

LE RIVOLUZIONI SCIENTIFICHE  
E INDUSTRIALI CI HANNO CONDOTTO AI CONFINI DI  
MUNDO CHE SOLAMENTE  
LA FANTASCIENZA AVEVA SFICRATO: ADESSO  
SONO PROSPETTIVE REALISTICHE

## Nanotecnologie mediche

# Un viaggio microscopico

di Adriana Albini \*

Fantascienza, realtà, moda, in qualunque maniera si presentino a noi le nanotecnologie, esse costituiscono la forza trainante della rivoluzione scientifica e industriale di questi anni. Il termine definisce le manipolazioni di materiali di dimensioni piccolissime, dell'ordine del miliardesimo di metro, il nanometro (nm) appunto. Per arrivare ad un oggetto di queste dimensioni dobbiamo spaccare un capello... in centomila.

Le nanotecnologie nascono per controllare singoli atomi e molecole, costruire macchine

minuscole ma perfette, strutture invisibili dalle proprietà estremamente interessanti. Sviluppatesi nel mondo della fisica, dell'informatica e della chimica, le nanotecnologie offrono enormi potenzialità che le hanno rese appetibili per le scienze della salute. Ovunque nel mondo sorgono branche di istituzioni mediche che hanno scelto di dedicarsi al Nanotech. Tra gli altri meritano menzione i NIH (National Institutes of Health) di Bethesda, in Maryland, che hanno recentemente fondato la National Nanotechnology Initiative.

Di tutte le malattie, quella oncologica ha uno dei più alti im-

patti di incidenza e mortalità per la popolazione, dopo i disturbi cardiovascolari, pertanto è stato realizzato in questo campo un grande investimento internazionale di ricerca e innovazione. Medicina e scienza si alleano nella "Nano-oncologia". Gli NIH hanno stilato un programma di nanotecnologie contro le neoplasie: "Alleanza per le Nanotecnologie nel cancro" (The NCI Alliance for Nanotechnology in Cancer) il cui operato è illustrato al sito <http://nano.cancer.gov/> e hanno messo a disposizione finanziamenti di ricerca per tre anni, su base competitiva, per promuovere l'ingresso di centri

oncologici, piccole aziende, e laboratori di istituzioni pubbliche nell'"onco-nano-tech". Il budget stanziato pochi mesi fa dal NCI (National Cancer Institute) per le nanotecnologie è di 143 milioni di dollari, corrispondenti a oltre 100 milioni di euro.

In questo campo troviamo in prima linea un "cervello all'estero", l'italiano Mauro Ferrari, che qualche settimana fa ha pubblicato sulla rivista internazionale *Nature Reviews on Cancer* un articolo scientifico sul tema "Nanotecnologie e cancro: Opportunità e sfide". Ferrari è professore di Ingegneria Biomedica all'Ohio State University, ed Esperto Spe-

## Primo piano



### Fantastic Voyage

Dal *Fantastic Voyage* di Isaac Asimov, racconto fantastico del viaggio all'interno del corpo umano, da cui è stato tratto anche un film, la scienza ha fatto molti passi avanti. La realtà supera la fantasia.



### La video-pilola

Una prima "navicella" nel corpo è stata realizzata: è la pillola con videocamera ora usata per inviare immagini dal tubo digerente e dall'intestino.



### Liposomi transporter

L'utilizzo di liposomi, microsfeere cave caricate di chemioterapici, è la nuova frontiera della cura oncologica per colpire i tumori diminuendo tossicità e migliorare la penetrazione.



### Computer molecolare

Un minicomputer molecolare realizzato in Israele (pubblicato su *Nature*) che controlla e analizza da dentro come si modula il patrimonio genetico di una cellula: utilizzato in via sperimentale per individuare bersagli molecolari nel cancro al polmone e prostata.

