

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE UMANISTICHE

DIPARTIMENTO DI LINGUE E CULTURE MODERNE

Corso di laurea magistrale in Traduzione e Interpretariato



Tesi di laurea magistrale in Lingua e Traduzione Inglese

“Curcumin in Health and Diseases: Alzheimer’s Disease and Curcumin Analogues, Derivatives, and Hybrids”: Translation and analysis

Relatrice:

Jacqueline Visconti

Correlatrice:

Annalisa Baicchi

Laureanda:

Cinzia Nicoletti

Anno accademico 2020-2021

A mia nonna Olga

*And as we lie beneath the stars
We realise how small we are
If they could love like you and me
Imagine what the world could be*

Nickelback – If everyone cared

Indice

| | |
|---|-----------|
| Testo inglese e italiano a fronte..... | 5 |
| 1. Introduzione | 35 |
| 2. Il testo | 37 |
| 3. Linguaggi settoriali: il linguaggio medico..... | 38 |
| 4. Formazione delle parole..... | 40 |
| 4.1. Origine dei termini..... | 40 |
| 4.2. Trasparenza del lessico..... | 42 |
| 4.3. Tecnicismi specifici | 43 |
| 4.4. Tecnicismi collaterali | 43 |
| 4.5. Acronimi..... | 45 |
| 4.6. Eponimi | 48 |
| 5. Sintassi | 49 |
| 6. Morfologia | 51 |
| 7. Tipologia testuale | 53 |
| 8. Linguistica testuale ed extra testuale | 57 |
| 8.1. Livello logico-semantico | 58 |
| 8.2. Sfondo/primo piano | 61 |
| 8.3. Progressione tematica..... | 62 |
| 9. Inglese e italiano a confronto: influenze e differenze..... | 65 |
| BIBLIOGRAFIA | 69 |
| SITOGRAFIA..... | 70 |
| RINGRAZIAMENTI | 71 |

Testo inglese e italiano a fronte

Curcumin in Health and Diseases: Alzheimer's Disease and Curcumin Analogues, Derivatives, and Hybrids

Abstract: Worldwide, Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative multifactorial disease influencing the elderly population. Nowadays, several medications, among them curcumin, are used in the treatment of AD. Curcumin, which is the principal component of *Curcuma longa*, has shown favorable effects for significantly preventing or treating AD. During the last decade, the scientific community has focused their research on the optimization of therapeutic properties and on the improvement of pharmacokinetic properties of curcumin. This review summarizes bibliographical data from 2009 to 2019 on curcumin analogues, derivatives, and hybrids, as well as their therapeutic, preventive, and diagnostic applications in AD. Recent advances in the field have revealed that the phenolic hydroxyl group could contribute to the anti-amyloidogenic activity. Phenyl methoxy groups seem to contribute to the suppression of amyloid- β peptide ($A\beta_{42}$) and to the suppression of amyloid precursor protein (APP) and hydrophobic interactions have also revealed a growing role. Furthermore, flexible moieties, at the linker,

La curcumina per il benessere e la cura di patologie: correlazione del morbo di Alzheimer con analoghi, derivati e ibridi della curcumina

Abstract: Il morbo di Alzheimer (AD) è la più comune malattia neurodegenerativa multifattoriale che colpisce la popolazione anziana a livello mondiale. Oggi, per trattare l'AD vengono applicate diverse terapie, tra le quali la curcumina. Componente principale della *Curcuma longa*, la curcumina ha mostrato effetti positivi per prevenire e trattare considerevolmente l'AD. Negli ultimi dieci anni, la ricerca della comunità scientifica si è focalizzata sull'ottimizzazione delle proprietà terapeutiche e sul miglioramento delle proprietà farmacocinetiche della curcumina. Il presente articolo riassume i dati bibliografici dal 2009 al 2019 relativi ad analoghi, derivati e ibridi della curcumina, nonché le loro applicazioni terapeutiche, preventive e diagnostiche correlate all'AD. I recenti progressi in questo settore hanno mostrato che il gruppo idrossilico fenolico potrebbe contribuire all'attività anti-amiloidogena. Sembra che i gruppi di metossifenil contribuiscano alla soppressione del peptide β -amiloide ($A\beta_{42}$) e della proteina precorritrice della β -amiloide (APP); anche le interazioni idrofobiche hanno mostrato un ruolo crescente. Inoltre, anche le frazioni

are crucial for the inhibition of A β aggregation. The inhibitory activity of derivatives is increased with the expansion of the aromatic rings. The promising role of curcumin-based compounds in diagnostic imaging is highlighted. The keto-enol tautomerism seems to be a novel modification for the design of amyloid-binding agents. Molecular docking results, (Q)SAR, as well as in vitro and in vivo tests highlight the structures and chemical moieties that are correlated with specific activity. As a result, the knowledge gained from the existing research should lead to the design and synthesis of innovative and multitargeted curcumin analogues, derivatives, or curcumin hybrids, which would be very useful drug and tools in medicine for both diagnosis and treatment of AD.

Keywords: Alzheimer's disease; curcumin analogues; derivatives; hybrids; diagnosis; therapy

1. Introduction

Globally, Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. According to World Alzheimer's report 2019, over 50 million people worldwide are living with dementia, and this number is expected to increase to more than 152 million by 2050. AD is characterized by serious loss of short-term memory and impaired cognition, followed by neurodegeneration. The etiology of AD is still under research, and a lot of causes have been suggested to be correlated to the onset of AD. Many risk factors have been proposed to be significant contributors to the onset of AD such as: (i)

flessibili a livello del linker sono fondamentali per inibire l'aggregazione β -amiloide (A β). L'attività inibitoria dei derivati è maggiore con l'espansione degli anelli aromatici. Nella diagnostica per immagini viene evidenziato il ruolo promettente dei composti a base di curcumina. La tautomeria cheto-enolica sembra essere una modifica innovativa nella progettazione degli agenti con legame amiloide. I risultati del docking molecolare Q(SAR), così come i test in vitro e in vivo, evidenziano le strutture e le frazioni chimiche che sono correlate ad attività specifica. Di conseguenza, le conoscenze acquisite dalla ricerca esistente dovrebbero condurre alla progettazione e alla sintesi di analoghi, derivati o ibridi della curcumina, innovativi e multitarget, i quali potrebbero rivelarsi farmaci e strumenti utili in medicina tanto per la diagnosi quanto per il trattamento dell'AD.

Keywords: morbo di Alzheimer; analoghi della curcumina; derivati; ibridi; diagnosi; terapia.

1. Introduzione

Complessivamente, il morbo di Alzheimer (AD) è la principale causa di demenza. Secondo il World Alzheimer Report 2019, più di 50 milioni di persone al mondo convivono con la demenza, numero destinato a crescere fino a superare i 152 milioni entro il 2050. L'AD è caratterizzato da severa perdita di memoria a breve termine e compromessa capacità cognitiva, seguite da neurodegenerazione. L'eziologia dell'AD è ancora oggetto di ricerca e molte cause vengono suggerite in correlazione all'insorgenza dell'AD. È stato ipotizzato che molti fattori di rischio contribuiscano

nongenetic factors such as toxins, viruses, prions, head trauma, low level of education and (ii) genetic factors such as gene mutations (A β PP, amyloid- β precursor protein; PS1, presenilin-1; PS2, presenilin-2; ApoE, apolipoprotein E; and Down syndrome).

AD is mainly characterized by the accumulation of amyloid- β (A β) plaques (or senile plaques) and neurofibrillary tangles (NFTs) of Tau protein, in the brain. Specifically, under non-physiological conditions, oligomeric, multimeric, and fibrillar aggregates are formed progressively by the accumulation of A β inducing neurodegeneration, whereas, due to abnormal phosphorylation of the microtubules-associated tau-protein, the NFTs are gathered within the neurons.

Chronic brain inflammation also is a distinctive feature of AD in which the microglia, astrocytes, and, to a certain extent, neurons are thought to be strongly involved in the inflammatory process. Furthermore, the overexpression of proinflammatory mediators, such as tumor necrosis factor alpha (TNF α) and interleukin 6 (IL-6), and acute proteins are evident in different regions of an AD brain. A synergistic pattern between AD senile plaques and proinflammatory cytokines increases the neurological damage to the brain.

Various human diseases similar to AD, are associated with functional disorders of mitochondria. Specifically, the role of the mitochondria in the eukaryotic cells is essential. Furthermore, since they participate in a wide number of metabolic

significativamente all'insorgenza dell'AD, tra i quali: (i) fattori non genetici come tossine, virus, prioni, trauma cranico, bassi livelli di istruzione e (ii) fattori genetici come mutazioni geniche (A β PP, proteina precorritrice della β -amiloide; PS1, preselinina-1; PS2, Preselinina-2; ApoE, apolipoproteina E; sindrome di Down).

L'AD è principalmente caratterizzato dall'accumulo nel cervello di placche A β (o placche senili) e grovigli neurofibrillari (NFT) di proteina Tau. In particolare, in condizioni non fisiologiche, gli aggregati oligomeric, multimerici e fibrillari si formano progressivamente a causa dell'accumulo di β -amiloide che induce la neurodegenerazione, mentre gli NTF si raccolgono all'interno dei neuroni a causa di una fosforilazione insolita della proteina Tau associata ai microtubuli.

Anche l'infiammazione cerebrale cronica è una caratteristica distintiva dell'AD; si pensa che la microglia, gli astrociti, e, entro certi limiti, i neuroni siano fortemente coinvolti nel processo infiammatorio. È evidente, inoltre, in varie regioni di un cervello affetto da AD, la sovraespressione dei mediatori pro-infiammatori come il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF α), l'interleuchina 6 (IL-6) e le proteine di fase acuta. Un modello sinergico tra le placche senili dell'AD e le citochine pro-infiammatorie aumenta il danno neurologico cerebrale.

Diverse malattie umane simili all'AD sono associate a disturbi funzionali mitocondriali. In particolare, è essenziale il ruolo dei mitocondri nelle cellule eucariote. Inoltre, dal momento in cui partecipano a un elevato numero di reazioni metaboliche e sono la

reactions and are the major source of adenosine triphosphate (ATP), they regulate numerous cellular functions, as well as proliferation, differentiation, and apoptosis. Mitochondria are simultaneously a laboratory of production and a primary target of reactive oxygen species (ROS). Furthermore, oxidative stress appears to be a major determinant of AD pathogenesis and progression. High levels of oxidation products of biomacromolecules (proteins, lipids, carbohydrates, and nucleic acids) have been observed in numerous studies in AD brains and peripheral systems. It should be mentioned that levels of antioxidant enzymes were found to be altered in brain regions of AD patients. In addition, lipid peroxidation and concentrations of Fe, Cu, Al, and Hg in AD patients were found to be increased.

Acetylcholinesterase (AChE) plays a crucial role in AD patients. Recently, the role of neocortical acetylcholine (ACh) in spatial memory has been obtained. The discovery of the cholinergic deficit in AD underlined the role of AChE as a therapeutic target.

[...]

Curcumin, a natural phenolic compound extracted from the rhizome of the plant *Curcuma longa*, is a member of the curcuminoid family. The characteristic yellow color of the turmeric is due to the curcuminoids present in it, namely curcumin, demethoxycurcumin, bis-demethoxycurcumin, and cyclocurcumin. Curcuminoids are found in 3% to 5% of turmeric, and curcumin is the major bioactive constituent. Curcumin is of great interest to researchers because it has a wide

maggior fonte di adenosina trifosfato (ATP), regolano numerose funzioni cellulari, nonché la proliferazione, la differenziazione e l'apoptosi. I mitocondri sono allo stesso tempo un laboratorio produttivo e l'obiettivo principale delle specie reattive dell'ossigeno (ROS). Analogamente, pare che lo stress ossidativo sia uno dei principali determinanti nella patogenesi e nella progressione dell'AD. In numerosi studi su cervelli con AD e sistemi periferici sono stati osservati alti livelli di prodotti di ossidazione delle biomacromolecole (proteine, lipidi, carboidrati e acidi nucleici). Occorre segnalare che sono stati trovati livelli alterati di enzimi antiossidanti in regioni cerebrali di pazienti con AD, oltre ad aumenti nella perossidazione lipidica e concentrazioni di Fe, Cu, Al e Hg.

L'acetilcolinesterasi (AChE) gioca un ruolo fondamentale nei pazienti con AD; di recente, l'acetilcolina nella neocorteccia (ACh) ha ottenuto un ruolo centrale nella memoria spaziale. La scoperta del deficit colinergico nell'AD ha sottolineato l'importanza dell'AChE come obiettivo terapeutico.

[...]

La curcumina, un composto fenolico naturale estratto dal rizoma della pianta *Curcuma longa*, fa parte della famiglia dei curcuminoidi. Il caratteristico colore giallo della curcuma è dovuto ai curcuminoidi presenti al suo interno, ossia la curcumina, la demetossicurcumina, la bis-demetossicurcumina e la ciclocurcumina. I curcuminoidi sono presenti nella curcuma in misura dal 3% al 5%, di cui la curcumina è il maggior costituente bioattivo. La curcumina riscontra grande interesse tra i

| | |
|--|---|
| <p>variety of bioactivities, including anti-inflammatory, antioxidant, as well as anti-AD properties. They inhibit the formation of large toxic Aβ oligomers, inhibit of Aβ and tau aggregation in vivo, have anti-inflammatory as well as antioxidative properties, and also inhibit specific enzymes such as AChE, butrylcholinesterase (BChE), β-secretase (BACE1), and glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3β). In addition, curcumin analogues have been found to act as metal-chelating agents, as well as being efficient antioxidants in mitochondria. Curcumin inhibited aggregation and fibril formation of Aβ by binding to small Aβ species, as well as it diminished oxidative stress. It also has numerous therapeutic biochemical and molecular targets, including transcription factors, inflammatory cytokines, enzymes like β-secretase and acetylcholinesterase, kinases, growth factors, receptors, adhesion molecules, and anti-apoptosis proteins for AD. However, due to the poor bioavailability and selectivity of curcumin, its use is significantly limited. Curcumin's interaction with several molecular targets, diminishes selectivity. In the last decade, researchers have focused on curcumin analogues to try to optimize the beneficial properties of curcumin against AD and improve its pharmacokinetic profile. Curcumin analogues have been designed and synthesized as multitarget anti-AD agents showing promising results in both treatment and diagnosis of AD.</p> | <p>ricercatori perché presenta una grande varietà di bioattività, tra cui proprietà antinfiammatorie, antiossidanti e anti-AD. Tali bioattività inibiscono la formazione di oligomeri di Aβ tossici di ampie dimensioni e l'aggregazione di Aβ e tau in vivo, hanno proprietà antinfiammatorie e antiossidanti, e sono anche in grado di inibire enzimi come l'AChE, la pseudocolinesterasi (PChE), la β-secretasi (BACE1), e la glicogeno sintasi chinasi 3β (GSK3β). Inoltre, è stato scoperto che gli analoghi della curcumina si comportano come agenti metallo-chelanti, e sono anche efficienti antiossidanti all'interno dei mitocondri. La curcumina ha inibito l'aggregazione di formazioni fibrillari di Aβ legandosi a piccole specie di Aβ e, allo stesso modo, ha diminuito lo stress ossidativo. Presenta anche diversi target biochimici e molecolari terapeutici per l'AD, tra i quali fattori di trascrizione, citochine infiammatorie, enzimi come la β-secretasi e l'acetilcolinesterasi, chinasi, fattore di crescita, recettori, molecole di adesione, e proteine anti-apoptosi. Tuttavia, a causa della scarsa biodisponibilità e selettività della curcumina, il suo utilizzo risulta significativamente limitato. L'interazione della curcumina con diversi target molecolari ne diminuisce la selettività. Negli ultimi dieci anni, i ricercatori si sono concentrati sugli analoghi della curcumina nel tentativo di ottimizzarne le proprietà benefiche contro l'AD e migliorarne il profilo farmacocinetico. Gli analoghi della curcumina sono stati progettati e sintetizzati come agenti anti-AD multitarget che mostrano risultati promettenti sia nel trattamento sia nella diagnosi di AD.</p> |
|--|---|

2. Curcumin Analogues and Derivatives for AD Therapy

2.1. Inhibition of (A β) Amyloid- β Aggregation

Cui et al. in order to modify curcumin, used Boc-L-isoleucine to synthesize two new curcumin derivatives as inhibitors of the formation of amyloid fibrils that exhibited enhanced solubility in water. An interaction study showed that both curcumin derivatives, AB1 and AB2, could bind with hen egg-white lysozyme (HEWL) close to the tryptophan amino acid residues area. As a result, a new ground-state complex was formed, before HEWL rendered into amyloid fibrils, inhibiting the production of amyloid fibrils. It was found that the derivative AB2 significantly inhibited HEWL fibrils formation. AB2 does not contain a hydroxyl substituent which means that the presence of this moiety is not the only prerequisite for a curcumin derivative to be an inhibitor of the formation of amyloid fibrils.

Wang et al. found that AB4 at 20.139 mM and AB5 at 49.622 mM highly inhibited the amyloid fibrillation of HEWL. AB4 and AB5 were synthesized as two novel lysine-functionalized curcumin derivatives and their solubility in water was greatly increased as compared with curcumin. In addition, the intermolecular interaction between curcumin derivatives and lysozyme was assigned to hydrophobic interactions.

2. Analoghi e derivati della curcumina nelle terapie contro l'AD

2.1. Inibizione dell'aggregazione β -amiloide (A β)

Per modificare la curcumina, Cui et al. hanno utilizzato la Boc-L-isoleucina per sintetizzare due nuovi derivati della curcumina allo scopo di inibire la formazione di fibrille amiloidi, le quali hanno manifestato aumentata solubilità in acqua. Uno studio di interazione ha mostrato che entrambi i derivati della curcumina, AB1 e AB2, potrebbero legarsi al lisozima estratto dall'albume d'uovo di gallina (HEWL), che si trova vicino all'area di scarto dell'amminoacido triptofano. Di conseguenza, prima che l'HEWL si trasformasse in fibrille amiloidi, si è formato un nuovo complesso allo stato fondamentale che ne ha inibito la produzione. È stato riscontrato che il derivato AB2 ha notevolmente inibito la produzione di formazioni fibrillari dell'HEWL. AB2 non contiene un sostituito idrossilico, pertanto la presenza di questa frazione non è l'unico prerequisite a rendere un derivato della curcumina un inibitore di formazioni di fibrille amiloidi.

Wang et al. hanno scoperto che AB4 a 20.139 mM e AB5 a 49.622 mM hanno altamente inibito la formazione di fibrille amiloidi dell'HEWL. AB4 e AB5 sono stati sintetizzati come due nuovi derivati della curcumina funzionalizzati con lisina, la cui solubilità in acqua aumentava sensibilmente in confronto alla curcumina. In aggiunta, l'interazione intermolecolare tra i derivati della curcumina e il lisozima è stata attribuita ad interazioni idrofobiche.

Chen et al. found that poly-substituted hydroxyl curcuminoids are able to upregulate neprilysin, the most important A β -degrading enzyme. Thus, these compounds can be used to prevent AD. It is known that curcumin does not present this ability. The role of neprilysin is correlated with the late onset of AD since its expression level decreases with age and is inversely correlated with amyloid accumulation. Researchers have proposed four compounds, AB3, AB8, AB9, and AB11 that increase NEP activity, while curcumin does not. Treatment of APPswe/PS1dE9 double transgenic mice (B6C3-Tg(APPswe, PSEN1dE9)85Dbo/Mmjax) with AB8 or AB9 upregulated NEP levels in the brain and reduced A β accumulation in the hippocampus and cortex. Curcumin is well known to present poor solubility and bioavailability. However, the solubility and bioavailability of the above compounds would be greater than curcumin due to the presence of many hydroxyl substituents on these curcuminoids.

Dolai et al. successfully synthesized, using "click chemistry", a water-soluble sugar derivative of curcumin with enhanced bioactivity which inhibited ~1000 times more curcumin than the amyloid- β peptide aggregation. AB6 inhibited A β peptide aggregation at concentrations as low as 8 nM and lower concentrations than curcumin.

Mishra et al. used rat primary hippocampal cultures and found that compound AB7, a metabolite of curcumin, showed a protective effect by reducing

Chen et al. hanno scoperto che i curcuminoidi idrossilici polisostituiti sono in grado di sovraregolare la neprilisina, il più importante enzima degradante di A β ; pertanto, tali composti possono essere utilizzati per prevenire l'AD. È risaputo che la curcumina non possiede questa capacità. I livelli di espressione della neprilisina diminuiscono con l'età, pertanto il suo ruolo è correlato alla tarda insorgenza dell'AD ed inversamente correlato all'accumulo di amiloide. I ricercatori hanno suggerito quattro composti che aumentano l'attività della NEP (endopeptidasi neutra), al contrario della curcumina: AB3, AB8, AB9 e AB11. Il trattamento dei topi APPswe/PS1dE9 doppiamente transgenici (B6C3-Tg(APPswe, PSEN1dE9) 85Dbo/Mmjax) con AB8 e AB9 ha sovraregolato i livelli della NEP nel cervello e ridotto l'accumulo di A β nell'ippocampo e nella corteccia. È noto che la curcumina presenta scarsa solubilità e biodisponibilità; tuttavia, i composti sopra citati presentano maggiore solubilità e biodisponibilità rispetto alla curcumina, grazie alla presenza di numerosi sostituenti idrossilici.

Dolai et al., utilizzando la "click chemistry", hanno sintetizzato con successo uno zucchero solubile in acqua con aumentata bioattività, derivante dalla curcumina, il quale ha inibito la curcumina ~1000 volte di più rispetto all'aggregazione di peptidi β -amiloidi. AB6 ha inibito l'aggregazione di peptidi A β a partire da una concentrazione di 8 nM, e concentrazioni più basse rispetto alla curcumina.

Utilizzando colture primarie ippocampali di ratto, Mishra et al. hanno scoperto che il composto AB7, un metabolita della curcumina, aveva effetti protettivi grazie alla

amyloid- β -induced toxicity. In addition, AB7 protects human neurons from oligomeric amyloid- β -induced toxicity.

Liu et al. examined the effects of curcumin, AB12, and AB9 on $A\beta_{42}$, amyloid precursor protein (APP), and BACE1 in swAPP HEK293 cells (human HEK293 cell lines overexpressing APP). They found that phenyl methoxy groups can contribute to the suppression of $A\beta_{42}$ and to the suppression of APP. The researchers found that different curcuminoids presented different effects on the BACE1 expressions, for example, curcumin did not affect BACE1 mRNA (messenger RNA) and protein levels, AB12 suppressed BACE1 mRNA level, and AB9 suppressed both BACE1 and mRNA protein levels. Among the curcuminoids tested in their study, AB9 exhibited the most potent inhibition on BACE1 expression. Thus, it seems that replacement of the methoxy group by a hydroxyl group could increase the inhibition on BACE1 expression.

Villaflores et al. indicated the effects of curcumin and AB10 on amyloid- β precursor protein through the internal ribosome entry sites in order to be a potential treatment for AD. AB10, a structural analogue of curcumin, inhibited APP IRES (APP internal ribosome entry site) dependent translation initiation. It seems to be equipotent to curcumin. This result indicates that curcumin can play a role in AD pathology alleviation through the inhibition of the APP IRES-mediated translation mechanism.

riduzione della tossicità provocata dai β -amiloidi. In più, AB7 protegge i neuroni umani dalla tossicità provocata dagli oligomeri di β -amiloide.

Liu et al. hanno esaminato gli effetti di curcumina, AB12 e AB9 sull' $A\beta_{42}$, sulla proteina precorritrice della β -amiloide (APP) e sulla BACE1 nelle cellule swAPP HEK293 (linee di cellule umane HEK293 che sovresprimono APP). Hanno scoperto che i gruppi di metossifenil possono contribuire a sopprimere l' $A\beta_{42}$ e l'APP. I ricercatori hanno constatato che curcuminoidi diversi presentavano effetti diversi sull'espressione della BACE1; per esempio, la curcumina non influenzava l'mRNA (RNA messaggero) della BACE1 e i livelli proteici, AB12 ha soppresso i livelli di mRNA della BACE1, e AB9 ha soppresso sia la BACE1 sia i livelli proteici di mRNA. Tra i curcuminoidi testati nel loro studio, AB9 ha mostrato l'inibizione più efficace dell'espressione della BACE1. Pertanto, pare che rimpiazzare il gruppo metossilico con un gruppo idrossilico potrebbe aumentare l'inibizione dell'espressione della BACE1.

