# RENDICONTO DELL'ACCADEMIA DELLE SCIENZE FISICHE E MATEMATICHE

SERIE IV - VOL. LXXXVIII - ANNO CLX

(2021)



**GIANNINI EDITORE** 

La pubblicazione è stata resa possibile grazie ai contributi

- della Regione Campania



(Progetto finanziato con la L.R. n. 7/2003, contributi per la promozione culturale anno 2021)

- dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II"



- del Ministero per i Beni Culturali



Si ringrazia l'Associazione "Amici della Società Nazionale di Scienze Lettere e Arti in Napoli" per la collaborazione e il supporto.

N. 88 - Dicembre 2021

ISSN 0370-3568

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere tradotta, riprodotta, copiata o trasmessa senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascuna pubblicazione. Le riproduzioni ad uso differente da quello personale potranno avvenire, per un numero di pagine non superiore al 15% per pubblicazione, solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, via delle Erbe, n. 2, 20121 Milano, telefax 02 809506, e-mail segreteria@aidro.org

Direttore responsabile: Carlo Sbordone Volume a cura di Marco Napolitano

© 2022 by Accademia delle Scienze Fisiche e Matematiche Tutti i diritti sono riservati

Prima edizione italiana

Finito di stampare in Italia nel mese di luglio 2022 da Officine Grafiche Francesco Giannini & figli S.p.A. - Napoli

Autorizzazione del Tribunale di Napoli n. 780 del 14/08/1954

ISBN 978-88-6906-228-5

## Indice

PARTE A – Scienze Naturali	5
A. Di Donato, E. Notomista – I peptidi antimicrobici criptici: componenti poco	_
conosciuti del sistema immunitario innato	7
M. De Martino - Unrevealing the non-coding RNA role in human disease: the	
HMGA1-pseudogene paradigm	29
M. Cioffi – Immune modulation and cancer stem cell therapeutic inhibition of	
pancreatic cancer	41
G. Geraci – La pandemia da SARS-Covid-2. Un meccanismo dell'evoluzione?	55
M. Munafò – Consumo di suolo, dinamiche territoriali e servizi ecosistemici	67
PARTE B – Scienze Matematiche	77
A. Avantaggiati, P. Loreti – Logarithmic Sobolev Inequality for functions	
concentrated in a ball	79
L. D'Onofrio, C. Sbordone, R. Schiattarella – <i>On the equation</i> div <u>u</u> =f <i>in the plane</i>	85
M. Colombo, S. Haffter - Breaking slightly the scaling of the nonlinear defocusing	
wave equation	91
L. Carbone, G. Esposito, L. Dell'Aglio – Renato Caccioppoli e il libro mai scritto	
(ma ritrovato)	103
PARTE C – Vita dell'Accademia	119
Nota del Segretario M. Napolitano	121
APPENDICI	127
N. Scafetta, R. Di Cristo, Raffaele Viola, A. Mazzarella – L'Osservatorio Meteorologico	129
di San Marcellino Napoli Centro: i dati dell'anno 2020 – Errata corrige	
N. Scafetta, R. Di Cristo, Raffaele Viola, A. Mazzarella - L'Osservatorio	131
Meteorologico di San Marcellino Napoli Centro: i dati dell'anno 2021	
ISTRUZIONI E MODELLO	181

### PARTE A

Scienze Naturali

## I peptidi antimicrobici criptici: componenti poco conosciuti del sistema immunitario innato

Nota del socio Alberto Di Donato<sup>1</sup> e di Eugenio Notomista<sup>2</sup> (Adunanza del 16 aprile 2021)

Keywords: antimicrobial peptide, Host Defense Peptide, cryptide, cryptic peptide.

**Abstract** - Antimicrobial Peptides (AMPs), also known as Host Defense Peptides (HDPs) are essential components of the innate immune system. AMP are generally considered the first line of defense against microbial invasions being constitutively and/or inducibly expressed in response to pathogens. Cationic AMP (CAMPs) are a subset of AMPs characterized by a common amino acid composition, which is at the basis of their peculiar mechanism of action: being unusually rich in cationic and hydrophobic residues, CAMPs adsorb quite selectively at the surface of bacterial membranes, assume an amphipathic structure which in turn allows their insertion into the membrane. Eventually, the alteration of membrane structure, stability and functions caused by CAMPs results in growth arrest, and, often, death by lysis of bacterial cells.

Very interestingly several proteins contain regions with a composition similar to that of CAMPs. When cleaved by the action of host and/or bacterial proteases these proteins release peptides whose properties are indistinguishable from those of conventional CAMPs. The existence of such CAMPs, called "cryptic" because they are hidden in proteins non necessarily involved in immune defense, suggests that the panel of CAMPs present in higher eukaryotes could be much wider than previously suspected. This review describes some of the most interesting cryptic CAMPs identified so far.

**Riassunto** – I peptidi antimicrobici (AMP), noti anche come peptidi di difesa dell'ospite (HDP), sono componenti essenziali del sistema immunitario innato. Gli AMP sono considerati la prima linea di difesa contro le invasioni microbiche e sono prodotti in maniera costitutiva o inducibile in risposta ai patogeni. Gli AMP cationici (CAMP) sono

<sup>1</sup> Accademia di Scienze Fisiche e Matematiche della Società Nazionale di Scienze, Lettere e Arti in Napoli, via Mezzocannone 8, 80134 Napoli.

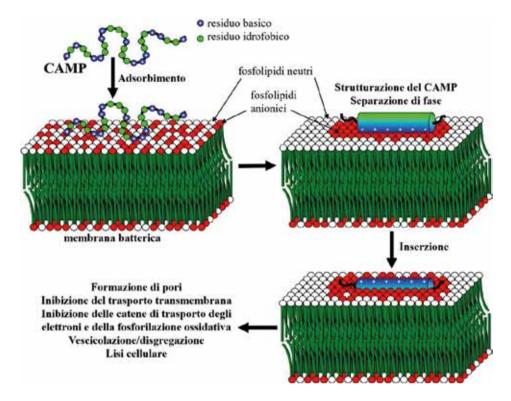
<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Dipartimento di Biologia, Università Federico II di Napoli, Complesso Universitario di Monte S. Angelo, via Cinthia, 80126 Napoli.

un sottoinsieme di AMP caratterizzati da una composizione amminoacidica che è alla base del loro peculiare meccanismo d'azione: essendo insolitamente ricchi di residui cationici e idrofobici, i CAMP si legano in modo abbastanza selettivo alla superficie delle membrane dei batteri e assumono una struttura anfipatica che ne consente l'inserimento nella membrana. L'alterazione della struttura, della stabilità e delle funzioni della membrana causate dai CAMP determinano l'arresto della crescita e spesso la morte per lisi delle cellule batteriche.

È interessante notare che molte proteine contengono regioni con una composizione simile a quella dei CAMP. Quando vengono idrolizzate dall'azione di proteasi possono rilasciare peptidi le cui proprietà sono indistinguibili da quelle dei CAMP convenzionali. L'esistenza di tali CAMP, chiamati "criptici" perché nascosti in proteine non necessariamente coinvolte nella difesa immunitaria, suggerisce che lo spettro di CAMP presenti negli eucarioti superiori possa essere molto più ampio di quanto precedentemente sospettato. Questa nota descrive alcuni fra i più interessati CAMP criptici finora identificati.

#### 1 - INTRODUZIONE

I peptidi antimicrobici (AMP) sono una famiglia di peptidi bioattivi molto eterogenei in lunghezza, struttura e meccanismo d'azione ma accomunati dal fatto di possedere attività antimicrobica ad ampio spettro (Haney et al., 2017; Mansour et al., 2014). Gli AMP cationici (CAMP) sono un gruppo meglio definito di AMP con composizione amminoacidica simile, caratterizzata da un'insolita abbondanza di residui cationici e idrofobici che è alla base del loro peculiare meccanismo d'azione (Haney et al., 2017; Mansour et al., 2014). I CAMP si legano in modo selettivo sulla superficie delle membrane batteriche, che sono ricche di fosfolipidi anionici come fosfatidilglicerolo e cardiolipina, (Epand e Epand, 2009; Teixeira et al., 2012), si strutturano assumendo una conformazione anfipatica e si inseriscono nel foglietto esterno della membrana (Fig. 1). In tal modo i CAMP provocano una serie di alterazioni chimico-fisiche della membrana batterica quali variazioni della fluidità, dello spessore e della topologia ed inoltre provocano il raggruppamento dei lipidi carichi negativamente, un fenomeno noto come "separazione di fase" (Epand et al., 2010; Epand e Epand, 2009; Teixeira et al., 2012). Dopo il loro inserimento nella membrana i CAMP possono indurre la formazione di pori o anche rimuoverne i fosfolipidi (Fig. 1) (Teixeira et al., 2012). L'alterazione della struttura e delle funzioni della membrana causano l'arresto della crescita, e la morte per lisi della cellula batterica.



**Figura 1** Meccanismo d'azione dei CAMP. I CAMP, solitamente, sono destrutturati in acqua ma assumono una struttura definita ed anfipatica quando interagiscono con le membrane batteriche che sono ricche di fosfolipidi a carica negativa. Le membrane delle cellule eucariotiche sono resistenti ai CAMP non solo perché nel foglietto rivolto all'esterno non sono presenti fosfolipidi acidi ma anche perché il colesterolo inibisce la fase di inserzione.

Alcuni CAMP possono attraversare la membrana ed entrare nella cellula batterica interagendo con bersagli intracellulari (Marcos e Gandia, 2009; Nguyen *et al.*, 2011). Un esempio è dato dalla buforina II che si lega agli acidi nucleici con una affinità maggiore di quella per le membrane riuscendo così a bloccare la duplicazione del DNA e la trascrizione (Nicolas, 2009).

In aggiunta all'attività antimicrobica diretta, molti CAMP hanno la capacità di modulare le difese naturali dell'ospite agendo come molecole segnale (de la Fuente-Nunez *et al.*, 2017; Hancock *et al.*, 2016; Haney *et al.*, 2017; Mansour *et al.*, 2014). Ad esempio, LL-37, HNP-1, HNP-2, hBD-1 e hBD-2, alcuni dei principali CAMP presenti nell'uomo, una volta rilasciati in risposta ad una infezione, reclutano i leucociti nel sito di infezione, inducono la produzione di specie reattive dell'ossigeno e favoriscono la fagocitosi facilitando così la risoluzione dell'infezione (Diamond *et al.*, 2009; Hemshekhar *et al.*, 2016; Wang,

2014).

Allo stesso tempo i CAMP hanno effetti antinfiammatori. Le endotossine microbiche, come i lipopolisaccaridi (LPS) dei batteri Gram negativi e gli acidi lipoteicoici (LTA) dei batteri Gram positivi, interagiscono con i *pattern recognition receptors* dell'ospite (PRR) causando la secrezione di molecole effettrici (ad esempio IL-8, IL-1β, IL-6 e TNF-α) che a loro volta stimolano la risposta immunitaria (Martin *et al.*, 2015; Morrison e Ryan, 1987). Una stimolazione eccessiva o troppo prolungata, tuttavia, può determinare danni ai tessuti, l'insorgenza di un'infiammazione cronica o, nel peggiore dei casi, una reazione sistemica nota come shock settico che può causare la morte improvvisa (Martin *et al.*, 2015; Morrison e Ryan, 1987). Molti CAMP legano le endotossine, impedendo così la loro interazione con i PRR e la sovrastimolazione del sistema immunitario (Martin *et al.*, 2015). I CAMP sono anche coinvolti nella rimarginazione delle ferite e nella modulazione dell'angiogenesi (Brunetti *et al.*, 2016; Cappiello *et al.*, 2016; Mangoni *et al.*, 2016; Wang e Colgan, 2017).

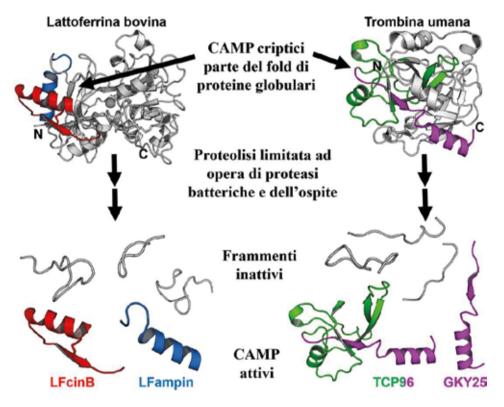
A causa di questo complesso spettro di attività biologiche, diversi autori hanno proposto la loro definizione come "peptidi di difesa dell'ospite" (host defence peptides, HDP) per evidenziare la complessità del loro ruolo fisiologico. Ovviamente, HDP è una definizione molto generale che comprende non solo i CAMP ma qualsiasi tipo di peptide antimicrobico e include anche peptidi con scarsa o nessuna capacità antibatterica diretta come certi peptidi che inducono la disaggregazione dei biofilm batterici senza uccidere le cellule batteriche (de la Fuente-Nunez *et al.*, 2014; de la Fuente-Nunez *et al.*, 2016; Haney *et al.*, 2015; Mansour *et al.*, 2015).

#### 2 - I CAMP "CRIPTICI"

Poiché il bersaglio principale dei CAMP è la membrana batterica, i batteri, generalmente, non riescono ad acquisire facilmente resistenza ai CAMP come avviene invece per gli antibiotici. In via puramente speculativa l'acquisizione della resistenza ai CAMP potrebbe avvenire attraverso la modifica della composizione della membrana; tuttavia tale cambiamento non solo richiederebbe numerose mutazioni, ma sarebbe dannoso per le stesse cellule batteriche in quanto potrebbe compromettere funzioni metaboliche essenziali delle membrane quali la catena di trasporto degli elettroni, la sintesi di ATP e il trasporto dei metaboliti.

Alcuni batteri hanno acquisito resistenza ai CAMP producendo proteasi specifiche come le OmpT degli enterobatteri (Haiko *et al.*, 2009), le proteasi di *Staphylococcus* ssp. (Pietrocola *et al.*, 2017) e l'elastasi di *P. aeruginosa* (Kharazmi, 1991; Suleman, 2016). In risposta, gli eucarioti multicellulari hanno sviluppato "una contromossa sorprendente" che è quella dell'inserimento di sequenze simili a quelle dei CAMP in proteine spesso apparentemente non

coinvolte nella difesa. Queste sequenze "criptiche" di solito fanno parte del folding della proteina e possono essere rilasciate mediante proteolisi parziale operata da proteasi batteriche o dell'ospite (Fig. 2) (McKown *et al.*, 2014; Pane *et al.*, 2017; Papareddy *et al.*, 2010a; Zanfardino *et al.*, 2010). Pertanto, un ceppo batterico che secerne proteasi per proteggersi dai CAMP contribuirebbe alla propria eliminazione causando il rilascio di questi CAMP "criptici" dai loro precursori.



**Figura 2** Meccanismo di rilascio dei CAMP criptici. I CAMP criptici sono spesso alle estremità N- o C-terminale delle proteine ma possono trovarsi in altre posizioni, inoltre, due o più CAMP possono essere presenti nella stessa proteina. In figura sono mostrati il dominio N-terminale della lattoferrina bovina, da cui si generano i CAMP LFcinB (all'N-terminale) e LFampin (interno), e la trombina umana dalla cui estremità C-terminale hanno origine vari CAMP tra cui TCP96 e GKY25.

La produzione di peptidi bioattivi mediante proteolisi limitata di proteine più grandi è una strategia generale e ben nota negli eucarioti superiori (Autelitano *et al.*, 2006; Ng e Ilag, 2006; Pimenta e Lebrun, 2007; Samir e Link, 2011). Per descrivere tali peptidi è stato anche coniato il termine "criptide" (Autelitano *et al.*, 2006; Pimenta e Lebrun, 2007). Ai criptidi è stata attribuita una varietà

sorprendentemente ampia di attività biologiche come, ad esempio, funzioni ormonali, di difesa dell'ospite, regolazione della pressione sanguigna, neuroprotezione, regolazione dell'attività di proteasi, funzione analgesica, regolazione dell'angiogenesi e così via (Autelitano *et al.*, 2006; Ng e Ilag, 2006; Pimenta e Lebrun, 2007; Samir e Link, 2011). Quindi, sulla base della definizione data più sopra, i CAMP criptici sono un sottoinsieme di criptidi che condividono una composizione amminoacidica simile e una serie comune di attività biologiche, tra cui l'attività microbicida diretta e funzioni immunomodulanti. Nel corso degli anni il numero di CAMP criptici descritti in letteratura è costantemente aumentato anche grazie allo sviluppo di metodologie bioinformatiche per la loro identificazione *in silico* (Pane *et al.*, 2017) che hanno trasformato un processo di identificazione essenzialmente casuale in una ricerca efficiente e sistematica. I paragrafi seguenti descrivono alcuni dei CAMP criptici meglio caratterizzati con particolare attenzione alle loro attività biologiche.

#### 3 - I CAMP CRIPTICI DERIVATI DALLA LATTOFERRINA

La lattoferrina (LF) è una glicoproteina dotata di una complessa varietà di attività biologiche (Legrand, 2016; Legrand e Mazurier, 2010). È particolarmente abbondante nel latte ma è presente in quasi tutte le secrezioni esocrine, tra cui saliva, lacrime, liquido seminale e sulla superficie degli epiteli della mucosa gastrointestinale, nasale e bronchiale. Inoltre, è abbondante nei granuli dei neutrofili e viene rilasciata in conseguenza della loro attivazione (Ganz e Lehrer, 1997). La LF possiede due domini, ciascuno contenente un sito ad alta affinità per il ferro. Sequestrando il ferro libero, un nutriente essenziale per i batteri, la LF crea un ambiente sfavorevole per la crescita microbica. Inoltre, la LF ha attività antibiofilm, antimicotica, antivirale, antiparassitaria, antiossidante, antinfiammatoria e immunomodulante (Legrand, 2016; Legrand e Mazurier, 2010). In aggiunta a tutte queste attività la LF è anche una fonte di criptidi con attività antibatterica (Bruni et al., 2016; Sinha et al., 2013), antifungina (Fernandes e Carter, 2017), antivirale (Scala et al., 2017), antitumorale (Yin et al., 2013) e antipertensiva (Garcia-Tejedor et al., 2017).

La lattoferricina bovina (Fig. 2), nota semplicemente come lattoferricina B (LFcinB), è un peptide lungo 25 residui (corrispondenti ai residui 17-41 della proteina) rilasciato ad opera della pepsina sia *in vitro* (Bellamy *et al.*, 1992) che *in vivo* (Kuwata *et al.*, 1998). La LFcinB ha un'attività antibatterica ad ampio spettro persino superiore a quella della stessa LF (Bellamy *et al.*, 1992). La LFcinB, che ha una composizione amminoacidica molto simile a quella di altri CAMP, si lega alle membrane batteriche inducendo alterazioni come aumento della permeabilità e depolarizzazione (Liu *et al.*, 2011; Ulvatne *et al.*, 2001). Inoltre, la LFcinB interagisce anche con bersagli intracellulari come la fosfoenolpiruvato carbossilasi, interferendo così con il metabolismo del piruvato

(Tu et al., 2011), e il cosiddetto sistema a due componenti che protegge l'integrità delle membrane cellulari batteriche (Ho et al., 2012). Oltre alla sua attività antibatterica ad ampio spettro, la LFcinB ha anche attività antifungina, antivirale e antiparassitaria (Bellamy et al., 1993; Gifford et al., 2005; Ikeda et al., 2000; Jenssen, 2005; Leon-Sicairos et al., 2006; Omata et al., 2001; van der Kraan et al., 2005).

La struttura della lattoferricina umana, nota come lattoferricina H (LFcinH), è più complessa di quella della LFcinB. La LFcinH è composta da due peptidi, corrispondenti alle regioni 1-11 e 12-47 della LF umana, collegati da un disolfuro. Il frammento 12-47 corrisponde alla LFcinB ma include un residuo di cisteina, Cys46, legato alla Cys10 nel frammento 1-11. Quest'ultimo, noto come hLF(1-11), possiede a sua volta attività antimicrobica ad ampio spettro (Gram negativi, Gram positivi, funghi e lieviti) (Brouwer *et al.*, 2011). hLF(1-11) è stato oggetto di quattro studi clinici nell'uomo (Brouwer *et al.*, 2011) nel corso dei quali ha mostrato una tossicità molto bassa e un'elevata tollerabilità (Velden *et al.*, 2009).

La lattoferrampina bovina (LFampin) è un secondo criptide antimicrobico derivato dalla LF bovina (Bruni *et al.*, 2016; Sinha *et al.*, 2013)(Fig. 2). È prodotta in due forme corrispondenti alle regioni 268-284 e 265-284 della LF bovina.

I criptidi derivati dalla LF possiedono una varietà di funzioni immunomodulatorie. LFcinB, LFcinH e LFampin neutralizzano le endotossine batteriche quali LPS e LTA (Brandenburg et al., 2001; Ghosh et al., 2014; Japelj et al., 2005; Martin et al., 2015; Mattsby-Baltzer et al., 1996; Miyazawa et al., 1991; Zhang et al., 1999). Gli effetti antinfiammatori possono essere mediati anche da altri meccanismi, ad esempio, sia LFcinB che LFcinH inibiscono l'attivazione del complemento (Samuelsen et al., 2004) mentre la LFcinB induce l'espressione di citochine protettive come IL-4 e IL-10 (Yan et al., 2013). D'altra parte, la LFcinB stimola il rilascio di IL-8 (Shinoda et al., 1996) e l'attività fagocitica dei neutrofili umani (Miyauchi et al., 1998). Questo suggerisce che i criptidi derivati dalla LF possono anche funzionare come attivatori del sistema immunitario.

#### 4 - I CAMP CRIPTICI DERIVATI DALLA TROMBINA

Il ruolo della trombina nel processo di coagulazione è ben noto, tuttavia, di recente è stato dimostrato che la trombina ha un dominio antimicrobico al Cterminale ed è direttamente coinvolta nella difesa dell'ospite come fonte di criptidi (Papareddy *et al.*, 2010a). L'incubazione della trombina umana con l'elastasi secreta dai neutrofili genera frammenti con attività antimicrobica (Papareddy *et al.*, 2010a). Analizzando un numero molto elevato di piccoli peptidi sintetici sovrapposti, è stata identificata una regione antimicrobica al Cterminale della trombina. Uno di questi peptidi, chiamato GKY25 dalla sua sequenza (Fig. 2), ha mostrato un'attività antibatterica ad ampio spettro con

concentrazioni inibitorie minime (minimum inhibitory concentration, MIC) nell'intervallo 2,5-20 µM. Come altri CAMP, GKY25 danneggia le membrane batteriche causando alterazione della morfologia cellulare e rilascio del contenuto intracellulare (Papareddy et al., 2010a). Inoltre, GKY25 ha mostrato attività protettiva anche in vivo in topi infettati da P. aeruginosa (Papareddy et al., 2010a). GKY25 mostra una varietà sorprendente di funzioni biologiche e in particolare immunomodulatorie. Lega l'LPS con elevata affinità potendo così agire come uno scavenger di questa endotossina (Singh et al., 2013). Inoltre, GKY25 interagisce direttamente con le cellule immunitarie che rispondono alle endotossine, come monociti e macrofagi (Hansen et al., 2015). In particolare, inibisce la dimerizzazione del TLR4, uno dei principali recettori delle endotossine, riducendo così l'attivazione di NF-kB e quindi la produzione di citochine infiammatorie (Hansen et al., 2015). Ad esempio, GKY25 inibisce il rilascio di NO e TNF-α nei macrofagi stimolati con LPS (Papareddy et al., 2010a). Allo stesso tempo, GKY25 aumenta significativamente la fagocitosi (Hansen et al., 2015). Più recentemente è stato dimostrato che GKY25 interagisce anche con i neutrofili (Lim et al., 2017) riuscendo a diminuirne l'attivazione indotta da LPS, la risposta chemiotattica all'IL-8 e l'adesione alle superfici (Lim et al., 2017). La capacità di scavenging dell'LPS è stata confermata in vivo in un modello murino di shock indotto da LPS (Papareddy et al., 2010a). Sorprendentemente, GKY25 ha mostrato anche la capacità di modulare la coagulazione (Kalle et al., 2012).

Frammenti proteolitici derivanti dal C-terminale della trombina sono stati rilevati in vivo, dove sono probabilmente generati dall'azione combinata di proteasi umane e batteriche come l'elastasi dei neutrofili, la catepsina G e l'elastasi di P. aeruginosa (Kalle et al., 2012; Papareddy et al., 2010a; Petrlova et al., 2017; van der Plas et al., 2016). Sono stati rilevati sia peptidi a basso peso molecolare, con peso paragonabile a quello di GKY25, che frammenti più grandi che sono stati chiamati genericamente "Peptidi C-terminali derivati dalla trombina" (TCP). In particolare, quello corrispondente agli ultimi 96 amminoacidi della trombina (Fig. 2), denominato TCP96, ha mostrato numerose attività biologiche (Petrlova et al., 2017). Come GKY25, TCP96 ha attività antimicrobica, di scavenging dell'LPS e immunomodulante, ma il meccanismo d'azione è molto particolare e diverso da quello di GKY25. Interagendo con le cellule batteriche o l'LPS, TCP96 forma aggregati di tipo amiloide. Questi aggregati non solo inducono la permeabilizzazione delle cellule batteriche, ma ne favoriscono la fagocitosi. La presenza di tali aggregati è stata rilevata anche in vivo (Petrlova et al., 2017), pertanto gli aggregati di TCP96 potrebbero essere un raro esempio di fibrille amiloidi fisiologiche e funzionali.

#### 5 - I CAMP CRIPTICI DERIVATI DALLE APOLIPOPROTEINE

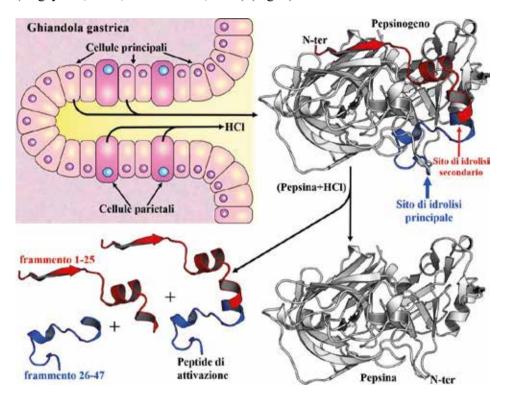
Le apolipoproteine E e B sono proteine sieriche che legano e trasportano i lipidi attraverso i sistemi linfatico e circolatorio (Dominiczak e Caslake, 2011).

Numerosi studi hanno dimostrato che la regione N-terminale e la regione di legame al recettore di ApoE contengono peptidi bioattivi. Ad esempio, è stato evidenziato che un peptide corrispondente ai residui 133-162 ha attività antimicrobica ad ampio spettro (Azuma et al., 2000). Un altro frammento di ApoE identificato nella stessa regione, detto COG133, presenta diverse proprietà biologiche interessanti: a) riduce i sintomi dell'encefalomielite autoimmune, un modello di sclerosi multipla umana; b) sopprime l'infiammazione, la demielinizzazione e l'infiltrazione cellulare nel midollo spinale; c) agisce come antagonista non competitivo dei recettori nicotinici α7 dell'acetilcolina (Laskowitz et al., 2001; Sarantseva et al., 2009). Nella regione di legame del recettore di ApoE, è stato identificato e caratterizzato un nuovo CAMP criptico in parte sovrapposto a COG133 (Pane et al., 2016b). Questo peptide, denominato ApoE(133-150), ha una significativa attività antimicrobica su un ampio spettro di batteri, inclusi diversi ceppi clinici, ed è in grado di neutralizzare l'attività proinfiammatoria dell'LPS. Ad esempio ApoE(133-150), riduce significativamente l'espressione di IL-8, TNF-α e Cox-2 in varie linee cellulari umane stimolate mediante LPS (Pane et al., 2016b). Più recentemente è stato dimostrato che anche la regione corrispondente ai residui 133-167 di ApoE è dotata di interessanti attività biologiche (Zanfardino et al., 2018). Il peptide corrispondente, denominato ApoE(133-167), oltre a possedere attività antimicrobica diretta ad ampio spettro e la capacità di inibire il rilascio di citochine indotto dall'LPS è anche dotato di significative proprietà antibiofilm.

L'apolipoproteina B (ApoB) è l'apolipoproteina principale di chilomicroni, VLDL, IDL e LDL, ed è essenziale per la loro formazione (Dominiczak e Caslake, 2011). Applicando un sistema di analisi in silico (Pane et al., 2016a), in una variante di ApoB umana sono stati identificati due nuovi criptidi antimicrobici denominati (P)ApoBL e (P)ApoBS corrispondenti, rispettivamente ai residui 887-922 e 887-909 di ApoB (Gaglione et al., 2017). Entrambi i peptidi ricombinanti hanno mostrato attività antibatterica contro i ceppi Gram positivi e Gram negativi, compresi ceppi patogeni, pur avendo effetti citotossici trascurabili su diverse linee cellulari umane e murine. È interessante notare che questi due peptidi mostrano sinergia con gli antibiotici, sinergia che si manifesta anche su ceppi che non sono sensibili all'attività dei peptidi. Inoltre, questi criptidi derivati da ApoB possiedono proprietà anti-biofilm e la capacità di inibire la produzione di ossido nitrico e il rilascio di interleuchine (ad esempio IL-6) in macrofagi murini stimolati da LPS (Gaglione et al., 2017). Infine, (P)ApoBL ha dimostrato la capacità di stimolare la riepitelizzazione dei cheratinociti umani in vitro (Gaglione et al., 2017).

#### 6 - I CAMP CRIPTICI DERIVATI DAL PEPSINOGENO

La pepsina A, la principale proteasi dello stomaco umano, è secreta come zimogeno inattivo, il pepsinogeno A, contenente all'estremità N-terminale un propeptide di 47 amminoacidi noto anche come "peptide di attivazione" (Kageyama, 2002; Richter *et al.*, 1998) (Fig. 3).



**Figura 3** Meccanismo di secrezione e maturazione del pepsinogeno umano. Le "cellule parietali" secernono HCl mentre le "cellule principali" secernono il pepsinogeno. A pH acido, la pepsina idrolizza il legame peptidico fra i residui 47 e 48 del pepsinogeno (sito di idrolisi principale) e, ad una velocità inferiore, il legame fra i residui 25 e 26 (sito di idrolisi secondario). Si generano così la pepsina attiva, il peptide di attivazione (residui 1-47) ed i suoi frammenti 1-25 e 26-47.

Il peptide di attivazione inibisce l'attività proteolitica potenzialmente pericolosa della pepsina A ostruendone il sito attivo. Dopo la secrezione, il pH acido del succo gastrico induce il rilascio del peptide di attivazione attraverso un processo autocatalitico (cioè un'idrolisi intramolecolare) oppure attraverso un processo catalizzato da una molecola di pepsina precedentemente attivata

(processo intermolecolare). Inoltre, l'attivazione può avvenire in un unico passaggio, attraverso il rilascio dell'intero peptide di attivazione di 47 residui, o in due fasi, con un taglio proteolitico tra i residui Asp25 e Phe26 (Richter et al., 1998)(Fig. 3). Valori di pH bassi (inferiori a 2,0) favoriscono il processo intramolecolare, mentre un'elevata concentrazione di pepsina A e valori di pH elevati favoriscono il processo intermolecolare e l'attivazione in un solo passaggio (Richter et al., 1998). È interessante notare che la concentrazione media di pepsina A nel succo gastrico è compresa tra 0,5 e 1 mg/ml, ma dopo la stimolazione con pentagastrina e insulina, questa concentrazione può aumentare fino a circa 2 mg/ml (Roberts, 2006; Roberts et al., 2007). Poiché il peptide di attivazione viene rilasciato in quantità stechiometrica dal processo di attivazione, questi valori corrispondono a concentrazioni medie del peptide di attivazione e dei suoi frammenti di 15-30 µM e ad una concentrazione massima di circa 60 μM. Queste concentrazioni fisiologiche sorprendentemente elevate hanno spinto a indagare se, dopo il loro rilascio, il peptide di attivazione o i suoi frammenti potessero svolgere altri ruoli biologici. È stato così dimostrato che il peptide di attivazione ed i suoi frammenti 1-25 e 26-47, sono CAMP con attività antimicrobica ad ampio spettro caratterizzata da valori MIC nell'intervallo 1,56-50 µM (1,56-12,5 µM per il peptide di attivazione) ed attività antibiofilm (Pane et al., 2018). Inoltre, il peptide di attivazione ha mostrato di possedere, a pH 3,5, attività battericida su batteri patogeni frequentemente presenti negli alimenti come Salmonella enteriditis, Salmonella typhimurium ed E. coli, suggerendo che questa nuova classe di AMP potrebbe contribuire alla sorveglianza microbica all'interno dello stomaco. I peptidi derivati dal pepsinogeno non hanno mostrato tossicità verso le cellule umane in coltura ma soprattutto hanno mostrato un'ottima attività anti-infettiva in vivo, riducendo fino a 4 ordini di grandezza la carica batterica in un modello murino di infezione cutanea (Pane et al., 2018).

#### 7 – ALTRI CAMP CRIPTICI

Sono state descritte molte altre proteine contenenti CAMP criptici. Una descrizione completa non rientra negli scopi di questa nota, e pertanto in questa sezione elencheremo brevemente alcuni ulteriori esempi significativi.

Le 11β-idrossisteroide deidrogenasi sono enzimi che catalizzano la conversione del cortisone in cortisolo attivo, regolando così la produzione dei glucocorticoidi (Hunter e Bailey, 2015). Nell'uomo ci sono due isoforme attive (HSD-1 e HSD-2) e un omologo atipico, noto come HSD-3 (Huang *et al.*, 2009), che è stato assegnato a questo gruppo in base ad omologia di sequenza (Kallberg *et al.*, 2002). Nella regione C-terminale dell'HSD-3 è stato identificato il criptide GVF27, dotato di attività antibatterica contro un ampio spettro di ceppi Gram positivi e negativi, inclusi vari ceppi resistenti agli antibiotici. È attivo non solo sulle cellule planctoniche ma anche sui biofilm essendo in grado sia di prevenirne

la formazione che di indurne l'eradicazione (Bosso *et al.*, 2017). GVF27 ha mostrato la capacità di interagire con le endotossine inducendone l'aggregazione e di prevenire la produzione di ossido nitrico e la secrezione di interleuchine proinfiammatorie (es. IL-6) in cellule murine stimolate da LPS (Bosso *et al.*, 2017).

Non solo la trombina ma molte altre proteine coinvolte nel processo di coagulazione ospitano CAMP criptici. Il fattore X della coagulazione, la "hyaluronan-binding protein 2" (HABP2), la callicreina 8 e il "granzyme B", hanno nella regione C-terminale peptidi dotati di attività antimicrobica diretta ed attività antiinfiammatoria dimostrate sia *in vitro* che *in vivo* (Kasetty *et al.*, 2011). Il "tissue factor pathway inhibitor" (TFPI) e il "tissue factor pathway inhibitor-2" (TFPI-2) sono inibitori delle serin proteasi con funzioni di controllo nel processo di coagulazione. Entrambe le proteine contengono una regione cationica al C-terminale, probabilmente coinvolta nel legame con l'eparina, che ha mostrato un'attività antimicrobica ad ampio spettro e la capacità di legare l'LPS (Papareddy *et al.*, 2012; Papareddy *et al.*, 2010b). EDC34, il peptide derivante dal C-terminale di TFPI-2, ha mostrato attività antimicrobica *in vivo* e l'insolita capacità di ridurre la coagulazione indotta da batteri (Papareddy *et al.*, 2012).

Il lisozima è un componente essenziale dell'immunità innata essendo in grado di idrolizzare il peptidoglicano, componente maggioritario della parete batterica, causando la lisi batterica (Ragland e Criss, 2017). Non sorprende che il lisozima sia ampiamente distribuito nel corpo, infatti esso è presente nella saliva, nelle lacrime, nelle urine, nel latte, nel plasma e sulle mucose, ed inoltre è presente nei granuli di secrezione di macrofagi, neutrofili e cellule dendritiche (Ragland e Criss, 2017). Ma il lisozima contribuisce alla difesa dell'ospite non solo mediante la sua attività enzimatica ma anche rilasciando peptidi attivi. Sono state identificate regioni antimicrobiche sia all'estremità N- che a quella C-terminale del lisozima (Hunter et al., 2005; Ibrahim et al., 2011; Ibrahim et al., 2005). Recentemente è stato dimostrato che i peptidi antimicrobici all'estremità Nterminale possiedono attività antinfiammatoria e immunomodulante (Ibrahim et al., 2017). Questi peptidi sono in grado di legare non solo l'LPS ma anche il TLR4, il principale recettore di membrana coinvolto nel riconoscimento dell'LPS (Ibrahim et al., 2017). Pertanto, analogamente al peptide GKY25 derivato dalla trombina, l'attività antinfiammatoria di questi peptidi è dovuta sia allo scavenging dell'LPS che all'interazione diretta con le cellule immunitarie.

Infine, è da ricordare che anche alcune ribonucleasi secretorie contengono CAMP criptici. Il caso più interessante è quello della RNasi 3 nota anche come "eosinophil cationic protein" (ECP). Questa insolita ribonucleasi contenuta nei granuli di secrezione degli eosinofili possiede attività antimicrobica che non richiede l'attività ribonucleasica e che dipende invece dalla capacità di indurre l'agglutinazione delle cellule batteriche. Un peptide corrispondente ai primi 45 residui dell'ECP possiede attività antimicrobica simile a quella della proteina integra ed induce agglutinazione, mentre un frammento più piccolo (residui 6-36)

possiede attività antimicrobica ma non induce agglutinazione (Pulido et al., 2012).

#### 8 - CONCLUSIONI

Un numero crescente di studi dimostra che i peptidi antimicrobici, oltre all'attività microbicida diretta, possiedono una varietà di attività biologiche quali la stimolazione e il coordinamento della risposta immunitaria, la neutralizzazione delle endotossine e la stimolazione della rimarginazione delle ferite, giustificando così la definizione di "peptidi di difesa dell'ospite". D'altra parte, la scoperta dell'esistenza di un "criptoma" cioè di una varietà di peptidi bioattivi derivati dalla degradazione proteolitica parziale del proteoma, getta nuova luce sulla nostra visione dell'immunità innata. Nell'uomo è presente una sola catelicidina, il ben noto peptide antimicrobico LL-37, e una varietà relativamente ampia di  $\alpha$ -e  $\beta$ -defensine. Ora sappiamo che oltre a questi CAMP "convenzionali" esiste un numero ancora indefinito di CAMP criptici ospitati in proteine dalle funzioni più disparate incluse proteine, almeno apparentemente, non coinvolte nella difesa. Il fatto che continuamente vengano descritti nuovi CAMP criptici suggerisce che il numero reale di questo particolare tipo di peptidi bioattivi sia molto più alto di quanto si creda.

Da un lato questo numero sorprendentemente alto di CAMP criptici potrebbe aiutare a risolvere il cosiddetto paradosso dei valori MIC. I valori MIC della maggior parte dei CAMP naturali, come catelicidine e defensine, sono compresi tra 5 e 50 μM, ma solo raramente un singolo CAMP naturale raggiunge concentrazioni così elevate in condizioni fisiologiche. Tuttavia, diversi studi dimostrano che le miscele di CAMP mostrano spesso un'attività additiva e talvolta sinergica (Yan e Hancock, 2001; Yu *et al.*, 2016). Pertanto, se *in vivo* coesistessero decine di CAMP convenzionali e criptici di diversa origine, la concentrazione globale di CAMP potrebbe raggiungere valori tali da rendere possibile l'esplicarsi dell'attività antimicrobica diretta.

D'altra parte, considerando la varietà di azioni biologiche svolte dai CAMP, l'esistenza di così tanti criptidi di difesa dell'ospite non caratterizzati implica che la nostra attuale conoscenza dell'immunità innata è incompleta. Salvo poche eccezioni, come i criptidi derivati da LF e trombina, non sappiamo come, quando e dove vengono rilasciati i criptidi e la descrizione delle loro attività biologiche è scarsa o del tutto assente. Inoltre, nessuno studio è stato ancora condotto sulle possibili interazioni tra i criptidi e i CAMP convenzionali come le catelicidine e le defensine. Tuttavia, la co-localizzazione di questi peptidi rende molto probabile l'esistenza di una complessa rete di relazioni. Ad esempio, i criptidi derivanti da fattori della coagulazione sono presenti nelle ferite infette e possono modulare la migrazione, la differenziazione e l'attivazione di monociti, macrofagi, neutrofili, eosinofili e linfociti. Alcune di queste cellule immunitarie,

una volta attivate, rilasciano proteine che possono essere a loro volta fonte di criptidi come la LF ed il lisozima, presenti nei granuli dei neutrofili, e della ECP (eosinophil cationic protein), presente nei granuli degli eosinofili. Inoltre, le stesse cellule immunitarie rilasciano proteasi come l'elastasi dei leucociti e la catepsina G che possono contribuire al rilascio dei criptidi. In questo scenario già complesso va considerato anche il ruolo di proteasi batteriche come l'elastasi di *Pseudomonas*, le proteasi degli stafilococchi (ad esempio la proteasi V8 e l'aureolisina) e le proteasi OmpT degli enterobatteri potenzialmente coinvolte nella maturazione dei criptidi.

Se in passato molti studi sui criptidi antimicrobici sono stati stimolati dalla necessità di trovare alternative agli antibiotici convenzionali come mezzo per combattere la resistenza agli antibiotici, diviene sempre più chiaro che la caratterizzazione completa dei criptidi antimicrobici è essenziale per la comprensione dell'immunità innata.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- Autelitano D.J., Rajic A., Smith A.I., Berndt M.C., Ilag L.L. e Vadas M. (2006) The cryptome: a subset of the proteome, comprising cryptic peptides with distinct bioactivities. *Drug Discov Today*. **11**, 306-14.
- Azuma M., Kojimab T., Yokoyama I., Tajiri H., Yoshikawa K., Saga S. e Del Carpio C.A. (2000) A synthetic peptide of human apoprotein E with antibacterial activity. *Peptides.* **21**, 327-30.
- Bellamy W., Takase M., Yamauchi K., Wakabayashi H., Kawase K. e Tomita M. (1992) Identification of the bactericidal domain of lactoferrin. *Biochim Biophys Acta*. **1121**, 130-6.
- Bellamy W., Wakabayashi H., Takase M., Kawase K., Shimamura S. e Tomita M. (1993) Killing of Candida albicans by lactoferricin B, a potent antimicrobial peptide derived from the N-terminal region of bovine lactoferrin. *Med Microbiol Immunol.* **182**, 97-105.
- Bosso A., Pirone L., Gaglione R., Pane K., Del Gatto A., Zaccaro L., Di Gaetano S., Diana D., Fattorusso R., Pedone E., Cafaro V., Haagsman H.P., van Dijk A., Scheenstra M.R., Zanfardino A., Crescenzi O., Arciello A., Varcamonti M., Veldhuizen E.J.A., Di Donato A., Notomista E. e Pizzo E. (2017) A new cryptic host defense peptide identified in human 11-hydroxysteroid dehydrogenase-1 beta-like: from in silico identification to experimental evidence. *Biochim Biophys Acta*.
- Brandenburg K., Jurgens G., Muller M., Fukuoka S. e Koch M.H. (2001) Biophysical characterization of lipopolysaccharide and lipid A inactivation by lactoferrin. *Biol Chem.* **382**, 1215-25.
- Brouwer C.P., Rahman M. e Welling M.M. (2011) Discovery and development of a synthetic peptide derived from lactoferrin for clinical use. *Peptides.* 32,

- 1953-63.
- Brunetti J., Roscia G., Lampronti I., Gambari R., Quercini L., Falciani C., Bracci L. e Pini A. (2016) Immunomodulatory and Anti-inflammatory Activity in Vitro and in Vivo of a Novel Antimicrobial Candidate. *J Biol Chem.* **291**, 25742-25748.
- Bruni N., Capucchio M.T., Biasibetti E., Pessione E., Cirrincione S., Giraudo L., Corona A. e Dosio F. (2016) Antimicrobial Activity of Lactoferrin-Related Peptides and Applications in Human and Veterinary Medicine. *Molecules.* 21.
- Cappiello F., Di Grazia A., Segev-Zarko L.A., Scali S., Ferrera L., Galietta L., Pini A., Shai Y., Di Y.P. e Mangoni M.L. (2016) Esculentin-1a-Derived Peptides Promote Clearance of Pseudomonas aeruginosa Internalized in Bronchial Cells of Cystic Fibrosis Patients and Lung Cell Migration: Biochemical Properties and a Plausible Mode of Action. *Antimicrob Agents Chemother.* **60**, 7252-7262.
- de la Fuente-Nunez C., Silva O.N., Lu T.K. e Franco O.L. (2017) Antimicrobial peptides: Role in human disease and potential as immunotherapies. *Pharmacol Ther.* **178**, 132-140.
- de la Fuente-Nunez C., Reffuveille F., Haney E.F., Straus S.K. e Hancock R.E. (2014) Broad-spectrum anti-biofilm peptide that targets a cellular stress response. *PLoS Pathog.* **10**, e1004152.
- de la Fuente-Nunez C., Cardoso M.H., de Souza Candido E., Franco O.L. e Hancock R.E. (2016) Synthetic antibiofilm peptides. *Biochim Biophys Acta*. **1858**, 1061-9.
- Diamond G., Beckloff N., Weinberg A. e Kisich K.O. (2009) The roles of antimicrobial peptides in innate host defense. *Curr Pharm Des.* **15**, 2377-92.
- Dominiczak M.H. e Caslake M.J. (2011) Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem.* **48**, 498-515.
- Epand R.F., Maloy W.L., Ramamoorthy A. e Epand R.M. (2010) Probing the "charge cluster mechanism" in amphipathic helical cationic antimicrobial peptides. *Biochemistry*. **49**, 4076-84.
- Epand R.M. e Epand R.F. (2009) Domains in bacterial membranes and the action of antimicrobial agents. *Mol Biosyst.* **5**, 580-7.
- Fernandes K.E. e Carter D.A. (2017) The Antifungal Activity of Lactoferrin and Its Derived Peptides: Mechanisms of Action and Synergy with Drugs against Fungal Pathogens. *Front Microbiol.* **8**, 2.
- Gaglione R., Dell'Olmo E., Bosso A., Chino M., Pane K., Ascione F., Itri F., Caserta S., Amoresano A., Lombardi A., Haagsman H.P., Piccoli R., Pizzo E., Veldhuizen E.J., Notomista E. e Arciello A. (2017) Novel human bioactive peptides identified in Apolipoprotein B: Evaluation of their therapeutic potential. *Biochem Pharmacol.* **130**, 34-50.
- Ganz T. e Lehrer R.I. (1997) Antimicrobial peptides of leukocytes. *Curr Opin Hematol.* **4**, 53-8.

- Garcia-Tejedor A., Manzanares P., Castello-Ruiz M., Moscardo A., Marcos J.F. e Salom J.B. (2017) Vasoactive properties of antihypertensive lactoferrinderived peptides in resistance vessels: Effects in small mesenteric arteries from SHR rats. *Life Sci.* **186**, 118-124.
- Ghosh A., Datta A., Jana J., Kar R.K., Chatterjee C., Chatterjee S. e Bhunia A. (2014) Sequence context induced antimicrobial activity: insight into lipopolysaccharide permeabilization. *Mol Biosyst.* **10**, 1596-612.
- Gifford J.L., Hunter H.N. e Vogel H.J. (2005) Lactoferricin: a lactoferrin-derived peptide with antimicrobial, antiviral, antitumor and immunological properties. *Cell Mol Life Sci.* **62**, 2588-98.
- Haiko J., Suomalainen M., Ojala T., Lahteenmaki K. e Korhonen T.K. (2009) Breaking barriers--attack on innate immune defences by omptin surface proteases of enterobacterial pathogens. *Innate Immun.* **15**, 67-80.
- Hancock R.E., Haney E.F. e Gill E.E. (2016) The immunology of host defence peptides: beyond antimicrobial activity. *Nat Rev Immunol.* **16**, 321-34.
- Haney E.F., Mansour S.C. e Hancock R.E. (2017) Antimicrobial Peptides: An Introduction. *Methods Mol Biol.* **1548**, 3-22.
- Haney E.F., Mansour S.C., Hilchie A.L., de la Fuente-Nunez C. e Hancock R.E. (2015) High throughput screening methods for assessing antibiofilm and immunomodulatory activities of synthetic peptides. *Peptides*. **71**, 276-85.
- Hansen F.C., Kalle-Brune M., van der Plas M.J., Stromdahl A.C., Malmsten M., Morgelin M. e Schmidtchen A. (2015) The Thrombin-Derived Host Defense Peptide GKY25 Inhibits Endotoxin-Induced Responses through Interactions with Lipopolysaccharide and Macrophages/Monocytes. *J Immunol.* **194**, 5397-406.
- Hemshekhar M., Anaparti V. e Mookherjee N. (2016) Functions of Cationic Host Defense Peptides in Immunity. *Pharmaceuticals (Basel)*. **9**.
- Ho Y.H., Sung T.C. e Chen C.S. (2012) Lactoferricin B inhibits the phosphorylation of the two-component system response regulators BasR and CreB. *Mol Cell Proteomics*. **11**, M111 014720.
- Huang C., Wan B., Gao B., Hexige S. e Yu L. (2009) Isolation and characterization of novel human short-chain dehydrogenase/reductase SCDR10B which is highly expressed in the brain and acts as hydroxysteroid dehydrogenase. *Acta Biochim Pol.* **56**, 279-89.
- Hunter H.N., Jing W., Schibli D.J., Trinh T., Park I.Y., Kim S.C. e Vogel H.J. (2005) The interactions of antimicrobial peptides derived from lysozyme with model membrane systems. *Biochim Biophys Acta.* **1668**, 175-89.
- Hunter R.W. e Bailey M.A. (2015) Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: mechanisms for hypertension. *Curr Opin Pharmacol.* **21**, 105-14.
- Ibrahim H.R., Imazato K. e Ono H. (2011) Human lysozyme possesses novel antimicrobial peptides within its N-terminal domain that target bacterial

- respiration. J Agric Food Chem. 59, 10336-45.
- Ibrahim H.R., Hamasaki K. e Miyata T. (2017) Novel peptide motifs from lysozyme suppress pro-inflammatory cytokines in macrophages by antagonizing toll-like receptor and LPS-scavenging action. *Eur J Pharm Sci.* **107**, 240-248.
- Ibrahim H.R., Inazaki D., Abdou A., Aoki T. e Kim M. (2005) Processing of lysozyme at distinct loops by pepsin: a novel action for generating multiple antimicrobial peptide motifs in the newborn stomach. *Biochim Biophys Acta*. **1726**. 102-14.
- Ikeda M., Nozaki A., Sugiyama K., Tanaka T., Naganuma A., Tanaka K., Sekihara H., Shimotohno K., Saito M. e Kato N. (2000) Characterization of antiviral activity of lactoferrin against hepatitis C virus infection in human cultured cells. *Virus Res.* **66**, 51-63.
- Japelj B., Pristovsek P., Majerle A. e Jerala R. (2005) Structural origin of endotoxin neutralization and antimicrobial activity of a lactoferrin-based peptide. *J Biol Chem.* **280**, 16955-61.
- Jenssen H. (2005) Anti herpes simplex virus activity of lactoferrin/lactoferricin an example of antiviral activity of antimicrobial protein/peptide. *Cell Mol Life Sci.* **62**, 3002-13.
- Kageyama T. (2002) Pepsinogens, progastricsins, and prochymosins: structure, function, evolution, and development. *Cell Mol Life Sci.* **59**, 288-306.
- Kallberg Y., Oppermann U., Jornvall H. e Persson B. (2002) Short-chain dehydrogenases/reductases (SDRs). *Eur J Biochem.* **269**, 4409-17.
- Kalle M., Papareddy P., Kasetty G., Morgelin M., van der Plas M.J., Rydengard V., Malmsten M., Albiger B. e Schmidtchen A. (2012) Host defense peptides of thrombin modulate inflammation and coagulation in endotoxin-mediated shock and Pseudomonas aeruginosa sepsis. *PLoS One.* 7, e51313.
- Kasetty G., Papareddy P., Kalle M., Rydengard V., Walse B., Svensson B., Morgelin M., Malmsten M. e Schmidtchen A. (2011) The C-terminal sequence of several human serine proteases encodes host defense functions. *J Innate Immun.* 3, 471-82.
- Kharazmi A. (1991) Mechanisms involved in the evasion of the host defence by Pseudomonas aeruginosa. *Immunol Lett.* **30**, 201-5.
- Kuwata H., Yip T.T., Tomita M. e Hutchens T.W. (1998) Direct evidence of the generation in human stomach of an antimicrobial peptide domain (lactoferricin) from ingested lactoferrin. *Biochim Biophys Acta*. **1429**, 129-41.
- Laskowitz D.T., Thekdi A.D., Thekdi S.D., Han S.K., Myers J.K., Pizzo S.V. e Bennett E.R. (2001) Downregulation of microglial activation by apolipoprotein E and apoE-mimetic peptides. *Exp Neurol.* **167**, 74-85.
- Legrand D. (2016) Overview of Lactoferrin as a Natural Immune Modulator. *J Pediatr.* **173 Suppl**, S10-5.
- Legrand D. e Mazurier J. (2010) A critical review of the roles of host lactoferrin

- in immunity. Biometals. 23, 365-76.
- Leon-Sicairos N., Reyes-Lopez M., Ordaz-Pichardo C. e de la Garza M. (2006) Microbicidal action of lactoferrin and lactoferricin and their synergistic effect with metronidazole in Entamoeba histolytica. *Biochem Cell Biol.* **84**, 327-36.
- Lim C.H., Puthia M., Butrym M., Tay H.M., Lee M.Z.Y., Hou H.W. e Schmidtchen A. (2017) Thrombin-derived host defence peptide modulates neutrophil rolling and migration in vitro and functional response in vivo. *Sci Rep.* 7, 11201.
- Liu Y., Han F., Xie Y. e Wang Y. (2011) Comparative antimicrobial activity and mechanism of action of bovine lactoferricin-derived synthetic peptides. *Biometals.* **24**, 1069-78.
- Mangoni M.L., McDermott A.M. e Zasloff M. (2016) Antimicrobial peptides and wound healing: biological and therapeutic considerations. *Exp Dermatol.* **25**, 167-73.
- Mansour S.C., Pena O.M. e Hancock R.E. (2014) Host defense peptides: front-line immunomodulators. *Trends Immunol.* **35**, 443-50.
- Mansour S.C., de la Fuente-Nunez C. e Hancock R.E. (2015) Peptide IDR-1018: modulating the immune system and targeting bacterial biofilms to treat antibiotic-resistant bacterial infections. *J Pept Sci.* **21**, 323-9.
- Marcos J.F. e Gandia M. (2009) Antimicrobial peptides: to membranes and beyond. *Expert Opin Drug Discov.* **4**, 659-71.
- Martin L., van Meegern A., Doemming S. e Schuerholz T. (2015) Antimicrobial Peptides in Human Sepsis. *Front Immunol.* **6**, 404.
- Mattsby-Baltzer I., Roseanu A., Motas C., Elverfors J., Engberg I. e Hanson L.A. (1996) Lactoferrin or a fragment thereof inhibits the endotoxin-induced interleukin-6 response in human monocytic cells. *Pediatr Res.* **40**, 257-62.
- McKown R.L., Coleman Frazier E.V., Zadrozny K.K., Deleault A.M., Raab R.W., Ryan D.S., Sia R.K., Lee J.K. e Laurie G.W. (2014) A cleavage-potentiated fragment of tear lacritin is bactericidal. *J Biol Chem.* **289**, 22172-82.
- Miyauchi H., Hashimoto S., Nakajima M., Shinoda I., Fukuwatari Y. e Hayasawa H. (1998) Bovine lactoferrin stimulates the phagocytic activity of human neutrophils: identification of its active domain. *Cell Immunol.* **187**, 34-7.
- Miyazawa K., Mantel C., Lu L., Morrison D.C. e Broxmeyer H.E. (1991) Lactoferrin-lipopolysaccharide interactions. Effect on lactoferrin binding to monocyte/macrophage-differentiated HL-60 cells. *J Immunol.* **146**, 723-9.
- Morrison D.C. e Ryan J.L. (1987) Endotoxins and disease mechanisms. *Annu Rev Med.* **38**, 417-32.
- Ng J.H. e Ilag L.L. (2006) Cryptic protein fragments as an emerging source of peptide drugs. *IDrugs*. **9**, 343-6.
- Nguyen L.T., Haney E.F. e Vogel H.J. (2011) The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action. *Trends Biotechnol*.

- **29**, 464-72.
- Nicolas P. (2009) Multifunctional host defense peptides: intracellular-targeting antimicrobial peptides. *Febs J.* **276**, 6483-96.
- Omata Y., Satake M., Maeda R., Saito A., Shimazaki K., Yamauchi K., Uzuka Y., Tanabe S., Sarashina T. e Mikami T. (2001) Reduction of the infectivity of Toxoplasma gondii and Eimeria stiedai sporozoites by treatment with bovine lactoferricin. *J Vet Med Sci.* **63**, 187-90.
- Pane K., Durante L., Crescenzi O., Cafaro V., Pizzo E., Varcamonti M., Zanfardino A., Izzo V., Di Donato A. e Notomista E. (2017) Antimicrobial potency of cationic antimicrobial peptides can be predicted from their amino acid composition: Application to the detection of "cryptic" antimicrobial peptides. *J Theor Biol.* **419**, 254-265.
- Pane K., Durante L., Pizzo E., Varcamonti M., Zanfardino A., Sgambati V., Di Maro A., Carpentieri A., Izzo V., Di Donato A., Cafaro V. e Notomista E. (2016a) Rational Design of a Carrier Protein for the Production of Recombinant Toxic Peptides in Escherichia coli. *PLoS One.* 11, e0146552.
- Pane K., Sgambati V., Zanfardino A., Smaldone G., Cafaro V., Angrisano T., Pedone E., Di Gaetano S., Capasso D., Haney E.F., Izzo V., Varcamonti M., Notomista E., Hancock R.E., Di Donato A. e Pizzo E. (2016b) A new cryptic cationic antimicrobial peptide from human apolipoprotein E with antibacterial activity and immunomodulatory effects on human cells. *Febs J.* 283, 2115-31.
- Pane K., Cafaro V., Avitabile A., Torres M.T., Vollaro A., De Gregorio E., Catania M.R., Di Maro A., Bosso A., Gallo G., Zanfardino A., Varcamonti M., Pizzo E., Di Donato A., Lu T.K., de la Fuente-Nunez C. e Notomista E. (2018) Identification of Novel Cryptic Multifunctional Antimicrobial Peptides from the Human Stomach Enabled by a Computational-Experimental Platform. ACS Synth Biol. 7, 2105-2115.
- Papareddy P., Kalle M., Sorensen O.E., Lundqvist K., Morgelin M., Malmsten M. e Schmidtchen A. (2012) Tissue factor pathway inhibitor 2 is found in skin and its C-terminal region encodes for antibacterial activity. *PLoS One.* 7, e52772.
- Papareddy P., Rydengard V., Pasupuleti M., Walse B., Morgelin M., Chalupka A., Malmsten M. e Schmidtchen A. (2010a) Proteolysis of human thrombin generates novel host defense peptides. *PLoS Pathog.* **6**, e1000857.
- Papareddy P., Kalle M., Kasetty G., Morgelin M., Rydengard V., Albiger B., Lundqvist K., Malmsten M. e Schmidtchen A. (2010b) C-terminal peptides of tissue factor pathway inhibitor are novel host defense molecules. *J Biol Chem.* **285**, 28387-98.
- Petrlova J., Hansen F.C., van der Plas M.J.A., Huber R.G., Morgelin M., Malmsten M., Bond P.J. e Schmidtchen A. (2017) Aggregation of thrombinderived C-terminal fragments as a previously undisclosed host defense mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **114**, E4213-E4222.

- Pietrocola G., Nobile G., Rindi S. e Speziale P. (2017) Staphylococcus aureus Manipulates Innate Immunity through Own and Host-Expressed Proteases. *Front Cell Infect Microbiol.* **7**, 166.
- Pimenta D.C. e Lebrun I. (2007) Cryptides: buried secrets in proteins. *Peptides*. **28**, 2403-10.
- Pulido D., Moussaoui M., Andreu D., Nogués M.V., Torrent M. e Boix E. (2012) Antimicrobial action and cell agglutination by the eosinophil cationic protein are modulated by the cell wall lipopolysaccharide structure. *Antimicrob Agents Chemother.* **56**, 2378-85.
- Ragland S.A. e Criss A.K. (2017) From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog.* **13**, e1006512.
- Richter C., Tanaka T. e Yada R.Y. (1998) Mechanism of activation of the gastric aspartic proteinases: pepsinogen, progastricsin and prochymosin. *Biochem J.* **335 ( Pt 3)**, 481-90.
- Roberts N.B. (2006) Review article: human pepsins their multiplicity, function and role in reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* **24 Suppl 2**, 2-9.
- Roberts N.B., Sheers R. e Taylor W.H. (2007) Secretion of total pepsin and pepsin 1 in healthy volunteers in response to pentagastrin and to insulin-induced hypoglycaemia. *Scand J Gastroenterol.* **42**, 555-61.
- Samir P. e Link A.J. (2011) Analyzing the cryptome: uncovering secret sequences. *Aaps J.* **13**, 152-8.
- Samuelsen O., Haukland H.H., Ulvatne H. e Vorland L.H. (2004) Anticomplement effects of lactoferrin-derived peptides. *FEMS Immunol Med Microbiol.* **41**, 141-8.
- Sarantseva S., Timoshenko S., Bolshakova O., Karaseva E., Rodin D., Schwarzman A.L. e Vitek M.P. (2009) Apolipoprotein E-mimetics inhibit neurodegeneration and restore cognitive functions in a transgenic Drosophila model of Alzheimer's disease. *PLoS One.* **4**, e8191.
- Scala M.C., Sala M., Pietrantoni A., Spensiero A., Di Micco S., Agamennone M., Bertamino A., Novellino E., Bifulco G., Gomez-Monterrey I.M., Superti F. e Campiglia P. (2017) Lactoferrin-derived Peptides Active towards Influenza: Identification of Three Potent Tetrapeptide Inhibitors. *Sci Rep.* 7, 10593.
- Shinoda I., Takase M., Fukuwatari Y., Shimamura S., Koller M. e Konig W. (1996) Effects of lactoferrin and lactoferricin on the release of interleukin 8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Biosci Biotechnol Biochem.* **60**, 521-3.
- Singh S., Kalle M., Papareddy P., Schmidtchen A. e Malmsten M. (2013) Lipopolysaccharide interactions of C-terminal peptides from human thrombin. *Biomacromolecules.* **14**, 1482-92.
- Sinha M., Kaushik S., Kaur P., Sharma S. e Singh T.P. (2013) Antimicrobial lactoferrin peptides: the hidden players in the protective function of a multifunctional protein. *Int J Pept.* **2013**, 390230.