## Dal trasporto dei farmaci ai proiettili-particella

Come il mondo della ricerca utilizza nella lotta ai tumori le scoperte di fisica, chimica e informatica

Il mondo della ricerca sta prendendo coscienza del potenziale delle nanotecnologie nella lotta al cancro. Sono vari i modi in cui esse possono essere impiegate contro i tumori, eccone alcuni.

1) **Nanovettori per il trasporto di farmaci.** Poiché le cellule cancerose spesso oppongono resistenza ai farmaci chemioterapici tradizionali si è tentato in passato di utilizzare dosi più alte per mantenerne l'efficacia. Ma aumentare il principio attivo può risultare in maggiore tossicità per il paziente. Inoltre l'assunzione di prodotti per via sistemica (ora-

le o endovenose) non consente di indirizzare l'azione del principio attivo preferenzialmente all'interno del tumore, e si toccano anche gli organi sani. Una delle applicazioni più promettenti delle nanotecnologie in oncologia è l'uso di nano-transportatori, nanoparticelle atte alla somministrazione mirata di sostanze tera-

peutiche. La veicolazione ha diversi scopi: diminuire la tossicità, rendere possibile il riconoscimento del tumore in modo specifico, migliorare la penetrazione del farmaco nella cellula trasformata. L'esempio più classico, che verrà ulteriormente perfezionato, è quello dell'utilizzo di liposomi, piccole sfere fosfolipidiche che vengono caricate di chemioterapici, tra cui la doxorubicina per raggiungere più facilmente la neoplasia. Oltre ai liposomi sono state messe a punto altre particelle in grado di rilasciare in maniera costante il principio terapeutico, con caratteristiche di diffusione controllata e biodegradabilità.

Mauro Ferrari ha proposto di legare il farmaco innovativo Abraxane ad una particella di albumina che lo "avvolge" e ne consenta la somministrazione a dosi maggiori evitando l'uso di additivi non biologici.

2) **Nanoparticelle "telecomandate".** Alcune nanostrutture possono essere guidate attraverso strumenti di induzione magnetica nei distretti dove occorre rilasciare il farmaco, per colpire specificamente neoplasie. Si progettano nanoparticelle in grado di legarsi selettivamente alle singole cellule cancerose e di distruggerle in modo mirato, per esempio in seguito a irraggiamento.

3) **Nanoprocessori da inserire nelle cellule.** Il computer molecolare realizzato da Yaakov Benenson e Ehud Shapiro all'Istituto Weizman di Rehovot, in Israele, e pubblicato su *Nature*, è in grado di analizzare e controllare l'espressione genica, ovvero come il patrimonio genetico si mo-

delata in una cellula. Può "percepire" da dentro la presenza di molecole di un certo "messaggero" o Rna e quindi eseguire un'analisi diagnostica esatta. In futuro gli scienziati pensano che i piccoli computers possano essere programmati per rilasciare, appena effettuata la diagnosi, molecole di acido nucleico "terapeutiche" che sopprimano il messaggero mutato. Per ora la tecnologia è stata utilizzata in via sperimentale per individuare bersagli molecolari nel cancro del polmone e della prostata. Quanto è piccolo un "nanocomputer"? Minuscolo, ov-

\* segue a pag. 8



Foto: P. Zanuso / P. M. M.

ziale per il suddetto progetto nanotecnologie dell'NCI. Inoltre presiede il Comitato Scientifico del Centro di Biomedicina Molecolare presso l'AREA Science Park triestina (per altre iniziative italiane vedi gli altri articoli).

Il controllo di singoli atomi e molecole, la realizzazione di macchine grandi quanto strutture subcellulari, la creazione di materiali e strutture in "nanoscala" ci aiuteranno a diminuire fortemente l'impatto della malattia oncologica; secondo Ferrari addirittura entro dieci anni. Ma come?

