ISTITUTO LOMBARDO
ACCADEMIA di SCIENZE e LETTERE



Rendiconti

CLASSE DI SCIENZE MATEMATICHE E NATURALI

Vol. 156
(2022)

Istituto Lombardo
Accademia di Scienze e Lettere

MILANO
pISSN 1974-6989
eISSN 2384-986X

ISTITUTO LOMBARDO ACCADEMIA di SCIENZE e LETTERE

RENDICONTI

CLASSE DI SCIENZE MATEMATICHE E NATURALI

Vol. 156
(2022)

Istituto Lombardo Accademia di Scienze e Lettere

MILANO

ISTITUTO LOMBARDO ACCADEMIA DI SCIENZE E LETTERE

RENDICONTI

CLASSE DI SCIENZE MATEMATICHE E NATURALI

Comitato di Presidenza e di Redazione
Stefano Maiorana
Cinzia Bearzot
Carlo Enrico Bottani (Responsabile scientifico)
Paolo Mazzarello

Direttore Responsabile
Rita Pezzola

Pubblicato con il contributo di:
Politecnico di Milano
Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano
Università Commerciale L. Bocconi, Milano
Università degli Studi dell'Insubria, Varese
Università degli Studi di Milano
Università degli Studi Milano-Bicocca
Università degli Studi di Pavia

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana

pISSN 1974-6989
eISSN 2384-986X
Copyright 2022

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani, 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.1549020

Istituto Lombardo (Rend. Scienze) 156, 3-40 (2022)

L'ISTITUTO DI FARMACOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI MILANO DAL 1946 AL 1980. Un esempio fortunato di incontro tra ricerca, territorio e mecenatismo per la ripresa della ricerca biomedica dopo la guerra[1]

Nota di FRANCESCO CLEMENTI (*)

(Adunanza del 20 gennaio 2022)

SUNTO. – La pandemia globale da Covid-19, ha prodotto sulla ricerca scientifica un danno enorme riducendo drammaticamente la funzionalità delle istituzioni ad essa preposte e nel contempo polarizzando molte linee di ricerca alla soluzione del problema pandemico. Questa situazione ha delle assonanze con quanto avvenuto durante la seconda guerra mondiale E' interessante comparare se anche le soluzioni adottate nelle due situazioni per un ritorno alla norma siano confrontabili. In quel caso post bellico la ripresa fu intensa portando anche molte modifiche nella metodologia e nelle motivazioni del fare ricerca. Si riporta come modello di rinascita postbellica, quella dell'Istituto di Farmacologia dell'Università di Milano che da piccola istituzione è passato a modello di ricerca e didattica basato su concetti umani e scientifici per allora innovativi. Si delinea la sua nascita, negli anni 1946-47, favorita dalla collaborazione tra enti privati e pubblici (la Fondazione De Marchi, l'Università di Milano e il Comune di Milano), il suo successo presso i ricercatori che ne hanno fatto un centro di studio internazionale di alto livello e di larghi obiettivi, e la spinta per la costituzione di un esempio di campus universitario. Si riporta lo sviluppo metodologico e concettuale di una nuova farmacologia e la sua crescita in ricercatori e finalità scientifiche

(*) Professore Emerito di Farmacologia dell'Università Statale di Milano, Italy. E-mail: francesco.clementi@unimi.it

1 A 72 anni dalla elezione del prof. Emilio Trabucchi a socio Corrispondente dell'Istituto Lombardo - Accademia di Scienze e Lettere. Il prof. Emilio Trabucchi è stato nominato socio corrispondente dell'Istituto Lombardo, Accademia di Scienze e Lettere il 22 Giugno 1950 e socio effettivo il 14 Aprile 1958.

con ampia translazionalità tra diverse discipline. Si descrive brevemente la nascita da questo Istituto dell'Istituto di Ricerche Mario Negri, della Facoltà di Farmacia dell'Università di Milano, del Centro di Farmacologia Cellulare e molecolare del CNR e del Sistema Bibliotecario Biomedico Lombardo. Si rileva la differenza di reazione che si è registrato dopo un danno globale portato alla scienza e alla ricerca tra il periodo post bellico e quello postpandemico.

***

ABSTRACT. – The global pandemic of Covid-19 has caused enormous damage to scientific research by dramatically reducing the functionality of the institutions responsible for it and at the same time polarizing many lines of research toward solving the pandemic problems. This situation has similarities with what happened during the Second World War. In that case, the post-war recovery was intense, also bringing many changes in the methodology and motivations of scientific research. In this paper I analyzed, as a model of post-war rebirth, that of the Institute of Pharmacology of the University of Milan that became from a small laboratory a research and teaching institution based on human and scientific concepts that were innovative at the time. Its birth started in the years 1946-47, was favored by the collaboration between private and public institutions (the De Marchi Foundation, the University of Milan and the Municipality of Milan), was build by the scientists as a high-level, broad-based international study center, and formed the basis of a possible example of a university campus. The methodological and conceptual development of a new pharmacology and its growth in researchers and scientific purposes are outlined. The birth from this Institute of the Mario Negri Research Institute, of the School of Pharmacy of the University of Milan, of the Cellular and Molecular Pharmacology Center of the CNR and of the Lombardy Biomedical Library System is briefly described. The different reactions to a global damage brought to science and research in the post-war and post-pandemic periods are discussed.

In questo periodo la pandemia da SARS-CoV-2 sta mettendo a dura prova le istituzioni scientifiche e di alta educazione e sta minando la piena formazione di giovani attraverso la ridotta funzionalità delle Università e degli Enti di ricerca con importanti rallentamenti dello sviluppo delle attività di ricerca che si esplicano con una contrazione evidente di tutte le loro espressioni: lavori scientifici, accuratezza degli studi, polarizzazione forzata su alcuni punti, incontri scientifici ridotti, collaborazione tra laboratori spesso interrotta. Ci si interroga quindi con molta preoccupazione sulle modalità con le quali potranno essere riprese queste attività e sulle migliori strategie da utilizzare per trasformare questa calamità in un momento di rinnovamento e ripensamento del ruolo della ricerca nello sviluppo della società post-pandemica. Spesso si è paragonata la pandemia da COVID-19 a una guerra globale facendo nascere un confronto tra quello che sarà il periodo post epidemia con un periodo post bellico. La mente corre subito al periodo postbellico nel quale abbiamo vissuto tra gli anni 1946 e il

1955 e nel quale abbiamo assistito a quello che è stato chiamato il miracolo italiano con le sue enormi ripercussioni sullo sviluppo della società italiana compreso anche il salto di qualità che si è riscontrato nella scuola e nell'Università. In questa ottica mi è sembrato interessante riprendere in esame una risposta di ripresa dello sviluppo scientifico del settore biomedico nell'area milanese nel primo periodo post bellico: la trasformazione dell'Istituto di Farmacologia dell'Università di Milano da piccola unità di ricerca in una istituzione che ha contribuito in modo sostanziale allo sviluppo della ricerca biomedica italiana. Spesso rivedere e ricordare la microstoria della nascita e dello sviluppo delle nostre istituzioni può renderci conto della importanza di alcune scelte magari a prima vista non del tutto ortodosse, delle differenze territoriali e del ruolo assai importante che ebbero alcune figure di "padri fondatori" del nostro sistema scientifico. In questo sono confortato dalle parole del Rettore Paolo Mantegazza scritte nell'introduzione del volume Uomini e farmaci (4):

> Se l'Università di Milano è oggi un centro di ricerca di primo ordine lo dobbiamo proprio a quel gruppo che allora ha saputo innovare e costruire con fantasia, dedizione e speranza. L'Istituto di Farmacologia è stato uno dei centri propulsori e di rinnovamento della ricerca biomedica nella nostra Università. Il professor Emilio Trabucchi ha saputo cogliere lo spirito innovativo che pervadeva in quegli anni la ricerca biomedica e la farmacologia a livello internazionale ed è riuscito a trasformare il «suo» Istituto in un laboratorio interdisciplinare dove si cominciava a coltivare la medicina sperimentale, aperta a tutte le innovazioni scientifiche, senza restrizioni disciplinari.
> Personalmente sono stato anch'io attore, fin quasi dall'inizio, di questa storia importante che ha segnato tutta la mia vita, che ha contribuito in modo fondamentale a farmi scoprire il bello e l'affascinante della ricerca, che mi ha insegnato un metodo rigoroso assieme alla capacità di accogliere e di capire le persone.

1. La nascita dell'Istituto di Farmacologia e dell'ospedaletto e il ruolo della Fondazione De Marchi

L'Università di Milano è una istituzione molto giovane, nata nel 1924 per opera di Luigi Mangiagalli che la fondò dopo molte traversie riuscendo ad unificare le esperienze scientifiche e didattiche degli Istituti Clinici di Perfezionamento e dell'Accademia Scientifico letteraria da

tempo operanti in Milano. Nell'ambito della Facoltà di Medicina era attivo dal 1927 un piccolo Istituto di Farmacologia che nei pochi anni di vita era riuscito ad avere un posto tra istituzioni più blasonate. Ancor oggi sulla facciata di via Mangiagalli di quelli che erano stati gli Istituti biologici della Regia Università di Milano si legge ancora "Istituto di Farmacologia" (*Fig. 1*). Ma l'Istituto di Farmacologia ha potuto iniziare la sua vera attività scientifica nel 1934 presso la sede di via A. Del Sarto, attraverso un lascito della famiglia De Marchi al cui mecenatismo si deve la nascita di molte prestigiose istituzioni ospedaliere milanesi (basti pensare alla Clinica Pediatrica De Marchi, alla Maternità "Regina Elena" e la stessa organizzazione della Facoltà Medica di Milano). Nel 1934 la Signorina Adelina De Marchi, figlia di Demetrio De Marchi e Giuditta Rizzardi, seguendo la luminosa strada del padre in un mecenatismo generoso ed aperto al futuro, destinava all'Università di Milano un ampia villa dotata di un vasto parco già adibita negli anni della grande guerra a piccolo ospedale e con un prezioso ambulatorio per i poveri del quartiere (*Figg. 2, 3*). Il lascito prevedeva due obiettivi specifici che l'Università, ricevendo il lascito, si impegnava a realizzare: la creazione di un Istituto di Biochimica e Terapia sperimentale che curasse la ricerca scientifica ed il mantenimento del piccolo ospedale per accogliere dei malati sui quali applicare le ultime conquiste terapeutiche attraverso la meditata competenza di medici cultori di farmacologia (1, 4, 16, 31).



Fig. 1. Il primo Istituto di Farmacologia della Regia Università di Milano.



Fig. 2. La Scuola per infermiere presso l'Ospedale Victor De Marchi, che aveva sede presso l'Istituto di Farmacologia (1915-18).

La villa dei De Marchi, che ancora oggi è visibile nelle sue strutture fondamentali da via Vanvitelli (*Fig. 3*), era una bella ed ampia dimora patrizia costruita in stile liberty in una zona detta Acquabella

circondata da un ampio parco che ai tempi della costruzione era ai bordi di quella lussureggiante pianura padana ricca di acque allora salutari e preziose. Della vecchia villa si può ancora oggi ammirare il corpo centrale dove era ospitato l'ospedale, ora soffocato da altri moderni edifici costruiti nel 1965 per permettere lo sviluppo dell'Istituto di Farmacologia ormai divenuto troppo stretto per le sue esigenze scientifiche e didattiche, e il Laboratorio di Igiene e Profilassi della Provincia di Milano.

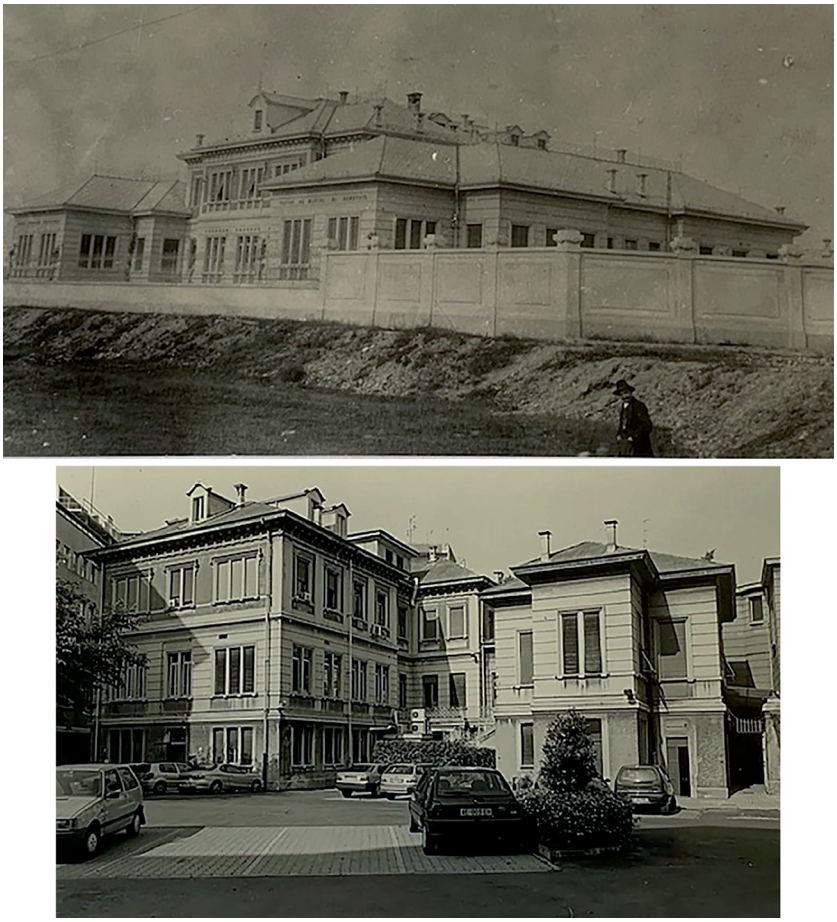


Fig. 3. La villa De Marchi, prima che divenisse sede dell'Istituto di Farmacologia dell'Università di Milano vista durante la costruzione di via Vanvitelli (1930) e dal cortile.

Non sfugge al lettore attento la moderna concezione sulla ricerca biomedica che aveva mosso la donatrice nell'indicare nella nuova impresa quella stretta connessione tra laboratorio sperimentale e letto del malato che ora è divenuta prassi abituale (1,16, 25). Alla morte di Adelina, il fratello Marco De Marchi ampliò la dotazione ordinaria con fondi particolari che permisero la costituzione dell'Istituto di Farmacologia e la riorganizzazione dell'ambulatorio in un ospedaletto fornito di stanze di degenza, cucina e cappella. L'ubicazione degli spazi prevedeva, al piano seminterrato, la localizzazione di un grande e per allora moderno stabulario per piccoli e grandi animali, sale operatorie e laboratori di farmacologia in vivo e locali di supporto per i servizi dell'ospedale. Al piano terreno erano previsti i laboratori farmacologici in vitro, i laboratori chimico tossicologici (*Fig. 4*), la Biblioteca, la direzione e stanze di studio per i docenti e collaboratori. Al primo piano era organizzata la parte ospedaliera con le camere di degenza, gli ambulatori clinici, le stanze per le visite mediche, la cappella e la cucina. Purtroppo questa è una descrizione teorica sulla cui realizzazione impattò la terribile tragedia della seconda guerra mondiale che impedì la realizzazione completa del disegno e distrusse parte di quanto organizzato (20, 31).



Fig. 4. Il laboratorio di chimica tossicologica del vecchio Istituto di Farmacologia.

Durate la guerra i locali dell'Ospedale erano stati adibiti ad alloggi di emergenza per il personale della Università e, subito dopo la Guerra, il reparto fu smantellato ed il materiale lettereccio appartenente alla Fondazione De Marchi donato alla Casa dello Studente di viale Romagna per consentirne in parte la riapertura e l'avvio di una più normale vita studentesca. Molte delle attrezzature significative dei laboratori non furono più trovate e la biblioteca era estremamente ridotta con le collezioni delle riviste molto lacunose.

Tutto questo cominciò a cambiare quando, nel 1947, venne chiamato dalla Facoltà medica dell'Università di Milano alla Cattedra di Farmacologia e alla direzione dell'Istituto il Prof. Emilio Trabucchi (1905-1984, *Fig. 5*).

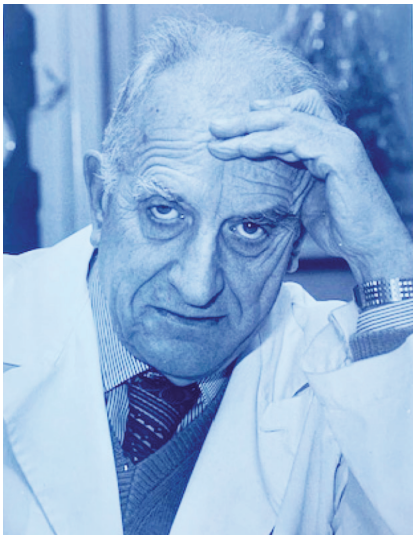


Fig. 5. Il Prof. Emilio Trabucchi (1905-1984).

Egli, formatosi alla grande scuola farmacologica padovana, della quale faceva parte anche il prof. Egidio Meneghetti, proveniva dall'Università di Modena dove aveva svolto durante gli anni di guerra, tra mille difficoltà, un'intensa attività scientifica e didattica ed un'esemplare resistenza alle provocazioni razziste ed autoritarie del governo della Repubblica di Salò e degli occupanti tedeschi. Trabucchi ha avuto poi anche una intensa attività politica , è stato eletto deputato alla Camera per due legislature, e partecipava in prima persona con incisi-

vità e senso civico alle vicende universitarie, cittadine e regionali. Descrivere qui la figura completa di Trabucchi negli aspetti più luminosi e nelle inevitabili ombre e fuori dagli scopi di questo scritto che ne descrive solo i frutti concreti a livello universitario, ma indico alcune pubblicazioni alle quali può rivolgersi chi è interessato anche agli aspetti umani di questa grande personalità (1,4, 6,7,16, 23, 27, 29). Trabucchi vide subito le ampie possibilità di ricerca e sviluppo che avrebbe avuto un istituto di farmacologia moderno, libero e indipendente nel territorio lombardo che già allora ospitava numerose industrie farmaceutiche alcune delle quali con grande tradizione di ricerca e di innovazione, ci basti ricordare la Carlo Erba, la Farmitalia, la Lepetit, l'Istituto Sieroterapico Milanese, la Maggioni, la Recordati, la Zambeletti. Trabucchi, personalità molto forte e determinata, profondo cattolico, si impegnò a fondo nella ricostruzione della attività di ricerca e in pochi anni riuscì a realizzare il vecchio disegno di Adriano Valenti e trasformare la villa in un moderno istituto scientifico uno dei pochi allora funzionanti in Milano e che presto raggiunse un grande prestigio nazionale ed internazionale. Egli subito si adoperò per poter riaprire l'Ospedale sia per adempiere la volontà espressa dai De Marchi sia per sua convinzione scientifica in quanto riteneva che la scoperta e la ricerca su di un farmaco non fosse completa se non era arricchita dai dati sugli effetti della sostanza sull'uomo malato, requisiti necessari per una possibile applicazione clinica. Purtroppo ne allora ne in seguito fu possibile al Trabucchi realizzare questo ultimo obiettivo e questo rimase sempre uno dei crucci più grandi fino alla fine della sua carriera. Le motivazioni vanno ricercate sia in ragioni economiche sia in difficoltà accademiche rispecchiate in una ristretta visione dualistica e ristretta della medicina, da una parte la ricerca biologica di base dall'altra la medicina clinica, che solo ultimamente ha mostrato la potenzialità di una loro integrazione sintetizzata "dal laboratorio al letto del malato e viceversa dal letto del malato al laboratorio".

2. Il contributo dell'Istituto di Farmacologia alla comunità scientifica biomedica milanese

Subito dopo la guerra la situazione dell'attività scientifica in Milano era piuttosto debole sia per le distruzioni materiali, anche se relativamente modeste in Città Studi dove risiedevano le maggiori isti-

tuzioni scientifiche, sia per la perdita e dispersione di materiale e strumentazioni e di ricercatori e docenti. Una delle prime preoccupazioni dei professori più illuminati fu quella di creare dei luoghi di discussione e di comunicazione dei risultati delle ricerche che si venivano man mano producendosi nei laboratori milanesi in modo da creare quella base comune di amicizia, stima, competizione ed ambizione che stimolasse la vera curiosità scientifica e l'amore per la precisione e la completezza dei risultati. I maggiori artefici di questo riinizio di comunità scientifica furono i proff. Emilio Trabucchi, farmacologo, Carlo Foà, fisiologo, Silvio Ranzi, zoologo, Cesare Sirtori, anatomopatologo dell'Istituto Tumori, e Sergio Tonzig, botanico. Essi furono quelli che favorirono la reintroduzione della scienza moderna nelle loro discipline e formarono e sostennero le iniziative milanesi più rilevanti in campo scientifico culturale. Ne sono esempi la Società Medica lombarda e la fondazione Carlo Erba che riunivano settimanalmente, alla sera, i giovani e gli anziani ricercatori che riprendevano il gusto della ricerca , e organizzavano i molti congressi e seminari per la discussione degli eventi scientifici a livello internazionale. Essi aprendo i loro istituti ad una collaborazione reciproca hanno permesso lo sviluppo di una ricerca seria e mirata cogliendo il passaggio storico della ricerca da ottocentesca e descrittiva a scienza transdisciplinare. I ricercatori dell'Istituto di Farmacologia furono per molti anni assidui sostenitori culturali di queste attività dirigendole e vivificandole con le loro ricerche e sostenendole con la pubblicazione dei loro risultati nei loro Atti. In queste sedute, ne ricordo, per es. una particolare svolta nell'aula di Clinica Medica di via Sforza dedicata alla recente scoperta dell'antitubercolare Isoniazide dell'acido isonicotinico, punto di svolta per la lotta contro la tubercolosi, che vide raccolti i maggiori ricercatori di base, i più attivi innovatori nell'industria farmaceutica e i clinici più aperti all'innovazione e alla sperimentazione come tipica dei rapporti che esistevano allora di fiducia e di reciproco rispetto tra la grande industria e l'Università (*Fig. 6*).

Con l'internalizzazione della ricerca e con la mobilità resa possibile dei ricercatori e dell'efficienza del servizio postale queste iniziali forme di dibattito e di comunicazione persero la loro natura privilegiata e furono sostituite da più attive e rilevanti società scientifiche nazionali ed internazionali che davano più spazio alle collaborazioni e notorietà soprattutto ai giovani a livello internazionale, ma senza quel brodo di cultura iniziale nulla si sarebbe costruito.





Fig. 6. Una seduta dell'Accademia Medica Lombarda a Milano. Il primo forum scientifico di carattere biomedico di rilevante importanza nell'ambito milanese (circa1956) e il prof. Silvio Garattini che presenta un lavoro ad una seduta della Fondazione Carlo Erba (circa 1968).

3. La ricerca e le dimensioni dell'Istituto di Farmacologia

L'Istituto per la sensibilità del suo fondatore ha sempre radunato, anno per anno, in preziosi volumetti, i lavori che venivano pubblicati in Istituto e i nomi dei ricercatori coinvolti nei vari laboratori così

che non è difficile risalire al lavoro veramente svolto. Come abbiamo sopra ricordato, l'Istituto di Farmacologia non nasce con Trabucchi e negli anni precedenti era stato diretto con dignità e profonda cultura dal Prof. Adriano Valenti pur nella ristrettezza di persone e mezzi. Se consideriamo il numero dei lavori come un indice di produttività, possiamo vedere il salto che l'Istituto ha fatto con la nuova direzione. Negli anni precedenti, dal 1925 al 40, erano usciti 56 lavori 2-3 dei quali su riviste internazionali, mentre vediamo che negli anni 1945-51 sono già 151, nel periodo 1950-55 sono 247, nel periodo 1960-65 sono 438, nel periodo 1966-70 sono 326, nel periodo 1971-76 sono 280, negli anni successivi si attestano a circa 85-90 per anno fino agli anni 1990 quando vi è stata la separazione fisica della Farmacologia incardinata nella Facoltà di Medicina, rimasta in Via Vanvitelli, dalla Farmacologia afferente alla Facoltà di Farmacia che è migrata nel nuovo Istituto, ora Dipartimento di Scienze farmacologiche e biomolecolari, in via Balzaretti.

Naturalmente nei primi anni di lavoro i risultati venivano pubblicati su riviste in lingua italiana, anche se di buona diffusione all'estero, e solo più tardi comparvero i lavori pubblicati in Inglese o francese su riviste di alto impatto diffusivo internazionale. Ma già negli anni '50 sono presenti ogni anno da 5 a 8 lavori pubblicati in inglese su riviste altamente qualificate, come Nature, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. e dagli anni '60 i lavori in lingua inglese cominciano a prendere il sopravvento fino a diventare, dal 1970, la quasi totalità. Con la stessa tendenza aumenta anche il livello di importanza e di diffusione delle riviste sulle quali si pubblica con lo scopo di elevare sempre più il livello di qualità. L'evoluzione della lingua usata per la comunicazione segue di pari passo la internazionalizzazione della formazione dei ricercatori effettuatasi sempre più spesso all'estero in laboratori di alta qualificazione (12).

Quante persone lavoravano nell'Istituto? All'inizio molto pochi erano i docenti e i ricercatori formalmente inseriti nell'organico dell'Istituto, i più erano i ricercatori di altre istituzioni, soprattutto cliniche, che venivano in Istituto per eseguire studi di patofisiologia o di farmacologia traslazionale, ma col progredire della ricerca e degli impegni didattici l'organico dell'Istituto si fa sempre più consistente fino a raggiungere negli anni '80, prima della divisione fisica nelle due Facoltà di Medicina e di Farmacia, una dimensione di grande rilevanza come riportato nella *Tab. 1.*

Tab. 1. Organico dell'Istituto prima della divisione fisica tra via Vanvitelli e Via Balzaretti. A questa lista ufficiale si debbono aggiungere almeno altrettanti ricercatori frequentanti provenienti da altri istituti.

Ruolo ricoperto	**Farmacologia Fac. Medicina/ CNR**	**Farmacologia Fac. Farmacia**	**Endocrinologia Fac. farmacia**	**Farmacologia Fac. scienze**
Docenti,prof ordinari	13	9	4	2
Asssistenti/ricercatori	19/9	19	9	4
Borsisti	9/18	12	9	2
Tecnici/Amministrativi	27/2	20	9	3

Quali erano le ricerche che venivano svolte in Istituto? Già scorrendo i titolo dei lavori dei primi anni di attività si possono vedere quelli che saranno gli interessi che occuperanno la vita scientifica degli anni futuri: la chemioterapia antinfettiva, la farmacologia del sistema simpatico/parasimpatico, l'istamina e gli autacoidi, i meccanismi ormonali centrali e periferici che controllano la risposta endocrinologica, i rapporti tra ipotalamo e ipofisi e i meccanismi cellulari della risposta ai farmaci. Ma quello che è più innovativo non è tanto l'oggetto di studio ma la metodologia e l'approccio sperimentale che si respira dovuto soprattutto alla presenza di ricercatori provenienti da diversi ambienti culturali e portatori di esperienze spesso assai diversificate. Una reale inter- e trans-disciplinarietà. Si passa quindi da una ricerca descrittiva dei farmaci alla volontà di capire il loro meccanismo d'azione sia a livello cellulare e molecolare che a quello clinico sull'uomo. Ecco quindi l'aprirsi dell'Istituto alle tecnologie sia biochimiche che fisiologiche più moderne, alla chimica farmaceutica avanzata, al perfezionamento di metodologie in vitro ed in vivo per meglio capire i livelli d'azione dei farmaci, alla valorizzazione della farmacologia cellulare e molecolare con la microscopia elettronica prima e poi con gli approcci di metodologie, di culture cellulari e d'organo. Anche gli interessi scientifici si diversificano per partecipare alle nuove sfide aperte dal risveglio della biomedicina favorito dalla compartecipazione di discipline diverse convergenti su obiettivi comuni. Una disciplina in particolare mi pare che bene illustri questa apertura al nuovo e con l'attenzione alle novità che stavano emergendo con un occhio sempre puntato alle esigenze del vivere immediato: la Tossicologia (5). Vorrei ricordare gli interventi chiarificatori portati dai componenti dell'Istituto, spesso contro corrente, ma mai avventati e sempre suffragati da ottime basi sperimentali nel caso dell'incidente dell'ICMESA a Seveso (1976) (15) con conse-

guente versamento di diossina nell'ambiente. Negli anni '80 le linee di ricerca dell'Istituto si concretizzano in veri gruppi di lavoro autonomi ma tra loro collaboranti (*Tab. 2*). Queste linee di ricerca si sono poi nel tempo espanse in maniera diversa a seconda dei risultati ottenuti e dell'interesse dei ricercatori ma sono tuttora presenti nei vari gruppi di ricerca che sono originati dall'Istituto. Già all'inizio degli anni 60 questa vitalità scientifica trovava a fatica luoghi adatti alla sua espansione nella vecchia villa ed era quindi evidente a tutti la necessità di ampliare gli spazi e di trovarne di nuovi che fossero adatti ad accogliere i nuovi approcci sperimentali aperti dalle nuove e moderne tecnologie nel settore della biochimica e della biologia. Così dopo molte traversie, il prof. Trabucchi riuscì ad ottenere un finanziamento specifico dal Ministero della Pubblica Istruzione con il quale fu costruito il nuovo Istituto di Farmacologia. Così utilizzando una parte del parco della Villa De Marchi e la Portineria è sorto un grande edificio di 7 piani curato nei particolari tecnici e realizzativi con passione e dedicazione dal prof. Antonio Pecile, allora assistente all'Istituto (*Fig. 7*). Esso fu inaugurato dal Presidente della Repubblica Giuseppe Saragat nel 1967, e rimarrà la casa che per altri vent'anni ospiterà tutti i rami della fiorente farmacologia milanese e che è tutt'ora casa della farmacologia per le Facoltà di scienze e di Medicina.



Fig. 7. Il nuovo Dipartimento di Farmacologia Medica dell'Università di Milano.

Tab. 2. Principali argomenti di studio svolti tra gli anni 1960-80 dai vari gruppi di ricerca dell'Istituto e indicazione dei ricercatori che più hanno contribuito nel tempo ad organizzare e dirigere le ricerche più importanti.

Farmacologia generale e farmacologia dei processi patologici e farmacologia traslazionale *G. Agolini, V. Andreoli, A. Bertelli, F. Berti M. Carruba, P. Crepax, S. Ferri, G. Galatulas, E. Gori, C. Galli, S.G. Giagnoni., S. Govoni, A. Groppetti, P. Mantegazza, W. Montorsi, G. Pezzuoli, G.P., Picotti, G. Racagni, M. Rossanda, R. Tommasini, G. Tusini, F. Villani, B. Zanella*	
Farmacologia del Sistema Nervoso centrale e periferico e psicofarmacologia *V. Andreoli, F. Cattabeni, B. Ceccarelli, F, Clementi, B. Conti-Tronconi, M. Carruba, C. Galli, S.Govoni, A. Groppetti, P. Mantegazza, G.P. Picotti, A. Pinelli, G. Racagni, E. Sher, R. Tommasini, L. Vicentini*	Meccanismi molecolari della funzionalità delle cellule nervose; Recettori; neurotrasmettitori e neuropeptidi e loro caratterizzazione funzionale e farmacologica; Comunicazione tra cellule nervose e non nervose; Studio del dolore; Meccanismi e terapia delle Tossicodipendenze; Analgesia; Modificazioni del SNC in patologia, neuropsicofarmacologia; Modelli di comportamento animale; Meccanismi dell'invecchiamento; Psicofarmaci; Regolazione della pressione sanguigna e sua farmacologia; Sistema nervoso periferico; Trasmissione gangliare e farmaci attivi; Struttura, patologia e farmacologia della giunzione neuromuscolare
Farmacologia cellulare e molecolare *N. Borgese, B. Ceccarelli, F. Clementi, D. Cova, P. De Camilli, G. Giannattasio, D. Fesce, C. Galli, C. Gotti, J. Meldolesi, G. Pelosi, C. Peracchia, P. Rosa, A. Zanini*	Meccanismi di controllo della secrezione e sintesi di neurotrasmettitori; Struttura e funzione delle sinapsi; fisiofarmacologia dei canali ionici e delle giunzioni intercellulari; meccanismi di trasduzione dell'informazione attraverso la membrana cellulare; correlazione funzione/struttura a livello degli organuli cellulari, biosintesi delle membrane, trasporto intracellulare di organelli e materiale secretivo, ruolo del Ca++intracellulare. Sviluppo del SNC e meccanismi di reinnervazione

Continua nella prossima pagina

Tab. 2. Continua dalla pagina precedente.

Farmacologia del sistema endocrino e endocrinologia sperimentale *F. Celotti, D.S. Casentini, D. Cocchi, G.G. Folco, F. Fraschini, G. Gibertini, E. Grossi-Paoletti, F. Guidobono, L. Martini, B. Mess, M. Motta, E. Muller, A. Maggi, S. Nicosia, A. Pecile, F. Piva, I. Vandelli, M.R. Zanisi*	Controllo della risposta endocrina da parte del SNC, ruolo dell'ipotalamo, localizzazione di neuropeptidi e neurotrasmettitori e sul loro rilascio in modelli animali e in patologia umana; nanismo, acromegalia, iperprolattinemia malattie neuropsichiatriche; Farmacologia degli ormoni ipofisari; regolazione della funzione ipofisaria da parte del SNC; importanza della ghiandola pineale nelle patologie umane; Steroidi e steroidi androgeni, loro intesi e metabolismo; Prostaglandine e trombossani
Chemioterapia antineoplastica, anti batterica, antivirale *G. Agolini, M. Carissimi, C. De Giuli, F. Dubini, F. Fraschini, S. Garattini, G. Gialdroni, E. Mihich, A. Nicolin, P. Mantegazza*	Meccanismi di proliferazione cellulare, modulazione della risposta immune nei tumori, nuovi farmaci anti tumorali, Meccanismi selettivi di delivery dei farmaci; farmacocinetica dei farmaci antitumorali; rapporti tra virus e cellule e meccanismi di entrata dei virus nelle cellule; struttura dei virus, virus e tumori. Farmaci antitubercolari.
Immunofarmacologia *E. Bonmassar, G. Canti, A. Nicolin, P. Ricciardi Castagnoli, F. Sinigaglia*	Modulazione farmacologica delle risposte immunitarie; linfochine; protocolli sperimentali per lo studio di immuno-tossicità; meccanismi che portano all'autoimmunità. Anticorpi monoclonali, autoanticorpi nel SNC e periferico
Tossicologia, Tossicologia generale *E. Chiesara, C. Galli, R. Kato, M. Marinovich, T. Uemura*	Nuovi tests sperimentali in vitro, in vivo e modelli matematici per individuare precocemente la tossicità; meccanismi di embriotossicità, teratogenesi e tossicità dello sviluppo; Metabolismo dei farmaci e xenobiotici e meccanismi di disintossicazione. Tossicologia degli additivi alimentari; tossicità dei fitofarmaci
Farmacologia delle dislipidemie e metabolismo dei lipidi *A. Catapano, G.G. Folco, R. Fumagalli, C. Galli, E. Grossi Paoletti, S. Nicosia, R. Paoletti, A. Pinelli, C. Sirtori, E. Tremoli*	Farmaci antilipidemici e antiaterosclerotici; farmaci del tessuto adiposo; terapia delle ipertrigliceridemie; lipoproteine e aterosclerosi; Metabolismo delle lipoproteine
Farmacologia delle sostanze naturali *E. Bosisio*	

Ma il punto fondamentale che ha dato una spinta così rilevante alla ricerca va ricondotto ad un insieme di motivazioni che tra loro legate fecero dell'Istituto una palestra di scienza e di umanità. In primo luogo la libertà di ricerca. Non vi erano argomenti preferiti o vietati, vi era solo l'esigenza che essi fossero importanti a livello scientifico e dessero origine ad osservazioni tra loro collegate e potessero essere la base per far progredire la ricerca. Non vi era limitazione di tecnologie o "privatizzazione" di tecnologie e approcci metodologici, ma solo si esigeva la pulizia e precisione tecnologica e la riproducibilità dei dati, l'uso di nuovi approcci solo se essi davano un vero avanzamento e non solo un abbellimento "estetico". Si previlegiava la ricerca in gruppi in modo da poter continuare a lungo nel tempo una linea di ricerca e dare la giusta massa critica al gruppo per ottenere risultati e idee nuove. Si otteneva così una gestione democratica della ricerca in quanto il lavoro in gruppo facilitava le interazioni tra i ricercatori e la scelta del leader del gruppo era al più spesso fatta in modo non ufficiale ma riconosciuto dal gruppo.

I lavori erano concepiti e portati avanti non tanto per fare "carriera" ma per il loro interesse. Un elemento assai importante fu la grande apertura, facilitata e ricercata, ai ricercatori biologi e clinici esterni che, non trovando nelle loro "case" strutture e opportunità di lavoro, venivano a condurre le ricerche in Istituto nel loro tempo libero senza quindi gravare la direzione dell'Istituto della necessità di trovare fondi per posti o stipendi. La parte economica era gestita in modo assai patriarcale dal Prof. Trabucchi, che evangelicamente a tutti dava a seconda dei bisogni, in continua ricerca di fondi non facili allora da trovare dai privati, e quasi inesistenti quelli pubblici. Erano tempi di finanziamento della ricerca ben lontani da quelli di oggi basati su grants individuali.

Nel discorso tenuto alla presenza di Giuseppe Saragat nel 1967 in occasione dell'inaugurazione del nuovo Istituto di Farmacologia (*Fig. 8*) Trabucchi poteva quindi affermare con sicurezza: "Nel nostro Istituto non esistono gerarchie né posizioni di privilegio, ma esiste soltanto una gara per primeggiare nella dedizione alla ricerca. E le vittorie di uno sono condivise con gioia da tutti. La voce del giovane interno è valutata e considerata nello stesso piano di quella del direttore dell'istituto. Non vi è mai nessuna discriminazione per nessuna idea politica, purché seguita con convinzione pura. Nessuna distinzione né di razza né di nazionalità" (16).



Fig. 8. Inaugurazione del nuovo Istituto di Farmacologia dal Presidente della Repubblica, Giuseppe Saragat (1967).

Un fattore importante è stata la grande attenzione alla formazione della comunità scientifica di chi lavorava in Istituto per trasformare una aggregazione spontanea in una vera comunità di ricercatori sfruttando in modo positivo la traslazionalità delle esperienze, delle culture e di interessi e la disponibilità all'amicizia e alla collaborazione. Vertici di questa "politica" di Istituto era il quotidiano thè delle cinque, preparato prima da Enrico e poi da Aldo Castagnini (*Fig. 9*) (4,24,25), e convocato a gran voce nei corridoi, la mensa comune, la celebrazione di feste comunitarie tra le quali il Natale con la consegna dei regali ai piccoli futuri ricercatori (*Fig. 10*) e, infine, la riunione settimanale nella quale si discuteva delle ricerche in corso e delle direttive scientifiche da dare all'Istituto e delle possibilità di carriera, allora molto scarse.

Da queste riunioni e discussioni che spesso dal piano scientifico si prolungavano in quello politico culturale sono nate varie iniziative interdisciplinari che molto hanno contribuito al formarsi nei ricercatori di una visione più ampia del mondo (vedi per es. 8).



Fig. 9. Il thé delle cinque nel vecchio Istituto, con Proff. Fregni, Agolini, Tommasini, Mantegazza, Martini, Trabucchi, Tusini, Bertelli, Casentini (circa 1953).



Fig. 10. Uno scorcio delle tipiche feste di Natale con la consegna dei giocattoli ai figli dei ricercatori.

Un altro punto direi innovativo è stato quello di spingere al massimo l'internalizzazione dell'Istituto spingendo i ricercatori più motivati a lunghi periodi di formazione nei laboratori leader del settore garantendo loro un sicuro approdo al ritorno e aprendo l'Istituto a ricercatori stranieri, spesso molto bravi e motivati, che trovavano difficoltà nei loro paesi.

La base della formula "Trabucchi" per il rinnovamento delle strutture universitarie era basata su due punti, stabilire in Istituto un ambiente familiare nel quale l'amicizia fosse il modo per risolvere gli attriti che si potevano presentare e continuamente insistere sul grande previlegio che veniva affidato a ciascuno, quello di fare ricerca per amore della ricerca e della conoscenza. E questo era attuato con una presenza a tutto campo e a tutto tempo del Professore e con i servizi che venivano erogati gratuitamente per chi ne avesse bisogno, quali la mensa e l'alloggio.

4. Dall'Ospedaletto al campus di via Andrea del Sarto

Come abbiamo sopra visto la "fame" di ricerca seria e di ripresa dell'attività scientifica era presente in molti giovani che desideravano che l'Italia fosse di nuovo presente con le sue esigenze e culture a livello internazionale e l'Istituto era in quel momento uno dei luoghi della ripresa che a Milano fece da catalizzatore e da motore di sviluppo. E questo comportò subito la necessità di dover garantire ai giovani che chiedevano di lavorare, molti dei quali non milanesi ne italiani, non solo un laboratorio ma anche un posto dove vivere e creare una comunità scientifica viva.

A causa delle forti restrizioni economiche e dei danni della guerra era assai difficile trovare fondi non solo per poter condurre la ricerca ma anche per aiutare chi la ricerca portava avanti, ricercatori spesso precari e pagati sovente in modo saltuario e modesto. Per loro vivere e trovare casa a Milano era una vera angoscia. Il prof Trabucchi prendendo atto che l'Istituto di Farmacologia aveva sede nel vecchio Ospedale "Victor De Marchi, in attesa della realizzazione da parte dell'Università dell'Ospedaletto che faceva parte del piano di donazione De Marchi (20,31), utilizzò le stanze vuote per accogliervi studiosi che volessero lavorare in Istituto e che provenissero da fuori Milano. Tra essi molti studiosi dal Giappone (21), dall'Europa dell'Est, dalla Cina, dall'India e dall'Africa (4). Una vera comunità cosmopolita si veniva così stabilendo in Istituto. A sue spese egli rese agibili le stanze già pronte al primo piano, le dotò di servizi igienici, ed inoltre fece ricavare nell'ampio sottotetto una

ulteriore serie di stanze arrivando ad avere 18 spartane ma funzionali stanze alloggio. Trabucchi, uomo di grande fede e molto religioso, riattivò, dopo un ringiovanimento, la vecchia Cappella dell'Ospitaletto che riprese a funzionare marcando gli eventi più importanti, matrimoni e battesimi, dei frequentatori dell'Istituto fino al 1991 (*Fig. 11*). "In quelle stanze ebbero alloggio uomini, che vivono oggi nei più qualificati ambienti universitari e ospedalieri, i quali lavorarono prima nel nostro Istituto e sono poi saliti a posizioni di gran fama" scriveva il Trabucchi in una sua lettera del 1977 al Magnifico Rettore. Egli, inoltre, fece sistemare nel semiinterrato una serie di grandi stanze che vennero adibite ad una rustica ed economica mensa assai preziosa retta dall'impareggiabile Adelmo Bosco (25), frequentata anche da ricercatori di altri Istituti di Città Studi, studenti di altre Facoltà e Università, a quei tempi molto parca di trattorie buone e a buon mercato. Questa Guest House, di anglosassone memoria, era gestita e organizzata dal personale universitario che era incaricato ufficialmente del funzionamento del vecchio ospedale. Molti ancora dei frequentatori di allora ricorderanno la Signora Orsola, Paola Milani e Mario Vicentini sempre premurosi nel risolvere i problemi quotidiani degli ospiti.

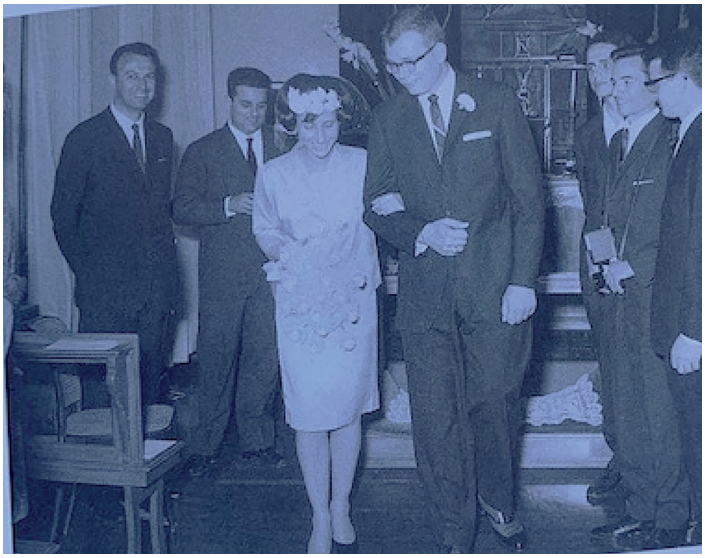


Fig. 11. Matrimonio nella Cappella dell'Istituto dei dott. Margrit David (ungherese) e Neil Nelson (americano). Sono presenti da sinistra: Luciano Martini, Franco Fraschini, gli sposi, Jacopo Meldolesi, un Ungherese, Francesco Clementi (1966).

Dopo gli esordi che abbiamo descritto, le esigenze continuarono ad aumentare e d'altra parte l'Università non poteva più sostenere una situazione che per molti versi era in contrasto apparente con le usuali prassi amministrative, inoltre il prof. Trabucchi era "in fuori ruolo" e non poteva più garantire l'Università sul corretto rispetto delle regole. Nel 1977 il Rettore chiese al nuovo Direttore del Dipartimento di Farmacologia, il Prof. Paolo Mantegazza, la liberazione delle stanze adibite ad alloggio e la chiusura della mensa.

Si stavano profilando tempi non facili per cercare di dare nuova continuità ad un modo di concepire gli Istituti di ricerca ancora assai valido, molto comune all'estero, che tuttora copriva esigenze reali e importanti per la vita di una vera comunità scientifica ma non facilmente compreso nel nostro mondo accademico.

5. Il Campus di via Andrea del Sarto, "le villette"

Trabucchi aveva previsto questa evoluzione restrittiva della sua idea di Istituto e aveva già intravisto delle soluzioni alternative. Davanti all'Istituto e alla nuova sede del Dipartimento che si stava terminando di costruire esisteva un raggruppamento di villette delle Case Popolari (IACP/ALER) che costituiva uno dei numerosi villaggi-quartieri di edilizia popolare costruiti tra il 1925-31 alcuni dei quali ancora presenti in Città Studi ed in altre parti di Milano. Come ha ben messo in evidenza Fabrizio Guglielmi in un recente articolo sul Corriere della Sera (19), questo villaggio era stato costruito nei primi anni del Ventennio per ospitare docenti per il quartiere universitario che allora si stava espandendo verso Milano est. Non abbiamo notizie se questo sia mai avvenuto, ma certamente c'era la memoria storica di questa destinazione e forte di essa, quando nel 1964 alcune villette si resero libere il prof Trabucchi, assieme al Prof Margaria, professore di Biochimica e Fisiologia, ne chiese la disponibilità per adibirle al loro scopo originario. Tre villette, via del Sarto 24 e via Apollodoro 1 e 6, furono identificate e dopo aver acquisito il parere molto favorevole del Consiglio di Zona, affittate all'Istituto di Farmacologia dell'Università. Le Villette erano inabitabili e con problemi anche di sicurezza. Con l'aiuto di mecenati privati il Prof. Trabucchi le ristrutturò, ne accrebbe i servizi e ne aumentò la abitabilità dividendole in mini appartamenti e stanze singole che potevano ospitare in modo spartano, ma dignitoso, fino a 22 persone contemporaneamente. La mag-

gioranza degli ospiti era straniera, in maggioranza ricercatori e gli italiani non oltrepassavano il numero di cinque. Solo come indicazione delle personalità ospitate cito alcuni ricercatori importanti: Prof.Francis Roughton di Cambridge, Bruno Brayer dell'Università di Sidney, Bela Mess dell'Università di Pécs, Ungheria, Il prof. Konosuke Kumakura e il Dott.Tomihiko Uemura dell' Università di Tokyo, il prof. Tadashi Yamamoto, Direttore dell'Istituto Nazionale per le ricerche Mediche in Giappone, Ruikhi Kato, presidente della Società di Farmacologia Giapponese, il prof.Gen Sato, Sophia University, Tokyo, e Yoshiko Nakamura, i proff. Masaki Shimono e Sadamitzu Hashimoto del Tokyo Dental college, ma la maggioranza erano giovani post-doc o dottorandi che venivano dai paesi dell'Europa dell'Est, Jugoslavia, Polonia, Germania Est, Albania, Ungheria, dallo Zaire, India, a lavorate nell'Istituto di Farmacologia o negli altri istituti biologici di Città Studi. Dal 1977 al 1982 ci furono discussioni per meglio chiarire da un punto di vista amministrativo i rapporti con l'Istituto Autonomo delle Case Popolari, e alla fine, nel 1984, fu istituita, con rogito notarile dal Notaio Lebano in Milano, l'Associazione per l'accoglienza dei ricercatori in Milano che rilevò l'affittanza delle Villette e ridette per alcuni anni vita nuova a questa iniziativa. In quel periodo sono molte le istanze promosse dal prof. Trabucchi e dalla Associazione all'ALER, al Comune di Milano e all'Università per trasformare tutto il "Villaggio A. Del Sarto" in un vero e proprio Campus nel quale ospitare i ricercatori stranieri che raggiungevano Milano per i loro studi. Purtroppo la possibilità di un rilancio dell'università di Milano attraverso la sua l'internazionalizzazione non era ancora giunta a maturazione e la proposta non fu accolta. L'ALER da parte sua concretizzò finalmente il progetto di rifacimento e vendita delle villette (19) , e quindi dette la disdetta degli affitti, nel 1985, della Villetta di via Andrea del Sarto e poi, nel 1989, anche delle altre due villette.

Veniva così a terminare un esempio di come si sarebbe potuto rendere più moderno lo studio e la ricerca in Università rifacendosi ai modelli anglosassoni ma anche a quelli più vicini come il sistema dei Collegi dell'Università di Pavia o la Normale di Pisa.

Ma allora prevaleva una idea di università di tipo accademico-gerarchico quale scuola di professionalizzazione più che di sperimentazione accademica anche forse talvolta eterodossa ma pur sempre viva e vitalizzante. Il quartiere sarà certo nobilitato, anche economicamente, da questo nuovo villaggio –fortino chiuso da mura tra i suoi giardini e cortili interni- ma difficilmente entrerà in consonanza con il quartiere.

Di ben diverso impatto, anche sociale, sarebbe stata una comunità di studenti/ricercatori per sua natura ed età libera ed entusiasta.

6. L'Istituto di Farmacologia come seme e giardino per la nascita di altre istituzioni

Un altro pregio e positiva ricaduta di questo Istituto concepito in modo poco tradizionale e volto soprattutto alla ricerca moderna e alla formazione di giovani ricercatori autonomi, liberi nello studio e nella ricerca purchè svolta in maniera seria , competitiva e rivolta ad argomenti importanti, è stata la nascita nel suo seno di molte altre iniziative di ricerca che hanno contribuito e continuano a tener alto il momento scientifico nel settore biomedico italiano ed internazionale.

Tra queste risalta la fondazione di Società scientifiche, motori importanti per tenere l' Italia presente nello sviluppo delle nuove discipline che emergevano; ricordo le più importanti: la Soc. Italiana di Chemioterapia (1953) e il Collegium Neuropsychopharmacologicum o CIMP (1957) tuttora attive e feconde. Ma il frutto più lungo e più incisivo si ha con la gemmazione dall'Istituto di altri Istituti o istituzioni di ricerca delle quali do qui un abbozzo in forma molto abbreviata, rimandando per un approfondimento alle voci bibliografiche specifiche.

6.1 L'Istituto di ricerche Farmacologiche Mario Negri

Nasce nel 1963 su mandato testamentario del gioielliere e filantropo Mario Negri che lascia parte del suo capitale per la costruzione di una Fondazione che porti il suo nome e che sotto la guida di Silvio Garattini si impegni a costruire un Istituto di ricerca biomedica moderno, autonomo e libero da legami istituzionali con industrie e accademie. Garattini, allora aiuto all'Istituto di Farmacologia, lascia l'Università e si dedicherà completamente alla costruzione del nuovo Istituto di ricerca. L'impegno di Garattini, ricercatore di forte personalità con grande spinta a migliorare il sistema di ricerca scientifica in Italia ha plasmato una istituzione che molto ha dato in scienza e valorizzazione della scienza in Italia. L'Istituto da lui diretto è divenuto una grande iniziativa che ha rinnovato nel 2007 la sua sede in un nuovo edificio molto attrezzato e moderno. Il "Mario Negri", proprio per la sua serietà scientifica, per la sua autonomia , per la formazione transdisciplinare che ha coniugato ricerca di base con ricerca

clinica, e per il riferimento sempre ai valori morali e al rispetto dei pazienti, per la formazione corretta sui medicinali attraverso i social media ha avuto un ruolo assai efficace e una grande influenza non solo sulla organizzazione della ricerca in Italia ma anche sulla la politica italiana sui farmaci. Per questa sua opera che così tanto ha dato all'Italia attraverso la seria attività scientifica e il continuo, solerte stimolo ai ricercatori e alle Istituzioni preposte al governo della Salute e Università il Prof. Garattini ha ricevuto molti pubblici riconoscimenti tra i quali due lauree Honoris Causa, e molti premi tra i quali cito solo l'ultimo Il Premio Nazionale del Presidente della Repubblica assegnatogli dall'Accademia dei Lincei nel 2021 per "il suo contributo unico e straordinario dal punto di vista della ricerca scientifica, della imprenditorialità accademica, della formazione e promozione dei talenti, dell'impegno e responsabilità sociale". Non ci sono dubbi che i primi anni di lavoro scientifico e di organizzazione della ricerca passati nell'Istituto di Farmacologia, nel periodo più florido e vivo, siano stati determinanti nel forgiare la via nuova che Garattini voleva iniziare a dare allo sviluppo scientifico biomedico in Italia (17,18).

6.2 La Facoltà di Farmacia dell'Università di Milano

All'Università Milano mancava una Facoltà di Farmacia che sapesse congiungere i grandi progressi fatti dalla ricerca biologica e chimica per aprire in modo dinamico la strada alla scoperta di nuovi farmaci, una strada affascinante che dagli anni 60 del secolo scorso cominciava a dare frutti rilevanti. Sembrava strano che a Milano, capitale dell'industria farmaceutica italiana non esistesse una scuola di alto spessore scientifico e che fosse da stimolo e da impulso all'industria, fosse autonoma dalle altre discipline biomediche e costruisse un ponte tra chimica e biologia per raggiungere traguardi terapeutici e diagnostici sempre più avanzati. Per dare risposta a queste esigenze il prof. Trabucchi favorì l'innesco che ha poi portato alla formazione della Facoltà di Farmacia dell'Università di Milano facendo incontrare il Prof. Pietro Pratesi illustre chimico farmaceuta, allora preside della Facoltà di Farmacia dell'Università di Pavia e il Prof. Rodolfo Paoletti, prof. di Farmacologia dell'Università di Cagliari e uno dei primi suoi allievi per capacità scientifiche ed organizzative che ormai aveva raggiunto alti livelli internazionali. Dopo lunga preparazione, necessaria per superare reticenze accademiche sia dell'Università di Pavia che di Milano, essi diedero inizio, nel 1971, alla Facoltà di Farmacia dell'Università di Milano, una delle più influenti scuole scientifiche euro-

pee in questo settore che poggia su due pilastri il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche e il Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari. In quest'ultimo è poi confluito il Gruppo di Endocrinologia Sperimentale, creato da Luciano Martini in via Vanvitelli negli anni più fecondi della loro disciplina con grande apertura, cultura e serietà sperimentale associata ad una capacità di stabilire connessioni con i laboratori internazionali all'avanguardia. Da questa visione di una moderna biologia sperimentale applicata alla farmacologia e alla scoperta dei farmaci è nato un gruppo di ricerca nella vecchia casa comune di via Vanvitelli, che si è sviluppato così rapidamente e in modo così specifico per la sua natura scientifico- culturale da divenire presto casa di una ricca squadra di bravi e motivati ricercatori che non poteva più essere contenuta nell'Istituto di via Vanvitelli, non ostante la sua ristrutturazione del 1965. E' stato quindi necessario trovar loro nuove possibilità di sviluppo culturale e di spazio e ora, dal 1991, ha una sua sua sede propria molto ben attrezzata in via Balzaretti ; questa nuova autonomia ha senz'altro meglio aiutato i ricercatori a trovare una loro strada scientifica molto attuale e significativa che rende il loro Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari un punto di riferimento accademico e scientifico in Italia e nelle maggiori organizzazioni scientifiche internazionali. Questa struttura ha saputo consolidare i pregi del vecchio Istituto di Farmacologia di serietà e impegno accademico, di ricerca avanzata dal punto di vista metodologico, di sapiente collaborazione con la ricerca chimica, senza tralasciare costruttivi rapporti con il mondo professionale e con l'industria farmaceutica, così da diventare una delle strutture scientifiche più valide dell'Università di Milano. In questa nuova iniziativa ha potuto trovare uno sviluppo scientifico rilevante gli studi sui farmaci del sistema cardio-vascolare, la neuropsicofarmacologia, le biotecnologie farmaceutiche, la farmacologia di genere, l'endocrinologia e la tossicologia, così che l'attuale Facoltà di Farmacia dell'Università di Milano dopo 50 anni di esperienza è sicuro punto di riferimento per la formazione qualificata di giovani ricercatori italiani ed europei (26).

