

# Nanotecnologie per le Neuroscienze

**Enzo Terreno**

**Dipartimento di Biotecnologie Molecolari  
e Scienze per la Salute - UniTO**



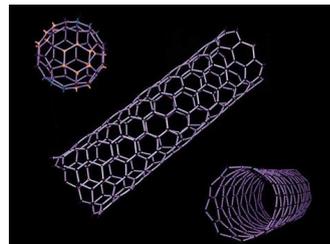
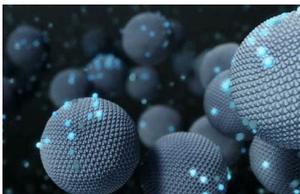
**Marina Boido**

**Dip. Neuroscienze, Neuroscience  
Institute Cavalieri Ottolenghi - UniTO**



## Ma cosa sono le Nanotecnologie ?

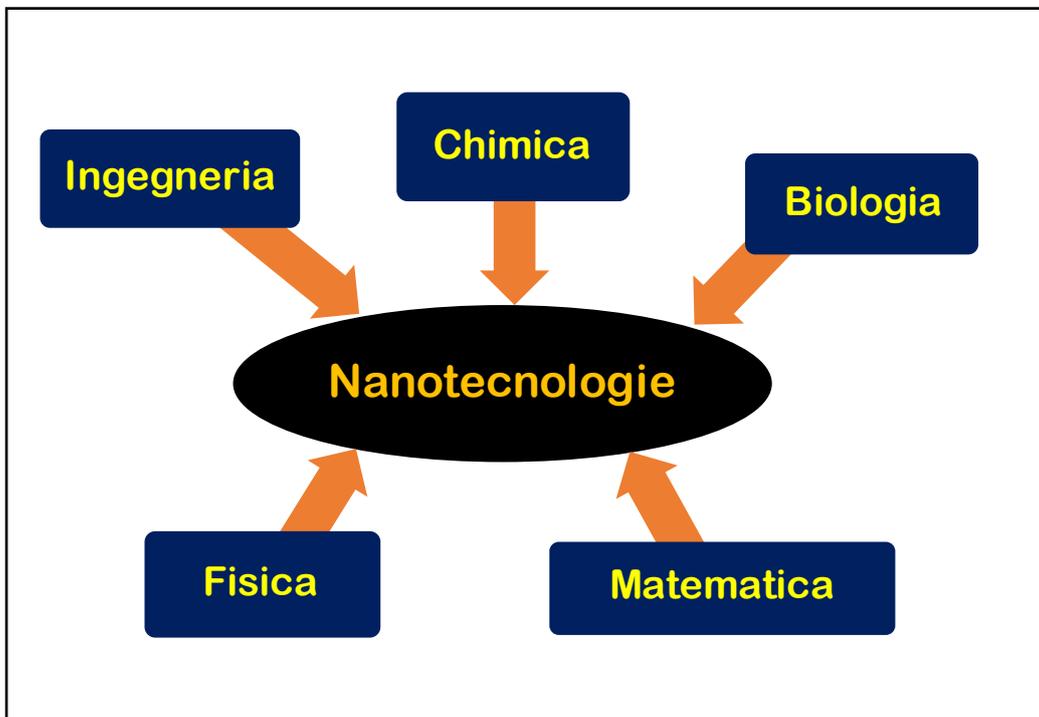
Sono il “braccio operativo” delle Nanoscienze e si occupano di Progettare, Realizzare, Caratterizzare, Produrre ed Applicare materiali, dispositivi e sistemi che contengono parti di dimensioni nanometriche

