

NANOFARMACI ALLA RICERCA DI NUOVE CURE ANTICANCRINO

L'importanza di essere flessibili

DI NICOLA M. PUGNO

La flessibilità riveste un ruolo chiave non solo nella psicologia o nell'ingegneria, ma anche nella biologia. Uno studio recente, presentato a un meeting internazionale che si è svolto a febbraio scorso a Dubai e che ha visto coinvolti, tra gli altri ricercatori, anche 12 premi Nobel, ha mostrato l'importanza che potrebbe rivestire il controllo della cedevolezza dei nanovettori nella lotta contro il cancro.

I nanovettori (come i liposomi) sono particelle di dimensioni nanoscopiche, cioè aventi diametro attorno al centinaio di nanometri (un nanometro è un milionesimo di metro), in grado idealmente di viaggiare nei vasi sanguigni e di rilasciare il farmaco nel solo sito desiderato, per esempio un tumore. Il vantaggio è evidente: ciò porterebbe a superare molti degli effetti collaterali indesiderati associati al rilascio "a pioggia", a cui siamo abituati con l'assunzione delle medicine tradizionali. La dimensione nanoscopica del vettore è imposta dalla necessità di poter viaggiare anche nei capillari senza il pericolo di ostruirli e nello stesso tempo dall'essere sufficientemente grandi al fine di poter superare le difese immunitarie dell'organismo. Tuttavia i problemi da risolvere nella nanoterapia sono e rimangono molteplici, primo fra tutti il far sì che il nanovettore raggiunga il sito desiderato.

La rete vascolare arteriosa assomiglia a un albero, identificando il tronco con l'aorta e i ramoscelli ultimi con i capillari. Si vuole che un nanovettore dall'aorta raggiunga i ramoscelli giusti e, dato che per nutrire tutto il corpo umano sono necessari circa 10 miliardi di capillari, la probabilità di raggiungere la zona desiderata è estremamente piccola. Nel suo viaggio il nanovettore deve anche superare le barriere immunitarie. Si calcola che solo un nanovettore su centomila circa colpisca il bersaglio, ma, data la loro dimensione ridottissima, un gran numero di essi può partecipare alla competizione che dunque avrà dei vincitori. Il colpito il bersaglio deve essere agevolato da una "funzionalizzazione" della superficie del nanovettore, ovvero dall'incrementare le sue capacità di aderire solo alle

Vettori grandi pochi miliardesimi di metro trasportano nel corpo i principi attivi diminuendo gli effetti collaterali

cellule presenti nella zona desiderata, utilizzando lo specifico legame antigene-anticorpo.

Si possono poi sfruttare alcuni meccanismi come la vascolarizzazione del tumore che, imponendo delle finestrate ai vasi sanguigni circostanti al fine di alimentarsi, involontariamente crea delle vie privilegiate che il nanovettore può sfruttare. Forse in futuro si potranno anche utilizzare dei nanovettori a più stadi e dei motori molecolari, simili alle navicelle spaziali odierne.

Ma una volta raggiunto il sito come rilasciare il farmaco? I nanovettori possono essere attivati dalle variazioni di acidità associate a stati infiammatori o da una sorgente di energia remota, ovvero

per irraggiamento dall'esterno, ma anche impiegando altre strategie. Lo studio mostra una nuova metodologia che può agevolare il rilascio intelligente del farmaco, controllando la cedevolezza del nanovettore imposta dall'adesione con il bersaglio. Non è il primo caso questo in cui il controllo dell'adesione risulta cruciale; un esempio in natura è rappresentato dai gechi, che utilizzano e controllano l'adesione in modo intelligente per correre sui soffitti, presentando simultaneamente una forte adesione, un facile distacco e il fenomeno dell'auto-pulizia (caratteristiche ideali anche per un pneumatico).

