive ideologiche. Il che non toglie che la nostra industria debba trasformarsi per rendere sempre più sostenibili i suoi processi produttivi e i suoi prodotti. È un cambio di paradigma di complessa esecuzione che rappresenta però anche una grande opportunità di crescita. Sempre più in futuro sarà la sostenibilità il motore della competitività globale delle imprese europee. Penso al REACH, il Regolamento europeo la cui attuazione è stata costosa ben oltre le attese, ma che ha avuto il merito di spingere il nostro comparto industriale ad accelerare il passo dell'innovazione.

Con il Green Deal ora si punta alla neutralità climatica entro il 2050. Per raggiungerla si procede da mesi alla modifica di numerose legislazioni europee che fanno da cornice ai nostri modelli di produzione e consumo. Per assicurare il successo della transizione, le Istituzioni, europee e nazionali, devono però garantire alle imprese un quadro normativo chiaro e prevedibile senza caricarle di inutili appesantimenti burocratici. Nella sua ultima Relazione l'Agenzia europea per l'ambiente ha evidenziato il miglioramento dell'impatto ambientale dell'industria manifatturiera europea in termini di maggiore efficienza energetica e di percorsi volontari per ridurre le emissioni industriali.

Il Programma *Responsible Care* ne è un valido esempio con le nostre imprese in posizioni di eccellenza.

Cari Colleghi, in questo mondo di incertezze, c'è una sola certezza: dovremo affrontare il maggior numero di innovazioni normative sui vari fronti della Sostenibilità. L'elenco sarebbe interminabile, ma Federchimica le dovrà seguire tutte e le imprese dovranno attuarle tutte: senza ritardi ma anche senza costi inutili. Si deve fare anche se imperversa il Covid, l'inflazione esplode, il gas rischia di mancare e la guerra continua.

Prendiamo il Pacchetto Economia Circolare come esempio di complessità regolamentare e di impatto sull'intero settore della Chimica. Solo negli ultimi mesi si stanno definendo provvedimenti che interessano tutti come:

- una proposta legislativa per comprovare i "green claims" di prodotto;
- la revisione dei criteri sul packaging e sui rifiuti da imballaggio nell'UE;
- nuove misure per plastiche bio-based, biodegradabili e compostabili;
- misure per ridurre l'inquinamento da microplastiche nell'ambiente;
- l'aggiornamento delle regole europee sulle emissioni industriali.

Il Regolamento Ecodesign Sustainable Product Regulation (ESPR), è quello per noi dalle ricadute più ampie e trasversali perché metterà a stretto contatto le nostre imprese con gli utilizzatori. Senza alcuna emarginazione dei prodotti chimici a patto di una robusta risposta da parte della nostra capacità innovativa.

I criteri ecodesign cui si sta pensando riguarderanno, entro il 2030, almeno 30 gruppi di prodotti, che "vivono" di chimica: tessili, prodotti per l'arredo, pneumatici, detersivi, prodotti vernicianti, lubrificanti, ferro, acciaio, alluminio...

Sullo sfondo il nuovo capitolo della Finanza sostenibile: i criteri della Tassonomia relativi ad alcuni obiettivi ambientali per la Chimica sono a dir poco ambiziosi. Non basta. Ritenevamo che le stringenti normative REACH e CLP sarebbero rimaste a lungo la pietra miliare per la sicurezza prodotti. Quelle che si prospettano a breve non saranno piccole modifiche migliorative, ma lo stravolgimento dell'impianto stesso della legislazione europea per la chimica. La "Chemicals Strategy for Sustainability", CSS in gergo, punta infatti a una revisione profonda delle fondamenta del sistema attuale, che pure è già il sistema più complesso al mondo. È essenziale, dunque, una grande attenzione e un forte impegno associativo e aziendale alla revisione del REACH e del CLP, che segneranno l'inizio di una revisione integrata di tutta la legislazione europea sulla sicurezza dei prodotti.

Passiamo alle tematiche di casa nostra.

Lo scorso giugno abbiamo rinnovato il nostro Contratto Collettivo. L'accordo, raggiunto in una fase così critica nello scenario nazionale e internazionale, assume un significato di particolare rilevanza. In un clima di grande incertezza, forti della nostra cultura di Relazioni Industriali ispirata ai principi

della partecipazione e della responsabilità sociale, abbiamo assicurato una prospettiva per il futuro delle imprese e dei lavoratori. L'Accordo risponde alle aspettative delle Imprese e dei Lavoratori con soluzioni innovative e interventi che, ancora una volta hanno consentito di rispondere all'esigenza di poter contare su scelte contrattuali che garantiscano compatibilità dei costi, pace sociale e strumenti utili a livello aziendale. Fra questi rientrano sicuramente:

- l'introduzione nel CCNL di un nuovo capitolo nel quale sono contemplate Linee guida finalizzate ad agevolare e accompagnare il cambiamento nelle imprese per gestire gli impatti della trasformazione digitale su Lavoro, Relazioni Industriali e Sicurezza, Salute e Ambiente;
- la valorizzazione di una contrattazione di secondo livello correlata alla redditività e alla produttività e adeguata a sostenere competitività e occupazione;
- lo sviluppo del welfare contrattuale, della responsabilità sociale, della parità di genere, della conciliazione vita/lavoro;
- la consueta particolare attenzione alla sicurezza, ambito che, come certificato dall'INAIL, ci vede tra i settori più virtuosi per incidenti e malattie professionali.

Negli anni, il sistema produttivo italiano ha attraversato gravi periodi di crisi, in una escalation che ha messo in evidenza l'inefficienza e i ritardi, colpevolmente accumulati e mai concretamente affrontati, di tutto il Sistema Paese. Tante volte, in occasioni come questa, abbiamo denunciato come un serio danno per la competitività delle imprese:

- oneri burocratici a dir poco eccessivi;
- scarsa efficienza della Pubblica Amministrazione;
- eccessivo peso della fiscalità;
- mancanza di un quadro uniforme di riferimento, sia normativo sia istituzionale;
- incertezza nella tempistica delle procedure che non consente all'impresa di programmare adeguatamente la propria azione.

Desidero rivolgermi al neo Parlamento e al nuovo Governo con un particolare augurio e un forte auspicio.

Innanzitutto apprezziamo la rapidità con cui è stato definito il nuovo Esecutivo, segnale della consapevolezza delle difficoltà cui deve far fronte. Auguro alla classe politica di essere all'altezza dei gravi compiti e delle importanti responsabilità decisionali che il drammatico contesto storico richiede e che sappia, con grande lungimiranza e altrettanto coraggio, fornire risposte chiare ai bisogni di cittadini e imprese, sciogliendo senza altri indugi, anche con l'aiuto della crisi che stiamo attraversando, tutti quei nodi irrisolti da troppo tempo. L'auspicio è che si possa procedere quanto mai spediti nel non più rinviabile processo di ammodernamento della Pubblica Amministrazione, che parta inevitabilmente da funzionari debitamente formati e capaci.

Troppe volte le imprese, salvo lodevoli eccezioni, hanno riscontrato l'inefficienza sorda della Pubblica Amministrazione:

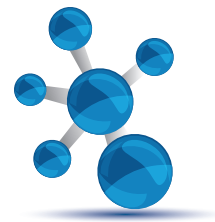
- dirigenti impossibilitati a prendere decisioni;
- uffici sottodimensionati rispetto al carico di lavoro.

Sia chiaro: perdere ora i finanziamenti del programma Next Generation EU e del PNRR a causa dei ritardi o delle inconcludenze di certe dinamiche politiche e amministrative, sarebbe estremamente grave e comporterebbe l'individuazione di precise responsabilità. Rischiare di perdere l'occasione delle riforme che il PNRR ha avviato sarebbe un disastro per tutti e un gravissimo vulnus per il progresso del nostro Paese.

Il mondo delle imprese non ha bisogno di rivoluzioni, che produrrebbero ancora più incertezze rispetto alle tante in cui si è già chiamati a operare. Le imprese chimiche chiedono alle Istituzioni solo di essere messe in condizione di ben operare, di produrre progresso e innovazione.

Sono perciò convinto che l'ammodernamento del Paese passi proprio per una nuova Pubblica Amministrazione dinamica e maggiormente vicina alle istanze delle imprese, che sappia interpretarne le esigenze e meglio servirle, nell'interesse della collettività tutta, come avviene nella maggior parte dei Paesi europei.

Queste considerazioni, sul ruolo che una rinnovata Pubblica Amministrazione deve assumere in un moderno Stato avanzato, mi richiamano alla me-



moria la durissima prova a cui è stato sottoposto il Paese durante la pandemia causata dal Covid-19. Ma anche le pronte risposte che l'industria chimica ha saputo mettere in atto per farvi fronte. Penso, solo per citare quelli maggiormente investiti nel periodo più critico della diffusione del virus, al settore dell'ossigeno medicinale, a quello dei disinfettanti e detergenti, a quello dei farmaci. C'è un grande insegnamento da trarne: molte delle semplificazioni amministrative e burocratiche imposte dall'emergenza possono benissimo essere adottate anche in situazioni ordinarie.

E a quanti indicano la necessità di controlli stringenti sulle imprese o di un ripristino cieco della realtà precedente, ricordo che la serietà e la correttezza dell'agire delle nostre imprese sono state ampiamente testimoniate proprio in quei mesi drammatici. Con altrettanta serietà chiediamo maggiore chiarezza nell'iter amministrativo e il fondamentale rispetto della tempistica, senza i quali non si potrà mai parlare di buon andamento della Pubblica Amministrazione, in particolare se raffrontato a quello dei Paesi più industrializzati.

Quasi tutte le normative che hanno un impatto sul nostro settore provengono oramai dall'Unione europea, il cui complesso impianto istituzionale spesso resta lontano dall'attenzione dell'opinione pubblica. Per questo abbiamo fornito il nostro contributo alla Conferenza sul futuro dell'Europa, che ha concluso i lavori il 9 maggio scorso. Tra i suoi obiettivi la riforma della governance europea anche sulla base dell'ascolto di cittadini e imprese. Federchimica ha chiesto un quadro normativo certo e chiaro per le imprese. In particolare:

- norme europee più armonizzate, cioè meno Direttive e più Regolamenti;
- semplificazione burocratica e scientificità alla base delle decisioni prese dalla UE;
- maggior coordinamento in settori strategici quali l'energia, la salute e la fiscalità;
- nuove e più integrate norme per facilitare la mobilità dei lavoratori all'interno della UE.

A metà settembre, nel suo discorso sullo Stato dell'Unione davanti al parlamento europeo la stessa presidente della Commissione, Ursula van

der Leyen, ha insistito sull'urgente necessità di semplificazione delle norme e sburocratizzazione delle procedure per le imprese, oltre che di aiuti crescenti a ricerca e innovazione soprattutto nei settori di punta del futuro. Solo un'Europa più integrata potrà agevolare la transizione della Chimica verso una crescita sempre più sostenibile, competitiva e utile al benessere dei cittadini europei.

Ma i tempi sono davvero molto, ma molto difficili. L'unità dell'Europa per ora tiene e non è poca cosa; ci sono, però nazionalismi economici, egoismi da stress per i costi insostenibili dell'energia, inflazione e rischi recessivi, erogazione di aiuti di Stato a famiglie e imprese tra chi ha ampi margini di bilancio, come la Germania che non lesina, e chi non li ha, come l'Italia gravata dall'iperdebito. Così si rischia di spaccare il mercato unico, di superare l'emergenza energetica creandone un'altra, non meno pericolosa. Ma, come diceva Jean Monnet, uno dei suoi Padri Fondatori, "l'Europa si farà nelle crisi". E di crisi l'Europa di sicuro in questo momento non se ne fa proprio mancare. Ma ne sembra vaccinata, mostrando una resistenza ben roduta dal Covid.

Ora speriamo si manifesti anche con una risposta univoca sull'emergenza energia.

Cari Amici e cari Colleghi, desidero concludere questa mia ultima Relazione da Presidente con una riflessione che ho maturato in questa mia esperienza associativa. Troppi si sono abituati a vivere in un'epoca di soli diritti, anche il diritto ad un futuro migliore senza far nulla per conquistarlo. Il populismo, come è stato detto, è proprio questo: tanti diritti, pochi doveri! Se si vive di soli diritti, di diritti si muore.

Spero allora che queste crisi abbiano insegnato a tutti il senso del dovere: oltre ad avere insegnato anche a dare e ad impegnarsi per il bene comune. L'esperienza passata e la realtà attuale mi fanno dire con fermezza che la nostra Federazione - così come l'abbiamo voluta e costruita - è un grande aiuto per le imprese a vivere in un mondo sì di diritti ma anche di doveri. Diritti da esigere insieme in modo trasparente e propositivo e doveri da vivere insieme, con sempre maggiore forza.



## LA SCI SI CONFRONTA CON IL CONTESTO INTERNAZIONALE: UNA NECESSITÀ ED UN'OPPORTUNITÀ

*In questo editoriale, partendo dalla considerazione che le problematiche poste dal nuovo assetto geopolitico mondiale non possono essere risolte a livello locale o nazionale, vengono descritte alcune significative attività della SCI fortemente collocate all'interno del panorama internazionale, attraverso una grande collaborazione con le altre società chimiche nazionali, con EuChemS e con la IUPAC.*



Angela Agostiano, past-President SCI

La data del 31 dicembre 2022 segnerà per me la chiusura di un ciclo che mi ha vista, prima come Presidente e poi come “Past-President”, rappresentare le vostre istanze e le vostre necessità e attraverso la SCI valorizzare l'immagine della chimica e sensibilizzare la politica e l'opinione pubblica, sul contributo fondamentale che i chimici possono dare per rispondere alle grandi sfide che affrontiamo e affronteremo.

Il tempo che stiamo vivendo è contrassegnato da grandi mutamenti nell'assetto geopolitico del nostro continente e dal ritorno di spettri che pensavamo relegati nel passato, come la guerra e la pandemia. Gli interessi delle varie parti del mondo sembrano sempre più divaricarsi, come pure gli interessi delle varie parti della società civile. Affiorano problematiche gigantesche che non possono essere risolte né a livello di singolo né a livello delle singole nazioni. In questo scenario diventa più che mai necessaria la collaborazione tra scienziati a livello internazionale, perché non si possono trovare risposte alle molteplici sfide che si devono affrontare senza mettere al primo posto l'interesse sovranazionale, l'inclusione e l'assenza di pregiudizi e discriminazioni.

La collaborazione a livello europeo è indispensabile, perché l'Europa gioca un ruolo importantissimo

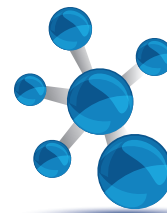


Fig. 1 - Cerimonie di premiazione della prima e della seconda edizione del "Levi Award"

anche nel finanziamento alla ricerca sia di quella individuale di eccellenza, sia di quella più orientata al trasferimento tecnologico; è indubbio che solo attraverso questa strada possono essere affrontati problemi che diventano sempre più di natura globale: l'Europa deve attrezzarsi per affrontarli tutti insieme e rapidamente. Le difficoltà legate alla pandemia con cui stiamo ancora combattendo devono insegnarci a non farci prendere alla sprovvista ed essere più competitivi.

La SCI, che, come organizzazione ombrello, parla a nome di tutti i chimici italiani alla società civile e alla politica, ha voluto e dovuto allargare la sua dimensione internazionale, nella consapevolezza che le principali direttrici di sviluppo scientifico, tecnologico e normativo vengono ormai elaborate e formalizzate in ambiti sovranazionali dove vengono anche concordate le azioni per salvaguardare i principi etici e di libertà della scienza e sviluppate soluzioni che ci permettano di non trovarci impreparati davanti alle vecchie e nuove emergenze.

Ritengo che oggi le attività della SCI siano fortemente collocate all'interno del panorama internazionale, attraverso una grande collaborazione con le altre società chimiche nazionali, con EuChemS (European Chemical Society) e con la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry).

Sul piano delle collaborazioni con le società scientifiche di altre nazioni, è doveroso ricordare che la SCI è da molto tempo impegnata in una serie di accordi per scambi culturali con società scientifiche estere, che si sono concretizzati in conferenze di scienziati italiani presso diverse università europee. Nello stesso tempo abbiamo accolto prestigiosi ricercatori stra-

nieri, anche provenienti dal mondo industriale, nelle università italiane interessate alla collaborazione. Questa consuetudine, che ha dato grande visibilità all'eccellenza della ricerca chimica italiana in campo internazionale, è stata necessariamente ridotta durante la pandemia, a causa della scarsa mobilità e della chiusura delle attività pubbliche delle università, ma recentemente ha preso nuovo vigore e, attualmente, sono state riattivate le procedure per gli scambi con Germania (Ziegler-Natta), Francia (Cannizzaro-Arnoudon) e Spagna (Ciamician-Gonzales). Un'attività di collaborazione internazionale di cui credo la SCI debba essere particolarmente fiera, è l'istituzione, a partire dal 2017, del "Primo Levi Award", un premio dedicato all'illustre scrittore e chimico italiano e promosso insieme alla Società Chimica tedesca, Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh), con il supporto del Centro Internazionale di Studi Primo Levi e della sua famiglia. Il Premio è destinato a eminenti personalità del mondo della Chimica, che si sono distinte per ricerche a servizio dell'umanità, per il sostegno alla tutela dei diritti umani e per la promozione di un dialogo sempre più stretto tra scienza e società. Non può sfuggire il valore fortemente simbolico di questa iniziativa, con cui la scienza ha voluto lanciare un forte messaggio in favore dei principi di tolleranza, etica e rispetto dei diritti umani, partendo dalle società chimiche di due Paesi che, su questi temi, hanno condiviso e condividono il peso di un passato oscuro e doloroso.

Il vincitore della prima edizione del premio è stato il prof. Roald Hoffmann, Premio Nobel per la Chimica nel 1981, ma anche scrittore impegnato in un incessante lavoro di divulgazione della scienza e

dei principi di rispetto e tolleranza, orientato soprattutto verso i giovani. La cerimonia di conferimento del premio si è svolta a Berlino il 10 settembre del 2017, nello splendido teatro Konzerthaus Gendarmenmarkt.

Nel 2019, anno in cui significativamente è ricorsa la celebrazione del centenario della nascita di Primo Levi, è toccato all'Italia organizzare la seconda edizione del Levi Award che ha visto vincitore il prof. Vincenzo Balzani, professore emerito della Università di Bologna, per la sua profonda attenzione agli aspetti sociali della scienza e al comportamento etico degli scienziati e il forte impegno nel promuovere la scienza per un mondo migliore, per ridurre la povertà e fermare le guerre. La cerimonia di premiazione, si è svolta il 6 dicembre del 2019 presso il Palazzo Corsini, sede dell'Accademia dei Lincei.

Degna di risalto è stata la grande attività svolta dalla SCI in campo internazionale nel sottoscrivere insieme alle altre società scientifiche le posizioni su temi etici rilevanti, come la dichiarazione che deplora l'uso di armi chimiche e chiede misure severe per chi viola i divieti stabiliti dalla Convenzione sulla proibizione della produzione, dell'immagazzinamento, dell'uso delle armi chimiche firmata da 190 Paesi, e attualmente gestita dall'Organizzazione per la proibizione delle armi chimiche (OPCW), con cui sono stati intensificati notevolmente i rapporti di collaborazione, volti anche a far conoscere ai nostri giovani le possibilità di impiego e di carriera che si aprono al suo interno. È stata, inoltre, sottoscritta la presa di posizione maturata in seno a EuChemS sulla condanna della aggressione in Ucraina e quella sviluppata in ambito IUPAC per il sostegno della chimica agli obiettivi ONU per uno sviluppo sostenibile.

Parlando di EuChemS, non si può non essere fieri del ruolo sempre più di rilievo assunto dalla SCI all'interno di questa organizzazione, culminata recentemente con la mia elezione a Presidente. Questo riconoscimento, che spero potrà costituire un'occasione di visibilità internazionale per tutta la chimica italiana, è maturato grazie al grande lavoro svolto all'inter-

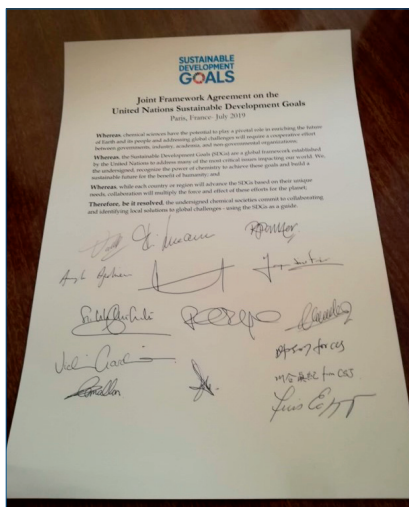


Fig. 2 - Accordo quadro sugli obiettivi ONU per uno sviluppo sostenibile, siglato dai Presidenti di 15 Società Chimiche a Parigi durante le celebrazioni per i 100 anni della IUPAC

no delle nostre Divisioni ed a livello centrale per promuovere iniziative in ambito europeo. Tra le tante, mi piace ricordare che la SCI è promotrice dell'European Young Chemists' Award (EYCA), che ha visto, fin dalla sua istituzione, la partecipazione di un numero alto di candidati da tutte le parti del mondo. Il premio ha lo scopo di onorare e incoraggiare i giovani chimici la cui ricerca attuale mostra un alto livello di eccellenza e distinzione e rappresenta una grande opportunità per i nostri giovani ricercatori di confrontarsi con i loro colleghi stranieri, di stabilire reti di collaborazioni e rendere potenzialmente più agevole il loro percorso professionale.

Spero di poter portare in EuChemS il bagaglio di esperienze e di idee maturate all'interno della Società Chimica Italiana, per rafforzare la sua ambizione a diventare la voce che parla a nome di tutti i chimici europei, mettendo a disposizione le proprie competenze e la propria idea di sviluppo sostenibile per il rafforzamento di una società etica, solidale e inclusiva, in cui la complessità non rappresenti un problema ma un valore aggiunto. Noi chimici, sappiamo bene come dalla cooperazione delle varie parti di un sistema complesso possano emergere proprietà nuove e migliori rispetto alla somma delle proprietà dei singoli componenti e non possiamo che guardare con fiducia allo sviluppo di forme di collaborazione tra di noi e con gli altri, perché, come ho detto nel [mio primo editoriale](#) su *La Chimica e l'Industria*, abbiamo molte cose da dire e dobbiamo parlare ad alta voce per farci ascoltare.

## SCI is Open to Intercept the Opportunities Offered by the International Context

In this editorial, starting from the consideration that the problems posed by the new global geopolitical order cannot be resolved at a local or national level, some significant SCI activities are described, strongly placed within the international scene, through a great collaboration with other national Chemical societies, with EuChemS and with the IUPAC.



# Making

Pharmaceuticals

28-29 marzo

# 2023

NH Centro Congressi Milano

Accesso Gratuito  
a Conferenze ed  
Esposizione

## Diventa un Espositore

Prenota il tuo stand e richiedi maggiori informazioni

Media Partners:

ABOUTPHARMA  
AND MEDICAL DEVICES

chimica oggi  
CHEMISTRY TODAY  
\* magazine sections: PHARMA - ORGANO

CEC  
L'INTEGRATORE NUTRIZIONALE

the future of  
excipients  
is in our hands

iPEC  
EUROPE

Con il supporto di:

ASSICC  
ASSOCIAZIONE  
ITALIANA  
COMMERCIO  
CHIMICO

Organizzato da:

Step  
Exhibitions

EXC  
FACT

Chimica-Industria.com

EPR

DRUG DISCOVERY  
TODAY

INDUSTRY  
CHEMISTRY

LAB  
WORLD

TKS  
publisher  
event organiser  
media agency

[www.makingpharma.it](http://www.makingpharma.it)

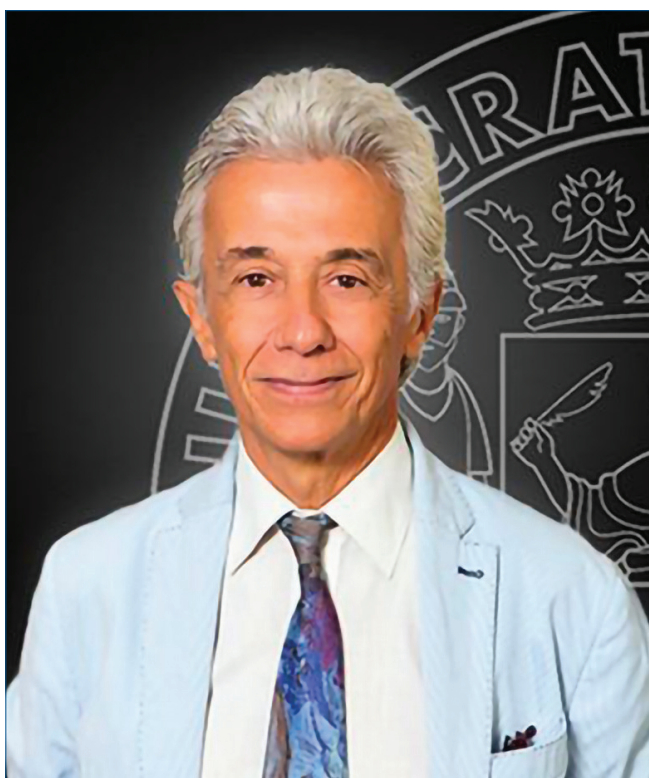
[AlessandraSoldani@step-exhibitions.com](mailto:AlessandraSoldani@step-exhibitions.com)

+39 333 816 2570



# SCI: RESILIENTE E CON POTENZIALITÀ DI CRESCITA

*Provo a condividere con i lettori de La Chimica e l'Industria le mie idee sui punti di forza e di debolezza della SCI e su quanto possa essere fatto per potenziare la nostra importante Società Scientifica e, più in generale, per essere utili alla chimica italiana. Parto dal compiacimento per la resilienza della Società, che ha superato il lungo periodo pandemico con molte e significative attività da remoto: c'è stato solo un temporaneo calo degli iscritti, già ampiamente recuperato. È peraltro evidenziata la provenienza lavorativa dei nostri iscritti, con la componente universitaria di gran lunga la più rappresentata. L'analisi cerca di evidenziare azioni che possono portare ad un maggiore coinvolgimento di chimici che operano in enti pubblici di ricerca, nell'industria, nella scuola e nelle libere professioni. La parte finale del contributo sottolinea la rilevanza per la nostra Società di rapporti con Società Chimiche di nazioni europee con-sorelle e soprattutto con European Chemical Society, federazione delle società scientifiche chimiche nazionali europee.*

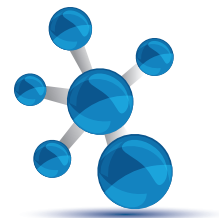


Gaetano Guerra, Presidente SCI triennio 2020-2022

Mi è stato chiesto dal Comitato di Redazione della nostra rivista di presentare brevemente la mia visione delle prospettive della Società Chimica Italiana, alla luce della mia esperienza di Presidente, ormai vicino alla conclusione del mio mandato. Con molto piacere, provo a condividere con i lettori de *La Chimica e l'Industria* le mie idee sui punti di forza e di debolezza della SCI e di quanto possa essere fatto per potenziare la nostra importante Società Scientifica e più in generale per essere utili alla chimica italiana.