6.3 Il Centro di Farmacologia Cellulare e Molecolare del CNR (ora Sezione di Milano dell'Istituto Nazionale di neuroscienze del CNR)

Questa istituzione è nata proprio per la volontà del prof. Emilio Trabucchi che fin dagli anni sessanta aveva intravisto che la nuova farmacologia non si sarebbe potuta sviluppare senza una approfondita cono-

scenza delle funzioni cellulari, intercellulari e subcellulari che allora cominciavano ad intravedersi attraverso i primi dati di biologia molecolare e cellulare associati alle immagini fornite dalla microscopia elettronica (10, 23). L'idea innovativa era di spostare la conoscenza dai farmaci ai recettori della loro attività, studiare il bersagli per migliorare le pallottole terapeutiche. Il laboratorio iniziò nel 1958 quando Trabucchi ottenne un vecchio microscopio elettronico Philips dal politecnico di Milano che era stato acquisito con i fondi del piano Marshall. Egli, su suggerimento del prof. Ranzi, spedì all'estero tre giovani ricercatori, Francesco Clementi, Giuseppe Poggi Longostrevi e Giuseppe Marangoni, in tre laboratori diversi di Microscopia Elettronica in modo da far partire subito in efficienza e serietà questo nuovo laboratorio. Da lì poi i giovani ricercatori sono cresciuti, nuove expertise e nuove strumentazioni sono arrivate che hanno permesso di coniugare la morfologia con la biologia molecolare e cellulare dando origine ad una farmacologia moderna basata sulla biologia cellulare e molecolare e nel 1970 il CNR costituì il Centro CNR di Farmacologia Cellulare e Molecolare che confluì poi nell'Istituto di Neuroscienze (IN) del CNR assieme ai gruppi di Padova, Pisa, Cagliari e Parma. I ricercatori, formatisi in quegli anni in laboratori leader della Biologia Cellulare (cito solo, G.E. Palade e Ch.De Duve, A. Mauro della Rockefeller University di N.Y.), sono stati anche i grandi stimolatori dello sviluppo della Biologia Cellulare in Italia facendosi da coagulatori presso i più quotati laboratori italiani della nascita della Associazione di Biologia Cellulare e Diffenziamento (ABCD) che tanto ha contribuito allo sviluppo in Italia di questa disciplina per le sue caratteristiche interdisciplinari e di alta qualità.

Nella Sezione di Milano dello IN hanno lavorato in questi anni e continuano a lavorare 25 ricercatori e tecnici dell'Università e del CNR ai quali sono associati 30 post.doc e studenti. La sezione produce una media di 30 lavori all'anno pubblicati su riviste internazionali qualificate (8% delle pubblicazioni sono su riviste con I.F. superiore a 10). Nel 1996 abbiamo celebrato il 25° dalla fondazione alla presenza dei nostri "Padri Fondatori" (*Fig. 12*) Nei 50 anni di vita vi hanno lavorato più di 450 ricercatori con una produzione media annua di 60 lavori pubblicati su riviste di alto pregio; il 60% dei ricercatori è ancora attivo e tra questi è necessario ricordare Pietro De Camilli alla Yale University, Camillo Peracchia alla Rochester University, Bianca Conti alla University of Minnesota, Guido Fumagalli all'Università di Verona, Michela Matteoli alla Humanitas University di Milano. Assieme a loro vanno ricordati,

oltre a chi scrive Jacopo Meldolesi, prof. Emerito dell' Università Vita-Salute di Milano e Bruno Ceccarelli , Professore di Farmacologia della Statale di Milano, che purtroppo è mancato improvvisamente nel 1988, con i quali abbiamo costruito negli anni questa struttura attraverso lunghe discussioni e senza lesinare tempo ed energie convinti che fosse necessario contribuire allo sviluppo della ricerca in Italia non solo attraverso i dibattiti ma anche attraverso la costruzione di esempi concreti nei quali applicare le teorie.

La Sezione ha celebrato il 25° anno di attività nel 1996 (*Fig. 12*) ha tuttora una intensa collaborazione con molti laboratori italiani e stranieri e partecipa a progetti nazionali, europei e internazionali. Organizza Simposi e Congressi di alto livello nei settori della sua ricerca e collabora con l'Università di Milano nella didattica avanzata della Farmacologia e delle Biotecnologie attraverso l'organizzazione di Dottorati e di Lauree Specialistiche.



Fig. 12 Celebrazione del 25° di Fondazione del Centro di Farmacologia Cellulare e Molecolare del CNR (1996).

Le linee di ricerca riguardano: meccanismi di comunicazione tra le cellule nervose, traffico intracellulare di proteine e membrane, sviluppo del Sistema nervoso e plasticità sinaptica, modulazione dell'espressione genica, farmacogenetica, rapporti tra neuroni e glia e ruolo

della glia nelle funzioni nervose, biologia molecolare di virus neurotropi e meccanismi di tossicità neuronale.

La sezione ha sempre avuto sede presso il Dipartimento di Farmacologia della Università di Milano, in base ad una convenzione CNR-Università di Milano, ma il numero di ricercatori è in questi anni molto aumentato, ha diversificato gli interessi e il rimanere tutti nella stessa sede con una buona possibilità di sviluppo era assai difficile. Si è quindi optato di dividere il laboratorio in due sedi (pur sempre sotto la medesima denominazione che significa anche un'origine comune e la continuazione di un modo particolare di fare ricerca) una Sezione a Humanitas University con un interesse maggiore verso la neurobiologia cellulare e molecolare e la modulazione della risposta immunologica e una presso l'Università Bicocca di Milano orientata maggiormente verso la biologia cellulare e molecolare di base (10, 23).

6.4 La Biblioteca dell'Istituto di Farmacologia dalla quale è nato il Sistema Bibliotecario biomedico lombardo (SBBL)

Uno degli strumenti allora essenziali per una ripresa armonica della ricerca erano le biblioteche che erano ancor abbastanza disorganizzate e sfornite e soprattutto sprovviste di qualsiasi sistema di ricerca bibliografica. Trabucchi subito si rese conto che una ricca e bella biblioteca abbonata alle riviste più moderne, aperta sempre, anche di sera, e con un apposito sistema di catalogazione dove facilmente trovare le notizie delle quali si aveva bisogno si sarebbe dimostrata operazione di eccezionale importanza. Egli organizzò così un servizio bibliografico familiare ma efficiente: scorreva e leggeva nel weekend le riviste sottolineando gli articoli più importanti, e indicando il nome del ricercatore che più ne poteva trarre beneficio, durante la settimana le bibliotecarie riportavano su apposite schedine gli articoli segnati e le immettevano nello schedario opportunamente indicizzate. Si è cosi formato negli anni uno schedario prezioso, unico nel suo genere prima della informatizzazione attuale delle biblioteche, per il numero delle schede (più di 30.000), per la rilevanza delle notizie contenute, per l'indicizzazione precisa, per la interdisciplinarietà e per la corrispondenza tra materiale schedato e materiale ricuperabile in biblioteca. La biblioteca possedeva, negli anni 80 del secolo scorso più di 9000 volumi, 50 collezioni di alto valore scientifico ed era abbonata a 275 riviste che coprivano bene sia le discipline biologiche di base, dalla farmacologia alla biochimica,

patologia, biologia cellulare e molecolare, microbiologia e chimica sia le discipline mediche, epidemiologiche e tossicologiche. Per questa apertura di spazio fisico e culturale la biblioteca era assai frequentata da molti ricercatori anche non farmacologi. Inoltre la Biblioteca offriva uno spazio culturale più ampio organizzando seminari traslazionali tra il sapere sperimentale e la cultura più umanistica (vedi per es. 8). Inoltre per servire sempre meglio i propri "clienti" la biblioteca seguiva con attenzione tutte le novità bibliotecarie e di biblioteconomia permettendogli così di essere la seconda biblioteca in Italia, dopo quella dell'Istituto Superiore di Sanità, a gestire e divulgare in Italia l'archivio telematico della National Library of Medicine NIH di Bethesda, USA, PubMed che è tuttora una delle banche dati biomediche più ricche e più diffuse. Da quella biblioteca e da quel modo di vedere il servizio bibliotecario è poi uscito, nel 1975, il "Cuboni, Riviste mediche delle biblioteche lombarde" che è stato l'inizio della informatizzazione delle riviste biomediche presenti nelle biblioteche lombarde (13), prezioso volume-repertorio che riportava la localizzazione di tutte le riviste biomediche nelle biblioteche lombarde evitando che i ricercatori perdessero grandi quantità di tempo nel cercare dove fosse una rivista per chiederne possibili fotocopie. Da questa sensibilità e organizzazione è nata poi l'idea del Sistema Bibliotecario Biomedico Lombardo (SBBL), il Sistema che mette in rete tutte le biblioteche biomediche lombarde di istituzioni pubbliche e private, e che consente di consultare e ricevere, gratis, sul proprio computer qualsivoglia articolo di qualsivoglia rivista. Il Sistema Bibliotecario Biomedico Lombardo, istituito nel 1994 con legge regionale n. 41, per merito dell'allora Assessore alla Sanità il prof.Sereni e ben organizzata dalla direttrice Idalia Gualdana, è una biblioteca virtuale a disposizione dei soggetti pubblici e privati accreditati attivi nel settore sanitario e nel sistema salute (Università, IRCCS, Ospedali, Presidi sanitari)(3). Essa mette a disposizione specifiche competenze di ricerca e organizzazione delle informazioni scientifiche allo scopo di favorire, sulla base di criteri di efficacia ed economicità, l'aggiornamento e la formazione continua dei professionisti della salute. Strumento che ha permesso e tuttora permette l'aggiornamento puntuale del personale sanitario anche in centri medici più lontani dalle grandi istituzioni di ricerca medica. Questo strumento è stato il primo sistema per la diffusione dell'informazione scietifica adottato da Regione Lombardia e tuttora molto apprezzato per la sua impostazione di grande apertura e di efficienza così che è stato poi mutuato da altri

raggruppamenti scientifici regionali o da altri centri di ricerca, come gli IRCCS (9).

7. La divulgazione scientifica dei giovani e l'attenzione all'insegnamento

Già allora si aveva coscienza che la grande rivoluzione nel campo scientifico e tecnologico avrebbe portato ad enormi cambiamenti nella società, nelle relazioni tra uomini e uomini e tra uomini e ambiente ma si era anche convinti che la società, e quella italiana in particolare, non era pronta ad assumere e guidare questi cambiamenti in modo consapevole. Il Prof. Trabucchi per la sua profonda cultura umanistica, ma anche per la sua posizione politica (è stato deputato alla Camera per due legislature) che lo metteva in contatto con ambienti assai diversi e disparati della società, aveva presente molto bene questo problema ed era convinto che fosse necessario far capire alle persone comuni, e non soltanto agli addetti ai lavori, il significato della scienza e della ricerca, gli scopi che lo scienziato si prefigge di raggiungere con il suo lavoro e quale sia il beneficio che la società e gli individui ricavano da questo lavoro. Egli inoltre era convinto che bisognasse agire stimolando soprattutto i ragazzi più giovani, in quanto più aperti alle novità proprio a causa del loro stato di maturazione intellettuale e sentimentale, e perché potevano essere un'utile cinghia di trasmissione verso gli adulti in seno alle famiglie. Egli così aprì l'Istituto alle scuole e per anni noi giovani ricercatori abbiamo fatto lezioni a platee di ascoltatori molto giovani, attente anche se non sempre tranquille. Abbiamo anche curato un breve manuale di Farmacologia generale con figure adatte nel quale si spiegava come i farmaci potevano agire (2). Per i ragazzi più grandi dei "licei" si era dato vita ad esperienze di laboratorio e a brevi percorsi di sperimentazione scientifica, vera prefigurazione degli attuali PCTO e dei rapporti scuola-lavoro. Si era anche introdotto un modo di insegnamento della scienza in armonia con la cultura umanistica (8,14, 16).

Ma l'attenzione alla formazione dei giovani era particolarmente curata quando ci si rivolgeva agli studenti di medicina. Trabucchi faceva raramente lezione, anche negli anni caldi del 68/70 , ma la faceva tenere a turno a giovani assistenti ed esigeva però che tutti gli allievi presenziassero con lui in camice bianco alla lezione, ottenendo così di dare agli studenti lezioni di alto livello, perché preparate ciascuna da

chi era più addentro alla materia specifica, e nel contempo molto curate perchè la presenza del Professore e dei colleghi imponeva al lettore di turno di prepararsi con molta attenzione. Molte sperimentazioni didattiche si sono svolte sotto la guida di Trabucchi e di esse vi è traccia nel suo Trattato di Chemioterapia, scritto nel 1954 (vero documento di nascita dei questa disciplina) (30) e nel libro di Farmacologia generale e molecolare, coordinato da F. Clementi e G. Fumagalli, che dà una visione particolarmente moderna della farmacologia e che è giunto, in venti anni, alla sua quinta edizione (11).

8. Conclusioni

"Nessuno può non riconoscere quanto da lei realizzato durante la sua Direzione, in un fervore più unico che raro di iniziative spesso coraggiose, per portare l'Istituto di Farmacologia dell'Università di Milano a quella grossa realtà che oggi è sia in campo nazionale che internazionale. E di questo che l'Università di Milano non può che darle atto ed esserne grata." scriveva il Rettore Giuseppe Schiavinato al prof. Emilio Trabucchi nel maggio del 1977 comunicandogli però nella stessa lettera la chiusura di tutte le iniziative sopra elogiate. Ma ovviamente la legge, la tradizione accademica e la burocrazia non potevano tollerare eccezioni ne avevano voglia di cercare di portare avanti lo spirito che sottostava alle iniziative allora fuori regola e si ritornò a una gestione normale dell'Istituto, sempre di ottimo livello, ma non più innovativa.

Come dicevo all'inizio, il Covid con un intervento rapido, improvviso, globale in tutto il pianeta, e con un'arma letale e sconosciuta ha fortemente leso il funzionamento delle nostre vite portando un carico di morte e di dolore quasi peggiore di una vera guerra. Tra le istituzioni che più sono state colpite sono la scuola e le istituzioni di alto studio e di ricerca. La pandemia le ha rese per più di un anno inaccessibili e infrequentabili imponendone spesso la chiusura. Studi di statistica economica indicano che il danno alle generazioni future dovuto a questo stop forzato all'educazione sarà estremamente elevato (22, 28). Certamente questo periodo di stasi ha permesso ai ricercatori e docenti più attivi di rimodellare lo stile del loro lavoro, ma la maggioranza di essi si è adagiata portando avanti la didattica senza alcuna modificazione imposta dal nuovo stile di comunicazione via internet, e riducendo,

da parte dei più attivi, il lavoro di studio e ricerca fatto a casa alla stesura di lavori di revisione bibliografica. Per fortuna oltre a questa apatia generale, la pandemia con la sua spettacolarizzazione della nostra ignoranza di fronte a un fenomeno così grave e globale e la mancanza di mezzi per contrastarlo se non quelli elaborati durante le pandemie dell'antichità, mascherine e distanziamento, ha dato nelle nazioni più attive ed avanzate una scossa alla politica della ricerca e un ripensamento della sua organizzazione per la quale si sono ottenuti risultati clinici e di base finora impensabili per la loro efficacia e per il tempo di realizzazione. Le novità più rilevanti, che hanno portato alla preparazione in tempi estremamente rapidi ed immaginabili ai vaccini anti Covid 19, sono state una impressionante mole di finanziamento concesso alla ricerca da parte dei governi, la larghissima collaborazione tra enti pubblici e privati di ricerca e le industrie farmaceutiche, la disponibilità ad abbreviare le procedure amministrative senza incidere sulla sicurezza ed efficacia dei farmaci/vaccini in sperimentazione. Di fronte alla diffusione globale della pandemia si è anche suggerito da parte di molti governi e di associazioni non-profit di ricerca di modificare la legislazione dei brevetti sui vaccini per permetterne la diffusione dei nuovi ritrovati a tutto il pianeta. Il secondo risultato positivo ottenuto è quello della rivalorizzazione della ricerca da parte delle popolazioni, la ricerca è uscita dalla sua torre ed è stata ammirata, ma anche aggredita, pubblicamente con una esposizione mediatica mai vista prima che le ha permesso di essere per molto tempo sulle prime pagine dei giornali e dei telegiornali mostrando tutta la sua bellezza e potenza ma anche le sue contradizioni.

Ci si sarebbe aspettati che questa esposizione chiara e abbastanza trasparente dei pericoli ai quali siamo ancora esposti e della potenza della ricerca quando sia ben organizzata e stimolata, producesse cambiamenti strutturali e di comportamento anche nella organizzazione della ricerca come avvenuto dopo la seconda guerra mondiale. Ma purtroppo questo non sembra essere avvenuto se non in una misura molto modesta. Perché il modello Pandemia=Guerra non funziona? Dopo la seconda guerra mondiale abbiamo avuto in Italia la creazione e la realizzazione del piano Marschall per lo stimolo della ricerca anche nei paesi usciti sconfitti e distrutti dalla guerra, la nascita della OMS, delle agenzie nazionali e multinazionali che regolano la ricerca e commercializzazione dei farmaci (AIFA, FDA ed ENA), la nascita in quasi tutti i paesi degli Istituti per la salute che stimolano e regolano i rapporti tra

ricerca e sua applicazione nelle popolazioni (ISSS), la nascita o il potenziamento delle Istituzioni che stimolano la ricerca pubblica nazionale (CNR) o in molti casi inter-nazioni (ERC); la scienza era riuscita a far superare molte delle difficoltà della politica mondiale e delle tradizioni diverse dei popoli favorendo un fervore di collaborazione tra stati o gruppi di stati o singoli individui che non si produceva dal '700 e dei quali abbiamo prima diffusamente illustrato un esempio tipico. Non mi pare che nell'attuale situazione post pandemica questa situazione stia realizzandosi o ci siano motivi di speranza perché ciò avvenga. Ci sono state alcune proposte a livello nazionale e internazionale di potenziamento della ricerca con maggiori finanziamenti, come il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza(PNNR) basato su fondi europei e l'istituzione di un Istituto per le pandemie, si è discusso di modifiche delle leggi sui brevetti dei farmaci, ma tutto sembra rientrare in una logica vecchia che certamente ha dato e sta dando molti risultati positivi, ma che non apre nuove vie di ricerca collaborativa tra i popoli e non inserisce la ricerca in relazione ai grandi problemi globali, come il clima, la disponibilità di forme diverse di energia, la chemioresistenza agli antibiotici, e l'uso etico dei risultati della ricerca. Non si riesce ad avere la vista lunga nel tempo da parte delle Istituzioni politiche ed amministrative e dagli stessi ricercatori per far fronte agli enormi problemi futuri che la ricerca più avanzata ci indica.

Perchè non si è allora innescato quel fenomeno che ha portato alla ricostruzione del mondo dopo la guerra? La guerra ha portato terribili distruzioni materiali distruggendo spesso il tessuto connettivo di opere e istituzioni, ha distrutto la convivenza civile tra le nazioni anche attraverso sopraffazioni violente e di larga portata di gruppi contro altri gruppi, la guerra era una patologia provocata da uomini su altri uomini quindi era evidente che l'uomo e le società erano da riformare. Inoltre in quella catastrofica distruzione di istituzioni, uomini e tradizioni culturali si erano fisicamente cancellati anche gli aspetti negativi del mondo prebellico che, quindi, avevano perso la loro efficacia strutturale e ideologica. La pandemia è percepita, invece, come un disastro naturale del quale l'uomo non è ritenuto responsabile direttamente, una percezione analoga a quella avuta dagli uomini nelle pestilenze del passato. L'uomo non c'entra. Invece è sempre più evidente, anche se percepito da pochi, che l'opera disgregativa e continua dell'uomo sull'ambiente, sull'abuso di alcune forme di energia, un uso della ricerca che tende a modificare la natura è sempre presente ma più nascosta e con effetti eminentemente dilazionati

ma di lunga durata. Non ci si preoccupa di quello che le innovazioni produrranno in futuro, della distribuzione distorta e pericolosa della ricchezza e della conoscenza tra individui e tra popolazioni con il risultato di indirizzare le ricerche su obiettivi sempre più egoistici, incentrati sull'oggi e su alcune popolazioni o paesi.

Certamente gli incentivi economici e strutturali previsti dai vari progetti post pandemia produrranno effetti positivi, ma si tratta sempre di un potenziamento del presente, certamente utile, ma non di una azione creativa per affrontare i problemi nuovi con nuove prospettive.

Si dovrebbe avere un ribaltamento nella visione della scienza nei rapporti tra scienza-economia- qualità della vita che guardi soprattutto al futuro e che cerchi di diminuire le diseguaglianze economico-culturali tra i popoli, stimoli gli approfondimenti culturali presenti nel pianeta, li ponga in colloquio tra loro in modo da far si che l'uomo ridivenga il vero custode del creato.

Il ruolo dei docenti e dei ricercatori che nella loro maggioranza sono più liberi, meno influenzabili e più aperti a rivoluzioni culturali sarà in questo prossimo futuro sempre più rilevante se sapranno trarre dal "loro tesoro cose nuove e cose antiche" sapendo leggere e ricordare gli esempi migliori del passato come qui abbiamo cercato di fare.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. AA.VV., 1985 *Emilio Trabucchi (1905-1984)*, Padova, La Garangola.
2. AA.VV., 1992 *Guida all'uso intelligente dei Farmaci,* Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia E. Trabucchi, Milano, Casa Editrice G. Principato.
3. AA.VV., 2006 *L'informazione come fattore di sviluppo della Sanità. Il modello SBBBL*. https://www.sbbl.it/opencms/opencms/web/Notizie/archivio/2006/PresentazioneMonografia.html
4. Berti F., Chiesara E., Clementi F., Montorsi W., Sironi V., 2001*Uomini e farmaci, La farmacologia a Milano Tra storia e memoria*. Bari, Edizioni Laterza.
5. Chiesara E. 2006. *La tossicologia,* in: Berti F., Chiesara E., Clementi F., Montorsi W., Sironi V*., Uomini e farmaci, La farmacologia a Milano Tra storia e memoria*. Bari, Edizioni Laterza, pp.77-83.
6. Calascibetta F., 2019, *Trabucchi Emilio*, in Dizionario Biografico degli Italiani, Roma, Treccani.
7. Clementi F, 1985, *Emilio Trabucchi,* in Trends in Pharmaceutical Sciences, VI p. 95.
8. Clementi F., Panerai A.E., Perletti P., Sher E. 1996, *L'influenza del pensiero reli-*

gioso sulla impostazione della ricerca scientifica. Ricerca Scientifica ed educazione permanente, Suppl.108, Milano, Università degli Studi di Milano.

9. Clementi F., Ferrari R. Gemelli Fossati P., Lazzari L. 2001, *SBBL: una strategia per la ricerca nel campo della biomedicina in Lombardia*.Milano, Bollettino del Cilea N. 80 Dicembre.
10. Clementi F., Meldolesi J., 2001, *La farmacologia molecolare e cellulare,* in: Berti F., Chiesara E., Clementi F., Montorsi W., Sironi V., *Uomini e farmaci, La farmacologia a Milano tra storia e memoria.* Bari, Edizioni Laterza, pp. 111-124.
11. Clementi F. Fumagalli G. 2018. *Farmacologia generale e molecolare, V° ed.* , Milano EDRA.
12. Costa E. 2001, *La scoperta dell'America:Un contributo alla globalizzazione delle Neuroscienze*, in: Berti F., Chiesara E., Clementi F., Montorsi W., Sironi V., *Uomini e farmaci, La farmacologia a Milano. Tra storia e memoria*. Bari, Edizioni Laterza, pp. 163-179.
13. Cuboni E. 1975, *Riviste Mediche delle Biblioteche Lombarde*, Milano, Regione Lombardia, Assessorato alla Sanità.
14. De Simone A. 2001, *Uno Scienziato che amava la poesia,* in: Berti F., Chiesara E., Clementi F., Montorsi W., Sironi V., *Uomini e farmaci, La farmacologia a Milano Tra storia e memoria.* Bari, Edizioni Laterza, pp. 270-274.
15. *Disastro di Seveso*, 2021 https://it.wikipedia.org/wiki/Disastro_di_Seveso consultato il 7 settembre.
16. Donatelli L, 2001, *L'insegnamento universitario delle discipline farmacologiche a Milano*, in: Berti F., Chiesara E., Clementi F., Montorsi W., Sironi V., *Uomini e farmaci, farmacologia a Milano tra storia e memoria*. Bari, Edizioni Laterza, 200, pp. 29-40.
17. Garattini S.2001, *L'Istituto Mario Negri,* in: Berti F., Chiesara E., Clementi F., Montorsi W., Sironi V., *Uomini e farmaci, La farmacologia a Milano tra storia e memoria*. Bari, Edizioni Laterza, pp. 158-162.
18. Garattini S, 2019, Villa R., *Il Guerriero gentile. La mia vita, le mie battaglie*. Milano, Solferino.
19. Guglielmi F, 2021, *Il Villaggio di via A. del Sarto*. Milano, Corriere della sera 21-03-2021.
20. Guzzon V., 2001, *Le Fondazioni "De Marchi" e la nascita dell'Istituto di Farmacologia dell'Università di Milano* in: Berti F., Chiesara E., Clementi F., Montorsi W., Sironi V., *Uomini e farmaci, La farmacologia a Milano Tra storia e memoria*. Bari, Edizioni Laterza, pp. 41-46.
21. Kato R., Kumakura K., 2001, *L'Istituto di farmacologia di Milano e i ricercatori Giapponesi*, in Berti F., Chiesara E., Clementi F., Montorsi W., Sironi V., *Uomini e farmaci, La farmacologia a Milano tra storia e memoria*. Bari Edizioni Laterza, pp. 200-205.
22. Lempel H, Epstein J M, and Hammond R A, 2009, *Economic cost and health care workforce effects of school closures in the U.S.* PLoS Curr. October 5; 1: RRN1051. Published online 2009 October 5. doi: 10.1371/currents.RRN1051
23. Meldolesi J. 1999, *Anche il Professor Trabucchi sbagliava: come nacque il Centro*

CNR di via Vanvitelli, In: Montorsi W. *Un amarcord per un uomo eccezionale :il prof. Emilio Trabucchi*, Milano, Milano Media.
24. Montorsi W., 1999. *Un amarcord per un uomo eccezionale: il prof. Emilio Trabucchi*, Milano, Milano Media.
25. Montorsi W.2001, *La mensa di Adelmo*. In Berti F., Chiesara E., Clementi F., Montorsi W., Sironi V., *Uomini e farmaci, La farmacologia a Milano tra storia e memoria*. Bari, Edizioni Laterza, pp. 55-58.
26. Paoletti, R., 2001, *La Facoltà di Farmacia.* in: Berti F., Chiesara E., Clementi F., Montorsi W., Sironi V., *Uomini e farmaci, farmacologia a Milano tra storia e memoria.* Bari, Edizioni Laterza, pp. 155-159.
27. Rossi F,2001, *Ricordo del Collega Leonardo Donatelli*, in Berti F., Chiesara E., Clementi F., Montorsi W., Sironi V., *Uomini e farmaci, farmacologia a Milano tra storia e memoria.* Bari, Edizioni Laterza, pp. 245-250.
28. Sacharopoulos G, Collis V., Patrinos H A, Vegas,E.,2020, *Lost Wages: The COVID-19 Cost of school closures*. IZA DP No. 13641, Bonn, 2020.
29. *Trabucchi Emilio*,2021, "https://it.wikipedia.org/wiki/Emilio_Trabucchi, consultato il 16/08/2021.
30. Trabucchi E., Garattini S.1954, *Chemioterapia*, Torino, Minerva Medica.
31. Valenti A.,1937, Il nuovo Istituto di Farmacologia, Milano, Tipografia Cordani.

OLD TRICKS AND NEW TRENDS TO ADDRESS TUMORS: A MEDICINAL CHEMIST'S PERSPECTIVE

PIERFAUSTO SENECI (*)

Nota presentata dal m.e. Stefano Maiorana
(Adunanza del 9 marzo 2022)

SUNTO. – Molti sforzi nelle ultime decadi hanno permesso di ottenere nuovi principi attivi contro varie patologie tumorali, così da ridurre l'impatto oncologico in termini di disabilità e morti; ciononostante, molto resta da fare per aumentare la tollerabilità, la biodisponibilità e l'efficacia contro tumori aggressivi dei farmaci esistenti. Qui vengono descritti due approcci innovativi di ricerca, centrati sulla inibizione dell'interazione fra la RNA *binding protein* HuR e vari RNA messaggeri codificanti proto-oncogeni terapeuticamente importanti, e sull'attivazione del sistema immunitario del paziente contro cellule tumorali esprimenti il recettore PD-1 attraverso l'inibizione della sua interazione col ligando PD-L1. In entrambi i casi, due famiglie di *small molecules* biodisponibili e non tossiche sono state disegnate a partire da un prodotto naturale aspecifico (tanshinone, convertito in aza-tanshinoni sintetici – HuR), o da un peptidomimetico sintetico (arilossi bifenili convertiti in triazine disostituite – PD-1/PD-L1); dopo la sintesi e la caratterizzazione di alcune decine di analoghi, un *early lead* per ogni famiglia di composti è stato identificato e verrà ulteriormente profilato in ulteriori studi *in vivo*, mentre entrambi i progetti di *medicinal chemistry* proseguiranno allo scopo di identificare candidati preclinici ancora migliori.

***

ABSTRACT. – Major efforts in the past decades have provided novel small molecule drugs and biologicals and innovative mechanisms against tumors, but the quest for safer, bioavailable and more effective active principles is still ongoing. This contribution focuses on innovative approaches to fulfill therapeutic goals in oncology; namely, the inhibition of the stabilizing interaction between the RNA-binding protein HuR and

(*) Chemistry Department, Milan University, Milan, Italy.
E-mail: pierfausto.seneci@unimi.it

mRNAs of multiple oncogenes, and the unleashing of a strong immune reaction against cancer cells by antagonizing the PD-1 – PD-L1 interaction on the surface of cancer cells. "Classical" drug-like, bioavailable small molecules were either rationally designed from a naturally occurring template (tanshinones converted to aza-tanshinones – HuR), or from a synthetic peptidomimetic inhibitor (biphenyloxy aryls converted to disubstituted triazines – PD-L1); after their synthesis and activity profiling, early leads were identified to be further structurally optimized in the near future.

1. Background

In the last decades, many efforts were spent to understand the mechanism of cancer onset and progression at the molecular, biochemical and cellular level[1,2]. Tumor pathogenesis is now considered a multistep process in which normal cells progressively evolve to a neoplastic state through the acquisition of a set of hallmark capabilities (Hallmarks of Cancer) that enable them to become tumorigenic and, ultimately, malignant[3]:

- Genomic instability;
- Enhancement of cell survival;
- Reprogrammed cell metabolism;
- Invasion and metastasis;
- Elevation of local angiogenesis;
- Promotion of cell proliferation and tumorigenesis;
- Resistance to apoptosis;
- Evasion of immune recognition and tumor invasion promotion.

In this complex scenario, research is crucial for the development of effective anticancer agents exploiting different mechanisms of action, to be used in combination to improve the outcome of clinical treatments[4]. My presentation dealt with two "hot topics", representing significant modern avenues in anticancer research.

Human antigen R (HuR)[5] is an RNA-binding protein (RBP) member of the embryonic lethal abnormal vision (ELAV) family. As HuR is involved in the regulation of post-transcriptional gene expression for several mRNAs encoding for proteins relevant in oncogenesis and tumor progression, its altered expression or localization should lead to multiple pathologic phenotypes, including cancer[6]. Once more,

since multiple *in vitro* and *in vivo* studies have shown that HuR modulation impacts on the above-mentioned "Hallmarks of Cancer", its targeting is a promising strategy for a variety of cancers[7]. My research group, in collaboration with Dr. Arosio (SCITEC-CNR, medicinal chemistry), Prof. Provenzani (CIBIO, Trento University; biology and pharmacology) and Prof. Marinelli (Pharmacology Dept., Federico II – Naples University; computational and structural sciences), worked in the last decade to rationally design, synthesize and biologically profile novel small organic molecules as mRNA-HuR interaction disruptors and cytotoxic agents.

Despite immune surveillance elicited by the immune system, tumors can initiate a complex mechanism of immune evasion that leads to immune escape and, ultimately, to tumor progression[8,9]. In this scenario, cancer immunotherapy should activate the immune system to treat cancer, targeting the escape mechanism in general, and some of its specific components in particular[10]. The immune response is regulated by *stimulatory* and *inhibitory* immune checkpoints (ICs), which are in equilibrium to maintain self-tolerance and protect the host from tissue damage[11]. Among them, the **PD-1/PD-L1 axis** is one of the most exploited[12–14]. Monoclonal antibodies (mAbs) blocking PD-1/PD-L1 receptors have yielded clinical benefits in several tumor types, providing durable, long-term survival benefits and a better toxicity profile than conventional chemotherapy / targeted therapy[14]. To overcome the drawbacks of mAbs (*i.e.*, high costs, lack of oral bioavailability, poor tissue and tumor penetrating capabilities) my research group, in collaboration with Dr. Arosio, Prof. Marinelli and Prof. Sabbatino (Medicine Dept., Salerno University – biology, pharmacology), worked in the last decade to rationally design, synthesize and biologically profile novel small organic molecules as putative inhibitors of the PD-1/PD-L1 axis.

2. HuR

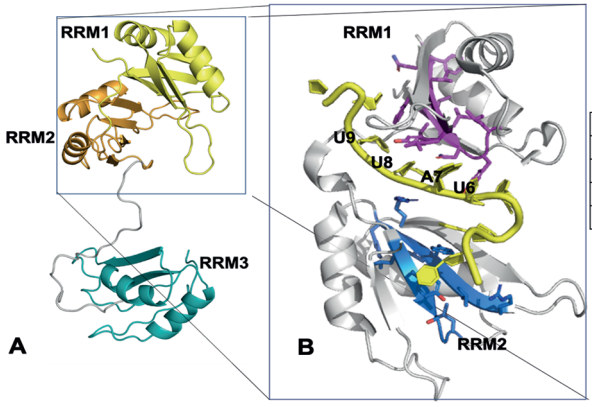
2.1. *Bio-structural background*

Human antigen R (ELAVL1, HuR) belongs to the ELAVL (Embryonic Lethal Abnormal Vision-like) family[1] that also includes HuB (or Hel-N1), HuC and HuD[15]. These proteins show three func-

tionally distinct RNA Recognition Motif (RRM) domains, which individually contribute to mRNA binding[16,17].

Characterization of the HuR-mRNA-binding elucidated the role for each RRM domain[16-20]. HuR RRM1 and RRM2 control the recognition of target mRNAs by binding to a 11-base AU-rich strand with nanomolar affinity. They bind to U-rich sequences (U-rich RNA and U-rich DNA), with higher affinity and preference for U-rich RNA sequences[21]. The structure of HuR complexed with a 11-mer RNA oligonucleotide derived from c-*fos* mRNA (PDB code 4ED5, *Fig. 1*[22]) shows a hydrophobic binding site, with key residues at the center of the β-platform (β1 and β3) in the RRM domain, and others located around the β-strands and in the RRM1-RRM2 linker. As to RNA, the RRM1 domain recognizes up to 5 consecutive uracils, while the inter-domain linker and RRM2 bind only to one or two nucleotides[16,23].

In the nucleus, HuR binds target pre-mRNA introns promoting splicing and alternative polyadenylation events[24,25]. Upon intrinsic or extrinsic stimuli, HuR acts as a shuttle, exporting associated-mature target mRNAs to the cytoplasm, where it mainly stabilizes and promotes the translation of such mRNAs. In so doing, HuR regulates the fate of thousands of coding and noncoding RNAs containing AU/UU-rich elements (AREs) sequences primarily located in their 3' untranslated regions (UTR), as briefly sketched in *Fig. 2*.



Domain	Sequence
RNP1_RRM1	$_{61}$LGYGFVNY$_{68}$
RNP2_RRM1	$_{22}$LIVNYL$_{27}$
RNP1_RRM2	$_{147}$RGVAFIRF$_{154}$
RNP2_RRM2	$_{108}$LYISGL$_{113}$

Fig. 1. A) Full length HuR model with RRM1, RRM2 and RRM3 in yellow, orange and cyan, respectively, and the linker between RRM2 and RRM3 in gray. B) Co-crystal structure of the tandem RRM1 and RRM2 HuR-mRNA$^{c\text{-}fos}$ complex (pdb code 4ED5); protein backbone in gray, main binding areas of RRM1 in magenta, of RRM2 in blue, mRNA$^{c\text{-}fos}$ in yellow[7].

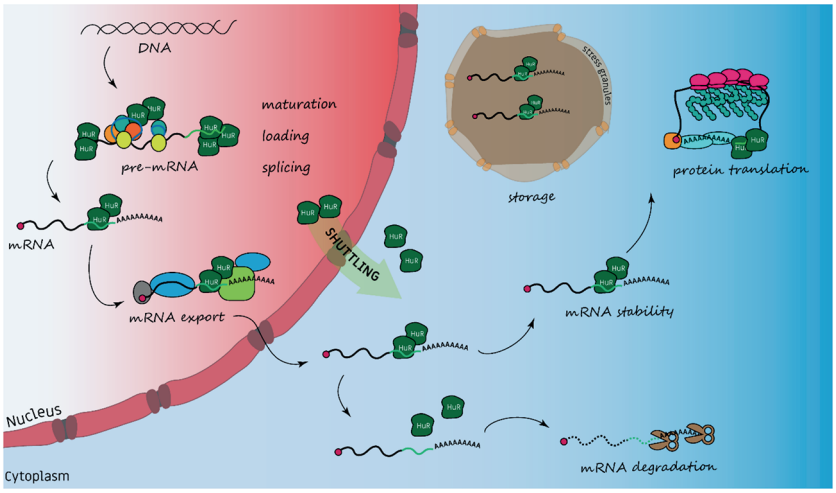


Fig. 2. Schematic representation of HuR functions within the cell.[7]

HuR is often overexpressed in human cancers, and is associated with tumor aggressiveness and worse prognosis. HuR plays a critical role in controlling most key cancer-associated traits, by regulating the expression of many genes[26,27]. Due to this, HuR has received considerable attention as a therapeutic target. Hundreds of *in vitro* and *in vivo* studies have shown that targeting HuR is a promising strategy, and its modulation has an impact on the "Hallmarks of Cancer"[7] – genomic instability, enhanced cell survival, reprogrammed cell metabolism, invasion and metastasis, increased proliferation and tumorigenesis, apoptosis resistance, immune evasion.

Considering the pathogenic functions of HuR, its inhibition *via* small-interfering RNAs or small molecules emerged as a putative therapeutic approach against multiple diseases. The modulation of either the expression, the translocation and the post-translational modification (PTM) profile of HuR, and its silencing are context-dependent and rely on the activation of specific factors[28,29]. Conversely, small molecules impairing the HuR-mRNA interaction are less context-dependent, although their potency may depend on the PTM profile of HuR[30,31]. Unpredictable side effects could be due to the ubiquitous expression of HuR, its pleiotropic, controversial functions, and the lethal phenotype connected with its ablation. The *in vivo* efficacy and tolerability of HuR-mRNA modulators must still be characterized[32] as, considering

the similarity of HuR with other ELAVL-like proteins, specificity remains a largely unknown issue.

2.2. *The tanshinone scaffold*

Tanshinones are a class of naturally occurring abietane diterpenes isolated in 1934 from *Salvia miltiorrhiza* (Danshen, or Tanshen in Chinese), a well-known herb in traditional Chinese medicine (TCM)[33]. Tanshen extracts from the dried root or rhizomes of *Salvia miltiorrhiza Bunge* were used in TCM and in other Asian countries as preventative or therapeutic remedies for coronary heart and vascular diseases, stroke, hyperlipidemia, endangiitis, arthritis, and hepatitis[34].

Prof. Provenzani (CIBIO, UniTN) validated an amplified luminescent proximity homogeneous assay (AlphaScreen) format, measuring the inhibition of an interaction between human HuR and the ARE domain of TNF- mRNA. After further validation with an RNA EMSA assay, dihydrotanshinone I (DHTS I) (**1**, *Fig. 3*) was identified as a nM inhibitor of recombinant HuR (rHuR)-mRNA complex formation endowed with cytotoxic activity[35]. A few other tanshinones (*i.e.*, cryptotanshinone **2**) were slightly less potent[36].

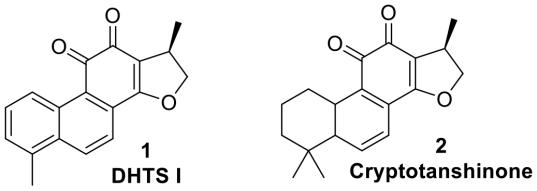


Fig. 3. Structure of selected, naturally occurring tanshinones **1** and **2**.

Thus, DHTS I was selected as a structural scaffold to be exploited for the identification of novel, synthetic, patentable HuR inhibitors. The computational work performed at UniNA-Federico II (Prof. Marinelli) showed that the whole A-B naphthalene ring system of natural tanshinones does not establish specific interactions in the HuR hinge pocket and could be neglected. The orto-quinone group (ring C, left, *Fig. 4*) is essential for activity and can be substituted on positions 6 and 7 (R'-R", left, *Fig. 4*) with groups endowed with varying bulkiness and electronic properties. As to ring D, the X heteroatom in the five-member ring could be replaced with other substituted N, or S, without

losing biological activity; and its 3 position (R, left, *Fig. 4*) could be decorated preferentially with substituted aryl rings.

2.3. *Synthetic aza-tanshinones*

An initial, computationally driven medicinal chemistry effort resulted in the synthesis of N-(phenylsulfonyl)-3-phenyl-5,6-dioxoindole **3** (right, *Fig. 4*), a dienophile/C/D ring-containing tanshinone analogue built around a chemical scaffold that we named "aza-tanshinone" (AT)[37].

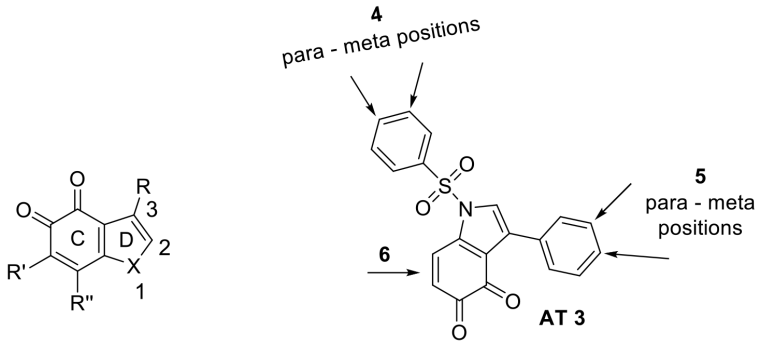
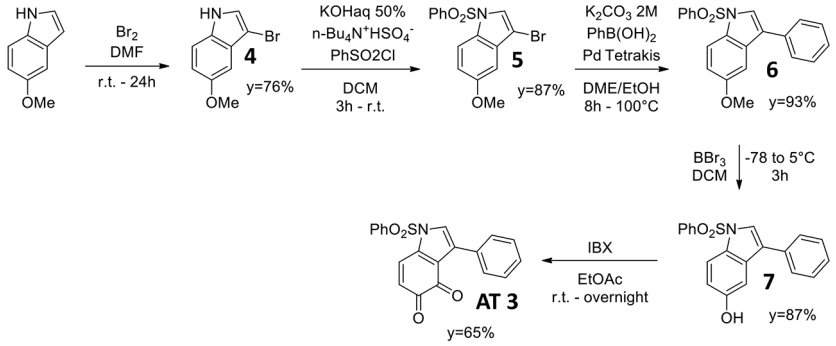


Fig. 4. Left, computationally suggested minimal bicyclic core scaffold for synthetic HuR-targeting tanshinone analogues; right, aza-tanshinone **3** and its main substitution patterns (**4** to **6**).

The synthetic route from commercial 5-methoxy indole, entailing bromination (**4**), sulfonamidation (**5**), Suzuki coupling (**6**), demethylation (**7**) and final oxidation to a-quinone AT **3** in overall good yields is depicted in *Scheme 1*.

AT **3** was biologically evaluated in a primary assay as a modulator of the HuR-mRNA interaction. In a cell-free assay, it resulted to be more potent than DHTS I **1**. According to a semi-quantitative analysis (Western Blot, *Fig. 5*), the formation of the fast-running HuR-bound mRNA spot (DMSO standard, second column) was completely prevented by AT **3** at low, 80 nM and 160 nM concentrations (last two columns on the right) with at least a two-fold potency increase with respect to DHTS I **1** (DT, third column, weak intensity reduction for HuR-bound mRNA).

The N^1-phenylsulfonamide group – originally intended as a protecting group to be removed – established relevant interactions with the hinge binding site on HuR. The computational model shown in *Fig. 6* shows the "best fit" of AT **3** (purple) together with DHTS I **1** (light blue) in the RRM1 HuR hinge binding site; the lipophilic part/phenyl sulfonamide does not directly establish molecular interactions with HuR, but its presence and bulkiness induces a binding-strengthening reorientation of AT **3** in the binding site.



Scheme 1. Synthesis of AT **3**.

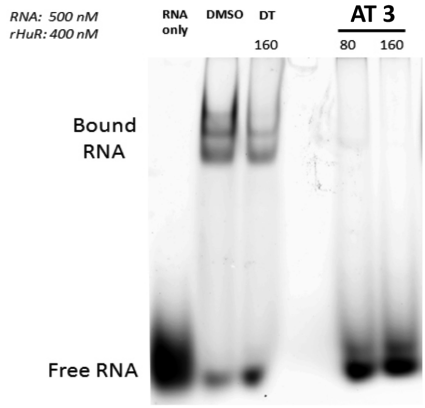


Fig. 5. Western blot, semi-quantitative analysis of the inhibition of HuR-mRNA interaction by DHTS I **1** and AT **3**.

AT **3** showed a decrease in potency (≈10 M scale) in cellular assays, indicating either stability, or cell permeability issues. Thus, additional synthetic efforts were deemed to be necessary in order to improve the bioavailability of ATs, and to explore their SAR; a first small array of ATs **8-10** was rationally designed and successfully synthesized (*Fig. 7*) by either adapting the synthesis of AT **3** (AT N-sulphonamides **8a-h**, substituted 3-aryl ATs **9a-e**), or by functionalizing AT **3** by Michael addition (7-substituted ATs **10a-k**, *Fig. 7*).

A preliminary characterization of AT analogues **8**-**10** did not identify a better prospect than parent AT **3**; in particular, several substitution patterns – *i.e.*, N-p-fluorosulphonamide AT **8c** and 7-(p-methoxyphenylthio) AT **10g** - showed comparable nanomolar potency as disruptors of the HuR-mRNA interaction. Conversely, the most significant hurdle limiting *in vivo* testing of AT derivatives was their extremely poor solubility in aqueous media.

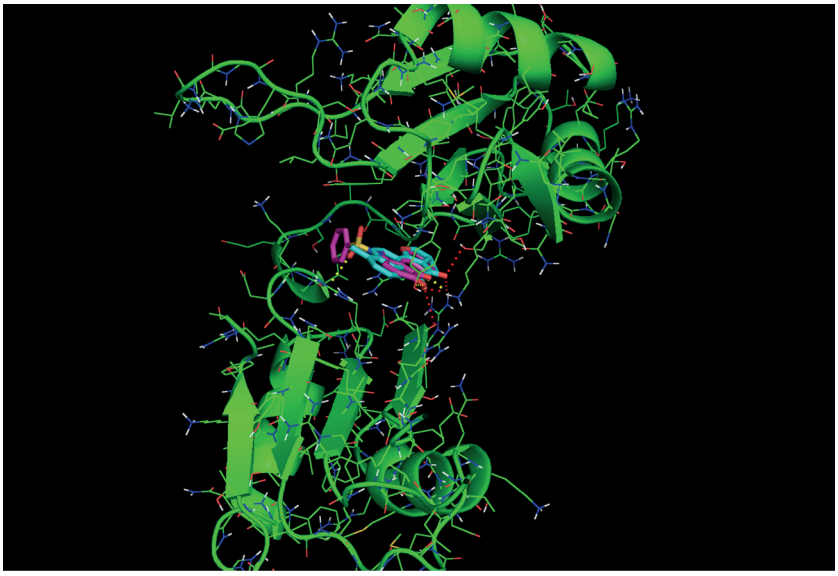


Fig. 6. Superimposition of AT **3** (purple) and DHTS I **1** (light blue) in the hinge binding site of HuR.

To this regard, another interesting hypothesis was tested through the synthesis of 3-(2',6'-substituted)aryl ATs **11a-d** (*Fig. 8*). We planned to investigate the effects of 2,6-disubstituted 3-phenyl rings on the pla-

narity of the whole AT system, hoping for a higher solubility dictated by an out-of-plane configuration assumed by the AT molecule due to the methyl clash with the neighboring quinone ring.

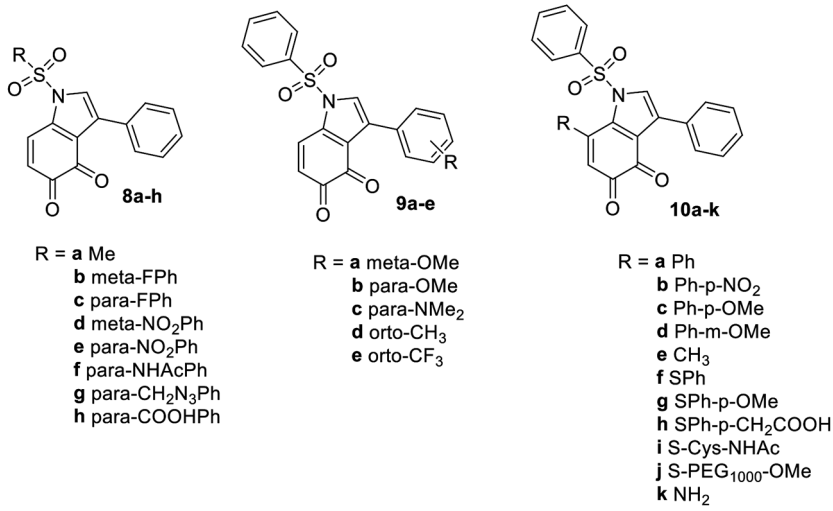


Fig. 7. Chemical structure of functionalized AT derivatives: AT N-sulphonamides **8a-h**, substituted 3-aryl ATs **9a-e** and. 7-substituted ATs **10a-k**.

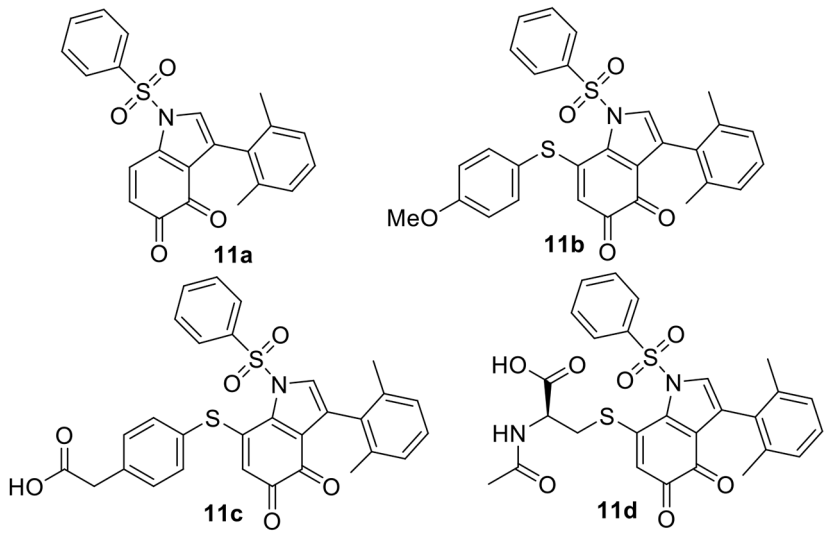


Fig. 8. Chemical structure of substituted 3-(2,6-dimethylphenyl) ATs **11a-d**.

The synthesis of 3-(2',6'-substituted)aryl ATs **11a-d** required significant optimization of the Suzuki coupling, due to the steric hindrance of bis-methylphenyl boronic acid; once successfully obtained, ATs **11a-d** were tested *in vitro* to confirm their preserved activity as disruptors of the mRNA-HuR interaction. Most potent analogues **11a** and **11b** were tested *in vivo*, and the significantly increased bioavailability of the latter enabled the determination of its anticancer and immunomodulating activity in mice models[38].

3. PD-1 / PD-L1

3.1. *Bio-structural background*

Programmed cell death protein 1 (PD-1) is a type I membrane protein of 268 amino acids, belonging to the extended cluster of differentiation 28 (CD28)/ cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) family of T_{reg} lymphocytes[39]. PD-1 binds to its PD-L1[40] and PD-L2[41] ligands, two B7 protein family members. PD-L1 is a 40kDa type 1 transmembrane protein, whose binding to PD-1 (K_d = 770 nM)[40] elicits an inhibitory signal that reduces the proliferation of antigen-specific T lymphocytes in lymph nodes, simultaneously reducing apoptosis in T_{reg} lymphocytes. PD-L1 is upregulated on macrophages, dendritic cells (DCs), T and B cells in response to multiple stimulations[42]. Structurally related PD-L2 shares PD-1 as a receptor (with a stronger K_d = 140 nM), but its expression is much more restricted, mainly to DCs and a few tumor lines[40].

Negative regulation of immune response to cancer cells by the PD-1/PD-L1 complex, and rescuing by cancer immunotherapy is shown in *Fig. 9*[43]. Antigen-presenting cells (DCs, macrophages, B cells) activate T cells and cause the expression of PD-1 on their surface, to prevent auto-immunity. Unfortunately, over-expression of PD-L1 on cancer cells negatively regulates T lymphocytes and allows tumor cells to escape the immune response. Cancer immunotherapy (either PD-1-directed monoclonal antibodies (mAbs) acting on T lymphocytes and PD-L1-directed mAbs acting on cancer cells) restores antitumor immunity.

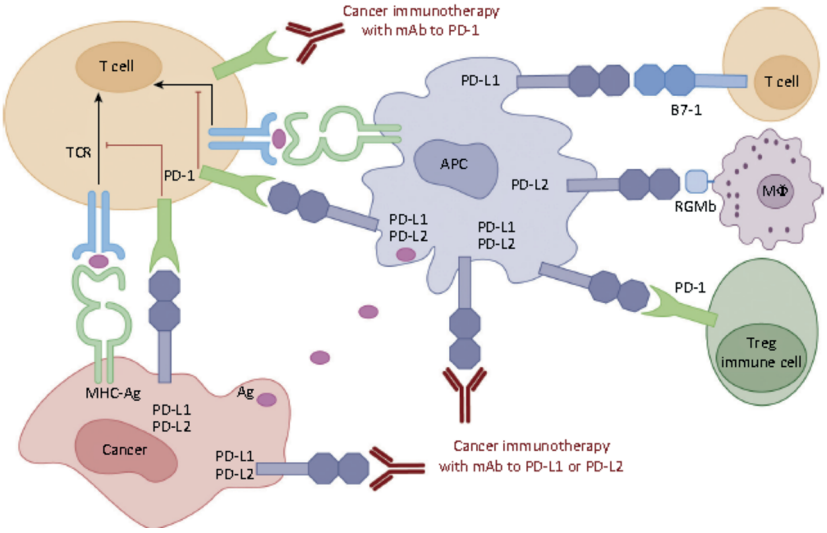


Fig. 9. Antitumor immunity: negative regulation by PD-1 – PD-L1, rescuing by cancer immunotherapy[43].

