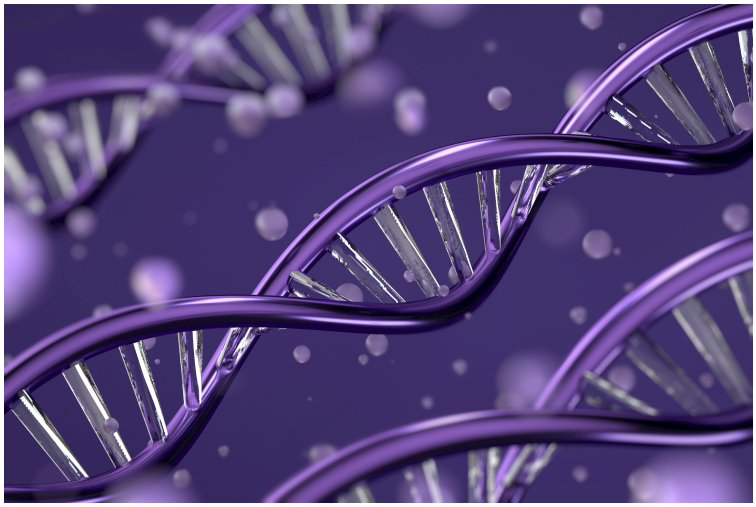
Università
degli Studi
della Campania
Luigi Vanvitelli



GMAX – LVU000001

VERBALE DI MISURAZIONE

MEDICINA TERAPEUTICA BASATA SULLA TECNOLOGIA DEI CAMPI GMAX

GMAX Aerospace – 2026
https://gmax-aerospace.com

GMAX AEROSPACE – QUANTUM FIELD DYNAMICS & SPACE RESEARCH LABORATORY
(FIELD-TECHNOLOGY-BASED MEDICINE - BIOINFORMATICS)
&
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "LUIGI VANVITELLI"
(LUIGI VANVITELLI UNIVERSITY, CAMPANIA, NAPOLI)

ANALISI COMPARATIVA BASATA SU HITE
HITE – Teoria Tensoriale Integrata di Hauszmann

Indicatori di laboratorio primari misurati durante l'irradiazione di campioni di melanoma A375 mediante la tecnologia di campo quantistico coerente di GMAX Aerospace, nell'ambito della collaborazione laboratoristica con l'Università Luigi Vanvitelli (LVU), e loro confronto con gli studi internazionali su A375 riportati nella letteratura scientifica

corrispondenze, divergenze, pattern attesi e caratteristiche inattese

Tipo di documento: analisi comparativa monografica finalizzata alla preparazione di una pubblicazione.

Focus: confronto del pattern a breve termine della misurazione laboratoristica LVU A375 con la letteratura scientifica pubblicata sulla linea di melanoma A375 in ambito ultrasonico, radiofrequenziale/ipertermico, di adesione ECM e meccanobiologico.

Numero dello studio: LVU00001 — primo studio laboratoristico

Luogo dello studio: Azienda Ospedaliera Universitaria "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italia

Data dello studio: 18.03.2026

Tipo di onda applicata: onde scalari basate su HITE

Tecnologie e dispositivi applicati: GMAX **CYGNUS** V.7.2 + GMAX **NEURA** V.6.0 + **SCHUM**.**ART**.**DNA** V.3.0 / V.3.1 **PYR**.

Base documentale: fonti HITE caricate dall'utente e pubblicazioni scientifiche chiave della letteratura pubblica nel periodo 2011–2025.

Redatto il: 17 aprile 2026

Redatto da: Dr. János Hauszmann — GMAX Aerospace, Chief Engineer

Elenco degli specialisti partecipanti alle misurazioni di laboratorio LVU a Napoli sui campioni di melanoma CHL-1 e A375

Per conto di GMAX Aerospace Ltd. (background tecnologico)

	Nome	Istituzione	Posizione ricoperta (ente di appartenenza)	Ruolo nel progetto
	Zsolt Lengyel	GMAX Aerospace ltd.	CEO/ System Architect / Specialist / GMAX Founder	Technical Specialist & System Architect
Dr.Ph.D	János Hauszmann	GMAX Aerospace ltd.	Chief Engineer & Technology Developer / GMAX Founder	Chief Engineer & Technology Developer
Dr.	Rafael A. Pizarro	GMAX Aerospace ltd.	Clinical Chief for the Technology / GMAX Co-Founder	Clinical Chief for the Technology
Dr.	Balázs Rokonai	GMAX Aerospace ltd.	Legal Counsel / GMAX Co-Founder	Legal Oversight & Regulatory Counsel

Per conto dell'Università della Campania "Luigi Vanvitelli" di Napoli (background accademico)