Consentitemi di iniziare con un aggettivo, una volta noto solo ai cultori della chimica e più in generale della scienza e della tecnologia dei materiali ed adesso utilizzata in qualunque salotto o bar: *resiliente*. Sì, la parola è davvero calzante per il comportamento della SCI in questo lungo periodo pandemico, che è coinciso quasi integralmente con il triennio del mio mandato.

La pandemia ha stravolto le attività di tutte le associazioni culturali e scientifiche, rendendo impossibili seminari, scuole, convegni e conferenze in presenza, che costituiscono anche una parte rilevante delle attività delle nostre Divisioni, Sezioni, Gruppi



Interdivisionali e Commissioni. La quasi totalità delle residue attività è stata svolta con modalità telematiche, incluso il nostro Congresso Nazionale triennale, che si è tenuto nel settembre 2021. È stata, peraltro, bloccata larga parte delle attività dell'EuChemS, importante riferimento europeo della nostra associazione.

La nostra Società è stata tuttavia pronta ad intervenire con attività

da remoto e attraverso la costituzione nell'aprile del 2020 di Tavoli Tecnici volti ad affrontare alcuni dei rilevanti problemi di natura chimica posti dalla pandemia. Le nostre competenze sono state messe a disposizione dei Ministeri competenti e di Nausicaa Orlandi, Presidente della Federazione Nazionale dell'Ordine dei Chimici e dei Fisici e membro del CTS su Covid-19 del Governo Italiano. Inoltre, si sono fatti rilevanti sforzi per soddisfare esigenze della didattica on-line e sono state potenziate le nostre attività di divulgazione. Mi preme sottolineare il buon successo dell'iniziativa dei "Venerdì della SCI", molto seguiti dalla nostra comunità, che hanno visto bellissimi seminari di colleghi chimici, di recente insigniti da Premi Nazionali SCI e Premi Internazionali. Sono stati, peraltro, tenuti attivi (per quanto possibile) i tavoli di lavoro con chi ci rappresenta in organismi istituzionali (CUN) o con organizzazioni che aggregano settori significativi di chimici, come la Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici (FNCF), Federchimica, l'Associazione degli Ingegneri Chimici (AIDIC) e l'Associazione Italiana di Scienza e Tecnologia delle Macromolecole (AIM).

Anche in tempi di pandemia, un grande contributo alla vitalità e visibilità della nostra Società è arrivato dai Giochi della Chimica. Le ultime tre edizioni si sono tenute in modalità prevalentemente telematica, grazie agli sforzi ed alla grande capacità di adattamento mostrati dal Comitato Organizzatore (consentitemi di ringraziare i preziosi contributi di Giorgio Cevasco, Lello Riccio e Nino Casapullo). A legittimare il termine resilienti ai Giochi della Chimica ed ai colleghi che ci hanno lavorato: basti ricordare che nell'ultima edizione (2021-2022) abbiamo avuto

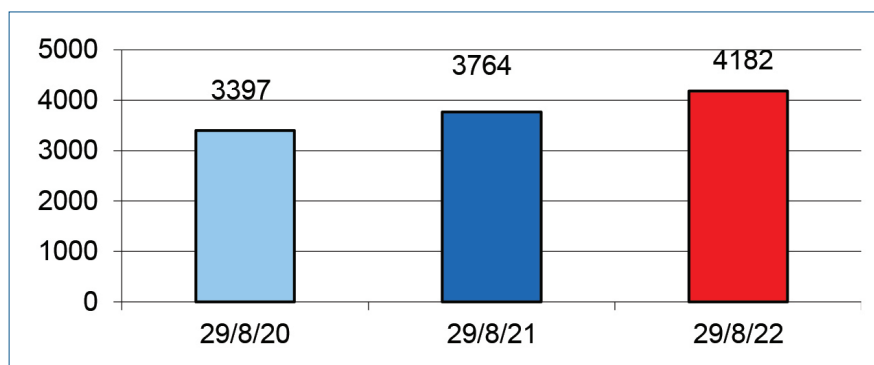


Fig. 1 - Andamento delle iscrizioni alla SCI

oltre seimila studenti partecipanti alle fasi regionali e circa cento studenti alla fase nazionale in presenza. Tuttavia, nonostante gli sforzi degli organi direttivi della società, delle Divisioni, delle Sezioni, dei Gruppi Interdivisionali e delle Commissioni, tutti temevamo che avremmo avuto un calo sostanziale delle iscrizioni. Ciò non è avvenuto, come si può facilmente evidenziare dai dati del numero dei soci della SCI negli ultimi anni (Fig. 1).

C'è da chiedersi qual è l'origine di questa resilienza. Una risposta che mi son dato è che esiste una comunità di chimici (soprattutto ricercatori) che si riconosce in una Società di lunga storia ed eccellente tradizione ed è disposta a contribuire con le proprie idee ed il proprio lavoro. Un secondo fattore, certamente determinante, è il peso che hanno i giovani chimici nella SCI, soprattutto nell'ultimo decennio. Gli iscritti al Gruppo Giovani (con meno di 35 anni) sono oltre il 40% del totale degli iscritti alla SCI. L'ottima tenuta nel numero degli iscritti della SCI è stata in buona parte dovuta alla più facile interazione dei giovani con strumenti telematici nonché alla minore paura delle infezioni pandemiche, che li ha portati ad organizzare i loro Congressi annuali appena normativamente possibile.

Son partito nel mio contributo con aspetti sicuramente positivi della SCI. Non posso però ignorare quello che è un punto di debolezza della nostra Società, anche a confronto con altre Società Scientifiche Chimiche di altre nazioni. La provenienza lavorativa dei nostri iscritti è fortemente sbilanciata, con la componente universitaria di gran lunga la più rappresentata (circa 80% del totale). A parere di molti colleghi, ed anche a parer mio, è auspicabile un aumento del numero dei soci chimici che

operano in enti pubblici di ricerca, nell'industria, nella scuola e nelle libere professioni.

Anche sulla base dell'esperienza fatta, le possibilità di coinvolgere nella SCI colleghi chimici che operano nei settori sopracitati sono molto differenti. In particolare, un maggior coinvolgimento di colleghi di enti pubblici di ricerca e di ricercatori industriali è più facilmente perseguibile. Potrebbe, infatti, essere sufficiente un impegno collettivo per accrescere l'attrattività della SCI, promuovendo nuove e più mirate iniziative.

In particolare, per quanto riguarda l'attrattività della SCI verso i colleghi degli enti di ricerca è importante che nei prossimi anni siano potenziati i rapporti scientifici ed organizzativi. Stretti rapporti sono, ad esempio, già stabiliti con il CNR, soprattutto con il Dipartimento di Scienze Chimiche e di Scienze e Tecnologie dei Materiali, negli ultimi anni diretto prima da Maurizio Peruzzini ed ora da Lidia Armelao. Un'iniziativa già consolidata molto efficace nel potenziare i nostri rapporti con il CNR sono gli Avogadro Colloquia ed il Premio Avogadro. Mi permetto di dire che l'unica barriera culturale che mi pare di percepire è l'eccessiva attenzione di molte Divisioni ad aspetti relativi ai settori scientifici disciplinari universitari, che hanno scarso significato per i nostri colleghi di enti di ricerca oppure operanti all'estero.

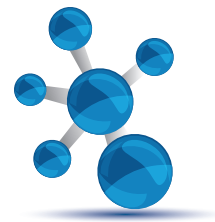
Per quanto riguarda l'attrattività della SCI verso i colleghi dell'industria mi pare che sia particolarmente importante potenziare ulteriormente le attività della Commissione per i Rapporti con l'Industria, attualmente molto ben coordinata dal collega Maurizio Galimberti. Importanti interazioni con il mondo della ricerca chimica industriale sono state coltivate anche grazie all'organizzazione congiunta con Federchimica, Farindustria ed altre organizzazioni industriali (Assogomma, Assocompositi) di Eventi Satellite di Interesse Industriale, ormai tradizionalmente collegati con i nostri Congressi SCI. Molto rilevanti per i rapporti con colleghi dell'industria sono eventi brevi in sedi molto facilmente raggiungibili, più adatti alla partecipazione di ricercatori industriali, che abbiamo chiamato Giornate Tecnologiche. Sono stati affrontati temi importanti quale, ad esempio, la rilevanza della chimica nella lotta alla pandemia. A mio parere il numero di tali

Giornate Tecnologiche andrà aumentato, cercando di porre attenzione alle tematiche chimiche più calde da un punto di vista applicativo. Occorrerà, peraltro, continuare le azioni volte a potenziare i contatti con Società ed Istituti che si occupano di Chimica, a vario titolo: Federchimica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Ordine dei Chimici, Accademia Nazionale dei Lincei, Associazione Italiana degli Ingegneri Chimici (AIDIC), Associazione Italiana di Scienza e Tecnologia delle Macromolecole (AIM).

È, inoltre, opinione diffusa che dobbiamo puntare ad includere nella nostra Società protagonisti della chimica nazionale che operano presso enti pubblici, aziende, da liberi professionisti o nella Scuola, sempre mantenendo come nostro punto di forza la presenza diffusa nel mondo universitario.

Molti chimici docenti nelle scuole secondarie vengono in contatto più che positivo con la SCI soprattutto grazie agli sforzi della nostra Divisione di Didattica ed alla nostra bella rivista *Chimica nella Scuola* (CnS). Tale rivista, disponibile online nel nostro sito (<https://www.soc.chim.it/it/riviste/cns/catalogo>), è il frutto del lavoro di tanti nostri Soci, coordinati in passato da Luigi Campanella ed attualmente da Margherita Venturi. Un numero molto elevato di docenti di chimica viene a contatto con la SCI grazie a Giochi e Olimpiadi della Chimica, di cui ho già parlato. Penso che la reputazione che la nostra SCI ha presso i docenti di chimica delle scuole secondarie sia molto buona. Tuttavia non vedo la possibilità di sostanziale incremento di iscritti alla SCI dal mondo della scuola.

Ancora più difficile è l'obiettivo di aumentare significativamente il numero di chimici professionisti iscritti alla SCI, che hanno l'obbligo di iscrizione alla Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici (FNCF). A me pare che l'attuale ottimo rapporto tra SCI e FNCF vada ulteriormente migliorato, con conseguenti vantaggi per la chimica italiana. Mi sembra che possa essere utile estendere reciprocamente dei benefici dei Soci SCI e degli Iscritti all'Ordine. Ad esempio, appare particolarmente efficace l'iniziativa congiunta FNCF e SCI di richiedere alla Commissione Nazionale della Formazione Continua il riconoscimento - quale autoformazione ECM (Educazione Continua in



Medicina) - di corsi o seminari SCI a cui i professionisti chimici partecipino, nonché della lettura della rivista *La Chimica e l'Industria*, attribuendo agli stessi specifici obiettivi di formazione professionale. Consentitemi di sottolineare l'importante contributo ad azioni comuni FNCF-SCI fornito dal nostro socio Martino Di Serio, già Presidente della Divisione di Chimica Industriale ed attualmente Vice-Presidente della FNCF.

Molto importanti per il futuro della nostra Società saranno i rapporti con Società Chimiche di nazioni europee con-sorelle e soprattutto con EuChemS (European Chemical Society, federazione delle società scientifiche chimiche nazionali europee). Nonostante il periodo di pandemia tali rapporti si sono rafforzati, soprattutto grazie all'impegno della collega Angela Agostiano, nel suo ruolo di past-President e di Coordinatrice della Commissione per i rapporti Internazionali. Consentitemi di chiudere questo breve intervento con il rinnovo delle felicitazioni ad Angela per la sua recente nomina a Presidente Eletto di EuChemS.

Continua attenzione andrà volta anche al mondo della comunicazione, da cui la chimica è spesso trattata con sospetto, se non addirittura come costante riferimento negativo. A riguardo, penso siano necessari degli interventi nel dibattito nazionale con dei "Position Paper", rigorosi ed equilibrati, nella cui stesura coinvolgere esperti accademici ed industriali. Un contributo importante a riguardo potrà essere dato dal nuovo Gruppo Interdivisionale di Diffusione della Cultura Chimica.

Per quanto riguarda i rapporti interni alla SCI, tenderei a raccogliere le sollecitazioni, che emergono da tanti associati e soprattutto dai più giovani e dai più anziani, a favorire attività interdivisionali che integrino la già efficace azione di molti Gruppi Interdivisionali. Ad esempio, mi verrebbe di suggerire delle presentazioni nell'ambito dei Consigli Centrali da parte dei Presidenti delle Divisioni, finalizzate a potenziare attività congiunte tra Divisioni. Mi spingerei anche a suggerire che i nostri convegni Divisionali si tengano ad anni alterni, lasciando gli altri anni ad una serie di Convegni tematici interdivisionali. L'aggiornamento continuo di tali tematiche penso possa favorire il dispiegarsi di energie nuove.

Per le relazioni con la chimica estera, priorità sarà data ad azioni mirate ad aumentare il peso della SCI in ambito EUChemS, nonché il peso di collegi europei nelle nostre attività nazionali.

Uno degli strumenti che proporrei a supporto degli obiettivi sopra descritti è quello di dare cadenza biennale e costante ospitalità italiana all'evento europeo *Chemistry meets Industry & Society*, che si è svolto con successo per la prima volta, sotto la Presidenza Agostiano, nell'estate 2019.

Mi permetto un breve commento finale sugli aspetti amministrativi. In continuità con le Presidenze uscenti, si dovranno mantenere gli impegni di risanamento e consolidamento del bilancio. Gli sforzi tesi a ridurre soprattutto i costi fissi di sede dovranno essere reiterati e probabilmente accentuati. Chiudo garantendo il mio impegno e le mie energie per la nostra importante Società e più in generale per la chimica italiana.

#### **SCI: Resilient and with Potential for a Growth**

I try to share with the readers of *La Chimica e l'Industria* my ideas on the strengths and weaknesses of SCI and on what can be done to strengthen our important Scientific Society and more generally to be useful to Italian chemistry. I start from the satisfaction with the resilience of the Society, which has overcome the long pandemic period with many and significant remote activities: there has only been a temporary decline in members, which has already largely recovered. The working activity of our members is also highlighted, with the university component by far the most represented. The analysis seeks to highlight actions that can lead to greater involvement of chemists who work in public research bodies, in industry, in schools and in chemical professional activities. The final part of the contribution underlines the importance for our Society of relations with chemical societies of European sister nations and above all with the European Chemical Society, the federation of European national chemical societies.



# UNO SGUARDO LUNGO SUL FUTURO

***Una riflessione sul contributo della SCI al progresso dell'Italia e dell'Europa, contributo che non soltanto attinge alle competenze tecnico-scientifiche, ma che si radica nella nostra attitudine a gestire e comprendere la complessità e nella nostra etica professionale. La chimica è potente strumento per affrontare le sfide dell'energia, della sostenibilità, della sicurezza, della salvaguardia dell'ambiente e dei beni culturali, della medicina di precisione. Uno sguardo prospettico su una SCI forte, plurale, consapevole del suo ruolo e capace di parlare alla società ed alla politica.***

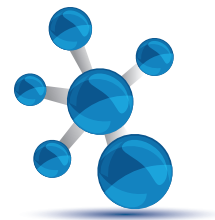


Gianluca Farinola, Presidente eletto SCI per il triennio 2023-2025

Nell'accingermi ad iniziare il mio servizio come Presidente della Società Chimica Italiana per il prossimo triennio, accolgo con piacere l'opportunità di questo editoriale su *La Chimica e l'Industria* per condividere con i lettori alcune riflessioni "ad alta voce" su quale sia, a mio parere, il contributo che la SCI può offrire all'Italia ed all'Europa nella direzione non solo del progresso scientifico, tecnologico ed economico, ma anche di quello culturale e del benessere sociale. Queste considerazioni mi portano a ravvisare alcune direzioni prioritarie di sviluppo sulle quali concentrare gli sforzi nel futuro prossimo, con lo sguardo lungo sul futuro più lontano.

Mi ha da sempre appassionato il duplice carattere della missione della nostra società scientifica, duplicità iscritta nella natura stessa della chimica. Gli aspetti più propriamente scientifico-tecnologici, professionali, industriali, si intrecciano con quelli di natura squisitamente culturale, educativa e, vorrei aggiungere, etica.

Da un lato, noi chimici siamo portatori di un sapere teorico-pratico di straordinario impatto per il progresso. La chimica moderna ha sviluppato, in pochi decenni, un sistema di strumenti concettuali e di capacità tecnologiche tra i più potenti nelle mani dell'uomo per affrontare le sfide della crescita sostenibile, dei nuovi scenari energetici, dei materiali intelligenti, della difesa dalle patologie emergenti, della salvaguardia dell'ambiente e dei beni culturali.



Il nostro sapere ha una dignità scientifica altissima ed una storia avvincente. È un linguaggio profondo, un ponte tra diverse discipline, che sta alla base di attività produttive, tra quelle di maggiore importanza per l'economia di un Paese sviluppato.

Su un altro piano, per la natura stessa del nostro patrimonio scientifico e professionale, siamo ambasciatori di un sistema di valori e di un approccio metodologico di qualità civile e sociale. Il linguaggio della chimica è quello dell'oggettività, dell'anti-retorica, della pragmaticità nell'affrontare le sfide, con la sensibilità profonda di chi è abituato a scrutare realtà complesse, dandone rappresentazioni leggibili ma mai semplicistiche, sapendosi sempre mettere in discussione. Come chimici, siamo portatori di uno stile conoscitivo sobrio, critico ed accurato. Siamo insegnanti, professionisti, tecnici e studiosi che hanno a cuore la loro competenza, spesso slegata dalla logica stringente del guadagno immediato.

Partendo da queste riflessioni e con la motivazione di rafforzare il contributo dei chimici italiani alla crescita sostenibile e giusta, individuo alcune direzioni sulle quali puntare per lo sviluppo della SCI e del suo ruolo in Italia ed in Europa, in continuità con la nostra storia. Mi limiterò qui principalmente a tre:

- i) contribuire al progresso del Paese;
- ii) crescere in dimensione e pluralità;
- iii) comunicare molto, comunicare bene.

### **Contribuire al progresso del Paese**

La trasversalità della nostra disciplina e la varietà dei nostri ruoli professionali ci vedono coinvolti in tutte le missioni del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, il PNRR, che, al di là delle specifiche misure, rappresenta un sommario significativo delle direzioni prioritarie per lo sviluppo sociale ed economico del nostro Paese. Non solo le missioni M2 (Rivoluzione Verde e Transizione Ecologica), M4 (Istruzione e Ricerca) ed M6 (Salute) coprono campi di evidente competenza chimica, ma anche le altre tre con il loro riferimento a beni culturali (M1), mobilità sostenibile (M3), inclusione e coesione (M5) presentano temi con ampi spazi di attività..

Le principali direttrici tecnologiche sulle quali poggiano oggi le politiche di sviluppo, dalla transizione energetica, all'economia circolare e sostenibile, ai nuovi farmaci, per citarne alcune, richiedono la competenza dei chimici ed il loro contributo re-

sponsabile. La SCI è lo spazio privilegiato per l'organizzazione del nostro intervento su questi grandi temi, in modo incisivo e capace di guidare scelte strategiche per l'Italia e per l'Europa.

La formazione di qualità, a partire dalla scuola, è uno dei pilastri dello sviluppo del Paese. La SCI continuerà a ribadire con forza il ruolo dell'insegnamento della chimica nei percorsi formativi della scuola e dell'università, anche attraverso la Divisione di Didattica Chimica, promuovendo tutti i canali di comunicazione con gli insegnanti e stimolando l'interesse dei più giovani, ad esempio con i Giochi della Chimica, il fiore all'occhiello del nostro impegno nella scuola. Il tavolo congiunto SCI-CUN, il dialogo aperto con la Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici (FNCF) sono alcune espressioni dell'azione della nostra Società.

Sul piano internazionale, la SCI svolge un ruolo da protagonista nel percorso di consolidamento dell'identità dei chimici europei e nella loro azione sulle politiche comunitarie attraverso la partecipazione all'EuChemS, da sempre con un impegno di primo piano ma oggi ancor più rappresentativa e prestigiosa, grazie all'elezione alla Presidenza della nostra past-President Angela Agostiano. La consapevolezza di appartenere ad una comunità scientifica e professionale di dimensione e valori europei si esplica anche attraverso le nostre riviste *Chemistry Europe*, con la loro rigorosa politica di qualità improntata ai valori dell'eccellenza scientifica, condivisa con le società chimiche proprietarie.

L'eccellenza è per noi una logica assoluta, un criterio guida in tutte le attività, tra le quali spiccano il Congresso Nazionale e gli Avogadro Colloquia organizzati con il CNR.

### **Crescere in dimensione e pluralità**

L'incisività della nostra azione è legata anche alla dimensione societaria. Se paragoniamo la numerosità della SCI, con i suoi circa 4200 soci (in crescita negli ultimi anni) con quella di società chimiche in alcuni Paesi di popolazione paragonabile al nostro, ad esempio Germania e Regno Unito, la sproporzione appare immediata. Il percorso di sviluppo della Società Chimica Italiana richiede uno sforzo per aumentare il numero degli associati, arricchendone gli ambiti di provenienza. Serve far crescere la presenza di soci impegnati nell'industria, nella scuola, nelle professioni e negli enti di ricerca. Il

dialogo proficuo avviato già da anni con altre associazioni con ambiti di interesse attigui, quali, ad esempio, Federchimica, l'Associazione Italiana di Ingegneria Chimica (AIDIC), l'Associazione Italiana di Scienza e Tecnologia delle Macromolecole (AIM) e la Federazione Nazionale degli Ordini dei Chimici e dei Fisici (FNCF), andrà perseguito con continuità. La ricchezza della composizione societaria guarda anche al bilancio di genere, specie negli organi di governo, e ad una rappresentanza equilibrata di tutte le fasce anagrafiche. La presenza vivace e creativa dei tantissimi soci under trentacinque del Gruppo Giovani è uno degli assi di crescita recenti della SCI; è importante allargare la partecipazione ai tanti giovani chimici che ancora oggi ne restano estranei e dialogare con coloro che se ne allontanano dopo i primi anni di affiliazione. Altrettanto preziosa è la partecipazione dei soci senior, con la loro esperienza e motivazione.

L'efficacia di azione della nostra comunità viene dalla sua molteplicità e la SCI si dimostra da sempre una società inclusiva e rispettosa di tutte le forme di diversità.

## Comunicare tanto, comunicare bene

Raccontare la chimica ed il suo valore e raccontarsi nella varietà delle esperienze professionali ad essa legate è una delle prerogative della SCI. Soprattutto valorizzare il contributo che la chimica porta allo sviluppo sociale ed economico, non per un mero riconoscimento del nostro ruolo, ma per stimolare l'interesse della società e della politica, soprattutto dei più giovani, verso l'importanza del nostro sapere e l'efficacia del nostro approccio. Quello della comunicazione è ovviamente un impegno prioritario al quale nessun attore sociale può oggi sottrarsi, tantomeno una società scientifica che ha, tra i suoi scopi istituzionali, la difesa e la diffusione della cultura.

Come ho detto all'inizio, noi chimici siamo portatori di un nostro stile di comunicazione dal tenore sobrio, aderente ai fatti, oggettivo, critico, capace di raccontare la complessità senza mai banalizzarla, e di fondare le proprie posizioni sull'onestà intellettuale, oltre che su principi di progresso ed equità.

Il nostro comunicare, attraverso i classici canali (il sito web, i social e tutti gli eventi), già attivissimi e frequentati, potrà non solo essere intensificato, con il contributo del gruppo interdivisionale dedicato alla comunicazione, ma anche un po' reinventato, potenziandolo ulteriormente. I chimici sono esperti nell'inventare lin-

guaggi, rappresentazioni inedite di fatti ed oggetti; l'intero nostro sapere è fondato su questa capacità di descrivere e comunicare. Mi piacerebbe che la sfida della comunicazione, che è indissolubilmente legata alle due sfide precedenti, fosse innovativa non solo nei contenuti ma anche nello stile.