- Suleman L. (2016) Extracellular Bacterial Proteases in Chronic Wounds: A Potential Therapeutic Target? *Adv Wound Care (New Rochelle)*. **5**, 455-463.
- Teixeira V., Feio M.J. e Bastos M. (2012) Role of lipids in the interaction of antimicrobial peptides with membranes. *Prog Lipid Res.* **51**, 149-77.
- Tu Y.H., Ho Y.H., Chuang Y.C., Chen P.C. e Chen C.S. (2011) Identification of lactoferricin B intracellular targets using an Escherichia coli proteome chip. *PLoS One.* **6**, e28197.
- Ulvatne H., Haukland H.H., Olsvik O. e Vorland L.H. (2001) Lactoferricin B causes depolarization of the cytoplasmic membrane of Escherichia coli ATCC 25922 and fusion of negatively charged liposomes. *FEBS Lett.* **492**, 62-5.
- van der Kraan M.I., van Marle J., Nazmi K., Groenink J., van 't Hof W., Veerman E.C., Bolscher J.G. e Nieuw Amerongen A.V. (2005) Ultrastructural effects of antimicrobial peptides from bovine lactoferrin on the membranes of Candida albicans and Escherichia coli. *Peptides.* **26**, 1537-42.
- van der Plas M.J., Bhongir R.K., Kjellstrom S., Siller H., Kasetty G., Morgelin M. e Schmidtchen A. (2016) Pseudomonas aeruginosa elastase cleaves a Cterminal peptide from human thrombin that inhibits host inflammatory responses. *Nat Commun.* 7, 11567.
- Velden W.J., van Iersel T.M., Blijlevens N.M. e Donnelly J.P. (2009) Safety and tolerability of the antimicrobial peptide human lactoferrin 1-11 (hLF1-11). *BMC Med.* **7**, 44.
- Wang G. (2014) Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals* (*Basel*). 7, 545-94.
- Wang R.X. e Colgan S.P. (2017) Special pro-resolving mediator (SPM) actions in regulating gastro-intestinal inflammation and gut mucosal immune responses. *Mol Aspects Med.* **58**, 93-101.
- Yan D., Chen D., Shen J., Xiao G., van Wijnen A.J. e Im H.J. (2013) Bovine lactoferricin is anti-inflammatory and anti-catabolic in human articular cartilage and synovium. *J Cell Physiol.* **228**, 447-56.
- Yan H. e Hancock R.E. (2001) Synergistic interactions between mammalian antimicrobial defense peptides. *Antimicrob Agents Chemother*. **45**, 1558-60.
- Yin C.M., Wong J.H., Xia J. e Ng T.B. (2013) Studies on anticancer activities of lactoferrin and lactoferricin. *Curr Protein Pept Sci.* **14**, 492-503.
- Yu G., Baeder D.Y., Regoes R.R. e Rolff J. (2016) Combination Effects of Antimicrobial Peptides. *Antimicrob Agents Chemother*. **60**, 1717-24.
- Zanfardino A., Pizzo E., Di Maro A., Varcamonti M. e D'Alessio G. (2010) The bactericidal action on Escherichia coli of ZF-RNase-3 is triggered by the suicidal action of the bacterium OmpT protease. *Febs J.* **277**, 1921-8.
- Zanfardino A., Bosso A., Gallo G., Pistorio V., Di Napoli M., Gaglione R., Dell'Olmo E., Varcamonti M., Notomista E., Arciello A. e Pizzo E. (2018) Human apolipoprotein E as a reservoir of cryptic bioactive peptides: The case of ApoE 133-167. *J Pept Sci.* **24**, e3095.

Zhang G.H., Mann D.M. e Tsai C.M. (1999) Neutralization of endotoxin in vitro and in vivo by a human lactoferrin-derived peptide. *Infect Immun.* **67**, 1353-8.

# Unrevealing the non-coding RNA role in human disease: the HMGA1-pseudogene paradigm

Nota di Marco De Martino\*1

Presentata dal socio Alberto Di Donato (Adunanza del 21 maggio 2021)

Keywords: Molecular Oncology, long non-coding RNAs, microRNAs, pseudogenes, HMGA protein, transgenic mice.

**Abstract** - Pseudogenes have long been considered as non-functional genomic sequences. However, recent evidence suggests that many of them might have some roles in both physiological and pathological processes, and the possibility of functionality through a microRNA-mediated pathway, the so-called "competitive endogenous RNAs" mechanism.

Our research group recently identified and characterized two pseudogenes (*HMGA1P6* and *HMGA1P7*) of the *HMGA1* gene, which has a critical role in malignant cell transformation and cancer progression. These pseudogenes, competing with *HMGA1* for microRNA binding, lead to the upregulation of *HMGA1* cellular levels, thus exerting an oncogenic role. Moreover, *HMGA1* pseudogenes were found overexpressed in several human cancer types. Interestingly, mice engineered to overexpress *HMGA1P6* or *HMGA1P7* showed a lymphoid pathology, developing malignant B cell lymphomas. Therefore, the *HMGA1*-pseudogene engineered mouse models demonstrate the oncogenic potential of these pseudogenes and indicate that ceRNA-mediated microRNA sequestration may contribute to the development of cancer.

**Riassunto** - Gli pseudogeni sono stati a lungo considerati sequenze genomiche senza alcuna funzione. Tuttavia, recenti evidenze suggeriscono che molti di loro potrebbero avere ruoli chiave nella fisiopatologia umana, agendo attraverso un particolare meccanismo molecolare mediato da microRNAs, il cosiddetto meccanismo degli "RNA endogeni competitivi". Recentemente, il nostro gruppo di ricerca ha identificato e caratterizzato due pseudogeni

Recentemente, il nostro gruppo di ricerca ha identificato e caratterizzato due pseudogeni (HMGA1P6 e HMGA1P7) del gene HMGA1, che ha un ruolo critico nella trasformazione

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia Sperimentale "G. Salvatore" (I.E.O.S.) - CNR, 80131, Napoli.

<sup>\*</sup>Vincitore del Premio "U. Pierantoni" per il 2020.

neoplastica e nella progressione tumorale.

Questi pseudogeni, competendo con il trascritto di HMGA1 per il legame dei microRNA comuni, portano alla iperespressione dei livelli cellulari di HMGA1, esercitando quindi un ruolo oncogenico. Inoltre, gli pseudogeni di HMGA1 sono stati trovati iperespressi in diversi tipi di tumori umani. È interessante notare come topi transgenici iperesprimenti HMGA1P6 o HMGA1P7 hanno mostrato un'aspettativa di vita ridotta rispetto alla controparte wild-type, sviluppando linfomi a cellule B altamente maligni. Pertanto, nel loro insieme, queste osservazioni dimostrano il potenziale oncogenico di questi pseudogeni, indicando il meccanismo degli "RNA endogeni competitivi" come un attore fondamentale coinvolto anche nello sviluppo del cancro.

#### 1 – INTRODUCTION

In recent years novel methodologies, such as next generation sequencing (NGS), have demonstrated that most of the human genome is transcribed into RNAs. However, only 1-2% of the human genome codes for proteins (Consortium, 2012). Thus, the RNA world has been divided in two halfs: *1*) RNAs with translational capability and *2*) RNAs without translational capability, named non-coding RNAs (ncRNAs). In the past, the scientific community considered ncRNAs as "evolutionary junk," but more and more findings have proposed their key roles in several molecular mechanisms. Intriguingly, the more complex is an organism, the more is the amount of ncRNAs, thus suggesting a huge influence of ncRNAs on the development and organization of higher structured animals.

ncRNAs have been classified on the basis of their length: ncRNAs long more than 200 base-pair (bp) are now recognized as long non-coding RNAs (lncRNAs), whereas the shorter ones are the short non-coding RNAs (sncRNAs) (Higgs and Lehman, 2015).

Among the lncRNAs class, one of the most interesting categories is represented by pseudogenes. The word "pseudogene" derives from the Greek "pseudo", meaning false. Indeed, pseudogenes have been considered for long time as "genomic fossils" (Lafontaine and Dujon, 2010), since they consist of DNA sequences that lack protein coding ability because of the presence of frame shift mutations and early or delayed stop codons, even though they look like functional genes (Mighell et al., 2000). They are considered nonfunctional relatives of ancestral functional genes that might have lost their function during evolution (Balakirev and Ayala, 2003). However, pseudogenes have been found in several organisms, from bacteria to mammals (Ochman and Davalos, 2006; Zhang and Gerstein, 2004). Based on their origins, pseudogenes have been classified into (Fig. 1):

I- Non-processed pseudogenes, arose from functional gene duplication which than become nonfunctional due to acquired mutations (Li et al.,

2013);

II- Processed pseudogenes, derived from an ancestral mRNA retrotransposition (Li et al., 2013);

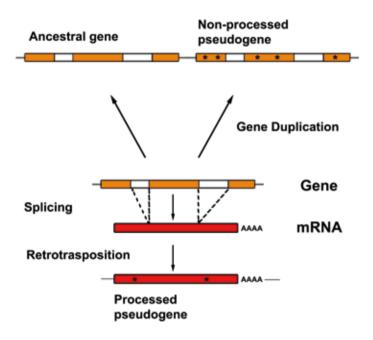
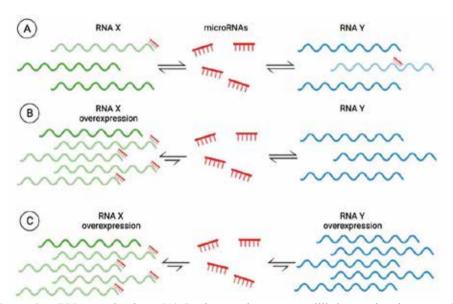


Figure 1 Non-processed and Processed Pseudogenes

Although many progresses have been achieved, the origin, the evolution and the roles of pseudogenes remains substantially unclear. One of the first studies reporting the biological role of a pseudogene was published by Korneev and colleagues, where they demonstrated that the neuronal nitric oxide synthase pseudogene acts as the natural antisense in the control of the expression of neuronal nitric oxide synthase gene (Korneev et al., 1999). Moreover, other groups focused on pseudogene-derived small RNAs. Indeed, it has been demonstrated this kind of small RNAs are involved in chromatin repression (Guo et al., 2014), and, in African Trypanosoma brucei, they are able to suppress several kinds of functional protein-coding genes through RNA interference pathway (Wen et al., 2011). Interestingly, recent findings report the pseudogene capability to encode peptides or proteins, regulating development and human diseases (Bertrand et al., 2002; Kandouz et al., 2004; Marques et al., 2012). Indeed, Kandouz et al. described the expression of *Cx43* pseudogene (*psiCx43*), demonstrating its translationability in 43 kDa protein. Intriguingly,

the psiCx43-encoded protein overexpression inhibits cell growth, thus retaing the growth-inhibitory function of the 'normal' Cx43 paralog (Kandouz et al., 2004).

However, only in 2010, the group of Prof. Pandolfi shed new light on the hidden world of pseudogene biology. Indeed, Poliseno *et al.* reported that *PTEN* pseudogene 1 (*PTENpg1*) was expressed in human tissues and cancers, being able to regulate the expression of its corresponding protein-coding gene, *PTEN*, a well-recognized tumor suppressor gene (Poliseno et al., 2010). Indeed, *PTENpg1*, by sharing the most of its sequence with the corresponding protein-coding gene *PTEN*, shares also the repressive action of microRNAs (miRNAs), short inhibitory RNA molecules able to bind the 3' Untranslated Region (3'UTR), which can be sponged by the upregulation of *PTENpg1*, derepressing the protein-coding gene *PTEN*. In this way transcripts could talk each other by competing for the same miRNAs, acting as competitive endogenous RNAs (ceRNAs) (Fig. 2) (Salmena et al., 2011; Tay et al., 2014). Therefore, the *PTENpg1* overexpression induces PTEN expression, representing the first discovered tumor suppressor pseudogene (Poliseno et al., 2010).



**Figure 2** ceRNA mechanism. (A) In the steady state, equilibrium exists between the miRNAs and their targets. (B) By contrast, the overexpression of RNA X results in fewer miRNAs free to bind to RNA Y, (C) and thus RNA Y levels increase.

Another pseudogene that has been recently found overexpressed in various tumor types is the human BRAF pseudogene (*BRAFP1*). Indeed, Karreth *et al.* demonstrated the ceRNA role of both mouse *Braf-rs1* pseudogene (*Braf-rs1*) and its human ortholog, *BRAFP1*, eliciting the expression of BRAF and the

activation of MAPK cascade both *in vitro* and *in vivo* by the ceRNA mechanism (Karreth et al., 2015).

Taken together, the pioneer Pandolfi's studies provided a new interpretation of pseudogenes, critically increasing the functional data of human genome and acquiring main roles in physiological and pathological conditions.

#### 2 – HMGA1 AND ITS PSEUDOGENES

The family of High-Mobility Group A (HMGA) is composed of three proteins, HMGA1a and HMGA1b encoded by *HMGA1* through alternative splicing, and HMGA2, encoded by the *HMGA2* gene (Johnson et al., 1989). *HMGA1* is located on chromosome 6p21 in humans, whereas *HMGA2* is found on chromosome 12q13-15, and they are well-conserved throughout the evolution (Fusco and Fedele, 2007). HMGA consist of non-histone chromosomal proteins, which are able to modify the chromatin structure by binding the DNA minor groove at AT-rich sequences through their peculiar DNA-binding domains, called "AT hooks", thus regulating the transcription of several genes (Grosschedl et al., 1994; Thanos and Maniatis, 1992). Interestingly, HMGA expression is quite absent in adult tissues, whereas it is copious during embryogenesis (Fusco and Fedele, 2007), proposing their important role in development process.

Noteworthy, HMGA overexpression has been recognized as a feature of human cancer. Indeed, HMGA1 has been found abundantly expressed in almost all the human neoplastic specimens analyzed (Fusco and Fedele, 2007). Importantly, its expression levels correlate with cancer advanced stage, occurrence of distant metastases and reduced survival in several carcinomas (Abe et al., 1999; Chiappetta et al., 2001; Huang et al., 2009). During the last decades many experimental findings pointed out the HMGA causal role in cell transformation (Reeves et al., 2001; Wood et al., 2000). Moreover, HMGA1 silencing induces the "normal" stem cell characteristics in colon cancer stem cells, decreasing the sphere-forming efficiency and restoring the asymmetric division pattern (Puca et al., 2014). Consistently, mice overexpressing HMGA1 develop several benign or malignant tumors, such as GH/PRL-secreting pituitary adenomas, T-cell acute lymphoblastic leukemia and T/NK lymphomas (Belton et al., 2012; Fusco and Fedele, 2007; Xu et al., 2004).

The oncogenic molecular processes, induced by *HMGA* overexpression in cell transformation induced by the *HMGA* genes, depend on their capacity to positively or negatively regulate the expression of many cancer-related genes and miRNAs (Carleton et al., 2007; Ma and Weinberg, 2008; Su et al., 2015). However, although the overexpression of HMGA is a well-recognized feature of the human cancer, the molecular mechanisms that exert this upregulation

remain largely uncleared.

Recent findings have reported that HMGA expression levels are particularly fine-tuned by several miRNAs. In particular, many studies reported a strong HMGA-miRNA regulation in pituitary adenomas (Palmieri et al., 2012), thyroid carcinomas (Pallante et al., 2014), and breast cancer (Zhao et al., 2015).

In this scenario, our research group studied whether the HMGA1 expression levels could be regulated by its numerous pseudogenes through ceRNA mechanism. The analysis of the human genome by bioinformatic database revealed the presence of eight *HMGA1* pseudogenes (*HMGA1Ps*): *HMGA1-p*, *HMGA1P1*, *HMGA1P2*, *HMGA1P3*, *HMGA1P4*, *HMGA1P5*, *HMGA1P6*, and *HMGA1P7* (Table 1).

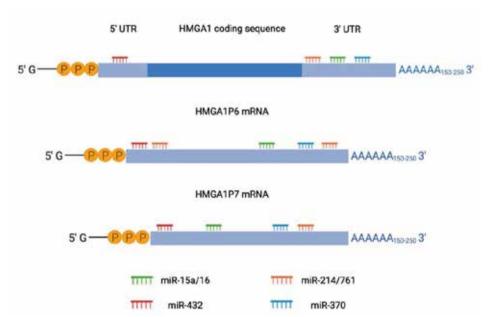
Table 1 HMGA1-Pseudogenes main characteristics

HMGA1-Pseudogene	<b>Genetic Location</b>	Functions
HMGA1P1	Xp21.3	Likely encoding a HMGA1- competitor protein with different post-translational modifications
HMGA1P2	4q13.3	Likely encoding a HMGA1- competitor protein with different post-translational modifications
HMGA1P3	12q24.11	Likely encoding a truncated form of HMGA1 protein
<i>HMGA1P4</i>	9q34.11	-
HMGA1P5	10q22.2	Likely encoding a short peptide fragment, not related to HMGA1 sequence
HMGA1P6	13q12.12	Oncogenic pseudogene sustaining the expression of several cancer- related gene through ceRNA mechanism
HMGA1P7	6q23.2	Oncogenic pseudogene sustaining the expression of several cancer- related gene through ceRNA mechanism
HMGA1-p	2p13.2	Compete with HMGA1- 3'UTR for the binding to $\alpha$ CP1, an RNA-stabilizing factor

In particular, *HMGA1P1*, *HMGA1P2* and *HMGA1P3*, although classified as pseudogenes, could represent a sort of competitor proteins for HMGA1 wild-type, since several bioinformatic and experimental findings showed that no point mutations affect their translationability. However, other studies are

needed. Moreover, it has been reported that *HMGA1-p* is able to regulate HMGA1 expression by competing with HMGA1- 3'UTR for the binding to a critical RNA stability factor, the αCP1 protein (Chiefari et al., 2010).

Thus, our research group focused on the study of two *HMGA1*-processed pseudogenes, namely *HMGA1P6* and *HMGA1P7* (*HMGA1Ps*), sited on 13q12.12 and 6q23.2 chromosome, respectively. Interestingly, they are not conserved through the evolution, but are present only in human genome (De Martino et al., 2016a; Esposito et al., 2014a). These pseudogenes have a high DNA homology with *HMGA1* both in the 5' and 3' UTRs and in the coding region (Fig. 2). However, *HMGA1P6* and *HMGA1P7* cannot be translated since a point mutation that hit the stop codon and the start methionine codon, respectively (De Martino et al., 2016a; Esposito et al., 2014a). In the homology sequences, we found several conserved microRNA Responsive Elements (MREs) for miRNAs that have been predicted or previously validated (D'Angelo et al., 2012; Palmieri et al., 2012) able to target the *HMGA1* gene (Fig. 3). Thus, our aim was to study the role of *HMGA1Ps* in the control of HMGA1 levels and their involvement in cancer.



**Figure 3** *HMGA1P6* and *HMGA1P7* act as decoy for HMGA1-targeting miRNAs. *HMGA1* (top), *HMGA1P6* (middle) and *HMGA1P7* (bottom) sequences share the same HMGA1-targeting miRNA seed matches within the high homology regions.

#### 3 – HMGA1-PSEUDOGENE ROLE IN CANCER

Further studies revealed that HMGA1Ps overexpression enhances HMGA1 protein levels whereas their knocking down results in the reduction of HMGA1 mRNA and protein amounts (Esposito et al., 2014b). Consistently, it has been reported that *HMGA1P6* and *HMGA1P7* are able to prevent apoptosis and cell proliferation and increase the G1-S phase transition rate by enhancing HMGA1 protein expression enhancing cell proliferation and migration (De Martino et al., 2016a; Esposito et al., 2014a). Indeed, overexpression of *HMGA1P6* or *HMGA1P7* increases the growth rate and migration of different cell lines, contributing to tumor development (De Martino et al., 2016a; Esposito et al., 2014a). Furthermore, *HMGA1Ps* are able to enhance also the expression of other cancer-related genes by sharing the same targeting miRNAs (Esposito et al., 2014b).

Interestingly, their expression has been found drastically upregulated in the undifferentiated anaplastic thyroid carcinomas (ATC), but not in the differentiated papillary (PTC) ones (Esposito et al., 2014b), in stomach (Tian et al., 2020), ovary (Esposito et al., 2014b; Tian et al., 2020), breast (De Martino et al., 2016b) and in endometrial carcinomas (EEC) (Palumbo Junior et al., 2019), where their expression correlates with that of the parental gene. Intriguingly, in endometrial cancer *HMGA1Ps* expression represents a negative prognostic factor, since it is associated with increased histological grade and tumor size (Palumbo Junior et al., 2019). In order to evaluate *HMGA1P6* and *HMGA1P7* oncogenic activity *in vivo*, our research group generated transgenic mice overexpressing these pseudogenes (De Biase et al., 2018). Firstly, we analyzed the phenotype of *HMGA1P6*- or *HMGA1P7*-explanted mouse embryonic fibroblasts (MEFs) (De Martino et al., 2020b; Esposito et al., 2014b). Remarkably, they grew faster and senesced later than their wild-type counterparts (De Martino et al., 2020b; Esposito et al., 2014b).

Consistently, the analysis of mouse phenotype revealed a mortality rate of about 50% at 12 months of age in the *HMGA1P7*-transgenic mice compared to wild-type mice. Moreover, these mice showed splenomegaly and accumulation of lymphoid cells in spleens and also in other body compartments such as liver, kidney and lung (De Martino et al., 2020a). FACS and immunohistochemistry analyses reported that the expanded lymphoid population was positive for CD19 and CD45/B220 markers, respectively, and a clonal expansion was further confirmed by clonality assay, thus suggesting a diagnosis of B-cell lymphomas. This diagnosis was validated also by transcriptomic studies on the *HMGA1P7*-explanted spleens compared with the WT ones. Indeed, the expression profile of *HMGA1P7* splenocytes was comparable with the GC B-cell type (GCB) Diffuse Large B cell Lymphoma (DLBCL) signature (De Martino et al., 2020a).

Therefore, our mouse model confirms the oncogenic potential of pseudogenes (Fig. 4) and provides compelling support for a causal link between altered pseudogene expression and cancer, mediated by ceRNA mechanism.

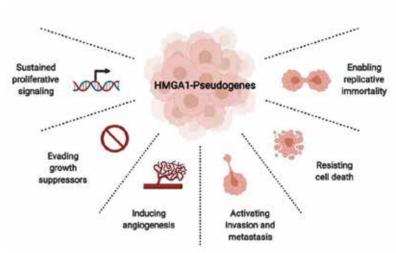


Figure 4 Main cancer hallmarks in which HMGA1-Pseudogenes are involved.

## **BIBLIOGRAFIA**

Abe N., Watanabe T., Sugiyama M., Uchimura H., Chiappetta G., Fusco A., and Atomi Y. (1999). Determination of high mobility group I(Y) expression level in colorectal neoplasias: a potential diagnostic marker. *Cancer Res.* **59**, 1169-1174.

Balakirev E.S., and Ayala F.J. (2003). Pseudogenes: are they "junk" or functional DNA? *Annu Rev Genet.* **37**, 123-151.

Belton A., Gabrovsky A., Bae Y.K., Reeves R., Iacobuzio-Donahue C., Huso D.L., and Resar L.M. (2012). HMGA1 induces intestinal polyposis in transgenic mice and drives tumor progression and stem cell properties in colon cancer cells. *PLoS One.* 7, e30034.

Bertrand N., Castro D.S., and Guillemot F. (2002). Proneural genes and the specification of neural cell types. *Nat Rev Neurosci.* **3**, 517-530.

Carleton M., Cleary M.A., and Linsley P.S. (2007). MicroRNAs and cell cycle regulation. *Cell Cycle*. **6**, 2127-2132.

Chiappetta G., Manfioletti G., Pentimalli F., Abe N., Di Bonito M., Vento M.T., Giuliano A., Fedele M., Viglietto G., Santoro M., *et al.* (2001). High mobility group HMGI(Y) protein expression in human colorectal hyperplastic and neoplastic diseases. *Int J Cancer.* **91**, 147-151.

- Chiefari E., Iiritano S., Paonessa F., Le Pera I., Arcidiacono B., Filocamo M., Foti D., Liebhaber S.A., and Brunetti A. (2010). Pseudogene-mediated posttranscriptional silencing of HMGA1 can result in insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Commun.* **1**, 40.
- Consortium E.P. (2012). An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*. **489**, 57-74.
- D'Angelo D., Palmieri D., Mussnich P., Roche M., Wierinckx A., Raverot G., Fedele M., Croce C.M., Trouillas J., and Fusco A. (2012). Altered microRNA expression profile in human pituitary GH adenomas: down-regulation of miRNA targeting HMGA1, HMGA2, and E2F1. *J Clin Endocrinol Metab.* **97**, E1128-1138.
- De Biase D., Esposito F., De Martino M., Pirozzi C., Luciano A., Palma G., Raso G.M., Iovane V., Marzocco S., Fusco A., *et al.* (2018). Characterization of inflammatory infiltrate of ulcerative dermatitis in C57BL/6NCrl-Tg(HMGA1P6)1Pg mice. *Lab Anim.* 23677218815718.
- De Martino M., De Biase D., Forzati F., Credendino S.C., Palm, G., Barbieri A., Arra C., Paciello O., Gaudio E., Ponzoni M., *et al.* (2020a). HMGA1-pseudogene7 transgenic mice develop B cell lymphomas. *Sci Rep.* **10**, 7057.
- De Martino M., Forzati F., Arra C., Fusco A., and Esposito F. (2016a). HMGA1-pseudogenes and cancer. *Oncotarget*. **7**, 28724-28735.
- De Martino M., Forzati F., Marfella M., Pellecchia S., Arra C., Terracciano L., Fusco A., and Esposito F. (2016b). HMGA1P7-pseudogene regulates H19 and Igf2 expression by a competitive endogenous RNA mechanism. *Sci Rep.* **6**, 37622.
- De Martino M., Palma G., Arra C., Chieffi,P., Fusco A., and Esposito F. (2020b). Characterization of HMGA1P6 transgenic mouse embryonic fibroblasts. *Cell Cycle*. 1-5.
- Esposito F., De Martino M., Forzati F., and Fusco A. (2014a). HMGA1-pseudogene overexpression contributes to cancer progression. *Cell Cycle*. **13**, 3636-3639.
- Esposito F., De Martino M., Petti M.G., Forzati F., Tornincasa M., Federico A., Arra C., Pierantoni G.M., and Fusco A. (2014b). HMGA1 pseudogenes as candidate proto-oncogenic competitive endogenous RNAs. *Oncotarget.* **5**, 8341-8354.
- Fusco A., and Fedele M. (2007). Roles of HMGA proteins in cancer. *Nat Rev Cancer*. **7**, 899-910.
- Grosschedl R., Giese K., and Pagel J. (1994). HMG domain proteins: architectural elements in the assembly of nucleoprotein structures. *Trends Genet.* **10**, 94-100.
- Guo X., Lin M., Rockowitz S., Lachman H.M., and Zheng D. (2014). Characterization of human pseudogene-derived non-coding RNAs for functional potential. *PLoS One.* **9**, e93972.

- Higgs P.G., and Lehman N. (2015). The RNA World: molecular cooperation at the origins of life. *Nat Rev Genet.* **16**, 7-17.
- Huang M.L., Chen C.C., and Chang L.C. (2009). Gene expressions of HMGI-C and HMGI(Y) are associated with stage and metastasis in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* **24**, 1281-1286.
- Johnson K.R., Lehn D.A., and Reeves R. (1989). Alternative processing of mRNAs encoding mammalian chromosomal high-mobility-group proteins HMG-I and HMG-Y. *Mol Cell Biol.* **9**, 2114-2123.
- Kandouz M., Bier A., Carystinos G.D., Alaoui-Jamali M.A., and Batist G. (2004). Connexin43 pseudogene is expressed in tumor cells and inhibits growth. *Oncogene*. **23**, 4763-4770.
- Karreth F.A., Reschke M., Ruocco A., Ng C., Chapuy B., Leopold V., Sjoberg M., Keane T.M., Verma A., Ala U., *et al.* (2015). The BRAF pseudogene functions as a competitive endogenous RNA and induces lymphoma in vivo. *Cell.* **161**, 319-332.
- Korneev S.A., Park J.H., and O'Shea M. (1999). Neuronal expression of neural nitric oxide synthase (nNOS) protein is suppressed by an antisense RNA transcribed from an NOS pseudogene. *J Neurosci.* **19**, 7711-7720.
- Lafontaine I., and Dujon B. (2010). Origin and fate of pseudogenes in Hemiascomycetes: a comparative analysis. *BMC Genomics*. **11**, 260.
- Li W., Yang W., and Wang X.J. (2013). Pseudogenes: pseudo or real functional elements? *J Genet Genomics*. **40**, 171-177.
- Ma L., and Weinberg R.A. (2008). MicroRNAs in malignant progression. *Cell Cycle*. **7**, 570-572.
- Marques A.C., Tan J., Lee S., Kong L., Heger A., and Ponting C.P. (2012). Evidence for conserved post-transcriptional roles of unitary pseudogenes and for frequent bifunctionality of mRNAs. *Genome Biol.* **13**, R102.
- Mighell A.J., Smith N.R., Robinson P.A., and Markham A.F. (2000). Vertebrate pseudogenes. *FEBS Lett.* **468**, 109-114.
- Ochman H., and Davalos L.M. (2006). The nature and dynamics of bacterial genomes. *Science*. **311**, 1730-1733.
- Pallante P., Battista S., Pierantoni G.M., and Fusco A. (2014). Deregulation of microRNA expression in thyroid neoplasias. *Nat Rev Endocrinol.* **10**, 88-101.
- Palmieri D., D'Angelo D., Valentino T., De Martino I., Ferraro A., Wierinckx A., Fedele M., Trouillas J., and Fusco A. (2012). Downregulation of HMGA-targeting microRNAs has a critical role in human pituitary tumorigenesis. *Oncogene*. **31**, 3857-3865.
- Palumbo Junior A., de Sousa V.P.L., Esposito F., De Martino M., Forzati F., Moreira F.C.B., Simao T.A., Nasciutti L.E., Fusco A., Ribeiro Pinto L.F., et al. (2019). Overexpression of HMGA1 Figures as a Potential Prognostic Factor in Endometrioid Endometrial Carcinoma (EEC). Genes (Basel). 10.

- Poliseno L., Salmena L., Zhang J., Carver B., Haveman W.J., and Pandolfi P.P. (2010). A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature*. **465**, 1033-1038.
- Puca F., Colamaio M., Federico A., Gemei M., Tosti N., Bastos A.U., Del Vecchio L., Pece S., Battista S., and Fusco A. (2014). HMGA1 silencing restores normal stem cell characteristics in colon cancer stem cells by increasing p53 levels. *Oncotarget.* **5**, 3234-3245.
- Reeves R., Edberg D.D., and Li Y. (2001). Architectural transcription factor HMGI(Y) promotes tumor progression and mesenchymal transition of human epithelial cells. *Mol Cell Biol.* **21**, 575-594.
- Salmena L., Poliseno L., Tay Y., Kats L., and Pandolfi P.P. (2011). A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell.* **146**, 353-358.
- Su Z., Yang Z., Xu Y., Chen Y., and Yu Q. (2015). MicroRNAs in apoptosis, autophagy and necroptosis. *Oncotarget*. **6**, 8474-8490.
- Tay Y., Rinn J., and Pandolfi P.P. (2014). The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature*. **505**, 344-352.
- Thanos D., and Maniatis T. (1992). The high mobility group protein HMG I(Y) is required for NF-kappa B-dependent virus induction of the human IFN-beta gene. *Cell.* **71**, 777-789.
- Tian X., Song J., Zhang X., Yan M., Wang S., Wang Y., Xu L. Zhao, L. Wei J.J., Shao C., *et al.* (2020). MYC-regulated pseudogene HMGA1P6 promotes ovarian cancer malignancy via augmenting the oncogenic HMGA1/2. *Cell Death Dis.* **11**, 167.
- Wen Y.Z., Zheng L.L., Liao J.Y., Wang M.H., Wei Y., Guo X.M., Qu L.H., Ayala F.J., and Lun Z.R. (2011). Pseudogene-derived small interference RNAs regulate gene expression in African Trypanosoma brucei. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **108**, 8345-8350.
- Wood L.J., Maher J.F., Bunton T.E., and Resar L.M. (2000). The oncogenic properties of the HMG-I gene family. *Cancer Res.* **60**, 4256-4261.
- Xu Y., Sumter T.F., Bhattacharya R., Tesfaye A., Fuchs E.J., Wood L.J., Huso D.L., and Resar L.M. (2004). The HMG-I oncogene causes highly penetrant, aggressive lymphoid malignancy in transgenic mice and is overexpressed in human leukemia. *Cancer Res.* **64**, 3371-3375.
- Zhang Z., and Gerstein M. (2004). Large-scale analysis of pseudogenes in the human genome. *Curr Opin Genet Dev.* **14**, 328-335.
- Zhao X.X., Yuan Q.Z., Mu D.P., Sun D.W., Bo Q.A., Pan G.Z., Li G.Q., Cui T., Ding P.P., You F.P., *et al.* (2015). MicroRNA-26a inhibits proliferation by targeting high mobility group AT-hook 1 in breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* **8**, 368-373.

# Immune modulation and cancer stem cell therapeutic inhibition of pancreatic cancer

Nota di Michele Cioffi\*1

Presentata dal socio Alberto Di Donato (Adunanza del 19 novembre 2021)

*Keywords:* pancreatic cancer; cancer stem cells; macrophages; T-cells; therapy; CD47; EpCAM; MT110; microenvironment.

**Abstract:** Tumor-initiating cells with stem-like properties, also termed cancer stem cells (CSC), have been shown to sustain tumor growth as well as metastasis and are highly resistant to chemotherapy. Identification of new mechanisms of inhibition of CSCs through modulation of immune tumor microenvironment may provide a new treatment opportunity for the effective eradication of pancreatic cancer. Since pancreatic CSCs have been isolated based EpCAM expression, we investigated whether a targeted immunotherapy to EpCAM using the bispecific T-cell–engaging antibody MT110 is capable of eradicating CSCs and reduce tumor growth. Moreover, in pancreatic cancer, tumor-associated macrophages (TAM) are associated with poor clinical outcome, and their overall role, therefore, appears to be protumorigenic. The "don't eat me" signal CD47 on cancer cells and on CSCs communicates to the signal regulatory protein-a on macrophages and prevents their phagocytosis. Thus, inhibition of CD47 may offer a new opportunity to turn TAMs against PDAC cells, including CSCs, as the exclusively tumorigenic population.

**Riassunto:** È stato dimostrato che le cellule staminali tumorali (CSCs) sono capaci di supportare la crescita tumorale e le metastasi determinando resistenza alla chemioterapia. L'identificazione di nuovi meccanismi di inibizione delle CSCs, attraverso la modulazione delle cellule immunitarie nel microambiente tumorale, può fornire una nuova opportunità di trattamento per l'efficace trattamento del cancro del pancreas. Poiché le CSCs

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Departments of Pediatrics, Cell and Developmental Biology, Drukier Institute for Children's Health, Meyer Cancer Center, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA

<sup>\*</sup>Vincitore del Premio "Lisa De Conciliis" per il 2020.

pancreatiche sono state isolate in base all'espressione di EpCAM, abbiamo valutato se un'immunoterapia mirata contro EpCAM utilizzando l'anticorpo bispecifico che coinvolge le cellule T MT110 è in grado di eliminare le CSCs e ridurre la crescita del tumore. Inoltre, nel cancro del pancreas, i macrofagi associati al tumore sono associati ad una peggiore prognosi dei pazienti e il loro ruolo complessivo, quindi, sembra essere protumorigeno. Il segnale "non mangiarmi" di CD47 sulle cellule tumorali e sulle CSCs comunica con la proteina regolatrice del segnale- $\alpha$  (SIRP $\alpha$ ) sui macrofagi, prevenendone la fagocitosi. Pertanto, l'inibizione del CD47 può offrire una nuova opportunità per trasformare i macrofagi associati al tumore contro le cellule PDAC, comprese le CSCs, come popolazione esclusivamente cancerogena.

#### 1 - INTRODUCTION

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) remains one of the most devastating cancers with a 5-year survival rate of less than 5% (Paulson *et al.*, 2013). Despite expanding research activities, there has been little therapeutic progress toward improving patients' long-term survival. Standard chemotherapy regimen can moderately extend median survival, but eventually the majority of patients still succumb from progressive disease (Von Hoff *et al.*, 2013).

Convincing evidence has emerged for several solid tumors indicating that like adult tissues, tumors are sustained and promoted by cells that exhibit features of stem cells, including unlimited self-renewal (Clarke *et al.*, 2006). This population of progenitor cells called cancer stem cells, possess the ability to form, self-regenerate and propagate the tumor, as well as play a predominant role in resistance to chemotherapy and in development of metastases. We and others have provided conclusive evidence for a hierarchical organization in human PDAC and, even more importantly, demonstrated that pancreatic CSCs, at the apex of the hierarchy, have exclusive tumorigenic and metastatic potential and are inherently resistant to chemotherapy (Hermann *et al.*, 2007).

Studies based on the inhibition of regulatory pathways that are crucially relevant for the self-renewal capacity of CSCs are promising (Lonardo *et al.*, 2011); however, the overly heterogeneous genetic background of PDAC may render larger populations of cells resistant to the targeting of single pathways. Consequently, we asked whether targeting pancreatic CSCs with broader immune-based therapeutic approaches could represent a more viable and potent alternative for eliminating these highly tumorigenic and chemo-resistant cells.

Immune cells play an important role in PDAC development, in particular tumor-associated macrophages (TAM) represent the major immune cell type present in the PDAC tumor microenvironment (Kurahara *et al.*, 2011), and these cells are believed to drive cancer progression, presumably via promoting cancer cell proliferation, tumor angiogenesis, extracellular matrix breakdown, and subsequently tumor invasion and metastasis (Qian *et al.*, 2010).

CD47, a transmembrane protein expressed on many cancer cells, serves as a ligand to signal regulatory protein- $\alpha$  (SIRP $\alpha$ ), a molecule expressed on macrophages (Brown *et al.*, 2011), resulting in the inhibition of phagocytosis by macrophages through a signaling cascade mediated via phosphorylation of the immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif present on the cytoplasmic tail of SIRP $\alpha$  (Matozaki *et al.*, 2010).

Previous work in preclinical models of bladder cancer, leukemia, and lymphoma demonstrated that inhibiting the interaction between CD47 and SIRPα using anti-CD47 mAbs allows for increased phagocytosis of cancer cells in vitro and decreased tumor burden in vivo (Willingham *et al.*, 2012). Recently, CD47 was shown to be preferentially expressed in liver CSCs and inhibition of CD47 suppressed growth of hepatocellular carcinoma xenografts and had a chemosensitizing effect (Lee *et al.*, 2014), suggesting that CD47 may also be a promising therapeutic target for hepatocellular CSCs. Based on these findings we asked whether CD47 could be a therapeutic target for PDAC CSCs.

A different immune component, the T cells population, is abundant in the stroma of human primary PDAC, and patients with higher levels of CD4+ and/or CD8+ T cells have significantly prolonged survival, but most PDACs develop an immunosuppressive microenvironment that restricts the infiltration of anti-tumour T cells (Knudsen *et al.*, 2017). Recent evidence show that the anti-tumour activity of cytotoxic T cells is particularly significant when these cells were found in the direct vicinity of cancer cells (Carstens *et al.*, 2017). Redirecting cytotoxic effector T cells to cancer cells can be an efficient therapeutic approach for pancreatic cancer patients.

MT110 is a bispecific T-cell-engaging (BiTE) antibody construct, which simultaneously targets Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM; CD326) on tumor cells and the T-cell receptor-CD3 complex on T cells.

EpCAM is frequently overexpressed and functionally altered in malignant cells (Baeuerle *et al.*, 2007), including CSCs (Munz *et al.*, 2009). Certain normal epithelial tissues and embryonic stem cells also express EpCAM (Schmelzer *et al.*, 2008), but some evidence indicates that EpCAM on normal epithelial tissues is largely sequestered within intercellular boundaries while becoming accessible on the surface of disintegrated cancer cells (McLaughlin *et al.*, 2001).

MT110 and related EpCAM-specific BiTE antibodies have already shown high antitumor activity in diverse xenograft models (Brischwein *et al.*, 2006). Importantly, studies in syngeneic mouse models using a BiTE binding to murine EpCAM and murine CD3 showed antitumor activity without affecting normal epithelia, which expressed EpCAM at similar level and distribution as seen in human tissues (Amann *et al.*, 2009).

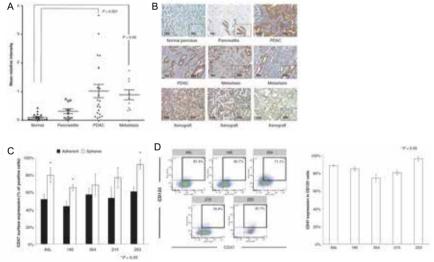
MT110 is currently tested in a dose-escalating phase I clinical trial enrolling patients with diverse epithelial cancers for safety and initial signs of antitumor activity. Therefore, EpCAM-directed immunotherapy may provide a new

treatment opportunity for the effective eradication of pancreatic cancer including CSCs as the putative root of pancreatic cancer.

In conclusion, we analyzed two different therapeutic approaches to modulate immune populations in PDAC with different mechanisms of action; specifically, the first approach provide the block of "Don't eat me signal" on cancer cells using anti-CD47 mAbs thus increasing the phagocytosis of cancer cells by macrophages, while the second approach using the MT110 bispecific antibody allows CD8 T-cells expressing CD3 to come in contact with EpCAM expressing cancer cells and eliminate them.

# 2 - RESULTS

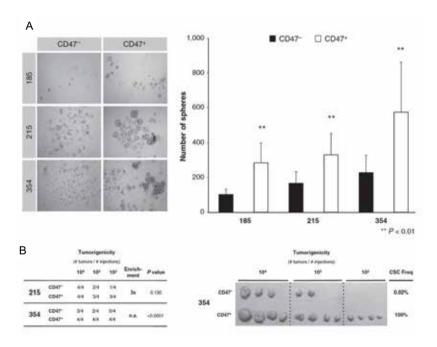
We evaluated the level of CD47 expression by immunohistochemical analysis of paraffin sections of tissue microarrays containing primary human tissues from "normal" adjacent non-tumor pancreatic tissue, pancreatitis, PDAC, and regional lymph node, and liver metastases. CD47 expression was significantly overexpressed in primary PDAC tumors and metastasis versus pancreatitis and normal pancreatic tissue (Fig. 1A). Importantly, although CD47 was still detect-



**Figure 1** CD47 is expressed in pancreatic cancer (stem) cells. A) Quantification of CD47 expression in primary patient Tissue Microarray (TMA)—containing cores of normal pancreas, pancreatitis, PDAC, and metastases. Shown are the mean relative intensity values of CD47 staining within each core. B) Representative pictures of CD47-stained TMA cores, including paraffin sections of human-derived xenografts. C) Flow-cytometry analysis of CD47 cell surface expression comparing adherent cells and sphere-derived cells. D) Flow-cytometry analysis of CD47 and CD133 expressions on sphere-derived cells (left) and quantification of CD133<sup>+</sup> cells also expressing CD47 (right).

able in normal (non-cancer) pancreatic tissue, the level of expression was significantly lower compared with PDAC, patient derived PDAC xenograft and metastasis samples, where CD47 expression was markedly stronger, but restricted to epithelial cancer cells and absent in the stroma (Fig. 1B).

We next determined CD47 expression in a set of primary patient-derived pancreatic cancer cell cultures, by flow-cytometry analysis on both adherent cells and sphere-derived cells, the latter of which are enriched in CSCs (Lonardo *et al.*, 2011). We observed relatively homogenous expression of CD47 in differentiated cells whereas in sphere culture-enriched CSCs, the surface expression of CD47 was higher, suggesting an enrichment of CD47 in CSCs (Fig. 1C). We next assessed the percentage of CD47<sup>+</sup> cells within the CD133<sup>+</sup> [a well-established pancreatic CSC marker (Hermann *et al.*, 2007)] subpopulation, and as shown in Fig. 1D, the majority of CD133<sup>+</sup> cells expressed CD47 albeit with different percentages.

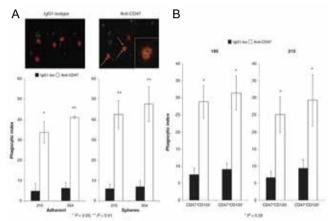


**Figure 2** Pancreatic CSCs are mostly confined to CD47<sup>+</sup> cells. A) Representative images of spheres (left) and quantification of spheres (right) in 185, 354, and 215 primary pancreatic cancer cells sorted for CD47. B) In vivo tumorigenicity of FACSorted 185, 354, and 215 primary pancreatic tumor cells for CD47.

Because our data suggested that CD47 is preferentially expressed in pancreatic CSC (i.e., CD133<sup>+</sup> cells), we aimed to assess whether CD47<sup>+</sup> cells were more

"stem-like." We first FACSorted primary pancreatic cancer cells for CD47 and then determined their self-renewal capacity using sphere formation as a readout. We observed that CD47<sup>+</sup> cells isolated from 185, 215, and 354 primary cellsformed significantly more and larger spheres compared with CD47- cells (Fig. 2A), suggesting that CD47<sup>+</sup> cells are indeed enriched in CSCs. However, to obtain conclusive evidence for the latter, we performed in vivo limiting dilution tumorigenicity assays. Ten weeks after injection, CD47<sup>+</sup> cells had formed more tumors, indicating that CSCs are mostly contained in the CD47<sup>+</sup> cell population (Fig. 2B).

As next step we decide to block the CD47-mediated SIRP $\alpha$  signaling using anti-human CD47 mAb to induces phagocytosis. Using primary PDAC cells stably infected with a lentivirus-expressing GFP (green) and PKH26 dye (red)–labeled primary human monocyte-derived macrophages isolated from healthy donors (ratio cancer cells:macrophages 4:1), we show that in contrast with cells treated with an isotype-matched mouse IgG control antibody, primary PDAC cells treated with the blocking anti-human CD47 (hCD47) mAb B6H12.2 were efficiently phagocytosed by macrophages. This effect was observed for adherent cells, which mainly contain non-CSC, and sphere-derived cells or CD47<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> sorted cells, which are enriched for CSCs (Fig. 3A and B).

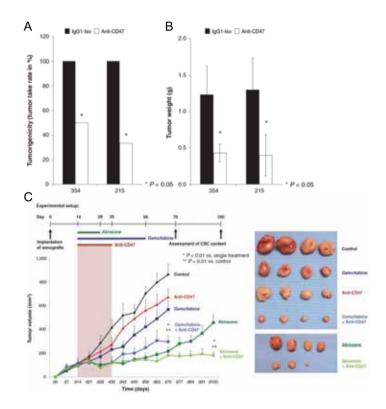


**Figure 3** Anti-CD47 enables phagocytosis of pancreatic CSCs. A) Representative confocal images (top) and phagocytic index (bottom) of human peripheral blood (PB)—derived macrophages (red) phagocytosing patient—derived CSCs (green) in the presence of blocking anti-CD47 mAb (B6H12) or IgG1 isotype control Ab. B) The phagocytic index of macrophages phagocytosing human PDAC cells FACSorted for CD47 and CD133 in the presence of blocking anti-CD47 mAb or IgG1 isotype control Ab.

To test the efficiency of CSCs elimination in vitro, we tested the ability of surviving/non-phagocytosed cells after anti-CD47 treatment to form tumors in vivo. We observed a significant reduction in the tumorigenicity of anti-CD47

treated cells compared with isotype-treated cells (Fig. 4A), and the few tumors that formed from the anti-CD47 treated cultures were significantly smaller in size compared with isotype control tumors (Fig. 4B).

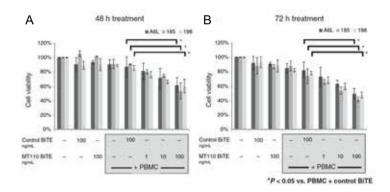
Encouraged by these promising in vivo tumorigenicity data, we next performed in vivo therapeutic intervention studies with human-derived PDAC xenografts expressing intermediate levels of CD47. Once tumors had formed (around 100 mm3), mice were randomized to one of the following six treatment groups: Diluent control; gemcitabine (biweekly 125 mg/kg i.p.) from day 14 to 56; Abraxane (every 4 days 50 mg/kg i.v.) from day 14 to 28; anti-CD47 (daily 500 mg/mouse i.p.) from day 14 to 35; gemcitabine + anti-CD47; and Abraxane + anti-CD47. Interestingly, for both used PDX models no significant differences



**Figure 4** Anti-CD47 treatment inhibits in vivo tumorigenicity and tumor progression, preventing relapse. A) In vivo tumorigenicity. B) Tumor weight. C) Experimental setup for in vivo treatment (top left) and effects of allocated treatment regiments in 185 tissue xenografts transplanted in immunocompromised mice (bottom left). The mean tumor volume is given; n ¼ 6 tumors per group. Representative images of tumors extracted from mice at the end of the respective observation period (right).

were observed for chemotherapy and anti-CD47 single treatments; however, tumors treated with a combination of chemotherapy + anti-CD47 were significantly reduced compared with control tumors and single treatment tumors. Specifically, for PDAC-185, treatment with Abraxane plus anti-CD47 significantly stalled tumor growth. Although mice previously treated with Abraxane alone showed similar initial response, tumors eventually relapsed. No relapse, however, was observed when mice were treated with both Abraxane and anti-CD47 (Fig. 4C).

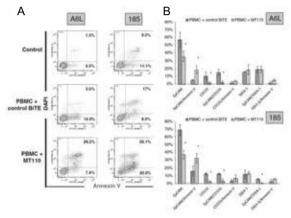
In order to evaluate the modulation of a different immune population in PDAC microenvironment, we investigated the efficacy of T-cell-mediated redirected lysis by MT110 of EpCAM-expressing cells using several primary human pancreatic cancer cells. Redirected lysis of pancreatic cancer cells by MT110engaged T cells was monitored by Sulforhodamine (SRB)-based cytotoxicity assay. Unstimulated allogeneic human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) from healthy donors were the source of effector cells that were used at an effector-to-target (E:T) ratio of 5:1, which typically contain between 10% and 20% cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cells (Herrmann et al., 2010). A Control BiTE antibody shared the CD3-binding arm with MT110, but otherwise recognized an herbicide as an irrelevant antigen. Primary human pancreatic cancer cell lines A6L, 185, and 198 cocultured with allogeneic PBMC and control BiTE maintained a viability of 80% to 90%. A statistically significant decrease in cell viability was only observed at a concentration of 100 ng/mL MT110 after, minimally, 48 or 72 hours of coculture with comparable responsiveness for the 3 different primary cell lines. MT110-induced lysis of target cells was dose- and timedependent. Treatment with 1 ng/mL MT110 for 48 hours resulted in 21% cell lysis (P=0.10) whereas



**Figure 5** Activity of MT110- engaged T cells against human primary pancreatic cancer cells. An MT110 dose response for redirected lysis of primary human pancreatic cancer cells A6L, 185, and 198 is shown using an SRB colorimetric assay measuring the loss of cell protein. Bar graphs are mean values of the percentage of live cells observed after (A) 48 hours and (B) 72 hours of treatment with different concentrations of MT110 at control BiTE. Unstimulated PBMCs were used as effectors at an E:T ratio of 5:1.

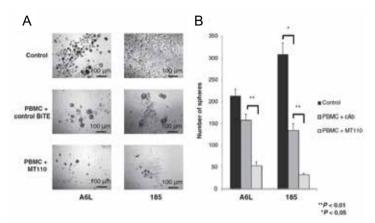
100 ng/mL MT110 resulted in 41% cell lysis (P=0.03). After 72 hours at 1 ng/mL MT110, we observed specific lysis in 31% of cells (P=0.10), and at 100 ng/mL MT110 in 53% of cells (P=0.01) (Fig. 5A-B).

Treatment of cells with MT110 at 100 ng/mL for 7 days in the presence of PBMCs resulted in a significant increase in apoptosis which was measured by Annexin V/Dapi staining (Fig. 6A). Compared with the control BiTE, treatment with 100 ng/mL MT110 increased the percentage of DAPI<sup>+</sup>Annexin V<sup>+</sup> cells by 10-fold in A6L cells and by 3-fold to in 185 cells. Consistently, EpCAM<sup>+</sup>Annexin V<sup>+</sup> cells also increased in MT110-treated cells, with a subsequent decrease in EpCAM<sup>+</sup> cells confirming effective targeting of the EpCAM<sup>+</sup> cell population (Fig. 6B). Importantly, a significant decrease was also detectable not only for CD133+ cells, in general but also for EpCAM<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> CSCs.

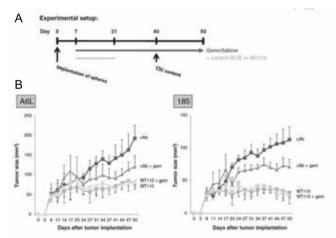


**Figure 6** Induction of apoptosis on pancreas cancer cells by treatment with MT110. A) Flow cytometric analysis for apoptotic cells used staining for Annexin V and DAPI in A6L and 185 cells after treatment with 100 ng/mL MT110 or control BiTE. Results are from triplicate determinations. B) Flow cytometric analysis for CSC markers EpCAM, CD133, SSEA-1 in combination with Annexin V and DAPI after treatment of A6L and 185 with control BiTE or MT110. Data are represented as mean +/- SD (n>3).\*, P<0.05 versus control BiTE.

We next examined the impact of MT110 treatment on sphere formation as a surrogate assay for the self-renewal capacity of CSCs. Adherent A6L and 185 primary pancreatic cancer cells were treated for 7 days with PBMCs and either control BiTE or MT110 (100 ng/mL). The remainder of viable cells was plated under sphere-promoting conditions to assess the sphere-forming capacity. Spheres were quantified after 7 days by a cell counter. A significant decrease in sphere formation of 3- and 4.2-fold for both A6L and 185 cells, respectively, was observed for cells treated with MT110 compared with control BiTE (Fig. 7A-B).



**Figure 7** Effect of MT110 treatment on formation of spheres by pancreatic cancer cells. A) Representative images of spheres derived from surviving adherent cells treated for 7 days with either control BiTE or MT110 at a concentration of 100 ng/mL. B) Quantification of spheres used a Casy cell counter.



**Figure 8** A) Experimental setup for in vivo treatment with control BiTE and MT110. B) Treatment effects of MT110 in established tumors derived from A6L and 185 cells in immunocompromised mice. Mixtures of  $5 \times 10^5$  sphere-derived cells and  $10^6$  human PBMCs were inoculated into nude mice to allow solid tumor formation. After tumor establishment on day 7, mice were randomized for intraperitoneal administration of the indicated treatments for 14 days using 2.5 mg/kg of MT110 or control BiTE alone or in combination with gemcitabine (gem; biweekly 125 mg/kg i.p.). The mean tumor volume is given; n=6 tumors per group. P value was determined by the Student t test.

Finally, we studied the effects of MT110 in vivo using a model of established primary human pancreatic cancer coimplanted with healthy donor derived

PBMCs. Treatment was initiated on day 7 after cell implantation (Fig. 8A). Control BiTE and MT110, respectively, were administered by intraperitoneal (IP) injection for 14 days with or without coadministration of gemcitabine. Although gemcitabine (in combination with control BiTE) resulted in a modest slowdown of tumor growth, we observed a complete stall in tumor growth for MT110-treated mice (Fig. 8B).

As the treatment effects were maintained throughout the follow-up period of several weeks after discontinuation of treatment, these data are consistent with our in vitro findings that the tumors were depleted for tumorigenic/tumor-promoting CSCs. The combination of MT110 with gemcitabine did not result in a further reduction in tumor size.

#### 3 - CONCLUSIONS

Considering the still devastating prognosis of patients with pancreatic cancer, the development of novel therapeutic strategies is a prerequisite to eventually achieve better outcomes. Because cancer cells can recruit a variety of cell types, including fibroblasts, immune inflammatory cells, and endothelial cells, through production and secretion of stimulatory growth factors and cytokines, the modulation of tumor immune microenvironment holds much promise for the treatment of cancer (Liotta *et al.*, 2001). A wide variety of approaches have been implemented in order to stimulate a range of immune activities including innate and adaptive components.

PDAC is characterized by a high immunological heterogeneity, with tumors having variable degrees of T cell infiltration, comprising distinct T-cell subpopulations (Carstens *et al.*, 2017). The accumulation of CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes in proximity to cancer cells correlates with increased patient survival (Balli *et al.*, 2016). Moreover, many CD8<sup>+</sup> T cells express checkpoint inhibitors, including PD1 and other inhibitory receptors, and can also express PD-L1, which equally suppresses CD8<sup>+</sup> T cell responses to PD1 and promotes M2-like macrophages (Li *et al.*, 2018). The application of checkpoint inhibitors as monotherapy has been unsuccessful in PDAC, prompting the introduction of combination therapies and a better stratification of patients (Henriksen *et al.*, 2019). Therefore, identifying new mechanisms for the activation of T cells is crucial for the development of further therapy regimens.

We have shown that cytotoxic T cells can be effectively redirected against primary human pancreatic cancer cells by T-cell-engaging BiTE antibody MT110 including a subpopulation of highly tumorigenic CSCs. More importantly, in vivo studies in established primary pancreatic cancers revealed disease stabilization in response to MT110 treatment whereas tumors treated with control BiTE or gemcitabine continued to grow and eventually required sacrifice of the animals. The addition of gemcitabine did not lead to a further reduction of

tumor size nor did the chemotherapy apparently interfere with the activity of MT110. The failure of gemcitabine to further reduce the size of these small reminiscent tumors can be rationalized by the lack of response of nonproliferating tumor cells to cytotoxic agents. Further studies need to address the importance of EpCAM signaling for pancreatic CSCs and eventually a combination approach with other types of immunotherapies.

A different immune cell component, macrophages, is particularly important for PDAC development and can undergo specific differentiation/polarization depending on the environment and surrounding cellular context. Two distinct states of macrophage polarization have been defined (Biswas *et al.*, 2010): (i) the classically activated (M1) macrophage that plays an important proinflammatory effector role in TH1 cellular immune responses and inhibit tumor growth recognizing the prophagocytic ("eat me") signals on target cells or (ii) the alternatively activated (M2) macrophage that is involved in type II helper T-cell processes, such as wound healing and humoral immunity, with a protumorigenic function.

We have found that CD47, the anti-phagocytic ("don't eat me") signal, is expressed on primary PDAC cells and tissues including CSCs, but more importantly we have demonstrated that inhibiting CD47 function using mAbs promotes a strong anti-tumor effect both *in vitro* and *in vivo* in preclinical human models, thereby providing the rationale for evaluating the clinical efficacy of anti-CD47 therapy which may eventually lead to first trials in human patients with PDAC.

Is EpCAM and CD47 targeting in PDAC suitable and ready for further clinical exploration? Although our in vivo study provides proof of concept for EpCAM and CD47 targeting in PDAC, indeed several open questions remain to be addressed. For instance, it should be determined whether the abundant stroma in PDAC tumors represents a physical barrier for the antibodies to reach the cancer cells. Therefore, it should be tested whether coadministration of a stroma targeting agents leads to better response rates for CD47 antibody treatment. However, a cautionary note comes from recent studies demonstrating that stroma targeting alone could result in adverse outcomes (Ozdemir *et al.*, 2014). Second, we observed considerable variation in CD47 expression across a large panel of primary PDAC samples. Specifically, 10% of patients showed no detectable or very low levels of CD47 staining. Those patients may not gain significant therapeutic benefit from anti-CD47 treatment. Such stratification could be based on CD47 expression on circulating tumor cells as these have been shown to also express CD47 (Baccelli *et al.*, 2013).

In summary, using two different therapeutic approaches (Anti-CD47 and MT110) to modulate two different immune populations (macrophages and T-cells) of the PDAC microenvironment can enhance the efficacy of immunotherapy to achieve eradication of pancreatic cancer.

#### 4 - REFERENCES

- Amann M., D'Argouges S., Lorenczewski G., Brischwein K., Kischel R., Lutterbuese R., et al. (2009) Antitumor activity of an EpCAM/CD3-bispecific BiTE antibody during long-term treatment of mice in the absence of Tcell anergy and sustained cytokine release. *J Immunother* **32**, 452–64.
- Baccelli I., Schneeweiss A., Riethdorf S., Stenzinger A., Schillert A., Vogel V., et al. (2013) Identification of a population of blood circulating tumor cells from breast cancer patients that initiates metastasis in a xenograft assay. *Nat Biotechnol* **31**, 539–44.
- Baeuerle P.A., Gires O. EpCAM (CD326) finding its role in cancer. (2007) *Br J Cancer* **96.** 417–23.
- Balli D., Rech A.J., Stanger B.Z., Vonderheide R.H. (2016) Immune Cytolytic Activity Stratifies Molecular Subsets of Human Pancreatic Cancer. *Clin. Cancer Res.* 23, 3129–3138.
- Biswas S.K., Mantovani A. (2010) Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol* **11**, 889–96.
- Brischwein K., Schlereth B., Guller B., Steiger C., Wolf A., Lutterbuese R., et al. (2006) MT110: a novel bispecific single-chain antibody construct with high efficacy in eradicating established tumors. *Mol Immunol* **43**, 1129–43.
- Brown E.J., Frazier W.A. (2001) Integrin-associated protein (CD47) and its ligands. *Trends Cell Biol.* **11**, 130–5.
- Carstens J. L., Correa de Sampaio P., Yang D., Barua S., Wang H., Rao A. et al. (2017) Spatial computation of intratumoral T cells correlates with survival of patients with pancreatic cancer. *Nat. Commun.* **8**, 15-25.
- Carstens J.L.; De Sampaio P.C., Yang D., Barua S., Wang H., Rao, A., et al. (2017) Spatial computation of intratumoral T cells correlates with survival of patients with pancreatic cancer. *Nat. Commun.* **8**, 15095.
- Clarke M.F., Dick J.E., Dirks P.B., Eaves C.J., Jamieson C.H., Jones D.L., et al. (2006) Cancer stem cells–perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res*earch. **66**, 9339–44.
- Henriksen A., Dyhl-Polk A., Chen I., Nielsen D. (2019) Checkpoint inhibitors in pancreatic cancer. *Cancer Treat. Rev.* **78**, 17–30.
- Hermann P.C., Huber S.L., Herrler T., Aicher A., Ellwart J.W., Guba M., et al. (2007) Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 1, 313–23.
- Herrmann I., Baeuerle P.A., Friedrich M., Murr A., Filusch S., Ruttinger D., et al. (2010) Highly efficient elimination of colorectal tumor-initiating cells by an EpCAM/CD3-bispecific antibody engaging human T cells. *PloS One*, **5**:e13474.
- Knudsen E.S., Vail P., Balaji U., Ngo H., Botros I.W., Makarov V. et al. (2017) Stratification of pancreatic ductal adenocarcinoma: combinatorial genetic, stromal, and immunologic markers. Clin. Cancer Res. 23, 4429–4440
- Kurahara H., Shinchi H., Mataki Y., Maemura K., Noma H., Kubo F., et al. (2011) Significance of M2-polarized tumor-associated macrophage in pancreatic cancer. *J Surg Res.* **167**, 1–9.
- Lee T.K., Cheung V.C., Lu P., Lau E.Y., Ma S., Tang K.H., et al. (2014) Blockade of CD47 mediated CTSS-PAR2 signaling provides a therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **60**, 179–91.

- Li J., Byrne K.T., Yan F., Yamazoe T., et al. (2018) Tumor Cell-Intrinsic Factors Underlie Heterogeneity of Immune Cell Infiltration and Response to Immunotherapy. *Immunity* **49**, 178–193.
- Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. (2011) *Nature* **411**, 375 9.
- Lonardo E., Hermann P.C., Mueller M.T., Huber S., Balic A., Miranda-Lorenzo I., et al. (2011) Nodal/Activin signaling drives self-renewal and tumorigenicity of pancreatic cancer stem cells and provides a target for combined drug therapy. *Cell Stem Cell* 9, 433–46.
- Matozaki T., Murata Y., Okazawa H., Ohnishi H. (2009) Functions and molecular mechanisms of the CD47-SIRPαlpha signalling pathway. *Trends Cell Biol.* **19**, 72–80.
- McLaughlin P.M., Harmsen M.C., Dokter W.H., Kroesen B.J., van der Molen H., Brinker M.G., et al. (2001) The epithelial glycoprotein 2 (EGP-2) promoterdriven epithelial-specific expression of EGP-2 in transgenic mice: a new model to study carcinoma-directed immunotherapy. *Cancer Res* **61**, 4105–11.
- Munz M., Baeuerle P.A., Gires O. (2009) The emerging role of EpCAM in cancer and stem cell signaling. *Cancer Res* **69**, 5627–9.
- Ozdemir B.C., Pentcheva-Hoang T., Carstens J.L., Zheng X., Wu C.C., Simpson T.R., et al. (2014) Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival. *Cancer Cell* **25**, 19–34.
- Paulson A.S., Tran Cao H.S., Tempero M.A., Lowy A.M. (2013) Therapeutic advances in pancreatic cancer. *Gastroenterology*. **144**, 1316–26.
- Qian B.Z., Pollard J.W. (2010) Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* **141**, 39–51.
- Schmelzer E., Reid L.M. (2008) EpCAMexpression in normal, non-pathological tissues. *Front Biosci* **13**, 3096–100.
- Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P., Chiorean E.G., Infante J., Moore M., et al. (2013) Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* **369**, 1691–703.
- Willingham S.B., Volkmer J.P., Gentles A.J., Sahoo D., Dalerba P., Mitra S.S., et al. (2012) The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci.***109**, 6662–7.