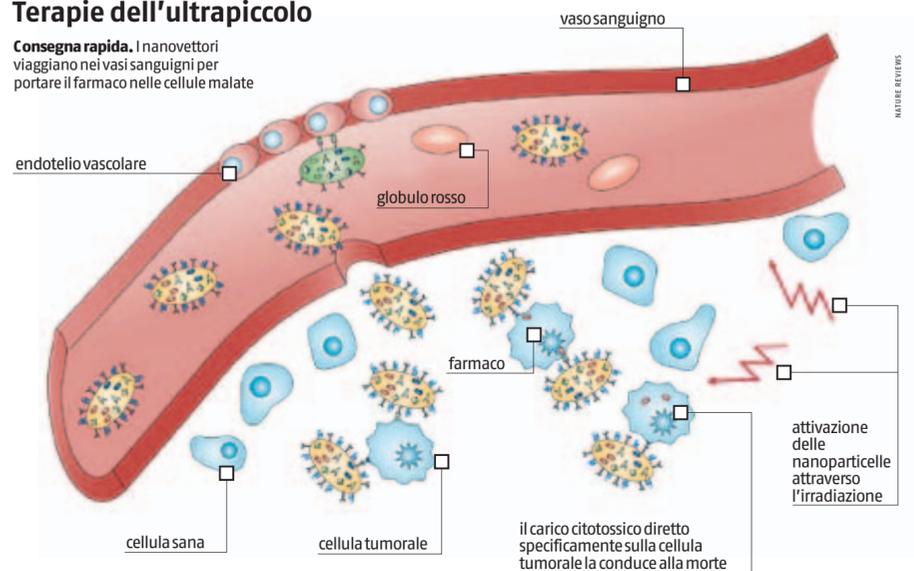
A dispetto di quanto un globulo rosso sembra suggerire con la

sua estrema flessibilità, i nanovettori attuali sono progettati sostanzialmente come rigidi. Ma l'importanza di essere flessibili è evidente. Immaginate una gocciolina d'acqua che aderisce a un substrato: la sua forma viene necessariamente modificata per effetto dell'adesione (anche in assenza di campo gravitazionale) a causa della sua tendenza a spalmarsi sul substrato. Ciò impone una sollecitazione meccanica alla membrana che riveste la goccia (dovuta alla tensione superficiale dell'acqua). La goccia cambia forma più che volume ma, per esempio, un tubicino (nanotubo) a seguito dell'adesione su di un substrato sarebbe costretto a cambiare volume oltre che forma, mantenendo costante la sua superficie (dato che la parete del tubo ha una cedevolezza flessionale di gran lunga maggiore di quella assiale).

Qualcosa di simile potrebbe accadere a un nanovettore che aderisce a un substrato cellulare. Controllando l'adesione è

Terapie dell'ultrapiccolo

Consegna rapida. I nanovettori viaggiano nei vasi sanguigni per portare il farmaco nelle cellule malate



possibile progettare il nanovettore affinché si deformi in modo tale da controllare la sua variazione di volume. I calcoli sono complicati dal fatto che le teorie classiche dell'elasticità sono lineari, valendo nel campo dei piccoli spostamenti, mentre per le nostre applicazioni i grandi spostamenti impongono l'uso di te-

orie non lineari e quindi più complesse. La variazione di volume porterebbe a una fuoriuscita di una quantità controllata del farmaco contenuto nel nanovettore attraverso la sua parete porosa, lavorando come una pompa meccanica nanoscopica. Il farmaco rimanente verrebbe poi rilasciato più lentamente con me-

canismi classici di diffusione, ottimizzando il rilascio nei due stadi temporali. Come casolimiti è anche possibile, progettando opportunamente il nanovettore, far sì che questo imploda, grazie a una instabilità elastica o frattura del guscio, e faccia fuoriuscire tutto il farmaco solo nella fase di adesione al bersaglio.

Ciò potrebbe portare all'avvento di nanovettori flessibili e "intelligenti", che si spera possano essere di aiuto per le generazioni future.

Nicola Pugno è professore del dipartimento di Ingegneria strutturale e geotecnica al Politecnico di Torino e autore dello studio sui nanovettori

ONCOLOGIA AUMENTANO LE GUARIGIONI, MA ANCHE I MALATI

Più informazione per battere i tumori



DI ROBERTO VACCA
Ingegnere, scrittore e divulgatore scientifico

Negli ultimi anni negli Stati Uniti agenzie di stampa e istituti di ricerca hanno diffuso la notizia che era diminuito il numero annuo di morti per cancro. Anche il presidente Bush se ne rallegrò in un suo discorso, sottolineando che la tendenza era accettata: il numero era diminuito per due anni di seguito.

Il successo era attribuito ai progressi della medicina o, secondo taluno, all'innalzamento dei livelli culturali che avrebbero evocato comportamenti più sani e salutari.