In conclusione, allungando lo sguardo sul futuro, la crescita della SCI cammina sul sentiero della consapevolezza dell'impatto culturale della chimica, del suo enorme potenziale tecnologico, dei campi di azione prioritari e dei risvolti etici connessi con il nostro lavoro. Ma anche sulla capacità di identificarci come una comunità unitaria che sa parlare con una sola voce. La SCI offre questo spazio, costruito nel tempo di un lungo percorso.

Darò con entusiasmo ed energia, insieme a tutti i soci, il mio contributo nei prossimi tre anni di servizio come Presidente, in continuità con il prezioso lavoro fatto da chi mi ha preceduto, con particolare gratitudine al Presidente uscente Guerra ed alla past-President Agostiano. Lo farò attraverso una *governance* ampia e condivisa, propria di una moderna società scientifica, con le radici profonde nella sua storia e lo sguardo lungo sul domani, che esprima in modo incisivo la voce della Chimica e dei suoi valori a supporto di un benessere diffuso, ambasciatrice di pace, equità, rispetto del lavoro e inclusività. Valori che appartengono alla Chimica e ad ogni scienza progressiva e razionale.

È un percorso avvincente da fare insieme, in tanti. E mi onora immensamente poter servire questa comunità, rappresentandola come Presidente, per un tratto di strada lungo tre anni.

## A Sight on the Future

In this editorial, I comment about the role of SCI for the progress of Italy and Europe. The contribution of SCI is rooted not only in the scientific competencies of chemists, but also in our ability to manage complex systems and in our professional ethics. Chemistry offers powerful tools to face the challenges of energy, sustainability, precision medicine, security, and the defence of the environment and cultural heritage.

Here, I propose a perspective on the future of SCI, its strength, inclusivity, and ability to interact with society and politics.





## ***Polynt nel mondo: più di 65 anni di storia***

Polynt è attivamente impegnata nello **sviluppo sostenibile** ed opera con sistemi di gestione interni che assegnano priorità assoluta a sicurezza, qualità ed efficienza e che includono un'attenzione particolare alla salute ambientale, sociale ed economica, in accordo con i principi ESG (Environment, Social, Governance).

Il **miglioramento continuo** dei processi è un target costante per un team di oltre 100 ricercatori focalizzati sui seguenti obiettivi:

- Riduzione delle emissioni di CO<sub>2</sub> grazie all'ottimizzazione della tecnologia dei catalizzatori ossidativi;
- Recupero e riciclo dell'energia autoprodotta trasformando il calore in energia con conseguente riduzione dei consumi energetici;
- Recupero e riutilizzo dei sottoprodotti al fine di minimizzare e talvolta eliminare completamente gli scarti;
- Utilizzo di materie prime non pericolose a parità di prestazioni dei prodotti nell'applicazione finale.

I prodotti sostenibili sono quelli che forniscono **benefici** ambientali, sociali e di governance (ESG) durante il loro intero ciclo di vita, dall'estrazione delle materie prime fino allo smaltimento finale.

Polynt dispone di software e database specifici per eseguire valutazioni "LCA from cradle to gate" dei propri prodotti, ed è inoltre in grado di sviluppare formulazioni innovative con materie prime **rinnovabili** ai fini di ottimizzarne il carbon footprint.

Scopri le nostre soluzioni **sostenibili** ed **eco-friendly** e costruisci con noi un futuro verde.

[contact@polynt.com](mailto:contact@polynt.com) - [www.polynt.com](http://www.polynt.com)



Pietro Picconi, PhD

Dept. of Medicinal Chemistry & Drug Design  
Nerviano Medical Sciences Srl, Nerviano (MI)  
[pietro.picconi@nervianoms.com](mailto:pietro.picconi@nervianoms.com)

# MOLECULAR GLUES: UN DIVERSO APPROCCIO IN DRUG DISCOVERY

***Le interazioni proteina-proteina (PPI) svolgono un importante ruolo nello sviluppo di patologie. Le molecular glues sono composti monofunzionali che promuovono la stabilizzazione o la creazione di PPI per generare una risposta biologica voluta. L'efficacia clinica di questa classe di composti ha generato interesse per questa modalità, che rappresenta un approccio alternativo in drug discovery per la modulazione di processi cellulari.***

I processi biologici a livello cellulare sono regolati da un complesso network di controllo che coinvolge meccanismi diversi, atti a regolare lo stato fisiologico del sistema. In caso di alterazioni di questi meccanismi intracellulari, si può incorrere in stati patologici. I protagonisti principali di questa rete di controllo sono le proteine che, in associazione con altre e diversamente organizzate proteine e macromolecole, assumono ruoli differenti, formando complessi omo/etero-oligomeric.

Fra tutti i meccanismi di regolazione, le interazioni proteina-proteina (protein-protein interaction, PPI) ricoprono un ruolo fondamentale per lo sviluppo di processi fisiologici e di stati patologici a livello cellulare [1]. Per questo motivo, i ricercatori coinvolti nel processo di drug discovery sono interessati a identificare proteine target coinvolte in questo tipo di interazioni in stati patologici e nella valutazione di strategie farmacologiche che, attraverso l'utilizzo di piccole molecole, favoriscano o blocchino questi processi cellulari, ottenendo l'effetto biologico desiderato.

Questo diverso, e in parte, innovativo approccio si affianca al più classico paradigma applicato nella ricerca di nuovi farmaci, legato all'inibizione dell'attività enzimatica di una proteina in seguito all'occupazione del suo sito attivo da parte di una piccola molecola e sta riscuotendo un forte interesse, a livello accademico e industriale, come op-

portunità per lo sviluppo di nuove entità chimiche farmacologicamente attive.

Diverse molecole, attualmente in fase clinica di sperimentazione o già approvate dai principali enti regolatori [2], svolgono la loro funzione attraverso la modulazione di PPI che avvengono a livello cellulare per ottenere un effetto biologico desiderato. Recentemente, una delle principali linee di ricerca in questo ambito riguarda la possibilità di usare piccole molecole in grado di favorire/stabilizzare la formazione di PPI. Queste molecole vengono chiamate in maniera intuitiva "colle molecolari" (molecular glues, MGs) e, sfruttando il concetto di prossimità chimicamente indotta [3], funzionano favorendo la formazione di legami aggiuntivi fra proteine capaci di interagire fisiologicamente (stabilizzazione di complesso) o fra proteine che solitamente non instaurano interazioni (formazione *de novo*), provocando in questo modo un effetto biologico a livello cellulare [4].

Una definizione rigorosa di MGs è stata proposta in una recente pubblicazione, con lo scopo di determinare alcune caratteristiche peculiari di questo tipo di composti [5]. Secondo gli autori, le MGs sono definite come molecole in grado di favorire la formazione di PPI aggiuntive in un complesso ternario fra due proteine partner, mostrando affinità misurabili per almeno una delle due proteine.

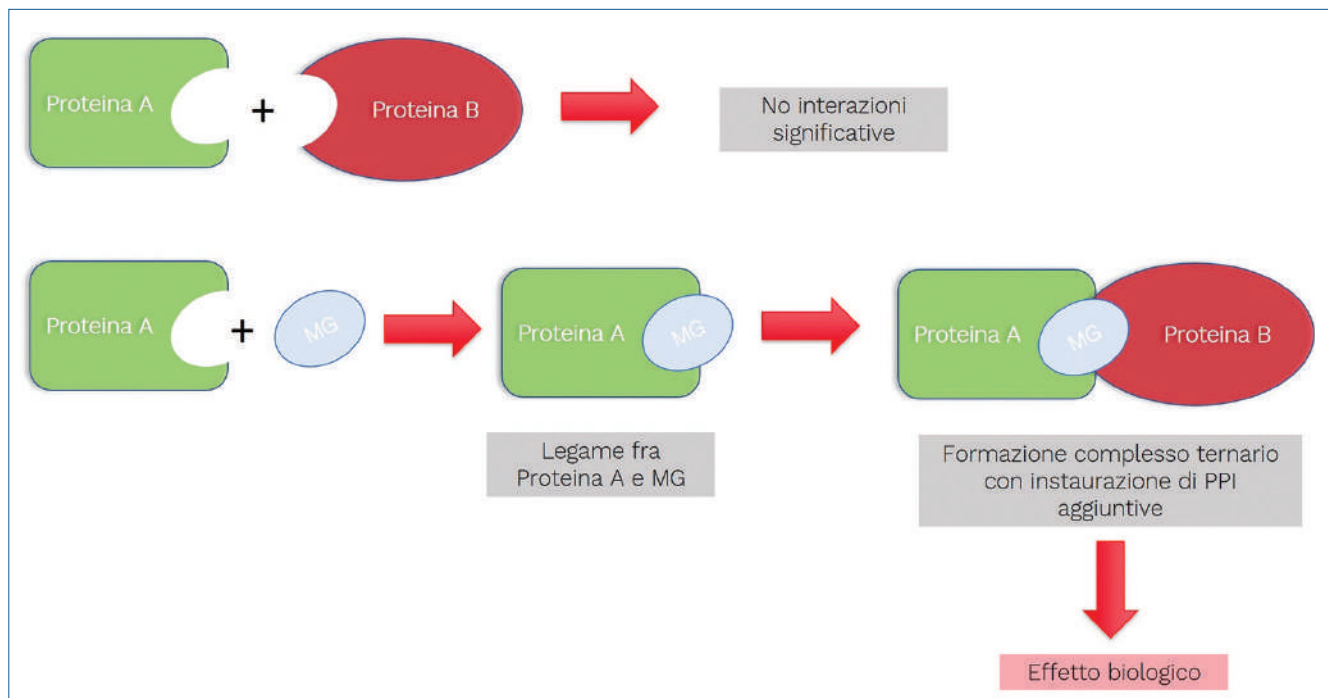


Fig. 1 - Rappresentazione schematica del meccanismo di azione delle MGs. La proteina A e la proteina B non interagiscono in condizioni naturali. Il legame della MG con la proteina A favorisce la formazione di un complesso ternario fra proteina A, MG e proteina B. La formazione del complesso ternario è sostenuta dall'instaurazione di PPI aggiuntive fra le superfici delle proteine coinvolte grazie all'ausilio della MG

Tuttavia, in letteratura sono riportati casi in cui la capacità di interagire singolarmente con entrambe le proteine risulta trascurabile [6]. In termini generali, le PPI aggiuntive si hanno tramite diretto contatto delle superfici delle proteine coinvolte, in seguito a legame con la MG, capace di causare un cambiamento della porzione superficiale, responsabile dell'interazione, della proteina a cui si lega (Fig. 1).

Questa precisazione permette di sottolineare la natura monofunzionale delle MGs, aiutando nella distinzione con altre entità chimiche induttori di prossimità, come ad esempio i PROTAC (Proteolysis Targeting Chimera), aventi natura di molecole bifunzionali. Queste ultime, infatti, sono caratterizzate da affinità misurabile con entrambe le proteine facenti parti del complesso ternario, rendendo necessaria la presenza di una qualsivoglia interazione misurabile (molecola-proteina) nei confronti di entrambe le proteine. Storicamente, il termine molecular glue è comparso per la prima volta in una

serie di pubblicazioni descrittive il meccanismo d'azione della ciclosporina A (CsA) e di tacrolimus (FK506) [7]. Questi composti, isolati da fonti naturali e aventi struttura rispettivamente di polipeptide ciclico e di macrolide polichetidico (Fig. 2), sono caratterizzati da una forte azione immunosoppressiva e utilizzati per le loro proprietà farmacologiche in ambito clinico.

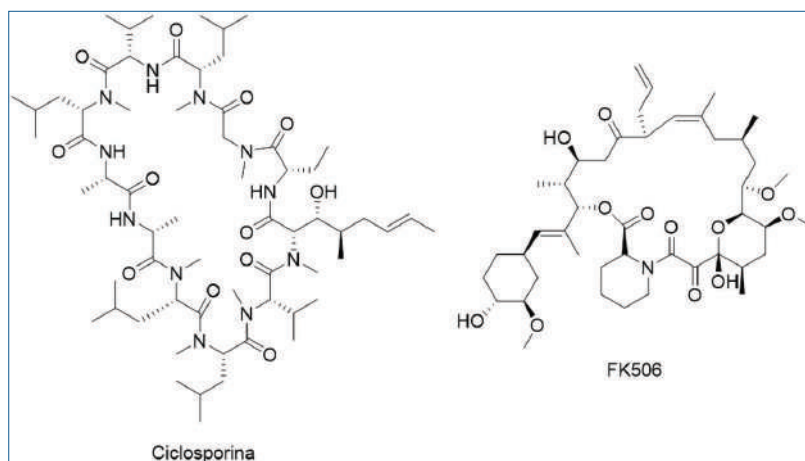


Fig. 2 - Struttura di ciclosporina e FK506, composti agenti come MGs

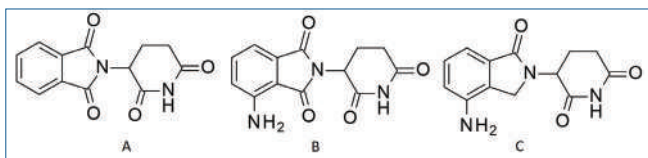


Fig. 3 - Struttura della talidomide (A) e dei suoi analoghi pomalidomide (B) e lenalidomide (C) (IMiDs)

CsA e FK-506 funzionano come MGs, promuovendo la formazione di PPI aggiuntive, e quindi di un complesso ternario, fra proteine diverse (immunofilline e FKBP12 rispettivamente) e la calcineurina, inibendo in questo modo *pathway* cellulari coinvolti nello sviluppo della risposta immunitaria. Il meccanismo d'azione di questi composti naturali è stato determinato a posteriori, in seguito al loro utilizzo clinico, aprendo le porte all'identificazione di altri composti aventi simile attività biologica [7]. Negli anni successivi il termine *molecular glue* è stato utilizzato per descrivere in modo più generale composti capaci di favorire l'interazione e la stabilizzazione di complessi proteina-proteina, come, ad esempio, il tassolo [7], farmaco chemioterapico, o le auxine [8], ormoni vegetali. In questo contesto, la definizione di MGs è stata applicata in seguito all'identificazione del meccanismo d'azione molecolare della talidomide e dei suoi analoghi (IMiDs - immunomodulatory imide drugs) [9], principali esponenti della classe di composti definiti successivamente *molecular glue degraders* (colle molecolari inducenti degradazione). Questa sottoclasse comprende composti monofunzionali in grado di provocare un processo di degradazione della proteina coinvolta nella formazione del complesso ternario come risposta biologica finale [10]. Più precisamente, la talidomide e i suoi analoghi lenalidomide e pomalidomide (Fig. 3), sono in grado di interagire con cereblon, una subunità proteica facente parte del complesso E3 ubiquitina ligasi chiamato CRL4<sup>CRBN</sup>. Tale interazione causa una modifica della porzione superficiale della proteina stessa, rendendola capace di interagire, attraverso la formazione di PPI addizionali e di un complesso ternario, con proteine

diverse denominate neosubstrati, in quanto questa interazione non avviene in condizioni cellulari naturali. In seguito alla formazione del complesso ternario, essendo una delle proteine partner una E3 ligasi, si verifica un processo iterativo di ubiquitinazione della proteina neosubstrato, che viene quindi successivamente riconosciuta e degradata dal proteosoma, attraverso il sistema ubiquitina-proteosoma (ubiquitin proteasome system, UPS) [11]. Il grande interesse suscitato dalle IMiDs è dovuto alla loro efficacia clinica, specialmente in campo oncologico, ma anche al fatto che la loro attività è legata all'azione di degradazione che svolgono nei confronti di una serie di proteine facenti parte della classe dei fattori di trascrizione, considerati difficili da approcciare con le classiche strategie di drug discovery (undruggable target). Il meccanismo d'azione che contraddistingue questa classe di MGs è stato, inoltre, collegato al grave problema degli effetti teratogeni riportati in seguito all'utilizzo della talidomide sul finire degli anni Sessanta, quando questa molecola veniva prescritta alle donne in gravidanza per il controllo delle nausee mattutine [12]. Parallelamente alla scoperta del meccanismo d'azione delle IMiDs, ricerche in campo di biologia strutturale hanno contribuito all'identificazione

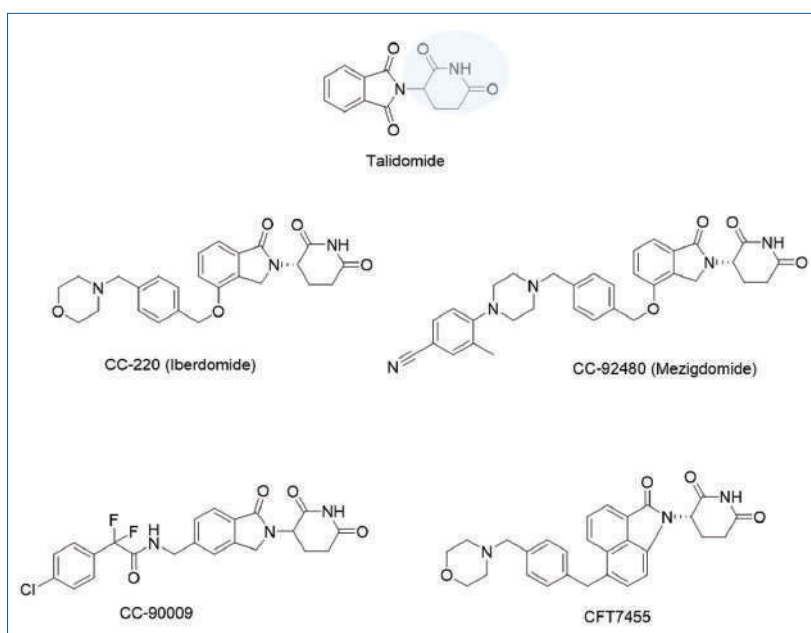
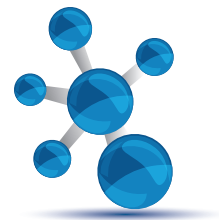


Fig. 4 - Strutture della talidomide e di CELMoDs attualmente in fase clinica. In azzurro è evidenziata la porzione dell'anello glutarimidico responsabile dell'interazione con Cereblon



dell'anello glutarimmidico come porzione responsabile dell'interazione fra queste molecole e il loro target cereblon, aprendo una corsa verso progettazione e sintesi di nuovi analoghi della talidomide da parte di gruppi industriali e accademici. Una serie di successivi studi di relazione struttura-attività hanno dimostrato che, mantenendo inalterata la porzione dell'anello glutarimmidico, modifiche strutturali della molecola comportano il reclutamento nel complesso ternario e la successiva degradazione di neosubstrati diversi, anche non appartenenti alla classe dei fattori di trascrizione [13]. L'applicazione di questi studi risulta chiara dalle strutture di alcuni analoghi della talidomide attualmente in sviluppo clinico (Fig. 4) chiamati collettivamente CELMoDs (Celebron E3 Ligase Modulating Drugs). Le variazioni strutturali introdotte sono in grado di modulare la potenza e il profilo di selettività di degradazione, mantenendo intatta la capacità di legame con cereblon. Queste modifiche, secondo il meccanismo descritto in precedenza, alterano la natura e le caratteristiche della porzione superficiale di cereblon disponibile per il legame con i neosubstrati, permettendo l'instaurarsi di interazioni discriminanti per la formazione (o meno) del complesso ternario. Sebbene la natura delle proteine neosubstrato reclutate in seguito a legame con gli analoghi della talidomide non possa essere determinata specificatamente, a priori, durante l'attività di progettazione delle molecole sono stati individuati motivi strutturali comuni fra le proteine colpite per la degradazione. Questo ha permesso di definire il requisito strutturale minimo (anche chiamato "degron") che deve essere posseduto da una proteina per poter essere riconosciuta, per la degradazione, in seguito a legame di cereblon con un analogo della talidomide [14].

Gli sforzi compiuti in ambito di ricerca di base e preclinica per approfondire il meccanismo di funzionamento degli IMiDs hanno avuto un forte impatto traslazionale e hanno portato allo sviluppo clinico di una serie di molecole derivati della talidomide (Tab. 1), attualmente in fase clinica I e II per diverse indicazioni, principalmente in campo oncologico [15].

La caratteristica di molecola monofunzionale delle MGs e la difficoltà nell'individuare a priori l'identità della proteina partner nel complesso ternario, ren-

Molecular glue	Indicazione clinica	Sponsor	Fase clinica
CC-220	Mieloma multiplo	BMS	Ph. II
CC-92480	Mieloma multiplo	BMS	Ph. II
CC-90009	Leucemia mieloide acuta	BMS	Ph. II
CC-99282	Linfoma Non-Hodgkin	BMS	Ph. I
CFT7455	Mieloma multiplo	C4 Ther.	Ph. I
DKY709	Tumori solidi	Novartis	Ph. I
MRT-2359	Tumori solidi	Monte Rosa Ther.	Ph. I

Tab. 1 - Molecular glue degraders (CELMoDs) in fase clinica. Update agosto 2022

de difficile un design razionale di questa tipologia di composti. A conferma di questo fatto, la scoperta del meccanismo d'azione di MGs (anche quelle approvate per l'uso clinico) è sempre avvenuta a posteriori. Come evidenziato dallo sviluppo degli analoghi della talidomide, la ricerca in questo campo si sta concentrando principalmente nella generazione di molecole derivanti dalla ottimizzazione strutturale di entità chimiche monofunzionali aventi un meccanismo noto di azione nell'ambito dell'induzione chimica di prossimità. Particolare interesse da parte di gruppi di ricerca accademici e compagnie farmaceutiche/biotecnologiche si sta sviluppando nei confronti dei molecular glue degraders, viste le migliori caratteristiche di drug-likeness (basso peso molecolare, migliori caratteristiche ADME, etc.) in confronto ad altre entità chimiche inducenti simile risposta biologica, come i PROTAC.

Nonostante le difficoltà di natura tecnologica descritte, l'interesse scientifico ed economico nel campo delle MGs sta conducendo allo sviluppo di tecniche di screening basate su combinazioni di approcci molecolari e cellulari utili all'identificazione di molecole agenti con questo meccanismo [16]. Si può, quindi, prevedere per i prossimi anni uno sviluppo ulteriore nel campo delle MGs, con l'individuazione di nuove entità chimiche e classi di composti monofunzionali capaci di svolgere l'attività biologica desiderata sfruttando il concetto di prossimità chimicamente indotta, secondo le caratteristiche descritte in precedenza.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] U. Stelzl *et al.*, *Cell*, 2005, **122**, P957
- [2] H. Lu *et al.*, *Signal transduction and targeted therapy*, 2020, **5**, 213
- [3] C.S.C. Ng *et al.*, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2022, **67**, 102107
- [4] L. Soini *et al.*, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2022, **69**, 102169
- [5] S. Cao *et al.*, *Nature Comm.*, 2022, **13**, 815
- [6] D.E. Bussiere *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2020, **16**, 15.
- [7] S.L. Schreiber, *Cell*, 2021, **184**, 3.
- [8] X. Tan *et al.*, *Nature*, 2007, **446**, 640.
- [9] P. Chamberlain *et al.*, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2019, **10**, 1592
- [10] G. Dong *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2021, **64**, 10606.
- [11] T. Ito *et al.*, *Cell Chemical biology*, 2021, **28**, 987.
- [12] K.A. Donovan *et al.*, *eLife*, 2018, 7:e38430.
- [13] Ad esempio, G. Petzold, *Nature*, 2016, **532**, 127.
- [14] Per una recente review sull'argomento: J. Yamamoto *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2022, **51**, 6234.
- [15] a) M. Bekes *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2022, **21**, 181; b) <https://www.clinicaltrials.gov/>, codice identificativo trial NCT05546268 per MRT-2359.
- [16] A. Domostegui *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2022, **51**, 5498.

### Molecular Glues,

### a Diverse Approach in Drug Discovery

Protein-protein interactions (PPI) have an important role in the development of diseases. Molecular glues are monofunctional compounds that promote the stabilization or the creation of PPI, to generate a desired biological response. The clinical efficacy of this class of molecules is generating interest by pharmaceutical industry and academic research groups, representing an alternative approach in drug discovery for the modulation of cellular processes.

# OZONE TECHNOLOGIES

Chemical Industries

Tecnologia ad Ozono  
Affidabilità  
Innovazione  
Personalizzazione  
Post vendita in tutto il mondo

AERAQUE S.r.l.

Via F. Barbieri, 24/B - 27040 Pinarolo Po (PV) - ITALY  
Tel: +39 0383 197 5439 - web: [www.aeraque.com](http://www.aeraque.com)



OZACQUA 5F UV  
150m<sup>3</sup>/h

66  
**AERAQUE**





# PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera)

*La tecnologia PROTAC, capostipite della degradazione mirata di proteine bersaglio, rappresenta una nuova modalità per la modulazione di bersagli molecolari responsabili di stati patologici. Caratterizzata da un nuovo MoA, potrebbe essere complementare o sostitutiva degli approcci classici, con la speranza di ampliare l'orizzonte, andando oltre le limitazioni delle tecnologie attuali.*

Tra le tecnologie farmacologiche emerse negli ultimi anni, la degradazione mirata di proteine (Targeted Protein Degradation, TPD) si è affermata come una delle più interessanti, con la promessa di raggiungere bersagli molecolari finora ritenuti difficili da colpire usando approcci convenzionali (*undrug-gable*). A dare una spinta decisiva alla TPD è stata una tecnologia denominata PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera), capace di indurre la degradazione della proteina bersaglio “dirottando” la macchina cellulare responsabile dell’eliminazione fisiologica delle proteine endogene. Il concetto generale su cui si basa questo approccio viene definito Prossimità Chimicamente Indotta (Chemical Induced Proximity, CIP [1]) in cui un induttore di prossimità recluta contemporaneamente la proteina bersaglio e una proteina endogena (effettore) di cui si vuole sfrutta-

re l’azione biologica attraverso la formazione di un complesso ternario (bersaglio-induttore-effettore). Questo complesso consente alla proteina “dirottata” di esercitare la sua funzione sul bersaglio (Fig. 1). Nel caso dei PROTAC, la proteina “dirottata” è un membro del macchinario cellulare adibito alla degradazione delle proteine, conosciuto come sistema ubiquitina-proteosoma (Ubiquitin Proteasome System, UPS) (Fig. 2).