\* Direttore Laboratorio Oncologia Molecolare IST, Genova

I LABORATORI E I PROGETTI AVVIATI SUL FRONTE NANOTECNOLOGIE

# È di eccellenza la ricerca italiana

Trieste presso l'AREA Science Park è nato il Consorzio di Biomedicina Molecolare, per promuovere lo sviluppo delle biotecnologie, con un programma nanotecnologico. Presidente proprio Mauro Ferrari, dell'Università dell'Ohio, della cui attenzione per le applicazioni oncologiche nanotecnologie abbiamo

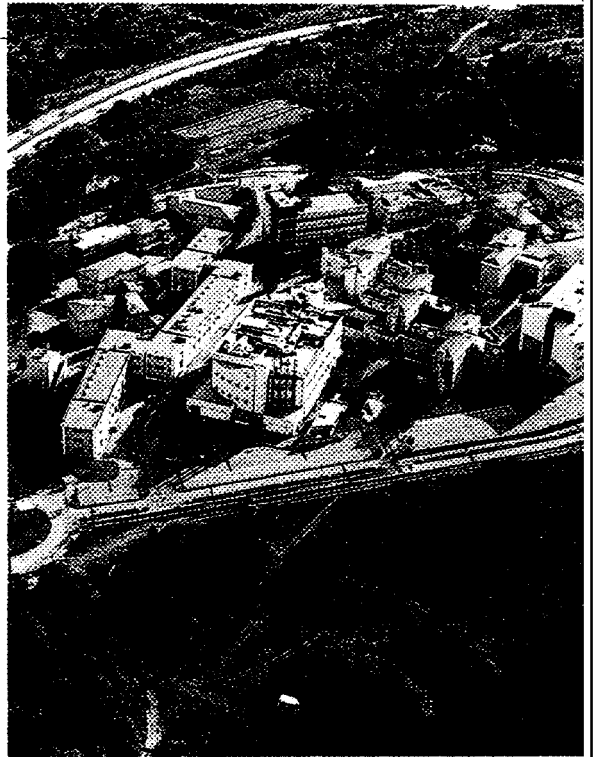
parlato nell'articolo principale.

A Lecce è sorto il Laboratorio Nazionale di Nanotecnologie con l'Istituto Nazionale di Fisica della materia (INFN), lo dirige Roberto Cingolani, rientrato nel nostro paese per promuovere la crescita del settore nanotecnologico in Italia.

A Genova sta nascendo

l'IIT, l'Istituto Italiano di Tecnologia (direttore Roberto Cingolani) che vuole investire in varie branche tra cui: la genetica, le neuroscienze, l'intelligenza artificiale, la scienza dei materiali e le nanotecnologie.

A Pisa, presso la scuola Normale Superiore si studiano le proprietà molecolari delle proteine



www.ecostampa.it

segue da pag. 7



viamente.

Basti sapere che un microlitro di liquido biologico può contenere fino a un trilione di "macchine". Secondo Shapiro, si tratta di "macchine" biologiche di cui si conoscono solo i risultati preliminari, anche se rappresentano una prospettiva affascinante di future applicazioni diagnostiche.

4) Il chip di silicio come nano-medico. Un progetto sviluppato in Italia prevede un metodo di rilascio controllato di farmaci attraverso un nanodispositivo in silicio da introdurre nell'organismo. Il "chip" condurrà molecole individuate per la funzione anti-cancro, in cellette "camuffate", e

quindi protette dal sistema immunitario, che le annienterebbe fino al bersaglio, dove verranno rilasciate in modo continuativo. Si stanno esaminando, per la "battaglia nanotecnologica", citochine della metastasi epatica da carcinoma coloretale. E' previsto un trattamento nano-immunoterapico, nell'ambito di una chemioterapia combinata. Si tratta di un progetto di nuova ingegneria medica finanziato dal MIUR, presso l'Università della Magna Graecia in collaborazione con l'area di Trieste.