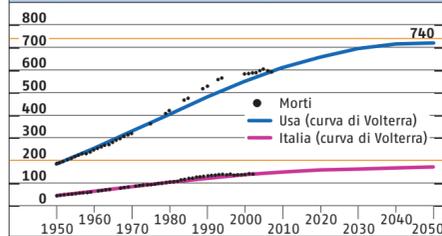
Si trattava, invece, di indebite generalizzazioni: due dati annuali non sono significativi. Ho analizzato le statistiche.

Fino al 1980 il numero dei morti annui in Usa era cresciuto lentamente e costantemente. Poi per due decenni crebbe più velocemente. Ora è calato tornando alla curva originale, come si vede dal grafico seguente. Come ho spiegato recentemente su queste pagine, le epidemie si sviluppano spesso secondo curve ad S, dette logistiche, che dapprima crescono veloci, poi rallentano e tendono, infine, a un valore costante, detto asintoto. Nel 2007 i morti erano 559mila la tendenza è verso 735mila morti all'anno alla fine del secolo.

Molti esperti sono in disaccordo con me. Sostengono (ragionevolmente) che il cancro non si può considerare un'epidemia. Non è infettivo e ci sono tanti cancri diversi, cioè malattie diverse. Sarà vero, ma la regolarità dei numeri che ho analizzato mi sembra ugualmente interessante. La si riscontra anche in altri Paesi. In Italia in particolare si ebbe

Verso la stabilizzazione

Morti per cancro in Italia e Usa, in migliaia



una discontinuità nell'andamento nel 1944. Nel 1926 in Italia morirono 23mila persone per cancro. Nel 1943 furono 41mila. Seguivano una logica che mirava velocemente a 48.800 con una costante di tempo di 33 anni (questa costante è definita come il tempo necessario per passare dal

10% al 90% dell'asintoto finale).

L'asintoto di 48.800 si sarebbe dovuto raggiungere verso il 1965. Il diagramma a fianco mostra i punti sperimentali delle statistiche e la curva corrispondente all'equazione da me calcolata. Si vede bene che l'accordo fra equazione e rilevazio-

ni statistiche è ottimo.

Dal 1943 si passò improvvisamente ad altra logica più lenta (con una costante di tempo di 80 anni) che mira ora a 199mila.

Si vede che l'andamento attuale in Italia, sebbene rallentato, rispetto a quello americano, è più veloce di quello americano, sebbene la popolazione Usa sia cresciuta più velocemente di quella italiana. Dopo la guerra la popolazione italiana è aumentata del 44%, quella americana è più che raddoppiata.

Non ho trovato nella letteratura una spiegazione di questi processi. Da un recente congresso di oncologi è giunta la notizia positiva che sta aumentando ovunque il numero di guarigioni (o di sopravvivenze sempre più lunghe) dei pazienti affetti da tumore. Purtroppo aumenta anche il numero di nuovi casi e, quindi, come abbiamo visto, quello dei morti. Alcuni potrebbero tentare di

collegare l'aumento del numero dei morti per cancro in Italia dopo la guerra a cambiamenti nello stile di vita. Fra questi: la maggiore disponibilità di alimenti e la ricchezza crescente (il cosiddetto "miracolo italiano"). Si potrebbe pensare che in conseguenza abbiamo cominciato a fumare, bere e mangiare troppo. Il fumo, l'obesità e l'eccesso di alcol sono fattori che favoriscono l'insorgere di certi tumori. Però è difficile controllare questa ipotesi, perché l'Istat ha cominciato ad analizzare i consumi degli italiani solo dal 1973. Fra il 1973 e il 1985 il numero di morti per cancro all'anno è cresciuto da 107mila a 136mila, ma le spese per tabacco e alimenti sono cresciute meno dell'inflazione, il che non sembra confermare quell'ipotesi.

Un altro indicatore rilevante è il numero annuo di morti per cancro ogni 100mila abitanti: in Italia siamo a 278 e miriamo a 331. Nel 1926 eravamo a 57, nel 1943 a 91.

Questa rapida crescita è relativa; cioè dovuta anche al fatto che nella seconda metà del secolo scorso sono quasi scomparse le morti per malattie infettive che, nel 1926 erano 545 e nel 1943 erano 345 ogni 100mila abitanti. Oggi poco meno della metà dei decessi è causato da malattie cardiovascolari, quasi un terzo dal cancro, seguono tutte le altre cause cumulate e le malattie respiratorie.

