STAR SYSTEM

XXXXXXXXXX

Le malattie rare

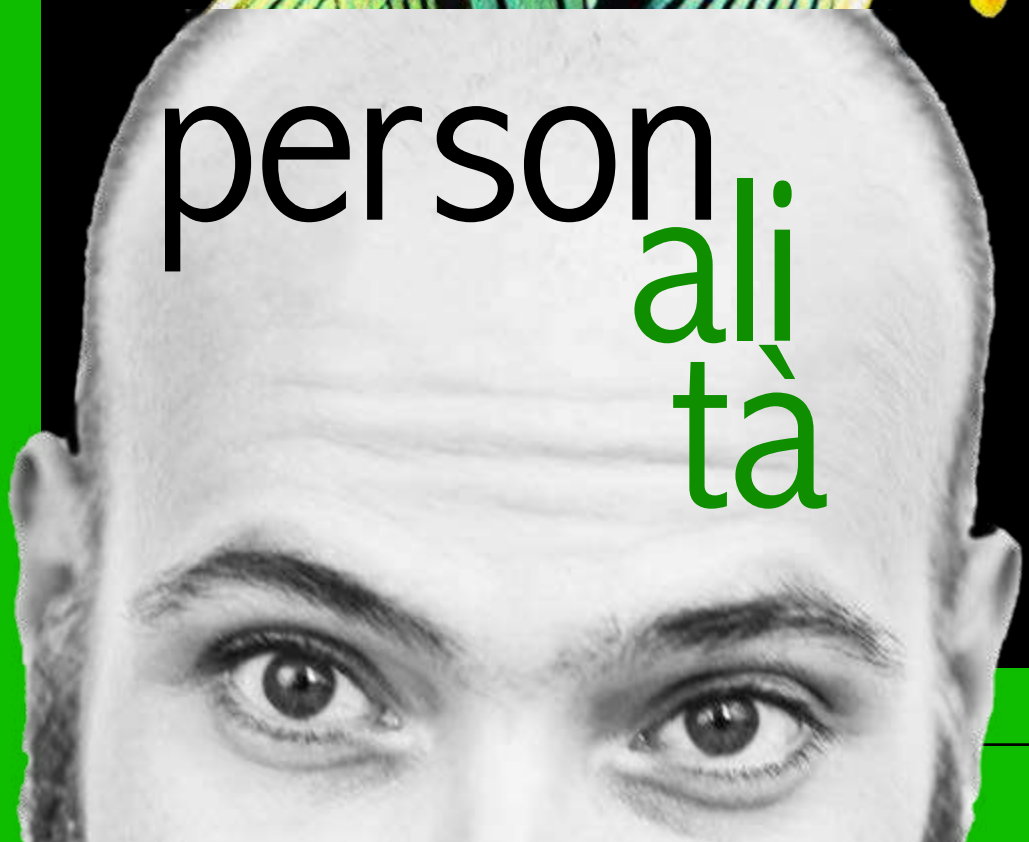
StaR

GIORNALE
PER SAPIENZA
UNIVERSITÀ
DI ROMA

#4-5

ANNO • 2022

personalità



StaR

ANNO II | N. 4-5 | 2022

Direttore responsabile Isabella Saggio

Legale rappresentante Antonella Polimeni

I saggi pubblicati sono sottoposti a revisione anonima

info: starmagazine.bbcd@uniroma1.it, isabella.saggio@uniroma1.it
web: bbcd.bio.uniroma1.it/bbcd/star-magazine-scientifico

Proprietà della testata
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Piazzale Aldo Moro 5, 00185 Roma
AUTORIZZAZIONE N. 188/2021 DEL 18 NOVEMBRE 2021

Copyright © 2022

L'OPERA è stata pubblicata con il contributo dell'Università degli Studi di Roma La Sapienza

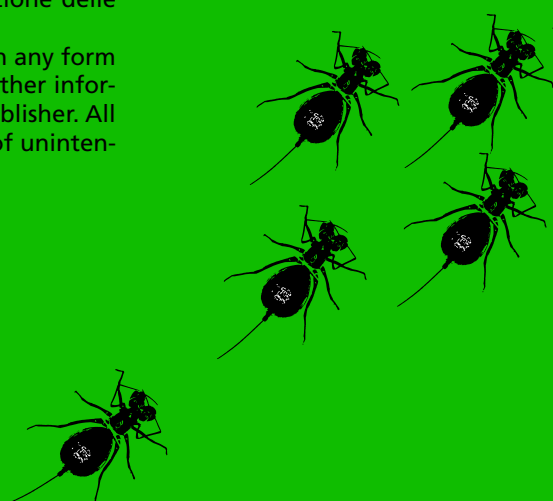
ISSN 2785-5058

Pubblicato a settembre 2022

Tutti i diritti riservati. La traduzione, l'adattamento totale o parziale, la riproduzione con qualsiasi mezzo (compresi microfilm, film, fotocopie), nonché la memorizzazione elettronica, sono riservati per tutti i Paesi. L'editore è a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare, per eventuali involontarie omissioni o inesattezze nella citazione delle fonti e/o delle foto.
All Rights Reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording or any other information storage and retrieval system, without prior permission in writing from the publisher. All eligible parties, if not previously approached, can ask directly the publisher in case of unintentional omissions or incorrect quotes of sources and/or photos

COPERTINA E INDICE: *XXXXX*

Progetto grafico Isabella Saggio
Fotografia Mattia La Torre



000 Pop StaRs
Isabella Saggio

STAR SYSTEM
000 Il tempo non esiste
di Chiara Lanzuolo
000 Interferire il male
di Michela A. Denti

000 Aggregazione che non va
di Serena Carra
000 Allearci ai virus
di Marika Pane
000 La scienza che vorremmo
di Mattia La Torre
000 Prati incantaticon **Donatella Magri, Mauro Iberite e Caterina Giovinazzo**

000 Sammy (non ho il titolo)
con Sammy Basso

000 Dentro la nostra testa
con Giorgio Manzi

MINERVA LIVE
000 Musica musica musica
con Rinaldo Gentile e Giovanni D'Alò

000 Aggregazione che non va
di Massimiliano Tomassi e Simone Martinelli

000 Savoire faire
con Donatella Carini e Francesca Pariti

000 Faire savoire
con Alberto Spalice

000 Valenti (non ho il titolo)
con Paolo Valenti

HANSEL E GRETA
000 La nostra rabbia
di Alessio Luna e Alessandra Volpe

000 Cosa pensare di noi
di Diego Parini e Mattia La Torre

000 Eccellere
con studenti SSAS

STAR INTERNATIONAL

000 The science we would like
of Mattia La Torre

Pop Stars

Chi è appassionato di moda non può non conoscere il documentario con Anna Wintour che spiega come si costruisce a Vogue la *September issue*. Gli snob diranno che c'entra Star con Anna Wintour. C'entra. Perché quel documentario racconta un portentoso esempio di lavoro organizzato intenso senza spazio per l'approssimazione. Dove le persone le personalità il personale fanno squadra cercando l'eccellenza.

Questa è la nostra di *September issue*. Abbiamo voluto incontrare le persone, le personalità, il personale della Sapienza che ne costruiscono l'eccellenza. Abbiamo cercato di guardare non solo ai grandi studiosi, ma anche ai bordi, al sottotraccia, alle eccellenze non gridate. Straordinari scambi con i ragazzi e gli scienziati coinvolti nella imminente valutazione esterna del Dipartimento *Charles Darwin*. Intriganti racconti dai responsabili amministrativi, dal cerimoniale, dal gruppo dell'Istituzione Universitaria Concerti, che garantisce meraviglie musicali dentro e ora anche fuori l'Ateneo. Ma Star non sarebbe Star se non avessimo parlato anche di ricerca e di tutti coloro che in modo circolare lavorano al miglioramento della salute delle persone. Alessandro Rosa e Silvia Di Angelantonio ci hanno aiutato a raccontare le malattie rare. E qui Sammy ci ha regalato qualche immagine dal suo brillante affrontare la vita e la progeria. Insomma -citando un refrain pop della pubblicità- questa *September issue* …ci mette le aaaali…..

PS La pop star, ça va sans dire, è Sammy, più di Jova

Isabella Saggio
Biologa presso il Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "Charles Darwin" della Sapienza Università di Roma.

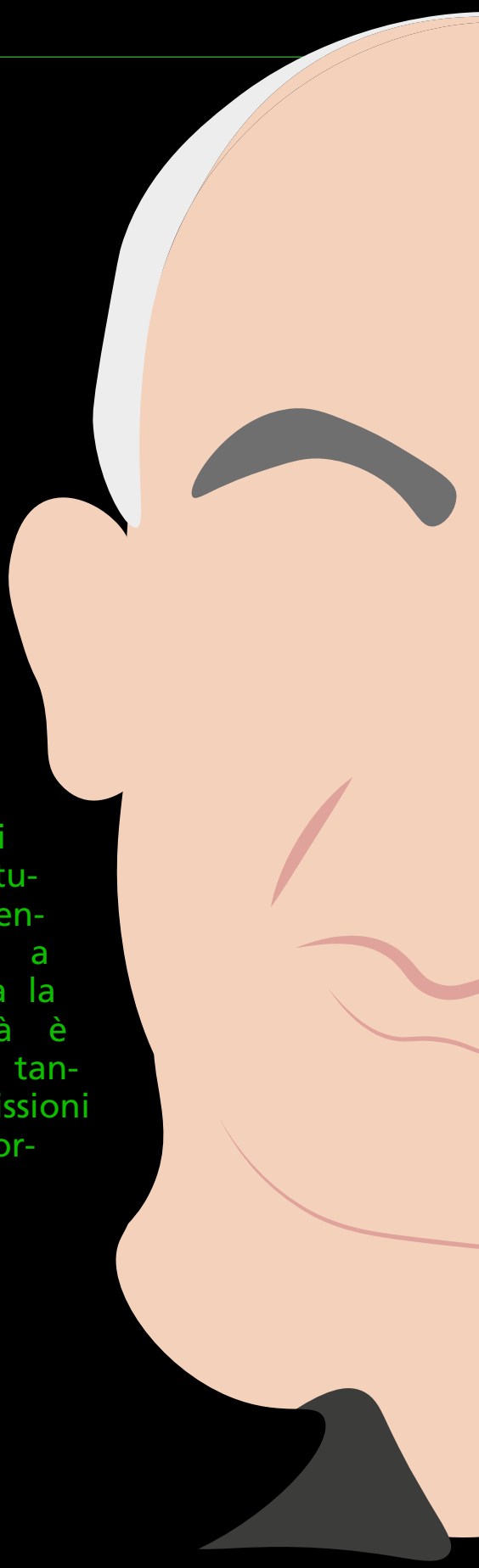
organizziamoci

intervista a Paolo Valenti
di Mattia La Torre, Diego Parini

L'amministrazione delle Università pubbliche. Ordini, fatture e pagamenti. Le amministrazioni della Sapienza, diverse ma con compiti simili. Affidarsi ad una gestione sapiente. Ne abbiamo parlato con Paolo Valenti, RAD del Dipartimento di Biologia e Biotecnologie della Sapienza, per comprendere meglio il lato amministrativo dell'università.

Cos'è un RAD, ce lo può spiegare?
Il RAD è il responsabile di tutta l'amministrazione, esclusivamente di tutti gli atti amministrativi e contabili del Dipartimento. In via esclusiva, non c'è responsabilità del direttore, dagli ordini alle fatture ai pagamenti. Tutto quello che è amministrativo la responsabilità è solo del RAD. Infatti, si chiama responsabile amministrativo delegato perché abbiamo la delega dalla direttrice generale.

Qual è la sua formazione? Come si diventa RAD?



Io ho studiato economia, poi ho fatto l'abilitazione alla professione di dottore commercialista. Ho lavorato prima in una base americana e poi sono andato nel privato. Dopodiché sono arrivato alla Sapienza nel 2008 al vecchio Biologia Cellulare dello Sviluppo. Nel 2015 sono diventato RAD, partecipando al concorso, prima ho fatto tre anni al Policlinico e al Dipartimento di Urologia e Ginecologia; infine, nel 2017 sono tornato a casa, al Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "Charles Darwin".

Quali sono i punti forti e le differenze che ha riscontrato nei dipartimenti?

Le procedure più o meno si assomigliano. L'unica differenza è la mole di ricerca che si fa: ad esempio, al Policlinico c'era un poco di Ateneo (ndr fondi erogati dagli atenei atraverso i bandi) e il resto erano tutte sperimentazioni cliniche. Qui a Biologia è tutto l'opposto. C'è poco attività commerciale, il resto è tutta attività istituzionale, quindi progetti europei, enti finanziatori, ma è tutto istituzionale. Quindi tra i due dipartimenti l'unica differenza è questa. Poi le altre procedure sono abbastanza standard. La c'erano pochi ordini mentre qui siamo sommersi di ordini, fatture e pagamenti. Invece a Matematica la particolarità è che ci sono tantissime missioni e meno ordini. Noi a Biologia abbiamo i

laboratori, cosa che negli altri Dipartimenti c'è pochissimo, o quasi niente. La ricerca fa la differenza.

Se dovessi dire aggettivo per descrivere il nostro Dipartimento, quale sarebbe?
Complesso, molto complesso.

Invece un aggettivo per il ricercatore del nostro Dipartimento?
Collaborativo.

Dal suo punto di vista, qual è la ricetta per fare il miglior dipartimento?
Ci sarebbe una ricetta sola, molto semplice. Eliminare quasi tutta la burocrazia che ci sommerge. La vita così sarebbe molto semplice, molto più facile. In primis il codice degli appalti sarebbe da semplificare. Tolte queste cose, eliminata la gran parte della burocrazia, andremo tutti in gondola.

Di che cosa il ricercatore non capisce proprio nulla?
In generale ci sono dei docenti, più che i ricercatori appunto, che forse non capiscono quanta burocrazia dobbiamo sopportare noi; quindi, siamo costretti a scaricare un po' sugli altri, ma non è colpa nostra. Ecco, infatti, la ricetta di prima, risolverebbe tutti questi problemi. Proprio la burocrazia, troppa.

Paolo Valenti, Economista e Responsabile Amministrativo Delegato del Dipartimento di Biologie e Biotecnologie della Sapienza Università di Roma

girls just want to have funds

di Annalisa De Angelis, Denise De Santana Ciaramicoli, Sara Ludovici, Giulia Donatiello, Lucia Nicastro

Il mondo della ricerca è ampio e sfaccettato. Sapienza fa ricerca e i suoi ricercatori partecipano a diversi programmi e vincono bandi di ricerca internazionali. ERC, MSCA e Global challenge sono solo alcuni degli ambiti d'azione in cui Sapienza è impegnata per dare il suo fondamentale contributo al mondo della ricerca.

Fare ricerca costa, non solo fatica, ma anche tanti soldi. L'Europa dà un grande contributo, grazie ai finanziamenti dei cosiddetti "programmi quadro": Horizon 2020 dal 2014 al 2020, e Horizon Europe dal 2021 al 2027. Si tratta di uno strumento di finanziamento della Commissione europea, tra i più alti al mondo (cir-

ca 90 miliardi di euro), dedicato alla ricerca scientifica e all'innovazione tecnologica con un diretto impatto sulla vita dei cittadini. I programmi si dividono in schemi di finanziamento con specifiche peculiarità.

Circa un terzo del budget totale di Horizon Europe è destinato al finanziamento del pilastro "Excellent Science", di cui fanno parte i programmi *European Research Council* (ERC) e *Marie Skłodowska-Curie Actions* (Msca).

ERC è l'organismo dell'Unione europea che finanzia i ricercatori più promettenti, che svolgono attività di ricerca negli Stati membri dell'Unione europea o nei Paesi associati. I bandi ERC sono incentrati su cinque schemi di finanziamento (*grant*) e la divisione si basa principalmente sull'esperienza maturata dai ricercatori dopo il dottorato. Nel 2021, Sapienza è stata al primo posto tra le host institution di Erc Advanced Grant e la prima università italiana per numero complessivo di grant Erc.

Il programma *Marie Skłodowska-Curie Actions* (Msca), che include *Msca doctoral networks*, *Msca postdocto-*

ral fellowships, Msca staff exchanges, Msca COFUND, Msca and Citizens, ha l'obiettivo di favorire l'eccellenza nella ricerca, consentendo ai ricercatori di spostarsi da un Paese ad un altro per poter sviluppare la loro carriera. Le Msca sono aperte sia al settore accademico che alle aziende. Per il bando *Msca fellowships*, verranno finanziati nove progetti Sapienza.

Nell'ambito delle sfide globali e della competitività industriale, è stato sviluppato un piano d'azione diviso in poli tematici, "*Clusters*", che rappresentano il secondo pilastro del piano Horizon Europe. I clusters sono sei: salute, cultura, sicurezza, mondo digitale, clima, cibo. Centrale è la tematica della collaborazione tra settori e discipline. Il global challenge, con i suoi 4.5 bilioni di euro, è il programma più ricco e, a seconda del tema affrontato, possono prendervi parte sia enti pubblici che privati.

I programmi dedicati all'innovazione (Future and emerging technologies, Fet in Horizon 2020, sostituito da Innovative europe in Horizon europe) finanziano, invece, tecnologie radicalmente nuove, visionarie, capaci di trasformare positivamente la vita dei cittadini, la società e l'economia. Il requisito chiave è la presenza di piccole e medie imprese che supportino l'immissione della tecnologia sul mercato.

Sapienza è presente in dieci progetti Fet, in due di questi come coordinatore.

Euratom rientra tra le competenze trasversali, sia nel programma Horizon 2020 che in Horizon europe, passando però da un budget di 208 milioni di euro a 1.38 miliardi di euro per il quinquennio 2021-25. Si tratta del programma di ricerca e formazione della Comunità europea nel campo dell'energia atomica e, in particolare, nel settore della sicurezza e protezione nucleare. Il progetto Euratom è aperto a università, centri di ricerca (pubblici e privati), grandi imprese e industrie.

Sapienza, con la sua storia, spaziando nei più diversi ambiti disciplinari e avendo a disposizioni menti brillanti tra i suoi ricercatori, merita a pieno titolo i numerosi riconosci-

menti ricevuti e di dare il suo importante contributo alla crescita della ricerca europea.

di Annalisa De Angelis, Denise De Santana Ciaramicoli, Sara Ludovici, Giulia Donatiello, Lucia Nicastro

intervista a Marco Oliverio

di Mattia La Torre e Diego Parini

Essere Direttori di un Dipartimento grande ed eterogeneo come quello di Biologia e Biotecnologie "Charles Darwin" richiede dedizione costante e una idea precisa di dove andare. In occasiona della site visit abbiamo chiesto al Direttore il presente e il futuro delle scelte

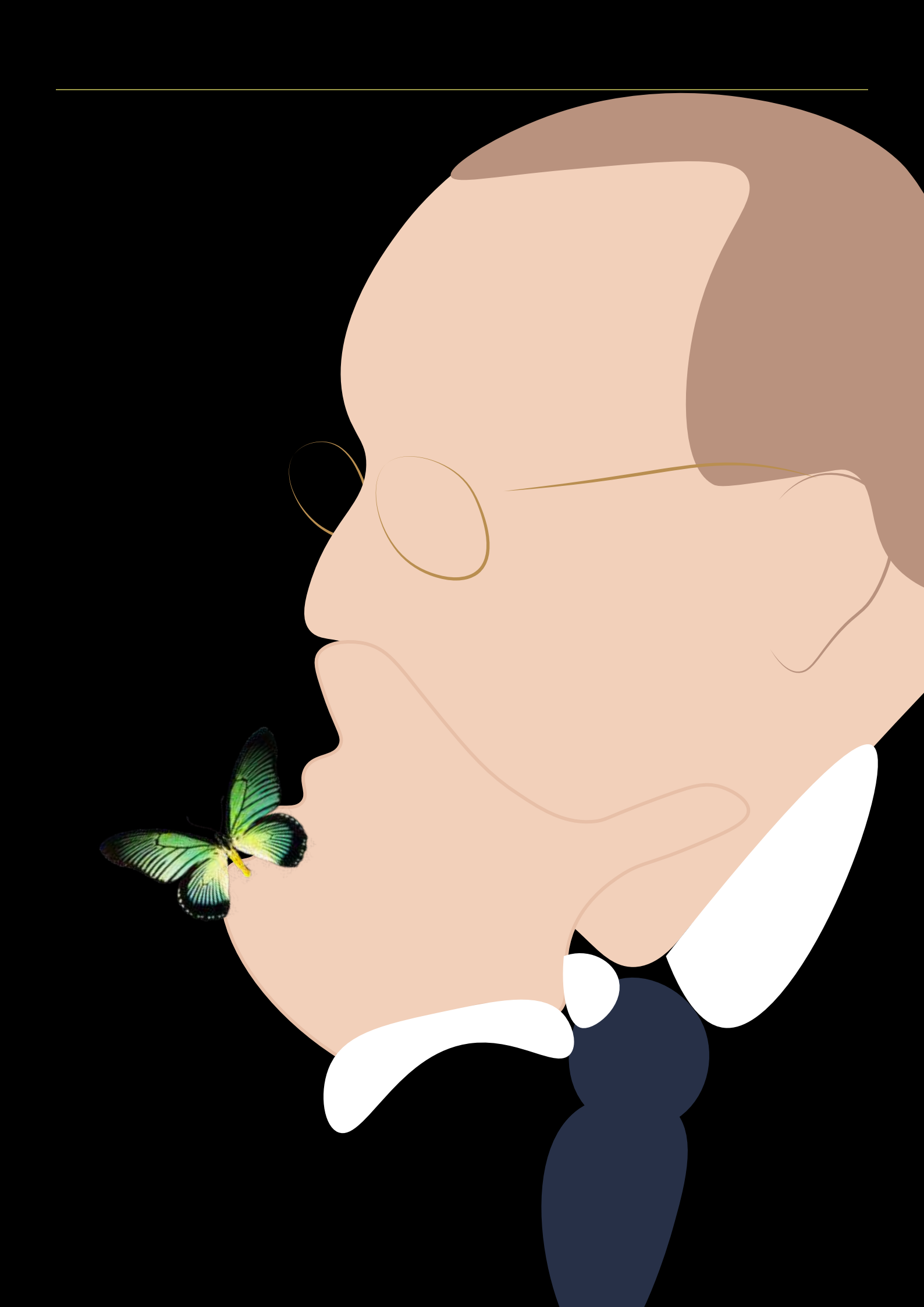
Quali sono, secondo lei, gli elementi per costruire un Dipartimento scientifico ideale?

Questa è un po' la domanda che mi sto ponendo da quando ho accettato l'incarico di Direttore. Io cerco di guardare al Dipartimento con gli occhi dei giovani, che guardano al Dipartimento come obiettivo della loro carriera. Una domanda che mi pongo è se il Dipartimento può essere allo stesso tempo, parafrasando, sia per giovani che per vecchi. Dovendo scegliere, preferirei fosse per giovani e non per vecchi – come me – che ho ancora davanti 12 anni di carriera. È possibile creare questa convivenza? Secondo me sì, si può, ma come si fa? I vecchi devono chiedersi cosa bisogna fare affinché i giovani guardino al Dipartimento come un target, come un obiettivo, e non guardino da un'altra parte. Tra le cose principali su cui soffermarci abbiamo il merito, il merito che deve essere premiato, compatibilmente alle richieste. Ad esempio, di un fisico nucleare, anche il fisico nucleare più bravo del mondo, nel Dipartimento non me ne faccio nulla, come per uno zoologo bravissimo, che però studia tematiche o organismi che non affrontiamo, non possiamo creare un laboratorio apposta per lui. Tuttavia, quello che si deve sentire è che è il merito che conta e non quel rapporto clientelare o di particolare fiducia con il docente. Se i giovani percepiscono che nel Dipartimento funziona così, allora un primo tassello è stato messo. Un altro importante fattore è che i giovani devono sentirsi interpellati, devono sentire che la loro opinione viene presa in considerazione e non messa

La scienza che vorremmo

ente, solo perché sono giovani. Così vale anche per tutta la graduatoria dirigenziale, che vede dagli ordinari e vi\a via discendendo prendere le decisioni ascoltandosi tra di loro, senza ascoltare il resto. Se un Dipartimento inizia ad innescare queste dinamiche interne, diventa un posto ideale e allettante per tutti. Perché in questo contesto ci guadagnano tutti, anche i vecchi, trovandosi in una situazione in cui non vengono visti come una controparte, ma tutti partecipanti a questo gioco comune. Quando le cose vanno bene ci guadagnano tutti e quando vanno male pagano tutti. Però lo facciamo tutti insieme, da questo punto di vista le cose funzionano meglio.

Un terzo elemento è che questa struttura deve guardare fuori. Può sembrare banale, ma da mettere in pratica non lo è per niente. Noi siamo il Dipartimento di Biologia e Biotecnologie. Sia la biologia che le biotecnologie stanno correndo a velocità pazzesche intorno a noi. Noi dobbiamo guardare quello che succede, anche il resto del mondo cambia, cambia l'economia, la società, le persone, le esigenze, le condizioni e via dicendo. Guardarsi intorno significa che il Dipartimento non si deve guardare l'ombelico e basta, ma deve guardare cosa succede fuori. Nel Dipartimento, composto da 85 docenti e ricercatori, una quarantina di staff tecnico-amministrativo, una miriade di assegnisti, dottoranti, studenti, non facciamo un lavoro solo per questa comunità, che pur essendo una grande comunità, non è niente in confronto al resto, alla città di Roma o all'Italia. Dobbiamo pensare che quello che facciamo è qualcosa che deve andare fuori, verso l'esterno. Calibrare ciò che facciamo non ogni vent'anni ma continuamente rispetto al mondo attorno che cambia. Questa cosa è complicatissima, in particolare sulla ricerca. La ricerca è un cardine importante, una del-



le grandi gambe che sorreggono il nostro sistema accademico. Bisogna essere pronti a correre incontro, senza lasciarsi trasportare dalle mode o dalle emozioni. Guardare alle innovazioni, anche perché siamo un Dipartimento di Biologia e Biotecnologie, quindi l'aspetto tecnologico è importante, ti mantiene al passo sulle scoperte. Se hai le idee giuste e utilizzi le tecnologie all'avanguardia, il risultato scientifico è garantito.

Questa è anche l'idea per la site visit?

Fin dalla fondazione di questo Dipartimento la site visit è stato un must, farci dire da qualcuno al di fuori, neutrale, quello che va o non va. Sentirsi dire che le cose vanno bene fa sempre piacere, e ne siamo contenti, ma è soprattutto importante sapere come siamo visti da fuori e se eventualmente possiamo migliorare, e poi starà a noi trarre delle conclusioni. Questa site visit sarà incentrata sulla ricerca, rimangono quindi degli aspetti, come la didattica, su cui non metteranno l'accento. E toccherà a noi lavorarci. Tra triennali e magistrali abbiamo centinaia di persone, ed è un lavoro molto importante da fare. Come dicevamo prima, anche questo va calibrato nei confronti della società che cambia e chiede cose sempre diverse; quindi, bisogna restare al passo con quello che i nostri stakeholders ci chiedono. In questo ambito, gioca un ruolo importante di connessione con il mondo esterno la terza missione. Un canale di rapporto tra noi che siamo dentro, il nostro ombelico, e il resto del mondo. Nel nostro Dipartimento la stiamo implementando al meglio, e siamo relativamente virtuosi. Questa va mantenuta e magari anche potenziata perché è un canale molto importante.

Se dovesse descrivere il Dipartimento di oggi con una parola quale sarebbe?

In progress

Invece immaginando una parola per il Dipartimento tra cinque anni?