5) Nanoterapia genica. Si sta attuando lo sviluppo di strumenti innovativi per la terapia genica, ossia la riparazione di difetti, mutazione o carenze nel DNA che causano una malattia tumorale. Alcuni gruppi di ricerca in Europa mirano a sviluppare delle nanosfere contenenti DNA per effettuare terapia genica. Uno dei problemi più importanti della patologia tumorale è la presen-

za di vasi sanguigni alterati che ostacolano il passaggio di farmaci. In particolare il DNA, se privo di opportuni "trasportatori" entra con difficoltà nelle cellule. Per questo è importante sviluppare nuovi dispositivi per veicolare gli acidi nucleici, dispositivi che all'inizio erano strutture batteriche (plasmidi) o virus modificati, e ora possono essere nano-carrier.

6) Nano-Biomateriali. Molecole ingegnerizzate, cioè costruite appositamente, per realizzare ma-

teriali biocompatibili utilizzabili nella fabbricazione di protesi, e quindi anche per la chirurgia ricostruttiva in oncologia.

7) Microrobot per la diagnostica. Sono state sperimentate delle microtelecamere che, introdotte per bocca, come una capsula, si muovono nel canale gastrointestinale ed emettono continuamente immagini, che consentono di esaminare l'organismo dall'interno. Durante il percorso della microtelecamera nel canale digerente ven-

gono trasmesse centinaia di vere e proprie fotografie che documentano lo stato di salute del nostro tubo digerente. Questa tecnologia complessa è già una realtà. Le microtelecamere sono state sperimentate in Inghilterra da Paul Swain che le ha illustrate in Italia durante un incontro organizzato dall'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro) e di fatto forniscono in tempo reale immagini con una definizione impressionante.

## Microanalisi del sangue

**UN PICCOLO prelievo di siero sarà sufficiente per un'analisi diagnostica in proteomica, un'altra nuova tecnologia emergente. I ricercatori separano le proteine del sangue (mediante elettroforesi in due dimensioni o altri substrati) per isolare**

**frammenti e peptidi associati ai tumori. Questi possono essere poi mappati ed identificati con la spettrometria di massa, per coglierne una "firma", prima che altri esami possano accorgersi della malattia. In Italia è in atto una ricerca,**



**coordinata dal professor Gianni Cuda, che impiega il silicio nanoporoso per la**

Nell'immagine a fianco  
l'area dello Science Park  
di Trieste

mediante una combinazione di metodiche di biologia molecolare e di nanotecnologie ottiche ad alta sensibilità e risoluzione spaziale (FRET, FRAP, per la visualizzazione del trasporto di singole molecole). Il laboratorio NEST, diretto da Fabio Beltrame, in collaborazione con Mauro Giacca, ha sfruttato la proteina TAT, che il virus dell'AIDS, HIV, utilizza per invadere le cellule sane in modo positivo, trasportando frammenti terapeutici nelle cellule, una strategia nanotecnologica.

A Catanzaro il rettore dell'Università Magna Graecia Salvatore Venuta ha presentato le attività di ricerca avviate nei laboratori del Campus di Ger-

maneto nel campo delle nanotecnologie dedicate alla biomedicina. L'attività scientifica del laboratorio BIONEM riguarda diversi campi di applicazione. Particolare attenzione è dedicata al rilascio controllato *in situ* dei farmaci per la cura dei tumori, attraverso dispositivi innovativi basati sia su Silicio nanoporoso, che su nanocapsule, nanoparticelle e nanopolimeri. Insieme all'attività di "drug delivery" è in atto una ricerca avanzata sulla diagnosi precoce dei tumori attraverso particolari marcatori (proteine a basso peso molecolare e peptidi) presenti nel siero.

A marzo presso il Politecnico di Torino, il premio Nobel 1996 per la

chimica e genio delle nanotecnologie, Sir Harold W. Kroto, ha tenuto a battesimo i nuovi progetti che stanno nascendo in Piemonte.