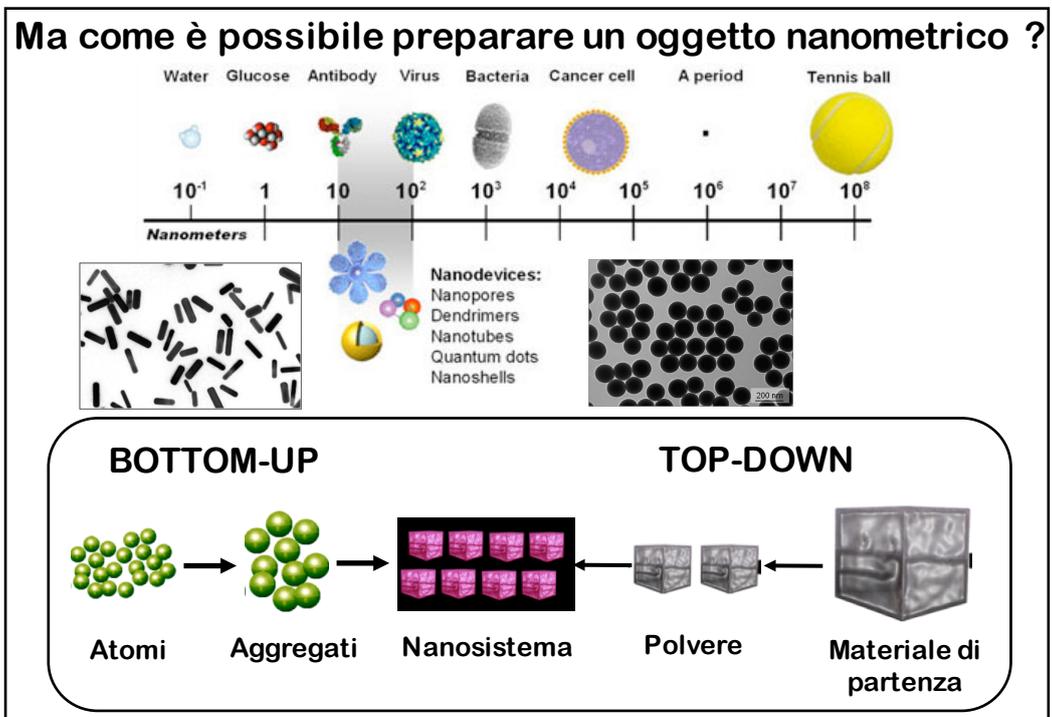
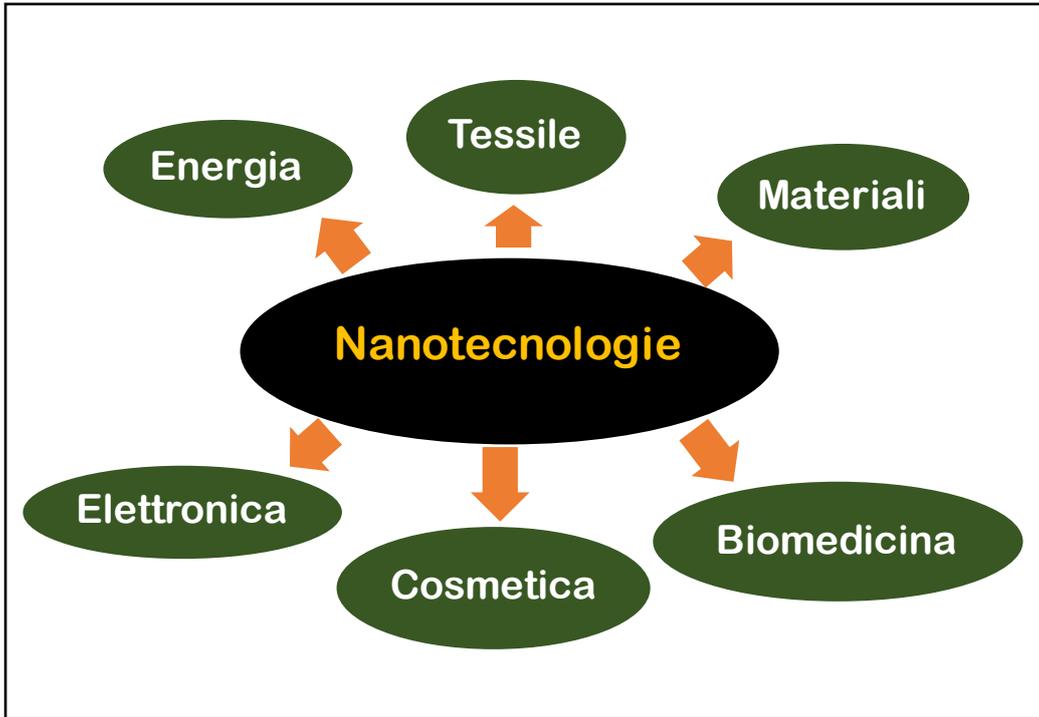


Ma quanto è grande (anzi piccolo...) 1 nanometro ?

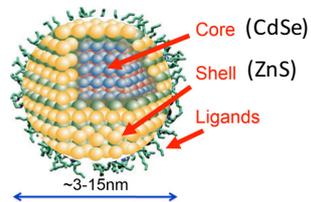
**1 nanometro corrisponde a 1 miliardesimo di metro**

E' come confrontare 1 mm con la distanza tra Torino e Bari !

