

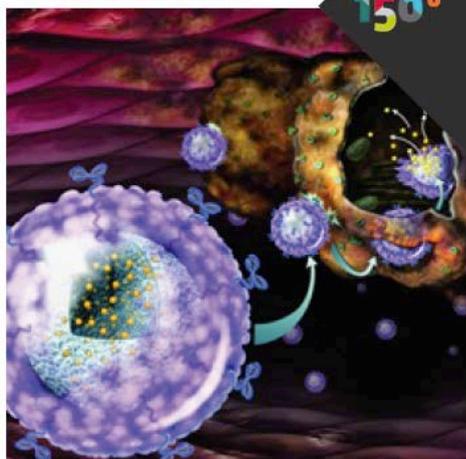
NANOMEDICINE SEMINAR SERIES@POLIMI: SYNTHESIS OF NANO-BIOMATERIALS, MODELLING, AND APPLICATIONS

Nanomedicine Seminar
Series@Politecnico di Milano
Synthesis of nano-biomaterials,
modelling, and applications

POLITECNICO DI MILANO



October 24th 2013



*di Francesca Baldelli Bombelli, Claudia Pigliacelli,
Ilaria Tirota, Giuseppe Resnati, Pierangelo
Metrangolo*

*Laboratory of Nanostructured Fluorinated Materials
Dipartimento di Chimica,
Materiali ed Ingegneria Chimica "Giulio Natta"
Politecnico di Milano
e Fondazione CEN (Centro Europeo Nanomedicina)
francesca.baldelli@nanomedicen.eu*

*Lo scorso ottobre il Politecnico di Milano, in occasione del
150° anniversario della sua fondazione, ha ospitato scienziati
italiani di fama internazionale nel campo della nanomedicina
organizzando un convegno dedicato a questo settore
scientifico in forte espansione.*

La nanomedicina è definita come il settore in cui la nanotecnologia è applicata alla medicina per sviluppare sistemi diagnostici e trattamenti terapeutici innovativi per migliorare la prevenzione, cura e diagnosi di malattie incurabili. La miniaturizzazione di molti materiali alla scala nanometrica induce cambiamenti a livello molecolare che fanno acquistare a tali materiali proprietà chimico-fisiche peculiari e sfruttabili per sviluppare sistemi diagnostici e terapeutici innovativi. Data l'apertura di nuove prospettive per la ricerca medica, la nanomedicina può essere sicuramente considerata come uno dei settori emergenti di più grande impatto sociale dei prossimi decenni. Infatti, si può dire che l'introduzione delle nanotecnologie in bio-medicina ha già avuto un sostanziale impatto in tre ambiti fondamentali: quello terapeutico, quello diagnostico e nella medicina rigenerativa. Storicamente l'inizio della nanomedicina, anche se ancora a quel tempo non era stato coniato tale termine, può essere collocato con l'approvazione clinica del liposoma caricato con farmaci chemioterapici, come nuovo agente anti-tumorale più efficace e con effetti collaterali più mitigati. Da quel momento un grande sforzo, prima della comunità scientifica degli scienziati dei materiali, formata prevalentemente da fisici e chimici, e poi di quella bio-medica è stato volto allo sviluppo tecnologico di nuovi nano-sistemi ibridi, più avanzati, multifunzionali, costituiti dall'associazione di più materiali. Tali sistemi nano-strutturati e talvolta multicomponenti, chiamati teranostici (terapeutici e diagnostici), hanno trovato largo utilizzo in bio-medicina, per esempio come sistemi per il rilascio controllato di farmaci o come agenti di contrasto performanti o come matrici biocompatibili per la crescita cellulare in medicina rigenerativa.

Nell'ultimo decennio il numero di nanomateriali approvati per studi clinici è aumentato in maniera esponenziale, ma sono relativamente pochi, considerando le risorse investite, quelli che sono in questo momento utilizzati in clinica. Quindi, la più grande sfida attuale della nanomedicina è di traslare l'avanzamento tecnologico e medico ottenuto a livello scientifico e di ricerca in prodotti medici innovativi di mercato con un duplice beneficio sia economico che sanitario a livello mondiale. Questo passaggio chiave è ben chiaro alla comunità europea che nel luglio 2013 ha riconosciuto la nanomedicina come *European Technology Platform* (ETPN www.etp-nanomedicine.eu/public/about/), un'iniziativa guidata da partner industriali in collaborazione con la Commissione Europea per affrontare le difficoltà che l'applicazione delle nanotecnologie ha



trovato finora nel dare una svolta ai settori sanitario e farmaceutico europei.