	Nome	Istituzione	Posizione ricoperta (ente di appartenenza)	Ruolo nel progetto
Prof.	Domenico Parmeggiani	University of Campania "Luigi Vanvitelli"	Associate Professor	Clinical Chief
Dr.	Francesco Miele	University of Campania "Luigi Vanvitelli"	General Surgery Specialist	Co-investigator
Prof.	Massimo Agresti	University of Campania "Luigi Vanvitelli"	Full Professor	Co-investigator
Dr.	Alessio Cece	University of Campania "Luigi Vanvitelli"	General Surgery Resident	Co-investigator
Dr.	Pasquale Luongo	University of Campania "Luigi Vanvitelli"	General Surgery Resident	Co-investigator
Dr.	Giancarlo Moccia	University of Campania "Luigi Vanvitelli"	General Surgery Specialist	Co-investigator
Dr.	Manuela Miccio	University of Campania "Luigi Vanvitelli"	General Surgery Resident	Co-investigator
Prof.	Pasquale Sperlongano	University of Campania "Luigi Vanvitelli"	Full Professor	Co-investigator
Dr.	Rossella Sperlongano	University of Campania "Luigi Vanvitelli"	Technical scientific officer	Co-investigator
Prof.	Marina Di Domenico	University of Campania "Luigi Vanvitelli"	Full Professor	Co-investigator
Dr.	Paola Della Monica	University of Campania "Luigi Vanvitelli"	Pathology Resident	Co-investigator
Dr.	Federica Colapietra	University of Campania "Luigi Vanvitelli"	Pathology Resident	Co-investigator
Prof.	Michele Caraglia	University of Campania "Luigi Vanvitelli"	Full Professor	Co-investigator
Dr.	Alessia Cossu	University of Campania "Luigi Vanvitelli"	Researcher	Co-investigator

Università
degli Studi
della Campania
Luigi Vanvitelli

GMAXO®

Indice

1. Abstract
2. Obiettivo, formulazione della domanda e metodo
3. Pattern ricostruito della misurazione clinica LVU su A375
   3.1. Serie numerica grezza e sua descrizione normalizzata
   3.2. Cosa possiamo affermare e cosa no?
4. Contesto della letteratura internazionale: quale quadro emerge per A375?
   4.1. Linea ultrasonica e sonodinamica
   4.2. Linea radiofrequenziale/ipertermica
   4.3. ECM, adesione, morfologia, migrazione
   4.4. Plasticità meccanica e biomeccanica
5. Matrice comparativa rigorosa
6. Interpretazione professionale dettagliata
   6.1. Dove il risultato clinico LVU su A375 si allinea bene con la letteratura internazionale
   6.1.1. A375 come sistema a risposta rapida e plastico
   6.1.2. La risposta non è semplicemente una curva lineare di morte cellulare
   6.1.3. La correlazione tra adesione e proiezione misurabile è plausibile
   6.2. Dove il risultato proprio differisce dalla letteratura standard su A375
   6.2.1. Finestra temporale breve e set limitato di endpoint
   6.2.2. Il segnale principale è descrivibile in termini di compattazione, non di apoptosi
   6.2.3. Rispetto alla letteratura, qui è più marcato il motivo della metastabilità
7. Cosa ha mostrato la misurazione clinica LVU rispetto a quanto prevedibile secondo HITE?
8. Qual è l'elemento distintivo che non era necessariamente atteso?
   8.1. Regime di compattazione stabilmente positivo
   8.2. Divergenza tra A375 e CHL-1
   8.3. Il segnale strutturale precoce può precedere gli endpoint biologici classici
9. Limiti e cautela pubblicativa
10. Conclusioni finali di valore pubblicativo

11. Bibliografia

1. Abstract

Lo scopo dello studio è determinare in quale misura la dinamica di risposta a breve termine osservata nella misurazione del melanoma A375 LVU00001 segua, si discosti o estenda i pattern di risposta di stato A375 noti nella letteratura scientifica internazionale. In particolare, si valuta come il pattern a breve termine della misurazione LVU A375 si inserisca nel contesto degli studi esistenti su A375, con particolare riferimento agli interventi fisici — ultrasuoni e stimolazione radiofrequenziale/ipertermica — nonché agli studi correlati alla matrice extracellulare (ECM), all'adesione, alla morfologia e allo stato meccanico.

Secondo la fonte LVU, nella linea cellulare A375 la concentrazione cellulare misurabile diminuisce dal valore iniziale di 8,30 × 10^5 cellule/mL a 5,85 × 10^5 cellule/mL a 15 minuti, per poi risalire parzialmente a 6,60 × 10^5 cellule/mL a 30 minuti. In forma normalizzata, ciò corrisponde a D15 = 0,7048 e D30 = 0,7952, mentre in termini di potenziale di compattazione HITE si ottiene Xi15 = 0,3498 e Xi30 = 0,2292, indicando che il sistema a 30 minuti rimane ancora in una proiezione più compatta rispetto allo stato iniziale.