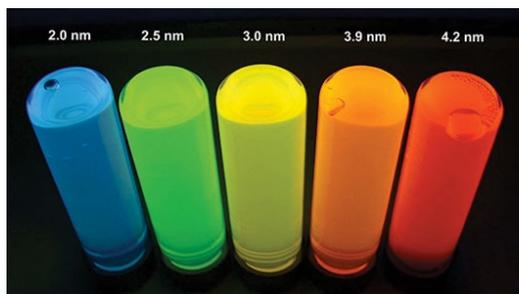




Spesso materiali di dimensioni nanometriche hanno proprietà del tutto peculiari e che possono dipendere dalle dimensioni



## QUANTUM DOTS



Fluorescenza dipende dalle dimensioni



Vetro fotovoltaico

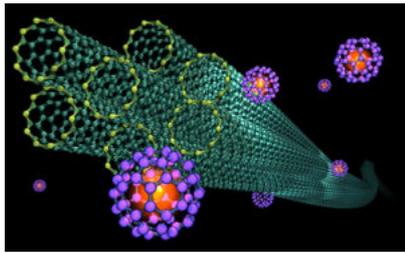
Le proprietà ottiche di nanoparticelle metalliche vennero (inconsapevolmente) sfruttate già nel lontano X secolo quando gli artigiani aggiungevano nel vetro fuso particelle di oro e di argento che conferivano colore rosso e giallo alle vetrate



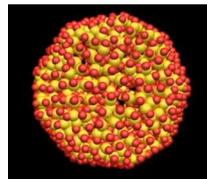
Le nanotecnologie sono presenti in modo significativo nella nostra vita quotidiana

## Applicazioni nel settore tessile (Nano-textils)

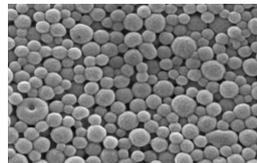
Nanomateriali possono essere integrati nelle fibre tessili o fissate sulla superficie della fibra



**Nanotubi di carbonio** vengono usati in virtù della loro conducibilità elettrica e isolamento termico. Inoltre fibre di nanotubi portano a materiali molto resistenti

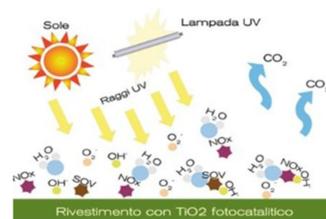
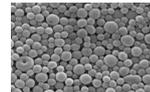


**Nanoparticelle di silice** aumentano la durabilità del tessuto

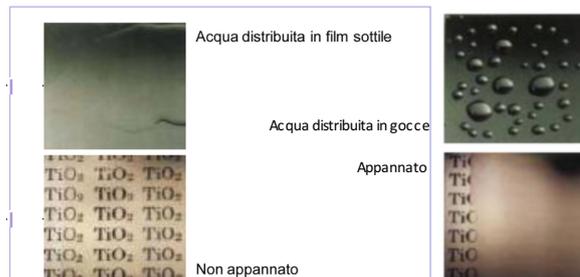
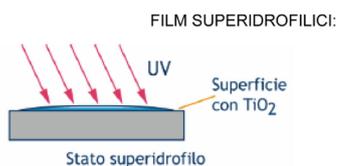


**Nanoparticelle di biossido di titanio** conferiscono repellenza all'umidità e allo sporco e protezione alle radiazioni UV

## Un'altra applicazione delle nanoparticelle di biossido di titanio (TiO<sub>2</sub>): vetri fotocatalitici e autopulenti



Le **particelle di biossido di titanio** disperse su un vetro sono in grado di determinare numerosi effetti. In presenza di luce le particelle possono catalizzare le reazioni di degradazione di agenti inquinanti. Inoltre possono far sì che l'acqua formi un film capace di lavare lo sporco più facilmente. Inoltre il vetro si asciuga più velocemente e non si appanna



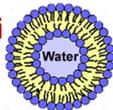
## Applicazioni nel settore cosmetico

Nanoparticelle trovano diverse applicazioni in ambito cosmetico

**Nanoparticelle di ossido zinco (30-60 nm) o biossido di titanio** vengono disperse nelle creme solari al fine di ottenere prodotti capaci di riflettere/disperdere tutto lo spettro delle radiazioni UV rimanendo trasparenti alle radiazioni meno energetiche del visibile.