Several mAbs were clinically developed to block the PD-1/PD-L1 interaction by binding to and inhibiting PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab, Dostarlimab and Cemiplimab) or PD-L1 (Atezolizumab, Avelumab and Durvalumab)[44]. mAbs are expensive, show limited stability, poor tissue and/or tumor penetrance, may deplete immune cells and can cause immune-related adverse events; responsiveness of patients to mAbs is limited to ≈20%–40%, and most mAb-driven immunotherapies fail due to partially unknown reasons.

Small molecules are orally bioavailable, less expensive and their dosing regimen is more flexible; thus, complementing mAbs with small molecules might have great clinical impact. The structure of a homogeneous human PD-1 – human PD-L1 complex (h/h[45]) were reported and compared, to give a structural model to guide the rational design of small molecule inhibitors. Interaction hot spots, to model small molecule PD-1 – PD-L1 inhibitors, were not found for the PD-L1 – interacting surface of human PD-1; three hot spots were identified on the PD-1 – interacting surface of human PD-L1[45].

3.2. *The 1,3,5-triazine scaffold*

Bristol Myers Squibb reported the first non-peptidic, biphenyl-containing PD-L1 binders[46], centered on an aryl (phenyl, pyridyl) tri-or tetra-substituted core; a few relevant examples (**12a-d**) are shown in *Fig. 10*. In particular, **12d** (BMS-202) is a strong PD-1/PD-L1 inhibitor (IC_{50} = 18 nM, homogeneous time-resolved fluorescence/ HTRF assay) that binds to PD-L1, increases its thermal stability by 12.4°C, can dissociate pre-formed PD-1/PD-L1 complexes[46], shows good PK and is active in multiple mouse tumor models[47].

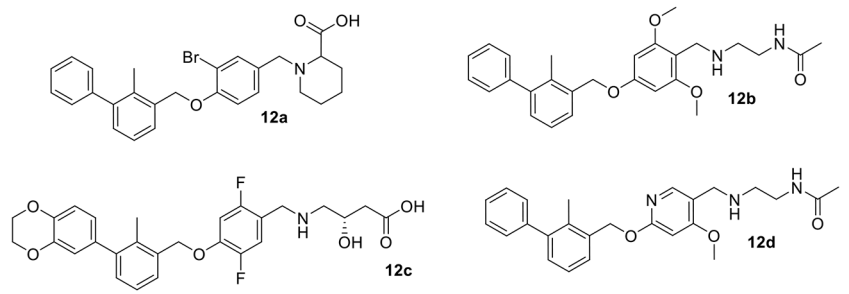


Fig. 10. BMS binders of PD-L1: biphenyl-containing compounds **12a-d**.

The X-ray complex between **12d** and PD-L1 shows how the small molecule induces PD-L1 dimerization by binding at the interface between two PD-L1 monomers, preventing the interaction with PD-1 to form and stabilize a PD-L1 homodimer (*Fig. 11*)[46]. The two PD-L1 units are not arranged in a completely symmetric conformation, and define a hydrophobic tunnel where a ligand fits to stabilize the dimer.

We focused on 1,3,5-triazines as privileged, flexible scaffolds in medicinal chemistry[48], knowing that a biphenyl ether substituent is the main driving group for PD-L1 surface binding[49]; an oppositely oriented meta 1,4-diamino-acetyl group, as in **12d**, is needed for PD-L1 interaction; and that a *meta* substitutions on the central core seem to be acceptable[50]. The resulting synthetic plan to 1,3-disubstituted (from dichlorotriazine, DCT, bottom) and 1,3,5-trisubstituted triazines (from trichlotoriazine, TCT, middle), compared with **12d**, is shown in *Scheme 2*.

Among the first triazines made, 2,4-disubstituted compound **13** was particularly promising. Its synthesis in good overall yield is reported in *Scheme 3*.

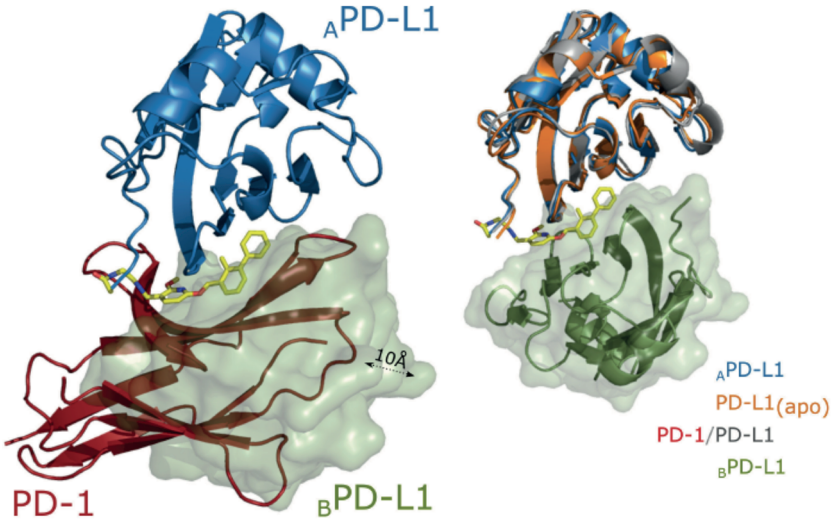
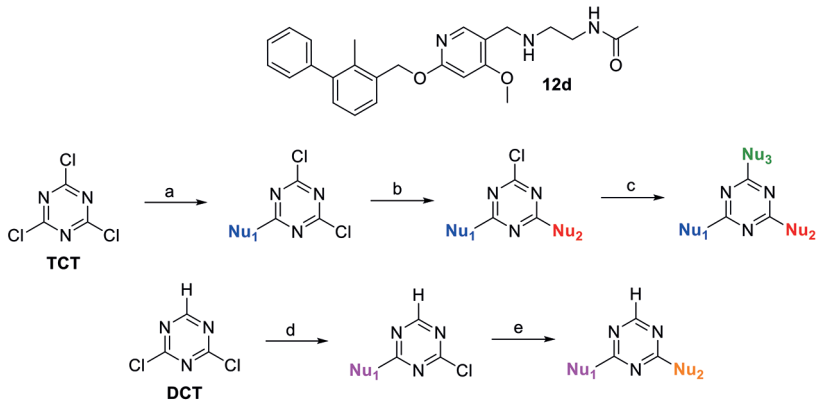
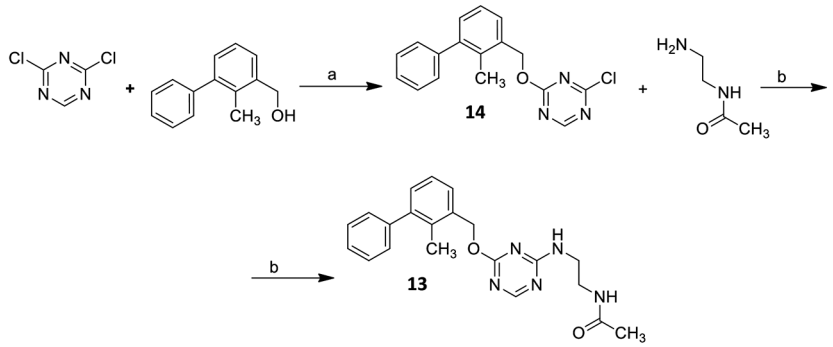


Fig. 11. Hetero PD-1/PD-L1 *vs.* homo-PD-L1 complexes: influence of compound **12d** (yellow)[65].



Scheme 2. General scheme to 2,4,6-tri- (top) and 2,4-disubstituted (bottom) 1,3,5-triazines. a) Nu_1, -20°C to 0°C, DIPEA, up to 30 minutes; b) Nu_2, -20°C to rt, DIPEA, up to 5h; c) Nu_3, 70°C, DIPEA, up to 8h; d) Nu_1, -20°C to rt, DIPEA, up to 5h; e) Nu_2, 70°C, DIPEA, up to 6h.

Similar synthetic pathways were executed to yield an array of di- and tri-substituted triazines **15**-**18**, whose affinity for PD-L1 measured through Homogeneous Time Resolved Fluorescence (HTRF)[52] is reported in *Tab. 1*. They include modifications on the third triazine position (**15a-e**, top/green, *Fig.12*); on the polar side chain (**16a-k**, right/red); on both the third triazine position and the polar side chain (**17a,b**, top-right/green-red); and on the biphenyl ether substituent (**18a,b**, left/blue, *Fig.12*).



Scheme 3. a) DIPEA, DCM, 0°C to rt, 3days, **70%**; b) N-acetylethylenediamine, DIPEA, CH_3CN, 70°C, 16 hrs, **72%**[51].

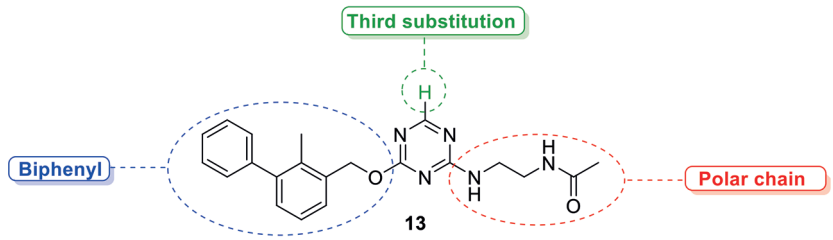
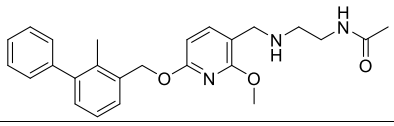
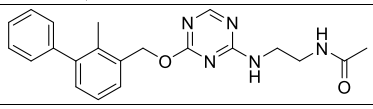
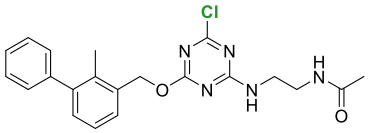
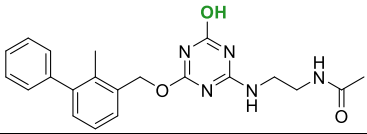
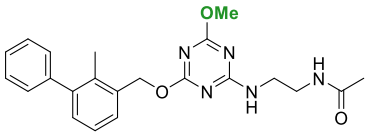
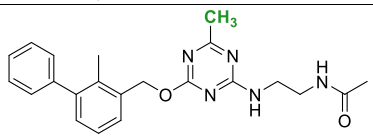
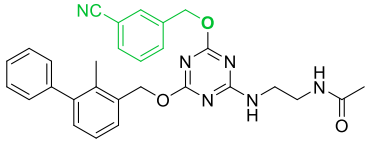
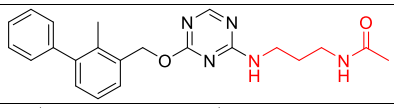
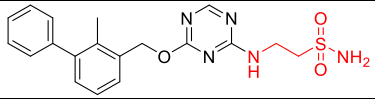
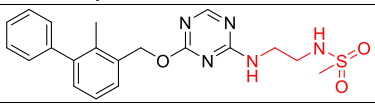
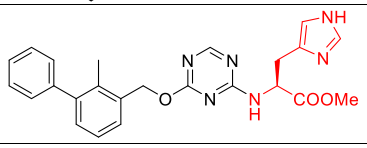


Fig. 12. Modification patterns for the synthesis of di- and tri-substituted triazines **15-18**.

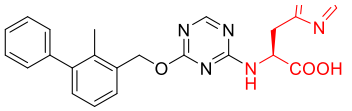
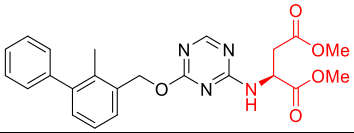
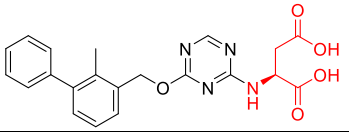
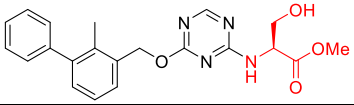
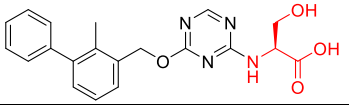
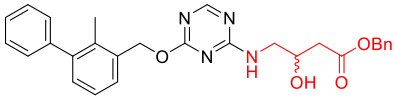
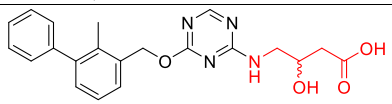
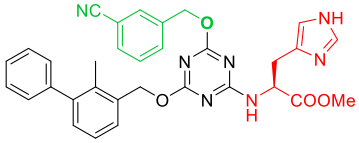
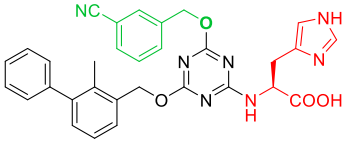
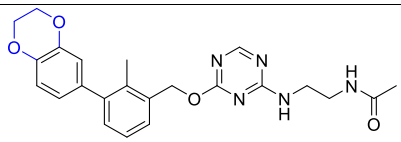
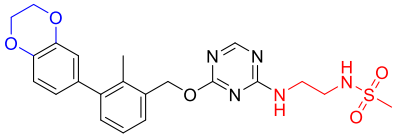
While most analogues resulted to be inactive, and left-modified **18a,b** are currently being profiled, a few substitution patterns (*i.e.*, chloro **15a**, elongated **16a** and sulfonamides **16b,c**) yielded promising activity results. Further computer-assisted modifications are planned, as will be a "scaffold hopping" approach entailing the replacement of 1,3,5 triazines with alternative core structures, and the "pseudo-dimerization" of triazine **13**, according to literature[53].

Tab. 1. HTRF assay results on 1,3,5-triazines 15-18.

Code	Structure	IC_{50}
12d		
13		115±24 nM
15 a		315±16 nM
15b		>10 μM
15c		1.532±0.075 μM
15d		>10 μM
15e		>10 μM
16a		
16b		551±132 nM
16c		241±58 nM
16d		4.196±0.68 μM

To be continued on next page

Tab. 1. Continued from previous page.

16e		>10 μM
16f		>10 μM
16g		>10 μM
16h		692±37 nM
16i		>10 μM
16j		>10 μM
16k		3.39±0.146 μM
17a		>10 μM
1b		>10 μM
18a		Under investigation
18b		Under investigation

REFERENCES

(1) Meacham, C. E.; Morrison, S. J. Tumour Heterogeneity and Cancer Cell Plasticity. *Nature* **2013**, *501* (7467), 328–337. https://doi.org/10.1038/nature12624.
(2) Fisher, R.; Pusztai, L.; Swanton, C. Cancer Heterogeneity: Implications for Targeted Therapeutics. *Br. J. Cancer* **2013**, *108* (3), 479–485. https://doi.org/10.1038/bjc.2012.581.
(3) Hanahan, D.; Weinberg, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* **2011**, *144* (5), 646–674. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013.
(4) Abbas, A. K.; Aster, J. C.; Kumar, V. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*; 2014.
(5) Wang, J. *et al*. Multiple Functions of the RNA-Binding Protein HuR in Cancer Progression, Treatment Responses and Prognosis. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 10015–10041. https://doi.org/10.3390/ijms140510015.
(6) Kotta-Loizou, I.; Giaginis, C.; Theocharis, S. Clinical Significance of HuR Expression in Human Malignancy. *Med. Oncol.* **2014**, *31*, 161. https://doi.org/10.1007/s12032-014-0161-y.
(7) Assoni, G. *et al*. HuR-Targeted Agents: An Insight into Medicinal Chemistry, Biophysical, Computational Studies and Pharmacological Effects on Cancer Models. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2022**, *181*, 114088. https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114088.
(8) Schreiber, R. D.; Old, L. J.; Smyth, M. J. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. *Science* **2011**, *331* (6024), 1565–1570. https://doi.org/10.1126/science.1203486.
(9) Motz, G. T.; Coukos, G. Deciphering and Reversing Tumor Immune Suppression. *Immunity* **2013**, *39* (1), 61–73. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.005.
(10) Dunn, G. P.; Bruce, A. T.; Ikeda, H.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. Cancer Immunoediting: From Immunosurveillance to Tumor Escape. *Nat. Immunol.* **2002**, *3*, 991–998. https://doi.org/10.1038/ni1102-991.
(11) Crimeen-Irwin, B.; Scalzo, K.; Gloster, S.; Mottram, P. L.; Plebanski, M. Failure of Immune Homeostasis – the Consequences of under and over Reactivity. *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* **2005**, *5*, 413–422. https://doi.org/10.2174/156800805774912980.
(12) Marin-Acevedo, J. A. *et al*. Next Generation of Immune Checkpoint Therapy in Cancer: New Developments and Challenges. *J. Hematol. Oncol.* **2018**, *11*, 39. https://doi.org/10.1186/s13045-018-0582-8.
(13) Ohaegbulam, K. C.; Assal, A.; Lazar-Molnar, E.; Yao, Y.; Zang, X. Human Cancer Immunotherapy with Antibodies to the PD-1 and PD-L1 Pathway. *Trends Mol. Med.* **2015**, *21* (1), 24–33. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.10.009.

(14) Pardoll, D. M. The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* **2012**, *12*, 252–264. https://doi.org/10.1038/nrc3239.
(15) Ma, W. J.; Cheng, S.; Campbell, C.; Wright, A.; Furneaux, H. Cloning and Characterization of HuR, a Ubiquitously Expressed Elav-like Protein. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 8144–8151. https://doi.org/10.1074/jbc.271.14.8144.
(16) Wang, H. *et al*. The Structure of the ARE-Binding Domains of Hu Antigen R (HuR) Undergoes Conformational Changes during RNA Binding. *Acta Crys.* **2013**, *69* (3), 373–380. https://doi.org/10.1107/S0907444912047828.
(17) Pabis, M. *et al*. HuR Biological Function Involves RRM3-Mediated Dimerization and RNA Binding by All Three RRMs. *Nucleic Acids Res.* **2019**, *47* (2), 1011–1029. https://doi.org/10.1093/nar/gky1138.
(18) Lixa, C. *et al*. Oligomeric Transition and Dynamics of RNA Binding by the HuR RRM1 Domain in Solution. *J. Biomol. NMR* **2018**, *72* (3–4), 179–192. https://doi.org/10.1007/s10858-018-0217-y.
(19) Scheiba, R. M. *et al*. The C-Terminal RNA Binding Motif of HuR Is a Multi-Functional Domain Leading to HuR Oligomerization and Binding to U-Rich RNA Targets. *RNA Biol.* **2014**, *11* (10), 1250–1261. https://doi.org/10.1080/15476286.2014.996069.
(20) Ripin, N. *et al*. Molecular Basis for AU-Rich Element Recognition and Dimerization by the HuR C-Terminal RRM. *PNAS* **2019**, *116* (8), 2935–2944. https://doi.org/10.1073/pnas.1808696116.
(21) Kim, H. S. *et al*. Different Modes of Interaction by TIAR and HuR with Target RNA and DNA. *Nucleic Acids Res.* **2011**, *39* (3), 1117–1130. https://doi.org/10.1093/nar/gkq837.
(22) Nasti, R. *et al*. Compounds Interfering with Embryonic Lethal Abnormal Vision (ELAV) Protein-RNA Complexes: An Avenue for Discovering New Drugs. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (20), 8257–8267. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01871.
(23) Lal, P. *et al*. Regulation of HuR Structure and Function by Dihydrotanshinone-I. *Nucleic Acids Res.* **2017**, *45* (16), 9514–9527. https://doi.org/10.1093/nar/gkx623.
(24) Lebedeva, S. *et al*. Transcriptome-Wide Analysis of Regulatory Interactions of the RNA-Binding Protein HuR. *Mol. Cell* **2011**, *43* (3), 340–352. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.06.008.
(25) Bakheet, T.; Hitti, E.; Al-Saif, M.; Moghrabi, W. N.; Khabar, K. S. A. The AU-Rich Element Landscape across Human Transcriptome Reveals a Large Proportion in Introns and Regulation by ELAVL1/HuR. *Biochim. Biophys. Acta* **2018**, *1861* (2), 167–177. https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2017.12.006.
(26) Nabors, L. B.; Gillespie, G. Y.; Harkins, L.; King, P. H. HuR, a RNA Stability Factor, Is Expressed in Malignant Brain Tumors and Binds to Adenine- and Uridine-Rich Elements within the 3 Untranslated Regions of Cytokine and Angiogenic Factor MRNAs1. *Cancer Res.* **2001**, *61* (5), 2154–2161.

(27) Schultz, C. W.; Preet, R.; Dhir, T.; Dixon, D. A.; Brody, J. R. Understanding and Targeting the Disease-Related RNA Binding Protein Human Antigen R (HuR). *Wiley Interdisc. Rev. RNA*. Blackwell Publishing Ltd May 1, 2020, pp e1581-. https://doi.org/10.1002/wrna.1581.

(28) Guo, J. *et al*. Inhibiting Cytoplasmic Accumulation of HuR Synergizes Genotoxic Agents in Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Oncotarget* **2016**, *7* (29), 45249–45262. https://doi.org/10.18632/oncotarget.9932.

(29) Doller, A. *et al*. Posttranslational Modification of the AU-Rich Element Binding Protein HuR by Protein Kinase C Elicits Angiotensin II-Induced Stabilization and Nuclear Export of Cyclooxygenase 2 MRNA. *Mol. Cell. Biol.* **2008**, *28* (8), 2608–2625. https://doi.org/10.1128/MCB.01530-07.

(30) Kim, H. H. *et al*. HuR Recruits Let-7/RISC to Repress c-Myc Expression. *Genes Dev.* **2009**, *23* (15), 1743–1748. https://doi.org/10.1101/gad.1812509.

(31) Ke, Y. *et al*. PARP1 Promotes Gene Expression at the Post-Transcriptional Level by Modulating the RNA-Binding Protein HuR. *Nat. Commun.* **2017**, *8* (1), 14632. https://doi.org/10.1038/ncomms14632.

(32) Lang, M. *et al*. HuR Small-Molecule Inhibitor Elicits Differential Effects in Adenomatosis Polyposis and Colorectal Carcinogenesis. *Cancer Res.* **2017**, *77* (9), 2424–2438. https://doi.org/10.1158/0008-5472.

(33) Zhang, Y. *et al*. Tanshinones: Sources, Pharmacokinetics and Anti-Cancer Activities. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 13621–13626. https://doi.org/10.3390/ijms131013621.

(34) Wang, X.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. H. New Developments in the Chemistry and Biology of the Bioactive Constituents of Tanshen. *Med. Res. Rev.* **2007**, *27*, 133–148. https://doi.org/10.1002/med.20077.

(35) D'Agostino, V. G. *et al*. Dihydrotanshinone-I Interferes with the RNA-Binding Activity of HuR Affecting Its Posttranscriptional Function. *Sci. Reports* **2015**, *5*, 16478. https://doi.org/10.1038/srep16478.

(36) Zhu, Z. *et al*. Cryptotanshinone, a Novel Tumor Angiogenesis Inhibitor, Destabilizes Tumor Necrosis Factor- MRNA via Decreasing Nuclear–Cytoplasmic Translocation of RNA-Binding Protein HuR. *Mol. Carcinog.* **2016**, *55* (10), 1399–1410. https://doi.org/10.1002/mc.22383.

(37) Manzoni, L. *et al*. Interfering with HuR-RNA Interaction: Design, Synthesis and Biological Characterization of Tanshinone Mimics as Novel, Effective HuR Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (4), 1483–1498. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01176.

(38) Bonomo *et al*. HuR modulation counteracts lipopolysaccharide response in murine macrophages. *Dis. Model Mechan.* **2023**, 16 (3), dmm050120. https://doi.org/10.1242%2Fdmm.050120.

(39) Ishida, Y.; Agata, Y.; Shibahara, K.; Honjo, T. Induced Expression of PD-1, a Novel

Member of the Immunoglobulin Gene Superfamily, upon Programmed Cell Death. *EMBO J.* **1992**, *11*, 3887–3895. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x.

(40) Freeman, G. J. *et al.* Engagement of the PD-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation. *J. Exp. Med.* **2000**, *192*, 1027–1034. https://doi.org/10.1084/jem.192.7.1027.

(41) Latchman, Y. *et al.* PD-L2 Is a Second Ligand for PD-1 and Inhibits T Cell Activation. *Nature Immunol.* **2001**, *2* (3), 261–268. https://doi.org/10.1038/85330.

(42) Yamazaki, T. *et al.* Expression of Programmed Death 1 Ligands by Murine T Cells and APC. *J. Immunol.* **2002**, *169* (10), 5538–5545. https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.10.5538.

(43) Ohaegbulam, K. C.; Assal, A.; Lazar-Molnar, E.; Yao, Y.; Zang, X. Human Cancer Immunotherapy with Antibodies to the PD-1 and PD-L1 Pathway. *Trends Mol. Med.* **2015**, *21* (1), 24–33. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.10.009.

(44) Naimi, A. *et al.* Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs): the pros and cons. *Cell Commun. Signal.* **2022**, *20* (3), 44. https://doi.org/10.1186/s12964-022-00854-y.

(45) Zak, K. M. *et al.* Structure of the Complex of Human Programmed Death-1 (PD-1) and Its Ligand PD-L1. *Structure* **2015**, *23*, 1–8. https://doi.org/10.1016/j.str.2015.09.010.

(46) Zak, K. M. *et al.* Structural Basis for Small Molecule Targeting of the Programmed Death Ligand 1 (PD-L1). *Oncotarget* **2016**, *7*, 30323–30335. https://doi.org/10.18632/oncotarget.8730.

(47) Hu, Z. *et al.* PCC0208025 (BMS202), a Small Molecule Inhibitor of PD-L1, Produces an Antitumor Effect in B16-F10 Melanoma-Bearing Mice. *PLoS ONE* **2020**, *15* (3), e0228339. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228339.

(48) Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Luca, L. [1,3,5]-Triazine: A Versatile Heterocycle in Current Applications of Organic Chemistry. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8* (15), 1497–1519. https://doi.org/10.2174/1385272043369845.

(49) Konieczny, M. *et al.* Di-Bromo-Based Small-Molecule Inhibitors of the PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (19), 11271–11285. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01260.

(50) Guzik, K. *et al.* Small-Molecule Inhibitors of the Programmed Cell Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/PD-L1) Interaction via Transiently Induced Protein States and Dimerization of PD-L1. *J. Med. Chem.* **2017**, *60* (13), 5857–5867. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00293.

(51) Russomanno, P. *et al.* Interfering with the Tumor–Immune Interface: Making Way for Triazine-Based Small Molecules as Novel PD-L1 Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2021**, *64* (21), 16020–16045. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01409.

(52) Degorce, F. *et al*. HTRF: A Technology Tailored for Drug Discovery –A Review of Theoretical Aspects and Recent Applications. *Curr. Chem. Genomics* **2009**, *3*, 22-32. https://doi.org/10.2174%2F1875397300903010022.
(53) Basu, S. *et al*. Design, synthesis, evaluation and structural studies of C2-symmetric small molecule inhibitors of Programmed Cell Death 1/Programmed Death-Ligand 1 protein-protein interaction. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (15), 7250–7263. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00795.

Istituto Lombardo (Rend. Scienze) 156, 63-80 (2022)

MICRODOSIMETRY

Nota di STEFANO AGOSTEO (*)

(Adunanza del 24 marzo 2022)

SUNTO. – L'applicazione della microdosimetria per la stima della qualità dei campi di adroterapia oncologica ha suscitato un crescente interesse negli ultimi vent'anni. Il rivelatore di riferimento nella microdosimetria è il "tissue-equivalent proportional counter (TEPC)" o contatore di Rossi. Il Laboratorio di Misure Nucleari del Politecnico di Milano collabora da decenni con i Laboratori Nazionali di Legnaro dell'INFN per il progetto e la costruzione di nuovi microdosimetri. In questo lavoro sono discusse le caratteristiche prinicipali di una TEPC a confinamento di valanga, in grado di simulare siti fino a 25 nm, e un telecopio al silicio. Nell'Introduzione sono anche definite le principali grandezze dosimetriche e microdosimetriche per completezza.

***

ABSTRACT. – The interest in the application of microdosimetry for assessing the radiation quality of hadrontherapy fields has grown in the last two decades. The reference detector for microdosimetry is the tissue-equivalent proportional counter (TEPC). Novel types of microdosimeters have been developed by the Nuclear Measurement Laboratory of the Politecnico di Milano in collaboration with the INFN National Legnaro Laboratories. This work describes the main features of an avalanche confinement TEPC, capable of simulating sites down to 25 nm and a silicon telescope detector. The main dosimetric and microdosimetric quantities are also given and discussed in the Introduction for the sake of clarity.

(*) Dipartimento di Energia, Sezione di Ingegneria Nucleare – CeSNEF, Politecnico di Milano, Italy. E-mail: stefano.agosteo@polimi.it

1. Introduction

The ICRP Publication n.103 [1] states that "the fluctuations of energy deposited in individual cells and sub cellular structures and the microscopic tracks of charged particles are the subject of *microdosimetry*". The experimental microdosimetry [2] is defined as "the study and the interpretation of single-event energy deposition spectra measured using low pressure proportional counters to simulate microscopic sites of tissue".

Some dosimetric quantities are defined in the following for the sake of completeness.

The *restricted LET* (Linear Energy Transfer) is defined for charged particles (*e.g.*, electrons, protons, ions, etc.) as:

$$L_{\Delta} = \left(-\frac{dE}{dx}\right)_{\Delta} \tag{1}$$

where dE is the mean energy deposited along the particle track length dx, only by accounting for collisions leading to transfers of energy lower than Δ (in eV). When $\Delta = \infty$ (*unrestricted LET*), all energy losses are accounted for. Muscular (soft) tissue is the material in which these energy transfers (induced by atomic and molecular ionization and excitation) occur. Energy losses referring to the restricted *LET* can be considered included in a cylinder centered on the particle track, whose radius is equal to the range in tissue of electrons Δ in energy. When considering the *unrestricted LET*, energy is assumed to be deposited locally along the track length, since any information about its radial deposition cannot be inferred. The *LET* does not account for the stochastic and discrete behavior of energy deposition of radiation. For this reason and in such conditions, the so-called continuous slowing-down approximation (c.s.d.a.) holds.

The ICRU Publication n. 51 [3] defines the energy imparted to matter in a volume through the *radiant energy R*, in turn defined as the emitted, transferred or received energy of a particle (rest energy excluded). The unit of R is the joule (J). The energy imparted by ionizing radiation to matter is defined as:

$$\varepsilon = R_{in} - R_{out} + \sum Q \tag{2}$$

where:
- R_{in} is the radiant energy impinging on the volume, *i.e.*, the sum of the energies of all the charged and uncharged ionizing particles (by excluding their rest energy) entering the volume;
- R_{out} is the radiant energy emerging from the volume, *i.e.*, the sum of the energies (rest energy excluded) of all particles leaving the volume;
- ΣQ is the sum of all the rest energy variations of nuclei and elementary particles in each interaction occurring in the considered volume.

The *absorbed dose D* is defined as the ratio:

$$D = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm} \tag{3}$$

where $d\bar{\varepsilon}$ is the *mean* energy imparted by ionizing radiation to matter *dm* in mass. The absorbed dose unit is the gray (Gy). 1 Gy = 1 J kg^{-1}.

It should be stressed that:

- the absorbed dose is a non-stochastic quantity;
- it cannot express the radiation damage, *i.e.*, it is not linked directly to biological effects of radiation. Further information (and quantities) is required for this purpose, as the energy and the particle type, their linear energy transfer (*LET*) and, more specifically, their track structure. The probability density of some microdosimetric quantities is a piece of information more linked to biological effects, but it might not be sufficient;
- it is simple to define. It should be noted that the absorbed dose is the quantity prescribed to patients in radiation therapy;
- it is easily measurable at a low-cost.

It should be noted that the extent of the mass *dm* is not specified. The extent of the volume including *dm* should assure that the *mean value* of imparted energy could be defined. In other words, the number of events occurring in that volume should be sufficiently high. Moreover, energy should be deposited homogeneously inside that volume. For very

small volumes, of the order of cellular dimensions (a few μm) or of DNA dimensions (about 2 nm in thickness), this concept has no meaning, because a single event (or even no event) can occur. Stochastic quantities should be used, like the ones defined for microdosimetry.

It should be observed that the ratio ε/m fluctuates strongly when the value of m is reduced further, because of the discrete trend of energy transfer events. For very low mass values, the ratio ε/m will be equal to zero in most of cases, but, when the energy transfer occurs within the considered infinitesimal site, it will gain very high values which can be orders of magnitude higher than that of the absorbed dose. Fluctuations depend on energy deposition through discrete events promoted by charged particles and therefore the local energy density in very small masses depends on the number of particles transferring their energy in the considered infinitesimal volume. The absorbed dose is a macroscopic quantity, such as temperature or pressure. On the other hand, it should be stressed that the biological and chemical effects of radiation are due to the high ε/m values which are achieved inside infinitesimal volumes. The high ε/m values at the dimensions where this ratio acquires a stochastic behaviour correspond to macroscopic values of absorbed dose which would be responsible for killing a big animal.

A significant quantity for expressing biological effects of radiation is the *relative biological effectiveness (RBE)*, which accounts for the response to different radiation fields in a cell culture:

$$RBE = \frac{D_{ref}}{D} \tag{4}$$

where D is the absorbed dose required to produce a given effect (*e.g.*, a given survival fraction) on the irradiated system with a given radiation field and D_{ref} is the absorbed dose from the reference radiation field producing the same biological effect in the same cell system. Generally, although there is no international agreement about this issue, the reference radiation field is constituted by 150 kV X rays or by gamma rays from ^{60}Co decay. The *RBE* depends on the absorbed dose, cell type and biological end-point [4]. The *RBE* dependence on the LET was observed in many cell systems, but this is not a univocal relation, since different particles may show the same LET value, but a different track structure leading to a different effect.

Radiation damage at the DNA level is closely linked to the particle track structure. The unrestricted LET does not give any information about the track structure, which also consists of delta-ray electrons.

The microdosimetric quantities are defined in the ICRU publication no. 36 [5]. The fundamental stochastic quantities are the specific energy z and the lineal energy y, defined as:

$$z = \frac{\varepsilon}{m} \tag{5}$$

$$y = \frac{\varepsilon}{\bar{\ell}} \tag{6}$$

where ε is the imparted energy (which is a stochastic quantity), m the mass contained in a volume (site) and $\bar{\ell}$ the mean chord length in a volume. Lineal energy is defined for a single energy deposition event. The unit of the specific and the lineal energy is the gray (Gy) and the keV μm^{-1}, respectively. Only the lineal energy will be accounted for in the following, since usually the radiation quality is assessed in terms of it.

The probability density $f(y)$ is also referred as lineal energy distribution or frequency distribution: $\int_{y_1}^{y_2} f(y)dy$ gives the fraction of events in a given interval from y_1 to y_2. The dose distribution $d(y)$ is usually referred as *microdosimetric distribution*: $\int_{y_1}^{y_2} d(y)dy$ expresses the fraction of absorbed dose in a given interval from y_1 to y_2. It should be remembered that both the distributions refer to a single event only. The expectation values of the lineal energy and the dose distribution (frequency-mean lineal energy and dose-mean lineal energy, respectively) are:

$$\bar{y}_F = \int_0^\infty y f(y) dy \tag{7}$$

$$\bar{y}_D = \int_0^\infty y d(y) dy \tag{8}$$

$d(y)$ and $f(y)$ are related by the following equation:

$$d(y) = \frac{y f(y)}{\bar{y}_F} \tag{9}$$

and therefore:

$$\bar{y}_D = \frac{1}{\bar{y}_F}\int_0^\infty y^2 f(y)dy \tag{10}$$

For gas detectors, such as tissue-equivalent proportional counters (TEPCs), a tissue site of micrometric dimensions can be simulated by a macroscopic cavity filled with a low-pressure gas, if the energy loss of charged particles traversing the cavity is the same as in a tissue site traversed with an equivalent trajectory. For a tissue sphere d_t in diameter and a gas sphere $d_g=kd_t$ in diameter, the condition is:

$$\Delta E_t = \left(\frac{S}{\rho}\right)_t \rho_t d_t = \left(\frac{S}{\rho}\right)_g \rho_g d_g = \Delta E_g \tag{11}$$

where ΔE_t and ΔE_g are the mean energy losses of charged particles in tissue and in the gas, respectively, $(S/\rho)_t$ and $(S/\rho)_g$ are the mass stopping powers of charged particles in tissue and in the gas, respectively and ρ_t and ρ_g the tissue and gas density. The above equation has been written for a particle traversing the site along its diameter, but it holds for any trajectory traversing the site. If the chemical composition of gas and tissue are the same (practically, if the gas is tissue-equivalent) and if the stopping powers are independent of density:

$$\rho_g = \frac{\rho_t}{k} \tag{12}$$

The site size can be modified by adjusting the gas pressure in a TEPC of given dimensions.

The microdosimetric distributions contain most of the information about the radiation quality of a therapeutic beam. *Fig. 1* shows a set of microdosimetric distributions measured at different positions along the depth-dose profile of the spread-out Bragg peak (SOBP) from 62 MeV protons delivered at the INFN-CATANA facility (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, INFN; Laboratori Nazionali del Sud, LNS, Catania, Italy) for treating eye tumours. These measurements were performed with an avalanche-confinement TEPC (Section 3) simulating a 300 nm site. The distributions shift towards higher lineal energy values with increasing depth and, therefore, proton *LET*. This shift indicates a change in the radiation quality since the distributions are seated on higher lineal energy values, thus signalling an *LET* increase of the radiation field.

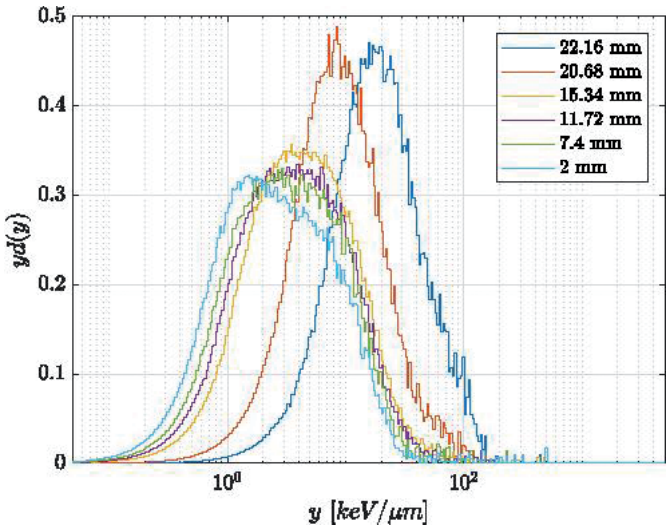


Fig. 1. Microdosimetric distributions for different positions across the CATANA proton SOBP measured with an avalanche-confinement TEPC in a simulated 300 nm site.

2. Radiation quality

The interest in the application of microdosimetry for assessing the radiation quality of hadrontherapy fields has grown in the last two decades. Radiation quality is closely related to the linear energy transfer (*LET*), which, in the case of hadron beams varies across the depth-dose distribution of the therapeutic beam, resulting in a different biological and clinical response.

As already mentioned, microdosimetry is based on stochastic quantities which express the fluctuations of energy deposition in micrometric and sub-micrometric structures, while the *LET* is a non-stochastic quantity giving the mean energy transferred in an infinitesimal part of the particle path.

The dose-mean lineal energy $\bar{y}_D$ is one of the microdosimetric quantities which can be employed for expressing the radiation quality. *Fig. 2* shows the $\bar{y}_D$ at different positions along the depth-dose profile of the CATANA proton SOBP measured with the same avalanche confinement TEPC for different simulated site sizes. The $\bar{y}_D$ trend signals

clearly the radiation quality increase with depth. In other words, a higher $\bar{y}_D$ value is related to a higher radiation quality, at least below the values for which the overkilling effect becomes predominant.

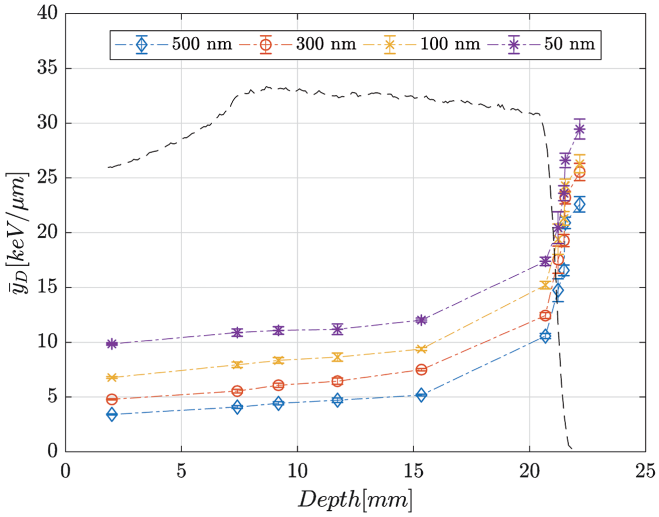


Fig. 2. Dose-mean lineal energies and uncertainty bars for different simulated site sizes and for different positions across the spread-out Bragg peak (SOBP). The dashed line indicates the depth-dose curve of the proton SOBP.

Another quantity employed for expressing the radiation quality of therapeutic beams is the microdosimetric RBE_{μ} [6]. It can be assessed by folding the dose probability density $d(y)$ with an RBE-weighting function $r(y)$:

$$RBE_{\mu} = \int_0^{\infty} r(y)d(y)dy \tag{13}$$

It should be stressed that this is not an estimate of the RBE. It should also be remembered that RBE is not a unique and not a physical quantity and therefore it cannot be measured directly with an instrument. RBE is referring to a particular biological endpoint (such as, *e.g.* a particular value of clonogenic survival probability) and can be assessed only through radiobiological experiments by irradiating cell cultures. It depends strongly on the type of irradiated cells, the dose, the physiological conditions of the sample, etc. The RBE_m is a parame-

ter which can only be useful for expressing the radiation quality. It is assessed through the weighting function *r(y)* which refer to radiobiological effects induced in specified samples under specified irradiation conditions and to microdosimetric spectra measured inside simulated sites of specified dimensions. The *r(y)* function was first derived by Loncol *et al.* [7] from RBE values (^{60}Co as reference radiation) for early effects (intestinal crypt regeneration) in mice at 8 Gy and from microdosimetric spectra measured in 2 μm simulated site for photon, proton and fast neutron fields [8]. Another weighting function *r(y)* was proposed more recently by [9] from RBE literature data for the 10% survival of V79 Chinese hamster lung fibroblasts. For calculating this weighting function, radiation transport was simulated with a Monte-Carlo code for a wide set of ions from protons up to ^{238}U, thus completing the data set by Loncol *et al.* [7].

3. Detectors developed at the Politecnico di Milano

Among the variety of detectors employed in microdosimetry (TEPCs, silicon detectors, gas-electron multipliers, diamond detectors) only the ones developed at the Laboratory of Nuclear Measurements of the Politecnico di Milano in collaboration with the INFN-Legnaro National Laboratories (Legnaro, Italy) are discussed in this Section.

An avalanche-confinement TEPC operating at a nanometric level was designed and constructed by Cesari *et al.* [10] and upgraded by Bortot *et al.* [11]. The design of the new TEPC includes a thinner-walled chamber, which allows measuring low-energy (and high-LET) hadron beams, a removable internal alpha source and a very compact solid-state detector (SSD) inserted into the sensitive zone for energy calibration. The TEPC was designed for simulating sites in the range from 0.3 μm down to 25 nm.

The cylindrical sensitive volume of the detector (13 mm in diameter and length) houses three electrodes biased independently: a central anode wire (graphite, 1 mm in diameter), a cylindrical cathode shell (conductive plastic A-150 type, 13 mm in internal diameter and 1 mm in thickness) and a helix (gold-plated tungsten, 100 μm in diameter) made of 19 coils, 6 mm in inner diameter. This helix surrounds the anode wire and subdivides the sensitive volume into an external drift zone and an internal multiplication region (*Fig. 3*).

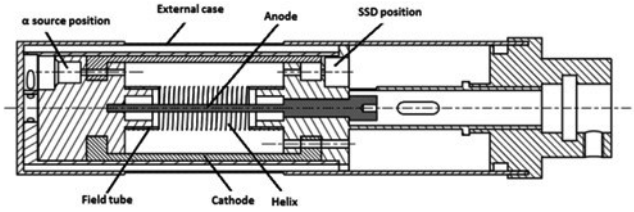


Fig. 3. Cross-sectional view of the avalanche-confinement TEPC. The locations of the calibration alpha source and the solid state detector (SSD) are indicated.

Two field tubes (stainless steel, 6 mm in diameter) are employed both for sustaining the helix and for defining the sensitive volume, which is a right cylinder 13 mm both in diameter and length, thus avoiding any distortion of the electric field, while two insulating Rexolite caps enclose the chamber. An orifice was drilled into the basis cap to allow a gas flow. Two aligned holes were also drilled into the Rexolite caps in order to contain a thick removable Cm-244 alpha source, sealed by a mylar layer, and a miniaturized solid-state detector (SSD). This configuration allows calibrating the TEPC by also varying *i)* the simulated site size and *ii)* the polarization of the three electrodes. It guarantees that only signals due to alpha particles with a straight path inside the sensitive volume, *i.e.* the drift region, are collected [12]. Particles ionizing the gas inside the multiplication region affect slightly the microdosimetric distribution, since its volume is about 20% of the whole sensitive region and charge multiplication of particles ionizing the gas inside the confining helix is lower. This avalanche-confinement TEPC showed to be capable of measuring in the range 0.3 μm - 25 nm when irradiated with carbon [11], helium [13] ions and protons down to 35 nm [14]. A characterization of 195.2 MeV per nucleon carbon ions irradiating a PMMA phantom was carried out at the CNAO by simulating site sizes in the range 25-500 nm [15]. The spectra turned out to be influenced by secondary delta-ray electrons when decreasing the site size for the same phantom depth. A shift towards high lineal energies was observed while decreasing the site size at depths proximal to the Bragg peak. At distal depths, the edge of the spectrum was found to be independent of the simulated site size. The same independence was also observed for helium ions, the CATANA clinical proton beam and when irradiating the detector with a ^{137}Cs source.

It should be stressed that the geometry of the sensitive volume, defined by the hollow-cylindrical drift region external to the helix,

together with the presence of the fairly thick central anode lead to calculate the mean chord length depending on the irradiation geometry (which is a parallel beam normal to the anode for charged hadron beams) with Monte Carlo simulations or analytically [16].

The micrometric sensitive volumes (SV) which can be fabricated for silicon detectors have led to these devices being studied as microdosimeters. They can be applied for assessing single event effects in electronic instrumentation exposed to complex fields around high-energy accelerators or in space missions. When coupled to tissue-equivalent converters or inserted in tissue-equivalent phantoms, they can be used for measuring the quality of radiation therapy beams. Detailed reviews of silicon microdosimetry were given in [17-19].

A monolithic silicon telescope was proposed by Agosteo *et al.*, [20] as a microdosimeter, basing on a detector designed by Tudisco *et al.* (1996) and fabricated by ST Microelectronics (Catania, Italy). The first model consisted by a single ΔE element 2 μm in thickness and a 500 μm thick residual energy E-stage (*Fig. 4*). The ΔE and the E elements are separated by a deep-implanted p+ electrode which acts a watershed for charge collection, thus minimizing the field-funneling effect. The thin ΔE element acts as a microdosimeter. The SV sensitive area is about 1 mm^2. This single-stage configuration showed some limitations for an isotropic irradiation field since the length of a tilted particle track can be millimetric. In any case, this microdosimeter showed a good agreement with a mini-TEPC when irradiated with parallel clinical beams.

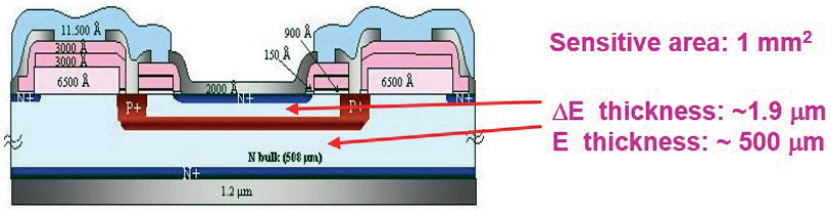


Fig. 4 The single-ΔE monolithic silicon telescope. The ΔE and the residual energy elements are indicated.

The pixelated silicon microdosimeter proposed by Agosteo *et al.* [21] (*Fig. 5*) minimizes the effect mentioned above. It consists of a matrix of cylindrical ΔE elements (about 2 μm in thickness) and a single resid-

ual-energy E stage (500 µm thick). The nominal diameter of the ΔE elements is about 9 µm and the width of the pitch separating the elements is about 41 µm. More than 7000 pixels are connected in parallel to give an effective sensitive area of about 0.5 mm^2. A guard ring hinders charge collection outside the SV. The minimum detectable energy is limited to about 20 keV (corresponding to about 7-8 keV µm^{-1} in lineal energy) by the electronic noise. Therefore, the applicability of this silicon microdosimeter is limited to high LET particles. The ΔE stage acts as a microdosimeter and the E stage plays a fundamental role for assessing the full energy of the interacting particles, thus allowing an LET-dependent correction for tissue-equivalence to be performed event-by-event. An example referring to proton irradiations is given in the following.

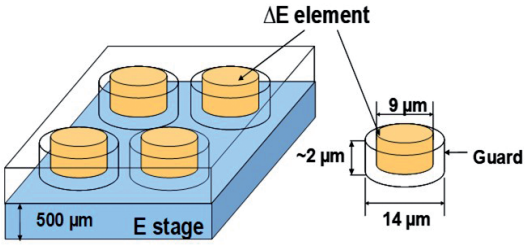


Fig. 5. The pixelated silicon microdosimeter. Only a few elements of the matrix of about 7,000 cylindrical ΔE stages (about 2 µm in thickness) are sketched over the single residual-energy E stage (500 µm thick).

The event-by-event tissue-equivalence correction can be adopted when protons stop completely in the E stage, thus allowing to measure their impinging energy. This complete energy deposition in the silicon telescope occurs for protons up to about 10 MeV, whose range in silicon corresponds to the thickness of the E-stage (500 µm). In the energy range below 10 MeV the ratio $R(E_p)$ of the stopping power of protons in tissue $S^{Tissue}(E_p)$ to that in silicon $S^{Si}(E_p)$ shows a fairly high variation. In this case, the energy $E_{\varnothing E}^{Si}$ (energy deposited in the silicon ΔE stage) can be corrected for the energy-dependent ratio $R(E_p)$:

$$E_{\Delta E}^{Tissue}(E_p) = E_{\Delta E}^{Si}(E_p) \cdot \frac{S^{Tissue}(E_p)}{S^{Si}(E_p)} \tag{14}$$

where E_p is calculated by summing the energy deposited in both detector stages and $E_{\Delta E}^{Tissue}(E_p)$ is the corresponding energy which would be deposited in tissue.

When protons cross completely the E stage (*i.e.*, above about 10 MeV), no information about the energy E_p of the impinging protons is available. For these energies, the ratio $R(E_p)$ ranges from 0.556 to 0.585 and the use of an average factor ζ is acceptable. Therefore, the energy $E_{\Delta E}^{Si}$, measured with the silicon ΔE stage, is scaled with a constant factor ζ equal to 0.574, obtained by averaging over the energy interval of interest the energy-dependent ratio $R(E_p)$.

When comparing the microdosimetric spectra from a detector with a sensitive volume with a different geometry (*e.g.*, a TEPC) a shape-equivalence correction has to be carried out. As described in details by Agosteo *et al.* [21] for the silicon telescope described herein, this shape-equivalence correction consists in calculating the lineal energy y by dividing the imparted energy $E_{\Delta E}^{Tissue}$ by an equivalent mean chord length ℓ_{eq}, equal to the product of the actual mean chord length ℓ times a coefficient ℓ (equal to 0.533). This coefficient was derived through parametric criteria discussed by Kellerer [22]. The coefficient η depends only on the geometry of the sensitive volume of the two detectors.

The microdosimetric spectra acquired at the CATANA facility at four position across the distal fall-off of the 62 MeV proton Bragg peak are shown in *Fig. 6* [23]. These spectra are compared with the ones acquired at the same positions with a reference TEPC.

The configuration of this telescope detector also allows to discriminate different types of charged particles interacting with the ΔE-E elements through the so-called "scatter-plot", showing the energy deposited in the ΔE element against that deposited in the E element. *Fig. 7* shows the scatter plot acquired at 8 mm in depth of a PMMA phantom irradiated with 62 MeV per nucleon carbon ions at the LNS. This depth is higher than the range (the depth at which charged particles of a given energy stop completely) of the primary carbon ion beam and therefore only light ions from projectile fragmentation are detected.

Colautti *et al.* [24] compared the response of four detectors (a mini-TEPC, a silicon telescope, a GEM and a diamond microdosimeter) irradiated with a beam of 62 MeV per nucleon carbon ions at the INFN-LNS in Catania (Italy). The acquired microdosimetric spectra showed significantly different shapes, as expected, since the detector SVs were different together with the properties of their constituting

materials. Nevertheless, a better agreement was found for the the $\overline{y}_D$ values at the measured depths across the Bragg peak in a PMMA phantom. A similar trend was observed in [25], where the response of a mini-TEPC and a silicon telescope microdosimeter were compared for the therapeutic active scanning beam at the CNAO.

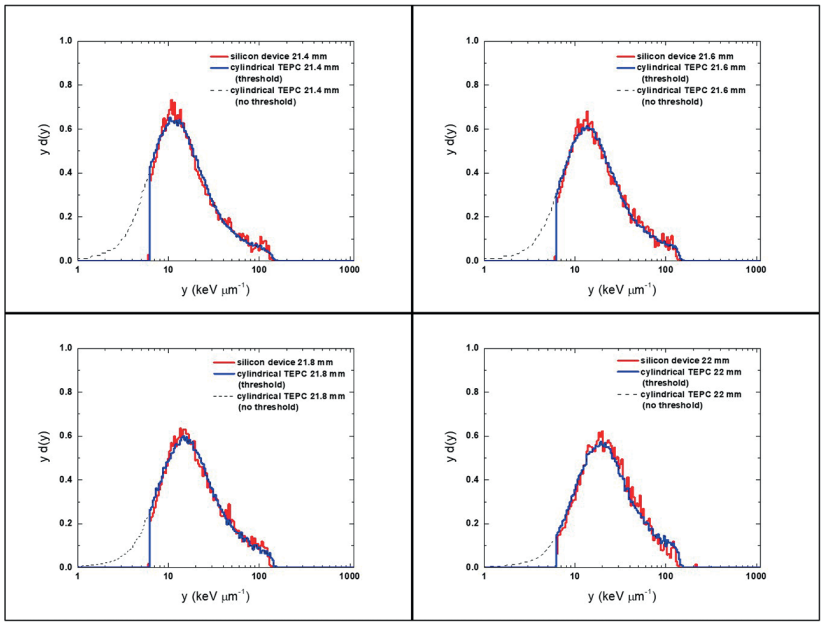


Fig. 6. Comparison between the lineal energy spectra obtained with the silicon telescope (red line) and those obtained with the reference TEPC (solid blue line) truncated at a value corresponding to the energy threshold of the silicon-based system (6 keV μm^{-1}). The non-normalized complete microdosimetric spectra measured by the TEPC are also shown (dashed blue line).

Bianchi *et al.* [26] compared the microdosimeric spectra from the mini-TEPC and a silicon telescope at various depths across the Bragg peak from the 62 MeV proton beam at the INFN-LNS CATANA facility. Again, the shape of the spectra showed some deviations even after the linear extrapolation of the silicon detector spectra down to 0.01 keV mm^{-1}. These discrepancies were attributed to the different chord length distribution and to the presence of wall effects in the mini-TEPC. In particular, the lineal energy distribution

was found to be wider especially at low y-values. This was due to a higher contribution of δ-rays from the TEPC wall. In this case, the different shape of the microdosimetric spectra led to overestimate the $\overline{y}_D$ values from the silicon device. However, the trend of the $\overline{y}_D$ values against the depth of the Bragg peak was in a satisfactory agreement with the TEPC one. Therefore, a scaling factor was applied, resulting in a sort of a $\overline{y}_D$ -calibration of the silicon microdosimeter.

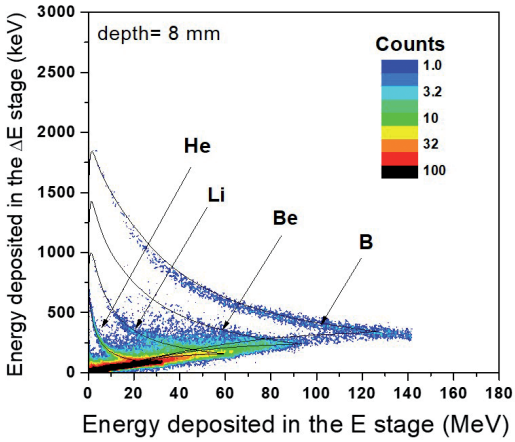


Fig. 7. Scatter plot of the energy deposited in the ΔE element against that deposited in the E element acquired at 8 mm in depth of a PMMA phantom irradiated with 62 MeV per nucleon carbon ions at the LNS. At this depth only light ions from projectile fragmentation are present.