L'ETPN ha presentato un intero documento (*White Paper to the Horizon2020 Framework Programme for Research and Innovation - Recommendations from the Nanomedicine Community, ETP*

Nanomedicinem2013), nell'ambito del programma di finanziamento europeo per la ricerca e innovazione *Horizon 2020*, dove si sottolinea l'urgenza di delineare una strategia a livello europeo per velocizzare il passaggio dalla conoscenza acquisita a livello accademico alla produzione di prodotti di mercato su larga scala. Per fare avvenire questa fase di traslazione (fase di sviluppo pre-clinico e sviluppo clinico iniziale) più efficacemente sono state indicate come necessità primarie una maggiore relazione del mondo accademico con le piccole e medie imprese e con istituti specializzati in studi clinici, che possano funzionare da ponte con i grandi colossi farmaceutici.

In questa visione strategica europea, in cui la nanomedicina certamente si colloca tra i settori in maggiore espansione, il Politecnico di Milano ha deciso di organizzare, fra le attività per i festeggiamenti dei 150 anni dalla fondazione dell'Ateneo, questa conferenza *Synthesis of nano-biomaterials, modelling, and applications*. Tale occasione ha permesso di riunire al Politecnico ricercatori provenienti da molteplici discipline potenzialmente interessate al tema di ricerca, alla presenza dei maggiori esperti nazionali, ponendo le basi per lo sviluppo di un più ampio piano strategico d'Ateneo nel settore. L'evento è stato organizzato in collaborazione con la Fondazione CEN - Centro Europeo di Nanomedicina -, la Fondazione Politecnico di Milano e la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico ed è stato finanziato da Regione Lombardia (Fondo per lo sviluppo e la coesione - FAS 2007-2013). Infatti, la crescente attenzione della comunità scientifica internazionale alla nanomedicina ha portato, nel luglio del 2009, alla



creazione della Fondazione CEN con lo scopo di dare luce, nella Regione Lombardia, a un centro internazionale d'eccellenza, sulla ricerca nano-biomedica.

Nelle prime fasi della sua attività, la Fondazione CEN ha favorito la nascita di un network interdisciplinare tra i diversi partner, il

cui interesse si è rivolto in particolare all'utilizzo delle nanotecnologie in patologie tumorali, cardiovascolari e neurologiche. Nel 2010 Regione Lombardia ha approvato il progetto "Start-Up Packages e Programma di PhD" della Fondazione CEN con cui sono state finanziate diverse attività nei seguenti ambiti scientifici: nanoparticelle multifunzionali per fini diagnostici e terapeutici, sistemi impiantabili di *drug delivery* su scala nanometrica, materiali nanocompositi per medicina rigenerativa, nanotecnologie per il monitoraggio dell'efficacia terapeutica e per la medicina personalizzata, e modellizzazione matematica di sistemi terapeutici su scala nanometrica.

Nell'ambito di questo progetto, tra fine 2012 e inizio 2013, sono stati costituiti tre nuovi gruppi di ricerca a Milano che hanno previsto il rientro come *group leader* di tre ricercatori italiani dall'estero, Pasquale Ciarletta, Francesco Cellesi e Francesca Baldelli Bombelli. I tre gruppi

costituiti sono ospitati e cofinanziati da alcuni Enti soci fondatori del CEN, in particolare due presso il Politecnico e uno al Policlinico, e portano avanti attività di ricerca correlate alle attività del Dipartimento cui afferiscono, attraverso la supervisione di un referente scientifico interno, rispettivamente Cesare Secchi, Pierangelo Metrangolo e Piergiorgio Messa. Proprio per il grande investimento effettuato congiuntamente dalla Fondazione CEN e dal Politecnico nell'ambito di questo progetto, all'apertura del convegno il comitato organizzatore costituito dal delegato alla ricerca per il Politecnico e vice-presidente della Fondazione CEN, Marco Ricotti, il delegato di Regione Lombardia dalla direzione Generale Attività Produttive, Ricerca e Innovazione, Armando De Crinito, il presidente della Fondazione CEN, Adriano De Maio, hanno presentato l'iniziativa ed, in particolare, l'attività presente e la visione strategica futura che ha come obiettivo di costituire un centro nano-biomedico di eccellenza in Lombardia tramite la collaborazione scientifica dei molteplici enti fondatori e partner della Fondazione CEN. Il programma scientifico del convegno ha previsto tredici presentazioni orali divise in quattro sessioni che sono state aperte da quattro ricercatori di fama internazionale nel campo delle nanotecnologie: Piero Baglioni dell'Università degli Studi di Firenze, Maurizio Prato dell'Università di Trieste, Paolo Decuzzi del Methodist Hospital a Houston (USA) e Teresa Pellegrino dell'Istituto Italiano di Tecnologia di Genova.