Villaflores et al. hanno riportato gli effetti della curcumina e dell'AB10 sulla proteina precorritrice della β -amiloide attraverso i siti di ingresso dei ribosomi interni (IRES), in modo da renderli un potenziale trattamento per l'AD. AB10, un analogo strutturale della curcumina, ha inibito l'inizio della traduzione dipendente degli APP IRES (siti di ingresso dei ribosomi interni dell'APP). Sembra che sia equipotente alla curcumina. Tali risultati indicano il ruolo che può avere la curcumina nell'attenuare la patologia dell'AD attraverso l'inibizione del meccanismo di traduzione mediata dall'APP-IRES.

Mohammadi et al. studied the inhibitory activities of curcumin as a natural polyphenolic compound and diacetylcurcumin AB13 as a synthetic derivative of curcumin on the amyloid fibrillation of HEWL. Both amyloid fibrillation and binding results indicated that interaction of AB13 with HEWL was stronger than that of curcumin, and amyloid fibrillation of HEWL was inhibited more effectively by AB13 than curcumin. These results support the concept that both acetyl groups of AB13, as well as the hydroxyl groups of curcumin are similarly interacting with amino acid residues of protein and interrupting amyloid structure. Thus, both curcumin and its synthetic derivative AB13 seem to prevent the lipophilic aggregation of protein and its toxic intermediates via different groups of curcuminoids scaffold including: the β -diketone moiety, the phenolic OH groups, the acetyl groups, the benzene ring, the hepta-diene group, and the substituents on the benzene ring.

AB14 which is a natural poly-hydroxyl-substituted phenolic derivative and AB16 which is a synthetic derivative of curcumin were studied by Mohammadi et al. for their activities on the amyloid fibrillation of HEWL. It seems that AB14 interacts with HEWL stronger than AB16 whereas AB14 inhibits amyloid fibrillation of HEWL higher than AB16 in correlation to the higher binding activity of AB14 with HEWL. The inhibitory activity of AB14, a phenolic polycyclic structure of low molecular weight is related to the contribution of different types of physicochemical properties. The implicated

Mohammadi et al. hanno studiato le attività inibitorie della curcumina, come composto polifenolico naturale e della diacetilcurcumina AB13 come derivato sintetico della curcumina, sulla formazione di fibrille amiloidi dell'HEWL. Tanto la formazione di fibrille amiloidi quanto i risultati di legame hanno indicato che l'interazione di AB13 con l'HEWL era maggiore rispetto a quella della curcumina, e la formazione di fibrille amiloidi dell'HEWL è stata inibita in maniera più efficiente dall'AB13 rispetto che dalla curcumina. Tali risultati consolidano l'ipotesi che sia i gruppi acetilici di AB13 sia i gruppi idrossilici della curcumina interagiscono similmente con i residui amminoacidi della proteina e interrompono la struttura amiloide. Pertanto, sembra che sia la curcumina sia il suo derivato sintetico AB13 prevengano l'aggregazione lipofila della proteina e i suoi intermediari tossici attraverso diversi gruppi di scaffold di curcuminoidi, tra i quali: frazione di β -dichetone, gruppi fenolici -OH, gruppi acetilici, anello di benzene, gruppo di eptadiene, e i sostituenti dell'anello di benzene.

AB14, un derivato fenolico naturale sostituito da poli-idrossilato e AB16, un derivato sintetico della curcumina, sono stati studiati da Mohammadi et al. per l'attività che esercitano sulla formazione di fibrille amiloidi dell'HEWL. A quanto pare, AB14 interagisce maggiormente con l'HEWL rispetto ad AB16, considerando che AB14 inibisce la formazione di fibrille amiloidi dell'HEWL molto di più rispetto AB16 in correlazione con l'alta attività di legame di AB14 con l'HEWL. L'attività inibitoria di AB14, una struttura policiclica fenolica a basso peso molecolare, è correlata al

properties, which stabilize the binding to the intermediate structures of lysozyme and finally suppress the amyloid formation, are the hydrogen bonding, the lipophilic interactions, and the aromatic stacking. AB16 presents considerable interaction with lysozyme. The results support the existence of a significant relationship between the anti-amyloidogenic activity of both curcuminoids, as well as the described interactions with lysozyme. The hydrogen bonding between the AB14 and AB16 with tryptophan 63 (Trp-63) stabilizes the intermediate structures of lysozyme and diminishing the amyloid formation.

Qi et al. synthesized a novel derivative, a palmitic acid curcumin ester, AB15. This curcumin derivative, cultivated on the membranes of neurocytes, seems to be able to inhibit the direct interaction between A β and the cellular membrane. AB15 was compared to curcumin, after morphological analyses of the cell shape. The protection results induced by AB15 were better. Curcumin and AB15 were examined for their binding affinities on A β . This experiment provided information with respect to their ability to inhibit the direct interaction between A β and cell membranes. AB15 decreased the direct interaction between A β and cell membranes and induced greater neuroprotection against A β than curcumin. [...]

Hitoshi Endo et al. found that AB18 is the ideal in vitro amyloid- β aggregation inhibitor among synthesized curcumin analogues. AB18 also has water solubility that is 160 times higher than curcumin. The researchers applied SAR studies of curcumin analogues

contributo di diversi tipi di proprietà fisico-chimiche. Le proprietà coinvolte, che stabilizzano il legame con le strutture intermedie del lisozima e alla fine sopprimono la formazione amiloide, sono il legame a idrogeno, le interazioni lipofile e lo stacking aromatico. AB16 presenta notevole interazione con il lisozima. I risultati sostengono l'esistenza di una relazione significativa tra l'attività amiloidogena sia dei curcuminoidi che delle interazioni con il lisozima descritte. Il legame a idrogeno tra AB14 e AB16 con il triptofano 63 (Trp-63) stabilizza le strutture intermedie del lisozima e diminuisce la formazione amiloide.

Qi et al. hanno sintetizzato il nuovo derivato AB15, un estere dell'acido palmitico della curcumina. Coltivato sulle membrane dei neurociti, sembra che il derivato sia in grado di inibire l'interazione diretta tra gli A β e la membrana cellulare. AB15 è stato comparato alla curcumina dopo analisi morfologiche della forma cellulare. Gli esiti protettivi indotti da AB15 sono risultati migliori. Sono state esaminate le affinità di legame della curcumina e di AB15 con gli A β . L'esperimento ha fornito informazioni circa la loro capacità di inibire l'interazione diretta tra gli A β e le membrane cellulari. Il derivato ha diminuito l'interazione diretta tra gli A β e le membrane cellulari e rispetto alla curcumina ha prodotto una maggiore neuroprotezione contro gli A β . [...]

Hitoshi Endo et al., tra gli analoghi della curcumina sintetizzati, hanno riscontrato in AB18 l'inibitore ideale dell'aggregazione di A β in vitro, e presenta inoltre solubilità in acqua 160 volte maggiore rispetto alla curcumina. I ricercatori hanno applicato gli

and found that a catechol motif pharmacophore was capable of inhibiting A β aggregation. Furthermore, they described the following two new approaches for improved water solubility of curcumin analogues: (a) reduction of molecular planarity and (b) use a β -diketone moiety. [...]

The docking results by Konno et al. indicated that AB18 was acting as a new nonpeptidyl inhibitor of BACE-1. Two polar phenolic hydroxy groups and a ketone of AB18 were involved in the hydrogen bonding interactions (glycine Gly230 and glutamate Glu339). AB18 did not directly interact with the active site of BACE1 but with a cylinder-shaped space near the P3 pocket, which could be a new potential target for the design of new anti-BACE1 agents. It seems that it is a noncompetitive inhibitor and its mode of action is partially correlated with the substrate's binding to the P3 pocket. [...]

Orlando et al. synthesized curcumin analogues as improved inhibitors of amyloid beta oligomerization. The simple substitution of the para-hydroxy group on curcumin with a methoxy substitution (AB20) improved inhibitory function by six- to seven-fold over that measured for curcumin, making AB20 a potent lead analogue for anti-A β aggregation activity. The prerequisites for anti-A β aggregation activity are given as follows: (i) One enone group at least in the linker between aryl rings; (ii) an unsaturated carbon linker between aryl rings, saturated carbon linkers did not improve the activity; and (iii)

studi SAR (relazione struttura-attività) degli analoghi della curcumina e hanno scoperto che un farmacoforo strutturato a catecolo era in grado di inibire l'aggregazione di A β . Inoltre, hanno descritto i seguenti due nuovi approcci che migliorano la solubilità in acqua degli analoghi della curcumina: (a) riduzione della planarità delle molecole e (b) utilizzo di una frazione di β -dichetone. [...]

I risultati di docking di Konno et al. hanno indicato che AB18 si è comportato come un nuovo inibitore non peptidil della BACE-1. Sono stati coinvolti nelle interazioni di legame a idrogeno due gruppi idrossilici fenolici polari (glicina Gly230 e glutammato Glu339) e un chetone di AB18. AB18 non ha interagito direttamente con il sito attivo della BACE1 ma con uno spazio a forma cilindrica vicino alla tasca P3, la quale potrebbe essere un nuovo potenziale obiettivo per la progettazione di nuovi agenti anti-BACE1. Sembra che sia un inibitore non competitivo la cui modalità di azione è parzialmente correlata con il legame del substrato alla tasca P3. [...]

Orlando et al. hanno sintetizzato analoghi della curcumina come inibitori migliorati dell'oligomerizzazione di β -amiloidi. La semplice sostituzione del gruppo para-idrossile sulla curcumina con un metossile (AB20) ha migliorato la funzione inibitoria da sei a sette volte in più rispetto a quella misurata per la curcumina; questo rende AB20 un potente e principale analogo con attività antiaggregante di A β . I prerequisiti per tale attività sono dati come seguono: (i) almeno un gruppo di enoni nel linker tra gli anelli arilici; (ii) un linker di carbonio insaturo tra gli anelli arilici, poiché i linkers di carbonio saturo non hanno

| | |
|--|--|
| <p>methoxy and hydroxy substituents in the meta- and para-positions on the aryl rings. [...]</p> <p>The optimal structural characteristics for the design of lead inhibitors include either (a) meta- and para-substituted methoxy and hydroxy groups reversed from that of curcumin, or (b) methoxy or hydroxyl substituents in both positions. The combination of the para-hydroxy group on curcumin with a methoxy substituent improved inhibitory function by six- to seven-fold over curcumin.</p> <p>In a study by Lakey-Beitia et al., curcumin derivatives were synthesized by etherification and esterification of the aromatic region. Their findings suggest that the novel curcumin derivative AB21 is an active therapeutic compound for the treatment of AD. AB21 exhibited in vitro a strong anti-aggregation effect which was higher than that of curcumin. It should be noted that the volume of the substituents in the scaffold of curcumin derivatives had a negative effect and decreased bioactivity. Furthermore, structure–activity relationship studies (SAR) have indicated that curcumin derivatives etherified with small groups at both sides of the molecule lose the anti-aggregation activity. Etherification at only one side of curcumin maintained the bioactivity. Acetylation at only one side of the molecule led to an analogue with higher biological activity (AB21). Monofunctionalized diester analogues showed a decreased or null bioactivity as compared with curcumin. This decrease was associated with the complexity and length of the analogue. The presence of bulky groups in</p> | <p>migliorato l'attività; e (iii) sostituenti idrossilici e metossilici in posizione para e meta sugli anelli arilici. [...]</p> <p>Le caratteristiche strutturali ottimali per progettare i principali inibitori includono sia (a) gruppi idrossilici e metossilici para- e meta-sostituiti invertiti rispetto a quelli della curcumina, sia (b) sostituenti idrossilici o metossilici in entrambe le posizioni. La combinazione sulla curcumina del gruppo para-idrossilico con un sostituito metossilico ha migliorato la funzione inibitoria da sei a sette volte in più rispetto alla curcumina.</p> <p>Durante uno studio condotto da Lakey-Beitia et al., sono stati sintetizzati derivati della curcumina attraverso eterificazione ed esterificazione della regione aromatica. Le scoperte dei ricercatori suggeriscono il nuovo derivato AB21 come composto terapeutico attivo per il trattamento dell'AD. In vitro, AB21 ha mostrato un forte effetto antiaggregante, maggiore rispetto a quello della curcumina. Occorre osservare che il volume dei sostituenti nello scaffold dei derivati della curcumina ha avuto un effetto negativo e ha diminuito la bioattività. Inoltre, gli studi SAR hanno mostrato che i derivati della curcumina eterificati con piccoli gruppi su entrambi i lati della molecola perdono l'attività antiaggregante. La bioattività è stata mantenuta con eterificazione su un solo lato della curcumina. L'acetilazione su un solo lato della molecola ha portato alla formazione di un analogo con attività biologica maggiore (AB21). Analoghi di diesteri monofunionalizzati hanno mostrato diminuzione o assenza di bioattività in comparazione con la curcumina. Tale</p> |
|--|--|

monofunctionalized diester derivatives negatively influenced the activity. Bifunctional diester exhibited a reduced biological activity. It has been suggested that phenolic compounds, such as curcumin, are able to produce anti-aggregation activity due to π - π interactions and the formation of hydrogen bonds between the peptide and the phenolic rings.

Fang et al. synthesized dimethylaminomethyl-substituted curcumin derivatives and found that AB22 could effectively inhibit the A β self-aggregation in vitro. AB22 showed a good stability while curcumin did not. Curcumin can be rapidly metabolized in vivo. The main metabolites are curcumin glucuronides and sulfates through the phenolic hydroxy groups. The presence of dimethylaminomethyl groups, due to steric hindrance, can prevent the metabolism and prolong the half period time of the target compounds.

Yanagisawa et al. synthesized four new curcumin derivatives which highly inhibited A β aggregation in SH-SY5Y cells (human neuroblastoma cell line). They proposed AB28, AB29, AB30, and AB45 as therapeutic candidates for preventing AD. The in vitro results showed the curcumin derivative with a 1,7-bis(4'-hydroxy-3'-trifluoromethoxyphenyl) group was more potent than the derivative with a 1,7-bis(4'-hydroxy-3'-methoxy phenyl) group, suggesting that trifluoro methoxy groups on aromatic rings are favorable groups for inhibiting A β aggregation. In addition, curcumin derivatives that showed effects on

diminuzione è stata associata con la complessità e la lunghezza dell'analogo. La presenza di gruppi voluminosi nei derivati di diesteri monofunzionalizzati ha influito negativamente sull'attività. I diesteri bifunzionali hanno mostrato un'attività biologica ridotta. È stato suggerito che i composti fenolici come la curcumina sono in grado di produrre attività antiaggregante grazie a interazioni π - π e alla formazione di legami a idrogeno tra il peptide e gli anelli fenolici.

Fang et al. hanno sintetizzato derivati della curcumina sostituiti con dimetilamminometil e hanno scoperto che AB22 può inibire efficacemente l'auto-aggregazione di A β in vitro. Al contrario della curcumina, AB22 ha mostrato una buona stabilità. In vivo, la curcumina può essere metabolizzata rapidamente, i cui principali metaboliti sono glucuronidi e solfati attraverso i gruppi idrossilico-fenolici. Per via di impedimenti sterici, la presenza di gruppi di dimetilamminometil può prevenire il metabolismo dei composti target e prolungarne il tempo di dimezzamento.

Yanagisawa et al. hanno sintetizzato quattro nuovi derivati della curcumina, i quali hanno fortemente inibito l'aggregazione di A β nelle cellule SH-SY5Y (linea cellulare di neuroblastoma umano). Come candidati terapeutici per la prevenzione dell'AD, hanno proposto AB28, AB29, AB30 e AB45. I risultati in vitro hanno mostrato che il derivato della curcumina con un gruppo 1,7-bis(4'-idrossi-3'-trifluorometossifenil) era più potente rispetto al derivato con un gruppo 1,7-bis(4'-idrossi-3'-metossifenil). Questo suggerisce che i gruppi di trifluorometossi sugli anelli aromatici favoriscono l'inibizione

A β aggregation have at least one hydroxy group as a substituent on the aryl ring groups in their structure. The absence of this group from the curcumin is correlated with the disappearance of any effects on A β aggregation. The results supported that the presence of hydroxyl groups on the aromatic groups in curcumin derivatives are essential to inhibit A β aggregation.

Furthermore, Yanagisawa et al. tested the effects of AB29 on AD pathology in APP^{swe}/PS1^{dE9} double transgenic mice. AB29 significantly attenuated the cell toxicity of A β .

These results support that AB29 has potential for preventing AD).

Ferrari et al. proposed that AB31 is the best candidate for the development of new curcumin-based analogues to treat AD, due to its multifaced intrinsic characteristics which include: (i) it is able to inhibit A β ₁₋₄₀ aggregation; (ii) it seems that it is tightly bound to Cu(II) giving more stable complexes with respect to curcumin, reducing metal concentration in the free form and, consequently, limiting A β ₁₋₄₀ aggregation; and also (iii) AB31 is more stable than curcumin in physiological conditions, suggesting higher bioavailability. AB31 was derived by the introduction of a t-butyl ester group attached to a methylenic linker on the the β -diketo moiety of curcumin frame.

The best A β anti-aggregation activity was presented by AB52 derived from AB43. AB52 is broadly neuroprotective and enhances long-term potentiation and memory. In

dell'aggregazione di A β . In aggiunta, i derivati della curcumina che hanno mostrato effetti sull'aggregazione di A β presentano, come sostituente nella loro struttura, almeno un gruppo idrossilico sui gruppi dell'anello arilico. L'assenza di tale gruppo nella curcumina è correlata con la scomparsa di qualsiasi effetto sull'aggregazione di A β . I risultati sostengono l'idea che per inibire l'aggregazione di A β sia essenziale la presenza di gruppi idrossilici sui gruppi aromatici nei derivati della curcumina.

Yanagisawa et al. hanno anche testato gli effetti di AB29 sull'AD nei topi APP^{swe}/PS1^{dE9} doppiamente transgenici. AB29 ha attenuato sensibilmente la tossicità cellulare degli A β . Questi risultati sostengono il potenziale di AB29 nel prevenire l'AD.

Ferrari et al. hanno proposto AB31 come miglior candidato per lo sviluppo di nuovi analoghi basati sulla curcumina volti a trattare l'AD, per via delle sue intrinseche caratteristiche poliedriche, tra le quali: (i) capacità di inibire l'aggregazione di A β ₁₋₄₀; (ii) sembra in grado di legarsi strettamente al Cu (II) fornendo complessi più stabili rispetto alla curcumina, riducendo la concentrazione metallica in forma libera e, di conseguenza, limitando l'aggregazione di A β ₁₋₄₀; (iii) è più stabile della curcumina in condizioni fisiologiche, mostrando maggiore biodisponibilità. AB31 è stato derivato dall'introduzione di un gruppo di estere t-butilico attaccato al linker metilenico sulla frazione β -chetonica della struttura della curcumina.

La migliore attività anti-aggregante di A β è stata mostrata da AB52, un derivato di AB43. Questo composto è ampiamente neuroprotettivo e rafforza il potenziamento

| | |
|---|--|
| <p>addition, AB52 prevents memory deficits in an AD animal model and reduces soluble Aβ levels in the hippocampus.</p> <p>2.1.2. Interaction of Curcumin Analogues and Derivatives with Aβ-Fibrils</p> <p>Yanagisawa et al. studied the relationship between the tautomeric structures of curcumin derivatives and their Aβ-binding activities. It seems that keto-enol tautomers were selectively highly bound to Aβ aggregates, whereas no binding was noticed to Aβ monomers. Thus, the results support that during the binding to Aβ aggregates, the curcumin derivatives appear mainly as enols. The enolization is a novel modification for the design of amyloid-binding agents.</p> <p>Randino et al. studied the structural interactions of amyloid-β peptide with single curcuminoids. Their computer-aided studies suggested a model for the Aβ interaction of curcuminoids. The constrained “semi-folded” conformation was crucial for the interaction with Aβ. The provided pattern is analogous to that correspondingly observed in α-helical coiled-coil peptide structures. This approach better explains the anti-Alzheimer in vitro and in vivo activity of curcuminoids, suggesting optimized drug-like analogues as a new choice for the rational design.</p> <p>Useful information was reported by Masuda et al. from nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), two-dimensional NMR (2D NMR) and 2D DARR methods. The undertaken ^{13}C-^{13}C cross peaks suggest that curcumin interacts with</p> | <p>e la memoria a lungo termine. Inoltre, AB52 previene deficit di memoria in un modello di animale affetto da AD e riduce i livelli solubili di Aβ nell’ippocampo.</p> <p>2.1.2. Interazione di analoghi e derivati della curcumina con le fibrille di Aβ</p> <p>Yanagisawa et al. hanno studiato la relazione tra le strutture tautomeriche dei derivati della curcumina e le loro attività Aβ-leganti. Sembra che i tautomeri cheto-enolici si siano legati fortemente e in modo selettivo agli aggregati di Aβ, mentre non è stato notato alcun legame con i monomeri di Aβ. Pertanto, i risultati dimostrano che durante il legame con gli aggregati di Aβ, i derivati della curcumina figurano principalmente come enoli. L’enolizzazione è una nuova variante nella progettazione di agenti amiloide-leganti.</p> <p>Randino et al. hanno studiato le interazioni strutturali del peptide β-amiloide con i singoli curcuminoidi. Gli studi computerizzati hanno suggerito un modello per l’interazione dei curcuminoidi con gli Aβ. La conformazione obbligata “semi-piegata” è stata cruciale nell’interazione con gli Aβ. Lo schema fornito è analogo a quello corrispondentemente osservato in strutture peptidiche ad α-elica superavvolta. Tale approccio chiarisce meglio l’attività in vitro e in vivo anti-Alzheimer dei curcuminoidi e propone analoghi ottimizzati simili ai farmaci come possibile nuova scelta nella progettazione razionale.</p> <p>Informazioni utili sono state riportate da Masuda et al. attraverso i metodi della spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (RMN), RMN bidimensionale (2D RMN) e 2D DARR. I picchi di correlazione (cross peaks) ^{13}C-^{13}C avviati suggeriscono</p> |
|---|--|

the 12th and 17th to 21st amino acids included in the β -sheet structure in the $A\beta_{42}$ fibrils. It should be noted that aromatic carbons in the vicinity of the methoxy or hydroxy groups of curcumin presented definite cross peaks with the $A\beta_{42}$ fibrils. These findings support that these moieties of curcumin are implicated in its interaction with the $A\beta_{42}$ fibrils.

Airoldi et al. studied curcumin derivatives as new ligands for $A\beta$ peptides and found that these compounds present favorable physico-chemical properties. We must consider also that the pyrazole ring as an appendage gives opportunities to be linked to other moieties, for possible future applications of these derivatives as theranostic agents of $A\beta$ -related disease.

An attempt to increase affinity to the $A\beta$ fibrils was made by Mourtas et al. who produced nanoliposomes conjugated with curcumin derivatives. The main idea was to maintain the stability of the planarity, which is a prerequisite for the interaction with $A\beta$. In order to succeed chemically, Mourtas et al. used the "click chemistry" methodology. This decoration maintained the stability of the required structural characteristics. These nanosized curcumin liposomes showed sufficient integrity and stability, as well as significant high binding affinity for $A\beta_{1-42}$ fibrils (1–5 nM). Thus, they could be potentially very useful for diagnostic or therapeutic purposes.