4. Conclusions

Microdosimetry has been employed in the last decade for assessing the radiation quality of hadrontherapy fields, giving very useful pieces of information. Still the reference detector for microdosimetry is the tissue-equivalent proportional counter (TEPC), but new devices are being tested for this purpose.

As far as the silicon telescope detectors are concerned, some comparisons were carried out recently. It turned out that silicon telescope should be always compared with a reference TEPC before using them routinely in a given hadrontherapy field.

BIBLIOGRAPHY

1. International Commission on Radiological Protection. The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication n. 103. Elsevier, 2007.
2. Waker, A.J., Principals of experimental microdosimetry, Radiation Protection Dosimetry, 1995: 61: 297-308.
3. International Commission on Radiation Units and Measurements. Quantities and units in radiation protection dosimetry. ICRU Report 51. ICRU, Bethesda, Maryland, 1993.
4. Nikjoo, H., Lindborg, L., RBE of low energy electrons and photons topical review. Phys.Med. Biol., 2010: 55: 65-109.
5. International Commission on Radiation Units and Measurements. Microdosimetry. ICRU Report 36. ICRU, Bethesda, Maryland, 1983.
6. De Nardo, L., Moro, D., Colautti, P., Conte, V., Tornielli, G., Cuttone, G., b. Microdosimetric investigation at the therapeutic proton beam facility of CATANA, Radiat. Prot. Dosim., 2004: 110: 681-686.
7. Loncol, T., Cosgrove, V., Denis, J.M., Gueulette, J., Mazal, A., Menzel, H.G., Pihet, P., Sabattier, R., Radiobiological effectiveness of radiation beams with broad LET spectra: microdosimetric analysis using biological weighting functions. Radiat. Prot. Dosim., 1994: 52: 347-352.
8. Colautti, P., Magrin, G., Palmans, H., Cortés-Giraldo, M.A., Conte, V., Characterizing Radiation Effectiveness in Ion-Beam Therapy Part II: Microdosimetric Detectors, Front. Phys., 2020, 8:550458.
9. Parisi, A., Sato, T., Matsuya, Y., Kase, Y., Magrin, G., Verona, C., Tran, L., Rosenfeld, A., Bianchi, A., Olko, P., Struelens, L., Vanhavere, F., Development of a new microdosimetric biological weighting function fort he RBE_{10} assessment in case of the V79 cell line exposed to ions from ^{1}H to ^{238}U, Phys. Med. Biol., 2020: 65: 235010.
10. Cesari, V., Colautti, P., Magrin, G., De Nardo, L., Baek, W.Y., Grosswendt, B., Alkaa, A., Khamphan, C., Ségur, P., Tornielli, G., Nanodosimetric measurements with an avalanche confinement TEPC. Radiat. Prot. Dosim., 2002: 99: 337-342.
11. Bortot, D., Pola, A., Agosteo, S., Pasquato, S., Mazzucconi, D., Fazzi, A., Colautti, P., Conte, V., A novel avalanche-confinement TEPC for microdosimetry at nanometric level. Radiation Measurements, 2017: 103: 1-12.
12. Bortot, D., Pola, A., Agosteo, S., Pasquato, S., Introini, M.V., Colautti, P., Conte, V., A miniaturized alpha spectrometer for the calibration of an avalanche-confinement TEPC. Radiation Measurements, 2017: 106: 531-537.
13. Mazzucconi, D., Bortot, D., Agosteo, S., Pola, A., Pasquato, S., Fazzi, A., Colautti, P., Conte, V., Petringa, G., Amico, A., Cirrone, G.A.P., Microdosimetry at nanometric scale with an avalanche-confinement TEPC: response against a helium ion beam. Radiation Protection Dosimetry, 2019: 183: 177-181.
14. Mazzucconi, D., Bortot, D., Pola, A., Fazzi, A., Colautti, P., Conte, V., Petringa, G., Cirrone, G.A.P., Agosteo, S., Nano-microdosimetric investigation at the therapeutic proton irradiation line of CATANA. Radiation Measurements, 2019: 123: 26-33.

15. Bortot, D., Mazzucconi, D., Pola, A., Fazzi, A., Pullia, M., Savazzi, S., Colautti, P., Conte, V., Agosteo, S., A nano-microdosimetric characterization of a therapeutic carbon ion beam at CNAO. Radiation Physics and Chemistry, 2020: 170: 108674.
16. Mazzucconi, D., Bortot, D., Pola, A., Agosteo, S., Pasquato, S., Fazzi, A., Colautti, P., Conte, V., Monte Carlo simulation of a new TEPC for microdosimetry at nanometric level: Response against a carbon ion beam. Radiation Measurements, 2018: 113: 7-13.
17. Bradley, P.D., Rosenfeld, A.B., Zaider, M., Solid state microdosimetry, Nucl. Instrum. Methods, 2001: B184, 135-157.
18. Agosteo, S., Pola, A., Silicon microdosimetry, Radiation Protection Dosimetry 2011:143: 409-415.
19. Rosenfeld, A. B., Novel detectors for silicon based microdosimetry, their concepts and applications. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, 2016: A809: 156-170.
20.Agosteo, S., Colautti, P., Fazzi, A., Moro, D., Pola, A., A solid state microdosimeter based on a monolithic silicon telescope. Radiat Prot Dosimetry, 2006: 122: 382-386.
21. Agosteo, S., Fallica, P.G., Fazzi, A., Introini, M.V., Pola A., and Valvo, G., A pixelated silicon telescope for solid state microdosimetry. Radiation Measurements, 2008: 43: 585-589.
22. Kellerer, A.M., Criteria for the equivalence of spherical and cylindrical proportional counters in microdosimetry. Radiation Research, 1981: 86: 277-286.
23. Agosteo, S., Cirrone, G.A.P., Colautti, P., Cuttone, G., D'Angelo, G., Fazzi, A., Introini, M.V., Moro, D., Pola, A., Varoli V., Study of a silicon telescope for solid state microdosimetry: preliminary measurements at the therapeutic proton beam line of CATANA. Radiation Measurements, 2010: 45: 1284-1289.
24. Colautti, P., Conte, V., Selva, A., Chiriotti, S., Pola, A., Bortot, D., Fazzi, A., Agosteo, S., Treccani, M., De Nardo, L., Verona, C., Verona Rinati, G., Magrin, G.,. Cirrone, G.A.P, Romano, F., Miniaturized microdosimeters as LET monitors: First comparison of calculated and experimental data performed at the 62 MeV/u 12C beam of INFN-LNS with four different detectors. Physica Medica, 2018: 52: 113-121.
25. Colautti, P., Conte, V., Selva, A., Chiriotti, S., Pola, A., Bortot, D., Fazzi, A., Agosteo, S., Ciocca, M., Microdosimetric study at the CNAO active-scanning carbon-ion beam, Radiation Protection Dosimetry, 2018: 180: 157-161.
26. Bianchi, A., Selva, A., Colautti, P., Bortot, D., Mazzucconi, D., Pola, A., Agosteo, S., Petringa, G., Cirrone, G.A.P., Reniers, B., Parisi, A., Struelens, L., Vanhavere, F., Conte, V., Microdosimetry with a sealed mini-TEPC and a silicon telescope at a clinical proton SOBP of CATANA. Radiation Physics and Chemistry, 2020: 171: 108730.

Istituto Lombardo (Rend. Scienze) 156, 81-110 (2022)

APPARECCHIANDO LA TAVOLA: L'ORDINE DEGLI ELEMENTI

Nota di FABIO PARMEGGIANI (*)

(Adunanza del 7 aprile 2022)

SUNTO. – La tavola periodica degli elementi chimici, pubblicata nel 1869 da Dmitri Mendeleev, è in realtà il traguardo di un viaggio durato tre millenni, le cui tappe più importanti saranno qui esaminate e brevemente discusse. A questo viaggio, spinto principalmente dall'innata curiosità di scienziati e filosofi naturali di comprendere di cosa è costituito il mondo che ci circonda, hanno contribuito le più grandi menti della storia della filosofia naturale e della chimica, da Empedocle, a Priestley, a Lavoisier, a Davy, ognuno dei quali ha contribuito con un tassello essenziale per la soluzione di questo maestoso rompicapo da parte di Mendeleev. Nonostante costituisca una pietra miliare della chimica ed uno dei più grandi trionfi della conoscenza scientifica, la tavola di Mendeleev è in continua evoluzione ed è ancora oggi uno degli strumenti più utili e versatili per la comprensione e la razionalizzazione di moltissimi fenomeni chimico-fisici.

***

ABSTRACT. – The periodic table of the chemical elements, published in 1869 by Dmitri Mendeleev, is actually the destination of an exciting journey that lasted over 3000 years, which will be broken down into key steps and briefly discussed herein. To this journey, driven mainly by the innate curiosity of scientists and philosophers to understand the structure and composition of the world around us, the greatest minds of chemistry and natural philosophy, from Empedocles, to Priestley, to Lavoisier, to Davy, have contributed with essential individual pieces that combined into the solution of such a majestic jigsaw puzzle by Mendeleev. Although the periodic table is a milestone of chemistry and one of the greatest triumphs of scientific knowledge, it is continuously evolving and it is still nowadays one of the most useful and versatile tools for the understanding and rationalizing a broad range of chemical and physical phenomena.

(*) Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica "G. Natta", Politecnico di Milano, Italy. E-mail: fabio.parmeggiani@polimi.it

1. Introduzione

Da cosa è costituito il mondo che ci circonda? Questo interrogativo ha tolto il sonno a scienziati e filosofi naturali di tutte le epoche, ne ha condotti diversi a fama e gloria eterna, molti alla morte, ed alcuni perfino alla pazzia. La risposta a questa domanda rappresenta un viaggio attraverso l'evoluzione del pensiero scientifico e filosofico dell'uomo, un viaggio durato oltre tre millenni e che ancora può considerarsi non concluso.

2. La filosofia naturale degli antichi greci

Una rassegna dell'evoluzione del pensiero dell'uomo non può che iniziare dalla culla della civiltà occidentale, l'Antica Grecia. Segnatamente, è opportuno iniziare il racconto nella Magna Grecia, ad Akragas, l'odierna Agrigento, dove ha i natali il filosofo **Empedocle** (495-430 a.C.). Empedocle è l'autore della più antica dimostrazione chimica di cui abbiamo testimonianza scritta, nota come l'esperimento della *clepsydra*. La clepsydra era uno strumento utilizzato per trasportare piccoli volumi di liquido, con un funzionamento simile alle moderne pipette da laboratorio chimico, con un'apertura stretta ad una estremità, e una più larga all'estremità opposta, che viene immersa nel liquido:

> *As when a little girl plays with a clepsydra of gleaming bronze, as long as ever the opening of the pipe is by her pretty fingers stopped and closed, and plunged within the yielding mass of silvery water, can the liquid no more get in the vessel; but the air's own weight keeps it in check, until the child at last uncovers and sets free the air, when the water's bulk gets in as air gives way.*(1)

Finché le dita tappano l'apertura superiore, l'acqua non può entrare nel contenitore, e di conseguenza i livelli del liquido all'esterno e all'interno si assestano a quote diverse. Rimuovendo le dita dall'apertura superiore, l'acqua riesce a fluire all'interno spostando un volume equivalente di *qualcosa*, portando i due livelli ad equalizzarsi. Questo *qualcosa* è l'aria. Empedocle con questa semplice analogia riporta la prima prova pratica del fatto che l'aria atmosferica sia a tutti gli effetti costituita da materia. Non la si vede né la si percepisce con

i sensi, ma è indubbiamente tale, occupa spazio ed è in grado di opporsi al movimento dell'acqua. Nonostante il dibattito sul fatto che si tratti del resoconto di un vero e proprio esperimento oppure soltanto di una metafora per esemplificare il concetto,(2) in questo frammento è presente la più antica testimonianza scritta di questa osservazione scientifica.

Sulla base di questa e molte altre osservazioni sperimentali della realtà, Empedocle formula la prima teoria che tenta di razionalizzare la composizione della materia, ipotizzando che tutto ciò che ci circonda sia costituito da una combinazione di **quattro elementi** (o *radici*) fondamentali:

- l'**aria**, come da lui stesso dimostrato, componente indispensabile per la vita e per i processi di combustione e respirazione, responsabile della leggerezza e della vaporizzabilità dei corpi;
- l'**acqua**, anch'essa indispensabile alla vita, presente in molte forme dai mari alla pioggia, alle nuvole, ai fluidi biologici, ed è l'elemento che conferisce fluidità o carattere liquido ai corpi;
- la **terra**, di cui sono costituiti non solo il suolo coltivabile, i minerali e le rocce, ma anche in senso generale tutto ciò che è compatto, denso e solido;
- il **fuoco**, il più affascinante ma anche il più temibile, in grado di mediare trasformazioni di enorme utilità come la metallurgia e la cottura del cibo, ma anche di causare terribili danni e distruzione, è il costituente che rende i corpi combustibili o in grado di liberare energia come luce e calore.

Empedocle propone che tutti i corpi fisici siano originati dalla combinazione di questi quattro principi in proporzione variabile, come esemplificato da un blocco di legno che brucia, il quale, durante la combustione, libera fiamme, luce e calore (fuoco), fumo e vapori (aria), gocce di liquidi quali linfa e resina (acqua) e cenere (terra). Per quanto ci possa sembrare strano in un'ottica moderna, per circa due millenni questa è stata una delle teorie principali che ha guidato l'interpretazione di tutti i fenomeni chimico-fisici.

Uno dei motivi del grande e duraturo successo di questa teoria, fu il fatto che venne accolta e fatta propria da uno dei più grandi pensatori e filosofi di tutti i tempi: **Aristotele** (384-322 a.C.). Quest'ultimo, oltre ad aggiungere un quinto elemento, l'*etere*, di cui però riteneva essere costituiti soltanto i corpi celesti immutabili, razionalizza ulteriormente la visione dei quattro elementi materiali,

legandoli tra loro attraverso due coppie di *qualità* comuni e opposte: caldo/freddo e umido/secco.

> *The elementary qualities are four, and any four terms can be combined in six couples. Contraries, however, refuse to be coupled: for it is impossible for the same thing to be hot and cold, or moist and dry. Hence it is evident that the 'couplings' of the elementary qualities will be four: hot with dry and hot with moist, and again cold with dry and cold with moist. And these four couples have attached themselves to the apparently 'simple' bodies (Fire, Air, Water, and Earth) in a manner consonant with theory. For Fire is hot and dry, whereas Air is hot and moist (Air being a sort of aqueous vapour); and Water is cold and moist, while Earth is cold and dry. […] And, further, the members of either pair are contrary to those of the other, Water being contrary to Fire and Earth to Air; for the qualities constituting Water and Earth are contrary to those that constitute Fire and Air.*(3)

Questi aspetti vennero spesso rappresentati in forma schematica tramite una semplice coppia di quadrati uno inscritto nell'altro (*Fig. 1a*) oppure in maniera molto più elaborata, come per esempio nel frontespizio dell'edizione del 1690 dell'*Ars Combinatoria* di Leibniz (*Fig. 1b*).

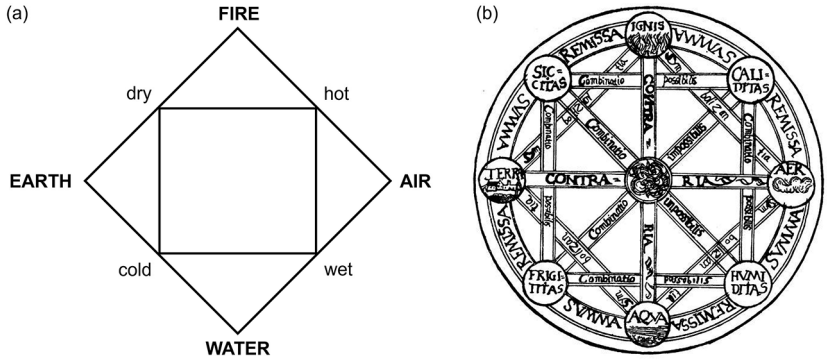


Fig. 1. Rappresentazioni grafiche della teoria dei quattro elementi rivista da Aristotele: (a) schema tipico semplificato; (b) versione più elaborata, tratta dal frontespizio dell'edizione del 1690 dell'*Ars Combinatoria* di Leibniz.

In un certo senso, questo tipo di diagramma si può assimilare alla forma primordiale della tavola periodica: una rappresentazione grafica degli elementi fondamentali che costituiscono la materia, concepita in modo tale da evidenziarne le relazioni e le proprietà.

3. La tradizione alchemica

Sarebbe un errore, e profondamente ingiusto, considerare l'Antica Grecia come la prima e unica culla della scienza primordiale che ha portato alla chimica moderna. In diverse aree geografiche e culturali, prevalentemente Cina, India, Nord Africa e soprattutto il Medio Oriente, anche ben prima dello sviluppo della filosofia naturale greca, presero vita diverse teorie sulla struttura della materia. Questi studi si sono evoluti in un complesso e sofisticatissimo sistema filosofico, religioso, mistico e protoscientifico che oggi è noto con il nome di *alchimia*. Il termine, analogo in molte lingue moderne, deriva dall'arabo *al-kīmiyā*, la cui esatta etimologia è dibattuta: *al* è l'articolo (presente anche in molti termini chimici di origine araba quali *alcalino* o *alambicco*), mentre il nome è secondo alcuni derivato dal greco *khēmeía*, che significa 'fondere' o 'colare insieme', oppure dall'egiziano *kēme*, la 'terra nera' fertile e aurifera nei pressi del Nilo, oppure ancora dal cinese antico *kim-iya*, 'succo per produrre l'oro'.(4)

In ogni caso, l'alchimia può essere definita come lo studio sia scientifico che filosofico delle trasformazioni della materia, ma il fine ultimo di questa disciplina era la purificazione, cioè il perfezionamento, non solo della materia ma anche dell'uomo: dalla trasmutazione dei metalli vili in oro (ritenuto simbolo di perfezione perché incorruttibile) alla comprensione del legame tra vita e morte e l'ottenimento di un elisir in grado di curare qualunque malattia e garantire la vita eterna (perfezione dell'uomo, con il ritorno ad uno stato di grazia perduto con il peccato originale). In particolare, soprattutto nella tradizione alchemica europea, questi obiettivi si condensano nella ricerca di un misterioso artefatto noto come *pietra filosofale*, ottenuta al termine di un complesso procedimento costituito da numerosi stadi, detto *Grande Opera*. Naturalmente non esiste alcuna evidenza documentale del fatto che tale obiettivo sia mai stato raggiunto o che questo preparato sia mai effettivamente esistito, ma la disperata e impavida ricerca degli alchimisti, costata spesso anche orribili ferite, incendi, esplosioni e gravi avvelenamenti acuti e cronici, ha portato allo sviluppo e al perfezionamento di una enorme quantità di processi e prodotti di importanza tecnologica e sociale in uso ancora oggi quasi immutati. Le tecniche di distillazione, la produzione di saponi, profumi, inchiostri, adesivi, la colorazione del vetro e delle ceramiche, l'invenzione della polvere da sparo sono solo alcuni esempi di tecnologie perfezionate dagli alchimisti.

Ed è proprio alla ricerca della misteriosa pietra filosofale che un alchimista si imbatte in una scoperta rivoluzionaria nel contesto dello sviluppo della chimica moderna. Nel 1669, ad Amburgo, **Hennig Brand** (1630-c.1692), perseguiva la ricerca della misteriosa pietra basandosi sulla cosiddetta analogia del *microcosmo* (secondo la quale l'universo, o macrocosmo, si riflette in struttura e composizione nell'uomo, detto microcosmo) cercando di impiegare come materiale di partenza un fluido dal colore dorato derivato dal corpo umano, che sicuramente doveva racchiudere il segreto della trasmutazione in oro: l'urina. Riscaldando fortemente in una storta una miscela di sabbia e carbone con dell'urina concentrata e fermentata, improvvisamente osserva la condensazione di un materiale ceroso che si incendia spontaneamente a contatto con l'aria esterna, bruciando con una fiamma bianca eccezionalmente luminosa. Inoltre, se viene raccolto sott'acqua al di fuori del contatto con l'aria, questo materiale emana un debole ma continuo bagliore verdastro quasi sovrannaturale.

La sostanza non ha alcuna delle proprietà attese della pietra filosofale, ma di certo incuriosisce ed impressiona il suo scopritore, che decide di chiamarla *fosforo*, dal greco 'portatore di luce', e di custodire gelosamente il segreto di come produrla. Brand però non si rende conto di aver scoperto per la prima volta un elemento nel senso moderno del termine. A parte una decina di metalli (quali l'oro, il ferro e lo stagno) e pochissimi non-metalli (quali zolfo, carbonio e arsenico), noti già dall'antichità, il fosforo è il primo vero e proprio elemento chimico scoperto in tempi moderni. Il momento è immortalato meravigliosamente dal pittore inglese Joseph Wright of Derby, nel celebre dipinto dal titolo *The Alchymist, in Search of the Philosopher's Stone, Discovers Phosphorus, and prays for the successful Conclusion of his operation, as was the custom of the Ancient Chymical Astrologers* (*Fig. 2*). Per quanto il titolo non sia tra i più concisi, illustra perfettamente questa pietra miliare della storia della scienza.

Uno degli aspetti più critici della disciplina alchemica era la necessità di mantenere notevole riserbo sulle proprie scoperte, o addirittura di mantenere completamente nascosto il proprio interesse in questo ambito (come fece ad esempio Isaac Newton), essenzialmente per due motivi. Prima di tutto il perseguimento delle arti alchemiche era condannato apertamente dalla Chiesa Cattolica fin dal 1317, quando Papa Giovanni XXII, con la decretale *Spondent pariter*, vieta le pratiche dell'alchimia metallurgica, cioè la falsificazione dei metalli a scopo fraudolento:

Alchimiae hic prohibentur, et puniuntur facientes et fieri procurantes. […] Spondent quas non exhibent divitias, pauperes alchimistae, pariter qui se sapientes existimant in foveam incidunt quam fecerunt. […] Hac animadversione percelli iubemus, ut ipsorum bona deferantur carceri, ipsique perpetuo sint infames.(5)
(Le alchimie sono qui proibite e coloro che le praticano o le fanno praticare sono puniti. […] Poveri alchimisti, promettono ricchezze che non potranno presentarsi, e similmente coloro che si ritengono sapienti nell'arte, cadranno nella fossa che loro stessi si sono scavati. […] Con questo decreto ordiniamo che i loro beni vengano confiscati e loro stessi bollati di infamia perpetua.)

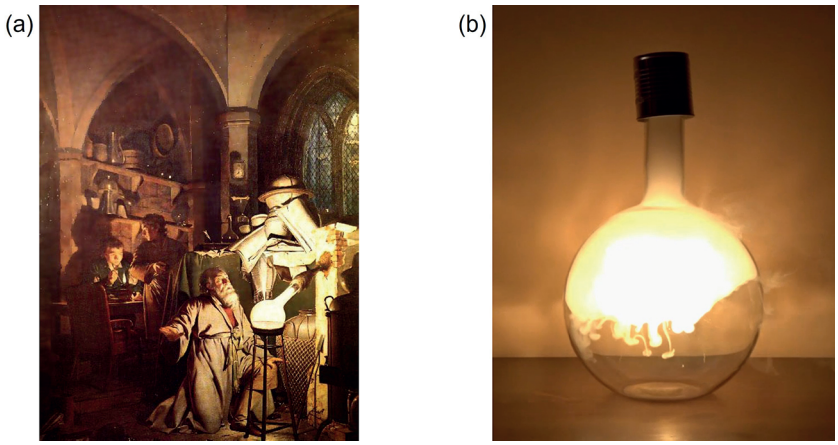


Fig. 2. La scoperta del fosforo, il primo elemento chimico moderno: (a) Hennig Brand, dipinto da Joseph Wright of Derby; (b) dimostrazione della combustione dell'elemento, che illustra la brillante luce bianca da essa emanata.

In generale, la capacità di trasmutare una specie in un'altra era considerata una violazione di una legge naturale, limite invalicabile dal punto di vista fisico, ma anche ontologico e teologico, essendo in qualche modo un'alterazione dell'equilibrio divino, e pertanto gli sforzi degli alchimisti sarebbero stati sicuramente vani (e fraudolenti in caso di successo), potendo produrre al massimo una imitazione di scarso valore dell'oggetto desiderato. Inoltre, la frequente associazione dell'alchimia all'occultismo, alle arti oscure e alla stregoneria non contribuiva certo a dipingere un ritratto positivo dei praticanti di questa disciplina agli occhi della Chiesa. La condanna delle arti alchemiche per limitare le frodi fu anche decretata a livello legale in vari

paesi, per esempio in Inghilterra con l'*Act against multiplication* promulgato da Enrico IV nel 1404:

> *None from hereafter shall use to multiply gold or silver, or use the craft of multiplication; and if any the same do, they incur the pain of felony.*

Inoltre, l'altra motivazione forte a mantenere segrete le proprie ricerche è legata alla natura dei fenomeni investigati: l'abilità di produrre materiali preziosi o un elisir di lunga vita avrebbe conferito enorme potere e ricchezza allo scopritore, il quale non avrebbe certo divulgato il proprio segreto gratuitamente ed a chiunque. Pertanto, era indispensabile utilizzare un linguaggio fortemente simbolico e codificato, non solo tramite espressioni e fraseggi oscuri e criptici, ma spesso anche tramite immagini allegoriche basate su animali, mostri o corpi celesti, in modo da proteggere le informazioni contenute nei testi e renderle inaccessibili ai non iniziati. Questa pratica rende estremamente difficile decifrare le reali informazioni contenute nei numerosissimi testi alchemici tramandati nei secoli, ed ancora oggi il significato di molti simboli ed illustrazioni è ancora assai dibattuto.

4. Il superamento dell'alchimia

Il primo passo verso il superamento dei canoni di misticismo e di segretezza dell'alchimia si deve al facoltoso filosofo naturale, fisico e inventore irlandese **Robert Boyle** (1627-1691). Boyle si appassiona fin da giovane alla ricerca scientifica, e al termine dei suoi studi, dopo la morte del padre, che gli lascia una consistente eredità, si dedica a tempo pieno ai propri studi scientifici non solo nell'ambito della fisica ma anche dell'alchimia.

Nel 1661 Boyle pubblica (in realtà dietro incoraggiamento da parte di alcuni amici, come si legge nella prefazione) un libro destinato a cambiare l'impostazione della scienza negli anni a venire, intitolata *The Sceptical Chymist*. L'opera è strutturata in forma di dialogo, moderato da un narratore, tra quattro personaggi: Temistio, che supporta il sistema aristotelico dei quattro elementi, Filopono, che sostiene la visione paracelsiana della iatrochimica basata su sale, zolfo e mercurio come elementi fondamentali, Eleuterio, un osservatore interessato, e Carneade, che rappresenta l'autore, non intento a supportare una spe-

cifica teoria, ma piuttosto a fare osservazioni e ragionamenti basati sulle evidenze sperimentali. Oltre al superamento della parola *alchimista*, sostituita forse per la prima volta dalla parola *chymist*, embrione dell'attuale *chimico*, aspetto sicuramente non marginale, Boyle utilizza l'aggettivo *scettico*, per sottolineare il fatto che lo scopo dell'opera non è tanto quello di proporre un nuovo sistema migliore, ma prevalentemente quello di evidenziare alcuni paradossi ed incongruenze sperimentali che necessariamente richiedono una revisione ed un perfezionamento dell'impianto teorico alla base della chimica.

Sebbene il testo non sia di facilissima lettura, Boyle qui ha tentato al meglio delle proprie capacità di invertire la tendenza mistico-filosofica degli alchimisti e di rendere il contenuto il più possibile accessibile a tutti. Prima di tutto sceglie di scrivere in inglese comune e non in latino o altre lingue dotte, evita accuratamente il simbolismo astrologico e mistico (che condanna apertamente), sottolinea l'importanza di sistematizzare una nomenclatura per le sostanze, ed inoltre cerca di esplicitare ovunque necessario tutti i dettagli sperimentali per consentire la riproduzione delle procedure.

> *For in such speculative enquiries, where the naked knowledge of the truth is the thing principally aim'd at, what does he teach me worth thanks that does not, if he can, make his notion intelligible to me, but by mystical termes, and ambiguous phrases darkens what he should clear up; and makes me add the trouble of guessing at the sence of what he equivocally expresses, to that of examining the truth of what he seems to deliver.*(6)

Inoltre, è importante notare che in una delle proposizioni di Boyle, compare una delle prime definizioni di elemento:

> *Propos. IV. It may likewise be granted, that those distinct substances, which concretes generally either afford or are made up of, may without very much inconvenience be call'd the elements or principles of them.*(7)

Il concetto di Boyle di elementi è ulteriormente chiarito così:

> *Those primitive and simple bodies of which the mixt ones are said to be composed, and into which they are ultimately resolved.*(8)

Sebbene la visione di Boyle fosse ancora sostanzialmente diversa dalla chimica dei giorni nostri, è importante riconoscergli l'introduzio-

ne di un approccio moderno e innovativo che ha avviato una profonda rivoluzione del pensiero chimico, spesso accomunata a quelle portate da Copernico nell'astronomia, da Vesalio nell'anatomia e ovviamente da Newton nella matematica e nella fisica, contribuendo a segnare il passaggio tra l'età oscura del Medioevo a quella della ragione e dell'Illuminismo.

5. Dall'aria ai diversi tipi di aria

Ormai nel pieno del XVIII secolo, sorprendentemente, la teoria dei quattro elementi è ancora fortemente radicata. I primi indizi dal punto di vista sperimentale che portarono al suo collasso furono raccolti da uno studio più attento del più inconsistente dei quattro: l'aria, o meglio, dei *diversi tipi di aria*.

Nel 1754 un giovane studente di medicina scozzese, **Joseph Black** (1728-1799) pubblica un interessante studio sulle proprietà di una sostanza allo stato gassoso prodotta dalla reazione degli acidi con materiali calcarei quale il marmo (carbonato di calcio) o la magnesia bianca (carbonato di magnesio). In questo trattato, intitolato *Experiments upon magnesia alba, quicklime and some other alcaline substances*, Black dà alla sostanza il nome di *aria fissa*, perché in qualche modo intrappolata nel solido, da cui si può liberare per contatto con un acido e che si può riassorbire in una soluzione alcalina.

> *To this I have given the name of fixed air, and perhaps very improperly; but I thought it better to use a word already familiar in philosophy, than to invent a new name, before we be more fully acquainted with the nature and proper ties of this substance, which will probably be the subject of my further inquiry.*(9)

Le proprietà di questo gas, oggi noto come anidride carbonica o diossido di carbonio, sono in effetti molto differenti dall'aria normale, ha una densità molto maggiore ed è totalmente incapace di supportare la combustione e la respirazione.

Analogamente, un'altra sostanza allo stato gassoso viene esaminata e descritta dettagliatamente nel 1766 da **Henry Cavendish** (1731-1810), uno dei più riservati e facoltosi scienziati di tutti i tempi. La produzione di questa aria, da metalli quali zinco e ferro per trattamento con un acido minerale, era nota già agli alchimisti, ma a Cavendish si

deve un attento studio delle sue proprietà, in particolare la sua bassissima densità e soprattutto l'infiammabilità:

> *I know of only three metallic substances, namely, zinc, iron and tin, that generate inflammable air by solution in acids. […] It has been observed by others, that, when a piece of lighted paper is applied to the mouth of a bottle containing a mixture of inflammable and common air, the air takes fire and goes off with an explosion. […] It appears from these experiments, that this air, like other inflammable substances, cannot burn without the assistance of common air.*(10)

Per questo motivo, Cavendish la battezza *aria infiammabile*, e ne studia in modo accurato e quantitativo la stechiometria della combustione e il prodotto che si genera:

> *It appeared, that when inflammable and common air are exploded in a proper proportion, almost all the inflammable air, and near one-fifth of the common air, lose their elasticity, and are condensed into dew. And by this experiment it appears that this dew is plain water.*(11)

È evidente l'attrito con la teoria dei quattro elementi: si tratta di un tipo di aria totalmente diverso da quella atmosferica, che richiede la presenza dell'aria normale per la sua combustione, libera fuoco e produce solo acqua pura. Anche questa sostanza, infatti, come il fosforo di Brand, si rivelerà essere un vero e proprio elemento, a cui pochi anni dopo verrà assegnato il nome *idrogeno*, dal greco 'generatore di acqua'.

Ma ben più tipi di aria stavano per venire alla luce, soprattutto grazie all'opera di uno dei più prolifici degli sperimentatori chimici dell'epoca: **Joseph Priestley** (1733-1804). Nonostante la sua formazione in lingue, teologia e filosofia, e la sua occupazione primaria come ministro della Chiesa ed educatore, si avvicina alla scienza sperimentale da autodidatta e con grande successo. Si dedica molto assiduamente alla preparazione e caratterizzazione di sostanze allo stato gassoso, per le quali affina o inventa le tecniche di raccolta (idropneumatica e idrargiropneumatica) usate ancora nei nostri giorni, e nella monumentale opera *Experiments and observations on different kinds of air* (1774-1777) illustra i risultati di una lunga serie di esperimenti sull'argomento. Sottoponendo diversi corpi minerali e organici all'azione del riscaldamento o degli acidi identifica ben nove diversi gas (tra cui l'ammoniaca, il diossido di zolfo e diversi ossidi di azoto) e ne descrive dettagliatamente le proprietà.

Il più importante dei gas isolati da Priestley, ai fini di questo resoconto, è senza dubbio quello ottenuto dal riscaldamento di una sostanza minerale nota come *calce rossa di mercurio*, impiegata in medicina per il trattamento delle malattie veneree. Nel suo esperimento più celebre, che risale al 1° agosto 1774, pone questo solido all'interno di una storta di vetro, lo riscalda dall'esterno concentrando la luce solare con una lente ed osserva che la sua decomposizione produce solo mercurio puro ed una sostanza allo stato gassoso. Priestley la raccoglie su acqua e, facendo molteplici prove, rimane molto affascinato dalle sue proprietà di questa nuova aria, che sembra essere una versione speciale e potenziata dell'aria atmosferica. Descrive, per esempio, la combustione più viva e brillante dei corpi combustibili esposti ad essa:

> *A bit of red hot wood crackled and burned with a prodigious rapidity, exhibiting an appearance something like that of iron glowing with a white heat, and throwing out sparks in all directions.*(12)

> *But what surprized me more than I can well express, was, that a candle burned in this air with a remarkably vigorous flame, […] I was utterly at a loss how to account for it.*(13)

Soprattutto, è profondamente colpito dal fatto che questo gas sia in grado di supportare anche la respirazione molto meglio dell'aria normale:

> *I procured a mouse, and put it into a glass vessel, containing two ounce measures of the air from mercurius calcinatus. Had it been common air, a full-grown mouse, as this was, would have lived in it about a quarter of an hour. In this air, however, my mouse lived a full half hour, […] and appeared not to have received any harm from the experiment.*(14)

> *I conclude that it [this air] was between four and five times as good as common air.*(15)

> *My reader will not wonder, that, after having ascertained the superior goodness of [this air], […] I should have the curiosity to taste it myself. I have gratified that curiosity, by breathing it, drawing it through a glass syphon. […] The feeling of it to my lungs was not sensibly different to that of common air; but I fancied that my breast felt peculiarly light and easy for some time afterwards. Who can tell but that, in time, this pure air may become a fashionable article in luxury. Hitherto, only two mice and myself have had the privilege of breathing it.*(16)

In realtà, il privilegio di respirare questa sostanza era invece comune a tutte le creature viventi, poiché tale gas, che pochi anni dopo verrà ribattezzato *ossigeno*, è presente nell'aria atmosferica ed è proprio il componente di essa che ha il ruolo chiave nella combustione e nella respirazione. Priestley però, non si rende conto di questo fatto e sceglie di chiamare questa sostanza *aria deflogisticata*. L'origine di questo nome deriva dalla teoria chimica in voga all'epoca per razionalizzare i fenomeni di combustione, nota come teoria del *flogisto*, nata nella seconda metà del Seicento ad opera di **Johann J. Becher** (1635-1682), e formalizzata successivamente da **Georg Ernst Stahl** (1659-1734). Secondo questa teoria, tutti i corpi combustibili contengono in parte una certa proporzione di una sostanza incorporea, incolore, inodore e invisibile, chiamata flogisto, che li rende capaci di bruciare, e si comporta come valuta di scambio nei processi di combustione. Il corpo che brucia cede il proprio flogisto all'aria circostante, la quale diventa *flogisticata*, cioè satura di flogisto ed incapace di accettarne altro, mentre il corpo si trasforma nel proprio residuo di combustione, per esempio la cenere, privo di flogisto. Priestley, convinto sostenitore di questa teoria, osservando che la nuova aria da lui isolata è in grado di accelerare ed amplificare la combustione dei corpi, la ritiene in grado di accettare una maggior quantità di flogisto rispetto all'aria normale, e pertanto la battezza *aria deflogisticata*.

Se avesse fatto qualche ulteriore piccolo passo avanti nella razionalizzazione dei suoi risultati, spogliandosi di questa teoria, Priestley sarebbe potuto diventare il fautore di una vera e propria rivoluzione della chimica. Rivoluzione che si è compiuta comunque entro pochi anni, ma ad opera di uno scienziato francese.

6. Una rivoluzione chimica

Il 26 Agosto 1743 nasce a Parigi in una famiglia nobile **Antoine-Laurent de Lavoisier** (1743-1794), riceve un'eccellente educazione, si laurea in legge e diviene uno degli amministratori della *Ferme générale*, l'associazione di riscossione delle imposte sotto Luigi XV. Ma la sua vera passione era la scienza applicata, a cui si entusiasma già durante i primi studi e che diventa la sua occupazione primaria. Approfittando dei fondi e del tempo libero garantitigli dal suo ruolo come *fermier*, infatti, Lavoisier attrezza un laboratorio privato estremamente ben equipaggiato e si dedica con assiduità a numerosi progetti scientifici,

prevalentemente a beneficio del paese e della società, tra cui l'illuminazione a gas di Parigi, alcuni studi geologici e il miglioramento della produzione della polvere da sparo per le Polveriere Reali.

Nel 1771 sposa Anne-Marie Pierrette Paulze, che lo assiste in laboratorio contribuendo ad alcuni degli esperimenti, disegnando abilmente le illustrazioni per le pubblicazioni del marito (grazie alle quali oggi possiamo vedere l'aspetto di molti degli apparati sperimentali usati), e traducendo in francese i lavori pubblicati da colleghi scienziati in inglese, lingua che Lavoisier non conosceva. È così che Lavoisier entra in contatto con il lavoro degli sperimentatori quali Black, Cavendish, e soprattutto Priestley, a proposito dei quali commenta:

> *L'importanza dell'argomento mi ha indotto a riprendere tutto questo lavoro, che mi è sembrato in grado di provocare una rivoluzione in fisica e in chimica. Ho creduto di dover considerare tutto ciò che è stato fatto prima di me solo come indicazioni; mi sono proposto di ripetere tutto con nuove precauzioni al fine di legare ciò che conosciamo […] e formare così una teoria.*(17)

La mentalità da contabile, abituato a incolonnare numeri e far quadrare i conti, accoppiata ad un grande talento e meticolosità dal punto di vista sperimentale, rendono Lavoisier la figura ideale per attuare un radicale ammodernamento della visione chimica della materia. Lavoisier era ossessionato dalla necessità di riportare in maniera estremamente accurata le masse e le misure dei componenti e dei materiali impiegati e ottenuti in ciascun esperimento, analizzando in dettaglio il fato di ciascun elemento durante il processo (*Fig. 3*).

Détail des principes conſtituans des materiaux de la fermentation.

liv.	onc.	gr.	grains.			liv.	onc.	gr.	grains.
407	3	6	44	d'eau compoſées de	Hydrogène....	61	1	2	71,40
					Oxygène.....346		2	3	44,60
100 l. de ſucre compoſées de					Hydrogène....	8	»	»	»
					Oxygène.....	64	»	»	»
					Carbone.....	28	»	»	»
liv.	onc.	gr.	gr.						
2	12	1	28	de levure ſeche compoſées de	Carbone.....	»	12	4	59,00
					Azote.....	»	»	5	2,94
					Hydrogène....	»	4	5	9,30
					Oxygène.....	1	10	2	28,76
					TOTAL.....510		»	»	»

Fig. 3. Esempio di analisi dei materiali impiegati da Lavoisier in un esperimento sulla fermentazione dello zucchero.(18)

Con questo approccio analitico, Lavoisier evidenzia e studia alcune importanti incongruenze delle teorie chimiche in vigore, soprattutto quella del flogisto. Quest'ultima, infatti, nonostante fosse di facile comprensione ed attraente dal punto di vista fenomenologico (è facile concepire che la combustione, accompagnata da rilascio di calore, luce e fuoco, sia una *perdita* di qualcosa), non mancava di causare dei paradossi o delle situazioni di difficile giustificazione. Uno dei più discussi è il fatto che, mentre la combustione di materiali come il legno e la carta produce una cenere che ha massa minore, consistente con la perdita di flogisto, sostanze come i metalli, quando bruciano, producono una cenere, detta all'epoca *calce* del metallo, che ha massa maggiore, difficilmente giustificabile in questo contesto. Rivisitando accuratamente le esperienze pubblicate ed aggiungendone di nuove, Lavoisier identifica l'aria deflogisticata di Priestley come costituente attivo dell'aria atmosferica, con un ruolo cruciale nei processi di combustione: quando un corpo brucia non cede flogisto all'aria, ma acquista qualcosa che è contenuto nell'aria, cioè il gas scoperto da Priestley. Fu Lavoisier ad assegnare a questo gas il nome *ossigeno*, dal greco 'generatore di acidi', perché erroneamente riteneva che tutti gli acidi lo contenessero. Il paradosso delle differenze di peso è quindi semplicemente risolto, considerando che i prodotti di combustione dei metalli (detti *ossidi*) contengono ossigeno e hanno quindi massa maggiore, e questo vale anche per la combustione dei prodotti organici, se si adotta la precauzione di raccogliere e pesare accuratamente i prodotti gassosi (acqua e diossido di carbonio) che si formano.

> *Una volta ammesso questo principio [l'ossigeno], le principali difficoltà in chimica sono sembrate svanire e disperdersi e tutti i fenomeni sono spiegati con una semplicità sorprendente. Ma se tutto si spiega in chimica in maniera soddisfacente senza il soccorso del flogisto, ne consegue che è infinitamente probabile che questo principio non esista […] ed è in effetti nei principi della buona logica non moltiplicare gli enti senza necessità.*(19)

Con una sola brillante intuizione, che ha richiesto decine e decine di anni di sperimentazione da parte di moltissimi scienziati, Lavoisier assesta il colpo fatale sia alla teoria dei quattro elementi che a quella del flogisto. L'aria è una miscela di azoto ed ossigeno; l'acqua è un composto, derivato dalla combinazione chimica di idrogeno ed ossigeno; la terra, in senso generale, è una miscela estremamente ete-

rogenea e complessa di composti tra cui ossidi, carbonati, solfati di vari metalli (e tra questi composti moltissimi contengono ossigeno); e il fuoco non è altro che un effetto di liberazione di energia, luce e calore dovuto ad una reazione chimica di combustione, quasi sempre con l'ossigeno.

Nel 1778 Lavoisier pubblica le proprie teorie in un testo diventato una pietra miliare della chimica moderna: il *Traité élémentaire de chimie*. L'opera, concepita come un vero e proprio corso sui fondamenti della chimica, presenta una nuova e comprensiva teoria che ha costituito la base di questa scienza fino ai nostri giorni, illustra chiaramente il ruolo dell'ossigeno nei processi di combustione e respirazione, introduce la legge della conservazione della massa e i principi della stechiometria, ed inizia una riforma sistematica della nomenclatura chimica (oltre a *ossigeno*, anche nomi quali *idrogeno* e *azoto* sono invenzione di Lavoisier).

> *We must trust to nothing but facts: These are presented to us by Nature, and cannot deceive. We ought, in every instance, to submit our reasoning to the test of experiment, and never to search for truth but by the natural road of experiment and observation.*(20)

È importante notare che nel *Traité* viene anche riportata la prima definizione pratica di elemento chimico, inteso come un'entità o specie che non può essere ulteriormente decomposta in elementi più semplici tramite mezzi chimici. Lavoisier stila inoltre una prima lista di elementi noti all'epoca (*Fig. 4*), (21) in cui compaiono già molti dei nomi moderni. In essa ci sono ancora delle inesattezze, quali ad esempio *luce* e *calore*, considerati ancora elementi materiali, oppure sostanze che verranno ulteriormente decomposte nei loro veri elementi soltanto in seguito, quali *calce*, *barite* e *allumina*.

Con notevole spirito critico, Lavoisier aggiunge anche che esistono alcune sostanze come la soda o la potassa che non sono ancora state mai scomposte in corpi più semplici ma non vengono incluse nella tabella perché a suo giudizio sono senza dubbio costituite da più di un corpo semplice.

> *The fixed alkalies, potash and soda, are omitted in the foregoing table, because, they are evidently compound substances, though we are ignorant as yet what are the elements they are composed of.* (22)



TABLEAU DES SUBSTANCES SIMPLES.

	Noms nouveaux.	Noms anciens correſpondans.
Subſtances ſimples qui appartiennent aux trois règnes & qu'on peut regarder comme les élémens des corps.	Lumière	Lumière.
	Calorique	Chaleur. Principe de la chaleur. Fluide igné.
		Feu. Matière du feu & de la chaleur.
	Oxygène	Air déphlogiſtiqué. Air empiréal. Air vital. Baſe de l'air vital.
	Azote	Gaz phlogiſtiqué. Mofete. Baſe de la mofete.
	Hydrogène	Gaz inflammable. Baſe du gaz inflammable.
Subſtances ſimples non métalliques oxidables & acidifiables.	Soufre	Soufre.
	Phoſphore	Phoſphore.
	Carbone	Charbon pur.
	Radical muriatique	Inconnu.
	Radical fluorique	Inconnu.
	Radical boracique	Inconnu.
Subſtances ſimples métalliques oxidables & acidifiables.	Antimoine	Antimoine.
	Argent	Argent.
	Arſenic	Arſenic.
	Biſmuth	Biſmuth.
	Cobolt	Cobolt.
	Cuivre	Cuivre.
	Etain	Etain.
	Fer	Fer.
	Manganèſe	Manganèſe.
	Mercure	Mercure.
	Molybdène	Molybdène.
	Nickel	Nickel.
	Or	Or.
	Platine	Platine.
	Plomb	Plomb.
	Tungſtène	Tungſtène.
	Zinc	Zinc.
Subſtances ſimples ſalifiables terreuſes.	Chaux	Terre calcaire, chaux.
	Magnéſie	Magnéſie, baſe du ſel d'Epſom.
	Baryte	Barote, terre peſante.
	Alumine	Argile, terre de l'alun, baſe de l'alun.
	Silice	Terre ſiliceuſe, terre vitrifiable.

Fig. 4. Tabella delle sostanze semplici (elementi) del *Traitè* di Lavoisier.

Sfortunatamente, la brillante carriera di Lavoisier viene interrotta in modo drastico. A causa del suo coinvolgimento con la *Ferme général* come esattore, viene arrestato con l'accusa di appropriazione indebita e condannato a morte dal tribunale rivoluzionario come nemico del popolo. L'8 maggio 1794, a soli 51 anni, Lavoisier viene ghigliottinato, e il matematico Lagrange, suo caro amico, commenta: 'Ci hanno messo un istante a tagliare quella testa, la Francia non ne vedrà una uguale in un secolo'.

7. A CACCIA DI NUOVI ELEMENTI: ELETTROLISI E SPETTROSCOPIA

L'eredità di Lavoisier è però indirettamente una sfida a tutti i chimici del mondo. Compresa l'importanza e l'ubiquità dell'ossigeno nei vari minerali e composti noti, era possibile che riuscendo a strapparlo via da quelle sostanze si sarebbero potuti identificare numerosissimi nuovi elementi. E così fu. Nel breve periodo tra il 1789 e il 1804, videro la luce ben 15 elementi: *zirconio*, *titanio*, *tellurio*, *osmio*, *berillio*, *ittrio*, *vanadio*, *niobio*, *cromo*, *iridio*, *tantalio*, *uranio*, *cerio*, *palladio* e *rodio*.

Un singolare slancio alla caccia degli elementi ebbe origine sulle rive del lago di Como, dove nacque e visse il chimico e fisico **Alessandro Volta** (1745-1827). La sua più famosa invenzione, detta appunto *pila di Volta*, costituita da coppie di dischetti di rame e zinco separati da feltro imbevuto di acqua salata divenne la prima fonte portatile, continua ed economica di energia elettrica. Prima di Volta ci si doveva affidare alle macchine elettrostatiche, in grado di erogare solo poca energia, oppure ai fulmini, troppo imprevedibili e pericolosi.

Per quanto la disponibilità di energia elettrica tramite la pila fu sensazionale nello studio dell'elettromagnetismo e della fisica, il primo a coglierne le eccezionali implicazioni anche dal punto di vista chimico fu **Humphry Davy** (1778-1829). Nato in un piccolo villaggio della Cornovaglia, iniziò la sua carriera a Bristol e, dopo una serie di importanti studi sugli ossidi di azoto, fu invitato alla Royal Institution di Londra. Qui iniziò a lavorare sull'elettrochimica, sulle orme di Volta, tentando di utilizzare questa nuova fonte di energia elettrica per scomporre ulteriormente sostanze che non erano ancora mai state decomposte con mezzi chimici e fisici di alcun tipo. Nel 1807 riuscì ad ottenere un nuovo metallo per decomposizione elettrochimica, detta poi *elettrolisi*, della potassa fusa. Questo metallo, che chiamò *potassio*, aveva delle caratteristiche estremamente particolari: era leggero, si poteva tagliare facilmente con un coltello, perdeva la sua lucentezza molto rapidamente a contatto con l'aria ed era estremamente reattivo nei confronti dell'acqua, a contatto con la quale esplodeva in modo violento con una stupefacente fiamma color lavanda.

> *In the first attempts that I made on the decomposition of the fixed alkalies, I acted upon aqueous solutions of potash and soda, saturated at common temperatures, by the highest electrical power I could command, and which was produced by a combination of Voltaic batteries belonging to the Royal Institution […] but, in these cases, though there was a high*

intensity of action, the water of the solutions alone was affected, and hydrogen and oxygen disengaged with the production of much heat and violent effervescence. The presence of water appearing thus to prevent any decomposition, I used potash in igneous fusion. […] Under these circumstances a vivid action was soon observed to take place. […] small globules having a high metallic lustre, and being precisely similar in visible characters to quicksilver, appeared, some of which burnt with explosion and bright flame. […] When it is thrown upon water, or when it is brought into contact with a drop of water at common temperatures, it decomposes with great violence, an instantaneous explosion is produced with a brilliant flame, and a solution of pure potash is the result.(23)

Questo e molti altri esperimenti spettacolari, che Davy eseguiva regolarmente di fronte alla nobiltà londinese nel teatro della Royal Institution, contribuirono a renderlo un personaggio estremamente popolare. Ma al di là della teatralità delle sue dimostrazioni pubbliche, la rilevanza scientifica dei suoi risultati è notevolissima: da quel momento, l'elettrolisi divenne una delle più potenti tecniche di isolamento di nuovi elementi. Nello stesso anno Davy isolò anche il *sodio* (dalla soda) e l'anno seguente altri cinque elementi: *magnesio*, *calcio*, *stronzio*, *bario* e *boro*. Diversi altri metalli negli anni successivi vennero scoperti con la medesima metodologia, ed anche oggi l'elettrolisi è alla base di numerosi processi estrattivi dei metalli dai loro minerali.

La colorazione violetta tipica della combustione dei lapilli di potassio metallico non era particolarmente sorprendente, perché la maggior parte dei composti di quell'elemento impartiscono alla luce emessa da una fiamma una colorazione simile quando vengono riscaldati. In realtà, il fatto che alcune sostanze, in virtù degli elementi in esse contenuti, conferissero colori caratteristici alla fiamma era già noto dai tempi degli alchimisti, sfruttato sia in pirotecnica sia in chimica analitica, nei cosiddetti *saggi alla fiamma*. Tuttavia, alcuni elementi danno colorazioni molto simili, mentre altri non conferiscono colorazioni notevoli e il fenomeno non era mai stato studiato in modo sistematico e quantitativo.

Nel 1859, due fisici dell'università di Heidelberg in Germania, **Gustav Kirchhoff** (1824-1887) e **Robert W. E. Bunsen** (1811-1899), sviluppano una tecnica analitica destinata a rivoluzionare diversi settori scientifici, dall'astronomia alla fisica subatomica. Con l'intento di decomporre in uno spettro la luce emessa da campioni di varie sostanze esposti alla fiamma di un bruciatore, assemblano un primo rudimentale modello di uno strumento che verrà poi chiamato *spettroscopio*. Oltre che da tale bruciatore (proprio quello ideato e sviluppato da Bunsen in

uso ancora oggi nei laboratori), lo strumento era costituito da un prisma per scomporre la luce e da un oculare per l'osservazione.

> *It is well known that certain substances possess the property of imparting definite colours to flames in which they are heated. When the coloured light thus produced is analysed by a prism, spectra exhibiting differently coloured bands or lines of light are seen. Upon the occurrence of these lines of light an entirely new method of qualitative chemical analysis can be based – a method which greatly enlarges the scope of chemical reactions, and points to the solution of problems hitherto unapproachable.*(24)

Studiando gli spettri ottenuti da sostanze diverse, Kirchhoff e Bunsen osservano che non si tratta di spettri continui, come osservato per esempio per la luce solare già dai tempi di Newton, ma di *spettri a righe*, costituiti da linee corrispondenti a specifiche frequenze ben definite. Inoltre, dimostrano sperimentalmente che ogni elemento noto dà origine ad una precisa ed univoca serie di linee, che quindi può essere usata come un codice a barre o un'impronta digitale per confermare la presenza di un dato elemento in un campione.

Ma quella che è forse la più importante implicazione di questa tecnica è che facilitò l'identificazione di potenziali nuovi elementi anche ancor prima di averli isolati: infatti, se un campione fornisce uno spettro con una serie di righe completamente diversa da quelle degli elementi noti, si tratta di una chiara indicazione della presenza di un elemento sconosciuto. Proprio in questo modo i due fisici identificano due nuovi elementi da campioni concentrati di acque minerali: il *cesio* nel 1860 e il *rubidio* l'anno successivo. È interessante notare che entrambi questi elementi quando vengono riscaldati emettono una luce violetta praticamente indistinguibile ad occhio nudo da quella del potassio, ma generano spettri completamente diversi che ne consentono la distinzione. Negli anni seguenti altri scienziati facendo uso della medesima tecnica identificano altri elementi, tra cui il *tallio*, l'*indio* e perfino un elemento non ancora mai individuato sul nostro pianeta, l'*elio*, analizzando con uno spettroscopio la luce del sole.

8. Mendeleev e l'ordine degli elementi

Con l'avvento di queste ed altre nuove potentissime tecniche per l'isolamento e per l'identificazione di ulteriori elementi, il numero di

mattoncini chimici elementari che prendono parte alla composizione della materia cresceva anno dopo anno ad un ritmo sorprendente. Nella seconda metà del XIX secolo gli elementi noti sono 63 ed inizia a prendere forma il sospetto che questa ricerca potesse non avere mai fine, cioè che il numero di elementi potesse essere addirittura illimitato. L'attenzione dei chimici si rivolge quindi, ancor più che alla scoperta, soprattutto alla classificazione degli elementi, iniziando a notare delle somiglianze tra le loro proprietà e comportamenti. Per esempio, **Johann W. Döbereiner** (1780-1849) raggruppa elementi con proprietà simili in *triadi* e scopre un curioso legame matematico tra le masse atomiche dei costituenti di ciascuna, mentre **John A. R. Newlands** (1837-1898) identifica degli andamenti nelle proprietà degli elementi ordinati in base alla massa atomica che sembrano ripetersi ogni otto elementi, nella cosiddetta *legge delle ottave*, che però non viene ben recepita dalla comunità scientifica. Ma l'individuazione di un ordine supremo non tardò ad arrivare.