Anche la Federazione Italiana Ricerca sul Cancro, FIRC ha fondato qualche anno fa, un istituto scientifico dedicato all'Oncologia Molecolare, l'IFOM. Direttore Scientifico è Pier Paolo Di Fiore. E l'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro) ha avviato 4 piattaforme (Torino-Candiolo; Milano-Campus Ieo-Ifo; Roma-Regina Elena; Napoli-Federico II) di Oncogenomica e una di Bioinformatica in cui opereranno, a regime, più di 100 ricercatori, con programmi di nanotecnologie. (ad. al.)

## Futuro tra Dna "riparato" e videocamera ingerita

**IMMAGINIAMO** per un attimo la prevenzione oncologica del futuro: la sequenza del genoma di un individuo a rischio verrà ottenuta mediante nano-sequenziamento. Se il rischio di sviluppare un tumore all'intestino verrà confermato dal punto di vista molecolare, verrà iniettato un nano-rivelatore in grado di scoprire cellule alterate. Qualora l'apparecchietto segnalasse la presenza di cellule sospette si procederà all'invio di nano-robot che riparino il danno al DNA delle cellule sospette. Il paziente deglutirà una volta al mese, magari col caffè del mattino, una capsula con una nano-videocamera che scruti l'interno del suo tratto gastrointestinale per la presenza di anomalie. Queste verranno immediatamente annichilate da nano-vettori a cui siano accoppiati farmaci anti-neoplastici. In teoria la malattia non si paleserà mai, stroncata sul nascere. Fantascienza? No, nano-oncologia. Non è ancora così semplice, ovviamente, ma i progressi nella tecnologia si convertono sempre più rapidamente in applicazioni: si parla di oncologia "traslazionale", un neologismo mimato dall'inglese "translation" che significa "tradurre" dallo sperimentale al pratico.

**8) Nanosonde di DNA per la biologia molecolare.** Si possono caratterizzare sempre meglio le neoplasie, con la definizione di veri e propri "ritratti molecolari" che permettano sia di definire precisamente le proprietà del tumore, sia di sviluppare dei trattamenti sempre più personalizzati. In pratica si preparano dei vetrini, detti Microarray, dove vengono fissate, in minuscole goccioline, ("spottate") delle nanosonde, con sequenze rappresentative di tutti i geni

**separazione di proteine del siero a diverso peso molecolare, alla ricerca di marcatori affidabili per la diagnosi precoce di diversi tumori. Ciò che è stato conquistato in 20 anni di ricerca potrà essere realizzato in pochi giorni e l'individualità genetica e proteica di una neoplasia non saranno più un mistero.**

del nostro genoma. Poi si depositano sul vetrino i "messaggeri", ovvero gli RNA che sono prodotti nella cellula tumorale, per determinare tutti i geni spenti o accesi e il loro livello di espressione. E' possibile effettuare l'analisi contemporanea di molti geni per individuare la presenza di un corredo di DNA che sia specifico della patologia. Ciò significa uno screening rapido, che rivoluzionerà la diagnostica classica. Attualmente è legato all'utilizzo di strumentazioni disponibili in numero limitato di laboratori, che invita alla creazione di core-facility, in comune tra varie divisioni ed enti, per abbattere i costi.

**9) Nano-diagnosi genetica.** Nanotecnologie per diagnosticare tumori di origine genetica, ricorrendo all'assemblaggio di nanochips, seguiti da sequenziamento di DNA ad alta definizione. Si tratta del potenziamento e maturizzazione della tecnologia dei microarray.

(adriana albini)

### Biocard a Torino

Biocard, mini laboratori per esami del Dna e su sangue e urina: è il progetto finanziato dal ministero Università al Politecnico di Torino. Produzione in 18 mesi.

### L'occhio bionico

Microchip e video su occhiali speciali collegati ai nervi ottici e al cervello: è il progetto sull'occhio bionico presentato a Londra per restituire la vista ai non vedenti.