Da notare che le morti annue per 100mila abitanti in Usa sono 184 e sembra che si mantengano costanti.

Le cause di questa differenza sono difficili da analizzare. Possono essere ambientali, genetiche, connesse con alimentazione e assunzione di varie sostanze, o dipendere dai criteri con cui vengono definite le cause di morte.

I modi per evitare processi che favoriscono l'insorgere del cancro sono noti: non fumare, non mangiare, né bere troppo, esercizio fisico, evitare gli inquinanti. Occorre intensificare le campagne di prevenzione, come si fa in altri Paesi (ad esempio in Finlandia).

ANTIFRODE INIZIATIVA DEL GOVERNO MALESE

Nanoparticelle smaschera-furbi

DI UMBERTO RAPETTO

Quando, in ossequio al fatidico appuntamento televisivo serale che regolava il ciclo biologico dei bimbi, gli spot li si chiamava caroselli, ce n'era uno che invitava a mettere "una tigre nel motore". La pubblicità di quella storica benzina, ben presente nella memoria degli ultraquarantenni, non ha attecchito in nazioni come la Malesia dove quell'animale ha ben più salgariano pedigree. Proprio quel Paese, protagonista di un vertiginoso sviluppo economico e leader mondiale della produzione di componenti elettronici, ha deciso di mescolare qualcosa d'altro nel carburante.

Il governo malese - all'interno di un rigoroso piano di auditing e di conseguente contrasto alle mafiate nell'ambito della Pubblica amministrazione e alle frodi compiute nel settore delle agevolazioni fiscali - ha sperimentato con successo un portentoso cocktail in cui al gasolio per automezzi sono stati aggiunti invisibili "nanotag", ovvero marcatori nanotecnologici.

Il magico mix ha permesso di "pedinare" il combustibile per motori diesel destinato agli automezzi statali o posto in vendita a condizioni agevolate per i pescherecci, portando a scoprire nel 2007 che oltre 600 milioni di litri "tax-free" finivano illegalmente in impianti industriali, in cantieri e nel settore agricolo. L'efficacia di questa soluzione è stata confermata quest'anno: più di 120 persone denunciate e circa 3 milioni e mezzo di litri di carburante sequestrato nel primo semestre sono cifre significative.

La regionalizzazione dell'episo-

Un marcatore invisibile a occhio nudo permette di arginare le sottrazioni di carburante in aumento col caro-prezzi

dio non distrae chi sa bene che il problema è endemico. L'elevata appetibilità di benzina e gasolio, il cui prezzo non conosce tregua, ha scatenato criminali indistintamente in tuta e in colletto bianco, ma al contempo ha innescato cautele tecniche e organizzative in grado di contrastare l'illegalità. Speciali "etichette" chimiche sono in grado di

rendere riconoscibile un certo carburante senza avere impatti negativi sulle sue performance: non solo il furto e il riempimento indebito sono nel mirino, perché anche l'adulterazione o la miscela con prodotti di più scadente qualità sono destinati a un futuro davvero difficile.

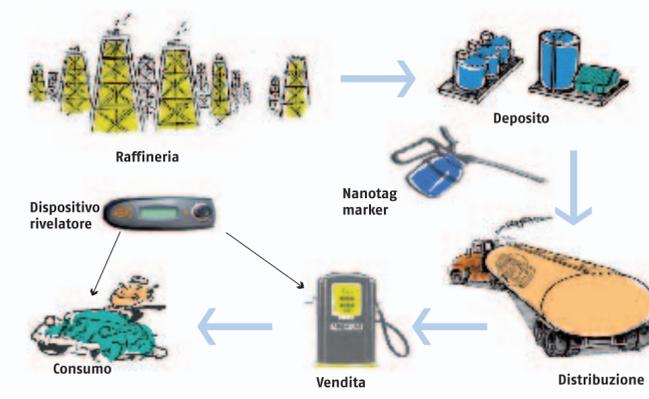
Il prodotto petrolifero, transitato dalla raffineria ai depositi, prima di

essere recapitato al committente viene "marcato" all'atto del caricamento della cisterna che deve effettuare la consegna.