Advanced

Marco Oliverio, Zoologo, Direttore del Dipartimento di Biologia e Biotecnologie Charles Darwin

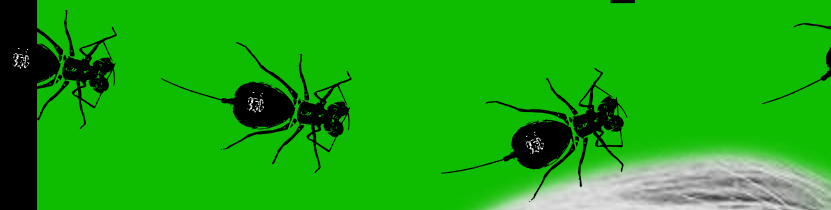
l'opinione:

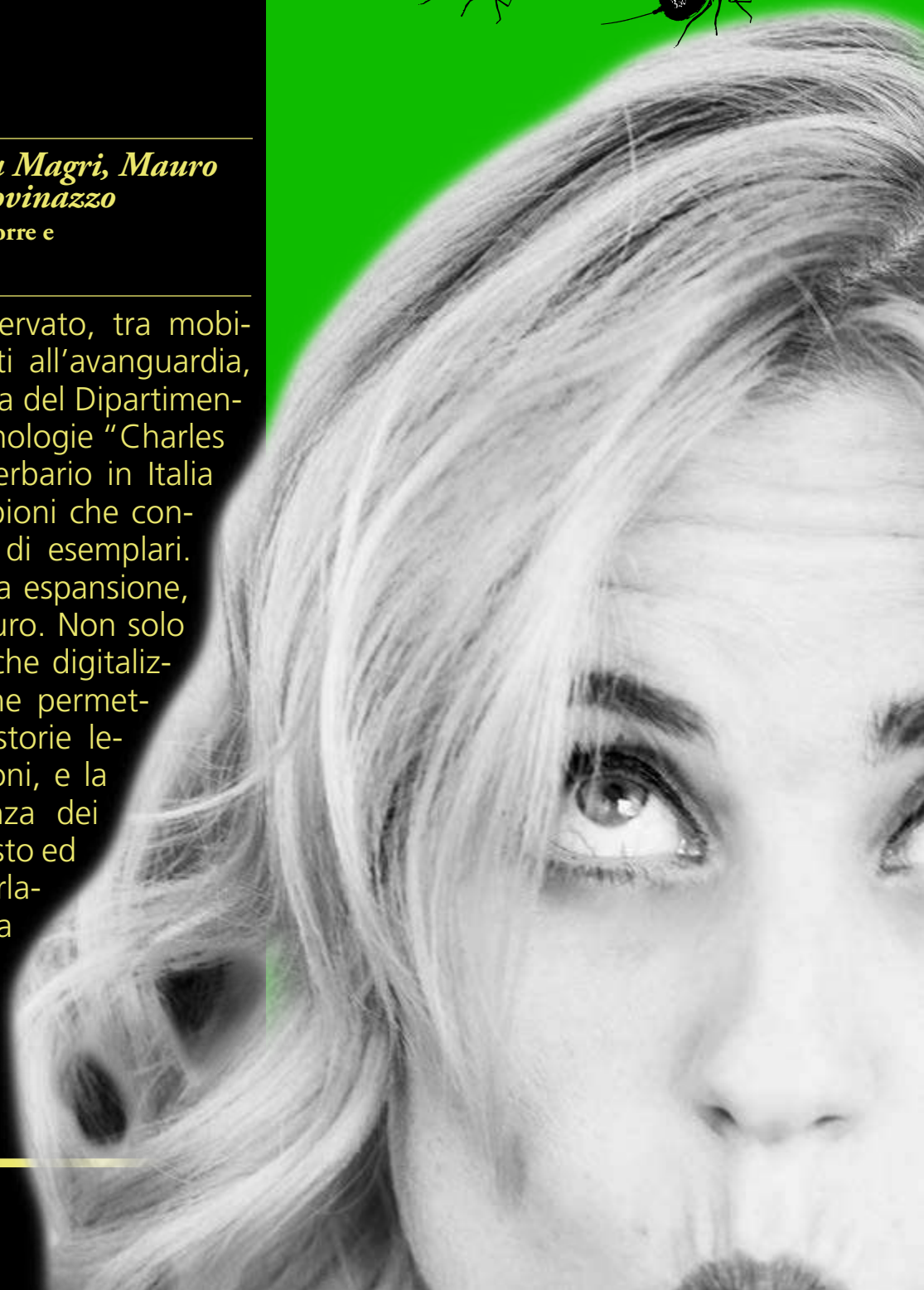
dei giovani

PhD, Postdoc ... se doveste descrivere il Dipartimento in una parola, quale sarebbe?

multidisciplinare
effervescente
stimolante
variegato
seconda casa
caotico
disomogeneo
in divenire
poliedrico

pr





intervista a Donatella Magri, Mauro Iberite e Caterina Giovinazzo

di Diego Parini, Mattia La Torre e Carmine Nicoletti

Alla Sapienza è conservato, tra mobili dell'800 e strumenti all'avanguardia, nell'edificio di Botanica del Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "Charles Darwin", il secondo erbario in Italia per ampiezza di campioni che conta più di un milione di esemplari. Un erbario in continua espansione, proiettato verso il futuro. Non solo conservazione ma anche digitalizzazione, un lavoro che permetterà di divulgare, le storie legate ai singoli campioni, e la bellezza e l'importanza dei fogli d'erbario. Di questo ed altro ne abbiamo parlato insieme a Donatella Magri, Mauro Iberite e Caterina Giovinazzo.

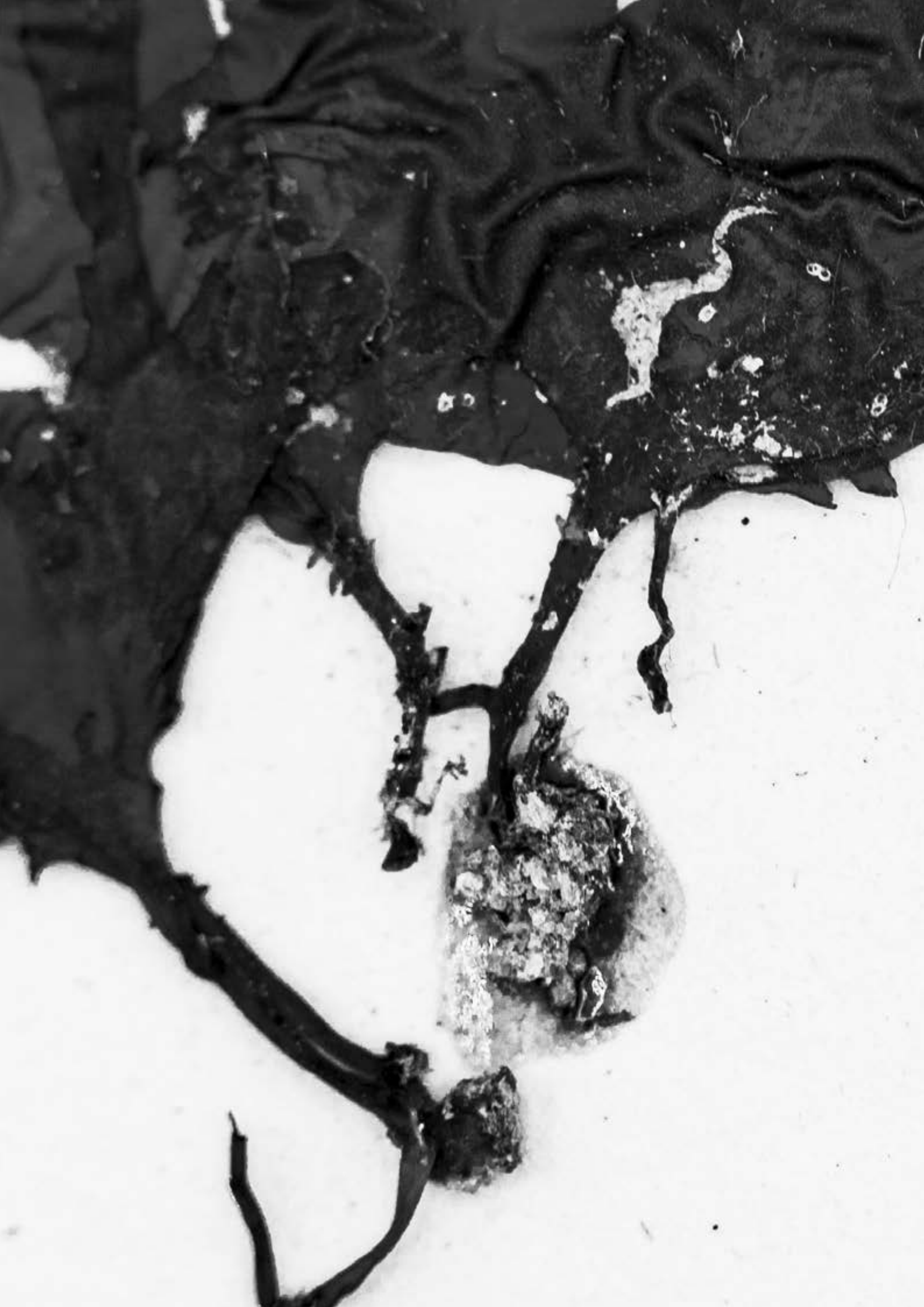
rati incantati

Qual è la storia del museo?

Iberite: Da sempre collezione di singoli docenti e di studiosi, che sono state la base scientifica delle pubblicazioni sulla flora, diventano materiale di museo. Sia la documentazione storica del lavoro effettuato ma anche la documentazione storica della distribuzione delle piante sul territorio. La maggior parte dei musei erbari nascono in questo modo oppure sono nati dalla coalescenza di erbari privati donati o comprati. Nel momento in cui il materiale entra nel museo deve acquisire la struttura standard delle nostre collezioni; perché chi raccoglie per sé prende appunti, non scrive completamente il cartellino, ha dei quaderni di campagna dove ci sono tutte le informazioni. Queste informazioni, nel momento in cui diventa una collezione di erbario, devono essere connesse a ogni singolo esemplare. È raro, ma se questi dati non fossero disponibili bisognerebbe buttare il campione. Il valore di queste piante non è solo l'identificazione, ma tutte le note certificate di esperti botanici, questo ora, con le moderne tecnologie, ci permette di mettere tutto a disposizione online, anche con la georefe-

BUCAP
SAPIENZA
0007326ef892

Bookeye 4



renziazione.

Quanti pezzi avete e quali sono i più importanti?

Magri: Abbiamo oltre un milione di esemplari che rendono l'erbario della Sapienza il secondo erbario italiano e, nell'ambito degli erbari mondiali, siamo nel top due per cento. Abbiamo una quantità di materiale e di informazioni notevole, attualmente stiamo cercando sempre più di mettere a posto e di rendere le collezioni più fruibili. L'erbario più importante è quello delle collezioni provenienti dal Lazio e Italia centrale, perché l'erbario è appunto un aggregato di collezioni, molte delle quali conservate nei mobili originari di via Panisperna, da dove è stato portato l'erbario. Dopodiché, è presente un erbario generale che comprende il resto d'Italia e il resto del mondo, poi altre collezioni minori come l'erbario Cesati risalente all'Ottocento. Più di un milione di esemplari, così l'erbario della Sapienza è il secondo più grande in Italia

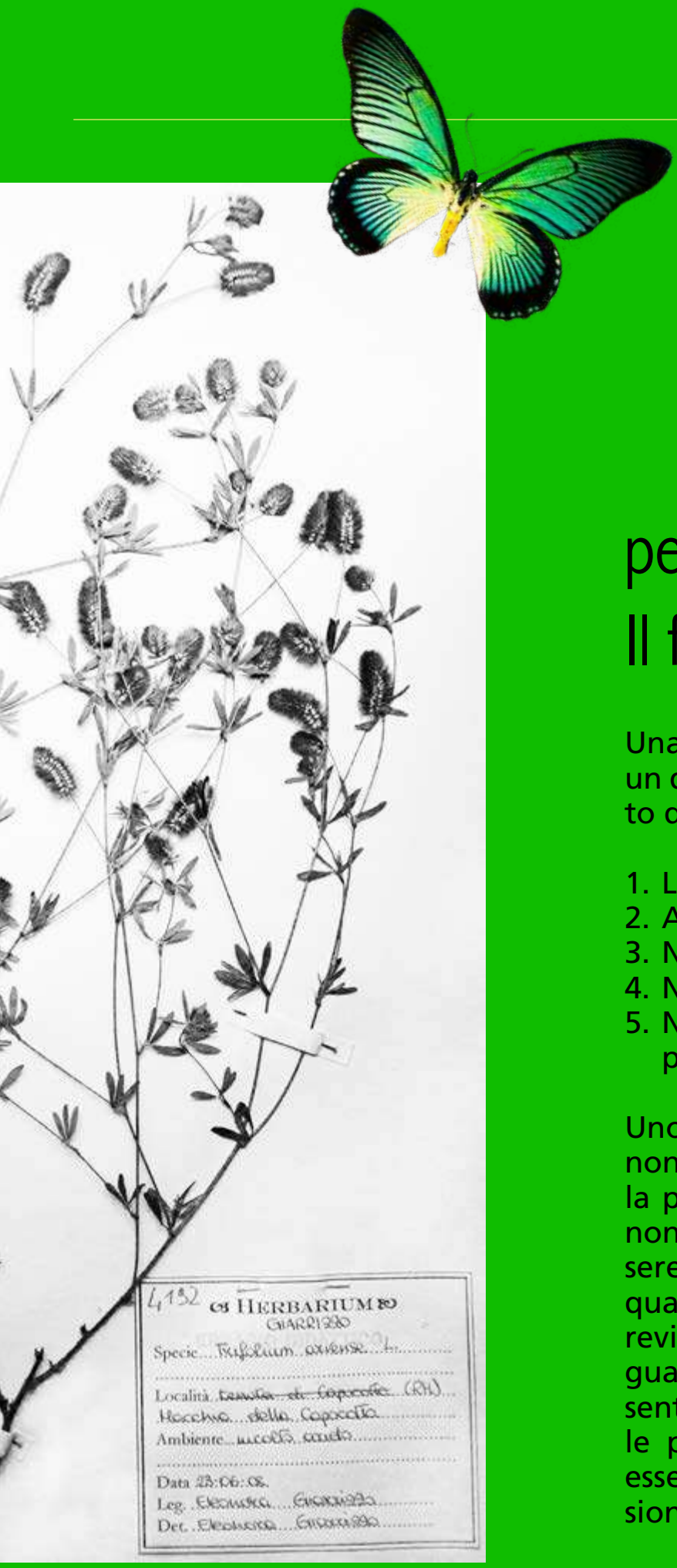
A chi è rivolto un erbario?

Magri: Innanzitutto, ai botanici, poiché il primo scopo è l'attività di ricerca scientifica. Tuttavia, sulle piante ci sono tantissimi appassionati, per esempio una signora che ci ha lasciato la sua collezione, era bravissima una botanica ma non era botanica di professione. Inoltre, sulle piante si possono costruire molte

storie; questo ci dà la possibilità di fare divulgazione, perché c'è molto da raccontare. Abbiamo incominciato a produrre alcuni video a partire dalle immagini dei nostri fogli d'erbario digitalizzati, dietro le quali ci sono tantissime storie. Per esempio, attualmente è presente una mostra all'archivio di stato a sant'Ivo alla Sapienza, inaugurata a luglio ed aperta fino a ottobre. Dietro c'è appunto una storia: all'archivio di stato hanno trovato delle prove di carta dell'Ottocento, fatte con piante insolite; noi abbiamo fornito le piante da mettere in mostra. In questo caso abbiamo in mostra sia la prova cartacea sia le piante. Tutto ciò appassiona veramente tanto chi sente questi racconti ed è una maniera semplice di divulgare, ma anche gradevole e bella. Il nostro scopo principale è sicuramente la parte scientifica ma la parte divulgativa non è da poco.

Quanto è importante la digitalizzazione?

Magri: Negli ultimi anni abbiamo avviato un'attività di digitalizzazione. Da un lato abbiamo ancora una cura tradizionale dei campioni, che non potrà mai smettere di esistere, perché dobbiamo sempre conservarli



per saperne di più: Il foglio di erbario

Una pianta essiccata può diventare un documento scientifico se corredato da specifiche informazioni:

1. Località e data di raccolta
2. Ambiente di raccolta
3. Nome di chi ha raccolto
4. Nome della pianta
5. Nome di chi ha dato il nome alla pianta

Uno degli elementi che può anche non essere presente è il nome della pianta. Sembrerà strano, ma può non essere presente poiché può essere assegnato, ma modificato, in qualsiasi momento a seguito di una revisione tassonomica. Per quanto riguarda la pianta, devono essere presenti i diversi caratteri diagnostici e le parti significative, così da poter essere riviste e studiate in ogni occasione.

nel modo migliore, dall'altro lato stiamo digitalizzando i campioni, per avere un dato facilmente utilizzabile e per potere mettere on line la nostra ricchezza rendendola disponibile per tutti. Abbiamo allestito una sala di digitalizzazione, anche grazie al sostegno del Polo Museale, e siamo partiti da alcune collezioni più recenti, e via via stiamo andando avanti a ritmo pieno. Questo è uno spazio abbastanza grande e speriamo che con il PNRR potremmo anche allargarci su digitalizzazioni massive.

Quanto è interdisciplinare?

Iberite: Alcuni materiali, ad esempio, quelli più preziosi sono i "tipi" – l'esemplare che è stato utilizzato dallo studioso per descrivere per la prima volta una specie – si prestano bene per fare dei prelievi e delle analisi del DNA.

Magri: La questione è che spesso sono materiali molto ridotti quindi staccare una parte, seppur molto piccola, è sempre un grosso problema. Tuttavia, lo si fa, perché di fatto l'esemplare acquisisce una quantità di informazioni e un valore scientifico enorme. Nel momento in cui il DNA di un esemplare è stato sequenziato, quella sequenza viene depositata in una *gene bank* pubblica; in più, sull'esemplare di erbario viene indicato anche che è stato sequenziato il suo DNA. Oggi si fa tassonomia non solo a livello morfologico, ovvero come è fatta la pianta e tutti i suoi caratteri principali, ma anche a livello molecolare; riuscire a ricostruire il DNA degli esemplari "tipo" è molto importante.

Aspettative per il futuro?

Giovinazzo: Divenire uno strumento utile alla ricerca, e allo stesso tempo, uscire all'esterno con la divulgazione. Coinvolgere il pubblico giovane, e meno giovane, in tematiche legate alla conoscenza approfondita della botanica, ti permette di poter affrontare in maniera più serena, con più cognizione di causa, tutte quelle tematiche legate al cambiamento ambientale. Far conoscere il museo erbario ci porterà sicuramen-

te insomma a una presa di coscienza maggiore di queste tematiche.

Magri: Per esempio, un'altra tematica è la conservazione della biodiversità, e noi qui abbiamo un deposito di biodiversità. Conoscere la biodiversità per conservarla, è assolutamente importante. In un futuro arriveranno nuove tecnologie e nuove modalità di studio dei campioni, questo materiale è conservato per il futuro. Cinquanta anni fa non potevamo immaginare quello che si sta facendo adesso, questo materiale tra 50 anni sarà ancora lì, secco e pronto per analisi per chi verrà a farle. Questa continuità nel tempo, questa tradizione che si rinnova e si aggiorna, con una prospettiva al futuro credo che sia uno degli aspetti più belli di queste collezioni. È un museo classico, un museo antico però è un museo che ha delle prospettive future non piccole.

Il personale?

Magri: Di personale ne serve tanto, perché di lavoro ne abbiamo parecchio; infatti, se cominciassimo adesso l'attività di digitalizzazione penso che ne avremmo per vent'anni. Abbiamo due tecnici che lavorano in erbario, poi abbiamo la collaborazione di Caterina Giovinazzo, che è la curatrice d'area del polo museale, dopodiché abbiamo alcuni colleghi ricercatori come il Prof. Iberite, che nella sua ricerca utilizza particolarmente l'erbario, e anche un certo numero di studenti. In più riceviamo richieste di materiale da diversi studiosi; quindi, c'è un certo movimento. Nonostante, per sua natura, sia un ambiente chiuso abbiamo un bel movimento di persone. Non è il classico museo dove tu puoi andare e osservare le vetrine, però c'è un viavai dal punto di vista scientifico.

Donatella Magri, palinologa presso il Dipartimento di Biologia Ambientale della Sapienza Università di Roma
Mauro Iberite, botanico presso il Dipartimento di Biologia Ambientale della Sapienza Università di Roma
Caterina Giovinazzo, curatrice dell'area Scienze Biologiche del Polo Museale della Sapienza Università di Roma

Musica Musica Musica

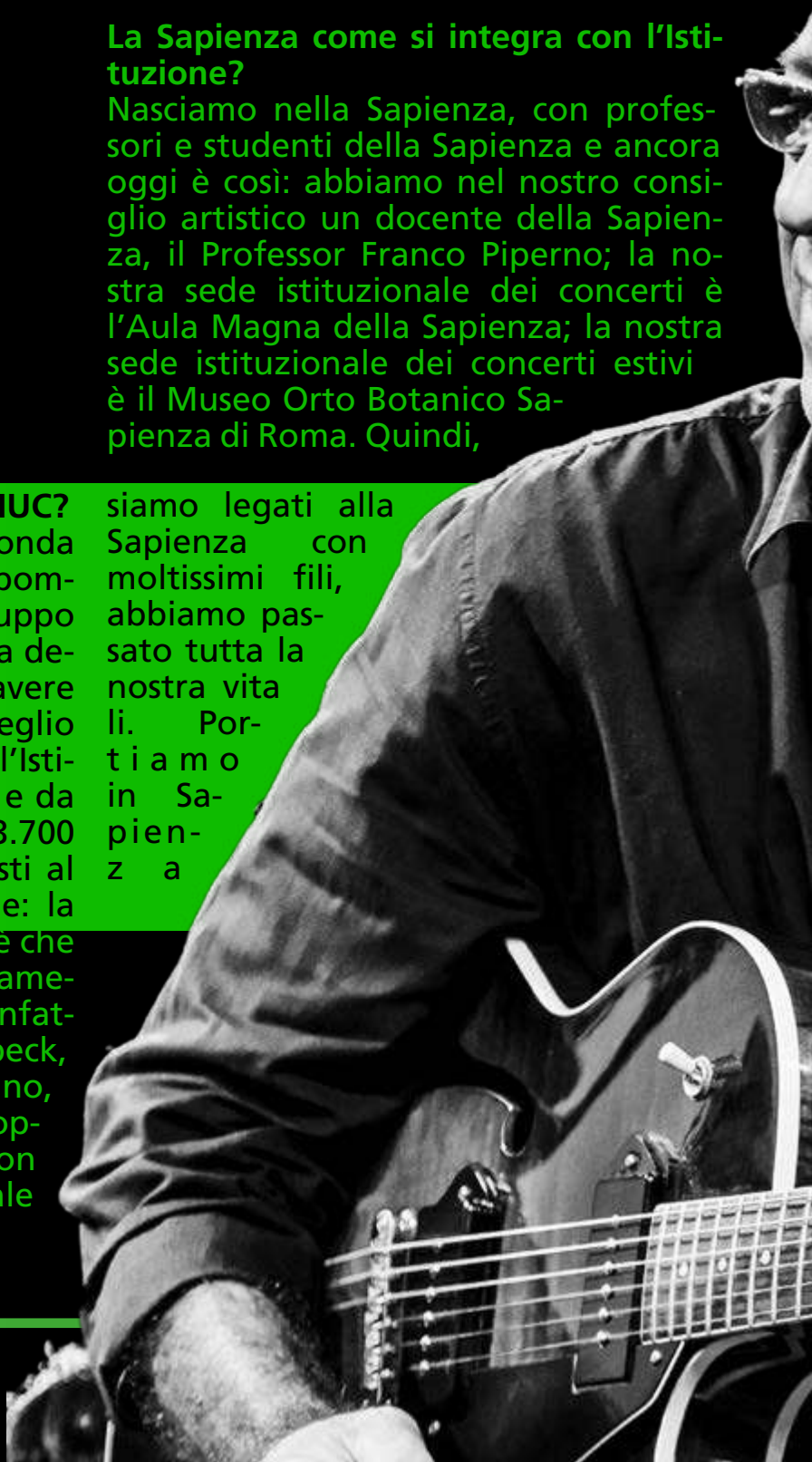
intervista a Rinaldo Gentile e Giovanni D'Alò

di Mattia La Torre, Carmine Nicoletti e Diego Parini

Al Museo Orto Botanico della Sapienza, dal 14 giugno al 26 luglio si è svolta la quinta edizione di "Classica al Tramonto", un festival di musica classica da camera organizzato dalla IUC, Istituzione Universitaria dei Concerti, al quale hanno partecipato alcuni dei migliori artisti del panorama internazionale. Nella penultima serata, accompagnata dal Fabio Zeppetella Hammond Trio, formato da Fabio Zeppetella, Luca Mannutza e Lorenzo Tucci, abbiamo posto alcune domande a Rinaldo Gentile, Presidente della IUC, e Giovanni D'Alò, Direttore Artistico.

La Sapienza come si integra con l'Istituzione?
Nasciamo nella Sapienza, con professori e studenti della Sapienza e ancora oggi è così: abbiamo nel nostro consiglio artistico un docente della Sapienza, il Professor Franco Piperno; la nostra sede istituzionale dei concerti è l'Aula Magna della Sapienza; la nostra sede istituzionale dei concerti estivi è il Museo Orto Botanico Sapienza di Roma. Quindi, siamo legati alla Sapienza con moltissimi fili, abbiamo passato tutta la nostra vita lì. Portiamo in Sapienza

Presidente Gentile, come nasce la IUC?
Nasce durante la fine della Seconda guerra mondiale, ancora sotto i bombardamenti a San Lorenzo, un gruppo di studenti e professori di Sapienza decisero che Roma aveva diritto ad avere una stagione concertistica con il meglio della musica classica. Si fondò così l'Istituzione Universitaria dei Concerti e da allora la IUC annovera circa 3.600/3.700 concerti con i più importanti artisti al mondo in questo genere musicale: la musica classica da camera. Il bello è che non è soltanto musica classica da camera, ma musica di altissimo livello. Infatti, già allora nel 1959, Dave Brubeck, un grande pianista jazz americano, venne a suonare in Aula Magna, oppure, l'esempio di questa serata, con un trio dal curriculum internazionale di altissimo livello.



quello che è il nostro mandato statuario del 1944, ovvero il massimo della musica che si può ottenere.

Il futuro cosa ci aspetta?
Una stagione 2022/2023 meravigliosa. Inauguriamo con una cosa mai in fatta in Sapienza, mai fatta in IUC e che raramente si sente fare anche nelle istituzioni nazionali: quattro repliche di Don Giovanni, in forma non di opera ma di concerto. Un Don Giovanni dei giovani molto interessante con la nostra orchestra residente, l'orchestra Canova diretta da Enrico Saverio Pagano, direttore e fondatore della Canova, che da quest'anno è anche consigliere artistico dell'Istituzione, un giovane ventisettenne incredibilmente bravo.

I giovani come si intersecano?
Uto Ughi, violinista, 60 anni fa debuttò a 15 anni con la IUC; Claudio Abbado, direttore d'orchestra, debuttò a 23 anni; Michele Campanella, pianista, a 18 anni. L'operazione Enrico Saverio Pagano, l'operazione Canova, sono operazioni che abbiamo fatto grazie alla maestria del Direttore Artistico. Noi siamo i giovani. Noi portiamo cultura all'interno di un ateneo, il più grande d'Europa, e cerchiamo di rendere acculturati quella che sarà la classe dirigente di

domani. Sono molto fiducioso di questo: se la classe dirigente mangia nella nostra mangiatoia diventerà una classe dirigente migliore.

Direttore D'Alò, come ha costruito questa rassegna estiva?
La rassegna estiva è uno specchio delle nostre stagioni invernali in Aula Magna, un'ossatura di musica classica con i capolavori del grande repertorio, con l'attenzione ai giovani talenti che fortunatamente non mancano. Abbiamo un'ampia scelta di nomi conclamati della scena musicale: quest'anno abbiamo inaugurato con Enrico Pieranunzi e il suo trio formato dal fratello violinista, Gabriele Pieranunzi e Gabriele Mirabassi al clarinetto. Un cartellone pensato per un pubblico giovane con i giovani.

C'è partecipazione dei giovani?
Assolutamente e di questo siamo molto contenti. Un rapporto di fiducia che abbiamo instituito con la generazione dei giovani. Tuttavia, il nostro pubblico è trasversale, però quando vediamo i giovani siamo sempre più contenti. Sono presenti diverse agevolazioni pensate per i più giovani, sia della Sapienza che non, ad esempio, le riduzioni sul prezzo dei biglietti.

La musica classica si può dire che è sempre stata collegata ad un'altra generazione. Che tipo di feedback ha invece avuto, c'è una riscoperta del giovane?
Sì, una riscoperta che ho personalmente avuto modo di verificare vedendo la presenza dei giovani, anche ai concerti in Aula Magna. Il fatto che la musica classica sia una offerta culturale d'élite o per un pubblico di un'altra generazione è però un vecchio pregiudizio che siamo lieti di smentire, constatando ogni volta un pubblico di venti, trenta e quarant'anni. Credo che sia la qualità musicale che il pubblico cerchi e che probabilmente in noi trova.

Domani, ultimo concerto, poi si riprende ad ottobre?
Si riprende con la stagione in Aula Ma-

gna con l'inaugurazione affidata all'orchestra da camera Canova, con questa esecuzione straordinaria del Don Giovanni di Mozart, in forma di concerto, che per noi è una grossa produzione, un grosso impegno e una grossa scommessa. Come per le grandi cattedrali, che c'è un grande facciata, poi si entra dentro e si attraversa tutta la struttura architettonica, ecco, il Don Giovanni per noi rappresenta la facciata di una grande cattedrale che invita ad essere visitata e percorsa per tutta la lunghezza dell'anno. 37 concerti, 2 concerti a settimana da metà ottobre a metà mag-

Rinaldo Gentile, Presidente della IUC, Istituzione Universitaria dei Concerti Giovanni D'Alò, Direttore artistico della IUC, Istituzione Universitaria dei Concerti

per saperne di più:

IUC

Ad ottobre riparte la stagione dei concerti della IUC in Aula Magna della Sapienza. La stagione numero 78 sarà composta da ben 37 appuntamenti che termineranno a maggio 2023. Un programma vario: dalla polifonia rinascimentale alla musica odierna, toccando cinque secoli di storia della musica. Star internazionali e artisti italiani si esibiranno sul palcoscenico dell'Aula Magna. Riprendendo le parole del Direttore D'Alò: "Ci saranno interpreti della musica internazionale nel terreno nel quale ci muoviamo meglio, quello della classica. Artisti del calibro di Joshua Bell, Natalie Dessay, Patricia Kopatchinskaja, star del violino e del canto, pianisti come Alexander Romanovsky, veramente una lista lunghissima". I concerti si terranno come da tradizione il martedì sera e il sabato pomeriggio, la campagna abbonamenti è già iniziata con particolare attenzione, e sconti, per il mondo Sapienza e dei suoi studenti che potranno partecipare ai diversi concerti a prezzi agevolati.