L’UPS esercita il suo ruolo con la mediazione di diverse proteine e sfruttando le proprietà di una piccola proteina al centro del sistema: l’ubiquitina (Ub). Il meccanismo di ubiquitinazione, che rappresenta una delle più comuni modifiche post traslazionali cellulari, parte dall’attivazione di Ub da parte delle **E1** (ubiquitin activating enzymes), per poi essere successivamente trasferita ad un’altra

famiglia di proteine, le **E2** (ubiquitin conjugating enzymes). Le E2 cariche di Ub attivata vengono a loro volta reclutate dalle **E3** (E3 ligases), che hanno il compito di ingaggiare anche la proteina substrato, portandole in vicinanza l’una dell’altra. A questo punto l’E2 trasferisce l’Ub sul substrato tramite

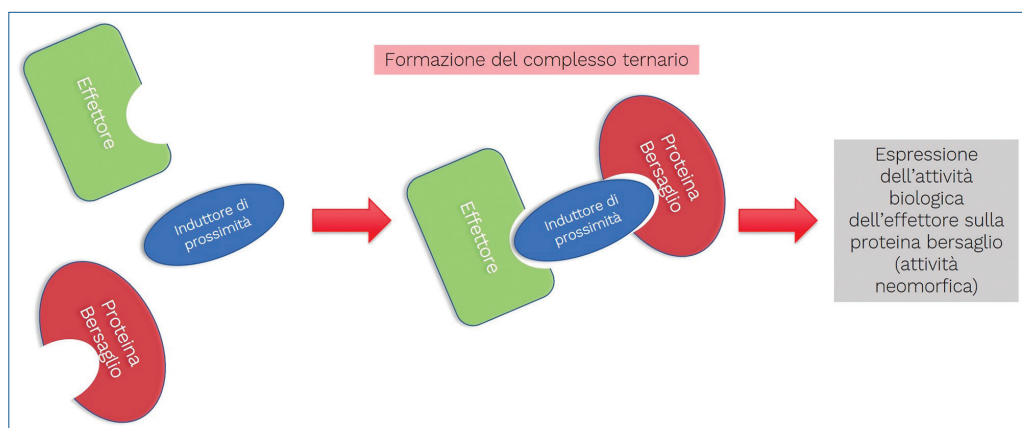


Fig. 1 - Complesso ternario generato nella prossimità chimicamente indotta (CIP)

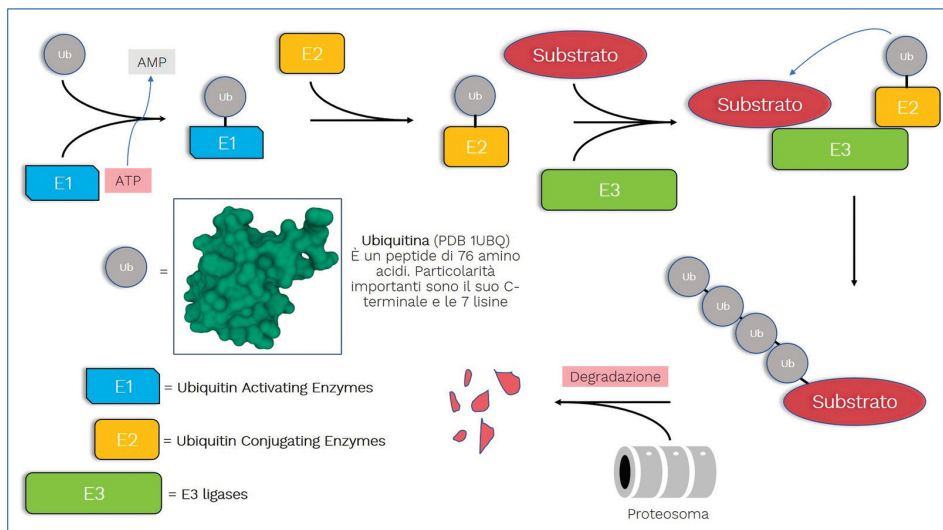


Fig. 2 - Meccanismo schematizzato di funzionamento dell'UPS

la formazione di un legame covalente con il gruppo amminico della catena laterale di una delle lisine superficiali del substrato stesso. In base alle proteine dell'UPS coinvolte, è possibile il trasferimento di una singola Ub o di piccole catene, lineari o ramificate di ubiquitina; ognuna di queste "etichette"

(tag) permette alla cellula di riconoscere la proteina così modificata e indirizzarla verso l'appropriato sistema cellulare. Per quanto riguarda il processo di degradazione, è universalmente accettato che la presenza di almeno quattro unità di Ub in sequenza lineare rappresentino il "tag" che porta alla degradazione tramite il proteosoma [2].

I PROTAC, che sfruttano l'UPS, sono molecole "bifunzionali" costituite da 3 parti: un ligando di una E3 ligasi, un

ligando della proteina che si intende degradare (proteina bersaglio) e un linker che li lega [3] (Fig. 3a).

Il complesso ternario così formato permette il trasferimento dell'ubiquitina sulla proteina bersaglio (Fig. 3b) e, successivamente, la sua degradazione tramite il proteosoma.

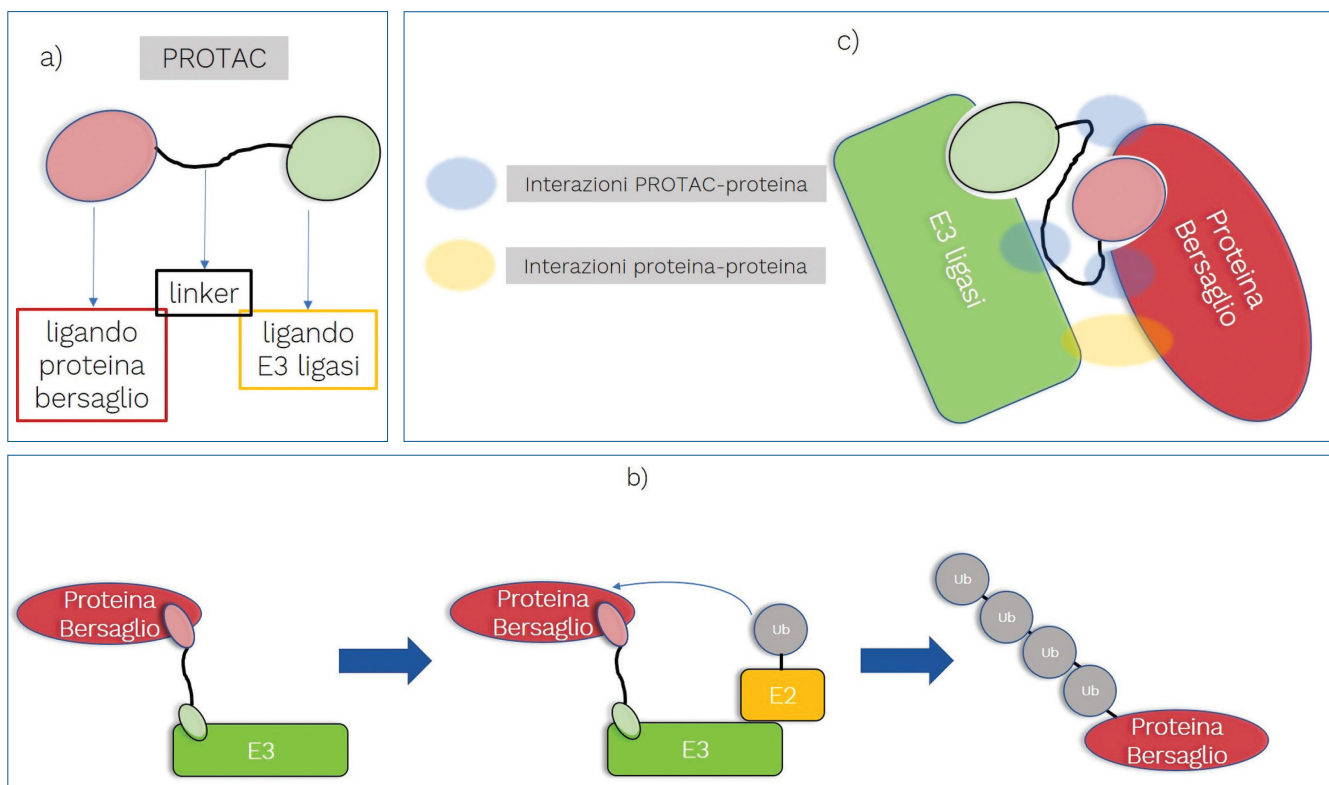


Fig. 3 - a) Struttura schematica di un PROTAC; b) prossimità indotta da un PROTAC; c) complesso ternario substrato-PROTAC-E3



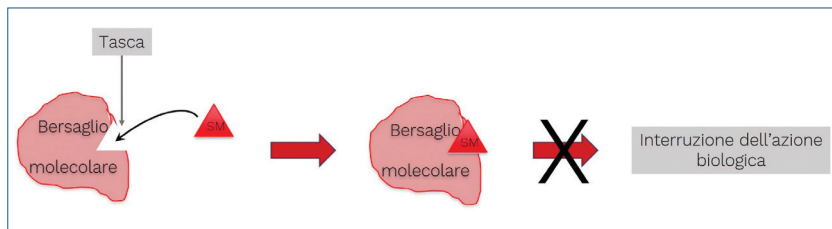


Fig. 4 - Schematizzazione del concetto di inibizione di un bersaglio molecolare

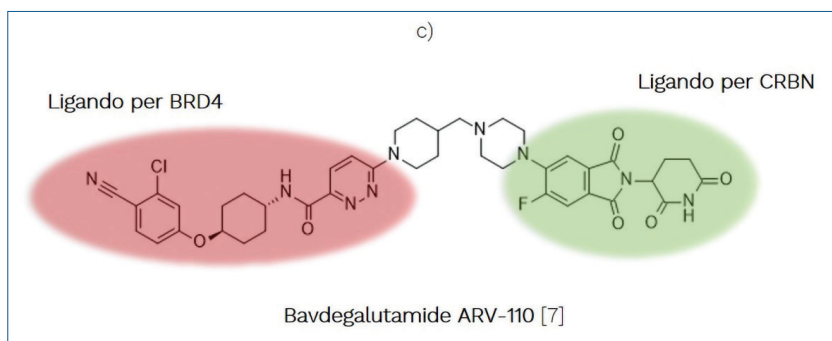
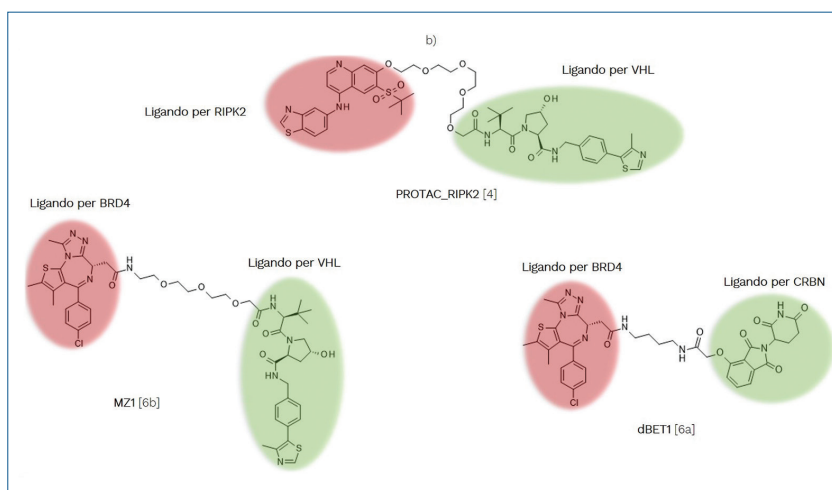
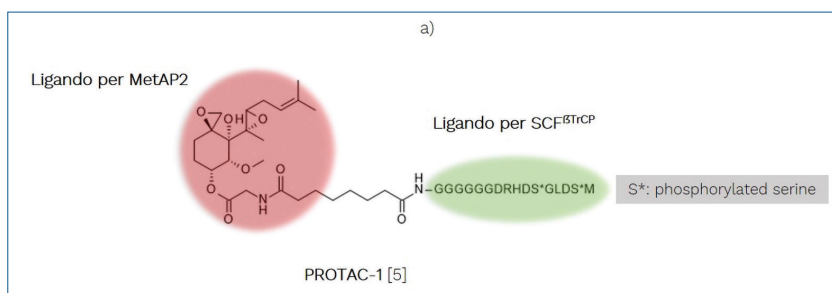


Fig. 5 - Evoluzione dei PROTAC: a) PROTAC-1, primo PROTAC pubblicato con ligando fosfopeptidico per la E3 ligasi SCF<sup>TRCP</sup>; b) PROTAC\_RIPK2, MZ1 e dBET1, PROTAC con ligandi più attraenti da un punto di vista farmacologico per le E3 ligasi; c) Bavdegalutamide (ARV-110), PROTAC somministrabile per via orale (attualmente in studio clinico di fase II per tumore prostatico metastatizzato resistente alla castrazione) [8]

Essendo il complesso ternario di natura transiente, una volta prodotto il trasferimento di ubiquitina, il PROTAC si distacca e forma un diverso complesso ternario con altre molecole bersaglio ed E3 ligasi; la reiterazione del processo lo rende catalitico [4], una caratteristica chiave della tecnologia. Nel caso del ligando della proteina bersaglio è importante sottolineare che esso non deve possedere necessariamente un'attività biologica intrinseca, ma deve semplicemente *legarsi* ad essa. Questa peculiarità, compatibile con il meccanismo d'azione (MoA) di un PROTAC, è in opposizione al concetto classico di interazione di una piccola molecola (small molecule, SM) con il suo bersaglio molecolare, nel quale il legame SM-bersaglio deve avere una conseguenza biologica diretta, come ad esempio l'inibizione (Fig. 4).

Il risultato dell'inibizione dipende dal legame SM-bersaglio (generalmente più è forte tale legame, più forte risulta l'inibizione). Per un PROTAC, invece, il risultato finale è frutto di una cascata di eventi:

- 1) legame con bersaglio ed E3 ligasi;
- 2) formazione del complesso ternario;
- 3) trasferimento dell'Ub;
- 4) degradazione tramite il proteosoma.

Il legame dei due ligandi con le loro rispettive proteine è solo il primo passo e spesso non il più importante. Infatti, facilità di formazione e stabilità del complesso ternario hanno un forte peso sull'esito finale del processo, così come la capacità e la velocità di trasferimento dell'Ub sulla proteina bersaglio. Di conseguenza, può non essere necessario avere ligandi particolarmente affini se il complesso ternario che si forma è sufficientemente stabile da permettere all'evento successivo (trasferimento dell'Ub) di av-

venire con una velocità adeguata. La conseguenza di questa caratteristica è quella di poter usare anche ligandi a bassa affinità. Inoltre, la qualità del complesso ternario (ma anche l'efficienza del trasferimento dell'Ub) dipende dalla natura del PROTAC, cioè dal sito di legame dei ligandi e da natura (flessibilità, per esempio) e lunghezza del linker. La formazione del complesso, infatti, dipende dalle possibili (nuove) interazioni che si vengono a creare tra il PROTAC e le due proteine, e, in misura ancora più importante, tra le proteine stesse, incidendo sulla qualità del complesso (Fig. 3c).

La tecnologia fu pubblicata per la prima volta nel 2001 [5] e utilizzava dei ligandi fosfopeptidici per la E3 ligasi scelta (SCF<sup>F<sup>TRCP</sup></sup>) (Fig. 5a); nonostante il funzionamento fosse stato dimostrato, l'utilizzo farmacologico di tali molecole restava limitato a causa delle loro caratteristiche. L'interesse, specialmente dell'industria farmaceutica, è esploso a partire dal 2015, quando sono stati scoperti e resi noti PROTAC che usavano ligandi per le E3 ligasi con caratteristiche più compatibili con l'utilizzo farmacologico [6] (Fig. 5b) fino ad arrivare, in tempi più recenti, a PROTAC in grado di essere somministrati per via orale (Fig. 5c) [7].

Al momento il numero di E3 ligasi usato per i PROTAC è sostanzialmente limitato a quattro proteine: **CRBN** (celebrin), **VHL** (Von Hippel Lindau), **MDM2** (Mouse Double Minute 2) e **IAP** (Inhibitor Of Apoptosis Protein); le prime due (CRBN e VHL) sono di gran lunga le più usate [9]. Tuttavia, visto che la qualità (stabilità ed efficacia) del complesso ternario dipende da diversi fattori, riconducibili alle superfici di contatto tra le due proteine e tra esse e il PROTAC, si può immaginare che cambiando la E3 ligasi potrebbe cambiare anche il possibile complesso ternario, incidendo profondamente sui risultati. Da qui la necessità di espandere il parco di E3 ligasi disponibili per la tecnologia PROTAC [10].

Dagli inizi dello sviluppo di questa tecnologia, o meglio dalla sua "riscoperta", avvenuta nel 2015, il numero di pubblicazioni e brevetti è cresciuto esponenzialmente. Attualmente ci sono 15 PROTAC in fase clinica di studio su varie patologie (cancro, malattie autoimmuni). Ma quali sono le caratteristiche della tecnologia che la rendono attraente, anche rispetto a quelle "convenzionali"?

Partiamo da quest'ultime, considerando il caso dell'inibizione (Fig. 4). Qui il legame di un farmaco con il corrispondente bersaglio molecolare è studiato per dare origine ad un effetto biologico desiderato. Tuttavia, il numero di proteine sensibili all'inibizione risulta essere una minoranza, mentre la maggior parte sono molto più difficili da trattare e storicamente vengono considerate *undruggable*. Inoltre, molto spesso è necessario che gli inibitori (SM), per produrre un effetto biologico, debbano legarsi ad un'alta percentuale di molecole di proteina bersaglio in cellula e per un tempo prolungato, creando la necessità di alti dosaggi e possibili effetti tossici del farmaco.

L'impiego dei PROTAC (e della TPD) invece comporta una serie di possibili vantaggi:

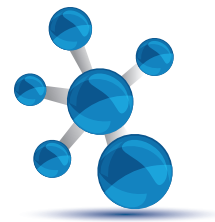
a) la proteina viene totalmente eliminata, azzerandone qualsiasi attività (enzimatica e ogni altra sua funzione) per un tempo più lungo rispetto all'inibizione (in base alla velocità di sintesi della proteina bersaglio) [11];

b) il ligando della proteina bersaglio può semplicemente legare la proteina, aggirando la necessità di esercitare un'attività biologica diretta e includendo i bersagli immaginabili a quelle proteine prive, per esempio, di attività enzimatica;

c) il meccanismo d'azione catalitico permette ad una molecola di PROTAC di indurre la degradazione di più molecole di proteina bersaglio, richiedendo una quantità di farmaco inferiore, quindi riducendo teoricamente gli effetti collaterali;

d) potendo usare ligandi con affinità minori, i PROTAC possono superare alcuni limiti degli inibitori, per esempio nell'insorgere di resistenze. Per un inibitore che lega fortemente il bersaglio è possibile l'insorgenza di resistenze dovute a mutazioni che diminuiscono la forza del legame, facendo ridurre o perdere la sua attività biologica; nel caso dei PROTAC, nonostante tale perdita di forza di legame, se il complesso ternario si forma adeguatamente il risultato (degradazione) può non cambiare [10];

e) i PROTAC generalmente presentano una selettività maggiore rispetto all'inibizione. Anche usando come ligando della proteina bersaglio una molecola *promiscua* (che interagisce con diverse proteine, esprimendo potenza simile o paragonabile), i relativi PROTAC si dimostrano più selettivi dei loro progenitori [12]. Questa apparente eccentricità è lega-



ta al diverso meccanismo coinvolto nell'inibizione rispetto alla degradazione: la prima è governata da un "singolo evento" (legame diretto SM-bersaglio), mentre la seconda dipende da eventi consecutivi, dove il legame con il bersaglio è "solo" il primo step. Più nello specifico, la qualità dei complessi ternari formati da due proteine diverse può essere tanto differente da non portare ad una degradazione efficiente per una di esse, nonostante il PROTAC di fatto sia in grado di legarle entrambe.

Tuttavia, come per tutte le tecnologie, anche per i PROTAC è lecito porsi dei dubbi e chiedersi quali saranno i limiti che verosimilmente emergeranno durante il loro impiego nel corso del tempo. Ad esempio: a) essendo molecole complesse, presentano spesso caratteristiche che non li fanno rientrare nello spazio chimico farmaceutico convenzionale (secondo le regole di Lipinski), complicandone lo sviluppo. Tuttavia, composti di questo genere, chiamati bRo5 (beyond Rule of 5), sono stati approvati nel corso del tempo e la presenza di PROTAC in fase clinica, anche somministrabili oralmente, conferma che nonostante le difficoltà, è possibile superare questa limitazione. È importante sottolineare che, a causa dello sviluppo più difficoltoso, è necessaria una motivazione sufficiente per preferire la degradazione rispetto a, per esempio, l'inibizione di un bersaglio;

b) anche per questi composti sono stati trovati dei meccanismi di resistenza *in vitro*, che attendono conferme cliniche [13];

c) un timore iniziale sui PROTAC (e sulla TPD in generale) riguardava i possibili effetti collaterali di una degradazione *in vivo* che si sospettava potesse essere molto più pericolosa rispetto ad una convenzionale inibizione. Al momento, tuttavia, questa preoccupazione non sembra essere supportata dai dati clinici, dove i composti risultano avere una tollerabilità che rientra nella media;

d) il numero di E3 ligasi sfruttate è al momento limitato, circoscrivendo lo scopo della tecnologia, ma offrendo anche la possibilità di espandere tale numero, aggiungendo diversità e potenziale [9].

In conclusione, la tecnologia PROTAC, capostipite della degradazione mirata di proteine, rappresenta una nuova modalità per la modulazione di bersagli molecolari responsabili di stati patologici. Caratte-

rizzata da un nuovo meccanismo d'azione, questa tecnologia potrebbe essere complementare o sostitutiva degli approcci classici, presentando dei profili di applicazione diversi e ampliando l'orizzonte dei possibili bersagli biologici.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] D.G. Mirizzi, *La Chimica e L'Industria*, 2022, **5**, 48.
- [2] L. Deng *et al.*, *Signal Transduct. Target Therapy*, 2020, **5**, 11.
- [3] <https://www.arvinas.com/> e, in particolare <https://youtu.be/37SewuExJns> per l'illustrazione del funzionamento PROTAC.
- [4] D.P. Bondeson *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2015, **11**, 611.
- [5] K.M. Sakamoto *et al.*, *Proc. Natl Acad. Sci.*, 2001, **98**, 8554.
- [6] a) G.E. Winter *et al.*, *Sci.-express*, 2015, **348**, 1376; b) M. Zengerle *et al.*, *ACS Chem. Biol.*, 2015, **10**, 1770; c) [4]
- [7] X. Han *et al.*, *Cell Rep. Phys. Sci.*, 2022, **3**, 101062.
- [8] <https://ir.arvinas.com/news-releases/news-release-details/arvinas-protacr-protein-degrader-bavdegalutamide-arv-110>
- [9] H. Kim *et al.*, *Biomedicines*, 2022, **10**, 2100.
- [10] T. Ishida *et al.*, *SLAS Discov.*, 2021, **26**, 484.
- [11] G.M. Burslem *et al.*, *Cell Chem. Biol.*, 2018, **25**, 67.
- [12] a) H-T. Huang *et al.*, *Cell Chem. Biol.*, 2018, **25**, 88; b) D.P. Bondeson *et al.*, *Cell Chem. Biol.*, 2018, **25**, 78.
- [13] a) L. Zhang *et al.*, *Mol. Cancer Rep.*, 2019, **18**, 1302; b) R. Shirasaki *et al.*, *Cell Rep.*, 2021, **34**, 108532.

## PROTAC

PROTAC technology represents the spearhead of Targeted Protein Degradation, a new paradigm that in the past recent years has become increasingly used in pharmacology. Characterized by a profoundly different mechanism of action compared to classic approaches, it can be useful in tackling elusive molecular targets and hopefully help dealing with difficult-to-treat diseases.



Enrique García-España  
Departamento de Química Inorgánica  
Instituto de Ciencia Molecular  
Universidad de Valencia (Spain)

## ISMEC 2022 AND THE 15<sup>TH</sup> EDITION OF THE FERNANDO PULIDORI AWARD

*In June 2022, after the pandemic-wave, ISMEC 2022 was held in the Auditorium of the Botanical Garden of the University of Valencia (Spain). This annual meeting, that was held online the previous year organised by the group of Prof. Sofia Gama in Białystok (Poland), is devoted to solution equilibrium chemistry and thermodynamics of metal complexes. The 15<sup>th</sup> edition of the Fernando Pulidori Prize was awarded this year conjointly to Dr. Adriana Miller from the Faculty of Chemistry of the University of Wrocław in Poland and to Dr. Martina Sanadar from the Polytechnic Department of Engineering and Architecture, Chemistry Laboratories, University of Udine, Italy.*



Botanical Garden of the University of Valencia

The International Symposium of Metal Complexes 2022 (ISMEC 2022) was organised by the Supramolecular Chemistry Group of the University of Valencia in the installations of the Botanical Garden of the University from 5<sup>th</sup> to 8<sup>th</sup> of June 2022. ISMEC 2022 was the 50<sup>th</sup> edition of a series of meetings that begun in Parma in 1973 as the annual congress of the Italian group of “Thermodynamics of Metal Complexes” followed by a meeting in Florence in 1974. In 1989, in Modena, it became an Italian-Spanish (or Spanish-Italian) congress with annual meetings starting in Peñíscola (Spain) in 1990 and from then on alternating between Italy and Spain. From the 2010

meeting held in Bilbao, the participation was widened at an international level and took the name of International Symposium on Metal Complexes. This well-appreciated series of international conferences covers different aspects of solution chemistry, thermodynamics and kinetics of metal complexes in the fields of analytical, biomedical, environmental, inorganic, organic and physical chemistry. Main topics include, but are not limited to:

- Complexation thermodynamics and kinetics
- Solution equilibria and coordination chemistry
- Complexation processes in supramolecular chemistry
- Metal-based reactivity and catalysis
- Metal-complex interactions with biomolecules
- Metals in diseases: transport, homeostasis and toxicity
- Metal-based drugs: diagnosis and therapy
- Metal complexes of environmental and biological interests
- Nanostructured metal complexes
- Supramolecular assemblies in solution
- Analytical methods and sensors based on complexation equilibria
- Computer methods for equilibrium analysis.