Il quadro internazionale relativo ad A375 evidenzia tre motivi robusti: (i) A375 mostra una risposta sensibile e plastica agli stimoli fisici, con variazioni di vitalità, apoptosi, stress e ciclo cellulare in presenza di ultrasuoni e ipertermia; (ii) l'ambiente di adesione e la matrice extracellulare (ECM) influenzano fortemente l'adesione, le adesioni focali, la migrazione e la proliferazione; (iii) la linea cellulare è meccanicamente e morfologicamente eterogenea, capace di cambiamenti nelle modalità migratorie, con uno stato biomeccanico strettamente correlato a marcatori citoscheletrici e di tipo EMT.

La principale conclusione del confronto è che la misurazione LVU A375 si inserisce correttamente in questo quadro internazionale, mostrando uno spostamento precoce, rapido e di natura strutturale dello stato, piuttosto che un semplice andamento lineare di morte cellulare.

Allo stesso tempo, si discosta dalla maggior parte degli studi pubblicati su A375 in quanto il segnale principale osservato è una proiezione a breve termine del numero cellulare/dispersività, piuttosto che endpoint diretti quali annexin/PI, ROS, caspasi, HSP, clonogenicità o invasività.

La caratteristica più rilevante della misurazione è la persistenza di un regime di compattazione positivo in A375 anche a 30 minuti, che, nel linguaggio HITE, suggerisce la possibilità di un bacino compatto metastabile. Il documento fornisce una matrice comparativa dettagliata, un audit interpretativo e un quadro conclusivo formulato con cautela ai fini della pubblicazione.

2. Obiettivo, formulazione della domanda e metodo

La presente analisi non è una semplice rassegna della letteratura, ma un audit di allineamento. La domanda centrale è in che misura il pattern precoce osservabile nella misurazione laboratoristica LVU A375 — marcata diminuzione a 15 minuti, seguita da un parziale riassetto a 30 minuti — segua, estenda oppure si discosti dalle evidenze riportate nella letteratura internazionale su A375.

L'audit risponde a sei domande:

1. Quale pattern preciso è ricavabile dalla misurazione LVU A375?
2. Quali tipi di risposta vengono descritti nella letteratura internazionale su A375 sotto stimolazione fisica?
3. Dove si osservano corrispondenze dirette?

4. Dove emergono differenze metodologiche o biologiche?
5. Cosa può essere considerato una forma attesa secondo HITE?
6. Il risultato LVU00001 presenta qualche caratteristica che vada oltre il quadro standard di A375?

La base documentale è composta da due parti:

• fonti interne HITE: il testo di lavoro LVU00001 sul melanoma caricato e il documento di validazione HITE;
• letteratura esterna: pubblicazioni su A375 relative a ultrasuoni, ipertermia, adesione ECM, migrazione e meccanobiologia.

3. Pattern ricostruito della misurazione clinica LVU00001 su A375

3.1. Serie numerica grezza e sua descrizione normalizzata

La fonte LVU fornisce per la linea A375 la seguente serie a breve termine della concentrazione cellulare:

$$N0 = 8.30 \times 10^5,\ N15 = 5.85 \times 10^5,\ N30 = 6.60 \times 10^5 \text{ sejt/mL.} \quad (1)$$

Da ciò deriva la proiezione normalizzata:

$$D15 = N15 / N0 = 0.7048,\ D30 = N30 / N0 = 0.7952, \quad (2)$$

e la deviazione relativa:

$$R15 = -29.52\%,\ R30 = -20.48\%. \quad (3)$$

Il potenziale di compattazione basato su HITE è riportato nel materiale interno nella seguente forma:

$$Xi(t) = - \ln D(t) \quad (4)$$

da cui:

$$Xi15 = 0.3498,\ Xi30 = 0.2292 \quad (5)$$

ne consegue. Il segno positivo in entrambi i punti temporali indica che lo stato misurabile rimane, anche a 30 minuti, più compatto rispetto alla proiezione iniziale.

Pattern LVU00001 A375 in sintesi: spostamento iniziale rapido e marcato, seguito da una parziale rilassazione, ma senza ritorno completo. Nel linguaggio HITE, questo corrisponde a un regime a breve termine di tipo compattante–metastabile.

3.2. Cosa possiamo affermare e cosa no?

Lo schema di validazione HITE caricato avverte esplicitamente che un singolo canale, sensibile ad artefatti — ad esempio il solo numero di cellule o la densità cellulare — non è sufficiente per formulare affermazioni robuste su un cambiamento comportamentale; a tal fine è necessaria la coerenza del movimento congiunto di più livelli.