Fig. 1 - Il momento dell'apertura dei lavori del convegno con gli interventi da parte di, da sinistra a destra, Piercesare Secchi, Maurizio Masi, Marco Ricotti, Armando De Crinito, Adriano De Maio e Pierangelo Metrangolo

La prima sessione è stata dedicata ai nanomateriali ottenuti con l'approccio detto *bottom-up* e cioè partendo da componenti molecolari che auto-assemblano formando strutture definite su scala nanometrica con funzionalità tali da renderle utilizzabili nell'area biomedica. Piero Baglioni, professore ordinario all'Università di Firenze e direttore del Consorzio Interuniversitario per lo Sviluppo di Sistemi a Grande Interfase, ha presentato sistemi auto-assemblati formati da lipidi sintetici bio-compatibili funzionalizzati con teste polari nucleosidiche e la loro interazione con sistemi modello avanzati di membrana cellulare, mostrando come variazioni minime di composizione chimica, dimensione o forma possano influire su tale interazione. Materiali nano-strutturati ottenuti con approccio *bottom-up* sono stati presentati anche da Pierangelo Metrangolo, professore ordinario del Politecnico di Milano, con particolare attenzione all'utilizzo di molecole parzialmente alogenate dove la forza trainante dell'auto-associazione è proprio data dal riconoscimento molecolare degli atomi di alogeno impartendo a livello mesoscopico vincoli strutturali che determinano forma, dimensione e funzionalità del sistema auto-assemblato. La potenzialità di tali strutture risiede nell'associazione della dimensione nanometrica alla

funzionalità impartita dall'alogenziazione per ottenere materiali teranostici, come per esempio nanomateriali fluorurati che possano funzionare da agenti di contrasto per Risonanza Magnetica Nucleare per immagini utilizzando il nucleo ^{19}F .

La seconda sessione del convegno è invece stata focalizzata su dispersioni di nanoparticelle solide organiche ed inorganiche, e aperta da un'interessante presentazione di Maurizio Prato, professore ordinario all'Università di Trieste e conosciuto internazionalmente per il suo lavoro pionieristico nello sviluppo di sistemi nanostrutturati a base di carbonio. Nel suo contributo orale ha presentato nano-sistemi innovativi composti da nanotubi di carbonio funzionalizzati, sintetizzati e assemblati nel suo laboratorio, e la loro applicazione *in vitro* per la manipolazione di neuroni e reti neuronali. I nanotubi di carbonio sono infatti degli eccezionali conduttori del segnale elettrico quando sono in contatto con membrane cellulari e possono offrire un contatto meccanico e funzionale per le strutture neuronali, fornendo un migliore scambio di impulsi elettrici tra compartimenti diversi del neurone migliorandone o ripristinandone la sua funzione interattiva. Questa ricerca potrebbe avere un grande impatto nel produrre nuove tecnologie per risolvere le serie conseguenze che possono derivare da lesioni spinali o malattie neurodegenerative. Infatti, una delle aree in cui l'applicazione delle nanotecnologie ha avuto una grande espansione è quella delle neuroscienze sia nel campo più tecnologico della robotica che in quello biomedico delle malattie neurodegenerative per cui non esiste ancora una cura. Nella stessa sessione sono intervenuti due dei team leader dei nuovi gruppi nanomedicina finanziati dalla Fondazione CEN, Francesca Baldelli Bombelli e Francesco Cellesi. A seguire Francesca Re, ricercatrice all'Università degli Studi di Milano-Bicocca. Le presentazioni hanno trattato vari argomenti di punta della nanomedicina come le applicazioni di nanoparticelle biocompatibili e/o biodegradabili come agenti di rilascio intelligenti per terapia mirata su specifici organi (Francesco Cellesi), la necessità di studiare possibili effetti di nanotossicità correlando metodologie *in vitro* con esperimenti su modelli animali (Francesca Baldelli Bombelli) e il bisogno di studiare la stabilità e interazione di tali nanoparticelle in fluidi biologici (cioè plasma, siero, fluidi cerebrospinali, etc.) per poter predire la loro biodistribuzione *in vivo* (Francesca Re).