Da umili origini, ultimo di 17 fratelli, solo 14 dei quali vissero abbastanza a lungo da ricevere il Battesimo, nasce **Dmitri Ivanovic Mendeleev** (1834-1907) in un villaggio nei pressi di Tobolsk, nel mezzo della Siberia. La sua infanzia è molto travagliata, il padre a causa della progressiva cecità perde il proprio lavoro come insegnante e la madre, per provvedere ai bisogni della famiglia, riavvia una vecchia fabbrica di vetro abbandonata di proprietà dei suoi genitori, che però viene distrutta pochi anni dopo a causa di un incendio. Nel frattempo, Mendeleev inizia i suoi studi presso un ginnasio locale, al termine dei quali la madre si rende conto del grande potenziale del giovane Dmitri e i due affrontano un viaggio estenuante per raggiungere Mosca e far proseguire gli studi al ragazzo. All'Università di Mosca la sua domanda viene respinta e i due proseguono verso San Pietroburgo dove invece Mendeleev viene accolto come studente. La madre si ammalò di tubercolosi e morì poco dopo, mentre Mendeleev portò a termine i propri studi con successo e divenne insegnante di liceo come il padre.

Nel 1865 a Mendeleev viene offerta una posizione come assistente professore presso l'Università di San Pietroburgo, con l'incarico di tenere un corso di chimica generale. Non avendo a disposizione un testo introduttivo di chimica in russo, che fosse completo e aggiornato con le teorie e le scoperte più recenti, prende la decisione di scriverne uno, probabilmente anche con l'intento di integrare un salario non particolarmente generoso. Concorda con un editore locale di produrre

un'opera in due volumi, intitolata *Principi di Chimica*, il cui primo volume viene completato nel 1868. In esso, era stata coperta dettagliatamente la chimica di otto elementi: idrogeno, ossigeno, carbonio, azoto e gli alogeni (fluoro, cloro, bromo e iodio). Con l'intento di organizzare meglio il secondo volume, Mendeleev si appresta a cercare un ordine logico per proseguire in maniera più sistematica la trattazione. Come accennato in precedenza, erano stati fatti diversi tentativi di organizzare razionalmente gli elementi in base alle loro proprietà, ma questo approccio inevitabilmente è limitato da un aspetto qualitativo o soggettivo. Un parametro invece oggettivo che consentiva di ordinare gli elementi in modo razionale e quantitativo era la massa atomica, concetto introdotto e sviluppato da **Jöns Jacob Berzelius** (1779-1848) e sviluppato grazie al contributo di **Stanislao Cannizzaro** (1826-1910). Quest'ultimo fu una delle figure più influenti nella formazione scientifica di Mendeleev, il quale lo incontrò anche personalmente al primo grande congresso dei chimici tenutosi a Karlsruhe nel 1860. Sull'importanza dell'ordinare gli elementi secondo la massa atomica come parametro quantitativo Mendeleev scrive:

> *Naturally, where it is impossible to make measurements one is involuntarily obliged to limit oneself to approximation or comparison, founded on apparent signs which are not distinct and are void of exactitude. But in the elements there is one accurately measurable property, which is subject to no doubt – namely, that property which is expressed in their atomic weights.*(25)

L'idea fondamentale di Mendeleev era quella di cercare di combinare in modo unitario i due criteri, ovvero l'ordine di massa atomica e il raggruppamento di proprietà chimiche simili. Si dice, anche se potrebbe essere soltanto una leggenda, che a questo scopo portasse sempre con sé un mazzo di carte da gioco in cui aveva trascritto le proprietà e la massa atomica di ognuno dei 63 elementi noti su ciascuna carta, allo scopo di provare a distribuirle e riarrangiarle in vari modi. Il concetto è simile ad una variante del gioco del solitario, in cui lo scopo è quello di riuscire a disporre tutte le carte in ordine di seme orizzontalmente e di valore verticalmente. Bisogna sottolineare che questa ricerca era resa molto più complessa rispetto ad una classica partita al solitario, per due motivi: prima di tutto, solo 63 elementi erano noti all'epoca, e inoltre, alcuni dei valori delle masse atomiche erano errati perché determinati sperimentalmente con tecniche non sufficientemen-

te precise. Perciò, volendo mantenere la similitudine del solitario, è come se Mendeleev stesse giocando con un mazzo incompleto e contenente alcune carte con gravi errori di stampa.

Ordinando gli elementi per massa atomica crescente Mendeleev nota però dei pattern ripetitivi nelle proprietà chimiche e cerca di distribuirli su righe e colonne in modo da avvicinare quelli più simili. Dopo lunghi e infruttuosi tentativi, il 17 febbraio 1869, al termine di uno sforzo continuo durato praticamente tre giorni e due notti, Mendeleev finalmente produce una prima bozza di una tabella in cui ogni elemento sembrava avere una collocazione adeguata (*Fig. 5a*). Scendendo verticalmente in ciascuna colonna, detta *periodo*, la massa atomica aumenta, mentre orizzontalmente su ciascuna riga, detta *gruppo*, sono ordinati elementi con caratteristiche simili come le proprietà fisiche o i rapporti di combinazione con l'ossigeno o l'idrogeno.

In alcuni casi, pur di non violare il raggruppamento delle proprietà simili in righe, Mendeleev si trova costretto ad invertire l'ordine di massa atomica (è il caso, per esempio, di tellurio e iodio). Questo in realtà non è dovuto ad errate determinazioni delle masse, ma al fatto che l'ordine corretto non è propriamente quello di massa atomica ma quello di numero atomico, cioè il numero di protoni nel nucleo dell'atomo, come verrà dimostrato da **Henry G. J. Moseley** (1887-1915) solo nel 1913. Fiducioso del fatto che l'ordine da lui stabilito fosse veramente una legge universale, definisce la sua scoperta *legge periodica*:

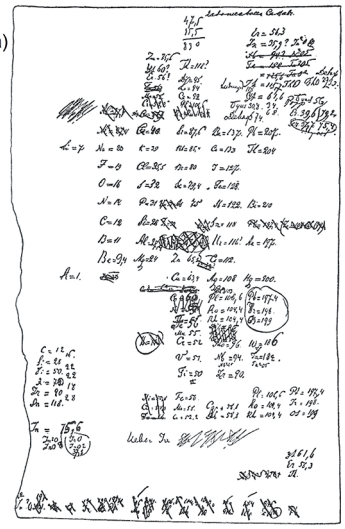
> *It is most natural to seek for a dependence between the properties and analogies of the elements on the one hand and their atomic weights on the other. This is the fundamental idea which leads to arranging all the elements according to their atomic weights. […] If all the elements be arranged in the order of their atomic weights, a periodic repetition of properties is obtained. This is expressed by the law of periodicity: the properties of the elements, as well as the forms and properties of their compounds, are in periodic dependence or, expressing ourselves algebraically, form a periodic function of the atomic weights of the elements.*(26)

Mendeleev fa stampare questa prima versione (*Fig. 5b*) e la distribuisce ai più famosi chimici europei e russi per rendere nota la scoperta. Successivamente, una versione revisionata e con qualche piccola correzione viene pubblicata nel 1871 (*Fig. 5c*) dove, per comodità grafica, la tavola è ruotata di 90°, con i periodi disposti in orizzontale e i gruppi in verticale, e sono evidenziate anche le stechiometrie di combinazione

degli elementi con idrogeno e ossigeno. Graficamente questa versione assomiglia già molto alla tavola periodica moderna. Non solo la tavola così concepita sembra raccogliere ordinatamente tutti gli elementi noti, ma addirittura Mendeleev ha l'audacia di lasciare alcuni spazi vuoti dove a suo parere dovrebbero comparire alcuni elementi non ancora scoperti:

> *In this manner it is possible to foretell the properties of still unknown elements. For instance, in the position IV, 5 – that is, in the IV*th *group and 5*th *series – an element is still wanting. These unknown elements may be named after the preceding known element of the same group, by adding to the first syllable the prefix eka, which means one in Sanskrit.*(27)

(a)



(b)

ОПЫТЪ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВЪ.

ОСНОВАННОЙ НА ИХЪ АТОМНОМЪ ВѢСѢ И ХИМИЧЕСКОМЪ СХОДСТВѢ.

			Ti = 50	Zr = 90	? = 180.	
			V = 51	Nb = 94	Ta = 182.	
			Cr = 52	Mo = 96	W = 186.	
			Mn = 55	Rh = 104,4	Pt = 197,1.	
			Fe = 56	Ru = 104,4	Ir = 198.	
			Ni = Co = 59	Pl = 106,6	Os = 199.	
H = 1			Cu = 63,4	Ag = 108	Hg = 200.	
	Be = 9,4	Mg = 24	Zn = 65,2	Cd = 112		
	B = 11	Al = 27,4	? = 68	Ur = 116	Au = 197?	
	C = 12	Si = 28	? = 70	Sn = 118		
	N = 14	P = 31	As = 75	Sb = 122	Bi = 210?	
	O = 16	S = 32	Se = 79,4	Te = 128?		
	F = 19	Cl = 35,6	Br = 80	I = 127		
Li = 7	Na = 23	K = 39	Rb = 85,4	Cs = 133	Tl = 204.	
		Ca = 40	Sr = 87,6	Ba = 137	Pb = 207.	
		? = 45	Ce = 92			
		?Er = 56	La = 94			
		?Yt = 60	Di = 95			
		?In = 75,6	Th = 118?			

Д. Менделѣевъ

(c)

Reihen	Gruppe I. — R^1O	Gruppe II. — RO	Gruppe III. — R^2O^3	Gruppe IV. RH^4 RO^2	Gruppe V. RH^3 R^2O^5	Gruppe VI. RH^2 RO^3	Gruppe VII. RH R^2O^7	Gruppe VIII. — RO^4
1	H=1							
2	Li=7	Be=9,4	B=11	C=12	N=14	O=16	F=19	
3	Na=23	Mg=24	Al=27,3	Si=28	P=31	S=32	Cl=35,5	
4	K=39	Ca=40	—=44	Ti=48	V=51	Cr=52	Mn=55	Fe=56, Co=59, Ni=59, Cu=63.
5	(Cu=63)	Zn=65	—=68	—=72	As=75	Se=78	Br=80	
6	Rb=86	Sr=87	?Yt=88	Zr=90	Nb=94	Mo=96	—=100	Ru=104, Rh=104, Pd=106, Ag=108.
7	(Ag=108)	Cd=112	In=113	Sn=118	Sb=122	Te=125	J=127	
8	Cs=133	Ba=137	?Di=138	?Ce=140	—	—	—	— — — —
9	(—)	—	—	—	—	—	—	
10	—	—	?Er=178	?La=180	Ta=182	W=184	—	Os=195, Ir=197, Pt=198, Au=199.
11	(Au=199)	Hg=200	Tl=204	Pb=207	Bi=208	—	—	
12	—	—	—	Th=231	—	U=240	—	— — — —

Fig. 5. Lo sviluppo della prima tavola periodica di Mendeleev: (a) bozza originale del 1869;(28) (b) prima versione stampata nello stesso anno; (c) versione del 1871.

Specificamente, nella tavola del 1871, si osservano quattro spazi vuoti, che verranno riempiti negli anni a venire:

- eka-boro (massa prevista: 44): *scandio* (massa reale: 44.9), scoperto nel 1879;
- eka-alluminio (massa prevista: 68): *gallio* (massa reale: 69.7), scoperto nel 1875;
- eka-silicio (massa prevista: 72): *germanio* (massa reale: 72.6), scoperto nel 1886;
- eka-manganese (massa prevista: 100): *tecnezio* (massa reale: 98, instabile), scoperto nel 1937.

È proprio la correttezza di queste previsioni che contribuisce alla grandiosa fama di Mendeleev rispetto a tutti gli altri contemporanei e predecessori che avevano tentato di ordinare e raggruppare gli elementi secondo criteri simili: Mendeleev assurge al ruolo di profeta della chimica grazie alle capacità divinatorie della sua legge periodica. È doveroso menzionare che anche il tedesco **Lothar Meyer** (1830-1895) era giunto indipendentemente e contemporaneamente ad una tavola periodica molto simile a quella di Mendeleev, anche evidenziando elementi mancanti, però senza sviluppare previsioni dettagliate. La sua prima versione parziale viene pubblicata nel 1864, ma quella completa comprendente tutti gli elementi noti risale soltanto al 1870, dando così la priorità della scoperta a Mendeleev (che Meyer stesso riconobbe). I due condivideranno la medaglia Davy della Royal Society del 1882, con la motivazione '*for their discovery of the periodic relations of the atomic weights*'.

Una scoperta che sembrò mettere in crisi il sistema universale di Mendeleev viene riportata nel 1894 dai fisici **Lord John W. Rayleigh** (1842-1919) e **William Ramsay** (1852-1916), che, studiando la composizione e la separazione dell'aria individuano un nuovo elemento gassoso completamente inerte, che chiamano *argon*. Mendeleev all'inizio è stupito da questa scoperta, al punto di non ritenerla nemmeno del tutto valida, visto che questo elemento sembrava essere completamente inerte dal punto di vista chimico e non sembrava trovare alcuna collocazione nella tavola. Tuttavia, nel 1898, studiando accuratamente il frazionamento dell'aria liquefatta, Ramsay scopre altri tre gas inerti in piccola quantità (*neon*, *cripton* e *xenon*). Fu subito chiaro, determinandone le masse atomiche, che questi gas andavano a costituire un ulteriore nuovo gruppo di elementi nella tavola di Mendeleev, cioè una colonna aggiuntiva perfettamente inserita nel pattern delle masse

atomiche, nella quale si trovano raggruppati elementi allo stato gassoso con reattività chimica pressoché nulla. Ancora una volta la tabella di Mendeleev si è dimostrata in grado non solo di resistere alle nuove scoperte, ma perfino di assorbirle diventando uno strumento sempre più accurato.

> *When, in 1871, I described [to the Russian Chemical Society] the properties, clearly defined by the periodic law, which such elements ought to possess, I never hoped that I should live to mention their discovery to the Chemical Society of Great Britain as a confirmation of the exactitude and generality of the periodic law. Now that I had the happiness of doing so, I unhesitatingly say that although greatly enlarging our vision, even now the periodic law needs further improvements in order that it may become a trustworthy instrument in further discoveries.*(29)

E certamente le scoperte compiute nei decenni successivi, dalla struttura dell'atomo, alla fisica quantistica, alla radioattività, fino agli elementi artificiali creati negli acceleratori di particelle, dimostrano a gran voce la correttezza di questa affermazione. Tuttora la tavola periodica che vediamo stampata all'interno della copertina dei testi di chimica o appesa in tutti i laboratori scientifici (*Fig. 6*), è un prezioso e affidabile strumento che guida la comprensione e la razionalizzazione di fenomeni chimici di ogni genere. Oltre al suo valore scientifico e tecnologico, rappresentando una evoluzione del pensiero umano durata millenni, la tavola rappresenta anche la più raffinata e concisa risposta all'innato desiderio filosofico ed esistenziale di capire e sistematizzare la realtà che ci circonda.

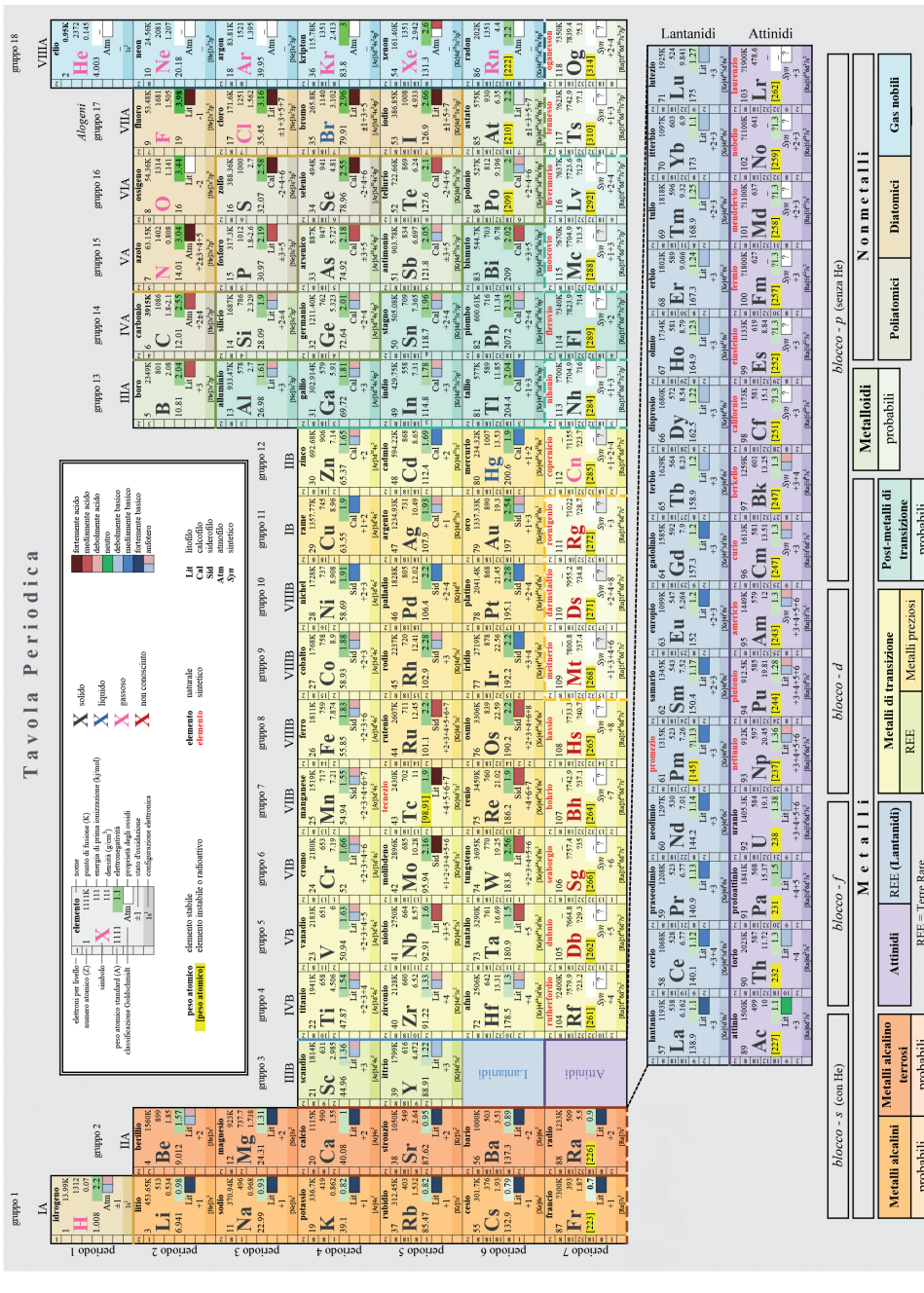


Fig. 6. La tavola periodica moderna, in cui il settimo periodo è stato completato con il riconoscimento della scoperta degli elementi 117 e 118, nominati *tennesso* e *oganesson*.(30)

BIBLIOGRAFIA

(1) Empedocle, frammento B100, riportato in: W. E. Leonard, The fragments of Empedocles, *The Monist* **1907**, *17*, 451-474.
(2) D. J. Furley, Empedocles and the clepsydra, *J. Hellenic Studies* **1957**, *77*, 31-34.
(3) Aristotele, On generation and corruption, II 3.
(4) S. Mahdihassan, Alchemy, Chinese versus Greek, an etymological approach: a rejoinder. *Am. J. Chin. Med.* **1988**, *16*, 83-86.
(5) Corpus iuris canonici, editio lipsiensis secunda, vol. II, Extravag. commun. Lib. V, De crimine falsi (Titulus VI), Lipsia, 1879, pp. 1295-1296.
(6) R. Boyle, The Sceptical Chymist, London, 1661, pp. 203-204.
(7) R. Boyle, The Sceptical Chymist, London, 1661, p. 46.
(8) R. Boyle, The Sceptical Chymist, London, 1661, p. 16.
(9) J. Black, Experiments upon magnesia alba, quicklime and some other alcaline substances, 1777, Edinburgh, p. 70.
(10) H. Cavendish, XIX. Three papers, containing experiments on factitious air, *Phil. Trans.* **1766**, *56*, 141-184.
(11) H. Cavendish, XIII. Experiments on Air, *Phil. Trans.* **1784**, *74*, 119-153.
(12) J. Priestley, XXXVIII. An account of further discoveries in air. By the Rev. Joseph Priestley, LL.D. F.R.S. in letter to Sir John Pringle, Bart. P.R.S. and the Rev. Dr. Price, F.R.S., *Phil. Trans.* **1775**, *65*, 384-394.
(13) J. Priestley, Experiments and observations on different kinds of air, 1766, vol. II, p. 34.
(14) J. Priestley, Experiments and observations on different kinds of air, 1766, vol. II, pp. 43-44.
(15) J. Priestley, Experiments and observations on different kinds of air, 1766, vol. II, p. 48.
(16) J. Priestley, Experiments and observations on different kinds of air, 1766, vol. II, p. 102.
(17) da "Memorandum del 20 Febbraio 1773" pubblicato in Lavoisier, Memorie scientifiche – Metodo e linguaggio della nuova chimica, Ed. Theoria, pp. 8-9.
(18) A. L. Lavoisier, Traité élémentaire de chimie, Paris, 1789, p. 144.
(19) da "Riflessioni sul flogisto per servire di completamento alla teoria della combustione e della calcinazione pubblicata nel 1777" (1785), pubblicato in Lavoisier, Memorie scientifiche – Metodo e linguaggio della nuova chimica, Ed. Theoria, p. 58.
(20) A. L. Lavoisier, Elements of chemistry, 5th Edition, New York, 1806, translated by R. Kerr, Preface, p. xvi.
(21) A. L. Lavoisier, Traité élémentaire de chimie, Paris, 1789, p. 192.
(22) A. L. Lavoisier, Elements of chemistry, 5th Edition, New York, 1806, translated by R. Kerr, p. 239.
(23) H. Davy, Bakerian Lectures and miscellaneous papers from 1806 to 1815, Lecture II (On some new phenomena of chemical changes produced by electricity, particularly the decomposition of the fixed alkalies, and the exhibition of the new substances which constitute their bases; and on the general nature of alkaline bodies), London, 1840 pp. 58-70.

(24) G. Kirchhoff, R. W. E. Bunsen, IX. Chemical analysis by spectrum-observations, *Phil. Mag.* **1860**, *20*, 88-109.
(25) D. I. Mendeleev, The principles of chemistry, London, 1891, translated by G. Kamensky, vol. II, cap. XV, p. 15-16.
(26) D. I. Mendeleev, The principles of chemistry, London, 1891, translated by G. Kamensky, vol. II, cap. XV, p. 16.
(27) D. I. Mendeleev, The principles of chemistry, London, 1891, translated by G. Kamensky, vol. II, cap. XV, p. 24.
(28) https://web.lemoyne.edu/giunta/ea/mendeleevann.html (ultimo accesso 14/08/s2022).
(29) D. I. Mendeleev, The principles of chemistry, London, 1891, translated by G. Kamensky, vol. II, Appendix II, p. 447.
(30) Fonte: Wikipedia, autore A. Ciccolella (ultimo accesso 17/08/2022).

Istituto Lombardo (Rend. Scienze) 156, 111-124 (2022)

DALLO SVILUPPO DELL'AUTOMOBILE ELETTRICA, RIFLESSIONI SULLA STORIA DELLA TECNOLOGIA

EDOARDO ROVIDA (*)

Nota presentata dal m.e. Stefano Maiorana
(Adunanza del 12 maggio 2022)

SUNTO. – Si accenna allo sforzo compiuto dall'uomo per realizzare sistemi di locomozione diversi dai muscoli umani o animali. In particolare, viene presentata l'idea medioevale di Guido da Vigevano di realizzare un carro mosso dal vento. Si passa poi a trattare la nascita e l'evoluzione dell'automobile a propulsione elettrica, nata quasi contemporaneamente a quella a trazione termica. L'automobile elettrica, per i suoi numerosi vantaggi ha inizialmente una maggiore diffusione. Ma, verso la metà del secolo scorso, la limitata autonomia dell'auto elettrica e i progressi dell'auto termica fanno quasi scomparire la prima. Con i progressi delle batterie, verso gli anni Ottanta nasce un nuovo interesse verso l'auto elettrica, che, a partire dall'inizio del Ventunesimo secolo, conosce un nuovo sviluppo. Particolare interesse è rivestito dall'automobile ibrida, con motore elettrico e termico: la trazione elettrica consente di non avere inquinamento in città, mentre quella termica consente di superare i limiti della ridotta autonomia. Dall'esame della storia dell'automobile elettrica, scaturisce l'interesse per la storia della tecnologia: essa può consentire idee interessanti anche oggi. In particolare vengono svolte alcune esemplificazioni relative a veicoli elettrici a partire da un esame di disegni della Società Turrinelli, conservati nell'archivio dell'Istituto Lombardo.

***

ABSTRACT. – Mention is made of the effort made by man to realize locomotion systems other than human or animal muscles. In particular, the medieval idea of Guido da Vigevano to create a cart driven by the wind is presented. We then move on to deal with the birth and evolution of the electrically powered car, born almost simultaneously with the thermal traction one. The electric car, due to its many advantages, has a greater diffusion: the electric traction allows to have no pollution in the city, while the thermal one

(*) Politecnico di Milano, Italy. E-mail: edoardo.rovida@polimi.it

allows to overcome the limits of the reduced autonomy a greater diffusion. With the progress of batteries, towards the Eighties a new interest in the electric car was born, which, starting from the beginning of the Twenty-first century, knows a new development. Of particular interest is the hybrid car, with electric and thermal motor: the electric traction allows you to have no pollution in the city, while the thermal one allows to overcome the limits of the reduced autonomy. From the examination of the history of the electric car, the interest in the history of technology arises: it can allow interesting ideas even today. From the examination of the history of the electric car, the interest in the history of technology arises: from the Turrinelli drawings in Istituto Lombardo, some examples are presented.

1. Introduzione

Dalla percezione che il rotolamento costa meno fatica del trascinamento, in Mesopotamia, verso il 3.000 a.C. nasce la ruota[1]. Si passa, così, dall'animale da carico all'animale da traino, ottenendo un grande aumento della capacità di trasporto. Ciò, però, comporta la necessità di, sia pur rudimentali, strade. L'azione motrice, necessaria per realizzare la propulsione, era ottenuta, e lo sarà per molti secoli, dai muscoli animali o umani. L'uomo ha però spesso cercato di realizzare sistemi di movimento diversi. Un esempio, particolarmente interessante, è l'"automobile" medioevale, concepita da Guido da Vigevano (ca. 1280 – ca. 1349)[2]. Questo singolare personaggio è stato ingegnere e medico "ufficiale" alla corte di Francia. Come ingegnere concepisce un veicolo mosso dal vento e costituito da un mulino a vento posto sopra un carro. Le pale del mulino, messe in rotazione dal vento, attraverso a un sistema di meccanismi, trasmettono il moto alle ruote. Quello che Guido ha concepito, oggi verrebbe chiamato "trasferimento tecnologico".

Ma, a parte questo rapido *excursus* nel passato, la cronologia affrontata in questo testo riguarda la seconda metà del XIX secolo e il XX, quando vengono inventati e sviluppati altri sistemi di azione motrice: il motore termico e il motore elettrico. In particolare, si svolgeranno alcune considerazioni relative alle autovetture azionate da quest'ultimo. Dopo una sintetica presentazione storica, supportata anche da alcune testimonianze d'archivio, se ne rileverà l'attualità, mostrando così che anche nel campo della tecnologia, la storia davvero sembra essere "maestra di vita".

---

1 Singer 1991.

2 Ostuni 1993.

2. I PRECURSORI[1, 3]

Le automobili con motore elettrico e quelle con motore termico sono quasi coetanee. Nel 1859, infatti Gaston Plantè (1834-1889) costruisce un accumulatore elettrico al piombo e nel 1880 Camille Alphonse Faure (1840-1898) lo perfeziona. Poco dopo poi, nel 1881 William Ayrton e John Perry costruiscono un triciclo elettrico che, però, risulta molto pesante e poco pratico e nel 1886 Radcliffe realizza una vettura elettrica che raggiunge la velocità di 13 km/h. Nel 1887 Magnus Volk realizza un calesse elettrico che raggiunge la velocità di 15 km/h e nel 1893 Pouchain realizza, con successo commerciale, un carro elettrico per 6 persone.

Sul fronte del motore termico, nel 1853 Barsanti e Matteucci depositano il brevetto di un motore, mentre nel 1882 Enrico Bernardi, professore alla Facoltà di Ingegneria dell'Università di Padova, presenta il brevetto per un suo motore che successivamente (1884) applica a un triciclo di legno.

Inizialmente le vetture elettriche appaiono come la soluzione migliore per ottenere potenze che, con il metro di oggi, appaiono modeste, mentre allora erano considerate elevate. Il motore elettrico, poi, è silenzioso, non richiede cambio di velocità, né faticoso avviamento a manovella e non ha fastidiose emissioni di scarico.

Nel 1899, poi, Camille Jenatzy, con la vettura elettrica Jamais Content, batte un importante record, superando il muro dei 100 km/h.

3. L'EVOLUZIONE DELL'AUTOMOBILE ELETTRICA

L'automobile elettrica, all'inizio del XX secolo, conosce, perciò, un'ampia diffusione. Nel 1900, all'Esposizione Mondiale di Parigi, suscita grande interesse la Lohner, progettata da un giovanissimo ing. Ferdinand Porsche, che diventerà famoso sia come fondatore della Casa automobilistica che porta il suo nome, sia come progettista della Volkswagen "Maggiolino", una delle vetture più iconiche della storia automobilistica.

La vettura Lohner ha due motori elettrici applicati alle ruote ante-

[3] Rousseau, Iatca 1958.

riori. Essa viene costruita in più esemplari e coglie anche successi sportivi. Viene realizzata anche una vettura ibrida (forse la prima di cui si ha notizia), caratterizzata dall'avere due motori elettrici e due motori termici.

Anche in Italia nascono alcuni costruttori di veicoli elettrici. Ad esempio, Giuseppe Carli da Castelnuovo Garfagnana, realizza la prima vettura elettrica italiana di cui si ha notizia: si tratta di un triciclo elettrico a 2 posti con motore da 1 CV.

Nel 1906 nasce la Società Industriale Italiana Dora.

Nel 1906, poi, in corrispondenza dell'Esposizione internazionale di Milano, si svolge un Congresso in cui si parla, fra l'altro, di automobili con motore elettrico e termico. È interessante osservare che il Congresso è presieduto da Giuseppe Colombo, rettore del Politecnico e, fra i relatori, si contano personaggi come Turrinelli, progettista e costruttore di veicoli elettrici (come è detto alla fine di questo paragrafo) e Pirelli.

Dal 1906 al 1913 è attiva la STAE (Società Torinese Automobili Elettrici) che produce vetture elettriche e benzo-elettriche: queste con motore a benzina e motore termico azionante un alternatore. Si noti la denominazione della Società: non si tratta di un errore di stampa, infatti, allora, la parola "automobile" era considerata di genere maschile. Sarà D'Annunzio a sentenziare che l'automobile ha due caratteristiche, eleganza e agilità, squisitamente femminili, che faranno cambiare genere al vocabolo.

L'ing. Gino Turrinelli (1874-1958) nel 1899 fonda a Milano l'azienda che porta il suo nome. Essa produce i primi veicoli con motore elettrico nel mozzo delle ruote posteriori e diventa presto un'azienda leader nel campo dei veicoli elettrici che produrrà fino ai primi anni Cinquanta del XX secolo.

4. I GIORNI NOSTRI

Come detto sopra, inizialmente le vetture elettriche sono molto più diffuse delle quasi coetanee vetture con motore termico: sono più affidabili e pulite (senza gas di scarico, rumori, rischi di incendi) e più comode (senza avviamento a manovella e cambi di marcia).

Verso la fine degli anni Trenta, le cose tendono a cambiare. Le vetture con motore termico vengono sempre più perfezionate e acquisiscono maggiore affidabilità e comodità. Ad esempio, l'avviamento a manovella tende a scomparire, sostituito dal motorino d'avviamento elettrico.

Per contro, la produzione di automobili elettriche, penalizzate soprattutto dalla scarsa autonomia e dal peso e dall'ingombro delle batterie, diminuisce molto, fino a quasi scomparire. Rimangono veicoli industriali elettrici, soprattutto per servizi cittadini: il basso chilometraggio richiesto è compatibile con la modesta autonomia.

Verso la fine degli anni Settanta, si assiste a una ripresa di interesse per le automobili elettriche, soprattutto in relazione a esigenze di ridurre l'inquinamento. L'auto elettrica, infatti, non inquina in vicinanza dell'auto, ma dove viene prodotta l'energia elettrica, visto che essa è prodotta, soprattutto, bruciando combustibili fossili. La diffusione delle auto elettriche è poi favorita dal progresso nell'efficienza delle batterie.

A partire dagli anni Ottanta e Novanta del secolo scorso, molti costruttori leader nel settore svolgono studi e ricerche sul tema, realizzando numerosi veicoli sperimentali alimentati da batterie innovative, quali, ad esempio, quella allo zolfo-sodio e allo zinco-aria.

In Italia opera la CIVES (Commissione Italiana Veicoli Elettrici Stradali), sezione italiana dell'AVERE (Electro Road Vehicle Association), nata nel 1978 con l'obiettivo di studiare e sviluppare le applicazioni dei veicoli elettrici stradali e il RIVES (Registro Italiano Veicoli Elettro Solari), club che riunisce possessori e appassionati di veicoli elettrici, con l'obiettivo di promuovere la trazione elettrica presso l'opinione pubblica e le Autorità.

Nonostante alcune voci, anche autorevoli, dissenzienti, a partire dagli anni Duemila, vengono pubblicizzate vetture "full electric" con autonomia dichiarata di alcune centinaia di chilometri (ci si può domandare di quanto potrà ridursi l'autonomia con fari accesi, tergicristalli in azione, riscaldamento o condizionamento inseriti). Inoltre, durante la stesura di queste note, giunge notizia che l'Europa dal 2035 metterà al bando le vetture con motore termico, sia ad accensione comandata (benzina), sia ad accensione spontanea (diesel). Questa notizia suscita molte reazioni, basate su alcune riflessioni relative all'auto elettrica e sulla richiesta, da parte di alcuni Paesi (quali Bulgaria, Romania, Portogallo e Slovacchia) di posticipare tale scadenza al 2040.

La vettura elettrica, infatti, accanto ai vantaggi di silenziosità e di non inquinamento vicino all'automobile (l'automobile elettrica inquina comunque da un'altra parte) e, in linea di principio, di una minore complessità costruttiva, non essendo vincolata alla necessità di un cambio di velocità, presenta, tuttavia, alcuni problemi, accanto all'autonomia ancora limitata.

La necessità di grande produzione elettrica (se non si vuole sottostare ai capricci del sole e del vento), richiederà di bruciare combustibili fossili, quali carbone o petrolio, se non di ricorrere al nucleare; inoltre, se si vuole essere veramente "verdi", occorrerà che la fonte di energia elettrica sia "verde", altrimenti il problema, anziché risolto, sarà semplicemente spostato.

C'è, poi, da tenere conto della produzione e dello smaltimento delle batterie (che, dal punto di vista ambientale non saranno problemi molto semplici) e anche della necessità di riconversione di molte aziende di componentistica (data la tecnologia dell'auto elettrica, con notevoli diversità da quella termica) e, inoltre, possibilità di problemi legati a situazioni geopolitiche, per l'approvvigionamento di alcune materie prime per batterie, quali, ad esempio, litio, nichel, cobalto.

Ciò nonostante, la vettura elettrica potrà avere applicazioni significative soprattutto in alcuni ambiti, ad esempio per utenti che percorrono bassi chilometraggi giornalieri e che hanno facile possibilità di ricarica. Essa, invece, a causa della scarsità di punti di ricarica, è oggi ancora difficoltosa, soprattutto per utenti che usano l'automobile per chilometraggi elevati.

5. L'automobile ibrida

L'automobile ibrida, attualmente sempre più diffusa, pur con la sua maggiore complessità, avendo in sé sia la trazione elettrica, sia quella termica, può essere considerata una soluzione atta a superare alcuni punti deboli del "full electric". Essa, caratterizzata da un'integrazione di motore a benzina e motore elettrico, ha origini, come detto sopra, che risalgono al 1900 con la vettura Lohner.

Le possibili soluzioni ibride sono riconducibili alle seguenti:

a) micro (non è una vera e propria ibrida): non ha motore elettrico, il motore termico si spegne a vettura ferma e la batteria si ricarica, recuperando energia in frenata.
b) mild: ha un motore elettrico che però non può operare da solo, ma collabora con il motore termico.
c) full: ha un motore elettrico che collabora con il motore termico e che può operare da solo. Il motore termico, inoltre, può caricare la batteria.
d) plug in: a differenza del veicolo ibrido full, il plug in può caricare la batteria da fonti esterne.

Un esempio di ciclo di utilizzo, per questo tipo di vetture, può essere il seguente:

1. partenza: accelera fino a 30 km/h con il solo motore elettrico;
2. guida urbana: lavora il motore elettrico;
3. accelerazione: i due motori, elettrico e termico, lavorano insieme;
4. discesa: togliendo il piede dall'acceleratore si ricarica la batteria;
5. guida in autostrada: lavora il motore termico;
6. arresto: il motore termico si spegne automaticamente.

6. I disegni Turrinelli conservati all'Istituto Lombardo

Particolarmente interessante, ai fini della storia industriale, è la raccolta di disegni e fotografie relativi alla produzione Turrinelli degli anni dai Trenta ai primi Cinquanta del secolo scorso. Tale collezione si trova depositata presso l'Istituto Lombardo Accademia di Scienze e Lettere e fa parte delle donazioni del Fondo AISA (Associazione Italiana per la Storia dell'Automobile)[4]. La raccolta consta di circa 200 disegni di particolari elettrici e meccanici di autocarri ed autobus e di due volumi di fotografie di veicoli elettrici Turrinelli di diverse epoche. L'insieme delle fotografie e dei disegni costituisce una non trascurabile documentazione delle costruzioni elettromeccaniche dell'epoca (*Figg. 1-7*).

I disegni tecnici storici di Turrinelli, quelli riportati in una Sezione iconografica posta alla conclusione di questo contributo ma più in generale quelli conservati all'Istituto Lombardo, sollecitano alcune osservazioni, corrispondenti al contenuto, cioè all'oggetto rappresentato e alla forma, cioè al modo con cui l'oggetto è rappresentato.

Alcuni disegni, ad esempio, sono rappresentati in scala di riduzione 1:2: essa, fino agli anni Ottanta del XX secolo era, invece, sconsigliata, per motivi mai ben espressi in modo convincente. Il lavoro[5] ha dimostrato l'inconsistenza di tale esclusione della scala 1:2 che è, successivamente, stata adottata ufficialmente dalle norme ISO e, quindi UNI. La considerazione che tale scala era già utilizzata senza problemi nell'industria avrebbe potuto anticiparne l'adozione. In questo Turrinelli si mostrò di pensiero molto avanzato.

---

4 https://www.aisastoryauto.it (ultima visita 19.08.2022).

5 Biggioggero, Rovida 1976.

Un altro esempio di anticipazione dei tempi è costituito dalla rappresentazione semplificata dalle molle, ampiamente utilizzata nei disegni Turrinelli e adottata dalle norme molto successivamente.

7. Conclusioni

Qualche considerazione sulla storia dell'automobile elettrica si presta a riflessioni di un certo interesse sulla storia della tecnologia. L'automobile elettrica, infatti, da una posizione di maggior diffusione agli inizi, viene poi progressivamente abbandonata a favore dell'automobile con motore termico. Lo sviluppo tecnologico delle batterie porta successivamente a un nuovo sviluppo dell'automobile elettrica, che, pur con i limiti sopra menzionati, ha, oggi, prospettive di una più ampia diffusione. Questo può essere un motivo generalizzabile: idee del passato, abbandonate per mancanza, ad esempio, di materiali e tecnologie adatte, vengono poi riprese in tempi in cui materiali e tecnologie sono progredite.

Per quanto riguarda gli archivi di disegni, essi sono depositari sia di soluzioni costruttive, sia di modi di disegnare. Dal loro studio, potrebbero scaturire sia idee progettuali, che rivisitate in un contesto moderno, potrebbero essere fonti di ispirazioni innovative, sia modi di disegnare che potrebbero essere ripresi, le, in norme di rappresentazione UNI e/o ISO.

Ciò, però, richiederebbe un sistema di inventariazione degli archivi e di catalogazione dei disegni con forte carattere interdisciplinare, in modo da veicolare dati descrittivi di reale interesse anche per lo storico dell'impresa, per il progettista e per il normatore.

BIBLIOGRAFIA

Biggioggero Gian Francesco, Rovida Edoardo *Sulle scale dimensionali nel disegno tecnico* Primo Convegno Nazionale ADM Naxos – Taormina 9-11.12.1976.

Ostuni Giustina (a cura di) *Le macchine del re. Il Texaurus Regis Francie di Guido da Vigevano* Diakronia, Vigevano 1993.

Rousseau Jacques, Michel Iatca *Histoire mondiale de l'automobile* Hachette 1958.

Singer Charles *Storia della tecnologia* Boringhieri 1991.

https://www.aisastoryauto.it (ultima visita 19.08.2022).

Sezione iconografica

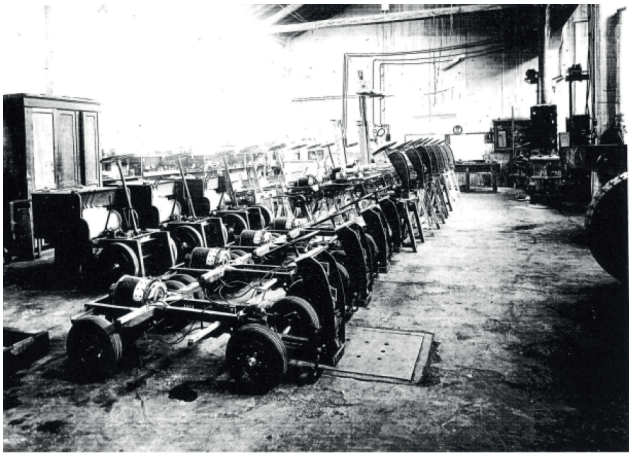


Fig. 1. Immagine di insieme dello stabilimento Turrinelli stimabile risalente agli anni Quaranta del XX secolo.

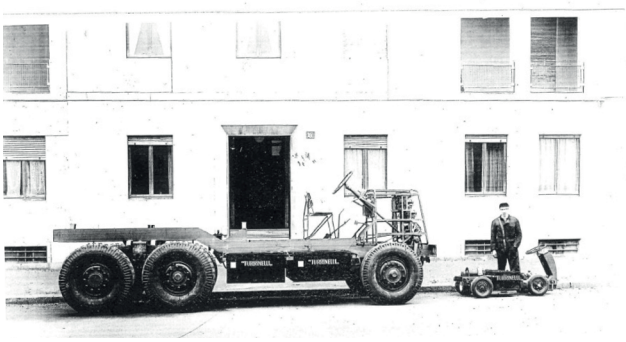


Fig. 2. Telaio di un autocarro elettrico Turrinelli stimabile risalente ai primi anni Cinquanta.

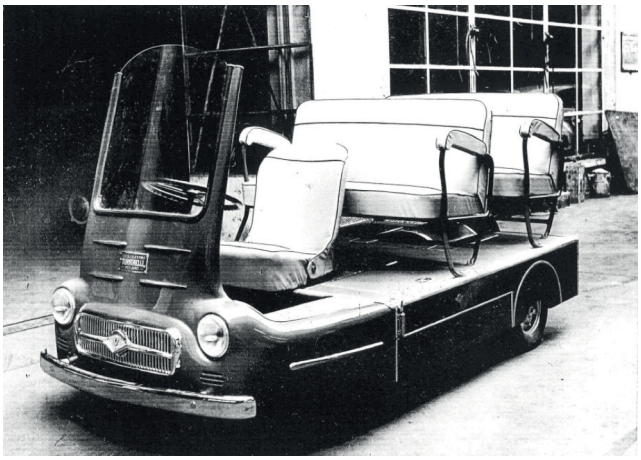


Fig. 3. Taxi elettrico degli anni Cinquanta.



Fig. 4. "Treno" di taxi elettrici utilizzato alla Fiera Campionaria (anni Cinquanta).

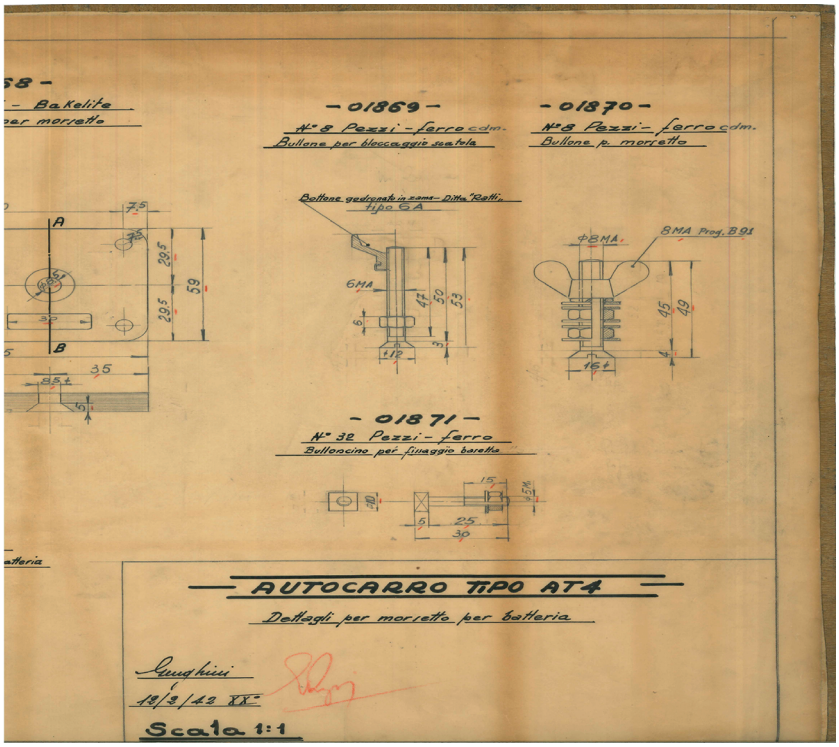


Fig. 5. Particolare di morsetto per batteria per autocarro, costituito da più pezzi (1942). Si osservi che, data la relativa semplicità, il disegno d'assieme porta anche le dimensioni. Questa "sintesi" di disegno d'assieme e costruttivo potrebbe essere "ufficializzata" da una norma UNI/ISO.

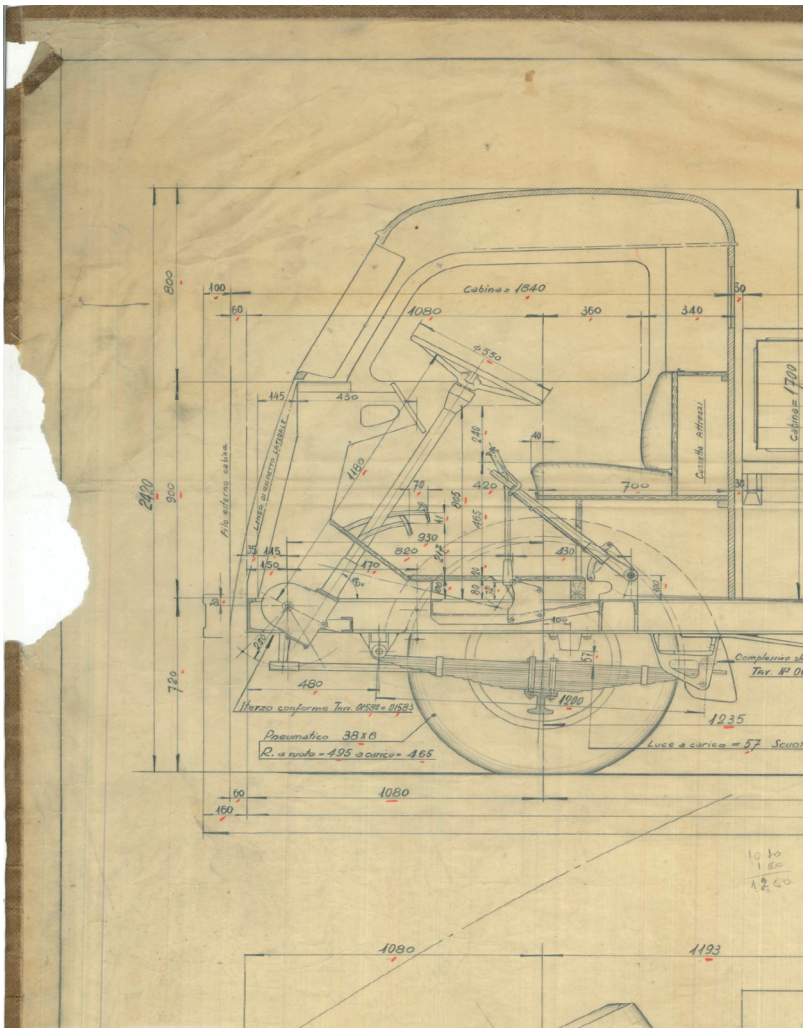


Fig. 6. Cabina di guida di autocarro, particolare tratto da un disegno di autocarro completo (1942). Si noti che all'interno del disegno sono presenti anche indicazioni costruttive.

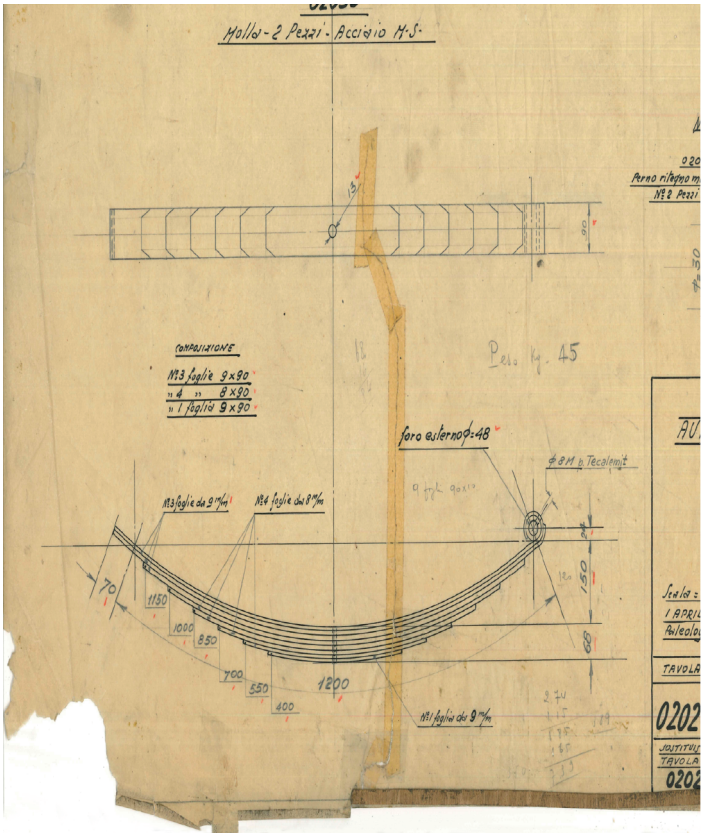


Fig. 7. Disegno costruttivo di una molla a balestra per autocarro (1940). Un sistema di quotatura, cioè di indicazione delle dimensioni derivato da questo, potrebbe essere la base di una proposta di norma UNI/ISO.

VERSO UN NUOVO UMANESIMO DIGITALE

Nota di CARLO GHEZZI (*)

(Adunanza del 26 maggio 2022)

SUNTO. – Le tecnologie digitali stanno modificando profondamente gli esseri umani e ogni ambito della società in cui viviamo. Stanno provocando uno sconvolgente cambio di paradigma, forse ancor più profondo di quanto sia accaduto a seguito delle grandi rivoluzioni scientifiche del passato. Mentre offrono straordinarie opportunità per sviluppare il futuro degli esseri umani, presentano anche rischi che possono comprometterne questo futuro, anche in modo irreversibile. Questa nota cerca di chiarire perché siamo giunti di fronte a questo drammatico bivio e propone una prospettiva di sviluppo in cui la tecnologia digitale si ponga al servizio dell'umanità: la prospettiva di un nuovo *umanesimo digitale*.

***

ABSTRACT. – Digital technologies are producing disruptive changes in human beings and all aspects of human society. They generated a paradigm change, perhaps with even deeper effects than those generated by past scientific revolutions. While they offer unprecedented chances to develop a better future for humankind, they also raise serious concerns about possible unprecedented risks. This article is an attempt to clarify why we are presently at this crucial crossroads and calls for moving along a new perspective where technology is at service of humankind: the perspective a new digital humanism.

(*) Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, Politecnico di Milano, Italy. E-mail: carlo.ghezzi@polimi.it

1. Introduzione

La storia dell'umanità ha visto il succedersi di momenti in cui cambiamenti radicali nella conoscenza scientifica hanno provocato cambiamenti altrettanto radicali nella vita delle persone e nella società. Per dirla con Thomas Kuhn [1], cambiamenti di paradigma nella scienza hanno portato a cambiamenti di paradigma nella vita delle persone e nel mondo in cui esse vivono. Ciò è avvenuto lungo tutti millenni della storia umana, ma si è intensificato a partire dal XV secolo, portando l'umanità nell'era moderna.

Un esempio di cambiamento di paradigma è quello indotto dall'invenzione della stampa con caratteri mobili da parte di Gutenberg attorno alla metà del XV secolo. Questa invenzione tecnologica ebbe un effetto di cambiamento radicale sugli individui e sulla società, eliminando barriere alla disseminazione di cultura e il privilegio limitato a pochi per la sua diffusione e per la sua fruizione e ponendo le basi per l'affermazione dei principi dell'umanesimo. La diffusione nella società del testo della Bibbia fu anche alla base dei movimenti religiosi che portarono alla Riforma e a profondi cambiamenti e divisioni nel mondo occidentale.

La rivoluzione scientifica che seguì alla fine del XVI secolo e che portò alla formulazione del moderno metodo scientifico sperimentale – concepito dai suoi fondatori, quali Copernico, Bacone, Galileo, Cartesio, Newton – ha non solo rivoluzionato la storia del pensiero umano, ma ha anche generato progressi tecnologici così radicali da portare alla nascita della società industriale. La scienza consentì l'invenzione di nuove macchine e nuovi modi di produrre e utilizzare energia: dalle macchine che utilizzano i motori a vapore a, più tardi, macchine che utilizzano i motori elettrici. A una società rurale basata sull'agricoltura, l'allevamento e il piccolo artigianato si sostituì gradualmente una società urbana basata sull'industria manifatturiera. L'invenzione delle macchine consentì in molti ambiti di ridurre o addirittura eliminare il lavoro umano fisico, liberando gli esseri umani dalla fatica dei lavori manuali ripetitivi, o che richiedono un grande sforzo fisico. Ci si rese però conto, allo stesso tempo, che gli esseri umani risultavano spesso asserviti alle macchine, che finivano con imporre loro ritmi di lavoro, condizioni lavorative e rapporti di lavoro a volte disumani. Si generarono fenomeni sociali imponenti: le migrazioni dalle campagne alle città, dove si veniva ad accumulare l'offerta del lavoro nelle fabbriche, la nascita di nuove

classi sociali, di nuove forme di aggregazione e di nuovi tipi di conflitti tra le persone.

Come si evince da questa necessariamente breve introduzione storica[1], i cambiamenti radicali nel mondo della scienza e della tecnologia hanno generato cambiamenti radicali nella vita delle persone e nella società. È avvenuta in un arco di due secoli una transizione dalla società feudale alla società dominata dal capitale, da chi possiede e controlla i mezzi di produzione.

La rivoluzione digitale, che è iniziata nel secolo scorso, a partire dal secondo dopoguerra, con lo sviluppo delle tecnologie digitali, si presenta anch'essa come un nuovo cambiamento di paradigma in ambito scientifico tecnologico, con ricadute profonde sulla vita delle persone, le relazioni sociali, il funzionamento e la struttura stessa della società. È una rivoluzione che genera cambiamenti ancor più dirompenti di quelli indotti dalla rivoluzione industriale.

Il dibattito pubblico sulla società digitale è stato fino ai tempi recenti piuttosto sporadico. Chi si occupa di scienza e tecnologia digitale ne ha spesso ignorato o sottostimato gli effetti globali, mentre gli attori, gli osservatori e anche gli studiosi del mondo sociale e politico hanno dimostrato scarsa consapevolezza di quanto la tecnologia stesse prendendo un ruolo decisivo sulle persone e sulla società, e una ancor più limitata conoscenza di quali ne siano le sue componenti che generano questo cambiamento. Il dibattito si è risvegliato in tempi recenti ed è addirittura entrato prepotentemente nella sfera pubblica, per gli effetti che si sono manifestati in maniera dirompente con gli sviluppi dell'Intelligenza Artificiale (AI – da *Artificial Intelligence*). Il dibattito si è prontamente polarizzato in due direzioni divergenti: la direzione ottimista, ma anche spesso fideista, che sottolinea gli aspetti positivi della tecnologia e che ritiene che il futuro debba essere solo guidato dalle sue intrinseche necessità di sviluppo e la direzione pessimista, ma anche spesso difensiva o addirittura regressiva, che vede solo gli aspetti negativi, i pericoli e che si attesta in difesa di tutto ciò che la tecnologia può modificare.