Rend. Acc. Sc. fis. mat. Napoli Vol. LXXXVIII, (2021) pp. 55-65 DOI 10.32092/1045

# La pandemia da SARS-Covid-2. Un meccanismo dell'evoluzione?

Nota del socio Giuseppe Geraci<sup>1</sup> (Adunanza del 17 dicembre 2021)

Keywords: Coronavirus, Retrovirus, Pandemic, Covid-19, SARS-CoV-2, Evolution.

**Abstract** - Pandemic caused by Beta Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19), initially emerged in the city of Wuhan, in Southern China, spread rapidly in all continents despite all attempts to block its diffusion because of the lethality of the initial strain. Doubts have been cast on its origin due to the finding in its genome of segments identical in composition to those present in the retrovirus HIV, suggesting its partial synthetic origin. Here are described results of SARS-CoV-2 genome analyses performed by comparing short segments of its genome to the gene sequences of HIV and to all other genes deposited in the gene Banks. The results show that nucleotide sequences of identical compositions are widely present in all analyzed genes indicating the natural origin of SARS-CoV-2 genome. The presence of retroviral sequences in the human genome, accurately conserved in the generations, are discussed as an indication that the Covid-19 pandemic is not a singular episode, since similar pandemics occurred in ancestral organisms probably contributing to animal evolution.

Riassunto - La pandemia causata dal coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19), scoppiata nella città di Wuhan in Cina si è rapidamente diffusa in tutti i continenti, nonostante i molteplici tentativi di ostacolarne la propagazione per l'alta letalità del ceppo iniziale. Dubbi sono sorti sulla sua origine per la presenza di alcune sequenze di uguale composizione presenti nel genoma di HIV di lunghezze tali da far ipotizzare recenti mescolamenti genetici. Si descrivono qui i risultati delle analisi del genoma di SARS-CoV-2 eseguite mediante paragone di suoi brevi segmenti di DNA alle sequenze di geni sia di HIV sia di tutti gli organismi depositate nelle banche dati. I risultati confermano l'esistenza di sequenze di uguale composizione in geni di HIV ma anche in quelli di vari organismi, indicando che le identità riscontrate sono la normalità. Si osserva che il genoma umano è composto per gran parte di sequenze di caratteristiche retrovirali variamente lunghe,

-

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Università di Napoli Federico II e Accademia di Scienze Fisiche e Matematiche della Società Nazionale di Scienze, Lettere e Arti in Napoli, via Mezzocannone 8, 80134 Napoli.

variamente ripetute e variamente stabili nelle loro posizioni suggerendo che abbiano avuto origine come conseguenza di ripetute infezioni, in epoche diverse, in organismi ancestrali Su questa base si ipotizza che tra i meccanismi di evoluzione del vivente ci siano le conseguenze delle infezioni virali, segnatamente quelle da virus con strutture geniche retrovirali, che parteciperebbero così all'aumento della complessità genetica rispondendo almeno in parte alla osservazione dell'esistenza di una evoluzione "invisibile" nella generazione della diversità.

## 1 - INTRODUZIONE

È conveniente stabilire una base comune di definizioni per poter affrontare il tema del ruolo che i virus possono aver svolto nell'ambito dell'evoluzione umana che rappresenta una parte, relativamente minima, dei continui cambiamenti che caratterizzano tutti i componenti dell'universo. Oggi si tende ad ignorare che l'evoluzione è ancora in atto e qualsiasi fenomeno che dia problemi è percepito anomalo e come una interferenza per la sicurezza, considerata un diritto in una società civile avanzata. I fenomeni naturali avvengono e difficilmente si possono controllare come appare evidente dalla difficoltà di limitare la diffusione di un tipo di virus che, per la sue caratteristiche, potrebbe essere tra i normali meccanismi dell'evoluzione del vivente. Infatti, l'evoluzione darwiniana di mutazione e selezione del miglior adattato, certamente quello primario e in continua attività ancora oggi, non può giustificare l'andamento ad impulsi distanziati nel tempo che caratterizza l'evoluzione del vivente (Grassè, 1979).

#### 2 - UNA PANORAMICA SUI VIRUS

Prima di affrontare la descrizione dei possibili meccanismi dell'evoluzione è opportuno cercare di dare una definizione a ciò che viene definito vivente. Perché il vivente è l'oggetto dell'evoluzione. Le caratteristiche **minime** che una qualsiasi struttura deve presentare perché si possa definire viva devono essere le seguenti:

- una particolare identità chimica e fisica che la distingue,
- la capacità di duplicare sé stessa per esistere in un ambiente,
- la capacità di modificarsi.

Molte altre caratteristiche sono tipiche del vivente in strutture di maggiore complessità.

La prima caratteristica è banale perché l'oggetto deve essere distinguibile. Altrimenti non esisterebbe.

La seconda caratteristica, **la capacità di duplicarsi**, non esiste in quanto tale ma solo in un ambiente in cui essa si può esprimere. Questo lega il concetto di vita all'ambiente in cui essa esiste che deve essere tale da offrire quanto necessario alle attività di esistenza e di riproduzione. Viene di conseguenza la considerazione che l'evoluzione della vita ha seguito l'evoluzione del pianeta Terra in un

interlaccio reciproco (Lovelock, 1992).

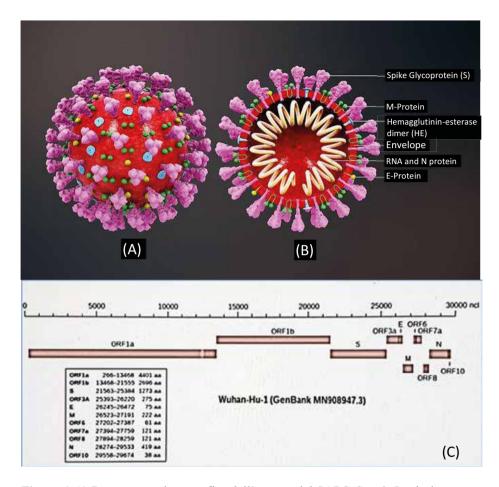
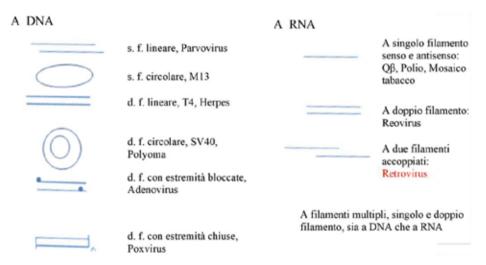


Figura 1 A) Rappresentazione grafica dell'aspetto del SARS-Cov-2. I colori servono a distinguere i vari componenti ma non esistono nella realtà. In rosa il trimero della proteina S che si lega al recettore della cellula ospite. Da notare che l'aspetto esterno, il meccanismo di legame all'ospite, il genoma consistente in un RNA a singolo filamento positivo (mRNA) e la successione dei tipi di geni è praticamente la stessa dei retrovirus come HIV. B) Schema delle posizioni di vari componenti del virus. C) Rappresentazione del genoma del virus con l'indicazione dei vari trascritti. [Immagini A, B tratte da: <a href="https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=23312/">https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=23312/</a>. Immagine C tratta da: <a href="https://primerscan.ecdc.europa.eu/?assay=Overview">https://primerscan.ecdc.europa.eu/?assay=Overview</a>].

Per fare un esempio facile da comprendere, quando si sono formate le condizioni che permettevano forme di vita che generassero ossigeno, è stato possibile la comparsa di forme più complesse che utilizzavano quel gas che in effetti era il

prodotto di scarto del metabolismo di altre forme vitali precedenti. Il tutto in una catena di reciproche interazioni. Una considerazione conclusiva è che la vita esiste nelle forme che l'ambiente permette. Al di fuori di quelle la vita non esiste come tale.

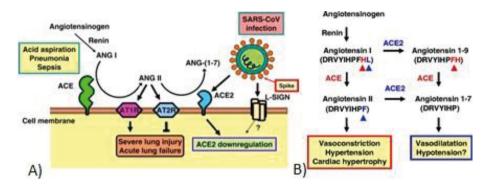
La terza caratteristica, **la capacità di modificarsi**, è importante ai fini dell'evoluzione. Questa caratteristica assicura un dinamismo della struttura vitale che dal meccanismo di duplicazione può acquisire **con continuità** qualità aggiuntive. Può anche perderne alcune già acquisite ma quel che conta è la capacità di adeguarsi al cambiamento generando forme nuove. Avvenuto l'atto iniziale della formazione di una struttura capace di auto replicarsi, con la capacità di modificazione genetica diventa più agevole da essa produrre strutture nuove e di caratteristiche imprevedibili.



**Figura 2** Rappresentazione schematica di genomi virali intesi a mostrare la varietà di composizioni e strutture idonee alla vita, con l'indicazione di alcuni ceppi aventi la particolare caratteristica genetica. I filamenti rappresentano sequenze di DNA o RNA come indicato

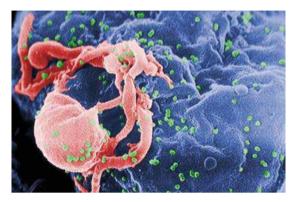
I virus rispondono a tutte e tre le condizioni su descritte per definire viva una struttura nelle condizioni più semplici e pertanto, contrariamente all'opinione più diffusa, ne consegue che i virus debbano essere considerati vitali. Ognuno di essi ha una identità chimica ed organizzativa particolare, ed è capace di duplicarsi, anche se l'ambiente in cui è in grado di farlo è limitato ad un particolare tipo di cellula dove trova quel che al suo genoma manca per la duplicazione. L'ambiente vitale dell'uomo è la Terra per la presenza di acqua, ossigeno, giusta gravità, quanto occorre alla alimentazione e quant'altro. Sugli altri pianeti del sistema solare l'uomo non potrebbe esistere se non modificando opportunamente le condizioni ambientali. Non sembra perciò che la limitatezza dell'ambiente di

esistenza possa essere un motivo valido per non considerare vivi i virus.



**Figura 3** Meccanismo con cui il SARS-CoV-2 riconosce e si lega alla particolare cellula. A: Inizio dell'ingresso del virus nella cellula ospite mediante legame della proteina S al recettore ACE2 che è parte dei meccanismi di controllo della pressione del sangue. B: Effetto del legame della proteina S al recettore ACE2 [Immagini tratte da (Kuba et al. 2006)].

I virus, per la loro piccola dimensione, sfuggono all'osservazione in luce visibile e pertanto si è potuto identificarli quando è diventata disponibile la microscopia elettronica. Evitando i particolari, un virus completo è formato da una struttura esterna che lo definisce e che gli conferisce funzioni come il riconoscimento di altre strutture, e da un ambiente interno alla struttura dove si trovano i componenti genetici e proteici loro particolari (Fig. 1). Oui si vuole solo far notare che le strutture genetiche capaci di replicazione, come evidente da quelle dei virus, non sono particolarmente critiche potendo essere notevolmente diverse tra loro (Fig. 2). La semplicità di una struttura che è capace di duplicarsi arriva al punto che in alcuni vegetali si trovano piccoli RNA detti viroidi, capaci di auto replicazione ovviamente nell'ambiente cellulare in cui esistono. La dipendenza della possibilità di duplicazione dei virus dall'ambiente è tale che ogni tipo di cellula ha i suoi tipi di virus: i virus di batteri non infettano i funghi, o i vegetali o gli animali o altri e questo reciprocamente. La specificità di ospitare un virus in cellule animali è frequentemente specie specifica. Il virus di topo non infetta l'uomo. Alcuni infettano più animali filogeneticamente correlati e in alcuni casi possono fare quel che si definisce il salto di specie, indicando la capacità di passare da una specie ad un'altra. Cosa che è accaduto per il SARS-CoV-2 che è passato dai pipistrelli, loro serbatoio naturale ospitante più ceppi, all'uomo. Questo virus, che è una sciagura per l'umanità, è un coronavirus che, come mostrato in Fig. 1, ha il genoma formato da RNA in singolo filamento positivo e cioè tale da poter esser letto dal meccanismo di sintesi proteica e generare proteine.



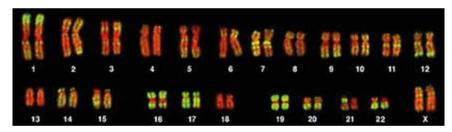
**Figura 4** Esempio di virus emergenti da cellula infettata [Immagine tratta da: https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:HIV-budding-Color.jpg ].

Il ciclo vitale di questi virus avviene inizialmente per legame di una proteina presente al suo esterno ad un recettore presente sulla membrana della cellula ospite in cui poi entra (Fig. 3). Inizialmente il suo genoma agisce come un mRNA producendo alcune proteine che sintetizzano il filamento complementare a quello del genoma iniziale trasformandolo in doppia elica. Questo avvia il processo di produzione dei suoi componenti proteici e di nuovi genomi per l'assemblaggio dei nuovi virus che escono dalla cellula e si diffondono nell'ambiente circostante (Fig. 4). È importante considerare che i meccanismi usati, che portano alla replicazione del genoma del virus, non hanno i controlli a cui sono soggetti quelli della cellula ospitante e pertanto i possibili errori di replicazione generano ad alta frequenza mutazioni nella progenie. Questa mutabilità è di vantaggio per il virus perché risulta in una maggiore possibilità di produrre varianti che resistono a mutate condizioni ambientali.

# 3 - EVIDENZE DEL RUOLO DI VIRUS NELL'EVOLUZIONE UMANA

Il genoma umano consiste di circa 3 miliardi di coppie di basi organizzate in strutture caratteristiche dette cromosomi, generate per associazione del DNA a proteine di strutturazione e altre di controllo. Il numero e la forma dei cromosomi, detto cariotipo, è estremamente specifico per ogni specie e le caratterizzano in maniera assoluta. Per fare un esempio, il DNA umano e quello dello scimpanzé hanno sequenze simili almeno al 97% ma i loro cariotipi, sono molto diversi. La composizione delle sequenze del DNA dei cromosomi umani è per circa il 5-6 % dedicato alla codifica dei geni che producono le strutture fisiche e il resto, inizialmente definito DNA spazzatura, è responsabile di come quei geni sono usati. Quindi il controllo dell'espressione dei geni è codificato nelle sequenze e nelle strutture di quella maggioranza di DNA che è al loro contorno che esplica così un ruolo molto importante e critico. Questa grande regione del DNA umano è

composta per circa il 40% da sequenze di tipo retrovirali. Sono sequenze lunghe, corte, fisse e mobili, ripetute variamente. Tutte accuratamente conservate tanto che il loro numero e disposizione nel DNA permette di caratterizzare anche i rapporti di parentela tra individui. Tra loro va notata una particolare sequenza di circa 300 nucleotidi detta Alu di cui esistono circa un milione di copie presenti in varie parti dei vari cromosomi umani costituendo quasi il 10% del DNA totale (Fig. 5). Quale ruolo svolgono le sequenze retro virali non è chiaro ma le sequenze Alu risultano simili ad un RNA che organizza un insieme di proteine in un complesso riboproteico che, operando nel meccanismo di sintesi proteica, riconosce una sequenza iniziale delle proteine che sono in via di sintesi indirizzando quelle che devono essere modificate in qualche modo, esposte all'esterno sulla membrana della cellula o secrete, al compartimento cellulare detto reticolo endoplasmatico dove la sintesi proteica continua fino al termine. Vi sono poi altre due funzioni, analoghe a quelle dei virus, che si ritrovano analoghe nelle cellule periferiche della blastocisti, che è uno stadio iniziale dell'embrione di mammiferi, permettendo il suo annidamento nell'utero conferendo così un vantaggio riproduttivo. Questi dati fortemente implicano i virus in quei processi di evoluzione non darwiniana, punteggiata perché apparentemente episodica, e che è stata definita "invisibile" (Grassè, 1979, pag. 47).



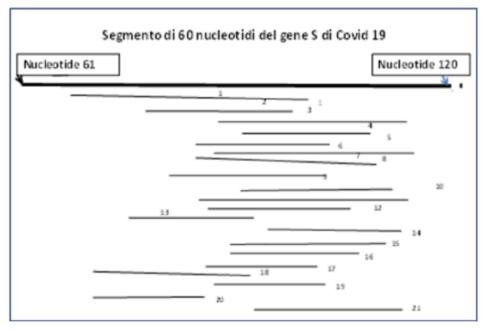
**Figura 5** Cariotipo umano in cui sono evidenziate le sequenze Alu mediante marcatura con fluorescente giallo [Immagine tratta da: <a href="https://eu.wikipedia.org/wiki/Kromosoma\_homologo">https://eu.wikipedia.org/wiki/Kromosoma\_homologo</a> ].

La presenza di sequenze retrovirali altamente conservate e di funzioni che sono chiaramente correlate a quelle di retrovirus negli organismi più avanzati, suggeriscono che la pandemia attualmente in atto non è un episodio unico o singolare e, anzi, che i virus, infettando, abbiano avuta la possibilità di inserirsi a volte nel genoma dell'ospite aumentando il contenuto in DNA, contribuendo alla complessità genetica e all'invenzione di nuove alternative funzionali. Va ricordato che la associazione di forme vitali complete in termini di endosimbiosi è stata ipotizzata come origine della cellula eucariota, a partire da procarioti cooperanti nella nuova struttura come una sorta di comunità microbica (Margulis, 1992). Un pioniere di queste teorie è stato Umberto Pierantoni che formulò la teoria della "simbiosi fisiologica ereditaria" come meccanismo che aveva

generato la presenza del mitocondrio nella cellula eucariota (in Margulis, 1997). Oggi si riconosce il mitocondrio come un proto-batterio simbionte e sono state ottenute concrete evidenze della possibilità che la simbiosi sia all'origine della cellula eucariota (Dance, 2021).

#### 4 - PROBABILE ORIGINE DEL SARS-CoV-2

La pericolosità del ceppo iniziale di SARS-CoV-2 e la sua comparsa nella città cinese di Wuhan dove esiste un importante laboratorio di ricerca sui retrovirus, hanno fatto sorgere sospetti sulla sua origine. Inoltre, l'identificazione nel retrovirus HIV di sequenze di SARS-CoV-2 con uguali composizioni e di lunghezze tali da essere considerate incompatibili con una evoluzione indipendente dei due virus (Perez and Montagnier, 2020) ha aggiunto altri dubbi.



**Figura 6** Esempio di non unicità di composizione di un segmento del gene S di SARS-CoV-2. Rappresentazione schematica delle posizioni dei segmenti di geni di vari organi aventi composizione identica a quelle delle corrispondenti posizioni della sequenza del gene della proteina S di SARS-CoV-2 dal nucleotide 61 al 120. Il confronto tra la sequenza del gene della proteina S di SARS-CoV-2 e quelle dei geni depositati nelle banche dati è stato fatto a segmenti di 60 nucleotidi, come descritto (Geraci, 2018). In figura sono riportati solo 21 corrispondenze genetiche per rendere leggibile il grafico. Analogo numero di coincidenze di identità si ritrovano per tutti gli altri segmenti del gene S confrontato con altri geni. (Database: All GenBank+EMBL+DDBJ+PDB sequences (but no EST, STS)).

Ciò anche perché le identità riguardano anche una regione del genoma virale codificante la proteina S (Spike) che ha la funzione chiave di riconoscere il recettore per l'ingresso del virus nella cellula da infettare (Walls *et al.*, 2020). Successivi studi di filogenesi di SARS-CoV-2 indicano una autonoma formazione di quel virus, di cui esistono diverse varianti (<u>Paraskevis et al.</u> 2020), ma non chiariscono l'origine delle sequenze identiche presenti nei genomi dei due virus. Per chiarire la rilevanza sulla origine del SARS-CoV-2 delle sequenze identiche trovate in HIV, si è analizzato tutto il genoma di SARS-CoV-2 paragonando piccole sequenze del suo DNA a quelle dei geni di vari ceppi di HIV (Tab. 1).

Tabella 1 Sequenze nucleotidiche presenti nei genomi di entrambi i virus SARS-CoV-2 e HIV.

Sequenza nucleotidica comune ai virus SARS-CoV-2 e HIV	Posizione della sequenza nel genoma di SAR-Cov-2 (1)	Posizione della sequenza nei geni	Gene di HIV	Origine del gene di HIV
		di HIV		
TTAGTGACATTGACATCACT	4077-4096; ORF 1a	413 - 394	env	U.K.
TTAATGGTTTAACTTCTA	5247-5264; ORF 1a	7062 - 7045	env	Bo- tswana
GTGGTAGTTATACTAATGA	8790-880; ORF 1a	1677 - 1695	rev	Tailan- dia
AGGGTTGAAAAGAAAAAG	11243-11461; ORF 1a	582 - 599	pol	Puerto- rico
TCAGTAGTCTTACTCTCAGTTT	11870-11891; ORF 1a	1214 - 1193	env	USA
TTGTACTTGCACTGTTAT 1	12803-12821; ORF 1a	1376 - 1358	rev	Uganda
GTGCAAACTTTAATGTTTTATTC	14369-14391; ORF 1B	304 - 282	env	
GTTTCATCAAAAATTATTG	15150-15168; Orf 1b	336 - 318	env	Came- run
TTATGGTATTGCTACTGTA	16680-16698; ORF1b	466 - 448	env	Cina
GCAAATTATCAAAAGGTTG	17035-17054; ORF 1b	8 - 26	nef	Suda- frica
TTGGTAACCCTAAAGCTAT- TAAGTGTG	19034-19060; ORF 1b	216 - 242	env	Zambia
CTATGGACAGTACAGTTAAAAAC- TATT	20429-20455; ORF 1b	2140 - 2115	env	USA
AATGTTACAAAAGAAAATG	21070-21088; ORF 1b	1706 - 1724	pol	Malawi
ATGCGTCATCATCTGAAGCAT1	21251-21271; ORF 1b	5634 - 5614	pol	Sweden 1
TGTTAGATTTCCTAATAT	22540-22557; Spike	303 - 286	env	Tailan- dia
ATGGCAGTTTTTGTACACAATT	23829-23850; Spike	4773 - 4794	pol	Congo
GCTATTCCTTGTTTTAATT	27806.27824; ORF 8	4575 - 4557	pol	Bo- tswana

Per avere un paragone che permettesse di stabilire se le identità tra i genomi di SARS-CoV-2 e HIV fossero specifiche o fossero generali ai geni di tutti gli organismi, l'indagine è stata estesa anche alle sequenze di tutti i geni dei vari organismi depositate nelle specifiche banche dati (Fig. 6). L'approccio usato per questa indagine è stato quello descritto in dettaglio altrove (Geraci, 2019). I risultati confermano che vi sono in diversi punti della sequenza del genoma di SARS-CoV-2 segmenti di composizione uguale a quelle di segmenti di geni di HIV (Tabella I), Comunque, simili identità esistono in tutta la seguenza del SARS-CoV-2 anche con sequenze di geni di virus, batteri, animali e piante (Fig. 6), come osservato tipicamente nei geni di tutte le forme vitali che sono risultati composti da sequenze non uniche, definite mattoni genetici (Geraci, 2019). I risultati di queste analisi mostrano che le identità di sequenze esistenti tra un genoma di SARS-CoV-2 e quelli di vari HIV sono perfettamente paragonabili a quelle che esistono con qualsiasi altro gene di qualsiasi struttura viva. Ciò mostra chiaramente che la presenza nel genoma di SARS-CoV-2 di segmenti genetici con sequenze nucleotidiche uguali a quelle esistenti in geni di altri organismi non implica manipolazioni genetiche.

# 5 - COME SI PUO' COMBATTERE IL SARS-COV-2 E QUAL È UNA SUA PRO-BABILE EVOLUZIONE

I virus agendo da parassiti di cellule, ne utilizzano i meccanismi funzionali. Per questo motivo gli antibiotici, che sono molto efficienti nel combattere le infezioni causate da batteri, causando il blocco di loro meccanismi funzionali specifici, non agiscono contro le infezioni da virus che usano invece per le loro necessità i meccanismi dell'ospite. Il modo di difendersi più efficiente e conveniente è quello di istruire il sistema immunitario dell'organismo a riconoscere e combattere la particolare struttura aliena. In altri termini attraverso la vaccinazione. Questa procedura non modifica la probabilità di infezione perché non frena il virus ma, nel caso che l'infezione ci fosse, limiterebbe i suoi effetti, mediante l'eliminazione dell'agente infettante. L'infezione, infatti, non si può evitare se non evitando contatti con il virus e quindi con individui infetti e curando molto l'igiene personale e alimentare. Altri modi di difesa contro il virus si realizzano con adatti inibitori degli agenti funzionali virali che però vanno applicati quando l'infezione è già in atto. Data la variabilità genetica dei virus, sia la vaccinazione sia i medicinali antivirali possono aver bisogno di aggiornamenti per essere efficienti contro i ceppi con caratteristiche diverse che, man mano e imprevedibilmente, si dovessero manifestare. Va notato però che la variabilità genetica del virus fa sì che la loro tendenza evolutiva trovi un equilibrio, nel senso di affermare varianti con minori effetti negativi. Il motivo è intrinseco al sistema perché i ceppi virali con effetti importanti sulla salute causando la morte dell'ospite causano anche la loro perché i virus non possono esistere se non in una cellula viva.

Se causano effetti minori vengono comunque combattuti ed eliminati dalla risposta degli anticorpi o dalle terapie usate con antivirali. I ceppi mutanti che non causano importanti sintomi, infezioni asintomatiche, restano invece liberi di propagarsi perché l'infettato è spesso inconsapevole dell'infezione. In pratica il nuovo virus asintomatico si aggiunge a quelli già presenti nell'individuo diventando endemico. Va notato che i virus già presenti in un individuo sono in numero indefinito e certamente molto elevato. La prospettiva è dunque incoraggiante.

# 6- RINGRAZIAMENTI

È un piacere ringraziare la Professoressa Maria Luisa Chiusano del Dipartimento di Agraria dell'Università di Napoli Federico II per l'aiuto fornito nell'interrogazione di banche dati e nella valutazione dei risultati.

#### 7 – BIBLIOGRAFIA

- Dance A. (2021), *The mysterious microbes that gave rise to complex life*. Nature New Features, 19 May 2021.
- Kuba K., Y. Imai, S. Rao, C. Jiakg, J. M. Penninger. (2006), *Lessons from SARS: Control of Acute Lung Failure by SARS receptor ACE2*. J. Mol. Med. 84 (10), pp. 814-820.
- Geraci G. (2018), *Mattoni genetici*, Rend. Acc. Sci. fis. mat., Napoli, LXXXV, 144-171. Grassè P.-P. (1979), *L'evoluzione del vivente*. Adelphi Ed., Milano, 1979, p. 47.
- Lovelock J. E. (1992) *The Gaia Hypothesis*, in Environmental Evolution, L. Margulis and L. Olendzenski Eds. The MIT press, Boston, pp. 295-315.
- Margulis L. (1992), Symbiosis Theory: Cells as Microbial "Communities", in Environmental Evolution, L. Margulis and L. Olendzenski Eds. The MIT press, Boston, pp. 139-172.
- Margulis L. (1997), Our symbiontic origins? The Sciences (NYAS), vol. 37 (4), p. 46
- Paraskevis D., E.G. Kostaki, G. Magiorkinis, G. Panayiotakopoulos, G. Sourvinos, and S. Tsiodras (2020) *Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus* (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. Infect. Genet. Evol. (Published online 2020 Jan 29. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104212.
- Perez J. C. and L. Montagnier (2020) COVIV-1, SARS and Bats Coronaviruses Genomes Unexpected Exogeneous RNA Sequences, OSF Preprints 30-05-2020 <a href="https://doi.org/1031219/osf.io/tgw2d">https://doi.org/1031219/osf.io/tgw2d</a>.
- Tan Y-J, Seng Gee Lim S. G. and Hong W. (2005) *Characterization of viral proteins encoded by the SARS-coronavirus genome*. Antiviral Res., 65 (2): pp. 69-78.
- Walls A.C., Y.-J. Park, M. A. Tortorici, A. Wall, A. T. McGuire, and D. Veesler (2020) *Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein*, Cell, 180, 281-292.

Rend. Acc. Sc. fis. mat. Napoli Vol. LXXXVIII, (2021) pp. 67-75 DOI 10.32092/1046

# Consumo di suolo, dinamiche territoriali e servici ecosistemici

Nota di Michele Munafò<sup>1</sup>

Presentata dalla socia A. Virzo (Adunanza del 17 dicembre 2021)

Keywords: land take, soil sealing, land degradation, ecosystem services

**Abstract:** The loss of agricultural and natural areas due to the growth of construction sites, buildings, infrastructures and other artificial surfaces causes a high land consumption which, in Italy, is close to two square meters per second. The goal of zero net land take is therefore urgent and is an opportunity to reduce land degradation and regenerate our cities.

**Riassunto:** La perdita di aree agricole e naturali a causa della crescita di cantieri, costruzioni, infrastrutture e altre superfici artificiali causa un elevato consumo di suolo che, in Italia, sfiora i due metri quadrati al secondo. L'obiettivo di azzeramento del consumo di suolo netto è perciò urgente ed è l'occasione di ridurre il degrado del territorio e di rigenerare le nostre città.

# 1 - INTRODUZIONE

La disordinata e, spesso, incontrollata espansione urbana del nostro Paese, che è avvenuta nel corso dell'ultimo secolo e che, in buona parte, prosegue ancora oggi, ha trasformato radicalmente il paesaggio, con pesanti impatti sulla funzionalità degli ecosistemi e sulla biodiversità. Questo processo, che nel corso degli anni ha spesso mutato forma, evidenzia ormai la criticità di un modello insedia-

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> ISPRA - Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale. Via Vitaliano Brancati 48, Roma.

tivo che ha reso il nostro territorio sempre più fragile e poco attrezzato ad affrontare le grandi sfide ecologiche, climatiche, sociali e, probabilmente, anche sanitarie, che ci troviamo davanti e che influenzeranno profondamente, nel futuro, il nostro modo di abitare e di muoverci all'interno e all'esterno delle città.

La realizzazione di edifici, di infrastrutture e di altre costruzioni causano, infatti, la perdita di un bene comune limitato e di una risorsa fondamentalmente non rinnovabile, attraverso il "consumo di suolo". Inoltre, queste trasformazioni sono spesso irreversibili e contribuiscono significativamente anche ai cambiamenti climatici e a ridurre fortemente la nostra capacità di adattamento al riscaldamento globale. Quando il suolo viene impermeabilizzato con le più diverse forme di copertura artificiale, aumentano anche la pericolosità, il rischio e i fenomeni di dissesto e di degrado del territorio, si perde la capacità di regolare i principali processi ambientali e si riduce la disponibilità di terreni fertili e produttivi. Il consumo di suolo comporta la trasformazione e la conseguente perdita di una superficie originariamente agricola, naturale o seminaturale a causa di una copertura artificiale.

Molti altri cambiamenti di uso del territorio e di sfruttamento del suolo, la riduzione della sostanza organica a causa di pratiche agricole intensive e non sostenibili, la progressiva perdita della produttività, l'erosione, la salinizzazione, la contaminazione e altri fattori contribuiscono, in generale, al degrado di questa preziosissima risorsa, alla perdita della sua capacità di fornire servizi ecosistemici e di supportare la biodiversità e la nostra stessa esistenza. Il consumo di suolo è, tuttavia, la forma più impattante e irreversibile tra le diverse cause di degrado e, anche per questo, è stato tra i temi su cui si è posta molta attenzione negli ultimi anni (Commissione europea, 2012). In virtù di questo è stato possibile aumentare la conoscenza del fenomeno e la consapevolezza delle sue conseguenze sull'equilibrio dell'ecosistema, sulla biodiversità e, spesso, anche sul benessere, sulla qualità della vita e sul sistema economico.

# 2 - LA TUTELA DEL SUOLO A LIVELLO GLOBALE E COMUNITARIO

Il tema della tutela del suolo è centrale anche nell'Agenda Globale per lo sviluppo sostenibile delle Nazioni Unite (UN, 2015). Diversi target degli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile per il 2030 richiedono di integrare nei programmi nazionali azioni specifiche. Tra queste, si ricordano quelle finalizzate a:

- mantenere il consumo di suolo al di sotto del tasso di crescita della popolazione:
- assicurare l'accesso universale a spazi verdi e spazi pubblici sicuri, inclusivi e accessibili;
- non aumentare il livello di degrado del suolo, mantenendone o migliorandone la capacità di fornire servizi ecosistemici.

L'Unione europea si è posta l'obiettivo dell'occupazione netta di suolo pari a zero al più tardi entro il 2050, con un traguardo intermedio entro il 2030 (Parlamento europeo e Consiglio, 2013) e chiede agli Stati Membri di "stabilire entro il 2023 degli ambiziosi obiettivi nazionali, regionali e locali per ridurre il consumo netto di suolo entro il 2030" (Commissione Europea, 2021), anche "per raggiungere un'economia circolare, includendo il diritto a una partecipazione e consultazione effettive e aperta dei cittadini per la pianificazione dell'uso del territorio e stimolando misure che prevedano tecniche di costruzione e drenaggio finalizzate a preservare quanto più possibile le funzioni del suolo, laddove sia presente l'impermeabilizzazione del suolo" (Parlamento europeo, 2021).

Nonostante questi obiettivi definiti a livello globale e comunitario, si stima che tra il 60% e il 70% dei suoli europei non sia in buona salute (Commissione Europea, 2020), con le superfici artificiali che crescono, solo nel nostro Continente, tra i 500 e i 1.000 km² ogni dodici mesi (EEA, 2019) e con l'erosione che porta via circa un miliardo di tonnellate di suolo l'anno (Panagos *et al.*, 2015).

Per superare il limite dell'assenza di una direttiva, la Commissione Europea (2021) ha approvato la Strategia per il suolo per il 2030, che ha l'obiettivo di garantire che entro il 2050 tutti gli ecosistemi terrestri siano in buona salute. La Commissione sostiene che arrestare e invertire l'attuale tendenza di degrado del suolo potrebbe generare fino a 1.200 miliardi di euro di benefici economici a livello mondiale ogni anno e che il costo dell'inazione rispetto a questo fenomeno in Europa superi di almeno sei volte il costo dell'azione, portando, inoltre, a una perdita di aree fertili a discapito della sicurezza alimentare e con un impatto significativo sull'ambiente e sulla qualità della vita. La stessa comunicazione ci ricorda, inoltre, che il 70% dei suoli nell'Unione non è in buone condizioni e che vanno urgentemente adottate misure concrete per la protezione, il ripristino e l'uso sostenibile del suolo con l'obiettivo, ad esempio, di aumentare il carbonio nei terreni agricoli, di combattere la desertificazione, di ripristinare i terreni degradati e di arrestare il consumo e l'impermeabilizzazione del suolo. L'obiettivo generale è che, anche per il suolo, si arrivi allo stesso livello di protezione che già esiste nell'Unione europea per l'acqua, l'ambiente marino e l'aria (Commissione Europea, 2021).

# 3 - IL CONSUMO DI SUOLO IN ITALIA

Anche in Italia il consumo di suolo, il degrado del territorio e la perdita delle funzioni dei nostri ecosistemi continuano a un ritmo non sostenibile e, nell'ultimo periodo, secondo gli ultimi dati ISPRA-SNPA<sup>2</sup>, quasi due metri quadrati ogni

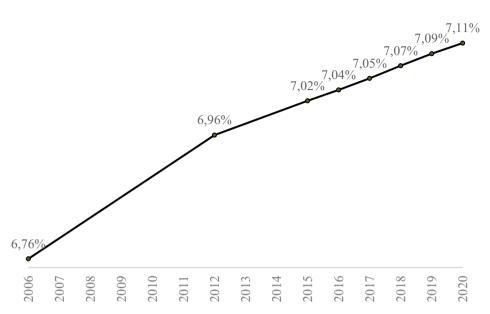
<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> I dati sul consumo di suolo e sui servizi ecosistemici per l'Italia sono ripresi dall'ultimo rapporto di ISPRA e del Sistema Nazionale per la Protezione dell'Ambiente - SNPA (Munafò, 2021). Per approfondimenti e per accedere ai dati completi si veda http://consumosuolo.isprambiente.it.

secondo di aree agricole e naturali sono state sostituite da nuovi cantieri, edifici, infrastrutture o altre coperture artificiali (Munafò, 2021). Anche nel 2020 e nonostante i mesi di blocco di gran parte delle attività avvenuto durante il *lockdown*, il consumo di suolo in Italia ha sfiorato i 60 chilometri quadrati, anche a causa dell'assenza di interventi normativi efficaci in buona parte del Paese o dell'attesa della loro attuazione e della definizione di un quadro di riferimento omogeneo a livello nazionale ed europeo.

In Italia, dove si rileva l'assenza di una legge nazionale che contribuisca a fermare il consumo di suolo, si stima che nuovi cantieri, edifici, insediamenti commerciali, logistici, produttivi e di servizio, infrastrutture e altre coperture artificiali siano aumentati di circa 15 ettari ogni giorno. Un incremento che è rimasto pressoché costante negli ultimi anni con una crescita delle superfici artificiali solo in minima parte compensata dal ripristino di aree naturali, pari nell'ultimo anno a 5 km², ovvero meno del 10% delle nuove aree artificiali, e in genere dovuto al recupero di aree di cantiere o di superfici che erano state classificate in precedenza come "consumo di suolo reversibile".

E così la copertura artificiale del suolo nazionale è ormai arrivata a estendersi per oltre 21.000 km², pari al 7,11% del territorio (era il 7,02% nel 2015, il 6,76% nel 2006), rispetto a una media dell'Unione europea del 4,2% (Figura 1). La percentuale nazionale sale al 9,15% all'interno del "suolo utile", ovvero quella parte di territorio teoricamente disponibile e idonea ai diversi usi.

I dati ISPRA-SNPA mostrano anche che la relazione tra le dinamiche della popolazione e i processi di urbanizzazione e di infrastrutturazione non è diretta e che si assiste spesso a un consumo di suolo anche in presenza di stabilizzazione o, addirittura, di decrescita dei residenti. Così, anche a causa della flessione demografica, il suolo consumato pro-capite è arrivato nel 2020 a 359 m²/ab, contro i 349 m²/ab del 2015.



**Figura 1** Suolo consumato (2006-2020) in percentuale a livello nazionale (Munafò, 2021)

## 4 - I "COSTI" DEL CONSUMO DI SUOLO

I suoli persi a causa del consumo di suolo nazionale erano, in molti casi, destinati precedentemente ad attività agricola e avrebbero garantito la fornitura complessiva di 4 milioni e 155 mila quintali di prodotti agricoli tra il 2012 e il 2020, dato che conferma la perdita di prodotti agricoli avvenuta tra il 2006 e il 2012 che contava circa 3 milioni e 700 mila quintali di prodotti in meno (Munafò, 2021). La perdita dei principali servizi ecosistemici riguarda non solo la produzione agricola, ma anche la produzione di legname, la capacità di stoccare il carbonio, il controllo dell'erosione, l'impollinazione, la regolazione del microclima, la rimozione di particolato e ozono, la disponibilità e purificazione dell'acqua e la regolazione del ciclo idrologico. Si deve poi aggiungere il degrado della qualità degli habitat, anche in considerazione della strategia dell'Unione Europea sulla Biodiversità (2020) che prevede la valutazione e la mappatura dello stato degli ecosistemi e dei loro servizi, al fine di supportare le scelte di pianificazione e di protezione degli ecosistemi (Commissione Europea, 2020b).

Le aree perse in Italia tra il 2012 e il 2020 avrebbero garantito, ad esempio, sempre secondo ISPRA, l'infiltrazione di oltre 360 milioni di metri cubi di acqua di pioggia che ora, scorrendo in superficie, non sono più disponibili per la ricarica delle falde e aggravano la pericolosità idraulica dei nostri territori. Nello stesso periodo, la perdita della capacità di stoccaggio del carbonio di queste aree (circa

tre milioni di tonnellate) equivale, in termini di emissione di CO<sub>2</sub>, a quanto emetterebbero oltre un milione di autovetture con una percorrenza media di 11.200 km l'anno tra il 2012 e il 2020 (Munafò, 2021).

Le conseguenze di queste trasformazioni sono anche economiche e i "costi nascosti" (Commissione Europea, 2013) che il nostro Paese "paga" annualmente, dovuti alla perdita dei servizi ecosistemici che il suolo non è più in grado di fornirci a causa della crescente impermeabilizzazione e artificializzazione degli ultimi otto anni (2012-2020), sono stimati in oltre 3 miliardi di euro l'anno (tabella 1; Munafò, 2021). Valori che sono attesi in aumento nell'immediato futuro e che potrebbero erodere in maniera significativa, ad esempio, le risorse disponibili grazie al programma *Next Generation* EU. ISPRA stima, infatti, che se fosse confermato il trend attuale e quindi la crescita dei valori economici dei servizi ecosistemici persi, il costo cumulato complessivo, tra il 2012 e il 2030, arriverebbe quasi ai 100 miliardi di euro, praticamente la metà dell'intero Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR)<sup>3</sup>.

**Tabella 1** Valutazione economica della perdita di flussi di servizi ecosistemici a causa del consumo di suolo rilevato tra il 2012 e il 2020 a livello nazionale (Munafò, 2021)

Servizi ecosistemici	Valore medio [€/anno]		
Stoccaggio e sequestro di carbonio	-1.233.175		
Qualità degli habitat	-25.528.636		
Produzione agricola	-155.904.191		
Produzione di legname	-52.454.792		
Impollinazione	-8.257.809		
Regolazione del microclima	-10.185.715		
Rimozione particolato e ozono	-5.145.941		
Disponibilità di acqua	-38.625.000		
Regolazione del regime idrologico	-2.923.200.000		
Purificazione dell'acqua dai contaminanti	-56.831.871		
Totale	-3.277.367.129		

#### **5 - PROSPETTIVE FUTURE**

Con l'invio del PNRR alla Commissione Europea, il Governo si è impegnato formalmente ad approvare una "legge nazionale sul consumo di suolo in conformità agli obiettivi europei, che affermi i principi fondamentali di riuso, rigenera-

<sup>-</sup>

 $<sup>^3</sup>$  <a href="https://www.isprambiente.gov.it/files2021/area-stampa/comunicati-stampa/comunicato-suolo.pdf">https://www.isprambiente.gov.it/files2021/area-stampa/comunicati-

zione urbana e limitazione del consumo dello stesso, sostenendo con misure positive il futuro dell'edilizia e la tutela e la valorizzazione dell'attività agricola"<sup>4</sup>. Una legge che, se riuscisse ad arrestare finalmente ed efficacemente il consumo di suolo nel nostro Paese, permetterebbe di fornire un contributo fondamentale per affrontare le grandi sfide poste dai cambiamenti climatici, dal dissesto idrogeologico, dall'inquinamento dell'aria, dell'acqua e del suolo, dal diffuso degrado del territorio, del paesaggio e dell'ecosistema e contribuire positivamente alle finanze.

L'intervento sull'esistente ha un'importanza cruciale e più generale anche per raggiungere l'obiettivo di una rigenerazione urbana che possa rappresentare una priorità per ripensare, in direzione di una sempre più necessaria e urgente transizione ecologica, l'assetto del territorio e delle nostre città, che dovranno essere in grado di fronteggiare le pressioni crescenti e le ricadute locali dei cambiamenti globali ormai ineludibili. Occorre, infatti, ricordare che tutti gli spazi aperti e i suoli naturali, anche (e soprattutto) in ambito urbano, non dovrebbero essere considerati come "vuoti urbani" da riempire, ma rappresentano un'essenziale, limitata e non rinnovabile risorsa naturale che genera flussi di benefici alla collettività, sul piano ecosistemico ma anche sul piano economico. Per questo la rigenerazione urbana dovrebbe essere l'occasione per contribuire a rendere le nostre città più sostenibili e resilienti, migliorando la capacità di fornire servizi ecosistemici e riducendo il degrado ambientale e territoriale.

Per raggiungere l'obiettivo dell'arresto del degrado, del consumo e dell'impermeabilizzazione del suolo è, quindi, necessario che nelle politiche territoriali si agisca sia nell'ottica di limitare la futura occupazione del suolo, andando ad agire sulle politiche di governo del territorio e, dunque, sulle previsioni di sviluppo dei piani comunali rapportate all'evolversi degli scenari demografici, sia nell'ottica di evitare l'impermeabilizzazione e il consumo di suolo effettivo, sia, infine, nell'ambito di politiche e di piani di settore.

Per ridurre gli impatti negativi del consumo di suolo occorrerebbe lavorare da subito sui tessuti urbanizzati per sanarne le numerose e profonde ferite, dovute a trasformazioni (abusive o legittime) che hanno segnato radicalmente il territorio. Le amministrazioni locali dovrebbero essere incentivate a favorire le buone pratiche di rigenerazione e di riqualificazione, partendo, ad esempio, dagli spazi pubblici più degradati, anche per dare un segnale importante ai cittadini e agli operatori privati e per stimolare un maggiore orientamento delle politiche territoriali verso la sostenibilità ambientale e la tutela del paesaggio. Si dovrebbe adottare da subito la "gerarchia del consumo di suolo" indicata dalla Strategia europea sul suolo (Commissione Europea, 2021) che prevede, in ordine di priorità decrescente, di:

1. evitare il consumo e l'impermeabilizzazione del suolo;

-

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> https://www.governo.it/sites/governo.it/files/PNRR.pdf

- 2. riutilizzare le aree già consumate e impermeabilizzate;
- 3. utilizzare aree già degradate in caso di interventi assolutamente non evitabili:
- 4. in questo ultimo caso, compensare gli interventi per arrivare a un bilancio non negativo di consumo e di impermeabilizzazione del suolo e per mantenere i servizi ecosistemici.

L'applicazione rigida e diffusa di questa strategia di azione sarebbe ancora più fondamentale per l'Italia, alla luce delle particolari condizioni di fragilità e di criticità del nostro territorio, e rende urgente la definizione e l'attuazione di politiche, norme e azioni di radicale contenimento del consumo di suolo e la rapida revisione delle previsioni degli strumenti urbanistici esistenti, spesso sovradimensionate rispetto alla domanda reale e alla capacità di carico dei territori.

L'auspicata ripresa, quindi, dovrebbe partire dalla necessità di rigenerare l'ambiente e il territorio dove abitiamo, dalle grandi città ai piccoli borghi, riutilizzando e riqualificando l'esistente e il patrimonio costruito, puntando sull'elevata qualità ecologica e paesaggistica, sulla tutela della biodiversità, sulla conservazione e sul ripristino degli spazi naturali interni ed esterni alle città, affinché assicurino servizi ecosistemici indispensabili anche al benessere sociale ed economico.

#### 6 - BIBLIOGRAFIA

- Commissione Europea (2012), Orientamenti in materia di buone pratiche per limitare, mitigare e compensare l'impermeabilizzazione del suolo. Bruxelles, 15.5.2012, SWD (2012) 101.
- Commissione Europea (2013), "Superfici impermeabili, costi nascosti. Alla ricerca di alternative all'occupazione e all'impermeabilizzazione dei suoli".
- Commissione Europea (2020), Caring for soil is caring for life: ensure 75% of soils are healthy by 2030 for food, people, nature and climate. Report of the Mission board for Soil health and food, Publications Office, September 2020.
- Commissione Europea (2020b), Strategia dell'UE sulla biodiversità per il 2030. COM/2020/380 final, May 2020.
- Commissione Europea (2021), Strategia dell'UE per il suolo per il 2030. Suoli sani a vantaggio delle persone, degli alimenti, della natura e del clima. SWD(2021) 323 final.
- EEA (2019), The European environment state and outlook 2020. Knowledge for transition to a sustainable Europe. European Environment Agency.
- Munafò, M. (a cura di), 2021. Consumo di suolo, dinamiche territoriali e servizi ecosistemici. Edizione 2021. Report SNPA 22/21.
- Panagos, P., Borrelli, P., Poesen, J., Ballabio, C., Lugato, E., Meusburger, K., Alewell, C. (2015). The new assessment of soil loss by water erosion in Europe. Environmental science & policy, 54, 438-447.

- Parlamento europeo e Consiglio (2013), Decisione n. 1386/2013/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 20 novembre 2013 su un programma generale di azione dell'Unione in materia di ambiente fino al 2020 «Vivere bene entro i limiti del nostro pianeta», GUUE, L 354, 28.12.2013: 171-200.
- Parlamento europeo (2021), Risoluzione del Parlamento europeo sulla protezione del suolo n. 2021/2548(RSP), April 2021.
- UN (2015), Transforming our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development, A/RES/70/1, United Nations.

## PARTE B

Scienze Matematiche

## Logarithmic Sobolev Inequality for functions concentrated in a ball

Nota di Antonio Avantaggiati <sup>1</sup> e Paola Loreti <sup>2</sup>

Presentata dal socio Carlo Sbordone

(Adunanza del 19 febbraio 2021)

*Keywords:* Hamilton-Jacobi equations, Hypercontractivity, Logarithmic Sobolev Inequalities.

**Abstract** – In this note we establish a new Logarithmic Sobolev Inequality with respect to the measure

$$d\gamma_{\pi}(x) = e^{-\frac{\pi|x|^2}{2}} dx.$$

By using the hypercontractivity of a nonlinear semigroup solution of a class of Hamilton-Jacobi problem in  $\mathbb{R}^N$ , we give a LSI that highlighs the role of functions f concentrating in the ball  $B(0, \sqrt{\frac{N}{\pi}})$ .

**Riassunto** – In questa nota stabiliamo una nuova disuguaglianza logaritmica di Sobolev rispetto alla misura

$$d\gamma_{\pi}(x) = e^{-\frac{\pi|x|^2}{2}} dx.$$

Utilizzando l'ipercontrattività di un semigruppo non lineare soluzione di una classe di problemi di tipo Hamilton-Jacobi in  $\mathbb{R}^N$ , forniamo una disuguaglianza logaritmica di Sobolev che mette in evidenza il ruolo delle funzioni f che si concentrano in  $B(0,\sqrt{\frac{N}{\pi}})$ .

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Via Bartolomeo Maranta 73 - 00156 Roma, Italia

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Dipartimento di Scienze di Base e Applicate per l'Ingegneria, Sapienza Università di Roma, via A. Scarpa n. 16, 00161 Roma, Italia. Email: paola.loreti@uniroma1.it

#### 1 - INTRODUCTION

The Logarithmic Sobolev Inequality of Leonard Gross is stated for the Gaussian measure

$$d\gamma(x) = e^{-\frac{|x|^2}{2}} \frac{dx}{(2\pi)^{N/2}}.$$

For enough regular functions f, LSI states

(1) 
$$\mathscr{E}_{\gamma}(f^2) \le 2 \int_{\mathbb{R}^N} |Df|^2 d\gamma,$$

with  $\mathscr{E}_{\gamma}$  the entropy given by

(2) 
$$\mathscr{E}_{\gamma}(f) = \int_{\mathbb{R}^{N}} f \log f d\gamma - \int_{\mathbb{R}^{N}} f d\gamma \log \int_{\mathbb{R}^{N}} f d\gamma,$$

It is well known that the constant 2 in the Gaussian LSI is optimal: for equality in (1) the extremal densities f are exponential functions (see Gross). Changing the measure to

$$d\gamma_{\pi}(x) = e^{-\frac{\pi|x|^2}{2}} dx,$$

the analogous LSI states

(3) 
$$\mathscr{E}_{\pi}(f^2) \leq \frac{2}{\pi} \int_{\mathbb{D}^N} |Df|^2 e^{-\frac{\pi}{2}|x|^2} dx,$$

with constant  $\frac{2}{\pi}$  optimal. Here we establish the LSI

$$(4) \hspace{1cm} \mathscr{E}_{\gamma_{\pi}}(f^{2}) \leq \frac{2}{\pi} \int_{\mathbb{R}^{N}} |Df|^{2} d\gamma_{\pi}(x) + \int_{\mathbb{R}^{N}} f^{2} \left(\pi \left|x\right|^{2} - N\right) d\gamma_{\pi}(x),$$

The LSI we show depends how the function f concentrates in the ball  $B(0, \sqrt{\frac{N}{\pi}})$ . For the class of functions such that

(5) 
$$\int_{\mathbb{R}^N} f^2(\pi |x|^2 - N) d\gamma_{\pi}(x) dx \le 0,$$

the right hand side we obtain in (4) is smaller and the estimate is better than (3).

To show the optimality take N=1, then  $f^2(x)=e^{-\pi \frac{1}{2}|x|^2}$ . First we estimate the entropy

$$\mathscr{E}_{\gamma_{\pi}}(f^2) = \int_{\mathbb{R}} e^{-\pi \frac{1}{2}|x|^2} e^{-\pi \frac{1}{2}|x|^2} \log e^{-\pi \frac{1}{2}|x|^2} dx = -\frac{\pi}{2} \int_{\mathbb{R}} |x|^2 e^{-\pi |x|^2} = -\frac{1}{4}.$$

Then the other terms in the inequality (4) give

$$\frac{2}{\pi} \int_{\mathbb{R}} |Df|^2 e^{-\pi \frac{1}{2}|x|^2} dx + \int_{\mathbb{R}} f^2 (\pi |x|^2 - N) e^{-\pi \frac{1}{2}|x|^2} dx =$$

$$\frac{2}{\pi} \frac{\pi^2}{4} \int_{\mathbb{R}} |x|^2 e^{-\pi |x|^2} dx + \int_{\mathbb{R}} e^{-\pi |x|^2} (\pi |x|^2 - 1) dx = \frac{1}{4} - \frac{1}{2} = -\frac{1}{4}$$

Hence we get equality in (4)

The method used to prove an hypercontractivity estimate will be to differentiate with respect to time the function

(6) 
$$F(t) = \left[ \int_{\mathbb{R}^N} e^{q(t)Q_t f(x) - \frac{\alpha}{2}|x|^2} dx \right]^{\frac{1}{q(t)}},$$

with q(t) a suitable  $C^1$  function and  $Q_t^{\alpha}f$  the nonlinear semigroup, solution of the Cauchy problem for the following class of first order Hamilton-Jacobi equations

(7) 
$$\begin{cases} u_t(x,t) + \frac{1}{2} |Du(x,t)|^2 + \alpha x Du(x,t) = 0 & \text{in} \quad \mathbb{R}^N \times \mathbb{R}^+ \\ u(x,0) = f(x) & \text{in} \quad \mathbb{R}^N \end{cases}$$

where  $\alpha$  is a positive real numbers and f belongs to a suitable class of functions. Tool and methods are borrowed by Avantaggiati and Loreti. See also references therein. The use of the gaussian measure weighted with the factor  $\pi$  and its weight in the Gauss formula, leads to a Logarithmic Sobolev Inequality for a large class of functions.

#### 2 - LEMMAS AND MAIN RESULT

The semigroup

$$Q_{t}f(x) = \min_{y \in \mathbb{R}^{N}} \left[ f(y) + \frac{\alpha}{1 - e^{2\alpha t}} \sum_{i=1}^{N} (y_{i} - e^{2\alpha t} x_{i})^{2} \right]$$

represents a solution to (7). In the following q(t) is a suitable  $C^1$  function to be chosen later.

We use the following exponential representation for F

(8) 
$$F(t)^{q(t)} = e^{q(t)\log F(t)} = \int_{\mathbb{R}^N} \log e^{q(t)Q_t f(x) - \frac{\alpha}{2}|x|^2} dx.$$

**Lemma 1.** The following equality holds

(9) 
$$F(t)^{q(t)-1}F'(t) = \frac{q'(t)}{q^{2}(t)} \mathcal{E}(e^{q(t)Q_{t}f(x)}) - \int_{\mathbb{R}^{N}} e^{q(t)Q_{t}f(x)} \left[ \frac{1}{2} |DQ_{t}f(x)|^{2} + \alpha x \cdot DQ_{t}f(x) \right] e^{-\frac{\alpha}{2}|x|^{2}} dx$$

We differentiate (8) with respect to t, assuming f, q smooth enough, then

$$\begin{aligned} q(t)F(t)^{q(t)-1}F'(t) &= -q'(t)F(t)^{q(t)}\log F(t) + \\ &+ \int_{\mathbb{R}^N} e^{q(t)Q_t f(x) - \frac{\alpha}{2}|x|^2} [q'(t)Q_t f(x) + q(t)\partial_t Q_t f(x)] dx \end{aligned}$$

$$F(t)^{q(t)-1}F'(t) = -\frac{q'(t)}{q^{2}(t)} \left[ \int_{\mathbb{R}^{N}} e^{q(t)Q_{t}f(x) - \frac{\alpha}{2}|x|^{2}} dx \right] \log \left[ \int_{\mathbb{R}^{N}} e^{q(t)Q_{t}f(x) - \frac{\alpha}{2}|x|^{2}} dx \right] + \frac{q'(t)}{q^{2}(t)} \left[ \int_{\mathbb{R}^{N}} e^{q(t)Q_{t}f(x) - \frac{\alpha}{2}|x|^{2}} q(t)Q_{t}f(x) dx + \int_{\mathbb{R}^{N}} e^{q(t)Q_{t}f(x) - \frac{\alpha}{2}|x|^{2}} \partial_{t}Q_{t}f(x) dx \right]$$

$$\begin{split} &-\frac{q'(t)}{q^{2}(t)}\left[\int_{\mathbb{R}^{N}}e^{q(t)Q_{t}f(x)-\frac{\alpha}{2}|x|^{2}}dx\right]\log\left[\int_{\mathbb{R}^{N}}e^{q(t)Q_{t}f(x)-\frac{\alpha}{2}|x|^{2}}dx\right]\\ &+\frac{q'(t)}{q^{2}(t)}\left[\int_{\mathbb{R}^{N}}e^{q(t)Q_{t}f(x)-\frac{\alpha}{2}|x|^{2}}q(t)Q_{t}f(x)dx\right]=\frac{q'(t)}{q^{2}(t)}\mathcal{E}(e^{q(t)Q_{t}f(x)}) \end{split}$$

$$F(t)^{q(t)-1}F'(t) = \frac{q'(t)}{q^2(t)} \mathscr{E}(e^{q(t)Q_t f(x)}) - \int_{\mathbb{R}^N} e^{q(t)Q_t f(x)} \left[ \frac{1}{2} |DQ_t f(x)|^2 + \alpha x \cdot DQ_t f(x) \right] e^{-\frac{\alpha}{2}|x|^2} dx$$

**Lemma 2.** Let  $q(t) = e^{\alpha t}$  then

(10) 
$$F(t) = \left[ \int_{\mathbb{R}^N} e^{q(t)Q_t f(x) - \frac{\alpha}{2}|x|^2} dx \right]^{\frac{1}{q(t)}}$$

is non increasing function as  $t \in \left(0, \frac{1}{2\alpha} \ln \frac{\pi}{\alpha}\right)$  with  $\alpha < \pi$ .

Indeed we fix  $t_1$  and  $t_2$  with  $t_1 < t_2 \in \left(0, \frac{1}{2\alpha} \ln \frac{\pi}{\alpha}\right)$  with  $\alpha < \pi$ .

$$F(t_2) = \left\| e^{Q_{t_2}(f)} \right\|_{L^{e^{\alpha t_2}}(\mathbb{R}^N, e^{-\frac{\alpha}{2}|x|^2})} =$$

$$\left\| e^{Q_{t_2-t_1}(Q_{t_1(f)})} \right\|_{L^{e^{\alpha(t_2-t_1)}e^{\alpha t_1}}(\mathbb{R}^N, e^{-\frac{\alpha}{2}|x|^2})} \le$$

$$\left\| e^{Q_{t_1}(f)} \right\|_{L^{e^{\alpha t_1}}(\mathbb{R}^N, e^{-\frac{\alpha}{2}|x|^2})} = F(t_1)$$

Hence  $F'(t) \le 0$ , with  $t \in (0, \frac{1}{2\alpha} \ln \frac{\pi}{\alpha})$ . We may state and prove the main result of the paper

**Theorem 1.** The following Entropy Logarithmic Inequality holds

(11) 
$$\mathscr{E}_{\gamma_{\pi}}(f^2) \leq \frac{2}{\pi} \int_{\mathbb{R}^N} |Df|^2 d\gamma_{\pi} + \int_{\mathbb{R}^N} \left(\pi |x|^2 - N\right) f^2 d\gamma_{\pi},$$

By Lemma 1.1

(12) 
$$F(t)^{q(t)-1}F'(t) = \frac{q'(t)}{q^{2}(t)} \mathscr{E}(e^{q(t)Q_{t}f(x)}) - \int_{\mathbb{R}^{N}} e^{q(t)Q_{t}f(x)} \left[ \frac{1}{2} |DQ_{t}f(x)|^{2} + \alpha x \cdot DQ_{t}f(x) \right] e^{-\frac{\alpha}{2}|x|^{2}} dx \le 0$$

We consider

$$(13) - \int_{\mathbb{R}^N} e^{q(t)Q_t f(x)} \alpha x \cdot DQ_t f(x) e^{-\frac{\alpha}{2}|x|^2} dx = \frac{1}{q(t)} \int_{\mathbb{R}^N} De^{q(t)Q_t f(x)} De^{-\frac{\alpha}{2}|x|^2} dx$$

Then combining (12) and (13) and Lemma 1.2

(14) 
$$F(t)^{q(t)-1}F'(t) = \frac{q'(t)}{q^{2}(t)} \mathcal{E}(e^{q(t)Q_{t}f(x)}) - \int_{\mathbb{R}^{N}} e^{q(t)Q_{t}f(x)} \frac{1}{2} |DQ_{t}f(x)|^{2} \le -\frac{1}{q(t)} \int_{\mathbb{R}^{N}} De^{q(t)Q_{t}f(x)} De^{-\frac{\alpha}{2}|x|^{2}} dx$$

Applying Green's theorem, for suitable function f such that the following formula hold

$$\int_{\mathbb{R}^N} De^{q(t)Q_t f(x)} De^{-\frac{\alpha}{2}|x|^2} dx = \int_{\mathbb{R}^N} e^{q(t)Q_t f(x)} \Delta e^{-\frac{\alpha}{2}|x|^2} dx$$

Then

$$\begin{split} \frac{q'(t)}{q^{2}(t)} \mathscr{E}(e^{q(t)Q_{t}f(x)}) - \frac{1}{2} \int_{\mathbb{R}^{N}} e^{q(t)Q_{t}f(x)} |DQ_{t}f(x)|^{2} e^{-\frac{\alpha}{2}|x|^{2}} \leq \\ \frac{1}{q(t)} \int_{\mathbb{R}^{N}} e^{q(t)Q_{t}f(x)} e^{-\frac{\alpha}{2}|x|^{2}} (\alpha^{2}|x|^{2} - N\alpha) dx \end{split}$$

Setting

$$h(x,t) = e^{\frac{1}{2}q(t)Q_t f(x)},$$

finally we get

$$\frac{q'(t)}{q^2(t)}\mathscr{E}_{\gamma_\alpha}(h^2(x,t)) \leq \frac{1}{2} \left(\frac{4}{q^2(t)}\right) \int_{\mathbb{R}^N} |De^{\frac{1}{2}q(t)Q_tf(x)}|^2 d\gamma_\alpha + \frac{\alpha}{q(t)} \int_{\mathbb{R}^N} \left(\alpha |x|^2 - N\right) h^2 d\gamma_\alpha,$$

we get by sending  $\alpha \to \pi^-$  and  $t \to 0^+$ 

$$q'(0)\mathscr{E}_{\gamma_{\pi}}(f^2) \leq 2\int_{\mathbb{R}^N} |Df|^2 \, d\gamma_{\pi} + q(0)\pi \int_{\mathbb{R}^N} \bigg(\pi \, |x|^2 - N \bigg) f^2 d\gamma_{\pi},$$

and since q(0) = 1 and  $q'(0) = \pi$ 

$$\pi\mathscr{E}_{\gamma_{\boldsymbol{\pi}}}(f^2) \leq 2\int_{\mathbb{R}^N} |Df|^2 \, d\gamma_{\boldsymbol{\pi}} + \pi\int_{\mathbb{R}^N} \bigg(\pi \, |x|^2 - N\bigg) f^2 d\gamma_{\boldsymbol{\pi}}.$$

Hence the result.