Lo speciale additivo può essere rilevato e riconosciuto con estrema facilità mediante minuscoli dispositivi portatili che, adoperati presso gli impianti di distribuzione o accedendo al rifornimento nel serbatoio di una vettura, sono in grado di saggiare il carburante e individuarne la provenienza. Un rapido accesso telematico a uno specifico database consente poi a chi procede all'ispezione di scovare le eventuali irregolarità.

umberto@rapetto.it

Controlli facili



Il made in Italy guarda all'Rfid

Nel 2002 la Benetton sperimentò nei propri stabilimenti i chip a radiofrequenza Rfid, ma l'azienda veneta scelse di abbandonare il progetto per le preoccupazioni sollevate da alcuni sulla privacy dei clienti. Da allora il fashion, soprattutto quello italiano, ha affrontato l'argomento Rfid con grande cautela, ma questa settimana 14 importanti marchi del Made in Italy hanno dato vita, insieme all'Università Statale di Parma, a un gruppo di lavoro sulle applicazioni dei tag. Secondo il professor Antonio Rizzi, che dal suo laboratorio di Parma coordina il Board of Advisor Fashion, «i tempi sono molto cambiati. Oggi è più facile spiegare che un tag applicato a un capo d'abbigliamento non comporta la possibilità di tracciare il consumatore da parte dell'azienda che lo produce». Oggi un progetto che coinvolge marchi del calibro di Dolce & Gabbana, Ferré, Max Mara, Trussardi, Pollini e Moschino, è già partito con uno studio su come l'Rfid può impattare coi processi produttivi e potrebbe evolversi presto in un progetto pilota di applicazione concreta. (p.con.)

ENERGIA DALL'ANTICONTRAFFAZIONE AL FOTVOLTAICO

Il solare fa punti (quantici)

Il metodo fluorescente proposto dai ricercatori dell'Istituto per i materiali compositi e biomedici del Cnr di Napoli e dell'Università di Salerno per contrastare le contraffazioni presenta due novità. È un nano composto polimerico capace di sfruttare le proprietà dei punti quantici (quantum-dot), e può essere utilizzato come filtro per incrementare la resa delle celle solari. Il nuovo materiale è costituito da una matrice plastica con all'interno isole metalliche di dimensioni nanometriche (un milionesimo di metro), che esposte a radiazioni ultraviolette emettono una luce colorata in-

tesa. «Il polimero non è un inchiostro invisibile come quello delle banconote o delle marche da bollo» precisano gli ideatori del sistema Francesca Nicolais e Gianfranco Carotenuto.

Il polimero scelto risulta incolore e trasparente alla luce solare, ma emette una luce colorata quando è esposto alla luce ultravioletta. Il nuovo polimero è molto versatile, può diventare un filo per cucire l'etichetta di un vestito, oppure marcare un componente di un oggetto. Per verificare l'autenticità basta esporre l'etichetta o la parte trattata ad una lampada Uv, come quelle utilizzate nei punti vendita per le ban-

conote, e controllare se la parte trattata emette il colore prestabilito. Il sistema non è banale perché, per ottenere il colore prestabilito, l'esposizione deve essere fatta rispettando precisi standard di tempo e di temperatura. Se casualmente la combinazione di colori viene intercettata, basta cambiare le nanoparticelle per modificare il sistema, proprio come si fa con password di un sistema informatico.

Il nuovo polimero può essere impiegato anche in ambito microelettronico. Basta applicarlo sulle celle fotovoltaiche per aumentare di due-tre punti percentuali l'effici-

Maglietta al titanio in campo

Le maglie che i calciatori dell'Atalanta e del Parma indosseranno nel corso del prossimo campionato hanno un piccolo segreto: il tessuto contiene nanoparticelle di titanio e argento. Prima dell'esordio in Italia solo la squadra inglese del Middlesbrough ha indossato le divise nanotech. La nuova maglia - spiega Luca Carra, responsabile marketing di Erreà Sport che produce la maglia e sponsorizza il progetto - vanta sei elementi di novità. Il tessuto è antistatico, antibatterico, antiodore, idrorepellente, oleorepellente e

antisporco». Una parte delle caratteristiche è dovuta alla barriera di nanoparticelle di argento e titanio che ricoprono i fili rendendoli impermeabili. Un finissaggio che riempie i pori del poliestere e forma una barriera capace di impedire ai liquidi e alle macchie di penetrare in profondità nelle fibre. La barriera permette anche di mantenere inalterata la luminosità dei substrati tessili, evitando la sbavatura dei colori. L'effetto antibatterico è garantito dall'argento che limita lo sviluppo dei microrganismi. (r.l.p.)

ROBERTO LA PIRA