IUC I Concerti della Stagione 2022/23

Sabato 15/10/2022 - 17:30
Inaugurazione 78a Stagione Don Giovanni

Martedì 25/10/2022 - 20:30
Joshua Bell, Violino - Peter Dugan, Pianoforte

Sabato 05/11/2022 - 17:30
Soul Of Spanish Guitar

Martedì 08/11/2022 - 20:30
Tribute To The Americas - Cuarteto Latinoamericano

Sabato 12/11/2022 - 17:30
Alexander Romanovsky: Absolute Rachmaninov

Martedì 15/11/2022 - 20:30
Federico Colli Pianoforte

Sabato 19/11/2022 - 17:30
Esplorando Schubert - Quartetto Di Cremona

Martedì 22/11/2022 - 20:30
Montrose Trio

Sabato 26/11/2022 - 17:30
Renaud Capuçon - David Fray

Martedì 29/11/2022 - 20:30
Mariangela Vacatello - Absolute Skrjabin (il Concerto)

Sabato 03/12/2022 - 17:30
Leonora Armellini: Il Mio Chopin

Martedì 06/12/2022 - 20:30
Kopatchinskaja - Say

Martedì 13/12/2022 - 20:30
Take Zero: Rea/Moriconi/Golino

Martedì 24/01/2023 - 20:30
Canzoni In Bianco E Nero

Sabato 28/01/2023 - 17:30
Giorgia Tomassi,

Gabriele Pieranunzi & Friends: Absolute Brahms

Martedì 31/01/2023 - 20:30
Vincitore Premio Van Cliburn 2022

Sabato 04/02/2023 - 17:30
Mariangela Vacatello: Absolute Skrjabin (il Concerto)

Martedì 07/02/2023 - 20:30
Jordi Savall - Tous Les Matins Du Monde

Sabato 11/02/2023 - 17:30
Massimo Quarta / Pietro De Maria

Sabato 18/02/2023 - 17:30
Jerusalem Quartet & Elisabeth Leonskaja

Martedì 21/02/2023 - 20:30
Sergej Krylov / Michail Lifits

Sabato 04/03/2023 - 17:30
Nelson Goerner, Pianoforte

Martedì 07/03/2023 - 20:30
Alexander Romanovsky: Absolute Rachmaninov

Sabato 11/03/2023 - 17:30
Ilya Gringolts / Francesco Corti

Martedì 14/03/2023 - 20:30
Giorgio Battistelli: Jules Verne

Sabato 18/03/2023 - 17:30
Lucas Debargue, Pianoforte

Martedì 21/03/2023 - 20:30
Quartetto Di Cremona: Esplorando Mozart

Martedì 28/03/2023 - 20:30
Nicolas Altstaedt / Alexander Lonquich

Sabato 01/04/2023 - 17:30
Gesualdo Project - La Compagnia Del Madrigale

Sabato 15/04/2023 - 17:30
Paroles De Femmes

Martedì 18/04/2023 - 20:30
Ivo Pogorelich, Pianoforte

Sabato 06/05/2023 - 17:30
Bach : L'offerta Musicale

Martedì 09/05/2023 - 20:30
Julian Rachlin / Itamar Golan

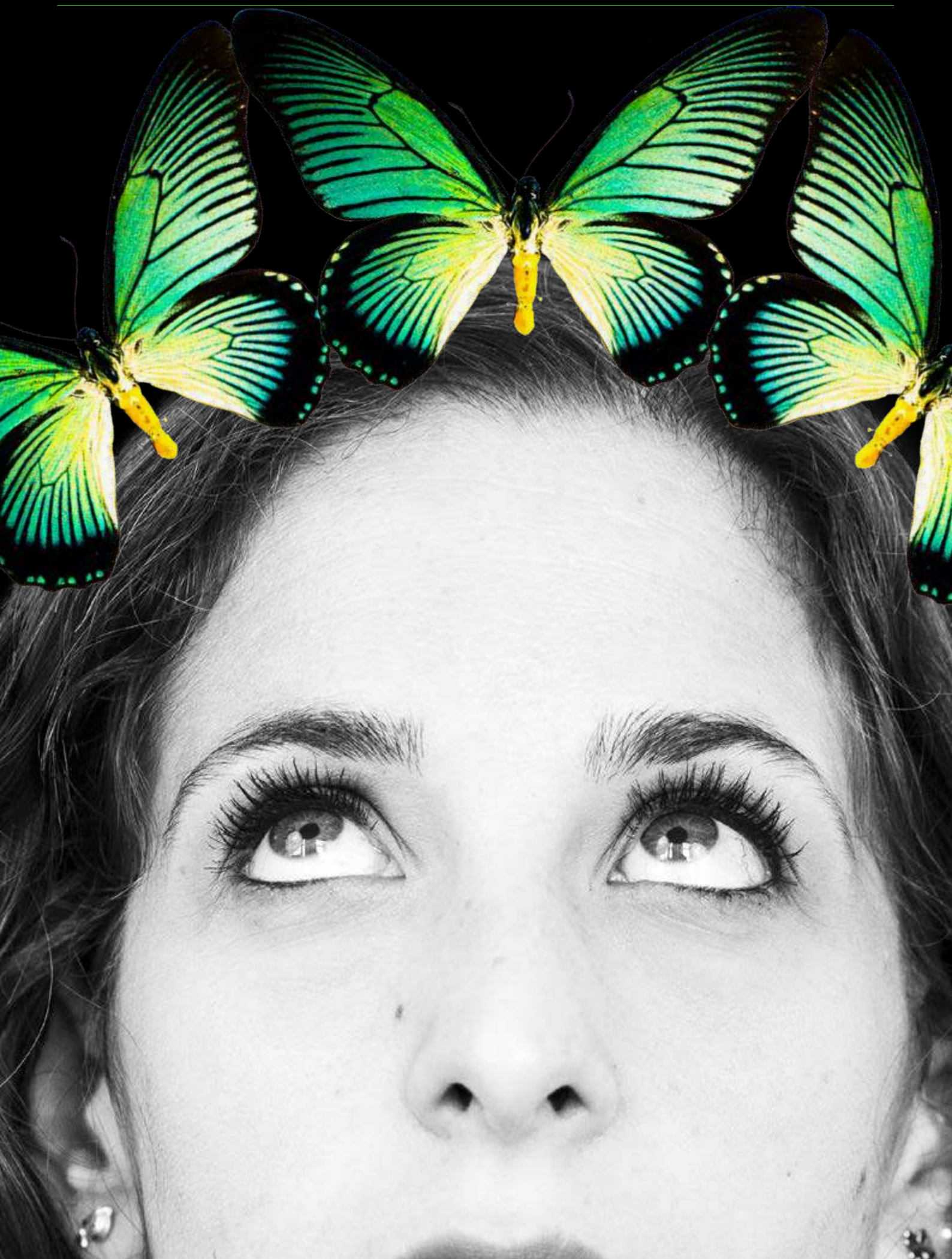
Sabato 20/05/2023 - 17:30
Orchestra Da Camera Canova / Erica Piccotti

cosa pensare di noi

Javier Pizarro-Cerda
Paola Bovolenta
Witold Filipowicz
Cornelius Gross
Josef Settele
Tom Kaufman
George Coupland

di Mattia La Torre e Diego Parini

Cosa penseranno di noi i nove scienziati che verranno a conoscere, dal punto di vista scientifico, il Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "Charles Darwin"? Intanto gli abbiamo chiesto delle loro scoperte e degli elementi necessari per fare la migliore scienza.



Nove ricercatori, nove ambiti di ricerca diversi, università e Istituti di ricerca da tutto il mondo - Francia, Spagna, Svizzera, Germania, America, Italia, Inghilterra, Olanda. Abbiamo chiesto, in occasione della site visit del Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "Charles Darwin" qual è stata la loro scoperta più entusiasmante e cosa serve per fare la migliore scienza.

Qual è la scoperta più emozionante della sua carriera?

Bovolenta: Difficile sceglierne una, ma da un punto di vista emotivo, è stata sicuramente la scoperta che una proteina sulla quale stavamo lavorando, coinvolta nello sviluppo dell'occhio, fosse anche implicata nella patologia dell'Alzheimer. Avevamo formulato un'ipotesi e quando abbiamo avuto i primi risultati sperimentali è stato un momento emozionante. Lavorare su un'ipotesi e trovare un riscontro nei dati è sempre emozionante, ma, in quel caso e per la prima volta nella mia carriera scientifica, ho sentito che potevo fare qualcosa per gli altri. E più vado avanti più questo desiderio diventa impellente.

Coupland: Questa è una domanda difficile! Insieme al mio gruppo di ricerca, studiamo i meccanismi che regolano lo sviluppo delle piante, dal seme all'individuo adulto. Sapevamo che l'ambiente fosse importante, le piante infatti rilevano e rispondono costantemente ai segnali che provengono dall'esterno. Noi ci siamo concentrati sugli stimoli stagionali e il processo della fioritura. Come le piante percepiscono la differenza tra un lungo giorno di primavera e un breve giorno d'inverno. Abbiamo scoperto che la fioritura viene attivata nelle foglie. Queste sono in grado di rilevare la lunghezza del giorno, attivando al loro interno una cascata di segnalazione che porta poi alla fioritura. Questa, probabilmente, è la nostra scoperta più nota.

De Zeeuw: Oh wow! Questa è difficile perché ce ne sono state diverse, direi che almeno ogni due anni capita di fare una scoperta per la quale mi emoziono. Tuttavia, la mia prima scoperta è stata la più eccitante. Avevo appena iniziato il dottorato di ricerca. In pochi mesi abbiamo sviluppato una tecnologia innovativa in grado di rivelare contemporaneamente il neurotrasmettitore e la fibra neuronale dalla quale questo viene rila-

sciato. È stata una esperienza intensa soprattutto perché avevo appena iniziato il dottorato e non sapevo cosa mi aspettasse. È stata anche molto importante perché ha permesso di rivelare le connessioni neuronali nel cervello. Dopo questa iniziale scoperta, abbiamo esplorati altri campi - fisiologia, elettrofisiologia e studi comportamentali. Attualmente lavoro sul cervelletto. Abbiamo scoperto come è possibile acquisire nuove capacità motorie grazie a questo "piccolo cervello" che si trova nella parte posteriore del cervello. Chi gioca a tennis, suona, danza, o abbia una qualsiasi abilità motoria, usa il suo cervelletto per imparare a farlo!

Filipowicz: Ho lavorato in molti campi di ricerca – enzimologia dell'RNA, splicing, trascrizione, piccoli RNA - quindi avrei difficoltà a scegliere solo una scoperta. Ma posso restringere il mio entusiasmo descrivendone brevemente tre ottenute in tre diversi campi. La prima risale agli anni '80, quando abbiamo scoperto nel lievito le ligasi coinvolti nel meccanismo della RNA *ligation,* nello *splicing* dell'RNA *transfer* (tRNA). È stato un lavoro entusiasmante perché abbiamo descritto un nuovo tipo di legame fosfodiestere. Successivamente, estendendo questi studi alle cellule delle piante e quelle dei mammiferi, abbiamo capito che i meccanismi molecolari sono diversi nei diversi nei regni. Queste scoperte risalgono alla mia attività di ricerca fatta in Polonia – *ndr Filipowicz è di origine polacca*. Quando mi sono trasferito in Svizzera, dove attualmente lavoro, circa 34 anni fa, ho iniziato a lavorare sulla trascrizione. Una scoperta davvero inaspettata è stata l'aver identificato la specificità di legame dei promotori delle polimerasi Pol II e Pol III nelle piante. L'unica distinzione tra i promotori riconosciuti da Pol II o Pol III è una differenza di un giro di elica del DNA in uno spazio compreso fra due elementi identici, per cui inserendo o eliminando un solo giro di elica si può cambiare la specificità verso una delle due polimerasi. Abbiamo anche scoperto che questa differenza è frutto dell'evoluzione. L'ultima scoperta, la più recente, è legata ad una delle decisioni cruciali della mia vita che ho fatto circa 20 anni fa, ovvero iniziare a lavorare sull'interferenza a RNA e sui micro RNA (miRNA). Abbiamo fatto importanti scoperte sul meccanismo di scissione dell'RNA a doppio filamento operato dalla proteina DICER. Abbiamo definito qual

è il meccanismo della repressione della traduzione, e inoltre abbiamo scoperto che nel cervello il *turnover* dei miRNA è molto più veloce che in altri tessuti. Tutte queste scoperte sono state ottenute quasi per caso … mi piacciono sempre queste scoperte inaspettate … perché se sei preparato per quello che scoprirai, o se vuoi scoprire qualcosa di specifico, non ti imbatterai in qualcosa di veramente interessante.

Gross: Questa è una buona domanda, ovviamente ci sono diverse scoperte che mi hanno entusiasmato. Ma la scoperta che è stata più sorprendente ed è stata accompagnata da molta eccitazione riguarda la microglia. Le cellule della microglia sono cellule non neuronali, che durante lo sviluppo migrano per stabilirsi nel cervello. Sono le uniche cellule nel cervello che sono sempre in movimento. Quello che abbiamo scoperto è che hanno un ruolo nel processo di fagocitosi, nell'eliminazione e modificazione delle sinapsi. Questa era già un'ipotesi di cui si discuteva nell'ambiente scientifico, ma non c'erano ancora i dati. Noi volevamo manipolare i neuroni, e nessuno aveva manipolato la microglia per ottenere un effetto sui neuroni. Era un progetto seguito da una dottoranda molto brava, non il suo progetto principale, anzi avevamo anche qualche dubbio sul successo. Ma quando abbiamo tolto un recettore sulla microglia e abbiamo visto che c'era un effetto secondario sui neuroni è stato molto entusiasmante. Ovviamente è diventato il suo progetto principale.

Kaufman: Ne ho in mente due. La prima risale agli anni '80, quando il mio "padre accademico", Edward Lewis – che vinse il premio Nobel per la medicina nel 1995 – lavorava sul complesso *bithorax*, che controlla l'identità delle strutture nella parte posteriore della mosca (*D. melanogaster*). Quei geni che nelle mosche mutanti trasformano i bilancieri in ali o generano gambe sull'addome. In quel periodo ero concentrato sulla genetica e sulla biologia dello sviluppo delle mosche, e ho scoperto che esiste un altro complesso, antennapedia, che controlla l'identità segmentale nella metà anteriore della mosca. Uno dei geni più importanti di quel complesso è *antennapedia* la cui mutazione trasforma le antenne sulla testa della mosca in zampe. Un altro gene del complesso, *proboscopedia,* nel cui mutante la proboscide, parte della bocca della mosca, si trasforma in gambe. Ricordo quella giornata di laboratorio: ero tutto

solo e avevo fatto gli incroci e segnato le mosche. Improvvisamente mi sono reso conto che c'era un gruppo di geni che funzionava, come *bithorax*, nella parte anteriore dell'animale. Mi sono emozionato molto e ho iniziato a saltare in giro. Poi ho chiamato un collega Rob Denell, eravamo studenti insieme, e ci siamo proposti di fare una grande analisi genetica del complesso dell'antennapedia. Ci sono pochi momenti nella carriera scientifica in cui realizzi di aver fatto una scoperta importante, e quando ne ottieni uno dovresti goderne. Ricordo, era come se avessi assunto droga, ero così eccitato.. L'altra scoperta è stata conseguenza della prima: abbiamo clonato i geni nel complesso antennapedia. Con l'analisi di quei geni abbiamo scoperto che c'era una sequenza di DNA in ognuna nelle parti codificanti delle proteine dei geni omeotici nel complesso antennapedia che è conservato tra tutti i geni omeotici. Alcuni postdoc del laboratorio di Walter Gehring a Basilea, quasi nello stesso periodo, sono arrivati alle stesse conclusioni. È stato piuttosto eccitante, perché abbiamo anche scoperto che la sequenza è conservata in tutti i regni animali. Penso che la scoperta del complesso omeotico e dell'omeobox, abbiano causato una "evoluzione" piuttosto significativa nella nostra comprensione dell'evoluzione. Poiché si scoprì che l'evoluzione non è l'invenzione di nuovi geni, ma è la ri-orchestrazione dello stesso insieme di geni.

Parker: "*Gosh*" (ndr Perbacco). Molto probabilmente le scoperte più interessanti nelle quali siamo stati coinvolti riguardano la definizione della struttura di alcune proteine o complessi. La prima è stata la struttura di un complesso essenziale per le vie di segnalazione dell'immunità delle piante, che ha gettato le basi per la comprensione dei meccanismi dell'immunità innata delle piante. Era il 2013 ed era il complesso EDS1/SAG101-PAD4 che abbiamo risolto insieme a un collega dell'Università di Colonia Karsten Niefind. La seconda è racchiusa in due lavori che abbiamo appena pubblicato insieme al gruppo di Jijie Chai, superbo chimico strutturale delle proteine. Combinando le analisi strutturali di Jijie alla nostra controparte genetica, abbiamo identificato dei piccoli messaggeri secondari che connettono i recettori che riconoscono le molecole patogene alla via di segnalazione a valle nell'immunità delle piante. La chimica strutturale è fondamentale per comprendere i dadi e i bulloni di

un sistema e il lavoro strutturale di Jijie, l'ha mostrato in modo così squisito che sono ancora entusiasta.

Pizarro-Cerda: Mi occupo di microbiologia dei patogeni e l'interazione immunologica dei patogeni batterici con le cellule. Una scoperta che mi piace raccontare riguarda un progetto in cui avevamo una nostra ipotesi costruita sulla base delle conoscenze che avevamo. Stavamo studiando una molecola di un batterio, *Listeria monocytogenes*, già descritta come emolizzante, ovvero in grado di rompere le cellule ospiti, specifica della Listeria più patogenica. Stavamo cercando di capire perché questi batteri fossero così patogenici e il ruolo di questa molecola. Quindi abbiamo iniziato a lavorare sull'interazione batteri-cellule e non vedevamo alcun fenotipo. Niente funzionava e per mesi ci siamo detti: "cosa sta succedendo nel nostro esperimento? Niente funziona". Dopo di che, ci siamo resi conto che questa molecola forse apparteneva a una famiglia di antibiotici. E ci siamo chiesti se questa molecola avesse una funzione non di emolisi, se fosse invece importante per l'interazione tra i batteri. Quindi, abbiamo accettato che dovevamo cambiare ipotesi e guardare verso altre direzioni. Da lì in poi, tutto ha iniziato a funzionare. Alla fine, abbiamo scoperto che questa molecola era principalmente un antibiotico in grado di modulare il microbiota. Solo la popolazione di Listeria che secerne questa molecola è in grado di creare spazio nel microbiota e di attraversare la barriera intestinale generando un'infezione critica.

Mi piace molto questa storia, perché è come credo sia necessario affrontare la scienza. Devi essere aperto e umile, ascoltare cosa ti stanno dicendo i tuoi risultati e non insistere sul voler confermare la tua ipotesi. Devi ammettere che puoi sbagliare. Questo può portarti verso nuove entusiasmanti direzioni.

Settele: Oh! La scoperta più eccitante è stata probabilmente l'apparizione di una specie di farfalla apparentemente rara proprio dietro l'angolo, nel luogo dove vivevo. L'ho scoperto a 25 anni, era sempre stata lì e non l'avevo mai vista. L'averla trovata poi in quel particolare luogo, un ambiente piuttosto noioso vicino all'aeroporto, è stata di per sé una scoperta. Non proprio un'area in cui ti aspetteresti una conservazione naturale. Una scoperta entusiasmante e ormai studio da decenni, tra le al-

tre, anche questa specie.

eccel

studenti SSAS
di Diego Parini e
Mattia La Torre

Come ogni anno, la Scuola di Studi Avanzati Sapienza (SSAS) organizza un corso interdisciplinare comune a tutte le classi accademiche della scuola. Il corso di quest'anno è intitolato "*The food*"; i lavori svolti sono stati presentati da alcuni degli studenti durante il Simposio dell'8 luglio presso l'Aula Magna della Sapienza. Al termine della mattinata abbiamo chiesto agli alunni di rispondere ad alcune domande.

Nel 2011 alla Sapienza è stato istituito un percorso di eccellenza, la SSAS, o meglio la Scuola Superiore di Studi Avanzati. Da quell'anno, ormai undici anni fa, moltissime allieve e allievi hanno beneficiato di una formazione completare di alta qualificazione, complementare perché affiancato al normale percorso curricolare. La SSAS ha fatto si che questi studenti potessero coltivare il loro talento, ma soprattutto sviluppare le loro capacità e i loro potenziali, grazie al supporto e all'esperienza dei Fellows, i docenti tutor della SSAS. Per poter accedere a questa scuola di eccellenza gli studenti devono partecipare ad una selezione, tramite concorso, e sarà esclusivamente per il loro merito che potranno superare l'ammissione.

Tra i vantaggi che può offrire la SSAS, troviamo una residenza per gli studenti – della quale si auspica la completa consegna e fruizione entro la fine del 2022 – e la completa gratuità con la possibilità di borse di studio. Una grande novità di quest'anno, che incrementerà notevolmente il valore già alto della scuola, sarà l'equiparazione e il riconoscimento del percorso formativo ad un master di secondo livello. Come ogni anno, la SSAS organizza un corso interdisciplinare comune a tutte le classi accademiche della

lere

scuola. All'interno della scuola sono infatti presenti quattro classi accademiche per ogni livello di istruzione universitaria: Scienze giuridiche, politiche, economiche e sociali; Scienze della vita; Scienze e tecnologie; Studi umanistici.

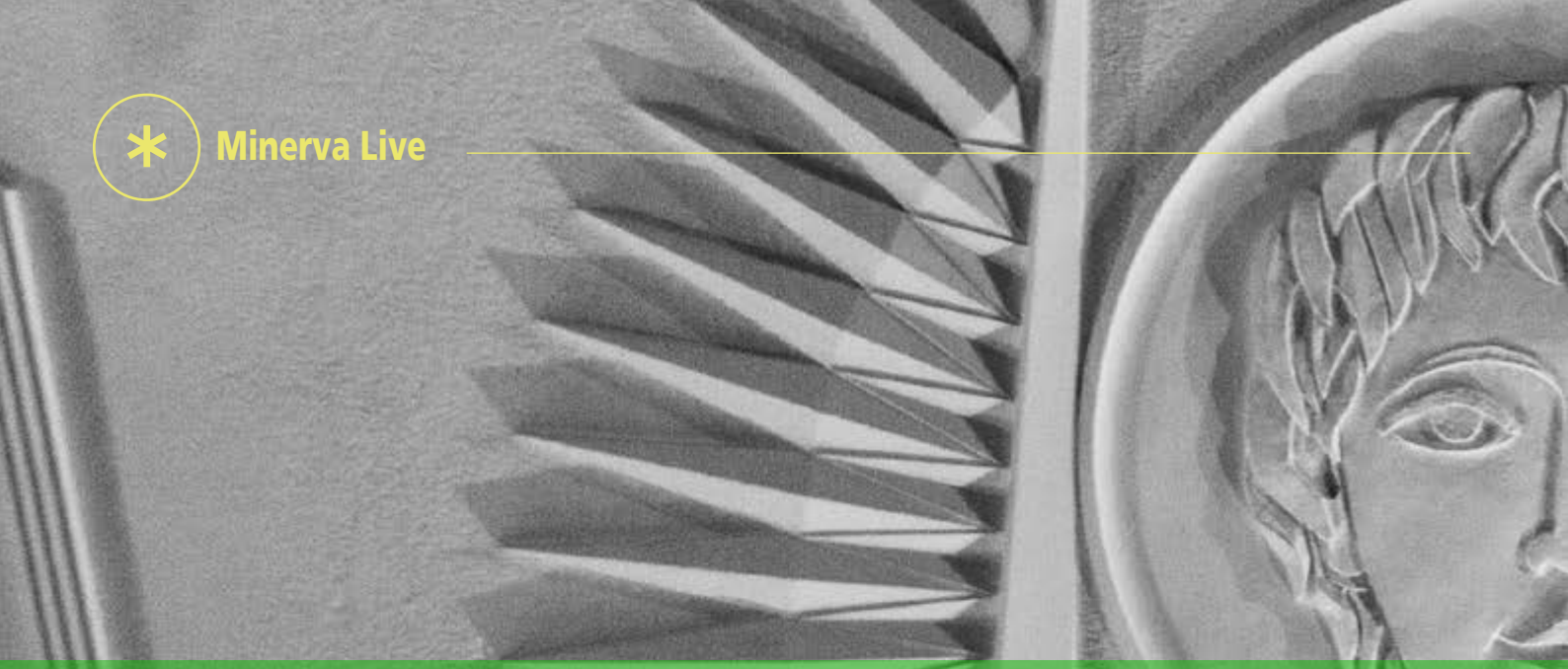
Quest'anno nel corso interdisciplinare, intitolato "*The food*", i ragazzi hanno affrontato il tema del cibo da diversi punti di vista: società e identità, per capire come il cibo influenza la costruzione dell'identità personale e la posizione individuale all'interno delle dinamiche sociali; variabilità e diversità, con l'obiettivo di analizzare e porre l'attenzione sui modi in cui la variabilità e la diversità incidono e sono influenzate dal nostro sistema alimentare, ma anche come questi due concetti possono aiutarci a immaginare un futuro più sostenibile; complessità e interdipendenze, con il tema della sostenibilità nei settori agroalimentari, e successivamente, come i disturbi alimentari, ad esempio l'anoressia nervosa, siano collegati alla nutrizione e quali effetti hanno sul cancro una dieta sana rispetto ad una malsana. Tutti i lavori svolti sono stati presentati da alcuni degli studenti, durante il Symposium della SSAS che ha avuto luogo in Aula Magna l'8 luglio, accompagnati dai Fellows e dagli interventi di tre Top scientist internazionali.

Ecco come i ragazzi della SSAS hanno risposto alle nostre domande:

Com'è stato scelto l'argomento del vostro progetto?

Maddalena Capoferri: ci sono stati diversi incontri in cui tutti gli studenti che partecipavano facevano delle proposte, alla fine dopo diversi incontri siamo riusciti a trovare il nostro argomento

I fellows - docenti SSAS - vi hanno



aiutato nella scelta e nello svolgimento del progetto?

Chiara Cataldi: assolutamente sì, siamo stati molto aiutati dai nostri tutor e dai professori coinvolti. Il progetto è nato dal basso: i fellows hanno lanciato il macro-argomento, e poi in base alle nostre inclinazioni, al nostro vissuto e ai nostri studi abbiamo cercato di costruire insieme il progetto

Maddalena Capoferri: i tutor sono stati molto disponibili e ci hanno aiutato tantissimo a scegliere, è stato fatto un grande lavoro da entrambe le parti

Unire più percorsi di studio differenti rende più stimolante il progetto?

Matteo Iarno Santoni: certo, anche la convivenza durante il periodo, rende possibile spaziare oltre quelle che sono le naturali inclinazioni e i contenuti dei corsi di studi peculiari di ciascuno. Così è stato per il progetto interdisciplinare. Per noi del primo anno, è stata la prima vera occasione per confrontarsi con dei metodi che sicuramente ci saranno utili negli anni avvenire

Valerio Addis: sicuramente sì, rende anche più difficile il percorso, ma questo è un valore non è un disvalore. Diciamo che spesso bisogna delimitare il campo, perché riuscire a delimitare il campo quando si fa scienza è molto importante

Cosa significa per voi far parte di un percorso di eccellenza come la SSAS?

Maddalena Capoferri: significa molta fatica, ma anche tanta soddisfazione, tante prove, tante sfide e soprattutto avere la possibilità di essere a contatto diretto con persone che possano formarti, cosa che non tutti possono avere e vale moltissimo

Chiara Cataldi: è un grande privilegio perché abbiamo delle occasioni formative in più rispetto ai nostri colleghi, a partire dai vari corsi disciplinari per la formazione specifica ai

corsi interdisciplinari. Grazie al progetto di ricerca che ci introduce fin dal primo anno alla ricerca, cosa che non è immediata per il resto degli studenti

Cosa vi aspettate dal futuro?