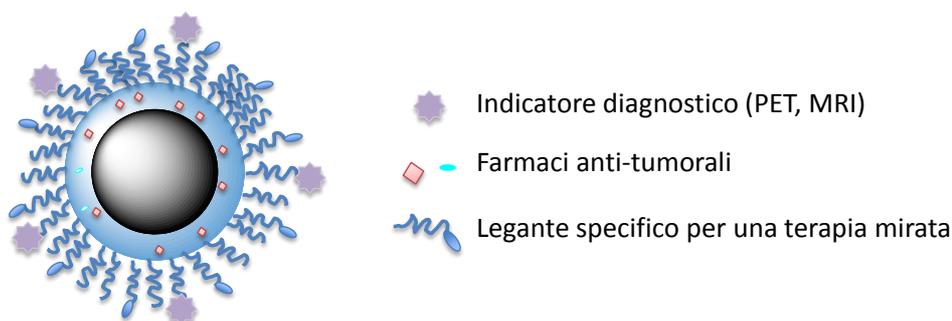
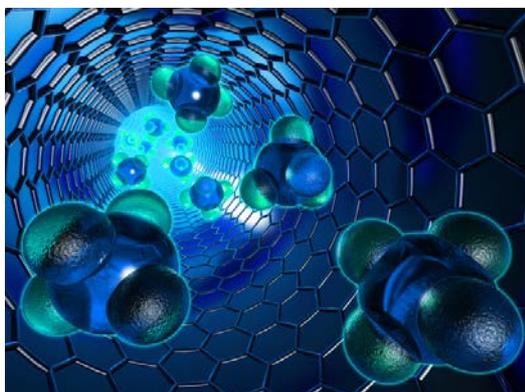


Fig. 2 - Schema di una nanoparticella multifunzionale che permette il trasporto mirato di farmaci alle cellule tumorali e che può essere tracciata *in vivo* grazie alla funzionalizzazione con marker specifici (tratta da F. Baldelli Bombelli et al., *The Lancet Oncology*, 2014)

La terza sessione del convegno è stata interamente dedicata a presentazioni orali rivolte a temi di ricerca sullo sviluppo e implementazione di strumenti matematici multi-scala, per lo studio di sistemi biologici complessi. Pasquale Ciarletta, team leader CEN, ha presentato nuovi dati per la costruzione di modelli matematici avanzati per studiare le proprietà di diffusione e trasporto di sistemi nanostrutturati in tessuti neoplastici vascolarizzati. Infatti, un fattore fondamentale che determina il successo delle nuove nanoterapie anti-cancro è la loro capacità di penetrare la massa tumorale e così poter svolgere l'azione terapeutica sulle cellule-bersaglio. Particolarmente interessante anche il lavoro presentato da Paolo Decuzzi su sistemi ibridi multifunzionali costituiti

da nano-oggetti porosi caricati con agenti terapeutici e/o agenti di contrasto per diagnostica per immagini avanzata come MRI e/o PET. In tale presentazione è stato proposto un approccio integrato pre-clinico in cui si parte da una progettazione del nano-oggetto basata su modelli matematici *in-silico* per il trasporto vascolare, per arrivare alla loro sintesi e caratterizzazione sia su sistemi modello cellulari montati su sistemi di microfluidica per riprodurre le condizioni fisiologiche che, in un secondo tempo, su sistemi modelli *in vivo* su animali di piccola taglia (topi, ratti etc.).

La quarta e ultima sessione del convegno è stata aperta da Teresa Pellegrino, ricercatrice all'Istituto Italiano di Tecnologia, che ha presentato un lavoro importante su nanoparticelle di ossido di ferro di varie forme e composizioni come promettenti agenti teranostici per terapia anti-cancro. Anche in questo caso il lavoro è partito dalla progettazione e sintesi chimica degli oggetti fino ad arrivare alla loro applicazione *in vivo* in sistemi modello murinici. Gli altri oratori di questa sessione, tutti provenienti da istituti lombardi, hanno presentato notevoli studi multi-disciplinari rivolti allo sviluppo di terapie innovative per la cura di malattie oggi incurabili basate sull'applicazione di sistemi nanostrutturati.



Complessivamente, il convegno ha attratto una larga *audience* di ricercatori provenienti da discipline diverse permettendo una ricca discussione scientifica durante la giornata, che ha potenzialmente permesso di seminare per lo sviluppo di nuove collaborazioni tra diversi gruppi di ricerca operanti sulla scala nazionale. Inoltre nel corso della conferenza è risultato chiaro che in questo momento, come anche sottolineato dalla comunità europea, c'è un'urgente necessità di collaborare di più con le piccole e medie imprese che facciano da ponte tra mondo accademico e i grandi colossi farmaceutici.

Questo passaggio è essenziale per permettere il trasferimento della conoscenza che ha dato vita allo sviluppo di nuove tecnologie/materiali/terapie da un livello pre-clinico su piccola scala ad un livello clinico su larga scala.