---

[1] Il libro dello storico Israeliano N. Y. Harari [2] illustra con grande efficacia la relazione tra sviluppo del metodo scientifico e nascita della società industriale. Il volume successivo dello stesso autore [3] si focalizza sul futuro, dominato dalle tecnologie digitali.

Questo contributo vuole offrire al dibattito tre direzioni principali di riflessione. La prima, sviluppata nella Sezione 2, si sofferma sulle ragioni per cui la rivoluzione digitale ha effetti ancor più dirompenti della rivoluzione industriale. La seconda, sviluppata nella Sezione 3, riflette su quali sono le componenti principali delle tecnologie digitali – tra le quali, ma non esclusivamente – l'AI, che sono alla base del cambio di paradigma. La terza, infine, sviluppata nella Sezione 4, propone una linea guida ideale per gli sviluppi futuri, che si fonda sui principi di un nuovo umanesimo digitale, che dovrebbero essere assunti come fondamenta per lo sviluppo futuro della società umana.

2. Il mondo digitale

I cambiamenti indotti dallo sviluppo delle tecnologie digitali differiscono da quelli indotti dalla rivoluzione industriali per tre ragioni fondamentali. Il primo è la **velocità**: mentre la rivoluzione industriale ha impiegato almeno due secoli per manifestarsi nella vita delle persone e nella società, la rivoluzione digitale ha impiegato solo pochi decenni. La lentezza del cambiamento consente alle persone e alla società di adattarsi e adeguarsi progressivamente e rendono l'evoluzione comprensibile, accettabile e governabile. Cambiamenti estremamente veloci possono invece portare all'ansietà, all'instabilità e all'incomprensione e rischiano di diventare ingovernabili. La seconda è **l'ampiezza**: le tecnologie digitali hanno investito ogni ambito della vita individuale, dei rapporti tra le persone, dell'organizzazione della società, delle sfere sociali e culturali, dei settori produttivi ed economici, e industriali. Infine, la terza è la **profondità** di penetrazione della tecnologia, che va a incidere negli aspetti più intimi e fondanti di ogni realtà, fino a cambiare la natura stessa degli esseri umani, dei loro rapporti e delle relazioni con il mondo. Si va creando in effetti un nuovo mondo virtuale (spesso chiamato ciber-fisico – cyber-physical –) in cui gli esseri umani vivono in nuove dimensioni spazio-temporali e in cui il confine tra ciò che è "fisico" e ciò che è prodotto dalla tecnologia scompare progressivamente, in un continuo senza frontiere. Un mondo che ubbidisce a nuove regole che talvolta ci sfuggono o ci disorientano, che ci appaiono oscure e che non sappiamo bene da chi siano definite e controllate. In realtà alla base di questo nuovo mondo e delle sue regole stanno le tecnologie digitali e queste sono il prodotto, diretto o indiretto, degli esseri umani che governano lo sviluppo delle tecnologie.

Cerchiamo ora di capire perché le tecnologie digitali hanno questa apparentemente illimitata capacità trasformativa, per poi cercare di riflettere su come agire perché questa capacità trasformativa possa e debba essere usata al servizio degli esseri umani e della società tutta.

3. Dimensioni fondamentali delle tecnologie digitali

In questa sezione cercheremo di rispondere a questa domanda: quali sono le componenti tecnologiche fondamentali e perché esse hanno avuto la capacità di produrre la rivoluzione digitale?

Come abbiamo visto, la rivoluzione digitale si affaccia alla storia umana a partire dal secondo dopoguerra, con la nascita delle prime **macchine digitali**. Come nella rivoluzione industriale, la "macchina" diventa il vettore del cambiamento. Come vedremo però, si tratta di un tipo ben diverso di macchina rispetto a quelle che hanno prodotto la società industriale.

Le radici concettuali delle macchine digitali sono antiche: dall'invenzione degli arabi del concetto di algoritmo ai tentativi che si sono succeduti nei secoli di costruire macchine capaci di calcolare. Le basi concettuali moderne risalgono invece ai contributi di Shannon – con la nascita della teoria dell'informazione e del concetto di codifica – e di Turing – con la nascita della teoria del calcolo algoritmico. Ma è solo con la costruzione delle prime macchine digitali che l'idea di un nuovo mondo digitale inizia a germogliare nella storia.

Le prime macchine digitali, al pari delle macchine tipiche della rivoluzione industriale, si presentano come oggetti imponenti per ingombro, peso, consumo di energia. Ad esempio, il computer ENIAC, ideato nel 1945 dalla University of Pennsylvania, occupava uno spazio di 170 m² e aveva un peso di 30 tonnellate. Era costituito da 18000 valvole termoioniche (tubi a vuoto). Produceva una enorme quantità di calore, e quindi richiedeva un sistema di raffreddamento per controllarne la temperatura. Il computer assorbiva enormi quantità di energia elettrica: alla sua prima messa in funzione, causò un blackout nel quartiere di Filadelfia in cui si trovava. Il suo costo fu all'epoca spropositato: 480000 dollari. Malgrado questa scala fisica ed economica, riusciva a trattare non più di 20 numeri per volta contenuti in memoria e aveva una potenza neppure lontanamente paragonabile non solo ai personal computer che oggi usiamo (era 10mila volte più lento), ma anche ai nostri telefoni cellulari di uso quotidiano.

Da questo momento iniziò però un'evoluzione tecnologica inarrestabile che, propiziata dall'invenzione delle tecnologie dei dispositivi integrati su silicio, portò le macchine digitali a ridurre continuamente le dimensioni, aumentando la velocità e la potenza e diminuendo i costi. Ciò ha portato alla formulazione della celebre legge di Moore, secondo la quale In un anno a parità di dimensione fisica raddoppia il numero di componenti di un circuito integrato, aumentando così la potenza, diminuendo i costi e l'energia necessaria per l'alimentazione. Un telefono cellulare di oggi può contenere un microprocessore con 15 miliardi di transistori (il corrispettivo delle valvole termoioniche dell'ENIAC), ha una dimensione fisica di circa 110 mm^2 e una densità di circa 140 miliardi di transistori/mm^2.

Diversamente dalle macchine che hanno prodotto la rivoluzione industriale, le macchine digitali sono *macchine universali*, in grado di eseguire qualunque algoritmo che venga codificato e memorizzato all'interno della macchina per guidarne le operazioni. Attraverso la codifica digitale, una macchina universale diventa dunque capace di introiettare la descrizione di qualsivoglia fenomeno del mondo e di qualsivoglia procedimento di trasformazione dello stesso. Da questo discende la capacità delle macchine di operare in ogni ambito applicativo: quella che abbiamo in precedenza chiamato *l'ampiezza* del loro impatto.

Ovviamente, perché quest'ampiezza potesse dispiegarsi, è stata necessaria una straordinaria evoluzione tecnologica che ha portato alla progressiva smaterializzazione delle macchine digitali. La macchina fisica (l'*hardware*), con la continua riduzione di dimensioni e l'aumento delle prestazioni, è diventata sempre meno visibile, mentre la complessità delle funzioni della macchina si è spostata nella componente immateriale e invisibile (il *software*, sul quale rifletteremo tra breve), codificato e immagazzinato nella memoria della macchina. Tutto ciò è avvenuto nel giro di pochi decenni, generando una *velocità* di cambiamento che non si era mai vista in precedenza nella storia umana.

A questo primo pilastro sul quale poggia la rivoluzione digitale – le macchine digitali – se ne aggiunse presto un secondo: la possibilità di interconnettere le macchine digitali in **reti** di comunicazione che progressivamente hanno coperto l'intero pianeta. Anche qui nel giro di pochi decenni si è passati dal primo esperimento di interconnessione di 4 computer (ARPAnet, 1969), con il quale vennero collegati i nodi di calcolo di University of California Los Angeles (UCLA), University of California Santa Barbara (UCSB), Stanford Research Institute (SRI) e

University of Utah. L'invenzione dei protocolli di comunicazione TCP/IP, tuttora in uso, portò nel 1983 alla nascita di Internet. Il suo utilizzo iniziale era prevalentemente in ambito accademico, ma nel giro di pochi anni ne esplose l'utilizzo in altri ambiti, portando alla fine del 1995 all'interconnessione di 16 milioni di utenti. Nel giugno del 2022, 5 decenni dopo il primo esperimento di ARPAnet, gli utenti di Internet diventarono da pochi ricercatori a 5.473 milioni di individui, circa il 70% della popolazione mondiale. A ciò si è giunti per effetto di un ulteriore salto tecnologico, che ha portato negli anni '90 del secolo scorso allo sviluppo e alla diffusione delle reti mobili (gsm e wifi). Ogni individuo dotato di un dispositivo digitale (ad esempio, un telefono) fu così in grado di restare connesso alla rete globale in ogni istante e ovunque fosse disponibile un punto di accesso.

L'effetto congiunto del progresso nell'hardware delle macchine di calcolo e nelle reti fa sì che oggi si parli di "Internet delle cose" (*Internet of Things*): gli oggetti del mondo fisico, equipaggiati di minuscoli componenti digitali, possono essere direttamente connessi, annullando le distanze spazio-temporali e consentendo a chiunque di agire su di essi come se fossero direttamente accessibili. Diventa così possibile, ad esempio, consultare il proprio frigorifero di casa a distanza per verificare la presenza in esso di certi prodotti ed eventualmente procedere a nuovi rifornimenti, o monitorare lo stato salute di persone nelle loro case, consentendo una vita indipendente a persone anziane o fragili, attraverso macchine digitali comunicanti che sono diventate praticamente invisibili.

Il terzo pilastro su cui si fonda la rivoluzione digitale è quello delle **interfacce** attraverso le quali avviene l'interazione con il mondo digitale, che hanno progressivamente annullato la percezione di confini di separazione tra mondo reale e mondo digitale. Si è passati dalla tradizionale interazione attraverso interfacce testuali (immissione di comandi testuali con una tastiera e risposte fornite mediante testi) a interfacce visuali, gestuali o vocali. Esistono casi in cui l'interazione avviene attraverso sensori e attuatori che sono impiantati nel sistema nervoso di esseri viventi, che risultano così direttamente connessi, senza alcuna intermediazione, con il mondo esterno (fisico e digitale). Così come si stanno realizzando approcci che potranno sviluppare una diretta interazione con il cervello umano (brain-machine interaction). Gli sviluppi attuali che vanno nella direzione di creare il cosiddetto *Metaverso*, mediante le tecnologie di realtà virtuale, tendono ad annullare completamente ogni barriera tra mondo fisico e mondo virtuale, portando a

compimento la creazione del nuovo mondo ciber-fisico in cui vivranno gli esseri umani.

Come abbiamo già accennato, il quarto – e fondamentale – pilastro su cui si fonda la rivoluzione digitale è il **software**. Il software è il componente invisibile e immateriale che genera tutte le funzionalità che popolano il mondo digitale: consente di plasmare le macchine digitali, che sono universali, in macchine che agiscono in ogni ambito del mondo fisico e della società.

Il ruolo fondamentale che gioca il software fu intuito alcuni decenni orsono da Italo Calvino:

> *È vero che il software non potrebbe esercitare i poteri della sua leggerezza se non mediante la pesantezza dello hardware; ma è il software che comanda, che agisce sul mondo esterno e sulle macchine, le quali esistono solo in funzione del software, si evolvono in modo d'elaborare programmi sempre più complessi.*
> *La seconda rivoluzione industriale non si presenta come la prima con immagini schiaccianti quali presse di laminatoi o colate d'acciaio, ma come i bits d'un flusso d'informazione che corre sui circuiti sotto forma d'impulsi elettronici. Le macchine di ferro ci sono sempre, ma obbediscono ai bits senza peso.*
>
> *Italo Calvino, "Lezioni Americane", 1985.*
> *I lezione, dualismo "leggerezza peso"* [3].

Anche il software ha avuto una profonda evoluzione. Sviluppato inizialmente per programmare le macchine a svolgere operazioni di calcolo, è diventato progressivamente l'artefice di tutte le funzioni di automazione che le macchine digitali hanno assunto, partendo dalle funzioni più ripetitive e basate su procedure standard fino alle attività a maggior valore aggiunto, fornendo un supporto al lavoro umano o in sua sostituzione: nel prendere decisioni, nelle attività di progettazione, nell'educazione, nella sanità, nell'intrattenimento.

Nell'ormai lontano 1999, è stato acutamente osservato dal giurista L. Lessig, professore di Harvard University e direttore della Edmond J. Safra Foundation Center for Ethics, che il software incorpora a attua le leggi del mondo digitale (*code is law*)[2]. Sempre più, il software definisce

---

[2] L. Lessig, CODE and Other Laws of Cyberspace, Basic Books, New York, 1999.

e impone le leggi secondo le quali il mondo moderno opera, ciò che le persone possono o non possono fare, i diritti che possono esercitare, le modalità con le quali interagiscono. il software può anche diventare uno strumento per le interazioni sociali, ma anche per esercitare il controllo sociale.

Recentemente questi fenomeni si sono ingigantiti per effetto degli sviluppi straordinari che avvenuti nell'ambito dell'intelligenza artificiale (*artificial intelligence – AI*). Attraverso l'AI, il il software ha compiuto un ulteriore gigantesco e dirompente passo in avanti: il ruolo dei sistemi digitali si è spostato dall'**automazione** delle funzioni e dei processi all'**autonomia** di azioni e decisioni.

Non è qui possibile approfondire il tema dell'AI in tutti i suoi aspetti – dalla sua origine storica ai suoi sviluppi, dalle sue basi concettuali ai risultati tecnologici; forniremo pertanto solo alcuni spunti di riflessione che possano chiarirne il ruolo nel contesto della nostra riflessione sul mondo digitale.

In sintesi, l'AI è un settore dell'informatica che fa riferimento a sistemi digitali che realizzano funzionalità che tradizionalmente sono ascritte all'intelligenza umana. Quando oggi si parla di AI, si fa implicito riferimento a uno specifico ambito della disciplina: l'apprendimento automatico (*machine learning, ML*)[3]. La capacità delle macchine di apprendere in modo automatico è infatti alla base di ogni loro potenziale comportamento autonomo. Le macchine digitali possono apprendere un certo fenomeno addestrando un particolare algoritmo statistico mediante dati che descrivono il fenomeno stesso. L'addestramento produce così in modo automatico la funzione desiderata; in altri termini, l'applicazione informatica non viene programmata da un tecnico, come tradizionalmente avveniva, ma viene sintetizzata da un algoritmo di ML. Ad esempio, un insieme di immagini digitalizzate che raffigurano diversi animali, classificate ed etichettate in base alla relativa specie, può essere impiegato per addestrare un algoritmo, che diventa capace di riconoscere il tipo di animale da una sua immagine. I modelli statistici oggi maggiormente utilizzati sono basati su *reti neurali*. Le reti neurali, che si ispirano alla struttura cerebrale, sono reti di nodi computazionali (*neuroni*) con connessioni (*sinapsi*) organizzate

[3] Anche in questo scritto si farà uso del termine onnicomprensivo AI, ormai entrato nel gergo comune, malgrado il suo carattere elusivo e spesso fuorviante.

su più livelli, per cui si parla spesso di *deep learning* (*DL*), i cui parametri (che possono in molti casi pratici essere dell'ordine dei miliardi) vengono calcolati nella fase di addestramento. Il procedimento di apprendimento mediante ML di una generica funzionalità è illustrato sinteticamente in *Fig. 1*.

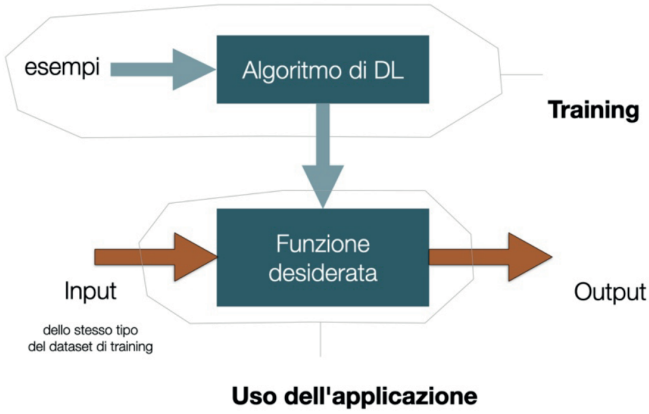


Fig. 1.

Le tecniche di ML (e, in particolare, DL) hanno prodotto risultati straordinari. Il riconoscimento automatico di immagini, ad esempio, ha avuto enorme successo in ambito medico nella diagnostica di forme tumorali, oppure in ambito investigativo nell'identificazione di possibili responsabili di azioni criminose. L'AI ha dimostrato di essere capace di sconfiggere le persone in giochi complessi come gli scacchi o GO. All'inizio del 2023 è stato portato all'attenzione pubblica ChatGPT (https://openai.com/product/chatgpt), generando anche vivaci (ma non sempre adeguatamente informati) dibattiti: un'AI capace di conversare e di argomentare con gli esseri umani, ma anche in grado di sostituirli nella generazione di testi o addirittura nel generare programmi, e quindi nuove funzionalità[4].

Come abbiamo osservato, l'AI basata su DL estrae conoscenza da dati raccolti in passato su certi fenomeni. È pertanto fondamentale

[4] M. Welsh, The future of Programming, Communications of the ACM, Volume 66, Issue 120, December 2022, pp. 34-35.

essere consapevoli del fatto che questi dati ne condizionano il comportamento futuro: in sintesi, il passato condiziona il futuro. La *qualità* dei dati diventa pertanto un fattore chiave: dati che rappresentano solo parzialmente un fenomeno, o che lo rappresentano in modo non equo, portano a sintetizzare funzioni di cattiva qualità o addirittura inique. È diventato famoso il caso di iniquità del sistema COMPAS, usato negli USA dai giudici per valutare il rischio di recidività di sospetti criminali, che a causa del suo addestramento prediceva per soggetti neri un rischio più alto sia di quello effettivamente riscontrato, sia in relazione ai soggetti bianchi.

Un'altra caratteristica critica dei sistemi di AI basati su DL è l'incapacità di spiegare perché le funzioni sintetizzate si comportano in un certo modo: ad esempio, perché viene presa una certa decisione. Le grandi reti neurali i cui parametri vengono calcolati in fase di addestramento sono sostanzialmente opache e tuttora incapaci di spiegare il proprio funzionamento. Il tema della *explainable AI* costituisce oggi uno degli ambiti cruciali aperti della ricerca in AI.

4. Verso un nuovo umanesimo digitale

Abbiamo analizzato come le tecnologie digitali abbiano forgiato il mondo contemporaneo e quali sono le componenti fondamentali che hanno prodotto un impatto di natura radicale nelle tre dimensioni fondamentali: velocità, ampiezza e profondità. È giunto pertanto il momento di domandarsi in quale direzione l'umanità intenda procedere in questi sviluppi che hanno un effetto così profondo sulle persone, sulla società e sull'intero pianeta in cui viviamo. Se è vero che oggi il software incorpora e definisce le leggi del mondo, chi definisce quali debbano essere i suoi compiti? Queste leggi sono codificate nei linguaggi delle tecnologie digitali incomprensibili ai profani, o addirittura in opachi parametri di funzioni matematiche associate ai milioni (o miliardi) di nodi di reti neurali che realizzano applicazioni sintetizzate automaticamente da dati che spesso non conosciamo e non controlliamo. Come possono gli esseri umani guidare questi sviluppi in una direzione che consenta loro di mantenere il controllo del proprio futuro? Come possono far sì che la tecnologia sia al servizio dei valori etici universalmente riconosciuti e non imponga invece direzioni di sviluppo che asserviscano gli esseri umani alla tecnologia?

Il recupero dell'esercizio di sovranità della collettività degli esseri umani in merito alla progettazione del futuro del mondo è una priorità non dilazionabile. Non può essere lasciata nelle sole mani di chi studia e sviluppa la tecnologia né di chi governa e possiede le piattaforme tecnologiche sulle quali si regge il mondo digitale. I primi agiscono prevalentemente in base a motivazioni puramente tecnologiche e non si preoccupano (consapevolmente o inconsapevolmente) dei potenziali effetti globali che esse possono avere o dei possibili usi distorti, o addirittura nefasti, che esse consentono. Ad esempio, chi ha progettato sistemi che raccolgono dati degli individui per personalizzare e facilitare l'interazione con le applicazioni non si è reso conto dei rischi derivanti da un loro utilizzo per manipolare gli individui e orientarli subdolamente verso comportamenti che minano la loro autonomia decisionale. Chi ha progettato i cosiddetti *social media* ha inconsapevolmente (o consapevolmente) reso possibile la creazione di gruppi coesi nei quali si diffondono false informazioni che alimentano campagne d'odio e favoriscono l'auto-isolamento di individui o gruppi. Le piattaforme globali, tra le quali Google, Facebook, Twitter, TikTok e Amazon, hanno ormai assunto un ruolo che le pone fuori e al di sopra dei tradizionali organismi nei quali si è tradizionalmente organizzata la società: gli stati nazionali, i governi, i poteri giuridici, le strutture economiche, culturali, educative.

A titolo esemplificativo, consideriamo una piattaforma sociale quale Twitter, che ha cambiato il mondo della comunicazione, definendo una rete di connessioni dalla quale dipendono sia individui che organizzazioni dell'intero pianeta. Chi ha creato Twitter ha definito le regole che stanno alla base delle forme comunicative veicolate dalla piattaforma. Chi possiede il controllo della piattaforma ha il potere di decidere in qualunque momento se un certo contenuto può essere pubblicato oppure no. Queste decisioni sono state implicitamente delegate a Twitter. Non esiste un controllo sociale, democraticamente costituito, che è in grado di decidere sul modo di operare di una piattaforma che, nel bene e nel male, è diventata essenziale nel mondo in cui oggi viviamo. Twitter ha un potere che si pone al di sopra le sovranità nazionali. Ha potuto zittire il Presidente degli USA Trump, quando questi l'ha utilizzato per scatenare campagne comunicative che istigavano all'odio e alla sovversione. Si tratta di una decisione in ultima analisi positiva, ma la domanda che ci si deve porre è se sia accettabile che la funzionalità di zittire una voce nel ciberspazio, che può generare anche forme inaccettabili di censura, debba essere nelle mani di chi possiede e gesti-

sce la piattaforma, come implicitamente stabilito dalle scelte progettuali di chi ha creato Twitter. Si tratta di una scelta apparentemente solo di natura "tecnica", ma che invece induce regole nel mondo che hanno un impatto potenzialmente dirompente.

Per far fronte alle sfide poste dallo sviluppo del mondo digitale è urgente ritrovare le ragioni che devono stare alla base dello sviluppo del nostro futuro. I principi dell'umanesimo che hanno costituito la bussola dello sviluppo del mondo moderno devono essere urgentemente recuperati e posti alla base di un nuovo umanesimo digitale, come indicato da numerose iniziative internazionali intraprese dall'UNESCO (https://en.unesco.org/ci-programme/innovation), dall'ONU (https://www.un.org/techenvoy/), dall'UE (https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/europe-fit-digital-age/europes-digital-decade-digital-targets-2030_en), o come espresse dal manifesto di Vienna (https://caiml.org/dighum/dighum-manifesto/)[5].

Concludiamo con due considerazioni che riguardano chi si occupa di ricerca e di formazione nel settore delle tecnologie digitali. La prima riguarda il rimescolamento dei saperi che devono avere un ruolo fondante nella costruzione del nuovo mondo. Oggi la situazione è largamente sconfortante. La concezione e la realizzazione del mondo digitale sono lasciate prevalentemente nelle mani di chi domina le conoscenze di natura tecnologica. Queste sono ovviamente fondamentali, ma non bastano per capire l'impatto di scelte apparentemente "tecniche" sulle persone, la società e l'ambiente nel quale i prodotti di queste scelte opereranno. È dunque fondamentale che le conoscenze tecnologiche si integrino con conoscenze di tipo umanistico, sociale, economico, politico. La chiusura dei saperi in rigide gabbie disciplinari, che è oggi in larga misura prevalente, rende difficile questo incontro di culture e di sensibilità diverse, dal quale però dipende la nostra capacità di guidare il progetto del ciber-spazio in una direzione che anticipi la comprensione degli effetti invece di rimediare (ove possibile) a posteriori, quando può essere troppo tardi. Occorre dunque trovare il modo di far colloquiare e interagire in maniera continua e profonda i portatori di diverse culture, che devono cooperare nella costruzione del nuovo

[5] Per ulteriori approfondimenti, si faccia riferimento alla raccolta di saggi contenuta in H. Werthner, E. Prem, E. A. Lee, C. Ghezzi, Perspectives of Digital Humanism, Springer Nature 2022 (https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-86144-5).

mondo. Questo deve essere un obiettivo irrinunciabile della formazione avanzata, in particolare all'interno delle università.

La seconda direzione riguarda la formazione di un pubblico informato e consapevole, ad ogni livello. Oggi l'opinione pubblica è frastornata; ha grosse difficoltà a capire ciò che sta avvenendo e, a maggior ragione, a decidere che cosa fare. Da un lato ci si rende conto di come ormai alcune innovazioni introdotte dal mondo digitale siano diventate irrinunciabili e si intuisce che davanti a noi esistono opportunità straordinarie. Dall'altro si osservano cambiamenti indotti dal nostro progressivo trasferimento in nuovo mondo che generano insicurezza, frustrazione, ansia o inquietudine. Molti si sentono esclusi, invece che inclusi. Esiste dunque il problema della formazione di un pubblico maturo, consapevole di quanto sta avvenendo e che lo riguarda direttamente. Occorre uno spazio pubblico serio per informare e discutere. La scuola è in primis il luogo nel quale le generazioni future di cittadini del ciberspazio dovranno essere educati ad essere cittadini consapevoli e responsabili. La stampa e i mezzi di comunicazione hanno il compito di informare e animare la discussione, e a questa discussione gli scienziati e i tecnologi devo partecipare in prima persona, come sta avvenendo a seguito degli sviluppi travolgenti dell'AI. Geoffrey Hinton e Joshua Bengio, due dei padri fondatori dell'AI, che nel 2018 sono stati vincitori dell'ACM A.M. Turing Award (considerato il premio Nobel nell'ambito dell'informatica) per le loro ricerche su *Deep Learning for AI*, hanno preso un'autorevole posizione sui potenziali pericoli insiti nello sviluppo senza regole in questo settore (https://futureoflife.org/open-letter/pause-giant-ai-experiments/). La partecipazione di scienziati ed educatori al dibattito pubblico è necessaria affinchè tutti, dai normali cittadini ai decisori pubblici ai governi, acquistino consapevolezza delle decisioni che devono essere prese a tutti i livelli perché il mondo futuro sia a misura degli esseri umani, perché i cittadini, le istituzioni, i governi, attraverso le regole della democrazia, mantengano la capacità e la responsabilità di decidere le direzioni lungo le quali il futuro viene immaginato e progettato. Non è più e non è solo un problema tecnologico.

BIBLIOGRAFIA

[1] Kuhn, T.S. La struttura delle rivoluzioni scientifiche: Einaudi, 1969.
[2] Harari, Yuval N. Sapiens. Da animali a dèi. Breve storia dell'umanità: Bompiani, 2014.
[3] Harari, Yuval N. Homo Deus. Breve storia del futuro, Bompiani, 2017.
[4] Calvino, I. Lezioni americane. Sei proposte per il prossimo millennio, Milano, Garzanti, 1988.

CITTÀ INTELLIGENTI E NEUTRALITÀ CLIMATICA: VERSO LA TRANSIZIONE ENERGETICA

Nota di CARLO ALBERTO NUCCI (*)

(Adunanza del 10 novembre 2022)

SUNTO. – Il contributo discute l'obiettivo del raggiungimento della neutralità climatica globale concentrandosi sulle attività delle città, la produzione ed i consumi di energia. L'Europa si impegna a sostenere cento città selezionate per raggiungere la neutralità climatica entro il 2030 attraverso la Missione *Climate Neutral and Smart Cities*. Tale impegno combina la neutralità climatica con il concetto di smart city, promuovendo l'innovazione e l'esempio per l'obiettivo della neutralità climatica delle altre città, fissato per il 2050. Per le cento città L'Europa prevede l'uso di strumenti finanziari, interventi normativi e un Climate City Contract, ai quali si affiancano i fondi del piano nazionale di ripresa e resilienza. I consumi ancora elevati di combustibili fossili, ed il loro inevitabile uso per i prossimi – pochi – decenni devono essere accompagnati dall'efficientamento degli impianti esistenti e dall'utilizzo delle fonti fossili meno inquinanti. L'uso di fonti rinnovabili, solare ed eolico in particolare, senza dimenticare l'idroelettrico, diviene sempre più imperativo. L'elettrificazione graduale dei settori diviene quindi una strategia chiave per la transizione energetica, dato che la sede naturale in cui tali fonti vengono immesse è la rete elettrica. L'uso dell'idrogeno come vettore energetico e sorgente di accumulo e la ricerca sull'energia nucleare sono altri elementi essenziali, e che concorrono alla implementazione di un strategia di diversificazione delle fonti che si ritiene indispensabile. La diffusione capillare di ICT e la cosiddetta *smart sector integration* sono altre componenti fondamentali della transizione energetica. Le comunità energetiche rinnovabili di prosumer, promosse dalle direttive europee RED II e IEM del Clean Energy Package, potrebbero arrivare a produrre il 20% dell'energia consumata nelle città entro il 2030, sottolineando ulteriormente l'importanza del sistema elettrico e delle *smart grid* in tale contesto.

(*) Ordinario di Sistemi elettrici per l'energia presso l'Università di Bologna, Dipartimento di Ingegneria dell'Energia elettrica e dell'Informazione "Guglielmo Marconi" – DEI. Rappresentante nazionale EU Mission 'Climate-Neutral and Smart Cities', Italy. E-mail: carloalberto.nucci@unibo.it

***

ABSTRACT. – The contribution discusses the goal of achieving global climate neutrality, focusing on the activities of cities, energy production, and consumption. Europe is committed to supporting a hundred selected cities in reaching climate neutrality by 2030 through the Mission Climate Neutral and Smart Cities. This commitment combines climate neutrality with the concept of smart cities, promoting innovation and setting an example for other cities to achieve climate neutrality by 2050. For the hundred cities, Europe envisions the use of financial tools, regulatory interventions, and a Climate City Contract, along with funds from the national recovery and resilience plans, which are expected to be suitably coordinated. Due to the continued high consumption of fossil fuels, and of their inevitable use in the coming – hopefully few - decades, efforts must be made to improve the efficiency of existing power plants and utilize less polluting fossil fuel sources. The use of renewable sources, particularly solar, wind, and hydroelectric power, becomes increasingly imperative. Gradual electrification of sectors emerges as a key strategy for the energy transition, considering the natural integration of these sources into the power grid. The use of hydrogen as an energy carrier and storage source, as well as ongoing research in nuclear energy, are additional essential elements contributing to the implementation of a diversified energy strategy deemed necessary. The widespread adoption of information and communication technologies (ICT) and smart sector integration are also fundamental components of the energy transition. Renewable energy communities of prosumers, promoted by the European directives RED II and IEM of the Clean Energy Package, could potentially generate 20% of the energy consumed in cities by 2030, further emphasizing the importance of the electrical system and smart grids in this context.

1. LA CITTÀ INTELLIGENTE O *SMART CITY*

1.1 Definizione

L'Unione Europea fornisce la seguente definizione di *smart city* [1]: "Una *smart city* o città intelligente è un luogo in cui i servizi tradizionali sono resi più efficienti grazie all'impiego di tecnologie digitali a beneficio dei suoi abitanti e delle imprese. Una *smart city* va oltre l'uso delle tecnologie digitali per un migliore utilizzo delle risorse e minori emissioni. Significa reti di trasporto urbano più intelligenti, impianti di approvvigionamento idrico e di smaltimento dei rifiuti migliorati e modi più efficienti per illuminare e riscaldare gli edifici. Significa anche un'amministrazione cittadina più interattiva e reattiva, spazi pubblici più sicuri e soddisfare le esigenze di una popolazione che invecchia." E' naturalmente contemplato e previsto l'uso di big data e di tecnologie IOT (*Internet of Things*), così come la disponibilità di set di dati aperti, interconnessi e condivisi su tutto l'eco-sistema della città, in grado di abbattere barriere e generare maggiore conoscenze del sistema città. La missione EU Climate Neutral and Smart Cities [1], di cui si dirà più diffusamente in 3.2, considera l'in-

novazione della città non solo di pertinenza tecnologica, ma anche legata agli aspetti sociali, creativi, organizzativi e finanziari necessari per trasformare le città. Si ritiene utile fornire un'altra definizione, più sintetica, e che sottolinea l'importanza del capitale umano: è una città in cui la pianificazione e trasformazione urbanistica delle infrastrutture è tesa all'ottimizzazione/digitalizzazione ed innovazione dei servizi pubblici al fine da mettere in relazione le infrastrutture delle città con il capitale umano, intellettuale e sociale di chi le abita e rendere la città eco-sostenibile. Ciò è reso possibile grazie all'impiego diffuso delle nuove tecnologie dell'energia, della comunicazione, della mobilità, dell'ambiente al fine di migliorare la qualità della vita e soddisfare le esigenze di cittadini, imprese e istituzioni.

1.2 Perché le città (e in particolare le città smart*)*

Le città coprono circa il 3% del suolo del pianeta, ma rappresentano più di 65% dei consumi energetici e producono oltre il 70% di tutte le emissioni globali di gas serra. Le città stanno crescendo rapidamente; in Europa, occupano solo il 4% della superficie terrestre dell'UE, ma vi abitano il 75% dei cittadini, e si stima che entro il 2050 quasi l'85% degli europei vivrà in città.

Le città sono anche il 'laboratorio' in cui le strategie di decarbonizzazione del settore dell'energia, dai trasporti, agli edifici, all'industria, e dei settori dei rifiuti e dell'agricoltura, coesistono e si intersecano. La densità di infrastrutture e del loro uso è maggiore nelle città, c'è quindi anche una maggiore integrazione intersettoriale e presenza d'infrastrutture complesse come, ad esempio, le reti intelligenti (*smart grid*), da sempre ritenute un importante fattore abilitante per la implementazione del concetto di smart city (implementazione che in alcuni settori ha subito una accelerazione a causa del COVID 19, come evidenziato nei più recenti convegni internazionali sul tema Smart City, *e.g.* https://attend.ieee.org/isc2-2021/).

Chi scrive condivide quindi pienamente il concetto espresso dalla UE che l'emergenza climatica debba essere affrontata nelle città, per le ragioni soprammenzionate. Sul territorio italiano, caratterizzato da ampie differenze di zone climatiche a causa dello sviluppo geografico longitudinale della penisola, le aree urbane sono spesso costruite intorno a un centro città con un nucleo medievale e rinascimentale, con grandi distretti che includono siti patrimonio mondiale dell'UNESCO, spesso ereditati dalla civiltà romana e greca. Ciò comporta problemi più complessi riguardo le soluzioni possibili per le infrastrutture energetiche e di trasporto. Sebbene tenda a ridursi progressivamente, la diffe-

renza dei redditi medi nelle diverse regioni del paese è ancora significativa e questo si riflette nelle caratteristiche delle 14 aree metropolitane stabilite lungo il Paese. Una tale varietà di impostazioni e obiettivi rappresenta una delle sfide da affrontare nella sperimentazione di soluzioni nuove e affidabili, insieme all'innovazione tecnologica e sociale.

Inoltre, il nostro Paese è anche periodicamente minacciato da eventi naturali (attività sismica, eruzioni vulcaniche, inondazioni ...), che devono essere considerati nella pianificazione di qualsiasi implementazione di tecnologia intelligente, che a sua volta deve far fronte anche al concetto di resilienza.

Siamo infine convinti che, in questo contesto, dovrebbero essere coinvolte anche città a basso reddito con aree socialmente complesse, al fine di evitare che la neutralità climatica e le città intelligenti vengano percepite come un tema d'élite per i cittadini d'élite.

2. La neutralità climatica e le emissioni serra

2.1 Definizione

Neutralità del clima, emissioni zero o neutralità carbonica, consistono nel raggiungimento di un equilibrio tra le emissioni e l'assorbimento di carbonio. Si parla di carbonio spesso riferendosi all'anidride carbonica, o all'anidride carbonica equivalente. Il carbonio è infatti presente anche nel metano, che è un altro gas serra, il cui contributo al riscaldamento globale per un determinato periodo, ad es. 100 anni può essere ricondotto a una quantità equivalente di anidride carbonica tramite il GWP, *global warming potential*, (pari a 1 per la CO2 e a 25 per il metano, se ci si riferisce a 100 anni). Anche per gli altri gas serra, il protossido di azoto, ed i fluorurati, grazie al relativo GWP ci si può ricondurre a una quantità equivalente di anidride carbonica. Un modo per ridurre le emissioni in favore della neutralità carbonica consiste nel compensare le emissioni prodotte in un settore riducendole in un altro. Questo può essere fatto investendo nelle energie rinnovabili, nell'efficienza energetica o in altre tecnologie pulite. Il sistema per lo scambio delle quote di emissione dell'UE è un esempio di schema per la compensazione delle emissioni di carbonio.

Dovrebbero essere presi in considerazione anche i forzanti climatici di breve durata (SLFC, *short-lived climate forcers*), gas e particelle che influenzano il clima, hanno una durata compresa tra pochi giorni e un decennio; molti di loro sono anche inquinanti atmosferici. Le attività umane contribuiscono alle emissioni di SLCF nell'atmosfera.

2.2 *Panoramica sulle emissioni globali e nazionali*

Sono alcuni osservatori, disseminati in alcuni luoghi strategici del globo, grazie ai quali viene monitorata la concentrazione di CO2. In *Fig. 1* mostrato l'andamento dal 1960 sino ai giorni nostri della concentrazione di anidride carbonica rilevata a Mauna Loa nel Pacifico [2,3].

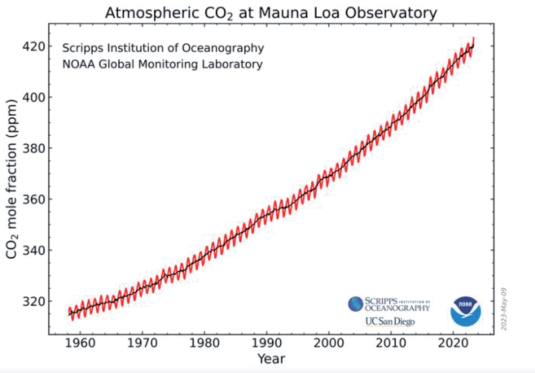


Fig. 1. Concentrazione di anidride carbonica misurata presso l'osservatorio di Mauna Loa dal 1960 all'anno 2022. La curva rossa rappresenta i valori medi mensili, centrati sulla metà di ogni mese. La curva nera rappresenta la media mobile epurata dalle variazioni stagionali. (Adattata da [2,3]).

È interessante determinare quali sono le attività antropiche più responsabili di tali emissioni. In *Fig. 2* è mostrata la percentuale gas serra rispetto a un totale di circa 50 miliardi di tonnellate equivalenti di CO2 ascrivibile ad ogni settore per l'anno 2016. Negli anni seguenti, a livello globale le emissioni sono complessivamente aumentate di qualche punto percentuale sino al 2019, per poi subire una lieve contrazione dovuta alla pandemia.

E' l'uso dell'energia negli edifici, nei trasporti, e nell'industria che determina la maggior parte di produzione di gas serra, quasi i tre quarti. Questo perché l'energia usata per riscaldare ed illuminare gli edifici, per muovere i mezzi di locomozione e di trasporto merci e per svolgere le attività industriali proviene in gran parte da fonte fossile. L'industria del cemento e di alcuni prodotti chimici viene enucleata nella *Fig. 2* in quanto per alcuni settori industriali, come quello della produzione del cemento, la produzione di CO_2 non è eliminabile anche se l'energia impiegata provenisse da fonte rinnovabile. Non è questo il caso dell'energia impiegata negli edifici, nei quali se il riscaldamento, il raffrescamento e l'illuminazione fossero conseguiti tramite, ad esempio, energia elettrica prodotta da fonti rinnovabili, la produzione di gas serra risulterebbe azzerata.

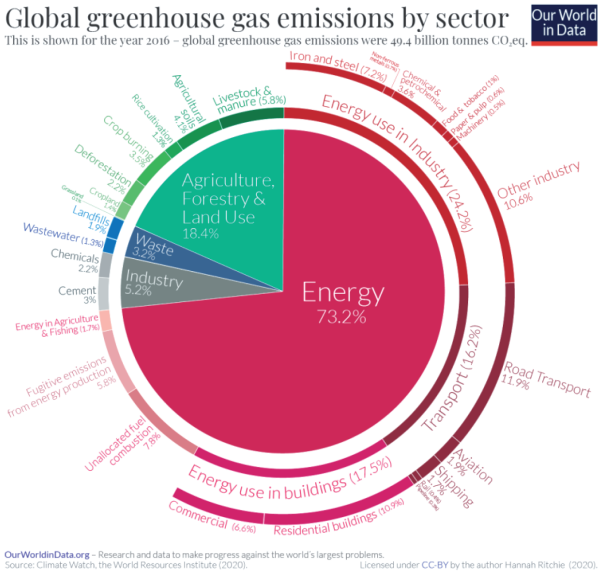


Fig. 2. Emissioni globali di gas serra per settore nell'anno 2016 (Adattato da [4]).

Nel nostro paese, in virtù dei diversi provvedimenti che sono stati adottati per abbattere le emissioni, in linea con quanto l'Europa richiede ai propri Stati membri, le emissioni si sono invece ridotte di alcuni punti percentuali, come mostrato dalle *Figg. 3* e *4* [5].

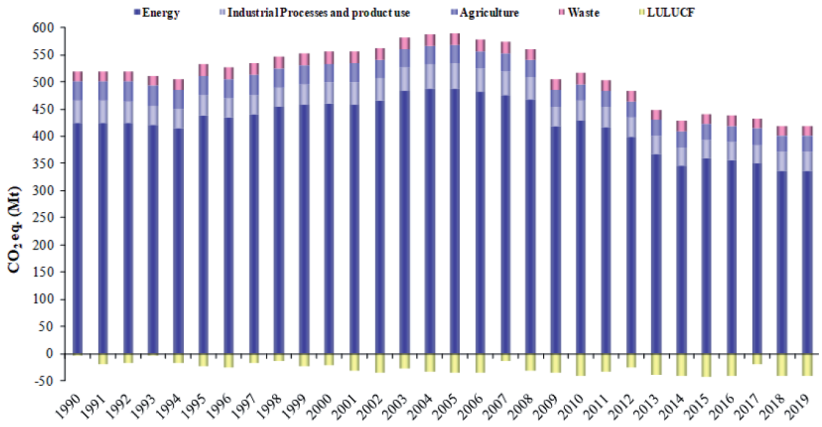


Fig. 3. Emissioni nazionali di gas climalteranti dal 1990 al 2019 per settore (Adattato da [5]).

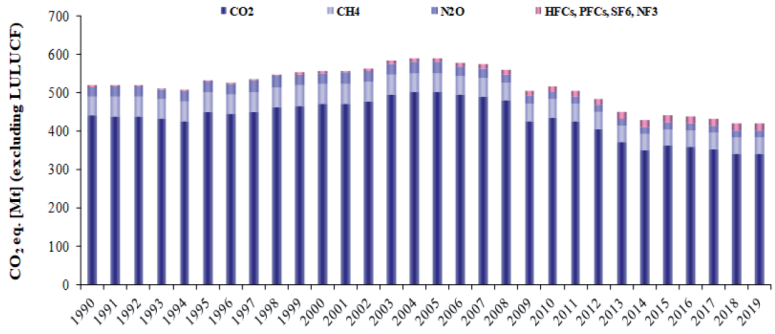


Fig. 4. Emissioni nazionali di gas climalteranti dal 1990 al 2019 per gas (Adattato da [5]).

3. La *Mission Climate Neutral and Smart Cities*

3.1 Le Mission EU

In parte ispirate dalla missione Apollo 11 di portare un uomo sulla luna, le Missioni europee di ricerca e innovazione mirano a fornire soluzioni ad alcune delle più grandi sfide che l'umanità deve affrontare. Lo scopo delle Missioni prevede, oltre all'utilizzo dei programmi di Ricerca e Sviluppo, anche la messa a sistema di diversi strumenti finanziari e eventuali interventi normativi dettati dalle indicazioni raccolte sul terreno (enti locali e cittadini) in un approccio che viene definito *bottom-up* [1].

Le Missioni sono 5, una per ognuna delle seguenti aree (la denominazione originale, in Inglese, è in italico):

1. Cancro (*Cancer*), lottare contro il cancro
2. Adattamento ai cambiamenti climatici incluso la trasformazione sociale (*Adaptation to climate change including societal transformation*), adattarsi ai cambiamenti climatici
3. Oceani sani, mari, acque costiere e interne (*Healthy oceans, seas coastal and inland waters*), proteggere i mari e le acque del pianeta
4. Neutralità climatica e città intelligenti (*Climate-neutral and smart cities*), raggiungere la neutralità climatica e vivere in città più ecosostenibili e 'intelligenti'
5. Salute dei terreni e del cibo (*Soil health and food*), assicurare la salute dei suoli per tutelare quella di alimenti e persone

3.2 La Missione "100 Climate-neutral cities by 2030 - by and for the citizen"

La Missione viene descritta dal suo scopo: "Sostenere, promuovere e dare visibilità a 100 città europee nel loro processo di trasformazione verso la neutralità climatica entro il 2030, e trasformare queste città in poli di sperimentazione e innovazione per tutte le città, diventando esempi e guide nel contesto dell'*European Green Deal* che l'Europa ha intrapreso per raggiungere la neutralità climatica entro il 2050" [1].

Vi sono alcuni passi/obiettivi rilevanti per raggiugere tale scopo

- costruire un processo multilivello e co-creativo formalizzato in un *Climate City Contract* (di cui diremo in seguito), adeguato alle realtà di ogni città, ma coerente con lo scopo della Missione
- promuovere un processo che porti i cittadini a diventare 'agenti di cambiamento' attraverso iniziative di tipo *bottom-up* e attraverso nuove forme di *governance*
- aiutare le città ad accedere ai mezzi finanziari per realizzare lo scopo della Missione tramite i fondi di Horizon Europe, Fondi strutturali e di investimento europei, i Just Transition Funds, InvestEU, gli strumenti di Next Generation EU e altri fondi UE.

Per affrontare la sfida della neutralità climatica, la Missione EU propone un processo di co-creazione multilivello attraverso l'introduzione del suddetto *Climate City Contract*, il cui scopo è:

a) esprimere l'ambizione e l'impegno di tutte le parti coinvolte negli obiettivi della Missione
b) identificare i *gap* relativi alle politiche ed alle strategie di implementazione come base per una strategia per transizione verso la neutralità climatica e l'implementazione del modello di *smart* city
c) coordinare le parti interessate e responsabilizzare i cittadini intorno agli obiettivi comuni
d) coordinare le autorità nazionali/regionali e dell'UE allo scopo di fornire il quadro legale, di *governance* e finanziario necessario per il sostegno di ogni città
e) creare uno 'sportello unico' per le negoziazioni multilivello allo scopo di facilitare l'azione della città per la transizione.

Ogni *city contract* dovrà includere lo scopo e gli obiettivi, specificare il piano d'azione ed il piano di investimenti per realizzare la transizione e identificare le parti interessate e le responsabilità degli attori coinvolti. Il contratto non è inteso come un documento chiuso che vin-

cola legalmente una città ad una unica linea di condotta fino al 2030. L'idea principale è creare un documento in continua evoluzione sulla base delle richieste (*live and demand-driven*) che metta le città al centro del processo di trasformazione e determini - sotto forma di ecosistemi locali - il loro ambito, attività e tempistica. Una parte centrale del contratto dovrebbe riguardare lo sblocco dei *driver* alla trasformazione. La Missione dà la priorità a cinque fattori principali: i) nuove forme di *governance* partecipativa, ii) nuovi modelli economici e di finanziamento, ii) pianificazione urbana integrata, iv) tecnologie digitali e v) gestione dell'innovazione. Poiché la g*overnance* multi-livello è un elemento indispensabile per il successo della Missione, il contratto sarà firmato idealmente dal governo locale, la Commissione Europea e le rispettive autorità nazionali o autorità regionali. La maggior parte dei quadri politici, regole, regolamenti e standard che saranno necessari alle città per il complesso sforzo tecnico, finanziario e sociale di raggiungere la neutralità climatica proverranno dai livelli regionali/ nazionali o europei, così come dipenderà da tali livelli di *governance* anche il finanziamento relativo. In tale contesto, le autorità nazionali e regionali possono svolgere un ruolo fondamentale nel trasferimento delle conoscenze e nell'attività di replica durante la condivisione, nel comprendere e definire le condizioni comuni in tutte le città di un paese o di una regione.

Le 100 città selezionate sono state rese note il 28 aprile 2022[1]. Tra esse figurano le nove città italiane di Bergamo, Bologna, Firenze, Milano, Padova, Parma, Prato, Roma e Torino. Le città partecipanti sono incoraggiate a progettare e implementare un modello multi-settoriale di *governance* in cui saranno gli s*takeholder* locali, come imprese, università e la società civile a far parte del *city contract* e a contribuire alla sua progettazione e implementazione nelle città. Allo stesso modo, *stakeholder* regionali o nazionali potenzialmente in grado di garantire il successo del contratto (*e.g.* aziende regionali di trasporto, produttori nazionali di energia, istituti di ricerca nazionali ecc.) dovrebbero essere incoraggiati a aderire dal firmatario competente regionale o nazionale. Le strategie regionali di specializzazione intelligente e il loro collegamento con la politica di coesione della UE possono fungere da modello

[1] Le città (in realtà 112) sono state selezionate mediante un processo iniziato il 25 novembre 2021 con la pubblicazione di una call EU, chiusa il 31 gennaio 2022 (https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_22_2591)

su come impostare la summenzionata *governance* multisettoriale con forti componenti di R&I e di politiche di finanziamento, adattandosi alle condizioni e ai punti di forza locali.

La Missione prevede una *governance multi-stakeholder* tra le città, con l'aiuto di servizi già offerti da progetti in corso[2], che dovrebbe assumere due forme:

i) Un raggruppamento sistematico sotto forma di *cluster* delle città che hanno firmato un contratto e che condividono le stesse condizioni locali e vogliono risolvere sfide comuni o creare economie di scala;
ii) La collaborazione con le città che non hanno firmato un contratto, cioè le centinaia di città europee che intendono trarre ispirazione, imparare e replicare le idee e le soluzioni che sortiranno dalla implementazione della Mission.

La *Fig. 5* illustra i principali attori coinvolti nella Missione: comunità d'affari, comunità accademica, città, autorità nazionali e regionali, gli enti proposti ai finanziamenti, gli organismi di normazione internazionali, le interazioni tra di loro, la Commissione Europea, ed il loro coinvolgimento nella preparazione del *climate city contract*.

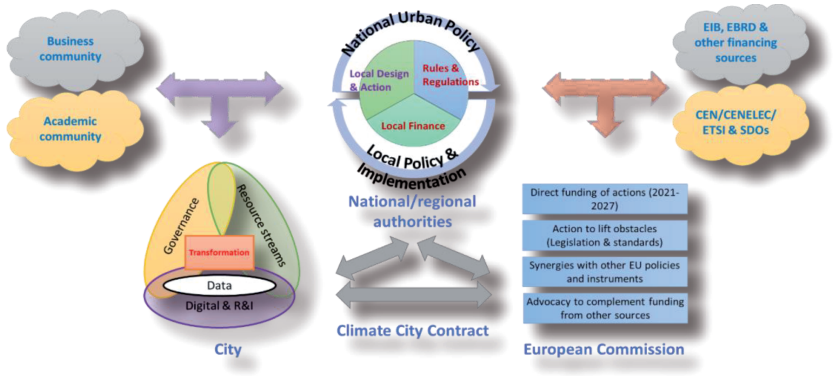


Fig. 5. Il "Mission Climate Neutral and Smart Cities framework" (Adattata da [6]).

[2] Un aiuto fondamentale alle città per la implementazione del *climate city contract* è fornito dal Progetto EU EIT Climate-KIC Net Zero Cities, una *Mission Platform* (https://netzerocities.eu) che tra gli scopi ha anche una serie di servizi disponibili on line, la individuazione dei *city advisors*, previsti per ognuna delle città della Mission e il lancio di call per lo sviluppo di progetti pilota. A Net Zero Cities, si è aggiunto recentemente il progetto HEU CapaCITIES https://cordis.europa.eu/project/id/101056927.

4. La transizione energetica

4.1 Produzione e consumi di fonti energetiche

La tradizione scientifica e tecnologica italiana, di prim'ordine nelle aree tecniche previste dalla Missione in questione, rappresenta un *asset* fondamentale per sviluppare soluzioni orientate al futuro sopra menzionato: le direttive del *Clean Energy Package for All Europeans* [7] possono quindi essere implementate con successo in parecchi distretti metropolitani, città e conglomerati. Lo confermano le importanti partecipazioni ai partenariati europei su città e comunità intelligenti (EN-SCC and EIP-SCC) e nella *Covenant of Majors for Climate and Energy*, oltre ai numerosi progetti Climate-KIC Italy demonstrator[3]. E' un punto di partenza importante, data la situazione attuale riguardo i consumi di fonti di energia primaria dell'area europea, per circa il 70% ancora da fonti fossili, come mostrato in *Fig. 6*.

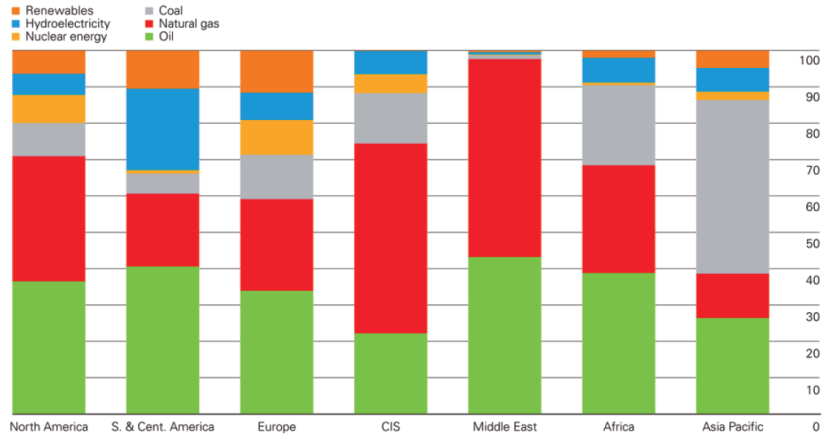


Fig. 6. Consumo % di fonti di energia primaria per regione al 2020. (Adattato da [8]).

[3] *e.g.*, Deep Demonstration - Healthy Clean City Milano, www.climate-kic.org/programmes/deep-demonstrations/#intro
GECO, https://italy.climate-kic.org/projects/geco-green-energy-community/
Landscape Metropolis, https://italy.climate-kic.org/projects/landscape-metropolis-paesaggio-come-infrastruttura/
Merezzate+, https://italy.climate-kic.org/success-stories/merezzate/
SAFERPLACES, https://italy.climate-kic.org/projects/saferplaces

Tra le fonti fossili, la più impiegata in Europa è il gas, che peraltro l'Europa ha tradizionalmente importato per buona parte dei propri fabbisogni da altri paesi, tra cui la Russia, la Norvegia, l'Algeria con percentuali che hanno subito recentemente notevoli variazioni in seguito alla guerra Russia-Ucraina. L'Italia, che tra gli stati membri dell'Unione è quello con maggior dipendenza da forniture straniere di gas, oltre il 40%, dal 2021 al 2022, ha ad esempio diminuito di oltre il 60% la propria fornitura dalla Russia, aumentato di oltre il 230% quella dal nord Europa, di oltre il 40% quella dall'Azerbaigian, e di quasi 50% quella di gas naturale liquefatto [9].