Fig. 1 - Participants of ISMEC 2022

The facilities of the Botanical Garden of the University of Valencia located very close to the Torres de Quart in the historic centre of the city of Valencia, were the venue of the conference. The Auditorium hosted all the lectures and oral communications while the poster session was celebrated in other rooms of the building, suitable for placing the panels. The coffee breaks and meals took place among the magnificent trees and plants of the garden.

One hundred seventeen delegates coming from eleven European countries and two Latin-American countries participated in the event (Fig. 1). The plenary speakers dealt with different topics of solution chemistry as nucleic acid interaction with small molecules (Prof. Tarita Biver, University of Pisa), soil sciences and metal ion exchange in plant roots (Prof. Dominik Weiss, Imperial College of London), supramolecular photochemistry (Prof. Joao Carlos Lima, University Nova of Lisbon). Moreover, the Nobel Laureate Prof. Jean-Marie Lehn delivered a fascinating opening lecture of the Meeting on the role of metal complexes in supramolecular chemistry entitled: "Perspectives in Chemistry; from Supramolecular Chemistry towards adaptive Chemistry" (Fig. 2).

The keynote lectures addressed other topics of solution chemistry and metal complexes as their roles in conservation of cultural heritage, cancer and antioxidant activity of dirhenium(III) clusters, modelling of metal binding sites in proteins, molecular chemosensors and reaction kinetics of iron(II) complexes in biomimetic oxidation processes. Besides this, the conference had thirty-four oral com-

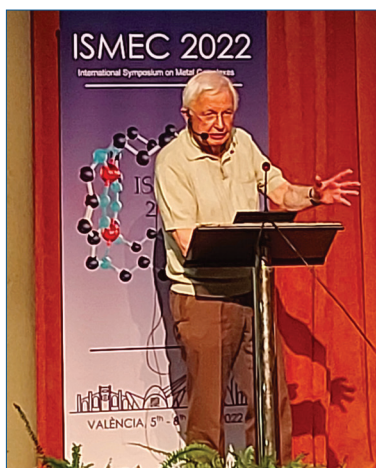


Fig. 2 - Prof. Jean-Marie Lehn delivering his lecture at ISMEC 2022

munications and fifty poster presentations. PhD students and postdoctoral researchers presented many of the oral communications fulfilling one of the goals of the meeting, which is promoting the active participation of young researchers.

During ISMEC 2022, the International Group for the Thermodynamics of Complexes (<http://www.ismecgroup.org/contacts>) conferred the Fernando Pulidori award (15<sup>th</sup> Edition) conjointly to two young ladies. The winners were Dr. Adriana Miller from the Faculty of Chemistry of the University of Wroclaw in Poland and to Dr. Martina Sanadar from the Polytechnic Department of Engineering and Architecture, Chemistry Laboratories, University of Udine, Italy. Dr. Adriana Miller presented a paper entitled: "Chemical «Butterfly Effect» Explaining the Coordination Chemistry and Antimicrobial Properties of Clavanin Complexes" (*Inorg. Chem.*, 2021, **60**, 12730) and Dr. Martina Saladar the article: "Isoquinoline-based Eu(III) luminescent probes for citrate sensing in complex matrix" (*Dalton Trans.*, 2021, **50**, 4700). Both winners were awarded with an engraved plaque. Moreover, they were granted a small financial contribution. An extended abstract of their scientific activity is published in this issue of "La Chimica e l'Industria" (Fig. 3).

ISMEC 2022 was a very successful meeting where the scientists of this international community had again the opportunity to meet each other

personally and discuss science after the pandemic wave we have all faced in the last two years. Next ISMEC Meeting will be held in the beautiful Italian City of Urbino.



Fig. 3 - The Pulidori prize awardees with Profs. Demetrio Milea (former President of the ISMEC Group), Maurizio Remelli (Organizer of the Pulidori Prizes) and Enrique García-España (Chairman of ISMEC 2002)



Adriana Miller

Faculty of Chemistry, University of Wrocław (Poland)

adriana.miller@chem.uni.wroc.pl

# INVESTIGATION OF THE INTERACTIONS BETWEEN METAL IONS AND ANTIMICROBIAL PEPTIDES FROM CLAVANIN AND SAAP FAMILY

*Antimicrobial peptides play an important role in defense against pathogens in many organisms. Currently, they are considered potential candidates for new therapeutics. Metal ions such as Zn(II) or Cu(II) can influence their biological activity. Herein, the investigation results of 8 peptides and their Zn(II) and Cu(II) complexes are discussed.*

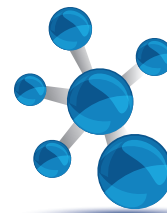
## Introduction

Antimicrobial peptides (AMPs) are small biologically active molecules, present in almost all multicellular organisms. They are a part of their innate immune system and play an important role in defense against pathogens [1, 2]. Currently, over 3,400 AMPs have been isolated and described in specific databases [3]. This group of compounds is very diverse and shows a variety of lengths (7-100 amino acids), secondary structures ( $\alpha$ -helix,  $\beta$ -sheet, random coil, etc.) and modes of action (disrupting the surface of the pathogen or achieving intracellular targets). Most of them are  $\alpha$ -helical cationic peptides [2, 3]. Knowing that bacterial pathogens have negatively charged cell membranes, positive charge facilitates the interaction between the peptide and the pathogens' surface. In addition to antibacterial activity, they can also show anti-cancer, antiviral and antifungal properties [2, 3]. Antimicrobial peptides are also known for inducing negligible resistance in microorganisms, including

drug-resistant ones. They owe it, inter alia, to using multiple mechanisms of action simultaneously or to non-specific mechanisms, to which resistance is difficult to develop [2]. This feature is particularly important nowadays when the problem of drug-resistant pathogens is still increasing and new therapeutics are intensively sought [2].

Some AMPs can interact with biologically relevant metal ions, such as Zn(II) or Cu(II). These metals are crucial for the proper function of many enzymes, necessary for the survival of both host and pathogen [1]. Because of their significant meaning, some organisms have developed a defensive mechanism called nutritional immunity. It involves the capture of free metal ions by specific molecules, to prevent their uptake by pathogens [4]. Interestingly, antimicrobial peptides can be engaged in this process and play the role of capturing agents. Moreover, metal ions can affect the AMPs' secondary structure or charge, which can result in enhanced antimicrobial activity [1].

The Fernando Puigdorri Prize (15<sup>th</sup> Edition) was awarded to Adriana Miller during the 2022 edition of the International Symposium on Metal Complexes (ISMEC 2022) held in Valencia (Spain), from 5<sup>th</sup> to 8<sup>th</sup> of June 2022.



All this information was an inspiration to find and understand the relationship between coordination chemistry, structure, thermodynamics and mode of action of Zn(II) and Cu(II) complexes of chosen antimicrobial peptides. In this work, the results obtained for eight peptides from two families are discussed. For the first family, clavansins, an interesting relationship between spatial arrangement, coordination of

metal ions and biological activity was observed. The second family, SAAPs, was particularly important from the bioinorganic chemistry point of view. Deeper knowledge and understanding of metal-peptide interactions can be a precious contribution to the bioinorganic chemistry of peptides and enable to use peptides as matrixes in designing new selective drugs. Due to the possible therapeutic meaning, the particular focus was put on the results obtained at pH 7.4.

### Clavansins

Clavansins were originally isolated from the sea squirts *Styela clava*. This group of peptides has six members: clavansin A, B, C, D, E and clavaspilin [5, 6]. They are  $\alpha$ -helical cationic peptides built from 23 amino acids [6]. Because of their high content of histidines, it was expected that they would be able to bind biologically essential metal ions such as Zn(II) or Cu(II). So far, clavansin A and C are the most studied in the literature. At pH 5.5 they act against *E. coli*, *L. monocytogenes*, *K. pneumoniae* and *C. albicans*. Moreover, the addition of Zn(II) ions significantly enhances the action of clavansin A against *E. coli* [7, 8].

The thermodynamic studies of clavansin A-E (Fig. 1) complexes started with the mass spectrometry measurements, which clearly showed that all five examined peptides form mononuclear complexes with Zn(II) or Cu(II). Basing on the potentiometric titration, the stability constants for each complex were determined [8]. Moreover, thanks to the other methods (UV-vis, CD, NMR, DFT), the mode of coordination and geometry of the formed com-

Clavansin A:	<b>VFQFLGKIIHHVGNFVHGF</b> SHVF
Clavansin B:	<b>VFQFLGR</b> IIHHVGNFVHGFSHVF
Clavansin C:	<b>VFHLLGKIIHHVGNFVYGF</b> SHVF
Clavansin D:	<b>AFKLLGR</b> IIHHVGNFVYGFSHVF
Clavansin E:	<b>LFKLLGKIIHHVGNFVHGF</b> SHVF

Fig. 1 - Amino acid sequence of clavansin A, B, C, D and E. The differences between peptides are highlighted [8]

plexes were established. At pH 7.4, all clavansins coordinate Zn(II) by three nitrogens from imidazole groups from histidine side chains (His10, His11, His17 for clavansin A, B and E; His10, His11, His 21 for clavansin C and D) [8].

Cu(II) complexes show square-planar geometry and are formed by the coordination of three imidazole nitrogens from histidine side chains and one amide nitrogen from the peptide main chain. The mode of coordination is different for clavansin C, due to the presence of the ATCUN motif (Amino Terminal Cu(II) and Ni(II) binding motif) [9], where copper(II) ion is bound by four nitrogens (N-terminal amine group, two subsequent amide groups from the main peptide chain and the imidazole ring from His3 side chain) and forms a highly stable, square-planar complex [10].

To compare the affinities of particular peptides to metal ions, competition diagrams were prepared. They are based on the data from potentiometric measurements and show the hypothetical situation when equimolar amounts of reagents are mixed. For Zn(II) complexes, these affinities are rather comparable, but for Cu(II) complexes at pH above 6, Cu(II)-clavansin C shows significantly higher stability than the others, which is caused by the presence of the ATCUN motif (Fig. 2).

From the antimicrobial activity point of view, Zn(II)-clavansin C complex was the most effective and versatile compound at pH 7.4. It was active against *E. coli*, *E. faecalis*, *S. aureus* and *C. albicans* [8]. DFT helped to explain this observation - despite presenting the same mode of coordination and even using the same donor groups, the bond

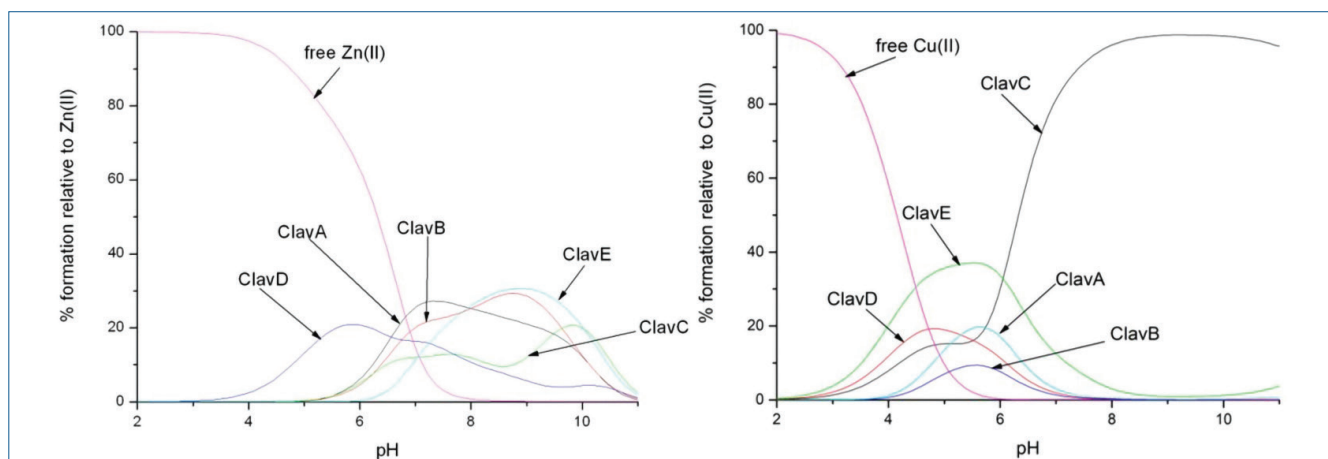


Fig. 2 - Competition plots between clavanan A-E and Zn(II) (left) or Cu(II) (right), describing complex formation at different pH values in a hypothetical situation, in which equimolar amounts of the six reagents are mixed [8]

length in Zn(II)-clavanan C is slightly larger than in other clavans. This elongation is caused by pre-folding of the peptide, which takes place before binding of the metal. Because of this pre-folding, an amide group from the main chain is present in the close vicinity of the coordinated Zn(II) ion. Hydrogen from the mentioned amide group is situated exactly under the Zn(II) and slightly repels it from the coordination sphere, which is observed by the elongation of the bond and translates to weaker metal-peptide interaction and easier dissociation of Zn(II). Local accumulation of metal ions may be toxic to pathogens, which may explain the increased antimicrobial activity of the Zn(II)-clavanan C complex [8]. Such a small difference in structure, which brings so meaningful difference in the antimicrobial activity was described as the “chemical butterfly effect”.

## SAAP

SAAP (*surfactant-associated anionic peptides*) are naturally present in ovine pulmonary surfactant. They are short, Asp-rich peptides and their special feature is a negative charge (the vast majority of AMP peptides are cationic) (Fig. 3) [10]. Three members of this group: SAAP2, SAAP3 and SAAP6 are active mainly against *Mannheimia haemolytica*, which causes pneumonic manheimiosis - a serious disease of the respiratory tract in sheep, cattle and goats [10, 11]. Interestingly, they show antimicrobial activity only in the presence of Zn(II) ions [10].

All three peptides form complexes with zinc(II) in metal:ligand stoichiometry 1:1. Potentiometric titrations indicated that SAAP2, SAAP3 and SAAP6 coordinate Zn(II) ions by Asp residues, which are

anchoring sites, and by N-terminal amine group. The affinity of all peptides for zinc(II) around pH 7.4 is comparable [12].

Similarly to zinc(II), copper(II) binds to all three peptides in a 1:1 stoichiometry. To determine the mode of coordination, both potentiometric and spectroscopic methods (UV-Vis, CD, EPR) were used. SAAP2 and SAAP3 bind Cu(II) by N-terminal amine group - as an anchoring site, carboxylates from the Asp residues in the first/second position and by amide nitrogens. SAAP6, which lacks Asp residue in the first and second position, anchors copper(II) by N-terminal amine and then coordinates only by amide nitrogens. Despite engaging the amide group in SAAP6 at significantly lower pH, this peptide has also lower affinity for Cu(II) ions. As shown in the competition diagram (Fig. 4), the stability of Cu(II) complexes increases together with the number of Asp residues. This observation can be explained by the presence of carboxylates in the first and/or second positions, which modulate Lewis acidity for competition with amide protons and its peptide affinity [12].

SAAP2: **GDDDDDD**

SAAP3: **DDDDDDD**

SAAP6: **GADDDDD**

Fig. 3 - Amino acid sequences of SAAP2, SAAP3, and SAAP6 peptides



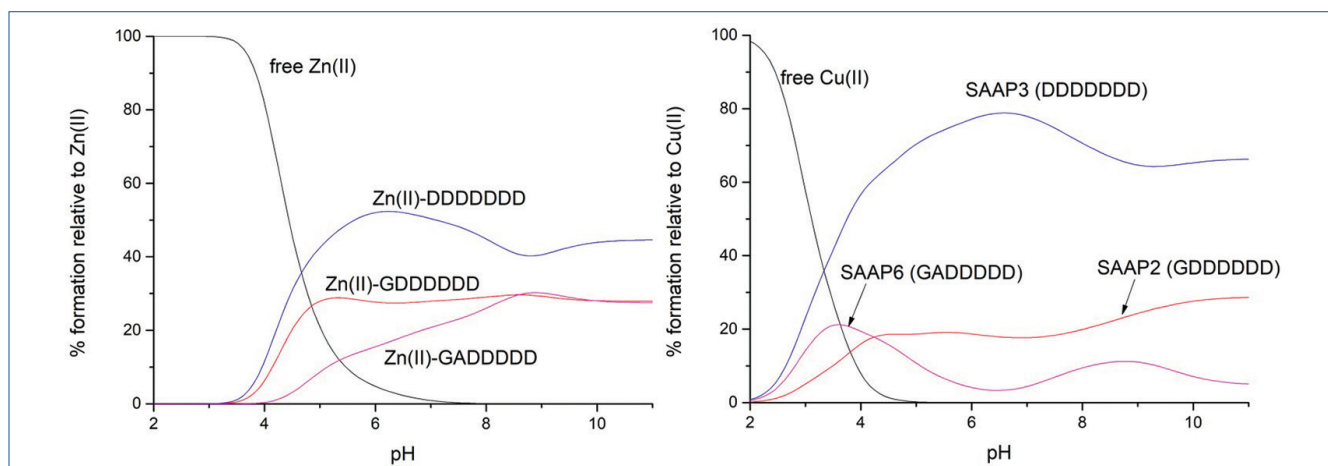


Fig. 4 - Competition plots for SAAP2, SAAP3, SAAP6 and Zn(II) (A) or Cu(II) (B), showing relative the amount of each complex at different pH values for the hypothetical situation in which equimolar amounts of the four species are mixed [12]

## Conclusions

Because of the significant meaning of the antimicrobial peptides - not only as biologically active molecules but also as interesting objects from the point of view of bioinorganic chemistry - the studies on their Zn(II) and Cu(II) complexes can bring precious information, important on several levels. It can make a large contribution to the general knowledge of the basic bioinorganic chemistry of Zn(II) and Cu(II), while it describes different binding sites, thermodynamical features and structural details. Moreover, it can also be a step towards finding or designing new specific antimicrobial therapeutics.

## Acknowledgements

The above research was carried out as part of the National Science Center project "Antimicrobial peptide-metal interactions - understanding the relationship between coordination chemistry, structure, thermodynamics and mode of action" (UMO-2017/26/E/ST5/00364), headed by my supervisor, Prof. Magdalena Rowińska-Żyrek. She has always been a support for me and willingly shared her knowledge and enthusiasm, for which I am very grateful. I would also like to thank Dr. Agnieszka Matera-Witkiewicz and M.Sc. Aleksandra Mikolajczyk for all support during my work at antimicrobial activity assays carried out at the Medical University in Wrocław.

## References

- [1] J.L. Alexander, Z. Thompson *et al.*, *ACS Chem. Biol.*, 2018, **13**, 844.
- [2] D. Łoboda, H. Kozłowski *et al.*, *New J. Chem.*,

2018, **42**, 7560.

- [3] G. Wang, X. Li *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 2016, **44**, 1087.
- [4] J. Ważyły, S. Potocki *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 2016, **22**, 15992.
- [5] R.I. Lehrer, J.A. Tincu *et al.*, *Integr. Comp. Biol.*, 2003, **43**, 313.
- [6] I.H. Lee, C. Zhao *et al.*, *FEBS Letters*, 1997, **400**, 158.
- [7] S.A. Juliano, S. Pierce *et al.*, *Biochemistry*, 2017, **56**, 1403.
- [8] A. Miller, A. Matera-Witkiewicz *et al.*, *Inorg. Chem.*, 2021, **60**, 12730.
- [9] C. Harford, B. Sarkar, *Acc. of Chem. Res.*, 1997, **30**(3), 123.
- [10] K.A. Brogden, A.J. de Lucca *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1996, **93**, 412.
- [11] T.E. Besser, E.F. Cassirer *et al.*, *Prev. Vet. Med.*, 2013, **108**, 85.
- [12] A. Miller, A. Matera-Witkiewicz *et al.*, *IJMS*, 2021, **22**(13), 6971.

### Studio delle interazioni tra ioni metallici e peptidi antimicrobici derivanti dalla clavanina e dalla famiglia SAAP

I peptidi antimicrobici svolgono un ruolo importante nella difesa contro i patogeni in molti organismi. Attualmente, sono considerati potenziali candidati per nuove terapie. Gli ioni metallici come Zn(II) o Cu(II) possono influenzare la loro attività biologica. Qui vengono discussi i risultati dello studio su 8 peptidi e dei loro complessi Zn(II) e Cu(II).



Martina Sanadar

Dipartimento Politecnico di Ingegneria e Architettura  
Università degli Studi di Udine  
martina.sanadar@uniud.it

# HIGHLY LUMINESCENT Eu(III) COMPLEXES AS PROBES FOR BIOMOLECULAR SENSING

*Eu(III) complexes can be exploited as probes in the detection of analytes in biological fluids, by means of luminescence. These complexes must be stable in aqueous solution, absorb and efficiently transfer the UV excitation light to the metal ion. We succeeded to obtain this goal by including isoquinoline antenna into the ligand backbone. The luminescence of the complexes significantly increases in the presence of the main analytes of the interstitial extracellular fluid (i.e. hydrogen carbonate, serum albumin and citrate).*

The application of luminescent lanthanide-based compounds became extremely attractive thanks to their unique spectroscopic properties: sharp emission bands, broad absorption and excitation spectra, long excited state lifetime [1]. The luminescence of lanthanide salts is weak because of the low energy absorption of the metallic ion. Hence, organic chelated com-

plexes of lanthanides are commonly used, where an organic chromophore is used as a sensitizer for lanthanide center luminescence. The antenna chromophore absorbs light with a high molar absorptivity, and transfers the excited state energy to the lanthanide center that consequently emits. This phenomenon is called “antenna effect” [2]. The most used candidates in biological imaging are Eu(III) and Tb(III) complexes, due to their high luminescence. Therefore, a suitable chromophore within the structure of the organic ligand is an important task when designing Ln-based complexes for sensing purposes. The tunability of the optical response upon the binding of the analyte to the metal center is often due to the removal of water molecules from the inner coordination sphere. In this case, the system experiences an increase of the overall luminosity due to the decreased efficiency of the non-radiative multiphonon relaxation process caused by the high energy OH vibrations of water.

Another important aspect to consider is the selectivity and sensitivity of the optical probe towards biologically relevant biomolecules or anions [3]. As far as the optical sensing of important bio-analytes is concerned, hydrogen carbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ), lactate, citrate and serum albumin proteins (BSA),

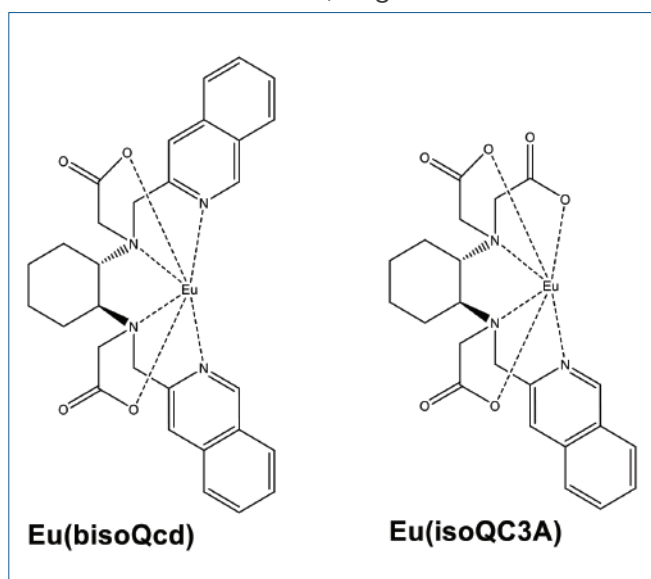


Fig. 1 - Molecular structure of the Eu(III) isoquinoline based complexes

The Fernando Pulidori Prize (15<sup>th</sup> Edition) was awarded to Martina Sanadar during the 2022 edition of the International Symposium on Metal Complexes (ISMEC 2022) held in Valencia (Spain), from 5<sup>th</sup> to 8<sup>th</sup> of June 2022.