[...]

che la curcumina interagisce con il 12° amminoacido, e con gli amminoacidi dal 17° al 21°, compresi nella struttura a foglietto β delle fibrille di $A\beta_{42}$. È utile osservare che i carboni aromatici in prossimità dei gruppi metossilici o idrossilici della curcumina hanno mostrato precisi picchi di correlazione con le fibrille di $A\beta_{42}$. Queste scoperte consolidano l'ipotesi che tali frazioni di curcumina siano implicate nell'interazione tra la curcumina e le fibrille di $A\beta_{42}$.

Airoldi et al. hanno studiato i derivati della curcumina come nuovi ligandi per i peptidi $A\beta$ e hanno scoperto che tali composti presentano proprietà psico-chimiche vantaggiose. Occorre anche considerare che l'anello del pirazolo come appendice fornisce l'opportunità di essere legato ad altre frazioni; pertanto può permettere l'utilizzo di tali derivati, in future applicazioni, come agenti teranostici delle malattie correlate agli $A\beta$.

Mourtas et al. hanno tentato di aumentare l'affinità con le fibrille di $A\beta$, producendo nanoliposomi coniugati con i derivati della curcumina. L'idea principale era mantenere la stabilità della planarità, prerequisite essenziale per avere interazione con gli $A\beta$. Per avere successo dal punto di vista chimico, Mourtas et al. hanno utilizzato il metodo della "click chemistry". Questa decorazione ha mantenuto la stabilità delle caratteristiche strutturali richieste. I liposomi nanometrici di curcumina hanno mostrato integrità e stabilità sufficienti, nonché affinità di legame significativamente alta con le fibrille di $A\beta_{1-42}$ (1-5 nM); pertanto, potrebbero essere potenzialmente ed estremamente utili per scopi diagnostici o terapeutici.

[...]

2.2. Inhibition of Tau Aggregation

NFTs have also been implicated in AD. Molecular analysis has revealed that these abnormal inclusions in cell bodies and proximal dendrites contain aggregates of hyper-phosphorylated isoforms of tau, a microtubule-binding protein that is normally soluble. Tau plays a key role in intracellular transport, particularly in axons, by binding to and stabilizing microtubules. In a diseased neuron the tau protein becomes hyperphosphorylated.

[...]

Similar SAR results were taken for the disaggregation of tau protein.

[...]

Okuda et al. found that AB44 decreased the aggregated tau and blocked the onset and induction of neural abnormalities in vivo, acting as a novel inhibitor of tau aggregation. AB44 showed inhibitory effect on tau aggregation in the spinal cord. In addition, AB44 also improved the motor dysfunction. The same research group, in 2017, investigated the therapeutic effects of AB44 on cognitive dysfunction via dual inhibition of A β and tau aggregation in vivo. AB44 ameliorated cognitive dysfunction and reduced the amount of aggregated tau and A β in brains of SAMP8. AB44, as a candidate drug for AD, presents a good pharmacokinetic profile.

[...]

Gagliardi et al. showed that treatment with curcuminoids, in a cell model PBMC (peripheral blood mononuclear cells), inhibited the activation of inflammation. AB14 showed the most potent protective activity decreasing levels of NF-kB and

2.2. Inibizione dell'aggregazione di Tau

Anche gli NFTs sono coinvolti nell'AD. Analisi molecolari hanno rivelato che queste inclusioni anomale nei corpi cellulari e nei dendriti prossimali contengono aggregati di isoforme di tau iperfosforilate. La proteina tau si lega ai microtubuli ed è normalmente solubile; in aggiunta, svolge un ruolo importante nel trasporto intracellulare, specialmente negli assoni, legandosi ai microtubuli e stabilizzandoli. In un neurone malato, la proteina tau diventa iperfosforilata.

[...]

Sono stati adottati risultati SAR simili per la disaggregazione della proteina tau.

[...]

Okuda et al. hanno scoperto che AB44 ha diminuito il tau aggregato e ha bloccato l'insorgenza e l'induzione di anomalie neurali in vivo, agendo come nuovo inibitore dell'aggregazione di tau. AB44 ha mostrato effetti inibitori sull'aggregazione di tau nel midollo spinale; inoltre, ha anche migliorato la disfunzione motoria. Nel 2017, lo stesso gruppo di ricerca ha indagato gli effetti terapeutici di AB44 sulla disfunzione cognitiva attraverso la doppia inibizione in vivo di aggregati di A β e di tau. AB44 ha migliorato la disfunzione cognitiva e ha ridotto la quantità di aggregati di tau e di A β in cervelli di topi SAMP8. AB44, come farmaco candidato per l'AD, presenta un buon profilo farmacocinetico.

[...]

Gagliardi et al. hanno mostrato che il trattamento con i curcuminoidi, in un modello di cellule PBMC (cellule mononucleate del sangue periferico), ha inibito l'attivazione dell'infiammazione. AB14 ha mostrato la più potente attività

BACE1 and the inflammatory cascade in cells from AD patients.

[...]

Xiao et al. indicated that A β could induce apoptosis, oxidative stress, and inhibition of telomerase reverse transcriptase (TERT) expression in SK-N-SH cells (neuroblastoma cell line). Their study demonstrated protective effects of curcumin and a keto form of AB14 against A β neurotoxicity in vitro. Nevertheless, the protective effects of curcumin and keto form of AB14 were lost while telomerase was scarce. In view of the special advantages of curcumin and keto form of AB14 (such as the penetration of blood-brain barrier, BBB), the researchers suggested that curcumin and keto form of AB14 could be used as a potential therapeutic agent for AD.

[...]

2.4.1. Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis

Oxidative stress expresses the imbalance between ROS and detoxification procedures leading to disorders in mitochondria functions, as well as cell apoptosis.

[...]

It should be noted that the combination of a polyamine moiety with the curcumin-like scaffold leads to a new entity that is able to target mitochondria and present efficient intracellular uptake.

protettiva riducendo i livelli di NF-KB e BACE1, oltre che la cascata infiammatoria nelle cellule di pazienti con AD.

[...]

Xiao et al. hanno indicato che gli A β possono indurre apoptosi, stress ossidativo e inibizione dell'espressione della trascrittasi inversa della telomerasi (TERT) nelle cellule SK-N-SH (linea cellulare di neuroblastoma). Il loro studio ha dimostrato, in vitro, gli effetti protettivi della curcumina e di una forma chetonica di AB14 contro la neurotossicità degli A β . Tuttavia, gli effetti protettivi della curcumina e della forma chetonica di AB14 sono stati nulli, mentre scarsa è risultata la telomerasi. Alla luce dei vantaggi particolari della curcumina e della forma chetonica di AB14 (per esempio la penetrazione della barriera emato-encefalica, BEE), i ricercatori hanno suggerito che entrambi i composti possano essere utilizzati come potenziali agenti terapeutici contro l'AD.

[...]

2.4.1. Disfunzioni mitocondriali e apoptosi

Lo stress ossidativo esprime lo squilibrio tra le ROS e le procedure di disintossicazione che portano a disturbi delle funzioni mitocondriali, nonché apoptosi cellulare.

[...]

È da notare che la combinazione di una frazione di poliammina con uno scaffold simile alla curcumina porta a una nuova entità in grado di dirigersi ai mitocondri e che presenta un efficiente assorbimento intracellulare.

2.4.2. Metal Accumulation and Metal Ion Dyshomeostasis

Abnormal enrichment of Cu²⁺, Fe²⁺, and Zn²⁺ in post-mortem AD brains has been observed. These metal ions present high affinity for A β and induce the formation of A β aggregates. Neurotoxicity is significantly connected with the combined presence of metals and A β .

2.5. Inhibition of AChE

Until now, AChE inhibitors (AChEI) were the major class of drugs approved for AD, providing symptomatic relief and improvement in cognitive function. Researchers are trying to synthesize innovative curcumin-based drugs that would have better pharmacokinetic properties, as well as increased affinity to the target.

[...]

AB74 was found to be a potent inhibitor of AChE with an excellent IC₅₀ value of 1.34 \pm 0.03 μ M, which is slightly higher than that of galanthamine.

[...]

Tello-Franco et al. carried out a computational approach to dock the curcumin analogues to the active site of AChE. They analyzed the hydrogen bonding and the interactions to relevant aromatic amino acids. They tried to define the common structural features between the known AChEIs and the tested derivatives. They suggested that two aromatic rings and the appropriate distance between them were the prerequisites for a favorable interaction of curcumin and its derivatives with both the quaternary and peripheral sites of AChE. The complex is stabilized by hydrogen bonds with the quaternary and

2.4.2. Accumulo di metalli e disomeostasi di ioni metallici

È stato osservato arricchimento anomalo di Cu²⁺, Fe²⁺ e Zn²⁺ in cervelli con AD post-mortem. Questi ioni metallici presentano elevata affinità con gli A β e ne inducono la formazione di aggregati. La neurotossicità è sensibilmente correlata alla presenza concomitante di metalli e A β .

2.5. Inibizione dell'AChE

Finora, gli inibitori dell'AChE (AChEI) appartenevano alla classe principale di farmaci approvati contro l'AD, fornendo sollievo sintomatico e miglioramento delle funzioni cognitive. I ricercatori stanno tentando di sintetizzare nuovi farmaci basati sulla curcumina con proprietà farmacocinetiche migliori, nonché maggiore affinità con lo scopo.

[...]

È stato riscontrato in AB47 un potenziale inibitore dell'AChE con valori eccellenti di IC₅₀ pari a 1.34 \pm 0.03 μ M, moderatamente superiori ai valori della galantamina.

[...]

Tello Franco et al. hanno portato a termine un approccio computazionale per agganciare gli analoghi della curcumina ai siti attivi dell'AChE. Hanno analizzato il legame a idrogeno e le interazioni con amminoacidi aromatici rilevanti. Hanno tentato di definire le caratteristiche strutturali comuni tra gli inibitori conosciuti dell'AChE e i derivati testati, suggerendo che due anelli aromatici e un'adeguata distanza tra di loro siano prerequisites per favorire l'interazione tra la curcumina e i suoi derivati, sia nei siti quaternari sia periferici dell'AChE. Il complesso è stabilizzato da legami a idrogeno con i siti quaternari e acilici.

acyl sites. The inhibitory activity was decreased by the acylation of the hydroxy groups and the reduction of the conjugated double bonds. Thus, the modification of the keto-enol moiety is characterized as the best alternative for the design of more potent AChE inhibitors.

3. Curcumin Hybrids for AD Therapy

Development of MTDLs has emerged as a promising approach to target the complex etiology of AD. Donepezil, an AChEI, is a known anti-AD drug. Although it presents symptomatic efficacy, its effect on the AD process are still under investigation.

Yan et al. designed, synthesized, and evaluated a series of novel curcumin derivatives as MTDLs for the treatment of AD, by fusing donepezil and curcumin. Thus, they tested as inhibitors of AChE, of BChE, of A β self-aggregation, as antioxidants and as metal chelators. AB76 seems to be the best derivative, since it enhanced the cholinergic function in the CNS and displayed high anti-BChE/anti-AChE selectivity. In addition, in vitro, AB76 inhibited self-induced A β aggregation, effectively penetrated the BBB, and presented antioxidant activities.

Meena et al. designed and synthesized a new series of N'-(4-benzylpiperidin-/piperazin-/benzhydrylpiperazin-1-yl)alkylamine derivatives which they biologically evaluated as inhibitors of AChE, amyloidbeta (A β) self-aggregation, and for their radical scavenging activity. The design of the compounds was based on curcumin and donepezil. The in vitro studies showed

L'attività inibitoria è diminuita grazie all'acilazione dei gruppi idrossilici e alla riduzione dei doppi legami coniugati. In tal modo, la modifica della frazione cheto-enolica si caratterizza come la migliore alternativa per la progettazione di inibitori dell'AChE più potenti.

3. Ibridi della curcumina nella terapia AD

È emerso come lo sviluppo dei ligandi diretti (MTDLs) sia un approccio promettente per individuare la complessa eziologia dell'AD. Il donepezil, un inibitore dell'AChE, è conosciuto come farmaco anti-AD. Nonostante presenti efficacia sintomatica, i suoi effetti sui processi dell'AD sono ancora in corso d'indagine.

Per trattare l'AD, Yan et al. hanno progettato, sintetizzato e valutato diversi nuovi derivati della curcumina da utilizzare come MTDL, fondendo la curcumina con il donepezil. Pertanto, li hanno testati come inibitori dell'AChE, della pChE, dell'auto-aggregazione di A β , e come antiossidanti e chelanti metallici. Il miglior derivato risulta essere AB76, poiché ha migliorato la funzione colinergica nel SNC e ha mostrato grande selettività anti-pChE e anti AChE. Inoltre, AB76 in vitro ha inibito l'aggregazione autoindotta di A β , penetrando efficacemente la BEE, e mostrando attività antiossidanti.

Meena et al. hanno progettato e sintetizzato una nuova serie di derivati dell'alchilammina N'-(4-benzilpiperidina-/piperazina-/benzidrilpiperazina-1-yl) che hanno valutato biologicamente utilizzandoli come inibitori dell'AChE, dell'auto-aggregazione di A β , e per la loro attività radicale di scavenging. La progettazione dei composti è stata basata sulla curcumina e sul

that almost all the synthesized compounds were potent inhibitors of AChE and BChE with nanomolar IC₅₀ values and more potency as compared with the known drug donepezil. Compound AB77 presented high selectivity for AChE (~38-fold higher than donepezil, IC₅₀ = 2.13 nM), strongly inhibiting AChE. Docking analysis confirmed that AB77 is bound simultaneously to the catalytic active site and the peripheral anionic site of AChE. Electron rich substituents on the aromatic ring and a benzylpiperidine scaffold influenced positively the inhibition of A β ₁₋₄₂ self-aggregation. The derivatives containing methoxy and hydroxy groups showed potent ORAC ranging from 2.2- to 4.4-fold of the Trolox value. All compounds present drug likeness.

Morrone et al. studied a novel feruloyl-donepezil hybrid compound AB78. The researchers prepared this compound and tested it as a multitarget agent for the treatment of neurotoxicity induced by the administration of A β ₁₋₄₂ oligomer (A β O) in mice. Ferulic acid is produced by the degradation of curcumin. AB78 is known to exert anti-inflammatory activity in different in vivo models and neuroprotective activity in human neuronal cells. AB78 (0.5 to 1 mg/kg) reduced oxidative damage and neuroinflammation. Moreover, AB78 increased brain plasticity and protected mice against the decline in spatial cognition. AB78 modulated different pathways as compared with donepezil and it was found more effective in counteracting A β O damage.

donepezil. Gli studi in vitro hanno mostrato che quasi tutti i composti sintetizzati erano potenti inibitori dell'AChE e della pChE con valori nanomolari di IC₅₀ e presentavano più potenza se comparati con il noto farmaco donepezil. Il composto AB77 ha mostrato elevata selettività per l'AChE (~38 volte superiore al donepezil, IC₅₀ = 2.13 nM), inibendo fortemente l'AChE. L'analisi di docking ha confermato che AB77 è al contempo legato al sito catalitico attivo e al sito anionico periferico dell'AChE. Sostituenti ricchi di elettroni presenti sull'anello aromatico e uno scaffold di benzilpiperidina hanno influito positivamente sull'inibizione dell'auto-aggregazione di A β ₁₋₄₂. I derivati contenenti gruppi metossilici e idrossilici hanno mostrato un'alta capacità di assorbimento dei radicali dell'ossigeno (ORAC) compresa tra 2.2 e 4.4 volte il Trolox. Tutti i composti presentano somiglianza farmacologica.

Morrone et al. hanno studiato AB78, un nuovo composto ibrido di feruloyl-donepezil. I ricercatori hanno preparato il composto e lo hanno testato come agente multitarget per trattare la neurotossicità indotta nei topi dalla somministrazione dell'oligomero A β ₁₋₄₂ (A β O). L'acido ferulico viene prodotto dalla degradazione della curcumina. È noto che AB78 esercita una attività antinfiammatoria in diversi modelli in vivo e attività neuro protettiva nelle cellule neuronali umane. AB78 (da 0.5 a 1 mg/kg) ha ridotto il danno ossidativo e la neuroinfiammazione. In aggiunta, AB78 ha aumentato la plasticità cerebrale e ha protetto i topi contrastando il declino della cognizione spaziale. AB78 ha modulato diversi percorsi se comparato con il donepezil, e si è mostrato più efficace nel

Chojnacki et al. designed and synthesized novel compounds as neuroprotectors by hybridization of curcumin and melatonin. The lead hybrid AB79 showed significant neuroprotection in the nanomolar range ($EC_{50} = 27.60 \pm 9.4$ nM) in MC65 cells. Multiple in vitro assays established that AB79 exhibited moderate inhibition on the production of A β O $_2$ in MC65 cells, but not on the aggregation of A β species. It also exhibited significant antioxidative properties. Furthermore, AB79, after oral administration, is biodistributed to the brain. In addition, Gerenu et al. reported that AB79 lowered the levels of A β in the hippocampus and cortex region and decreased A β burden in APP/PS1 mice after long-term treatment as well. AB79 reduced inflammatory responses and oxidative stress. Furthermore, AB79 significantly improved synaptic dysfunction, indicating its protective effects on synaptic degeneration.

Li et al. based on rivastigmine and curcumin, designed, synthesized, and evaluated a series of novel 2-methoxyphenyl dimethyl-carbamate derivatives as MTDLs. The results were promising with sub-micromolar IC_{50} values for AChE and BChE inhibition. AB80 showed the highest anti-AChE inhibitory activity ($IC_{50} = 0.097$ μ M, 20-fold higher than that of rivastigmine). In addition, AB80 demonstrated inhibitory activity against A β self-aggregation similar to curcumin, whereas rivastigmine presents a weak activity. Moreover, the hydrolysate of AB80 showed potent ABTS⁺ scavenging and moderate copper ion chelating activity in

contrastare il danno dell'A β O.

Chojnacki et al. hanno progettato e sintetizzato nuovi composti da utilizzare come neuroprotettori attraverso l'ibridazione della curcumina con la melatonina. AB79, l'ibrido principale, ha mostrato importante neuroprotezione nel range nanomolare ($EC_{50} = 27.60 \pm 9.4$ nM) nelle cellule MC65. Test multipli in vitro hanno stabilito che AB79 ha mostrato modesta inibizione della produzione di A β O $_2$ nelle cellule MC65, ma non sull'aggregazione di specie A β . Ha anche mostrato proprietà antiossidanti importanti. Inoltre, dopo la somministrazione orale di AB79 si ha biodistribuzione al cervello. In aggiunta, Gerenu et al. hanno riportato che AB79 ha ridotto i livelli di A β nell'ippocampo e nella regione corticale, e ha diminuito il carico di A β nei topi APP/PS1 anche dopo trattamento a lungo termine. AB79 ha ridotto la risposta infiammatoria e lo stress ossidativo. Inoltre, AB79 ha migliorato sensibilmente la disfunzione sinaptica, mostrando effetti protettivi sulla degenerazione sinaptica.

Li et al., basandosi sulla rivastigmina e sulla curcumina, hanno progettato, sintetizzato e valutato una serie di nuovi derivati di dimetilcarbammato 2-metossifenil come MTDL. I risultati sono stati promettenti, con valori di IC_{50} sub-micromolari per l'AChE e la pChE. AB80 ha mostrato la più alta attività inibitoria anti AChE ($IC_{50} = 0.097$ μ M, 20 volte superiore rispetto al valore della rivastigmina). Inoltre, AB80 ha mostrato attività inibitoria contro l'auto-aggregazione di A β simile alla curcumina, mentre la rivastigmina presenta un'attività debole. In più, in vitro, l'idrolisato di AB80 ha mostrato attività di scavenging di

vitro. Judging the structural characteristics of AB80 it seems that ortho-methoxy carbamate moiety can play an important role in binding to A β ₁₋₄₀.

Liu et al. designed and synthesized tacrine-curcumin hybrid compounds for multifunctional anti-Alzheimer's agents. In vitro studies showed that these hybrid compounds exert good AChE inhibitory activity, especially AB81. Some of the compounds in correlation to their structure exhibited different selectivity on AChE or BChE. These hybrid compounds possessed pronounced antioxidant activity and effectively protected PC12 cells from the H₂O₂/A β ₄₂-induced toxicity. They also showed in vitro positive metal ions chelating ability. All findings demonstrated that the tacrine-curcumin hybrid compound, AB81, can be considered as a potent therapeutic agent for AD.

4. Curcumin-Based Imaging Probes for Alzheimer's Therapy and Diagnosis

The in vivo diagnosis of AD is of high social and economic impact and remains a demanding field of research. Diagnostic imaging always plays an important role in the management of AD. Magnetic resonance imaging (MRI) is a helpful diagnostic tool in AD. However, it is not helpful due to the changes that happen in human brain volume by aging. Thus, positron emission tomography (PET) supports a better and more accurate diagnosis. It has been reported that curcumin analogues are

ABTS+ più potente e una moderata attività chelante sugli ioni di rame. A giudicare dalle caratteristiche strutturali di AB80, sembra che la frazione di orto-metossi carbammato svolga un ruolo importante nel legarsi agli A β ₁₋₄₀.

Liu et al. hanno progettato e sintetizzato composti ibridi di curcumina-tacrina da impiegare come agenti multifunzionali anti-Alzheimer. Studi in vitro hanno mostrato che questi composti ibridi esercitano una buona attività inibitoria dell'AChE, specialmente il composto AB81. Alcuni composti hanno mostrato diversa selettività su AChE e pChE a seconda della loro struttura. Tali composti ibridi possedevano una marcata attività antiossidante e hanno protetto efficacemente le cellule PC12 dalla tossicità indotta da H₂O₂/A β ₄₂. In vitro, hanno anche mostrato capacità chelanti vantaggiose sugli ioni di metallo. Tutte le scoperte hanno dimostrato che AB81, il composto ibrido di curcumina-tacrina, può essere considerato come un potente agente terapeutico per l'AD.

4. Terapia e diagnosi dell'Alzheimer con sonde per imaging basate sulla curcumina

La diagnosi in vivo dell'AD ha un impatto sociale ed economico considerevole, rimanendo un campo di ricerca molto richiesto. La diagnostica per immagini ha un ruolo sempre molto importante quando si tratta di gestire l'AD. L'imaging a risonanza magnetica (MRI) è un utile strumento di diagnosi per l'AD. Tuttavia, non è di aiuto a causa dei cambiamenti che avvengono nel volume del cervello umano con l'invecchiamento. Quindi, la tomografia a emissione di positroni (PET) promuove una

| | |
|---|---|
| <p>bound to Aβ plaques, aggregates, dimers, and monomers, but they cannot bind to other amyloid peptides such as amylin. Researchers have shown that curcumin and its analogues could be bound to both soluble and insoluble Aβs.</p> <p>Notably, to date, scaffolds that are bound to soluble Aβs have rarely been reported. The curcumin scaffold is a unique structure for a second-generation Aβ PET tracer development. Therefore, the achievement of a curcumin-based compound, with theranostic properties in AD, would be a very useful drugtool.</p> <p>4.1. Imaging Probes for Amyloid-β Plaques Detection</p> <p>In the past decade, an attempt has been made to design and synthesize novel curcumin-based amyloid radiotracers for PET imaging. Near infrared imaging (NIR) is an attractive tool for early AD detection because of its acceptable depth penetration, noninvasive operation, and inexpensive instrumentation. Although NIR imaging, so far, has been limited to animal studies, some NIR probes could be easily modified to PET imaging probes.</p> <p>Ran et al. tried to design a new probe to meet the requirements of a NIR probe for detecting Aβ deposits noninvasively in vivo. Thus, they synthesized and tested a new NIR Aβ plaque-specific fluorescent probe, CRANAD-2, a difluoroborate diketone</p> | <p>diagnosi migliore e più accurata. È stato riportato che gli analoghi della curcumina si legano a placche di Aβ, ad aggregati, a dimeri e a monomeri, ma non possono legarsi ad altri peptidi amiloidi come l'amilina. I ricercatori hanno mostrato che la curcumina e i suoi analoghi possono essere legati sia ad Aβ solubili che insolubili.</p> <p>Ad oggi in particolare, sono stati raramente riportati scaffold legati ad Aβ solubili. Lo scaffold della curcumina è una struttura unica per lo sviluppo di traccianti PET Aβ di seconda generazione. Pertanto, la realizzazione di composti basati sulla curcumina, e le proprietà teranostiche nell'AD, sarebbero strumenti farmacologici molto utili.</p> <p>4.1. Sonde per imaging nei rilevamenti di placche di β-amiloidi</p> <p>Nell'ultimo decennio si è tentato di progettare e sintetizzare nuovi radiotraccianti amiloidi basati sulla curcumina per l'imaging PET. L'imaging NIR (Near infrared)¹ è un interessante strumento per la rilevazione precoce dell'AD perché presenta penetrazione a profondità accettabile, non invasività e strumentazione economica. Sebbene finora l'imaging NIR sia stata impiegata solo negli studi sugli animali, alcune sonde NIR potrebbero facilmente essere modificate per diventare sonde per imaging PET.</p> <p>Ran et al. hanno tentato di progettare una nuova sonda in grado di soddisfare i requisiti di una sonda NIR nella rilevazione in vivo non invasiva dei depositi di Aβ. Pertanto, hanno sintetizzato e testato una nuova sonda NIR fluorescente specifica per</p> |
|---|---|

¹ Anche conosciuta come "Spettroscopia nel vicino infrarosso"

representative for cell, tissue, and in vivo imaging in small animals. In vivo determination of the feasibility of the probe for long-term monitoring of low molecular weight A β species (such as oligomers, prefibrillar aggregates and fibrils) is currently in progress. Since CRANAD-2 enters the brain and is bound specific to amyloid plaques, a radiolabeled version would be suitable for PET imaging. Furthermore, CRANAD-2 could be simultaneously useful as a therapeutic for AD.