Pertanto, il risultato della misurazione clinica LVU, nella sua forma attuale, è interpretabile principalmente come un segnale precoce di natura strutturale/proiettiva e non può essere considerato una dimostrazione biologica completa basata su endpoint multipli.

4. Contesto della letteratura internazionale: quale quadro emerge per A375?

4.1. Linea ultrasonica e sonodinamica

Bernard e collaboratori hanno studiato, sulla linea cellulare A375, l'ultrasuono terapeutico a bassa intensità in combinazione con il cisplatino; la vitalità cellulare è stata monitorata mediante saggio MTT, evidenziando che l'ultrasuono da solo produce già un effetto misurabile, mentre in combinazione con il cisplatino anche la sequenza del trattamento influisce sull'intensità della risposta.

Uno studio successivo di Rezaei e collaboratori su A375 ha mostrato che, in presenza di ultrasuono terapeutico, può emergere anche un effetto bystander, associato ad apoptosi e a variazioni nei livelli di p53 e HO-1.

Questi studi suggeriscono che, nella linea cellulare A375, la stimolazione ultrasonica non rappresenta soltanto una perturbazione meccanica, ma è in grado di attivare programmi biologici misurabili.

4.2. Linea radiofrequenziale/ipertermica

La letteratura sull'ipertermia in A375 è solida e coerente.

Bhayani e collaboratori hanno osservato che, nel caso di riscaldamento mediato da particelle tramite radiofrequenza, l'effetto cellulare a 43 °C può essere riprodotto anche mediante riscaldamento di breve durata indotto da RF, con una risposta marcata delle proteine da shock termico HSP70/HSP90.

Mantso e collaboratori hanno dimostrato, sulla linea cellulare A375, che l'ipertermia induce apoptosi, stress ossidativo e alterazioni del ciclo cellulare.

Secondo Wang e collaboratori, l'inibizione di HSPB1 aumenta la morte cellulare indotta da ipertermia nelle linee di melanoma, inclusa A375.

4.3. ECM, adesione, morfologia, migrazione

Il comportamento della linea cellulare A375 dipendente dalla matrice extracellulare (ECM) è ampiamente documentato.

Chung e collaboratori hanno dimostrato che una ECM derivata da cheratinociti, ricca in laminina-332, supporta l'adesione, la diffusione e la migrazione delle cellule A375 in misura maggiore rispetto alla loro ECM endogena; parallelamente si osserva un aumento dell'espressione di integrina alfa6, della fosforilazione di FAK e della formazione di adesioni focali.

Balion e collaboratori, utilizzando idrogel basati su PEG-CLP, hanno rilevato che la proliferazione, l'indice di forma e il pattern di adesioni focali delle cellule A375 seguono in modo sensibile le variazioni dei ligandi della matrice.

Secondo Mazurkiewicz e collaboratori, la gelsolina svolge un ruolo particolarmente importante nella migrazione A375 dipendente dalla laminina.

Una revisione del 2024 sull'ECM nel melanoma evidenzia che il rimodellamento della matrice guidato da collagene e LOX, la rigidità della matrice e le vie di segnalazione mediate da integrine rappresentano fattori chiave nella progressione del melanoma.

4.4. Plasticità meccanica e biomeccanica

Il fenotipo meccanico generale delle cellule tumorali è stato descritto da Lin e collaboratori come “cell softening and loss of stiffness sensing”, ovvero le cellule tumorali risultano spesso più morbide e meno sensibili alla rigidità del substrato rispetto alle loro controparti normali.

Nel caso della linea cellulare A375, tuttavia, il quadro è più articolato.

Makowiecka e collaboratori hanno dimostrato che tra i cloni A375 è osservabile una significativa eterogeneità biomeccanica, evidenziando inoltre che le proprietà biomeccaniche non correlano con un unico componente di “stemness”.

Cykowska e collaboratori, in un modello A375 YB-1, hanno rilevato che le cellule che esprimono YB-1 sono significativamente più rigide, mentre la linea cellulare nel suo complesso mostra un’elevata plasticità migratoria, con la capacità di passare tra modalità di movimento mesenchimali e ameboidi.

Questo è rilevante, poiché indica che la linea cellulare A375 non rappresenta semplicemente un “melanoma morbido”, ma piuttosto un sistema multi-stato sia dal punto di vista meccanico che morfologico.

5. Matrice comparativa rigorosa

Confronto dettagliato tra la misurazione primaria LVU00001 su A375 e i pattern A375 descritti nella letteratura internazionale.