Reaction	<i>iso</i> QC3A	<i>biso</i> Qcd [8]	PyC3A [9]	QC3A [9]
$\log K_j$				
$L+H \rightleftharpoons HL$	$9.43 \pm 0.03$	9.27	10.26	10.53
$HL+H \rightleftharpoons H_2L$	$7.37 \pm 0.07$	5.86	6.33	6.29
$H_2L+H \rightleftharpoons H_3L$	$3.32 \pm 0.09$	3.43	3.67	3.60
$H_3L+H \rightleftharpoons H_4L$	$2.16 \pm 0.12$	1.62	2.01	2.81
$\log \beta$				
$L+Eu \rightleftharpoons EuL$	$14.63 \pm 0.12$	10.53	15.68	12.55

<sup>a</sup>Charges are omitted for simplicity

Tab. 1 - Protonation constants ( $\log K_j$ ) for the ligand *iso*QC3A and formation constants ( $\log \beta$ ) for the complex with Eu(III) at 25 °C and  $\mu=0.1$  M NaCl<sup>a</sup>. Additional protonation and formation constant data for comparison with other ligands are also reported

have been widely investigated, since they are among the main species contained in an interstitial extracellular fluid. In order to develop new luminescent Ln-probes for sensing of such relevant biomolecules, here are proposed a family of Eu(III) complexes containing the DACH (1,2-diaminocyclohexane) backbone and a series of antennas differing in charge and steric hindrance at the metal ion [4-7]. In this work, the [Eu(*biso*Qcd)] complex and the neutral analogue Eu(*iso*QC3A) (Fig. 1) are tested as luminescent sensors for several bioanalytes present in extracellular fluids. For the latter complex, solution studies were performed to determine the speciation, while for [Eu(*biso*Qcd)] data were obtained previously [8]. Structural and spectroscopic information were provided by the analysis of the luminescence spectra, excited states lifetimes and DFT calculations. The performance of the complexes considered here in the luminescent sensing of citrate,  $HCO_3^-$  and BSA was assessed by monitoring the Eu(III) emission during titrations of solutions containing either the individual analytes, to obtain the binding constants, or their mixtures to simulate real extracellular environments. Even though some efficient probes based on luminescent lanthanide complexes have been successfully used for the detection of citrate in other biological fluids, our investigated Eu(III) complexes represent the first example of selective optical probes towards citrate in interstitial extracellular fluid-like matrix.

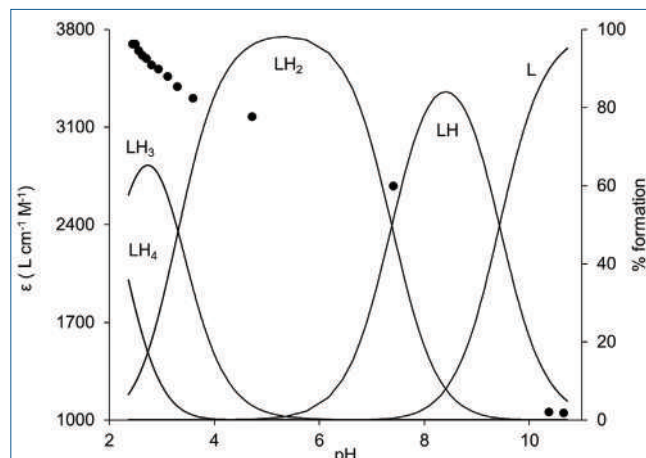


Fig. 2 - Species distribution of the ligand *iso*QC3A ( $C^{\circ}L=0.045$  mM) with molar absorptance values at  $\lambda=343$  nm (●) obtained by acid-base spectrophotometric titration (25 °C,  $\mu=0.1$  M NaCl). Charges were omitted for clarity

### Protonation and complex formation

The protonation constants for *iso*QC3A were obtained from the best fit of emf data and are reported in Tab. 1, along with those relative to *biso*Qcd and other ligands containing the DACH backbone. In addition, a spectrophotometric acid-base titration was carried out to evidence the species distribution of the ligand as a function of pH, with attention to molar absorptance ( $\epsilon_{\lambda}$ ) variations (Fig. 2). The first protonation constant ( $\log K_1=9.43$ ) can be assigned to a tertiary amine, in agreement with those already reported ( $\log K \sim 6.9-10.7$ , depend-

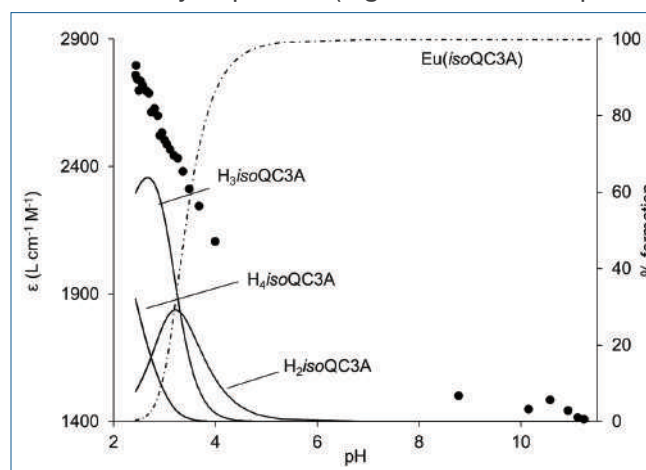


Fig. 3 - Species distribution of the complexes of *iso*QC3A with Eu(III) (M:L ratio 1:1), obtained by acid-base spectrophotometric titration (25 °C,  $\mu=0.1$  M NaCl). Molar absorptance at  $\lambda=343$  nm (●) are also reported. Charges are omitted for clarity

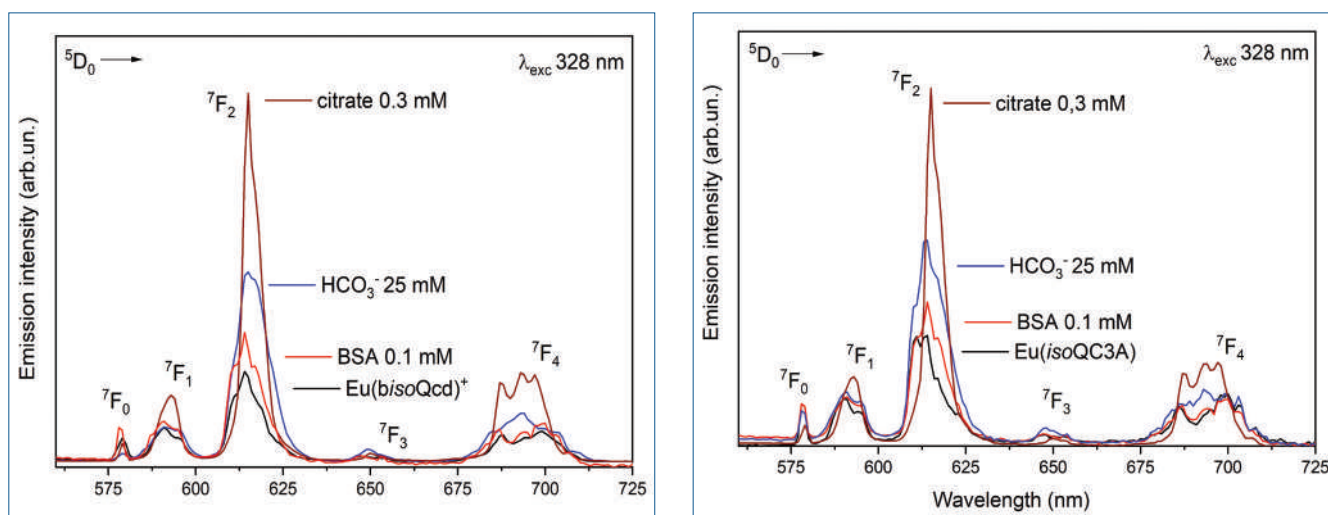


Fig. 4 - Eu(III) luminescence emission spectra upon addition of  $\text{HCO}_3^-$ , BSA and citrate around their typical extracellular concentrations (reported in the picture) for (left)  $\text{Eu}(\text{bisoQcd})$  and (right)  $\text{Eu}(\text{isoQC3A})$  complexes. The concentration of the complexes was  $80 \mu\text{M}$

ing on the substituents) [10], which indicate the involvement of aliphatic amino group. For isoQC3A the  $\epsilon_\lambda$  is almost constant around  $\text{pH}=10$ , with following increase due to the formation of bi- and tri-protonated species ( $\log K_2=7.37$ ,  $\log K_3=3.32$ ). This can be explained by the occurrence of protonation at the isoquinoline moieties, in accordance with the protonation constant value relative to isoquinoline ( $\log K=5.46$ ) [11]. The last protonation constant found ( $\log K_4=2.16$ ) is associated to an acetate group [12]. The spectrophotometric data (Fig. 3) relative to the titrations of Eu(III) with isoQC3A were best-fitted by admitting only the formation of a EuL complex (Tab. 1). According to this model, at physiological  $\text{pH}=7.4$  and 1:1 Eu L molar ratio, the ML species is largely prevalent ( $\sim 100\%$ ). In Fig. 3 the speciation diagram of the Eu(III) isoQC3A complex is shown, where the molar absorbance ( $\epsilon_\lambda$ ) at 343 nm is reported as a function of pH. As expected, the decrease of  $\epsilon_\lambda$  occurs with the formation of the complex. The stability constant is overall similar to those of other triacetate analogues, in specific, higher than that of the Ln(III) complexes with quinoline-substituted ligands, but lower than for the pyridine analogues, due to the increased steric hindrance and less strong interaction of the isoquinoline moieties with respect to the pyridine one.

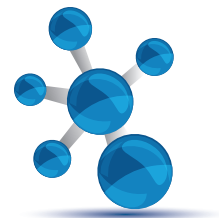
## Luminescence analysis of the adducts of the Eu(III) complexes with $\text{HCO}_3^-$ , serum albumin and citrate

The potential of both Eu(III) complexes to serve as probes for the luminescence determination of important analytes that are present in various biological environments were explored. The change of the luminescence emission spectra of  $\text{Eu}(\text{bisoQcd})$  and of  $\text{Eu}(\text{isoQC3A})$  upon titration with each of the main analytes contained in a typical extracellular interstitial fluid was monitored. The complexes show a notable increase of the luminescence intensity in response to the presence of typical concentrations of citrate,  $\text{HCO}_3^-$  and albumin protein (Fig. 4). Very small or no change in the luminescence spectra are

		logK		
		citrate	$\text{HCO}_3^-$	BSA
$\text{Eu}(\text{bisoQcd})$	1	$4.1 \pm 0.3$	-	$3.9 \pm 0.2$
	2	-	$4.6 \pm 0.2^*$	$3.6 \pm 0.4^\ddagger$
$\text{Eu}(\text{isoQC3A})$	1	$4.1 \pm 0.2$	$3.4 \pm 0.1$	$4.2 \pm 0.6$

\* $[\text{Eu}(\text{bisoQcd})] \cdot (\text{HCO}_3^-)_2$  adduct has been detected  
 $\ddagger$  $[\text{Eu}(\text{bisoQcd})] \cdot \text{BSA}$  and  $[\text{Eu}(\text{bisoQcd})]_2 \cdot \text{BSA}$  adducts have been detected

Tab. 2 - Binding constants (logK) of the analytes to Eu(III) complexes referred to the reaction:  $\text{EuL} + n\text{A} \rightleftharpoons \text{EuL}(\text{A})_n$



detected when both complexes were titrated with lactate, hydrogen phosphate, sulfate anions, at their typical extra cellular concentrations [L-lactate (2.3 mM),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (1.3 mM) and  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (0.6 mM)]. Hence, we conclude that our optical probes are selective towards citrate,  $\text{HCO}_3^-$  and the albumin protein. From the evolution of the luminescence emission spectra during the titrations it was possible to define the stoichiometry of the adducts formed between the optical probes and the analytes and to calculate the binding constants (Tab. 2) [8, 13].

The values of the binding constants are relatively high and similar for both Eu(III)-complexes and a clear selectivity towards a particular analyte was not observed. By using the observed excited state lifetimes ( $\tau_{\text{obs}}$ ) from the Eu(III)  $^5\text{D}_0$  state (achievable from the decay curve) and the estimation of the  $\tau_{\text{rad}}$  by means of the Werts equation, we could derive the intrinsic quantum yield of each Eu(III) adduct at its saturation concentration (Tab. 3).

For both complexes, it is interesting to note that all the Eu(III) adducts show higher luminescence efficiency than the related starting complexes. However, among these adducts the ones with citrate exhibits the highest luminescence efficiency. As reported previously both  $\text{HCO}_3^-$  anion and BSA are capable to displace at least one water molecule from the inner coordination sphere of Eu(III) which increases the luminescence quantum yield

Adduct	$\tau_{\text{obs}}$ (ms)	$\tau_{\text{rad}}$ (ms)	$\phi_{\text{Ln}}$ (%)
Eu( <i>biso</i> Qcd):BSA*	0.35(1)	5.38	6.5
Eu( <i>biso</i> Qcd):( $\text{HCO}_3^-$ ) <sub>2</sub>	0.46(1)	3.70	12.4
Eu( <i>biso</i> Qcd):citrate	0.83(1)	3.77	22.0
Eu( <i>iso</i> QC3A):BSA	0.33(1)	5.16	6.4
Eu( <i>iso</i> QC3A): $\text{HCO}_3^-$	0.43(1)	3.71	11.6
Eu( <i>iso</i> QC3A):citrate	0.72(1)	3.47	21.0

\*The presence of [Eu(*biso*Qcd)]<sub>2</sub>:BSA adduct is negligible at the working concentration

Tab. 3 - Observed and radiative lifetimes, and intrinsic quantum yield [ $\phi_{\text{Ln}}$ (%)] for the luminescent adducts under investigation

by reducing the efficiency of the non-radiative multiphonon relaxation process [8, 9]. The flexible citrate anion could be able to coordinate the metal ion in different ways and can therefore remove water molecules from the coordination spheres most efficiently. DFT calculations can be useful to clarify this point: the minimum energy structures of the trans-O,O isomers of [Y(*iso*QC3A)cit]<sup>3-</sup> and [Y(*biso*Qcd)cit]<sup>2-</sup> with the citrate in all possible coordination modes have been calculated. When the  $\alpha$ -hydroxyl and  $\alpha$ -carboxylate groups of citrate are coordinated, are energetically most favoured as found in the only reported structure of a citrate adduct of a Eu(III) complex.

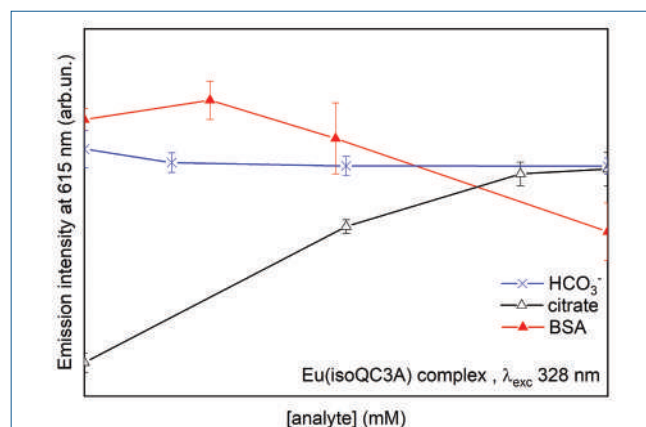
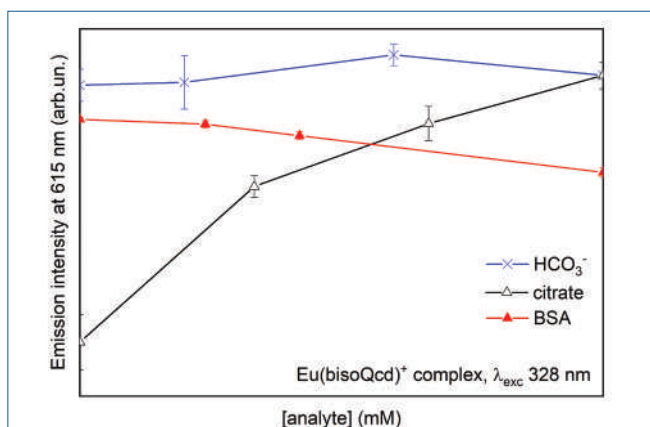


Fig. 5 - Evolution of the Eu(III) emission intensity upon titration (in the presence of interfering species) of (left) Eu(*biso*Qcd) and (right) Eu(*iso*QC3A) with:  $\text{HCO}_3^-$  (experiment 1, blue line, crosses, 0-25 mM  $\text{HCO}_3^-$  concentration range; 0.4 mM BSA and 0.3 mM citrate as interferents); BSA (experiment 2, red line, triangle, 0-0.4 mM BSA concentration range; 25 mM  $\text{HCO}_3^-$  and 0.3 mM citrate as interferents) and citrate (experiment 3, black line, open triangle, 0-0.3 mM citrate concentration range; 25 mM  $\text{HCO}_3^-$  and 0.4 mM BSA as interferents). The concentration of the complex was 80  $\mu\text{M}$

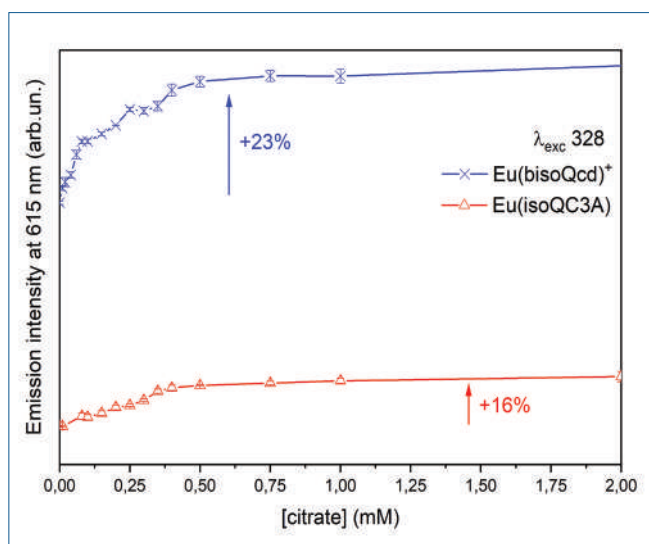


Fig. 6 - Evolution of the Eu(III) emission intensity upon titration (in simulated extracellular fluid) of *Eu(bisoQcd)* and *Eu(isoQC3A)* with citrate. The matrix contains BSA (0.4 mM),  $\text{HCO}_3^-$  (28 mM),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (1.3 mM), L-lactate (2.3 mM) and  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (0.6 mM). The concentration of the complexes was  $80 \mu\text{M}$

## Luminescence determination of citrate in complex matrix

Despite the similar affinity of both Eu(III) complexes towards the three analytes ( $\text{HCO}_3^-$ , BSA and citrate), one could expect a higher sensitivity towards the analyte (citrate) which causes the largest increase of the quantum yield once it interacts with the complex. Driven by this conviction, four titration experiments were done, simulating a real interstitial extracellular fluid with respect to its main constituents. The evolution of the Eu(III) luminescence emission upon titration with each analyte in presence of the respective other two constituents (at their concentrations in extracellular fluid) is reported in Fig. 5. A good selectivity of the optical response towards citrate is observed in the case of the *Eu(bisoQcd)* complex. No significant changes of the luminescence intensity are recorded during the titration when BSA and  $\text{HCO}_3^-$  are added (experiments 1 and 2). On the other hand, a significant increase of the luminescence (around 30%, experiment 3) is detected upon addition of citrate, up to its extracellular concentration. Similar conclusions can be drawn in the case of *Eu(isoQC3A)* (Fig. 5): the total increase of the luminescence due to the presence of citrate is around 25%. In another ex-

periment (Fig. 6), an even more complex matrix was used, to further highlight the capabilities of our Eu(III) probes for citrate determination. Here, citrate was added to a matrix containing all the main analytes present in an extracellular fluid (L-lactate, sulfate, hydrogen phosphate, BSA and  $\text{HCO}_3^-$  at their related concentrations). Also, in this case for both complexes, the luminescence intensity increases upon addition of citrate, 23% and 16% for *Eu(bisoQcd)* and *Eu(isoQC3A)*, respectively (Fig. 6). It is obvious from Fig. 6 that citrate can be determined quantitatively with both complexes in complex matrices up to concentrations of  $500 \mu\text{M}$ .

## Conclusions

The isoquinoline-based complexes *Eu(bisoQcd)* and *Eu(isoQC3A)* have proved to be excellent probes for the optical detection of citrate anions in complex matrix, such as interstitial extracellular fluid. They show good solubility and thermodynamic stability in water and a high selectivity of the optical response towards the citrate anion. In the case of *Eu(bisoQcd)* complex, a total increase of around 30% of the Eu(III) luminescence intensity at 615 nm was detected when the extracellular concentration of citrate is reached in a complex matrix containing  $\text{HCO}_3^-$  and BSA, as main interfering analytes. This increase is still as high as at 23% when all major constituents of interstitial extracellular fluid are present ( $\text{HCO}_3^-$ , BSA, L-lactate, hydrogen phosphate and sulfate). Despite the similar affinities of both Eu(III) complexes towards  $\text{HCO}_3^-$ , BSA and citrate, the selective optical response towards the latter analyte can be explained by considering the highest Eu(III) luminescence quantum yield of the corresponding adduct. Further application can foresee the development of an analytical method to measure the citrate level in interstitial extracellular fluid both in normal condition (0.1–0.3 mM of citrate) and in samples where the citrate concentration is altered (above 0.3 mM).

## Acknowledgments

This project is the result of collaboration between different authors: Chiara De Rosa, Fabio Piccinelli, Andrea Melchior, Martina Sanadar, Marilena Tolazzi



and Axel Duerkop. The author thanks the Supervisor prof. Melchior (University of Udine, Italy), prof. Piccinelli (University of Verona, Italy) for the collaboration and PRIN (Progetti di Ricerca di Rilevante Interesse Nazionale) project "CHIRALAB", grant no. 20172M3K5N, for the received funds.

## REFERENCES

- [1] J.-C.G. Bünzli, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 2729.
- [2] P.A. Tanner, L. Zhou *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2018, **47**, 5234.
- [3] J.I. Bruce, R.S. Dickins *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 9674.
- [4] F. Piccinelli, A. Melchior *et al.*, *Polyhedron*, 2013, **57**, 30.
- [5] F. Piccinelli, M. Bettinelli *et al.*, *Dalton Trans.*, 2015, **44**, 182.
- [6] F. Piccinelli, M. Leonzio *et al.*, *Dalton Trans.*, 2016, **45**, 3310.
- [7] M. Leonzio, A. Melchior *et al.*, *New J. Chem.*, 2018, **42**, 7931.
- [8] C. De Rosa, A. Melchior *et al.*, *Inorg. Chem.*, 2020, **59**, 12564.
- [9] F. Piccinelli, C. De Rosa *et al.*, *Dalton Trans.*, 2019, **48**, 1202.
- [10] A.V. Rayer, K.Z. Sumon *et al.*, *J. Chem. Eng. Data*, 2014, **59**, 3805.
- [11] R.S. Hosmane, J.F. Liebman, *Struct. Chem.*, 2009, **20**, 693.
- [12] H. Kitano, Y. Onishi, *et al.*, *Radiochim. Acta*, 2006, **94**, 541.
- [13] P. Polese, M. Tolazzi *et al.*, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2018, **134**, 1317.

### Complessi di Eu(III) luminescenti come sensori per le biomolecole

In questo progetto si è seguito un approccio multidisciplinare per la progettazione e la caratterizzazione di nuovi complessi di europio(III) basati sulla struttura di base chirale costituita dal frammento 1,2-diamminocicloesano. Tali complessi sono stati applicati per la rilevazione di importanti bioanaliti presenti nel liquido extracellulare, quali bicarbonato, albumina e citrato.

NUOVA  
ENERGIA PER LA  
TUA AZIENDA

 **AGICOM** S.r.l.  
CONCESSIONARIA DI PUBBLICITÀ PER QUESTA RIVISTA  
[www.agicom.it](http://www.agicom.it)





## LA TERAPIA FOTODINAMICA IN COSTANTE EVOLUZIONE: NUOVE PROMETTENTI PORFIRINE

*La famiglia delle porfirine e dei loro derivati comprende la maggior parte dei PS e in letteratura sono molti gli studi sulla sintesi e l'attività di nuovi derivati porfirinici, volti al miglioramento delle caratteristiche chimico-fisiche e/o di attività. Qui presentiamo due serie di alchil piridilporfirine tetra cationiche. I composti sono stati caratterizzati chimicamente e la loro stabilità alla luce e la produzione di ossigeno singoletto è stata determinata. Per individuare una possibile relazione tra l'attività fotodinamica e la lunghezza della catena alchilica, sono stati valutati gli effetti sulla vitalità cellulare e l'assorbimento cellulare su specifiche linee cellulari tumorali.*

La terapia fotodinamica (PDT) è una forma moderna e non invasiva di trattamento terapeutico in ambito antimicrobico e antitumorale alternativa o adiuvante alle terapie oncologiche per il trattamento di numerosi tumori come quelli dell'esofago, del polmone, della laringe, della cervice uterina, della pelle, dell'occhio, della testa e del collo [1, 2].

Il protocollo generale della PDT prevede l'impiego di un composto fotosensibile (fotosensibilizzante o PS), di una luce con lunghezza d'onda adatta allo specifico fotosensibilizzante e di ossigeno molecolare. Nessuna delle tre componenti è individualmente tossica, ma la loro azione combinata dà luogo a una serie di reazioni iniziate dalla luce che portano alla generazione di specie radicaliche dell'ossigeno (ROS) in grado di produrre danni irreversibili alle cellule che possono causarne la loro morte (Fig. 1).