Clemente Calabrese: per il futuro ci aspettiamo il meglio. Continuare nel percorso che abbiamo scelto ma anche valutare tutte le opzioni che abbiamo a disposizione. I contatti e le amicizie che riusciamo a stringere qui tra di noi sono il valore aggiunto di questa esperienza, valutando tanti aspetti diversi che possono succedere nella vita

Valerio Addis e Maddalena Capoferri: finché si può si continua a studiare

studenti SSAS

Maddalena Capoferri, studentessa SSAS quinto anno di Archeologia
Chiara Cataldi, studentessa SSAS sesto anno di Medicina e Chirurgia
Matteo Iarno Santoni, studente SSAS primo anno di Giurisprudenza
Valerio Addis, studente SSAS secondo anno Economia
Clemente Calabrese, studente SSAS primo anno Bioinformatica

savoir faire

intervista a Donatella Carini e Francesca Pariti

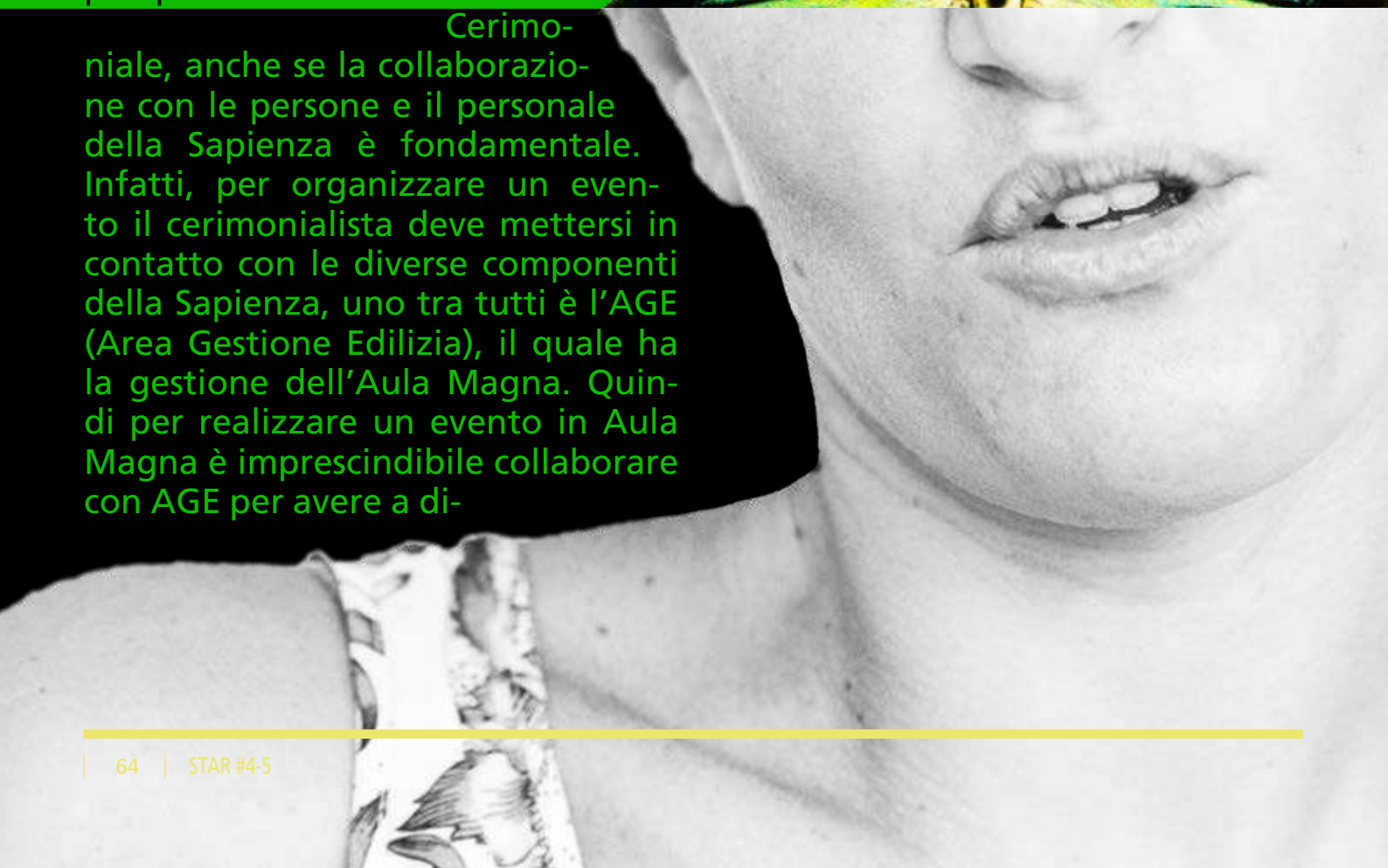
di Mattia La Torre e Diego Parini

Un lavoro che nasce dalla passione e il rispetto dei codici. Il cerimoniale, a supporto della segreteria della Rettrice, si occupa della realizzazione e dell'organizzazione degli eventi nella Sapienza, fatto da persone che amano quello che loro considerano un "mestiere". Siamo andati alla scoperta del cerimoniale e di cosa vuol dire farne parte.

Dietro la realizzazione di tutti gli eventi della Sapienza c'è una squadra di persone che formano il Cerimoniale che fa da supporto alle attività della segreteria della Magnifica Rettrice, il cerimoniale. Gli eventi necessitano di organizzazione, ma il motore che muove tutto è la passione delle persone che lavorano al cerimoniale: Comasia Lupo, Mirella Marotti, Francesco Nanni, Francesca Pariti, la responsabile Donatella Carini e il grande supporto della Magnifica Rettrice. Ma che cos'è il cerimoniale? *"Il cerimoniale è un insieme di regole e di forme che devono essere seguite"*, nella definizione dataci da Donatella Carini. Non essendo un ufficio obbligatorio gran parte delle università italiane non hanno un cerimoniale vero e proprio. Nelle università in cui il ce-

lavoro viene svolto direttamente dalla segreteria del Rettore oppure dal settore eventi. Nella Sapienza si svolgono circa duecento eventi all'anno, tra i quali grandi eventi istituzionali come l'inaugurazione dell'anno accademico *"il nostro evento più importante"*, come afferma Carini, oppure la consegna delle lauree o dei dottorati honoris causa, o ancora le firme degli accordi, su come un testo deve essere redatto per poi essere firmato. Tutto Cerimoniale, anche se la collaborazione con le persone e il personale della Sapienza è fondamentale. Infatti, per organizzare un evento il cerimonialista deve mettersi in contatto con le diverse componenti della Sapienza, uno tra tutti è l'AGE (Area Gestione Edilizia), il quale ha la gestione dell'Aula Magna. Quindi per realizzare un evento in Aula Magna è imprescindibile collaborare con AGE per avere a disposizionata o il riscaldamento, il tecnico, l'economato per il trasporto e il facchinaggio, la sicurezza, i contatti con il commissariato per informarli della presenza di autorità, e via dicendo.

Una creazione, *"il fiore all'occhiello di questo ufficio"*, così è stato definito da Carini, promotrice dell'iniziativa, incredibilmente funzionale è il



sistema di prenotazione dell'Aula Magna. Con questo sistema automatizzato è diventato più semplice prenotare un posto ad un evento, con un'indicazione precisa per la sicurezza di chi parteciperà.

Il cerimoniale è un insieme di regole. Come il decreto per l'ordine delle precedenze, istituito dal Presidente Ciampi nel 2006, dove ogni carica ha la sua importanza e il suo ordine di precedenza; la regola della destra, "*una regola universale*", spiega Carini, "*in qualsiasi luogo del mondo la persona più importante sta al centro, quella che viene immediatamente dopo per importanza sta alla sua destra, alla sinistra la numero tre*". Se ci pensate questa regola la osservate anche nelle bandiere, qui alla Sapienza: al centro l'Italia, a destra l'Europa, e a sinistra la Sapienza. Le regole. Senza le regole

n cerimoniale non è un lavoro, il cerimoniale è un mestiere".

Donatella Carini, Responsabile del settore eventi celebrativi e culturali della Sapienza Università di Roma

Dottoressa Pariti, qual è la sua formazione e come è arrivata a lavorare al cerimoniale della Sapienza?

Io sono laureata in lette-

re classiche, ho fatto la triennale a Lecce all'Università del Salento e poi ho deciso per la magistrale di iscrivermi alla Sapienza Università di Roma. Attualmente sto frequentando il primo master in Italia in cerimoniale, galateo ed eventi istituzionali, organizzato dalla Sapienza, da ANCEP e dall' Accademia Italiana Buone Maniere Galateo e Costume. Ho iniziato a lavorare al cerimoniale con uno stage post-laurea, grazie alla Sapienza, facendo domanda per lavorare al settore eventi celebrativi e culturali, la cui responsabile era appunto la dottoressa Donatella Carini, il mio mentore da quando ho iniziato ad approcciarmi agli eventi. Il cerimoniale, o comunque l'organizzazione di eventi, è stata sempre la mia aspirazione; grazie alla Sapienza e alla dottoressa Carini ho potuto realizzare e applicare i miei sogni alla realtà, infatti, ho sempre voluto entrare dentro il cuore degli eventi, vedere il backstage e tutto quello che c'è prima, vivere l'emozione dell'evento, perché ogni evento ha una sua emozione, una sua adrenalina, una sua storia.

Qual è stato l'evento o la cerimonia che l'ha coinvolta maggiormen-

te?

Ne posso dire due: il primo è stato da stagista quando Donatella mi ha proposto di fare una collaborazione con l'ufficio cerimoniale; li vidi il mio primo Presidente della Repubblica, il Presidente Napolitano. Il mio primo approccio con il cerimoniale è stato da semplice stagista, in silenzio scrupoloso, facevo quello che l'allora capo del cerimoniale mi richiedeva. Rimasi affascinata dai corazzieri.

Invece, l'evento che mi è rimasto proprio nel cuore, per cui mi sono sentita assolutamente fortunata di lavorare al cerimoniale della Sapienza, è stato la consegna del premio Nobel a Giorgio Parisi. Lì, mi sono resa conto dell'importanza di un ufficio del genere all'interno di una struttura come la Sapienza. In quel momento io, da operatrice, ho vissuto la storia. Nel mio piccolo, in qualche modo, l'ho scritta; rimarrà alla storia perché, probabilmente, non ci sarà mai più un evento fuori dalla sede di consegna ufficiale dei Nobel. Sentire la fanfara, assistere alla premiazione, mi sono sentita orgogliosa di lavorare al cerimoniale.

La dottoressa Carini ci diceva che chi lavora al cerimoniale fa più un

mestiere che un lavoro, si sente di abbracciare questa idea?

Il cerimoniale è un mestiere che va scelto. Tutti i lavori hanno delle difficoltà, ma per il cerimoniale bisogna avere tanta passione, tanta costanza, la necessità di mettersi sempre in discussione e la necessità di confrontarsi con gli altri. Esistono dei codici da conoscere, che ci unificano a livello internazionale, tuttavia, bisogna avere tanta sensibilità, perché oltre ai codici e oltre alla legge, ogni cerimonia è a sé. Bisogna avere la costanza e la pazienza di ascoltare l'interlocutore che organizza, cercare di rendere al meglio in una cerimonia secondo i principi del cerimoniale, ma ovviamente anche secondo le esigenze delle persone con cui si sta collaborando.

Quali sono secondo lei gli elementi per la buona riuscita di un evento o di una cerimonia?

È importante entrare dentro la sensibilità dell'interlocutore, molto spesso sono docenti o persone esterne con cui collaboriamo. È fondamentale il lavoro di squadra, non è un lavoro che si può fare singolarmente, non è un lavoro che si fa per la gloria

personale o per un riconoscimento personale, ma se si vince, si vince in squadra. Noi siamo in collaborazione costante, esiste una guida che è la nostra responsabile, ma tra di noi dell'ufficio, con Francesco, Mirella, Comasia cerchiamo sempre di avere un rapporto molto stretto a livello collaborativo. Durante la cerimonia, ognuno di noi deve sapere il da farsi rendendosi indipendente, pur rispettando il programma di squadra, per essere operativi al massimo il giorno dell'evento. Altri elementi fondamentali sono l'ascolto, la pazienza e il self control, perché il "brivido del cerimoniale" è l'imprevisto, che c'è sempre, in ogni cerimonia. In quel momento l'importante è mantenere il controllo e riuscire a pensare a una soluzione alternativa, che possa salvare la cerimonia, o evitare sbavature importanti.

Francesca Pariti, cerimoniale della Sapienza Università di Roma

dentro la nostra testa

intervista a Giorgio Manzi

di Mattia La Torre, Diego Parini e Carmine Nicoletti

Ripercorrere la storia dei nostri antenati, capire quello che raccontano le ossa e i crani, scoprire la variabilità dell'***Homo sapiens*** e degli altri primati, sono alcuni degli obiettivi del museo di antropologia, la cui sede si trova al secondo piano dell'edificio di Antropologia della Sapienza. Grazie a Giorgio Manzi che ci ha aperto le porte del museo, siamo potuti entrare e ne abbiamo approfittato per chidere alcune curiosità

Come nasce il Museo di Antropologia?

Il Museo di Antropologia appartiene al Dipartimento di Biologia Ambientale, anche se oggi si trova nell'edificio del Dipartimento di Biologia e Biotecnologie. È un sottoinsieme di quello che è stato, per più di un secolo, l'Istituto di Antropologia e dell'edificio, nel quale si trova ora, realiz-

zato quando è stata costruita la Città Universitaria nella metà degli anni Trenta. E nasce grazie a Giuseppe Sergi, filosofo, psicologo e poi antropologo e pedagogista, un'importante figura del positivismo italiano dalla fine dell'800 ai primi del 900, che ha dato inizio qui a Roma a due scuole: la psicologia funzionale e l'antropologia, nel senso dello studio zoologico dell'animale-uomo. Quando fu costruita la Città Universitaria, sotto la direzione di Sergio Sergi, l'Istituto di Antropologia fu spostato ai piani superiori di questo edificio, e così è rimasto fino a oggi.

Quali reperti troviamo nel Museo?
Già dal 1884 e dagli anni immediatamente successivi, si è venuto a creare un primo nucleo, poi sempre più esteso, del Museo, destinato a raccolte tipiche dell'Ottocento che tentavano di imbrigliare la variabilità umana attraverso la collezione di reperti, soprattutto scheletrici, provenienti da tutto il mondo. Sono state raccolte collezioni scheletriche umane che documentano tutt'oggi la variabilità a livello planetario. Il museo è stato impreziosito dalle scoperte paleoantropologiche della fine degli anni Venti, in particolare i crani di Saccopastore, due Neanderthal trovati qui a Roma. Anche il cranio del Neanderthal di grotta Guattari al monte Circeo, un reperto di straordinaria importanza, tornato di grande attualità poiché proprio in quella stessa grotta, negli ultimi due o tre anni, sono stati scoperti molti altri reperti di Neanderthal.

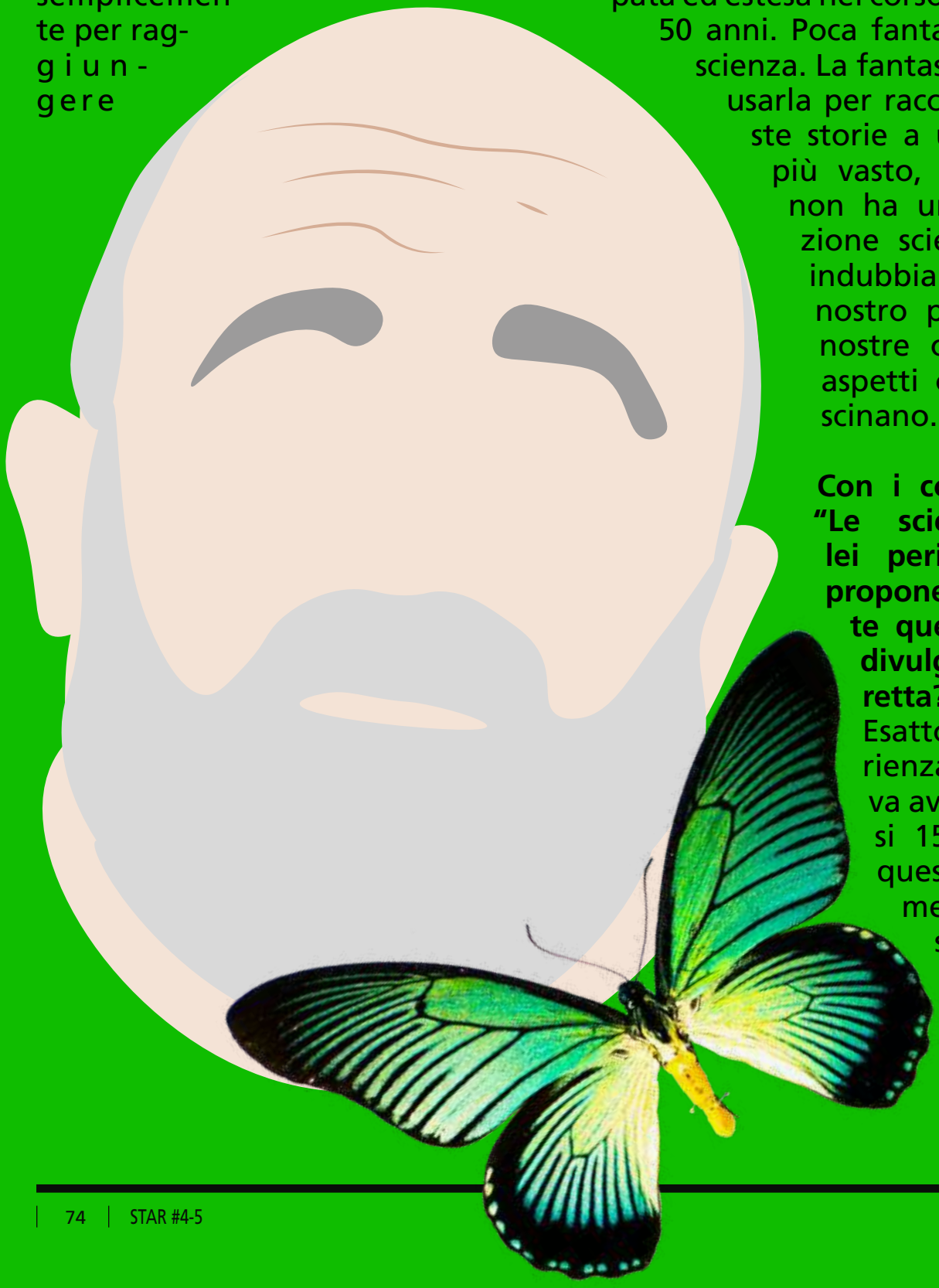
Il Neanderthal di cui parla è lo stesso che racconta nel libro "L'ultimo Neanderthal racconta, storie prima della storia"?
Con i Neanderthal identifichiamo un'umanità che non c'è più, una specie umana estinta, molto simile a noi per tanti aspetti: una forma umana, ma al tempo stesso con caratteristiche fondamentali diverse sia sul piano strettamente anatomico e morfologico, degli adattamenti all'ambiente, sia sul piano cognitivo. Sebbene ci siano evidenze archeologiche sui Neanderthal che ci parlano di embrioni di pensiero simbolico, e quindi della loro capacità di immaginare qualcosa che va al di là della mera sopravvivenza, secondo me non hanno mai raggiunto i livelli della nostra specie, coesistente ai Neanderthal.

Perché siamo affascinati dai Neanderthal?
I Neanderthal hanno un grande fascino perché sono dentro di noi. Abbiamo capito negli ultimi 15 anni che un po' del loro DNA è finito all'interno del nostro genoma per via di incroci avvenuti tra i nostri diretti antenati e le popolazioni dei Neanderthal, che da quel momento hanno iniziato un lungo percorso, durato millenni, che li ha portati infine all'estinzione. Queste scappatelle, come le chiamo io, hanno dato vita a ibridi fertili tali da poter trasmettere queste particelle di DNA Neanderthal nel nostro genoma. Si può quindi affermare che i Neanderthal non si sono davvero del tutto estinti.

Le nuove tecnologie quanto hanno contribuito?
Questa scienza si è straordinariamente sviluppata negli ultimi decenni. Sono cambiate tante cose dal punto di vista dell'impostazione teorica di fondo e dell'impostazione metodologica, con una quantità di tecniche estremamente innovative. Quella che, forse, nell'immaginario di molti è ancora una scienza ferma in un passato polveroso di strumenti di metallo è diventata una scienza molto esatta. Uno dei più importanti progressi metodologici è quello della paleogenetica. Nel 1997 abbiamo scoperto che siamo in grado di estrarre DNA anche dai fossili, come ad esempio proprio dai Neanderthal. Da alcuni reperti conservati in ottime condizioni è possibile estrarre porzioni importanti di DNA, riuscendo ad avere l'intero genoma di una specie o di una varietà umana estinta. Come i cosiddetti Denisova, una parola nuova entrata nel vocabolario dei paleoantropologi da una dozzina d'anni. Tutto è partito da una falange distale di un dito mignolo, un reperto osseo piccolissimo, rinvenuto in una grotta dei monti Altaj in Siberia, dal quale è stato possibile estrarre l'intero genoma di questa specie estinta.

In questi studi è presente una parte molto scientifica dettata dal numero, ma anche molta immaginazione, un elemento caratterizzante anche del libro. Che ruolo ha avuto l'immaginazione in questo percorso?
Bisogna distinguere, perché i dati sono dati scientifici, sono precisi, non c'è fantasia. Poi, certo, è presente una quota di interpretazione, come in qualunque disciplina scientifica.

sono i dati e ci sono poi le chiavi di lettura che possiamo dare, a seconda del contesto e delle conoscenze pregresse. L'altra componente, più fantastica, serve semplicemente per raggiungere il pubblico. Tanta gente ancora non crede che siano avvenuti eventi evolutivi. In realtà non sanno che questa teoria scientifica è valida ormai da 150 anni e che si è arricchita, sviluppata ed estesa nel corso degli ultimi 50 anni. Poca fantasia e molta scienza. La fantasia possiamo usarla per raccontare queste storie a un pubblico più vasto, che magari non ha una preparazione scientifica, ma indubbiamente il nostro passato e le nostre origini sono aspetti che lo affascinano.



Con i contributi su "Le scienze", che lei periodicamente propone, ha in mente questo tipo di divulgazione corretta?

Esatto, un'esperienza che ormai va avanti da quasi 15 anni. Con questa rubrica mensile su "Le sc

un pubblico di persone interessate agli argomenti scientifici. Chi legge "Le scienze" ha già un'impostazione scientifica, tuttavia, è necessario raccontare le storie della scienza delle nostre origini che non tutti conoscono. Una scienza che ha il pregio, tra gli altri, di darci delle novità di continuo. Infatti, non ho nessuna difficoltà a trovare ogni mese un nuovo argomento da sviluppare.

Cosa prevede il futuro per il Museo e per la ricerca sulla storia delle nostre origini?

Ci sono tanti aspetti ancora da indagare, è il classico caso in cui più ne sappiamo e più sono complicate le domande. È certamente un campo in grande sviluppo anche grazie alle nuove tecnologie e agli impianti sia teorici che metodologici. Come Museo possiamo cercare di raccontare, a un pubblico sempre più ampio, le storie accadute molto prima della storia che ci riguardano profondamente, a tal punto da essere ciò che ci ha plasmati, quello che siamo.

Nel suo libro parla anche dell'uomo di Altamura, perché è ancora nella grotta dove è stato scoperto?

L'uomo di Altamura è uno scheletro completo di Neanderthal, anzi è il più completo al mondo. È stato scoperto verso la fine del 1993 ed è ancora effettivamente lì sottoterra a sei metri di profondità, incastonato all'interno di concrezioni calcidiche. Malgrado tutti i nostri sforzi non siamo ancora riusciti a convincere la popolazione, ma anche l'insieme delle istituzioni, che questo è un tesoro soltanto se viene estratto da quella grotta. A quel punto, potrebbe essere non solo un tesoro scientifico, ma un grande tesoro per quello stesso territorio: potrebbe nascere una divulgazione di altissimo livello con l'unico Neanderthal completo al mondo; magari un museo che si ingrandisce man mano che le ricerche su questo reperto e sul sito proseguono; potrebbe senz'altro rappresentare una risorsa per il turismo, l'economia e la diffusione della cultura.

Giorno Manzi, Paleoantropologo presso il Dipartimento di Biologia Ambientale della Sapienza Università di Roma

la nostra rarità

di Alessio Luna e
Alessandra Volpe

Cosa sono le malattie rare?

Nel 2020 quasi mezzo miliardo (tra i 400 e i 475 milioni) di individui nel mondo erano affetti da malattie genetiche rare, di cui oltre 2 milioni solo in Italia, per un totale di 20 casi di malattie rare ogni 10 mila abitanti, con circa 19 mila nuovi casi segnalati ogni anno.

I ¾ di queste malattie sono di origine genetica, e, a sua volta, il 70% si manifesta già dalla prima infanzia, con effetti quindi profondamente incisivi sulla situazione psico-fisica delle famiglie dei pazienti, oltre che sui malati stessi.

Le malattie genetiche rare, infatti, sono quasi impossibili da curare, sono per lo più croniche e ad andamento progressivo.

"Partendo proprio dal concetto di malattia rara, è importante sottolineare che non esiste una definizione universale, ma tutte si basano sui dati relativi alla prevalenza", spiega Rachele Mazzaracca, divulgatrice scientifica, sul sito Omar. "Ad esempio, in Europa è stato stabilito che sono le malattie con prevalenza non superiore a 5 casi ogni 10 mila persone, mentre negli Usa si parla di patologie che colpiscono meno di 200 mila persone, portando la prevalenza a 8,6 casi ogni 10 mila persone. A livello mondiale, è possibile trovare valori di riferimento della prevalenza variabili, generalmente compresi tra 0,5 e 7,6 casi ogni 10 mila persone", evidenziando quindi come vi sia un potenziale squilibrio di trattamento nelle varie zone del mondo, causato dalla non omogeneità

Il 70% dei casi di malattie rare riguarda pazienti in età pediatrica con malformazioni congenite (45%), le malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione o del metabolismo e i disturbi immunitari (20%)

neità delle definizioni.

I dati, prodotti dal report *World Economic Forum* e dall'Osservatorio Malattie Rare Omar, evidenziano una situazione che deve essere tenuta sotto controllo.

Per questo, nel dicembre 2021 l'Onu ha cercato di spronare gli stati membri a fare di più, facendo approvare per la prima volta la "*Addressing the Challenges of Persons Living with a Rare Disease and their Families*", prima risoluzione che riconosce i diritti delle oltre 400 milioni di persone che convivono con malattie di questo tipo, adottata con il consenso di 193 Stati membri, tra cui l'Italia (uno dei 53 stati promotori).

Negli adulti malattie rare più frequenti sono del gruppo delle patologie del sistema nervoso e degli organi di senso (29%) o del sangue e degli organi ematopoietici (18%)

Alessio Luna e Alessandra Volpe, studenti del Master La Scienza nella Pratica Giornalistica della Sapienza Università di Roma

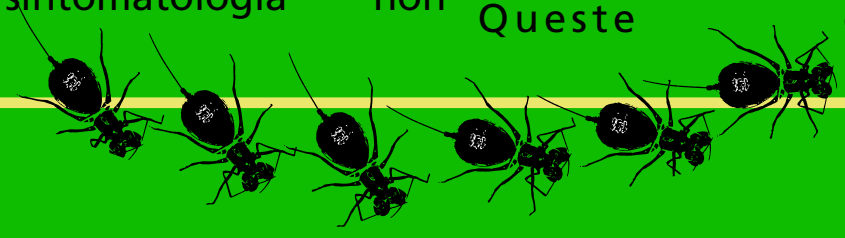
faire savoir

intervista ad Alberto Spalice
di Mattia La Torre e Diego Parini

La collaborazione fra centri di ricerca e associazioni dei pazienti è diventata fondamentale per lo studio e la cura delle malattie rare. Il caso Singap1 la cui mutazione causa encefalopatia epilettica. L'esperienza dei medici, dei ricercatori della Sapienza e delle associazioni che insieme lavorano per far conoscere che esiste un centro che studia con una visione integrata le encefalopatie epilettiche.

Ci può parlare della sua ricerca clinica su Syngap1?
Insieme al Dott. Luigi Tarani, siamo venuti a conoscenza di questi pazienti grazie all'incontro con una bimba. Venuta da noi, con una sintomatologia non ovvia e con una registrazione elettro-encefalografica abbiamo notato delle caratteristiche che ci ricordavano qualcosa che avevamo già visto in letteratura. Abbiamo fatto un pannello genetico, trovando così la mutazione su questo gene Syngap1. Grazie ai genitori e parenti - non è infatti il primo caso di associazioni che nascono da situazioni simili, e, in questo caso grazie a Tonino il nonno della bimba - è nata questa associazione "Syngap1". Nel frattempo, abbiamo deciso di formare il "centro" di raccolta dei pazienti Syngap1 in Italia. Con anche Silvia Di Angelantonio e Alessandro Rosa, abbiamo formato una rete e un database che ci ha portato fino alle conoscenze più attuali, ad esempio: come funziona il gene, che tipo di terapia, quali sono i modelli animali e via dicendo.

Quanto quindi le nuove tecnologie contribuiscono?
Queste collaborazioni



permette di sviluppare nuove tecniche sia terapeutiche che diagnostiche, che rappresentano il futuro di questi bimbi. Quando si trova una mutazione, è difficile trovare subito una terapia, specialmente nelle encefalopatie epilettiche. È per questo che servono i database e le collaborazioni internazionali, esiste, ad esempio, un network europeo formato da diversi neurologi pediatri, biologi, neurobiologi, che studiano queste particolari encefalopatie epilettiche, portandoci a conoscenze sempre più ampie. Lavorando qui, da ormai più di trent'anni, il cambiamento è stato epocale. Nel momento in cui ci si trovava di fronte ad encefalopatie epilettiche per le quali era impossibile fare una diagnosi. Queste venivano classificate all'interno del 30/40% delle epilessie idiopatiche. Oggi le epilessie idiopatiche sono circa il 5/10%, grazie al contributo della genetica.

La collaborazione è molto importante per la ricerca clinica?