Zhang et al. indicated that CRANAD-3 is suitable for monitoring short-term and chronic treatments, as well as early molecular pathology. To verify the feasibility of CRANAD-3 for monitoring therapy, they used the fast A β -lowering drug LY2811376, a well-characterized BACE-1 inhibitor, to treat APP/PS1 mice. Imaging data showed that CRANAD-3 could monitor the decrease in A β s after drug treatment. In order to validate the imaging ability of CRANAD-3, they used it to monitor the therapeutic effect of CRANAD-17, a curcumin analogue inhibitor of A β crosslinking. It is well known that covalent crosslinking of A β could be initialized by the coordination of copper with imidazoles on histidine-13 and 14 (H13, H14) of A β peptides. Zhang et al., in their study, found that CRANAD-17 can take the role of an anchor to usher the designed derivative close to H13 and H14 of A β . Imidazole groups were involved to antagonize with H13/H14 for copper binding. The observations indicated that CRANAD-17 is capable of inhibiting A β ₄₂ crosslinking induced by copper. This raises the potential for CRANAD-17 to be considered as a

placche di A β , CRANAD-2, un dichetone difluoroborato significativo per le cellule, i tessuti, e l'imaging in vivo su piccoli animali. È attualmente in corso la determinazione in vivo della fattibilità della sonda volta al monitoraggio longitudinale delle specie A β a basso peso molecolare (come oligomeri, aggregati prefibrillari e fibrille). Dal momento in cui CRANAD-2 penetra il cervello e si lega in modo specifico a placche amiloidi, una sua versione radiomarcata sarebbe adatta per l'imaging PET. Inoltre, CRANAD-2 potrebbe essere utile allo stesso tempo come terapia per l'AD.

Zhang et al. hanno indicato che CRANAD-3 è adatta per il monitoraggio dei trattamenti a breve termine e cronici, nonché per patologie molecolari precoci. Per verificare la fattibilità di CRANAD-3 nel monitoraggio della terapia, per trattare i topi APP/PS1 hanno utilizzato il farmaco LY2811376 inibitore della BACE-1 ben caratterizzato, che riduce rapidamente gli A β . I dati dell'imaging hanno mostrato che CRANAD-3 potrebbe monitorare la riduzione degli A β in seguito al trattamento farmacologico. Per convalidare la capacità di imaging di CRANAD-3, la hanno utilizzata per monitorare l'effetto terapeutico di CRANAD-17, un inibitore della reticolazione di A β , analogo della curcumina. È noto che la reticolazione di A β covalente può essere inizializzata grazie alla coordinazione del rame con l'imidazolo sull'istidina-13 e 14 (H13, H14) dei peptidi A β . Nel loro studio, Zhang et al. hanno scoperto che CRANAD-17 può servire da ancora per trasportare i derivati progettati vicino agli H13 e H14 degli A β . Nel legame con il rame sono stati coinvolti gruppi di imidazolo per antagonizzare H13 e H14. Le osservazioni

| | |
|--|--|
| <p>diagnostic and also a therapeutic tool.</p> <p>Zhang et al. synthesized a novel bifunctional curcumin analogue CRANAD-28. In vivo two-photon imaging studies suggested that CRANAD-28 could penetrate the BBB and label plaques and cerebral amyloid angiopathies (CAAs). This imaging probe could inhibit the crosslinking of amyloid beta, induced either by copper or by natural conditions. Additionally, they suggested that the fluorescent dyes that present longer emissions, like CRANAD-28, can be used for sequential multi-color labeling to avoid ex vivo section staining. Furthermore, CRANAD-28 is capable of attenuate crosslinking of Aβ₄₂ induced by metal ions and natural conditions. These findings support its future use in AD diagnosis and therapy.</p> <p>Sato et al. developed of new curcumin analogue, Me-CUR 9, as fluorescent switchable probe to detect amyloid-β fibrils. It showed excellent fluorescence in the presence of amyloid-β fibrils. The Me-CURs presenting a C7-diketone moiety and phenolic rings substituted with 3,4 methoxy groups, showed high fluorescence. Detailed spectroscopic studies indicated that Me-CUR 9 had high molecular planarity, and thus it could strongly bind to the Aβ fibrils. Me-CUR 9 is a fluorescent switchable probe capable of detecting amyloid-β fibrils with high sensitivity. These results support that Me-CUR 9 can become a useful fluorescence probe for diagnosis of AD. Docking studies</p> | <p>hanno mostrato che CRANAD-17 è in grado di inibire la reticolazione di Aβ₄₂ indotta dal rame. Questo accresce le probabilità che il CRANAD-17 venga considerato uno strumento sia diagnostico sia terapeutico.</p> <p>Zhang et al. hanno sintetizzato un nuovo analogo bifunzionale della curcumina, CRANAD-28. Gli studi in vivo sull'imaging a due fotoni hanno suggerito che CRANAD-28 potrebbe penetrare la BEE, e marcare le placche e le angiopatie amiloidi cerebrali (AAC). Tale sonda per imaging potrebbe inibire la reticolazione di β-amiloidi causata dal rame o da condizioni naturali. Inoltre, hanno suggerito che i coloranti fluorescenti con emissioni più lunghe, come il CRANAD-28, possono essere utilizzati per l'etichettatura sequenziale multicolore, in modo da evitare la colorazione per sezioni ex vivo. Inoltre, CRANAD-28 è in grado di attenuare la reticolazione di Aβ₄₂ causata dagli ioni metallici e da condizioni naturali. Tali scoperte promuovono un suo futuro utilizzo nella diagnosi e nella terapia per l'AD.</p> <p>Sato et al. hanno sviluppato un nuovo analogo della curcumina, Me-CUR 9, come sonda commutabile fluorescente per rilevare fibrille di Aβ; la fluorescenza mostrata in presenza di fibrille di Aβ è stata eccellente. I Me-CUR che presentano una frazione di dichetone C7 e anelli fenolici sostituiti con gruppi 3,4 metossilici hanno mostrato alta fluorescenza. Studi spettroscopici dettagliati hanno indicato che Me-CUR 9 presentava alta planarità molecolare, pertanto, potrebbe legarsi fortemente alle fibrille di Aβ. Me-CUR 9 è una sonda commutabile fluorescente in grado di rilevare le fibrille di Aβ con elevata sensibilità. Tali risultati sostengono l'idea</p> |
|--|--|

further support the fact that the localization site of Me-CUR 9 is sustained by hydrophobic interaction and hydrogen bonding networks. [...]

Mourtas et al. tried to formulate multifunctional nanosized liposomes to target amyloid deposits in AD brains. A lipid-PEG (polyethylene glycol) curcumin derivative was synthesized and characterized with NIRF. The multifunctional liposomes were prepared by a curcumin derivative in which, additionally, was inserted an anti-Transferin antibody as a BBB transport mediator. These products were characterized, and the fluorescence intensity was measured and found to be increased.

The enhancement was noticed when the curcumin scaffold was as a salt of diisopropylethylamine (DIPEA). Both curcumin-derivative liposomes and curcumin-derivative anti-TrF liposomes showed high affinity for the amyloid deposits, on post-mortem brains samples of AD patients. The presence of the anti-TrF highly enhanced and improved the penetration of the BBB cellular model. The findings support that the presence of an antibody on the curcumin-liposome surface does not target deposit staining, while the presence of the curcumin PEG-lipid conjugate does not decrease their ability to target amyloid deposits in brain. These findings support the potential of such multifunctional nanoliposomes (NLs) for

che Me-CUR 9 possa diventare un utile sonda fluorescente nella diagnosi dell'AD. Gli studi di docking sostengono ulteriormente l'idea che il sito di localizzazione del Me-CUR 9 sia sostenuto da reti con legami a idrogeno e interazioni idrofobiche. [...]

Mourtas et al. hanno tentato di formulare liposomi nanometrici multifunzionali per colpire i depositi amiloidi nei cervelli affetti da AD. Un lipide di glicole polietilenico (PEG) derivato dalla curcumina è stato sintetizzato e caratterizzato con la NIRF (fluorescenza nel vicino infrarosso). I liposomi multifunzionali sono stati preparati partendo da un derivato della curcumina nel quale, in aggiunta, è stato inserito un anticorpo anti-transferrina (TrF) come mediatore di trasporto nella BEE. Questi prodotti sono stati caratterizzati ed è stato riscontrato aumento dell'intensità di fluorescenza misurata.

L'aumento è stato notato quando lo scaffold della curcumina era un sale di diisopropiletilammina (DIPEA). Sia i liposomi derivati dalla curcumina sia i liposomi anti-TrF derivati dalla curcumina hanno mostrato alta affinità con i depositi di amiloidi, su campioni di cervelli post-mortem di pazienti con AD. La presenza dell'anti-TrF ha notevolmente ampliato e migliorato la penetrazione del modello cellulare di BEE. Le scoperte sostengono l'idea che la presenza di un anticorpo sulla superficie della curcumina liposomiale non raggiunge i depositi colorati, mentre la presenza del coniugato curcumina lipide-PEG non diminuisce la loro capacità di raggiungere i depositi di amiloidi nel cervello. Queste scoperte sostengono il potenziale di tali

| | |
|--|--|
| <p>application in AD treatment and diagnosis.</p> <p>Liu et al. developed bivalent ligand BMAOI 14 and tested it as a fluorescent probe capable to be used in the detection of aggregated amyloid-β ($A\beta$) peptide. To be successful this probe is consisted by a $A\beta$ recognition moiety (this is the role of curcumin) and an anchor to be hooked into the lipid part of the neuronal cell membrane (this role is played by cholesterol).</p> <p>4.2. Imaging Probes for Tau Tangles Detection</p> <p>Tau aggregation in neuronal cells recently gained significant interest as a robust predictor of the progression of AD.</p> <p>Boländer et al. synthesized and evaluated fluorescent pyrazine, pyrimidine, and pyridazine derivatives in vitro and in vivo as possible tau-based diagnostic agents of AD. A pre-evaluation of human brain tissue using fluorescence microscopy was performed. The observation showed in terms of best contrast and specificity, all the known disease related alterations. Furthermore, the ability of this compound to pass the BBB was demonstrated in a transgenic mouse model by the $A\beta$ binding in vivo.</p> <p>Park et al. developed curcumin-based NIR fluorescent probe of tau fibrils, by structurally modifying the curcumin scaffold. As prerequisite, the curcumin derivative ought to preserve its binding affinity to the tau fibrils, and as a consequence, the probe should present significant fluorescent properties. To meet these requirements,</p> | <p>nanoliposomi multifunzionali (NLs) per applicazioni di trattamento e diagnosi di AD.</p> <p>Liu et al. hanno sviluppato il ligando bivalente BMAOI 14 e lo hanno testato come sonda fluorescente in grado di rilevare peptidi β-amiloidi ($A\beta$). Per avere successo, la sonda era composta da una frazione in grado di riconoscere gli $A\beta$ (questo è il ruolo della curcumina) e da un'ancora da agganciare all'interno della parte lipidica della membrana cellulare neuronale (questo ruolo è del colesterolo).</p> <p>4.2. Sonde per imaging per la rilevazione di grovigli di tau</p> <p>Recentemente, l'aggregazione di tau nelle cellule neuronali ha ottenuto un interesse significativo in quanto prevede solidamente la progressione dell'AD.</p> <p>Boländer et al. hanno sintetizzato e valutato in vivo e in vitro i derivati fluorescenti di pirazina, pirimidina e piridazina come possibili agenti diagnostici dell'AD basati sulla tau. È stata eseguita una pre-valutazione del tessuto cerebrale umano utilizzando la microscopia a fluorescenza. In termini di miglior contrasto e specificità, le osservazioni hanno mostrato tutte le alterazioni correlate alle malattie conosciute. Inoltre, la capacità di questo composto di attraversare la BEE è stata dimostrata in un modello di topo transgenico grazie al legame $A\beta$ in vivo.</p> <p>Park et. al hanno sviluppato una sonda di fibrille tau a fluorescenza NIR basata sulla curcumina modificando strutturalmente lo scaffold della curcumina. Come prerequisite, il derivato della curcumina deve preservare la sua affinità di legame con le fibrille di tau, e di conseguenza, la sonda dovrebbe presentare proprietà fluorescenti</p> |
|--|--|

they developed a new curcumin frame with several substituents on the aromatic rings.

5. Summary and Conclusions

AD is the most common type of dementia among the elderly. The percentage of patients is increasing rapidly over the years. To date, no effective cure for the disease has been discovered. However, many efforts have been made by researchers around the world to create a therapeutic compound. Curcumin is a natural pleiotropic substance presenting anti-inflammatory, antioxidative, anti-amyloid activities, as well as inhibition of AChE. Its pleiotropic profile leads to lack of selectivity. The diminished selectivity, in combination with poor bioavailability, are responsible for the limited use.

In this context, many innovative curcumin-based compounds have been designed and synthesized over the last decade. Designing and synthesizing new molecules with increased target selectivity, as well as better pharmacokinetic profile, is in progress. In this regard, curcumin derivatives have been designed and synthesized, having anti-amyloidogenic, tau formation inhibitory activity, as well as anti-neuroinflammation, antioxidative, and AChE inhibitory activities. So far, the design of curcumin analogues is more focused on the inhibition of amyloid- β and the suppression of oxidative stress, while fewer efforts have been made to design and synthesize molecules that inhibit both protein accumulation and AChE in the brain.

significative. Per soddisfare tali requisiti, hanno sviluppato una nuova struttura di curcumina con diversi sostituenti sugli anelli aromatici.

5. Sintesi e Conclusioni

L'AD è il tipo di demenza più comune tra la popolazione anziana, con una percentuale di pazienti che cresce rapidamente con il passare del tempo. Ad oggi, non è ancora stata scoperta una cura effettiva per questa malattia. Tuttavia, sono stati compiuti sforzi da parte di tutti i ricercatori nel mondo volti a creare un composto terapeutico. La curcumina è una sostanza naturale dagli effetti pleiotropici che presenta attività antinfiammatorie, antiossidanti e anti-amiloidi, nonché inibitorie dell'AChE. Il profilo pleiotropico che la caratterizza conduce a mancanza di selettività. La selettività ridotta, combinata a scarsa biodisponibilità, è responsabile del suo utilizzo limitato.

In tale contesto, nell'ultimo decennio sono stati progettati e sintetizzati diversi composti innovativi basati sulla curcumina. Sono in corso la progettazione e la sintesi di nuove molecole con aumentata selettività del target e un migliore profilo farmacocinetico. A questo proposito sono stati progettati e sintetizzati derivati della curcumina, in quanto possiedono attività anti-amiloidogena e inibitoria della formazione di proteina tau, nonché attività anti-neuroinfiammatorie, antiossidanti e inibitorie dell'AChE. Finora la progettazione di analoghi della curcumina è principalmente focalizzata sull'inibizione dei β -amiloidi e sulla soppressione dello stress ossidativo; ci si è concentrati meno sulla progettazione e sulla sintesi di molecole che inibiscono sia

| | |
|--|---|
| <p>From the results, the presence of phenyl methoxy and hydroxyl groups seems to play a crucial role in inhibiting accumulation of Aβ. Additionally, phenolic groups combined with methoxyl moiety in ortho position and hydroxyl substituent are involved to the oxidative stress suppression. It seems that the styryl function and steric or electronic factors through the large aromatic structure are contributed to the antioxidant activity.</p> <p>Curcumin and its derivatives due to the existence of two aromatic rings and the distance between them, could favorably interact with both the quaternary and peripheral sites of AChE through hydrogen bonds. The modification of the keto-enol moiety is characterized as the best alternative for the design of more potent AChE inhibitors.</p> <p>Curcumin hybrids, which combine tacrine, donepezil, rivastigmine melatonin with curcumin (AB76, AB77, AB78, AB79, AB80 and AB81) target many factors implicated in Alzheimer's disease. With the exception of AB80 and AB81, all the others showed increased permeability to the blood-brain barrier.</p> <p>Compounds AB3, AB9, AB10, AB14, AB52 present very good results against multiple targets.</p> | <p>l'accumulo di proteine sia l'AChE nel cervello.</p> <p>Dai risultati ottenuti, sembra che la presenza di gruppi idrossilici e di metossifenil svolga un ruolo cruciale nell'inibizione dell'accumulo di Aβ. Inoltre, i gruppi fenolici combinati con sostituenti idrossilici e frazioni di metossile in posizione ortho sono coinvolti nella soppressione dello stress ossidativo. Sembra che la funzione del colorante styryl e i fattori sterici o elettronici contribuiscano all'attività antiossidante attraverso l'ampia struttura aromatica.</p> <p>Grazie all'esistenza di due anelli aromatici e della distanza tra di essi, la curcumina e i suoi derivati possono interagire positivamente sia con i siti quaternari sia periferici dell'AChE attraverso legami a idrogeno. La modifica della frazione cheto-enolica è considerata la migliore alternativa nella progettazione di inibitori dell'AChE più potenti. Gli ibridi della curcumina che combinano con essa tacrina, donepezil, rivastigmina e melatonina (AB76, AB77, AB78, AB79, AB80 e AB81) agiscono su molti fattori implicati nell'AD. Ad eccezione di AB80 e AB81, tutti gli altri hanno mostrato un aumento della permeabilità all'interno della barriera emato-encefalica.</p> <p>I composti AB3, AB9, AB10, AB14 e AB52 mostrano risultati molto promettenti contro molteplici target.</p> |
|--|---|

1. Introduzione

Il mio percorso universitario, sia triennale che magistrale, mi ha portato ad affrontare le mie lingue di studio (inglese e spagnolo) attraverso punti di vista sempre diversi, ampi e a volte divergenti. Il percorso triennale focalizzato su Letteratura e Cultura, molto vasto e quindi non esauriente, ha permesso la fioritura della mia innata curiosità per gli usi e costumi dei Paesi che compongono il “Globo”, mi ha permesso di viaggiare anche quando fisicamente non mi è stato possibile prendere un aereo o una nave, e mi ha permesso di evolvere mentalmente e capire che in magistrale avrei voluto tanto proseguire questo percorso quanto affrontarne uno che al contempo fosse più *language-focused*. Come sarebbe possibile comunicare nella vasta rete umana mondiale senza una quanto più perfetta conoscenza anche linguistica? Questo discorso è anche e soprattutto importante nel caso di traduzioni tecniche, dalle quali dipendono interi settori produttivi, scientifici, umanitari, e la lista non sarebbe comunque esauriente se proseguissi con l’elenco. Il percorso magistrale dunque, dopo tante riflessioni e timori, si è spostato su una specializzazione di Traduzione e Interpretariato. Inizialmente più protesa verso l’interpretazione, ho man mano imparato anche ad apprezzare il mondo traduttivo. In questi ultimi due anni di specializzazione, sono venuta a contatto con diverse realtà traduttive, diverse tipologie testuali, diversi approcci e diverse sfide, ma la traduzione medica, così infinitamente vasta, complessa, interessante, intrigante, è quanto di più abbia attirato la mia attenzione durante il tragitto; da sempre infatti, ritengo che la mia *forma mentis* sia prettamente scientifica, sostengo moralmente la ricerca scientifica (e quando mi è possibile, anche economicamente) che ritengo il cuore pulsante del mondo progredito in cui viviamo, e credo fermamente che questo ambito sia tra i più importanti per la salvaguardia dei diritti fondamentali dell’uomo e della natura. Negli anni, grazie a ore ed ore di ricerche, strumenti a supporto di noi traduttori, lavori diversi portati a termine con difficoltà ogni volta crescenti e spesso quasi insormontabili, sono giunta a voler coniugare l’inglese (mia seconda lingua) e la medicina per creare, comporre e analizzare così la mia tesi. L’argomento da me scelto, come già precedentemente analizzato durante il corso di studi, è un argomento che, come si noterà anche nel testo stesso, ad oggi appartiene a un campo di ricerca molto richiesto: il Morbo di Alzheimer. Il perché di questa mia scelta è semplice: quando ero piccola, in età scolare, la mia nonna materna si è ammalata di Alzheimer, ed ero talmente piccola che gli unici ricordi che ho di lei (poiché di Alzheimer, com’è ovvio immaginare, è venuta a mancare) sono un binomio inseparabile tra “nonna Olga” e “Alzheimer”. All’epoca non capivo, vedevo solo mia nonna che non ragionava, non riconosceva nessun volto familiare, e non era più autosufficiente. Il morbo di Alzheimer infatti, rappresenta un notevole disagio e abbassamento della qualità della vita delle persone affette, nonché un impatto economico, sociale e sanitario enorme. Secondo le stime dell’ISS² (Istituto Superiore di Sanità) e dell’ADI³ (Alzheimer Disease International) i dati sono allarmanti e in continua crescita. Si stima che il numero di persone affette raddoppi circa ogni vent’anni, e come indica il World Alzheimer

² <https://www.epicentro.iss.it/alzheimer/>

³ <https://www.alzint.org/>

Report del 2015⁴, che stimava la presenza di 46.8 milioni di persone nel mondo affette da una qualche forma di demenza, nel 2050 le persone affette saranno probabilmente circa 131.5 milioni. Nel corso degli anni, la ricerca in questa direzione non si è mai fermata, anche se purtroppo una soluzione definitiva non è ancora stata trovata. La ricerca va avanti, ma l'Alzheimer rimane una di quelle malattie che ancora in questo nuovo millennio non ha soluzione. Com'è possibile immaginare quindi, gli approcci e le sperimentazioni utilizzati sono stati e sono davvero molteplici. L'articolo che ho tradotto raccoglie varie sperimentazioni che non prendono solo in considerazione i farmaci veri e propri (comunque utilizzati nelle sperimentazioni presentate) ma anche elementi naturali dal valore nutritivo importante, come in questo caso la curcumina. La preparazione di questa tesi è stata per me occasione per addentrarmi di più sia nell'argomento Alzheimer (sebbene lo abbia fatto nelle vesti di traduttrice-ricercatrice profana e non in quelle di medico) sia nell'argomento curcuma, una spezia che non manca mai nella mia cucina proprio per le sue note proprietà nutrizionali.