Risultato LVU A375	Pattern A375 nella letteratura internazionale	Corrispondenza	Divergenza	Interpretazione HITE	Elemento inatteso
A 15 minuti si osserva un ampio spostamento proiettivo negativo, vicino al 30%, rispetto al basale.	Sotto ultrasuoni e ipertermia, in A375 può attivarsi rapidamente una risposta di stress, vitalità e apoptosi.	A375 è una linea cellulare a risposta rapida.	Nel dato italiano il segnale principale è una proiezione di numero cellulare/dispersività; nella maggior parte delle pubblicazioni si utilizzano endpoint di vitalità/apoptosi/HSP.	È probabile uno spostamento precoce di tipo strutturale o di stato di fase, che non rappresenta ancora una lettura definitiva del destino cellulare.	Il segnale precoce è molto forte rispetto all'assenza di un endpoint diretto di morte cellulare.
A 30 minuti si osserva un riassetto parziale, ma il sistema non ritorna ancora allo stato iniziale.	La risposta spesso non consiste in un "killing" completo e immediato, ma in un programma di stress e destino cellulare che si sviluppa nel tempo.	Risposta non monotona e dipendente dal tempo su entrambi i lati.	Nella letteratura internazionale, i punti temporali tardivi si estendono tipicamente tra 12–72 ore; qui abbiamo osservazioni limitate a soli 30 minuti.	Compattazione → rilassamento parziale, ma con uno spostamento metastabile.	La compattezza residua a 30 minuti suggerisce una metastabilità più marcata rispetto a quanto tipicamente descritto nella letteratura standard sugli endpoint.
Potenziale HITE positivo sia a 15 sia a 30 minuti: Xi15 = 0,3498, Xi30 = 0,2292.	Le condizioni ECM, di adesione e biomeccaniche possono modificarsi rapidamente; cambiano adesioni focali, diffusione e migrazione.	La plasticità strutturale dello stato è coerente.	La letteratura descrive questi fenomeni principalmente in termini di adesione/migrazione o AFM/IF, non tramite potenziale di compattazione.	Il segnale misurato può corrispondere a uno stato transitorio di adesione/clusterizzazione.	La persistenza del segnale positivo suggerisce a breve termine un bacino di stato compatto più profondo.
Segnale a breve termine di natura proiettiva: numero cellulare/dispersività.	Uso di endpoint multimodali: apoptosi, ROS, HSP e risposta del ciclo cellulare.	È giustificata cautela metodologica su entrambi i lati.	Dalla misurazione propria non si può ancora dedurre direttamente apoptosi, necrosi o danno mitocondriale.	Il risultato rappresenta un segnale precoce, non un giudizio biologico conclusivo.	Data l'ampiezza del segnale, il valore generativo di ipotesi è elevato.
Risposta coerente, unidirezionale e poi parzialmente risolta in un breve intervallo di tempo.	Riorganizzazione rapida dipendente da ECM, con cambiamenti in migrazione e adesione.	Una ristrutturazione rapida è plausibile.	La letteratura misura marcatori molecolari e morfologici specifici; la misurazione italiana no.	È probabile una transizione rapida di adesione/aggregazione.	Il segnale appare in forma pulita a due fasi basata esclusivamente su serie di conteggio cellulare.
In A375 il segnale di compattazione è più forte rispetto a CHL-1.	È noto un comportamento meccanico e migratorio specifico per linea cellulare.	La risposta specifica per linea cellulare è plausibile.	Il confronto diretto A375 vs. CHL-1 è meno frequente nella letteratura standard.	Si attivano diversi bacini nello spazio degli stati.	La differenza tra linee cellulari è più marcata rispetto a quanto suggerito dalle descrizioni standard.
Assenza di marcatori diretti ROS/HSP/apoptosi.	Questi endpoint sono normalmente misurati in modo standard.	La stimolazione fisica è rilevante in entrambi i contesti.	Il meccanismo diretto non è verificato.	La proiezione precoce deve essere successivamente completata con endpoint funzionali.	Il dato proprio intercetta il livello strutturale prima degli endpoint classici.

6. Interpretazione professionale dettagliata

6.1. Dove il risultato LVU su A375 si allinea bene con la letteratura internazionale

6.1.1. A375 come sistema a risposta rapida e plastico

Uno degli elementi più solidi e condivisi nel quadro internazionale di A375 è la plasticità.

Questa si manifesta nella risposta di stress agli stimoli fisici, nella diffusione e migrazione dipendenti dall'ECM, nonché nella capacità di transizione tra diversi stati meccanici e modalità migratorie.

Il dato LVU a breve termine esprime questa stessa plasticità nel proprio linguaggio: il sistema non rimane nella proiezione iniziale, ma passa rapidamente a un nuovo regime strutturale.