### 3 - REFERENCES

- Avantaggiati A., Loreti P. (2009), Hypercontractivity, Hopf-Lax type formulas, Ornstein-Uhlenbeck operators II. *Discrete & Continuous Dynamical Systems S*, **2** (3), 525–545.
- Gross L., (1975), Logarithmic Sobolev inequalities. *American Journal of Mathematics*, **97** (4), 1061–1083.

## On the equation $div\underline{u} = f$ in the plane

Nota di L. D'Onofrio<sup>1</sup>, C. Sbordone<sup>2</sup> and R. Schiattarella<sup>3</sup>

Presentata dal socio Carlo Sbordone

(Adunanza del 19 marzo 2021)

Keywords: Divergence, Sobolev embedding theorem.

**Abstract** – We study the range of divergence operator

$$T: \underline{\mathbf{u}} \to f = div \underline{\mathbf{u}}$$

defined on a Sobolev type space contained in  $W^{1,1}$  with values in  $L^1$ .

It is known that, choosing as a domain the whole  $W^{1,1}$  space, the range is not the whole  $L^1$ , while, departing on  $W^{1,p}$ ,  $1 , and using Poisson equation <math>div \nabla \varphi = f$ , the range is exactly  $L^p$ .

We prove that, in the plane, starting with Sobolev-Orlicz space like  $W^1L(\log L)^{\alpha}$  ( $\alpha > 0$ ) the range is not the whole  $L(\log L)^{\alpha}$ . On the contrary, starting with Sobolev-Lorentz  $W^1L^{(1,r)}$  and using Poisson equation, the range is exactly  $L^{(1,r)}$ .

Riassunto – Studiamo il codominio dell'operatore di divergenza

$$T: \mathbf{u} \to f = div\mathbf{u}$$

definito su uno spazio di tipo Sobolev contenuto in  $W^{1,1}$  e a valori in  $L^1$ .

E' noto che, partendo dall'intero  $W^{1,1}$  il codominio non è l'intero  $L^1$ , mentre, partendo da  $W^{1,p}$  con  $1 e ricorrendo all'equazione di Poisson <math>div \nabla \varphi = f$ , si vede che il codominio è  $L^p$ .

Dimostriamo che, nel piano, partendo da uno spazio di Sobolev-Orlicz come  $W^1L(\log L)^{\alpha}$  ( $\alpha > 0$ ), il codominio non è  $L(\log L)^{\alpha}$ . Mentre, partendo da uno

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Università degli Studi di Napoli "Parthenope", Dipartimento di Scienze e Tecnologie Centro Direzionale Isola C4, 80100 Napoli, Italy. Email: donofrio@uniparthenope.it

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Università degli Studi Suor Orsola Benincasa - NAPOLI. Email: sbordone@unina.it

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Università degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Matematica e Applicazioni "R. Caccioppoli", Via Cintia, 80126 Napoli, Italy. Email: roberta.schiattarella@unina.it

spazio di Sobolev-Lorentz come  $W^1L^{(1,r)}$ , e ricorrendo all'equazione di Poisson, si vede che il codominio è  $L^{(1,r)}$ .

#### 1 - INTRODUCTION

Let  $Q_0 = [0, 1]^2$ . It is well known that the study of the divergence equation

$$(1) div \mathbf{u} = f in Q_0 \subset \mathbb{R}^n$$

with  $f \in L^p(Q_0)$ , 1 can be reduced to the study of Poisson equation

$$\Delta \varphi = f$$

and the standard  $L^p$ -regularity theory yields a solution  $\underline{\mathbf{u}} \in W^{2,p}$ ; consequently (1) has a solution  $\underline{\mathbf{u}} \in W^{1,p}$ . For p=1 one cannot solve  $\Delta \varphi = f \in L^1$  with  $\varphi \in W^{2,1}$ . There could still exist a solution  $\underline{\mathbf{u}}$  of (1) not from Poisson equation i.e. which would not be  $\underline{\mathbf{u}} = \nabla \varphi$  for  $\varphi \in W^{2,1}$ . On the contrary, for some f's in  $L^1$ , equation (1) has no solution even in  $L^{\frac{n}{n-1},1}$  (Dacorogna et al., 2003). (Let us recall Alvino's improvement of Gagliardo-Nirenberg inequality (Alvino, 1977)).

The *natural* divergence operator is defined in a Sobolev–type space; in the  $L^p$  framework we mean the following

(3) 
$$T: \underline{\mathbf{u}} \in W^{1,p}(Q_0; \mathbb{R}^n) \to div \, \underline{\mathbf{u}} \in L^p$$

and (1) is coupled with a stability inequality

(4) 
$$\|\underline{\mathbf{u}}\|_{W^{1,p}} \le c_p \|f\|_{L^p}, 1$$

The departure point of this note is the fact that operator T is not onto  $L^1$  for p = 1. Our purpose is to consider the following

**Problem 1.** Let  $X \subset L^1(Q_0)$  be a Banach space slightly smaller than  $L^1$  and consider the equation

$$(5) div u = f$$

with  $f \in X$ .

Let  $W^1X$  be the Sobolev space of all  $a \in X$  such that  $|\nabla a| \in X$ . Let  $W^1X \hookrightarrow Y \subset L^1$  and the range space Y represents a best Sobolev embedding for  $W^1X$  functions. Does (5) have a solution  $\underline{u}$  with

$$(6) ||\underline{u}||_Y \le c'||f||_X ?$$

#### 2 - SOME EXAMPLES

**Example 1.** *Let us choose X the Lorentz space* 

(7) 
$$X = L^{(1, \frac{q}{q-1})}(Q_0) \qquad q \ge 2$$

and  $Y = L^{2,\frac{q}{q-1}}(Q_0)$  the best target in Sobolev embedding in Lorentz class (Cianchi, 1996). Then using a Theorem of existence, uniqueness and sharp regularity of solution  $\varphi$  to the Dirichlet problem for the Laplacian

(8) 
$$\begin{cases} \triangle \varphi = f & f \in L^{\left(1, \frac{q}{q-1}\right)}(Q_0) \\ \varphi = 0 & on \ \partial Q_0 \end{cases}$$

with

(9) 
$$||\nabla \varphi||_{L^{2,\frac{q}{q-1}}} \le c||f||_{L^{\left(1,\frac{q}{q-1}\right)}}$$

(see (Alberico et al., 2016)) we define

$$\underline{u} = \nabla \varphi$$

and get (6).

#### Example 2. Let us now choose

(11) 
$$X = L(\log L)^{\frac{1}{2}}(Q_0)$$

and consequently by (Cianchi, 1996),  $Y = L^2(\log L)(Q_0)$  the best target in Orlicz class. Then, using an existence, uniqueness and sharp regularity of solution  $\varphi$  to the Dirichlet problem for the Laplacian

(12) 
$$\begin{cases} \triangle \varphi = f & f \in L(\log L)^{\frac{1}{2}}(Q_0) \\ \varphi = 0 & on \ \partial Q_0 \end{cases}$$

with

(13) 
$$||\nabla \varphi||_{L^2} \le c||f||_{L(\log L)^{\frac{1}{2}}}$$

(see (Alberico et al., 2011)), if we define

(14) 
$$u = \nabla \varphi.$$

we obtain

$$\|\underline{u}\|_{L^2} \le c \|f\|_{L(\log L)^{\frac{1}{2}}}.$$

We do not deduce by (13) the desired bound (6) which would be in our case

(15) 
$$||\underline{u}||_{L^2(\log L)} \le c||f||_{L(\log L)^{\frac{1}{2}}}.$$

The interesting fact is that

**Theorem 1.** Not all functions in  $L(\log L)^{\frac{1}{2}}$  are divergence of functions in  $L^2(\log L)$  with estimate (15).

*Proof.* Consider the operator

(16) 
$$div: \underline{u} \in W^1 L(\log L)^{\frac{1}{2}} \to div \underline{u} \in L(\log L)^{\frac{1}{2}}$$

and assume by contradiction that  $\forall f \in L(\log L)^{\frac{1}{2}}$  there exists  $\underline{u} \in W^1L(\log L)^{\frac{1}{2}}(Q_0, \mathbb{R}^2)$  such that divu = f with corresponding estimate

(17) 
$$||\underline{u}||_{W^{1}L(\log L)^{\frac{1}{2}}} \le c||f||_{L(\log L)^{\frac{1}{2}}}$$

Then by Sobolev Theorem we have

(18) 
$$||\underline{u}||_{L^2(\log L)} \le c||f||_{L(\log L)^{\frac{1}{2}}}$$

Now we consider a function a such that the derivatives  $a_{x_i}$  belong to  $\frac{L^2}{\log L}$  for i = 1, 2. Then by (Fusco et al., 1996) we have that

$$(19) a \in exp(Q_0)$$

Now we use a duality argument (Bourgain and Brezis, 2003) and we will deduce

$$(20) W^1 L^2 (\log L)^{-1} \subset exp_2$$

with continuous injection and since this is false, we deduce that for some  $f \in X = L(\log L)^{\frac{1}{2}}$  there is no  $\underline{u}$  in  $W^1L(\log L)^{\frac{1}{2}}$  satisfying  $div\underline{u} = f$ . Taking pairing of  $\nabla a$  with  $\underline{u}$  and integrating yields, after truncation,

(21) 
$$\langle a, f \rangle = -\int_{Q_0} (\nabla a) \underline{u}$$

Consequently by (18)

(22) 
$$\begin{aligned} |\langle a, f \rangle| &\leq ||\nabla a||_{\frac{L^2}{\log L}} ||\underline{u}||_{L^2(\log L)} \\ &\leq C||\nabla a||_{\frac{L^2}{\log L}} ||f||_{L(\log L)^{\frac{1}{2}}} \end{aligned}$$

Passing to the supremum with respect to f

$$\|a\|_{\exp_2} = \sup_{||f||_{L(\log L)^{\frac12}} \le 1} |\langle a,f\rangle| \le c||\nabla a||_{\frac{L^2}{\log L}}.$$

#### 3 - THE LlogL CASE

Let us give a parallel result concerning Zygmund space  $L(\log L)$  with a different proof.

**Theorem 2.** Not all functions in  $L(\log L)$  are divergence of functions in  $L^2(\log L)^2$  with corresponding estimate.

*Proof.* Consider here the div operator

(23) 
$$\mathbf{u} \in W^1 L(\log L) \to div \, \mathbf{u} \in L(\log L)$$

and recall the embedding

(24) 
$$W^{1}L(\log L) \hookrightarrow L^{2}(\log L)^{2}.$$

So the divergence problem can be naturally expressed by

(25) 
$$\begin{cases} div \underline{\mathbf{u}} = f & f \in L \log L \\ \|\underline{\mathbf{u}}\|_{L^2(\log L)^2} \le c \|f\|_{L(\log L)} \end{cases}$$

while the corresponding Dirichlet problem is

(26) 
$$\begin{cases} \operatorname{div} \nabla \varphi = f & \text{in } Q_0 \\ \varphi = 0 & \text{on } \partial Q_0 \end{cases}$$

with sharp estimate (Alberico et al., 2011)

(27) 
$$\|\nabla \varphi\|_{L^2(\log L)} \le C \|f\|_{L(\log L)}.$$

Let us assume, by contradiction, that for any  $f \in L(\log L)(Q_0)$  there exists  $\underline{u} \in W^1L(\log L)(Q_0)$  such that  $div\underline{u} = f$  with associated estimate

(28) 
$$\|\underline{\mathbf{u}}\|_{W^1L(\log L)(Q_0)} \le C\|f\|_{L(\log L)}$$

then by Sobolev Theorem we have

(29) 
$$\|\underline{\mathbf{u}}\|_{L^2(\log L)^2(Q_0)} \le C\|f\|_{L(\log L)}.$$

Now, consider a function  $a \in L^1(Q_0)$  such that  $\nabla a \in L^2(\log L)^{-2}$ , hence  $a \in EXP_{\frac{2}{3}}$ . Then

$$(div\underline{\mathbf{u}}) \star a = \sum_{j} u^{j} \star a_{x_{j}}$$

(after truncation) is continuous.

However,  $f \star a$  cannot be continuous for any  $f \in L(\log L)$  unless  $a \in EXP$ .

**Remark:** The point is that the discrepancy between (29) and (27) is that (29) is a natural requirement for a solution  $u \in W^1X$  of  $div\underline{\mathbf{u}} = f \in X$  which derives from Sobolev embedding

$$W^1X \subset Y$$
.

In our case for  $X = L(\log L)$ , it is  $Y = L^2(\log L)^2$  the optimal target space in Orlicz class resulting from Sobolev embedding. On the other hand inequality (27) is the best possible in the Zygmund scale for gradient of solution  $\varphi \in W_0^{1,1}$  to

$$div \nabla \varphi = f \in L(\log L).$$

#### 4 - REFERENCES

- A. Alberico, T. Alberico and C. Sbordone (2011) *Planar quasilinear elliptic equations with right-hand side in*  $L(\log L)^{\delta}$ , Discrete and Continuous Dynamical Systems, **31**, 4, 1053–1067.
- A. Alvino (1977) *Sulla diseguaglianza di Sobolev in spazi di Lorentz*, Boll. Un. Mat. Ital. A (5) **14**, no.1, 148–156.
- A. Alberico, A. Cianchi and C. Sbordone (2016) *Gradient regularity for quasilinear elliptic Dirichlet problems in the plane* Nonlinear Analysis: Theory, Methods and Applications Volume **145**, 143–161.
- J. Bourgain, H. Brezis (2003) On the equation divY = f and application to control of phases J. Amer. Math. Soc., **16**, pp. 393–426.
- A. Cianchi (1996) *A Sharp Embedding Theorem for Orlicz-Sobolev Spaces* Indiana University Mathematics Journal Vol. **45**, No. 1, pp. 39–65.
- B. Dacorogna, N. Fusco, L. Tartar (2003) On the solvability of the equation div u = f in  $L^1$  and in  $C^0$  Atti della Accademia Nazionale dei Lincei, v. **14**, p. 239–245.
- N. Fusco, P.-L. Lions and C. Sbordone (1996) *Sobolev Embedding Theorems in Borderline Cases* Proceedings of the American Mathematical Society Vol. **124**, pp. 561–565.

# Breaking slightly the scaling of the nonlinear defocusing wave equation

Nota di Maria Colombo<sup>1</sup> e Silja Haffter <sup>2</sup>

Presentata dal socio Carlo Sbordone (Adunanza del 19 novembre 2021)

*Keywords:* Supercritical equation, defocusing nonlinear wave equation, global well-posedness, spherical symmetry.

**Abstract** - The following result on the defocusing nonlinear wave equation  $\Box u = |u|^{p-1}u$  in  $\mathbb{R}^3 \times [0,\infty)$  is announced: for any initial datum with a scaling-subcritical norm bounded by M the equation is globally well-posed for  $p = 5 + \delta$  where  $\delta \in (0, \delta_0(M))$ . We provide a simple proof for spherically symmetric initial data; the general case will appear in (Colombo and Haffter, 2019).

**Riassunto** - La nota annuncia il seguente risultato sull'equazione delle onde non lineare  $\Box u = |u|^{p-1}u$  in  $\mathbb{R}^3 \times [0,\infty)$ : l'equazione ha buona positura globale per ogni dato iniziale con norma (sottocritica rispetto alle naturali proprietà di riscalamento) controllata da M e per  $p=5+\delta$  con  $\delta \in (0,\delta_0(M))$ . Una semplice dimostrazione è discussa nel caso di dati iniziali con simmetria sferica; il caso generale sarà presentato in (Colombo and Haffter, 2019).

#### 1 - INTRODUCTION

The global regularity problem for several acclaimed nonlinear physical PDEs shares a common difficulty: their supercritical nature with respect to the scaling of the natural a priori bounds. Standard PDE techniques have so far failed to tame such equations and the blow-up problem has

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Institute of Mathematics, EPFL, Station 8, 1015, Lausanne, Switzerland. Email: maria.colombo@epfl.ch

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Institute of Mathematics, EPFL, Station 8, 1015, Lausanne, Switzerland. Email: silja.haffter@epfl.ch

therefore attracted the attention of the mathematical community. For instance, there are formidable attempts on the blow-up / regularity problems for the Navier-Stokes equations or the surface-quasigeostrophic equation in fluid dynamics, and for the nonlinear Schrödinger or wave equations in the context of dispersive PDEs.

In all these examples, a parameter can be tuned which, when bypassing a critical threshold value, makes the PDE transit from a (sub-)critical into a supercritical regime. This parameter can be related the strength of the dissipation, as in the case of the Navier-Stokes or SOG equation with fractional dissipation, or to the order of the power nonlinearity in context of the wave or Schrödinger equation. In all the previous examples, the regularity problem is well understood in the subcritical and, sometimes with a much more refined analysis, in the critical case. On the contrary, the supercritical case is widely open for large initial data and only few groundbreaking blow-up scenarios such as the recent paper (Merle et al., 2019) have been exhibited.<sup>3</sup> Yet, some recent works showed that suitable quantitative bounds at the critical threshold allow to push the global regularity results for the critical equation to logarithmically supercritical equations, that is allowing dissipations and nonlinearities with a logarithmically supercritical growth at infinity(Tao, 2007, 2009; Roy, 2009; Barbato et al., 2014). In fluid dynamics, this persistence of global regularity in slightly supercritical regimes has recently been investigated from a different point of view: the regularity of solutions continues to hold for a range of fully supercritical SQG and Navier-Stokes equations with the maximal admissible level of supercritical dissipation depending on the size of the (large) initial datum (Coti Zelati and Vicol, 2016; Colombo and Haffter, 2021).

The present note aims to extend this general point of view to the context of nonlinear defocusing wave equations on  $\mathbb{R}^3$  of the form

(1) 
$$\begin{cases} \Box u &= |u|^{p-1}u \\ (u, \partial_t u)(\cdot, 0) &= (u_0, u_1) \in (\dot{H}^1 \cap \dot{H}^2) \times H^1, \end{cases}$$

where  $u: \mathbb{R}^3 \times I \to \mathbb{R}$ , p > 1 and  $\square = -\partial_{tt} + \Delta$  is the D'Alembert operator. Classical solutions to the Cauchy problem have a natural coercive a priori

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>We are here not considering the *focusing* supercritical nonlinear wave or Schrödinger equations, since, in contrast to the defocusing regime and the equation of fluid dynamics, the energy is no longer coercive and indeed, it is classical to construct blow-up solutions from smooth, even compactly supported initial data.

bound given by the energy

(2) 
$$E(u)(t) := \int \frac{1}{2} |\partial_t u|^2 + \frac{1}{2} |\nabla u|^2 + \frac{|u|^{p+1}}{p+1} dx,$$

which is is conserved. Moreover, (1) enjoys a scaling symmetry: for  $\lambda > 0$  the rescaling

(3) 
$$u \mapsto u_{\lambda}(x,t) = \lambda^{\frac{2}{p-1}} u(\lambda x, \lambda t)$$

preserves solutions of (1). Correspondingly, the energy rescales like  $E(u_{\lambda})(t) = \lambda^{\frac{5-p}{p-1}} E(u)(t)$  and hence the power of the nonlinearity p determines the sub-, super- or critical nature of the equation. Whereas global regularity and scattering for the critical regime p = 5 was established in (Struwe, 1988; Grillakis, 1990), in the supercritical setting p > 5, global existence and scattering of solutions are known to hold only for small data in suitable scaling-invariant spaces, such as  $\dot{H}^{s_p} \times \dot{H}^{s_p-1}$  where  $s_p :=$  $1 + \frac{p-5}{2(p-1)}$  is the critical Sobolev exponent. For large initial data, apart from conditional regularity results in terms of the critical Sobolev regularity (Kenig and Merle, 2001; Killip and Visan, 2011), global solutions have been built only from particular classes of initial data (Krieger and Schlag, 2017; Beceanu and Soffer, 2018) or for a nonlinearity satisfying the null condition as in (Wang and Yu, 2016; Miao et al., 2019). Yet, as anticipated, global regularity continues to hold in a logarithmically supercritical setting, that for a nonlinearity of the form  $f(u) = u^5 \log(2 + u^2)$  in the case of spherically symmetric data (Tao, 2007) (the assumption of spherical symmetry can be removed for nonlinearities with log log-supercritical growth (Roy, 2009)).

Instead, in this note, we consider the truly supercritical power nonlinearity (1) and, motivated by (Tao, 2006; Roy, 2009), we slightly break the supercritical scaling and extend the global existence and scattering results of the critical regime to an open interval of supercritical exponents  $p \in [5, 5 + \delta_0)$  where the maximal level of supercriticality  $\delta_0$  depends on the size of the (potentially large) initial data and can be chosen uniform on bounded sets of initial data.

**Theorem 1.** Let  $(u_0, u_1) \in C^{\infty}(\mathbb{R}^3)$  with  $\|(u_0, u_1)\|_{(\dot{H}^1 \cap \dot{H}^2) \times H^1} \leq M$ . Then there exists an explicit  $\delta_0 = \delta_0(M) > 0$  such that for every  $\delta \in (0, \delta_0)$  there exits a unique global classical solution  $(u, \partial_t u) \in C((0, +\infty), \dot{H}^1 \cap \dot{H}^2) \times C((0, +\infty), H^1)$  of (1) with  $p = 5 + \delta$  from the initial data  $(u_0, u_1)$ .

In the case of spherically symmetric initial data, Theorem 1 is a consequence of simple energy estimates, depending explicitly on  $\delta$ , as in (Tao, 2007) or in (Colombo and Haffter, 2021) which are detailed in Section 2 and follow closely the proof of (Tao, 2007) in the logarithmically supercritical case. The proof of Theorem 1 in absence of spherical symmetry requires completely different tools, developed in a forthcoming paper (Colombo and Haffter, 2019), which are outlined in Section 3.

#### 2 - THE SPHERICALLY SYMMETRIC CASE

As in (Tao, 2006; Roy, 2009; Coti Zelati and Vicol, 2016; Colombo and Haffter, 2021), the crucial ingredient of the proof of Theorem 1 is a (quantitative) long-time estimate. Indeed, by time reversibility, it is enough to consider forward-in-time solutions. Moreover, thanks to classical local well-posedness theory in  $(\dot{H}^1 \cap \dot{H}^2) \times H^1$  (Lindblad and Sogge, 1995) and persistence of regularity, the proof of Theorem 1 consists in establishing, for  $\delta$  small enough, an *a priori bound* on the  $(H^1 \cap \dot{H}^2) \times H^1$ -norm of solutions  $u: \mathbb{R}^3 \times [0,T] \to \mathbb{R}$  to (1) which is *independent* of the local existence time T>0. In other words, the following proposition proves Theorem 1 and is stated for semplicity for spherically symmetric initial data; for general data the bound is of double exponential type and its proof involves many more delicate estimates.

**Proposition 1.** Let  $(u_0,u_1) \in C^{\infty}(\mathbb{R}^3)$  spherically symmetric with  $\|(u_0,u_1)\|_{(\dot{H}^1\cap\dot{H}^2)\times H^1} \leq M$ . Then there exists  $\delta_0 = \delta_0(M) > 0$  such that for every solution  $(u,\partial_t u) \in L^{\infty}([0,T],(\dot{H}^1\cap\dot{H}^2)\times H^1)$  of (1) with  $p \in [5,5+\delta_0)$ , we have the bound (4)

$$\|(u,\partial_t u)\|_{L^{\infty}([0,T],(\dot{H}^1\cap\dot{H}^2)\times H^1)} \lesssim \|(u_0,u_1)\|_{(\dot{H}^1\cap\dot{H}^2)\times H^1} e^{C\|(u_0,u_1)\|_{(\dot{H}^1\cap\dot{H}^2)\times H^1}^4},$$

where C is an explicit universal constant.

As a further technical simplification in the proof of Proposition 1, the continuity of the solution map and finite speed of propagation allow to restrict our attention to classical (namely  $C^2$  and compactly supported in space) spherically symmetric solutions. This can be guaranteed by taking  $(u_0, u_1) \in C_c^{\infty}$  compactly supported. The proof of Proposition 1 is inspired by (Tao, 2007); see in particular (Tao, 2007, Proposition 3.1 and Corollary 3.2) and borrows some notation from the aforementioned paper.

#### 2.1. Preliminaries.

Strong solutions of (1) enjoy time-averaged decay estimates in the form of the so-called *Strichartz estimates* (see for instance (Klainerman and Machedon, 1993; Ginibre and Velo, 1995; Keel and Tao, 1998; Lindblad and Sogge, 1995; Sogge, 2008) and the references therein).

**Theorem 2** (Strichartz). Let  $u : \mathbb{R}^3 \times I \to \mathbb{R}$  solve  $\Box u = F$  and let  $m \in [1,3/2)$ . Then for any pair  $(q,r) \in (2,\infty] \times [1,\infty)$  and for any conjugate pair  $(\tilde{q},\tilde{r}) \in [1,+\infty] \times [1,+\infty]$  satisfying

(5) 
$$\frac{1}{\tilde{q}} + \frac{3}{\tilde{r}} - 2 = \frac{1}{q} + \frac{3}{r} = \frac{3}{2} - m,$$

we have

(6)

$$||u||_{L^{q}(I,L^{r})} + ||(u,\partial_{t}u)||_{L^{\infty}(I,\dot{H}^{m}\times\dot{H}^{m-1})} \leq C(||(u,\partial_{t}u)(t_{0})||_{\dot{H}^{m}_{v}\times\dot{H}^{m-1}_{v}} + ||F||_{L^{\tilde{q}}(I,L^{\tilde{r}})}),$$

where  $t_0 \in I$  is a generic time. In the spherically symmetric case, the Strichartz estimate (6) can be extended to endpoint  $(q,r) = (2, \infty)$ , that is (7)

$$\|u\|_{L^{2}(I,L^{\infty})} + \|(u,\partial_{t}u)\|_{L^{\infty}(I,\dot{H}^{1}\times L^{2})} \leq C(\|(u,\partial_{t}u)(t_{0})\|_{\dot{H}^{1}_{y}\times L^{2}_{y}} + \|F\|_{L^{1}(I,L^{2})}).$$

Moreover, we recall the classical *Morawetz inequality* (obtained by testing the equation (1) with the Morawetz action  $2(\partial_r u + \frac{u}{|x|})$ , where  $\partial_r u := \frac{x}{|x|} \cdot \nabla u$  is the radial derivative, see (Shatah and Struwe, 1998)), that is for any classical solution  $u : \mathbb{R}^3 \times I \to \mathbb{R}$  of (1), we have

(8) 
$$\int_{I} \int \frac{|u|^{p+1}}{|x|} dx dt \le CE(u).$$

The spherical symmetry allows to exploit the Morawetz inequality (8) in its full power. For instance, we recall from (Tao, 2007) the following additional a priori bounds which are a peculiarity of the spherically symmetric case by combining (8) with a radial Sobolev inequality.

**Lemma 1.** Let  $u : \mathbb{R}^3 \times I \to \mathbb{R}$  be a spherically symmetric classical solution of (1) with  $p = 5 + \delta$  for  $\delta > 0$ . Then there exists a universal constant  $C \ge 1$  such that

(9) 
$$\int_{L} \int |u|^{p+3}(x,t) dx dt \leq CE(u)^{2},$$

(10) 
$$||u||_{L^{\infty}(\mathbb{R}^3 \times I)} \le C||(u, \partial_t u)||_{L^{\infty}(I, (\dot{H}^1 \cap \dot{H}^2) \times H^1)}.$$

#### 2.2. Crucial energy estimate.

The essence of the proof of Proposition 1 lies in the following energy estimate which gives a uniform-in-time control on the  $\|(u, \partial_t u)\|_{L^{\infty}(I, (\dot{H}^1 \cap \dot{H}^2) \times H^1)}$ -norm in terms of the initial data under a *scaling-invariant* smallness assumption on a *globally controlled, integral* spacetime norm.

**Lemma 2.** There exists a universal  $\varepsilon_0 \in (0,1)$  and  $C_0 \geq 2$  such that for any spherically symmetric classical solution  $u : \mathbb{R}^3 \times I \to \mathbb{R}$  of (1) with  $p = 5 + \delta$ ,  $\delta \in (0,1)$ , and  $I = [t_0, t_1]$ , denoting (11)

$$A := \int_{I} \int |u|^{p+3}(x,t) \, dx \, dt$$
 and  $D := \|(u,\partial_{t}u)(t_{0})\|_{(\dot{H}^{1} \cap \dot{H}^{2}) \times H^{1}}$ 

the following holds. If  $\delta < (\varepsilon_0 C_0^2 \max\{1, D\})^{-1}$  and  $A^{\frac{1}{2}} \leq \varepsilon_0$ , then

$$B := \|(u, \partial_t u)\|_{L^{\infty}(I, (\dot{H}^1 \cap \dot{H}^2) \times H^1)} + \sum_{j=0}^1 \|\nabla_x^j u\|_{L^2(I, L^{\infty})} \le C_0 D.$$

*Proof of Lemma 2.* From the endpoint Strichartz estimate (7), we infer that

(12)

$$B \lesssim D + \sum_{i=0}^{1} \|\nabla_{x}^{j}(|u|^{4+\delta}u)\|_{L^{1}(I,L^{2})}$$

(13)

$$\lesssim D + \sum_{i=0}^{1} \left[ \| \nabla_x^j u (|u|^{4+\delta} - |u|^{4+\delta/2}) \|_{L^1(I,L^2)} + \| \nabla_x^j u |u|^{4+\delta/2} \|_{L^1(I,L^2)} \right],$$

where we used in the last inequality that  $\nabla_x(|u|^{4+\delta}u - |u|^{4+\delta/2}u) = (5+\delta)$   $\nabla_x u(|u|^{4+\delta} - |u|^{4+\delta/2}) + \frac{\delta}{2}\nabla_x u|u|^{4+\delta/2}$  and that  $\nabla_x(|u|^{4+\delta/2}u) = (5+\frac{\delta}{2})\nabla_x u|u|^{4+\delta/2}$  pointwise. We first estimate

(14)

$$\begin{split} \sum_{j=0}^{1} \|\nabla_{x}^{j} u(|u|^{4+\delta} - |u|^{4+\delta/2})\|_{L^{1}(I,L^{2})} \lesssim \\ \lesssim \sum_{j=0}^{1} \left( \int_{I} \|\nabla_{x}^{j} u(t)\|_{L^{\infty}}^{2} dt \right)^{\frac{1}{2}} \left( \int_{I} \int (|u|^{4+\delta} - |u|^{4+\delta/2})^{2} dx dt \right)^{\frac{1}{2}}. \end{split}$$

Using  $ln(x) \le x^{\frac{1}{2}}$  for  $x \ge 1$  and  $1 - e^{-x} \le x$  for  $x \ge 0$ , we bound (15)

$$(|u|^{4+\delta} - |u|^{4+\delta/2})^2 = \begin{cases} |u|^{8+2\delta} (1 - e^{-\ln|u|\delta/2})^2 \le \frac{\delta^2}{4} |u|^{9+2\delta} & \text{if } |u| > 1, \\ |u|^{8+\delta} (1 - |u|^{\delta/2})^2 \le |u|^{8+\delta} & \text{if } |u| \le 1. \end{cases}$$

Combining these estimates with (10) (recalling that  $p + 3 = 8 + \delta$ ), we obtain

(16)

$$\sum_{j=0}^{1} \|\nabla_x^j u(|u|^{4+\delta} - |u|^{4+\delta/2})\|_{L^1(I,L^2)} \lesssim BA^{\frac{1}{2}} \left(1 + \delta \|u\|_{L^{\infty}(\mathbb{R}^3 \times I)}^{\frac{1}{2}(1+\delta)}\right) \lesssim A^{\frac{1}{2}}B + \delta A^{\frac{1}{2}}B^{\frac{1}{2}(3+\delta)}.$$

We now estimate similarly

$$\sum_{i=0}^{1} \|\nabla_x^j u |u|^{4+\delta/2} \|_{L^1(I,L^2)} = \sum_{i=0}^{1} \int_I \left( \int |\nabla_x^j u|^2 |u|^{8+\delta} dx \right)^{\frac{1}{2}} dt \lesssim A^{\frac{1}{2}} B.$$

Collecting terms, we have shown that there exists a universal constant  $c_0 \ge 1$  such that

(17) 
$$B \le c_0(D + \delta A^{\frac{1}{2}}B^{\frac{1}{2}(3+\delta)} + A^{\frac{1}{2}}B).$$

The following lemma is a consequence of a standard continuity argument.

**Lemma 3.** Let  $B: [t_0,t_1] \to \mathbb{R}$  is continuous, increasing and with  $B(t_0) = D$ . Moreover, assume that for any  $t \in [t_0,t_1]$  it holds

(18) 
$$B(t) \le c_0(D + \delta A^{\frac{1}{2}}B(t)^{\frac{1}{2}(3+\delta)} + A^{\frac{1}{2}}B(t))$$

with  $c_0 \ge 1$ . Fix  $C_0 := 3c_0$  and  $\varepsilon_0 := C_0^{-1}$ . Then, if  $A^{\frac{1}{2}} \le \varepsilon_0$  and  $\delta \in (0,1)$  is such that

(19) 
$$\delta < (\varepsilon_0 C_0^2 \max\{1, D\})^{-1},$$

we have  $B(t) \leq C_0 D$  for any  $t \in [t_0, t_1]$ .

In our setting  $B: t \mapsto \|(u, \partial_t u)\|_{L^{\infty}([t_0, t], (\dot{H}^1 \cap \dot{H}^2) \times H^1)} + \sum_{j=0}^1 \|\nabla_x^j u\|_{L^2([t_0, t], L^{\infty})}$  satisfies the hypothesis of Lemma 3, concluding the proof.

### 2.3. Proof of Proposition 1.

Proposition 1 is an immediate consequence of Lemma 2 and the fact that the spacetime-norm A is controlled in terms of the initial data by (9), once we split the time-interval in pieces where the smallness of the spacetime norm A holds.

Proof of Proposition 1. Let M as in the statement and let  $\delta_0 \in (0,1)$  yet to be chosen small enough in function of M. Let  $\delta \in (0,\delta_0)$  and let  $\varepsilon_0$  and  $C_0$  be the universal constants of Lemma 2. Consider a spherically symmetric, classical solution  $u: \mathbb{R}^3 \times [0,T] \to \mathbb{R}$  of (1) with  $p=5+\delta$  from spherically symmetric initial data  $(u_0,u_1) \in C_c^{\infty}$  and set I:=[0,T]. From (9) and Sobolev embeddings, we deduce the bound

$$\int_{I} \int |u|^{p+3}(x,t) \, dx \, dt \le C \|(u_0,u_1)\|_{(\dot{H}^1 \cap \dot{H}^2) \times H^1}^4.$$

By choosing  $N \in \mathbb{N}$  as

(20) 
$$N := \left\lceil \frac{C \| (u_0, u_1) \|_{(\dot{H}^1 \cap \dot{H}^2) \times H^1}^4}{\varepsilon_0^2} \right\rceil + 1,$$

we can guarantee that there exists a partition  $I = [t_0, t_1] \cup \cdots \cup [t_{N-1}, t_N]$  of I into N subintervals  $I_i = [t_i, t_{i+1}]$  such that for every  $i = 0, \ldots, N-1$ 

(21) 
$$A_i := \int_{I_i} \int |u|^{p+3}(x,t) dx dt \le \varepsilon_0^2.$$

Correspondingly, we also introduce, for i = 0, ..., N-1, the quantities

(22) 
$$B_{i} := \|(u, \partial_{t}u)\|_{L^{\infty}([t_{i}, t_{i+1}], (\dot{H}^{1} \cap \dot{H}^{2}) \times H^{1})} + \sum_{i=0}^{1} \|\nabla_{x}^{j}u\|_{L^{2}([t_{i}, t_{i+1}], L^{\infty})},$$

(23) 
$$D_i := \|(u, \partial_t u)(t_i)\|_{(\dot{H}^1 \cap \dot{H}^2) \times H^1}.$$

By construction, the smallness assumption  $A_i^{\frac{1}{2}} \le \varepsilon_0$  of Lemma 2 holds on each of the subintervals  $I_i$  and we would now like to apply Lemma 2 iteratively on the subintervals to deduce the global spacetime bound under suitable smallness condition on  $\delta_0$ .

On  $I_0$ , if we enforce  $\delta < (\varepsilon_0 C_0^2 \max\{1, D_0\})^{-1}$ , then  $B_0 \le C_0 D_0$ . In particular, it also holds  $D_1 = \|(u, \partial_t u)(t_1)\|_{(\dot{H}^1 \cap \dot{H}^2) \times H^1} \le C_0 D_0$ . Proceeding in this way iteratively each of the subintervals, we conclude that if (24)

$$\delta_0 < \min_{i=0,\dots,N-1} (\varepsilon_0 C_0^2 \max\{1, C_0^i D_0\})^{-1} = (\varepsilon_0 C_0^2 \max\{1, C_0^{N-1} D_0\})^{-1},$$

then  $B_i \le C_0^{i+1}D_0$  for i = 0, ..., N-1. Hence it holds in particular that (25)

$$\|(u,\partial_t u)\|_{L^{\infty}(I,(\dot{H}^1\cap\dot{H}^2)\times H^1)} \leq \sum_{i=0}^{N-1} B_i \leq \sum_{i=0}^{N-1} C_0^{i+1} D_0 = D_0 C_0 \left(\frac{C_0^N - 1}{C_0 - 1}\right).$$

From (20), we thus infer (26)

$$\|(u,\partial_t u)\|_{L^{\infty}([0,T],(\dot{H}^1\cap\dot{H}^2)\times H^1)} \lesssim \|(u_0,u_1)\|_{(\dot{H}^1\cap\dot{H}^2)\times H^1} e^{\ln C_0\varepsilon_0^{-2}\|(u_0,u_1)\|_{(\dot{H}^1\cap\dot{H}^2)\times H^1}^4}.$$

П

Going back to (24), we observe that the size of  $\delta_0$  is explicit through

(27) 
$$\delta_0 = \left(\varepsilon_0 C_0^2 \max\{1, e^{C \ln C_0 M^4 \varepsilon_0^{-2}} M\}\right)^{-1}.$$

#### 3 - THE NON-SPHERICALLY SYMMETRIC CASE

In the absence of spherical symmetry, an energy estimate similar to Lemma 2, relying solely on Strichartz estimates, seems out of reach: the endpoint Strichartz estimate (7) as well as bound on the spacetime  $L^{\infty}$ and  $L^{p+3}$ -norm given by Lemma 1 are no longer available. Instead, in the forthcoming work (Colombo and Haffter, 2019), we follow the scheme introduced in (Tao, 2006), inspired by Bourgain's celebrated "induction on energy" method developed for the spherically symmetric critical Schrödinger equation (Bourgain, 1999). It allows to obtain double exponential bounds on Strichartz norms, as for example  $L_t^4 L_x^{12}$ , for the critical equation (1) with p = 5. Previously, the scheme of (Tao, 2006) has already been successfully applied to obtain a  $L_t^4 L_x^{12}$ -spacetime control for a log log-supercritical equation  $\Box u = f(u)$  with  $f(u) = u^5 (\log(\log(10 + u^2)))^c$  with c>0 small, assuming a (subcritical) a priori bound  $||u||_{L^{\infty}(\mathbb{R}^{3}\times I)}\leq M$ (Roy, 2009). Although the nonlinearity of (Roy, 2009) has a logarithmically supercritical growth at infinity, the energy still controls all the scaling-invariant quantities of the critical regime (in fact even some additional logarithmic integrability) and therefore many of the fundamental tools of the critical regime can be used. In our setting, this is not anymore the case and we develop a strategy related to the "true" supercritical nature of our equation, considering critical norms adapted to our problem and obtaining certain new bounds (such as an upper bound on the mass concentration radius) which are peculiar of the supercritical problem.

**Acknowledgements**. The authors were partially supported by the Swiss national science foundation grant 182565 "Regularity issues for the Navier-Stokes equations and for other variational problems".

#### 4 - REFERENCES

- Barbato D., Morandin F. and Romito M. (2014) Global regularity for a slightly supercritical hyperdissipative Navier-Stokes system. *Anal. PDE*, 7(8):2009–2027.
- Beceanu M. and Soffer A. (2018) Large outgoing solutions to supercritical wave equations. *Int. Math. Res. Not. IMRN*, 20:6201–6253.
- Bourgain J. (1999) Global well-posedness of defocusing 3D critical NLS in the radial case. *JAMS*, 12(1):145–171.
- Colombo M. and Haffter S. (2019) Global regularity for the nonlinear wave equation with slightly supercritical power. *ArXiv e-prints*.
- Colombo M. and Haffter S. (2021) Global regularity for the hyperdissipative Navier-Stokes equation below the critical order. *J. Differential Equations*, 275:815–836, 2021.
- Coti Zelati M. and Vicol V. (2016) On the global regularity for the supercritical SQG equation. *Indiana Univ. Math. J.*, 65(2):535–552.
- Ginibre J. and Velo G. (1995) Generalized Strichartz inequalities for the wave equation. *J. Funct. Anal.*, 133(1):50–68.
- Grillakis M. (1990) Regularity and asymptotic behaviour of the wave equation with a critical non-linearity. *Ann. of Math.*, 132(3):485–509.
- Keel M. and Tao T. (1998) Endpoint Strichartz estimates. *Amer. J. Math.*, 120(5):955–980.
- Kenig C. and Merle F. (2001) Nondispersive radial solutions to energy supercritical non-linear wave equations, with applications. *Amer. J. Math.*, 133(4),1029–1065.
- Killip R. and Visan M. (2011) The defocusing energy-supercritical non-linear wave equation in three space dimensions. *Trans. Amer. Math. Soc.*, 363(7):3893–3934.
- Klainerman S. and Machedon M. (1993) Space-time estimates for null forms and the local existence theorem. *Comm. Pure Appl. Math.*, 46(9):1221–1268.
- Krieger J.and Schlag W. (2017) Large global solutions for energy super-critical nonlinear wave equations on  $\mathbb{R}^{3+1}$ . *J. Anal. Math.*, 133(1):91–131.
- Lindblad H. and Sogge C. (1995) On existence and scattering with minimal regularity for semilinear wave equations. *J. Funct. Anal.*, 130(2):357–426.
- Merle F., Raphaël P., Rodnianski I. and Szeftel J. (2019) On blow up for the energy super critical defocusing nonlinear Schrödinger equations. *ArXiv e-prints*.

- Miao S., Pei L. and Yu P. (2019) On classical global solutions of nonlinear wave equations with large data. *Int. Math. Res. Not. IMRN*,19:5859–5913.
- Roy T. (2009) Global existence of smooth solutions of a 3D log-log energy-supercritical wave equation. *Anal. PDE*, 2(3):261–280.
- Shatah J. and Struwe M. (1998) Geometric wave equations. *Courent Lecture Notes in Mathematics* 2.
- Sogge C. D. (2008) Lectures on Non-linear Wave Equations. Second edition. *International Press*, Boston, MA.
- Struwe M. (1988) Globally regular solutions to the  $u^5$  Klein-Gordon equation. *Ann. Scuola Norm. Sup. Pisa Cl. Sci.* (4), 15(3):495–513.
- Tao T. (2006) Spacetime bounds for the energy-critical nonlinear wave equation in three spatial dimensions. *Dyn. Partial Differ. Equ.*, 3(2):93–110.
- Tao T. (2007) Global regularity for a logarithmically supercritical defocusing nonlinear wave equation for spherically symmetric data. *J. Hyperbolic Differ. Equ.*, 4(2):259–265.
- Tao T. (2009) Global regularity for a logarithmically supercritical hyperdissipative Navier-Stokes equation. *Anal. PDE*, 2(3):361–366.
- Wang J. and Yu P. (2016) A large data regime for nonlinear wave equations *J. Eur. Math. Soc.*, 18(3):575–622.

## Renato Caccioppoli e il libro mai scritto (ma ritrovato)

Nota di Luciano Carbone<sup>1</sup>, Giampiero Esposito<sup>2</sup>, Luca Dell'Aglio<sup>3</sup>

Presentata dal socio Luciano Carbone (Adunanza del 17 dicembre 2021)

Keywords: Complex analysis, history of mathematics, Renato Caccioppoli.

**Abstract** – Renato Caccioppoli gave a course on the functions of several complex variables at University of Naples during the academic year 1947-1948. In this work, we describe the recovery of a typewritten text concerning this course. Moreover, we describe its subject matter and, briefly, its framework. Eventually, we discuss some conjectures about the author of the text.

**Riassunto** – In questa nota descriviamo il ritrovamento, il contenuto e il quadro culturale di riferimento di un dattiloscritto contenente le note relative ad un corso sulle funzioni di più variabili complesse dato da Renato Caccioppoli presso l'università di Napoli nell'anno accademico 1947-1948. Discutiamo infine alcune ipotesi sul possibile estensore del testo.

#### 1 - I CORSI SUPERIORI DI RENATO CACCIOPPOLI

È difficile sottovalutare l'importanza del ruolo svolto nella matematica italiana da Renato Caccioppoli, sia come ricercatore sia come guida di un gruppo numeroso di allievi destinati a brillanti carriere. Si è anche detto più volte che solo grazie alla sua opera la matematica italiana è rimasta agganciata a quella mondiale negli anni che vanno dalla metà degli anni Trenta alla metà degli anni Cinquanta (cfr., e.g., Toma 1992).

La sua influenza si manifestò nelle classiche forme di lavori personali, ricerche suggerite ad allievi, conferenze e corsi.

Tracce abbondanti della sua attività personale rimangono nella raccolta delle opere (Caccioppoli 1963) ed è facile individuare stimoli forniti alle ricerche dei

-

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Dipartimento di Matematica e Applicazioni "Renato Caccioppoli", Università degli Studi di Napoli Federico II, e-mail luciano.carbone@unina.it

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Dipartimento di Fisica "Ettore Pancini", Università degli Studi di Napoli Federico II e Istituto Nazionale di Fisica Nucleare Sezione di Napoli, e-mail giampiero.esposito@unina.it

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Dipartimento di Matematica e Informatica, Università degli Studi della Calabria, e-mail dellaglio@unical.it

suoi allievi sfogliando i loro lavori. Si hanno anche esempi di qualche sua conferenza (cfr., e.g., Caccioppoli 1963; Carbone et al. 1997).

Dei corsi superiori invece poco si è salvato. Un'eco lo si può ritrovare in una monografia di Cafiero del 1953 (Cafiero 1953) e in quella, sempre sua, ben più ampia, profonda e dettagliata del 1959 (Cafiero 1959, cfr., *e. g.*, pp. 222, 283). In entrambe si rinvia in più punti alle Lezioni di Analisi superiore tenute presso l'università di Napoli nell'anno accademico 1950-1951, lezioni dedicate alla teoria della misura.

I corsi comunque erano naturalmente i luoghi nei quali poteva esporre in maniera approfondita le sue idee. Essi erano tenuti nell'ambito degli insegnamenti, svolti per lo più per incarico, di Teoria delle funzioni e, parzialmente, di Analisi superiore. Erano nominalmente destinati a studenti del corso di laurea in matematica dell'università napoletana. In realtà finivano con l'essere frequentati, soprattutto il primo, da giovani ricercatori e si affiancavano a quelli tenuti da Carlo Miranda, l'altro maestro in quegli anni attivo nella matematica non solo napoletana, spesso in sinergia con Renato. Talora venivano dati anche presso altre strutture universitarie come la Scuola Normale Superiore di Pisa. A Pisa fu pubblicato ad esempio un volume di Carlo Miranda basato su un corso tenuto prima a Napoli e poi proprio alla Scuola (Miranda 1949).

Di questi corsi rimane un vivido ricordo di uno dei frequentatori, Renato Fiorenza.

In una stanza dell'Istituto di Analisi Superiore in via Mezzocannone c'era al centro un tavolo rettangolare che, al posto del panno verde dei tavoli da gioco, aveva una lastra di ardesia, una vera e propria lavagna. Eravamo tutti seduti attorno a tre lati del tavolo/lavagna, mentre al quarto lato sedeva Caccioppoli, munito di gesso e cassino.

La lezione era trisettimanale, il corso annuale: credo fosse svolta come "incarico d'insegnamento" e perciò rispettava gli orari istituzionali. Si effettuava, diceva lui, "alla via delle quattro" del pomeriggio, ma in realtà passeggiavamo sul corridoio ad aspettarlo fin quasi alle cinque. Non era una lezione cattedratica, perché era svolta come una chiacchierata da salotto, ma molto raramente c'erano interventi. Chiaramente non era una lezione preparata: rifletteva ad ogni passaggio, e questo consentiva anche a noi di riflettere; il discorso era strettamente rivolto all'argomento della lezione, e non c'erano divagazioni di alcun tipo: era davvero un piacere ascoltarle. Le battute erano una caratteristica del personaggio, ma non avvenivano durante la lezione: come se avesse detto: ora parliamo seriamente.

Raramente gli ascoltatori, osserva Fiorenza, ponevano domande o facevano osservazioni e queste rare interruzioni non sembravano gradite quasi fossero interruzioni nel flusso dei pensieri del maestro.

Ma il corso non si esauriva in aula e veniva il momento delle discussioni. Ancora Fiorenza narra quanto spesso accadeva dopo le lezioni.

Ricordo le lunghe passeggiate anche a tarda sera, una pizza in una traversa di piazza dei Martiri, dove presi una multa per sosta vietata che volle pagare lui (definì un "pesce immane" quello che ci mostrò il cameriere), una passeggiata in via Diaz in cui lui camminava avanti con Gagliardo e noi tutti dietro (il giorno dopo Gagliardo mi confidò che nella notte aveva scritto un teorema, suggerito dai discorsi con Caccioppoli).

Silvano Matarasso, da giovane studente, frequentò proprio nell'anno del suicidio di Renato quell'insegnamento di Analisi superiore che rimase interrotto. Aveva anche intenzione di seguire un suo corso monografico e fu presente ad alcune lezioni. Ne conferma il carattere quasi iniziatico, nel senso che era pensato essenzialmente per ricercatori. Ricorda poi come Caccioppoli tendesse a scrivere molto poco e a mettere soprattutto in luce legami spesso molto riposti tra argomenti diversi.

Di un corso in particolare si parlò molto quando venne dato e se ne auspicava la pubblicazione.

Francesco Severi, matematico di alto valore e fondatore dell'Istituto Nazionale di Alta Matematica, che nel corso degli anni Trenta aveva ottenuto profondi risultati sulla variabile complessa (cfr., eg., Fichera 1999, Tomassini 2011), in occasione di un convegno svoltosi a Parma il 4 giugno 1949, commentando una conferenza tenuta da Caccioppoli, osservava:

Ora io so che il prof. Caccioppoli ha fatto un magnifico corso sulle funzioni analitiche a Pisa, ma egli sollecitato a pubblicare se ne è schermito. Io rinnovo a lui la preghiera di voler pubblicare questo corso che ci sarà senz'altro utile.

D'altro canto i risultati ottenuti da Caccioppoli negli anni Trenta erano talmente rilevanti da indurre Paul Montel, uno dei massimi esperti in questo settore di ricerca, a scrivere nella Encyclopédie Française:

La théorie des familles normales de fonctions de plusieurs variables complexes est dominée par le théorème de Caccioppoli: une famille normale par rapport à chaque variable est normale par rapport à l'ensemble de ces variables.

In effetti questo risultato coniuga profondità, semplicità, eleganza e riproduce un fenomeno già messo in evidenza dal teorema di Hartogs sull'olomorfia delle funzioni separatamente olomorfe (cfr., *e.g.*, Tomassini 2011 p. 14).

Sembra ora riemergere, in maniera fortunosa, proprio un dattiloscritto concernente questo corso o meglio la sua versione data all'Università di Napoli nell'anno accademico 1947-1948.

## 2 - IL RITROVAMENTO E IPOTESI SUI POSSIBILI AUTORI DEL DATTILOSCRITTO

#### 2.1 - Il primo affioramento

Ecco di seguito come è stato ritrovato un dattiloscritto contenente il testo di un corso di più variabili complesse svolto da Renato Caccioppoli durante l'anno accademico 1947-1948 nell'ambito del corso di Teoria delle Funzioni, da lui tenuto per incarico, nel racconto di chi tra i curatori lo ha ritrovato (Giampiero Esposito).

Nel gennaio 2020 avevo bisogno di un libro di analisi complessa in più dimensioni per le mie ricerche sulla diffusione da potenziale. Il libro era disponibile presso la biblioteca Miranda del dipartimento di matematica della mia stessa università, la Federico II di Napoli. Una bibliotecaria gentilmente fotocopiò le pagine che erano di mio interesse. Tuttavia, ad un esame attento, nelle fotocopie non era visibile l'ultimo rigo di ogni pagina. Per evitare di mortificare la bibliotecaria che era stata comunque molto gentile, in data 24 gennaio 2020 mi recai personalmente presso la biblioteca. completare sulle fotocopie. per mano. righe mancanti

Tuttavia, il libro non era più nella posizione indicata nel cartellino del vecchio schema di classificazione, e dovetti dunque attendere che la bibliotecaria lo trovasse per altra via. Ebbi dunque il tempo di guardarmi attorno. C'era l'armadio dove si poggiano i numeri doppi di alcune riviste. Accanto a questo, un secondo armadio, ove erano disponibili copie libri. Mi sembrava averli all'estrema di tutti. sinistra dello scaffale si stagliava la copertina di un libro antico, con copertina rigida elegante, color verde sul davanti e color avorio sul dorso, che resta ben aperto se solo lo si apre, una virtù che molti libri moderni non conoscono. Per giunta, il dorso recava scritto: CACCIOPPOLI. Apertolo, lessi che si trattava degli appunti delle lezioni tenute dal Professor R. Caccioppoli nell'anno accademico 1947-48, sul tema "TEORIA DELLE FUNZIONI DI PIU' VARIABILI COMPLESSE" per il corso di Teoria delle

Funzioni. Lo sfogliai, il testo mi appariva chiaro e molto interessante, il continuo confronto tra il punto di vista dell'analisi e quello della geometria mi pareva

illuminante. Dunque lo presi in prestito. Con l'idea di riproporlo per il suo interesse storico e pedagogico all'attenzione degli studiosi iniziai a trascriverlo in Plain Tex.

Sul perché quel testo dattiloscritto fosse lì è possibile solo, al momento, fare qualche congettura.

Va osservato che recentemente Elena Miranda, figlia di Carlo Miranda, ha voluto donare al dipartimento di matematica filiazione di quell'istituto policattedra del quale suo padre è stato, si può senz'altro affermare, il creatore, buona parte dei libri e l'intera collezione di estratti paterni.

E' molto probabile allora che il dattiloscritto fosse inserito tra i libri, ma che mancando una qualsivoglia indicazione editoriale non sia stato catalogato e, un po' disattentamente, inserito, come solitamente accade per gli estratti e per le pubblicazioni preventive in esubero, tra i materiali a disposizione libera.

Il dattiloscritto consiste di cinque capitoli detti "parti", per complessive 181 pagine, più una di frontespizio. Le equazioni sono quasi tutte scritte a mano. La calligrafia delle equazioni sembra restare la stessa lungo i cinque capitoli. In particolare, la lettera "d" usata per la misura di integrazione è scritta con un lieve vezzo, ovvero tra il cerchietto in basso e il segmento verticale si nota un tratto di curva, tangente al cerchietto, che ritaglia una minuscola area. Ci sono anche sei figure ed una tabella. Il dattilografo (o dattilografa) non sembra essere stato un matematico, perché scrisse in modo errato i nomi di matematici famosi come Cauchy e Liouville, e scrisse male alcune parole, il che indica la mancata comprensione del significato di una affermazione matematica. Ad esempio, all'inizio del quarto periodo del Capitolo 2, nel dattiloscritto compare la frase: "Vogliamo dal significato al singolo", laddove era da intendersi: "Vogliamo dare significato al simbolo", e infatti subito dopo si scrive il simbolo matematico dell'integrale di superficie di una funzione di tre variabili, e si definisce con cura tale concetto. Ci sono inoltre molti refusi, ad esempio: inversione dell'ordine relativo delle lettere in una parola, spazi vuoti all'interno di una parola o parole adiacenti scritte senza spaziatura, lettere cancellate.

Per quanto concerne l'effettiva attribuzione a Caccioppoli del testo vanno segnalati vari indizi.

Talvolta si fa un uso estroso di alcune parole, ad esempio, nel capitolo quinto viene utilizzato il termine "inferiori" a significare "ulteriori", con evidente allusione al classico "vedi *infra*". Questo fenomeno sembra essere coerente con una certa predilezione di Caccioppoli per quelle invenzioni linguistiche delle quali sono piene le sue lettera a Maria Del Re (Carbone et al. 2010), spesso fondate proprio sull'utilizzo del latino.

Ricorrono, pur se in pochi casi, periodi eccezionalmente lunghi, ai quali Caccioppoli era incline nei suoi scritti.

Appaiono anche alcune caratteristiche costanti del suo modo di scrivere matematica: dare gli enunciati dei teoremi, quasi mai presentati esplicitamente come tali, alla fine delle considerazioni che portano alla loro dimostrazione; fare un uso molto ridotto delle formule; cercare di mettere in evidenza legami tra teorie in apparenza lontane.

In un caso appare una sobria citazione di un suo importante risultato sulla distribuzione delle singolarità delle funzioni di due variabili complesse.

Va precisato peraltro che la grafia che compare, sempre uguale, nel completamento delle formule è sembrata subito non corrispondere a quella di Caccioppoli stesso, ben nota ad esempio dalle lettere prima menzionate. Dunque va immaginato che qualcuno che ha partecipato al corso abbia redatto le note poi consegnate al (o alla dattilografa) per una versione dattiloscritta.

Un'analisi filologica è stata allora eseguita da Edoardo Esposito, professore associato di filologia presso l'università di Avignone ora in pensione, confrontando il testo del dattiloscritto e varie pagine delle Lezioni di Analisi matematica Parte prima di Caccioppoli. L'analisi ha stabilito una compatibilità della tesi della identità degli autori dei due testi. Naturalmente la forte stilizzazione del linguaggio matematico non ha potuto consentire di pervenire ad un risultato più preciso.

#### 2.2 - Il secondo affioramento

Ritrovato questo testo e richiamata l'attenzione su di esso, si è cercato di trovare traccia di altre eventuali copie. Si è scoperto così che Pasquale Zecca, un'analista appassionato di variabile complessa, possedeva un dattiloscritto dallo stesso titolo.

È stato effettuato allora un confronto in dettaglio tra i due dattiloscritti.

Questo secondo dattiloscritto ha una copertina più sottile, non dura, ma i testi sono risultati identici, come identici sono risultati gli interventi e gli errori del dattilografo e il completamento a mano delle formule. Tali verifiche sono state svolte alle pagine 1, 2, 4, 6, 8, 16, 18, 22, 23, 26, 27, 28, 80, 90, 100, 106, 128, 144, 145, 147, 149.

Anche in questo caso si pone il problema dell'origine di questo secondo dattiloscritto.

Lo Zecca ricordava trattarsi di un dono verso la metà degli anni Sessanta da parte di Silvano Matarasso, che conosceva bene il suo amore per la teoria delle funzioni di variabile complessa, ma quest'ultimo non ha potuto confermare la circostanza.

Un'ipotesi simile a quella formulata per l'apparizione del primo dattiloscritto si può comunque formulare anche per questo secondo.

In effetti poco dopo la scomparsa di Renato Caccioppoli il fratello Ugo donò all'allora istituto di matematica la quasi totalità dei suoi libri ed estratti. Solo i

primi furono catalogati, mentre i secondi, come accade di solito, furono lasciati a disposizione. Il dattiloscritto, privo di indicazioni editoriali, deve essere stato inserito tra questi ultimi.

#### 2.3 - Il terzo affioramento

Confermata la convinzione che si era di fronte ad un corso tenuto da Caccioppoli e rielaborato da un allievo, l'attenzione si è concentrata sull'identificazione dell'allievo, che andava prioritariamente cercato all'interno del gruppo di giovani ricercatori che contornava il maestro in quegli anni: Federico Cafiero, Carlo Ciliberto, Donato Greco, Guido Stampacchia.

Renato Fiorenza, sentito sulla questione, ha ricordato che Greco talora gli aveva accennato di come Caccioppoli lo avesse stimolato a pubblicare una monografia dedicata alle funzioni di più variabili complesse. Qualche altro indizio spingeva a considerare Greco come estensore del dattiloscritto: il suo interesse, ben noto, per la variabile complessa; la particolare attenzione data nel suo testo per il corso di Istituzioni di analisi superiore alle funzioni di più variabili complesse, argomento generalmente appena accennato (Greco 1965) . Così le prime ricerche si sono concentrate su di lui. Tuttavia il figlio Luigi ha ritenuto di poter escludere che la grafia dei completamenti delle formule fosse di suo padre.

Analogamente l'analisi di campioni di grafie di Cafiero, forniti da Carlo Sbordone, e di Ciliberto, in possesso di uno dei curatori (Luciano Carbone), ha portato ad escludere una attribuzione a loro. Rimaneva dunque Stampacchia, la cui grafia effettivamente sembrava compatibile.

Recentemente i figli di Stampacchia hanno donato al dipartimento matematico napoletano quanto era in loro possesso delle carte matematiche paterne, rispettando un suo desiderio.

La ricerca si è spostata dunque su questo fondo, appena riordinato e descritto (Carbone et al. 2019).

Dopo un'accurata revisione si sono ritrovati due quaderni manoscritti che si riferiscono proprio al corso tenuto da Caccioppoli. In un primo momento, nel riordino del fondo, questi due quaderni erano stati erroneamente catalogati come parti di un corso tenuto dallo stesso Stampacchia.

Si tratta di due quaderni dalla copertina nera lievemente rugosa e di circa una quarantina di facciate ciascuno. Sono scritti con grafia molto chiara e sono sostanzialmente privi di correzioni, segno quest'ultimo di una attenta rielaborazione.

I quaderni coprono solo il materiale nei capitoli primo e terzo del dattiloscritto. Il confronto tra le due versioni del capitolo primo è sufficientemente indicativo: le equazioni sono identiche in numero e contenuto, e scritte con la stessa calligrafia. Ma il quaderno numera tre equazioni in più rispetto al dattiloscritto (in totale, 28 anziché 25). Nel testo, lievi variazioni di parole sono

state effettuate. Ad esempio, all'inizio del capitolo 1 il quaderno scrive: "Iniziamo con l'introdurre qualche simbolo e col dare alcune definizioni preliminari." Mentre il dattiloscritto scrive: "Iniziamo col dare qualche simbolo e alcune definizioni preliminari." Appena più avanti, il quaderno scrive: "Volendo far uso di un linguaggio geometrico non potremo più naturalmente riferirci ad un piano complesso. Ci riferiremo bensì ad uno spazio complesso a 2n dimensioni reali, ..." mentre il dattiloscritto si esprime come segue: "Volendo far uso di un linguaggio geometrico non potremo riferirci ad un piano complesso bensì ad uno spazio complesso a 2n dimensioni reali". Inoltre, nel quaderno viene inserita una nota a pié pagina per definire gli insiemi perfetti, che invece nel dattiloscritto sono definiti nel corpo del testo principale. Nel quaderno si inserisce anche un sottoparagrafo sulle funzioni biarmoniche, che invece nel dattiloscritto sono definite senza sottoparagrafo. Dunque si nota un certo sforzo di ulteriore rifinitura, nel passaggio dal quaderno al dattiloscritto.

Si è avuta così la definitiva conferma che a rielaborare con molta cura il corso di Caccioppoli fosse stato proprio Stampacchia. Molto probabilmente aveva dato a Caccioppoli e Miranda due copie del dattiloscritto, ma di una terza copia, che avrebbe presumibilmente conservato, nel fondo non vi è traccia. Bisogna peraltro ricordare che parte delle sue carte matematiche sono conservate presso una biblioteca universitaria pisana ed anche in questa parte non vi è traccia del dattiloscritto. Infine una terza quota delle sue carte fu donata immediatamente dopo la sua scomparsa alla biblioteca della Scuola Normale Superiore di Pisa, ultima sua sede di insegnamento e di ricerca, ma questa parte al momento non sembra reperibile.

Sembra anche evidente che vi fosse l'intenzione di arrivare a qualche monografia a stampa, intenzione caduta per motivi forse legati all'impetuoso sviluppo che la disciplina ebbe in quegli anni.

## 2.4 - Un quarto affioramento?

Si è dunque individuato in Stampacchia colui che aveva rielaborato le lezioni di Renato, ma è stato un lavoro solitario?