La tipologia di morte cellulare indotta da PDT dipende dalle proprietà del PS, dalla dose di luce e dalla quantità di ossigeno presente a livello tissutale. La se-

lettività del trattamento è associata all'accumulo preferenziale del PS nel tessuto neoplastico e dall'irraggiamento della sola area tumorale [3, 4] che, inoltre, presenta numerosi vantaggi, compresa l'assenza di farmacoresistenza e la scarsa invasività, rendendolo pressoché privo di effetti collaterali [5]. La terapia fotodinamica combinata con chemio-, radio- e immunoterapia ha prodotto un aumento delle prestazioni terapeutiche rispetto ai singoli trattamenti, come riportato da diversi

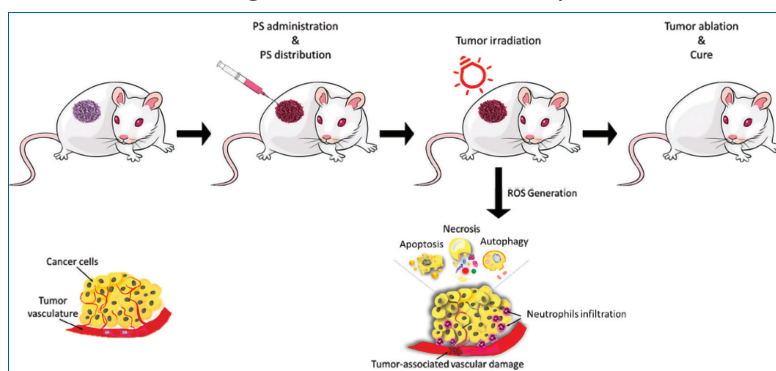


Fig. 1 - Le principali fasi del trattamento fotodinamico e le più comuni modalità di morte cellulare indotte da PDT



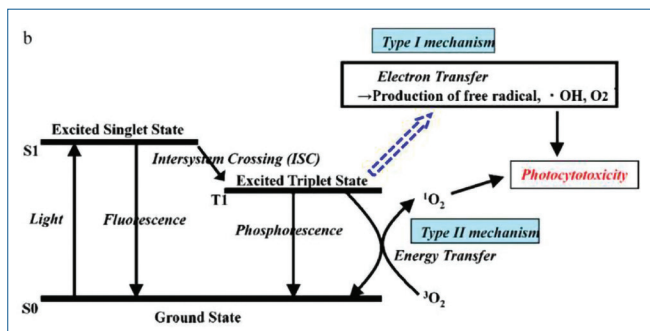


Fig. 2 - Diagramma di Jablonsky e la generazione delle specie reattive dell'ossigeno

studi clinici [2]. Il meccanismo d'azione della PDT coinvolge i processi energetici mostrati in Fig. 2. Al buio, le molecole colorate si trovano nello stato elettronico fondamentale ( $S_0$ ) e, stimolate con una luce di appropriata lunghezza d'onda, passano allo stato eccitato di singoletto ( $S_1$ ). Questo stato eccitato ha vita breve e le molecole tornano allo stato fondamentale emettendo luce per fluorescenza; nel caso specifico delle molecole che possono funzionare come fotosensibilizzanti, il PS non ritorna allo stato fondamentale ma si porta su uno stato di tripletto ( $T_1$ ), attraverso il processo chiamato conversione intersistemica. Dallo stato  $T_1$  il PS può tornare allo stato  $S_0$  emettendo fosforescenza o trasferendo energia a una molecola di ossigeno producendo ROS che causano morte cellulare [4]. Si generano infatti intermedi reattivi dannosi per le cellule come radicali idrossilici e perossido d'idrogeno o l'ossigeno singoletto ( $^1O_2$ ).

I PS impiegati nella terapia fotodinamica appartengono principalmente alla classe delle porfirine, pigmenti colorati che si trovano in natura come composti biologicamente attivi negli organismi viventi dove svolgono importanti ruoli nel metabolismo.

Le porfirine sono una classe numerosissima di mole-

cole costituite da un sistema aromatico formato da quattro anelli eterociclici di pirrolo collegati tramite ponti di metene (Fig. 3).

La grande varietà delle porfirine, e la capacità di dare luogo a conversione intersistemica nello stato eccitato di tripletto per il loro uso in applicazioni terapeutiche è dovuta - almeno in parte - dalla pleiade di ioni metallici che si legano al centro dell'anello [6, 7]. Sono anche importanti i sostituenti sull'esterno dell'anello [8, 9]. Un buon fotosensibilizzante non deve degradarsi sotto illuminazione, deve produrre rapidamente l'ossigeno singoletto e deve essere assorbito dalle cellule tumorali e - soprattutto - deve avere attività fotodinamica.

La presenza o meno di un atomo di zinco al centro della porfirina e di pendagli differenti (Fig. 4) all'esterno del ciclo conferiscono una diversa resistenza alla fotodegradazione e una diversa capacità di produrre ossigeno singoletto. Ad esempio, nelle molecole illustrate in figura la presenza dell'atomo di zinco rende i PS maggiormente stabili alla luce dei loro corrispettivi privi di metallo centrale. La lunghezza del pendaglio R sul ciclo esterno è invece inversamente proporzionale alla fotostabilità. Più lunga la catena, più si degrada la molecola sotto illuminazione. Anche nella produzione della molecola di ossigeno singoletto la presenza del metallo centrale migliora le prestazioni della porfirina [10] men-

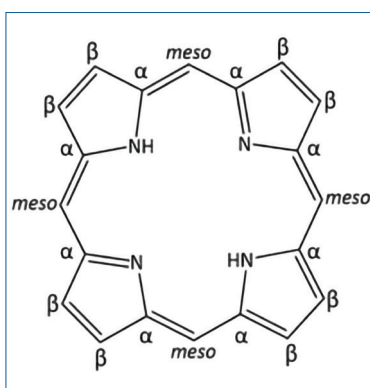


Fig. 3 - Nucleo base della struttura delle porfirine con identificazione dei diversi atomi di carbonio

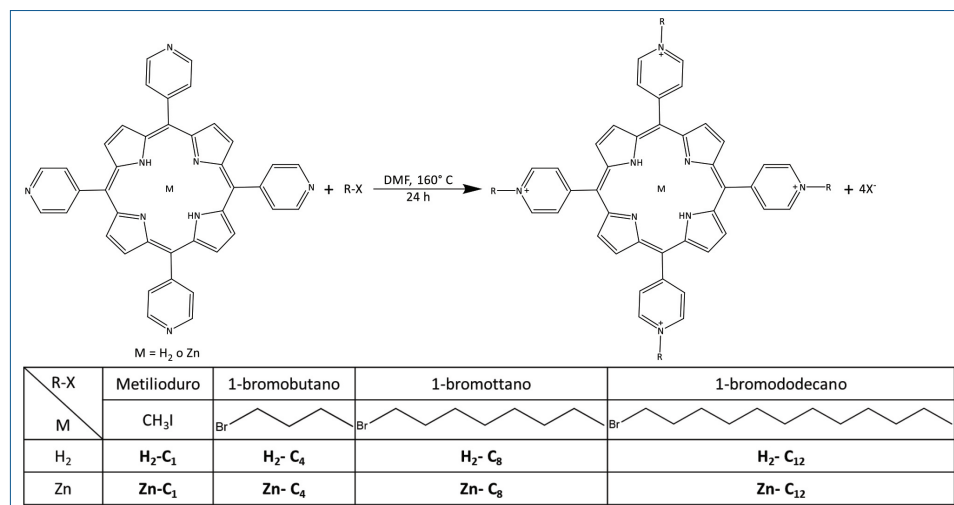


Fig. 4 - Schema riportante la sintesi e la struttura delle porfirine sostituite con catene alifatiche di diversa lunghezza

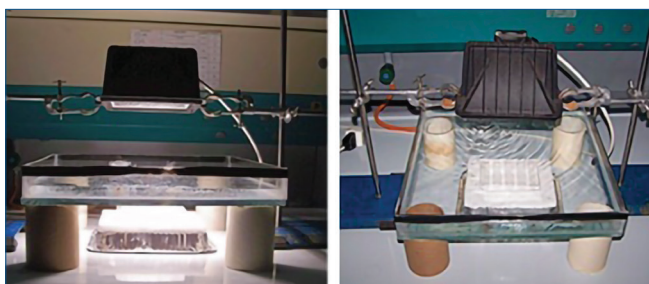


Fig. 5 - Apparato per il test MTT di fototossicità costituito da lampada alogena da 500 W e sistema di raffreddamento ad acqua corrente

tre l'effetto dei pendagli migliora la produzione di ROS con l'aumentare della lunghezza della catena. È fondamentale verificare l'attività fotodinamica dei vari fotosensibilizzanti, che viene ottenuta mediante un saggio sulla vitalità delle cellule tumorali con un semplice apparato illustrato in Fig. 5. Il saggio è molto semplice: l'apparato enzimatico delle cellule vitali è in grado di ridurre la molecola di MTT (3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltrazolio) in un composto colorato in violetto. Questa riduzione enzimatica è, invece, assente nelle cellule non vitali. Il test MTT viene effettuato su più di una linea cellulare tumorale - nel caso specifico la linea HCT116 di carcinoma colonrettale e la MCF7 di adenocarcinoma mammario - per stabilire la fototossicità del fotosensibilizzante. Nel caso specifico delle porfirine oggetto dello studio, queste non hanno mostrato alcuna tossicità al buio e la linea HCT116 è risultata più resistente al trattamento fotodinamico rispetto alla MCF7. Inoltre, la presenza dello Zn nella porfirina aumenta di circa dieci volte l'attività fotodinamica rispetto alla molecola priva di metallo, come riportato in letteratura per altre porfirine in cui la presenza dello Zn aumenta il tempo di vita del tripletto [11, 12]. L'effetto dei pendagli è invece massimo quando questi sono formati da 8 atomi di carbonio, suggerendo che questa lunghezza garantisca una maggiore penetrazione cellulare.

In conclusione, tanta strada è stata fatta per capire le correlazioni fra attività fotodinamica e proprietà chimico-fisiche e fotochimiche dei fotosensibilizzanti, ma tanta ne rimane ancora da percorrere per chiarire le modalità di azione biologiche e rendere questa terapia largamente applicabile [13, 14].

## BIBLIOGRAFIA

- [1] X. Zhao, J. Liu *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2021, **50**, 4185, DOI: [10.1039/d0cs00173b](https://doi.org/10.1039/d0cs00173b).
- [2] Q. Zhang, L. Li, *J. Buon.*, 2018, **23**, 561.
- [3] S. Kwiatkowski, B. Knap *et al.*, *Biomed. Pharmacother.*, 2018, **106**, 1098, DOI: [10.1016/j.biopha.2018.07.049](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.049).
- [4] S. Pervaiz, *Faseb. J.*, 2001, **15**, 612-617, DOI: [10.1096/fj.00-0555rev](https://doi.org/10.1096/fj.00-0555rev).
- [5] M. Lan, S. Zhao *et al.*, *Adv. Healthc. Mater.*, 2019, **8**, e1900132, DOI: [10.1002/adhm.201900132](https://doi.org/10.1002/adhm.201900132).
- [6] K. Norvaisa, M. Kielmann, M.O. Senge, *Chembiochem*, 2020, **21**, 1793, DOI: [10.1002/cbic.202000067](https://doi.org/10.1002/cbic.202000067).
- [7] N. Tsolekile, S. Nelana, O.S. Oluwafemi, *Molecules*, 2019, **24**, DOI: [10.3390/molecules24142669](https://doi.org/10.3390/molecules24142669).
- [8] J. Kou, D. Dou, L. Yang, *Oncotarget*, 2017, **8**, 81591, DOI: [10.18632/oncotarget.20189](https://doi.org/10.18632/oncotarget.20189).
- [9] F. Heinemann, J. Karges, G. Gasser, *Acc. Chem. Res.*, 2017, **50**, 2727, DOI: [10.1021/acs.accounts.7b00180](https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00180).
- [10] D. Ouyang, S. Inoue *et al.*, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2016, **20**, 813, DOI: [10.1142/s1088424616500991](https://doi.org/10.1142/s1088424616500991).
- [11] C. Pavani, A.F. Uchoa *et al.*, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2009, **8**, 233, DOI: [10.1039/b810313e](https://doi.org/10.1039/b810313e).
- [12] D.A. Al-Mutairi, J.D. Craik *et al.*, *Free Radic. Res.*, 2006, **40**, 477, DOI: [10.1080/10715760600577849](https://doi.org/10.1080/10715760600577849).
- [13] S. Banfi, E. Caruso *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 3293, DOI: [10.1021/jm050997m](https://doi.org/10.1021/jm050997m).
- [14] E. Caruso, M. Gariboldi *et al.*, *J. Photochem. Photobiol. B*, 2017, **167**, 269, DOI: [10.1016/j.jphotobiol.2017.01.012](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.01.012).

### Constantly Evolving Photodynamic Therapy: New Promising Porphyrins

The family of porphyrins and their derivatives encompass most PSs and studies concerning the synthesis and activity of new porphyrin derivatives, aiming the improvement of chemical-physical or activity characteristics, are abundant in the scientific literature. In this study, two series of tetra cationic alkyl pyridylporphyrins were synthesized. The compounds were fully chemically characterized, their light stability and singlet oxygen production determined. To define a possible relationship between the photodynamic activity and the length of the alkyl chain, the effects on cell viability and cellular uptake were also evaluated on a panel of tumor cell lines.

# Change is here

ChemPubSoc Europe has transformed into Chemistry Europe.



## Our mission is

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

We represent 16 European chemical societies and support their members at every stage of their careers as they strive to solve the challenges that impact humankind. We value integrity, openness, diversity, cooperation and freedom of thought.

## Chemistry Europe

- 16 chemical societies
- From 15 European countries
- Who co-own 16 scholarly journals
- And represent over 75,000 chemists
- With 109 Fellows recognized for excellence in chemistry
- 13 million downloads in 2019
- 9,800 articles published in 2019

[www.chemistry-europe.org](http://www.chemistry-europe.org)

Batteries & Supercaps

ChemBioChem

ChemCatChem

ChemElectroChem

ChemistryOpen

Chemistry–Methods

ChemistrySelect

ChemMedChem

ChemPhotoChem

ChemPhysChem

ChemPlusChem

ChemSusChem

ChemSystemsChem



Marco Taddia

Gruppo Nazionale di Fondamenti e Storia della Chimica  
marco.taddia@unibo.it

## LE ONDE DA NOBEL DI JAROSLAV HEYROVSKÝ

*Cent'anni fa, a Praga, nasceva la polarografia per opera di Heyrovský. Si impose rapidamente come tecnica elettrochimica di analisi e dominò a lungo il campo, non solo per la determinazione di specie metalliche ma anche organiche. Sviluppi successivi ne ampliarono le applicazioni a studi teorici.*

**S**i sa che il ritratto fotografico di un personaggio può essere rivelatore oltre che dell'indole del protagonista, anche dell'ambiente in cui è vissuto e dell'opera compiuta. Gli scienziati non fanno eccezione e quello del cecoslovacco Jaroslav Heyrovský (Praga, 1890-1967), Nobel per la Chimica 1959, è forse **un esempio calzante**. Lo sguardo severo e determinato, ma nel contempo mite, dello studioso di vaglia, vissuto in un periodo oscuro della storia del proprio Paese, fa sì che l'osservatore si aspetti di incontrare un fine e metodico



Jaroslav Heyrovský (1890-1967)

indagatore della materia che lavorava in condizioni non facili. Il nome di Heyrovský è ben noto anche in Italia, specialmente agli elettrochimici e ai chimici analitici cresciuti scientificamente in Scuole i cui fondatori avevano una speciale familiarità con i metodi polarografici di analisi. In questo breve articolo, dopo un conciso profilo dello scienziato, si ripercorreranno le fasi principali della scoperta, la sua introduzione in Italia e il suo sviluppo.

### Breve profilo di Jaroslav Heyrovský

La biografia più completa, insieme all'elenco dei lavori, è forse quella riportata dal giornale della Royal Society, di cui era Fellow [1] anche se non mancano resoconti altrettanto utili per avere un quadro completo della sua figura [2-4]. Si sa che terminata la scuola

primaria, il giovane Heyrovský, figlio di un professore universitario di Diritto Romano, venne iscritto nel 1901 alla scuola secondaria ove mostrò particolare interesse per la matematica e la fisica. Superò la maturità nel 1909 e si immatricolò presso la facoltà filosofica dell'Università praghese. Durante il primo anno seguì corsi di chimica, fisica e matematica, avendo come insegnanti Brauner, Závíška e Kučera. Successivamente ebbe dal padre il permesso di continuare gli studi a Londra presso l'University College. Per quanto riguarda la chimica seguì le lezioni di William Ramsay e di William C.Mc. Lewis. Nel

1913 ottenne a Londra il titolo di B.Sc. In quell'anno a Ramsay subentrò F.G. Donnan, il chimico fisico che lo indirizzò verso l'elettrochimica. Heyrovský iniziò a collaborare con lui, dedicandosi al problema della determinazione del potenziale elettrodico dell'alluminio. Per contrastare il fenomeno della passivazione, fu Donnan che gli suggerì di ricorrere ad un amalgama diluito del metallo, facendolo fluire lentamente da un capillare. Il giovane, da quell'esperienza, si rese conto delle potenzialità degli elettrodi costituiti da un metallo allo stato liquido in grado di rinnovarsi continuamente. Rientrato a Praga a causa della guerra, fu associato all'Università e continuò le ricerche londinesi. Fece il servizio militare e, al ritorno, sostenne l'esame per il Ph.D., che conseguì nel settembre 1918. Intanto si applicò ad un problema che gli aveva sottoposto il



fisico Kučera, ossia la misurazione delle curve elettrocapillari. Fu durante questi studi che procedette a determinare il 'potenziale di deposizione' di alcuni ioni metallici. La svolta si verificò quando volle misurare la corrente che fluiva attraverso la soluzione. Ottenne in prestito un galvanometro e un potenziometro da Závíska, allestì una cella contenente la soluzione in cui sgocciolava il mercurio che fuoriusciva da un capillare, nel fondo pose del mercurio che fungeva da anodo e misurò la corrente che fluiva tra i due elettrodi in funzione del voltaggio applicato, dopo aver espulso l'ossigeno dalla soluzione (Fig. 1). Il catodo di mercurio, ritardando la scarica degli ioni idrogeno a causa della sovratensione, gli permetteva di ampliare la finestra di potenziale, cosicché poté misurare i 'potenziali di deposizione' di diversi metalli alcalini.

Nasceva così la polarografia [1, 3] e il suo scopritore ne riferì prima (1922) nella sua lingua [5], poi in inglese (1923) [6]. Qui troviamo i risultati delle misurazioni elettrocapillari confrontate con il primo polarogramma. Il termine polarografia venne introdotto nel 1925 da Heyrovský e Shikata [7]. Il termine 'onda' deriva dal fatto che, in corrispondenza della scarica dello ione sul catodo, la curva s'impenna e poi raggiunge un 'plateau' perché il processo, nella soluzione in stato di quiete, è governato dalla diffusione. L'altezza dell'onda o gradino, è proporzionale alla concentrazione dello ione, mentre la sua posizione (potenziale di semionda) dipende dal potenziale elettrochimico dello ione stesso.

### La polarografia in Italia

Nel 1927, durante un soggiorno a Praga, Arturo Miolati (Mantova, 1869 - Roma, 1956), all'epoca professore di Chimica generale a Padova, prese contatto con Heyrovský. Tornato in Italia, fece acquistare uno dei primi polarografi e affidò al suo allievo Giovanni Semerano (Palmi, 1907 - Roma, 2003) una **tesi sull'argomento**. Fu il seme che fece germogliare in lui un vera e propria passione per questa tecnica e che lo portò a pubblicare la prima monografia ad essa dedicata [8]. Recatosi anche lui a Praga vi compì ricerche i cui risultati pubblicò in collaborazione con Ilkovič. Proseguì poi la sua formazione in Germania e a Londra. Nel 1938 vinse il posto di professore straordinario di

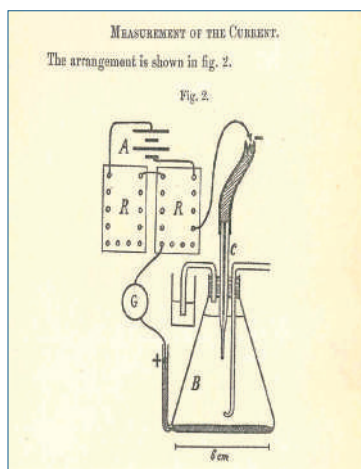


Fig. 1 - Apparato polarografico di Heyrovský (da [6], 1967)

chimica-fisica e fu chiamato a dirigere l'omonimo Istituto di Padova. Fu in questa sede che sviluppò una propria Scuola di Polarografia. Nel 1947 fondò il Centro di Polarografia del CNR curando, sotto la sua egida, la *Bibliografia polarografica (1922-1948)*. Gli allievi di Semerano, che nel 1961 si spostò a Bologna, si sparsero per l'Italia promuovendo nelle diverse sedi i **vantaggi della nuova tecnica**.

### Sviluppi

Dai tempi di Heyrovský molta strada è stata fatta e sono nate altre versioni della polarografia, come quella in corrente alternata ed oscillografica, ad onda quadra, differenziale ad impulsi, ciclica ecc. La versione che presenta la maggior sensibilità è quella di ridissoluzione anodica (ASV). Elettrodi di carbone vetroso, metallici e microelettrodi hanno poi ampliato le applicazioni di un gruppo di tecniche che, oggi, hanno assunto la denominazione generale di voltammetrie, mentre 'polarografia' rimane per quella con elettrodi a goccia di mercurio. Nonostante siano attualmente disponibili tecniche di spettroscopia atomica particolarmente sensibili e selettive, alla portata anche di operatori non specializzati, si può dire che le tecniche voltammetriche di analisi non siano superate. Risultano preziose per la convalida dei metodi, mentre l'uso è facilitato dalla disponibilità di apparecchiature compatte e digitalizzate.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] J.A.V. Butler, P. Zuman, Jaroslav Heyrovský (1890-1967), *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society*, 1967, **13**, 167.
- [2] M. Heyrovský, *Reson*, 2004, **9**, 2.
- [3] J. Koryta, *J. Chem. Ed.*, 1972, **49**(3), 183.
- [4] A. Sella, *Chem. World*, 1 May 2018, <https://www.chemistryworld.com/opinion/heyrovsk%C3%BDs-drops/3008929.article>
- [5] J. Heyrovský, *Chemické Listy*, 1922, **16**, 256.
- [6] J. Heyrovský, *Phil. Mag.*, 1923, **45**, 6<sup>th</sup> series, Jan-Jun 1923, 303.
- [7] J. Heyrovský, M. Shikata, *Rec. trav. Chim.*, 1925, **44**, 496.
- [8] G. Semerano, *Il Polarografo, sua teoria e applicazioni*, Libreria Editrice A. Draghi, Padova, 1932.



a cura di Silvia Cauteruccio e Monica Civera

Dipartimento di Chimica  
Università di Milano  
silvia.cauteruccio@unimi.it  
monica.civera@unimi.it

## Valorizzazione di derivati fenolici provenienti dalla biomassa

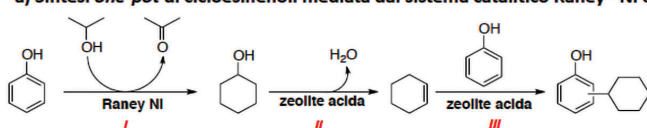
La lignina rappresenta una valida alternativa per la produzione di composti organici ad alto valore aggiunto e la sua valorizzazione è ancora oggi un argomento di ricerca molto attuale, in quanto i prodotti ottenuti dalla sua depolimerizzazione sono composti aromatici di natura fenolica (catecoli, guaiacolo e alchilfenoli) che, a loro volta, possono essere trasformati in molecole organiche più complesse. Gli alchilfenoli, ed in particolare i cicloesilfenoli, sono una famiglia di composti che trovano applicazioni come biocidi e sono utilizzati per la produzione di farmaci, resine e coloranti. La pirolisi termica o catalitica della lignina produce però piccole quantità di cicloesilfenoli, e per questo motivo è stata rivolta particolare attenzione allo sviluppo di metodologie sintetiche in grado di convertire derivati fenolici ottenuti dalla depolimerizzazione della lignina in cicloesilfenoli.

Il gruppo di J.M. Escola ha messo a punto un processo *one-pot* per la sintesi di cicloesilfenoli a partire da fenolo in presenza di alcool isopropilico mediante un sistema catalitico *tandem* formato da RANEY®Ni e una zeolite a porosità gerarchica (h-Beta) [J.M. Escola *et al.*, *Green Chem.*, 2022, DOI: [10.1039/d2gc01353c](https://doi.org/10.1039/d2gc01353c)]. Questo sistema catalitico permette di ottenere elevati gradi di conversione (64%) accanto ad un'ottima selettività (70%), grazie alla struttura e alla natura acida della zeolite

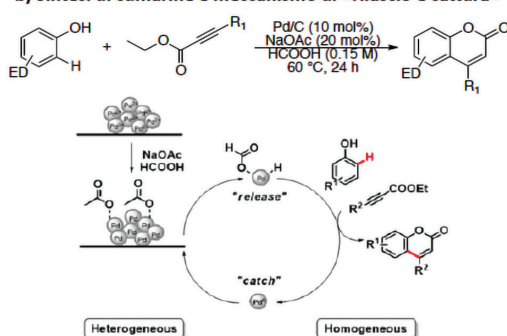
in combinazione con le caratteristiche riducenti del RANEY®Ni. La formazione del cicloesilfenolo è stata infatti razionalizzata mediante un meccanismo a tre passaggi che prevede: i) l'idrogenazione del fenolo a cicloesanololo; ii) la disidratazione del cicloesanololo a cicloesene; iii) l'alchilazione del fenolo ad opera del cicloesene a dare il cicloesilfenolo (Fig. 1a). Il primo passaggio di riduzione è promosso dal RANEY®Ni mentre i due passaggi di disidratazione e alchilazione sono catalizzati dai siti acidi di Brønsted presenti nei micropori della zeolite.