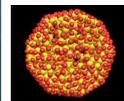
Altri nanomateriali (**argento, oro, idrossiapatite**) sono utilizzati in dentifrici.

Alcuni prodotti cosmetici (creme, dopobarba,...) contengono **liposomi** che hanno lo scopo di migliorare l'assorbimento dei nutrienti.

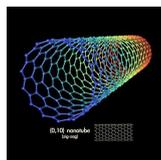


## Nanotecnologia e Sport

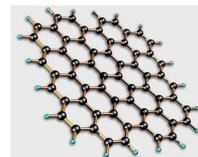
Le proprietà meccaniche di alcuni nanomateriali sono sfruttate per produrre attrezzature sportive con elevate prestazioni.



Nanoparticelle di silice



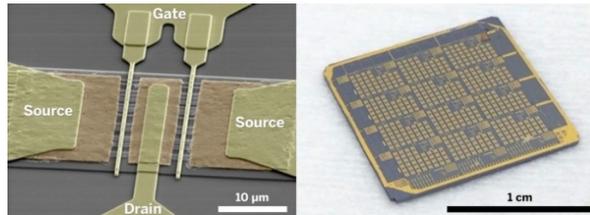
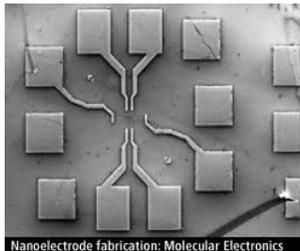
Nanotubi di carbonio



Grafene

## Nanoelettronica

Ci si riferisce principalmente alla produzione di circuiti con componenti di dimensioni nanometriche



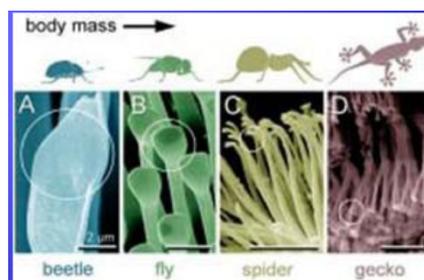
Anche se i “nanocircuiti” sono funzionanti, esistono al momento dei limiti che rendono difficile il funzionamento di nanodispositivi (nanoradio, nanocomputer,...) che sono ancora in fase di sviluppo