6.1.2. La risposta non è semplicemente una curva lineare di morte cellulare

Dalla letteratura internazionale sugli interventi fisici in A375 emerge che la risposta non può essere interpretata come una singola variabile monotona "vivo vs. morto".

In condizioni di ipertermia si osserva una combinazione di risposta ROS, apoptosi, spostamento del ciclo cellulare e attivazione delle HSP. Nel caso degli ultrasuoni possono inoltre comparire fenomeni mediati da bystander.

La misurazione clinica LVU non mostra una curva lineare di scomparsa, ma una dinamica di tipo caduta + parziale riassetto. Questo quadro è molto più coerente con una dinamica di risposta multifasica.

6.1.3. La relazione tra adesione e proiezione misurabile è plausibile

Il sistema di adesione, ECM e adesioni focali della linea cellulare A375 è ben documentato come attivo e dinamico.

Ciò implica che le cellule possano, in tempi brevi, modificare la propria diffusione, aggregarsi, formare cluster o cambiare modalità di interazione con il substrato.

Pertanto, il segnale osservato nella misurazione propria — "meno cellule conteggiabili" — è pienamente compatibile con una riorganizzazione strutturale di questo tipo, che nella letteratura classica viene descritta in termini di adesione, citoscheletro o dinamica migratoria

6.2. Dove il risultato proprio differisce dalla letteratura standard su A375

6.2.1. Finestra temporale breve e set limitato di endpoint

La differenza principale è di natura metodologica.

La maggior parte degli studi pubblicati su A375, sia in ambito ultrasonico che ipertermico, utilizza follow-up di 12, 24, 48 o 72 ore e include la misurazione di endpoint biologici diretti.

Il risultato LVU, al contrario, si basa su punti temporali a 0, 15 e 30 minuti e fornisce principalmente una proiezione di numero cellulare/dispersività.

Questo non va interpretato come una debolezza, ma come un livello diverso: il dato interno contiene informazione precoce sulla struttura di stato, ma non esaurisce di per sé la questione del destino cellulare.

6.2.2. Il segnale principale è esprimibile in termini di compattazione, non di apoptosi

La letteratura standard su A375 si esprime prevalentemente in termini di apoptosi, ROS, HSP, ciclo cellulare, migrazione o invasività.

Il risultato LVU, invece, è descrivibile in modo più coerente nel linguaggio della compattazione/redistribuzione.

Non si tratta di una contraddizione, ma di una differenza di prospettiva. La nostra misurazione intercetta la dinamica in una fase più precoce rispetto a quella in cui la maggior parte delle pubblicazioni rileva gli endpoint.

6.2.3. Rispetto alla letteratura internazionale, qui il motivo della metastabilità è più marcato

$$Xi30 > 0$$

Questo indica che il sistema, anche a 30 minuti, non ritorna allo stato basale.

Ciò supporta l'ipotesi di un bacino compatto metastabile.

Nella letteratura internazionale su A375 la plasticità e il cambiamento di stato sono ben documentati, ma una lettura così chiara, precoce e a due punti di tipo compattante–metastabile è più rara. È proprio in questo che risiede la specificità del materiale sperimentale proprio.

7. Cosa ha mostrato la misurazione LVU rispetto a quanto prevedibile secondo HITE?

Secondo il documento di validazione HITE caricato, l'effetto primario dell'intervento tecnico non è necessariamente una morte cellulare diretta, ma piuttosto uno spostamento di traiettoria tra livelli strutturali, di fase, adesivi e funzionali.

Il dato LVU su A375 supporta precisamente questa logica:

1. la risposta è rapida;
2. il primo segnale misurato è forte, ma non rappresenta ancora un segnale definitivo di destino cellulare;
3. il sistema si rilassa parzialmente, ma non ritorna allo stato iniziale;
4. la forma complessiva è quindi più coerente con uno spostamento di traiettoria che con una semplice riduzione del numero cellulare.

In termini HITE, questo si avvicina allo schema:

eccitazione esterna → riorganizzazione interna di fase/strutturale → diminuzione proiettiva del numero cellulare → rilassamento parziale. (6)

8. Qual è l'elemento distintivo che non era necessariamente atteso?

8.1. Regime di compattazione stabilmente positivo

L'aspetto più interessante è che, nel caso di A375, il potenziale di compattazione rimane positivo anche a 30 minuti.

Ciò indica che il sistema non ha semplicemente subito una perturbazione per poi tornare allo stato iniziale, ma è entrato temporaneamente in un nuovo bacino strutturale locale.

Nella maggior parte delle pubblicazioni standard su A375 non emerge questo linguaggio concettuale, ma piuttosto descrizioni in termini di stress, apoptosi o migrazione. Il dato proprio fornisce quindi una lettura precoce e specifica in chiave HITE.