Assolutamente sì, perché il clinico non può fermarsi all'elettro-encefalogramma, vedere il bambino e fare le analisi, ma deve salire ad un livello successivo e per questo ha bisogno di una rete di collaborazione con biologi, genetisti, neuro-radiologi, e così via, per questo nasce l'idea dei gruppi di ricerca. Fino a qualche tempo fa, non si sapeva che a pochi chilometri da te ci fosse qualcuno che stava studiando la tua stessa patologia. Ora, invece, la collaborazione è molto più semplice, ma deve assolutamente essere fatta a tutti i livelli perché altrimenti non si fornisce un buon servizio al paziente.

Quanto è importante la visione integrata per la gestione dei pazienti, soprattutto quelli affetti da patologie rare?

L'integrazione, insieme ad un gruppo multi-specialistico, diventa essenziale. Non ci possiamo più fermare ad avere un bambino, visto da un solo specialista. L'altra cosa impor-

tante è la collaborazione con i gruppi di ricerca non solo pediatrici, ma anche degli adulti, perché le problematiche i bambini permangono anche nell'età adulta. Fare un lavoro di *transitional age*, tra l'età adulta e quella pediatrica, diventa fondamentale

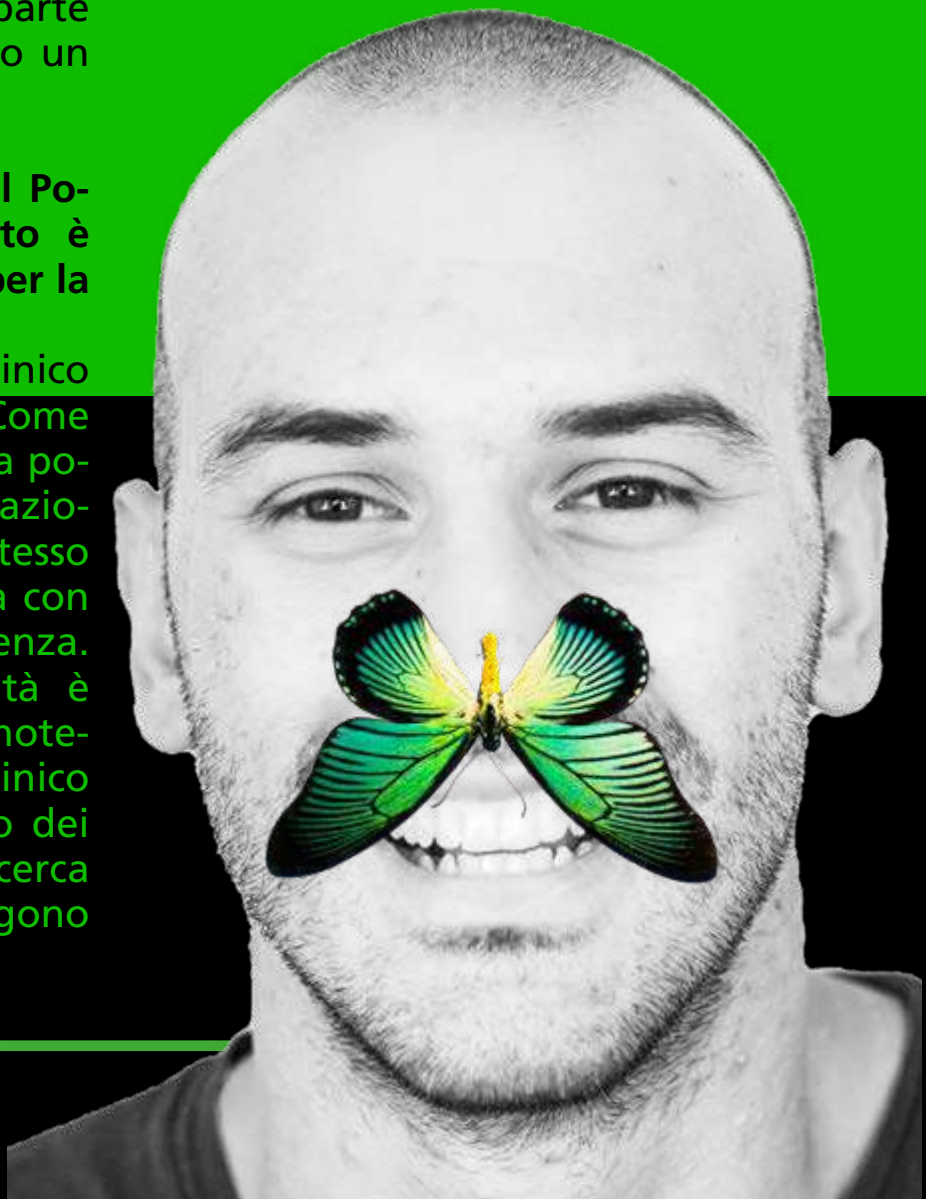
Quale può essere l'elemento, sia intellettuale che pratico, che deriva dall'interazione con i pazienti?
Quello che ho capito è che se le associazioni si muovono fanno dei lavori notevolmente significativi per la comunità scientifica medica. Un esempio, se l'associazione si muove dicendo che ha bisogno di realizza una determinata cosa, prima o poi, la fa. Il più delle volte sono spesso le associazioni che fanno da traino, dandoti lo spunto, proprio perché devono gestire figli, nipoti o parenti, e una forza notevole nell'andare avanti nella ricerca. Le associazioni fanno un lavoro incredibile, soprattutto ti permettono di arrivare, ad esempio, al Ministero quando hai bisogno di utilizzare determinati farmaci oppure devi fare delle trafile burocratiche. Loro hanno la forza e la potenza di farti arrivare fino a questi livelli.

Secondo lei perché è importante studiare le malattie rare?
Il malato raro è un malato che deve essere preso in carica dal gruppo, creando questa idea di agire a 360 gradi: il malato al centro e gli specialisti che gli ruotano attorno. Le malattie rare sono importanti perché ti spiegano come agire, sono fonte di grossi trial di ricerca, perché

nel momento in cui hai un paziente raro, provi quel farmaco particolare con quella caratteristica. È importante sapere come gestire queste patologie. Al Policlinico della Sapienza abbiamo la fortuna di avere uno sportello per le malattie rare, permettendo agli specialisti di incontrarsi e vedere il paziente tutti insieme, non una cosa da poco, poiché i bambini, soprattutto in età pediatrica, vengono sballottati da una parte all'altra, mentre qui abbiamo un centro di incontro.

Il contesto, in questo caso il Policlinico universitario, quanto è importante per i pazienti e per la ricerca clinica?

L'attrattiva che ha un policlinico universitario è molto alta. Come per l'università Sapienza, una potenza non indifferente di attrazione di pazienti. Il Policlinico stesso è una struttura molto grossa con all'interno centri di eccellenza. Unire Policlinico e Università è una fonte di attrazione di notevole importanza. Nel Policlinico universitario, inoltre, ci sono dei centri fondamentali per la ricerca che attraggono fondi, attraggono pazienti e tutto ci porta poi a scoperte, a premi, a *grant* - ndr finanziamenti - per realizzare la crescita degli universitari. Quello che ci aspetta il futuro sono proprio le sfide per i giovani e, per fortuna, il PNRR destinerà molti fondi alla ricerca.



Quali sono state le scoperte tecnologiche che più l'hanno aiutata durante la sua carriera?
Due fondamentali. L'utilizzo di una macchina di Risonanza Magnetica 3 Tesla che ci faceva vedere delle malformazioni molto piccole, impossibili da vedere con altre macchine. Una rivoluzione incredibile per la neurologia pediatrica. Dopodiché l'utilizzo di pannelli genetici, che ci hanno permesso di fare delle diagnosi, che prima non avremmo mai potuto fare. La neuro-radiologia associato alla genetica, sono state due scoperte che hanno fatto avanzare lo studio della neurologia pediatrica in tutto il mondo. La decade 1990-2000 è stata definita "*the decade of the brain*", in quel periodo sono state fatte tantissime scoperte che ci hanno portato a lavorare con una facilità incredibile. E di scoperte ce ne saranno ancora molte.

Se dovesse dare un consiglio ad un giovane allievo quale sarebbe?
Ai ragazzi che lavorano con me dico sempre due cose. Uno, non scoraggiarsi mai, perché l'università all'inizio sembra che ti paghi poco ma poi ti dà tanto. La strada è in salita ma non bisogna scoraggiarsi. Inoltre, la curiosità assoluta della ricerca, non si smette mai di studiare. Due, cercare di andare all'estero, cercare di muoversi per capire le altre culture, per avere al ritorno un bagaglio culturale non indifferente.

Esiste un equilibrio tra la qualità e il numero dei lavori scientifici che bisogna pubblicare?
La mia ex capa mi diceva sempre: "*non pubblicare cinquecento lavori ma scrivine cinquanta ad alto impatto*". Il numero esagerato di pubblicazioni in una fascia medio bassa, non significa essere eccelsi, mentre poche pubblicazioni, tutte di alta fascia, funziona meglio. Attualmente, siamo in un mondo abbastanza schizofrenico che ti porta a lavorare e fare pubblicazioni su pubblicazioni, sbagliando. Anni fa si faceva l'esatto contrario, meno lavori ma che puntavano in alto. Quindi fare una ricerca fatta meglio potrebbe avere più senso.

Alberto Spalice, Neurologo pediatrico della Divisione di Neurologia Pediatrica presso l'azienda ospedaliera Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

il tempo non esiste

di Chiara Lanzuolo

Capire i meccanismi dell'invecchiamento. Il ruolo del DNA, della membrana nucleare che lo racchiude e le ricadute sull'organismo. Lo si può fare anche studiando due malattie rare, la Progeria e la Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss.

Più di un milione di persone in Italia e circa 400 milioni di persone nel mondo (circa il 5 per cento della popolazione totale) soffre di una malattia rara. Da questo calcolo sono esclusi i tumori rari e le malattie che derivano da infezioni virali o batteriche. Quindi, nel campo delle malattie rare, l'utilizzo

del termine "raro" è fuorviante perché porta erroneamente a pensare che non possa colpire noi stessi o i nostri cari.

Il DNA, nella sua sequenza, contiene le informazioni grazie a cui tutte le cellule dell'individuo svolgono il loro compito specifico. Alterazioni di questa sequenza possono innescare patologie "genetiche" che, alterando la funzione delle cellule, possono dare origine a malattie rare. Negli ultimi anni la scienza ha fatto enormi progressi grazie all'invenzione di tecnologie a supporto dello studio del DNA che hanno aumentato la risoluzione degli studi. Basta pensare che: l'intero DNA di un individuo, oggi, può essere interamente decodificato in poche ore grazie alle tecniche di sequenziamento massivo. Anche nel campo delle malattie rare, l'utilizzo di queste tecnologie, ha facilmente permesso l'identificazione delle mutazioni del DNA che innescano le patologie. Nonostante questi incredibili strumenti a nostra disposizione, che vent'anni fa non esistevano, c'è ancora molta strada da fare, perché in alcuni casi l'aver trovato la mutazione non è stato sufficiente per spiegare il quadro clinico. Inoltre, individui della stessa famiglia, che presentano la stessa mutazione, possono avere quadri clinici non coincidenti. Quindi, adesso che si lavora su un livello di precisione più alto, il focus della ricerca è stato spostato alle caratteristiche dei singoli individui e si parla di "medicina personalizzata".

Negli ultimi cinquant'anni è cambiata la visione del DNA nel nucleo: ciò che prima era stata definita come una "massa disordinata" di DNA si è rivelata essere una struttura altamente organizzata. Con tecniche sempre più precise sappiamo ora che il DNA, contenuto nel nucleo delle cellule, può assumere conformazioni diverse fondamentali per la sua funzione, favorendo o sfavorendo l'accesso ai vari geni, ovvero i segmenti che contengono le istruzioni per la sintesi delle proteine. Quindi, in ogni istante, in una singola cellula del

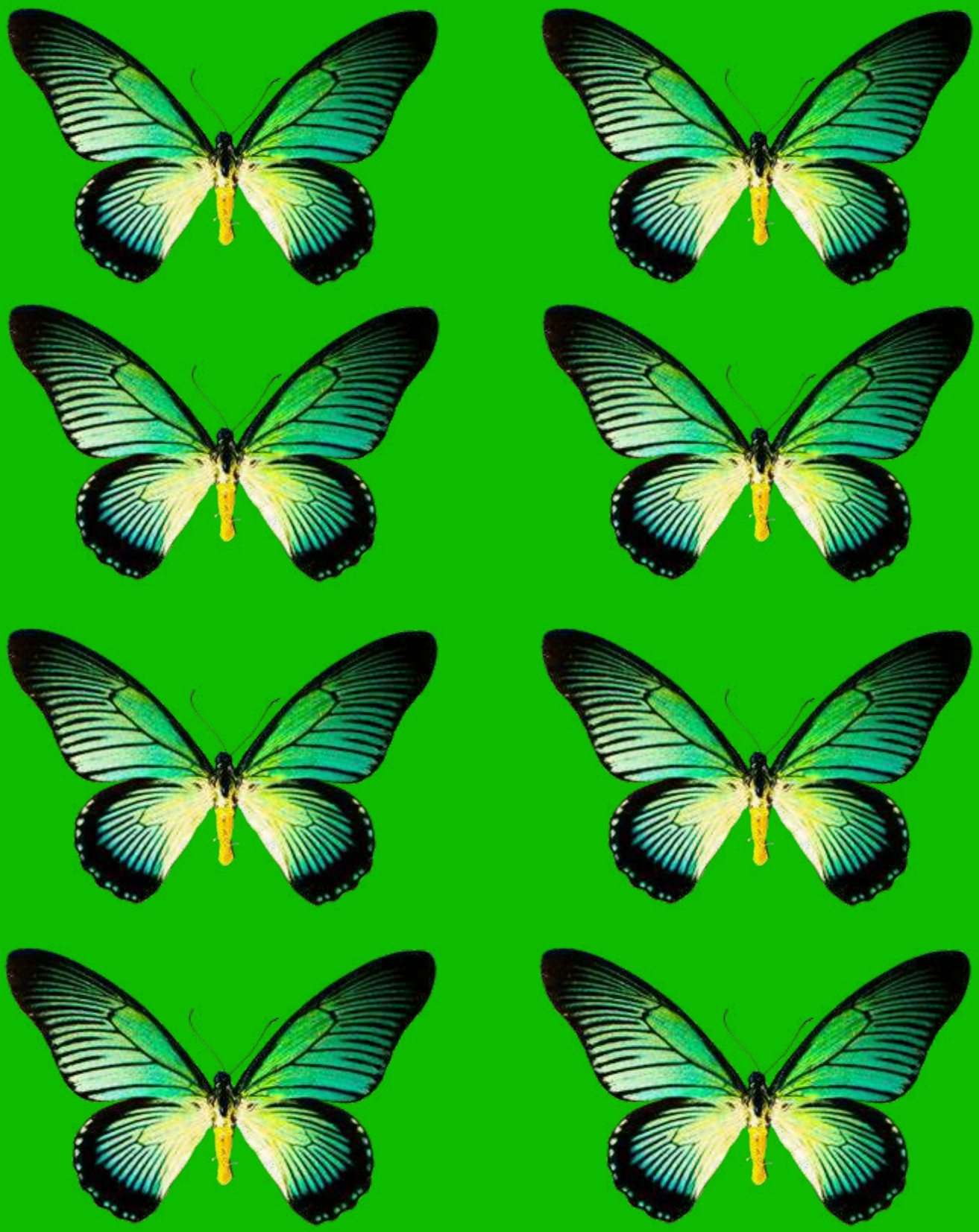
nostro organismo, solo una piccolissima parte del DNA viene utilizzata per produrre tutte le molecole che servono. Grazie a questo meccanismo, le cellule di uno stesso organismo pur avendo il medesimo DNA, presentano aspetto e funzioni diverse.

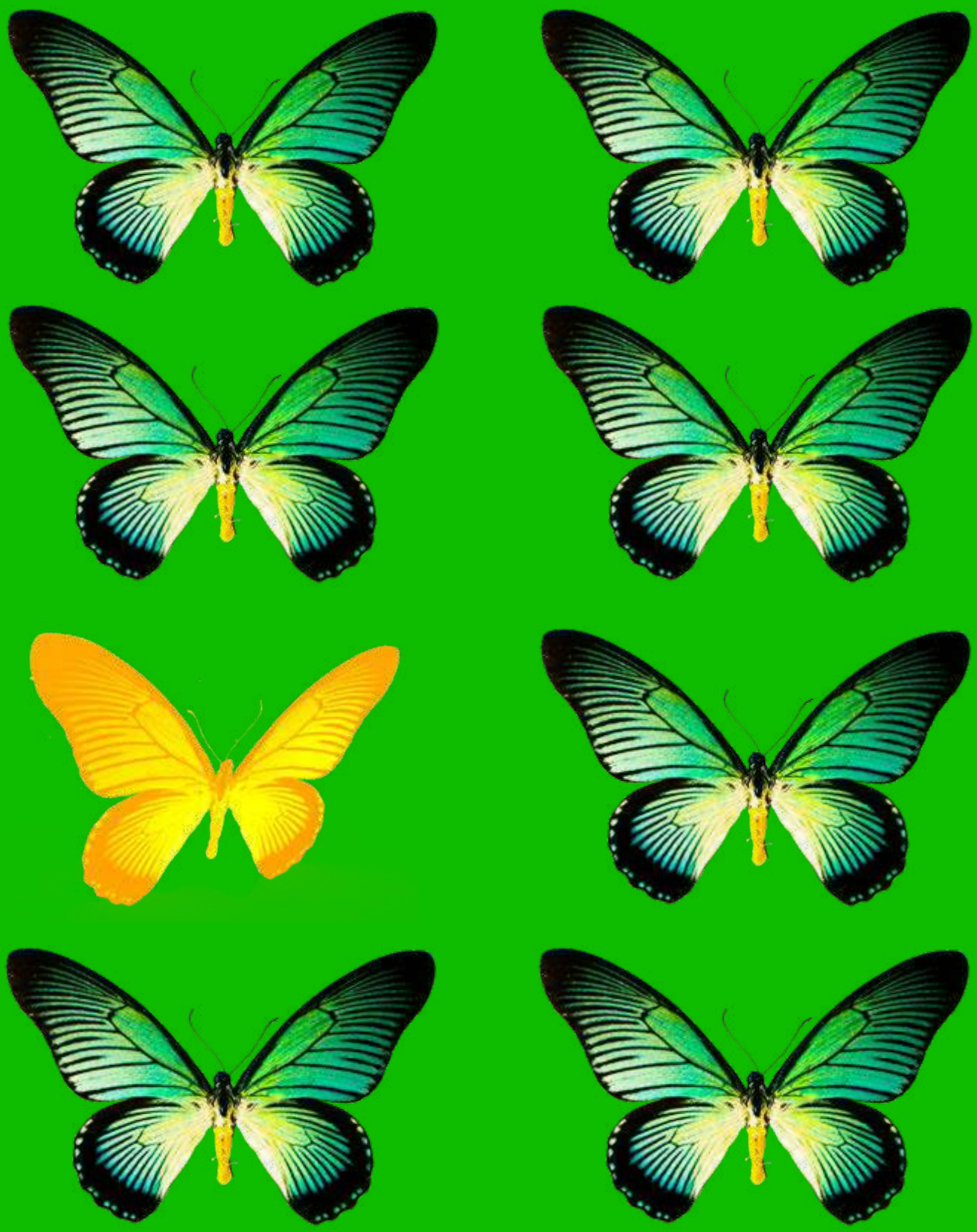
Un esempio emblematico è rappresentato dal differenziamento delle cellule staminali, a partire dalle quali si generano tutte le cellule dell'organismo: durante questo processo, cioè quando le cellule acquisiscono le loro caratteristiche distintive trasformandosi in cellule specializzate, il DNA cambia progressivamente forma per permettere la lettura di alcuni suoi specifici segmenti. I processi che permettono al DNA di cambiare la sua forma per favorire l'utilizzo di nuovi segmenti e lo spegnimento di altri sono altamente dinamici e consentono alle cellule non solo di cambiare e specializzarsi nei normali processi di sviluppo, ma anche di reagire all'ambiente e alle malattie.

Questo significa che la forma tridimensionale del DNA cambia continuamente e lo fa grazie ad alcuni fattori chiamati regolatori epigenetici. Tuttavia, il DNA, per ripiegarsi nel giusto orientamento, ha anche i suoi riferimenti nelle strutture del nucleo che lo ospita, per cui alcuni specifici segmenti di DNA sono legati a delle strutture nucleari come la membrana.

La presenza di un ordine preciso, in quello che è da sempre stato considerato disordinato, è una scoperta che ha stupito molti scienziati e li ha resi consapevoli che: per comprendere tutti gli aspetti delle malattie e le reazioni dei singoli individui alla malattia stessa, non basta più studiare l'intera sequenza del DNA, ma serve studiare anche la forma che il DNA assume all'interno del nucleo.

La membrana del nucleo è formata da diverse proteine, tra queste le lamine sono direttamente in grado di modellare la forma tridimensionale del DNA. Questo perché il DNA è





ancorato alla membrana nucleare in punti specifici chiamati "*Lamin Associated Domains*". Mutazioni genetiche delle lamine influenzano la forma del DNA e causano malattie rare che, nel loro insieme, si chiamano laminopatie. Anche in questo caso individui diversi, che presentano la stessa mutazione del DNA, possono presentare aspetti diversi nello sviluppo della malattia. Anche la gravità può essere diversa da paziente a paziente.

Nel nostro laboratorio studiamo due laminopatie entrambe causate da una singola mutazione della lamina nucleare: la distrofia muscolare di Emery Dreifuss e l'*Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome* (HGPS), più comunemente chiamata Progeria.

La distrofia muscolare di Emery Dreifuss (EDMD) è una malattia che colpisce il muscolo scheletrico e cardiaco. Gli individui affetti da questa malattia nascono sani e sviluppano progressivamente un indebolimento dei muscoli che alla fine portano alla morte prematura, il più delle volte dovuta a un problema cardiaco.

Studiando il modello murino abbiamo dimostrato che i topi distrofici durante la crescita hanno difficoltà a generare un muscolo integro. Gli studi molecolari hanno permesso di capire che le cellule staminali muscolari, che normalmente provvedono alla costruzione del muscolo durante la crescita o al ricambio delle fibre danneggiate, non funzionano correttamente. Gli studi sulla struttura del DNA hanno chiarito che, nel topo distrofico, le cellule staminali muscolari presentano una forma che porta a una lettura di segmenti sbagliati e a una deviazione dal programma muscolare per andare incontro a destini errati e verso un invecchiamento prematuro. Questi difetti de-

Rappresentazione schematica del fenotipo nucleare tipico di cellule di pazienti affetti da HGPS e EDMD in confronto con cellule normali. Le cellule hgps presentano nuclei fortemente dismorfici e accumulo di progerina. Le cellule edmd, pur esprimendo una proteina a mutante hanno anomalie nucleari più ridotte - di Chiara Lanzuolo e Romina Burla

per saperne di più:

Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome

Cause: La malattia è causata da una mutazione puntiforme nel gene della Lamina A. La Lamina A è una proteina della membrana nucleare presente nella maggior parte delle cellule dell'organismo. La mutazione crea un processamento sbagliato dell'RNA (splicing alternativo) che produce una proteina tronca che si chiama Progerina. La progerina si accumula nella membrana nucleare e crea delle distorsioni di membrana che si riflettono sul funzionamento del DNA.

Sintomi: I bambini affetti da HGPS mostrano un invecchiamento prematuro di tutti i tessuti

Cure: Nel Novembre del 2020 l'FDA ha approvato il primo farmaco per i bambini progerici, il Lonafarnib, un inibitore della farnesyl trasferasi, un enzima della catena di maturazione della Lamina A.

Emery Dreifuss Muscular Dystrophy

Cause: La malattia è causata da una mutazione nel gene della Lamina A o di altre proteine che compongono la membrana nucleare. E' una malattia ereditaria.

Sintomi: I bambini affetti da EDMD mostrano contratture articolari, progressivo indebolimento dei muscoli e cardiomiopatie. I numero e la gravità dei sintomi possono essere molto variabili anche all'interno della stessa famiglia.

Cure: Al momento non esistono cure se non palliative, come trattamenti correttivi per la scoliosi, pacemaker per i problemi cardiaci, esercizi fisici per evitare le contratture.

terminano un impoverimento della staminalità e quindi della capacità rigenerativa del muscolo.

La progeria è una sindrome rara che colpisce i bambini, accelerando il processo di invecchiamento e riducendone drasticamente l'aspettativa di vita. Un difetto genetico nel gene della Lamina A determina una distorsione nella forma del DNA e il suo conseguente malfunzionamento. Anche in questo caso abbiamo scoperto che le alterazioni della forma del DNA portano a una "crisi d'identità" della cellula che non riesce più a svolgere correttamente le sue funzioni.

Gli studi sono stati eseguiti con il supporto di una nuova tecnologia nata e sviluppata nei nostri laboratori, la SAMMY-seq. Il nome SAMMY sta per "Sequential Analysis of MacroMolecules accessibilitY" (analisi sequenziale di accessibilità delle macromolecole), ma è anche un omaggio a Sammy Basso, il biologo italiano affetto da Progeria, la cui associazione ha permesso di rendere nota questa malattia in Italia. Questa tecnologia permette lo studio della struttura del DNA sfruttando le sue differenze chimico-fisiche, secondo le quali i segmenti del DNA funzionanti sono più accessibili di quelli non funzionanti. Mediante l'utilizzo della SAMMY-seq siamo riusciti a identificare nelle cellule di individui progerici, i segmenti di DNA che non hanno la corretta struttura e funzione.

Ognuno di noi è il risultato delle persone che ha incontrato nella vita, soprattutto di quelle che hanno lasciato il segno. Questo è particolarmente vero per gli scienziati che utilizzano le critiche e i commenti di altri scienziati e collaboratori per sviluppare le loro idee. Nel mio caso, la spinta che mi ha fatto dedicare allo studio delle malattie rare è stato l'incontro con i pazienti, tra i quali Sammy Basso che, con la sua energia e voglia di vivere, ha cambiato la mia prospettiva.

Chiara Lanzuolo, Biologa ITB-CNR presso Istituto Nazionale di Genetica Molecolare di Milano

per saperne di più: Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome

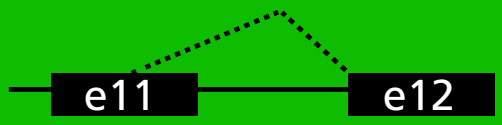
Studi: Esistono tantissimi approcci che gli studiosi stanno sviluppando per curare l'HGPS, riassunti in questo grafico. Il primo punto è stato raggiunto da David Liu nel 2021 con l'utilizzo di Adenine base editors (ABEs). Lo studio è stato pubblicato su Nature.