Un processo molto elegante di valorizzazione di derivati fenolici provenienti da materie prime rinnovabili è stato proposto dal gruppo di L. Vaccaro [L. Vaccaro *et al.*, *Green Chem.*, 2022, DOI: [10.1039/d2gc03579k](https://doi.org/10.1039/d2gc03579k)]. Un diverso numero di cumarine è stato ottenuto mediante una funzionalizzazione C-H di substrati fenolici elettron-ricchi ad opera di esteri alchililici promossa per la prima volta da un catalizzatore eterogeneo a base di palladio (Pd/C) in presenza di sodio acetato come co-catalizzatore basico e acido formico che agisce da agente riducente oltre ad essere anche il solvente di reazione (Fig. 1b). Il sodio acetato svolge un ruolo chiave in questa trasformazione, come confermato da analisi TEM e misure XPS in combinazione con esperimenti di *leaching*, i quali suggeriscono un meccanismo di "rilascio e cattura", nel quale lo ione acetato stabilizza la specie di Pd(0) in soluzione nella fase di rilascio ed impedisce l'aggregazione

### a) Sintesi *one-pot* di cicloesilfenoli mediata dal sistema catalitico Raney® Ni e zeolite



### b) Sintesi di cumarine e meccanismo di «rilascio e cattura»



### c) Sintesi di cumarine 8-alchil sostituite

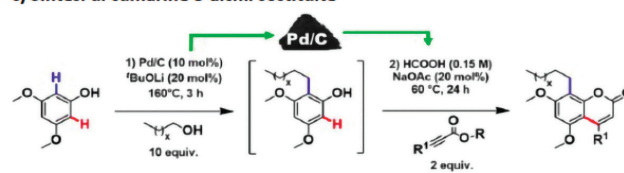
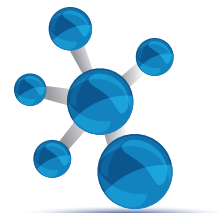


Fig. 1





nella fase di “cattura” (Fig. 1b). Nonostante la reazione sia condotta in condizioni fortemente acide, il catalizzatore eterogeneo può essere recuperato ed utilizzato fino a cinque volte senza perdita significativa di efficienza e con un *leaching* di palladio in soluzione trascurabile. La versatilità di tale procedura è stata ulteriormente dimostrata mediante la sintesi di cumarine alchilsostituite in posizione 8 attraverso una doppia funzionalizzazione *one-pot* del derivato fenolico, che prevede l’iniziale *ortho*-alchilazione del fenolo con alcool seguita dalla formazione dello scheletro cumarinico mediante la funzionalizzazione dell’intermedio fenolico alchilato ad opera di esteri alchililici (Fig. 1c).

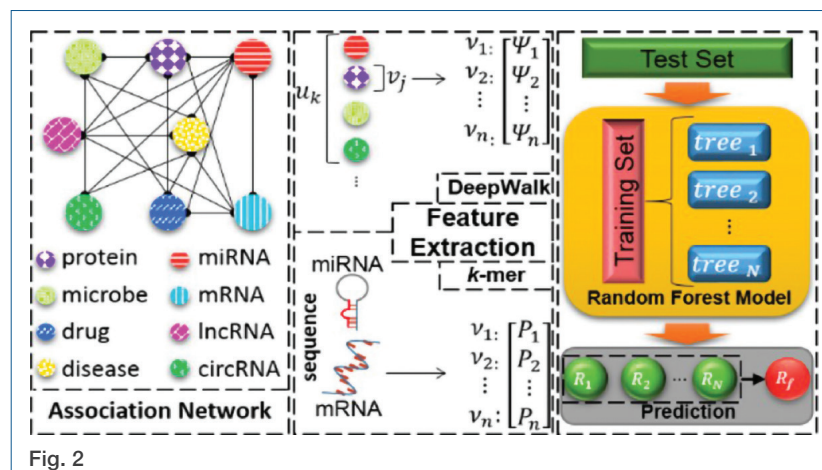
### MicroRNA: esempi di tools computazionali per la predizione di interazioni miRNA-mRNA

I microRNA (miRNA) sono piccole sequenze di RNA (formate da circa 22 nucleotidi) non codificanti coinvolti nello sviluppo di molte patologie. La disregolazione di miRNA è causa di numerose malattie, tra cui cancro, epatite e malattie cardiovascolari. I miRNA controllano l’espressione genica prendendo come obiettivo gli RNA messaggeri (mRNA), sfruttando la complementarità di sequenza. La capacità di miRNA di mirare a più mRNA rende queste molecole candidati interessanti come agenti terapeutici (sotto forma di miRNA-mimici) o come bersagli terapeutici (sotto forma di anti-miRNA). Un mimico del soppressore tumorale miRNA miR-34 ha raggiunto gli studi clinici di fase I per il trattamento del cancro, e antimir mirati al miR-122 sono utilizzati in studi di fase II per il trattamento dell’epatite [R. Rupaimoole *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2017, DOI: [10.1038/nrd.2016.246](https://doi.org/10.1038/nrd.2016.246)].

Il primo passo nello sviluppo di miRNA prevede la selezione dei candidati miRNA. Attualmente, ci sono diversi database pubblici che contengono dati genomici e proteomici di vari tessuti sani e malati. Il numero totale di miRNA umani conosciuti è in continua espansione e comprende attualmente 1917 precursori e 2654 molecole mature (miRBase database, versione 22.1). L’analisi dell’interazione miRNA-mRNA

target (MTI) è di importanza cruciale nella scoperta di nuovi candidati per i miRNA. Gli esperimenti biologici per identificare gli MTI hanno un alto tasso di falsi positivi, sono costosi e dispendiosi in termini di tempo. Dal punto di vista computazionale, molti algoritmi di previsione di MTI sono stati sviluppati, sfruttando diversi approcci, come la complementarità della sequenza, l’energia libera, l’accessibilità del sito di destinazione o lo stato di conservazione. In questo recente lavoro [L. Wong *et al.*, *ACS Omega*, 2020, DOI: [10.1021/acsomega.9b04195](https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04195)] gli autori propongono un nuovo approccio, MIPDH, basato sull’intelligenza artificiale. La particolarità del metodo sviluppato risiede nell’utilizzo di due *features* e la loro definizione. Un algoritmo *Deepwalk* applicato ad un network eterogeneo o *association network* basato su diversi tipi di associazioni tra farmaci, malattie e tipologie di biomolecole, estrae una *behavior feature*, ed un algoritmo k-mer basato su sequenze di miRNA e mRNA genera una *attribute feature*. Infine le due *features* sono combinate utilizzando un approccio *random forest* per la predizione delle interazioni MTI (Fig. 2).

Kertesz *et al.* [*Nat. Genet.*, 2007, DOI: [10.1038/ng2135](https://doi.org/10.1038/ng2135)] hanno proposto uno strumento di previsione di targets per miRNA chiamato PITA che si basa sull’accessibilità del sito di legame di mRNAs. Il programma calcola un valore di *score* per le MTI basato su una differenza di energia libera ottenuta confrontando l’energia ‘guadagnata’ dalla formazione del complesso miRNA-mRNA e il costo energetico necessario per rendere la regione di mRNA accessibile.



## VIRTCHEM: DALL'ATOMO ALL'IMPIANTO VIRTUALE

*La realtà virtuale è un nuovo strumento per l'insegnamento nelle scienze chimiche. L'Università di Milano ha, infatti, proposto il progetto internazionale VIRTICHEM "The VIRTUAL Immersive Education for CHEMistry and Chemical Engineering" promosso dall'Alleanza 4EU+ di alcuni atenei europei. Gli studenti hanno viaggiato dall'atomo e le molecole, alla reazione, fino all'impianto chimico industriale.*



I partecipanti al progetto VIRTICHEM edizione 2021/2022

La realtà virtuale e immersiva (VR) è uno strumento tecnologico che sta trovando un numero di applicazioni sempre maggiore sia per il livello tecnologico raggiunto negli ultimi anni sia per lo sviluppo di software che la utilizzano in un numero di settori via via crescente. Inoltre, la recente emergenza sanitaria ha dato un impulso decisivo nell'affiancare e, in certi casi, sostituire esperienze vissute nella vita reale con le corrispondenti simulate nel mondo virtuale. In questo contesto, si è diffuso il termine di "metaverso", che rappresenta una sorta di universo parallelo sovrapposto al mondo fisico, con il quale gli utenti possono interagire tramite dispositivi informatici in modo molto simile a quello reale. Questi strumenti hanno un grande potenziale anche nel settore della didattica delle scienze chimiche, in quanto la visualizzazione e l'interazione in un ambiente tridimensionale

consente di spiegare efficacemente concetti e situazioni che possono essere descritti o schematizzati solo grossolanamente in un approccio didattico tradizionale. Sia in Italia sia all'estero, in molti corsi di laurea di diverse università si stanno sperimentando sempre più frequentemente metodi didattici innovativi basati sull'utilizzo della realtà virtuale e su una proposta di apprendimento attivo (*active learning*), al fine di implementare il tradizionale approccio docente-centrico con un nuovo modello che prevede un ruolo primario e attivo per lo studente. I vantaggi che si possono ottenere si concretizzano in una maggiore partecipazione degli studenti e in una migliore interazione con il docente, permettendo un'efficace comprensione dei concetti, con conseguente riduzione del tempo necessario allo studio della materia. Un altro aspetto sempre apprezzato da studenti e docenti è l'internazionaliz-



zazione dei percorsi di studio con periodi di permanenza in sedi estere al fine di integrare le nozioni tecniche con quelle linguistiche, di conoscere compagni e culture di altri nazioni e di sperimentare metodi didattici innovativi.

Nello scorso anno accademico, l'Università degli Studi di Milano ha proposto un progetto internazionale di didattica innovativa con un percorso complementare e sinergico con quello delle lezioni tradizionali basato sull'utilizzo della realtà virtuale immersiva. Il programma, dal titolo "VIRTCHEM project: The VIRtual Immersive Education for CHEMistry and Chemical Engineering" ha coinvolto l'Università degli Studi di Milano, l'Università "La Sorbonne" di Parigi e l'Università "Charles" di Praga ed è stato finanziato dall'Unione Europea attraverso la 4EU+ Alliance [1]. Questa alleanza riunisce sette università europee (le università di Heidelberg, Copenhagen, Ginevra e Varsavia, oltre alle tre già citate) per rafforzare la visione europea di cooperazione e di arricchimento reciproco, sviluppando una nuova forma di cooperazione nell'insegnamento, nell'istruzione, nella ricerca e nell'amministrazione con lo scopo di portare alla creazione di un sistema universitario europeo realmente integrato.

Il corso è stato strutturato con una serie di lezioni preliminari preparatorie erogate in modalità a distanza seguite da esercitazioni in presenza con l'utilizzo di quattro diversi software di realtà virtuale, di seguito descritti. Le esercitazioni, della durata complessiva di tre settimane, sono state svolte a Milano, Parigi e Praga con la partecipazione di 10 studenti per ogni sede. Il budget messo a disposizione dall'alleanza 4EU+ ha consentito di rimborsare le spese di viaggio e di permanenza durante le tre settimane di lavoro. Inoltre, l'organizzazione in gruppi di lavoro composti da studenti provenienti dalle tre diverse sedi ha permesso di sviluppare una rete di collaborazione internazionale fra gli studenti stessi.

Il programma del corso è stato basato sull'utilizzo di programmi che permettono di visualizzare e di interagire in modo immersivo tramite visori per la realtà virtuale (VR) con atomi e molecole (Nanome [2], VEGA ZZ [3]), di effettuare degli esperimenti in un laboratorio di chimica analitica inorganica (LabSim [4]) e di simulare il funzionamento di un impianto industriale di Crude Distillation Unit (AVEVA XR [5]). Le esercitazioni proposte hanno avuto l'obiettivo di consentire agli studenti di svolgere attività non possibili nel mondo reale a causa di fattori, quali dimensioni atomiche delle esperienze, disponibilità di apparecchiature, reazioni pericolose o disponibilità di impianti chimici pericolosi, complessi, e generalmente non accessibili dal punto di vista

didattico. Il supporto teorico delle nozioni di base fornite nelle lezioni preliminari e durante le stesse attività dai docenti dei tre atenei ha garantito il raggiungimento dell'obiettivo centrale del corso, ovvero il miglioramento delle nozioni e delle conoscenze in materia chimica.

Procedendo in ordine di scala di realtà, è qui di seguito riportata una breve descrizione dei programmi utilizzati.

### Nanome

È un programma commerciale sviluppato dall'azienda statunitense Nanome Inc. che è stato progettato espressamente per funzionare con sistemi VR e, pertanto, presenta un'interfaccia utente pensata proprio per l'interazione mediante gli appositi controller. Rispetto ad altri programmi in cui l'esperienza VR è relegata alla sola visualizzazione 3D, Nanome consente un totale controllo della simulazione dall'interno dell'ambiente virtuale, dando la sensazione di essere stati miniaturizzati a livello molecolare e di poter "toccare" gli atomi. Grazie ai menu ben strutturati, è anche possibile eseguire le principali attività che si possono svolgere con un programma di modellistica molecolare convenzionale quali la misura di proprietà geometriche (distanze e angoli di torsione), la minimizzazione energetica, la visualizzazione delle traiettorie di dinamica molecolare, le simulazioni di docking e l'analisi delle proprietà interattive di un ligando (Fig. 1).

Una funzionalità sicuramente all'avanguardia dal punto di vista didattico è la possibilità di creare delle classi in cui gli studenti dotati ciascuno del proprio dispositivo VR possono partecipare in modo interattivo ad una lezione.

Ulteriori informazioni sono disponibili al sito

<https://nanome.ai/>.

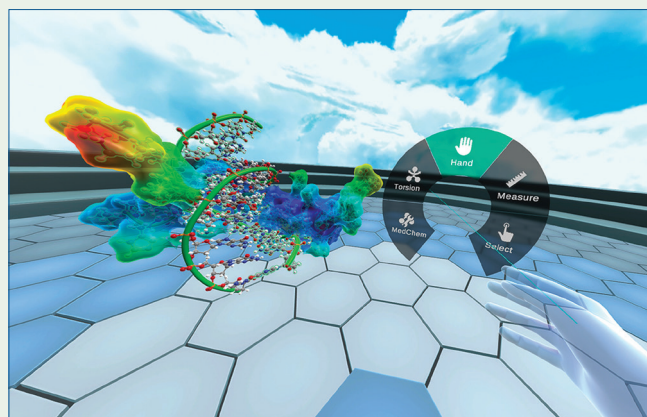


Fig. 1 - Esempio di interazione con una molecola all'interno dell'ambiente virtuale creato da Nanome. Immagine gentilmente concessa da Nanome Inc.

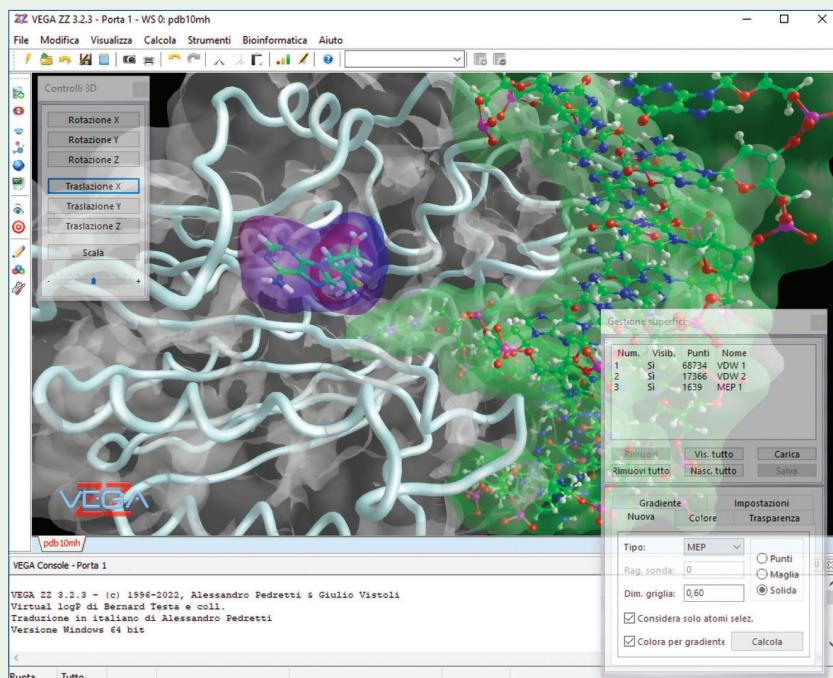


Fig. 2 - Visualizzazione del complesso fra citosina-C5-metiltransferasi, DNA e S-adenosil omocisteina (PDB ID: 10MH) con VEGA ZZ

## VEGA ZZ

È una completa suite per la modellistica molecolare sviluppata da Alessandro Pedretti e coll. Costantemente aggiornato, negli anni è diventato uno strumento molto apprezzato non solo in ambito accademico, ma anche industriale. Infatti, questo programma, completamente gratuito per uso non-commerciale, vanta più di 25.000 utenti registrati ed è utilizzato anche da aziende quali Bayer AG e Dompé Farmaceutici SpA. Per funzionare, VEGA ZZ richiede un PC con sistema operativo Windows ed è in grado di sfruttare le moderne CPU multi-core come pure le GPU per accelerare i calcoli. L'output grafico può avvenire su un canonico monitor, tuttavia sono supportati diversi dispositivi 3D tra cui tutti i visori VR basati sullo standard OpenVR, mentre l'interazione con le molecole può avvenire tramite mouse, joystick/joypad e mouse 3D (Fig. 2).

Con VEGA ZZ è possibile visualizzare le molecole con differenti modalità di rappresentazione e schemi colore, selezionare sottoinsiemi di atomi, modificare le molecole, come pure costruirle da zero con diversi strumenti integrati, manipolare librerie di molecole, eseguire calcoli di meccanica molecolare (minimizzazione, ricerca conformazionale e dinamica) e semi-empirici, fare studi di docking molecolare anche di grandi librerie di molecole. Infine, VEGA ZZ mette

a disposizione potenti strumenti per il QSAR e per la predizione della tossicità oltre che del metabolismo basati su intelligenza artificiale.

VEGA ZZ può essere scaricato gratuitamente per uso non-commerciale dal sito

<http://www.vegazz.net/>.

## LabSim

È un simulatore di laboratorio di analisi inorganica qualitativa che è stato sviluppato da Alessandro Pedretti dell'Università degli Studi di Milano per permettere agli studenti universitari e delle scuole superiori, costretti alla didattica a distanza per il lockdown, di supplire all'impossibilità di svolgere le esercitazioni di laboratorio in presenza. LabSim è un'applicazione Web 3D progettata per essere eseguita all'interno del browser per Internet e, pertanto, non richiede né hardware specifico né un sistema operativo particolare. Può quindi funzionare con smartphone,

tablet, PC e anche con tutti i visori VR supportati dalla tecnologia *A-Frame* [6] su cui si basa (Fig. 3).

Con LabSim ci si può esercitare come in un vero laboratorio di analisi chimica qualitativa inorganica, potendo svolgere attività quali la verifica della solubilità, la misura del pH, la separazione di fase mediante centrifugazione, il riscaldamento su piastra o a bagnomaria, il riconoscimento degli anioni e dei cationi, il saggio alla fiamma e, più in generale, l'analisi completa di una sostanza inorganica idrosolubile o non idrosolubile. L'interazione con l'ambiente virtuale può avvenire

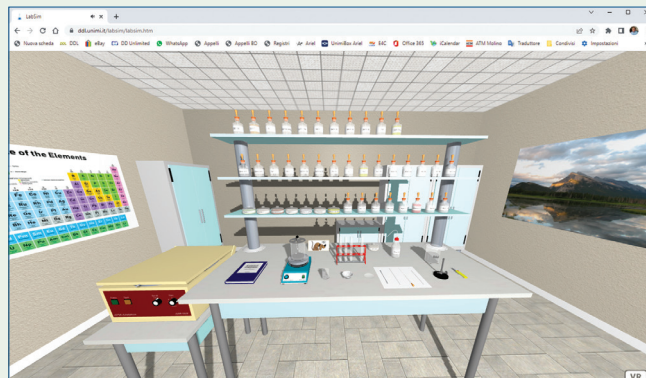


Fig. 3 - Il banco di lavoro riprodotto all'interno di LabSim dove è possibile interagire con reattivi, vetreria, e vari dispositivi (centrifuga, piastra elettrica e becco Bunsen)

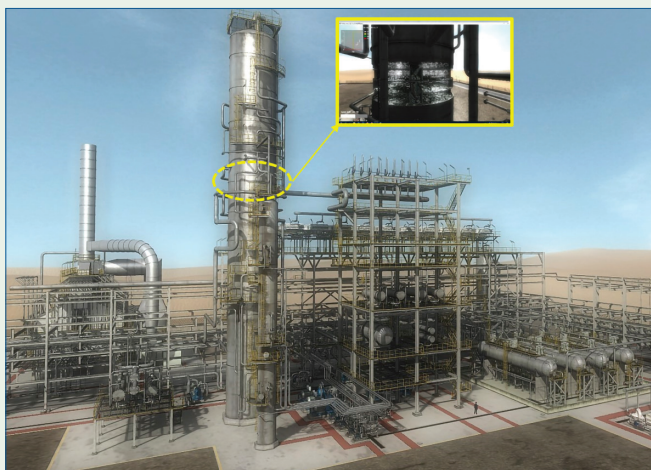


Fig. 4 - Esempio di Crude Distillation Unit (CDU) simulato da AVEVA XR

con il mouse, i controller VR e anche mediante il riconoscimento vocale. È quindi possibile impartire comandi del tipo “prendi la provetta” e “aggiungi l’acido cloridrico diluito”, dando la possibilità di avere un’esperienza di laboratorio anche a studenti con ridotte capacità motorie. Inoltre, lo studente viene guidato nelle varie esperienze dalla sintesi vocale che lo istruisce sulle corrette procedure da svolgere e da 70 tutorial video accessibili direttamente all’interno dell’ambiente 3D mediante una TV simulata. LabSim è disponibile gratuitamente al sito <https://www.ddl.unimi.it/labsim/>.

### AVEVA XR

AVEVA XR è un software prodotto dalla società Aveva (<https://www.aveva.com/>) che riproduce un intero impianto industriale di Crude Distillation Unit (CDU) in una spettacolare e molto realistica visione tridimensionale. Il programma consente non solo di visitare l’impianto, ma anche di interagire con esso in una maniera molto fedele al mondo reale sia per quanto riguarda la dettagliata visualizzazione 3D sia per la simulazione della chimica, della fisica e dei fenomeni di trasporto coinvolti (Fig. 4). Se, per esempio, si prova ad aprire o chiudere una valvola, questa azione viene sottoposta a calcoli di simulazione dinamica che trasmettono all’operatore il risultante assetto di impianto. AVEVA XR è stato progettato per il settore di *operator training*, ma, dalla collaborazione con il gruppo di ricerca dell’Università degli Studi di Milano, è stata sviluppata una versione apposita a scopo didattico. Infatti, sono state messe a punto delle esercitazioni basate sulla visita dell’impianto e sulla comprensione dei processi tramite lettura dei documenti tecnici a disposi-

zione, ovvero il *Process Flow Diagram* (PFD) e il *Pipe & Instrumentation Diagram* (PID). Gli studenti sono chiamati a consultare e ad interpretare correttamente questi documenti non solo per comprendere il processo simulato nell’ambiente virtuale ma anche per capire come sono stati stilati sulla base della struttura dell’impianto. Infine, il software prevede delle esercitazioni atte a spiegare le corrette procedure operative previste all’interno del CDU. La simulazione prevede un elevato grado di realismo anche per quanto riguarda gli aspetti relativi alla sicurezza. Infatti, gli studenti possono accedere all’impianto solo dopo avere dotato il proprio avatar dei corretti Dispositivi di Protezione Individuale (DPI), selezionati in base al tipo di esercitazione da svolgere. Infine, dopo questa operazione, è possibile scegliere tra la modalità “visita all’impianto” o “esercitazioni sul campo” sia in condizioni diurne sia in quelle notturne. Il processo CDU è organizzato nella simulazione secondo la classica struttura con serbatoi di dissalaggio (desalters), treni di scambiatori di calore, colonna di pre-fresh, fornace, colonna a piatti di distillazione principale, colonne ausiliarie di stripper, condensatori di vapore ad aria e serbatoi di stoccaggio. Sono inoltre presenti pompe di diverso tipo, motori elettrici, strumenti per la lettura di portate, pressioni, temperature, livelli.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] 4EU+ European University Alliance, <https://4euplus.eu/>
- [2] Nanome Inc., San Diego, CA, USA.
- [3] A. Pedretti, A. Mazzolari, S. Gervasoni, L. Fumagalli, G. Vistoli, *Bioinformatics*, 2021, **37**(8), 1174, DOI: [10.1093/bioinformatics/btaa774](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa774).
- [4] Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Milano, IT.
- [5] AVEVA Group Plc., Cambridge, UK.
- [6] A-Frame, <https://aframe.io/>

### VIRTCHEM: from the Atom to the Virtual Plant

Virtual reality is a new tool for teaching in chemical sciences. The University of Milan last year proposed the VIRTCHEM international project “The VIRtual Immersive Education for CHEMistry and Chemical Engineering” promoted by the 4EU+ Alliance of some European universities. The students traveled from the atom and the molecules, to the reactions, to the industrial chemical plant.



Società Chimica Italiana

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

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

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

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

### **Nuova iscrizione**

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

#### **Contatti**

##### **Sede Centrale**

Viale Liegi 48c - 00198 Roma (Italia)  
Tel +39 06 8549691/8553968  
Fax +39 06 8548734

Ufficio Soci Sig.ra Paola Fontanarosa

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

Segreteria Generale Dott.ssa Barbara Spadoni

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

Amministrazione Rag. Simone Fanfoni

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

#### **Supporto Utenti**

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

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

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

**Organo ufficiale della Società Chimica Italiana**

Anna Simonini

P.le R. Morandi, 2 - 20121 Milano

Tel. +39 345 0478088

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