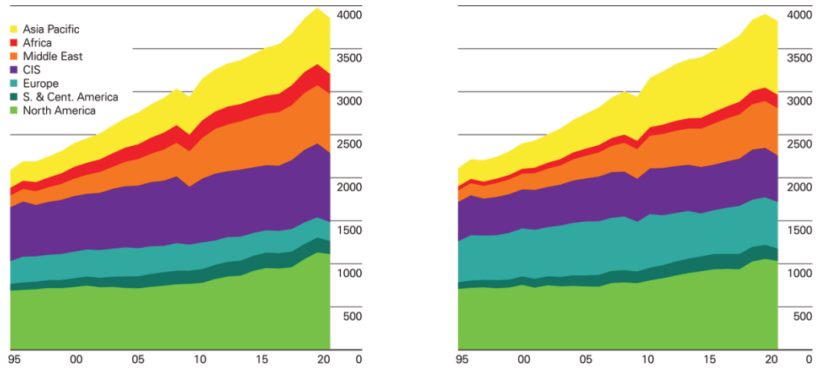


Fig. 7. Produzione e consumo di gas per regione in miliardi di metri cubi. (Adattato da [8]).

In *Fig. 7* è mostrato l'andamento della produzione e del consumo di gas per regione in miliardi di metri cubi per regione, dal 1995 al 2020, che conferma la summenzionata dipendenza dell'Europa da altri paesi riguardo l'approvvigionamento di gas naturale.

4.2 I piani PNIEC e PNRR

Il Piano Nazionale Integrato per l'Energia e il Clima (PNIEC) 2030 è uno strumento fondamentale che segna l'inizio di un importante cambiamento nella politica energetica e ambientale del nostro Paese verso la decarbonizzazione (*Tab. 1*).

Il Piano si struttura in 5 linee d'intervento, che si svilupperanno in maniera integrata: dalla decarbonizzazione all'efficienza e sicurezza energetica, passando attraverso lo sviluppo del mercato interno dell'energia, della ricerca, dell'innovazione e della competitività.

L'obiettivo e quello di realizzare una nuova politica energetica che

assicuri la piena sostenibilità ambientale, sociale ed economica del territorio nazionale e accompagni tale transizione.

Il Piano Nazionale Italiano di Ripresa e Resilienza, PNRR (https://www.mise.gov.it/it/pnrr/piano) profila un futuro aggiornamento degli obiettivi sia del piano nazionale integrato energie clima, sia della strategia di lungo termine per la riduzione delle emissioni dei gas effetto serra, per riflettere i mutamenti nel frattempo intervenuti in sede europea, a cui è dedicato il paragrafo seguente.

Tab. 1. Principali obiettivi energia e clima dell'UE e dell'Italia al 2020 e al 2030 (Adattato da [10]).

	Obiettivi 2020		Obiettivi 2030	
	UE	ITALIA	UE	ITALIA (PNIEC)
Energie rinnovabili (FER)				
Quota di energia da FER nei Consumi Finali Lordi di energia	20%	17%	32%	30%
Quota di energia da FER nei Consumi Finali Lordi di energia nei trasporti	10%	10%	14%	22%
Quota di energia da FER nei Consumi Finali Lordi per riscaldamento e raffrescamento			+1,3% annuo (indicativo)	+1,3% annuo (indicativo)
Efficienza energetica				
Riduzione dei consumi di energia primaria rispetto allo scenario PRIMES 2007	-20%	-24%	-32,5% (indicativo)	-43% (indicativo)
Risparmi consumi finali tramite regimi obbligatori efficienza energetica	-1,5% annuo (senza trasp.)	-1,5% annuo (senza trasp.)	-0,8% annuo (con trasporti)	-0,8% annuo (con trasporti)
Emissioni gas serra				
Riduzione dei GHG vs 2005 per tutti gli impianti vincolati dalla normativa ETS	-21%		-43%	
Riduzione dei GHG vs 2005 per tutti i settori non ETS	-10%	-13%	-30%	-33%
Riduzione complessiva dei gas a effetto serra rispetto ai livelli del 1990	-20%		-40%	
Interconnettività elettrica				
Livello di interconnettività elettrica	10%	8%	15%	10%[1]
Capacità di interconnessione elettrica (MW)		9.285		14.375

Si ritiene utile menzionare che nell'ambito della Missione 2, Componente C2 – Energia rinnovabile, idrogeno, rete e mobilità sostenibile, il PNRR prevede 2,2 miliardi di euro di finanziamenti per la promozione delle energie rinnovabili per le comunità energetiche e l'autoconsumo. L'obiettivo dell'investimento legato alla necessità di recepire la Direttiva EU RED II, di cui si tratterà nella sezione 4.6, relativamente ad impianti di piccola taglia, che possono essere molto utili per accrescere

l'accettazione dell'opinione pubblica e garantire la diffusione di progetti nell'ambito delle energie rinnovabili, in particolare a livello locale. L'attenzione si prevede quindi rivolta alla pubblica amministrazione, famiglie, a microimprese in comuni con meno di cinquemila abitanti che ne possano beneficiare in termini di sostegno all'economia, alla coesione sociale e alla povertà energetica.

4.3 Il Green Deal Europeo

Come noto, la Commissione europea ha adottato con il *Green Deal* una serie di proposte per trasformare le politiche dell'UE in materia di clima, energia, trasporti e fiscalità in modo da ridurre le emissioni nette di gas a effetto serra di almeno il 55% entro il 2030 rispetto ai livelli del 1990, che ha dato luogo al *fit-for-fifty five package*. In questo contesto, il nuovo obiettivo per la quota di energia rinnovabile per il 2030 è stato fissato al 40%, mentre quelli in termini di efficienza energetica per il consumo di energia finale primaria al 36 – 39% [11]. Sono obiettivi più ambiziosi rispetto a quelli della conferenza delle parti sul cambiamento climatico, la COP, rispettivamente a 40%, 32% e 32,5% [12].

4.4 Ruolo della elettrificazione

Da quando l'Europa e i suoi stati membri si diedero nel gennaio 2008 il noto obiettivo "20-20-20", il settore elettrico italiano ha risposto in modo adeguato, al punto che nel 2019 il 39,4% della generazione elettrica totale è avvenuto attraverso fonti rinnovabili a cui, come riportano le pubblicazioni statistiche consultabili sul sito di Terna, è riconducibile al 31 dicembre 2021 il 48,4% del totale della capacità di produzione elettrica.

I settori termico e dei trasporti sono ancora saldamente dominati da fonti primarie di energia da combustibili fossili e la loro transizione elettrica, auspicata in più sedi, richiederà tempi lunghi; è comunque ragionevole ritenere che la rete elettrica sarà sempre più interessata da un costante espansione in termini di potenza prodotta e trasmessa, a causa dell'aumentare del fabbisogno di energia elettrica. Per il trasporto terrestre – escludiamo dal ragionamento la rete ferroviaria – è prevista una penetrazione sempre più significativa dei veicoli *full-electric* al punto che diverse fonti prevedono per l'Italia il raggiungimento del 30% al 2030[4]; anche

[4] Diverso è il caso del trasporto navale ed aereo, di cui qui non ci occupiamo.

per il settore termico – facciamo qui riferimento essenzialmente al riscaldamento – per il quale l'impiego di pompe di calore alimentate da generatori elettrici da fonte rinnovabile ha costituito negli ultimi anni una prospettiva sempre più attraente anche alla luce degli incentivi recentemente introdotti [13], è ragionevole prevedere una progressiva, crescente transizione elettrica. A ciò ci aggiunge l'idrogeno verde, o quello blu, più economico – particolarmente adatti per i settori difficili da decarbonizzare e per le attività che richiedono elevato calore di processo – la cui produzione necessita di elettrolisi. Come strumento di accumulo energetico, rispetto ai sistemi elettrochimici, l'idrogeno presenta poi il vantaggio di potere immagazzinare grandi quantità per lunghi periodi, e può essere prodotto quando la rete elettrica non è in grado di accogliere la energia derivante da fonte rinnovabile (*wind curtailment* [14]).

L'espansione e lo sfruttamento delle fonti rinnovabili, richiedono come noto una gestione ancora più intelligente della rete, sia per la aleatorietà della disponibilità di tali fonti di energia, sia per il fatto che, almeno per quanto riguarda gli impianti fotovoltaici e la maggior parte di quelli eolici, la loro connessione alla rete avviene tramite inverter. Gli inverter non sono dotati dell'inerzia meccanica che invece posseggono le masse rotanti degli alternatori delle centrali termoelettriche e idroelettriche tradizionali, provvidenziale nel far fronte, almeno nella fase iniziale, agli squilibri tra la domanda di energia da parte degli utenti e la produzione delle centrali. Da ciò nasce la necessità di equipaggiarli con inerzia sintetica [15], mediante lo sfruttamento di sistemi di accumulo o di condensatori/super-condensatori (v. *Fig. 8*).

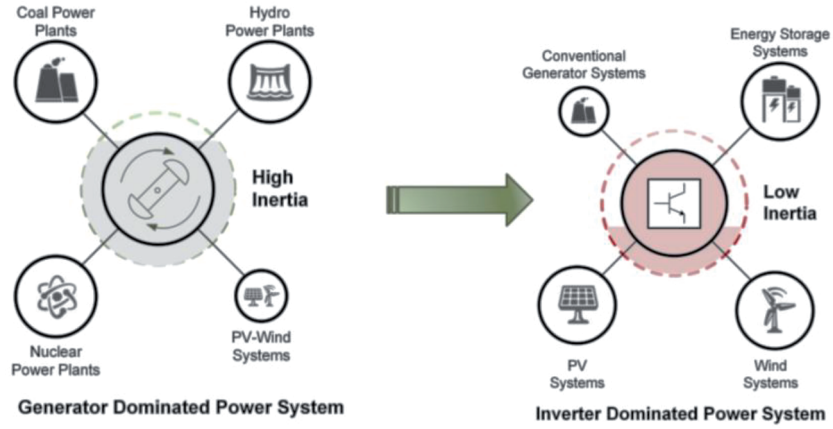


Fig. 8. Verso un sistema con minore inerzia, più instabile (Adattato da [16]).

La conseguente crescente complessità della gestione della rete elettrica richiede l'ampliamento delle relative infrastrutture ICT, da cui la popolare denominazione *smart grid*, rete intelligente. Nel futuro prossimo, si prevede che le *smart grid* dovranno far fronte non solo ai problemi tecnici precedentemente menzionati e alla necessità di aumentare l'efficienza del sistema, ma anche soddisfare una domanda crescente di energia spinta dalla transizione elettrica di altri settori, domanda rallentata solo recentemente dall'emergenza Covid-19. Il quadro è poi reso ancora più interessante se si tiene conto della crescente diffusione di generazione distribuita da fonte rinnovabile nelle reti di distribuzione, le più vicine agli utenti finali, che da semplici *consumer*, consumatori, si stanno trasformando in *prosumer*, produttori- consumatori. La infrastruttura ICT relativa alla rete elettrica non è più quindi prerogativa essenziale della sola rete di trasmissione e subtrasmissione, ma sta estendendosi in modo sempre più capillare sulla rete di distribuzione sino agli utenti finali di bassa tensione.

È infine ragionevole prevedere che le unità di accumulo di energia, in grado di rendere più flessibile la gestione della generazione distribuita da fonte rinnovabile, vedranno una crescente, capillare diffusione soprattutto a livello di rete di distribuzione. Ciò sta avvenendo grazie alla diminuzione del costo dei sistemi elettrochimici che si stanno affiancando, aumentando progressivamente la propria importanza, al tradizionale accumulo di tipo idroelettrico. La crescente diffusione dei veicoli elettrici se da un lato rappresenta un ulteriore carico che la rete elettrica dovrà essere in grado di soddisfare, dall'altro offre l'opportunità rappresentata dagli accumulatori a bordo di essi, che possono costituire una interessante provvista di energia per la rete quando connessi alla rete mediante sistemi di ricarica bidirezionale, soprattutto se la produzione di energia elettrica avviene mediante fonte rinnovabile.

4.5 La smart grid e lo smart energy system

Il contesto sopra brevemente delineato, offre più di un elemento per giustificare quanto gli addetti ai lavori sostengono da alcuni anni, cioè che la *smart grid* costituisce l'*enabler* per eccellenza per l'implementazione del concetto di *smart city*, soprattutto con riferimento alla sostenibilità energetica. Grazie alle tecnologie ICT, le reti elettriche, termiche e del gas dovrebbero poi essere gestite in modo coordinato al

fine di sfruttarne le sinergie, il che rappresenta una delle sfide tecniche più interessanti per la *smart city*, alla quale si aggiunge la considerazione che poche aree di ricerca e sviluppo richiedono una collaborazione stretta e frequente tra ricercatori con interessi diversi e complementari come l'area della *smart city* [18].

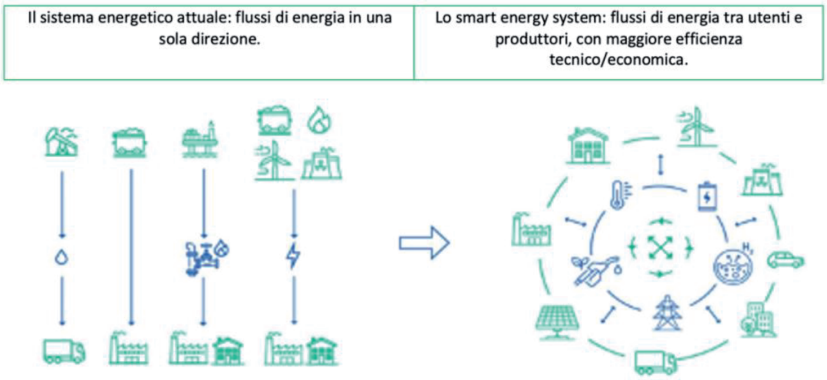


Fig. 9. Smart Energy System: rappresentazione concettuale in confronto con il sistema energetico tradizionale, adattato da "EU Energy System Integration Strategy" (Adattata da [19]).

La *smart grid* è quindi lo strumento principale per realizzare i cosiddetti *smart energy systems* che prevedono l'integrazione del sistema energetico. È l'integrazione del sistema energetico, realizzabile grazie alla pianificazione e al funzionamento coordinati del sistema energetico nel suo complesso, che contiene più vettori energetici, infrastrutture e settori di consumo (v. *Fig. 9*), la strada che può portare a una decarbonizzazione dell'economia in linea con l'accordo di Parigi e l'Agenda 2030 delle Nazioni Unite per lo sviluppo sostenibile.

Secondo la "EU Energy System Integration Strategy" [19] l'integrazione del sistema energetico si deve sviluppare secondo tre concetti complementari e sinergici:

- un sistema energetico più circolare, imperniato sull'efficienza energetica, in cui sia data priorità alle scelte meno energivore, siano riutilizzati a fini energetici i flussi di rifiuti inevitabili e siano sfruttate le sinergie in tutti i settori
- una maggiore elettrificazione diretta dei settori d'uso finale, per esempio utilizzando pompe di calore per il riscaldamento degli ambienti o per processi industriali a bassa temperatura, veicoli elettrici nel settore dei trasporti o forni elettrici in determinati settori

- l'uso di energie rinnovabili e a basse emissioni di carbonio, compreso l'idrogeno e/o i suoi derivati, per applicazioni d'uso finali in cui il riscaldamento o l'elettrificazione diretti non sono realizzabili, o insufficienti dal punto di vista tecnico/economico.

Uno *smart energy system* dovrà garantire un approccio multidirezionale in cui i consumatori svolgono un ruolo attivo nell'approvvigionamento energetico (*prosumer*), immettendo in rete, ad esempio, l'energia elettrica che producono individualmente o in quanto parte di Comunità Energetiche Rinnovabili (CER).

Al tempo stesso lo *smart energy system* deve essere in grado di ottimizzare i rendimenti tecnici delle reti energetiche interconnesse e all'interno di ogni sottorete.

Per la realizzazione di uno *smart energy system* alcuni punti risultano quindi imprescindibili:

- applicare sistematicamente il principio dell'efficienza energetica prioritariamente in tutto il sistema energetico
- utilizzare in modo sufficiente e adeguato nei nostri edifici e nelle nostre comunità le fonti di energia locale (ad esempio il riutilizzo del calore di scarto proveniente da siti industriali, centri dati o altre fonti)
- utilizzare il potenziale, sovente non sfruttato, delle acque reflue e dei residui e rifiuti biologici per la produzione di bioenergia.

Per integrare il sistema energetico in modo efficace ed utilizzare al meglio le infrastrutture esistenti e prevenire la dipendenza da fonti di energia specifiche, occorre aumentare il numero di connessioni fisiche tra i diversi vettori energetici[5]. Occorre quindi un nuovo approccio olistico per la pianificazione delle infrastrutture sia su vasta scala sia a livello locale, che includa la protezione e la resilienza delle infrastrutture critiche. La pianificazione delle infrastrutture dovrebbe agevolare l'integrazione dei vari vettori energetici, consentendo di scegliere tra lo sviluppo di nuove infrastrutture o la conversione di quelle esistenti, e dovrebbe prendere in considerazione le alternative rese possibili dal *demand control* e dai sistemi di accumulo.

Nel settore industriale, più del 60% dell'energia consumata è sotto forma di calore. Le pompe di calore industriali possono quindi

[5] https://www.mit.gov.it/nfsmitgov/files/media/notizia/2022-09/STEMI_Decarbonizzare%20i%20trasporti_ITA.pdf

contribuire alla decarbonizzazione dell'approvvigionamento di calore a bassa temperatura nelle industrie e possono essere associate al recupero del calore di scarto.

La infrastruttura ICT, potenziata quindi dalla penetrazione delle fonti rinnovabili nella rete di distribuzione, la progressiva elettrificazione di alcuni settori, la disponibilità di smart-device da parte di consumer e prosumer, ed il rapido diffondersi di app in grado di mettere tali dispositivi in comunicazione con le infrastrutture [20], potrà essere utilmente impiegata per la gestione della *smart city*. Un esempio convincente di quanto sopra affermato è rappresentato dalle cosiddette comunità energetiche.

4.6 Le comunità energetiche

Nel 2018 e 2019, l'Unione Europea ha approvato pacchetto legislativo "Energia pulita per tutti gli europei", il summenzionato *Clean Energy Package* (CEP) [7] (noto anche come *Winter Package*), composto da quattro regolamenti e quattro direttive che regolano temi energetici, tra cui: prestazioni energetiche negli edifici, efficienza energetica, energie rinnovabili, mercato elettrico[6]. L'Europa con il cosiddetto *Winter Package* si è fatta quindi promotrice di una richiesta agli stati membri di un ripensamento dei quadri regolamentatori tale da determinare un maggiore coinvolgimento dei cittadini, grazie al ruolo dei prosumer e delle comunità energetiche nel mercato elettrico. Due sono le direttive di maggiore interesse in tal senso: la già menzionata Direttiva Rinnovabili (RED II) [21], e la Direttiva Mercato Elettrico (IEM) [22], il cui frontespizio, assieme al *banner* del CEP, è mostrato in *Fig. 10*. Le Direttive invitano gli Stati Membri a normare e promuovere soluzioni legate a: Autoconsumatori, Autoconsumo collettivo e Comunità Energetiche, e ad ognuna di esse fa riferimento un tipo di comunità energetica.

---

[6] Le direttive UE stabilite dal CEP, che cercano di mettere in atto quadri giuridici adeguati a consentire la transizione energetica e a dare un ruolo di primo piano ai cittadini nel settore dell'energia, devono essere seguite da leggi nazionali sui rispettivi temi. Il termine per il recepimento delle direttive da parte degli Stati membri dell'UE e, di conseguenza, per la stesura di legislazioni nazionali, era giugno 2021, termine slittato per varie ragioni, tra cui la emergenza pandemica.



Fig. 10. Il banner del Clean Energy Package e le intestazioni delle Direttive RED 2 e IEM.

La sfida della transizione ecologica pone oggi i cittadini e i governi fronte a diverse questioni, tra cui i) la crisi energetica, con l'enorme aumento dei prezzi del gas e dell'energia elettrica che si è verificato tra il 2021 e il 2022, causato da fattori congiunturali, in particolare l'invasione russa dell'Ucraina, e da fattori strutturali, ii) la crisi sociale causata dell'impatto di questi aumenti sulla povertà energetica, iii) la crisi ecologica, spesso sinteticamente richiamate con il termine trilemma dell'energia (sostenibilità ambientale, accessibilità economica e affidabilità dell'approvvigionamento energetico), *e.g.*, [23-25].

Un contributo non trascurabile su tutti e tre questi fronti può derivare dalla nascita delle comunità energetiche, incentivata nel PNRR da un fondo di 2,2 miliardi di Euro. Con le comunità energetiche gruppi di cittadini e d'imprese possono creare vaste alleanze di pratica e diventare prosumer installando capacità produttiva da fonti rinnovabili e realizzando tre benefici:

i) la riduzione del costo totale della bolletta (esclusi gli oneri di sistema) stimabile anche fino al 30%
ii) la vendita al gestore dell'energia per l'immissione in rete dell'eccedenza di energia prodotta e non autoconsumata

iii) gli incentivi legati alla energia condivisa per autoconsumo, fissati dalla Legge 8/2020 [26]

Le comunità energetiche[7] sono associazioni di cittadini, attività commerciali o imprese per la produzione e la condivisione di energia elettrica da fonti pulite. Rappresentano secondo molti una possibilità che apre la strada a nuove opportunità di sviluppo per la transizione energetica del nostro Paese e rappresentano di fatto un esempio di *smart district*, in grado di trasformarsi in PED, *positive energy districts*. Se ne menzionano qui di seguito due tipi.

La Comunità dell'Energia Rinnovabile (CER), che fa riferimento alla Direttiva RED II: le CER sono un soggetto giuridico, aperto alla partecipazione dei cittadini, delle autorità locali e delle imprese (di piccole e medie dimensioni). Trattano solo fonti di energia rinnovabile, elettrica e termica. La partecipazione è di tipo volontario e può essere interrotta in qualsiasi momento mantenendo comunque i diritti di consumatore finale. In esse possono inoltre essere coinvolti altri attori del mercato come installatori, ESCo, manutentori, finanziatori ecc., senza che questi diventino necessariamente membri delle comunità; operano nel mercato dell'energia senza avere una prevalente finalità di lucro, con l'obiettivo di soddisfare esigenze di tipo ambientale, economico e sociale e, solo in ultima istanza, di profitto. Il secondo tipo è la Comunità dell'Energia dei Cittadini (CEC), che fa invece riferimento alla Direttiva IEM: le CEC sono un soggetto aperto alla partecipazione aperta e volontaria dei cittadini, delle autorità locali e delle imprese (di piccole dimensioni – a differenza della CER sono escluse le medie imprese), i quali mantengono i propri diritti ed obblighi di cliente attivo (un cliente finale o un gruppo di clienti finali consorziati che consuma o conserva l'energia elettrica prodotta nei propri locali situati all'interno di un'area delimitata). La partecipazione può essere interrotta in qualsiasi momento; hanno lo scopo di offrire ai membri o al territorio benefici ambientali, economici o sociali anziché profitti finanziari. Queste comunità trattano solo energia elettrica, anche da fonte non rinnovabile, senza vincoli di prossimità, possono accedere ai mercati dell'energia, partecipare alla generazione, alla distribuzione, alla fornitura, al consumo, all'accumulo, ai servizi di efficienza

[7] Le comunità energetiche hanno nel nostro paese una tradizione che risale addirittura al periodo a cavallo del '900 quando nacquero le prime esperienze nelle zone alpine ricche di energia idroelettrica. Per esse, così come per tutti quelli instaurate prima dell'entrata in vigore della Legge 8, non vale il meccanismo di remunerazione tramite incentivi dell'energia condivisa. L'Unione europea stima al momento l'esistenza di circa 4.000 comunità energetiche, il numero è peraltro in crescita.

energetica ed ai sistemi di ricarica per veicoli elettrici. Gli stati membri possono consentire che le CEC gestiscano, posseggano o comprino reti di distribuzione, e siano finanziariamente responsabili degli squilibri che apportano alla rete. Una città con un numero consistente di CER, e anche di CEC, ricalcherebbe quindi sotto numerosi punti di vista il modello di *smart city* previsto dalla Mission.

Le comunità energetiche con la loro potenzialità di ridurre il costo dell'energia per famiglie e imprese sono una soluzione al caro bolletta presente e futuro; accelerare il più rapidamente possibile il varo delle comunità energetiche si ritiene sia una componente necessaria nella strategia del paese verso la transizione ecologica, data anche la possibile partecipazione di esse al mercato, prevista dalla direttiva UE 2019/9446. Un altro aspetto significativo di questa tipologia è la sua capacità di risposta dal basso al problema energetico, creando associazioni tra diversi attori (amministrazioni comunali, diocesi, parrocchie, associazioni di terzo settore, piccole imprese, cittadini) per il bene comune.

Le CER si prevede possano incrementare l'autoconsumo di energia autoprodotta e contribuire in modo non trascurabile alla transizione ecologica, se, come auspicato in più sedi, entro il 2030 il 20% dell'energia consumata in una città provenisse da comunità energetiche. Considerando che il consumo di energia elettrica per una famiglia tipo in Italia è di circa 2700 kWh, si potrebbe arrivare ad evitare emissioni relative di circa 950 kg CO_2 /anno. I punti chiave da salvaguardare sono il premio per l'autoconsumo e l'estensione del concetto di autoconsumo all'energia non prodotta e consumata istantaneamente ma accumulata in loco dalla comunità energetica e utilizzata successivamente. Il premio per l'autoconsumo, che rappresenta ad oggi la parte più significativa del beneficio, ha una sua ben precisa ratio. La transizione ecologica provocherà l'aumento, per quanto esposto in precedenza, dei flussi di energia sulla rete elettrica, determinando quindi oneri importanti di gestione ed investimenti e di riorganizzazione della stessa (*smart grid*). Un sistema di produzione geograficamente diffuso e partecipato composto da molti attori che autoconsumano ciò che producono localmente, riduce la quota di energia prodotta che fluisce lungo le reti elettriche, riducendo il rischio di congestionamento e di disservizi e rendendo meno urgenti gli investimenti necessari al loro potenziamento.

Per consentire ai cittadini di modificare i modelli di consumo energetico e di passare a soluzioni che sostengano uno *smart energy system* [27], è poi essenziale che questi dispongano di informazioni chiare e facilmente accessibili. I clienti – cittadini e imprese – dovrebbero essere informati sui loro diritti, sulle opzioni tecnologiche disponibili, sulle emissioni

di carbonio e sull'impronta ambientale associate, di modo che possano compiere scelte informate e guidare realmente la decarbonizzazione. Vi sono infatti limiti alle capacità degli attuali contatori "intelligenti" di nuova generazione, che non essendo dotati di SIM non permettono ai membri delle CER di scambiare dati in tempo reale o comunque utili per gestire in modo ottimale e indipendente i flussi energetici della microrete relativa. Per far fronte a questa limitazione, oggi sono previsti *meter* da affiancare in parallelo ai contatori intelligenti dei distributori dell'energia elettrica (soluzioni PL2 chain o NILM, v. *Fig. 11*), non sempre di immediata implementazione [28]. La disponibilità di sensori, estesa anche ai carichi, renderebbe possibile l'implementazione del concetto di Demand Side Management (DMS), che consentirebbe il controllo smart dei carichi. L'importanza di tali ausili tecnici per le comunità energetiche risulta evidente se si ricorda che gli incentivi previsti dipendono dalla quantità di energia autoconsumata. Gli unici parametri sui quali è possibile agire per ottimizzare al meglio i flussi della comunità energetica al fine di massimizzare gli incentivi sono i sistemi di accumulo e i carichi collegati alla comunità stessa (non è possibile chiaramente gestire la fonte rinnovabile che è disponibile in modo aleatorio). La possibilità di avere a disposizione un sistema di gestione o energy management system (EMS) della comunità energetica in grado di ottimizzare i flussi gestendo l'accumulo e il DSM è quindi legato alla disponibilità di raccogliere e distribuire i dati provenienti dal sistema di *metering* installato e dalla capacità di agire in tempo reale sulle fonti di accumulo e sui carichi.

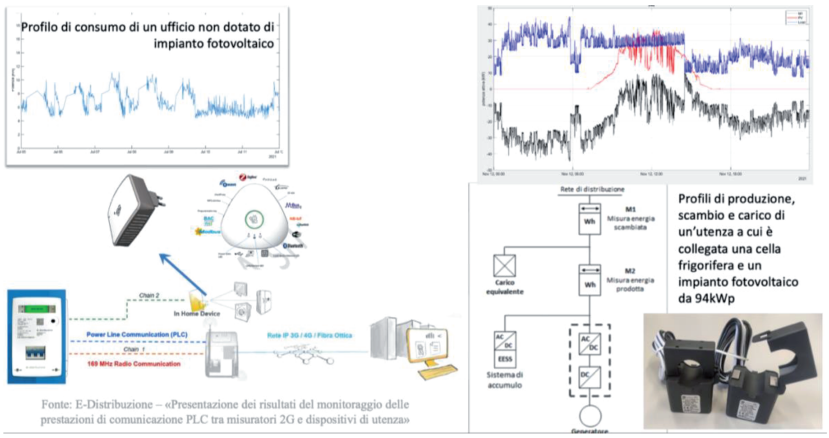


Fig. 11. Esempi di implementazioni di smart metering, con tecnologie PL2 Chain e NILM (Adattato da [28]).

Acquisterà in tale contesto sempre più importanza il ruolo svolto dalle cabine primarie e secondarie della rete di distribuzione. Le cabine secondarie sono state oggetto della Legge 8/2020 [26] che limitava la potenza delle CER ad un massimo di 200 kW e prescriveva che i membri della CER dovessero sottostare alla stessa cabina secondaria. Le cabine primarie sono state invece l'oggetto del recepimento della Direttiva FER II (D.Lgs. n. 199/2021 [29]), che ha superato le limitazioni precedenti prevedendo una potenza degli impianti minore o uguale a 1MW (di cui il 30% può essere anche di vecchi impianti) e disponendo che i membri di una CER siano collegati alla stessa cabina primaria. La disponibilità degli schemi di collegamento degli impianti della rete elettrica cittadina risulta pertanto un elemento rilevante. La *Fig. 12* mostra l'impatto che può assumere il recepimento della Direttiva FER II, secondo il summenzionato D.Lgs. n. 199.

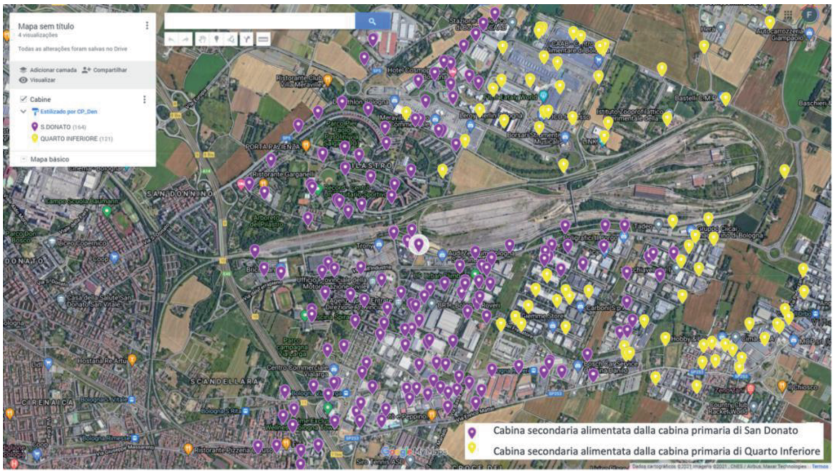


Fig. 12. Possibile estensione delle comunità energetiche nell'area bolognese di Pilastro-Roveri alla luce della nuova legislatura (Adattato da [28]).

5. Considerazioni conclusive

Il raggiungimento della neutralità climatica globale riguarda in gran parte le attività che si svolgono nelle città e la produzione della energia necessaria per esse. Da parte dell'Europa vi è attualmente un impegno molto forte per supportare cento città, recentemente selezio-

nate, nel raggiungimento di tale obiettivo per il 2030: la Missione *Climate Neutral and Smart Cities*. Essa coniuga l'obiettivo della neutralità climatica con l'implementazione del modello di smart city, due concetti che oggi non è concepibile disaccoppiare, e ha l'ulteriore obiettivo di garantire che le cento città fungano da *hub* di sperimentazione e innovazione per consentire a tutte le città europee di seguire l'esempio entro il 2050. Per raggiungere tali obiettivi l'Europa prevede da un lato la messa a sistema di diversi strumenti finanziari e eventuali interventi normativi dettati dalle indicazioni raccolte sul campo seguendo un approccio bottom-up, dall'altro la introduzione di un *Climate City Contract* per le cento città.

I consumi mondiali, europei, e nazionali sono peraltro tali da fare prevedere che l'uso di combustibili fossili, ancora estremamente elevato, non potrà essere eliminato nel giro di breve tempo. L'efficientamento degli impianti esistenti pare un ragionevole obiettivo per il breve termine, così come il reperimento di alcune delle fonti fossili meno inquinanti. Anche sul fronte dell'energia nucleare, sempre con l'obiettivo di diversificare il più possibile le fonti di energia primaria, la ricerca sta proseguendo in diversi paesi.

La transizione energetica sta puntando in gran parte sulla progressiva elettrificazione dei consumi di vari settori, che dovrà essere accompagnata da una crescente diffusione di generatori elettrici alimentati da fonte rinnovabile e di sistemi di accumulo distribuiti, aumentando conseguentemente la complessità della gestione dei sistemi elettrici per l'energia. A ciò ci aggiunge il ruolo dell'idrogeno, vettore energetico particolarmente adatto per le attività che richiedono elevato calore di processo, la cui produzione necessita di elettrolisi e che, come strumento di accumulo energetico, ha il vantaggio di potere immagazzinare grandi quantità per lunghi periodi. La progressiva diffusione di ICT dai centri di produzione sino a quelli di utilizzo, anche in forma capillare, e la digitalizzazione smart inter-settoriale, sono di conseguenza un'altra componente fondamentale della transizione energetica. In tempi brevi, la instaurazione di comunità energetiche di *prosumer*, prevista dalle direttive Europee RED II e IEM, può fornire una risposta in grado di risolvere una parte non trascurabile del problema, se come auspicato da più parti entro il 2030 il 20% dell'energia consumata in una città potesse provenire da comunità energetiche, sottolineando l'importanza che il sistema elettrico e le *smart grid* rivestiranno sempre più in tale contesto.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare sentitamente sia il collega Andrea Silvestri per l'invito a tenere la presente relazione all'Istituto Lombardo nel novembre 2022, sia la Presidenza ed in particolare il Segretario della Classe di Scienze Matematiche e Naturali, il collega Enrico Carlo Bottani per il tempo concessomi per la redazione. Alcune delle considerazioni contenute in questo contributo sono il frutto di scambi di idee e di lavoro in comune con la mia Alternate Representative nella EU Mission 'Climate-Neutral and Smart Cities' – HEU, Giuseppina Pappalardo, Direttore facente funzione dell'Istituto di Metodologie per l'Analisi Ambientale (IMAA) del CNR, e con i colleghi Francesco Luca Basile ed Eleonora Riva Sanseverino, rappresentante italiano ed esperto nazionale nel cluster 5 Climate Energy and Mobility di Horizon Europe. Un ringraziamento particolare ai miei colleghi Alberto Borghetti, Fabio Napolitano e Fabio Tossani, componenti del gruppo di ricerca Sistemi elettrici per l'energia dell'Università d Bologna con i quali collaboro da molti anni.

BIBLIOGRAFIA

[1] Directorate-General for Research and Innovation (European Commission), "100 Climate-Neutral Cities by 2030 - by and for the Citizens", Interim Report of the Mission Board for Climate-Neutral and Smart Cities, ISBN 978-92-76-19920-5 doi: 10.2777/345941 - https://ec.europa.eu/info/eu-regional-and-urban-development/ topics/cities-and-urban-development/city-initiatives/smart-cities_en

[2] David J. Hofmann, James H. Butler, Pieter P. Tans, "A new look at atmospheric carbon dioxide", Atmospheric Environment, 43, pp. 2084–2086, 2009.

[3] https://gml.noaa.gov/webdata/ccgg/trends/co2_data_mlo.pdf

[4] https://ourworldindata.org/emissions-by-sector

[5] https://www.isprambiente.gov.it/it/attivita/cambiamenti-climatici/landamento-delle-emissioni

[6] European Commission, Directorate-General for Research and Innovation, Gronkiewicz-Waltz, H., Larsson, A., Boni, A., et al., 100 climate-neutral cities by 2030 - by and for the citizens : report of the mission board for climate-neutral and smart cities, Publications Office, 2020, https://data.europa.eu/doi/10.2777/46063

[7] European Commission, Directorate-General for Energy, Clean energy for all Europeans, Publications Office, 2019, https://data.europa.eu/doi/10.2833/9937

[8] Statistical Review of World Energy 2021 © BP p.l.c. 2021 https://www.bp.com/content/dam/bp/business-sites/en/global/corporate/pdfs/energy-economics/statistical-review/bp-stats-review-2021-full-report.pdf

[9] https://dgsaie.mise.gov.it/bilancio-gas-naturale

[10] https://www.camera.it/leg17/561?appro=la-proposta-italiana-di-piano-nazionale-per-l-energia-e-il-clima
[11] https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:b828d165-1c22-11ea-8c1f-01aa75ed71a1.0006.02/DOC_1&format=PDF
[12] https://unfccc.int/process/bodies/supreme-bodies/conference-of-the-parties-cop
[13] D.L 19 maggio 2020, n.34: Misure urgenti in materia di salute, sostegno al lavoro e all'economia, nonché di politiche sociali connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19.
[14] C. Kang, "Integrating High Share of Variable Renewable Energy in Bulk Power Systems", The 11th Mediterranean Conference on Power Generation, Transmission, Distribution and Energy Conversion, Dubrovnik, 2018.
[15] U. Tamrakar, D. Shrestha, M. Maharjan, B. Bhattarai, T. Hansen, and R. Tonkoski, "Virtual Inertia: Current Trends and Future Directions," Appl. Sci., vol. 7, no. 7, p. 654, 2017
[16] European Network of Transmission System Operations for Electricity (ENTSO-E), "Rate of Change of Frequency (ROCOF) withstand capability: ENTSO-E guidance document for national implementation for network codes on grid connection," 2017.
[17] Ministero dello sviluppo economico, "La situazione energetica nazionale nel 2019", Rapporto MISE - Direzione generale per le infrastrutture e la sicurezza dei sistemi energetici e geominerari", giugno 2020.
[18] G.Betis, C.G. Cassandras, C.A. Nucci, "Smart Cities [Scanning the Issue]", Proceedings of the IEEE, Volume: 106, Issue: 4, 2018. https://doi.org/10.1109/JPROC.2018.2812998
[19] https://energy.ec.europa.eu/topics/energy-systems-integration/eu-strategy-energy-system-integration_en
[20] O. Andrisano, Bartolini, I.; Bellavista, P.; Boeri, A.; Bononi, L.; Borghetti, A.; Brath, A.; Corazza, G., E.; Corradi, A.; De Miranda, S.; Fava, F.; Foschini, L.; Leoni, G.; Longo, D.; Milano, M.; Napolitano, F.; Nucci, C., A.; Pasolini, G.; Patella, M.; Salmon Cinotti, T.; Tarchi, D.; Ubertini, F.; and Vigo, D., "The Need of Multidisciplinary Approaches and Engineering Tools for the Development and Implementation of the Smart City Paradigm". Proceedings of the IEEE, 106(4): 738-760. 4 2018. https://doi.org/10.1109/JPROC.2018.2812836
[21] Unione Europea. Directive UE 2018/2001 on the promotion of the use of energy from renewable sources. December 2018. https://eurlex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018L2001&from=EN
[22] Unione Europea. Directive UE 2019/944 on common rules for the internal market for electricity and amending Directive 2012/27/EU. June 2019. https://eurlex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019L0944&from=EN
[23] F.L. Basile, L. Becchetti, C.A. Nucci, "Produzione collettiva di energia rinnovabile nelle città: Positive Energy Districts, Comunità Energetiche Rinnovabili", Cap 4 di "Ministero delle infrastrutture e della mobilità sostenibile, "Le città a impatto climatico zero: strategie e politiche", Editors A. Tilche, F.L. Basile, M. Torsello, ottobre 2022. https://www.mit.gov.it/nfsmitgov/files/media/notizia/2022-10/STEMI_Le%20città%20a%20impatto%20climatico%20zero_ITA_v1.pdf

[24] F. Cappellaro, G. D'Agosta, P. De Sabbata, F. Barroco, C. Carani, A. Borghetti, L. Lambertini, C.A. Nucci, "Implementing energy transition and SDGs targets throughout energy community schemes, «JOURNAL OF URBAN ECOLOGY», 2022, 8, pp. 1 – 9.
[25] S.O.M. Boulanger, M. Massari, D. Longo B. Turillazzi, C.A. Nucci, "Designing Collaborative Energy Communities: A European Overview", ENERGIES, 2021, 14, Article number: 8226, pp. 8226 – 8226
[26] Legge 8 che converte in legge il D.L. n. 162, b30 dicembre 2019 (noto anche come "Decreto Milleproroghe").
[27] S. Hussain, C. Z. El-Bayeh, C. Lai and U. Eicker, "Multi-Level Energy Management Systems Toward a Smarter Grid: A Review," in IEEE Access, vol. 9, pp. 71994-72016, 2021, doi: 10.1109/ACCESS.2021.3078082.
[28] A. Borghetti, F. Napolitano, C.A. Nucci, T. Pontecorvo, A. Prevedi, G. Pulazza, J.D. Rios Penaloza, F. Tossani, "Test and validation report on GECO system", GECO – Green Energy Community, Deliverable 210046-D04 supporting Output 210046-O03 "Prosumer system experiment", Climate KIC project, Internal document, 2022. https://www.climate-kic.org/?s=geco
[29] Decreto Legislativo 8 novembre 2021, n. 199, "Attuazione della direttiva (UE) 2018/2001 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 dicembre 2018, sulla promozione dell'uso dell'energia da fonti rinnovabili"
[30] Ministero delle infrastrutture e della mobilità sostenibile, "Le città a impatto climatico zero: strategie e politiche", Editors A. Tilche, F.L. Basile, M. Torsello, ottobre 2022. https://www.mit.gov.it/nfsmitgov/files/media/notizia/2022-10/STEMI_Le%20città%20a%20impatto%20climatico%20zero_ITA_v1.pdf
[31] C.A. Nucci, "La Mission EU "Climate Neutral and Smart Cities", AEIT, nr. 11/12, novembre/dicembre 2020, ISSN 1825-828K.

Istituto Lombardo (Rend. Scienze) 156, 169-188 (2022)

IL MONDO DEI *CHIP*: PROGRESSI TECNOLOGICI E VULNERABILITÀ DI UNA FILIERA STRATEGICA

Nota del s.c. ANDREA L. LACAITA (*)

(Adunanza del 24 novembre 2022)

SUNTO. – Dopo una breve descrizione degli sviluppi che hanno portato alla nascita della microelettronica, la nota illustra le leggi economiche e fisiche che da oltre cinquant'anni guidano la crescita di questo segmento tecnologico. Seguendo le leggi di Moore e Dennard, la complessità dei *chip* microelettronici è aumentata vertiginosamente, giungendo a incorporare componenti sempre più miniaturizzati, con dimensioni ormai nanometriche e in numero paragonabile alle stelle di una galassia. Tuttavia, nel corso di questi decenni la microelettronica non ha perseguito soltanto la strada della miniaturizzazione. Accanto alle tecnologie digitali si sono sviluppate piattaforme diversificate che permettono di realizzare *chip* altrettanto essenziali nei segmenti di prodotto non digitali. Gli attori di tutte queste filiere produttive sono distribuiti sui vari continenti e sono fortemente interconnessi. Mentre gran parte della produzione avanzata di *chip* digitali è in Asia, la maggior parte della loro progettazione risiede negli Stati Uniti mentre le aziende europee sono all'avanguardia nei *chip* per la sensoristica e per le applicazioni industriali e automobilistiche. Tuttavia, la recente crisi pandemica e le crescenti tensioni geopolitiche hanno evidenziato come la mancata fornitura di un solo *chip* possa interrompere la produzione di beni essenziali. Pertanto, i governi delle economie avanzate stanno attuando iniziative per ricollocare logisticamente i siti di fabbricazione e per rafforzare le capacità tecnologiche locali con l'obiettivo di proteggere il tessuto economico da crisi internazionali. Anche l'Europa si sta muovendo in questa direzione ma, per essere efficace, è sempre più impellente risolvere alcune debolezze della costruzione politica europea che anche in questo campo limitano il ruolo del nostro continente sulla scena globale.

***

(*) Politecnico di Milano, Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria, Milano, Italy. E-mail: andrea.lacaita@polimi.it

ABSTRACT. – After a brief coverage of the developments that led to the birth of microelectronics, the note describes the economic and physical laws that have guided the growth of this technological segment for over fifty years. Following the laws of Moore and Dennard, the complexity of microelectronic chips has increased dramatically, reaching the point of incorporating miniaturized components, now nanometric in size, comparable in number to the stars in a galaxy. However, during these decades microelectronics has not only pursued the path of miniaturization. Alongside digital technologies, diversified platforms have developed that allow for the creation of equally essential chips in non-digital product segments. The actors of all these production chains are distributed over the various continents and are strongly interconnected. While much of the advanced digital chip manufacturing is in Asia, most of their design resides in the United States while European companies are at the forefront of sensor, industrial and automotive chips. However, the recent pandemic crisis and rising geopolitical tensions have highlighted how the lack of just one chip can disrupt the production of essential goods. Therefore, the governments of advanced economies are implementing initiatives to logistically relocate manufacturing sites and to strengthen local technological capabilities with the aim of protecting the economies from international crises. Europe too is moving in this direction but, in order to be effective, it is increasingly urgent to solve some weaknesses in the European political construction which also in this field limit the role of our continent on the global scene.

1. CENNI STORICI INTRODUTTIVI

I *chip* o circuiti integrati sono componenti miniaturizzati realizzati su strati di materiale semiconduttore, tipicamente silicio. Essi sono il prodotto della tecnologia microelettronica che prese le mosse dall'invenzione del transistore, avvenuta nel 1947 ad opera di J. Bardeen, W. H. Brattain e W. Shockley presso i laboratori della compagnia telefonica americana Bell. Per comprendere il contesto e la portata di questa invenzione e dello sviluppo tecnologico e industriale che ne seguì, è necessario fare qualche passo indietro.

Il triodo è un componente elettronico a tre terminali che ha un ruolo centrale nell'elaborazione dei segnali. Anzi, si può senz'altro affermare che l'elettronica, intesa come scienza e tecnologia dell'informazione, nasce proprio con l'invenzione del triodo ad opera di Lee De Forest nel 1906 (*Fig. 1*) [1]. Quando De Forest aggiunse alla valvola termoionica di Fleming il terzo terminale, la "griglia", aprì la strada alla realizzazione di due funzioni fondamentali: la commutazione e l'amplificazione.

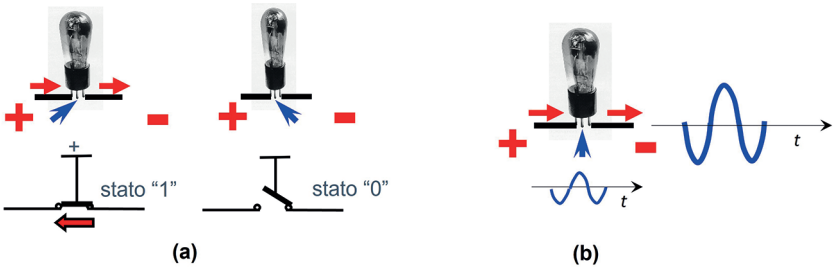


Fig. 1. Illustrazione schematica delle funzioni realizzate con un triodo a vuoto: (a) commutazione; (b) amplificazione.

Per commutazione si intende la possibilità di consentire o interrompere il passaggio di corrente tra i due terminali principali del triodo, agendo sul potenziale elettrico della griglia (*Fig. 1a*). Il triodo si comporta così come un interruttore comandato elettricamente. Ai due stati di conduzione si può associare lo stato di una variabile binaria, "0" – "circuito aperto" e "1" – circuito chiuso". Da questa associazione prende le mosse la realizzazione dei circuiti per il calcolo binario impiegati poi nella realizzazione dei primi calcolatori elettronici digitali (1939 Atanasoff-Berry Computer, 1946 ENIAC).

Il controllo della conduzione elettrica di un triodo abilita anche un'altra funzione fondamentale: l'amplificazione. In questo caso non si tratta di commutare tra i due stati estremi di conduzione, ma di variare con continuità il potenziale di controllo del terminale di griglia. Questa variazione induce un'analoga variazione della corrente nel componente (*Fig. 1b*). L'andamento nel tempo della corrente replica l'andamento del segnale di tensione applicato all'elettrodo di controllo. In questa disposizione il triodo si comporta come un rubinetto su un circuito idrico in cui il terminale di griglia opera da manopola. Nel rubinetto, una azione limitata sulla manopola permette di variare la posizione della saracinesca da questo pilotata. Nonostante la ridotta quantità di energia meccanica impiegata, questa azione può cambiare significativamente la portata di acqua che attraversa la condotta principale controllata dalla saracinesca e quindi l'energia meccanica che si trasferisce a valle del rubinetto. Si ha quindi una amplificazione: impiegando una piccola quantità di energia se ne permette l'erogazione di una quantità ben maggiore. Anche nel triodo la limitata energia elettrica necessaria a variare il potenziale dell'elettrodo di griglia può far cambiare in modo importante la corrente tra i terminali principali del componente e quindi l'energia elettrica erogata a valle.

Proprio l'amplificazione dei segnali elettrici, permessa dall'uso del triodo, consentì lo sviluppo della radio, della televisione, del radar, delle prime reti di telecomunicazione.

Tuttavia, la fragilità dei tubi a vuoto, le alte tensioni di funzionamento ne limitavano le applicazioni sia nelle trasmissioni che nelle prime macchine da calcolo. L'ENIAC, il primo calcolatore elettronico digitale di uso generale, era caratterizzato da 17468 tubi a vuoto, occupava un'area di ben 180 m^2 e dissipava una potenza di 174 kW. All'indomani della seconda guerra mondiale, l'atmosfera di rinnovata fiducia nel futuro portava a immaginare uno sviluppo significativo delle reti di telecomunicazione, che tuttavia richiedevano la sostituzione dei triodi con componenti più compatti e robusti. Questa necessità diede nuovo impulso alla ricerca sulle proprietà dei materiali semiconduttori, con l'obiettivo di realizzare un triodo a stato solido.

L'idea di un triodo a stato solido era già prefigurata nei brevetti di J. E. Lilienfeld (1928) [2] e O. Heil (1935) [3]. Si immaginava di variare la conducibilità di uno strato conduttivo sfruttando l'azione di un intenso campo elettrico generato da un elettrodo di controllo. Dopo diversi tentativi il transistore vide la luce il 23 dicembre 1947 ad opera di J. Bardeen, W. H. Brattain (*Fig. 2*) [4]. Successivamente, W. Shockley, che aveva contribuito a quelle ricerche, inventò il transistore bipolare a giunzione [5] che ben presto si affermò come il dispositivo con prestazioni migliori nella prima fase di diffusione dei nuovi componenti microelettronici. Nel 1956, per questi risultati, J. Bardeen, W. H. Brattain e W. Shockley ricevettero il Premio Nobel per la Fisica.

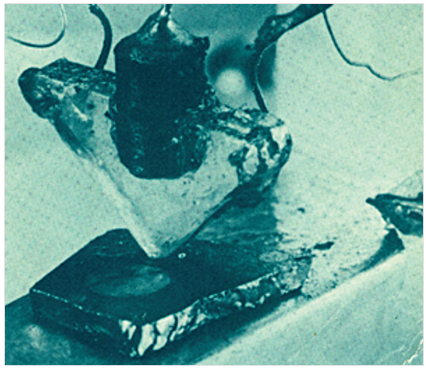


Fig. 2. Il transistore a punta di contatto.

Con l'invenzione del transistore inizia l'era dell'elettronica su scala miniaturizzata. Negli anni '50 i transistori cominciarono a sostituire i tubi a vuoto e furono alla base dello sviluppo di nuovi prodotti come le prime radio portatili. Ma per giungere alla microelettronica odierna fu necessario un altro passo importante: la realizzazione del circuito integrato o "*microchip*". Invece di realizzare un circuito elettronico connettendo i componenti prodotti singolarmente con conduttori elettrici, si puntò a costruire l'intero insieme di componenti direttamente su un substrato di semiconduttore, fabbricandoli contemporaneamente con gli stessi passi tecnologici. Questo approccio prometteva di ridurre il costo di fabbricazione realizzando, peraltro, un circuito più robusto e compatto. L'idea di realizzare sullo stesso strato di germanio più componenti fu maturata da Jack Kibly della Texas Instrument [6] e parallelamente da Jean Hoerni e Bob Noyce di Farchild. Fu Jean Hoerni a gettare le basi tecnologiche del "processo planare" [7], permettendo a Farchild di realizzare il primo processo planare di fabbricazione di un *microchip* sulla superficie di uno strato semiconduttore (1961). Tra i primi straordinari successi ottenuti con il processo planare c'è la realizzazione del primo microprocessore Intel 4004 (1971), progettato dall'italiano Federico Faggin [8]. Impiegava circa 2300 transistori, consumava appena 1W e occupava l'area di soli 12mm^2.

Il processo planare prende le mosse da substrati di silicio che sono disponibili in "fette" o *wafer* (*Fig. 3*). Si tratta di strati di forma circolare, con diametro variabile da circa 50 a 300mm e spessore dell'ordine di 0,5mm. Questi si presentano con una superficie frontale speculare. La *Fig. 3* illustra schematicamente una semplice sequenza di lavorazione. In *Fig. 3a* la superficie del *wafer* viene dapprima ossidata esponendola ad ossigeno o vapore d'acqua ad alta temperatura. Successivamente su di essa si distribuisce un *resist* polimerico che, una volta essiccato, compie le funzioni di una pellicola fotografica. Tra una sorgente ottica e la superficie del *wafer* è interposta una "maschera", ovvero un substrato di quarzo su cui è deposto uno strato di cromo. La geometria che deve essere proiettata sulla superficie del *wafer* è definita rimuovendo lo strato di cromo solo in alcune aree specifiche e rendendo quindi selettivamente trasparente la maschera di quarzo alla luce generata dalla sorgente. Quando il *wafer* è irradiato, in corrispondenza delle aree non protette dalla maschera, il polimero è impressionato, cambia le sue proprietà chimiche divenendo, per esempio, solubile. Dopo l'esposizione, immergendo il *wafer* in una soluzione di svi-

luppo, il *resist* nelle regioni illuminate viene dissolto, lasciando la superficie del *wafer* esposta alle successive lavorazioni. Nelle altre zone, invece, la superficie resta protetta dal *resist*. In questo modo è possibile agire selettivamente per rimuovere, ad esempio, l'ossido nelle zone non protette come in *Fig. 3b*. Successivamente, nell'esempio in *Fig. 3b*, il *wafer* è esposto ad una impiantazione di ioni che modifica le proprietà elettriche del substrato nelle regioni esposte, ottenendo la struttura in *Fig. 3c*. Impiegando passi simili a quelli appena illustrati, si possono fabbricare contemporaneamente sulla superficie del *wafer* più repliche dello stesso microcircuito, disposte l'una accanto all'alta. Al termine della lavorazione, il *wafer* viene tagliato separando i singoli microcircuiti e ottenendo così i *chip*. Queste piastrine di silicio sono poi montate e incapsulate in contenitori di resina e montate su schede elettroniche.

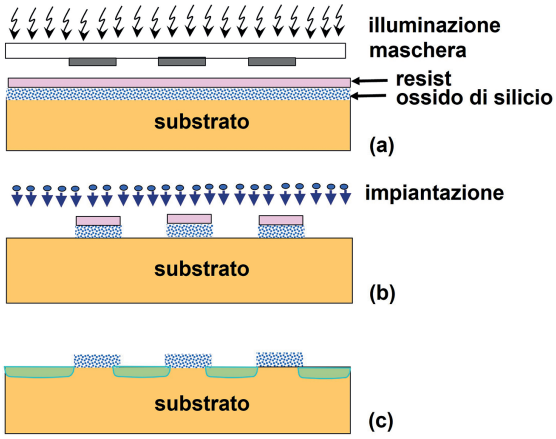


Fig. 3. Illustrazione schematica del processo di fabbricazione planare.