DNA

C>T

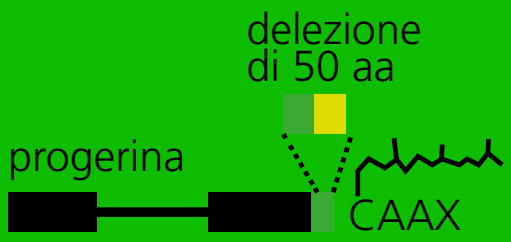
Terapia genica

RNA



Correzione dello splicing (pre-mRNA) o eliminazione RNA maturo

Proteina



Correzione della struttura o della funzione o eliminazione della progerina

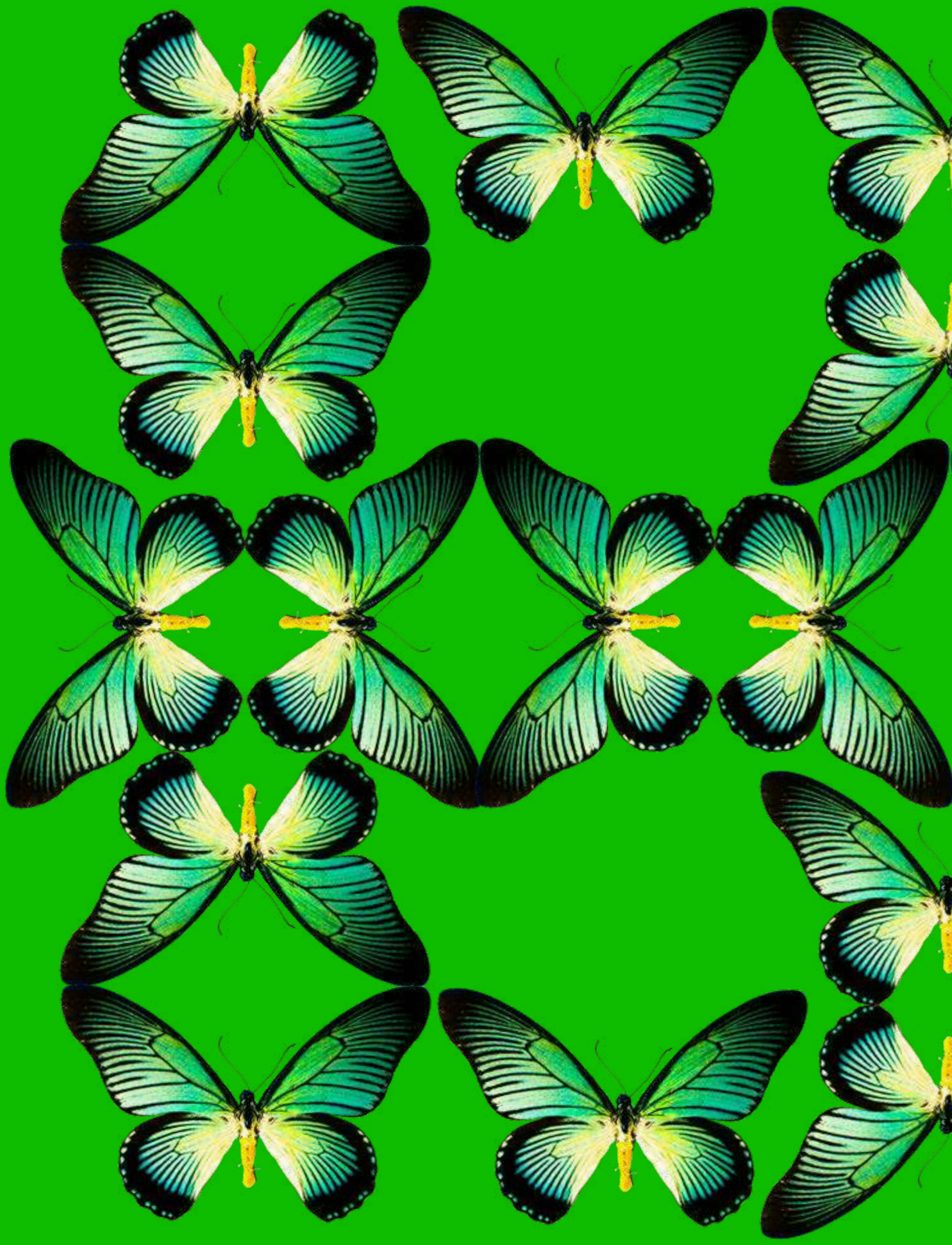
Cellula

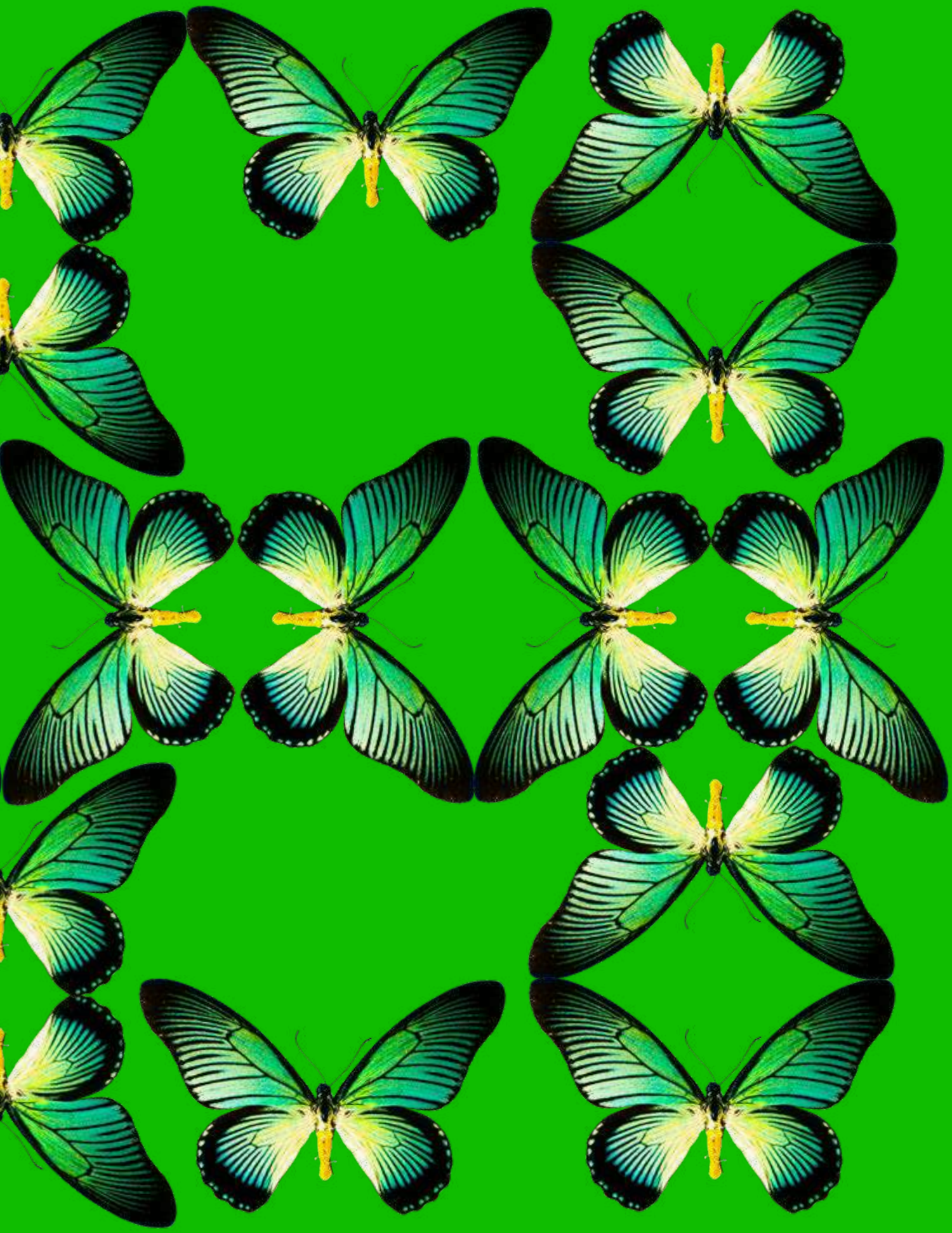
Correzione dei difetti cellulari

Tessuto

Terapie di sostituzione cellulare

adattato da Gordon, Rothman, López-Otín, Misteli, Cell, 2014





interferire il male

di Michela Alessandra Denti

Piccole molecole sintetiche fatte di acidi nucleici che interferiscono con il metabolismo degli RNA. Cosa sono? e come vengono utilizzate per le terapie delle malattie genetiche rare (e non solo)?

Ogni progresso nella comprensione dei meccanismi molecolari alla base della vita è un volano che ci permetterà, nel tempo, di decifrare le cause delle malattie umane e, soprattutto, di disegnare approcci terapeutici innovativi. Ogni successo terapeutico, a sua volta, imprimerà nuova forza alla ricerca su altri meccanismi molecolari fisiologici e patologici.

Nel campo delle Terapie su RNA questo circolo virtuoso tra ricerca fondamentale e ricerca applicata è negli ultimi anni quanto mai evidente, e in progressiva accelerazione.

Il termine "Terapie su RNA" identifica le terapie che hanno come bersaglio l'RNA, la molecola deputata a trasferire le istruzioni contenute nel DNA di un organismo, e a far sì che queste istruzioni vengano eseguite. L'RNA esiste sotto forma di "RNA non codificanti" che eseguono essi stessi azioni (la traduzione delle proteine, lo *splicing* dell'RNA etc.) o sotto forma di RNA messaggero (mRNA) che veicola le istruzioni da "tradurre" nel prodotto finale funzionante: le proteine.

Riuscire a ridurre o modulare l'RNA in maniera precisa ed efficace permette quindi di regolare l'espressione del prodotto di un gene senza cambiare il codice genetico originario. In questo senso le terapie su RNA si distinguono dall'*editing* genomico e dalla terapia genica. Ciò comporta certamente lo svantaggio che tali terapie non siano cure definitive, ma presenta, di contro, due vantaggi: la reversibilità del trattamento, poiché non viene modificato direttamente il DNA, e la facilità con cui vengono disegnate, sintetizzate e somministrate le molecole terapeutiche.

Le terapie su RNA consistono per lo più in corte molecole sintetiche di RNA o di DNA ("oligonucleotidi"), spesso chimicamente modificate per renderle più resistenti alla degradazione da parte degli enzimi presenti nell'organismo. Le due principali modalità d'azione delle terapie su RNA attualmente approvate sono la riduzione della quantità dell'RNA

trascritto da un gene, mediante il meccanismo di "*RNA interference*", e la regolazione dello "*splicing*" (un processo di maturazione dell'RNA stesso). Grazie ai progressi nella nostra comprensione dei meccanismi molecolari, sono tuttavia allo studio almeno una decina di altre modalità, tutte accomunate dall'estrema precisione con cui le molecole terapeutiche individuano i loro bersagli a RNA e si legano ad essi. Questa specificità d'azione si basa su una proprietà naturale degli acidi nucleici, la stessa che tiene insieme la doppia elica del DNA: la complementarità delle basi azotate, ovvero la tendenza dell'adenina a formare legami a ponte di idrogeno con la timina (o l'uracile) e la preferenza della citosina a formare legami a ponte di idrogeno con la guanina, e viceversa. Così una molecola composta da una specifica sequenza di 20 nucleotidi (l'oligonucleotide "antisenso") sarà in grado di "riconoscere" e legare esclusivamente le molecole di RNA bersaglio (RNA "senso"), in mezzo alle migliaia di altre molecole di RNA.

Poco più di 20 anni fa veniva scoperta l'esistenza nei mammiferi di un meccanismo di degradazione specifica dell'RNA con funzione di immunità molecolare, chiamato *RNA interference*. Si comprese che questo meccanismo poteva essere stimolato dall'introduzione di corte molecole di RNA a doppio filamento chiamati siRNA (*short interfering RNAs*) con sequenza identica a quella del bersaglio. Sebbene le potenzialità terapeutiche di questa scoperta fossero chiare sin dal primo momento, si è dovuto attendere il 2018 perché il primo farmaco basato su siRNA fosse approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) e dalla European Medicinal Agency (EMA): *patisiran*, un siRNA veicolato in nanoparticelle lipidiche e somministrato per via endovenosa, ha come bersaglio l'mRNA della transtiretina nelle cellule del fegato ed è stato approvato per il trattamento della polineuropatia in individui adulti affetti da amiloidosi ereditaria da accumulo di transtiretina (amiloidosi hATTR). Con cadenza annuale altri tre siRNA sono stati approvati da FDA ed EMA, tutti somministrati per via sottocutanea e con tessuto bersaglio il fegato: *givosiran* nel 2019 per il trattamento di porfiria epatica acuta (AHP); *lumasiran* nel 2020 per l'iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1); *inclisiran* nel 2021 per ipercolesterolemia primaria (familiare e non familiare) o

dislipidemia mista. In particolare, *inclisiran* rappresenta il primo farmaco basato su siRNA che abbia come indicazione una malattia non rara: l'ipercolesterolemia familiare colpisce un individuo su 250.

Il principale ostacolo incontrato nelle prime fasi dello sviluppo dei farmaci basati su siRNA è stato senz'altro la difficoltà a veicolarli attraverso le barriere fisiologiche presenti nell'organismo umano, fino a farli arrivare nelle cellule dell'organo dove devono operare. Sono state inventate nuove strategie, come la coniugazione dei siRNA con zuccheri che, legandosi a recettori naturali sulla superficie delle cellule bersaglio, consentono ai siRNA di essere "accolti" nelle cellule giuste. Tuttavia, alcuni organi rimangono più facili di altri da raggiungere: non è un caso che gli altri sei farmaci basati su siRNA al momento in fase di *trial* clinici avanzati siano studiati per malattie del fegato, dei reni o dell'occhio. Dato il crescente interesse per il trattamento di malattie neurologiche e neurodegenerative, moltissima ricerca si sta concentrando sul miglioramento delle strategie per la somministrazione dei farmaci basati su siRNA al cervello ed i primi risultati con siRNA stabilizzati e coniugati a colesterolo ottenuti in modelli animali sono veramente incoraggianti.

In questo senso è interessante osservare come, invece, l'altra classe di terapie su RNA, quella basate sulla modulazione dello *splicing* dell'mRNA, sebbene allo studio da decenni per il trattamento della Distrofia Muscolare di Duchenne, abbia raccolto i suoi migliori successi nel trattamento di malattie del sistema nervoso centrale. Paradigmatico è il caso di *nusinersen*, per il trattamento dell'Atrofia Muscolare Spinale (SMA).

Anni di ricerca fondamentale han-

no consentito di appurare che il genoma umano contiene un gene quasi identico a *SMN1*, chiamato *SMN2*, il cui mRNA normalmente subisce un processo di *splicing* che porta alla produzione di una proteina Smn non funzionale. Procedendo nella ricerca si sono identificate le sequenze dell'mRNA responsabili di questa performance "subottimale" di *SMN2*, fino a ideare *nusinersen*, un oligonucleotide antisenso che opera legando queste sequenze e "correggendo" così lo *splicing* dell'mRNA del gene *SMN2*. Approvato nel 2016, *nusinersen,* che deve il suo successo al fatto che è somministrato direttamente nel liquido cefalorachidiano con puntura lombare, è stato utilizzato per trattare più di 11.000 malati di SMA nel mondo. Sull'esempio di *nusinersen* è stato ideato nel 2018 *milasen,* un oligonucleotide studiato per la correzione dello splicing aberrante del gene *MSFD8* per il trattamento della malattia di Batten in una singola paziente, Mila Makovec. L'ideazione di *milasen* è stata possibile solo grazie ad un attento e laborioso studio dei meccanismi molecolari alterati nel genoma di Mila, ed ha aperto la strada all'ideazione di altri oligonucleotidi per la modulazione dello *splicing* per malattie ultrarare, che, non coinvolgendo un sufficiente numero di pazienti, non permettono l'esecuzione di *trial* clinici e vengono definiti studi "*n-of-1*".

Nusinersen, Milasen, i farmaci a siRNA fin qui approvati ci insegnano che la ricerca applicata è possibile solo grazie alla ricerca di base, e che per disegnare terapie di precisione efficaci è necessario comprendere i meccanismi molecolari fondamentali della vita. D'altra parte, la scoperta dell'*RNA interference* si deve ad osservazioni fatte in muffe, piante, vermi e moscerini…ma questa è un'altra storia!

per saperne di più: Breve viaggio nella storia dell'RNA interference

1953 Scoperta la struttura a doppia elica del DNA

1978 Uso di un ASO sintetico (Antisense Oligonucleotides) per il controllo dell'espressione genica

1979 Scoperta l'RNasi-H meccanismo utile a tagliare l'RNA ibridato al DNA

1998 Scoperto il meccanismo di RNA *interference* dagli americani Fire e Mello (che vinsero il Nobel nel 2006), sperimentando sul nematode *C. elegans*

2001 Scoperta l'esistenza nei mammiferi di un meccanismo di degradazione specifica dell'RNA con funzione di immunità molecolare, chiamato RNA interference. Questo meccanismo poteva essere stimolato dall'introduzione di corte molecole di RNA a doppio filamento chiamati siRNA (*short interfering RNAs*) con sequenza identica a quella del bersaglio

2003 Completato il sequenziamento del genoma umano

2005 Primo trial clinico basato su siRNA

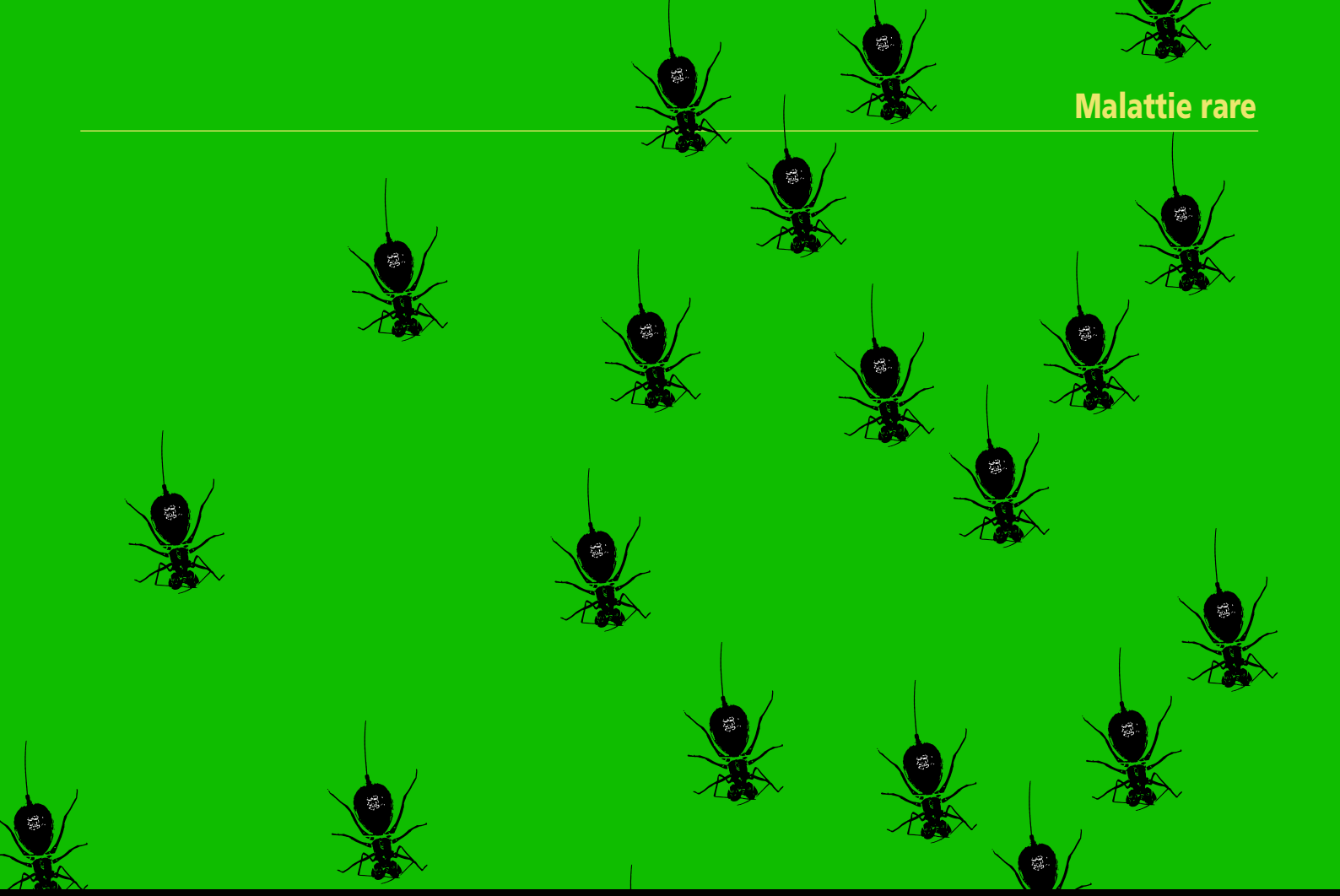
2018 Primo farmaco basato su siRNA approvato dalla FDA e dalla *European Medicinal Agency* (EMA): patisiran, un siRNA veicolato in nanoparticelle lipidiche e somministrato per via endovenosa

2019 Secondo farmaco siRNA approvato da FDA ed EMA: givosiran, per il trattamento di porfiria epatica acuta (AHP)

2020 Terzo farmaco siRNA approvato da FDA ed EMA: lumasiran, per l'iperossaluria primitiva di tipo 1 (PH1)

2021 Quarto farmaco siRNA approvato da FDA ed EMA: inclisiran, per ipercolesterolemia primaria (familiare e non familiare) o dislipidemia mista; rappresenta il primo farmaco basato su siRNA che abbia come indicazione una malattia non rara: l'ipercolesterolemia familiare colpisce un individuo su 250

Michela A. Denti, Professoressa Associata di Biologia Applicata presso il Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale ed Integrata (CIBIO) dell'Università di Trento.



aggregazione che non va

di Serena Carra

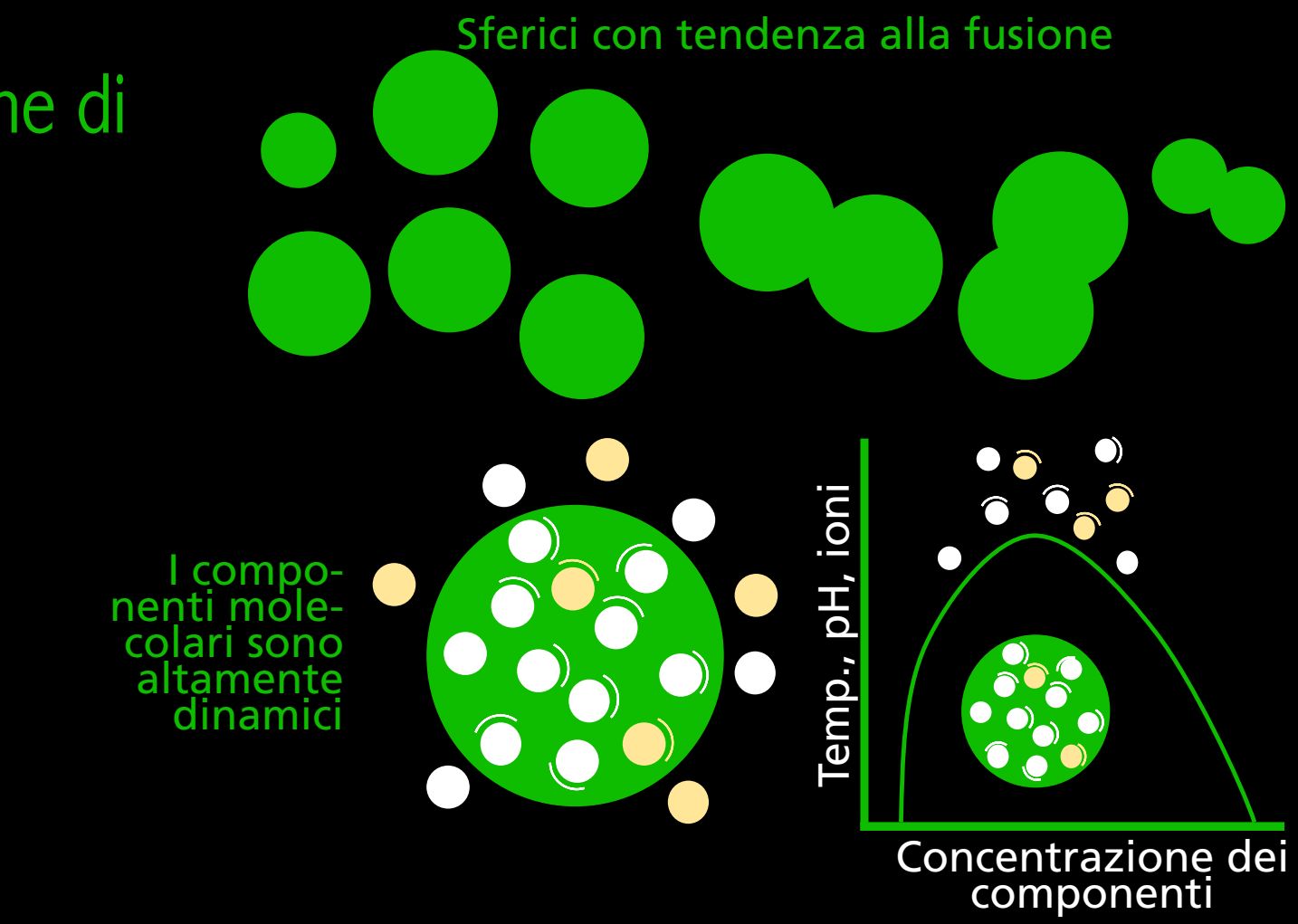
I condensati molecolari, la separazione di fase e il loro ruolo nelle malattie rare.

Immaginate di concentrare tutte le persone del mondo nel Grande Lago Salato dello Utah e che queste persone si muovano continuamente, anche ad alta velocità. Questo è ciò che accade ai 5 bilioni di proteine presenti nelle cellule umane! In queste condizioni, com'è possibile che le molecole segnale trovino i loro specifici recettori e che gli enzimi trovino i loro specifici substrati, in modo da permettere alle cellule di rispondere agli stimoli, crescere e funzionare? Come fanno le cellule ad organizzare il loro spazio intracellulare in compartimenti con composizione diversa in grado di espletare funzioni specifiche?

per saperne più:

Le cellule eucariotiche sono strutture altamente compartimentalizzate con elevata densità di componenti, in grado di recepire stimoli eterogenei di natura meccanica, chimica, elettrica ed, attraverso una rapida riorganizzazione spazio-temporale, di rispondere in tempi rapidi agli stimoli ricevuti modificando l'espressione genica, la sintesi proteica, e le reazioni metaboliche.

Recenti studi hanno evidenziato che le cellule utilizzano un processo biofisico noto come separazione di fase liquido-liquido (LLPS), nel quale una soluzione omogenea si separa in due fasi liquide, una più diluita ed una più densa; in questo modo le cellule danno origine a compartimenti subcellulari dinamici, privi di membrana e con composizione eterogenea, detti condensati molecolari. I condensati molecolari appaiono come gocciolline di aceto balsamico su uno strato oleoso e possono contenere da centinaia a migliaia di proteine. Una classe specifica di proteine, quelle intrinsecamente disordinate, è in grado di indurre il processo di separazione di fase liquido-liquido: queste proteine fungono da "collante" e attraverso interazioni multivalenti si autoassemblano e formano spontaneamente delle goccioline all'interno del citoplasma e del nucleoplasma, sequestrando specifici componenti (detti clienti) al loro interno ed escludendone altri. In questo modo, i condensati modulano le reazioni biochimiche, facilitandole, quando concentrano sia enzimi che substrati al loro interno, o inibendole, quando sequestrano solo uno dei due



componenti. Analogamente alle proteine intrinsecamente disordinate, alcuni acidi nucleici, in particolar modo gli RNA, fungono da supporto e favoriscono l'assemblaggio di condensati molecolari, concentrando specifiche proteine (clienti) nel citoplasma e nel nucleoplasma, e dando origine a strutture transienti che per la loro selettiva composizione espletano precise funzioni biologiche. Quindi i condensati sono presenti ovunque nelle cellule e regolano innumerevoli processi biologici, dall'espressione genica al silenziamento di specifiche regioni cromatiniche, dall'assemblaggio dei ribosomi alla sintesi proteica, dal trasporto degli RNA alla degradazione autofagica, dalla risposta allo stress all'attività sinaptica, dalla formazione di filamenti all'organizzazione del fuso mitotico, che è essenziale per la divisione cellulare.