⁴ <https://www.alzint.org/u/world-alzheimer-report-2015-summary-sheet-italian.pdf>

2. Il testo

Il testo di partenza è tratto dall'*International Journal of Molecular Sciences*⁵, una rivista scientifica *peer-reviewed* pubblicata dal *Multidisciplinary Digital Publishing Institute* (MDPI), che raccoglie testi e ricerche focalizzati sulla chimica molecolare. La nanotecnologia impiegata e raccolta in questo testo, per illustrare eventuali cure per l'Alzheimer, è interamente basata sulla curcumina. La curcumina⁶ è il principale componente bioattivo della curcuma, il rizoma che compone la pianta *curcuma longa*. È largamente utilizzata come colorante, ma nel settore medico-chimico è stata studiata per via delle sue notevoli proprietà nutritive e strutturali che la rendono idonea a diverse sperimentazioni come le innumerevoli presentate nel testo analizzato. Non viene utilizzata pura a causa della sua scarsa biodisponibilità e selettività, per questo i ricercatori negli anni hanno tentato di creare analoghi, derivati o ibridi della stessa, che ne permettessero di sfruttare le proprietà in maniera più mirata ed efficace rispetto alla curcumina somministrata singolarmente. I ricercatori hanno testato i vari composti sia sui topi sia eseguendo le sperimentazioni in vitro o ex vivo (su pazienti deceduti).

Sono coinvolti studi di numerosi ricercatori e scienziati, i quali hanno sperimentato i composti per testarne vari tipi di efficacia, tra i quali: disaggregazione di fibrille amiloidi (grovigli che si accumulano in varie parti del corpo, nel nostro caso, il cervello, compromettendo la funzione dei tessuti), attività antiossidante (i radicali liberi che causano ossidazione hanno una correlazione con l'insorgenza della malattia), attività antinfiammatoria, ecc.

È un testo specialistico redatto secondo la norma IMRaD⁷, la più importante norma che indica la strutturazione di una rivista scientifica o di un articolo. Ho estratto dal testo di partenza le parti più significative e particolari che verranno in seguito analizzate, tentando di mantenere comunque una coerenza con quanto dal testo presentato.

Da qui in avanti, l'analisi sarà focalizzata sulla lingua settoriale italiana, pertanto, sulle mie scelte traduttive. In presenza di tabelle che riportano gli esempi pertinenti con le analisi testuali di volta in volta effettuate, saranno presenti le sigle TP e TA, ad indicare che tali esempi sono tratti rispettivamente dal testo di partenza (inglese) e dal testo di arrivo (la mia versione tradotta in italiano).

⁵ <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/6/1975>

⁶ https://www.researchgate.net/publication/47390741_Isolation_of_Curcumin_from_Turmeric

⁷ IMRaD (Introduction, Methods, Results and Discussion)

3. Linguaggi settoriali: il linguaggio medico

Esiste una vasta discrepanza al momento di denominare anche solo il tipo di lingua appartenente al testo analizzato, che per un qualsiasi lettore anche profano appare “diversa” da quella di un qualsiasi testo considerato (secondo Cortelazzo) “eterogeneo”, ossia per il quale «non sia possibile determinarne proprietà costanti e comuni» (1994: 8). Numerosi autori hanno utilizzato negli anni una denominazione differente per racchiudere sotto ad uno stesso lemma i testi considerati specialistici (che siano medici, giuridici, economici, ecc.). Più comunemente è possibile trovare *Lingua speciale*, che Cortelazzo definisce come «varietà funzionale di una lingua naturale, dipendente da un settore di conoscenze o da una sfera di attività specialistici, utilizzata, nella sua interezza, da un gruppo di parlanti più ristretto della totalità dei parlanti la lingua di cui quella speciale è una varietà per soddisfare bisogni comunicativi (in primo luogo referenziali) di quel settore specialistico» (1994: 8). Tale denominazione è condivisa anche da autori quali Sobrero, e Berruto⁸. Troviamo altre definizioni note come *Linguaggio speciale* (De Mauro), *Tecnoletto* (Wandruszka), *Microlingua* (Balboni), o ancora *Lingua settoriale* (Beccaria, Serianni); quest’ultima, da me utilizzata nel titolo del presente capitolo, l’ho preferita solo per una mera questione stilistica mia e per la ovvia assonanza con il termine *settore*, che immediatamente mi rimanda al settore specifico che sto traducendo (nel mio caso, medico). In realtà, ho preferito il termine *linguaggio a lingua* perché, benché dai profani tali termini siano utilizzati intercambiabilmente come sinonimi, la lingua è un sottoprodotto del linguaggio (esclusiva della specie umana e soprattutto riferita più al parlato che non allo scritto). Lo definisce bene il noto linguista svizzero Ferdinand de Saussure: «Mais qu’est-ce que la langue? Pour nous elle ne se confond pas avec le langage ; elle n’en est qu’une partie déterminée, essentielle, il est vrai. C’est à la fois un produit social de la faculté du langage et un ensemble de conventions nécessaires, adoptées par le corps social pour permettre l’exercice de cette faculté chez les individus⁹.» (Saussure, 1922: 25).

Questi testi, o «varietà legate all’argomento» (Sobrero, 2006: 134), sono raggruppabili in base a precise caratteristiche, che nel linguaggio comune si riscontrano meno frequentemente o sono addirittura del tutto assenti. Tali caratteristiche non riguardano solo il lessico, ma anche la morfosintassi, l’analisi testuale «di tipo più elaborato, rispetto a quella del senso comune, di una porzione di realtà che pure è di dominio comune» (Cortelazzo, 1994: 10), e persino la pragmatica. In particolare, la LSP¹⁰ di tipo medico presenta una ricchezza terminologica notevole rispetto ad altre LSP (Serianni ci indica che nei dizionari italiani dell’uso, circa un lemma su venti è di ambito medico, 2004: 89), che ha una forte ricaduta sul linguaggio comune; la sanità è un ambito con il quale tutti i parlanti (di qualsiasi provenienza) prima o poi verranno in contatto almeno una volta nella vita, e permette un contatto tra loro e i medici molto frequente. I pazienti (siamo tutti considerati pazienti basandoci su quanto ho appena

⁸ A cui Cortelazzo afferma di dovere in parte il merito della sua definizione appena citata

⁹ Tullio de Mauro, nella sua edizione tradotta del 1967, la riporta così: «Ma che cos’è la lingua? Per noi, essa non si confonde col linguaggio; essa non è che una determinata parte, quantunque, è vero, essenziale. Essa è, al tempo stesso, un prodotto sociale della facoltà del linguaggio e un insieme di convenzioni necessarie, adottate dal corpo sociale per consentire l’esercizio di questa facoltà negli individui.»

¹⁰ Language for Special Purposes

affermato) pertanto sono più esposti alle nozioni medico-scientifiche di quanto non lo siano con altri settori specialistici come ad esempio il diritto o la politica. Nella LSP medica siamo in presenza di testi denotativi, paratassi¹¹, monosemia¹² e quindi assenza di sinonimi (si trovano sovente termini ripetuti che renderebbero invece pedante una lettura non specialistica), presenza assidua di acronimi ed eponimi, lessico altamente stratificato e referenzialità¹³. La LSP medica italiana inoltre, è una delle più permeate dall'inglese. Nella mia traduzione sono presenti numerosi termini rimasti identici ai termini di partenza, proprio per la difficile o ambigua traduzione che ne risulterebbe, o addirittura per via dell'assenza di una traduzione fedele in italiano.

¹¹ Frasi brevi e concise volte ad arrivare subito al punto (Gualdo-Telve, 2011)

¹² Unicità di significato di una parola (De Mauro)

¹³ Riferimento a significati oggettivi.

4. Formazione delle parole

Ogni testo non è ovviamente composto solo da termini, che sebbene fondamentali non producono da soli una struttura coesiva e comprensibile dello stesso; sono però dei piccoli mattoncini che costituiscono le fondamenta di una qualsiasi tipologia testuale, orale o scritta, che necessitano di strutture più complesse per produrre il risultato finale con il quale il destinatario verrà in contatto. Pertanto, la mia analisi partirà proprio dalle fondamenta e proseguirà analizzando le strutture sempre più complesse. Si parla dunque proprio di termini e non parole, come anche Magris concorda: «gli elementi lessicali caratterizzati da una referenza speciale all'interno di una data disciplina vengono definiti "termini" ed il loro complesso costituisce la "terminologia" di quella disciplina» (1992: 17).

Come accennato precedentemente (3.), i termini sono unici, non presentano sinonimi (anche se sono noti sinonimi creati da studiosi che probabilmente non hanno avuto la pazienza di attingere a letteratura precedente prima di coniarli), sono carenti di connotazione e quindi presentano un rapporto biunivoco tra significante e significato. Com'è possibile dunque garantire la monosemia? Come spiega Sobrero esistono quattro procedimenti (2006: 138), condivisi anche da Cortelazzo:

- Utilizzare parole straniere (inglesi, ma anche latine e greche), e quindi prestiti o calchi;
- Formare neologismi (quasi sempre attraverso la prefissazione o suffissazione);
- Utilizzare termini già esistenti nella lingua comune, associando loro un significato diverso (quando una parola passa dalla lingua comune a quella specialistica perde ogni contatto con il suo significato originario, per essere completamente ridefinita);
- Formare sigle e acronimi.

La formazione di neologismi attraverso prefissazione o suffissazione verrà affrontata nel capitolo 6. dedicato alla morfologia.

4.1. Origine dei termini

I testi medici in volgare circolavano già nel Trecento, e il primo ad abbandonare l'uso *in toto* del latino nei suoi scritti fu Galileo Galilei¹⁴. È però a partire dal Seicento che apparvero i primi tentativi in cui si iniziò ad utilizzare un linguaggio specialistico; fu Marcello Malpighi, medico e anatomista, che iniziò a semplificare la terminologia anatomica. Una vera e propria terminologia scientifica però, si ebbe solo a partire dal Settecento (Sobrero, 2006).

¹⁴ «Maturata la scelta di rinunciare ad una lingua di comunicazione internazionale come il latino, troppo compromessa con la terminologia scolastico-aristotelica rispetto alla quale la concezione galileiana si poneva in antitesi, evita anche il pur consolidato lessico volgare delle arti meccaniche, inadatto sia ai contenuti (teorici e non pratici) che doveva esprimere, sia al pubblico colto cui doveva rivolgersi; si orienta verso un livello medio-alto di lingua comune, dalla quale trae, rideterminandolo semanticamente ed eliminandone i sinonimi, il materiale lessicale per la sua terminologia [...] aprendo così una strada che ha differenziato per lungo tempo la lingua della fisica da quella di altre scienze» (Cortelazzo, 1994: 22).

Ad oggi, gli elementi fondanti che compongono la stratificazione vengono racchiusi sotto a quattro categorie principali, illustrate sia da Serianni che da Cortelazzo, sotto alle quali riporterò alcuni esempi direttamente tratti dal mio testo tradotto:

➤ Termini latini:

Studi *in vivo*, *ex vivo*; suffissoidi in *-zione* (dal lat. *tiōnis*, “azione”) *progettazione*, *inibizione*;

➤ Termini greco (permettono di creare parole composte):

Prefissi come:

- *iper-* (*iperfosforilata*);

Radici tematiche come:

- *neuro-* (*neurone*, *neuroinfiammazione*, *neurodegenerativo*, *neurofibrillari*, *neuroni*, *neurologico*, *neurotossicità*, *neuroprotettiva*);
- *lipo-* (*lipofilo*, *apolipoproteine*, *nanoliposomi*, *liposomi*);
- *emato-* e *cefale-* (*emato-encefalica*);
- *cito-* (*citochine*);

Termini come:

- *terapia* (dal gr. *therapeía*, “cura”).

➤ Termini arabi:

Aggettivi suffissati in *-ale* (*neurone*, *cerebrale*, *tumorale*, *mitocondriale*);

➤ Termini di recente introduzione prelevati da lingue straniere (principalmente l'inglese):

Imaging, *scaffold*, *deficit*, *scavenging*, *click chemistry*, *target*, *stacking*, *linker*.

Cortelazzo racchiude le prime due categorie sotto alla denominazione “coniazioni dotte” (1994: 31); non a caso, poiché la scienza e la medicina affondano le proprie radici proprio nella cultura greca e latina. Come ci fa notare Magris, il latino e il greco, essendo lingue morte, «sono meno esposte a cambiamento di significato e consentono di creare relazioni più stabili tra referente e significante» (1992: 21). Essendo l'inglese una lingua germanica, la presenza di origini dotte è sicuramente più evidente rispetto ad una lingua romanza come l'italiano, già abituata alla presenza preponderante di latinismi e grecismi. Sebbene l'italiano abbia “italianizzato” molti termini di origine dotta, anche grazie alle naturali trasformazioni linguistiche nel corso dei secoli, alcuni termini sono rimasti tali e quali, com'è possibile notare dagli esempi riportati appena sopra. Infatti, Ross ci fa notare che grecismi e latinismi sono presenti in egual misura nella lingua italiana sia a livello divulgativo sia nelle sue LSP, mentre in lingue di origine germanica sono presenti principalmente nella comunicazione tra esperti (Ross, 2004). Nel capitolo dedicato alla morfologia (6.) sarà possibile approfondire i processi di composizione e di derivazione di origine soprattutto

greca. Questo perché il greco è la lingua maggiormente implicata nella formazione delle parole, cosa che però non sarebbe potuta avvenire senza il tramite della lingua latina. L'eredità degli arabismi invece, si deve all'ingresso della civiltà araba nel Mediterraneo durante il periodo del Basso Medioevo. Una menzione speciale va fatta relativamente all'influenza dell'inglese sull'italiano in ambito scientifico, essendo oggetto principale del mio studio; pertanto, il contrasto, le peculiarità e le differenze tra le due lingue, nonché l'influenza terminologica inglese, verranno analizzate in un capitolo a parte (9.).

4.2. Trasparenza del lessico

Gualdo e Telve suggeriscono una classificazione dei termini del linguaggio medico in sostrati a seconda del livello di "trasparenza e notorietà" (2011: 293-294). I termini pertanto, si possono collocare a seconda di una gerarchia che varia da termini di altissimo specialismo a termini fondamentali e conosciuti da tutti i parlanti. La gerarchia si potrebbe così schematizzare, con esempi tratti dalla mia traduzione:

- Termini di altissimo specialismo (medici specialisti):
proteina precorritrice della β -amiloide (APP), demetossicurcumina, bis-demetossicurcumina, ciclocurcumina, strutture peptidiche ad α -elica superavvolta;
- Termini di alto specialismo (maggioranza di medici):
fattore di necrosi tumorale alfa, aggregati oligomerici;
- Termini di medio specialismo (tutti i medici):
acetilcolina, placche senili, cellule eucariote, barriera emato-encefalica;
- Termini di basso specialismo (parlanti istruiti):
Fe, Cu, Al, Hg, neocorteccia, infiammazione cerebrale, SNC;
- Termini fondamentali (tutti i parlanti):
morbo di Alzheimer, curcuma, sindrome di Down.

Questa dimensione verticale viene anche illustrata da Cortelazzo, il quale però fa riferimento al registro utilizzato, all'argomento e allo scopo della comunicazione. Dunque la comunicazione settoriale, nel nostro caso, medica, avviene secondo tre tipi di livelli che si potrebbero così schematizzare:

- Esperto – esperto
- Divulgazione
- Esperto – profano

Basandoci sulle classificazioni degli autori di cui sopra, siamo in presenza di un testo scritto da esperti per esperti contenente termini soprattutto di altissimo/alto specialismo (tecnicismi specifici, v. cap. 4.3.). Ciò non esclude la presenza di altri termini meno specialistici, o ancor meno, la presenza di termini che potrebbero rendere il testo non così

trasparente; questi ultimi sono i cosiddetti tecnicismi collaterali, che verranno meglio illustrati al cap. 4.4.

4.3. Tecnicismi specifici

Come ormai compreso in precedenza, i tecnicismi specifici caratterizzano una lingua settoriale. Non generano ambiguità e vengono utilizzati solo nelle rispettive accezioni tecniche. Siamo in presenza di neutralità emotiva, o come precisa Sobrero, “appropriatezza e precisione” (2006). Il mio testo ne è permeato, e ne riporto in tabella sottostante alcuni esempi più significativi:

| TP | TA |
|--|---|
| The keto-enol tautomerism seems to be... | La tautomeria cheto-enolica sembra essere... |
| (ii) genetic factors such as gene mutations (A β PP, amyloid-β precursor protein ; PS1, presenilin-1 ; PS2, presenilin-2 ; ApoE, apolipoprotein E ; and Down syndrome). | (ii) fattori genetici come mutazioni geniche (A β PP, proteina precorritrice della β-amiloide ; PS1, preselinina-1 ; PS2, Preselinina-2 ; ApoE, apolipoproteina E ; sindrome di Down). |
| ... rivastigmine and curcumin, designed, synthesized, and evaluated a series of novel 2-methoxy-phenyl dimethyl-carbamate derivatives as MTDLs. | ... rivastigmina e sulla curcumina, hanno progettato, sintetizzato e valutato una serie di nuovi derivati di dimetilcarbammato 2-metossifenil... |

4.4. Tecnicismi collaterali

I tecnicismi collaterali sono «termini [...] altrettanto caratteristici di un certo ambito settoriale, che però sono legati non a effettive necessità comunicative bensì all’opportunità di adoperare un registro elevato, distinto dal linguaggio comune.» (Serianni, 2004: 82). Non sono legati ad effettive necessità comunicative ma piuttosto per marcare l’appartenenza ad un registro alto. Serianni li divide in due categorie, lessicali e morfo-sintattici (ad esempio, utilizzare il plurale piuttosto che il singolare) e specifica che a differenza dei tecnicismi specifici, quelli collaterali «potrebbero essere sostituiti senza che l’esattezza ne risenta» (ivi). I tecnicismi collaterali di tipo lessicale sono molto più frequenti. Nel testo è possibile riscontrare entrambe le tipologie. Sarebbe preferibile evitare tale tipo di terminologia, specie se la comunicazione è tra parlanti non equi dal punto di vista culturale e specialistico. La comunicazione medico-paziente è notoriamente delicata, è necessario essere chiari e concisi per permettere una comprensione quanto più efficace possibile. L’utilizzo di tecnicismi collaterali sicuramente rende difficile lo scambio comunicativo, anche se talvolta risulta molto utile in caso si voglia tutelare moralmente il paziente di fronte ad un quadro clinico grave che riportato in maniera troppo esplicita non gli gioverebbe affatto, e anzi, potrebbe peggiorare la già delicata situazione clinica dal punto di vista emotivo. Ritengo pertanto che l’utilizzo di tecnicismi collaterali sia da ponderare di

volta in volta in base alla situazione contestuale che si crea nello scambio comunicativo, ma sicuramente lo ritengo spesso superfluo nel caso di testi tecnici scritti da specialisti e indirizzati a specialisti, e del tutto nocivo durante una comunicazione medico-paziente che non preveda un'azione moralmente tutelante da parte del medico nei confronti del paziente.

Tecnicismi di tipo lessicale:

Importante (grave, serio), *inibire* (impedire, ostacolare), *indurre* (causare), *insorgere* (apparire), *severo* (grave), ecc.:

| TP | TA |
|---|--|
| The lead hybrid AB79 showed <u>significant</u> neuroprotection in the nanomolar range (EC ₅₀ = 27.60 ± 9.4 nM) in MC65 cells. | AB79, l'ibrido principale, ha mostrato importante neuroprotezione nel range nanomolare (EC ₅₀ = 27.60 ± 9.4 nM) nelle cellule MC65. |
| AD is characterized by <u>serious</u> loss of short-term memory and impaired cognition, followed by neurodegeneration. | L'AD è caratterizzato da severa perdita di memoria a breve termine e compromessa capacità cognitiva, seguite da neurodegenerazione. |
| These hybrid compounds possessed pronounced antioxidant activity and effectively protected PC12 cells from the H ₂ O ₂ /Aβ ₄₂ - induced toxicity. | Tali composti ibridi possedevano una marcata attività antiossidante e hanno protetto efficacemente le cellule PC12 dalla tossicità indotta da H ₂ O ₂ /Aβ ₄₂ . |
| This imaging probe could inhibit the crosslinking of amyloid beta, induced either by copper or by natural conditions. | Tale sonda per imaging potrebbe inibire la reticolazione di β-amiloidi causata dal rame o da condizioni naturali. |
| The etiology of AD is still under research, and a lot of causes have been suggested to be correlated to the <u>onset</u> of AD. | L'eziologia dell'AD è ancora oggetto di ricerca e molte cause vengono suggerite in correlazione all'insorgenza dell'AD. |

Tecnicismi di tipo morfo-sintattico:

Come accennato in precedenza possono essere di vario tipo (utilizzo di strutture morfo-sintattiche che potrebbero oscurare o rendere più difficile la lettura e la comprensione di un testo). Nella mia traduzione ho tradotto alcune parti utilizzando proprio dei tecnicismi collaterali, proprio perché molto prolifici e ormai d'uso comune. Nell'esempio sottostante si notano tecnicismi come *a livello di*, *a carico di*:

| TP | TA |
|---|--|
| Furthermore, flexible moieties, at the linker, are crucial for the inhibition of A β aggregation. | Inoltre, anche le frazioni flessibili a livello del linker sono fondamentali per inibire l'aggregazione β -amiloide (A β). |

O che utilizzano il plurale invece del singolare:

| TP | TA |
|--|---|
| Boländer et al. synthesized and evaluated fluorescent pyrazine, pyrimidine, and pyridazine derivatives in vitro and in vivo as possible tau-based diagnostic agents of AD. A pre-evaluation of human brain tissue using fluorescence microscopy was performed. The observation showed in terms of best contrast and specificity, all the known disease related alterations. | Boländer et al. hanno sintetizzato e valutato in vivo e in vitro i derivati fluorescenti di pirazina, pirimidina e piridazina come possibili agenti diagnostici dell'AD basati sulla tau. È stata eseguita una pre-valutazione del tessuto cerebrale umano utilizzando la microscopia a fluorescenza. In termini di miglior contrasto e specificità, le osservazioni hanno mostrato tutte le alterazioni correlate alle malattie conosciute. |

4.5. Acronimi

Molto usati nel linguaggio medico, assicurano concisione del testo e una buona parte di essi è conosciuta anche dai parlanti non medici. La lingua italiana spesso li prende dall'inglese tali come si presentano, come ad esempio AIDS che invece diventa SIDA in lingue come lo spagnolo (d'altronde anche per l'italiano avrebbe senso chiamare tale sindrome con lo stesso acronimo, da "Sindrome da ImmunoDeficienza Acquisita"). Gli acronimi tendono a cristallizzarsi nel tempo, al punto che vengono pronunciati come indica la loro grafia, diventando «un'unica sequenza fonologica» (Magris, 1992: 55). Per ragioni eufoniche, alcuni acronimi italiani in uso da tempo sono rimasti nella loro versione originale senza essere soppiantati dalla variante inglese (è il caso ad esempio di TAC: "Tomografia Assiale Computerizzata"). Casi come quest'ultimo sono tuttavia molto più rari, in quanto è l'inglese che ha un ruolo dominante nella formazione di acronimi. È bene distinguere tra due tipologie diverse di acronimi, che Magris chiama "permanent" e "sogettivi" (1992: 56): i primi sono appunto cristallizzati, ormai definitivi anche nella lingua italiana, pertanto non creeranno problemi traduttivi perché rimarranno tali e quali; i secondi invece portano a scelte traduttive che devono essere strategiche e funzionali alla trasmissione dei concetti del testo di partenza.

Gli acronimi sono pertanto molto prolifici; è possibile riscontrarne moltissimi nel testo analizzato, sia permanenti che sogettivi, così come anche in versione "italianizzata".

Ho scelto di utilizzare articoli che concordino in forma scritta con i rispettivi acronimi che li seguono. Per esempio “A β ”, benché si legga “beta-amiloidi” e quindi regga l’articolo “i” nel parlato, nel testo si incontrerà con l’articolo “gli”.