8.2. Divergenza tra A375 e CHL-1

Secondo la fonte LVU, a 30 minuti la linea CHL-1 si orienta già verso una direzione iperdispersiva, mentre A375 rimane compatta.

Ciò indica una marcata differenza nello spazio degli stati specifica per linea cellulare.

Uno dei punti più forti del sistema proprio risiede proprio in questo: non si afferma genericamente "il melanoma si comporta così", ma che A375, sotto questo stimolo, si comporta in questo modo, mentre CHL-1 in un altro.

Dal punto di vista pubblicativo, questo è particolarmente rilevante, poiché offre una lettura differenziale dello spazio degli stati.

8.3. Il segnale strutturale precoce può precedere gli endpoint biologici classici

Dalle misurazioni primarie LVU si può anche dedurre che, in presenza di determinati interventi fisici, lo spostamento della proiezione strutturale possa diventare osservabile prima degli endpoint classici quali annexin/PI, caspasi, HSP o clonogenicità.

Se ciò verrà confermato da misurazioni successive, si tratterà di un risultato interessante non solo dal punto di vista HITE, ma anche sotto il profilo metodologico

9. Limiti e cautela pubblicativa

Nello stato attuale, le seguenti affermazioni possono essere considerate scientificamente sostenibili:

• la misurazione LVU su A375 non rappresenta un pattern di rumore triviale, ma uno spostamento precoce, marcato e tempo-dipendente;
• questo pattern è coerente con la plasticità e la sensibilità agli stimoli fisici note a livello internazionale per A375;
• il dato proprio, dal punto di vista metodologico, non consente ancora di determinare con precisione in quale misura la proiezione a breve termine rifletta aggregazione, riorganizzazione adesiva, risposta di membrana, stress mitocondriale o reale morte cellulare;
• la forma pubblicativa più solida, allo stato attuale, è quella di posizionare il risultato come segnale precoce in chiave HITE, e non come meccanismo biologico completamente definito.

10. Conclusioni finali di valore pubblicativo

Giudizio professionale sintetico:

La forma principale della misurazione clinica LVU sul melanoma A375 — marcata diminuzione proiettiva a 15 minuti, seguita da un riassetto parziale ma non completo a 30 minuti — mostra una buona coerenza con la plasticità, la sensibilità agli stimoli fisici e la capacità di transizione tra stati adesivi/meccanobiologici note nella letteratura internazionale su A375.

La differenza più rilevante è che il dato proprio rappresenta attualmente una proiezione precoce di numero cellulare/dispersività, mentre la letteratura standard si basa prevalentemente su endpoint biologici multimodali rilevati in fasi più tardive.

L'aspetto più interessante è che, in A375, il regime di compattazione a breve termine rimane positivo anche a 30 minuti, suggerendo, in termini HITE, la possibilità di un bacino di stato compatto metastabile.

Questo rappresenta uno dei contributi più significativi e non banali della misurazione propria.

Sulla base della presente monografia, la narrativa pubblicativa più solida è la seguente:

La misurazione LVU evidenzia una risposta precoce di natura strutturale in A375. Questo è compatibile con la letteratura internazionale su ultrasuoni/ipertermia/ECM e meccanobiologia. L'elemento distintivo è la dinamica a breve termine di tipo compatto–metastabile. Il passo successivo richiede una validazione multi-endpoint: permeabilità di membrana, potenziale mitocondriale, annexin/PI, clustering morfologico, Raman o impedenza, nonché punti tardivi di proliferazione/clonogenicità.

11. Bibliografia

[1] Fonte interna Hauszmann: *hite_melanoma_italiano.tex*. Documento di lavoro caricato dal pacchetto HITE_kernel, 8 aprile 2026. Confronto interno melanoma A375/CHL-1 con serie di misurazione a 0/15/30 minuti e indici di compattazione HITE.

[2] Fonte interna Hauszmann: *HITE_daganatos_sejt_publikacios_valtozat.tex*. Documento di lavoro caricato, 11 aprile 2026. Operatore di validazione HITE e quadro interpretativo multilivello per la qualificazione delle variazioni comportamentali delle cellule tumorali a seguito di interventi tecnici.

[3] Fonte interna Hauszmann: *HITE_melanoma_index.txt*. Indice di progetto caricato, 2026. Catene logiche e lista delle fonti del ramo melanoma HITE.

[4] Bernard V, Mornstein V, Skorpikova J, Jaros J. Ultrasound and cisplatin combined treatment of human melanoma cells A375 – the study of sonodynamic therapy. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38(7):1205–1211. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2012.02.006.

[5] Rezaei M, Samani FS, Aghaie A, et al. Bystander effect of therapeutic ultrasound in the presence of cisplatin on human melanoma cell line A375. *J Biomed Phys Eng.* 2023;13(5):503–514.