Le note tratte dai corsi hanno diverse formazioni: registrazioni (o, un tempo almeno, versioni stenografate), rielaborazioni di appunti rivisti o meno da chi aveva tenuto il corso, rielaborazioni di più versioni di appunti...

Potrebbero le note di questo corso ricadere ad esempio, in quest'ultimo caso? In effetti nel fondo Stampacchia non sono stati ritrovati i quaderni relativi agli altri capitoli.

Argomento questo senz'altro debole per congetturare la presenza di un altro rielaboratore; *e silentio rerum* dunque, schiacciato ad esempio dall'osservazione della continuità e stabilità della grafia nel completamento delle formule.

Tuttavia il fondo Stampacchia stesso e i pochissimi documenti del fondo Caccioppoli presenti nel dipartimento di matematica napoletano riservano una sorpresa che induce a riflettere.

Il fondo Stampacchia contiene anche alcuni quaderni manoscritti riferibili al celebre corso di Analisi superiore tenuto da Renato nell'anno accademico 1950-1951 del quale abbiamo fatto cenno mentre nel fondo Caccioppoli è presente un dattiloscritto riferentesi ad un capitolo dello stesso corso. Sul foglio che racchiude il dattiloscritto è annotato che la stesura del capitolo è a cura di Guido Stampacchia e...Federico Cafiero. La nota è scritta con la grafia quasi inconfondibile proprio di Cafiero.

Nella rielaborazione dunque delle note potrebbe essere intervenuto effettivamente qualche altro frequentatore del corso stesso e l'ipotesi Donato Greco, uscita dalla porta potrebbe come si usa dire rientrare dalla finestra.

# 3 – QUALCHE CONSIDERAZIONE SULL'ELABORAZIONE DEL DATTILOSCRITTO

Comunque stia la questione riguardante gli autori del dattiloscritto, certamente vi è stato, come si evince ad esempio dal confronto del dattiloscritto con i quaderni di Stampacchia e dallo stesso livello di precisione di questi quaderni, del quale si è già fatto cenno, un intenso lavoro di rielaborazione. E' quanto accade di frequente in queste situazioni. Le modalità stesse nelle quali veniva svolto il corso impedivano, come osserva ancora Fiorenza, che fossero presi appunti scritti molto dettagliati. Di questi eventuali appunti al momento non è stata rinvenuta traccia e ignoriamo se la stesura presente dei quaderni di Stampacchia sia stata frutto anche di ulteriori colloqui con Caccioppoli.

È possibile formulare qualche ipotesi attendibile almeno sulla tipologia dell'elaborazione? Ragionamenti analogici inducono a formulare una risposta.

Le intuizioni matematiche di Renato spesso rimanevano al livello di baluginii con ipotesi di validità non ben chiarite e mere indicazioni di massima sui metodi dimostrativi. La cura dei dettagli era assai modesta e spesso sacrificata alla brillantezza dell'esposizione. Questo modo di far matematica aveva determinato vari scontri con recensori che talora avevano dovuto ammettere in un secondo momento di non aver afferrato le implicazioni delle idee esposte.

È noto che lavori di Stampacchia, di Cafiero, di Ciliberto sono certamente fondati su intuizioni di Renato, ma, attraverso un lavorio intenso, la formulazione dei risultati risulta precisa e le dimostrazioni sono logicamente consistenti. Lo stesso lavorio può essere stato messo in atto per questo corso.

## 4 - IL CONTENUTO DEL DATTILOSCRITTO E LA SUA COLLOCAZIONE NELLO STUDIO DELLE FUNZIONI DI VARIABILE COMPLESSA

## 4.1 - I prerequisiti al corso

È possibile ricostruire con una certa precisione i prerequisiti che chi seguiva il corso sulle funzioni di più variabili complesse doveva possedere.

In una prima edizione del testo Lezioni di analisi matematica Parte prima Caccioppoli (Caccioppoli s.d.) dedicava uno spazio notevole in confronto a testi analoghi ad argomenti di variabile complessa.

Il materiale contenuto nel capitolo terzo dal titolo Numeri complessi era piuttosto consueto: venivano introdotti i numeri complessi in forma algebrica e trigonometrica, veniva studiata l'operazione di estrazione di radice e venivano definite le radici primitive dell'unità; unica piccola variazione era costituita dalla introduzione delle potenze ad esponente razionale.

Nel capitolo settimo dal titolo Serie venivano già introdotte le serie multiple (paragrafo undicesimo).

Nei paragrafi undicesimo e dodicesimo del capitolo undicesimo rispettivamente dai titoli Funzioni complesse e Funzioni di più variabili venivano discussi i concetti di limite e di continuità delle funzioni di variabile complessa e introdotta la nozione di derivabilità.

La vera novità era contenuta in alcuni paragrafi del capitolo dodicesimo dal titolo Serie di funzioni. Nel paragrafo undicesimo utilizzando le serie di potenze nel campo complesso veniva introdotta la funzione esponenziale di base e ad esponente complesso, nel paragrafo dodicesimo le funzioni trigonometriche e iperboliche ad argomento complesso, nel paragrafo tredicesimo potenze e logaritmi, nel paragrafo quattordicesimo le inverse delle funzioni trigonometriche con cenni agli sviluppi in serie di log (1+z), arctg z, (1+z)<sup>p</sup> con p complesso. Lo studente veniva così addestrato molto presto all'uso di funzioni a più valori.

In una edizione successiva questo capitolo veniva omesso (Caccioppoli 1950) e nella sua interezza veniva riproposto come capitolo primo nel testo Lezioni di analisi matematica Parte seconda (Caccioppoli 1951).

Veniva ampliata invece la discussione dei limiti e della continuità delle funzioni di variabile complessa presentata, come accennato, nel paragrafo undicesimo del capitolo undicesimo: si esaminavano infatti il comportamento del modulo e dell'anomalia, curiosamente appaiono però in questa ulteriore trattazione delle imprecisioni.

È possibile anche ricostruire quanto Caccioppoli ritenesse essenziale conoscere della teoria delle funzioni di una variabile complessa, argomento generalmente affrontato nel corso di Analisi Superiore. In effetti Caccioppoli aveva dato queste indicazioni ad un suo studente reduce di guerra, Vito Aiello, attraverso delle annotazioni sull'indice di un classico testo di variabile complessa, il Sansone (Sansone 1947), da lui consigliato. Questo indice è stato messo a disposizione da Fausto Acanfora, analista napoletano nipote acquisito ed erede delle carte matematiche dell'Aiello.

Gli argomenti individuati erano i seguenti.

- (I) Piano complesso e sfera complessa; funzioni continue; derivata e condizioni di monogeneità; funzioni olomorfe; raggio e cerchio di convergenza delle serie di potenze; teorema di Cauchy-Hadamard per la determinazione del raggio di convergenza di una serie di potenze; derivabilità termine a termine delle serie di potenze; le serie di potenze come funzioni olomorfe nel cerchio di convergenza; le funzioni elementari: esponenziale, seno, coseno, logaritmo, elevamento a potenza, arcoseno, arcocoseno, arcotangente.
- (II) Integrale curvilineo di una funzione complessa; proprietà degli integrali curvilinei di funzioni complesse; integrali di funzioni complesse dipendenti da parametri, continuità e derivabilità rispetto ai parametri; teorema integrale di Cauchy, e sua estensione alle aree più volte connesse; la formula integrale di Cauchy; formule dell'incremento definito e della derivata, derivazione sotto il segno di integrale, formula generale delle derivate; teorema di Morera; la serie di Cauchy-Taylor; zeri di una funzione olomorfa e principio di identità; teorema di Cauchy-Liouville; funzioni armoniche in due variabili e problema di Dirichlet; serie di Laurent; elementi analitici e funzioni analitiche secondo Weierstrass; serie di funzioni analitiche e teorema di Weierstrass.
- (III) Punti regolari e ordine degli infinitesimi; singolarità isolate; poli e singolarità essenziali isolate; comportamento di una funzione nell'intorno di un punto singolare isolato; punti singolari non isolati e punti di addensamento; residui integrali; il teorema integrale di Cauchy per una regione con un numero finito di punti singolari; derivata logaritmica e formula dell'indicatore logaritmico; il teorema fondamentale dell'algebra.
- (IV) Il teorema di Mittag-Leffler per la determinazione delle funzioni uniformi con prescritte singolarità in un insieme di punti avente un unico punto di accumulazione. La fattorizzazione di Weierstrass delle trascendenti intere dedotta dal teorema di Mittag-Leffler.

Questi dunque erano i prerequisiti che l'ascoltatore doveva possedere necessariamente.

D'altro canto i frequentatori del corso erano ricercatori e dunque Renato poteva immaginare che avessero anche una qualche conoscenza, almeno di massima, dei risultati da lui già ottenuti nel settore.

## 4.2 - Un breve sommario

È possibile ora dare un breve sommario del materiale contenuto nel dattiloscritto.

Il primo capitolo tratta argomenti che fanno da raccordo col materiale di un primo corso di analisi complessa: il concetto di funzione analitica di due variabili complesse, la formula integrale di Cauchy, il teorema di Goursat, le serie di Taylor e di Laurent, il teorema di Liouville, le funzioni biarmoniche, il teorema di Weierstrass sulle successioni di funzioni analitiche, la forma di Poincaré delle condizioni di analiticità, campo ristretto e campo totale di convergenza di una serie di potenze, prolungamento analitico, le serie doppie e il loro campo di convergenza. Nel secondo capitolo viene definita l'operazione di integrazione per le funzioni di due variabili complesse e si fa uso con taglio pedagogico di concetti topologici. Nel terzo capitolo vengono esposti metodi escogitati per introdurre nello spazio delle n variabili complesse i punti all'infinito e per definire una funzione analitica in tali punti. Appare molto chiaro e formativo il confronto tra il punto di vista dell'analisi e quello della geometria per realizzare tale programma. Nel quarto capitolo vengono studiate le funzioni implicite, mentre il quinto è dedicato alle singolarità. Vengono dunque studiate, tra l'altro, le singolarità delle funzioni meromorfe di due variabili, i problemi di riassorbimento delle singolarità da parte del campo di olomorfia, e la caratterizzazione analitica della pseudoconvessità di una superficie dovuta ad Eugenio Elia Levi.

## 5 - QUALCHE CONCLUSIONE

Il corso sembra dunque essere un profondo ripensamento di quanto già provato da Renato nel corso degli anni Trenta, soprattutto in relazione al campo di validità del teorema di estensione di Hartogs (cfr., *e.g.*, Tomassini 2011, p. 14) sia al caso olomorfo che al caso meromorfo (Vesentini 1991), e un punto di partenza per i risultati che avrebbe conseguito nel 1949 nell'ultimo suo lavoro dedicato alle più variabili complesse. Seguiranno qualche anno dopo i lavori nei quali viene introdotto il concetto di pseudoanaliticità. Della memoria del 1949 Edoardo Vesentini (Vesentini 1991) dà un'analisi profonda.

In essa, date due funzioni olomorfe in un dominio del piano di due variabili complesse, Caccioppoli considera l'integrale di Didon (che estende l'indicatore logaritmico di Cauchy ed era già presente nel trattato di analisi di Picard) e dimostra, in condizioni di ragionevole generalità, che il numero delle intersezioni dei luoghi degli zeri delle due funzioni è espresso dall'integrale di Didon esteso ad un ciclo che "separa" i due luoghi. Ma qui l'inadeguatezza dello strumento algebrico-topologico, che presiede alla costruzione di quel ciclo, appesantisce la

trattazione ed offusca quel lampeggiare di idee e di intuizioni geniali che contraddistingue i lavori di Caccioppoli.

L'accenno all'inadeguatezza dello strumento algebrico topologico è un riferimento, peraltro esplicitato, a quanto accadeva in quegli anni nel panorama internazionale: l'utilizzo di nuovi strumenti algebrici e topologici, forgiati a cavallo del secondo conflitto mondiale, stavano sostituendo i metodi della cosiddetta *hard analysis* (cfr., *e.g.*, Rudin 1980) e rivoluzionando l'approccio allo studio delle funzioni di più variabili complesse ad opera soprattutto di Oka, Cartan, Serre.

Proprio nell'anno accademico 1951-1952 si tiene quel celebre Séminaire Cartan che in genere viene considerato uno dei momenti fondamentali di quella rivoluzione (cfr., *e.g.*, Tomassini 2011) che, come accennato, forse contribuì a far cadere l'idea di una pubblicazione del nostro corso.

### 6-BIBLIOGRAFIA

- Caccioppoli R. (s.d.), *Lezioni di Analisi matematica*. *Prima parte*. Libreria Internazionale Treves, Napoli, edizione in stereotipia a dispense, senza data, ma anteriore al 1950.
- Caccioppoli R. (1950), *Lezioni di Analisi matematica. Parte prima*, Libreria Internazionale Treves, terza edizione in stereotipia a dispense, Napoli.
- Caccioppoli R. (1951), *Lezioni di Analisi matematica. Parte seconda*, Libreria Internazionale Treves, edizione in stereotipia a dispense, Napoli.
- Caccioppoli R. (1963), Opere, voll. I, II, Cremonese, Roma.
- Cafiero F. (1963), Funzioni additive di insieme ed integrazione negli spazi astratti, Liguori, Napoli.
- Cafiero F. (1959), Misura e integrazione, Cremonese, Roma.
- Carbone L., Cardone G., Palladino F. (1997), *Una conferenza stenografata di Renato Caccioppoli*, Rend. Acc. Sc. Fis. Mat. Napoli, (4), 64, 361-396.
- Carbone L., Talamo M. (2010), *Caccioppoli intimo*, Rend. Acc. Sc. fis. Mat. Napoli, (4), 77, 63-108.
- Carbone L., Enea M. R., Palladino N. (2019), *Il fondo Stampacchia*, Rend. Acc. Sc. fis. mat. Napoli, (4), 86, 165-198.
- Fichera G. (1999), L'analisi matematica in Italia tra le due guerre, Rend. Mat. Acc. Lincei (9), 10, 272-312 e ora anche in Carbone L., Ricci P. E., Sbordone C., Trigiante D., Gaetano Fichera. Opere storiche, biografiche, divulgative, Giannini, Napoli, 2002, 409-442.
- Greco D. (1965), Complementi di Analisi, Liguori, Napoli.
- Miranda C. (1949), *Problemi di esistenza in Analisi funzionale*, Quaderni matematici della Scuola Normale Superiore, 3, Pisa, ristampa 1975.
- Rudin W. (1980), *Function Theory in the Unit Ball of C<sup>n</sup>*, Grundleh. Math. Wissen. 241, Springer, New York-Heidelberg-Berlin.
- Sansone G. (1947), Lezioni sulla teoria delle funzioni di una variabile complessa, vol. I, CEDAM, Padova.

- Tomassini G. (2011), Analisi complessa, Edizione Nazionale Mathematica.
- Toma P. A. (1992), *Renato Caccioppoli. L'enigma*, Edizioni Scientifiche Italiane, Napoli, 1992.
- Vesentini E. (1991), *Renato Caccioppoli e l'analisi complessa*, Ricerche di Matematica, 40 supplemento, 1991, 119-128.
- Le edizioni delle Lezioni di Analisi matematica Caccioppoli s.d., Caccioppoli 1950, Caccioppoli 1951 non sono presenti sul sito OPAC catalogo SBN. Le copie consultate sono appartenute ad alcuni studenti dei corsi di Caccioppoli della fine degli anni Quaranta: la prima, attualmente di proprietà del nipote Fausto Acanfora, a Vito Aiello, la seconda e la terza, attualmente di proprietà del nipote Giampiero Esposito, a Giovanni Smacchia.
- Elementi biografici delle persone citate si possono rinvenire nel Dizionario Biografico degli Italiani (edizione in rete) per quanto concerne Renato Caccioppoli (voce curata da Alessandro Figà Talamanca, 1973) Carlo Miranda (voce curata da Franco Palladino, 2011), Giovanni Sansone (voce curata da Enrico Rogora, 2017) Francesco Severi (voce curata da Enrico Rogora, 2018), Guido Stampacchia (voce curata da Silvia Mazzone, 2019).
- Per Federico Cafiero, Carlo Ciliberto, Donato Greco, Emilio Gagliardo, Paul Montel si possono ad esempio consultare:
- Carbone L., Mangoni L., Varvaro A. (2007), *Carlo Ciliberto*, Profili e Ricordi, 29, Società Nazionale di Scienze, Lettere ed Arti in Napoli, Napoli.
- Dieudonné J. (1970-1980), *Paul Montel*, in Dictionary of Scientific Biography, Charles Scribner's Sons, New York.
- Magenes E. (2009), *Emilio Gagliardo*, Notiziario dell'Unione Matematica Italiana, 36, 3, 29-30.
- Miranda C. (1980/81), Federico Cafiero, Rend. Acc. Sc. fis. mat. Napoli, (4), 48, 9-16. Sbordone C. (2020), Donato Greco, Rend. Acc. Sc. fis. mat. Napoli, (4), 87.
- La bibliografia su Caccioppoli è molto vasta e varia. Consiste di numerosi articoli su periodici e quotidiani di carattere generale, di libri dedicati alla sua figura, di ricordi personali, di articoli sulla sua produzione scientifica. A lui sono stati dedicati anche un film e alcuni documentari.
- A titolo orientativo si può rinviare, oltre alla già menzionata voce del Dizionario Biografico degli Italiani, ai seguenti volumi ed articoli e alla bibliografia ivi contenuta:
- Alvino A., Carbone L,. Sbordone C. Trombetti G., (curatori) (1999), *In ricordo di Renato Caccioppoli*, Giannini Editore, Napoli;
- Dell'Aglio L. (2013), Renato Caccioppoli, in Il contributo italiano alla storia del Pensiero Scienze, Istituto dell'Enciclopedia Italiana Treccani;
- Chiacchio F., Giannetti F., Nitsch C. (curatori) (2009), *Renato Caccioppoli: hanno detto di lui*, COINOR, Napoli.

Un volume a lui dedicato, dal titolo provvisorio *L'attrito della vita. Indagine su Renato Caccioppoli, matematico napoletano,* di Lorenza Foschini è in fase di avanzata preparazione.

# PARTE C

## Vita dell'Accedemia

(Nota redatta dal Segretaio Marco Napolitano)

# Attività dell'Accademia di Scienze Fisiche e Matematiche nell'anno accademico 2021

Nell'anno 2021, nonostante il permanere dell'emergenza sanitaria, le tornate accademiche si sono tenute regolarmente, rispettando l'usuale numero di otto tornate annue. Le prime cinque sono state tenuta in modalità esclusivamente telematica sulla piattaforma TEAMS. A partire da giugno, invece, con la riduzione delle restrizioni sanitarie, conseguenti al netto miglioramento della situazione pandemica, le tornate si sono svolte in forma mista e i soci hanno potuto scegliere se partecipare da remoto o in presenza, presso la sede accademica, nel pieno rispetto delle norme di sicurezza sanitaria dettate dalle autorità di governo.

Come consuetudine, ogni tornata è consistita in una conversazione, aperta al pubblico, seguita dall'adunanza accademica riservata ai soci. Le conversazioni sono state tenute da soci o da studiosi esterni ed hanno avuto lo scopo principale di aggiornare i convenuti su tematiche di attualità in campo scientifico. Nel paragrafo 4 sono riportati i titoli, i nomi degli autori e i sunti delle otto conversazioni. Una delle conversazioni è stata dedicata alla commemorazione del compianto socio Luigi Maria Ricciardi a dieci anni dalla sua scomparsa, e le altre ad argomenti diversi, tutti di grande interesse, riguardanti la scienza, la sua divulgazione ed il dibattito corrente sull'uso ecologico e sostenibile delle risorse naturali.

Una parte importante dell'attività culturale dell'Accademia è la presentazione, in sede di adunanza, di comunicazioni scientifiche riservate ai soci o a studiosi che godano della presentazione di un socio. Le comunicazioni sono state in totale nove. Cinque hanno riguardato contributi nell'ambito della Classe di Scienze Naturali e quattro in quella di Scienze Matematiche. Ad esse si è aggiunta quella usuale sui dati meteorologici dell'anno, preparata dai colleghi dell'Osservatorio di San Marcellino. Le note scritte relative a tali comunicazioni trovano posto nelle parti A e B di questo Rendiconto mentre in Appendice è riportata la nota sui dati meteorologici dell'anno della città di Napoli.

### 1 - RINNOVO CARICHE ACCADEMICHE

In febbraio si è svolta la votazione con la quale Marco Napolitano è stato eletto Segretario dell'Accademia, assumendone immediatamente le funzioni, detenute ad interim nella parte iniziale dell'anno dal Vicepresidente Carmine Colella. Pertanto, il Consiglio dell'Accademia risulta così composto: *Presidente* Carlo Sbordone, *Vicepresidente* Carmine Colella, *Segretario* Marco Napolitano, *Tesoriere* Luciano Carbone.

## 2- COOPTAZIONE DI NUOVI SOCI

All'inizio dell'anno sono stati cooptati due nuovi soci corrispondenti nella Classe di Scienze Naturali. Sono il Prof. Lorenzo Marrucci e il Prof. Marco Moracci, ambedue professori ordinari dell'Università Federico II, il primo presso il Dipartimento di Fisica e il secondo presso il Dipartimento di Biologia.

### 3 - SOCI SCOMPARSI

Durante l'anno si è, purtroppo, registrata la scomparsa di tre soci: Mario Malinconico e Paolo Fergola, soci corrispondenti nella Classe di Scienze Naturali, e Salvatore Rionero, socio emerito nella Classe di Scienze Matematiche. Per ognuno di loro c'è stato un breve ma intenso e commosso ricordo all'inizio dell'adunanza accademica immediatamente successiva alla scomparsa

Mario Malinconico, scomparso il 14 agosto 2021, è stato ricordato dal consocio Lelio Mazzarella nell'adunanza del 19 novembre e un ricordo scritto è allegato al verbale di tale adunanza.

Paolo Fergola, scomparso il 17 settembre 2021, è stato ricordato dal consocio Remigio Russo nell'adunanza del 19 novembre e un ricordo scritto è allegato al verbale di tale adunanza.

Salvatore Rionero, scomparso il 24 dicembre 2021, è stato ricordato nell'adunanza del 21 gennaio 2022 dal Presidente Carlo Sbordone e un ricordo scritto è allegato al verbale di tale adunanza

## 4 - PREMI ACCADEMICI

Sono stati banditi tre concorsi per l'attribuzione di altrettanti premi accademici. Due di tali premi erano intitolati a Lisa De Conciliis; uno aveva per tema "Approcci molecolari per lo studio di problematiche biologiche" e l'altro "Approcci molecolari ed ecologici per lo studio di problematiche ambientali ed applicazioni per il risanamento degli ecosistemi". Il primo è stato attribuito alla Dott.ssa Veronica Ghini, attualmente al centro di ricerca CERM dell'Università degli Studi di Firenze, e il secondo al Dott. Stefano Magni, attualmente al Dipartimento di Bioscienze dell'Università degli Studi di Milano. Il terzo premio,

intitolato a Umberto Pierantoni, sul tema "*Realizzazione di processi sostenibili utilizzando approcci di evoluzione molecolare*", è stato attribuito alla Dott.ssa Francesca Mensitieri, ora presso il Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria dell'Università degli Studi di Salerno.

### 5 – CONVERSAZIONI

15 gennaio

L'incanto di Urania. 25 secoli di esplorazione del cosmo.

Massimo Capaccioli. Professore emerito di Astronomia e Astrofisica, Università degli Studi di Napoli "Federico II". Socio ordinario residente nella Classe di Scienze Naturali.

Il '900 ha visto il trionfo della fisica e delle scienze del cielo. Apertosi con due rivoluzionarie teorie dell'infinitamente grande e dell'infinitamente piccolo, il secolo s'è chiuso con la consapevolezza che la materia ordinaria vale appena il 4% del tutto. Un exploit clamoroso, frutto d'un cammino intrapreso dalla "filosofia naturale" molti secoli prima di Cristo e proseguito, tra trionfi ed errori, nell'alveo della storia sociale. La conversazione ha ripercorso a passo lesto il tracciato della "lunga marcia" alla scoperta del cielo, soffermandosi su alcuni episodi cruciali per arrivare, qui e ora, all'eterna domanda: what is next?

19 febbraio

Acqua per la vita, vita per l'acqua.

Maurizio Avallone. Direttore Tecnico della Società di Ricerche e Studi sull'Ambiente (R.S.A. Srl).

L'acqua è abbondante sul pianeta, ma spesso è scarsa e preziosa. La mancanza d'acqua causa malattie, povertà, malnutrizione e, spesso, offende la dignità umana. Negli ultimi millenni l'uomo ha utilizzato diversi meccanismi per superare la scarsità d'acqua, tuttavia, gli interventi effettuati non si sono rivelati sufficienti a coprire le crescenti esigenze di una popolazione sempre più numerosa con necessità sempre crescenti. È necessario, quindi, individuare misure circostanziate per attenuare e risolvere i problemi della puntuale ed areale penuria di acqua. Un'organizzazione a livello planetario ed un ruolo attivo per le diverse categorie di persone coinvolte sono in grado di determinare un approccio risolutivo globale.

19 marzo

Divulgare la scienza oggi.

Valerio Rossi Albertini. CNR, Istituto di Struttura della Materia.

La conversazione ha trattato i temi delle correlazioni occulte tra problemi ambientali e Covid, delle questioni più note e soprattutto meno note che stanno compromettendo gli equilibri dell'ecosistema e delle nuove tecnologie per riparare ai danni prodotti.

## 16 aprile

Ricordo di Luigi Maria Ricciardi a dieci anni dalla sua scomparsa. **Antonio di Crescenzo**. Professore ordinario di Probabilità e Statistica Matematica, Università degli studi di Salerno.

## 21 maggio

Biologia Computazionale: come i calcolatori e l'intelligenza artificiale possono aiutarci a comprendere le malattie.

**Michele Ceccarelli**. Professore ordinario di Sistemi di Elaborazione delle Informazioni, Università degli Studi di Napoli "Federico II".

La disponibilità delle tecnologie ad alto rendimento nelle Scienze della Vita, ed in particolare nella Biologia Molecolare, e le possibilità offerte dall'analisi integrativa su larga scala dei dati da esse generate ci stanno offrendo l'opportunità di nuove scoperte in Biomedicina, mettendo in relazione le caratteristiche molecolari con i fenotipi e lo stato biologico come prognosi, stadio, istologia, risposta alle terapie e altro ancora. La disponibilità e l'accesso a enormi quantità di dati, che sono spesso distribuiti in sistemi pubblici e privati, con formati eterogenei e con diversi livelli di informazione molecolare (come ad esempio varianti genomiche, profilo trascrizionale, profilo epigenetico, espressione di proteine, etc..), pongono nuove sfide alla comunità di ricercatori nell'ambito della Statistica, Matematica e Informatica. La Biologia Computazionale è infatti una disciplina di frontiera che tenta di coniugare le innovazioni nel campo delle scienze statistiche e computazionali con quelle della Biologia Molecolare.

Il relatore ha introdotto alcune delle più recenti linee di ricerca in questo ambito e ha mostrato come esse abbiano permesso di accrescere la nostra comprensione di alcune fra le forme più aggressive di cancro al fine di migliorarne la diagnosi, la gestione e la definizione di bersagli farmacologici personalizzati.

18 giugno

Vita in condizioni estreme.

**Marco Moracci**. Professore ordinario di Biochimica, Università degli Studi di Napoli "Federico II". Socio corrispondente nella Classe di Scienze Naturali,

Dalla loro scoperta, gli organismi *estremofili* (così definiti perché richiedono per poter crescere e riprodursi condizioni di temperatura, pressione, pH, forza

ionica, etc. proibitive per la sopravvivenza dell'uomo) hanno suscitato grandissimo interesse nella comunità scientifica internazionale per diversi motivi. Intanto, la loro esistenza dimostrava che la vita, una volta ritenuta confinata in ambienti temperati, in realtà occupava l'intero pianeta con la sola eccezione del centro dei vulcani attivi. Successivamente, analisi filogenetiche mostrarono che gran parte degli organismi termofili ed ipertermofili (che per crescere richiedono temperature oltre 65°C o 80°C, rispettivamente) appartenevano ad un nuovo dominio di esseri viventi procariotici, gli Archaea, distinti dai Batteri e dagli Eucarioti. Da questi studi risultò che gli (iper)termofili popolavano i rami alla base dell'albero filogenetico dei viventi, risultando gli organismi evolutivamente più vicini al cosiddetto Last Universal Common Ancestor (LUCA), il progenitore comune di tutti i viventi. Questi studi pionieristici hanno rivoluzionato la visione dei viventi, dei loro limiti fisici e chimici, della loro origine e della loro possibile distribuzione nell'universo. Nell'ambito della biochimica delle proteine, la scoperta degli estremofili si è poi rivelata una sfida per comprendere come molecole fino ad allora ritenute fragili potessero funzionare solo in condizioni precedentemente considerate proibitive. Lo studio strutturale e funzionale delle proteine e degli enzimi da estremofili (estremozimi) ha contribuito in modo essenziale alla comprensione dei meccanismi molecolari alla base della stabilità di queste macromolecole. Inoltre, gli estremozimi hanno rivelato potenzialità applicative enormi, rivoluzionando molti ambiti della vita quotidiana. Dopo una breve illustrazione della storia della scoperta e dello studio degli estremofili, degli Archaea e degli enzimi da ipertermofili, il relatore ha descritto gli sviluppi più recenti ottenuti grazie ad analisi metagenomiche.

## 19 novembre

La pandemia da covid-19 (sars-cov-2)

**Giuseppe Geraci**. Professore emerito di Biologia Molecolare. Università degli Studi di Napoli "Federico II". Socio emerito.

Ha discusso delle caratteristiche dei retrovirus principalmente relative ai loro peculiari meccanismi di infezione, che nel caso del SARS-CoV-2, causano tipiche e pericolose patologie, ma che hanno avuto nel passato un ruolo importante nell'evoluzione. Le possibili origini del virus sono state discusse basandosi sulla composizione della sequenza del suo genoma confrontata con quelle dei geni di altri organismi depositati nelle banche genomiche, insieme a una valutazione delle strategie per limitare la permanenza del virus e i suoi possibili effetti.

### 17 dicembre

Consumo di suolo, dinamiche territoriali e servizi ecosistemici.

## Michele Munafò. Dirigente ISPRA.

Il consumo di suolo continua a essere uno dei motori principali della trasformazione del nostro territorio e a causare la perdita di una risorsa ambientale fondamentale e della sua capacità di regolare i diversi processi ambientali e di assicurare importantissimi servizi ecosistemici. La conversione di aree agricole e naturali in aree a copertura artificiale è legata prevalentemente alla costruzione di nuovi edifici e fabbricati, all'espansione di aree urbane, spesso a bassa densità, a nuove reti di trasporto, alla crescita dei cantieri e ad altre forme di impermeabilizzazione del suolo. Gli ultimi dati di ISPRA e del Sistema Nazionale per la Protezione dell'Ambiente mostrano come il consumo di suolo in Italia, negli ultimi dodici mesi rilevati, abbia riguardato altri 56,7 chilometri quadrati di territorio, ovvero, in media, più di 15 ettari al giorno. Un incremento che, purtroppo, non ha mostrato segnali di rallentamento neanche nel 2020, con una velocità che rimane in linea con quella del recente passato e che fa perdere al nostro Paese quasi due metri quadrati di suolo ogni secondo.



N. Scafetta, R. Di Cristo, Raffaele Viola, A. Mazzarella – L'Osservatorio Meteorologico di San Marcellino Napoli Centro: i dati dell'anno 2020 – Errata-corrige

Si riporta nel seguito la pagina con le tabelle relative ai riepiloghi mensili delle precipitazioni e delle temperature minime e massime omessa nel Rendiconto 2020 per mero errore materiale.

Riepilogo mensile delle precipitazioni									
Mese	Pioggia Totale mm.	N. Totale giorni con pioggia	N. giorni con pioggia fino ad 1 mm	N. giorni con pioggia da 1.1 a 10 mm	N. giorni con pioggia da 10.1 a 20 mm	N. giorni con pioggia da 20.1, a 40 mm	N. giorni con pioggia da 40.1 a 60 mm	N. giorni con pioggia maggiore di 60 mm	
Gennaio	13.9	4	1	3	0	0	0	0	
Febbraio	21.5	6	0	6	0	0	0	0	
Marzo	40.4	11	4	6	1	0	0	0	
Aprile	53.1	7	2	3	1	1	0	0	
Maggio	19.4	4	1	2	1	0	0	0	
Giugno	31.0	4	1	2	0	1	0	0	
Luglio	0.0	0	0	0	0	0	0	0	
Agosto	25.4	4	0	3	1	0	0	0	
Settembre	109.8	10	1	6	0	3	0	0	
Ottobre	112.6	12	2	6	2	2	0	0	
Novembre	123.6	9	0	6	1	1	1	0	
Dicembre	225.4	16	1	5	7	3	0	0	
Totali	776.2	87	13	48	14	11	1	0	

	Riepilogo mensile delle Tmax				Riepilogo mensile delle Tmin				
Mese	N. giorni con Tmax > 10°C	N. giorni con Tmax > 20°C	N. giorni con Tmax > 30°C	N. giorni con Tmax > 35°C	Mese	N. giorni con Tmin ≤ 15°C	N. giorni con Tmin ≤ 10°C	N. giorni con Tmin ≤ 5°C	N. giorni con Tmin ≤ 0°C
Gennaio	31	0	0	0	Gennaio	31	27	0	0
Febbraio	29	0	0	0	Febbraio	29	14	0	0
Marzo	30	1	0	0	Marzo	31	13	2	0
Aprile	30	12	0	0	Aprile	25	4	0	0
Maggio	31	29	2	0	Maggio	2	0	0	0
Giugno	30	30	5	0	Giugno	0	0	0	0
Luglio	31	31	20	0	Luglio	0	0	0	0
Agosto	31	31	19	0	Agosto	0	0	0	0
Settembre	30	29	11	0	Settembre	2	0	0	0
Ottobre	31	24	0	0	Ottobre	16	0	0	0
Novembre	30	10	0	0	Novembre	19	1	0	0
Dicembre	31	0	0	0	Dicembre	30	16	0	0
Totali	365	197	57	0	Totali	185	75	2	0

Rend. Acc. Sc. fis. mat. Napoli Vol. LXXXVIII, (2021) pp. 131-180 DOI 10.32092/1051

## L'Osservatorio Meteorologico di San Marcellino Napoli Centro: i dati dell'anno 2021

Nota di Nicola Scafetta<sup>1\*</sup>, Raffaele Di Cristo<sup>2</sup>, Raffaele Viola<sup>1</sup>, Adriano Mazzarella<sup>3</sup>

Presentata dal socio Carlo Sbordone (Adunanza del 21 gennaio 2022)

Key words: air temperature, atmospheric pressure, rainfall, solar radiation, wind intensity-direction, UV index

**Abstract** - The analysis of all meteorological parameters of the year 2021 shows that: (a) The monthly mean pressure ranges between 1011.0 hPa of January and 1024.9 hPa of February, with an annual mean of 1017.6 hPa, with a daily absolute minimum of 993.7 hPa measured on 11 December at 4:50 and with a daily absolute maximum of 1037.5 hPa measured on 15 February at 12:10; (b) The monthly mean air temperature ranges from 8.2°C of January and 24.8°C of August, with an annual mean of 18.4°C, with a daily absolute minimum of 1.4°C measured on 14 February at 5:50 and with a daily absolute maximum of 37.1°C measured on 21 August at 15:50; (c) The monthly mean relative humidity ranges from 43.4% of June and 86.7% of November, with an annual mean of 66.1%, with a daily absolute minimum of 22.0% measured on 27 January at 5:50 and with a daily absolute maximum of 96.0% measured on 25 February at 5:30; (d) The mean monthly global solar radiation ranges between 148.1 W/m<sup>2</sup> of November and 444.4 W/m<sup>2</sup> of July, with an annual mean of 319.3 W/m<sup>2</sup> and with a daily absolute maximum of 1160.0 W/m<sup>2</sup> measured on 17 May at 14:10; (e) The mean monthly UV Index ranges from 1.0 of December to 3.9 of May, with an annual average of 2.5 and with a daily absolute maximum of 9.8 measured on 5 June at 12.40; (f) The monthly mean wind intensity ranges between 1.7 m/s of June and 2.5 m/s of January, with an annual mean of 2.1 m/s and with most intense daily gust of 25.5 m/s measured on 3 November at 12:3; (g) The wind direction shows a mode from the North in February, November, December, from

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Osservatorio Meteorologico, Dipartimento di Scienze della Terra, dell'Ambiente e delle Risorse, Università degli Studi di Napoli Federico II, Largo San Marcellino 10 80122 Napoli.

<sup>\*</sup>Autore al quale va indirizzata la corrispondenza.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Liceo "Don Carlo La Mura" Angri (SA).

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> In pensione dal 1.11.2018.

North-East in January, from South in June, from South-West in March, April, May, July, August, September; (h) The monthly cumulative rainfall ranges from 0.8 mm of June to 215.0 mm of November, with a cumulative annual value of 914.6 mm and with a daily absolute maximum of 45.8 mm measured on 12 December.

Riassunto - Dall'analisi di tutti i parametri meteo dell'anno 2021 emerge quanto segue: (a) La pressione atmosferica media mensile oscilla fra 1024.9 hPa di gennaio e 1024.9 hPa di febbraio, con una media annua di 1017.6 hPa, con un minimo assoluto giornaliero di 993.7 hPa registrato l'11 dicembre alle ore 4.50 e con un massimo assoluto giornaliero di 1037.5 hPa registrato il 15 febbraio alle ore 12.10; (b) La temperatura dell'aria media mensile oscilla fra 8.2°C di gennaio e 24.8°C di agosto, con una media annua di 18.4°C, con un minimo assoluto giornaliero di 1.4°C registrato il 14 febbraio alle ore 5:50 e con un massimo assoluto giornaliero di 37.1°C registrato il 25 febbraio alle ore 5.50; (c) L'umidità relativa media mensile oscilla fra 43.4% di giugno e 86.7% di novembre, con una media annua di 66.1%, con un minimo assoluto giornaliero del 22.0% registrato il 27 gennaio alle ore 5:50 e con un massimo assoluto giornaliero di 96.0% registrato il 25 febbraio alle ore 5:30; (d) La radiazione solare globale media mensile oscilla fra 148.1 W/m<sup>2</sup> di novembre e 444.4 W/m<sup>2</sup> di luglio, con una media annua di 319.3 W/m<sup>2</sup> e con un massimo assoluto giornaliero di 1160.0 W/m² registrato il 17 maggio alle ore 14.10; (e) L'indice UV medio mensile oscilla fra 1.0 di dicembre e 3.9 di maggio, con una media annua di 2.5 e con un massimo assoluto giornaliero di 9.8 registrato il 5 giugno alle ore 12.40; (f) L'intensità media mensile del vento oscilla tra 1.7 m/s di giugno e 2.5 m/s di gennaio, con una media annua di 2.1 m/s e con la raffica giornaliera più intensa di 25.5 m/s registrata il 3 settembre alle ore 12:30; (g) La direzione del vento presenta una moda da Nord in febbraio, novembre, dicembre, da Nord-Est in gennaio, da Sud in giugno, da Sud-Ovest in marzo, aprile, maggio, luglio, agosto, settembre; (h) La pioggia cumulata mensile oscilla tra il valore 0.8 mm di giugno e i 215.0 mm di novembre, con un valore annuale cumulato di 914.6 mm e con un massimo assoluto giornaliero di 45.8 mm registrato il 12 dicembre.

### 1 - INTRODUZIONE

I dati meteo sono attualmente rilevati da una centralina automatica sita sulla torretta dell'edificio di San Marcellino (lat. 40°50'50" N; long. 14°15'29" E; quota 50 m slm), sede attuale del Dipartimento di Scienze della Terra, dell'Ambiente e delle Risorse a meno di 50 m dall'Accademia di Scienze Fisiche e Matematiche della Società Nazionale di Scienze, Lettere ed Arti in Napoli.

La stazione gestisce i seguenti sensori: temperatura dell'aria (°C), pressione atmosferica (hPa) (normalizzata a livello del mare), umidità relativa (%), velocità del vento (m/s), direzione del vento (°Nord), precipitazione (mm), radiazione solare globale (W/m²), indice UV (scala da 0 a 16).

Per ogni mese i valori estremi giornalieri sono evidenziati in grassetto. I dati sono acquisiti con cadenza di 10 minuti ed i valori, fatta eccezione per la pioggia che viene registrata come cumulata, sono quelli istantanei; i dati giornalieri di radiazione globale ed indice UV sono mediati sulla loro effettiva durata.

La direzione del vento è calcolata come moda sia a scala di 10 minuti per i grafici orari che a scala giornaliera per i grafici mensili. È considerata variabile (var.) quando la direzione non è stata registrata su uno stesso quadrante per più di 8 ore

L'assenza del dato indica sensore fuori uso.

## 2- MATERIALI E METODI

Il bollettino meteorologico dell'anno 2021 è così organizzato:

- un breve rapporto meteorologico per ogni mese;
- una catalogazione delle medie orarie mensili (00 -23 h) e dei relativi grafici per ogni mese;
- una catalogazione dei valori medi giornalieri e dei relativi grafici, per ogni mese, con l'indicazione dei valori estremi registrati;
- un riepilogo mensile di tutti i parametri meteo relativo all'anno in corso;
- un riepilogo mensile delle frequenze di precipitazione, temperature minime e massime distinte per soglia.

È possibile accedere via web alla consultazione dei dati rilevati in tempo reale all'indirizzo: <a href="http://www.meteo.unina.it">http://www.meteo.unina.it</a>.

## 3 - RAPPORTI METEO MENSILI

### **GENNAIO 2021**

Piogge abbondanti e continue sono cadute in questo mese sulla città di Napoli e sull'intera Regione Campania con dissesti idro-geologici, danni al sistema fognario e notevole disagio alla circolazione dei veicoli. L'Osservatorio Meteorologico della Federico II, operativo dal 1872, ha misurato una quantità di pioggia di 154 mm, il 64% in più di quella che normalmente cade a gennaio. La pioggia di gennaio 2021, caduta per 21 giorni, conquista il secondo posto nella classifica dei giorni piovosi di gennaio subito dopo i 24 giorni del 1915. La quantità e la continuità di questa pioggia sono in netto contrasto con le recenti previsioni di siccità e desertificazione incombente. Venti meridionali hanno raggiunto valori di 70 km/h nei giorni 2, 5, 23 e 24, sempre con mareggiate importanti che hanno messo a dura prova il lungomare partenopeo. La temperatura dell'aria è stata molto variabile a causa dell'ingresso sul Mediterraneo di numerose perturbazioni atlantiche e con venti provenienti una volta da sud e una volta da nord. Le medie mensili sono risultate così di 8.2°C per le temperature minime (un grado in più della media) e di 13.1°C per le massime (in linea con la media). Il cono del Vesuvio è stato ricoperto di neve il

giorno 5 e ininterrottamente dal 15 al 20. È curioso osservare che i giorni più freddi del mese non sono capitati in corrispondenza degli ultimi tre giorni (i cosiddetti giorni della merla) ma dal 15 al 19 e con il record di freddo, pari a 3.6°C, il giorno 17 quando si festeggia Sant'Antuono. Questo in accordo al detto, poco noto ai napoletani, che recita: Sant'Antuono cu' 'a barba ianca, si nun chiove 'a neve nun manca.

## **FEBBRAIO 2021**

Febbraio 2021 è stato caratterizzato da una notevole variabilità meteorologica. I primi 11 giorni con la temperatura dell'aria al di sopra della media di 2-3°C per l'ingresso di numerose perturbazioni atlantiche e di venti meridionali di 70 km/h nei giorni 8, 9, 10. Fino al giorno 16, con temperature al di sotto della media di 5-6°C per l'ingresso sul Mediterraneo di masse d'aria gelide direttamente dalla Russia e del caratteristico vento freddo Burian che ha fatto precipitare la temperatura di Napoli centro a 1.4 C°, il giorno 14. Il cono del Vesuvio è stato ricoperto di neve dal 13 al 21. A seguire e fino a fine mese, la presenza sul Mediterraneo di un potente anticiclone subtropicale, denominato Ilonka dalla Libera Università di Berlino, ha determinato notevoli escursioni termiche giornaliere, scarsa ventilazione, inversioni termiche notturne e insolite nebbie mattutine di origine marittima. Le medie delle temperature massime e minime sono state, rispettivamente, di 9.2°C, due gradi in più della media, e di 15.4°C, un grado e mezzo in più, per le massime. La pioggia caduta è stata di 91 mm, il 15% in più di quella che cade normalmente a febbraio.

## **MARZO 2021**

La temperatura dell'aria di marzo 2021 è stata molto variabile per il frequente scontro di masse d'aria di origine diversa. Nella prima metà del mese, l'ingresso di numerose e miti perturbazioni atlantiche ha fatto salire la temperatura dell'aria di 1-2°C al di sopra della media. Fino al giorno 24, l'arrivo sul Mediterraneo di masse d'aria gelide direttamente dalla Russia ha fatto precipitare la temperatura di 5-6°C al di sotto della media con il cono del Vesuvio ricoperto di neve dal 18 al 23. A seguire e per tutto il mese, la presenza sul Mediterraneo di un potente anticiclone subtropicale, denominato "Nicole" dalla Libera Università di Berlino, ha fatto schizzare la temperatura dell'aria di 3-4°C al di sopra della media con elevate escursioni termiche giornaliere, scarsa ventilazione e nebbie mattutine. Le medie mensili sono risultate così di 9.5°C per le temperature minime (mezzo grado in più della media) e di16.3°C per le massime (in linea con la media). La temperatura del mare ha oscillato fra 15°C e 16°C. La pioggia è stata di 43 mm, il 30% in meno di quella che cade normalmente a marzo.

## APRILE 2021

Il meteo di aprile 2021 può essere sostanzialmente diviso in due parti. Fino al

giorno 22, la risalita su alte latitudini dell'anticiclone della Azzorre ha bloccato la circolazione atmosferica da ovest verso est permettendo all'anticiclone russo di alimentare le aree di bassa pressione sul Mediterraneo con masse d'aria anche di 5-6°C al di sotto della media. A seguire, la discesa di latitudine dell'anticiclone delle Azzorre e la contemporanea risalita di un'area anticiclonica tropicale con venti meridionali hanno determinato la presenza in quota di sabbia sahariana che ha reso lattiginoso il cielo e un notevole rialzo termico, specie nell'ultimo giorno del mese. La media delle temperature minime è stata così di 11.5°C, in linea con la media stagionale mentre quella delle temperature massime è stata di 17.7°C, un grado e mezzo in meno della media. La pioggia caduta nell'intero mese è stata di 22 mm, il 65% in meno di quanto piove normalmente ad aprile. Il giorno più freddo è stato l'8 con 5.9°C (con relativa copertura nevosa del Vesuvio) lontano dai record di temperatura minima giornaliera del 6 aprile 1894 con 2.5°C e del 10 aprile 1956 con 3.6°C. La temperatura del mare nel golfo si è portata dai 16°C di inizio mese ai 18°C di fine mese.

### MAGGIO 2021

Maggio 2021 si è comportato da tipico mese di passaggio dalla primavera all'estate con la presenza quasi continua sul Mediterraneo di aree cicloniche che hanno favorito lo scontro di masse d'aria fredda settentrionale con masse d'aria calda meridionale e la conseguente instabilità atmosferica. L'alta pressione africana non è riuscita, come negli anni recenti, ad invadere il Mediterraneo ed ha lasciato campo libero all'ingresso delle più fresche perturbazioni atlantiche. I valori di temperatura minima e massima a Napoli centro sono stati pari a 16.4°C, un grado e mezzo al di sopra della media stagionale, e 22.2°C, un grado al di sotto. Il giorno più caldo è stato il 24 maggio con 29.4°C e i giorni più freddi sono capitati intorno a metà maggio nel rispetto del detto "A mezzo maggio coda dell'inverno". Ma il ritorno del freddo è fisiologico a metà maggio quando l'atmosfera si prepara all'estate e i ghiacciai per sciogliersi sottraggono energia termica all'ambiente. La pioggia caduta è stata pari a 25 mm, 20 mm in meno di quanto cade normalmente a maggio. La temperatura del mare nel golfo è passata dai 17°C di inizio mese ai 21°C di fine mese.

## **GIUGNO 2021**

Alla pari di giugno 2020, il meteo di giugno 2021 può essere suddiviso in due parti: le prime due decadi con temperatura più bassa di circa 2-3°C rispetto alla media stagionale, per i ripetuti arrivi sul Mediterraneo di flussi atlantici d'aria fresca, e l'ultima decade con temperatura più alta di 4-5°C per la presenza del bollente ed umido anticiclone nordafricano che i meteofili chiamano *il cammello*. Il carico di aria e di polveri si è spostato dal nord Africa sul Mediterraneo ad un'altezza di 2500 metri, non è riuscito ad imbibirsi di umidità ed ha reso lattiginoso il cielo. I diversi scenari barici di questo giugno hanno così

determinato una media delle temperature massime di 29.1°C, due gradi in più della media stagionale e una media delle temperature minime di 22.2°C, tre gradi e mezzo in più. Le precipitazioni sono state praticamente assenti, pari a 1mm e distribuite nei giorni 8 e 10. La pioggia di questa primavera è stata il 55% in meno della cumulata stagionale e la mancanza di precipitazioni ha reso i suoli molto secchi. Un suolo secco si riscalda molto di più di un suolo umido e ciò determina, per contatto, un ulteriore riscaldamento dell'atmosfera sovrastante. I giorni più caldi sono stati il 23 con una temperatura massima di 35.4 e il 28 con una temperatura massima di 35.5°C che hanno determinato disagio nella popolazione specie di notte per l'alto valore di umidità. La temperatura del mare nel golfo è schizzata da 20.5°C di inizio mese a 26.0°C di fine mese. Giova sottolineare che questo caldo di fine giugno non è anomalo ma rientra nella fisiologia delle avvezioni sahariane. La consultazione dell'archivio storico dell'Osservatorio della Federico II, sito a Napoli centro e funzionante ininterrottamente dal 1872, mostra che, sempre a causa dell'anticiclone africano, le temperature massime del 27 e 28 giugno 1935 raggiunsero valori di 36.4°C e 37.2°C, quelle del 26 e 27 giugno 1947 valori di 35.0°C e 40.2°C, quelle del 20, 23 e 24 giugno 1957 valori di 35.5°C, 35.7°C e 35.8°C.

## **LUGLIO 2021**

Luglio 2021 è stato molto variabile a causa dell'alternanza sul Mediterraneo di masse d'aria bollente ed umida di origine africana e d'aria più mite di origine atlantica. Questo è il bilancio termico dettagliato rispetto alla media secolare del mese: al di sotto di circa un 1°C fino al giorno 5, al di sopra di 2-3°C fino al 9, al di sotto di 2-3°C fino al 19, al di sopra di 2-3°C fino al 31. Tali differenti scenari termici hanno determinato, a Napoli centro, una media delle temperature massime di 30.6°C, in linea con la media secolare, e una media delle temperature minime di 24.3°C, tre gradi più elevata. L'aumento delle temperature minime non è anomalo durante il periodo estivo perché fortemente legato al surriscaldamento delle strade bituminose e dei manufatti che di notte impedisce al suolo di raffreddarsi come nelle aree rurali. Il giorno più caldo è stato il 28 luglio con 36.8°C. Il catalogo storico dell'Osservatorio Meteorologico di San Marcellino a Napoli centro mostra, comunque, valori di temperatura massima del mese di luglio più elevati: il giorno 5 del 1875 con 37.0°C, il 30 del 1901 con 36.9°C, il 3 del 1905 con 37.9°C, il 4 del 1916 con 37.6, il 28 del 1945 con 36.9°C, l'1 del 1946 con 37.0°C, il 6 del 1952 con 37.1°C. La temperatura del mare nel golfo è oscillata fra 24°C e 28.5°C. Le precipitazioni sono state pari a 26 mm, 10 mm in più della cumulata stagionale e concentrata soprattutto nel rovescio temporalesco del giorno 19 quando l'ingresso di aria più fredda atlantica ha determinato sull'intera regione un repentino e forte rimescolamento dell'aria con conseguente brusco calo delle temperature e condizioni favorevoli allo sviluppo di temporali.

## AGOSTO 2021

Nelle prime due decadi, bollenti ed umidi anticicloni di origine africana in successione hanno invaso il Mediterraneo e determinato valori di temperatura e umidità al di sopra delle medie stagionali con notevole disagio soprattutto notturno nella popolazione. Le temperature elevate del suolo hanno spesso portato alla formazione di bolle d'aria calda che nelle zone interne e di pomeriggio si sono trasformate in temporali di calore spesso con grandine e localizzati. Solo nell'ultima decade, la ritirata dell'anticiclone africano su latitudini più basse ha facilitato l'ingresso di masse d'aria fredda settentrionale con pioggia e una netta diminuzione della temperatura. Tale disomogeneità termica trova la sua spiegazione nella circolazione atmosferica di tipo meridionale (cioè da Sud a Nord e da Nord a Sud) che ha relegato l'anticiclone delle Azzorre su latitudini più elevate e poi facilitato l'ingresso sul Mediterraneo dell'anticiclone africano nelle prime due decadi e di aria fredda settentrionale nell'ultima decade. La media delle temperature minime a Napoli centro è stata così di 24.8°C, tre gradi e mezzo in più della media, quella delle temperature massime di 31.2°C, un grado e mezzo in più. L'aumento maggiore delle minime rispetto alle massime è imputabile alla città stessa che, di notte e in estate, intrappola il calore solare e ne impedisce la dispersione. I giorni più caldi sono stati l'11 e il 12 agosto con una temperatura massima di 37.0°C e 37.1°C, rispettivamente. La temperatura del mare nel golfo è aumentata progressivamente fino a metà agosto da 25.6°C a 29.2°C per poi ridiscendere e stabilizzarsi sui 25°C. I mass media hanno ritenuto che le temperature raggiunte in questo agosto fossero da record. Ma non è così. Una semplice verifica del catalogo della Federico II mostra valori di gran lunga più elevati quali il 6 agosto del 1885 con 39.2°C, il 19 agosto del 1946 con 39.0, il 9 agosto del 1956 con 39.1°C e tanti altri. Anche la media delle temperature massime dell'intero mese non è da record: il 1947 con 32.7°C, il 1952 con 32.5°C, il 1943 con 32.4°C, il 1971 con 32.4°C, il 2012 con 32.4° e tanti altri. La pioggia è stata pari a 30 mm, in linea con la cumulata stagionale e concentrata nelle notti del 25 e del 28.

### SETTEMBRE 2021

Alla pari di settembre dei tre anni precedenti, questo settembre è stato un mese dai due volti: nella prime due decadi, la temperatura dell'aria è stata di 2-3°C al di sopra della media stagionale, nella terza decade di 1-2°C al di sotto. A livello mensile, la media delle temperature minime è stata così di 21.9°C, tre gradi in più della media stagionale, mentre quella delle temperature massime è stata di 28.1°C, un grado in più. Questo perché, nelle prime due decadi, una persistente area di alta pressione di origine subtropicale si è impadronita del sud Italia ed ha sempre respinto tutte le perturbazioni provenienti dall'Atlantico e dal nord. Solo a partire dal 20 settembre, la situazione sinottica è cambiata con un campo anticiclonico sul Mediterraneo centro-occidentale, in fase con l'anticiclone russo-

scandinavo, che ha agevolato l'ingresso di masse d'aria settentrionali e una prima diminuzione della temperatura dell'aria specie nel centro-nord dell'Italia. Il giorno più caldo è stato il 6 settembre con 30.2°C. La temperatura del mare nel golfo, vero termometro ambientale, ha raggiunto i 26.0°C nei primi 20 giorni per poi stabilizzarsi sui 23°C. La pioggia è stata pari a 6 mm concentrata solamente nel tardo pomeriggio del 30. È curioso notare che quest'anno l'estate meteorologica, che per convenzione va dal 1° giugno al 31 agosto, ha avuto una durata perfettamente uguale a quella astronomica che va dal solstizio estivo del 20 giugno fino all'equinozio autunnale del 22 settembre.

## **OTTOBRE 2021**

Ottobre 2021 è stato un mese dai due volti dal punto di vista termico: nei primi cinque giorni, la temperatura dell'aria è stata di 3-4°C al di sopra della media stagionale, nella rimanente parte del mese di 2-3°C al di sotto. A livello mensile, la media delle temperature minime è stata così di 15.8, mezzo grado in più della media stagionale, mentre quella delle temperature massime è stata di 21.6°C, un grado in meno. Perturbazioni fredde settentrionali hanno in successione colpito la nostra regione determinando un improvviso calo termico a partire dal 14 e che ha sorpreso i napoletani costringendoli ad un rapido cambio del guardaroba. La temperatura media di ottobre è stata pari a 18.5°C, più alta di appena 0.2°C di quella dell'ottobre 2020 che è stata la più bassa degli ultimi 20 anni. I giorni di pioggia sono stati sette con una cumulata mensile pari a 135 mm (concentrata nei rovesci del 5, 6 e 7), il 10% in più di quanto piove normalmente a ottobre e questo a causa dell'energia termica immagazzinata dalla troposfera ad agosto e settembre. Ancora una volta la natura autonomamente si è riportata su valori termo-pluviometrici normali a dimostrazione che il clima non segue un'equazione e che tutti gli allarmi relativi sono per lo meno discutibili. La ventilazione è stata per l'80% da Nord con raffiche nei giorni 14 e 24 che hanno raggiunto valori di 60 km/h. La temperatura del mare nel golfo è passata dal valore di 24-25°C di inizio mese a quello tipicamente autunnale di 21°C a partire dal giorno 15.

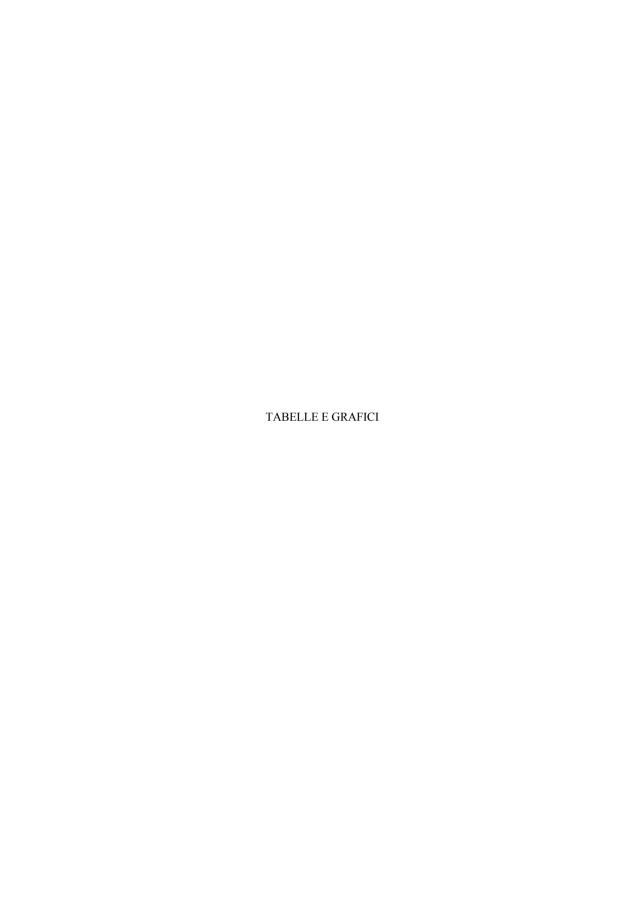
## **NOVEMBRE 2021**

La temperatura dell'aria di novembre è stata molto variabile: più elevata della media stagionale di circa tre gradi nella prima decade, più elevata di due gradi nella seconda decade ed infine più bassa di circa due/tre gradi nella terza decade. Questa disomogeneità ha di fatto determinato una media delle temperature massime di 19.2°C, un grado e mezzo al di sopra della media stagionale, e delle temperature minime di 14.4°C, due gradi e mezzo al di sopra. Il giorno più caldo è stato il 7 con 26.3°C mentre quello più freddo il 30 con 6.2°C. Le precipitazioni, distribuite su 22 giorni, sono state pari a 215 mm, l'80% in più di quanto piove normalmente a novembre. Notevole è stato il rovescio di 45 mm del 25. La

temperatura del mare è passata da 20.5°C degli inizi di novembre a 18°C a fine mese. La notevole dinamicità atmosferica di questo novembre trova la spiegazione nel posizionamento di aree di basse e alte pressioni che hanno attivato, di volta in volta, e per quasi tutto il mese, il canale caldo-umido sciroccale e quello freddo-secco maestrale. Solo nell'ultima settimana, l'arrivo di aria fredda polare direttamente sul Mar Mediterraneo attraverso la porta del Rodano, ha determinato una drastica caduta della temperatura con il cono del Vesuvio ricoperto di neve il 29 e il 30. Raffiche di vento di 80 km/h hanno messo a dura prova la stabilità degli alberi e la navigazione nel golfo dall'1 al 4 e dal 25 al 28.

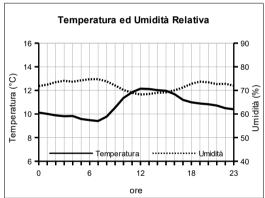
## **DICEMBRE 2021**

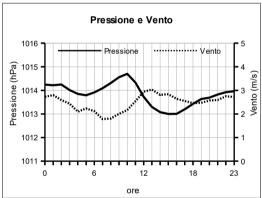
La temperatura dell'aria di dicembre a Napoli è stata molto altalenante per la presenza sul Mediterraneo di perturbazioni atlantiche e polari che si sono alternate ad aree di alta pressione come quella di origine tropicale dell'ultima decade. Le medie mensili sono risultate così di 9.6°C per le temperature minime e di 15.0°C per le massime, entrambe circa un grado in più al di sopra delle rispettive medie. La pioggia, distribuita in 16 giorni, è stata pari a 167 mm, il 40% in più di quella che cade normalmente a dicembre. Il cono del Vesuvio è stato ricoperto di neve il giorno 1 e ininterrottamente dal 6 fino al 14, giorni che sono stati anche i più freddi del mese. Venti di direzione meridionale hanno raggiunto picchi di 70 km/h il giorno 2 e 8. La temperatura del mare è passata da 19°C degli inizi di dicembre a 16°C a fine mese. A chiusura d'anno, risulta utile riportare il bilancio termo-pluviometrico dell'intero 2021. La temperatura media è stata di 18.4°C, più bassa del 2020, 2019 e 2018. La quantità di pioggia è stata di 915 mm, l'8% in più della cumulata annuale, con grossi deficit da marzo fino a settembre ma con un forte recupero da ottobre a dicembre.