Acronimi permanenti:

I seguenti acronimi tratti dal testo sono formati a partire da termini inglesi e rimasti tali e quali in italiano per via dell’inesistenza di un corrispettivo idoneo, o comunque perché conosciuti come tali dalla comunità scientifica italiana (e pertanto, eventuali acronimi italianizzati, seppur in alcuni casi esistenti in una certa misura, sarebbero stati del tutto inappropriati e superflui)¹⁵:

- **ABTS**: acido 2,2'-*azino-bis*(3-*etilbenzotiazolin-6-sulfonico*)
- **ACh**: acetilcolina (da *acetylcholine*)
- **AChE**: acetilcolinesterasi (da *acetylcholinesterase*)
- **APP/PS1**: sigla internazionale dei topi transgenici utilizzati
- **A β** : beta-amiloidi (da *amyloid beta*)
- **GSK3 β** : glicogeno sintasi chinasi 3 beta (da *Glycogen Synthase Kinase 3 Beta*)
- **mRNA**: RNA messaggero (da *messenger Ribonucleic acid*)
- **NFT**: l’abbreviazione italiana GNF per indicare i grovigli neurofibrillari è quasi inutilizzata e fuorviante; (*Neurofibrillary tangles*)
- **OH**: formula internazionale per Ossigeno e Idrogeno (**O**xygen e **H**ydrogen)
- **TNF α** : fattore di necrosi tumorale alfa (da **T**umor **N**ecrosis **F**actor alpha)

Acronimi soggettivi:

Per questi acronimi ho optato per scelte traduttive spesso non facili. Ho deciso di lasciare l’acronimo inglese nella maggioranza dei casi, ma ne ho anche “italianizzati” alcuni come si può vedere subito successivamente in tabella.

- **AD**: spesso e volentieri l’italiano non utilizza acronimi per indicare il Morbo di Alzheimer, o la Malattia di Alzheimer. Non risulterebbe chiaro l’acronimo creato *ex novo* MA, che già in partenza non distingue tra Morbo e Malattia, anche se oggi vengono utilizzati abbastanza come sinonimi, il primo forse più arcaico rispetto al secondo invece più generico. Nel caso di necessità di abbreviazione, ho riscontrato comunque la tendenza ad utilizzare l’acronimo AD (da **A**lzheimer **D**isease).
- **A β O**: il suo acronimo di partenza A β (come visto poco fa tra gli acronimi permanenti) mi ha portato a tentare di mantenere una coerenza, piuttosto chiara da capire, al momento di abbreviare *oligomero di A β* in A β O (da *A β oligomer*).

¹⁵ Ho utilizzato vari corpora incrociati e l’aiuto di siti ufficializzati di medicina

Quando necessario, ho anche deciso di mantenere il plurale come in inglese, ossia aggiungendo una *s* finale. Questo semplicemente per rendere la lettura più scorrevole, che al contrario altrimenti avrebbe richiesto meno economicità testuale e meno naturalezza dell'elaborato.

- **BACE1**: beta secretasi (da *beta-site APP cleaving enzyme 1*) è conosciuta abbreviata con lo stesso acronimo inglese, anche se si riscontra facilmente il nome esteso.
- **HEWL**: a quanto pare non esiste in italiano un acronimo che indica il lisozima da albume d'uovo di gallina; spesso lo si trova solo come lisozima dell'albume, lisozima dell'uovo, ecc..., in quanto pare che l'elemento sia maggiormente presente proprio nell'albume dell'uovo di gallina rispetto ad altre fonti biodisponibili. Ho lasciato l'acronimo inglese con relativa estensione che lo anticipa, esattamente come propone il testo di partenza. Probabilmente non è un acronimo così frequente nemmeno nella lingua dalla quale ha origine (da **hen egg white lysozyme**), perché ancora in corso di studi e ricerche o semplicemente per la limitazione degli impieghi; pertanto, crearne uno nuovo italiano è da ritenere sconsigliabile.
- **MTDLs**: sono ligandi diretti (così ho specificato nel testo per rendere chiaro di cosa si tratta), la cui traducibilità risulta però complessa e non corrispondente del tutto. Poiché pare non esista una traduzione appropriata della forma estesa dell'acronimo, la scelta di lasciare l'acronimo inglese è risultata abbastanza obbligata (da *multiple-target directed ligands*). Anche in questo caso, come in precedenza per altri acronimi, ho deciso di utilizzare una forma del plurale non italiana ma funzionale al testo stesso, l'aggiunta della *s* finale.
- **PET**: esiste una minor parte della comunità scientifica che utilizza l'acronimo italianizzato TEP per indicare la Tomografia a Emissione di Positroni, ma si riscontra maggiormente l'acronimo inglese (da **Positron Emission Tomomgraphy**).
- **ROS**: le "specie reattive dell'ossigeno" vengono anche abbreviate con SRO. Il divario dell'utilizzo dell'acronimo italiano rispetto a quello inglese, però, è molto alto, con una netta preponderanza per l'acronimo inglese che ho lasciato come da testo di partenza (da **Reactive Oxygen Species**).
- **SAR**: indica la relazione struttura-attività (dall'inglese *structure-activity relationship*). Sebbene il significato esteso sia ben noto in italiano, l'acronimo inglese è da preferire in quanto più utilizzato e più immediato. A proposito di questo acronimo, nel testo di partenza è possibile notare che viene esplicitato non alla sua prima menzione nel testo, bensì più avanti. Ho deciso di modificare questa tendenza nella mia traduzione in modo da rendere subito fruibile al lettore il significato dell'acronimo. Normalmente infatti, qualora un'eventuale spiegazione di un acronimo sia presente, si tende ad ometterla dalla seconda menzione in avanti proprio perché non più necessaria.

| TP | TA |
|--|---|
| CAA (cerebral amyloid angiopathies) | AAC (angiopatie amiloidi cerebrali) Sebbene esista anche la versione inglese, ho preferito per chiarezza optare per il corrispondente acronimo italiano, comunque esistente. |
| NMR (nuclear magnetic resonance) | RMN (risonanza magnetica nucleare) In italiano vengono utilizzati entrambi gli acronimi quasi indistintamente, ma ho preferito l'italiano per assonanza, poiché è comunque conosciuto ampiamente come tale. |

Acronimi tradotti, per esistenza e uso conclamati nella lingua d'arrivo:

| TP | TA |
|------------------------------------|--|
| BBB (blood-brain barrier) | BEE (barriera emato-encefalica) |
| BChE (butrylcholinesterase) | PChE (pseudocolinesterasi) |

4.6. Eponimi

Secondo Serianni, a differenza degli acronimi, gli eponimi sono tipici della LSP medica. Sono «denominazioni di un organo, di una malattia, di uno strumento chirurgico, che fanno riferimento al nome dello scienziato che li ha studiati o scoperti» (2004: 93). La ragione di tale sviluppo secondo l'autore è da ascrivere a tre motivi principali: la possibilità di poter celare ai pazienti un'indicazione patologica allarmante (non a tutti è nota ad esempio la sindrome di Cushing), la «tendenza nazionalistica di diffondere il nome di uno scienziato, e il prestigio di una determinata scuola» (ivi). Sono formazioni polirematiche, e il più imponente nel mio testo è sicuramente *morbo di Alzheimer*, la cui terapia è l'obiettivo di tutto quanto sperimentato dagli scienziati elencati nel testo.

5. Sintassi

Rispetto al lessico, la sintassi delle LSP è una caratteristica meno evidente, in quanto utilizza tecniche già ben presenti nella lingua comune. Come è possibile notare dal testo che ho tradotto, si fa spesso uso del 'si' impersonale (spesso accompagnato da terza persona plurale o dall'infinito) o 'si' passivante. Ho tradotto ad esempio "*the microglia, astrocytes [...] are thought to be*" con "*si pensa che la microglia, gli astrociti...*". Oppure ancora "*an attempt has been made to design and synthesize...*" con "*si è tentato di progettare e sintetizzare*".

Sobrero e Miglietta portano all'attenzione anche l'utilizzo più frequente, in questo tipo di lingua speciale, di riferimenti anaforici e cataforici, come dal testo si può notare: "*the solubility and bioavailability of the above compounds would be greater than curcumin*" con "*i composti sopra citati presentano maggiore solubilità e biodisponibilità rispetto alla curcumina*".

Tuttavia, i processi più noti e prolifici sono la nominalizzazione e la deagentivizzazione.

- NOMINALIZZAZIONE

Si ritiene che a livello sintattico sia la caratteristica che più differenzia le LSP dalla lingua comune. Come indica Cortelazzo, «nei testi scientifici il verbo ha la pura funzione sintattica di unire gli elementi nominali in frasi: le indicazioni di modo, di tempo e di persona sono neutralizzate dalla ricorrenza quasi costante della terza persona (singolare o plurale) del presente indicativo, mentre la quantità di informazione data dal verbo è quasi nulla, dato che vengono usati verbi semanticamente poveri (come *essere, costituire, rappresentare, fungere*).» (Cortelazzo, 1994: 30). Pertanto, il carico informativo più importante ci viene fornito non dai verbi, che si riducono spesso a funzione di copula, bensì da sostantivi e aggettivi. La nominalizzazione «facilita la progressione a livello testuale» (Gotti, 1991: 78) e contribuisce a produrre efficienza e concisione. Addirittura, nei referti medici può capitare di trovare scritte completamente assenti di verbi, permettendo di enfatizzare così il contenuto e rendendo la comunicazione più fluida e senza elementi superflui e ridondanti. In questo modo, i concetti vengono portati su un piano atemporale. Anche la LSP medica inglese fa uso della nominalizzazione, e numerosi esempi sono fruibili nel testo. Riporterò qui un esempio in cui ho invece optato per la nominalizzazione quando in realtà nel TP inglese non era presente: "*the presence of phenyl methoxy and hydroxyl groups seems to play a crucial role in inhibiting accumulation of A β* " è stato da me tradotto utilizzando un sintagma nominale piuttosto che verbale; così "*ruolo cruciale per inibire*", è diventato "*ruolo cruciale nell'inibizione*".

Nella tabella sottostante invece, ho deciso di riportare un'alternativa traduttiva in caso il testo non fosse stato scientifico, proprio per evidenziare la voracità d'uso della nominalizzazione.

| TA | Testo non scientifico |
|--|---|
| È stato ipotizzato che molti fattori di rischio contribuiscano significativamente all' insorgenza dell'AD... | <i>Si pensa che siano coinvolti molti fattori di rischio a far insorgere l'AD...</i> (verbo al posto del sostantivo) |
| Tuttavia, a causa della scarsa biodisponibilità e selettività della curcumina, il suo utilizzo risulta significativamente limitato. | <i>La curcumina è poco biodisponibile e selettiva, pertanto non è possibile utilizzarla...</i> (aggettivi e verbo al posto dei sostantivi) |

- DEAGENTIVIZZAZIONE

«È strettamente legata all'orientamento delle lingue speciali sugli oggetti, sugli eventi, sui processi, soprattutto nella loro astrattezza, generalizzabilità, atemporalità, e non sull'agente» (Cortelazzo, 1994: 18). Nelle LSP, conta poco sapere chi sia l'agente di un processo, mentre è importantissimo che il processo stesso sia messo in rilievo. Perdendo l'importanza cruciale che rivestono nella lingua comune, i verbi tendono a non essere più "attivi". Per realizzare questo obiettivo, quindi, ci vengono in aiuto le costruzioni sintattiche mediante l'utilizzo di verbi passivi (che come più avanti si vedrà, sono utili anche a preservare la sequenza tema-rema). Chiaramente l'utilizzo di forme passive non esclude la presenza dell'agente che realizza l'azione considerata, tuttavia è spesso preferita la passivizzazione senza indicazione alcuna di un agente. Nella tabella è possibile vedere come ho tradotto alcuni esempi (comunque già in forma passiva nel testo di partenza poiché la deagentivizzazione è caratteristica comune ad entrambe le lingue), e a fianco una loro trasformazione attiva con lo stesso significato, utilizzabile preferibilmente in altri tipi di testi, non tecnici.

| TA | Testo non scientifico |
|---|--|
| In numerosi studi su cervelli con AD e sistemi periferici sono stati osservati alti livelli di prodotti di ossidazione delle biomacromolecole... | <i>Gli studiosi hanno osservato alti livelli di...</i> <i>Si osservano alti livelli di...</i> |
| A questo proposito sono stati progettati e sintetizzati derivati della curcumina... | <i>I ricercatori hanno progettato e sintetizzato...</i> |

6. Morfologia

A differenza delle lingue germaniche che si basano molto sulla composizione per formare nuove parole, l'italiano usa il metodo della derivazione, principalmente attraverso processi di affissazione (mediante prefissi e suffissi) o attraverso confissi. Qualora formi nuovi termini per composizione, si avvale delle lingue "dotte" che in questo sono molto prolifiche. In alcuni casi è molto sfumata la differenza tra composizione e derivazione italiana, in quanto con il tempo i composti greci vengono utilizzati come confissi, andando a situarsi ad inizio o alla fine di un lemma (chiamati rispettivamente prefissoidi e suffissoidi). Ci fa infatti notare Cortelazzo che «gli elementi compositivi tendono a comportarsi da elementi derivativi» (1994: 16).

• DERIVAZIONE E COMPOSIZIONE

I prefissoidi e i suffissoidi (o più genericamente confissi) sono rispettivamente prefissi e suffissi portatori di significati specifici.

Molto frequente nel testo analizzato, è il prefissoide *neur-* (dal gr. *neûron*, "nervo"). Lo si può trovare nel testo molto prolificamente (*neurone*, *neuronale*, *neurofibrillare*, etc.). Vi sono poi i prefissoidi *endo-* (dal gr. *éndon*, "dentro") (*endopeptidasi*), *idro-* (dal gr. *hydro*, "acqua") (*idrossilico*, *idrofobiche*, *idrolisato*, *idrogeno*), e *oligo-* (dal gr. *olígos*, "poco") (*oligomero*).

Molto prolifico anche il suffissoide *-ina* (dal gr. *inos*, "sostanza"), come dal testo troviamo appunto numerosissime sostanze (*preselinina*, *istidina*, *interleuchina*, *adenosina*, *acetilcolina*, *lisina*, *isoleuchina*, *neprilisina*, *alcilammina*, *piperazina*, *piperidina*, *melatonina*, *rivastigmina*, *tacrina*, *amilina*), e *-scopia* (dal gr. *skopéō*, "osserva") (*spettroscopia*).

Com'è possibile notare, la maggior parte dei neologismi o dei prestiti di origine dotta proviene dal greco.

Di seguito altri prefissi e suffissi (secondo la classificazione di Magris e Lippi) di origine dotta con esempi dal testo:

Prefissi:

| | | |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| <i>Anti-</i> (contro) | <i>anti-AD</i> | contro l'Alzheimer |
| <i>Bio-</i> (vita) | <i>biodisponibilità</i> | quota attiva effettivamente usata |
| <i>Cito-</i> (cellula) | <i>citochine</i> | proteine prodotte da cellule |
| <i>Dis-</i> (separazione) | <i>disaggregazione</i> | scioglimento di aggregazione |
| <i>Eu-</i> (bene) | <i>eucariote</i> | con nucleo ben rappresentato |
| <i>Infra-</i> (sotto) | <i>infrarosso</i> | al di sotto dello spettro del rosso |
| <i>Inter-</i> (frapposto) | <i>intermolecolare</i> | tra le molecole |
| <i>Intra-</i> (dentro) | <i>intracellulare</i> | all'interno della cellula |
| <i>Iper-</i> (in eccesso) | <i>iperfosforilata</i> | fosforilata eccessivamente |

| | | |
|----------------------------|---------------------|-------------------------------|
| <i>Iso-</i> (simile) | <i>isoforme</i> | di forma simile |
| <i>Post-</i> (dopo) | <i>post-mortem</i> | dopo la morte |
| <i>Trans-</i> (al di là) | <i>transgenici</i> | modificato rispetto l'origine |
| <i>Super-</i> (in eccesso) | <i>superavvolta</i> | avvolta molteplici volte |

Suffissi:

| | |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| - <i>asi</i> (enzima) | <i>endopeptidasi</i> |
| - <i>ene</i> (idrocarburo insaturo) | <i>benzene</i> |
| - <i>ile</i> (idrocarburo saturo) | <i>idrossile, metossile</i> |

• SUPPLETIVISMO

È il fenomeno per il quale, all'interno di uno stesso paradigma o di una stessa famiglia di parole si ricorre a temi diversi. Ciò è dovuto alla presenza di molti latinismi nell'anatomia a fronte di molti grecismi nella patologia (Serianni, 2004). Detto in modi molto profani, "esistono due modi per indicare la stessa cosa". Un esempio molto frequente (non presente nel testo): il termine greco *epato*, esiste nel lessico medico tanto quanto il suo suppletivo latino *fegato*. Anche gli aggettivi derivati seguiranno la stessa strada, sebbene non in tutti i casi di suppletivismo; infatti esiste *epatico* ma non *fegatoso*. Dal testo possiamo notare ad esempio l'utilizzo dei suppletivi *encefalo* e *cervello*, così come *sangue* ed *emato*. Al contrario dell'esempio poc'anzi citato della coppia *epato-fegato*, esistono entrambi in forma aggettivale (*encefalico* e *cerebrale, sanguigno* ed *ematico*).

In tabella è possibile vedere entrambi i suppletivi presenti nel testo.

CERVELLO: lat. *Cerebellum*, gr. *Enképhalos*

SANGUE: lat. *Sanguis*, gr. *Haimatikós*

| TA |
|---|
| Ad eccezione di AB80 e AB81, tutti gli altri hanno mostrato un aumento della permeabilità all'interno della barriera emato- encefalica . |
| Dal momento in cui CRANAD-2 penetra il cervello e si lega in modo specifico a placche amiloidi... |
| ...per esempio la penetrazione della barriera emato -encefalica, BEE... |
| ...cellule mononucleate del sangue periferico... |

7. Tipologia testuale

Vari studiosi si sono cimentati nel tentativo di classificare le tipologie testuali, ossia racchiudere i testi sotto a categorie specifiche con determinate caratteristiche. Tuttavia, i modelli più autorevoli e consolidati appartengono a due autori, Egon Werlich e Francesco Sabatini, i quali, con un approccio rispettivamente funzionale-cognitivo e pragmatico hanno proposto le loro classificazioni che ancora oggi vengono riconosciute come scientifiche. Il primo approccio è ancora oggi utilizzato nella tradizione scolastica; Werlich suddivide le tipologie testuali in cinque categorie che verranno esposte a breve. Come l'autore stesso spiega, il suo approccio è funzionale e cognitivo, in quanto da una parte tiene conto del focus dominante nei testi – cioè del loro principale centro di interesse e di organizzazione –, dall'altra della capacità cognitiva correlata, che ne consente la comprensione e la produzione¹⁶. Il secondo approccio proposto da Sabatini è invece più recente; permette di classificare ogni classe individuata secondo un parametro di intensità del vincolo (concetto spiegato a breve).

➤ WERLICH

Questo tipo di classificazione si basa su tre variabili fondamentali: scopo dell'emittente, destinatario del testo, circostanze dello scambio comunicativo. Le cinque categorie individuate dall'autore possono essere schematizzate come nella tabella:

| <u>TIPI DI TESTO</u> | <u>FUNZIONE</u> | <u>ESEMPI</u> |
|----------------------|---|---|
| NARRATIVO | Raccontare un fatto, una storia | <i>Racconti, romanzi, novelle, articoli di cronaca, corrispondenze di inviati speciali, relazioni di viaggio, biografie, ecc.</i> |
| DESCRITTIVO | Delineare le caratteristiche di una persona, di un paesaggio, di un oggetto | <i>Parti descrittive di opere letterarie, di resoconti di viaggio, di guide ambiente turistiche ecc.</i> |
| ARGOMENTATIVO | Sostenere una tesi attraverso un ragionamento logico proponendo argomenti a favore e confutando le opinioni contrarie | <i>Arringhe di avvocati, <u>alcuni saggi scientifici</u>, discorsi politici, articoli di fondo, slogan pubblicitari, colloqui tra venditore e compratore ecc.</i> |
| INFORMATIVO | Fornire notizie utili su personaggi, argomenti o fatti | <i>Orari dei treni, avvisi (scritti e orali), <u>saggi divulgativi</u> ecc.</i> |
| REGOLATIVO | Indicare particolari norme da rispettare; imporre obblighi e divieti | <i>Leggi, regolamenti, statuti, istruzioni per l'uso ecc.</i> |

¹⁶ Treccani

Com'è intuitivo immaginare, è difficile riscontrare testi "puri", ossia appartenenti ad una singola tipologia testuale; molto più comune è ritrovarsi di fronte a testi "miscellanei", che presentano dunque caratteristiche appartenenti a tipologie testuali differenti. Tale approccio è stato infatti giudicato negli anni lacunoso o imperfetto, in quanto le categorie si basano solo sulle finalità per le quali i testi sono stati scritti senza tenere in considerazione l'aspetto pragmatico che si instaura con i destinatari del messaggio trasmesso.

In base alla classificazione di Werlich, il testo analizzato appartiene principalmente alla tipologia informativa, pertanto entrerà più nel dettaglio di questa categoria, con alcune menzioni più brevi relative alle altre riscontrabili nel testo.

Com'è possibile verificare leggendo sia il testo di partenza sia la mia traduzione, sono presenti elementi caratteristici inconfutabili: chiarezza, garantita da lessico trasparente e altri elementi presentati nel capitolo 4.; organicità del testo, in cui le varie parti sono armonicamente disposte e corrispondenti tra loro¹⁷; disposizione coerente di tali parti. L'obiettivo di questo tipo di testi è mettere a disposizione del destinatario nuove informazioni, dati, ricerche, notizie, e tutto ciò che possa l'emittente ritenere utile allo scopo. Sono ricchi di tabelle, grafici e schemi (che ho volutamente omesso per rendere più scorrevole la lettura e perché non ritenute necessarie ai fini della presente tesi); le definizioni sono abbondanti, specie in presenza di acronimi non così chiari o conosciuti, l'esposizione è chiara, ordinata e ricca di simboli.

Ritengo del tutto assente la tipologia regolativa e narrativa, ma presenti (seppure in misura minore) le categorie restanti, descrittiva e argomentativa.

TIPO DESCRITTIVO

Nell'*abstract* e nell'introduzione del testo appare evidente il tipo descrittivo che gli autori utilizzano appunto per "descrivere" brevemente il morbo di Alzheimer. Leggiamo:

| TP | TA |
|---|---|
| Worldwide, Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative multifactorial disease influencing the elderly population. | Il morbo di Alzheimer (AD) è la più comune malattia neurodegenerativa multifattoriale che colpisce la popolazione anziana a livello mondiale. |
| Globally, Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. | Complessivamente, il morbo di Alzheimer (AD) è la principale causa di demenza. |

¹⁷ Treccani

TIPO ARGOMENTATIVO

| TP | TA |
|---|--|
| Near infrared imaging (NIR) is an attractive tool for early AD detection because of its acceptable depth penetration, noninvasive operation, and inexpensive instrumentation. | L'imaging NIR (Near infrared) è un interessante strumento per la rilevazione precoce dell'AD perché presenta penetrazione a profondità accettabile, non invasività e strumentazione economica. |

➤ SABATINI

L'approccio pragmatico proposto da Sabatini sopperisce le carenze che emergono dalla proposta di Werlich. I tre elementi fondamentali da tenere in considerazione in questa teoria sono la materia di base (informazioni e dati presentati nel testo), il genere di discorso (ossia le categorie presentate da Werlich e altre non incluse, considerandone la possibile sovrapposizione tra di esse), e la forma testuale (caratteristiche del testo determinate anche da convenzioni di ordine socioculturale). Oltre a tali caratteristiche principalmente focalizzate sul mittente, l'autore considera il destinatario del testo come un vero e proprio interprete e non come un ricevente passivo. Pertanto, ascrive al destinatario dei vincoli interpretativi. Si precisa che Sabatini focalizza il suo studio solo sulla tipologia di testi scritti. L'innovazione di Sabatini è dunque quella di classificare i testi in base al loro grado di rigidità/elasticità (stabilito personalmente dai due realizzatori del contatto) e funzione per la quale sono stati prodotti. Il concetto di base è che più un testo è rigido, tanto più sarà esplicito; di conseguenza più un testo sarà elastico, tanto più sarà implicito. Le tre categorie che si vengono così a formare possono essere così schematizzate:

- Testi molto vincolanti (rigidi e molto espliciti);
- Testi mediamente vincolanti;
- Testi poco vincolanti (elastici e poco espliciti).