[6] Bhayani KR, Kale SN, Jagannathan NR. In vitro evaluation of heat shock protein response in A375 melanoma cells under radio-frequency induced Dex-LSMO mediated heating. *Int J Hyperthermia.* 2013;29(5):404–414. doi:10.3109/02656736.2013.807438.

[7] Mantso T, Vasileiadis S, Anestopoulos I, et al. Hyperthermia induces therapeutic effectiveness and potentiates adjuvant therapy with non-targeted and targeted drugs in an in vitro model of human malignant melanoma. *PLoS One.*2018;13(8):e0201258.

[8] Wang HX, Yang X, Guo L, et al. HSPB1 deficiency sensitizes melanoma cells to hyperthermia induced cell death. *Oncotarget.* 2016;7(41):67449–67463. doi:10.18632/oncotarget.11894.

[9] Chung H, Suh EK, Han IO, Oh ES. Keratinocyte-derived laminin-332 promotes adhesion and migration in melanocytes and melanoma. *J Biol Chem.* 2011;286(15):13438–13447. doi:10.1074/jbc.M110.166751.

[10] Balion Z, Svirskis D, Vailionis A, et al. Investigation of cancer cell migration and proliferation on biomimetic extracellular matrix peptide hydrogels. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:773. doi:10.3389/fbioe.2020.00773.

[11] Mazurkiewicz E, Simiczyjew A, Dratkiewicz E, et al. Gelsolin contributes to the motility of A375 melanoma cells and this activity is mediated by the fibrous extracellular matrix protein laminin. *Cells.* 2021;10(8):1848. doi:10.3390/cells10081848.

[12] Lin HH, Lin HK, Lin IH, et al. Mechanical phenotype of cancer cells: cell softening and loss of stiffness sensing. *Oncotarget.* 2015;6(25):20946–20958. doi:10.18632/oncotarget.4173.

[13] Makowiecka A, Simiczyjew A, Nowak D, Mazur AJ. Changes in biomechanical properties of A375 cells due to the reduction of thymosin beta4 expression. *Cells.* 2021;10(4):769. doi:10.3390/cells10040769.

[14] Cykowska A, Ostrowska-Podhorodecka Z, Marciniak L, et al. Biomechanical and biochemical assessment of YB-1 expression in A375 melanoma cell line: exploratory study. *Front Mol Med.* 2023;3:1050487. doi:10.3389/fmmed.2023.1050487.

[15] Mayasin YP, Wangpraseurt D, et al. Extracellular matrix as a target in melanoma therapy. *Int J Mol Sci.*2024;25(22):11869.

Spiegazione integrativa per l'interpretazione generale:

Le linee cellulari A375 e CHL-1 sono linee di melanoma umano, ovvero cellule derivate da tumori cutanei umani mantenute e studiate in condizioni di laboratorio. Non rappresentano lo stato attuale di un paziente specifico, ma modelli sperimentali standardizzati che consentono di analizzare e confrontare diversi effetti in modo controllato.

Lo scopo degli studi cellulari in laboratorio è osservare quali cambiamenti un determinato stimolo induce nel comportamento delle cellule — ad esempio nella loro crescita, attività o stato strutturale. È importante sottolineare che questi processi avvengono in un ambiente isolato e quindi non coincidono con i complessi meccanismi biologici dell'organismo umano.

Le linee cellulari A375 e CHL-1 possiedono proprietà differenti, pertanto possono rispondere in modo diverso allo stesso stimolo. L'uso congiunto di questi due modelli consente di distinguere se un fenomeno osservato è di natura generale oppure dipendente dal tipo cellulare.

I risultati presentati nel presente documento derivano da misurazioni di laboratorio e descrivono principalmente osservazioni. Tali dati, da soli, non costituiscono evidenza clinica e non sono idonei a supportare direttamente conclusioni mediche o decisioni terapeutiche.

Schema interpretativo semplificato:

In una lettura semplificata, la misurazione LVU00001 non indica che le cellule "scompaiono" in un breve intervallo di tempo, ma piuttosto che si riorganizzano rapidamente in uno stato transitorio diverso. Dopo una diminuzione iniziale, si osserva un riassetto parziale, tuttavia il sistema non ritorna completamente allo stato iniziale. Ciò suggerisce che il funzionamento cellulare passi temporaneamente a una diversa forma di organizzazione.

La differenza tra A375 e CHL-1 indica inoltre che questa risposta può essere specifica per tipo cellulare: ciò che in un caso porta a uno stato più compatto e stabile, nell'altro può orientarsi verso una dinamica più dispersiva.

Il fenomeno osservato rappresenta quindi una riorganizzazione strutturale precoce, piuttosto che un processo immediato e definitivo di morte cellulare.