



HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

a cura di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica organica - Università di Milano, pierfausto.seneci@unimi.it

Riprendiamo il discorso legato alle nanotecnologie, parlando delle metodiche più moderne ed intriganti - a mio giudizio - che direzionano nanoparticelle di vario tipo verso compartimenti od organi specifici dell'organismo: in una sola parola, *nanodelivery*. Parleremo di piccole molecole e di entità nanostrutturate sintetiche o naturali, rispettivamente mostrate in Fig. 1 e 2.

Iniziamo (C.-J. Ke *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 8086) da microsfeere cave ed "intelligenti", costituite da un copolimero di acido lattico e glicolico (PLGA, **1**, Fig. 1) a natura idrofila, e contenenti all'interno un principio attivo - l'antitumorale doxorubicina (**2**, Fig. 1) - e del sodio bicarbonato, NaHCO_3 . Tali microsfeere, esposte ad ambienti fisiologici, sono stabili e permeabili, ma solo - in entrata ed uscita - per piccole entità idrofili: ioni H^+ permeano liberamente, mentre molecole più grosse e lipofile restano all'esterno o, se già all'interno - ad esempio **2** - non vengono rilasciate. Quando le nanoparticelle raggiungono compartimenti acidi - ad esempio, pH 5 in lisosomi ed endosomi - si assiste ad un graduale e rapido rilascio pH-specifico di **2**: i protoni entrano nelle microsfeere, tamponano gli ioni bicarbonato e formano bolle di CO_2 , che nell'uscire dalle particelle formano pori, permeabili anche per il principio attivo **2**.

Nanotubi al carbonio (**3**, Fig. 2) sono stati usati per "incapsulare" al loro

interno agenti biologicamente attivi - nell'esempio l'indolo, **4**, Fig. 1 -, usando procedure di routine, per non renderli disponibili aspecificamente nell'intorno fisiologico (Z. Su *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 6874). Dopo aver dimostrato sia la presenza in alte concentrazioni - 8 mg di **4** per mg di **3** -, che la localizzazione di **4** stesso solo all'interno di **3**, i nanotubi sono stati funzionalizzati con sequenze peptidiche specifiche per il riconoscimento di recettori sovraespressi in cellule tumorali; le nanoparticelle così ottenute sono state incubate con varie linee cellulari, e come tali non hanno né nuociuto alla loro crescita, né hanno rilasciato dell'indolo. La situazione è cambiata radicalmente irraggiando in maniera pulsante le colture con luce nel vicino infrarosso - una tecnica chiamata NIR -, provocando un aumento controllato locale della temperatura così da non nuocere specificamente alle cellule, e di conseguenza il rilascio controllato della quasi totalità di **4** dai nanotubi della coltura; saggi di controllo accurati hanno provato che solo cellule tumorali esprimenti il recettore specifico per le sequenze ancorate sulla superficie dei nanotubi vengono colpite dall'azione dell'indolo, mentre le altre non subiscono conseguenze.

Parliamo ora di nanotubi di membrana, o MNT, strutture fisiologiche - **5**, Fig. 2 - che servono per la comunicazione inter-cellulare ma sono poco caratterizzate in termine di funzioni e specifiche; e di *quantum dots* - QD, ad esempio **6**, Fig. 2 -, nanoparticelle fluorescenti molto utili nell'*imaging* molecolare. In un recente lavoro (K. He *et al.*, *ACS Nano*, 2010, **4**, 3015) si è dimostrato come i QD possano muoversi liberamente fra una cellula ed un'altra connesse da **5**, e come tali movimenti siano MNT-dipendenti - cellule che non li formano non scambiano i QD -, misurabili - velocità, direzione, etc. -, e dovuti a motori molecolari per spostamenti di molecole cargo nelle cellule, le dineine e chinesine, proteine che "caricano" e "spingono" i QD in movimento. Se una velocità massima di $1,23 \mu\text{m}$ al secondo vi sembra poca cosa, rapportatela a dimensioni e distanze cellulari!