Secondo quanto elaborato da Sabatini, il testo analizzato rientra tra i testi molto vincolanti. Per meglio comprendere il concetto, l'autore stesso propone una tabella in cui riporta numerosi tratti linguistici incrociati con le tre categorie appena presentate. Qualora la caratteristica sia presente viene indicata con il simbolo +, nel caso di assenza, con il simbolo -. I tratti linguistici elencati sono molti, riporterò qui solo quelli che secondo l'autore sono peculiari dei testi molto vincolanti (indicati dal simbolo +), ai quali appartengono i testi scientifici (la cui funzione è puramente cognitiva e basata su asserzioni sottoposte esclusivamente al criterio vero/falso).

- a. "Ordine di costruzione" rigorosamente impostato ed evidenziato (blocchi di testo abbastanza brevi, per lo più numerati e concatenati da chiari legamenti sintattici)

- b. Riferimento a precisi principi e “concetti di partenza” (del tipo assioma e postulato) esposti nel testo stesso o richiamati o sottintesi
- c. Definizioni esatte di fenomeni, comportamenti, oggetti, ecc., e codificazione dei relativi termini
- d. Esposizione di alcune informazioni anche attraverso formule (con simboli e numeri), tabelle e grafici
- e. Uso frequente di legamenti sintattici a distanza (in tempi ampi)
- f. Uso di legamenti semantici solo del tipo “ripetizione”, sostituenti o iperonimi
- g. Punteggiatura che rispetta sempre la costruzione sintattica dell'intera frase (non la interrompe quasi mai con punto e virgola e mai col punto fermo; i due punti sono usati solo prima di elenchi, definizioni, formule)
- h. Prevalenza della costruzione passiva normale su quella col *si* passivante (ad esclusione della frase “segmentata” per esprimere la “direzione di osservazione passiva” degli eventi)

È importante precisare che non è mai un singolo tratto a definire l'appartenenza di un testo ad una categoria sabatiniana, quanto piuttosto la presenza di molti di essi. Altri tratti quali metafore, onomatopee, parafrasi, rivolgersi al lettore con il “tu”, ecc., sono tipici di testi quali prose e poesie, che sono tendenzialmente (soprattutto la poesia) quanto di più astratto e implicito possa esserci (pertanto appartenenti alla categoria di testi poco vincolanti). L'obiettivo finale dei testi scientifici dunque, è conseguire la massima rigosità possibile, azzerando del tutto eventuali implicature.

8. Linguistica testuale ed extra testuale

Un testo non è mai la somma delle sue singole componenti. Ogni testo ha una struttura propria che può essere analizzata e sviscerata fino a comprendere non solamente il significato delle singole parti, ma anche il (o i) significato intrinseco sottostante. Finora ho analizzato le caratteristiche dei testi scientifici più dal punto di vista sintattico, terminologico, e morfologico, prendendo in considerazione singoli elementi o piccoli gruppi di elementi come gli eponimi, che sono polirematici. Ora ampliarò l'analisi testuale analizzando più parti e i collegamenti tra di esse; tali parti, o unità minime del discorso, in inglese sono dette *utterances* (enunciati). L'analisi del discorso è il passo successivo all'analisi testuale, un'analisi per alcuni versi più ampia e astratta. È necessaria a capire come si comportano tra di loro i vari elementi testuali e come viene strutturato un testo, in particolare il mio testo medico.

Ogni testo ha ovviamente un contesto. Cutting afferma dell'esistenza di tre tipi di contesti che sono sempre presenti, e che lui chiama *situational*, *background knowledge* e *co-textual* (2007). Il contesto situazionale è quello che permette agli interlocutori di essere a conoscenza di ciò che li circonda esternamente al testo, di modo che nella conversazione, soprattutto orale, sia possibile omettere nomi o interi enunciati per via della capacità di inferirne il significato grazie proprio a tale contesto situazionale. Non ritengo molto rilevante approfondire questo tipo di contesto in quanto siamo in presenza di un testo scritto altamente tecnico, e la presenza di *exophoras* (elementi interni al testo che "puntano" ad elementi esterni ad esso) non è così assidua né predominante.

Più importanti sono il contesto di sfondo (basato sulle conoscenze pregresse) e il cotesto. Per *background knowledge* si intende, molto genericamente, la conoscenza del mondo, che sia essa culturale o interpersonale. Avendo precedentemente constatato che il testo analizzato è un testo scritto da specialisti per specialisti (come ci fanno notare autori come Gotti et al.), è subito chiaro che la conoscenza di base che possano avere i destinatari di tale testo non può che essere altamente simile alla conoscenza di base degli emittenti dello stesso. Tale conoscenza di base pertanto, va molto al di là di una "semplice" conoscenza del mondo, in quanto oltre ad essa deve essere presente una conoscenza approfondita e specializzata della materia trattata, senza la quale verrebbe meno la comprensione di quanto si sta apprendendo. I destinatari di questo testo sono presumibilmente medici e ricercatori che hanno compiuto gli stessi studi o percorsi professionalizzanti degli emittenti dello stesso. Un articolo simile sarebbe incomprensibile alla maggior parte della popolazione che non condivide la stessa conoscenza di base di chi lo ha prodotto, ad eccezione di lettori appassionati del settore che con pazienza e interesse hanno maturato con il tempo qualche conoscenza terminologica e tecnica minima, per puro scopo personale. Pertanto, nell'"enciclopedia minima" di chi riceve tale testo saranno sicuramente presenti dei concetti basici e fondamentali quali *morbo di Alzheimer*, *malattia degenerativa*, ecc., ma anche termini di altissimo specialismo quali *rivastigmina*, *piperidina*, ecc. (cfr. cap. 4.2).

Per quanto riguarda invece il cotesto, ossia l'insieme degli elementi intrinsecamente testuali¹⁸, c'è molto più da dire. L'emittente di un qualsiasi testo (in qualsiasi forma) fa uso di forme linguistiche per riferirsi ad elementi interni o esterni al testo. Si parla di *riferimento* e le unità alle quali ci si riferisce (mediante termini singoli o intere espressioni) vengono dette *referenti*. Nel caso del cotesto i riferimenti "puntano a" referenti interni (si parla di *endophoric reference*), e servono a garantire coesione grammaticale. Serianni ci parla di coesivi e connettivi, che permettono appunto di «richiamare un elemento già espresso in precedenza» (2004: 29). Per essere più precisi, è possibile richiamare elementi espressi in precedenza (in questo caso si parla di anafora) ma anche elementi che verranno espressi successivamente (catafora). Nel testo sono presenti varie anafore, sia nel testo di partenza che nella mia traduzione. Le ripetizioni di nomi e concetti sono consentite e anzi frequenti (come già accennato), ma in alcuni casi ho deciso di usare anafore proprio per evitare troppe ripetizioni che l'italiano comunque ben poco tollera rispetto all'inglese. Per mantenere coesione grammaticale Cutting aggiunge al riferimento, mediante coesivi e connettivi, anche la sostituzione¹⁹ e l'ellissi²⁰. L'autore illustra anche la coesione lessicale, ottenibile mediante quattro strumenti, ripetizione, sinonimi, iperonimi e parole generiche. Nel mio testo è possibile riscontrare innumerevoli ripetizioni e anche iperonimi, ma poco o nulla aggiungerei riguardo a sinonimi e parole generiche in quanto irrilevanti se non del tutto assenti. Anticipato questo, è possibile valutare il cotesto in base a tre differenti livelli: logico-semantico, sfondo/primo piano, progressione tematica.

8.1. Livello logico-semantico

Come accennato precedentemente, coesivi e connettivi (forme invariabili che hanno lo scopo di unire le parti logiche di un discorso) sono i principali strumenti per garantire al testo "una logica e un senso". Le frasi brevi e concise tipiche del testo medico rendono meno necessaria la presenza assidua di componenti coesivi, a differenza di testi ad es. narrativi che al contrario presentano frasi molto lunghe e concatenate tra di loro. È comunque possibile trovare frasi subordinate a delle principali, come mi sono ritrovata a tradurre con non poche difficoltà, che utilizzano congiunzioni (subordinanti o coordinanti) quali *nonché*, *sebbene*, *a causa di*, *ecc.* Sono invece largamente presenti coesivi di introduzione quali *inoltre* e *tuttavia*, il primo con lo scopo di aggiungere esperimenti, informazioni e nozioni in più rispetto alle precedenti presentate nella frase subito prima, e il secondo invece con lo scopo di portare a conoscenza ad esempio l'inefficacia (che sia scarsa, parziale o totale, o in particolari condizioni) di quanto subito prima esposto.

In questo primo esempio riportato in tabella, ho deciso di invertire l'ordine tra frase subordinata e frase principale per rendere la lettura più scorrevole. Mantenuto l'iniziale "di

¹⁸ Treccani

¹⁹ Di tipo endophoric

²⁰ Fenomeno per cui un elemento previsto dalla struttura sintattica di un'espressione viene omissso (Treccani)

conseguenza” che permette l’aggancio alla frase precedente, ho reso la versione italiana antepoendo la frase subordinata alla principale, al contrario dell’inglese.

| TP | TA |
|---|---|
| An interaction study showed that both curcumin derivatives, AB1 and AB2, could bind with hen egg-white lysozyme (HEWL) close to the tryptophan amino acid residues area. As a result , /a new ground-state complex was formed/ ^{P21} , /before HEWL rendered into amyloid fibrils, inhibiting the production of amyloid fibrils/ ^{S22} . | Uno studio di interazione ha mostrato che entrambi i derivati della curcumina, AB1 e AB2, potrebbero legarsi al lisozima estratto dall’albume d’uovo di gallina (HEWL), che si trova vicino all’area di scarto dell’amminoacido triptofano. Di conseguenza , /prima che l’HEWL si trasformasse in fibrille amiloidi/ ^S , /si è formato un nuovo complesso allo stato fondamentale che ne ha inibito la produzione/ ^P . |

L’inglese fa largo uso della ripetizione del connettivo *and*. In alcuni casi ho deciso di spezzare questo “ritmo” che in italiano suonerebbe strano e inaccettabile mediante l’utilizzo del punto e virgola, anche se l’utilizzo di questo segno di punteggiatura sta lentamente cadendo in disuso in testi tecnici. La grande differenza rispetto all’esempio successivo (come si vedrà, anch’esso presenta numerosi connettivi *and*), risiede infatti nell’elemento seguente che l’ultima congiunzione “e” introduce (interazioni idrofobiche), poiché genera un’ulteriore frase a sé stante:

| TP | TA |
|---|---|
| Phenyl methoxy groups seem to contribute to the suppression of amyloid- β peptide ($A\beta_{42}$) and to the suppression of amyloid precursor protein (APP) and hydrophobic interactions have also revealed a growing role. | Sembra che i gruppi di metossifenil contribuiscano alla soppressione del peptide β -amiloide ($A\beta_{42}$) e della proteina precorritrice della β -amiloide (APP); anche le interazioni idrofobiche hanno mostrato un ruolo crescente. |

Nel caso seguente, ho ritenuto quindi opportuno apporre una virgola prima dei casi ripetuti del connettivo italiano *e* (quando effettivamente non avrebbe avuto senso cambiare la struttura come nel caso precedente), in quanto anche in questo caso, nella nostra lingua non sarebbe scorrevole leggere più congiunzioni simili senza una sosta. I concetti espressi dopo l’ultimo utilizzo della congiunzione “e” solitamente esprimono un’aggiunta con un carico semantico differente rispetto ai concetti espressi subito prima:

²¹ Frase principale

²² Frase subordinata

| TP | TA |
|--|--|
| In addition, Gerenu et al. reported that AB79 lowered the levels of A β in the hippocampus and cortex region and decreased A β burden in APP/PS1 mice after long-term treatment as well. | In aggiunta, Gerenu et al. hanno riportato che AB79 ha ridotto i livelli di A β nell'ippocampo e nella regione corticale, e ha diminuito il carico di A β nei topi APP/PS1 anche dopo trattamento a lungo termine. |

Per quanto riguarda l'anafora, qui nell'esempio che segue è evidente la motivazione che spinge ad un suo utilizzo per motivi sintattici, sia in inglese che in italiano:

| TP | TA |
|---|---|
| ...inhibitors of the formation of amyloid fibrils that exhibited ... | ...inibire la formazione di fibrille amiloidi, le quali hanno manifestato... |

Mentre nell'esempio seguente ho volutamente deciso di utilizzare un'anafora per evitare una ripetizione:

| TP | TA |
|--|---|
| Curcumin's interaction with several molecular targets, diminishes selectivity. In the last decade, researchers have focused on curcumin analogues to try to optimize the beneficial properties of curcumin against AD and improve its pharmacokinetic profile | L'interazione della curcumina con diversi target molecolari ne diminuisce la selettività. Negli ultimi dieci anni, i ricercatori si sono concentrati sugli analoghi della curcumina nel tentativo di ottimizzarne le proprietà benefiche contro l'AD e migliorarne il profilo farmacocinetico. |

È più raro incontrare fenomeni come l'ellissi invece; tuttavia mi sono ritrovata a dover far uso di ellissi, nuovamente per evitare una ripetizione che ritenevo ridondante e superflua (del complemento di specificazione).

| TP | TA |
|--|---|
| As a result, a new ground-state complex was formed, before HEWL rendered into amyloid fibrils, inhibiting the production of amyloid fibrils . | Di conseguenza, prima che l'HEWL si trasformasse in fibrille amiloidi, si è formato un nuovo complesso allo stato fondamentale che ne ha inibito la produzione . |

L'utilizzo di iperonimi serve principalmente a racchiudere molteplici elementi menzionati in precedenza, che in testi così complessi sono solitamente tecnicismi spesso lunghi.

| TP | TA |
|--|--|
| Chen et al. found that poly-substituted hydroxyl curcuminoids are able to upregulate neprilysin, the most important A β -degrading enzyme. Thus, these compounds can be used to prevent AD. | Chen et al. hanno scoperto che i curcuminoidi idrossilici polisostituiti sono in grado di sovraregolare la neprilisin, il più importante enzima degradante di A β ; pertanto, tali composti possono essere utilizzati per prevenire l'AD. |

Infine, riporto uno degli esempi più lampanti di ripetizione:

| TP | TA |
|---|--|
| AB4 and AB5 were synthesized as two novel lysine-functionalized curcumin derivatives and their solubility in water was greatly increased as compared with curcumin . In addition, the intermolecular interaction between curcumin derivatives and lysozyme was assigned to hydrophobic interactions. | AB4 e AB5 sono stati sintetizzati come due nuovi derivati della curcumina funzionalizzati con lisina, la cui solubilità in acqua aumentava sensibilmente in confronto alla curcumina . In aggiunta, l'interazione intermolecolare tra i derivati della curcumina e il lisozima è stata attribuita ad interazioni idrofobiche. |

Con i vari stratagemmi sopra riportati, e illustrati nelle tabelle, è quindi possibile creare e mantenere coesione sia grammaticale che lessicale, e il testo risulta scorrevole a prescindere dalla tipologia testuale.

8.2. Sfondo/primo piano

Questo tipo di analisi è volto a capire come un testo pone in rilievo determinate informazioni rispetto ad altre considerate di minore importanza. Ho già spiegato l'utilizzo della deagentivizzazione, che permette di "far saltare all'occhio" subito il processo (e quindi ponendolo in primo piano) rispetto al realizzatore dello stesso (che passa in secondo piano o addirittura è del tutto omissivo). Ci vengono molto in aiuto anche gli incisi²³ e le frasi subordinate; queste ultime per antonomasia sono sottomesse alle frasi principali e quindi meno risaltanti a colpo d'occhio durante la lettura.

²³ Dalla Treccani: "Breve frase, membretto di periodo che viene inserito, con funzione parentetica, in un costrutto da cui è sintatticamente indipendente"

Ritengo molto importante durante la traduzione mantenere in primo piano gli stessi concetti espressi in primo piano nella lingua di partenza, seppur invertendo l'ordine dei costituenti come in alcuni casi ho fatto. Questo "scambio" non altera infatti l'equilibrio tra sfondo e primo piano, come si può vedere dall'esempio in tabella. Ho pertanto effettuato alcuni "stravolgimenti" di frasi, poiché in italiano sarebbero stati piuttosto pesanti da leggere.

| TP | TA |
|---|---|
| /Curcumin and its derivatives/ ^{PP} /due to the existence of two aromatic rings and the distance between them/ ^S , /could favorably interact with both the quaternary and peripheral sites of AChE/ ^{PP} ... | /Grazie all'esistenza di due anelli aromatici e della distanza tra di essi/ ^S , /la curcumina e i suoi derivati possono interagire positivamente sia con i siti quaternari sia periferici dell'AChE/ ^{PP} ... |

In questo esempio si nota invece l'inciso, il quale, come da definizione, aggiunge informazioni che sono sì importanti, ma non rilevanti quanto i concetti che lo racchiudono. Senza l'inciso, la frase (o l'enunciato) continuerebbe ad avere senso logico e semantico, per questo viene ritenuto uno "sfondo" dei concetti principali:

| TP | TA |
|---|---|
| /Curcumin/ ^{PP24} , /a natural phenolic compound extracted from the rhizome of the plant <i>Curcuma longa</i> / ^{S25} , /is a member of the curcuminoid family/ ^{PP} . | /La curcumina/ ^{PP} , /un composto fenolico naturale estratto dal rizoma della pianta <i>Curcuma longa</i> / ^S , /fa parte della famiglia dei curcuminoidi/ ^{PP} . |

8.3. Progressione tematica

La progressione tematica è constatabile solamente da un enunciato all'altro, non all'interno di uno stesso enunciato. Ci mostra come enunciati diversi vengono concatenati per preservare la sequenza tema-rema. Come da definizione di Serianni, «in un testo o in una sua sezione, il tema è ciò di cui si parla, il rema è ciò che si dice del tema» (2004: 87). Nella maggioranza dei casi, il tema di una frase coincide con il soggetto grammaticale ed è un'informazione nota, già conosciuta. Il rema invece, essendo un'informazione aggiuntiva, tende ad essere un dato nuovo, di solito il predicato verbale e l'insieme dei complementi che lo completano. La progressione tematica può presentare tre tipi diversi: a tema costante, lineare e per tematizzazione di una o più unità linguistiche.

²⁴ PP: Primo Piano

²⁵ S: Sfondo

○ Progressione costante

Nei vari enunciati che si susseguono, il tema rimane sempre lo stesso. Può rimanere esplicito, così come implicito (per esempio attraverso un soggetto sottinteso) o richiamato attraverso anafora. In questo esempio, il tema-soggetto sono i mitocondri.

| TP | TA |
|---|--|
| <p>Specifically, the role of the mitochondria in the eukaryotic cells is essential. Furthermore, since they²⁶ participate in a wide number of metabolic reactions and are the major source of adenosine triphosphate (ATP), they regulate numerous cellular functions, as well as proliferation, differentiation, and apoptosis.</p> <p>Mitochondria are simultaneously a laboratory of production and a primary target of reactive oxygen species (ROS).</p> | <p>In particolare, è essenziale il ruolo dei mitocondri nelle cellule eucariote. Inoltre, dal momento in cui partecipano²⁷ a un elevato numero di reazioni metaboliche e sono la maggiore fonte di adenosina trifosfato (ATP), regolano numerose funzioni cellulari, nonché la proliferazione, la differenziazione e l'apoptosi. I mitocondri sono allo stesso tempo un laboratorio produttivo e l'obiettivo principale delle specie reattive dell'ossigeno (ROS).</p> |

○ Progressione lineare

In questo caso, il tema di un enunciato diventa il tema dell'enunciato successivo. Nel primo esempio si nota che la *curcumina* è un'informazione secondaria rispetto al tema-soggetto *terapie*, ma viene ripreso come tema-soggetto nell'enunciato successivo.

| TP | TA |
|--|---|
| <p>Nowadays, /several medications/^{T28}, among them /curcumin/^{R29}, are used in the treatment of AD. /Curcumin/^T, which is the principal component of <i>Curcuma longa</i>, has shown favorable effects for significantly preventing or treating AD.</p> | <p>Oggi, per trattare l'AD vengono applicate /diverse terapie/^T, tra le quali la /<i>curcumina</i>/^R. Componente principale della <i>Curcuma longa</i>, la /<i>curcumina</i>/^T ha mostrato effetti positivi per prevenire e trattare considerevolmente l'AD.</p> |
| <p>/Curcumin/^T is of great interest to researchers because it has a wide variety of /bioactivities/^R, including anti-inflammatory, antioxidant, as well as anti-AD properties. /They/^T inhibit the formation of large toxic Aβ oligomers...</p> | <p>/La <i>curcumina</i>/^T riscontra grande interesse tra i ricercatori perché presenta una grande varietà di /bioattività/^R, tra cui proprietà antinfiammatorie, antiossidanti e anti-AD. Tali /bioattività/^T inibiscono la formazione di oligomeri di Aβ tossici...</p> |

²⁶ I mitocondri

²⁷ Soggetto sottinteso, i mitocondri

²⁸ T: Tema

²⁹ R: Rema

○ Progressione per tematizzazione di una o più unità linguistiche

Il tema di un enunciato riprende tutto un enunciato (o più) precedente. È molto frequente riscontrare questo tipo di progressione quando si intende sintetizzare o riassumere quanto detto, per evitare ovvie e ridondanti ripetizioni:

| TP | TA |
|---|---|
| <p>Yanagisawa et al. synthesized [...]. They proposed [...]. The in vitro results showed [...], suggesting that [...]. In addition, [...]. The absence of this group from the curcumin is correlated [...]. The results supported that [...].</p> | <p>Yanagisawa et al. hanno sintetizzato [...]. [...] hanno proposto [...]. I risultati in vitro hanno mostrato [...]. Questo suggerisce che [...]. In aggiunta, [...]. L'assenza di tale gruppo nella curcumina è correlata [...]. I risultati sostengono l'idea che [...].</p> |

Come si può notare sia in inglese che in italiano, *The results* (I risultati) richiama molti concetti poco prima espressi, che in tabella ho abbreviato per che fossero immediatamente fruibili.

9. Inglese e italiano a confronto: influenze e differenze

L'inglese è ormai considerato la lingua franca di tutte le scienze, al punto che molti studiosi e ricercatori di altre nazionalità spesso tendono a redigere le proprie relazioni o articoli direttamente in inglese e non nella propria lingua madre. L'inglese in questione, con il passare del tempo, è inoltre diventato un mix di varianti sia americane che britanniche. Di conseguenza, lingue come l'italiano stanno perdendo molta terminologia caratteristica e tratti distintivi, se non addirittura interi linguaggi settoriali (Scarpa, 2014). È a partire dal secondo dopoguerra, in cui gli Stati Uniti hanno iniziato ad avere un ruolo rilevante nella cultura italiana, che il contatto tra lingua inglese e lingua italiana è stato fiorente più che mai. Le difficoltà traduttive, però, risultavano già evidenti se consideriamo il fatto che le due lingue hanno origini molto diverse: l'inglese è una lingua germanica mentre l'italiano è una lingua romanza. Per questi motivi dunque, nel corso dei decenni l'italiano ha optato per soluzioni diverse nel tentativo di ovviare problemi traduttivi molto frequenti. Partendo nuovamente dalle fondamenta di un testo, i termini, è possibile notare tra le due lingue difficoltà e sfide traduttive, somiglianze, contatti e discrepanze profonde.