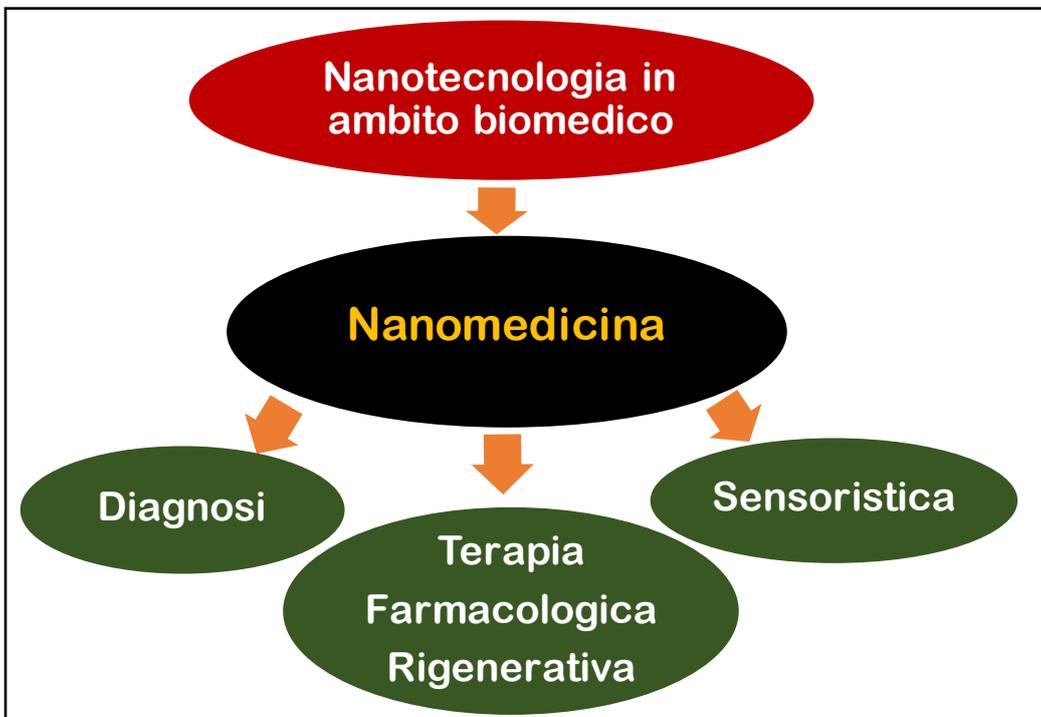
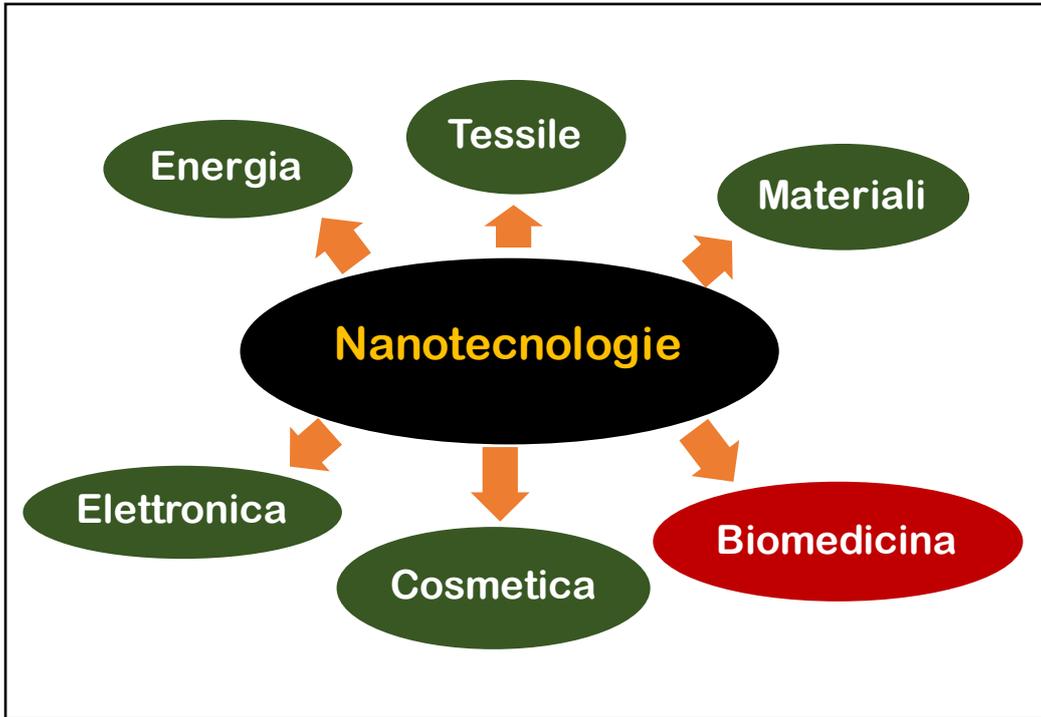
## “Nanotecnologia” all’opera in natura



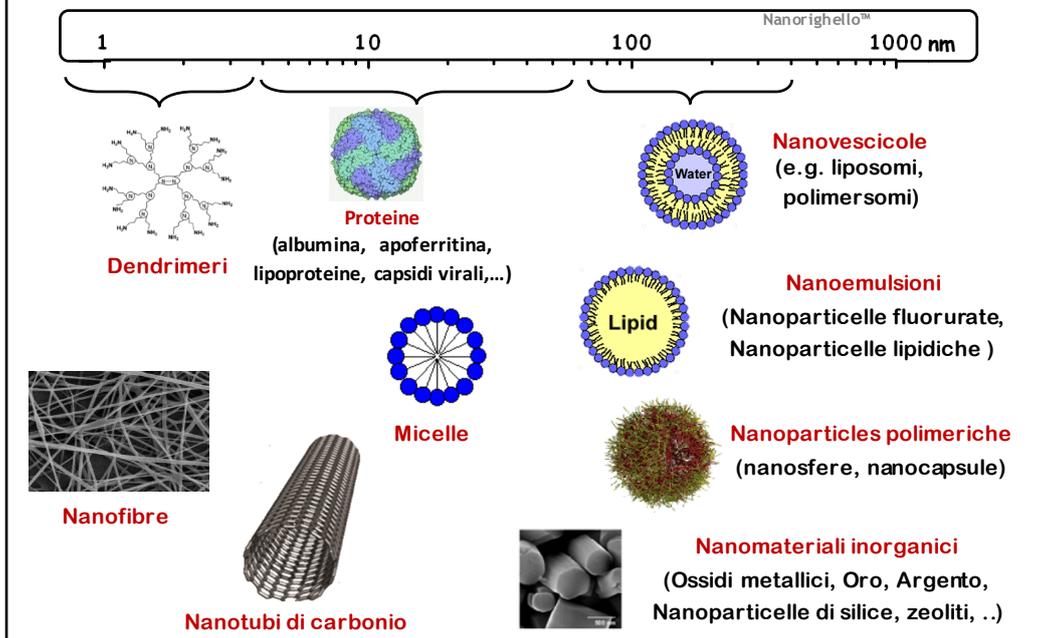
Il geko aderisce su qualunque superficie perché i polpastrelli sono ricoperti da miliardi di setole di dimensioni **nanometriche** in grado di formare dei legami con la superficie di contatto