Concludiamo con uno studio, attraverso modellizzazione matematica ed esperimenti cellulari, del comportamento di nanoparticelle d'oro - ad esempio **7**, Fig. 2 - decorate con doxorubicina **2**, per studiarne le modalità di trasporto localizzato e rilascio di **2** in prossimità di tessuti tumorali (B. Kim *et al.*, *Nature Nanotech.*, 2010, **5**, 465); con una verifica delle cinetiche di rilascio e trasferimento di principi attivi - nell'esempio il pirene **8**, Fig. 1 - da nanoparticelle d'oro non, come al solito si fa, in un intorno che mimi vagamente l'intorno fisiologico, ma in presenza di concentrazioni millimolari di "nanoaccettori", cioè di macromolecole biologiche - nell'esempio l'albumina bovina BSA - che appunto accettino il principio attivo, con poca influenza del mezzo acquoso (H. Wang *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 8426); e con l'intrigante veicolazione specifica intracellulare dell'inibitore di tirosina chinasi AG1478 - **9**, Fig. 1 - in nanosfere a base del già descritto polimero PLGA **1** - vedi **10**, Fig. 2 -, dimostrandone la funzione promotrice della rigenerazione neuritica in vari modelli di insulto acuto nel CNS (R. Robinson *et al.*, *ACS Nano*, 2011, **5**, 4392). Nelle due righe che mi restano segnalo due *reviews*, che vi consiglio caldamente: L.Y.T. Chou *et al.*, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 233, e H. Koo *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, 2011, **44**, 1018). Buona lettura!

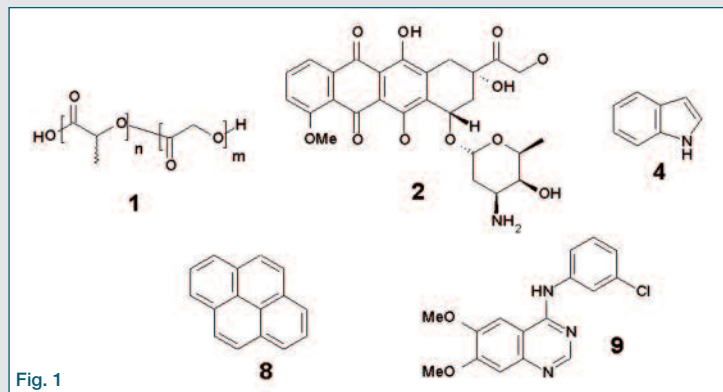


Fig. 1

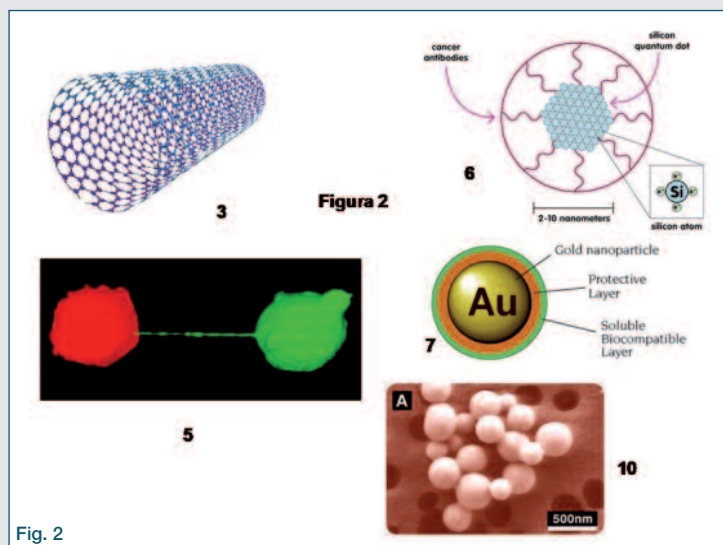


Fig. 2