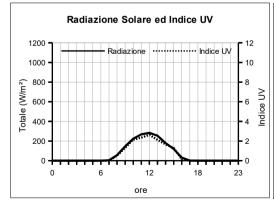


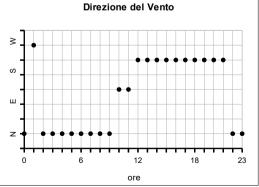
GENNAIO 2021 (medie orarie)

(medie ofane)							
	Temperatura	Umidità	Pressione	Ver	Vento		one Solare
Ore	°C	%	hPa	velocità m/s	direzione	W/m²	Indice UV
0	10.1	71.8	1014.2	2.7	N	0.0	0.0
1	10.0	72.5	1014.2	2.8	W	0.0	0.0
2	9.9	73.5	1014.2	2.6	N	0.0	0.0
3	9.8	74.1	1014.0	2.4	N	0.0	0.0
4	9.8	73.7	1013.8	2.1	N	0.0	0.0
5	9.6	74.3	1013.8	2.2	N	0.0	0.0
6	9.5	74.7	1013.9	2.1	N	0.0	0.0
7	9.4	74.7	1014.1	1.8	N	4.2	0.0
8	9.8	73.8	1014.3	1.8	N	56.0	0.5
9	10.5	72.1	1014.6	2.0	N	145.6	1.3
10	11.4	70.2	1014.7	2.2	SE	224.1	2.1
11	11.8	69.0	1014.3	2.5	SE	268.2	2.3
12	12.1	68.3	1013.7	2.9	SW	284.0	2.6
13	12.1	68.5	1013.3	3.0	SW	253.7	2.1
14	12.0	69.0	1013.1	2.8	SW	179.3	1.7
15	12.0	69.1	1013.0	2.8	SW	119.7	1.3
16	11.7	70.0	1013.0	2.6	SW	31.3	0.1
17	11.2	71.2	1013.2	2.5	SW	0.8	0.0
18	11.0	72.8	1013.4	2.5	SW	0.0	0.0
19	10.9	73.7	1013.6	2.5	SW	0.0	0.0
20	10.8	73.4	1013.7	2.6	SW	0.0	0.0
21	10.7	72.7	1013.8	2.6	SW	0.0	0.0
22	10.5	72.8	1013.9	2.7	N	0.0	0.0
23	10.4	72.0	1014.0	2.7	N	0.0	0.0





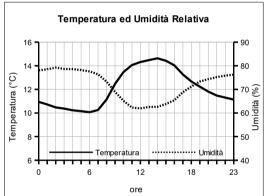


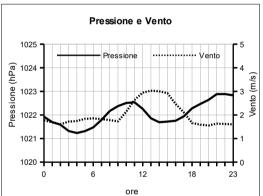


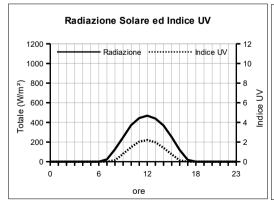
## FEBBRAIO 2021

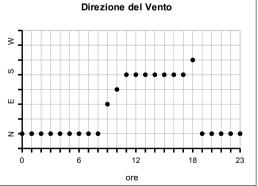
	orari	

	Temperatura	Umidità	Pressione	Ver	nto	Radiazio	ne Solare
Ore	°C	%	hPa	velocità m/s	direzione	W/m²	Indice UV
0	10.9	78.0	1021.9	1.8	N	0.0	0.0
1	10.7	78.5	1021.7	1.7	N	0.0	0.0
2	10.5	79.2	1021.6	1.6	N	0.0	0.0
3	10.4	78.6	1021.3	1.7	N	0.0	0.0
4	10.2	78.6	1021.2	1.7	N	0.0	0.0
5	10.2	78.2	1021.3	1.8	N	0.0	0.0
6	10.1	77.6	1021.5	1.9	N	0.1	0.0
7	10.3	76.4	1021.8	1.8	N	23.9	0.0
8	11.2	73.3	1022.2	1.8	N	126.4	0.1
9	12.5	69.0	1022.4	1.7	E	247.4	0.8
10	13.5	65.1	1022.5	2.1	SE	372.2	1.5
11	14.1	62.3	1022.5	2.6	S	444.3	2.0
12	14.3	61.9	1022.3	2.9	S	468.2	2.2
13	14.5	62.6	1021.9	3.0	S	438.8	2.0
14	14.6	62.6	1021.7	3.0	S	368.1	1.4
15	14.4	63.8	1021.7	2.9	S	250.7	0.8
16	14.0	65.4	1021.8	2.5	S	119.6	0.1
17	13.3	68.8	1021.9	2.1	S	18.7	0.0
18	12.7	71.2	1022.3	1.7	SW	0.0	0.0
19	12.2	73.3	1022.5	1.6	N	0.0	0.0
20	11.8	74.3	1022.6	1.6	N	0.0	0.0
21	11.5	75.2	1022.9	1.6	N	0.0	0.0
22	11.3	75.8	1022.9	1.6	N	0.0	0.0
23	11.1	76.3	1022.8	1.6	N	0.0	0.0



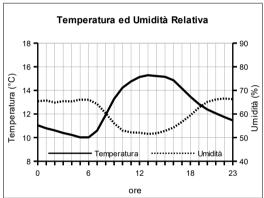


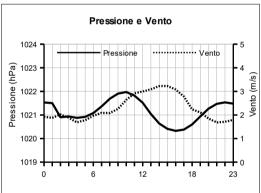


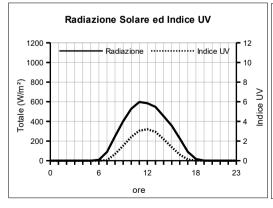


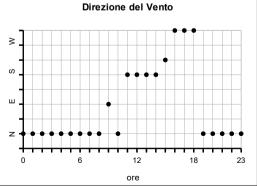
MARZO 2021 (medie orarie)

IMARZO 2021								
	Temperatura	Umidità	Pressione	Ver	nto	Radiazio	one Solare	
Ore	°C	%	hPa	velocità m/s	direzione	W/m²	Indice UV	
0	11.0	65.4	1021.5	1.9 N		0.0	0.0	
1	10.8	65.7	1021.5	1.9	N	0.0	0.0	
2	10.6	64.9	1020.9	2.0	N	0.0	0.0	
3	10.4	65.4	1020.9	1.9	N	0.0	0.0	
4	10.2	65.3	1020.9	1.7	N	0.0	0.0	
5	10.0	66.1	1020.9	1.8	N	0.0	0.0	
6	10.0	66.0	1021.1	2.0	N	8.3	0.0	
7	10.6	64.3	1021.4	2.1	N	89.0	0.1	
8	11.9	60.3	1021.7	2.1	N	247.5	0.7	
9	13.3	56.1	1021.9	2.3	E	401.3	1.5	
10	14.2	53.0	1022.0	2.6	N	527.5	2.4	
11	14.8	52.2	1021.8	2.9	s	597.7	3.1	
12	15.1	52.0	1021.5	3.0	s	584.3	3.2	
13	15.3	51.6	1021.0	3.1	S	547.5	2.9	
14	15.2	51.8	1020.6	3.2	s	452.4	2.2	
15	15.2	52.8	1020.4	3.2	SW	355.7	1.4	
16	14.9	54.2	1020.3	3.1	NW	226.7	0.6	
17	14.2	56.7	1020.4	2.8	NW	90.5	0.1	
18	13.5	59.4	1020.6	2.2	NW	16.9	0.0	
19	12.8	62.7	1020.9	2.1	N	1.1	0.0	
20	12.4	65.1	1021.3	1.8	N	0.0	0.0	
21	12.1	66.1	1021.5	1.7	N	0.0	0.0	
22	11.7	66.6	1021.5	1.7	N	0.0	0.0	
23	11.5	66.3	1021.5	1.8	N	0.0	0.0	



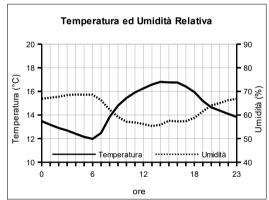


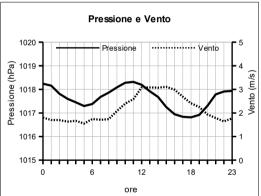


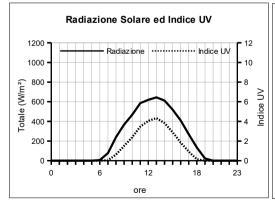


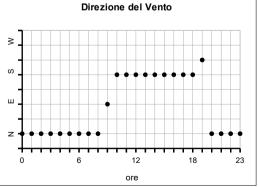
APRILE 2021 (medie orarie)

			<b>.</b> .	.,	Radiazione Solare		
_	Temperatura	Umidità	Pressione	Vento			
Ore	°C	%	hPa	velocità m/s	direzione	W/m²	Indice UV
0	13.5	66.9	1018.2	1.8 N		0.0	0.0
1	13.2	67.3	1018.2	1.7	N	0.0	0.0
2	12.9	67.8	1017.8	1.7	N	0.0	0.0
3	12.7	68.4	1017.6	1.6	N	0.0	0.0
4	12.4	68.7	1017.5	1.7	N	0.0	0.0
5	12.1	68.6	1017.3	1.6	N	0.0	0.0
6	12.0	68.6	1017.4	1.7	N	5.9	0.0
7	12.5	66.3	1017.7	1.7	N	77.0	0.0
8	13.8	62.3	1017.9	1.7	N	239.3	0.6
9	14.8	59.2	1018.1	2.1	E	367.3	1.5
10	15.4	57.2	1018.3	2.4	S	467.2	2.4
11	15.9	56.9	1018.3	2.6	S	585.8	3.5
12	16.3	56.2	1018.2	3.1	S	619.5	4.1
13	16.6	55.3	1017.9	3.1	S	644.0	4.3
14	16.8	55.8	1017.7	3.1	S	610.9	3.8
15	16.8	57.6	1017.2	3.1	S	519.6	2.9
16	16.8	57.3	1016.9	3.0	S	409.5	1.8
17	16.4	57.4	1016.8	2.7	S	268.4	0.9
18	16.0	58.8	1016.8	2.4	S	133.2	0.1
19	15.2	61.6	1016.9	2.3	sw	22.8	0.0
20	14.6	64.1	1017.3	1.9	N	0.1	0.0
21	14.4	65.1	1017.8	1.8	N	0.0	0.0
22	14.1	66.2	1017.9	1.6	N	0.0	0.0
23	13.8	66.9	1017.9	1.8	N	0.0	0.0



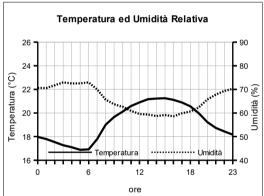


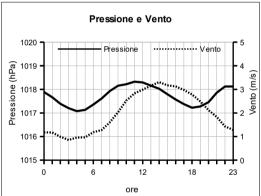


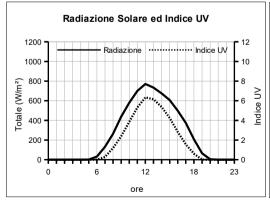


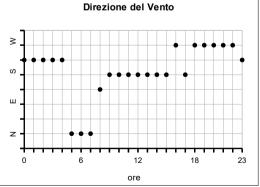
MAGGIO 2021 (medie orarie)

	(medie diarie)										
	Temperatura	Umidità	Pressione	Ver	nto	Radiazio	Radiazione Solare				
Ore	°C	%	hPa	velocità m/s	direzione	W/m²	Indice UV				
0	18.0	70.6	1017.9	1.2	SW	0.0	0.0				
1	17.8	70.6	1017.7	1.2	SW	0.0	0.0				
2	17.5	71.7	1017.4	1.0	SW	0.0	0.0				
3	17.3	73.0	1017.2	0.9	SW	0.0	0.0				
4	17.1	72.5	1017.1	1.0	SW	0.0	0.0				
5	16.9	72.5	1017.1	1.0	N	0.6	0.0				
6	16.9	73.0	1017.4	1.2	N	31.5	0.0				
7	17.8	70.0	1017.6	1.3	N	131.2	0.3				
8	19.0	65.7	1017.9	1.6	SE	262.2	1.2				
9	19.7	63.7	1018.2	2.0	S	436.2	2.4				
10	20.1	62.6	1018.2	2.5	S	578.8	3.8				
11	20.6	60.9	1018.3	2.8	s	700.1	5.3				
12	20.9	59.6	1018.3	3.0	s	770.4	6.3				
13	21.2	59.3	1018.2	3.2	S	733.6	6.1				
14	21.2	58.7	1018.0	3.3	s	674.4	5.4				
15	21.3	59.1	1017.8	3.2	S	606.6	4.2				
16	21.1	58.6	1017.6	3.1	W	498.4	2.8				
17	20.9	59.9	1017.4	3.0	S	373.7	1.5				
18	20.6	60.6	1017.2	2.8	W	206.8	0.6				
19	20.0	62.4	1017.3	2.5	W	65.4	0.0				
20	19.2	65.7	1017.5	2.1	W	4.4	0.0				
21	18.7	67.8	1017.9	1.8	W	0.0	0.0				
22	18.4	69.3	1018.1	1.4	W	0.0	0.0				
23	18.2	70.2	1018.1	1.3	SW	0.0	0.0				



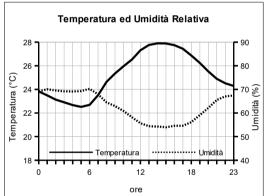


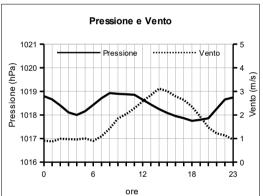


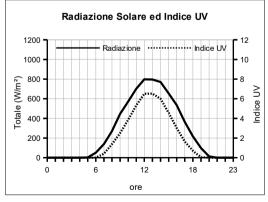


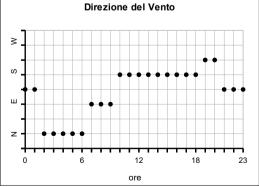
GIUGNO 2021 (medie orarie)

	Temperatura	Umidità	Pressione	Ver	nto	Radiazio	Radiazione Solare		
Ore	°C	%	hPa	velocità m/s direzione		W/m²	Indice UV		
0	23.8	69.2	1018.8	0.9 SE		0.0	0.0		
1	23.5	70.0	1018.7	0.9	SE	0.0	0.0		
2	23.1	69.5	1018.4	1.0	N	0.0	0.0		
3	22.9	69.2	1018.1	1.0	N	0.0	0.0		
4	22.7	69.1	1018.0	1.0	N	0.0	0.0		
5	22.5	69.3	1018.2	1.0	N	2.2	0.0		
6	22.7	70.2	1018.4	0.9	N	51.2	0.0		
7	23.5	67.9	1018.7	1.1	E	139.0	0.4		
8	24.6	64.5	1018.9	1.4	E	270.2	1.4		
9	25.4	62.9	1018.9	1.8	E	445.4	2.5		
10	26.0	60.9	1018.9	2.0	S	571.5	3.9		
11	26.5	58.2	1018.9	2.3	S	702.3	5.3		
12	27.3	55.7	1018.7	2.6	S	797.8	6.5		
13	27.8	54.4	1018.4	2.8	S	795.4	6.5		
14	27.9	54.3	1018.2	3.1	S	770.7	6.0		
15	27.9	54.0	1018.1	3.0	S	654.2	4.6		
16	27.8	54.6	1018.0	2.8	S	535.2	3.0		
17	27.4	54.6	1017.9	2.6	S	364.2	1.6		
18	26.9	56.1	1017.8	2.4	S	216.7	0.7		
19	26.2	59.1	1017.8	1.9	sw	97.7	0.0		
20	25.5	62.1	1017.9	1.5	sw	12.9	0.0		
21	24.9	65.5	1018.3	1.2	SE	0.0	0.0		
22	24.5	67.1	1018.7	1.1	SE	0.0	0.0		
23	24.3	67.4	1018.7	1.0	SE	0.0	0.0		



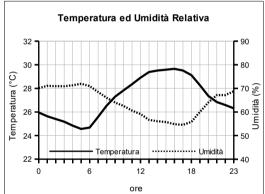


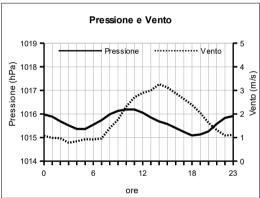


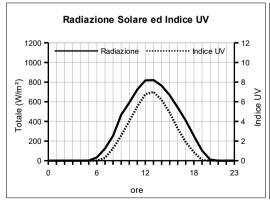


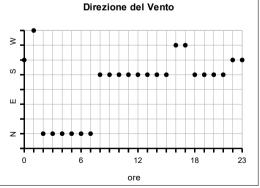
LUGLIO 2021 (medie orarie)

	(medie diane)										
	Temperatura	Umidità	Pressione	Ver	nto	Radiazione Solare					
Ore	°C	%	hPa	velocità m/s	direzione	W/m²	Indice UV				
0	26.0	70.1	1016.0	1.1 SW		0.0	0.0				
1	25.6	71.1	1015.9	1.0	NW	0.0	0.0				
2	25.4	71.0	1015.7	1.0	N	0.0	0.0				
3	25.2	70.9	1015.5	8.0	N	0.0	0.0				
4	24.8	71.3	1015.4	0.8	N	0.0	0.0				
5	24.6	72.0	1015.4	0.9	N	0.6	0.0				
6	24.7	71.0	1015.5	0.9	N	34.1	0.0				
7	25.6	68.5	1015.7	1.0	N	123.3	0.3				
8	26.5	66.0	1016.0	1.4	S	252.0	1.2				
9	27.3	64.0	1016.1	1.8	S	464.4	2.5				
10	27.8	62.6	1016.2	2.3	S	589.5	4.0				
11	28.4	60.6	1016.2	2.7	s	724.3	5.5				
12	28.9	59.2	1016.1	2.9	S	817.5	6.8				
13	29.4	56.6	1015.9	3.0	S	819.8	7.0				
14	29.5	56.1	1015.7	3.3	s	763.6	6.2				
15	29.6	55.7	1015.6	3.1	S	666.2	4.9				
16	29.7	54.9	1015.4	2.9	W	540.8	3.3				
17	29.5	54.6	1015.2	2.6	W	407.5	1.9				
18	29.1	55.8	1015.1	2.4	s	250.8	0.9				
19	28.3	60.0	1015.1	2.0	S	103.1	0.1				
20	27.4	64.0	1015.3	1.6	s	11.1	0.0				
21	26.8	67.2	1015.6	1.3	s	0.0	0.0				
22	26.6	67.2	1015.8	1.1	SW	0.0	0.0				
23	26.3	68.8	1015.9	1.1	SW	0.0	0.0				



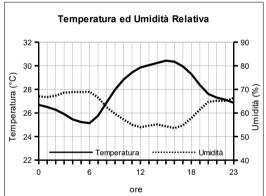


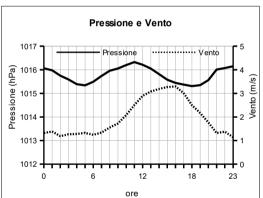


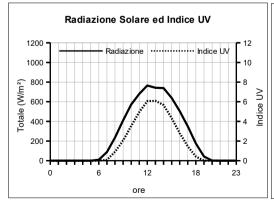


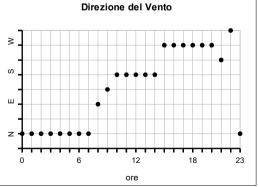
AGOSTO 2021 (medie orarie)

	(medie drane)										
	Temperatura	Umidità	Pressione	ressione Vento			Radiazione Solare				
Ore	°C	%	hPa	velocità m/s	direzione	W/m²	Indice UV				
0	26.7	67.1	1016.1	1.3 N		0.0	0.0				
1	26.5	66.7	1016.0	1.4	N	0.0	0.0				
2	26.3	67.3	1015.7	1.2	N	0.0	0.0				
3	25.9	68.6	1015.6	1.3	N	0.0	0.0				
4	25.5	68.9	1015.4	1.3	N	0.0	0.0				
5	25.2	68.9	1015.3	1.3	N	0.0	0.0				
6	25.1	69.0	1015.5	1.2	N	10.1	0.0				
7	25.8	66.6	1015.7	1.3	N	88.3	0.1				
8	26.9	62.5	1016.0	1.6	E	234.5	0.9				
9	28.0	59.7	1016.1	1.7	SE	409.1	2.0				
10	28.8	57.3	1016.2	2.1	S	570.9	3.5				
11	29.4	55.1	1016.3	2.5	S	679.6	5.0				
12	29.9	53.9	1016.2	2.9	S	765.2	6.1				
13	30.1	54.7	1016.1	3.1	S	741.7	6.1				
14	30.2	55.1	1015.8	3.2	S	739.2	5.7				
15	30.4	54.4	1015.6	3.3	W	638.7	4.3				
16	30.3	53.6	1015.4	3.3	W	504.5	2.8				
17	29.9	54.8	1015.4	3.0	W	349.4	1.4				
18	29.3	57.8	1015.3	2.5	W	174.5	0.4				
19	28.4	61.5	1015.3	2.2	W	42.6	0.0				
20	27.6	64.7	1015.6	1.8	W	1.3	0.0				
21	27.3	65.1	1016.0	1.3	SW	0.0	0.0				
22	27.1	65.1	1016.1	1.4	NW	0.0	0.0				
23	26.9	66.4	1016.1	1.1	N	0.0	0.0				





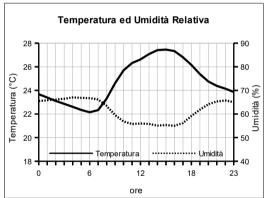


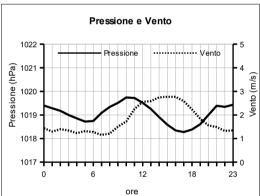


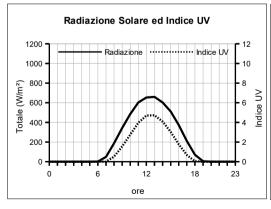
## SETTEMBRE 2021

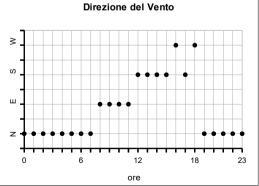
(medie orarie)

	Temperatura	Umidità	Pressione	Vento			one Solare	
Ore	°C	%	hPa	velocità m/s direzione		W/m²	Indice UV	
0	23.7	65.5	1019.4	1.4 N		0.0	0.0	
1	23.4	65.8	1019.3	1.3	N	0.0	0.0	
2	23.1	66.1	1019.2	1.4	N	0.0	0.0	
3	22.9	66.5	1019.0	1.3	N	0.0	0.0	
4	22.6	67.0	1018.9	1.2	N	0.0	0.0	
5	22.3	66.9	1018.7	1.3	N	0.0	0.0	
6	22.1	66.7	1018.7	1.3	N	1.2	0.0	
7	22.3	66.2	1019.1	1.2	N	48.7	0.0	
8	23.3	63.5	1019.3	1.2	E	186.6	0.5	
9	24.6	59.6	1019.5	1.5	E	341.6	1.5	
10	25.7	56.8	1019.7	1.7	E	484.4	2.7	
11	26.3	55.8	1019.7	2.2	E	602.6	4.0	
12	26.6	56.0	1019.5	2.6	s	653.0	4.7	
13	27.1	55.8	1019.3	2.6	S	659.7	4.7	
14	27.4	55.1	1018.9	2.7	S	602.6	4.1	
15	27.5	55.3	1018.6	2.8	S	510.8	3.0	
16	27.3	55.0	1018.3	2.8	W	373.5	1.8	
17	26.8	56.2	1018.3	2.6	S	210.8	0.7	
18	26.2	59.2	1018.4	2.2	W	70.0	0.0	
19	25.4	61.8	1018.6	1.8	N	4.6	0.0	
20	24.8	64.2	1019.0	1.6	N	0.0	0.0	
21	24.4	65.3	1019.4	1.5	N	0.0	0.0	
22	24.2	65.7	1019.3	1.3	N	0.0	0.0	
23	23.9	65.0	1019.4	1.3	N	0.0	0.0	



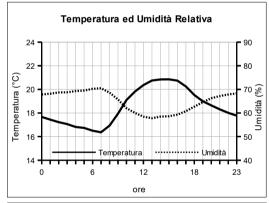


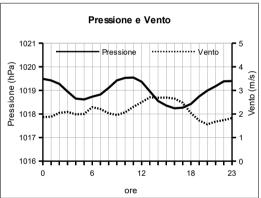


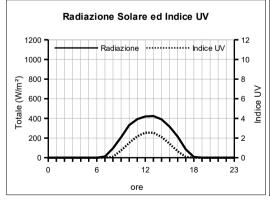


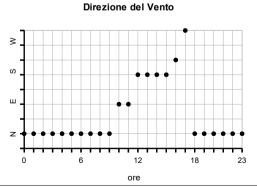
OTTOBRE 2021 (medie orarie)

	(illedie Grafie)									
	Temperatura	Umidità	Pressione	Ver	nto	Radiazio	one Solare			
Ore	°C	%	hPa	velocità m/s	direzione	W/m²	Indice UV			
0	17.7	67.8	1019.5	1.9 N		0.0	0.0			
1	17.4	68.2	1019.4	1.9	N	0.0	0.0			
2	17.2	68.7	1019.3	2.0	N	0.0	0.0			
3	17.1	68.8	1019.0	2.1	N	0.0	0.0			
4	16.8	69.3	1018.7	2.0	N	0.0	0.0			
5	16.7	69.5	1018.6	2.0	N	0.0	0.0			
6	16.5	70.2	1018.7	2.3	N	0.1	0.0			
7	16.4	70.5	1018.8	2.2	N	12.1	0.0			
8	16.9	68.7	1019.1	2.0	N	95.0	0.1			
9	18.0	65.7	1019.4	2.0	N	207.6	0.7			
10	19.1	62.0	1019.5	2.1	E	330.9	1.5			
11	19.8	60.0	1019.5	2.3	E	391.7	2.2			
12	20.4	58.4	1019.4	2.5	S	419.6	2.5			
13	20.8	57.8	1019.0	2.7	S	423.1	2.5			
14	20.8	58.5	1018.6	2.7	S	389.9	2.1			
15	20.9	58.6	1018.4	2.7	S	314.4	1.4			
16	20.7	59.3	1018.2	2.7	SW	215.5	0.7			
17	20.2	60.8	1018.3	2.5	NW	84.0	0.1			
18	19.5	62.7	1018.4	2.0	N	7.8	0.0			
19	19.0	64.6	1018.7	1.7	N	0.0	0.0			
20	18.6	66.3	1019.0	1.6	N	0.0	0.0			
21	18.3	67.2	1019.2	1.7	N	0.0	0.0			
22	18.0	67.9	1019.4	1.7	N	0.0	0.0			
23	17.8	68.3	1019.4	1.8	N	0.0	0.0			





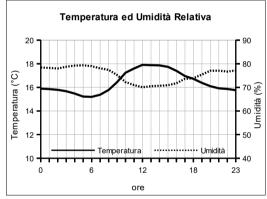


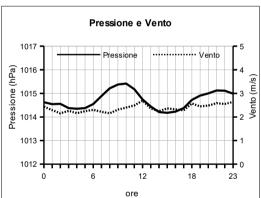


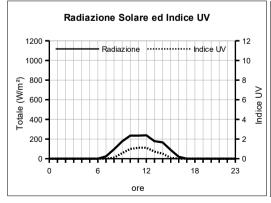
## **NOVEMBRE 2021**

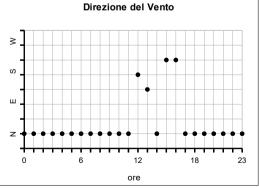
/.	ma	aih	ora	ria)
(1	пe	uie	UI a	ne

	Temperatura	Umidità	Pressione	Ver	nto	Radiazione Solare		
Ore	°C	%	hPa	velocità m/s	direzione	W/m²	Indice UV	
0	15.9	78.4	1014.6	2.4 N		0.0	0.0	
1	15.9	78.2	1014.5	2.3	N	0.0	0.0	
2	15.8	78.0	1014.6	2.2	N	0.0	0.0	
3	15.7	78.8	1014.4	2.3	N	0.0	0.0	
4	15.5	79.2	1014.3	2.2	N	0.0	0.0	
5	15.2	79.4	1014.4	2.2	N	0.0	0.0	
6	15.2	79.0	1014.5	2.3	N	0.1	0.0	
7	15.4	78.1	1014.9	2.2	N	23.3	0.0	
8	15.8	77.4	1015.2	2.2	N	94.9	0.1	
9	16.4	75.3	1015.4	2.3	N	175.9	0.6	
10	17.2	72.2	1015.4	2.4	N	234.7	1.0	
11	17.6	71.0	1015.2	2.5	N	234.3	1.1	
12	17.9	70.0	1014.7	2.7	s	237.3	1.1	
13	17.9	70.5	1014.4	2.4	SE	178.4	0.7	
14	17.9	70.7	1014.2	2.2	N	166.5	0.5	
15	17.7	70.9	1014.2	2.4	SW	89.1	0.1	
16	17.4	71.8	1014.2	2.3	SW	19.2	0.0	
17	17.0	73.6	1014.4	2.3	N	0.1	0.0	
18	16.7	73.9	1014.7	2.6	N	0.0	0.0	
19	16.4	75.5	1014.9	2.4	N	0.0	0.0	
20	16.1	77.1	1015.0	2.5	N	0.0	0.0	
21	15.9	77.1	1015.1	2.6	N	0.0	0.0	
22	15.9	76.7	1015.1	2.5	N	0.0	0.0	
23	15.8	77.2	1015.0	2.6	N	0.0	0.0	



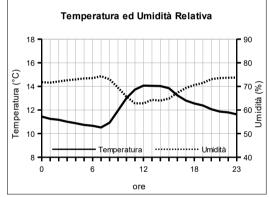


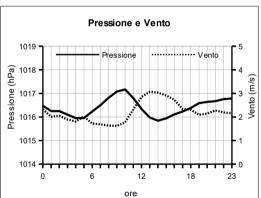


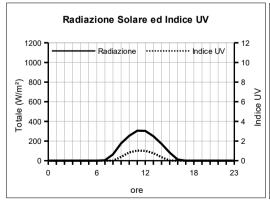


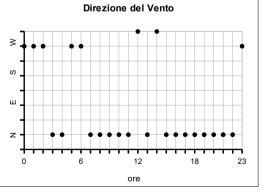
## DICEMBRE 2021 (medie orarie)

							(illedie orarie)
	Temperatura	Umidità	Pressione	Ver	nto	Radiazio	one Solare
Ore	°C	%	hPa	velocità m/s	direzione	W/m²	Indice UV
0	11.4	71.8	1016.5	2.3 W		0.0	0.0
1	11.2	71.6	1016.2	2.0	W	0.0	0.0
2	11.2	72.1	1016.2	2.0	W	0.0	0.0
3	11.0	72.6	1016.1	1.9	N	0.0	0.0
4	10.9	72.9	1015.9	1.8	N	0.0	0.0
5	10.7	73.4	1016.0	2.0	W	0.0	0.0
6	10.7	73.5	1016.2	1.7	W	0.0	0.0
7	10.5	74.3	1016.5	1.7	N	4.6	0.0
8	10.9	73.0	1016.8	1.6	N	63.8	0.0
9	12.0	69.4	1017.1	1.6	N	176.1	0.4
10	13.0	65.6	1017.2	1.8	N	253.2	8.0
11	13.7	62.8	1016.8	2.3	N	304.7	1.0
12	14.1	62.8	1016.3	2.8	NW	303.4	1.0
13	14.0	64.3	1016.0	3.1	N	248.1	8.0
14	14.0	64.0	1015.8	3.0	NW	171.1	0.4
15	13.9	64.9	1015.9	2.9	N	82.2	0.0
16	13.2	67.3	1016.1	2.7	N	12.4	0.0
17	12.8	69.3	1016.2	2.3	N	0.0	0.0
18	12.6	70.6	1016.4	2.3	N	0.0	0.0
19	12.4	71.4	1016.6	2.1	N	0.0	0.0
20	12.1	73.1	1016.6	2.1	N	0.0	0.0
21	11.9	73.5	1016.7	2.3	N	0.0	0.0
22	11.8	73.7	1016.8	2.2	N	0.0	0.0
23	11.6	73.8	1016.8	2.2	W	0.0	0.0

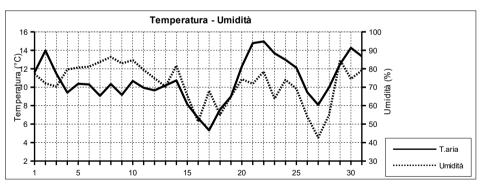


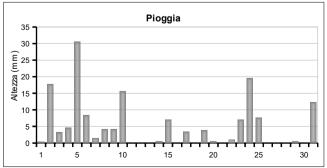






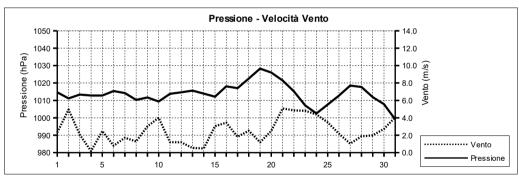
GENNA	IO 2021								(n	nedie gio	rnaliere
	Temperatura	Umidità	Pressione	١	/ento	Rad.	Solare	Pioggia		Indice U\	/
Data	°C	%	hPa	m/s	direzione	W/m²	h:min	mm	medio	max	(ore)
01/01/21	11.6	77.2	1014.7	2.3	SE	182.5	9:10	0.4	4.9	6.5	(14:40
02/01/21	14.0	72.1	1011.1	5.0	S	221.6	8:20	17.8	4.3	6.1	(11:40
03/01/21	11.5	70.4	1013.3	2.0	SW	107.6	9:00	3.2	4.1	6.8	(12:10
04/01/21	9.4	79.6	1012.8	0.2	NW	178.5	9:00	4.6	4.5	5.8	(10:20
05/01/21	10.4	80.6	1012.8	2.5	S	45.9	8:20	30.6	3.4	5.9	(10:10
06/01/21	10.3	81.1	1015.4	0.8	NW	73.0	9:10	8.4	3.3	4.4	(12:20
07/01/21	9.1	83.8	1014.2	1.7	NW	96.7	9:00	1.4	3.8	4.6	(11:50
08/01/21	10.3	86.3	1010.3	1.3	NW	114.6	9:20	4.2	4.1	4.8	(11:50
09/01/21	9.2	82.9	1011.7	3.0	NW	30.7	9:30	4.2	2.0	3.8	(11:20
10/01/21	10.7	84.6	1009.3	4.0	NW	104.4	8:40	15.6	3.8	6.6	(14:00
11/01/21	9.9	79.4	1013.8	1.2	NW	187.8	9:30	0.0	4.0	4.8	(11:20
12/01/21	9.7	74.9	1014.6	1.2	NW	173.9	9:40	0.0	4.0	4.8	(11:30
13/01/21	10.2	70.3	1015.6	0.5	NW	237.5	9:40	0.0	4.4	4.9	(11:50
14/01/21	10.7	81.7	1013.9	0.5	NW	83.6	9:20	0.6	3.7	4.5	(12:10
15/01/21	8.1	65.5	1012.1	3.0	NE	47.8	9:20	7.0	0.7	1.1	(10:20
16/01/21	6.7	51.3	1018.1	3.4	NE	293.2	9:40	0.0	1.4	1.8	(12:00
17/01/21	5.3	68.1	1017.0	1.8	N	50.4	9:30	3.4	0.8	1.0	(11:00
18/01/21	7.6	55.1	1022.6	2.5	NE	290.5	9:50	0.0	1.3	1.6	(11:40
19/01/21	9.0	65.0	1028.3	1.2		293.2	9:50	3.8	1.3	1.8	(11:50
20/01/21	12.3	74.3	1026.0	2.5	SE	144.9	9:40	0.6	0.9	2.0	(12:10
21/01/21	14.8	71.9	1021.5	5.1	S	165.0	9:40	0.0	0.9	1.5	(13:30
22/01/21	15.0	78.5	1015.2	4.9	S	117.3	9:30	1.0	0.9	1.8	(13:00
23/01/21	13.7	63.8	1007.1	4.8	SW	198.1	9:30	7.0	1.3	2.0	(12:20
24/01/21	13.0	74.0	1002.5	4.4	SW	36.6	9:10	19.6	0.4	0.6	(15:10
25/01/21	12.1	69.2	1007.6	3.5	SW	193.2	9:50	7.6	1.2	2.1	(12:30
26/01/21	9.5	54.0	1012.7	2.2	N	310.5	10:00	0.0	1.4	1.9	(12:00
27/01/21	8.1	42.7	1018.5	1.0	NW	275.8	10:10	0.0	1.4	2.2	(12:10
28/01/21	10.0	55.2	1017.7	1.9		304.4	10:00	0.0	1.5	2.0	(11:40
29/01/21	12.5	84.7	1011.9	2.0	NW	47.6	9:40	0.6	0.2	0.8	(13:10
30/01/21	14.3	74.5	1007.8	2.7		276.8	10:10	0.0	1.5	2.3	(12:00
31/01/21	13.4	79.1	999.1	4.1	SW	186.0	9:40	12.4	1.2	2.4	(11:50

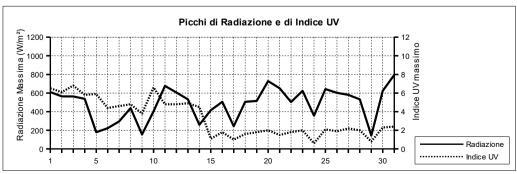




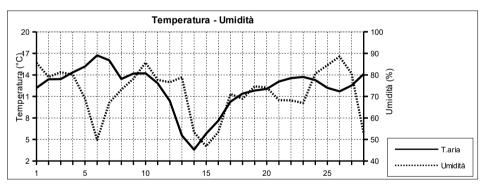


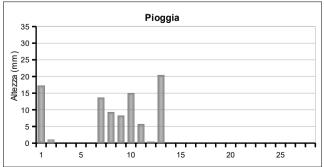
GENNA	IO 20	21													(estremi g	iornalier
		Tempera	tura (°C	<b>(</b> )		Umidi	tà (%)			Pression	ne (hPa)		Vent	o (m/s)	Radiazior	ie (W/m²)
Data	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	max	(ore)	max	(ore)
01/01/21	8.4	(1:00)	14.7	(23:00)	59.0	(23:40)	87.0	(3:20)	1012.8	(23:30)	1016.2	(2:20)	13.9	(23:50)	610.0	(13:30
02/01/21	11.7	(9:00)	15.4	(11:20)	62.0	(15:40)	87.0	(9:10)	1009.5	(7:00)	1012.7	(0:20)	17.9	(7:00)	564.0	(12:30
03/01/21	9.3	(11:00)	13.1	(0:50)	60.0	(17:20)	86.0	(11:10)	1012.3	(5:50)	1014.4	(9:50)	15.6	(13:00)	563.0	(12:40
04/01/21	7.4	(7:40)	12.8	(14:10)	61.0	(15:40)	88.0	(7:50)	1011.6	(5:00)	1014.0	(21:00)	5.8	(17:30)	538.0	(13:40
05/01/21	7.2	(4:40)	13.3	(19:40)	66.0	(12:10)	93.0	(7:10)	1010.7	(14:20)	1014.1	(0:40)	17.9	(14:40)	179.0	(10:50
06/01/21	7.7	(21:20)	12.4	(5:40)	68.0	(5:30)	88.0	(19:40)	1013.2	(0:30)	1017.0	(23:00)	10.7	(0:10)	223.0	(12:20
07/01/21	7.3	(1:00)	11.2	(11:30)	75.0	(12:00)	89.0	(17:00)	1009.4	(23:40)	1017.1	(2:40)	8.0	(18:50)	295.0	(9:20
08/01/21	8.4	(22:20)	13.0	(10:40)	80.0	(12:30)	91.0	(18:00)	1008.2	(3:20)	1013.3	(23:50)	5.8	(0:00)	439.0	(10:00
09/01/21	8.3	(1:10)	10.0	(21:40)	78.0	(2:50)	90.0	(13:30)	1009.7	(14:00)	1013.2	(0:00)	8.5	(16:40)	155.0	(11:10
10/01/21	9.2	(0:00)	12.4	(12:40)	80.0	(22:50)	91.0	(10:40)	1005.9	(16:30)	1011.7	(9:20)	11.2	(2:10)	404.0	(12:00
11/01/21	8.3	(5:30)	12.3	(11:50)	73.0	(13:30)	85.0	(6:20)	1010.5	(0:00)	1015.6	(22:20)	4.9	(2:50)	677.0	(11:50
12/01/21	7.9	(5:00)	12.1	(14:20)	63.0	(15:30)	84.0	(3:10)	1013.6	(14:00)	1015.5	(23:30)	7.2	(23:10)	606.0	(11:30
13/01/21	7.7	(23:50)	13.0	(13:40)	55.0	(14:10)	78.0	(7:50)	1014.3	(14:20)	1018.2	(23:20)	8.5	(1:20)	533.0	(12:0
14/01/21	6.7	(3:50)	13.7	(16:10)	70.0	(23:50)	89.0	(13:20)	1010.8	(17:00)	1018.0	(0:00)	5.8	(23:50)	260.0	(12:1
15/01/21	5.4	(16:30)	11.1	(0:00)	55.0	(5:20)	79.0	(14:50)	1010.3	(12:30)	1014.6	(23:20)	11.2	(10:20)	415.0	(10:2
16/01/21	4.8	(21:20)	9.3	(12:30)	39.0	(12:40)	60.0	(2:20)	1014.6	(0:00)	1021.8	(23:20)	13.9	(11:50)	506.0	(12:2
17/01/21	3.6	(5:50)	7.1	(12:10)	54.0	(0:30)	88.0	(16:40)	1012.6	(16:20)	1021.8	(0:10)	11.2	(17:20)	244.0	(11:0
18/01/21	5.5	(7:10)	10.9	(15:20)	38.0	(15:10)	69.0	(4:30)	1015.9	(0:20)	1027.7	(23:10)	12.1	(10:20)	506.0	(12:1
19/01/21	4.7	(2:40)	13.3	(14:10)	52.0	(10:20)	88.0	(23:00)	1027.4	(0:50)	1029.6	(10:10)	5.8	(15:00)	515.0	(13:10
20/01/21	9.1	(7:30)	14.2	(12:20)	59.0	(10:50)	85.0	(3:50)	1023.2	(23:50)	1027.9	(0:00)	13.0	(23:50)	728.0	(12:10
21/01/21	13.7	(0:20)	15.8	(10:40)	63.0	(15:00)	79.0	(22:50)	1020.2	(23:50)	1023.1	(0:00)	13.9	(2:40)	652.0	(13:30
22/01/21	14.4	(6:20)	15.8	(13:10)	68.0	(23:40)	86.0	(11:50)	1008.8	(23:40)	1020.1	(0:00)	17.9	(21:40)	504.0	(13:00
23/01/21	10.3	(17:40)	15.5	(0:00)	48.0	(11:20)	79.0	(3:40)	1005.9	(16:40)	1008.9	(0:00)	20.1	(3:50)	624.0	(12:20
24/01/21	11.2	(23:20)	14.2	(16:30)	56.0	(23:50)	92.0	(12:30)	996.8	(14:50)	1008.1	(0:00)	21.5	(14:30)	357.0	(15:30
25/01/21	8.4	(3:30)	15.1	(12:50)	50.0	(6:00)	85.0	(21:40)	1005.4	(0:00)	1009.7	(6:10)	14.8	(0:50)	642.0	(13:40
26/01/21	6.6	(23:30)	11.8	(12:40)	36.0	(15:40)	77.0	(6:50)	1006.8	(0:20)	1019.2	(23:30)	10.7	(15:00)	603.0	(12:40
27/01/21	3.7	(5:50)	11.5	(13:00)	21.0	(13:30)	61.0	(5:50)	1017.0	(20:40)	1020.2	(10:10)	4.5	(2:10)	580.0	(14:00
28/01/21	6.0	(7:30)	12.9	(14:50)	36.0	(0:50)	87.0	(22:20)	1015.5	(23:30)	1019.8	(10:40)	7.2	(19:30)	533.0	(12:4
29/01/21	9.6	(5:30)	15.6	(19:30)	78.0	(19:40)	92.0	(12:50)	1006.8	(22:30)	1015.3	(0:10)	12.1	(22:10)	144.0	(10:0
30/01/21	11.2	(7:20)	16.6	(13:10)	63.0	(11:40)	83.0	(7:20)	1004.0	(23:40)	1010.1	(11:00)	14.3	(23:10)	624.0	(12:5
31/01/21	10.8	(23:50)	15.1	(12:00)	65.0	(12:10)	92.0	(3:30)	997.1	(6:20)	1003.8	(0:00)	18.8	(3:30)	795.0	(11:5





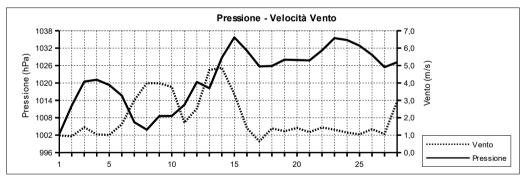
FEBBR.	AIO 2021								(n	nedie gio	rnaliere
	Temperatura	Umidità	Pressione	١	Vento	Rad. S	Solare	Pioggia		Indice U\	/
Data	°C	%	hPa	m/s	direzione	W/m²	h:min	mm	medio	max	(ore)
01/02/21	12.2	85.6	1002.4	1.0	SE	214.0	9:50	17.2	1.5	2.5	(12:10)
02/02/21	13.4	79.0	1012.2	0.9	N	307.6	10:20	1.0	1.5	2.4	(12:10)
03/02/21	13.4	81.3	1020.5	1.4	SW	296.4	10:10	0.0	1.8	2.9	(12:10)
04/02/21	14.4	80.0	1021.1	1.0	SE	283.0	10:10	0.0	1.8	2.8	(11:50)
05/02/21	15.2	69.1	1019.3	1.0	N	318.9	10:20	0.0	1.8	2.9	(12:10)
06/02/21	16.7	49.8	1015.6	1.6	NW	309.3	10:30	0.0	1.7	2.8	(12:00)
07/02/21	16.0	67.0	1006.4	3.0	S	69.5	9:40	13.6	0.6	1.2	(10:20)
08/02/21	13.4	73.1	1003.8	4.0	SW	236.1	10:20	9.2	1.3	2.7	(12:40)
09/02/21	14.2	78.2	1008.6	4.0	SW	190.1	9:50	8.2	1.4	2.7	(11:50)
10/02/21	14.2	85.7	1008.6	3.8	S	39.2	10:00	15.0	0.5	1.0	(12:50)
11/02/21	12.8	77.7	1012.5	1.7	NW	331.8	10:30	5.6	1.8	2.6	(12:10)
12/02/21	10.4	76.6	1020.3	2.5	NW	97.8	10:30	0.4	0.9	2.1	(10:40)
13/02/21	5.6	78.9	1018.2	4.7	NE	34.9	10:20	20.4	0.0	0.0	
14/02/21	3.6	53.3	1028.7	4.9	NE	363.9	10:50	0.0	1.7	2.5	(11:50)
15/02/21	5.8	46.8	1035.7	3.4	NE	332.3	10:50	0.0	1.6	2.7	(12:30)
16/02/21	7.6	53.5	1031.1	1.4	NW	346.7	10:50	0.0	1.9	2.7	(12:00)
17/02/21	10.3	71.1	1025.7	0.6	NW	77.3	10:10	0.0	1.0	0.8	(11:30)
18/02/21	11.4	68.9	1025.9	1.4	N	356.6	11:00	0.0	1.8	2.8	(11:30)
19/02/21	11.8	74.7	1028.0	1.2		331.1	11:00	0.0	1.5	2.8	(12:10)
20/02/21	12.0	74.1	1027.9	1.4	N	365.5	11:00	0.0	1.9	2.8	(12:00)
21/02/21	13.1	68.2	1027.8	1.2		362.4	11:10	0.0	2.1	3.2	(12:10)
22/02/21	13.5	68.2	1031.2	1.4		358.7	11:10	0.0	2.0	3.1	(11:40)
23/02/21	13.7	66.9	1035.5	1.3		371.8	11:10	0.0	2.2	3.5	(12:00)
24/02/21	13.3	80.5	1034.8	1.1		357.2	11:10	0.0	2.0	3.3	(12:10)
25/02/21	12.2	84.5	1032.9	1.0	NE	319.1	11:00	0.0	1.9	3.1	(12:10)
26/02/21	11.7	88.5	1029.7	1.3	NE	297.0	11:10	0.0	1.8	3.0	(12:10)
27/02/21	12.5	80.6	1025.4	1.1	NE	162.4	11:00	0.0	1.3	2.1	(14:00)
28/02/21	14.1	52.6	1027.1	2.9	NE	361.4	11:30	0.0	2.1	3.3	(12:20)

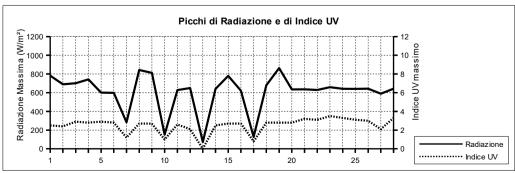




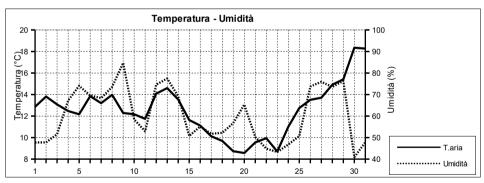


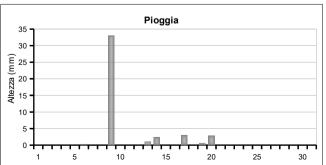
FEBBR.	AIO 2	021													(estremi g	iornalieri)
		Tempera	tura (°C	<b>C)</b>		Umidi	tà (%)			Pression	ne (hPa)		Vento	o (m/s)	Radiazion	ie (W/m²)
Data	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	max	(ore)	max	(ore)
01/02/21	9.8	(0:50)	15.5	(12:21)	72.0	(12:30)	92.0	(1:10)	1000.1	(0:00)	1006.0	(23:10)	6.3	(11:50)	782.0	(11:50)
02/02/21	10.8	(6:20)	17.3	(14:40)	60.0	(13:00)	92.0	(0:50)	1005.7	(0:10)	1018.1	(23:10)	4.0	(11:50)	689.0	(12:30)
03/02/21	10.3	(7:00)	16.1	(15:40)	73.0	(10:30)	90.0	(7:10)	1018.3	(0:00)	1021.7	(21:20)	6.3	(12:40)	701.0	(12:10)
04/02/21	12.3	(23:00)	16.9	(14:10)	70.0	(13:00)	87.0	(22:50)	1020.2	(17:00)	1022.5	(10:10)	5.8	(0:20)	742.0	(11:50)
05/02/21	11.2	(6:20)	20.8	(11:40)	44.0	(12:10)	89.0	(4:20)	1018.2	(23:20)	1020.5	(0:00)	5.8	(14:20)	601.0	(12:10)
06/02/21	12.6	(2:20)	20.8	(12:00)	35.0	(11:00)	70.0	(0:50)	1012.4	(23:50)	1018.4	(0:10)	6.3	(12:40)	598.0	(12:00)
07/02/21	13.1	(21:50)	18.8	(9:30)	40.0	(1:50)	94.0	(18:50)	1001.5	(23:50)	1012.3	(0:00)	13.9	(21:30)	283.0	(10:30)
08/02/21	12.3	(4:00)	14.9	(14:40)	57.0	(15:20)	92.0	(3:00)	999.5	(5:00)	1008.4	(22:10)	16.5	(0:40)	842.0	(12:20)
09/02/21	12.9	(4:30)	15.4	(10:50)	65.0	(14:50)	90.0	(3:50)	1005.1	(4:00)	1013.2	(21:50)	17.0	(4:30)	812.0	(12:00)
10/02/21	11.7	(20:30)	15.3	(11:30)	79.0	(8:40)	90.0	(13:20)	1003.9	(22:40)	1013.0	(0:10)	15.6	(19:50)	151.0	(14:50)
11/02/21	9.7	(6:40)	16.2	(14:30)	58.0	(13:50)	91.0	(3:20)	1005.7	(0:00)	1019.0	(23:50)	8.5	(10:50)	628.0	(13:10)
12/02/21	8.6	(23:30)	12.3	(11:10)	63.0	(11:40)	86.0	(16:20)	1018.8	(23:50)	1021.3	(10:50)	6.7	(15:20)	649.0	(10:40)
13/02/21	3.4	(23:20)	8.5	(0:00)	60.0	(23:20)	89.0	(2:20)	1016.0	(14:00)	1023.3	(23:40)	15.2	(13:20)	72.0	(15:20)
14/02/21	1.4	(5:50)	6.3	(13:50)	39.0	(9:40)	77.0	(20:20)	1023.2	(0:00)	1033.6	(23:40)	16.1	(12:30)	640.0	(12:40)
15/02/21	3.8	(2:10)	8.6	(15:20)	31.0	(14:30)	58.0	(22:20)	1033.6	(0:00)	1037.5	(12:10)	14.8	(9:40)	779.0	(12:10)
16/02/21	3.1	(5:00)	11.1	(14:40)	29.0	(11:40)	69.0	(23:40)	1027.5	(23:50)	1035.7	(0:00)	8.5	(14:30)	621.0	(12:20)
17/02/21	8.3	(3:30)	11.6	(13:10)	62.0	(11:40)	80.0	(21:10)	1024.5	(16:00)	1027.5	(0:10)	5.8	(14:10)	127.0	(14:30)
18/02/21	7.7	(1:40)	16.3	(11:50)	48.0	(11:50)	83.0	(1:40)	1025.1	(3:50)	1027.2	(23:20)	5.8	(14:30)	679.0	(12:30)
19/02/21	8.7	(5:00)	15.0	(15:20)	62.0	(10:30)	83.0	(6:40)	1026.9	(1:30)	1029.3	(11:30)	5.8	(12:30)	863.0	(12:40)
20/02/21	9.1	(6:00)	16.7	(14:30)	57.0	(14:30)	85.0	(6:10)	1026.9	(17:20)	1029.1	(9:30)	6.3	(12:50)	635.0	(11:30)
21/02/21	8.4	(5:50)	18.3	(14:20)	45.0	(14:10)	85.0	(5:40)	1026.8	(4:40)	1029.5	(23:40)	6.3	(15:40)	636.0	(12:20)
22/02/21	9.6	(7:00)	17.1	(13:00)	54.0	(11:30)	84.0	(23:30)	1029.4	(0:00)	1034.0	(23:40)	5.8	(12:20)	629.0	(11:50)
23/02/21	10.2	(5:50)	17.8	(14:10)	39.0	(11:50)	86.0	(0:10)	1034.0	(0:00)	1036.5	(20:40)	5.4	(6:20)	659.0	(12:00)
24/02/21	10.4	(5:50)	17.1	(13:30)	67.0	(9:10)	91.0	(21:20)	1033.2	(16:10)	1036.4	(0:40)	6.3	(14:40)	642.0	(12:10)
25/02/21	8.6	(4:00)	17.1	(15:10)	63.0	(16:10)	96.0	(5:30)	1031.4	(16:10)	1034.1	(0:20)	5.8	(12:40)	640.0	(12:30)
26/02/21	8.9	(4:00)	14.9	(14:30)	78.0	(15:30)	96.0	(6:20)	1027.2	(23:00)	1032.1	(0:00)	6.7	(15:00)	643.0	(12:00)
27/02/21	11.1	(7:20)	15.0	(15:40)	70.0	(13:40)	87.0	(0:00)	1023.8	(16:50)	1027.1	(0:00)	4.5	(18:10)	589.0	(14:00)
28/02/21	10.9	(2:20)	19.1	(14:10)	33.0	(13:40)	85.0	(0:10)	1025.4	(3:20)	1029.2	(22:20)	9.4	(9:50)	643.0	(12:20)





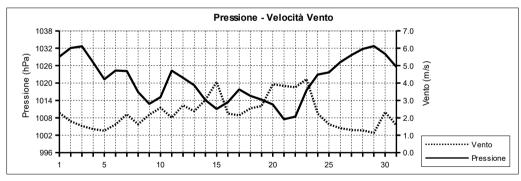
MARZO	2021								(n	nedie gi	ornaliere
	Temperatura	Umidità	Pressione	١	/ento	Rad.	Solare	Pioggia		Indice U'	/
Data	°C	%	hPa	m/s	direzione	W/m²	h:min	mm	medio	max	(ore)
01/03/21	12.9	47.7	1029.1	2.3	NW	388.5	11:30	0.0	2.2	3.6	(12:00)
02/03/21	13.8	47.7	1032.1	1.8	N	389.9	11:30	0.0	2.1	3.5	(12:00)
03/03/21	13.1	51.6	1032.7	1.5	NW	402.2	11:30	0.0	2.3	3.6	(12:10)
04/03/21	12.5	67.2	1027.1	1.4		405.1	11:30	0.0	2.3	3.8	(12:30
05/03/21	12.2	74.1	1021.3	1.3	SE	173.2	11:10	0.0	1.3	3.0	(10:50
06/03/21	13.8	69.5	1024.3	1.6	NE	316.6	11:30	0.2	1.9	3.3	(11:50
07/03/21	13.2	68.4	1024.1	2.2	SW	298.3	11:30	0.0	1.9	3.6	(12:10
08/03/21	14.0	73.5	1016.9	1.6		214.0	11:30	0.0	1.6	3.3	(11:20
09/03/21	12.3	84.7	1012.8	2.2		26.9	9:40	33.0	0.2	1.1	(12:30
10/03/21	12.2	58.4	1015.1	2.6	NE	361.4	11:40	0.0	2.3	3.7	(12:50
11/03/21	11.7	52.9	1024.3	2.0	SW	416.6	11:50	0.0	2.5	4.1	(12:40
12/03/21	14.1	74.6	1021.8	2.7	S	286.6	11:30	0.0	2.2	4.6	(12:30
13/03/21	14.6	77.4	1019.2	2.4	S	292.1	11:30	1.0	1.9	4.5	(12:30
14/03/21	13.5	69.2	1014.1	3.0	SW	230.0	11:50	2.4	1.5	4.3	(12:50
15/03/21	11.6	50.7	1011.0	4.1	NW	445.4	12:00	0.0	2.2	3.6	(12:00
16/03/21	11.1	55.2	1013.4	2.2	N	278.0	12:00	0.0	1.6	3.4	(11:00
17/03/21	10.1	51.8	1017.8	2.1	NE	381.7	12:00	3.0	2.0	3.7	(11:40
18/03/21	9.7	52.2	1015.6	2.5	NE	247.5	11:50	0.0	1.5	2.7	(13:50
19/03/21	8.7	56.8	1014.3	2.7	NE	193.4	12:00	0.6	1.3	2.1	(13:00
20/03/21	8.6	65.3	1012.6	3.9	NE	327.8	12:00	2.8	2.1	4.0	(11:50
21/03/21	9.6	50.3	1007.5	3.8	NE	413.9	12:10	0.0	2.2	4.0	(12:50
22/03/21	9.9	44.9	1008.4	3.8	NE	446.6	12:20	0.0	2.3	3.8	(12:10
23/03/21	8.7	43.3	1017.5	4.2	N	446.9	12:20	0.0	2.5	4.1	(11:50
24/03/21	11.0	46.8	1022.9	2.2	NW	338.1	12:20	0.0	2.0	4.5	(11:50
25/03/21	12.7	50.7	1023.7	1.6	NW	457.1	12:30	0.0	2.9	4.9	(12:40
26/03/21	13.5	73.7	1027.2	1.4	SW	437.2	12:40	0.0	2.8	4.6	(12:00
27/03/21	13.7	75.9	1029.7	1.3	SE	314.1	12:30	0.0	2.2	4.1	(12:00
28/03/21	14.9	73.5	1031.8	1.3	SE	444.7	12:40	0.0	2.8	4.5	(13:00
29/03/21	15.4	76.3	1032.8	1.1		437.8	12:40	0.0	2.7	4.6	(13:10
30/03/21	18.3	40.9	1030.1	2.3	N	455.3	12:40	0.0	3.1	5.1	(13:00
31/03/21	18.3	47.8	1025.5	1.6	NE	415.0	12:40	0.0	2.7	5.1	(13:00

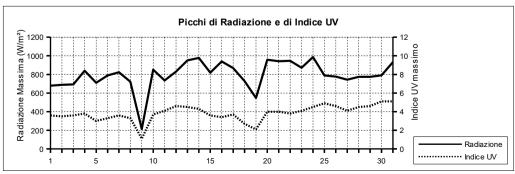




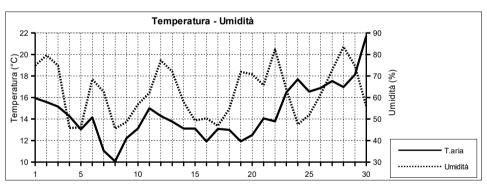


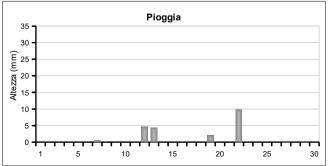
MARZO	2021														(estremi g	iornalieri)
		Tempera	tura (°C	C)		Umidi	tà (%)			Pression	ne (hPa)		Vento	o (m/s)	Radiazion	ie (W/m²)
Data	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	max	(ore)	max	(ore)
01/03/21	9.4	(6:30)	17.2	(12:20)	32.0	(12:10)	60.0	(22:10)	1028.0	(16:00)	1030.5	(22:20)	5.8	(0:00)	679.0	(12:10)
02/03/21	10.1	(5:00)	19.1	(13:40)	35.0	(12:40)	61.0	(19:40)	1030.3	(0:00)	1033.5	(21:10)	7.2	(7:30)	689.0	(12:40)
03/03/21	9.1	(6:20)	17.0	(13:30)	32.0	(10:10)	65.0	(21:20)	1031.0	(23:50)	1034.0	(10:50)	6.7	(15:20)	693.0	(12:10)
04/03/21	9.6	(5:20)	15.6	(14:10)	55.0	(15:10)	81.0	(6:40)	1023.1	(23:40)	1031.0	(0:30)	7.2	(14:00)	840.0	(12:40)
05/03/21	9.7	(4:00)	13.9	(14:30)	61.0	(9:40)	84.0	(22:30)	1019.9	(15:30)	1023.1	(0:50)	8.0	(16:30)	710.0	(11:10)
06/03/21	11.6	(5:50)	18.1	(15:40)	56.0	(11:30)	83.0	(1:10)	1022.0	(2:40)	1026.7	(23:50)	8.0	(16:30)	789.0	(12:00)
07/03/21	10.3	(4:50)	16.3	(11:20)	57.0	(11:00)	80.0	(20:30)	1020.6	(23:50)	1026.7	(0:00)	6.7	(2:40)	824.0	(11:20)
08/03/21	11.9	(7:10)	17.5	(11:20)	55.0	(11:20)	81.0	(6:50)	1015.1	(16:00)	1020.6	(0:00)	6.3	(17:20)	722.0	(11:20)
09/03/21	10.1	(14:10)	14.3	(10:30)	74.0	(0:00)	94.0	(17:20)	1010.6	(17:20)	1015.3	(0:00)	14.3	(11:40)	213.0	(12:30)
10/03/21	9.3	(4:00)	16.3	(15:10)	38.0	(15:30)	91.0	(0:00)	1011.4	(0:30)	1021.0	(23:30)	8.0	(15:50)	851.0	(13:10)
11/03/21	7.8	(5:10)	14.9	(12:40)	38.0	(12:40)	71.0	(22:50)	1021.2	(0:00)	1026.3	(12:10)	8.0	(13:50)	735.0	(12:10)
12/03/21	12.5	(0:30)	16.2	(14:20)	69.0	(0:00)	82.0	(21:40)	1019.5	(21:30)	1024.7	(0:00)	8.0	(11:50)	830.0	(13:20)
13/03/21	13.0	(23:00)	17.4	(14:50)	61.0	(14:20)	88.0	(3:50)	1017.5	(4:30)	1020.6	(12:00)	7.2	(0:40)	951.0	(13:40)
14/03/21	11.2	(23:50)	15.5	(13:00)	52.0	(23:40)	79.0	(15:20)	1009.4	(23:10)	1019.2	(0:00)	13.0	(20:20)	977.0	(13:20)
15/03/21	7.7	(5:40)	14.5	(14:00)	31.0	(10:00)	67.0	(23:00)	1009.1	(0:00)	1012.8	(9:40)	15.2	(16:00)	819.0	(12:00)
16/03/21	8.2	(6:10)	16.4	(10:30)	28.0	(10:40)	74.0	(5:10)	1010.9	(2:40)	1017.6	(23:50)	11.2	(16:20)	940.0	(11:00)
17/03/21	6.8	(4:50)	14.3	(13:30)	28.0	(11:40)	76.0	(23:00)	1016.4	(14:20)	1019.0	(21:50)	7.6	(15:00)	868.0	(14:00)
18/03/21	7.4	(0:00)	13.4	(16:10)	36.0	(16:10)	72.0	(0:00)	1013.7	(16:40)	1018.1	(0:00)	8.9	(11:30)	728.0	(14:00)
19/03/21	6.1	(5:50)	11.4	(13:00)	40.0	(13:10)	76.0	(23:50)	1013.8	(5:20)	1015.2	(0:00)	8.9	(22:10)	548.0	(10:00)
20/03/21	5.7	(4:20)	12.8	(13:20)	48.0	(14:00)	84.0	(1:20)	1011.2	(16:10)	1014.2	(0:30)	10.7	(13:50)	958.0	(10:30)
21/03/21	7.3	(22:40)	12.8	(12:50)	41.0	(11:20)	63.0	(0:00)	1004.8	(17:00)	1011.7	(0:00)	13.0	(13:40)	942.0	(13:00)
22/03/21	6.8	(2:40)	13.9	(13:00)	34.0	(12:30)	54.0	(5:30)	1004.8	(3:10)	1014.0	(22:50)	13.0	(10:40)	946.0	(13:40)
23/03/21	6.0	(6:20)	11.4	(16:10)	32.0	(15:10)	57.0	(6:30)	1013.4	(3:40)	1022.4	(21:30)	14.8	(11:50)	872.0	(11:30)
24/03/21	7.3	(4:40)	14.7	(11:50)	33.0	(15:40)	64.0	(22:20)	1021.9	(16:20)	1024.1	(9:00)	9.4	(0:40)	986.0	(11:50)
25/03/21	8.7	(6:30)	16.9	(13:10)	30.0	(13:20)	74.0	(23:50)	1022.6	(4:00)	1025.4	(23:40)	8.9	(15:20)	789.0	(12:00)
26/03/21	9.9	(6:10)	17.8	(14:20)	51.0	(14:00)	84.0	(6:00)	1024.9	(3:00)	1029.5	(23:00)	7.6	(15:40)	777.0	(12:20)
27/03/21	12.1	(23:50)	15.9	(14:30)	66.0	(16:10)	83.0	(0:10)	1028.6	(16:50)	1030.9	(22:50)	6.3	(12:20)	744.0	(12:00)
28/03/21	10.3	(6:50)	21.3	(16:10)	47.0	(16:10)	88.0	(7:00)	1030.6	(4:10)	1033.3	(23:10)	5.8	(14:20)	775.0	(13:00)
29/03/21	11.6	(5:30)	20.9	(15:50)	58.0	(15:50)	88.0	(1:30)	1031.3	(18:10)	1033.9	(10:50)	5.8	(12:20)	775.0	(13:20)
30/03/21	13.8	(5:50)	23.5	(16:10)	28.0	(16:10)	62.0	(0:50)	1027.8	(17:30)	1032.4	(1:20)	11.2	(15:10)	791.0	(13:10)
31/03/21	14.1	(5:10)	22.9	(14:50)	34.0	(18:30)	78.0	(20:50)	1022.9	(18:10)	1028.3	(0:10)	6.7	(14:00)	933.0	(14:40)