2. La microelettronica e la miniaturizzazione

L'illustrazione precedente deve essere intesa come una semplificazione di processi di fabbricazione molto sofisticati. La realizzazione di un *chip* richiede centinaia di passi con controlli accuratissimi delle condizioni a cui sono esposti i *wafer* (temperatura, atmosfere gassose, specie chimiche, sorgenti ottiche, tempi, etc..) e i relativi impianti sono estremamente costosi. Oggi gli investimenti di capitale necessari

per realizzare una fabbrica in grado di produrre *chip* nelle tecnologie digitali più avanzate superano i 10mld$. E' evidente che per ammortizzare simili investimenti è indispensabile che ogni fabbrica generi decine di miliardi di componenti. L'analisi dei costi in un ambito così sofisticato è un compito complesso. Tuttavia per comprenderne alcuni aspetti è possibile ricorrere ad alcuni modelli semplificati. Si consideri, per esempio, il costo legato alla realizzazione di un *chip*. Questo costo può essere espresso come rapporto tra il costo necessario per lavorare un *wafer* di silicio e il numero di *chip* realizzati sulla superficie del *wafer*, ovvero

$$\$/chip = \frac{\$/wafer}{chip/wafer}. \quad (1)$$

Per ridurre il costo del *chip* è necessario ridurre il valore al numeratore. A questo scopo la fabbrica deve operare a pieno regime e nel corso della sua vita deve produrre decine di miliardi di *wafer*. In questo modo l'incidenza del capitale investito sul costo di ogni *wafer* si riduce progressivamente (*Fig. 4*) giungendo infine ad eguagliare il solo costo marginale determinato dal processo di fabbricazione. Solo operando su grandi volumi, è possibile abbattere l'incidenza degli investimenti di capitale sul costo. Le produzioni microelettroniche sono quindi intrinsecamente legate alla realizzazione di prodotti di ampia diffusione, ovvero pervasivi.

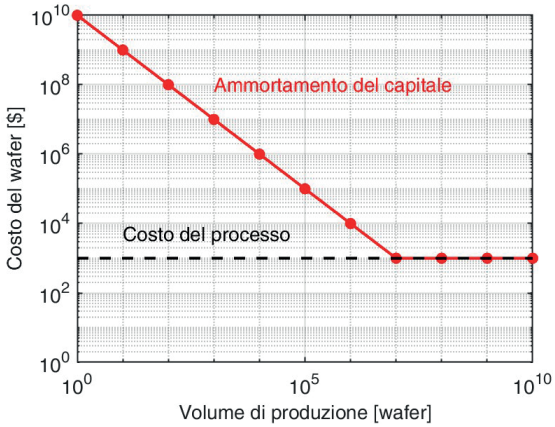


Fig. 4. Incidenza del capitale investito sul costo del *wafer* prodotto in funzione del volume di produzione. Per grandi volumi il costo del *wafer* è limitato dal costo del processo e non dall'ingente investimento iniziale.

Per ridurre ulteriormente il costo, si deve agire anche sul denominatore della frazione in (1) aumentando il numero di *chip* realizzati sull'area del *wafer*. Questo numero dipende dalla dimensione del *wafer*, che è infatti aumentata nel corso degli anni, giungendo oggi a diametri di 300mm, e dalla dimensione dei singoli transistori. Le dimensioni minime dei transistori dipendono dall'accuratezza con cui è possibile proiettare sulla superficie del *wafer* i contorni delle geometrie definite sulla maschera. Questa accuratezza, a sua volta, è limitata dal fenomeno della diffrazione ottica. Nelle produzioni dei circuiti digitali più avanzati, per ridurre l'effetto della diffrazione e per permettere una ulteriore miniaturizzazione delle dimensioni dei dispositivi si impiegano sorgenti di radiazione nel profondo ultravioletto (*Extreme Ultra Violet* – EUV - *Lithography*).

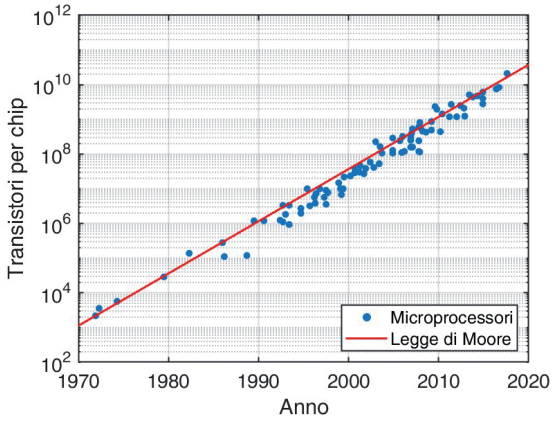


Fig. 5. Crescita del numero di transitori nei *chip* di microprocessori e andamento della legge di Moore assumendo che il raddoppio del numero di transistori di un *chip* avvenga in 24 mesi. Figura adattata da [11].

Pervasività e miniaturizzazione sono quindi tendenze strutturali delle produzioni microelettroniche, strettamente connesse alla sostenibilità economica degli ingenti investimenti richiesti dal settore. Già nel 1965 G. Moore, allora in Farchild e successivamente tra i fondatori di Intel, osservava come la riduzione dei costi spingeva alla miniaturizzazione dei componenti e al miglioramento delle rese di produzione, determinando il raddoppio del numero di transitori nei *chip* prodotti ogni 12 mesi. Questa osservazione induceva a prefigurare *chip* con 65000 transistori nel 1975 [9]. Corretta successivamente, portando il tempo di rad-

doppio del numero di transistori a 24 mesi [10], questa legge empirica, detta Legge di Moore, è diventata una linea guida dello sviluppo del settore nei successivi decenni e ancora oggi rappresenta correttamente il tasso di crescita del numero di transistori contenuti nei *chip* digitali più avanzati (*Fig. 5*) [11]. Oggi questo numero supera i 10^{10} transistori per *chip*, un valore dell'ordine del numero di stelle di una galassia.

Tuttavia la sola spinta economica alla miniaturizzazione non sarebbe stata sufficiente se essa non fosse stata accompagnata da un'altra caratteristica: diminuendo le dimensioni del transistore migliorano le prestazioni connesse alla commutazione e quindi alle applicazioni digitali. Questo aspetto chiave fu evidenziato da R. H. Dennard, ricercatore di IBM e inventore delle memorie DRAM. Le leggi della miniaturizzazione dei transistori, ricavate da Dennard, sono riportate nella tabella in *Fig. 6* [12], assieme alla struttura schematica di un transistore MOSFET, dispositivo impiegato nelle applicazioni digitali. I terminali principali del componente sono indicati come (D) – (*Drain*) e (S) – (*Source*), mentre l'elettrodo di controllo, simile alla "griglia" del triodo a vuoto, è il terminale (G) – (*Gate*). Le prestazioni di questo transistore dipendono dal campo elettrico, F, che spinge le cariche tra i terminali principali (D) ed (S). Il suo valore medio può essere stimato dal rapporto

$$F \approx \frac{V_{DS}}{L}\,, \tag{2}$$

dove V_{DS} è la tensione tra i terminali (D) ed (S) e L è la loro distanza, detta anche *lunghezza di canale*. Si supponga ora di ridurre la distanza L di un fattore k. Per mantenere costante il valore di F, anche la tensione V_{DS} deve ridursi del fattore k. Se il campo elettrico resta costante, la velocità di moto delle cariche che si muovono tra i due terminali resta costante mentre il tempo necessario per attraversare il componente diminuisce. Infatti, scrivendo il tempo τ come rapporto tra la lunghezza L e la velocità media delle cariche, si ha:

$$\tau \approx \frac{L}{v}\,. \tag{3}$$

Se L diminuisce di un fattore k e v resta costante anche τ diminuisce di k. Il tempo τ non è solo il tempo di transito delle cariche tra i terminali del dispositivo ma anche il tempo necessario a riempire o svuotare di cariche il dispositivo. Esso, in definitiva, fissa il tempo necessario al dispositivo per commutare tra lo stato "0" e "1". Quindi, se τ dimi-

nuisce di un fattore k il numero di commutazioni al secondo che il componente è in grado di fare aumenta come k e quindi aumenta come k il numero di operazioni digitali che si possono compiere nell'unità di tempo. La tabella in *Fig. 6* riporta come variano anche le altre grandezze. Se tutte le dimensioni lineari del componente si riducono di k, non solo la lunghezza L ma anche la sua larghezza diminuisce di k. Quindi la corrente che lo attraversa diminuisce di un fattore k e l'area del componente diminuisce di un fattore k^2. La potenza elettrica, ovvero il consumo di energia, che dipende dal prodotto tra la tensione e la corrente ai terminali del componente, diminuisce di un fattore k^2. In definitiva, le relazioni ricavate da Dennard, dette anche leggi di *scaling* a campo costante, mettono in evidenza come la miniaturizzazione permetta non solo di ridurre l'area e il costo del componente, ma anche di compiere un maggior numero di calcoli nell'unità di tempo con un minor consumo di energia. La spinta alla miniaturizzazione, indicata da G. Moore come esigenza economica legata alla riduzione del costo del componente trova quindi nelle leggi di Dennard ulteriore e determinante motivazione divenendo lo strumento principale per migliorare la capacità di elaborazione digitale dei sistemi elettronici.

Dimensioni lineari	$\Rightarrow 1/k$
Tensioni	$\Rightarrow 1/k$
Area	$\Rightarrow 1/k^2$
Corrente	$\Rightarrow 1/k$
Commutazioni al secondo	$\Rightarrow k$
Potenza	$\Rightarrow 1/k^2$

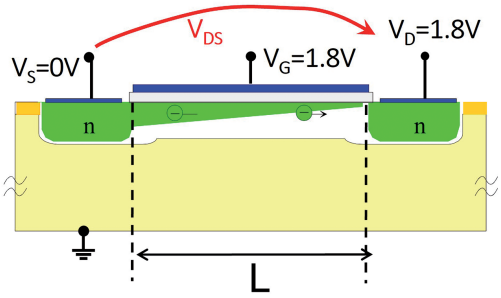


Fig. 6. Legge di *scaling* a campo elettrico costante e dipendenza delle prestazioni del transistore MOSFET al diminuire delle dimensioni lineari e delle tensioni applicate.

In questo contesto, dominato dalla corsa alla miniaturizzazione, fu quindi naturale incominciare a qualificare i processi tecnologici messi a punto dai vari produttori riferendosi alla minima dimensione che essi erano in grado di realizzare sul *wafer*. Si introduce quindi il concetto di *nodo tecnologico* espresso in nm (p.es. 180nm, 130nm, 90nm, 65nm, etc..). La *Fig. 7* riporta l'andamento storico dei nodi tecnologici. Si noti come il rapporto tra due numeri contigui nella sequenza è circa √2, poiché k=√2 avrebbe dovuto essere il fattore di *scaling* da applicare alle dimensioni lineari dei componenti passando da una generazione alla successiva. Ciò avrebbe permesso, secondo le leggi di Dennard, la diminuzione di un fattore 2 dell'area del singolo transistore e il raddoppio del numero di transistori realizzabili per ogni cm^2 di *wafer*. In effetti, almeno inizialmente, questi numeri furono indicativi della minima dimensione, L, del canale dei transistori (*Fig. 7*). Successivamente, tra il 1995 e il 2005 la dimensione fisica del canale è diminuita anche più rapidamente del previsto per ottenere un miglioramento delle prestazioni. Poi il suo tasso di riduzione è rallentato per il sopraggiungere di limiti fisici. Un canale di 20nm corrisponde a solo 40 passi atomici tra i terminali principali del transistore. Oggi la lunghezza di canale si attesta su valori di poco inferiori a 20nm [13]. Tuttavia, agendo sulle altre dimensioni del componente e sulle distanze tra le interconnessioni il numero di transistori realizzati sui *chip* digitali continua ad aumentare e a seguire abbastanza bene la legge di Moore (*Fig. 5*).

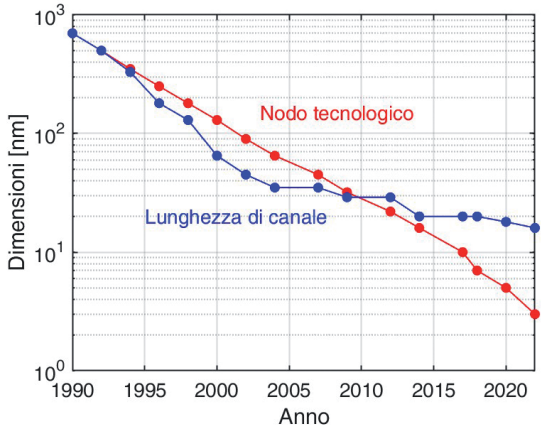


Fig. 7. Evoluzione dei nodi tecnologici e della distanza tra i terminali principali del transistore MOSFET.

3. La diversificazione

Le tecnologie digitali si sono quindi sviluppate sotto la spinta della legge di Moore e seguendo le leggi di Dennard con gli opportuni aggiornamenti [14]. Diverso è stato invece il processo evolutivo delle tecnologie dedicate all'amplificazione dei segnali, alle comunicazioni e alle applicazioni di potenza. Se infatti la miniaturizzazione ha effetti benefici sulle prestazioni digitali poiché favorisce la commutazione rapida del transistore, questo non è vero per le proprietà di amplificazione. Al diminuire delle dimensioni del componente le massime tensioni applicabili diminuiscono come k. Diminuisce anche l'amplificazione di tensione ottenibile, così come la massima potenza erogabile ai dispositivi posti a valle. Di conseguenza, in molte applicazioni importanti come quelle industriali, in cui si ha spesso a che fare con l'azionamento di motori elettrici, o nelle comunicazioni in cui è necessario erogare potenza elettrica alle antenne, i transistori impiegati non sono di dimensione minima. In questi ambiti, per motivi fisici, non si può seguire il modello economico tracciato dalla legge di Moore e dalle leggi di *scaling* di Dennard. Questa divergenza è rappresentata pittoricamente in *Fig. 8* dove, ortogonalmente alla direttrice dominata dalla miniaturizzazione e dai crescenti investimenti in infrastrutture produttive, si sviluppa una traiettoria di diversificazione che punta a promuovere soluzioni microelettroniche nei segmenti di prodotto non digitali.

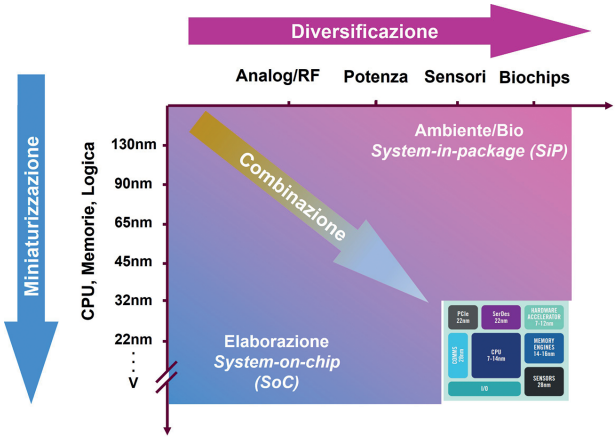


Fig. 8. Evoluzione delle piattaforme tecnologiche microelettroniche tra miniaturizzazione e diversificazione.

Un passo pionieristico in questa direzione fu compiuto da STMicrolectronics che verso la metà degli anni '80 sviluppò un processo dedicato alla realizzazione di componenti di potenza. Si trattava della tecnologia BCD, adottata ancora oggi, che permette di realizzare su *wafer* non solo i componenti classici dell'elettronica digitale (transistori MOSFET e memorie) ma anche transistori bipolari che garantiscono ottime prestazioni di amplificazione del segnale e transistori di potenza, in grado di sopportare alte tensioni. Questa tecnologia, riconosciuta come pietra miliare nello sviluppo dell'elettronica (*IEEE Milestone Award* 2021 [15]) ha permesso all'azienda, l'allora italiana SGS, di proporre un solo processo integrato per sviluppare microsistemi per applicazioni all'automobile, agli elettrodomestici, ai dispositivi medicali, agli azionamenti di motori, schermi, modem, dischi rigidi etc.. .

Nei settori non digitali la competizione tra i diversi attori industriali non è basata sulla rapidità con cui si riducono le dimensioni dei singoli componenti (memorie e processori) per guadagnare margini dal minore costo di fabbricazione rispetto alla generazione precedente. La competizione si fonda invece sulla identificazione di un processo microelettronico che, impiegando nuovi circuiti, dispositivi e materiali, possa offrire migliori prestazioni o aprire applicazioni completamente nuove. Si pensi per esempio alla realizzazione in silicio di sensori micromeccanici che possano essere in grado di rilevare le accelerazioni del corpo a cui il *chip* è connesso. Queste tecnologie, che non necessitano di miniaturizzazione spinta dei componenti, hanno aperto nuove applicazioni nei settori della sicurezza automobilistica con la realizzazione dei sensori integrati per gli *airbag*, o dei videogiochi con la realizzazione di interfacce che permettono all'utente di interagire con la realtà virtuale. Si tratta quindi di comparti a minore intensità di capitali investiti, perché non è necessario competere sulla miniaturizzazione spinta del singolo transistore, ma con una maggiore creatività progettuale e varietà tecnologica in termini di materiali e processi, in cui possono operare aziende con capacità finanziarie più contenute. Questo percorso ha caratterizzato lo sviluppo di diverse aziende microelettroniche tra cui quelle europee, che non compaiono oggi tra i primi posti dei produttori globali di componenti microelettronici, essendo questi tipicamente digitali, ma che, nei loro segmenti propongono soluzioni di eccellenza altrettanto rilevanti.

Del resto, nonostante i successi pionieristici di Olivetti nel settore dei primi calcolatori elettronici e l'invenzione, rivelatasi purtroppo pre-

matura del *personal computer* già nel 1965, le tecnologie digitali hanno trovato gli attori principali in Silicon Valley mentre la microelettronica europea si sviluppava a partire da rami di aziende che operavano nel settore dei beni di consumo come Philips (Paesi Bassi) o Siemens (Germania). In Italia Olivetti e Floriani (Telettra) costituiscono nel 1957 la SGS - Società Generale Semiconduttori, in compartecipazione con Farchild, l'azienda americana proprietaria del *know-how* per la realizzazione dei circuiti integrati, pensando soprattutto ad applicazioni nel settore delle telecomunicazioni. Concentrandosi inizialmente sui mercati nazionali di elettronica di consumo (TV, video e telefoni) e sui componenti per le telecomunicazioni e le applicazioni industriali, tutte queste aziende non hanno perseguito la strada della miniaturizzazione e del digitale avanzato ma l'approccio alternativo della diversificazione. Anzi, nel corso degli anni, pur avendo sviluppato prodotti significativi nel settore delle memorie a stato solido (Flash e DRAM), hanno abbandonato questi segmenti per limitare l'esposizione finanziaria necessaria a sostenere la corsa alla miniaturizzazione spinta ed evitare i rischi connessi alle crisi cicliche da sovrapproduzione a cui questi mercati aggressivi sono stati e sono periodicamente esposti.

4. Le filiere mondiali e il posizionamento europeo

Oggi i prodotti elettronici sono elementi insostituibili in tutte le catene produttive e il contenuto di semiconduttori nei sistemi continua costantemente ad aumentare. Tuttavia, la produzione elettronica coinvolge decine di attori interconnessi, distribuiti su una scala globale, e ciò rende queste catene di approvvigionamento molto vulnerabili sia a eventi eccezionali come la pandemia sia a tensioni geopolitiche.

Si consideri per esempio un'automobile di media gamma che oggi incorpora circa 50 *chip*, inseriti in varie schede elettroniche. Il produttore di una di queste schede, magari europeo, deve ricevere i componenti da fornitori sparsi sul globo (Giappone, Taiwan, Corea del Sud, US, Europa). Per realizzare ciascuno di questi *chip*, con le sue specifiche caratteristiche, è necessaria una sequenza di contributi manifatturieri e intellettuali riassunti in *Fig. 9*. E' necessaria una progettazione dedicata (*progettazione chip*) che sfrutta strumenti CAD molto sofisticati. Nella struttura del *chip* possono essere impiegate innovazioni di terze parti (*Intellectual Properties* - IP) come la struttura di un proces-

sore o di una memoria. La fabbricazione dei *chip* su *wafer* di silicio è realizzata in impianti di produzione (*fabbricazione chip*) posti magari a Taiwan o in Corea, costituiti da impianti e macchine specifiche acquisibili da fornitori specializzati (*macchine e strumentazione*). Gli stessi materiali e prodotti chimici impiegati nel processo produttivo sono a loro volta prodotti da aziende specializzate che operano in regime di sostanziale oligopolio (*materiali e wafer*). Al termine della produzione, questi *chip* devono essere provati e assemblati (*test, assemblaggio*), magari in Cina, prima di essere consegnati al produttore della scheda elettronica automobilistica. E' quindi abbastanza comune che ognuno di questi *chip* debba attraversare una decina di frontiere nazionali prima di giungere a destinazione. La sua mancanza o il ritardo nella sua consegna può determinare l'interruzione della produzione di auto, come avvenuto nei mesi di *chip shortage* seguiti alla fine dell'emergenza sanitaria. Analogo impatto sulla economia e sulla sicurezza delle nazioni può determinarsi a seguito della interruzione di forniture causate da tensioni internazionali; ecco quindi che la ripresa della competizione geopolitica tra US e Cina e la guerra Russia-Ucraina ha richiamato l'attenzione dei governi sulla vulnerabilità del settore e ci si è interrogati sul grado di autonomia produttiva delle nazioni e dei sub-continenti.

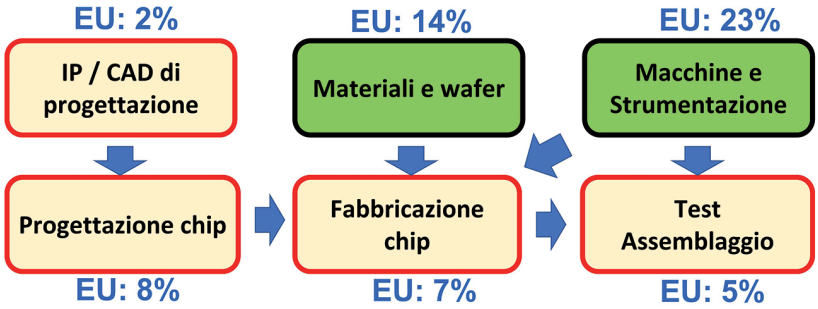


Fig. 9. Segmenti coinvolti nella realizzazione di *chip* microelettronici e percentuale di fatturato delle aziende europee. Figura adattata da [16].

Si è dovuto constatare come nessuna potenza sia oggi in grado di controllare pienamente queste filiere, i cui attori hanno un alto grado di interdipendenza. La *Fig. 9* riporta l'incidenza percentuale della produzione europea nei vari segmenti della filiera microelettronica. Per limitarsi alle percentuali, che tuttavia richiederebbero degli approfondimenti ulteriori, si può considerare che il prodotto interno lordo euro-

peo è circa il 17% del prodotto interno lordo mondiale. Usando questa cifra come metro di paragone si può dire che la presenza europea è molto buona nei settori delle macchine di produzione di semiconduttori (23%), è ragionevole nel comparto dei materiali (14%), mentre è molto debole negli altri segmenti, sia sul lato della generazione di IP e della progettazione che per capacità manifatturiera delle fabbriche di *chip*. Oggi il 75% della capacità produttiva di *chip* è in Asia (Giappone 16% – Corea 20% – Taiwan 21% – Cina 15%) contro il 12% in US e il 6% in EU [17, 18]. Se si guarda poi ai nodi tecnologici la situazione appare ancora più sbilanciata. Le fabbriche per i nodi tecnologici avanzati, a più alta densità di transistori, impiegati per i microprocessori e per i sistemi digitali sono di proprietà TSMC (Taiwan) e Samsung (Corea del Sud). Gli Stati Uniti hanno solo il 35% della loro capacità produttiva su nodi <20nm contro il 58% del Giappone e il 37% della Cina. L'Europa ha ben il 75% della sua capacità produttiva su fabbriche con processi più maturi (>40nm) [19].

Questa situazione è il risultato dei cambiamenti determinati dalla specializzazione produttiva del settore partita già alla fine degli anni '80, dalla traiettoria di diversificazione seguita dalle aziende Europee, e dall'affermarsi, negli ultimi venti anni, della globalizzazione. In questo periodo le aziende occidentali hanno progressivamente spostato la fabbricazione in Asia, sulla spinta di alcuni fattori economici come la possibilità di accedere a significative sovvenzioni statali per ridurre i costi di installazione di fabbriche, l'opportunità di realizzare fabbriche in grado di fornire direttamente il crescente mercato asiatico e, solo marginalmente, per il basso costo del lavoro. Parallelamente il modello produttivo è andato modificandosi. Mentre fino agli anni '80 le imprese microelettroniche tendevano a coprire sia la progettazione dei *chip* che la loro fabbricazione, realizzando impianti di proprietà, verso la fine degli anni '80 hanno incominciato a comparire, prevalentemente in Asia, imprese dedicate soltanto alla produzione (*fab*) che forniscono servizi di fabbricazione ad aziende che curano la sola progettazione (*fabless*). Il binomio *fab*/*fabless* ha continuato a diffondersi nei decenni successivi, in parallelo al processo di trasferimento in Asia della capacità manifatturiera. D'altro canto, come si è detto, le aziende europee hanno progressivamente abbandonato i filoni digitali e si sono concentrati su tecnologie meno aggressive ma capaci di aprire sbocchi nel settore automobilistico, dell'automazione industriale, della sensoristica, della difesa, della sicurezza e dell'aerospazio.

Tuttavia, la lettura del contesto cambia se si considerano gli Stati Uniti e le nazioni politicamente alleate (Europa, Giappone, Corea del Sud). Nonostante la capacità di fabbricazione in US sia scesa al 12%, essa diventa circa il 75% se si amplia lo sguardo al contesto delle nazioni alleate, includendo Taiwan. Il 65% delle aziende di progettazione (*fabless*) sono negli Stati Uniti. Gli Stati Uniti hanno praticamente il monopolio degli strumenti di progettazione e una larga parte delle IP significative. Stati Uniti, Europa, Giappone, controllano una gran parte del mercato delle macchine di produzione. Ad oggi, esiste un solo produttore mondiale di macchine EUV, l'olandese ASML. Si intuisce come il possesso di questa tecnologia sia strategicamente rilevante per controllare lo sviluppo dell'intero mercato dei componenti a semiconduttore. Aspetti critici restano però la capacità produttiva di fabbriche sui nodi tecnologici avanzati, a causa della localizzazione di diversi stabilimenti a Taiwan, e la disponibilità di materiali specifici, come le terre rare, la cui estrazione è dominata dalla Cina.

5. L'AZIONE DEI GOVERNI E IL *CHIPS ACT*

La situazione è quindi molto complicata e passare da una catena di produzione completamente globalizzata ad ecosistemi su base regionale più resilienti alle tensioni geopolitiche richiederà certamente diversi lustri e investimenti ingentissimi. I governi si stanno muovendo in questa direzione anche se con un diverso grado di risorse e chiarezza di obiettivi.

La Cina, nella sua strada verso l'indipendenza strategica dalle forniture e dalle tecnologie occidentali ha avviato già nel 2014 un poderoso programma di investimento nel settore dei semiconduttori nell'ambito del più ampio programma *Made in China 2025* che ha l'ambizione di far passare la Cina dall'essere la più grande fabbrica del mondo ad alta intensità di manodopera a potenza tecnologica avanzata. Si stima che nel quinquennio 2014-19 il piano abbia generato circa 70mld$ di investimenti per installare fabbriche di semiconduttori e potenziare le capacità di progettazione [20]. Nel quinquennio 2019-24 non è difficile immaginare numeri analoghi.

La risposta americana al *chip shortage* e alle crescenti tensioni geopolitiche con la Cina è stato un *Chips and Science Act* con cui l'amministrazione americana ha stanziato 280mld$ per il quinquennio 2022-27. La legge è stata promulgata nel 2022 e si propone di sostenere la ricerca

e l'innovazione nei settori di tecnologia avanzata tra cui i semiconduttori. Sul comparto dei semiconduttori si prevedono 39mld$ in forma di sussidi per incentivare i costruttori di *chip* a installare fabbriche avanzate in US (*reshoring*), 13mld$ per formare le professionalità necessarie al settore e crediti di imposta sugli investimenti [21].

In Europa la Commissione Europea ha immaginato un'azione analoga elaborando un *Chips Act* che è ora in corso di approvazione [16]. Il piano intende mobilitare investimenti pubblici e privati per 43mld€ su un quinquennio. Tuttavia, le risorse addizionali messe a disposizione sul bilancio dell'Unione sono molto più limitate (circa 3mld€), mentre 11mld€ dovrebbero essere messi a disposizioni dagli Stati membri. L'iniziativa prevede la possibilità di erogare aiuti di Stato per incentivare la localizzazione di fabbriche digitali avanzate e anche di altri impianti oggi non presenti sul suolo europeo (*first of a kind facility*). Queste azioni possono concretamente favorire la costruzione di nuovi impianti e il sostegno all'evoluzione dei produttori europei esistenti, tuttavia l'assenza di un significativo tessuto di imprese di progettazione microelettronica, la ridotta presenza nei settori digitali e del software, la minore rapidità con cui l'innovazione scala dallo stato di idee alla generazione di imprese innovative restano aspetti limitanti la dinamica europea.

6. Conclusioni

La crisi pandemica e le tensioni geopolitiche hanno richiamato l'attenzione dei governi e delle opinioni pubbliche sul settore microelettronico. E' cresciuta la consapevolezza della natura strategica di queste produzioni e della necessità di rendere più resilienti alle crisi le catene di approvvigionamento di *chip*. Le azioni messe in campo dai governi delle maggiori economie puntano ad incrementare le capacità manifatturiere e a presidiare le tecnologie abilitanti che permettono la produzione dei *chip* più avanzati. L'Europa da questo punto di vista deve recuperare posizioni e, nonostante le intenzioni, continua a muoversi molto lentamente rispetto alle dinamiche mondiali. Maggiori fondi a disposizione del bilancio comunitario, elaborazione di politiche coordinate, sviluppo dell'ecosistema di progettazione e sostegno all'innovazione restano punti chiave su cui la politica europea deve fare rapidamente passi in avanti per consentire al nostro continente di svolgere un ruolo significativo su questo come su altri temi dell'agenda globale.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] US 879,532, "*Space Telegraphy*", US Patent filed January 29, 1907, issued February 18, 1908.

[2] US 1,900,018, "*Device for controlling electric current*", US Patent filed March 28, 1928, issued March 7, 1933.

[3] GB 439,457, "*Improvements in or relating to Electrical Amplifiers and other Control Arrangements and Devices*", Patent filed March 2, 1934 in Germany, March 4, 1935 in UK, issued Dec. 6, 1935.

[4] US 2,524,035, "*Three-Electrode Circuit element utilizing semiconductive materials*", US Patent filed June 17, 1948, issued Oct. 3, 1950.

[5] US 2,569,347, "*Circuit element utilizing semiconductive materials*", US Patent filed June 26, 1948, issued Sept. 25, 1951.

[6] US 3,138,743, "*Miniaturized Electronic Circuits*", US Patent filed Feb. 6, 1959, issued June 23, 1964

[7] US 3,025,589, "*Method of manufacturing semiconductor devices*", US Patent filed May 1, 1959, issued March 20, 1962.

[8] F. Faggin, and M. Hoff, Jr., "*Standard Parts and Custom Design Merge in Four-Chip Processor Kit*", Electronics, Apr. 24, 1972, pp. 112-116.

[9] G. Moore, "*Cramming more components onto integrated circuits*," Electronics, vol.38, no. 8, April 19, 1965, pp. pp. 114-117.

[10] Estratti da "*A Conversation with Gordon Moore: Moore's Law*", Intel 2005. http://large.stanford.edu/courses/2012/ph250/lee1/docs/Excepts_A_Conversation_with_Gordon_Moore.pdf.

[11] K. Rupp, "*42 Years of Microprocessor Trend Data*", https://www.karlrupp.net/2018/02/42-years-of-microprocessor-trend-data/#more-760

[12] R. H. Dennard, F. H. Gaensslen, H. -N. Yu, V. L. Rideout, E. Bassous and A. R. LeBlanc, "*Design of ion-implanted MOSFET's with very small physical dimensions*", in IEEE Journal of Solid-State Circuits, vol. 9, no. 5, pp. 256-268, Oct. 1974, doi: 10.1109/JSSC.1974.1050511.

[13] International Roadmap for Devices and Systems – 2022 Update. More Moore. https://irds.ieee.org/editions/2022/more-moore

[14] G. Baccarani, M. R. Wordeman and R. H. Dennard, "*Generalized scaling theory and its application to a ¼ micrometer MOSFET design*", in IEEE Transactions on Electron Devices, vol. 31, no. 4, pp. 452-462, April 1984, doi: 10.1109/T-ED.1984.21550.

[15] "*Multiple Technologies on a Chip*, 1985". Agrate Brianza, Italy, Dedicated 18 May 2021 - IEEE Italy Section. https://ethw.org/Milestones:List_of_IEEE_Milestones#1980-Present

[16] European Commission, "*A Chips Act for Europe*", COM(2022) 45, Brussels, 8/2/2022.

[17] Jan-Peter Kleinhans, "*The lack of semiconductor manufacturing in Europe*", April 2021. https://www.stiftung-nv.de/de/publikation/lack-semiconductor-manufacturing-europe

[18] European Semiconductor Industry Association. "*Trends in worldwide semicon-*

ductor production capacity", Brussels June 17, 2012. https://www.eusemiconductors.eu/sites/default/files/ESIA_PR_WWCapacity_2021.pdf

[19] "*Total Wafer Capacity by Region and Technology Node*", dati: IC Insights, https://semiwiki.com/forum/index.php?attachments/monthly-wafer-capacity-2020-icinsights-jpg.350/ in [17].

[20] "*Global Semiconductors: National Treasures ?*", Bernstein, Report Dec 2020.

[21] "*FACT SHEET: CHIPS and Science-Act Will Lower Costs, Create Jobs, Strengthen Supply Chains and Counter China*", The White House Briefing Room, Statements and Releases, Aug. 9, 2022. https://www.whitehouse.gov/briefing-room/statements-releases/2022/08/09

COMMEMORAZIONI

CESARE CARDANI. LA VITA

PAOLA VITA FINZI (*)

(Adunanza del 7 aprile 2022)

È un onore per me poter commemorare Cesare Cardani (*Fig. 1*) presso l'Istituto Lombardo di Scienze e Lettere dove fu nominato prima socio corrispondente e poi nel 1985 membro effettivo.

I miei rapporti con Cesare Cardani sono variati molto negli anni dato che l'ho incontrato per la prima volta quando nel 1957 stavo cercando un posto dove svolgere il mio lavoro di tesi nel settore della Chimica Organica all'Istituto di Chimica del Politecnico non avendolo trovato alla Università Statale.

Cesare Cardani era allora l'Aiuto del Prof. Adolfo Quilico e io una studentessa. Con il passare degli anni, molti, le distanze di età e i rapporti sono cambiati e si è instaurata una colleganza e amicizia durata anni.

Nato a Milano il 9 maggio 1922, svolse i suoi studi nella stessa città conseguendo la Maturità nel 1940. Si iscrisse alla Facoltà di Chimica Industriale dell'Università di Milano. Nel 1943 dovette interrompere gli studi essendo stato richiamato alle armi per frequentare il Corso Allievi Ufficiali. Per sua fortuna nel settembre 1943 si trovava a Brindisi e poté unirsi alle forze alleate di liberazione.

Nell'agosto 1945 poté riprendere gli studi e il 30 luglio1946 si laureò con pieni voti e la lode con una tesi sperimentale in Chimica organica.

Venne assunto subito dalla società Montecatini nel laboratorio di ricerca di Linate e dopo solo otto mesi fu messo a capo della sezione di

(*) Professore emerito Università degli Studi di Pavia, Italy.
E-mail: paola.vitafinzi@unipv.it

Chimica organica, dove si occupò della isomerizzazione del pinene a canfene e della messa a punto di un metodo di sintesi della canfora per il quale fu anche progettato un impianto pilota.



Fig. 1. Cesare Cardani.

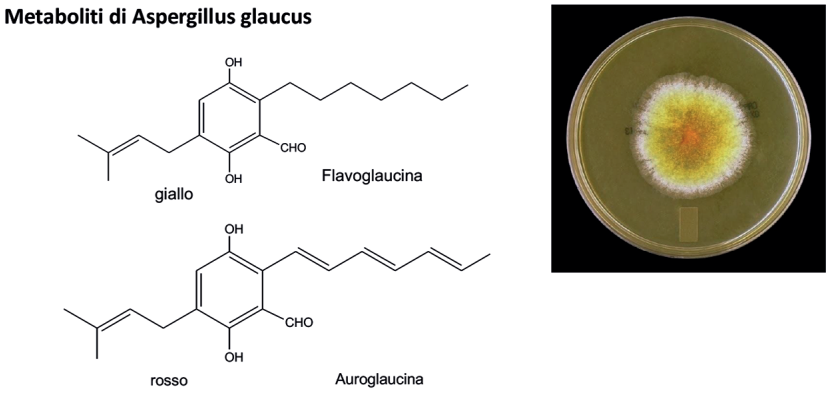
Su sua richiesta, nel febbraio 1949, ottenne il trasferimento in un laboratorio della Montecatini presso l'Istituto di Chimica del Politecnico di Milano diretto dal Prof. Adolfo Quilico dove si svolgevano ricerche in chimica organica.

Il 1° febbraio 1951 diede le dimissioni dalla Montecatini e fu assunto come assistente straordinario alla Cattedra di Chimica generale e inorganica del Politecnico di Milano. Nel 1952, a seguito di concorso, fu nominato assistente ordinario e nel 1953 ottenne la libera docenza in Chimica Organica con un giudizio altamente positivo.

Da allora ha tenuto corsi di Chimica generale per ingegneri e per architetti e di Chimica organica per ingegneri chimici.

Negli anni 1952-57 allestì il laboratorio di analisi (N, CH, alogeni) e introdusse varie nuove strumentazioni, come le titolazioni potenziometriche, la cromatografia su carta e su colonna, e l'utilizzo dello spettrofotometro UV ottenuto con i fondi del Piano Marshall.

All'inizio Cesare Cardani seguì le tematiche di ricerca del professor Adolfo Quilico, in particolare lo studio dei metaboliti degli Aspergilli (*Figg. 2* e *3*). *Dall'Aspergillus glaucus* isolò la flavoglaucina e auroglaucina le cui strutture furono stabilite mediante varie reazioni di degradazione, ad es. con acqua ossigenata e alcali, e di sintesi dei relativi prodotti. Queste diedero poi luogo ad una serie di lavori sulla sintesi e proprietà delle aldeidi idrochinoniche e di acidi tetronici.



A. Quilico, C. Cardani, L. Panizzi, Rend. Acc. Lincei Classe Sci. Fis. Mat. Nat. 1953, 14, 358-364.

Fig. 2.

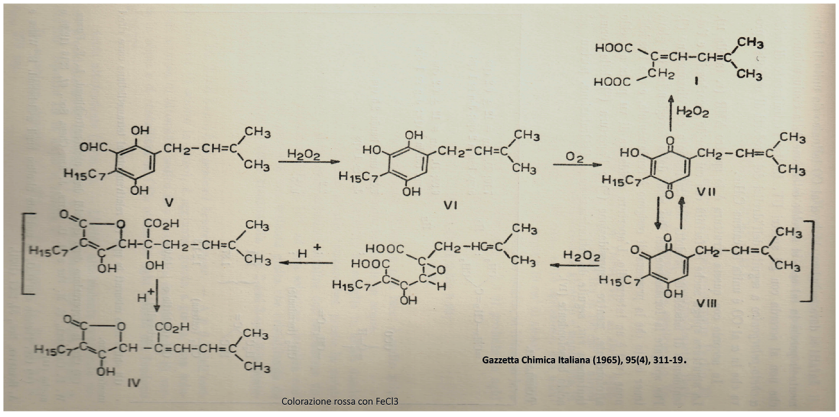
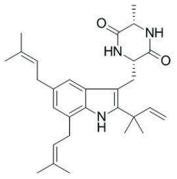
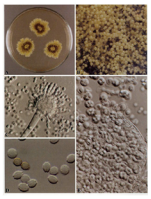


Fig. 3.

Dagli *Aspergillus glaucus e A. amstelodami*, microorganismi prodotti per fermentazione nell'Istituto di Chimica stesso, è stata invece isolata l'echinulina che era il più complesso tra i metaboliti, e la sua struttura fu stabilita mediante molte reazioni di degradazione e sintesi dei frammenti (*Fig. 4*).

Echinulina, metabolita di *Aspergillus glaucus e A. amstelodami*





C. Cardani, G. Casnati, F. Piozzi, A. Quilico, *Tetr. Lett*. **1959**, 1-8
F. Piozzi, G. Casnati, A. Quilico, C. Cardani, *Gazz. Chim.Ital*.**1960**, *90*, 451-7

Fig. 4.

Inoltre, dal 1° novembre 1955 essendo stato nominato Aiuto, si era impegnato a seguire i problemi dell'amministrazione e dell'organizzazione dell'istituto.

Nel 1959 Cesare Cardani vince il concorso a cattedra e viene chiamato a ricoprire sino al 1962 la cattedra di Chimica Organica presso l'Università di Parma.

In quel periodo riesce a far istituire il nuovo Istituto di Chimica Organica. Si crea cosi il secondo Istituto chimico della Facoltà di Scienze dopo che per quasi duecento anni l'area chimica di Scienze era stata caratterizzata dall'unico Istituto di Chimica Generale, diventato nel 1938-39 Istituto di Chimica Generale ed Inorganica.

La cattedra di Chimica Organica di Parma lasciata vacante da Cardani nel 1962 venne poi ricoperta da Giuseppe Casnati che si contornò di giovani studiosi: Rocco Ungaro, Giovanni Casiraghi e Rosanna Marchelli da Pavia, Andrea Pochini da Firenze che portarono a grande notorietà e successo il gruppo per le ricerche in diversi settori della Chimica Organica. È stato merito di Cardani essere riuscito a valorizzare a Parma gli studi in Chimica organica creando un apposito Istituto.

Tornato al Politecnico continuò a modernizzare la strumentazione per cui nel 1961 fece seguire a due giovanissimi collaboratori i seminari di Karl Wiesner, che durante il suo anno sabbatico all'Istituto Superiore di Sanita, raccontava come la struttura della ryanodina era stata risolta grazie all'impiego della neonata risonanza magnetica nucleare (NMR).

Il risultato fu che il Politecnico acquisì uno dei primi spettrometri NMR in Italia, con l'ausilio del quale Rosanna Mondelli contribuì alla determinazione della struttura della daunomicina, prototipo degli importantissimi farmaci antitumorali sviluppati dalla Farmitalia. Erano quelli gli anni ferventi in cui a Milano la ricerca di chimica organica all'Università e al Politecnico si incrociava fruttuosamente con quella ad alto livello di industrie come la Farmitalia e la Lepetit. Inoltre, Cesare Cardani svolse attività di consulenza per l'industria farmaceutica, ad esempio sviluppando l'antiulcera Gefarnil, per la società De Angeli (*Figg. 5-9*).

L'attività di ricerca di Cardani si sviluppò sempre nel settore della chimica delle sostanze organiche naturali e proprio su queste basi fu costituito a Milano il Centro del CNR per le Sostanze Organiche Naturali, cui afferirono molti giovani ricercatori di talento. Molto spesso le ricerche di Cardani erano collegate ad argomenti di interesse di industrie.

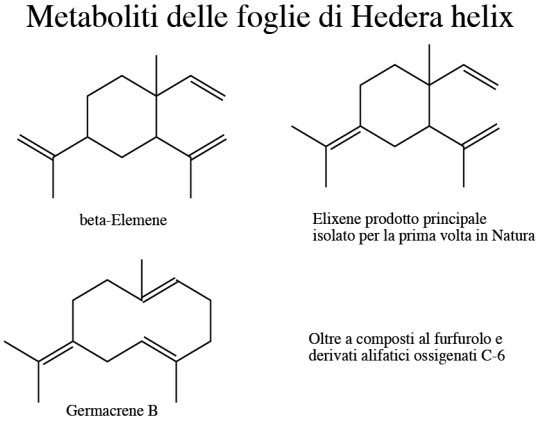
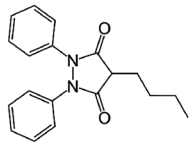


Fig. 5.

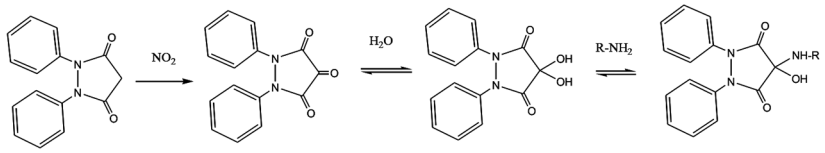
Derivati della 1,2-difenil-3,5-dichetopirazolidina



Fenilbutazone, irgapirina

L'essersi occupato, quale consulente della Società
De Angeli, della produzione del fenilbutazone,
antireumatico e analgesico, generò una serie di lavori sulla chimica di
questo anello eterociclico, sulla sintesi
di vari derivati, studi sulla tautomeria e sulle proprietà spettrali.

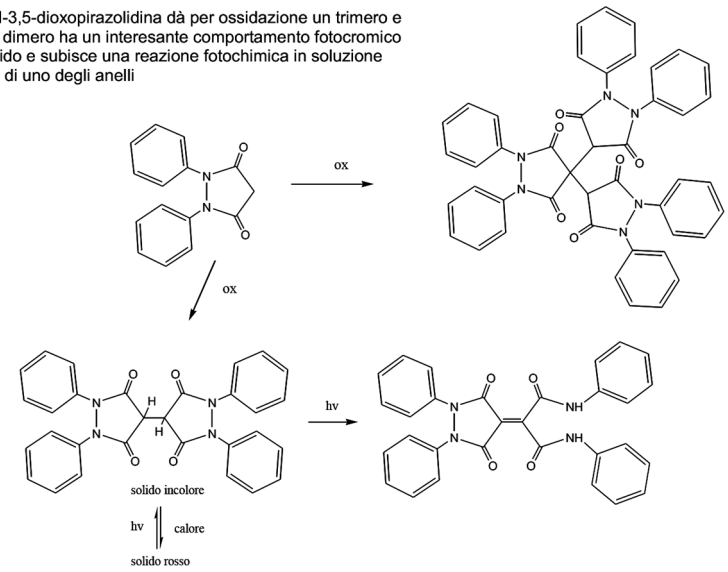
Ad es. per ossidazione con NO2 si ottiene un trichetone con proprietà simili a quelle della ninidrina



Gazz. Chim. Ital. 1966, 96, 973-985.

Fig. 6.

La 1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina dà per ossidazione un trimero e un dimero. Il dimero ha un interesante comportamento fotocromico allo stato solido e subisce una reazione fotochimica in soluzione con apertura di uno degli anelli

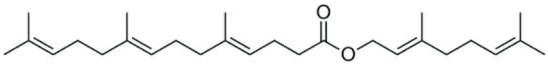


Gazz. Chim. Ital. 93, 1353-1366 (1963). Gazz. Chim. Ital. 94, 306-310 (1964).

Fig. 7.

Esteri dell'acido farnesilacetico

Altro notevole risultato dell'attività di Cesare Cardani come consulente per l'industria farmaceutica fu lo sviluppo di esteri dell'acido farnesilacetico, in particolare l'estere geranilico, che venne impiegato come farmaco antiulcera (Gefarnil De Angeli) prima dell'avvento degli inibitori della produzione di acidità nello stomaco e che è tuttora in commercio in Giappone



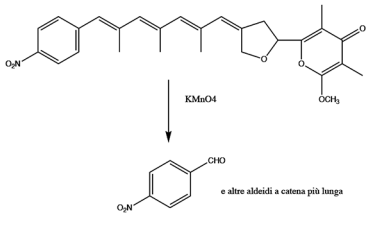


C. Cardani, B. Cavalleri, E. Adami, *J. Med. Chem.* **1963**, 6457-8,

Fig. 8.

Collaborazioni con la Farmitalia
Struttura della Neoaureothin

Metabolita dello *Streptoverticillium orinoci* da cui si producono antibiotici (neoantimycina e ochramicina)



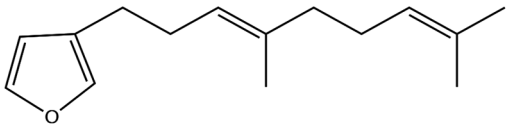
C. Cardani, D Ghiringhelli, A. Selva, A. Arcamone, B. Camerino e G. Cassinelli,

La Chimica e l'Industria, 52, 793-797 (1970)

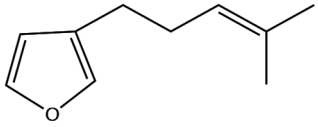
Fig. 9.

Successivamente gli interessi scientifici di Cardani si spostarono sulla chimica degli insetti in collaborazione con l'entomologo pavese Mario Pavan (*Fig. 10*).

Secrezione delle ghiandole mandibolari della formica *Dendrolasius fuliginosus*



DENDROLASINE



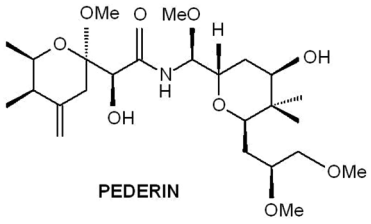
PERILENE

OLTRE A CIS-CITRALE, FARNESALE, IDROCARBURI C-11, C-13 E VARI CHETONI.

R. Bernardi, C. Cardani, D. Ghiringhelli, A. Selva, A. Baggini, M. Pavan, Tetr. Letters, 40, 3893-3896 (1967)

Fig. 10.

In questo settore la ricerca più importante è stata lo studio di un metabolita del *Paederus fuscipes* Curtis: la pederina (*Fig. 11*).



PEDERIN

C. Cardani, D. Ghiringhelli, R. Mondelli, A. Quilico, Tetr. Lett. 1965, 2537;

A. Furusaki, T. Watanabe, T. Matsumoto and M. Yanagiya,Tetr. Lett., 1968, 6301.

Isolata (250 mg da 1 kg di insetti) per estrazione con solvente e successiva separazione in controcorrente con apparecchio di Craig, progettato e costruito appositamente per questa ricerca.
Nessun altro composto naturale di questo tipo fu trovato fino agli anni 90, quando fu isolata una serie di metaboliti di organismi marini (micalamide, psymberin, onnamide, theopederin) analoghi strutturalmente alla pederina.
La pederina e analoghi sono composti citotossici, in quanto inibiscono la sintesi delle proteine, come già riportato da Pavan J. Cell Biol.,1968,36, 485.

Fig. 11.

Per isolare questa sostanza fece mettere a punto un apposito apparecchio di estrazione in controcorrente (*Fig. 12*).

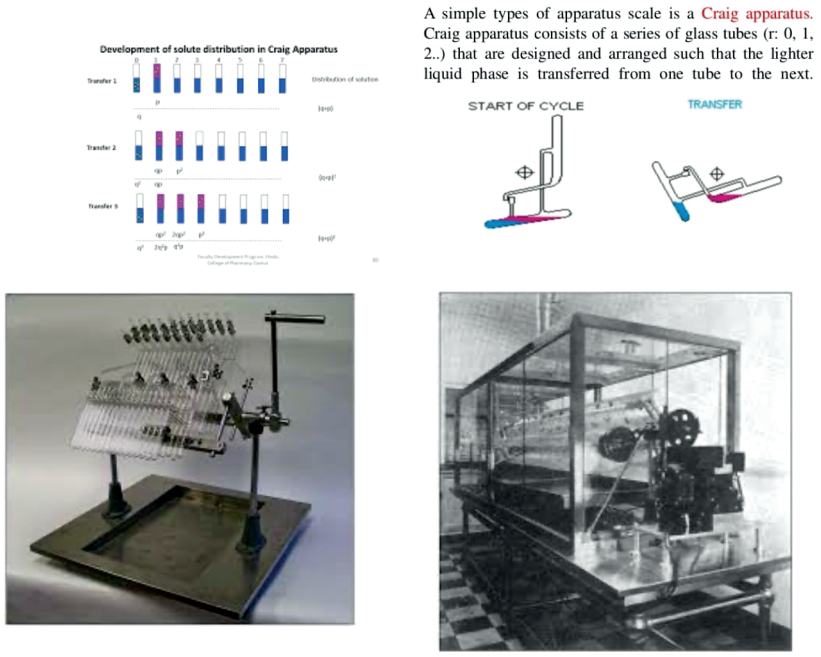


Fig. 12.

In anni che risentivano ancora dei moti del 1968 e in cui nelle Università avvenivano dei cambiamenti importanti fu eletto e poi riconfermato Preside della Facoltà di ingegneria, lui che non era un ingegnere ma un chimico.

Cardani con iI suo grande senso di dedizione al dovere si dedicò a questo compito dal 1971 al 1980 con il massimo impegno, creando da zero un ufficio di presidenza e chiamando colleghi altrettanto sensibili a coadiuvarlo a tempo pieno.

Dal 1982 al 1994 ricoprì diverse cariche quali Presidente della Commissione d'Ateneo per la sperimentazione organizzativa (1982-1994), Direttore del. Dipartimento di Chimica (1984-1989), Direttore del "Centro di studi delle Sostanze Organiche Naturali" del CNR (1984-1988) e rappresentante del Politecnico di Milano nell'Istituto "Giuliana Ronzoni (1997-1998).

Molto attivo nella Società Chimica Italiana, dapprima nella Sezione Lombardia, fu eletto Presidente carica in cui profuse di nuovo le sue capacità di organizzazione e di direzione. La somma di tutti i compiti organizzativi lo costrinse ad abbandonare praticamente, sia pure a malincuore, il lavoro di ricerca, che delegò ai più giovani collaboratori, verso i quali comunque fu sempre generoso di aiuti e consigli, e lieto dei loro successi. Dal 1987 al 1992 fu attivo come Past-President.

Quando Quilico venne a mancare Cesare Cardani suo grande collaboratore si attivò affinché la Società Chimica Italiana istituisse in collaborazione con la famiglia Quilico una medaglia a suo nome. Per diversi anni il Premio venne finanziato dalla famiglia Quilico che si fece rappresentare da Cardani nella commissione giudicatrice per assicurarsi che i vincitori, come da regolamento, venisse assegnato a studiosi della chimica degli eterocicli o delle sostanze naturali, le tematiche maggiormente studiate da Adolfo Quilico.

Per le sue numerose attività Cesare Cardani fu insignito della Medaglia d'oro ai benemeriti della scuola e dell'arte e nel 1980 fu nominato Grande ufficiale al merito della Repubblica.

Ma va anche ricordato che Cesare Cardani era un grande amante della montagna, dove si impegnò fino a tarda età in scalate anche impegnative sulle Alpi occidentali (*Fig. 13*). E' mancato il 7 febbraio 2012.



Fig. 13.

INDICE DEL VOLUME

CLEMENTI F., L'Istituto di Farmacologia dell'Università di Milano dal 1946 al 1980.
Un esempio fortunato di incontro tra ricerca, territorio e mecenatismo per la ripresa della ricerca biomedica dopo la guerra 3

SENECI P., Old tricks and new trends to address tumors: a medicinal chemist's perspective 41

AGOSTEO S., Microdosimetry 63

PARMEGGIANI F., Apparecchiando la Tavola: l'ordine degli elementi 81

ROVIDA E., Dallo sviluppo dell'automobile elettrica, riflessioni sulla storia della tecnologia 111

GHEZZI C., Verso un nuovo umanesimo digitale 125

NUCCI C.A., Città intelligenti e neutralità climatica: verso la transizione energetica 141

LACAITA A.L., Il mondo dei *chip*: progressi tecnologici e vulnerabilità di una filiera strategica 169

Commemorazioni
VITA FINZI P.
Cesare Cardani. La vita 191

INDICE PER MATERIA

Chimica farmaceutica

Seneci P., Old tricks and new trends to address tumors: a medicinal chemist's perspective 41

Elettronica

Lacaita A.L., Il mondo dei *chip*: progressi tecnologici e vulnerabilità di una filiera strategica 169

Energetica

Nucci C.A., Città intelligenti e neutralità climatica: verso la transizione energetica 141

Farmacologia

Storia della scienza

Clementi F., L'Istituto di Farmacologia dell'Università di Milano dal 1946 al 1980.
Un esempio fortunato di incontro tra ricerca, territorio e mecenatismo per la ripresa della ricerca biomedica dopo la guerra 3

Fisica e chimica

Storia della chimica

Parmeggiani F., Apparecchiando la Tavola: l'ordine degli elementi 81

Informatica

Ghezzi C., Verso un nuovo umanesimo digitale 125

Misure nucleari

Agosteo S., Microdosimetry 63

Storia della tecnologia

Rovida E., Dallo sviluppo dell'automobile elettrica, riflessioni sulla storia della tecnologia 111

Commemorazioni

Vita Finzi P.
Cesare Cardani. La vita 191

Finito di stampare nel mese di luglio 2023

Decreto Pres. Tribunale 10 gennaio 1961, n. 5504 registro cancelleria
Direttore responsabile: Rita Pezzola