

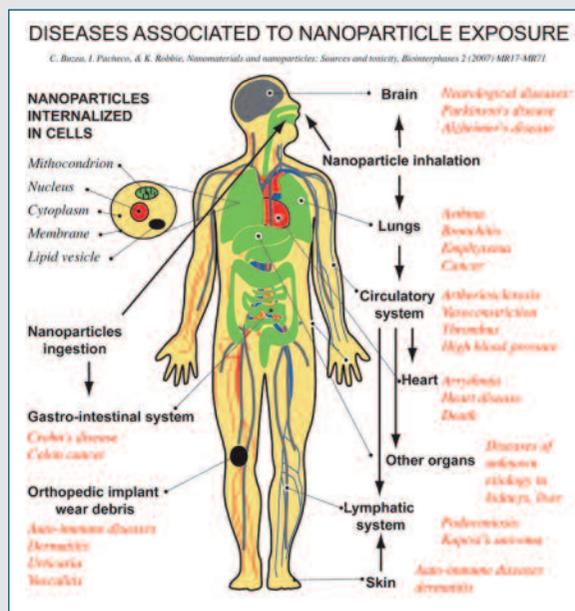


HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

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

Rieccoci a discutere di attività biologica e nano particelle, o NP. Come attività biologica intendo sia quella desiderata - in terapia o diagnostica - che quella indesiderata - nanotossicità su cellule, organismi viventi od addirittura ecosistemi; e pure le metodiche atte ad aumentare l'effetto *in vivo* di NP funzionalizzate - nano *drug delivery* - sia studiando nuovi tipi di nanomateriali, sia somministrando NP in modi poco usuali. Di nano *drug delivery*, nanoterapeutica e nanodiagnostica ripareremo - inframmezzando con altri argomenti, per non essere monotematico -, mentre oggi inizierò dalla *nanotossicità*. Ricordo la mia ignoranza nel settore per chiedere indulgenza in caso di errori tecnici nelle pur limitate discussioni a seguire.

Fra le *review* la nanotossicologia è descritta in dettaglio su *Angewandte* (H.F. Krug, P. Wick, 2011, **50**, 1260). Gli autori danno, in maniera rigorosa, elementi per valutare i veri rischi - definendo in dettaglio i parametri attraverso i quali calcolarli - di svariate NP, e ci introducono ai tre principi della nanotecnologia: il *trasporto*, meno regolato di quanto accada con molecole individuali e può avvenire in molte maniere diverse; la *superficie*, che influenza l'attività specifica ed aspecifica delle NP - minore volume/maggiore superficie di esposizione per molecole supportate, e maggior "penetrabilità" nelle cellule; e la *composizione*, che ne determina le proprietà *in vitro* ed *in vivo*. Da notare l'alto numero di riferimenti forniti, inclusi siti Internet europei e statunitensi attivi in nanotossicologia. Altrove la biodistribuzione delle NP è trattata in dettaglio (M. Li *et al.*, *ACSNano*, 2010, **4**, 6303), descrivendo le proprietà ADME - assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione - di NP rispetto a molecole singole, e le maggiori vie di esposizione a NP per l'organismo - polmonare e dermica su tutte; si valutano modelli farmacocinetici inter-specie, e si sottolinea l'eterogeneità dei dati sperimentali a disposizione, dovuta all'assenza di standard per gli studi tossicologici su NP. Una *review* più specifica ha come oggetto le NP a base d'oro, trattandone biodistribuzione e tossicità (N. Khlebtsov, L. Dykman, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 1647): da una parte la sconfinata messe di dati riportati per una classe di NP illustra il loro impatto nelle bionanotecnologie; dall'altra, si vede come spesso studi *in vitro* - molto usati - siano poco accurati, od addirittura sbagliano nel prevedere effetti *in vivo* di NP a causa di un disegno sperimentale scorretto, di dosaggi eccessivi, o di effetti non traslabili *in vivo*. Due contributi apparentemente contrastanti meritano una segnalazione. Un'analisi critica (P.R. Gil *et al.*, *ACSNano*, 2010, **4**, 5527) sottolinea le contraddizioni del settore: risultati abbondanti generati in maniera tumultuosa, e difficilmente confrontabili; dosaggi elevati, che provocano effetti eclatanti ma non fisio-



logicamente rilevanti; e ancora la scarsa predittività *in vivo* di molti test *in vitro* utilizzati di routine. D'altro canto, interi istituti di ricerca (C.R. Thomas *et al.*, *ACSNano*, 2010, **4**, 5527) cercano di razionalizzare questo settore proponendo metodiche *high throughput* - necessarie, se ogni giorno la letteratura riporta nuove NP, nuovi costrutti o nuove applicazioni! - che permettano di districarsi fra le migliaia di NP usati per scopi medici e non, e di disegnare razionalmente materiali a ridotta nanotossicità, una volta compresi i meccanismi che la provocano.

Fra gli esempi specifici, segnalo come ridurre la tossicità di NP a base di ossido di zinco - molto usate, ad esempio nella protezione dai raggi solari - attraverso

doping con 1-10% di ferro, che riduce il rilascio di dissoluzione cellulare di Zn^{2+} , riduce gli effetti infiammatori osservati in tessuto polmonare murino ed in embrioni di *zebrafish* (T. Xia *et al.*, *ACSNano*, 2011, **5**, 1223); l'effetto di nanotubi al carbonio capaci di complessarsi con il cuore idrofobico di alcune proteine - soprattutto ricche in residui triptofanici - bloccandone la funzione fisiologica e sviluppando tossicità con meccanismi molecolari caratterizzabili (G. Zuo *et al.*, *ACSNano*, 2010, **4**, 7508); ed esempi di NP idrofobiche a base di polistirene solfonato ed idrofiliche a base di silice, che formano stabilmente una "corona" esterna di macromolecole naturali a decorare le NP in ambiente fisiologico - in maniera diversa *in vitro* ed *in vivo*, o in presenza di percentuali variabili di plasma: attenzione agli artefatti! - così da influenzarne efficacia, tossicità, biodisponibilità ed eliminazione (M.P. Monopoli *et al.*, *JACS*, 2011, **133**, 2525).

Per finire, un richiamo ad elementi di proprietà intellettuale (P. Burgess *et al.*, *Nature Biotech.*, 2010, **28**, 1267) e di regolamentazione legislativa (T.F. Malloy, *ACSNano*, 2011, **5**, 5); vi lascio con tre problemi - e le conseguenze auspicate dall'autore del secondo lavoro citato - di sicuro impatto industriale e sociale per le NP, su cui riflettere:

1. mancano metodologie e dati riguardanti l'uso, l'esposizione e i pericoli legati a NP - ciò stante, *una regolamentazione convenzionale sull'uso, l'esposizione e i pericoli legati alle NP non è possibile*;
2. le agenzie governative hanno limitate capacità tecniche, conoscenze e risorse riguardanti le NP - ciò stante, *i meccanismi di regolamentazione devono basarsi su capacità tecniche, conoscenze e risorse di aziende ed organizzazioni private*;
3. lo sviluppo di nuove NP ed il loro uso aumenta in maniera esponenziale - ciò stante, *l'implementazione di una regolamentazione legislativa su basi tecniche e scientifiche fondate dovrebbe procedere con pari rapidità*.