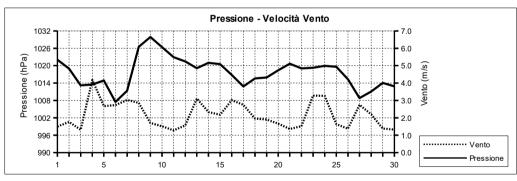
APRILE	2021								(n	nedie gi	rnaliere
	Temperatura	Umidità	Pressione	,	Vento	Rad.	Solare	Pioggia		Indice U	/
Data	°C	%	hPa	m/s	direzione	W/m²	h:min	mm	medio	max	(ore)
01/04/21	15.9	74.8	1022.1	1.5	S	447.5	12:50	0.0	3.0	4.9	(12:50
02/04/21	15.6	79.6	1019.0	1.8	S	466.5	12:40	0.0	3.0	5.0	(12:30
03/04/21	15.2	74.8	1013.2	1.3	SE	221.8	12:50	0.0	1.5	3.4	(11:50
04/04/21	14.3	45.8	1013.5	4.2	NE	283.6	12:50	0.0	1.8	4.4	(14:40
05/04/21	13.0	46.1	1014.9	2.7	NW	478.4	13:00	0.0	2.9	5.0	(12:50
06/04/21	14.2	68.5	1007.5	2.7	SW	285.6	12:50	0.0	2.0	5.3	(13:10
07/04/21	11.0	62.6	1011.3	3.0	NE	309.0	12:40	0.6	2.9	5.8	(12:40
08/04/21	10.1	45.6	1026.5	2.9	N	491.1	13:10	0.0	2.9	5.0	(13:10
09/04/21	12.2	48.6	1029.9	1.7		500.3	13:10	0.0	3.2	5.7	(13:00
10/04/21	13.1	56.8	1026.4	1.5		471.4	13:10	0.0	3.1	5.5	(13:10
11/04/21	15.0	62.1	1022.9	1.3		385.8	13:10	0.0	2.7	5.1	(12:40
12/04/21	14.3	77.2	1021.5	1.6		208.3	12:40	4.6	1.6	4.0	(13:30
13/04/21	13.8	72.1	1019.1	3.1	SW	320.9	13:10	4.4	2.1	6.0	(13:40
14/04/21	13.1	57.9	1021.0	2.3	NE	423.6	13:30	0.0	2.8	5.4	(12:20
15/04/21	13.1	49.3	1020.5	2.2		490.1	13:20	0.0	3.1	5.5	(13:00
16/04/21	11.9	50.3	1016.8	3.0	NE	121.4	13:20	0.0	1.0	1.1	(11:00
17/04/21	13.1	46.8	1012.9	2.8	NE	262.9	13:10	0.0	1.8	4.8	(12:30
18/04/21	13.0	54.7	1015.6	2.0	SW	323.1	13:20	0.0	2.0	4.7	(12:10
19/04/21	11.9	71.9	1015.9	1.9	NW	333.6	13:10	2.0	2.4	4.8	(13:30
20/04/21	12.5	70.8	1018.4	1.7		383.2	13:40	0.0	2.3	5.1	(13:10
21/04/21	14.1	65.7	1020.7	1.4	S	445.1	13:30	0.0	3.0	5.6	(13:20
22/04/21	13.8	82.3	1019.1	1.5	NW	138.4	13:10	9.8	1.4	3.0	(13:20
23/04/21	16.5	63.8	1019.3	3.3	NE	409.9	13:30	0.0	3.3	7.2	(13:50
24/04/21	17.7	47.5	1019.9	3.3	NE	510.7	13:40	0.0	3.5	6.3	(12:50
25/04/21	16.5	51.9	1019.6	1.6		516.9	13:50	0.0	3.9	6.8	(12:40
26/04/21	16.9	61.4	1015.3	1.4		387.7	13:40	0.0	3.1	7.3	(13:20
27/04/21	17.5	72.6	1008.8	2.8	S	350.9	13:30	0.2	3.0	7.1	(13:40
28/04/21	17.0	83.6	1011.1	2.2	S	488.4	13:50	0.0	3.8	6.8	(13:20
29/04/21	18.1	74.8	1014.0	1.4		276.1	14:00	0.2	2.2	6.7	(14:00
30/04/21	21.7	55.7	1012.9	1.3		473.7	13:50	0.0	3.9	6.9	(13:00
30/04/21	21.7	33.7	1012.9	1.3		4/3./	13.50	0.0	3.9	0.9	(

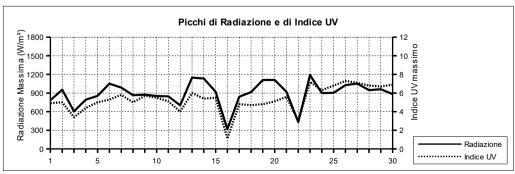




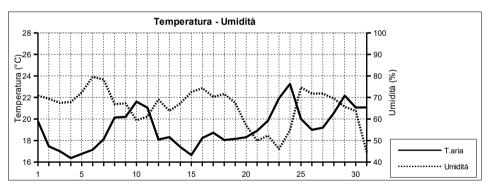


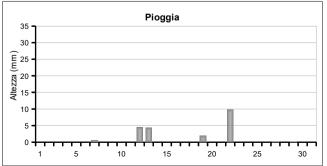
		Tempera	tura (°C	;)		Umidi	tà (%)			Pression	ne (hPa)		Vento	(m/s)	Radiazion	e (W/m²)
Data	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	max	(ore)	max	(ore)
01/04/21	13.1	(6:50)	18.4	(13:40)	64.0	(2:40)	88.0	(22:30)	1020.1	(17:50)	1023.9	(0:00)	7.2	(14:50)	784.0	(13:20)
02/04/21	13.8	(5:50)	17.9	(14:50)	68.0	(13:00)	87.0	(0:00)	1016.8	(19:30)	1021.2	(0:10)	7.6	(15:40)	953.0	(12:30)
03/04/21	12.8	(6:30)	17.8	(12:30)	50.0	(13:20)	87.0	(3:40)	1011.1	(18:10)	1016.9	(0:00)	6.3	(14:50)	606.0	(11:50)
04/04/21	11.1	(23:30)	17.6	(16:00)	29.0	(17:10)	67.0	(0:00)	1011.5	(4:50)	1016.9	(22:50)	12.1	(11:10)	793.0	(15:20)
05/04/21	9.3	(5:10)	16.5	(15:20)	32.0	(13:20)	68.0	(23:40)	1012.4	(23:40)	1017.1	(0:40)	8.5	(0:00)	854.0	(12:40)
06/04/21	11.6	(3:20)	16.8	(13:10)	57.0	(11:20)	79.0	(16:50)	1004.1	(17:20)	1012.3	(0:00)	11.6	(13:20)	1051.0	(14:50)
07/04/21	6.3	(23:30)	15.6	(15:10)	44.0	(15:10)	80.0	(6:40)	1005.8	(5:00)	1021.4	(23:50)	13.9	(21:50)	988.0	(13:20)
08/04/21	5.9	(4:40)	14.2	(13:40)	27.0	(13:50)	60.0	(0:00)	1021.3	(0:00)	1029.9	(22:00)	8.9	(11:20)	865.0	(13:10)
09/04/21	7.7	(6:40)	15.8	(14:30)	34.0	(10:50)	62.0	(4:50)	1028.5	(19:30)	1031.6	(10:50)	6.7	(12:00)	874.0	(13:10)
10/04/21	9.3	(5:00)	16.1	(14:40)	40.0	(14:30)	67.0	(22:00)	1024.1	(19:00)	1028.7	(0:00)	7.6	(15:20)	851.0	(13:10)
11/04/21	11.8	(6:00)	17.7	(14:20)	38.0	(10:40)	74.0	(19:50)	1021.7	(19:00)	1024.4	(0:10)	5.8	(13:30)	846.0	(13:20)
12/04/21	11.7	(6:30)	17.2	(9:20)	60.0	(8:50)	90.0	(16:50)	1019.3	(23:50)	1023.0	(0:00)	9.4	(23:30)	701.0	(10:30)
13/04/21	11.8	(11:00)	15.6	(17:10)	58.0	(18:10)	89.0	(1:30)	1017.8	(4:00)	1020.5	(23:50)	10.7	(1:00)	1148.0	(12:10)
14/04/21	10.3	(5:30)	16.6	(15:10)	43.0	(11:30)	82.0	(3:10)	1020.0	(3:00)	1022.2	(23:50)	8.9	(9:20)	1134.0	(13:30)
15/04/21	9.2	(6:10)	16.9	(14:00)	37.0	(9:40)	58.0	(21:10)	1018.9	(18:30)	1022.1	(0:00)	7.2	(12:30)	921.0	(12:40)
16/04/21	10.4	(5:20)	13.0	(17:30)	39.0	(13:20)	58.0	(0:00)	1014.5	(23:00)	1019.8	(0:00)	9.4	(11:10)	318.0	(8:20)
17/04/21	11.1	(6:10)	16.2	(15:00)	35.0	(12:20)	55.0	(2:50)	1011.8	(6:20)	1015.0	(23:50)	8.9	(4:00)	840.0	(12:30)
18/04/21	10.4	(6:40)	15.4	(13:40)	39.0	(8:50)	74.0	(23:10)	1014.3	(3:10)	1017.1	(21:30)	7.6	(12:20)	916.0	(12:10)
19/04/21	9.7	(6:30)	15.2	(14:20)	56.0	(16:40)	85.0	(6:50)	1014.7	(3:50)	1017.5	(22:10)	8.5	(15:20)	1109.0	(11:30)
20/04/21	9.4	(5:00)	15.8	(16:30)	55.0	(17:40)	80.0	(5:10)	1017.2	(3:30)	1020.8	(23:40)	8.5	(13:10)	1111.0	(12:10)
21/04/21	10.6	(6:40)	17.0	(14:40)	44.0	(18:10)	80.0	(4:20)	1019.1	(18:40)	1022.2	(10:10)	6.7	(12:30)	921.0	(13:20)
22/04/21	11.3	(6:50)	15.8	(18:10)	62.0	(1:20)	91.0	(10:00)	1018.1	(16:50)	1019.9	(0:40)	6.3	(15:20)	434.0	(14:50)
23/04/21	13.8	(2:40)	20.1	(12:50)	49.0	(12:40)	84.0	(1:50)	1018.3	(2:50)	1020.7	(22:10)	12.5	(15:30)	1188.0	(12:20)
24/04/21	14.1	(6:00)	22.1	(15:00)	30.0	(15:50)	63.0	(23:20)	1018.9	(17:30)	1021.2	(22:30)	12.1	(11:50)	900.0	(13:10)
25/04/21	12.4	(6:30)	20.3	(17:50)	31.0	(18:00)	79.0	(23:30)	1018.5	(19:30)	1021.0	(0:00)	7.2	(12:00)	904.0	(13:10)
26/04/21	12.5	(6:20)	21.6	(16:20)	35.0	(16:20)	82.0	(2:40)	1010.6	(19:20)	1019.3	(0:00)	6.3	(10:30)	1027.0	(13:20)
27/04/21	15.7	(23:00)	20.2	(11:10)	51.0	(1:30)	93.0	(22:10)	1008.0	(5:20)	1010.6	(0:00)	10.3	(11:50)	1053.0	(13:40)
28/04/21	15.6	(4:00)	19.3	(14:00)	73.0	(10:50)	92.0	(3:10)	1009.2	(4:50)	1013.9	(23:20)	8.9	(16:10)	947.0	(13:50)
29/04/21	14.9	(6:00)	22.1	(17:00)	50.0	(17:00)	90.0	(0:00)	1012.8	(18:30)	1016.4	(10:00)	6.7	(10:50)	962.0	(14:00)
30/04/21	17.1	(4:30)	27.0	(16:10)	31.0	(16:10)	75.0	(4:30)	1010.9	(19:10)	1014.1	(1:00)	6.3	(13:50)	882.0	(12:50)





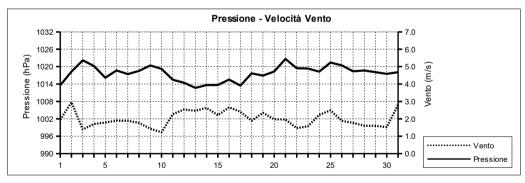
MAGGI	O 2021								(n	nedie gi	ornaliere
	Temperatura	Umidità	Pressione	١	/ento	Rad.	Solare	Pioggia		Indice U	/
Data	°C	%	hPa	m/s	direzione	W/m²	h:min	mm	medio	max	(ore)
01/05/21	19.8	70.8	1013.6	1.9	SW	88.7	13:40	3.4	1.0	3.5	(13:50)
02/05/21	17.4	69.4	1018.3	3.0	SW	411.3	14:10	0.0	3.6	7.9	(12:40)
03/05/21	17.0	67.5	1022.2	1.4	SW	318.3	14:00	0.0	2.5	4.5	(13:10)
04/05/21	16.4	67.8	1020.2	1.7	-	346.3	14:10	0.6	3.4	7.2	(12:50)
05/05/21	16.8	72.3	1016.2	1.8		433.3	14:00	0.0	3.6	7.1	(13:50)
06/05/21	17.1	79.6	1018.7	1.9	S	393.7	14:20	0.0	3.3	7.6	(13:10)
07/05/21	18.1	78.3	1017.5	1.9	S	467.2	14:10	0.0	3.8	7.3	(13:30)
08/05/21	20.1	66.9	1018.5	1.8		485.7	14:20	0.0	3.8	6.8	(13:00)
09/05/21	20.2	67.2	1020.4	1.4	S	493.4	14:20	0.0	4.1	7.5	(12:50)
10/05/21	21.6	59.3	1019.2	1.2		510.7	14:20	0.0	4.3	7.9	(12:50)
11/05/21	21.0	61.1	1015.5	2.3	NW	403.2	14:10	0.0	3.8	8.0	(13:00)
12/05/21	18.1	69.1	1014.5	2.5	SW	410.3	14:20	2.4	3.7	8.2	(13:20)
13/05/21	18.3	63.7	1012.7	2.5	SW	360.8	14:20	0.0	3.0	7.6	(13:10)
14/05/21	17.4	67.3	1013.6	2.6	SW	426.0	14:10	13.6	3.3	7.3	(13:10)
15/05/21	16.6	72.5	1013.7	2.2	NW	500.0	14:20	3.4	4.1	8.3	(12:50)
16/05/21	18.2	74.3	1015.5	2.7	S	404.8	14:20	0.0	4.0	9.1	(13:00)
17/05/21	18.7	70.3	1013.5	2.4	SW	354.3	14:50	0.0	3.7	9.4	(12:40)
18/05/21	18.0	71.6	1017.7	1.9	SW	383.4	14:40	0.0	3.4	9.0	(12:50)
19/05/21	18.1	67.5	1016.9	2.3	SW	366.7	14:40	0.0	3.3	8.5	(12:10)
20/05/21	18.3	57.0	1018.3	2.0	NW	435.9	14:40	2.0	3.4	7.4	(13:00)
21/05/21	18.9	49.9	1022.7	2.0		516.6	14:50	0.0	4.2	8.5	(12:40)
22/05/21	19.8	52.3	1019.5	1.5	S	502.5	14:40	0.0	4.5	9.0	(12:40)
23/05/21	21.9	46.1	1019.4	1.6	NW	381.9	14:40	0.0	3.4	8.9	(12:50)
24/05/21	23.3	54.8	1018.3	2.2		487.1	14:50	0.0	4.6	8.7	(13:20)
25/05/21	20.0	74.7	1021.4	2.5	SW	476.7	14:50	0.0	4.2	7.9	(13:20)
26/05/21	19.0	71.8	1020.5	1.9	S	505.3	15:00	0.0	4.2	7.7	(12:50)
27/05/21	19.2	71.8	1018.4	1.8	SW	435.8	15:00	0.0	4.2	7.1	(13:10)
28/05/21	20.6	69.5	1018.7	1.6		492.2	14:50	0.0	4.0	7.5	(13:10)
29/05/21	22.2	65.7	1018.1	1.6	SE	482.3	14:50	0.0	3.9	7.1	(12:50)
30/05/21	21.1	63.8	1017.5	1.5	SE	247.9	14:50	0.0	2.4	7.1	(13:30)
31/05/21	21.1	44.5	1018.1	2.8	N	446.2	14:50	0.0	3.4	7.4	(12:50)

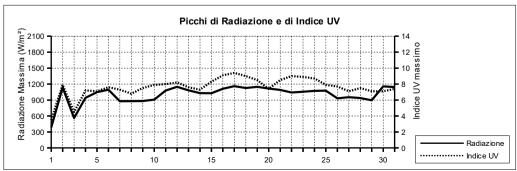




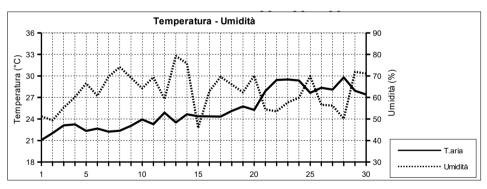


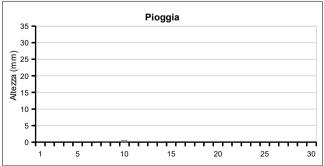
MAGGIO	O 202	:1													(estremi gi	iornalieri)
		Tempera	tura (°C	;)		Umidi	tà (%)			Pression	ne (hPa)		Vento	o (m/s)	Radiazion	e (W/m²)
Data	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	max	(ore)	max	(ore)
01/05/21	17.9	(23:50)	21.8	(12:40)	57.0	(4:50)	85.0	(16:30)	1011.0	(5:10)	1015.4	(14:00)	12.1	(17:50)	385.0	(13:50)
02/05/21	15.9	(23:50)	19.2	(14:10)	55.0	(15:20)	89.0	(1:40)	1015.1	(0:10)	1021.2	(23:50)	11.2	(6:00)	1137.0	(11:20)
03/05/21	14.7	(5:00)	20.2	(14:00)	49.0	(12:40)	82.0	(6:20)	1021.0	(3:40)	1023.5	(12:00)	7.2	(17:40)	563.0	(13:10)
04/05/21	13.7	(6:50)	19.3	(15:20)	48.0	(18:00)	81.0	(22:30)	1017.3	(23:50)	1023.1	(1:00)	7.6	(14:10)	942.0	(12:50)
05/05/21	14.4	(0:00)	20.1	(15:20)	63.0	(15:20)	81.0	(23:10)	1015.0	(5:50)	1018.0	(23:20)	9.8	(12:30)	1048.0	(14:20)
06/05/21	15.1	(5:50)	19.2	(15:20)	67.0	(14:40)	87.0	(23:10)	1016.9	(5:00)	1019.9	(12:10)	8.5	(15:30)	1095.0	(12:20)
07/05/21	15.3	(6:30)	20.6	(18:20)	67.0	(18:20)	90.0	(3:50)	1016.0	(19:00)	1018.9	(0:00)	8.5	(13:00)	877.0	(13:00)
08/05/21	16.2	(6:30)	24.1	(16:40)	52.0	(10:30)	85.0	(1:10)	1017.0	(4:20)	1021.0	(23:50)	7.6	(13:30)	879.0	(13:00)
09/05/21	17.1	(6:00)	23.8	(15:40)	48.0	(15:10)	83.0	(3:50)	1019.4	(19:00)	1021.2	(10:40)	7.2	(16:20)	882.0	(13:00)
10/05/21	17.5	(5:50)	25.6	(12:40)	39.0	(12:30)	78.0	(3:20)	1017.2	(20:00)	1020.5	(3:40)	6.3	(14:00)	907.0	(13:00)
11/05/21	18.3	(5:30)	24.7	(13:30)	43.0	(9:00)	78.0	(20:50)	1013.7	(17:40)	1017.8	(0:10)	13.4	(16:40)	1078.0	(13:10)
12/05/21	16.8	(7:30)	20.1	(12:50)	56.0	(13:50)	82.0	(6:20)	1013.3	(6:10)	1015.3	(22:10)	9.8	(11:30)	1148.0	(14:10)
13/05/21	16.8	(2:40)	20.1	(13:10)	48.0	(12:20)	79.0	(6:50)	1011.5	(7:40)	1014.8	(0:00)	11.2	(16:20)	1083.0	(13:10)
14/05/21	14.4	(23:10)	19.3	(12:40)	53.0	(2:20)	89.0	(22:50)	1011.0	(21:10)	1015.9	(12:10)	10.7	(21:20)	1030.0	(15:10)
15/05/21	13.4	(6:10)	19.8	(14:20)	57.0	(15:00)	92.0	(1:30)	1009.7	(2:10)	1016.5	(22:20)	8.5	(13:40)	1027.0	(12:20)
16/05/21	16.4	(4:40)	20.3	(16:10)	67.0	(0:00)	80.0	(4:10)	1014.0	(23:00)	1016.9	(12:40)	9.4	(16:30)	1113.0	(12:40)
17/05/21	16.0	(5:20)	21.7	(14:50)	50.0	(18:10)	81.0	(11:20)	1011.6	(4:50)	1015.5	(23:40)	10.3	(7:50)	1160.0	(14:10)
18/05/21	16.4	(6:10)	21.1	(16:50)	44.0	(17:10)	80.0	(6:10)	1015.4	(2:40)	1019.0	(11:40)	7.2	(14:20)	1127.0	(12:50)
19/05/21	16.1	(5:50)	20.6	(16:00)	49.0	(16:40)	77.0	(14:20)	1015.0	(18:40)	1018.6	(0:00)	10.3	(18:30)	1148.0	(13:50)
20/05/21	14.9	(6:10)	21.7	(15:50)	36.0	(12:40)	80.0	(2:20)	1015.3	(2:50)	1022.8	(23:20)	9.4	(19:00)	1116.0	(13:50)
21/05/21	15.2	(5:50)	22.7	(12:30)	30.0	(14:00)	80.0	(23:50)	1021.0	(18:40)	1023.9	(10:00)	8.5	(14:10)	1090.0	(12:40)
22/05/21	15.4	(5:40)	23.5	(14:00)	21.0	(19:50)	81.0	(0:30)	1017.9	(19:20)	1021.4	(0:00)	8.0	(16:10)	1042.0	(13:00)
23/05/21	17.9	(5:40)	25.4	(18:50)	31.0	(8:00)	55.0	(10:10)	1017.8	(3:50)	1020.7	(12:20)	6.3	(13:10)	1056.0	(12:50)
24/05/21	18.7	(6:00)	29.4	(11:50)	30.0	(11:50)	89.0	(23:00)	1016.9	(16:40)	1019.8	(0:00)	8.9	(15:10)	1072.0	(13:40)
25/05/21	18.1	(23:50)	22.6	(13:10)	62.0	(17:20)	90.0	(1:00)	1019.7	(0:00)	1022.6	(23:00)	8.5	(13:40)	1076.0	(13:50)
26/05/21	16.8	(5:40)	21.3	(17:10)	61.0	(11:50)	78.0	(5:10)	1018.5	(19:50)	1022.5	(0:10)	8.9	(15:10)	932.0	(13:00)
27/05/21	16.9	(5:30)	21.8	(14:50)	60.0	(19:00)	80.0	(6:10)	1017.1	(19:10)	1019.5	(11:30)	8.0	(15:00)	954.0	(11:10)
28/05/21	16.9	(4:40)	24.2	(15:20)	51.0	(16:50)	81.0	(5:00)	1017.4	(17:30)	1020.0	(10:40)	8.5	(16:30)	937.0	(13:20)
29/05/21	19.3	(6:20)	24.9	(18:30)	49.0	(22:10)	81.0	(4:30)	1016.8	(18:30)	1019.3	(0:00)	7.2	(16:30)	895.0	(12:50)
30/05/21	19.6	(5:50)	24.1	(15:20)	40.0	(23:50)	78.0	(7:10)	1016.8	(18:40)	1019.0	(23:50)	8.0	(20:50)	1157.0	(13:30)
31/05/21	17.8	(4:40)	24.4	(14:50)	33.0	(10:40)	71.0	(22:50)	1017.0	(18:20)	1018.9	(0:00)	8.9	(19:00)	1144.0	(12:50)





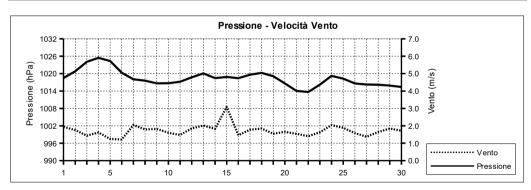
GIUGN	O 2021								(n	nedie gio	ornaliere)
	Temperatura	Umidità	Pressione	,	Vento	Rad.	Solare	Pioggia		Indice U\	/
Data	°C	%	hPa	m/s	direzione	W/m²	h:min	mm	medio	max	(ore)
01/06/21	21.1	51.2	1018.5	1.9	NW	471.9	15:00	0.0	3.7	7.2	(13:00)
02/06/21	22.0	49.4	1020.8	1.8	N	479.6	15:20	0.0	3.9	7.3	(13:30)
03/06/21	23.1	55.3	1024.1	1.4		496.5	15:00	0.0	3.9	7.2	(13:20)
04/06/21	23.2	60.2	1025.4	1.6	SE	493.0	15:00	0.0	4.2	7.7	(13:00)
05/06/21	22.3	66.5	1024.4	1.2	S	222.8	14:50	0.0	2.4	9.8	(12:40)
06/06/21	22.7	60.8	1020.3	1.2	SE	280.3	15:10	0.0	3.0	7.7	(11:50)
07/06/21	22.2	69.6	1018.0	2.1		431.4	15:00	0.0	4.0	8.2	(12:20)
08/06/21	22.4	74.1	1017.6	1.8	NE	431.8	15:00	0.2	3.8	8.3	(13:00)
09/06/21	23.1	69.2	1016.6	1.8	NE	390.7	14:40	0.0	3.4	7.5	(12:20)
10/06/21	23.9	64.2	1016.7	1.6		421.7	15:00	0.6	4.3	6.9	(12:50)
11/06/21	23.3	69.4	1017.2	1.5	NE	424.1	14:50	0.0	3.7	7.0	(12:50)
12/06/21	24.9	59.3	1018.7	1.9		504.1	15:00	0.0	4.0	7.0	(12:40)
13/06/21	23.5	79.3	1020.1	2.0	S	477.8	15:00	0.0	4.1	7.7	(13:00)
14/06/21	24.7	75.8	1018.5	1.8	S	457.1	15:00	0.0	3.8	7.4	(13:30)
15/06/21	24.4	45.8	1018.8	3.1	NE	513.8	15:10	0.0	4.3	7.9	(12:50)
16/06/21	24.4	62.9	1018.4	1.5	SE	434.9	15:00	0.0	3.7	7.2	(12:10)
17/06/21	24.3	69.6	1019.6	1.8		476.0	15:00	0.0	4.0	7.3	(13:10)
18/06/21	25.1	66.0	1020.2	1.8		449.4	15:10	0.0	4.0	8.1	(13:50)
19/06/21	25.7	62.3	1019.1	1.5	NE	424.5	15:10	0.0	3.6	7.8	(13:40)
20/06/21	25.3	70.1	1016.6	1.7	S	441.5	15:00	0.0	3.9	7.7	(13:00)
21/06/21	27.9	54.4	1014.0	1.5	SW	396.7	14:50	0.0	3.4	6.8	(12:30)
22/06/21	29.4	53.5	1013.6	1.4	S	438.5	15:10	0.0	3.7	6.9	(12:40)
23/06/21	29.5	57.7	1016.2	1.6	NW	399.4	15:00	0.0	3.4	6.2	(12:20)
24/06/21	29.4	59.9	1019.2	2.0	SW	273.1	14:50	0.0	2.6	5.7	(15:30)
25/06/21	27.7	69.9	1018.3	1.9	S	351.0	15:10	0.0	3.4	7.9	(13:00)
26/06/21	28.3	56.6	1016.6	1.6		474.4	15:20	0.0	4.2	7.9	(12:50)
27/06/21	28.1	56.2	1016.2	1.4	SE	475.3	15:10	0.0	4.1	7.9	(13:20)
28/06/21	29.8	50.2	1016.2	1.6	SE	469.2	15:10	0.0	4.1	7.4	(13:20)
29/06/21	27.9	71.9	1015.9	1.8	SW	415.3	15:20	0.0	3.7	7.5	(12:40)
30/06/21	27.4	71.1	1015.4	1.7	SW	391.6	15:00	0.0	3.2	6.6	(12:20)

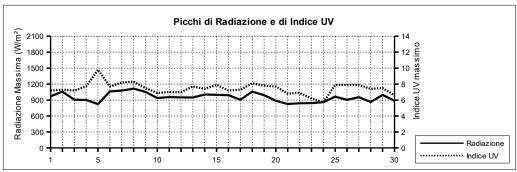




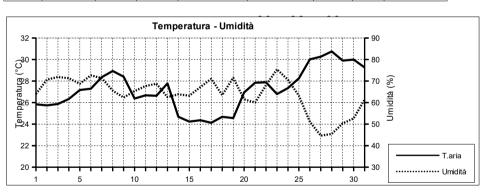


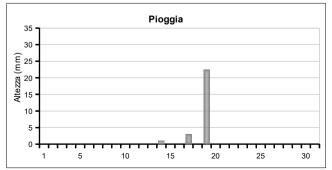
GIUGNO	<b>202</b>	1													(estremi gi	iornalieri)
		Tempera	tura (°C	;)		Umidi	tà (%)			Pression	ne (hPa)		Vento	o (m/s)	Radiazion	e (W/m²)
Data	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	max	(ore)	max	(ore)
01/06/21	17.6	(5:10)	23.9	(13:40)	33.0	(10:10)	75.0	(3:40)	1017.6	(18:20)	1019.3	(22:40)	8.0	(13:10)	970.0	(14:50)
02/06/21	18.2	(4:10)	25.7	(17:20)	36.0	(16:40)	67.0	(0:40)	1019.0	(4:10)	1023.5	(23:10)	7.6	(14:20)	1058.0	(13:50)
03/06/21	19.2	(5:50)	27.0	(15:10)	39.0	(12:20)	79.0	(22:00)	1023.2	(2:30)	1025.1	(23:50)	8.5	(15:40)	905.0	(12:50)
04/06/21	20.0	(5:20)	26.8	(16:40)	44.0	(18:30)	71.0	(10:00)	1024.0	(18:30)	1026.6	(11:10)	8.0	(13:10)	902.0	(12:50)
05/06/21	20.7	(5:10)	24.2	(13:00)	48.0	(0:00)	81.0	(10:50)	1021.6	(20:30)	1026.2	(1:40)	6.3	(13:30)	823.0	(12:50)
06/06/21	20.4	(5:10)	26.0	(17:00)	32.0	(17:10)	83.0	(0:40)	1018.6	(20:40)	1022.6	(0:00)	7.6	(13:30)	1062.0	(11:50)
07/06/21	20.1	(3:30)	24.6	(13:10)	61.0	(12:30)	78.0	(9:00)	1017.1	(18:10)	1019.0	(22:50)	9.4	(13:20)	1079.0	(11:10)
08/06/21	20.2	(5:40)	25.4	(15:00)	65.0	(17:20)	82.0	(4:10)	1016.6	(14:50)	1018.5	(0:00)	8.5	(15:20)	1114.0	(14:00)
09/06/21	19.9	(6:10)	27.6	(14:00)	48.0	(13:30)	85.0	(6:20)	1015.9	(16:20)	1017.4	(22:30)	7.6	(15:00)	1053.0	(12:20)
10/06/21	20.9	(5:50)	29.7	(14:30)	42.0	(14:30)	80.0	(0:20)	1015.3	(14:30)	1017.6	(22:10)	10.7	(15:50)	937.0	(15:20)
11/06/21	19.8	(4:10)	26.7	(15:50)	55.0	(11:20)	80.0	(23:50)	1016.3	(15:40)	1018.4	(23:30)	9.4	(15:00)	956.0	(13:50)
12/06/21	20.8	(5:50)	28.6	(15:10)	38.0	(15:20)	86.0	(0:50)	1017.6	(15:50)	1020.5	(23:40)	9.8	(16:20)	949.0	(13:00)
13/06/21	21.6	(5:20)	25.7	(15:50)	72.0	(12:30)	88.0	(22:10)	1019.0	(18:40)	1021.0	(8:50)	8.5	(14:00)	947.0	(13:00)
14/06/21	22.4	(5:40)	27.3	(14:30)	56.0	(13:40)	88.0	(2:00)	1016.2	(18:30)	1020.0	(0:00)	8.5	(16:30)	1004.0	(13:30)
15/06/21	20.6	(5:40)	28.0	(14:20)	30.0	(13:40)	62.0	(23:50)	1017.9	(0:00)	1020.2	(10:10)	12.5	(8:20)	997.0	(12:30)
16/06/21	21.0	(5:40)	27.7	(15:20)	53.0	(9:00)	76.0	(23:30)	1017.4	(17:50)	1019.3	(23:20)	6.7	(13:30)	991.0	(14:20)
17/06/21	21.5	(5:10)	28.1	(15:20)	46.0	(17:50)	82.0	(5:30)	1018.3	(3:30)	1020.6	(8:20)	7.2	(14:20)	905.0	(13:10)
18/06/21	22.1	(5:20)	29.1	(15:10)	42.0	(17:20)	82.0	(2:10)	1019.6	(3:20)	1021.3	(7:50)	7.6	(12:40)	1058.0	(14:00)
19/06/21	22.4	(5:50)	29.9	(18:10)	37.0	(18:20)	79.0	(9:00)	1017.1	(19:50)	1020.4	(0:50)	6.7	(15:10)	991.0	(13:40)
20/06/21	23.1	(5:10)	28.3	(16:50)	46.0	(23:20)	80.0	(8:40)	1015.2	(17:50)	1018.4	(7:00)	8.5	(11:00)	886.0	(13:50)
21/06/21	24.6	(6:40)	33.4	(13:50)	33.0	(13:40)	84.0	(7:40)	1012.4	(3:00)	1016.2	(0:20)	9.4	(16:20)	826.0	(12:50)
22/06/21	25.3	(2:30)	34.3	(17:00)	30.0	(14:40)	81.0	(23:30)	1012.2	(5:20)	1015.2	(23:40)	5.4	(15:50)	840.0	(12:50)
23/06/21	26.1	(2:10)	35.4	(13:20)	36.0	(13:00)	82.0	(0:50)	1014.2	(5:00)	1019.2	(23:40)	11.2	(14:10)	844.0	(12:20)
24/06/21	26.8	(6:50)	35.1	(16:40)	39.0	(16:30)	82.0	(19:00)	1016.5	(4:00)	1021.0	(10:50)	11.2	(17:00)	860.0	(15:30)
25/06/21	25.4	(21:50)	30.4	(14:00)	53.0	(16:50)	87.0	(21:40)	1017.1	(7:10)	1020.4	(0:50)	8.5	(14:40)	963.0	(14:00)
26/06/21	24.7	(5:30)	32.3	(16:30)	30.0	(19:00)	85.0	(0:40)	1015.1	(18:00)	1018.3	(0:00)	7.2	(14:00)	904.0	(13:30)
27/06/21	23.6	(4:50)	32.6	(16:40)	29.0	(16:50)	77.0	(5:30)	1015.5	(20:20)	1017.0	(1:50)	6.3	(15:10)	953.0	(13:20)
28/06/21	25.5	(5:40)	35.5	(13:00)	31.0	(11:20)	73.0	(20:10)	1015.4	(6:20)	1016.8	(0:10)	9.4	(14:50)	863.0	(13:10)
29/06/21	25.2	(5:10)	33.6	(12:40)	50.0	(12:40)	86.0	(22:40)	1014.5	(18:00)	1018.3	(7:40)	11.6	(14:30)	995.0	(12:40)
30/06/21	25.0	(5:50)	30.6	(17:30)	48.0	(19:10)	85.0	(5:20)	1014.3	(18:30)	1016.6	(11:10)	7.2	(13:00)	886.0	(12:20)





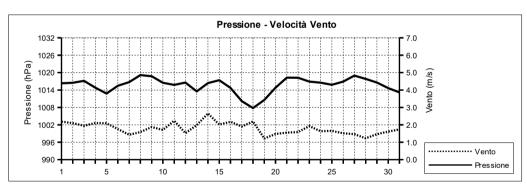
LUGLIC	2021								(n	nedie gio	ornalier
	Temperatura	Umidità	Pressione	'	√ento	Rad.	Solare	Pioggia		Indice U	/
Data	°C	%	hPa	m/s	direzione	W/m²	h:min	mm	medio	max	(ore)
01/07/21	25.8	64.0	1016.3	2.2	SW	508.0	15:00	0.0	4.5	8.5	(13:10
02/07/21	25.7	70.6	1016.5	2.1	SW	489.2	15:20	0.0	4.2	8.4	(13:00
03/07/21	25.9	71.9	1017.2	1.9	S	488.7	15:00	0.0	4.4	8.0	(13:00
04/07/21	26.3	71.3	1014.8	2.1	S	454.2	15:00	0.0	4.1	8.2	(13:10
05/07/21	27.2	68.8	1012.8	2.1	SW	431.3	15:10	0.0	4.1	8.4	(12:40
06/07/21	27.3	72.6	1015.5	1.8	SE	488.2	15:00	0.0	4.4	8.1	(13:00
07/07/21	28.4	71.4	1016.7	1.4	SE	469.3	15:10	0.0	4.3	7.7	(13:10
08/07/21	28.9	65.6	1019.1	1.6		434.9	14:50	0.0	3.9	7.1	(13:10
09/07/21	28.4	62.4	1018.7	1.9		463.5	15:00	0.0	4.0	7.4	(13:40
10/07/21	26.4	65.4	1016.5	1.7	SW	492.3	15:00	0.0	4.2	7.6	(13:00
11/07/21	26.7	67.7	1015.8	2.2	S	476.0	15:00	0.0	4.2	8.0	(12:50
12/07/21	26.6	68.8	1016.6	1.5	SW	453.7	14:50	0.0	3.9	7.0	(12:40
13/07/21	27.8	62.6	1013.5	2.0	S	328.6	14:50	0.0	2.5	5.9	(13:00
14/07/21	24.7	63.8	1016.4	2.7	NW	471.6	14:50	1.0	4.3	8.8	(12:20
15/07/21	24.2	63.2	1017.4	2.0	SW	388.8	14:50	0.0	3.5	8.8	(13:10
16/07/21	24.4	67.2	1014.8	2.2	SW	433.7	14:50	0.0	3.7	7.7	(13:00
17/07/21	24.1	71.0	1010.2	1.9		427.8	14:30	3.0	3.7	7.3	(13:00
18/07/21	24.7	63.5	1007.8	2.2	NE	336.5	14:40	0.0	2.5	7.2	(12:50
19/07/21	24.6	71.5	1010.6	1.2	NE	244.2	14:40	22.4	2.8	7.4	(12:40
20/07/21	26.9	61.5	1014.8	1.5	NW	457.8	14:50	0.0	4.0	7.9	(12:40
21/07/21	27.8	60.0	1018.3	1.6		449.4	14:30	0.0	4.2	7.5	(13:10
22/07/21	27.9	68.1	1018.2	1.6	SE	471.6	14:40	0.0	3.9	7.2	(12:50
23/07/21	26.8	75.4	1016.9	1.9	SE	479.8	14:40	0.0	4.2	7.7	(13:00
24/07/21	27.4	70.6	1016.5	1.6	SW	478.3	14:30	0.0	4.1	7.3	(13:00
25/07/21	28.2	63.2	1015.8	1.7		382.5	14:40	0.0	3.4	7.7	(13:10
26/07/21	30.0	51.1	1016.9	1.5		418.1	14:20	0.0	3.7	7.3	(12:50
27/07/21	30.3	44.6	1019.0	1.5		467.0	14:30	0.0	3.8	6.9	(13:00
28/07/21	30.8	45.4	1017.8	1.2		470.4	14:20	0.0	3.8	6.8	(13:10
29/07/21	29.9	50.4	1016.6	1.5	S	474.3	14:30	0.0	3.9	6.8	(13:0
30/07/21	30.0	52.7	1014.7	1.6	s	477.5	14:30	0.0	4.1	7.3	(13:00
31/07/21	29.3	61.4	1013.2	1.7	S	470.1	14:30	0.0	4.0	7.4	(12:50

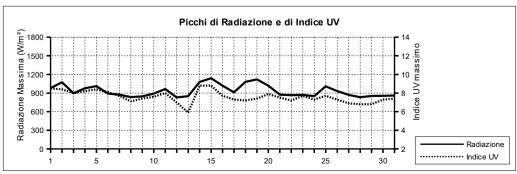




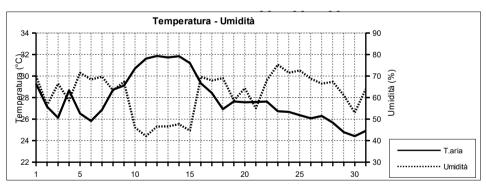


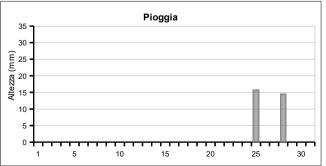
LUGLIC	2021	l													(estremi gi	iornalieri)
		Tempera	tura (°C	;)		Umidi	tà (%)			Pression	ne (hPa)		Vent	o (m/s)	Radiazion	e (W/m²)
Data	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	max	(ore)	max	(ore)
01/07/21	24.2	(6:00)	27.8	(14:10)	56.0	(12:40)	74.0	(23:30)	1015.8	(18:20)	1017.1	(23:40)	9.4	(15:10)	981.0	(13:30)
02/07/21	23.8	(5:10)	28.1	(13:20)	62.0	(15:10)	76.0	(5:30)	1015.9	(5:10)	1017.2	(0:00)	9.8	(13:40)	1074.0	(12:10)
03/07/21	23.4	(5:30)	28.4	(13:50)	58.0	(18:50)	79.0	(4:10)	1016.1	(20:20)	1018.3	(11:20)	8.5	(16:10)	896.0	(13:00)
04/07/21	24.2	(4:20)	29.2	(14:50)	58.0	(13:40)	80.0	(5:40)	1012.3	(20:50)	1016.9	(0:10)	7.6	(12:00)	977.0	(14:20)
05/07/21	24.8	(5:30)	29.9	(13:50)	54.0	(15:30)	84.0	(1:40)	1011.2	(4:00)	1015.0	(23:40)	9.8	(15:40)	1011.0	(12:40)
06/07/21	24.4	(4:30)	30.1	(17:20)	63.0	(14:20)	82.0	(23:50)	1014.7	(4:30)	1016.2	(8:40)	7.6	(13:50)	891.0	(13:10)
07/07/21	24.8	(6:00)	33.7	(16:50)	44.0	(15:50)	86.0	(2:20)	1015.6	(0:30)	1018.2	(23:50)	6.7	(13:10)	874.0	(13:20)
08/07/21	25.1	(6:00)	32.6	(15:50)	52.0	(15:10)	81.0	(2:00)	1018.0	(5:50)	1020.8	(8:40)	7.6	(17:40)	835.0	(13:20)
09/07/21	24.8	(23:50)	32.3	(13:50)	34.0	(18:50)	74.0	(0:40)	1017.4	(19:10)	1020.6	(0:00)	8.0	(16:00)	847.0	(13:30)
10/07/21	23.9	(5:30)	28.9	(15:10)	54.0	(13:40)	75.0	(3:10)	1014.6	(18:10)	1018.7	(0:30)	7.6	(17:40)	891.0	(13:30)
11/07/21	25.1	(4:40)	29.9	(17:40)	40.0	(17:40)	77.0	(6:10)	1014.6	(4:10)	1017.1	(23:50)	8.9	(12:30)	965.0	(12:30)
12/07/21	24.3	(5:20)	28.8	(15:00)	62.0	(13:40)	74.0	(4:20)	1015.3	(19:00)	1017.6	(8:40)	7.6	(12:10)	830.0	(12:50)
13/07/21	24.4	(5:30)	31.2	(13:30)	36.0	(17:50)	81.0	(23:20)	1011.8	(15:50)	1015.8	(0:00)	8.9	(16:40)	849.0	(13:00)
14/07/21	23.1	(5:40)	26.9	(0:00)	53.0	(11:30)	83.0	(0:10)	1012.9	(0:10)	1018.2	(23:50)	10.7	(17:30)	1079.0	(12:20)
15/07/21	22.2	(6:00)	26.7	(16:20)	55.0	(11:10)	71.0	(6:00)	1016.7	(19:20)	1018.4	(0:30)	9.4	(13:10)	1139.0	(12:50)
16/07/21	22.2	(5:20)	26.8	(12:10)	57.0	(16:00)	80.0	(23:30)	1013.2	(19:00)	1016.9	(0:00)	9.4	(13:10)	1018.0	(12:40)
17/07/21	21.6	(6:20)	26.7	(12:50)	56.0	(17:10)	84.0	(1:20)	1007.6	(19:40)	1013.5	(0:10)	9.4	(14:00)	912.0	(15:50)
18/07/21	22.2	(5:30)	27.6	(17:20)	51.0	(12:00)	72.0	(1:40)	1006.9	(5:40)	1009.1	(22:00)	9.8	(14:10)	1081.0	(13:10)
19/07/21	21.8	(16:30)	28.5	(13:30)	54.0	(13:00)	89.0	(16:40)	1008.4	(3:30)	1013.4	(23:40)	8.9	(15:00)	1121.0	(12:40)
20/07/21	22.7	(4:50)	30.9	(14:50)	45.0	(17:30)	78.0	(3:20)	1013.2	(2:40)	1017.9	(23:40)	7.2	(15:00)	1018.0	(13:20)
21/07/21	23.7	(6:00)	32.8	(16:00)	39.0	(15:30)	74.0	(1:20)	1017.1	(3:50)	1019.2	(10:20)	7.2	(16:40)	874.0	(13:10)
22/07/21	25.1	(5:50)	32.3	(16:40)	47.0	(16:20)	81.0	(23:20)	1017.1	(16:00)	1019.4	(11:20)	7.6	(14:50)	865.0	(12:50)
23/07/21	24.6	(6:20)	29.1	(16:00)	64.0	(0:50)	84.0	(6:10)	1015.9	(17:20)	1017.8	(1:10)	8.0	(15:20)	870.0	(13:10)
24/07/21	24.7	(5:40)	30.7	(17:40)	44.0	(18:20)	83.0	(5:30)	1014.9	(20:00)	1017.1	(0:00)	7.6	(13:30)	849.0	(13:00)
25/07/21	24.8	(6:10)	32.7	(15:20)	36.0	(15:20)	80.0	(3:20)	1013.9	(19:20)	1017.2	(14:30)	8.5	(14:10)	1009.0	(13:20)
26/07/21	26.7	(3:50)	34.3	(16:30)	29.0	(18:50)	74.0	(21:20)	1015.5	(0:10)	1018.3	(12:20)	8.5	(12:30)	932.0	(12:50)
27/07/21	26.4	(6:20)	34.5	(17:00)	32.0	(16:40)	64.0	(23:40)	1017.9	(4:10)	1019.9	(9:50)	7.2	(15:00)	870.0	(13:00)
28/07/21	25.8	(5:40)	36.7	(16:50)	26.0	(15:50)	70.0	(20:00)	1016.7	(18:40)	1019.3	(0:00)	6.3	(14:50)	833.0	(13:10)
29/07/21	26.4	(6:00)	34.3	(14:40)	28.0	(16:00)	70.0	(23:50)	1015.4	(19:50)	1017.6	(10:10)	8.0	(15:30)	854.0	(13:20)
30/07/21	26.3	(5:30)	34.0	(14:30)	30.0	(14:30)	80.0	(3:40)	1013.0	(18:20)	1016.0	(0:00)	7.6	(15:50)	856.0	(13:10)
31/07/21	25.9	(5:30)	32.4	(15:50)	37.0	(13:50)	80.0	(2:20)	1012.2	(18:00)	1014.1	(10:50)	7.6	(15:50)	861.0	(13:00)





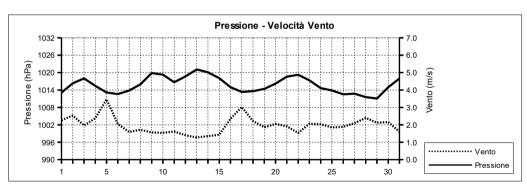
AGOST									<del> </del>	nedie gio	
	Temperatura	Umidità	Pressione	'	√ento	Rad.	Solare	Pioggia		Indice U\	/
Data	°C	%	hPa	m/s	direzione	W/m²	h:min	mm	medio	max	(ore)
01/08/21	29.3	70.1	1013.1	2.3	S	427.6	14:10	0.0	3.8	7.3	(13:00
02/08/21	27.2	56.5	1016.3	2.5	SW	437.8	14:10	0.0	3.9	7.7	(13:00)
03/08/21	26.1	66.5	1018.0	2.0	NW	152.0	14:20	0.0	1.6	6.0	(12:30
04/08/21	28.7	58.6	1015.4	2.4		442.9	14:10	0.0	3.6	6.9	(12:50
05/08/21	26.5	71.6	1013.1	3.5	W	457.1	14:10	0.0	3.7	7.9	(13:50
06/08/21	25.8	68.4	1012.6	2.0	SW	452.9	14:10	0.0	3.9	7.7	(13:30
07/08/21	26.9	69.7	1013.8	1.6	S	481.6	14:10	0.0	4.1	7.3	(13:20
08/08/21	28.7	63.4	1015.9	1.7	S	461.0	14:00	0.0	4.0	7.0	(13:10
09/08/21	29.1	67.4	1019.8	1.6		423.5	14:00	0.0	3.7	6.9	(12:50
10/08/21	30.7	46.1	1019.3	1.5		418.9	13:50	0.0	3.6	6.4	(12:30
11/08/21	31.6	42.1	1016.7	1.6	NW	371.1	14:00	0.0	3.1	6.2	(12:10
12/08/21	31.9	46.6	1018.7	1.4		473.5	14:00	0.0	3.8	6.8	(12:50
13/08/21	31.7	46.6	1021.1	1.3	NE	439.8	14:00	0.0	3.8	6.7	(12:40
14/08/21	31.8	47.6	1020.1	1.3	SE	460.0	13:50	0.0	3.7	6.6	(13:00
15/08/21	31.2	44.6	1018.1	1.4		486.6	13:00	0.0	3.7	6.5	(13:00
16/08/21	29.3	69.7	1015.0	2.3	S	358.3	5:20	0.0	2.7	5.3	(14:50
17/08/21	28.4	67.9	1013.3	3.0	SW	469.6	13:50	0.0	4.0	7.0	(12:50
18/08/21	26.9	69.0	1013.6	2.2		445.0	13:50	0.0	3.4	6.3	(12:40
19/08/21	27.6	58.7	1014.4	1.9	NW	449.7	13:40	0.0	3.6	6.4	(12:40
20/08/21	27.6	64.3	1016.2	2.1	NW	452.5	13:30	0.0	3.5	6.3	(13:20
21/08/21	27.6	55.0	1018.6	1.9	NW	462.0	13:30	0.0	3.6	6.3	(12:30
22/08/21	27.6	68.0	1019.2	1.5	SW	450.1	13:30	0.0	3.5	6.1	(13:00
23/08/21	26.7	75.3	1017.4	2.1	S	438.9	13:30	0.0	3.4	5.9	(12:50
24/08/21	26.7	71.5	1014.6	2.0		437.8	13:30	0.0	3.5	6.2	(12:50
25/08/21	26.4	72.6	1013.8	1.8		451.0	13:20	15.8	4.0	7.1	(12:40
26/08/21	26.1	68.8	1012.5	1.9	NW	379.9	13:20	0.0	3.4	7.5	(12:50
27/08/21	26.3	66.5	1012.8	2.1	SW	370.6	13:20	0.0	3.5	7.3	(13:00
28/08/21	25.7	67.3	1011.6	2.4	SW	458.3	13:20	14.6	3.6	6.9	(13:20
29/08/21	24.8	61.1	1011.0	2.1	NW	406.8	13:20	0.0	3.3	6.8	(12:40
30/08/21	24.4	53.0	1015.0	2.2	NW	477.4	13:20	0.0	3.9	6.9	(13:10
31/08/21	24.9	63.9	1018.0	1.6		459.7	13:20	0.0	3.9	7.0	(13:00

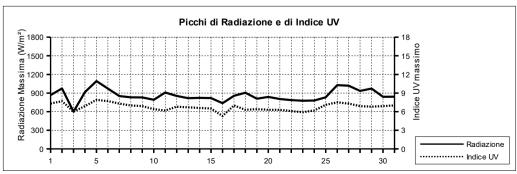




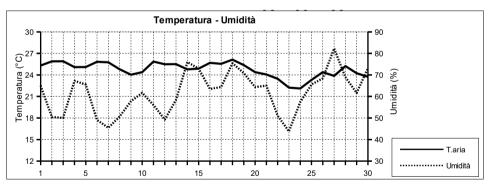


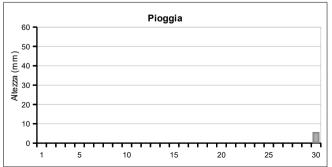
<b>AGOST</b>	O 202	21													(estremi g	iornalieri)
		Tempera	tura (°C	C)		Umidi	tà (%)			Pression	ne (hPa)		Vento	o (m/s)	Radiazion	e (W/m²)
Data	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	max	(ore)	max	(ore)
01/08/21	26.6	(6:10)	32.5	(17:50)	53.0	(10:30)	87.0	(2:40)	1011.4	(7:10)	1014.3	(0:30)	10.3	(12:30)	868.0	(13:00)
02/08/21	25.2	(23:30)	29.6	(13:10)	38.0	(13:00)	79.0	(0:00)	1013.5	(0:00)	1018.4	(23:50)	8.0	(3:30)	974.0	(11:40)
03/08/21	22.7	(9:00)	30.1	(11:40)	43.0	(11:20)	76.0	(7:50)	1015.8	(10:30)	1021.1	(7:00)	15.2	(9:30)	601.0	(12:20)
04/08/21	24.6	(6:10)	33.9	(10:40)	29.0	(11:00)	81.0	(23:40)	1013.5	(19:40)	1018.5	(0:10)	11.2	(15:40)	916.0	(12:40)
05/08/21	24.7	(23:30)	28.0	(14:40)	57.0	(11:20)	88.0	(3:00)	1011.9	(4:50)	1014.4	(11:50)	11.6	(13:30)	1093.0	(12:00)
06/08/21	23.8	(4:50)	28.7	(15:30)	54.0	(14:10)	76.0	(1:30)	1011.9	(4:40)	1014.1	(22:50)	8.9	(16:30)	972.0	(12:10)
07/08/21	24.5	(5:30)	29.8	(18:40)	54.0	(16:00)	80.0	(2:40)	1012.7	(20:10)	1014.9	(13:00)	8.0	(12:20)	851.0	(13:20)
08/08/21	25.1	(6:40)	32.3	(11:50)	38.0	(11:40)	82.0	(22:10)	1013.8	(0:00)	1019.2	(23:30)	7.6	(15:10)	831.0	(13:00)
09/08/21	26.0	(5:20)	33.9	(16:00)	38.0	(16:00)	86.0	(2:30)	1018.0	(5:50)	1021.1	(11:00)	8.0	(13:30)	830.0	(12:30)
10/08/21	26.0	(5:50)	35.7	(15:50)	24.0	(12:50)	68.0	(5:50)	1016.3	(20:00)	1020.8	(0:20)	6.3	(14:50)	791.0	(12:30)
11/08/21	28.6	(4:40)	37.0	(15:20)	29.0	(11:30)	73.0	(20:40)	1015.3	(6:00)	1018.8	(1:10)	8.0	(16:10)	909.0	(12:20)
12/08/21	27.3	(6:20)	37.1	(15:50)	24.0	(16:20)	73.0	(3:50)	1017.4	(2:10)	1020.8	(23:50)	7.6	(16:50)	853.0	(13:00)
13/08/21	27.8	(6:10)	36.2	(14:30)	32.0	(16:30)	63.0	(20:40)	1020.2	(4:20)	1022.5	(10:40)	7.6	(18:10)	817.0	(13:00)
14/08/21	27.9	(6:20)	36.7	(14:50)	25.0	(16:30)	68.0	(10:00)	1018.8	(17:10)	1021.4	(9:30)	8.0	(15:40)	823.0	(13:00)
15/08/21	27.4	(6:10)	34.7	(17:40)	34.0	(13:00)	71.0	(19:10)	1015.9	(18:30)	1019.2	(0:00)	6.7	(15:40)	819.0	(13:20)
16/08/21	27.9	(23:10)	31.7	(15:50)	55.0	(15:20)	79.0	(23:30)	1014.3	(22:40)	1016.1	(14:50)	6.7	(15:50)	737.0	(14:50)
17/08/21	25.8	(22:10)	31.9	(14:30)	38.0	(15:30)	81.0	(6:10)	1012.4	(5:00)	1014.5	(0:00)	10.3	(6:30)	856.0	(13:40)
18/08/21	24.5	(4:20)	29.9	(13:00)	59.0	(12:00)	76.0	(20:30)	1012.8	(17:10)	1014.3	(23:30)	8.9	(15:20)	905.0	(11:50)
19/08/21	25.2	(5:50)	30.8	(11:00)	39.0	(11:10)	71.0	(0:00)	1013.8	(16:20)	1015.6	(23:50)	8.0	(15:30)	809.0	(12:50)
20/08/21	25.3	(5:50)	30.1	(13:30)	51.0	(21:30)	79.0	(6:40)	1014.8	(4:30)	1018.1	(22:50)	9.4	(17:40)	838.0	(12:20)
21/08/21	23.7	(4:30)	31.9	(14:50)	42.0	(10:40)	66.0	(23:10)	1017.6	(4:40)	1019.8	(22:20)	8.0	(15:40)	803.0	(12:50)
22/08/21	25.2	(6:00)	31.3	(16:20)	50.0	(19:10)	76.0	(6:30)	1018.4	(16:10)	1020.1	(10:50)	8.0	(14:50)	786.0	(13:00)
23/08/21	25.4	(3:20)	28.8	(13:30)	67.0	(16:30)	84.0	(3:20)	1015.6	(18:20)	1019.2	(0:00)	8.0	(12:20)	777.0	(12:50)
24/08/21	23.9	(6:30)	29.3	(14:00)	56.0	(12:00)	79.0	(2:20)	1013.2	(17:50)	1016.1	(0:00)	8.9	(16:50)	779.0	(12:50)
25/08/21	20.9	(3:50)	29.3	(14:40)	65.0	(13:20)	85.0	(3:30)	1012.9	(22:30)	1014.8	(11:00)	12.1	(3:20)	831.0	(12:00)
26/08/21	23.7	(6:00)	28.3	(16:00)	58.0	(17:20)	75.0	(0:00)	1011.3	(16:40)	1014.1	(1:20)	8.5	(14:40)	1028.0	(13:00)
27/08/21	24.1	(6:00)	28.6	(15:10)	53.0	(16:50)	76.0	(6:00)	1011.5	(4:30)	1013.8	(21:50)	8.5	(14:50)	1018.0	(13:00)
28/08/21	21.5	(4:50)	27.5	(15:10)	50.0	(18:10)	88.0	(5:00)	1010.6	(18:40)	1013.6	(0:00)	11.2	(16:40)	935.0	(14:20)
29/08/21	21.3	(7:00)	27.7	(15:10)	47.0	(21:20)	75.0	(6:30)	1010.0	(5:30)	1013.2	(23:50)	8.0	(16:30)	972.0	(12:50)
30/08/21	21.1	(6:00)	27.9	(15:00)	38.0	(18:30)	58.0	(4:50)	1013.1	(0:00)	1017.2	(23:40)	7.2	(12:30)	840.0	(13:10)
31/08/21	21.7	(5:50)	27.4	(14:00)	57.0	(13:20)	71.0	(5:30)	1017.2	(0:00)	1018.9	(22:00)	8.5	(14:20)	842.0	(13:00)





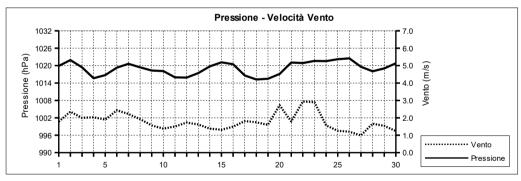
SETTE	MBRE 2021								(n	nedie gio	rnaliere)
	Temperatura	Umidità	Pressione	١	√ento	Rad. S	Solare	Pioggia		Indice U\	/
Data	aria (°C)	%	hPa	m/s	direzione	W/m²	h:min	mm	medio	max	(ore)
01/09/21	25.3	65.0	1019.9	1.8	NW	471.1	13:10	0.0	3.7	6.5	(13:00)
02/09/21	25.9	50.4	1021.9	2.4	N	442.6	13:10	0.0	3.5	6.8	(13:00)
03/09/21	25.9	50.0	1019.4	2.0		378.0	12:50	0.0	3.4	6.8	(12:10)
04/09/21	25.1	67.2	1015.7	2.0		420.6	12:50	0.0	3.7	6.6	(12:50)
05/09/21	25.1	65.5	1016.7	1.9	NE	469.2	13:00	0.0	3.5	6.4	(12:40)
06/09/21	25.8	49.1	1019.3	2.4	NE	388.0	13:00	0.0	3.4	5.9	(12:30)
07/09/21	25.8	45.4	1020.6	2.2	NW	452.1	13:00	0.0	3.1	5.4	(13:20)
08/09/21	24.8	50.7	1019.4	1.9	N	384.7	12:50	0.0	2.8	5.1	(13:40)
09/09/21	24.0	57.7	1018.3	1.6	NE	440.5	12:50	0.0	3.1	5.2	(13:00)
10/09/21	24.4	61.7	1018.1	1.4		369.4	12:40	0.0	2.9	5.7	(13:00)
11/09/21	25.9	56.0	1016.0	1.5	NE	367.8	12:40	0.0	2.8	5.0	(13:40)
12/09/21	25.5	49.3	1015.9	1.7	NW	440.6	12:40	0.0	3.1	5.4	(12:40)
13/09/21	25.5	58.5	1017.4	1.6	NW	419.0	12:50	0.0	3.1	5.2	(13:10)
14/09/21	24.8	76.0	1019.8	1.4	SE	375.6	12:30	0.0	3.0	5.4	(12:50)
15/09/21	24.9	72.9	1021.1	1.3	S	334.2	12:40	0.0	2.8	5.4	(13:50)
16/09/21	25.7	63.5	1020.5	1.5	S	369.8	12:30	0.0	2.9	5.1	(12:50)
17/09/21	25.5	64.4	1016.6	1.8		200.7	11:40	0.0	1.8	5.1	(13:00)
18/09/21	26.1	75.4	1015.2	1.7		401.7	12:00	0.0	3.0	5.2	(12:40)
19/09/21	25.4	70.8	1015.5	1.6	SW	416.6	12:20	0.0	3.1	5.2	(12:40)
20/09/21	24.4	64.4	1017.1	2.7	W	375.8	12:20	0.0	2.8	5.7	(13:10)
21/09/21	24.1	65.0	1021.1	1.8	NW	386.4	12:10	0.0	2.9	5.5	(12:50)
22/09/21	23.5	51.1	1020.9	2.9	NE	410.6	12:10	0.0	3.1	5.3	(12:40)
23/09/21	22.2	43.7	1021.6	2.9	NE	427.2	12:10	0.0	3.1	5.2	(12:40)
24/09/21	22.1	57.4	1021.5	1.6		411.7	12:10	0.0	3.0	5.1	(12:50)
25/09/21	23.3	65.6	1022.2	1.3	NE	357.7	12:00	0.0	2.6	4.3	(12:50)
26/09/21	24.4	68.4	1022.5	1.2		336.3	12:00	0.0	2.4	4.6	(12:30)
27/09/21	23.9	82.3	1019.6	1.0		145.7	12:10	0.0	1.3	2.4	(15:10)
28/09/21	25.2	69.0	1018.1	1.7	NW	326.7	12:00	0.0	2.6	4.6	(12:40)
29/09/21	24.2	61.6	1019.0	1.5		318.3	12:00	0.0	2.4	4.5	(13:50)
30/09/21	23.7	73.2	1020.8	1.2	SE	344.8	11:50	5.6	2.7	4.3	(13:00)