Lessico

Partiamo dunque dal lessico; una prima difficoltà traduttiva risiede proprio nell'impossibilità di tradurre alcuni termini che in italiano sono carenti, o non sufficientemente esplicitivi. È importante sottolineare che si traducono concetti, non lemmi. In caso di estrema necessità di precisione e rigore terminologico, o dunque in assenza di un valido traduttore che soddisfi il senso del testo, la traduzione tecnico-scientifica italiana può optare per l'utilizzo di prestiti dall'inglese. Questo perché «l'anglicismo presenta il vantaggio di essere funzionale alla comunicazione scientifica proprio perché rimane isolato e contribuisce quindi alla monoreferenzialità» (Scarpa, 2014: 227). Inoltre, è ben nota l'economicità testuale inglese rispetto all'italiana (da ricordare l'importanza della paratassi), che spesso riesce a tradurre concetti complessi con un numero di caratteri anche più che dimezzato rispetto ad altre lingue.

Scarpa ci illustra altri tre motivi principali, e probabilmente inaspettati, che portano invece ad utilizzare termini inglesi anche quando esistono delle corrispondenze biunivoche con un traduttore italiano: simbolismo (o motivi stilistici), snobismo (da parte di specialisti per marcare l'appartenenza ad una casta sociale e "darsi importanza") e pigrizia (in questo caso soprattutto dei traduttori) (ivi.). È più raro incontrare invece prestiti adattati o calchi, tendenza piuttosto recente che poco ha a che vedere con un ambito antico come la medicina (fenomeno invece molto frequente con nuovi settori come l'informatica, o con lingue "dotte" dalle quali sia inglese che italiano hanno tratto calchi e prestiti, anche adattati).

Ho notato spesso anche quanto l'inglese utilizzi ripetizioni anche molto ravvicinate, che sono comunque tollerabili in caso di traduzione tecnica proprio per evitare ambiguità e favorire chiarezza e trasparenza. Tuttavia, se le ripetizioni risultano troppe, in italiano appesantiscono la lettura, sia essa scientifica o meno. Spesso ho deciso di evitare alcune

ripetizioni che ritenevo eccessive, come ad esempio: *Curcumin hybrids, which combine tacrine, donepezil, rivastigmine melatonin with curcumin* l'ho tradotta con *Gli ibridi della curcumina che combinano con essa tacrina, donepezil, rivastigmina e melatonina*.

Aggiungo anche una differenza abbastanza evidente per i bilingui di queste due lingue di studio, che probabilmente è nota anche a chi mastica un pochino l'inglese: le lingue germaniche in genere, non solo l'inglese, si esprimono in un modo piuttosto diretto, che per un nativo italiano sarebbe abbastanza inaccettabile poiché abituato ad un linguaggio molto formale. Questo è favorito dalla presenza già nel linguaggio comune italiano, come già detto, di termini di origine dotta, che invece lingue come l'inglese utilizzano solo nelle LSP. Infatti illustra bene Ross, riprendendo concetti anche di Scarpa e Viezzi, «le lingue germaniche, [...] hanno delle consuetudini discorsive molto più concrete e immediate, si esprimono con un linguaggio diretto, che spesso sarebbe inaccettabile per un discorso italiano» (Ross, 2004: 115).

Morfologia e sintassi

Sebbene l'influsso dell'inglese sull'italiano inerente morfologia e sintassi sia di gran lunga inferiore rispetto all'influsso inerente al lessico, a causa della maggior resistenza che la grammatica di una lingua oppone ai cambiamenti, è comunque possibile analizzare vari contrasti di cui i principali verranno qui di seguito illustrati.

L'italiano è abituato ad una costruzione morfosintattica di tipo *verbo*_(vuoto) + *oggetto*, ma la costruzione inglese che invece fa utilizzo di un verbo più "assoluto" influisce sullo stile italiano che spesso lo utilizza al posto dello stile a cui è abituato (es. **analizzare** invece di *effettuare un'analisi*).

Una distinzione piuttosto nota e che continua a permanere, è la post modificazione italiana contro la premodificazione inglese. Sarebbe impensabile aver tradotto ad esempio *physicochemical properties* con l'italiano *fisico-chimiche proprietà*. Tuttavia, è possibile riscontrare alcuni esempi in cui l'italiano stravolge la sua storica struttura *SOSTANTIVO + POSTMODIFICATORE*, come infatti è possibile vedere dalla scelta di tradurre *amyloid-binding* con *amiloide-leganti* e *metal-chelating* con *metallo-chelanti*. La post modificazione italiana, normalmente si costruisce mediante sintagmi preposizionali, ma è possibile che utilizzi anche i sintagmi aggettivali tipici della lingua inglese. Pertanto, un sintagma come *brain inflammation* può venir tradotto quasi indistintamente sia da *infiammazione del cervello* (utilizzando la più nota formazione italiana *N + prep + N*) che da *infiammazione cerebrale*. Mi sono trovata spesso a questo bivio decisionale poiché il testo è permeato di esempi simili; il mio criterio di scelta si è basato su ricerche tramite corpora paralleli e sul quantitativo a confronto di occorrenze presenti in tutto il web, ricercate con indicizzazione attraverso strumenti ufficializzati³⁰. Ci sono studiosi che suggeriscono l'utilizzo della forma aggettivale «quando il rapporto di derivazione è opaco, quando cioè l'aggettivo e il nome in questione appartengono a strati lessicali diversi, dal momento che l'opacità favorisce la

³⁰ Google scholar, BASE, Oaister

cristallizzazione dell'aggettivo» (Ross, 2004: 118). Sono possibili entrambe le soluzioni «quando invece la base sostantivale è riconoscibile» (ivi.).

L'inglese ha probabilmente influito anche sulla strutturazione del periodo italiano; è stato notato che rispetto agli anni '30/'40, la lunghezza delle frasi italiane in settori specialistici è andata progressivamente diminuendo. «Si assiste a una progressiva semplificazione della struttura del periodo e riduzione della lunghezza delle frasi, [...] rilevabili dalla graduale scomparsa dell'uso del doppio punto, del punto e virgola e della virgola, che vengono sostituiti dal punto fermo» (Scarpa, 2014: 236).

Una differenza che davvero tantissime volte riscontro personalmente quando traduco testi tecnici dall'inglese, è la tendenza di questa lingua ad utilizzare un'interminabile quantità di oggetti tra il soggetto e il verbo; sarebbe impensabile realizzare una traduzione in italiano che si comporti allo stesso modo. Basti vedere un esempio, peraltro molto breve, tratto dal testo: *The promising role of curcumin-based compounds in diagnostic imaging is highlighted*. Immaginiamo una traduzione italiana (anche piuttosto letterale) che segua la stessa struttura, e otterremmo: *Il ruolo promettente dei composti basati sulla curcumina nella diagnostica per immagini è evidenziato*. Non è assolutamente scorrevole o leggibile, e la mia traduzione ne è stata piuttosto: *Nella diagnostica per immagini viene evidenziato il ruolo promettente dei composti a base di curcumina*. Mi trovo assolutamente d'accordo Gualdo quando afferma: «Giungete presto al verbo. Le informazioni contenute tra soggetto e verbo sono le prime ad essere dimenticate. Di conseguenza, mettete il verbo subito dopo il soggetto» (2011: 310). Questa frase che ho utilizzato come esempio complica ulteriormente le cose, in quanto ho preferito una costruzione attiva a discapito di una passiva utilizzata dall'inglese (e come accennato in precedenti capitoli, l'uso della costruzione passiva è preferibile nel linguaggio medico), ma le sfide traduttive comportano anche questo (una celebre e ricorrente frase dei docenti della triennale di fronte agli innumerevoli dubbi linguistici è sempre stata: "Life is made of choices"). Anche la nominalizzazione affrontata precedentemente si ritiene abbia subito influenza dall'inglese.

È aperto il dibattito tra coloro che si schierano contro l'utilizzo della terminologia inglese e coloro che ne sono favorevoli. Io penso di trovarmi in una via di mezzo: mi trovo d'accordo con l'affermazione di Scarpa che sostiene che «la preferenza per l'anglicismo è il più delle volte motivata dalla fretta e dalla comodità di chi traduce, spesso qualcuno che si è improvvisato traduttore e non lo fa per professione, o dalla supponenza o pigrizia di chi dovrebbe invece chiedersi se il suo messaggio sia o no comprensibile a tutti» (2014: 241). In quanto linguista e traduttrice sono apertamente favorevole allo sviluppo continuativo delle diversità culturali e linguistiche. Ritengo che l'unicità e la particolarità di ogni elemento in natura sia da preservare e proteggere, e allo stesso modo il bagaglio culturale e linguistico che ogni popolo nei secoli costruisce più o meno inconsapevolmente, sia quanto di più arricchente esista per la mente umana, in quanto favorisce scambi culturali e mentali che, come ben noto, aumentano l'attività neuronale e

quindi le sinapsi. Sono altrettanto apertamente contraria all'unificazione e all'appiattimento senz'anima di strutture che alla base sono profondamente diverse, come a volersi semplificare sempre la vita, e quindi ridurre lo scambio sinaptico che avviene tra i neuroni. Tuttavia, il mondo è una continua e inarrestabile evoluzione, ed è giusto che tale processo non si fermi mai, altrimenti l'umanità non avrebbe mai fatto passi avanti e il Medioevo probabilmente sarebbe ancora parte della nostra contemporaneità.

Per concludere, ritengo inappropriato l'utilizzo di traduzioni inglesi nell'italiano quando questi sono esistenti, certificati e validi, ma non ritengo opportuna la ferma posizione conservatrice di alcuni studiosi o traduttori che rifiutano del tutto gli anglicismi sforzandosi di trovare termini laddove non esistono, o addirittura inventandone altri che paiono pure pessimi.

BIBLIOGRAFIA

- Beccaria, G. L. (2000). *I linguaggi settoriali in Italia*, Milano, Bompiani.
- Cortelazzo, M. (1994). *Lingue speciali: La dimensione verticale*, Padova, Unipress.
- Cutting, J. (2007). *Pragmatics and Discourse*, London and New York, Routledge.
- D'Elios, J. P., Lippi, D. (2012). *I medici e le parole* [online], Firenze. Disponibile su <http://hdl.handle.net/2158/781053> [Data di accesso: 09/05/2021]
- Gotti, M. (1991). *I linguaggi specialistici*, Firenze, La nuova Italia.
- Grice, P. (1975). Logic and conversation, in Cole et al. (eds.). *Syntax and semantics 3: Speech acts*, New York, Academic Press, pp. 41–58
- Gualdo, R. e Telve, S. (2011). *Linguaggi specialistici dell'italiano*, Roma, Carocci.
- Magris, M. (1992). La traduzione del linguaggio medico: Analisi contrastiva di testi in lingua italiana, inglese e tedesca, in *Traduzione, società e cultura*, 2, Trieste, EUT.
- Ross, D. (2004). Profili morfologici della lingua medica: Contrasti in ambito germanico-romanzo, in *International Journal of Translation*, pp. 108-128, Trieste, EUT.
- Sabatini F. (1990), Analisi del linguaggio giuridico. Il testo normativo in una tipologia generale dei testi, pagg. 294-296, in M. D'Antonio (cur.), *Corso di studi superiori legislativi (1988-1989)*, Padova, Cedam.
- Saussure, F. (1922). *Cours de linguistique générale*, Paris, edition Payot.
- Scarpa, F. (2014). L'influsso dell'inglese sulle lingue speciali dell'italiano, in *International Journal of Translation* n. 16, pp. 225-243, Trieste, EUT.
- Serianni, L. (2004). *Italiani scritti*, Bologna, Il Mulino.
- Sobrero, A. A., Miglietta, A. (2006). *Introduzione alla linguistica italiana*, Bari, Laterza.
- Werlich, E. (1976). *A text grammar of English*, Heidelberg, Quelle & Meyer edition.

SITOGRAFIA

| | |
|---------------------------|---|
| Abcsalute.it | http://www.abcsalute.it/dizionario-medico |
| ADI | https://www.alzint.org/ |
| BASE | https://www.base-search.net/ |
| Google Scholar | https://scholar.google.com/ |
| ISS | https://www.epicentro.iss.it/ |
| MDPI | https://www.mdpi.com/ |
| NCBI | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ |
| Nuovo dizionario De Mauro | https://dizionario.internazionale.it/ |
| Oaister | https://www.oclc.org/en/oaister.html |
| Pubmed | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ |
| Treccani | https://www.treccani.it/vocabolario/ |

RINGRAZIAMENTI

Sì, non ci crederete ma sono arrivata anche a questa sezione. O forse ero io quella a crederci meno, perché il sostegno di tutte le persone che menzionerò qui non mi è mai mancato, poiché hanno sempre creduto in me.

Dunque... questa parte è forse la più difficile per me, pertanto comincerò ringraziando le parti attive di tale percorso e di tale tesi, che insieme a me hanno contribuito sia alla mia formazione professionale, sia alla stesura della stessa. Per quanto perennemente stanca da viaggi interminabili in treno ogni giorno nella tratta, spesso miracolata, Valmadonna-Alessandria, Alessandria-Genova p.zza Principe, nonostante allerte meteo genovesi con cadenza fissa e conseguenti lezioni annullate, spostate o ritardate, scadenze imminenti a volte inconciliabili con le mie vicissitudini personali, problematiche burocratiche, corse in ogni sede (ormai conosco via Balbi e i suoi luoghi meglio di casa mia, e ho percorso più km per raggiungere le sedi varie in questi 5 anni che in tutta la mia vita fin ora!), e infine, una pandemia mondiale (!!!), grata del percorso ringrazio la mia relattrice, prof.ssa Visconti e la mia correlatrice, prof.ssa Baicchi. Entrambi i vostri corsi sono stati un percorso che non vedevo l'ora di intraprendere. Sono valse singolarmente tutti i cavilli appena menzionati facenti parte del mondo universitario. Mi sento privilegiata per aver potuto frequentare l'università, che tanto mi pareva cosa irraggiungibile per questioni economiche, di tempo, di conciliazione familiare. Entrare in questo mondo è stata una soddisfazione personale enorme, e un percorso che ricorderò tra i più importanti e soddisfacenti della mia intera esistenza. Grazie prof.ssa Visconti, per aver trasmesso con passione i suoi insegnamenti durante il corso di Linguistica italiana, e per avermi fatto sentire un pochino meno una "grammar-nazi"³¹! Grazie prof.ssa Baicchi, per le piacevoli lezioni del corso di Traduzione Inglese I, sballottate in varie aule, un po' in De Andrè, un po' ai piani alti della nostra sede principale, in cui ci siamo fatte anche risate per questioni logistiche, microfoni non funzionanti, file che non si aprivano, proiettori che non proiettavano mai! Ma soprattutto per le piacevoli lezioni attive in cui si cercavano all'unisono le soluzioni migliori a traduzioni di vario genere. Anche lei si è sempre mostrata disponibile e gentile, ed è stato un piacere scoprire di essere persino compaesane nonostante l'incontro in una città completamente diversa, di una regione anch'essa diversa. Vi ringrazio per esservi dimostrate persone molto umane e comprensive, sempre tempestive nel rispondere ad esigenze varie e ad approfondire argomenti e domande.

Ringrazio i miei compagni e compagne di questo percorso, siete troppi per potervi nominare tutti, perché siamo stati un sostegno reciproco quando a volte non era possibile partecipare alle lezioni. Grazie per le mille registrazioni che avete fatto per me quando i treni erano in sciopero, in ritardo, con coincidenze perse, o quando semplicemente non potevo esserci perché mio figlio aveva la precedenza per un qualsiasi motivo scolastico o medico, grazie per gli appunti passati, i libri prestati (e i soldi risparmiati!), il supporto morale anche al di là dell'ambito universitario.

Ringrazio mia mamma, che nonostante le mille e infinite incomprensioni che durano da tutta una vita e sempre dureranno, mi ha permesso di percorrere questo percorso universitario nonostante la mia decisione di invertire le fasi della vita che normalmente si trovano nell'ordine "prima la laurea - poi un figlio"; grazie anche a mia zia Caterina (che da poco ha raggiunto i 95 anni); insieme mi avete permesso fisicamente di avere accesso all'università e seguirla dall'inizio alla fine, tanto per la triennale quanto per la magistrale.

Grazie ai miei più cari amici che non sono mai mancati in questo percorso e hanno sentito dall'inizio alla fine le mie lamentele in fatto di esami assurdi, docenti assurdi (oops!), sfoghi, pianti, nevrasmenie varie. Siete "pochi ma buoni" e ci siete da sempre, e meritate un ringraziamento personale. Per non fare torti a nessuno vi menzionerò in ordine alfabetico.

*And if I should ever go away
Well, then close your eyes and try
To feel the way we do today
And then if you can remember
Keep smiling, keep shining
Knowing you can always count on me, for sure
That's what friends are for
For good times and bad times
I'll be on your side forever more
That's what friends are for*

Dionne Warwick, Stevie Wonder, Elton John – That's what friends are for

³¹ Così oggi chiamano coloro che sentono il bisogno irrefrenabile di correggere errori linguistici di qualunque tipo!



Alessandro (in arte, Otis), dopo una conoscenza fin dalle elementari, oggi siamo ancora qui, seppur non sentendoci spesso. Hai assistito ad ogni passaggio della mia vita fin da piccola e con te condivido il periodo migliore della mia turbolentissima adolescenza. Otis&CJ e i “loro” video resteranno sempre un alter-ego vivo in noi.

Fly
Open up the part of you that wants to hide away
You can shine
Forget about the reasons why you can't in life
And start to try
Cause it's your time
Time to fly

Hilary Duff - Fly



Alessandro... bè... che dire... Jeeeeeeee! Ci siamo conosciuti che avevamo 13/14 anni... siamo stati i primi “fidanzatini” a 16, ci siamo lasciati dopo 3 anni e persi per circa altri 7. Dal 2016 abbiamo trasformato completamente il nostro strano rapporto in ciò che era sempre stato destinato ad essere: un’amicizia profonda, consolidata, fatta di sincerità, rispetto, consapevolezza, legame profondo; da sempre evolviamo all’unisono. Amici inseparabili da allora, condividiamo tutto, nel bene e nel male. Grazie per esserci sempre, per preoccuparti sempre per me e per il sostegno che mi hai sempre dato in ogni ambito. Nonostante la distanza che ci separa, non mancano mai e non sono mancate occasioni per vedersi e non perderci mai di vista. Sei il fratello che non ho mai avuto. NOOT NOOT!

The sea, it swells like a sore head
And the night, it is aching [...]
On rainy days we go swimming out
On rainy days swimming in the sound [...]
Let's see colors that have never been seen
Let's go to places no one else has been [...]
We need the rain to wash away our bad luck

U2 - Electrical storm



Daniele, per tutte le volte che mi sei stato di supporto, nel bene e soprattutto nel male, che mi hai aiutato e sostenuto, sei e sei sempre stato la mia spalla fondamentale. Arrivi sempre dove non arrivo io e ti devo molto più di quanto immagini e di quanto potrei mai ricambiare. Grazie per ogni cosa che in silenzio fai e che in pochi notano, e per ogni aiuto tecnico nella stesura tesi e preparazione esami. Non riuscirei a ringraziarti abbastanza a parole, e in quanto poco brava in questo lascio direttamente alla canzone la capacità di farlo per me.

Every minute gets easier
The more you talk to me
You rationalize my darkest thoughts
Yeah, you set them free
Came to you with a broken faith
Gave me more than a hand to hold
Caught before I hit the ground [...]
Would you take the wheel
If I lose control?
If I'm lying here
Will you take me home?

Jess Glynne – Take me home



Dario, quante ne abbiamo passate in questi anni strambi. Tra un dramma e l’altro, tra un successo e un insuccesso, tra silenziose comprensioni e reciproci conforti. ¡Míranos ahora!

J'ai vu sur ma route plein de paysages
Avec des mots je peins des images
Aujourd'hui je plane dans les nuages
Et je laisse la vie m'emporter
Je laisse ma plume me porter

*C'est pas si facile de tourner la page
J'entends cette vague qui m'appelle
Pour pardonner les mots muets
Libre comme une mouette
J'accompagne les solitaires, au large
Dans un océan de rage
Sous le beau temps ou l'orage
Je dépose mon ombre, et je nage.*

Zaho – Tourner la page

 **Debora** e la nostra associazione a delinquere. Sei l'amica più stramba che abbia mai avuto. Siamo profondamente diverse, anche su questioni importanti. Se ci fermassimo a discutere su ogni minima cosa sulla quale non siamo d'accordo passeremmo più tempo a spedirci a quel paese che a goderci il tempo spensierato insieme. Nonostante tutto questo, ci siamo sempre state nonostante le difficoltà e le diversità personali, una spalla l'una per l'altra e un supporto con i nostri figli, nei nostri infiniti momenti paranoici passati, presenti e futuri, tra pianti, fisime, traumi apparentemente insuperabili, vissuti simili, dubbi genitoriali, risate a non finire, balli e canti senza tempo.

*Whatever it takes
'Cause I love the adrenaline in my veins
I do whatever it takes
'Cause I love how it feels when I break the chains
Whatever it takes
Yeah, take me to the top I'm ready for
Whatever it takes
'Cause I love the adrenaline in my veins
I do what it takes*

Imagine Dragons – Whatever it takes

 Ultimo, ma più importante di tutti, mio figlio **Mattia**. Non serve che elenchi tutte le tue qualità di piccolo grande uomo quale sei e stai diventando. Mi limiterò a dire solo che questa tesi è tutta per te, così come il percorso universitario intrapreso, nel tentativo di darti in futuro la migliore sicurezza possibile. Ho tanto desiderato terminare la mia carriera universitaria, ma il fatto di averla percorsa quando già tu eri presente è stato un inusuale e bellissimo percorso; sapere che stavo facendo qualcosa di importante per noi due, per te soprattutto, mi ha motivato ogni giorno, anche nei momenti peggiori. Mi hai motivato in ogni scelta difficile, e ad andare avanti sempre. Sei un essere meraviglioso, gentile, premuroso. Non hai mai mancato di farmi sentire la tua solidarietà, vicinanza e vivacità in tutti i miei momenti “persi” dietro allo studio. Ti voglio un bene immenso, ora e per sempre. 7 bacini infiniti da Mamma e la nostra canzone.

*Through the darkness and good times
I knew I'd make it through
And the world thought I had it all
But I was waiting for you
Hush, now
I see a light in the sky
Oh, it's almost blinding me
I can't believe
I've been touched by an angel with love
Let the rain come down and wash away my tears
Let it fill my soul and drown my fears
Let it shatter the walls for a new sun...
A new day has come
A new day has ... come
Where it was dark now there's light
Where there was pain now there's joy
Where there was weakness, I found my strength
All in the eyes of a boy*

Celine Dion – A new day has come

Ringrazio Valentina, con la quale mi sono sempre mantenuta in contatto tramite memes e rebus impossibili in mille lingue diverse, da buone linguiste nerd quali siamo (:D). Toi seulement peux comprendre ce qu'on a vécu dans cette université! Cuantas risas nos hemos hecho aunque en diferentes períodos de frecuentación de our strange but wonderful world called UniGe. Porque somos chicas pero no italianas (bueno, ¡al buen entendedor pocas palabras bastan!). Gracias profesor Carmelo Valero Planas, porque usted solamente me hizo amar su lengua durante todos estos años universitarios, aunque sin su presencia física. Con usted empecé y con usted sigo teniendo gana de vivir su cultura, su lengua, su casa, su espíritu. ¡Honrada de conocerle! Un piccolo ringraziamento va anche al nostro carlino puzzone Chester che durante tutti i miei studi ha sempre cercato modi per venire in braccio e avere un po' di compagnia, senza capire il perché tenessi più in mano i libri e il computer che lui. Sempre paziente e immerso nel tuo strano mondo, senza di te le nostre giornate sarebbero un po' meno piene di allegria. Ringrazio Genova, la mia paterna e seconda città natale con tutti i suoi pro e contro. Passare le pause lezioni (o studiare) seduti di fronte al *mare*, ascoltando *gabbiani* e *onde* e respirando profumo di mare, ha completato positivamente il quadro universitario dei ricordi che mi porto dietro. Infine, ringrazio tutti coloro che negli anni mi hanno fortificato e reso quella che sono. Thanks for making me a fighter!

In the end... This thesis, I dedicate it to myself. I always kept going on, even though swimming into whirlpools and vortexes.

I tried so hard and got so far

Linkin Park – In the end