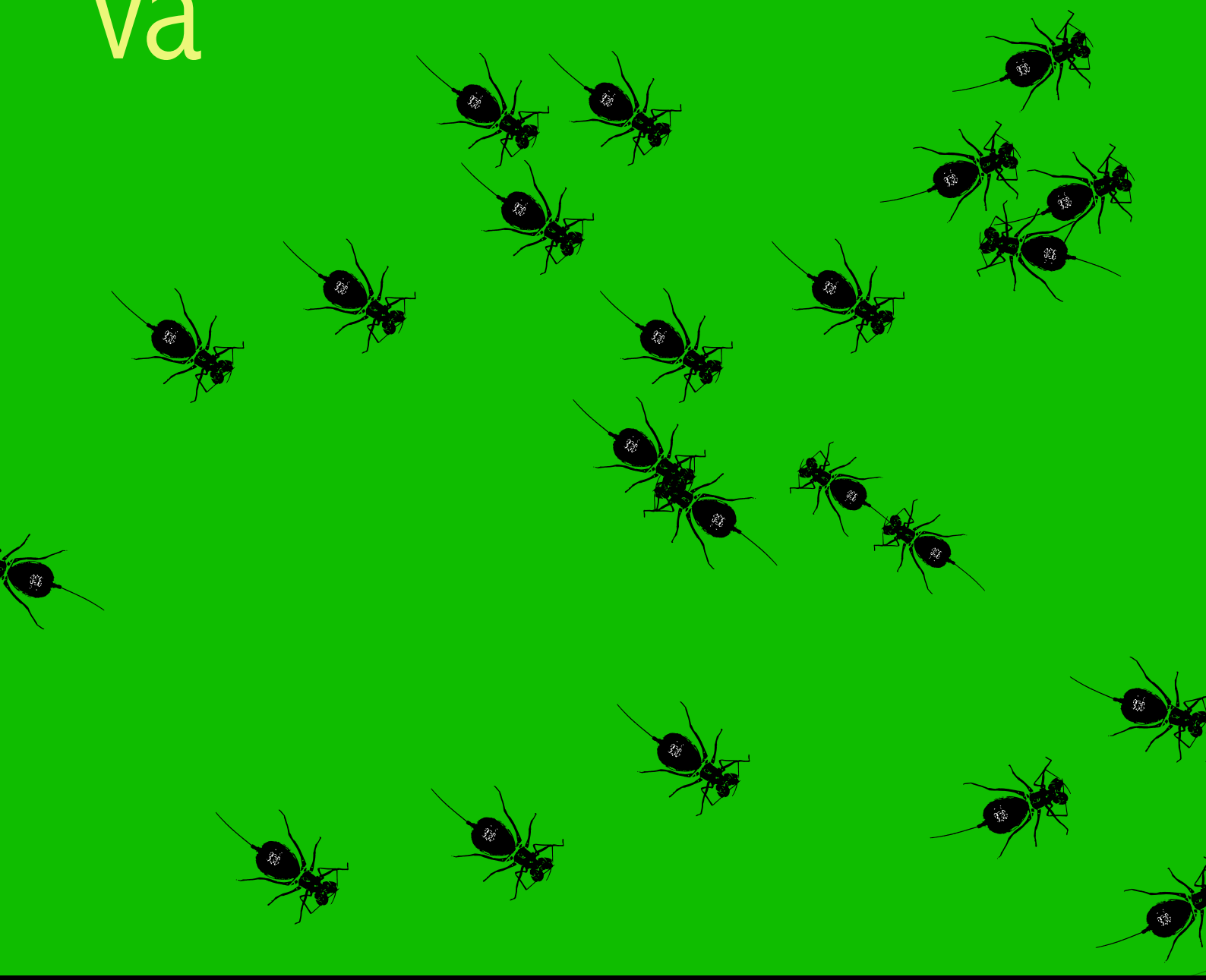
A differenza degli aggregati proteici, strutture statiche all'interno delle quali componenti intracellulari eterogenei sono intrappolati e il cui accumulo è associato a tossicità cellulare, invecchiamento, nonché alla progressione di numerose patologie neurodegenerative, i condensati molecolari sono altamente dinamici e le molecole al loro interno sono mobili. Le cellule utilizzano vari meccanismi per regolare la formazione dei condensati, monitorarne la compo-

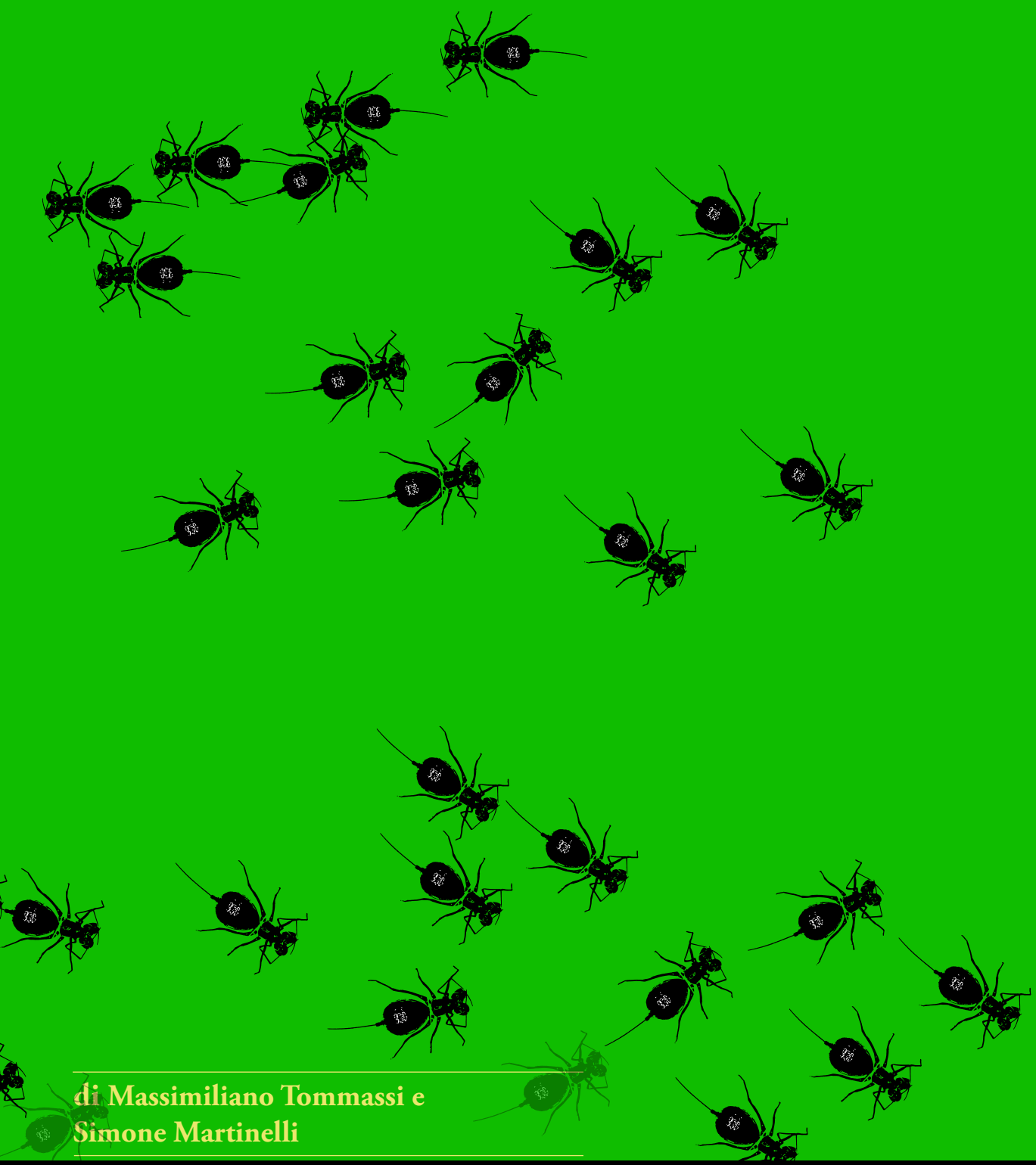
sizione e indurne la dissoluzione. Ad esempio, il sistema di controllo di qualità delle proteine partecipa ai processi di sorveglianza della composizione dei condensati; il disassemblaggio dei condensati può essere indotto rapidamente in risposta ad alterazioni della concentrazione proteica o a modificazioni chimiche (post-traduzionali) delle proteine stesse o degli acidi nucleici. Inoltre, cambiamenti chimici e fisici all'interno della cellula, quali alterazioni di pH, osmoliti, ioni, metaboliti, possono stimolare o inibire la formazione dei condensati. Il campo di ricerca della separazione di fase liquido-liquido è ancora giovane e gli studi sono attualmente focalizzati sull'identificazione delle sequenze aminoacidiche che fungono da "collante" e sulla comprensione di come cambiamenti della soluzione (citoplasma o nucleoplasma) influenzano il processo di separazione di fase liquido-liquido. Queste nozioni sono fondamentali per capire come le cellule regolano l'assemblaggio ed il disassemblaggio dei condensati, e quindi la loro capacità di rispondere a stimoli e modulare le proprie attività biologiche. Inoltre, queste nozioni ci permetteranno di identificare approcci per manipolare e mantenere il processo di separazione di fase liquido-liquido, con importanti risvolti a livello terapeutico. Infatti, le proprietà biofisiche che permettono alle proteine di autoassemblarsi all'interno dei condensati conferiscono loro un'elevata instabilità e ne aumentano la propensità ad assumere conformazioni aggregate. Ad esempio, le proteine tau, TDP-43 e FUS, componenti degli aggregati proteici associati a malattia di Alzheimer, Parkinson e Sclerosi Laterale Amiotrofica formano condensati che subiscono spontaneamente conversione di fase da uno stato liquido-gelatinoso, considerato fisiologico, ad uno stato solido-aggregato, considerato patologico. Le mutazioni genetiche associate a tali patologie tendono ad accelerare la conversione delle goccioline in aggregati proteici che esercitano effetti tossici a livello cellulare. Pertanto le fasi liquide precederebbero la formazione di aggregati irreversibili e tali conversioni di fase aberranti parteciperebbero alla progressione di queste patologie influenzando sia la funzionalità delle proteine tau, TDP-43 e FUS stesse, sia quella dei condensati nei quali esse sono concentrate, la cui organizzazione spazio-temporale è alterata. Tuttavia,è importante menzionare che alcune proteine possono aggregare con meccanismi indipendenti dal processo di separazione di fase liquido-liquido, passando da uno stato solubile ad uno stato aggregato senza transitare attraverso

condensato molecolare.Transizioni di fase aberranti sono state recentemente associate anche allo sviluppo di svariate forme di tumore. Come per le malattie neurodegenerative, anche nel caso dei tumori, mutazioni nelle proteine associate al cancro altererebbero le proprietà dinamiche dei condensati, svolgendo un ruolo chiave nel processo di tumorigenesi. Aberrazioni nel processo di separazione di fase liquido-liquido di proteine associate al cancro contribuirebbero a deregolare le modificazioni epigenetiche, la trascrizione, i meccanismi di mantenimento della stabilità del genoma, nonché le vie di trasduzione del segnale. Anche se le nozioni attuali dei meccanismi molecolari che regolano la formazione e dissoluzione dei condensati sono ancora limitate, l'applicazione dei principi di separazione di fase liquido-liquido alla biologia cellulare ci permette oggi di guardare con un'angolazione diversa fenomeni biologici da tempo conosciuti e comprendere domande irrisolte come la compattazione dell'eterocromatina e l'aggregazione proteica, nonché di comprendere con maggiore accuratezza i meccanismi patologici alla base di neurodegenerazione e cancro, al fine di sfruttare queste nozioni per lo sviluppo di composti chimici che agiscono selettivamente a livello dei condensati, modificandone le proprietà dinamiche nelle cellule e mantenendone la funzionalità.

Serena Carra, Biologa Molecolare e Neurobiologa presso il Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze dell'Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

aggregazione che va

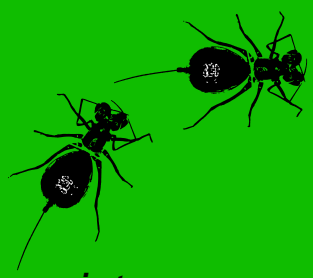




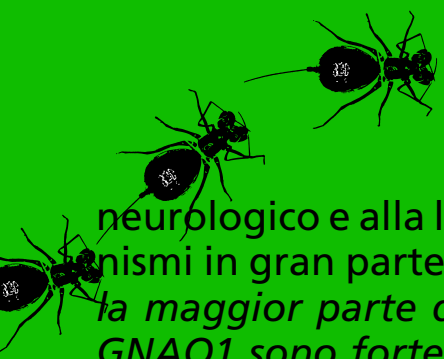
di Massimiliano Tommassi e Simone Martinelli

Quando ricerca scientifica e associazioni dei pazienti si alleano per studiare le malattie rare. Il caso della ricerca sul gene GNAO 1 e dell'Associazione delle Famiglie GNAO1.

"Ho sentito parlare per la prima volta del gene GNAO1 a novembre 2018, quando mia moglie ed io ricevemmo la diagnosi per nostro figlio Giammarco. Ci venne comunicato che il



gene "malato" era associato a una condizione molto rara, scoperta pochi anni prima, che contava circa sessanta pazienti in tutto il mondo." Così Massimiliano Tomassi, presidente dell'Associazione Famiglie GNAO1 ci racconta l'inizio della sua storia. *"Il medico ci disse: "*Si conosce ancora molto poco di questa malattia e al momento non esiste una cura*" e noi avemmo la sensazione di essere in balìa di qualcosa di molto più grande di noi, che si stava impossessando della nostra vita. Tuttavia, già pochi istanti dopo, decidemmo che non saremmo restati a guardare ma che avremmo fatto tutto il possibile per cambiare le cose. Fortunatamente, abbiamo trovato lo stesso spirito nelle famiglie GNAO1 che man mano abbiamo conosciuto, così come nei clinici che seguivano i nostri bambini e nei ricercatori, con una comunione di intenti e uno spirito di squadra sinceri e inaspettati."* Mutazioni nel gene GNAO1 sono la causa di una malattia ultrarara ad esordio infantile i cui sintomi principali – epilessia, ritardo psicomotorio, ipotonia e disturbi del movimento – possono manifestarsi già nei primi giorni di vita. Le mutazioni sono dominanti, vale a dire compaiono in una singola copia del gene. GNAO1 codifica per la subunità *alpha* di una proteina G ampiamente espressa nel cervello dei mammiferi, che svolge un ruolo chiave nella trasmissione del segnale nelle cellule nervose, regolando l'eccitabilità dei neuroni e controllandone lo sviluppo. La malattia, scoperta nel 2013, è stata inizialmente definita come una forma severa di encefalopatia epilettica. Negli anni successivi è stato osservato come mutazioni di GNAO1 possano causare condizioni caratterizzate da ipotonia e movimenti involontari, prolungati nel tempo e fortemente invalidanti, in assenza di epilessia, o forme in cui coesistono epilessia e movimenti involontari. Emozioni, belle o brutte che siano, febbre e stress rappresentano i trigger più comuni in grado di innescare violente crisi ipercinetiche, contribuendo al deterioramento



neurologico e alla letalità con meccanismi in gran parte sconosciuti. "*Nella maggior parte dei casi, i bambini GNAO1 sono fortemente ipotonici e non verbali, necessitando di supporto costante anche nelle più piccole attività*", - spiega Anna Chiara, mamma di Giammarco- "*hanno bisogno, ad esempio, di ausili posturali per stare seduti e mantenere il capo in linea con il tronco; se riescono ad alimentarsi per bocca, devono seguire una dieta semiliquida; sono supportati nel gioco, nell'apprendimento e nella comunicazione da strategie alternative e aumentative per superare le disabilità cognitive e verbali. Tutto questo implica l'impegno di terapisti, educatori e familiari che con passione lavorano per garantire l'inclusione dei bimbi nella vita familiare e della comunità. Spesso, purtroppo, questo percorso, faticoso e tuttavia costellato di soddisfazioni, viene bruscamente interrotto dai ricoveri necessari a gestire le crisi motorie, che talvolta peggiorano il quadro clinico dei bambini.*"

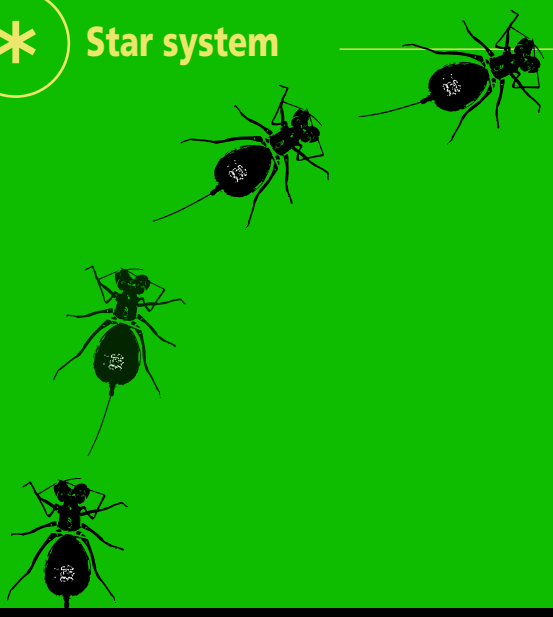
Oggi si contano circa 250 bambini GNAO1 nel mondo, circa 20 solo in Italia. Ciò suggerisce che l'incidenza della malattia sia in realtà più alta di quanto sti-

mato finora e che l'utilizzo sempre più frequente delle tecnologie NGS (sequenziamento di nuova generazione) nella pratica clinica porterà a un drastico aumento nel numero di pazienti. Nonostante ciò, la malattia resterà una condizione ultrarara che, in quanto tale, presenta sfide uniche per i sistemi sanitari nazionali. Le sfide derivano principalmente dai numeri in gioco. Attualmente non esiste una definizione universalmente accettata di malattia ultrarara, ma è stato proposto che una malattia possa essere definita tale quando colpisce meno di 20 individui su 1 milione. Data la loro frequenza, queste condizioni rimangono fuori dai tradizionali programmi di sviluppo farmacologico, e GNAO1 non fa eccezione: ad oggi non sono disponibili terapie efficaci e non invasive per questa malattia.

Tutto ciò rende lo sviluppo di nuove terapie una priorità assoluta, ma questo processo è estremamente

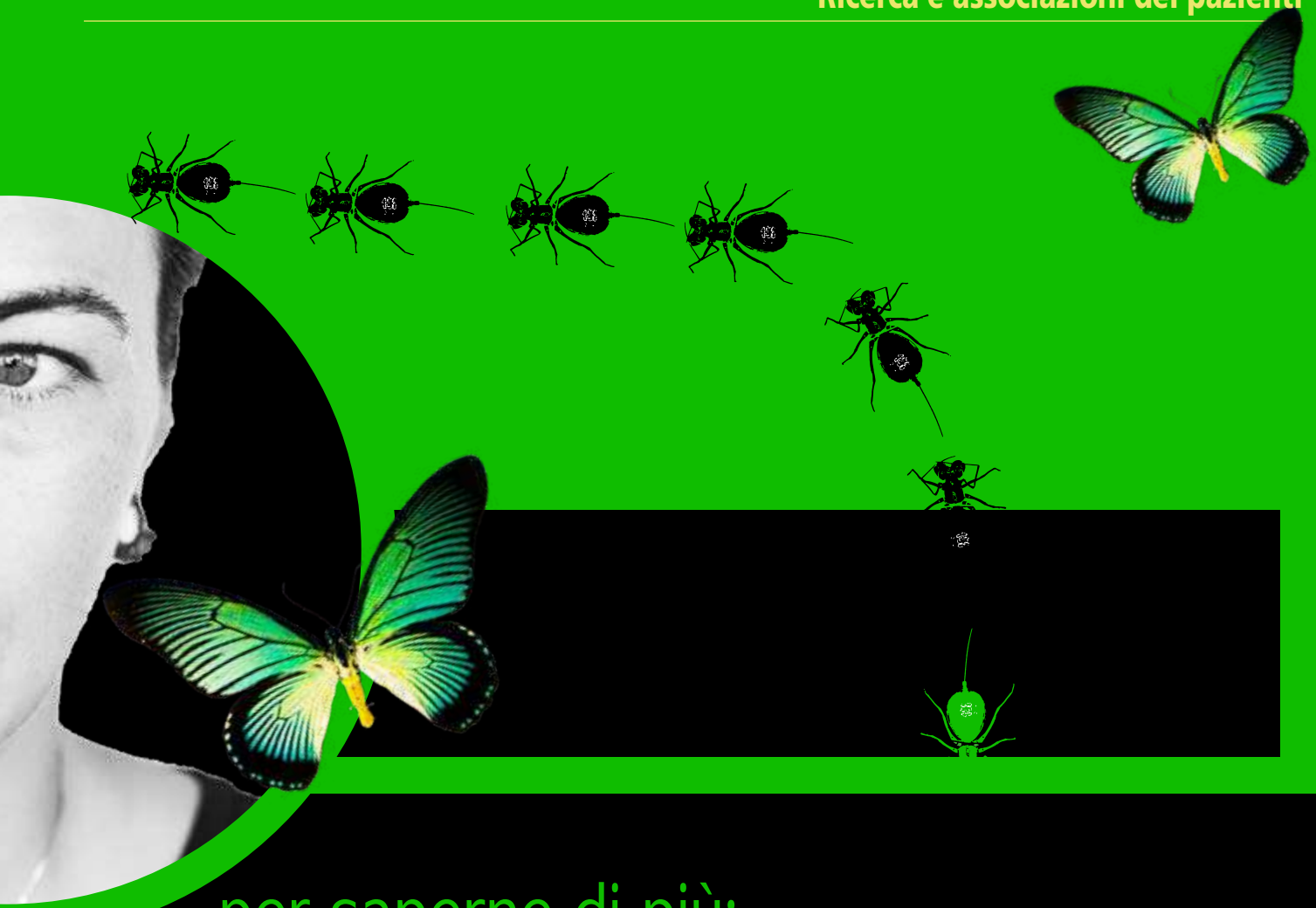
on un sistema nervoso estremamente semplice, costituito da soli 302 neuroni, ampliamente utilizzato nell'ambito delle neuroscienze. Nonostante centinaia di milioni di anni ci separino dal *phylum* dei Nematodi, il genoma è

ben conservato fra le due specie (incluso il gene GNAO1), così come i meccanismi che controllano i processi dello sviluppo e il funzionamento delle sinapsi. A partire dagli studi pionieristici di Sidney Brenner condotti all'inizio degli anni '70, *C. elegans* è stato utilizzato con successo per scoprire processi biologici conservati nel corso dell'evoluzione così come i meccanismi alla base delle malattie umane. Alcuni di questi studi valsero ai ricercatori che li condussero il premio Nobel, tra cui il Nobel per la Medicina 2002 e 2006, e per la Chimica 2008. Recentemente, nei laboratori del ISS, Istituto Superiore di Sanità, abbiamo utilizzato questo modello per comprendere i meccanismi patogenetici associati a GNAO1 ed effettuare uno screening pilota. Le mutazioni sono state introdotte nel gene omologo di *C. elegans* utilizzando la tecnologia CRISPR-Cas9. Gli animali geneticamente modificati mostravano un disturbo ipercinetico del movimento. Abbiamo quindi valutato il possibile utilizzo alternativo di farmaci già in uso, approccio volto a ridurre drasticamente costi e tempi del processo di *drug discovery*. Lo studio ha mostrato come le funzioni motorie degli animali con mutazioni di GNAO1 vengano ripristinate dal trattamento con caffeina, il farmaco psicoattivo più usato al mondo, e come questo effetto sia dovuto essenzialmente al blocco del recettore per l'adenosina espresso nei neuroni di *C. elegans*. La caffeina può essere somministrata per via orale, passa la barriera ematoencefalica e la sua forma citrato è già utilizzata nel trattamento delle apnee primarie nei neonati prematuri, suggerendo il suo possibile riposizionamento nel trattamento delle discinesie associate a GNAO1. Un ruolo determinante nella realizzazione di questi studi è stato svolto dall'Associazione Famiglie GNAO1, che ha mosso i primi passi nel 2018 grazie alla determinazione della famiglia di Giammarco e di altre famiglie che si sono associate, e hanno da subito iniziato a



rincorrere importanti obiettivi per diffondere conoscenza sulla malattia, supportare la ricerca scientifica e promuovere iniziative volte al miglioramento della qualità di vita dei pazienti. *"Vista la scarsa conoscenza della patologia"*, – dice Massimiliano – *"abbiamo compreso che fermarci all'ambito nazionale sarebbe stato molto, ma non abbastanza per raggiungere gli obiettivi che ci eravamo posti. Per questo abbiamo lavorato fianco a fianco con le Associazioni di pazienti negli USA e nel resto d'Europa, facilitando la creazione di una rete internazionale di clinici e ricercatori con competenze fra loro complementari che, con grande interesse e motivazione, hanno cominciato a tessere collaborazioni per studiare la malattia e identificare possibili terapie. Con grande soddisfazione, siamo riusciti ad organizzare le prime due conferenze internazionali interamente dedicate a GNAO1, riunendo ricercatori, clinici, esperti di riabilitazione e famiglie che hanno partecipato da più di venti Paesi nel mondo, e dato il via ai primi progetti i ricerca scientifica in Italia"*. Oltre al progetto *C. elegans*, l'Associazione sta contribuendo al finanziamento di un progetto coordinato dal Prof. Alessandro Rosa (Sapienza Università di Roma), incentrato sull'utilizzo delle cellule staminali pluripotenti indotte umane. Un terzo filone di ricerca riguarda il possibile sviluppo di una terapia genica per GNAO1. Complessivamente, questi progetti rappresentano il primo passo del percorso verso la cura che l'Associazione desidera fortemente perseguire, un passo fondamentale per permettere alle famiglie di credere in un futuro migliore per i loro bambini che, nonostante i limiti delle loro disabilità, continuano a sorridere con fiducia alla vita.

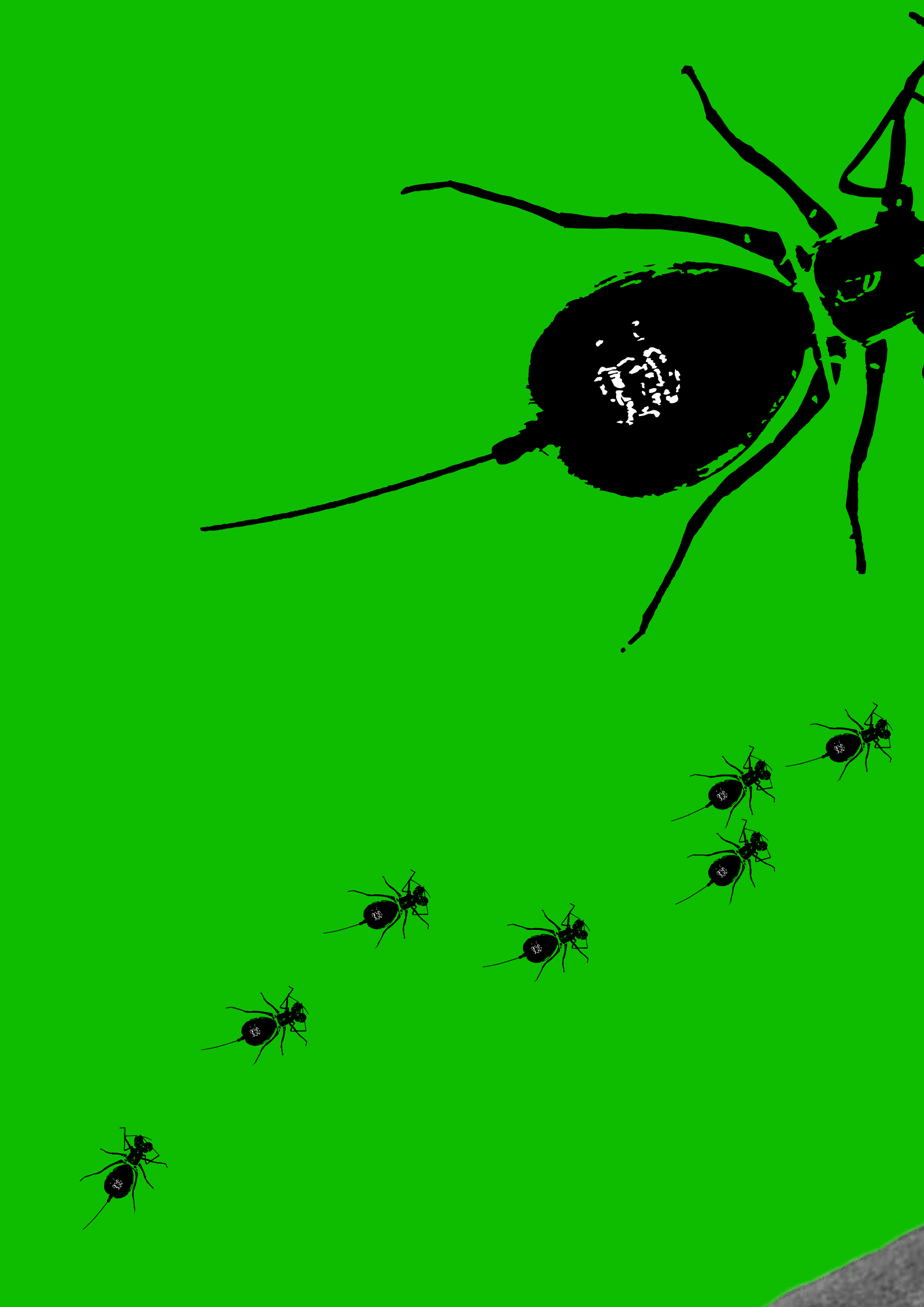
Massimiliano Tomassi, papà di Giammarco e Presidente dell'Associazione Famiglie GNAO1
Simone Martinelli, ricercatore presso il Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare dell'Istituto Superiore di Sanità



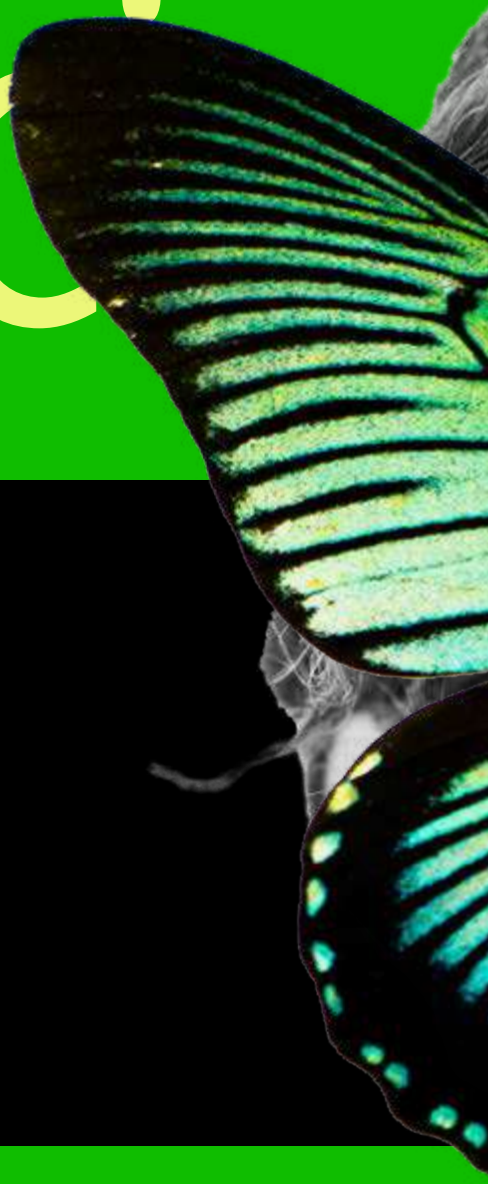
per saperne di più:

La malattia GNAO1

1) La malattia è autosomica dominante ed è causata da mutazioni de novo nel gene GNAO1.
2) GNAO1 codifica per una proteina altamente espressa nel cervello dei mammiferi che regola l'eccitabilità neuronale, la neurotrasmissione e il neurosviluppo.
3) I sintomi principali includono epilessia, discinesie, ipotonia e ritardo dello sviluppo.
4) La reale prevalenza e incidenza della malattia non sono note (circa 250 pazienti descritti nel mondo; 21 in Italia).
5) Le relazioni genotipo/fenotipo e i meccanismi patogenetici sono in gran parte sconosciuti.
6) Non esistono terapie efficaci: le forme ad esordio precoce mostrano resistenza alla terapia antiepilettica e in molti pazienti le crisi ipercinetiche sono pericolose per la vita, portando a uno stato distonico-discinetico resistente ai farmaci che richiede un trattamento chirurgico.



alleati ai virus



di Marika Pane

I virus e la terapia genica come cura per l' atrofia muscolare spinale. Il virus virale adeno-associato (AAV9), reso innocuo - "attenuato" - utilizzato per raggiungere i motoneuroni e correggere il difetto genetico causa della malattia rara.