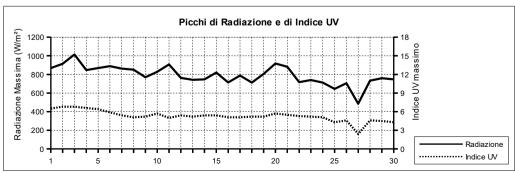




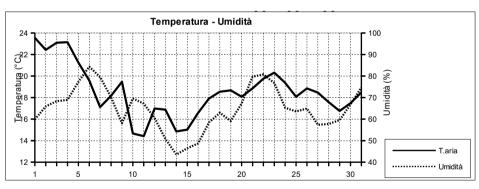


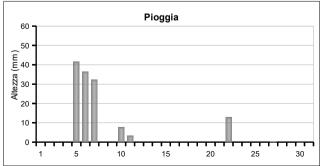
SETTE	MBRE	2021													(estremi g	iornalieri)
		Tempera	tura (°C	;)		Umidi	tà (%)			Pression	ne (hPa)		Vento	o (m/s)	Radiazion	e (W/m²)
Data	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	max	(ore)	max	(ore)
01/09/21	21.8	(5:10)	28.6	(15:30)	54.0	(11:10)	76.0	(4:40)	1018.8	(0:40)	1021.7	(23:40)	7.6	(15:00)	868.0	(12:10)
02/09/21	23.1	(5:50)	29.2	(16:40)	35.0	(11:20)	70.0	(22:00)	1020.8	(17:30)	1023.4	(10:50)	7.2	(17:40)	914.0	(13:00)
03/09/21	23.4	(4:40)	29.2	(15:00)	41.0	(11:20)	74.0	(22:20)	1013.1	(22:20)	1021.9	(1:30)	14.3	(22:20)	1014.0	(13:50)
04/09/21	21.8	(20:30)	27.9	(13:20)	57.0	(10:30)	83.0	(20:30)	1013.7	(6:20)	1016.8	(0:40)	9.4	(15:10)	847.0	(11:00)
05/09/21	21.8	(6:30)	29.2	(16:00)	48.0	(18:10)	80.0	(6:40)	1015.6	(2:10)	1018.7	(23:50)	13.4	(17:00)	868.0	(13:10)
06/09/21	22.1	(6:20)	30.2	(16:10)	41.0	(18:30)	56.0	(22:40)	1018.3	(5:20)	1021.5	(23:50)	10.3	(16:50)	889.0	(13:40)
07/09/21	22.5	(6:40)	29.6	(13:20)	31.0	(11:30)	58.0	(21:30)	1019.2	(17:30)	1021.6	(10:40)	7.6	(14:00)	863.0	(13:30)
08/09/21	21.2	(21:50)	28.5	(16:30)	39.0	(13:40)	67.0	(21:40)	1017.4	(17:30)	1020.6	(0:00)	9.4	(21:00)	851.0	(13:40)
09/09/21	20.3	(6:50)	27.3	(16:10)	42.0	(12:40)	69.0	(22:50)	1016.9	(16:50)	1019.0	(0:00)	7.2	(15:10)	770.0	(13:20)
10/09/21	20.7	(6:50)	27.3	(14:40)	47.0	(15:20)	75.0	(5:10)	1017.0	(19:20)	1018.9	(0:00)	6.7	(14:20)	828.0	(13:00)
11/09/21	23.3	(5:20)	28.8	(14:00)	40.0	(12:00)	68.0	(1:00)	1014.2	(15:30)	1017.9	(0:00)	9.4	(12:00)	907.0	(11:30)
12/09/21	21.4	(6:00)	29.6	(16:10)	36.0	(16:10)	61.0	(21:30)	1014.5	(17:40)	1016.6	(23:10)	8.0	(17:10)	763.0	(12:40)
13/09/21	21.8	(6:20)	29.9	(15:20)	38.0	(15:30)	78.0	(23:50)	1016.2	(4:20)	1019.2	(23:20)	7.6	(15:00)	742.0	(13:30)
14/09/21	22.9	(5:10)	27.2	(14:30)	70.0	(14:30)	83.0	(3:20)	1018.8	(6:20)	1021.0	(23:20)	8.5	(13:20)	747.0	(12:50)
15/09/21	22.6	(7:00)	27.4	(14:10)	51.0	(19:10)	83.0	(3:20)	1020.4	(2:00)	1022.0	(23:10)	6.7	(14:30)	821.0	(11:50)
16/09/21	23.4	(7:30)	28.5	(14:10)	33.0	(16:50)	80.0	(2:10)	1018.0	(23:40)	1022.0	(0:30)	6.3	(13:00)	714.0	(13:00)
17/09/21	23.2	(7:50)	28.2	(11:30)	49.0	(12:00)	79.0	(23:50)	1014.0	(16:40)	1019.9	(2:20)	9.8	(17:50)	788.0	(13:00)
18/09/21	23.8	(5:50)	28.9	(14:10)	56.0	(21:50)	91.0	(2:50)	1014.5	(3:40)	1016.0	(10:40)	7.2	(15:00)	712.0	(12:50)
19/09/21	22.8	(6:20)	28.5	(15:40)	50.0	(17:50)	80.0	(5:30)	1014.6	(5:50)	1016.4	(10:50)	6.7	(13:00)	805.0	(11:50)
20/09/21	22.6	(6:30)	26.4	(12:40)	55.0	(13:40)	78.0	(0:00)	1015.2	(4:10)	1019.8	(21:30)	8.9	(15:00)	918.0	(13:20)
21/09/21	22.1	(7:10)	26.9	(15:40)	52.0	(15:40)	72.0	(20:40)	1019.6	(0:00)	1022.5	(13:30)	7.6	(14:10)	882.0	(13:20)
22/09/21	19.9	(6:00)	28.0	(16:20)	39.0	(16:20)	65.0	(2:50)	1018.9	(17:30)	1022.5	(2:00)	12.1	(19:30)	717.0	(12:30)
23/09/21	19.1	(6:40)	26.2	(16:00)	31.0	(16:00)	54.0	(4:40)	1020.9	(3:10)	1022.8	(10:20)	11.6	(1:10)	740.0	(13:00)
24/09/21	18.6	(5:30)	25.4	(13:30)	45.0	(10:00)	73.0	(23:50)	1020.8	(16:40)	1022.4	(9:50)	7.2	(16:20)	712.0	(12:50)
25/09/21	19.7	(5:10)	26.8	(16:30)	52.0	(11:10)	77.0	(5:40)	1021.5	(2:20)	1023.0	(10:20)	6.7	(16:10)	645.0	(13:00)
26/09/21	21.4	(3:40)	28.3	(14:50)	53.0	(10:20)	82.0	(23:00)	1020.5	(20:20)	1023.8	(10:10)	6.3	(15:20)	705.0	(12:30)
27/09/21	22.3	(7:00)	25.6	(15:20)	72.0	(12:50)	89.0	(7:00)	1017.9	(18:50)	1022.2	(0:00)	4.5	(11:00)	485.0	(15:10)
28/09/21	22.2	(5:00)	29.9	(14:10)	48.0	(14:20)	86.0	(0:40)	1017.0	(15:50)	1019.1	(23:00)	7.6	(18:10)	733.0	(12:50)
29/09/21	21.9	(5:40)	26.7	(15:10)	50.0	(9:00)	80.0	(23:30)	1018.3	(3:50)	1020.4	(23:10)	6.3	(12:10)	759.0	(13:50)
30/09/21	21.8	(7:00)	27.6	(16:10)	62.0	(23:50)	82.0	(6:20)	1019.8	(4:00)	1022.5	(23:00)	12.5	(16:30)	747.0	(12:00)





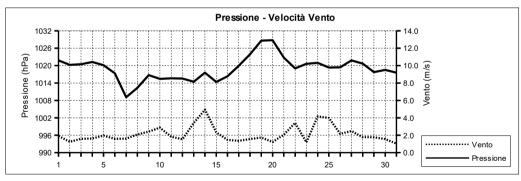
оттов	RE 2021								(n	nedie gio	ornaliere)
	Temperatura	Umidità	Pressione		Vento	Rad. S	Solare	Pioggia		Indice U	/
Data	°C	%	hPa	m/s	direzione	W/m²	h:min	mm	medio	max	(ore)
01/10/21	23.5	59.8	1021.8	1.9		396.4	11:50	0.0	2.7	4.5	(12:20)
02/10/21	22.4	65.9	1020.3	1.2	NW	202.3	11:40	0.0	1.8	3.0	(14:20)
03/10/21	23.1	68.3	1020.5	1.6		383.9	11:40	0.0	2.6	4.4	(13:10)
04/10/21	23.1	68.9	1021.2	1.6		391.7	11:40	0.0	2.8	4.6	(12:50)
05/10/21	21.2	77.3	1020.2	2.0		80.3	9:00	41.6	1.1	1.6	(15:10)
06/10/21	19.6	84.3	1017.3	1.6		191.6	11:20	36.4	1.7	3.9	(11:50)
07/10/21	17.1	79.6	1009.1	1.6		204.3	11:40	32.2	1.5	4.2	(12:50)
08/10/21	18.2	70.2	1012.3	2.1	N	296.5	11:20	0.0	2.1	4.8	(13:00)
09/10/21	19.5	58.1	1016.7	2.4	NE	370.1	11:30	0.0	2.5	4.0	(12:10)
10/10/21	14.7	69.6	1015.4	2.9	N	146.0	10:40	7.8	1.2	2.2	(14:40)
11/10/21	14.4	67.2	1015.6	1.8	NW	262.6	11:20	3.4	2.0	4.3	(13:40)
12/10/21	17.0	60.5	1015.6	1.5	NE	367.8	11:20	0.0	2.4	4.2	(12:40)
13/10/21	16.9	50.8	1014.4	3.4	NE	331.2	11:10	0.0	2.4	3.9	(12:50)
14/10/21	14.9	43.6	1017.6	4.9	NE	355.9	11:20	0.0	2.0	3.3	(12:00)
15/10/21	15.0	46.5	1014.4	2.3	NE	292.5	11:20	0.0	1.7	3.2	(12:20)
16/10/21	16.6	48.7	1016.3	1.5	NW	366.5	11:10	0.0	2.1	3.5	(12:30)
17/10/21	17.9	58.4	1020.0	1.4	N	224.9	11:00	0.0	1.7	3.4	(13:10)
18/10/21	18.5	62.9	1023.9	1.6	NW	367.7	11:10	0.0	2.1	3.3	(12:40)
19/10/21	18.7	59.1	1028.6	1.7	NW	354.7	11:10	0.0	2.0	3.2	(12:30)
20/10/21	18.1	67.3	1028.8	1.2		352.2	11:00	0.0	2.1	3.5	(12:40)
21/10/21	18.9	79.7	1022.8	2.1	S	95.5	10:50	0.0	0.8	3.0	(14:00)
22/10/21	19.8	80.7	1019.0	3.4	SE	73.4	10:40	12.8	0.7	1.5	(10:10)
23/10/21	20.3	76.8	1020.6	1.2	N	236.0	10:30	0.0	1.7	3.2	(12:00)
24/10/21	19.4	65.2	1020.9	4.2	NE	183.0	10:30	0.0	1.6	2.7	(12:30)
25/10/21	18.1	63.6	1019.3	4.0	NE	132.4	10:30	0.0	1.3	3.1	(13:30)
26/10/21	18.9	64.9	1019.4	2.2	N	190.2	10:50	0.0	1.6	2.1	(14:00)
27/10/21	18.5	57.4	1021.8	2.5	N	300.1	10:40	0.2	1.9	3.0	(12:50)
28/10/21	17.6	57.8	1020.7	1.8	NW	316.3	10:40	0.0	1.8	2.9	(13:00)
29/10/21	16.8	59.6	1017.8	1.8	NW	224.6	10:50	0.0	1.4	2.5	(12:00)
30/10/21	17.5	66.8	1018.5	1.6	NW	159.7	10:30	0.4	1.0	1.6	(10:20)
31/10/21	18.5	74.7	1017.6	1.0		197.5	10:20	0.0	1.5	2.6	(12:40)

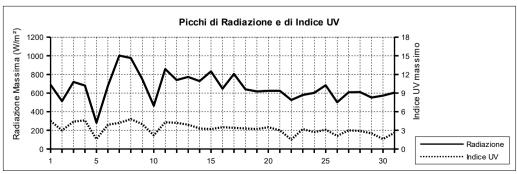




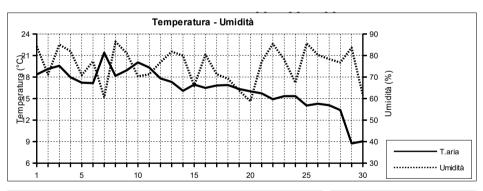


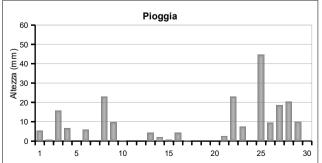
оттов	RE 20	)21													(estremi g	iornalieri)
		Tempera	tura (°C	;)		Umidi	tà (%)			Pression	ne (hPa)		Vento	o (m/s)	Radiazion	ie (W/m²)
Data	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	max	(ore)	max	(ore)
01/10/21	20.5	(6:10)	27.0	(12:20)	47.0	(12:00)	74.0	(22:00)	1020.4	(17:30)	1023.1	(9:50)	7.2	(17:20)	689.0	(12:50)
02/10/21	20.1	(6:20)	24.6	(10:40)	59.0	(9:40)	71.0	(12:10)	1019.1	(5:10)	1021.1	(0:00)	5.8	(12:30)	513.0	(14:20)
03/10/21	20.7	(6:20)	25.6	(13:50)	55.0	(11:00)	75.0	(19:40)	1019.6	(3:40)	1021.3	(11:30)	8.0	(14:40)	719.0	(13:10)
04/10/21	20.4	(4:40)	25.6	(13:10)	59.0	(10:10)	76.0	(0:20)	1020.3	(18:50)	1022.1	(10:40)	8.9	(15:30)	680.0	(12:50)
05/10/21	18.0	(6:40)	23.5	(4:50)	61.0	(4:00)	91.0	(6:50)	1019.2	(4:40)	1022.9	(7:40)	14.8	(6:10)	281.0	(15:10)
06/10/21	16.2	(23:20)	22.6	(11:50)	71.0	(11:40)	92.0	(2:20)	1013.4	(23:50)	1019.9	(0:30)	13.4	(21:20)	677.0	(11:00)
07/10/21	14.4	(4:20)	20.3	(16:30)	61.0	(17:00)	90.0	(3:50)	1007.7	(15:00)	1013.6	(0:00)	14.8	(3:40)	1002.0	(12:50)
08/10/21	15.6	(4:50)	21.2	(16:10)	58.0	(15:00)	80.0	(7:40)	1009.9	(2:50)	1015.6	(23:50)	7.2	(15:00)	976.0	(13:00)
09/10/21	16.4	(7:10)	23.1	(15:10)	47.0	(11:20)	72.0	(1:40)	1015.4	(1:10)	1017.8	(22:20)	8.9	(20:40)	749.0	(14:20)
10/10/21	12.3	(9:20)	17.4	(0:00)	57.0	(0:50)	87.0	(8:30)	1014.1	(14:30)	1017.5	(0:00)	10.7	(16:10)	464.0	(16:20)
11/10/21	11.4	(4:50)	18.1	(16:00)	47.0	(15:40)	87.0	(4:30)	1014.3	(6:10)	1017.3	(22:50)	6.7	(2:10)	858.0	(13:40)
12/10/21	13.2	(6:40)	21.1	(16:40)	45.0	(13:30)	74.0	(3:50)	1013.5	(17:00)	1017.3	(0:10)	6.7	(11:20)	740.0	(10:20)
13/10/21	14.9	(4:50)	20.7	(15:00)	37.0	(16:00)	63.0	(0:00)	1013.3	(7:00)	1016.7	(21:40)	13.9	(18:00)	773.0	(11:40)
14/10/21	13.2	(23:50)	17.3	(13:50)	31.0	(14:50)	57.0	(0:10)	1016.3	(3:10)	1018.6	(10:20)	15.2	(12:00)	728.0	(12:00)
15/10/21	11.9	(7:00)	18.9	(16:10)	35.0	(17:00)	53.0	(22:50)	1012.5	(17:00)	1017.5	(0:00)	9.4	(0:00)	833.0	(11:40)
16/10/21	12.2	(6:20)	20.6	(16:00)	35.0	(12:00)	58.0	(6:20)	1014.4	(4:00)	1018.9	(23:10)	5.8	(16:40)	647.0	(12:50)
17/10/21	15.9	(2:40)	20.9	(15:00)	49.0	(14:20)	67.0	(22:10)	1018.7	(4:50)	1022.5	(23:40)	4.9	(13:30)	805.0	(13:10)
18/10/21	15.5	(7:20)	22.1	(16:50)	52.0	(11:20)	73.0	(22:30)	1022.3	(4:20)	1027.0	(23:20)	5.4	(14:50)	640.0	(13:20)
19/10/21	15.5	(7:30)	22.4	(14:20)	45.0	(11:30)	73.0	(23:30)	1027.0	(0:00)	1030.2	(22:30)	5.8	(16:10)	617.0	(12:50)
20/10/21	14.8	(7:00)	21.3	(14:00)	58.0	(10:20)	78.0	(7:20)	1026.5	(23:50)	1030.1	(0:00)	7.6	(13:10)	624.0	(12:00)
21/10/21	16.1	(7:50)	21.2	(14:00)	72.0	(0:20)	87.0	(22:20)	1020.0	(18:40)	1026.6	(0:10)	13.4	(13:30)	624.0	(14:10)
22/10/21	17.9	(23:20)	21.2	(10:10)	72.0	(13:20)	87.0	(0:40)	1018.1	(7:40)	1020.1	(0:00)	12.5	(14:00)	526.0	(10:10)
23/10/21	17.2	(7:20)	23.8	(12:10)	60.0	(12:10)	91.0	(6:50)	1019.3	(4:30)	1022.6	(23:00)	6.7	(22:10)	580.0	(11:50)
24/10/21	17.6	(22:50)	21.1	(14:20)	60.0	(14:20)	69.0	(0:10)	1019.6	(16:00)	1022.2	(9:20)	15.2	(21:10)	603.0	(14:00)
25/10/21	16.8	(6:40)	19.6	(14:00)	58.0	(10:10)	71.0	(23:50)	1018.5	(4:30)	1020.1	(0:00)	12.1	(13:50)	684.0	(13:30)
26/10/21	16.8	(1:10)	22.1	(13:50)	55.0	(17:50)	73.0	(0:50)	1018.3	(14:40)	1021.2	(23:30)	6.7	(1:20)	501.0	(10:20)
27/10/21	16.3	(3:40)	22.1	(13:50)	47.0	(16:40)	71.0	(3:40)	1020.9	(16:30)	1022.9	(9:50)	7.2	(16:30)	608.0	(12:50)
28/10/21	14.7	(7:20)	21.4	(15:30)	45.0	(13:20)	65.0	(7:40)	1019.0	(16:40)	1022.4	(0:20)	5.4	(4:40)	610.0	(13:10)
29/10/21	13.9	(7:10)	20.1	(15:00)	47.0	(15:10)	66.0	(2:10)	1016.2	(17:00)	1019.8	(0:10)	5.4	(17:50)	552.0	(12:00)
30/10/21	14.6	(6:00)	20.2	(11:30)	54.0	(11:10)	75.0	(22:00)	1017.3	(5:40)	1020.7	(22:20)	6.7	(3:00)	573.0	(10:20)
31/10/21	16.3	(4:30)	21.1	(11:10)	62.0	(11:00)	82.0	(21:40)	1014.6	(23:50)	1020.7	(1:10)	7.2	(18:40)	605.0	(10:50)

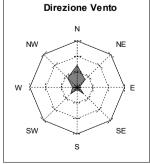




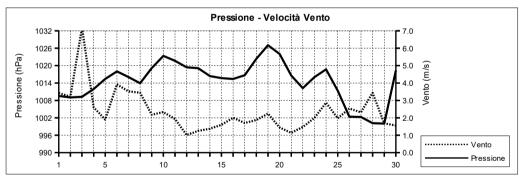
NOVEN	IBRE 2021								(n	nedie gio	ornaliere)
	Temperatura	Umidità	Pressione	,	Vento	Rad.	Solare	Pioggia		Indice U\	/
Data	°C	%	hPa	m/s	direzione	W/m²	h:min	mm	medio	max	(ore)
01/11/21	18.4	84.3	1009.6	3.4	SE	101.1	9:30	5.4	1.0	2.2	(10:10)
02/11/21	19.1	71.2	1009.0	3.2	W	259.9	10:30	0.8	1.6	3.0	(11:20)
03/11/21	19.6	85.1	1009.3	7.2	SE	29.5	9:10	15.8	0.4	0.9	(12:00)
04/11/21	18.0	82.0	1011.9	2.6		54.4	9:50	6.6	0.7	2.4	(11:20)
05/11/21	17.2	70.9	1015.4	1.9	N	144.0	10:10	0.0	1.1	2.4	(12:10)
06/11/21	17.2	77.3	1018.0	3.9	NW	60.3	9:40	5.8	0.9	1.6	(10:50)
07/11/21	21.4	60.7	1016.1	3.5		209.5	10:10	0.0	1.4	2.7	(11:00)
08/11/21	18.2	86.4	1013.9	3.4	NE	47.6	9:20	23.0	0.5	1.2	(12:10)
09/11/21	18.9	81.0	1019.1	2.2	N	110.1	9:50	9.8	1.1	1.7	(11:20)
10/11/21	20.0	70.3	1023.4	2.3	N	243.1	10:00	0.2	1.5	2.5	(11:40)
11/11/21	19.3	71.3	1021.7	1.9	N	151.7	9:50	0.0	1.2	1.8	(11:40)
12/11/21	17.8	76.9	1019.4	1.0	NW	75.4	10:10	0.0	0.8	1.2	(11:50)
13/11/21	17.3	81.8	1019.1	1.3		170.3	10:00	4.2	1.0	1.9	(12:50)
14/11/21	16.1	80.0	1016.4	1.4	NE	130.4	9:50	2.0	0.9	2.2	(12:30)
15/11/21	16.9	65.9	1015.7	1.6	N	302.7	10:00	0.6	1.5	2.3	(11:30)
16/11/21	16.5	80.4	1015.4	2.0		249.1	9:50	4.2	1.4	2.3	(11:40)
17/11/21	16.8	71.3	1016.7	1.7	N	132.9	9:40	0.2	0.9	1.4	(10:10)
18/11/21	16.9	69.2	1022.4	1.9	N	229.6	9:50	0.0	1.3	2.2	(12:00)
19/11/21	16.3	63.7	1027.0	2.2	N	243.1	10:00	0.0	1.4	2.1	(12:00)
20/11/21	16.0	58.8	1024.0	1.4	N	276.5	10:00	0.0	1.5	1.9	(11:10)
21/11/21	15.7	77.2	1016.6	1.1		163.0	9:50	2.6	1.0	1.7	(11:50)
22/11/21	14.9	85.4	1012.2	1.5	SE	40.4	9:00	23.0	0.7	0.8	(9:50)
23/11/21	15.3	78.1	1016.0	2.0	NE	140.0	9:30	7.4	1.0	1.4	(13:20)
24/11/21	15.3	67.4	1018.7	2.9	NE	176.9	9:40	0.0	1.1	1.8	(11:20)
25/11/21	14.0	85.7	1011.4	2.0	NW	83.9	8:30	44.6	0.9	1.6	(10:40)
26/11/21	14.3	80.3	1002.4	2.5	SW	116.9	9:30	9.4	0.7	1.6	(12:30)
27/11/21	14.1	78.3	1002.3	2.3	SW	122.9	9:00	18.6	0.9	1.8	(11:40)
28/11/21	13.4	76.7	1000.2	3.4	SW	62.7	9:00	20.4	0.8	1.2	(11:10)
29/11/21	8.8	83.7	1000.0	1.7	NW	44.6	9:10	10.0	0.5	0.7	(12:00)
30/11/21	9.0	61.5	1018.4	1.6	NW	270.8	9:40	0.4	1.1	1.5	(11:50)

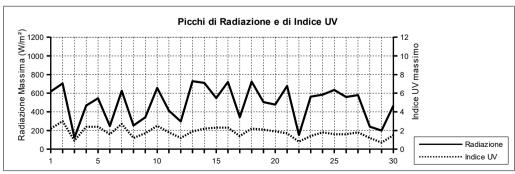




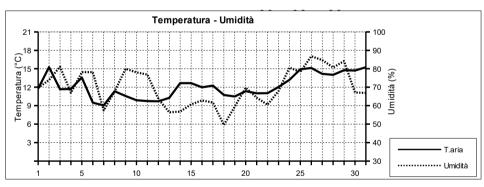


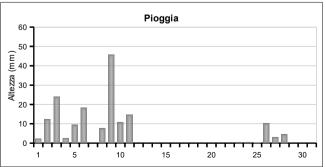
NOVEM	BRE	2021													(estremi g	iornalier
		Tempera	tura (°C	<b>;</b> )		Umidi	tà (%)			Pression	ne (hPa)		Vent	o (m/s)	Radiazion	ie (W/m²)
Data	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	max	(ore)	max	(ore)
01/11/21	16.7	(5:50)	20.2	(10:10)	69.0	(10:20)	94.0	(21:30)	1002.7	(23:40)	1014.5	(0:00)	15.6	(17:50)	617.0	(10:10
02/11/21	18.3	(22:00)	20.2	(14:20)	57.0	(17:50)	94.0	(0:30)	1002.0	(0:40)	1013.7	(22:20)	13.9	(6:00)	705.0	(12:00
03/11/21	17.3	(9:00)	21.4	(23:00)	74.0	(1:00)	94.0	(9:20)	1006.1	(23:30)	1012.5	(0:00)	25.5	(12:30)	123.0	(12:20
04/11/21	15.8	(14:40)	22.1	(1:00)	71.0	(23:00)	90.0	(14:30)	1006.5	(0:10)	1014.1	(10:30)	20.6	(0:10)	468.0	(11:20
05/11/21	15.2	(6:20)	20.0	(13:10)	59.0	(12:50)	79.0	(1:10)	1013.5	(0:20)	1017.2	(23:10)	7.6	(20:40)	545.0	(12:10
06/11/21	15.9	(16:30)	19.2	(11:10)	69.0	(11:10)	91.0	(15:10)	1016.3	(4:00)	1021.0	(14:20)	9.8	(21:50)	248.0	(10:50
07/11/21	17.7	(5:30)	26.3	(11:40)	39.0	(12:20)	81.0	(23:40)	1014.7	(16:50)	1017.4	(8:30)	11.6	(12:40)	626.0	(11:00
08/11/21	16.4	(7:40)	20.9	(17:20)	73.0	(17:20)	92.0	(3:00)	1011.3	(16:30)	1016.9	(0:30)	17.0	(18:30)	253.0	(14:40
09/11/21	16.7	(5:10)	21.9	(14:10)	67.0	(13:20)	94.0	(4:10)	1014.4	(0:40)	1023.1	(20:30)	9.8	(0:00)	341.0	(10:00
10/11/21	17.8	(6:20)	25.0	(12:50)	46.0	(12:50)	84.0	(20:30)	1021.7	(1:20)	1024.8	(19:00)	7.6	(3:40)	656.0	(12:00
11/11/21	18.2	(22:20)	21.9	(13:40)	58.0	(12:20)	76.0	(0:00)	1019.4	(23:40)	1023.4	(2:40)	5.4	(5:20)	413.0	(12:00
12/11/21	16.8	(21:30)	19.4	(15:20)	70.0	(6:40)	84.0	(20:30)	1018.3	(5:20)	1020.4	(10:20)	4.5	(4:50)	297.0	(14:20
13/11/21	15.6	(7:10)	19.7	(12:50)	74.0	(10:30)	87.0	(6:00)	1017.6	(23:10)	1020.4	(0:00)	7.2	(13:20)	729.0	(12:50
14/11/21	14.4	(23:40)	18.1	(14:30)	66.0	(14:00)	89.0	(6:50)	1015.2	(15:40)	1017.6	(0:00)	8.0	(14:20)	710.0	(12:40
15/11/21	13.9	(6:20)	21.1	(12:10)	49.0	(11:50)	82.0	(0:00)	1014.7	(14:50)	1016.6	(0:00)	6.7	(18:40)	548.0	(10:50
16/11/21	14.3	(5:30)	19.6	(14:00)	68.0	(14:50)	91.0	(5:40)	1013.7	(4:30)	1016.6	(18:20)	8.5	(18:30)	721.0	(10:50
17/11/21	14.4	(6:30)	18.9	(12:00)	55.0	(12:10)	80.0	(6:40)	1015.4	(3:40)	1019.2	(23:50)	8.5	(13:00)	343.0	(9:40
18/11/21	15.1	(2:40)	20.2	(11:30)	57.0	(11:20)	75.0	(17:40)	1019.0	(0:20)	1026.3	(23:30)	7.2	(21:30)	724.0	(12:00
19/11/21	14.6	(22:40)	19.1	(13:30)	52.0	(13:00)	75.0	(3:10)	1025.9	(1:10)	1028.2	(10:00)	7.6	(10:10)	504.0	(12:20
20/11/21	12.1	(7:00)	20.3	(13:50)	40.0	(14:10)	83.0	(21:00)	1020.6	(23:50)	1027.1	(0:00)	6.3	(2:10)	478.0	(11:20
21/11/21	12.9	(4:40)	18.1	(9:40)	64.0	(9:40)	90.0	(23:40)	1013.1	(23:50)	1020.6	(0:00)	5.4	(12:30)	677.0	(12:20
22/11/21	13.7	(22:00)	17.1	(2:00)	72.0	(10:30)	91.0	(8:20)	1010.6	(4:20)	1014.2	(23:00)	7.2	(7:30)	151.0	(9:50
23/11/21	12.7	(5:00)	18.9	(14:20)	63.0	(14:30)	92.0	(3:30)	1014.1	(1:10)	1019.5	(23:40)	10.7	(21:00)	563.0	(13:20
24/11/21	13.7	(7:20)	17.7	(11:00)	57.0	(11:00)	74.0	(0:10)	1016.7	(23:20)	1020.3	(8:40)	9.8	(10:50)	584.0	(11:20
25/11/21	12.8	(8:20)	15.0	(2:40)	69.0	(0:00)	93.0	(9:00)	1004.9	(22:40)	1016.5	(0:00)	12.5	(21:40)	635.0	(10:40
26/11/21	12.8	(0:50)	16.6	(16:50)	66.0	(16:50)	93.0	(0:20)	999.2	(16:50)	1005.1	(0:00)	17.4	(17:10)	559.0	(10:10
27/11/21	12.2	(19:30)	15.9	(0:40)	64.0	(0:40)	86.0	(8:00)	1000.6	(12:20)	1003.6	(0:30)	15.6	(12:30)	580.0	(11:50
28/11/21	10.0	(22:50)	15.8	(2:10)	62.0	(18:20)	90.0	(15:20)	998.2	(13:40)	1002.1	(0:00)	20.1	(11:50)	241.0	(10:50
29/11/21	6.9	(22:50)	11.1	(0:00)	72.0	(3:30)	91.0	(9:20)	997.4	(5:40)	1007.6	(23:40)	7.2	(3:20)	199.0	(10:0
30/11/21	6.2	(2:20)	13.3	(13:40)	35.0	(13:00)	85.0	(2:20)	1007.9	(0:00)	1023.5	(23:10)	11.6	(3:10)	468.0	(11:50





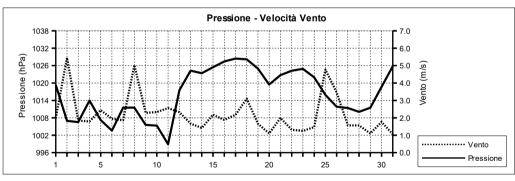
DICEME	3RE 2021								(n	nedie gi	ornaliere
	Temperatura	Umidità	Pressione	١	/ento	Rad.	Solare	Pioggia		Indice U'	7
Data	°C	%	hPa	m/s	direzione	W/m²	h:min	mm	medio	max	ora
01/12/21	11.8	69.7	1019.3	2.0	SW	65.7	9:10	2.2	0.8	0.8	(11:10)
02/12/21	15.3	74.0	1007.0	5.5	S	167.7	9:10	12.4	1.0	1.7	(11:40)
03/12/21	11.7	81.1	1006.6	1.8	NE	66.9	8:40	24.0	0.4	0.5	(11:50)
04/12/21	11.7	67.0	1014.0	1.8	NW	263.0	9:40	2.4	1.2	1.6	(12:00)
05/12/21	13.6	78.2	1007.2	2.4	SW	129.9	8:40	9.6	1.1	1.6	(11:50)
06/12/21	9.5	78.2	1003.6	1.9	N	80.1	8:50	18.4	0.8	0.8	(11:30)
07/12/21	9.1	57.5	1011.5	1.9	NW	233.8	9:30	0.0	1.0	1.4	(11:30)
08/12/21	11.4	67.7	1011.5	5.0		69.4	8:50	7.8	0.9	1.0	(11:30)
09/12/21	10.6	80.0	1005.6	2.3	NW	63.8	8:30	45.8	0.5	1.3	(11:40)
10/12/21	9.9	78.1	1005.3	2.3	SW	149.9	9:00	10.8	0.9	1.2	(10:40)
11/12/21	9.8	76.9	998.9	2.6	NW	109.0	8:50	14.6	0.7	1.0	(13:10)
12/12/21	9.7	63.8	1017.5	2.3	N	176.4	9:20	0.0	0.9	1.3	(11:30)
13/12/21	10.3	56.4	1024.3	1.7	NW	250.9	9:30	0.0	1.0	1.4	(11:40)
14/12/21	12.7	56.8	1023.4	1.4	NW	245.5	9:30	0.0	1.1	1.5	(11:20)
15/12/21	12.7	60.7	1025.5	2.2	N	235.8	9:40	0.0	0.9	1.3	(11:20)
16/12/21	12.0	62.9	1027.4	1.9	N	240.7	9:20	0.0	1.0	1.3	(11:40)
17/12/21	12.3	61.7	1028.4	2.2	NW	244.9	9:30	0.0	0.9	1.3	(11:20)
18/12/21	10.7	49.5	1028.2	3.1	NE	253.3	9:20	0.0	0.9	1.4	(11:30)
19/12/21	10.5	59.6	1025.0	1.7	NW	237.9	9:20	0.0	1.0	1.5	(11:10)
20/12/21	11.4	69.7	1019.5	1.1	NW	246.0	9:20	0.0	1.0	1.4	(11:30)
21/12/21	11.0	64.4	1022.7	2.0	NW	80.9	9:00	0.0	0.8	0.7	(9:40)
22/12/21	11.0	60.5	1024.2	1.3	N	139.8	9:20	0.0	0.9	1.3	(12:20)
23/12/21	12.0	68.0	1024.9	1.3	NW	226.7	9:20	0.4	0.9	1.4	(11:50)
24/12/21	13.2	80.6	1022.0	1.5	SW	81.0	9:20	0.4	0.9	1.7	(11:50)
25/12/21	14.9	78.4	1015.9	4.8	S	186.4	8:30	0.2	1.0	1.4	(12:20)
26/12/21	15.1	86.8	1011.8	3.5	SW	82.9	8:40	10.2	0.5	1.0	(11:20)
27/12/21	14.2	84.7	1011.4	1.6	SW	129.4	9:00	3.0	1.9	6.2	(9:40)
28/12/21	14.0	80.7	1010.0	1.6	NW	222.1	9:20	4.6	1.2	1.6	(12:10)
29/12/21	14.8	84.2	1011.5	1.1	NW	243.2	9:10	0.0	1.0	1.5	(12:10)
30/12/21	14.7	67.2	1018.7	1.8	N	237.4	9:40	0.0	1.3	1.7	(11:50)
31/12/21	15.2	66.9	1025.8	1.1		248.1	9:30	0.0	1.3	1.7	(11:20)

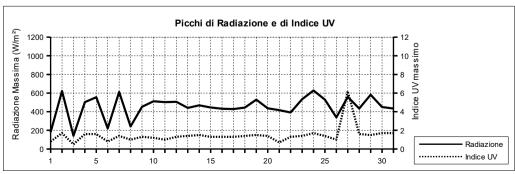






DICEME	BRE 2	2021													(estremi g	iornalieri)
		Tempera	tura (°C	;)		Umidi	tà (%)			Pression	ne (hPa)		Vento	o (m/s)	Radiazion	ie (W/m²)
Data	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	min	(ore)	max	(ore)	max	(ore)	max	(ore)
01/12/21	7.3	(1:10)	15.3	(21:20)	52.0	(0:20)	87.0	(13:50)	1013.8	(23:50)	1023.3	(0:00)	10.7	(22:40)	179.0	(10:10)
02/12/21	11.9	(23:20)	17.4	(11:40)	55.0	(12:00)	88.0	(23:40)	1002.5	(22:50)	1013.6	(0:00)	20.6	(15:00)	622.0	(12:20)
03/12/21	10.3	(22:40)	13.1	(1:40)	67.0	(19:20)	92.0	(4:10)	1003.0	(1:00)	1011.9	(23:30)	8.0	(17:50)	142.0	(13:50)
04/12/21	9.0	(6:50)	14.9	(23:50)	51.0	(13:40)	91.0	(21:40)	1011.8	(0:00)	1015.3	(9:20)	8.0	(14:00)	503.0	(14:00)
05/12/21	10.8	(23:20)	15.6	(2:30)	65.0	(12:10)	91.0	(8:50)	1004.0	(23:40)	1012.5	(0:00)	11.2	(3:00)	555.0	(12:10)
06/12/21	8.4	(7:50)	10.9	(12:30)	67.0	(21:50)	88.0	(3:40)	1001.5	(13:50)	1008.4	(23:50)	10.3	(16:20)	221.0	(11:30)
07/12/21	6.3	(5:50)	11.9	(15:20)	36.0	(15:00)	77.0	(5:40)	1008.3	(0:00)	1015.5	(22:40)	6.7	(14:00)	612.0	(11:30)
08/12/21	6.1	(2:50)	16.3	(23:30)	46.0	(1:00)	89.0	(18:20)	1005.2	(23:30)	1015.3	(0:10)	21.5	(23:40)	241.0	(11:30)
09/12/21	7.3	(21:40)	16.3	(0:00)	65.0	(9:10)	89.0	(17:10)	1004.3	(1:20)	1008.6	(23:30)	16.5	(0:20)	452.0	(11:40)
10/12/21	6.3	(4:20)	12.9	(15:50)	54.0	(11:10)	90.0	(20:10)	996.7	(23:50)	1009.8	(10:30)	15.2	(18:10)	512.0	(10:50)
11/12/21	8.1	(10:10)	12.7	(0:00)	59.0	(0:10)	91.0	(9:00)	993.7	(4:50)	1008.9	(23:50)	14.8	(0:30)	503.0	(13:20)
12/12/21	8.2	(23:20)	12.6	(12:40)	52.0	(12:50)	73.0	(7:10)	1008.9	(0:00)	1023.9	(23:20)	8.9	(16:50)	506.0	(12:40)
13/12/21	7.1	(3:30)	13.9	(14:30)	36.0	(9:50)	73.0	(23:10)	1023.5	(0:30)	1025.3	(10:00)	6.3	(8:40)	441.0	(11:50)
14/12/21	8.1	(4:30)	17.3	(14:40)	45.0	(13:50)	68.0	(4:30)	1022.0	(14:20)	1024.6	(10:00)	5.4	(22:50)	469.0	(11:40)
15/12/21	10.8	(2:40)	15.8	(12:30)	49.0	(12:40)	69.0	(6:10)	1023.8	(0:10)	1027.3	(23:30)	11.6	(13:30)	446.0	(12:10)
16/12/21	10.4	(23:30)	14.8	(13:20)	49.0	(13:20)	70.0	(1:30)	1026.7	(14:20)	1028.9	(22:50)	8.5	(14:20)	432.0	(12:10)
17/12/21	10.0	(6:50)	15.9	(13:30)	50.0	(13:10)	74.0	(18:10)	1027.2	(23:50)	1029.9	(9:30)	9.4	(11:20)	429.0	(12:00)
18/12/21	8.6	(23:40)	12.6	(11:10)	39.0	(12:30)	64.0	(5:20)	1026.9	(1:10)	1029.5	(22:40)	14.3	(12:30)	445.0	(12:00)
19/12/21	6.9	(7:00)	13.9	(14:20)	42.0	(12:00)	74.0	(22:50)	1020.8	(23:50)	1029.1	(0:10)	6.3	(13:10)	529.0	(10:30)
20/12/21	9.1	(7:40)	14.8	(12:40)	56.0	(10:50)	80.0	(3:10)	1018.2	(14:00)	1021.4	(23:30)	7.2	(13:10)	436.0	(12:10)
21/12/21	9.4	(1:30)	12.3	(10:00)	57.0	(11:00)	75.0	(0:20)	1021.2	(0:10)	1024.1	(23:50)	5.8	(17:00)	417.0	(9:50)
22/12/21	8.3	(5:00)	13.6	(12:40)	50.0	(14:20)	72.0	(5:00)	1023.2	(4:40)	1025.4	(23:00)	4.9	(0:50)	392.0	(12:20)
23/12/21	9.6	(4:40)	15.3	(11:10)	53.0	(11:00)	88.0	(23:30)	1024.1	(16:40)	1026.2	(10:10)	5.4	(14:10)	534.0	(11:50)
24/12/21	10.3	(7:30)	14.9	(12:00)	72.0	(12:10)	91.0	(7:40)	1019.4	(23:00)	1024.3	(0:00)	7.2	(13:10)	628.0	(11:50)
25/12/21	14.2	(7:10)	15.7	(20:10)	72.0	(10:40)	85.0	(2:00)	1012.6	(23:50)	1019.3	(0:00)	15.2	(14:40)	529.0	(11:30)
26/12/21	13.6	(19:00)	16.2	(13:50)	81.0	(13:50)	93.0	(20:00)	1010.3	(22:50)	1013.4	(10:00)	13.0	(14:40)	339.0	(11:30)
27/12/21	12.4	(4:10)	16.4	(13:00)	75.0	(13:00)	93.0	(7:50)	1009.1	(23:50)	1012.8	(10:40)	7.6	(21:10)	559.0	(11:20)
28/12/21	11.9	(2:40)	16.6	(12:50)	64.0	(12:40)	91.0	(2:40)	1007.7	(4:30)	1012.1	(23:10)	6.3	(15:10)	434.0	(12:20)
29/12/21	12.8	(23:50)	17.5	(13:50)	72.0	(14:10)	91.0	(8:10)	1009.7	(5:50)	1014.5	(23:30)	5.4	(14:00)	582.0	(12:20)
30/12/21	10.9	(7:30)	18.9	(13:50)	45.0	(13:20)	89.0	(0:20)	1014.2	(0:50)	1024.2	(23:30)	6.3	(16:10)	450.0	(12:20)
31/12/21	11.9	(7:40)	20.0	(13:10)	44.0	(11:20)	85.0	(23:40)	1023.7	(1:20)	1027.9	(22:30)	5.4	(1:50)	434.0	(11:50)

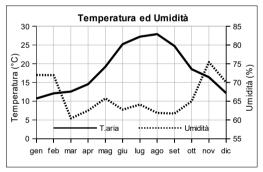


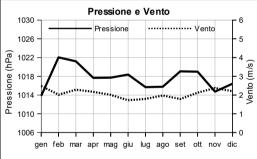


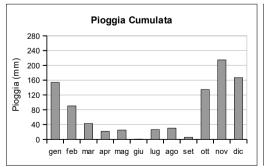
## **MEDIE MENSILI 2021**

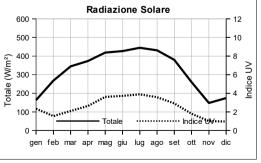
	Temperatura	Umidità	Pressione	V	/ento	Radiazio	ne Solare	Pioggia
Mese	°C	%	hPa	m/s	direzione	W/m²	Indice UV	mm
Gennaio	10.7	72.0	1013.8	2.5	NE	163.5	2.3	154.0
Febbraio	12.1	71.9	1022.0	2.0	N	267.6	1.6	90.6
Marzo	12.6	60.4	1021.2	2.3	SW	344.6	2.1	43.0
Aprile	14.5	62.5	1017.7	2.2	SW	373.5	2.6	21.8
Maggio	19.2	65.8	1017.7	2.0	SW	418.3	3.6	25.4
Giugno	25.2	62.7	1018.4	1.7	S	426.9	3.7	0.8
Luglio	27.2	64.1	1015.7	1.8	SW	444.4	3.9	26.4
Agosto	27.9	61.9	1015.8	2.0	SW	430.8	3.6	30.4
Settembre	24.7	61.7	1019.1	1.8	sw	379.5	2.9	5.6
Ottobre	18.5	65.0	1019.0	2.1		259.6	1.8	134.8
Novembre	16.4	75.4	1014.7	2.4	N	148.1	1.0	215.0
Dicembre	12.1	70.1	1016.4	2.2	N	174.5	1.0	166.8
Anno	18.4	66.1	1017.6	2.1	sw	319.3	2.5	914.6

	Tempera	tura (°C)	Umidi	Umidità (%) Pressione (hF		ne (hPa)	Raffiche	Radiazione Massima	
Mese	min	max	min	max	min	max	m/s	W/m²	Indice UV
Gennaio	8.2	13.1	59.1	84.1	1011.0	1016.5	11.8	484.5	3.3
Febbraio	9.2	15.4	55.5	85.6	1019.4	1024.9	8.6	606.3	2.5
Marzo	9.5	16.3	44.5	75.6	1019.0	1023.7	9.0	796.6	3.8
Aprile	11.5	17.7	45.4	77.3	1015.7	1020.1	8.6	896.0	5.3
Maggio	16.4	22.2	48.9	81.4	1015.9	1019.5	8.9	1,003.2	7.6
Giugno	22.2	29.1	43.4	80.2	1017.0	1019.8	8.5	950.7	7.5
Luglio	24.3	30.6	47.0	78.1	1014.3	1017.2	8.3	934.3	7.6
Agosto	24.8	31.2	45.1	76.5	1014.4	1017.4	8.8	861.4	6.7
Settembre	21.9	28.1	47.2	75.0	1017.5	1020.5	8.5	791.8	5.3
Ottobre	15.8	21.6	52.9	75.1	1017.4	1021.0	9.0	660.7	3.3
Novembre	14.4	19.2	61.2	86.7	1011.7	1017.5	10.9	490.2	1.8
Dicembre	9.6	15.0	55.5	82.9	1013.5	1019.6	9.8	450.7	1.5
Anno	15.7	21.6	50.5	79.9	1015.6	1019.8	9.2	743.9	4.7









Riepilogo mensile delle precipitazioni										
Mese	Pioggia Totale mm.	N. Totale giorni con pioggia	N. giorni con pioggia fino ad 1 mm	N. giorni con pioggia da 1.1 a 10 mm	N. giorni con pioggia da 10.1 a 20 mm	N. giorni con pioggia da 20.1, a 40 mm	N. giorni con pioggia da 40.1 a 60 mm	N. giorni con pioggia maggiore di 60 mm		
Gennaio	154.0	21	5	11	4	1	0	0		
Febbraio	90.6	9	2	3	3	1	0	0		
Marzo	43.0	7	3	3	0	1	0	0		
Aprile	21.8	7	3	4	0	0	0	0		
Maggio	25.4	6	1	4	1	0	0	0		
Giugno	0.8	2	2	0	0	0	0	0		
Luglio	26.4	3	1	1	0	1	0	0		
Agosto	30.4	2	0	0	2	0	0	0		
Settembre	5.6	1	0	1	0	0	0	0		
Ottobre	134.8	8	2	2	1	2	1	0		
Novembre	215.0	22	5	11	2	3	1	0		
Dicembre	166.8	16	3	6	5	1	1	0		
Totali	914.6	104	27	46	18	10	3	0		

Riepilogo mensile delle Tmax					Riepilogo mensile delle Tmin					
Mese	N. giorni con Tmax > 10°C	N. giorni con Tmax > 20°C	N. giorni con Tmax > 30°C	N. giorni con Tmax > 35°C	Mese	N. giorni con Tmin ≤ 15°C	N. giorni con Tmin ≤ 10°C	N. giorni con Tmin ≤ 5°C	N. giorni con Tmin ≤ 0°C	
Gennaio	28	0	0	0	Gennaio	31	24	4	0	
Febbraio	25	0	0	0	Febbraio	28	15	4	0	
Marzo	13	0	0	0	Marzo	31	18	0	0	
Aprile	7	7	0	0	Aprile	27	8	0	0	
Maggio	31	0	0	0	Maggio	0	0	0	0	
Giugno	30	24	0	0	Giugno	0	0	0	0	
Luglio	31	31	16	1	Luglio	0	0	0	0	
Agosto	22	22	12	5	Agosto	0	0	0	0	
Settembre	30	30	1	0	Settembre	0	0	0	0	
Ottobre	31	26	0	0	Ottobre	12	0	0	0	
Novembre	30	12	0	0	Novembre	16	3	0	0	
Dicembre	13	0	0	0	Dicembre	31	18	0	0	
Totali	291	152	29	6	Totali	176	86	8	0	



# Istruzioni per la realizzazione dei dattiloscritti

Il *Rendiconto* pubblica le comunicazioni fatte dai soci in una delle adunanze ordinarie dell'Accademia. I soci possono presentare anche lavori di altri autori. In questo caso l'accettazione della *Nota* per la pubblicazione è condizionata al parere favorevole di una commissione designata dall'Accademia.

Le Note dovranno essere inviate al segretario per posta elettronica sia in formato doc che pdf. Il file pdf dovrà incorporare tutti i font utilizzati nel documento originario.

La stesura dovrà essere conforme al modello che è riportato di seguito, riprodotto sotto forma di *template* sul sito web dell'Accademia. Non sono ammesse modifiche al modello fornito.

Layout di pagina. Margine superiore: 5,8 - margine inferiore: 4,8 - margine sinistro e margine destro: 4,25.

Spaziatura prima e dopo: 0; interlinea: singola. Sillabazione automatica.

I riferimenti bibliografici sono indicati nel testo tra parentesi (cognome primo autore, anno di pubblicazione). Se gli autori sono due si indicheranno entrambi, se più di due si indicherà il primo autore seguito da "*et al.*". Nella sezione Bibliografia, i riferimenti bibliografici dovranno riportare quanto indicato nei seguenti esempi per periodici e libri:

Cognome A.B., Cognome C.D. [...] e Cognome E.F. (anno) Titolo. Rivista (corsivo). Numero volume (grassetto), numeri pagina iniziale-finale.

Cognome G.H. and Cognome I.L. (anno) Titolo. Casa editrice, città, stato, numeri pagina iniziale-finale.

Le illustrazioni dovranno avere una risoluzione minima di 300 dpi e dimensioni non superiori a mm 125x180 comprensive dell'eventuale didascalia. Le fotografie a mezzi toni e quelle a colori, devono rispondere a criteri di riproducibilità ed essere utilizzate solo se necessarie per la completezza dell'esposizione.

A richiesta, che dovrà essere fatta all'atto della presentazione del dattiloscritto all'Editore, saranno forniti gratuitamente 10 estratti, senza copertina, di ciascuna *Nota*, anche nel caso in cui il numero degli autori dovesse essere superiore a uno. Ulteriori estratti e/o la richiesta di una copertina personalizzata, da presentare contestualmente alla precedente, saranno a carico degli autori. L'Editore inoltrerà agli interessati un preventivo di spesa.

## COMPOSIZIONE DEL DATTILOSCRITTO CON WORD

Prima pagina (vedi modello .doc sul sito web dell'Accademia) 7 righi vuoti **Titolo**: centrato, Times New Roman (TNR) 13, grassetto. Rigo vuoto.

Autori della nota: centrato, TNR 11. Gli apici numerici per indicare indirizzi e affiliazioni di ciascun autore sono da precisare a fondo pagina. La formula da adottare è: "Nota del socio e di..." oppure "Nota dei soci..." ovvero "Nota di Nome e Cognome (1), Nome e Cognome (2)...".

Rigo vuoto.

Presentatore: centrato, TNR 10. ("Presentata dal socio...")

Data adunanza: centrato, in parentesi, TNR 10. La data dell'adunanza va posta direttamente sotto gli autori, ovvero sotto il presentatore, senza lasciare spazi.

Due righi vuoti.

*Keywords*: in inglese, TNR 10. Rigo vuoto.

**Abstract:** in inglese, TNR 10. Rigo vuoto.

Riassunto: in italiano, TNR 10. Due righi vuoti.

1 - INTRODUZIONE, TNR 10, grassetto maiuscolo Rigo vuoto.

Testo, TNR 11, giustificato, indentatura paragrafi 6 mm Rigo vuoto.

Altri titoli (tutti numerati in sequenza), TNR 10, grassetto maiuscolo Rigo vuoto.

Altro testo, TNR 11, giustificato, indentatura paragrafi 6 mm Rigo vuoto.

Bibliografía (numerata in sequenza), TNR 10, grassetto maiuscolo

Testo della bibliografia, TNR 10. Primo rigo intero, secondo ed altri: indentatura 6 mm

Rigo vuoto Ringraziamenti, TNR 10.

### COMPOSIZIONE DEL DATTILOSCRITTO CON LaTeX

1) È possibile richiedere al segretario dell'Accademia una copia dei file di stile *rendiconto.cls* e *rendiconto.bst* che possono essere utilizzati per formattare il testo secondo il modello richiesto dalla rivista.

Per quanto riguarda i riferimenti bibliografici, si può procedere in due modi:

a) Se si usa BiB-TeX, è possibile creare un documento *nomefile.bib* nel quale i dati di ogni pubblicazione da inserire compaiono nella forma

```
@article{ref_name,
  AUTHOR = {Nome1, M. and Nome2, T. and Nome3 I.},
  TITLE = {TITOLO},
  JOURNAL = {RIVISTA},
  VOLUME = {VOLUME},
  YEAR = {ANNO},
  NUMBER = {FASCICOLO},
  PAGES = {47--70}}
```

L'applicazione BiB-TeX genera un file *nomefile.bbl* nel quale i dati della pubblicazione da inserire compaiono nella forma

```
\bibitem[Nome1 et~al.(anno)Nome2, Nome3]{ref_name}
Nome M., Nome2 T. and Nome3 I. (1992) TITOLO.
\newblock \emph{RIVISTA}
\newblock \textbf{13}\penalty0 (fascicolo), \penalty0 47--70.
```

- b) Se non si usa BiB-TeX, è possibile creare direttamente il documento *no-mefile.bbl* nella forma descritta sopra, avendo cura di scrivere tra parentesi quadre (dopo il comando \bibitem) la stringa degli autori esattamente come apparirà nel testo, secondo le istruzioni generali previste nei vari casi in cui ci sono 1, 2 o più autori, e, eventualmente, usando una lettera dopo l'anno in modo da evitare ambiguità.
- 2) Se si preferisce non utilizzare i file di stile, è possibile utilizzare le seguenti istruzioni:

```
\documentclass[a4paper, 14pt, oneside, openright]{article} \usepackage{geometry}
```

```
\usepackage[latin1]{inputenc}
\usepackage[italian,english]{babel}
\usepackage{amsmath, amsfonts, amsthm}
\usepackage{paralist, times, indentfirst}
\usepackage[T1]{fontenc}
\usepackage{amsthm}
\usepackage{mathptmx}
\geometry {a4paper}
\setcounter{secnumdepth}{O}
\newtheorem{prop}{Proposition}
\newtheorem {lem} {Lemma}
\newtheorem \{thm\} \{Theorem\}
\newtheorem \{theorem\} \{Theorem\}
\newtheorem {cor} {Corollary}
\newtheorem {obs} {Observation}
\newtheorem {exa} {Example}
\newtheorem {defn} {Definition}
\theoremstyle {remark}
\newtheorem \{rem\} \{Notation\}
\newenvironment{sistema}%
\left(\left(\frac{1}{2}\right)^{2}\right)^{2}
{\end{array}\right.}
\linespread{1.00}
\title{titolo}
\text{textwidth} = 12.4 \text{ cm}
\text{textheight} = 19.5 \text{ cm}
\setminus topmargin = 2 cm
\oddsidemargin = 2 cm
\begin{document}
\vspace*{20 mm}
\pagestyle{empty}
\begin{center}
{\fontsize{13}{14}\selectfont \textbf
```

```
{Titolo}\\}
   \bigskip
   \fontsize \{12\} \{11\}\selectfont
   Nota di Autore \footnote{\fontsize{10}{10}\selectfont Dipartimento di ...,
Universit\`a di ..., Via
   ..., cap, Citt\`a, Nazione. e-mail: ...@...}\\
   \vspace{11pt}
    {\fontsize{10}{10}\selectfont Presentata dal socio ... \linebreak (Adunanza
del ...)}
   \end{center}
   \vspace{11pt}
   \fontsize{10}{10}\selectfont \noindent \emph{Key words:} Qui bisogna
   mettere le parole chiave\\
   \fontsize{10}{11}\selectfont \noindent
   \textbf{Abstract -- }
   qui bisogna mettere il riassunto in inglese\\
   \fontsize{10}{11}\selectfont \noindent
   \textbf{Riassunto -- }
   e qui il riassunto in italiano
   \vspace{11pt}
   \section{\fontsize{10}{12}\selectfont \bf 1 - INTRODUCTION}
    {\fontsize{11}{12} \selectfont
   \section {\fontsize {10} {10} \selectfont \bf2- }
    {\fontsize{11}{12}\selectfont
   \section{\fontsize{10}{10}\selectfont \bf 3 - REFERENCES}
   \noindent Il primo rigo di ciascuna referenza non deve rientrare, gli altri s\'\i.
```

{\fontsize {10} {11} \selectfont \noindent \end{document}

# SEGUE MODELLO DI TESTO

# Titolo della nota

Nota del socio Nomea Cognomea<sup>1</sup> e di Nomeb Cognomeb<sup>2</sup> (Adunanza del 21 mese 2100)

Keywords: word1, word2, word3, word4.

**Abstract** – This is the abstract this is the abstract.

**Riassunto** – Questo è il riassunto questo è il riassunto.

#### 1 - INTRODUZIONE

Questa è l'introduzione questa è l'introduzione. Qui si introduce un riferimento alla bibliografia (Hnome *et al.*, 2000). L'introduzione continua l'introduzione continua l'introduzione continua l'introduzione continua l'introduzione questa è l'introduzione *et al.*, 2000).

Questa è ancora l'introduzione questa è ancora l'introduzione

٠

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Accademia di Scienze Fisiche e Matematiche della Società Nazionale di Scienze, Lettere e Arti in Napoli, via Mezzocannone 8, 80134 Napoli.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Istituzione di appartenenza.

Qui troviamo un altro riferimento alla bibliografia (Tnome *et al.*, 2012). L'introduzione continua l'introduzione continua l'introduzione continua l'introduzione.



**Figura 1** Questa è la figura 1, per la quale è stata scelta, come esempio, una fotografia a colori. La didascalia continua la didascalia continua la didascalia continua la didascalia continua. Qui finisce.

Ora l'introduzione finisce ora l'introduzione finisce.

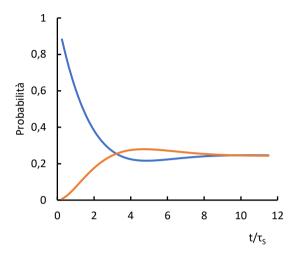
# 2 – PARAGRAFO DUE

Questo è il paragrafo due questo è il paragrafo due questo è il paragrafo due questo è il paragrafo due questo è il paragrafo due questo è il paragrafo due questo è il paragrafo due questo è il paragrafo due questo è il paragrafo due questo è il paragrafo due questo è il paragrafo due.

Questo è ancora il paragrafo due questo è il paragrafo due e qui c'è un richiamo alla bibliografia (Pnome *et al.*, 1992).

Il paragrafo due continua ancora e ora troviamo il richiamo alla figura due (Fig. 2). Questo è ancora il paragrafo due questo è il paragrafo due questo è il paragrafo due questo è il paragrafo due. Questo è ancora il paragrafo due questo è il paragrafo d

è il paragrafo due. Questo è ancora il paragrafo due questo è il paragrafo due questo è il paragrafo due.



**Figura 2** Questa è la figura 2. La didascalia continua la didascalia continua la didascalia continua la didascalia continua. Qui finisce.

Il paragrafo due continua ancora continua ancora continua ancora continua ancora continua ancora continua ancora e, qui, abbiamo un ulteriore richiamo alla bibliografia (Anome, 2006).

In questo paragrafo c'è anche un richiamo ad una tabella (Tab. 1)

**Tabella 1** Primi zeri delle funzioni sferiche di Bessel di ordine più basso (valori approssimati alla seconda cifra decimale).

$z_{nl}$						
l	n = 1	n = 2	n = 3	n = 4		
0	3,14	6,28	9,42	12,57		
1	4,49	7,73	10,90	14,07		
2	5,76	9,10	12,32	15,51		
3	6,99	10,42	13,70	16,92		
4	8,18	11,70	15,04	18,30		
5	9,36	12,97	16,35	19,65		
6	10,51	14,21	17,65	20,98		

Il paragrafo due continua ancora continua anco

ancora continua ancora.

Il paragrafo due continua ancora e poi finisce e poi finisce.

## 3 – PARAGRAFO TRE

Questo è il paragrafo tre questo è il paragrafo tre questo è il paragrafo tre questo è il paragrafo tre questo è il paragrafo tre questo è il paragrafo tre

#### 4 -BIBLIOGRAFIA

- Anome D. J. (2006). Titolo del lavoro titolo del lavoro titolo del lavoro titolo del lavoro. *Nome della rivista*. **11**, 306-14.
- Hnome M., Nome2 T., Nome3 I., Nome4 H. e Nome5 C.A. (2000). Title of the paper title of the paper. *Name of the journal.* **21**, 327-30.
- Pnome W., Nome6 M., Nome7 K., Nome8 H., Nome9 K. e Nome10 M. (1992). Titolo del lavoro titolo del lavoro. *Altra rivista*. **1121**, 130-6.
- Tnome W., Nomel 1 H., Nomel 2 M. e Nomel 3 M. (2012). Title of the paper title of the paper. *Name of the journal.* **182**, 97-105