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia genetica neuromuscolare caratterizzata dalla degenerazione degli alfa-motoneuroni delle corna anteriori del midollo spinale con conseguente progres-

siva paralisi muscolare flaccida, a estensione prossimo-distale. Si tratta di una condizione geneticamente determinata, a trasmissione autosomica recessiva, di cui vale a dire che entrambi i genitori sono

portatori sani.

Storicamente definita come la prima causa genetica di mortalità infantile, la storia naturale della SMA è stata profondamente rivoluzionata dalla registrazione dei primi tre trattamenti efficaci. Questi ultimi non solo hanno aumentato le prospettive *quoad vitam* delle forme più gravi e quoad valetudinem dei pazienti in generale, ma consentono l'acquisizione di tappe di sviluppo motorio sovrapponibili a quelle dei soggetti non affetti, se il trattamento viene instaurato in fase pre-sintomatica.

Gli enormi progressi delle terapie genetiche per la SMA hanno consentito, negli ultimi cinque anni, di assistere a una vera e propria rivoluzione copernicana che ha cambiato radicalmente la prospettiva dei pazienti affetti e delle loro famiglie. Onasemnogene Abeparvovec è una terapia genica in senso stretto, basata su un vettore virale, un virus adeno-associato con neurotropismo specifico, il sierotipo 9 (AAV-9) che

contiene cDNA di SMN1. Il vettore è a somministrazione sistemica (endovenosa) sebbene abbia un profilo di distribuzione ristretto ad alcuni organi, prevalentemente SNC, fegato e reni. Agisce fornendo una copia funzionante del gene SMN1 che codifica per la produzione della proteina Smn mancante. Questo gene "sano" viene trasportato nelle cellule neuronali attraverso un adenovirus modificato per renderlo innocuo, in gergo lo chiamiamo "attenuato", che è incapace di replicarsi cioè di causare danni al ricevente, ma è in grado di far integrare il gene corretto nei cromosomi delle cellule. La terapia genica presenta allo stesso tempo il vantaggio e lo svantaggio della somministrazione unica e irripetibile: non è nota a oggi la durata dell'efficacia del trattamento (verosimilmente superiore ai cinque anni) però, in caso di necessità, non è possibile effettuare ri-somministrazione a causa dell'immunizzazione del paziente, indotta dalla prima somministrazione. La somministrazione avviene per via endovenosa, attraverso un'infusione di circa un'ora. Nelle 24 ore precedenti all'infusione, ai bambini viene somministrato prednisolone per via orale. Ciò continua anche per i due mesi successivi. Questa terapia genica determina una risposta immunitaria da parte dell'organismo del bambino e ciò può determinare aumento delle transaminasi, della troponina 1 e la riduzione della conta piastrinica, che richiede un monitoraggio settimanale di questi parametri attraverso analisi del sangue, così da identificare immediatamente eventuali eventi avversi che si manifestano come una forma di epatite. Nella nostra esperienza, aumentando i dosaggi di cortisone siamo riusciti a bloccare questa situazione.

L'uso della terapia genica è a oggi prevalentemente limitato dal rapporto carica virale/peso corporeo del paziente, per cui l'indicazione prevalente è per le SMA I o per pazienti fino a 13,5 kg (secondo le indicazioni di AIFA, 21 kg secondo EMA). Inoltre, il 50% degli adulti presenta anticorpi neutralizzanti spontanei diretti contro l'AAV-9, per cui l'accessibilità alla terapia genica è legata all'assenza di immunità contro il vettore virale. I risultati di efficacia dei trattamenti hanno reso obsoleta la classificazione usuale della SMA – ndr vedi box SMA –, che potremmo definire SMA

v1.0, essenzialmente perchè i pazienti sottoposti a terapia presentano dei fenotipi con disabilità residua, che difficilmente possono essere inclusi nelle forme classiche I, II o III, ma piuttosto in nuovi fenotipi emergenti, ancora in corso di caratterizzazione. La SMA al tempo dei trattamenti potrebbe essere definita come v2.0, in cui alle famiglie, soprattutto nelle diagnosi di SMA I, non viene più prospettata una prognosi infausta, ma piuttosto alcune terapie efficaci che consentiranno nuove acquisizioni motorie per il bambino affetto. Vi sarà comunque un grado variabile di disabilità residua, legato all'assetto genetico dell'individuo, alle condizioni cliniche di partenza, alla tempestività del trattamento e ad altre variabili a oggi sconosciute. Quella che ci si sta prospettando addirittura è la SMA v3.0, quella dell'epoca dello screening neonatale universale, in cui avremo una diagnosi non più basata sulla gravità clinica, ma sulla presenza di un difetto genetico (l'assenza del gene SMN1), che verrà effettuata nei primi giorni di vita del neonato e che consentirà di stabilire modi e tempi più opportuni del trattamento. A oggi è noto che i bambini trattati in fase pre-sintomatica con un follow-up di 5 anni compiono le tappe dello sviluppo come i loro coetanei sani

La strada è stata appena tracciata è piena di aspettative, di speranze, ma anche di certezze per guardare alla SMA con una luce diversa.

Marika Pane, Neuropsichiatra Infatile presso il Dipartimento di Scienze della vita e sanità pubblica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

per saperne di più:

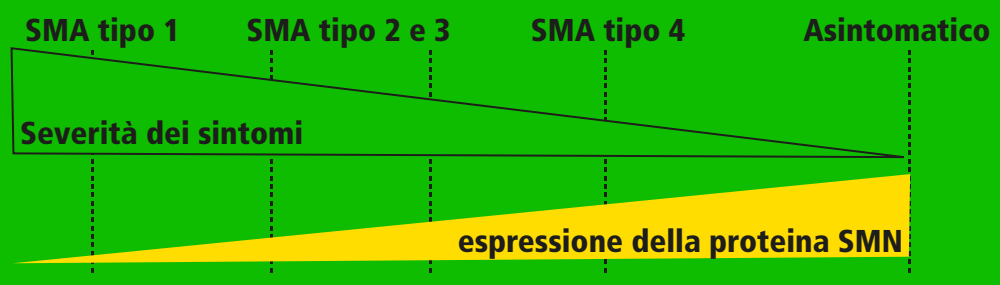
Le forme di atrofia muscolare

In base all'età in cui compare la malattia e a seconda della gravità dei sintomi, sono state descritte quattro varianti della atrofia muscolare spinale.

SMA di tipo 1 (SMA1): la forma più grave di SMA, viene prodotta pochissima proteina SMN. La patologia appare prima dei 6 mesi d'età, compromette l'acquisizione delle capacità motorie, la respirazione e la deglutizione. I bambini affetti, senza supporto respiratorio, non vivono oltre i 2 anni.

SMA di tipo 2 (SMA2) e **di tipo 3** (SMA3): il numero di copie del gene SMN2 è maggiore, viene prodotta una più alta quantità di SMN. Per questo motivo presentano varianti meno rigide della condizione. La SMA2 compare, indicativamente, tra i 6 e i 18 mesi, mentre la SMA3 emerge dopo i 12 mesi di vita (generalmente tra l'infanzia e l'adolescenza).

SMA di tipo 4 (SMA4): appare in età adulta e rappresenta la forma meno grave di atrofia muscolare spinale.



STAR cells

intervista a Paola Bezzi
di Mattia La Torre, Diego Parini

Il ruolo degli astrociti e dei neuroni nella malattia di DiGeorge. Le scoperte e le malattie rare. I pazienti e le associazioni. La migliore scienza e il contesto.

Qual è la scoperta più emozionante della sua carriera?
Lo studio di certe proprietà di alcune cellule chiamate astrociti. Come dice la parola, queste cellule hanno la forma di una stella e si trovano intorno alle cellule nervose. La scoperta che abbiamo fatto è stata pubblicata su Nature nel 1998. Siamo stati tra i primi laboratori al mondo a scoprire che queste cellule, che fino ad allora non erano studiate, sono in grado di comunicare con i neuroni. Rilasciano sostanze che vanno ad interagire con alcuni recettori espressi sui neuroni, dando una serie di informazioni ai neuroni stessi. Abbiamo dimostrato la capacità di queste cellule di comunicare con il neurone,

aprendo un nuovo campo di ricerca sugli astrociti. Prima di questa scoperta gli astrociti erano considerati come cellule poco importanti, poiché non si capiva bene qual era la loro funzione, addirittura lavori molto vecchi del 1950 pensavano che queste cellule fossero li per supportare, e dare una struttura, al neurone, essendo molto numerose, molto di più dei neuroni. La nostra domanda iniziale è stata: come fosse possibile che queste cellule svolgessero solamente la funzione di supporto strutturale e non facessero nient'atro? Abbiamo così capito che queste cellule sono in grado di produrre e rilasciare tante diverse sostanze, come trasmettitori o sostanze trofiche dei neuroni, sostenendo il neurone in tutta la sua esistenza. Questa è la mia più grande scoperta e ha fatto sì che mi specializzassi su queste cellule a stella

Che ricadute ha avuto questa scoperta sulla sua attuale ricerca del *grant* Telethon?

Moltissimi laboratori si sono messi a studiare la funzione degli astrociti, può comunicare informazioni, aumentare o diminuire l'attività, fornire sostanze trofiche – zuccheri come il lattato o altre sostanze – in grado di farlo maturare. Negli ultimi dieci anni, mi sono focalizzata sul periodo post-natale nei topi, da subito dopo la nascita fino allo svezzamento. Abbiamo trovato che gli astrociti, anche in questa fase, sono importantissimi; infatti, dando delle tossine solo agli astrociti, il neurone smette di crescere. In sostanza togliendo l'astrocita, il neurone non cresce. Uno dei meccanismi che aiuta la formazione del neurone da parte dell'astrocita dipende dai mitocondri all'interno dell'astrocita, fondamentali per la produzione di energia per la cellula. Senza di loro, o con un loro malfunzionamento, la cellula non può produrre energia a sufficienza. Gli astrociti, in questa zona temporale, hanno moltissimi mitocondri, molti di più di quelli dei neuroni. Abbiamo scoperto che diminuendo la quantità di mitocondri, manipolando geneticamente, i circuiti nervosi non si sviluppano bene. Successivamente, ci siamo chiesti quale malattia del neuro-sviluppo ha un'implicazione dei mitocondri? Le malattie del neuro sviluppo hanno dei problemi legati allo sviluppo dei circuiti nervosi, come ad esempio l'autismo o la schizofrenia, e presentano dei circuiti nervosi formati male perché si è avuto un problema subito dopo la nascita o durante la crescita. In letteratura abbiamo trovato la malattia chiamata di DiGeorge, o micro-delezione del cromosoma 22q11, ovvero nel cromosoma 22 manca un pezzo di DNA. Ebbene, in quel pez-

zo, di circa 30 geni, circa 8 di questi, sono geni che codificano proteine per i mitocondri. Per questo, abbiamo pensato di studiare in dettaglio i mitocondri, se stanno bene o male; i risultati preliminari, utilizzati anche per applicare al *grant* Telethon, ci dicono che questi mitocondri non stanno bene.

È molto importante il rapporto con le associazioni dei pazienti?

Importantissimo, mi ha fatto venire tante idee e dato molti suggerimenti. Noi ricercatori siamo abituati ad andare nel dettaglio, ad esempio voglio capire perché i mitocondri degli astrociti sono così importanti, però alla fine parlando con i pazienti o i loro familiari, a loro del meccanismo non importa nulla. I familiari sono molto preparati, e le domande sono molto specifiche. Queste persone aspettano un'idea, una proposta che non cura completamente, ma magari migliora la situazione. Le persone mi han dato un sacco di idee. Mi hanno chiesto di fare qualcosa e io ho promesso di farlo.

Secondo lei quali sono gli ingredienti per ottenere i migliori risultati?

La collaborazione e lo scambio di idee. Spesso siamo un po' intimoriti, ognuno di noi ha delle idee, ma finché non abbiamo dei risultati di cui siamo certi, non le diciamo, per paura di fare una figuraccia. Invece, forse, bisognerebbe avere il coraggio di aprirsi di più, ad esempio ai congressi, tra chi fa ricerca, soprattutto delle stesse o di simili malattie. Tuttavia, la scienza va testata e i dati devono essere riproducibili, spesso le idee originarie sono sbagliate e lo si capisce nel corso della ricerca. Questa paura di esprimersi può essere egoisticamente causata dal timore che altri ricercatori ci copino, questo però ai

pazienti non interessa proprio nulla. Bisognerebbe cercare di aprirsi di più perché lo scambio è molto importante.

Il contesto, dentro e fuori il laboratorio, quanto è cruciale per la ricerca scientifica?

Più risorse si danno e più si ha la chance di trovare qualcosa di veramente importante. In generale la popolazione pensa che bisognerebbe dare più soldi a chi fa ricerche mirate su una patologia. In realtà, la maggior parte delle scoperte scientifiche, che hanno rivoluzionato la scienza e la tecnologia, sono state fatte non per uno scopo preciso e mirato, ma per caso.

Un esempio è la scoperta delle proteine fluorescenti ritrovate nelle meduse. Senza queste proteine non potremmo fare la ricerca in vivo sui topi, perché ci permettono di vedere quello che c'è all'interno della cellula. Tuttavia, questa ricerca non ha ricevuto fondi per moltissimi anni, perché si credeva che fosse inutile studiare le proteine fluorescenti delle meduse. Ricerche che apparentemente non servivano a nulla, negli anni hanno avuto delle applicazioni incredibili. Le infrastrutture e i fondi sono basilari per la ricerca, perché altrimenti non si può lavorare. Questi soldi, tuttavia, servono sia per migliorare le strutture e gli strumenti, ma anche per pagare gli studenti, che devono essere pagati.

Secondo lei esiste un giusto equilibrio tra il numero di articoli da pubblicare e la qualità?

Sicuramente, per fare il salto di carriera ci vuole una buona pubblicazione nel proprio curriculum. Una buona pubblicazione è un articolo pubblicato su una rivista di alta qualità, però vuole anche dire realizzare uno studio molto complesso che richiede anni, da 3 a 5 anni. Servono nervi saldi, estremo sacrificio, perché se bisogna finire i dati, si resta fino a tardi la sera e si lavora il fine settimana, serve molta diplomazia, per-

ché spesso si collabora con altre persone. Se volete fare questo tipo di carriera almeno un lavoro di questa qualità bisogna farlo. Bisogna essere anche fortunati che la propria idea sia giusta, ma bisogna essere intelligenti per capire che se l'idea è sbagliata va cambiata in corso d'opera, perché non hai molti anni durante il tuo PhD. Ad ogni tappa della carriera, bisogna fare un lavoro importante, perché aiuta, ad esempio, a scegliere il laboratorio dove lavorare, se hai lavorato bene ti prenderanno in laboratori importanti.

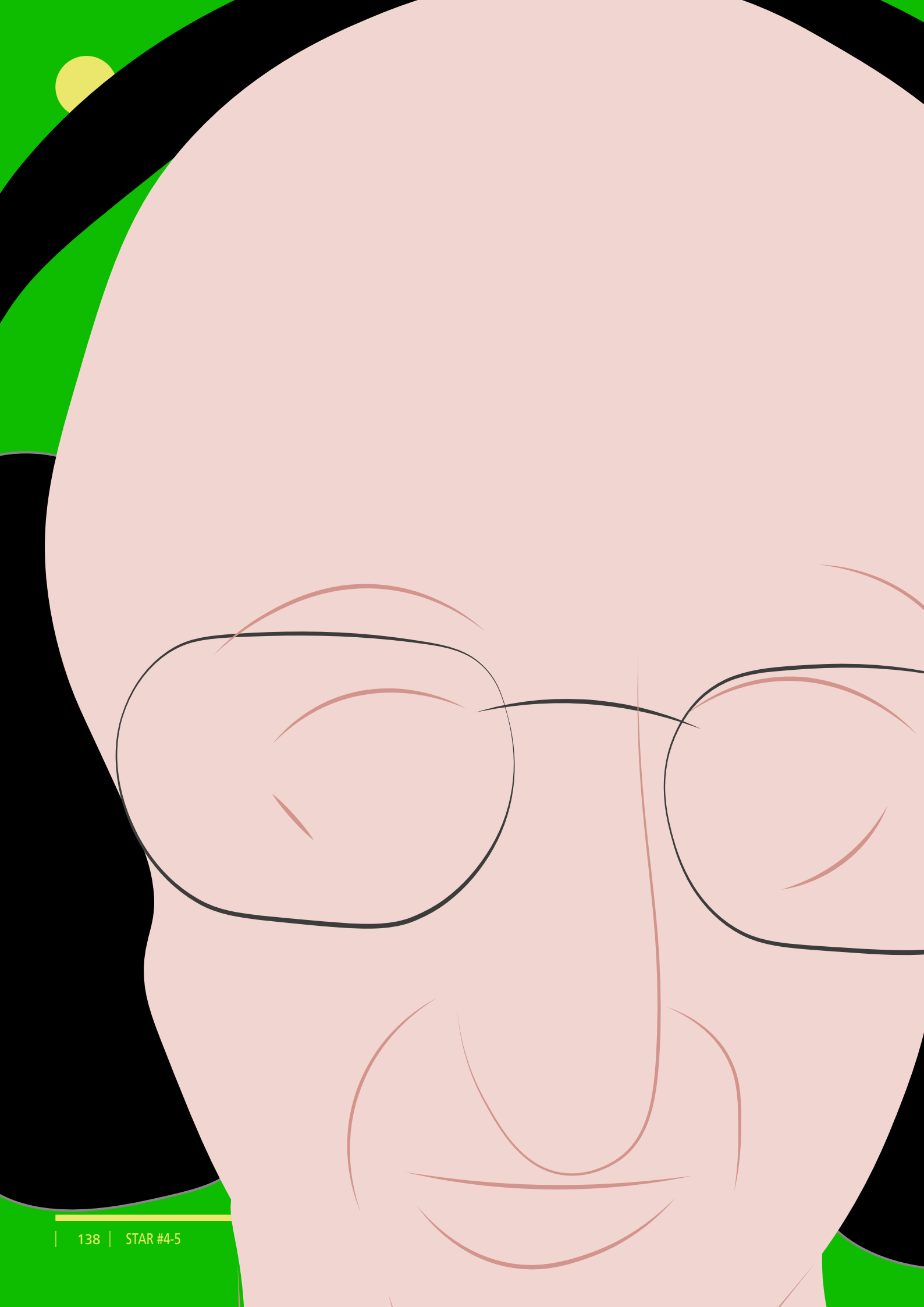
Perché è importante studiare le malattie rare?
Proprio perché sono rare. Già non abbiamo farmaci per le malattie "comuni", figuriamoci per le malattie rare. Qualcuno deve studiarle, perché non solo si aiutano i bambini, almeno per dargli qualche sollievo, ma benché siano rare spesso si possono capire dei meccanismi che potrebbero essere applicati ad altre malattie. Non è detto che ogni sintomo e ogni maccanismo sia specifico, per esempio, il lavoro sui mitocondri è già applicato in molte malattie rare.

Un consiglio per i giovani ricercatori?
Non mollare, soprattutto non lasciarsi scoraggiare. Bisogna prefiggersi un obiettivo e questo obiettivo deve essere molto alto, l'obiettivo devono essere le stelle, perché a mirare in basso c'è sempre tempo.

Paola Bezzi, Farmacologa presso il Dipartimento di Neuroscienze fondamentali dell'Università di Losanna

per saperne di più:
La sindrome di DiGeorge

La malattia di DiGeorge, o micro-delezione del cromosoma 22q11, ovvero nel cromosoma 22 manca un pezzo di DNA, è una malattia rara, non rarissima poiché ha un'incidenza di 1 su 4000. Alcuni bambini hanno sintomi molto gravi, altri al contrario o non li hanno gravi oppure li sviluppano crescendo. Principalmente, vengono diagnosticati per problemi cardiovascolari. Intorno ai 10 anni iniziano a sviluppare sintomi, molto simili alla schizofrenia, ad esempio, sentono voci, diventano ansiosi, non socializzano, tuttavia, se questa malattia non viene diagnosticata alla nascita, al presentarsi di questi sintomi, si pensa che sia un problema psicologico e questi bambini vengono mandati dallo psichiatra. Crescendo, svilupperanno schizofrenia e altri problemi cognitivi gravi, che non gli permetteranno di lavorare o integrarsi nella società. Per differenziarla dalla schizofrenia, questa malattia inizia molto prima, ed essendo così piccoli non esistono veri farmaci per trattarla. L'idea è quella di trovare un modo per prevenire il sopraggiungere dei problemi, se la malattia viene diagnosticata presto. Siccome sappiamo che i mitocondri degli astrociti sono molto importanti per la formazione dei circuiti nervosi, l'idea è quella di cercare di migliorare i mitocondri negli astrociti per fare in modo che i circuiti nervosi si sviluppino a livello post-natale nei bambini. Curare i mitocondri in modo che i circuiti nervosi si sviluppino correttamente, prevenendo i disturbi cognitivi. Un'altra ipotesi, oltre alla terapia genetica, è l'alimentazione. Vogliamo vedere se, sul modello murino, posticipando la data dello svezzamento, e fornendo quindi una dieta chetogenica, aumenta la produzione di mitocondri. Questa potrebbe essere una terapia fattibile e non invasiva per i bambini.



Sammy

intervista a Sammy Basso

di Romina Burla, Diego Parini e Mattia La Torre

Un dialogo con Sammy Basso che, grazie alla sua associazione e alla sua voglia di divulgare, ha permesso di far conoscere la malattia rara - la progeria - in Italia. Dall'esperienza nel mondo della ricerca all'amicizia con Jovanotti che l'ha portato sul palco del JovaBeachParty con di fronte 60mila persone, abbiamo fatto questo viaggio dal suo punto di vista sulla ricerca.

Qual è l'argomento di ricerca che più ti ha entusiasmato e che pensi sia importante da sviluppare?
Come esperienze di laboratorio ne ho fatte due, entrambe per scrivere la tesi, in cui ho scelto di studiare la progeria sia in triennale che in magistrale, diciamo che era un argomento che mi premeva particolarmente. Ho avuto l'opportunità di studiare in due campi molto diversi: il primo riguardo il CRISPR/cas9, partecipavo alla ricerca di Carlos López Otín a Oviedo, una delle prime volte in cui si è trattato su un modello animale a livello generale, espandendo l'editing a tutti i tessuti. Questa è stata la prima volta che ho visto che si può arrivare ad una cura vera e propria per la progeria. Non avere solo dei farmaci ma anche di riuscire in futuro di curarla. La seconda volta, in magistrale, studiavo con Giovanna Lattanzi, stavamo studiando la prelamina e la progerina legate all'interleuchina-6, due proteine legate all'invecchiamento precoce, e una interleuchina legata all'infiammazione.

Qual è l'aspetto della vita di laboratorio che più ti ha divertito?
Essendo alla prime armi, la cosa che più mi ha colpito oltre a capire i meccanismi che stanno alla base di tutto, che magari sono più teorici, è il rapporto con i colleghi. Al di la delle cose studiate, è stato proprio il conoscere e stare insieme a delle persone molto stimolanti e molto stimolate a fare, e questo rapporto è stato importantissimo, perché da studente mi hanno insegnato più loro che anni di studio. Prima è tutto teorico, poi quando le metti in pratica, capisci molto bene l'importanza di un passaggio che poteva sembrare scontato.

Quali sono le differenze e le similitudini tra i due laboratori dove hai fatto esperienza?
Con Giovanna e Cristina Capanni ci conosciamo da tempo però non ho avuto modo di lavorarci a stretto contatto a causa del covid, invece con Carlos, che considero uno dei miei mentori in assoluto, ma non conoscevo la sua equipe di dottorandi. È stata un'esperienza molto molto diversa. Carlos è uno dei pilastri dell'universi-

tà in cui lavora, si sentiva questo avere i mezzi molti forti e avere a portata di mano competenze grandissime. Qui in Italia, è stata la stessa cosa, il livello era altissimo e ho dovuto studiare molto.

In che modo la scienza può aiutare la società?

Credo sia essenziale, scienza di per se vuol dire scibile, conoscibile, tutto quello che si può sapere, e l'essere umano si distingue dagli altri animali per due cose: può accumulare sapienza e che può provare sentimenti più strutturati. Credo che la scienza sia uno dei due pilastri fondamentali della società, abbiamo visto anche durante il covid in cui la divulgazione è stata fatta, in maniera molto buona, però è stata affiancata da tantissima disinformazione scientifica. Lì si è vista la carenza di scienza nella vita quotidiana delle persone. Carenza di una preparazione di base, non più pensabile nel nostro secolo. La scienza è essenziale per il progredire della civiltà e dell'umanità, ma è essenziale anche a livello personale, perché ormai abbiamo tutte le conoscenze per capire come si gira il mondo, ed è quasi un obbligo morale essere informati scientificamente.

Qual è l'importanza di studiare una malattia rara?

È importantissimo – parlo da scienziato e non da paziente, perché da paziente ho tutto l'interesse che venga studiata – bisogna studiarle perché esistono, perché dietro di loro ci sono delle persone. Mi sono fatto anche io questa domanda: ha senso investire fondi, sforzi, impegno, anni per studiare una malattia che attualmente conta 130 casi in tutto il mondo? La risposta non è stata facile, ed è arrivata con l'esperienza – da buon scienziato – e ho capito che ne vale la pena perché la progeria ha tantissimi pathways in comune con altre malattie, è un ottimo modello per studiare l'invecchiamento, è una malattia genetica quindi tutte le tecnologie usate per studiare la progeria possono essere estere alle altre malattie. Questo discorso vale per tutte le malattie rare. È essenziale perché serve a tutti e non solo a pochi.

Quale pensi sia il vantaggio del rapporto pazienti-ricercatori-medici-associazioni?

Una cosa importante è dare un vol-

to alla malattia, far vedere che al di la della malattia ci sono dei volti. Sicuramente i medici ne hanno esperienza diretta, i ricercatori non sempre, credo sia molto utile incentivare questo aspetto per far accrescere il coinvolgimento. Molto importante anche per avvicinare la comunità, far parlare in prima persona associazioni e pazienti, può dare un volto alla ricerca che sembra molto distante e rilegata nei laboratori. Uno degli aspetti fondamentali è fare da tramite tra ricerca e società, però non basta avere una malattia per conoscerla.

Qual è il messaggio che vorresti fare arrivare?

Il primo messaggio è l'importanza della ricerca, il nostro punto principale dell'associazione. Noi siamo nati per questo e per raccogliere fondi. Lo facciamo con diversi tipi eventi perché vogliamo che chiunque possa approcciarsi alla ricerca. Per questo motivo abbiamo una salamandra come logo, essendo anfibio vive nell'acqua e nella terra, secondo leggende medievali viveva nel fuoco dei camini. È quello che vogliamo fare noi essere versatili per ogni ambiente e portare questo piccolo semino. Il secondo messaggio è più personale, da paziente, è quello che una malattia rara non preclude una vita felice e degna di essere vissuta.

Cosa ci racconti del Jova beach party?

È stato assolutamente fortissimo. Jovanotti è fuori di testa, lui continua a saltare per tutto il giorno, non si ferma mai, non so dove prende tutta questa energia. È stato bellissimo perché dietro le quinte siamo potuti stare insieme a lui e agli altri artisti che si esibivano. Jovanotti, che già basta, Gianni Morandi, Sangiovanni e tanti altri, è stato forte vedere che provavano e partecipare alle prove. Il pubblico poi è stato fortissimo, erano 60mila persone, avevo un po' di paura! C'è stata una scarica di adrenalina incredibile, e quando Jovanotti mi ha presentato, ho sentito delle ovazioni pazzesche dal pubblico, molto partecipi. Emozionantissimo. Poi siamo scesi nel pubblico e ci siamo goduti il concerto dall'altra parta. È stata una giornata emozionante da tanti punti di vista e in tutti i sensi.

Sammy Basso, Biologo, Associazione Italiana Progeria Sammy Basso onlus

l'opinione
NO BEACH NO PARTY?

Simone Pollo, Filosofo Sapienza
La gran parte delle contestazioni al Jova Beach Party hanno riguardato – più che giustamente – l'impatto di quelle manifestazioni sugli ecosistemi delle spiagge. Ammettiamo pure che – come l'organizzazione sostiene – il Jova Beach Party non produca danni, potremmo comunque considerarla una manifestazione accettabile? La risposta è "no". Preservare l'ambiente non ha solo a che fare con la prevenzione di danni agli ecosistemi (è la cosa più importante, certo), ma anche con la crescita di un approccio all'ambiente diverso da quello che ci ha condotti in piena catastrofe climatica, ovvero quello che considera la natura come completamente disponibile agli esseri umani. Le spiagge italiane sono già troppo antropizzate e non il caso di continuare questa tendenza. I concerti possono svolgersi in altri luoghi e le spiagge dovrebbero essere lasciate alle specie che lì hanno il loro habitat e a una diversa fruizione da parte degli esseri umani, rispettosa e contemplativa. Una spiaggia non è uno stadio: l'educazione ambientale parte dal riconoscere e dare valore a queste differenze.

Isabella Saggio, Biologa Sapienza
Il filosofo Simone Pollo e molti con lui ci hanno portato in queste riflessioni. Io però quando sento l'attacco dell'Ombelico del mondo ballo e ballo.