L’elevato numero di setole permette di aumentare l’energia totale di adesione al punto da poter sostenere il peso dell’animale

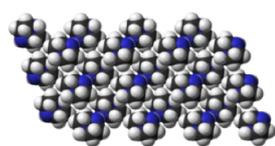




## Alcuni esempi di nanosistemi impiegati in nanomedicina



## Il nanosistema funge da contenitore/supporto per molecole bioattive



**Farmaco**



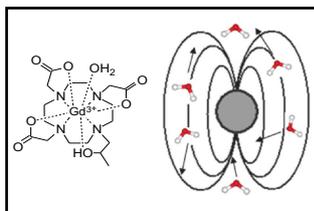
**Sonde fluorescenti**



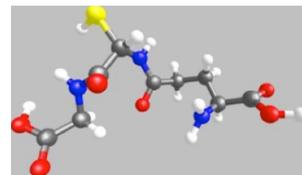
**Acidi nucleici**



**Anticorpi**

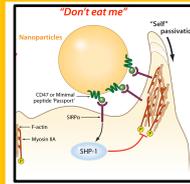
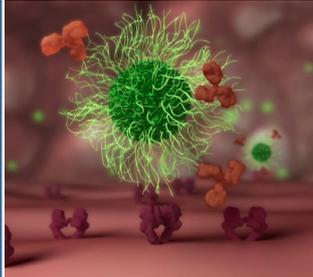


**Sonde magnetiche**

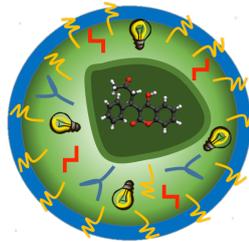


**Piccole molecole/peptidi**

Anticorpi o vettori per riconoscere in modo selettivo le regioni patologiche



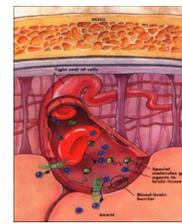
Polimeri (es. PEG) per proteggere la nanoparticella dal sistema immunitario e aumentare il tempo di permanenza nel sangue



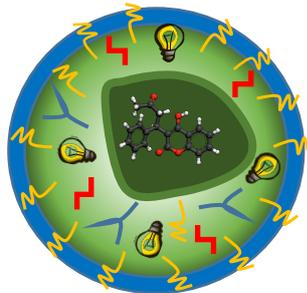
Peptidi per favorire il superamento di barriere biologiche specifiche (es. BBB) e aiutare il riconoscimento delle regioni patologiche



Molecole capaci di rendere la nanoparticella visibile all'interno dell'organismo, sia per motivi diagnostici che terapeutici



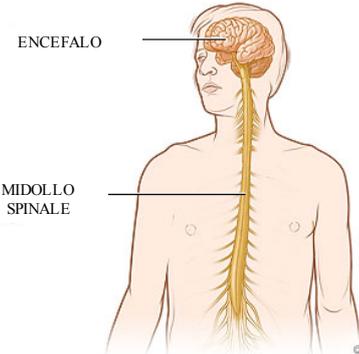
## Quali sono i vantaggi delle nanomedicine?



- ❖ Migliore accumulo del farmaco nel sito di azione anche sfruttando una veicolazione attiva
- ❖ Diminuzione degli effetti collaterali
- ❖ Possibilità di controllare il rilascio del farmaco e indurlo attraverso stimoli endogeni o esterni
- ❖ Permettere terapie di combinazione
- ❖ Consentire il trasporto di agenti di contrasto



## NON E' TUTTA QUESTIONE DI CERVELLO...



© Healthwise, Incorporated

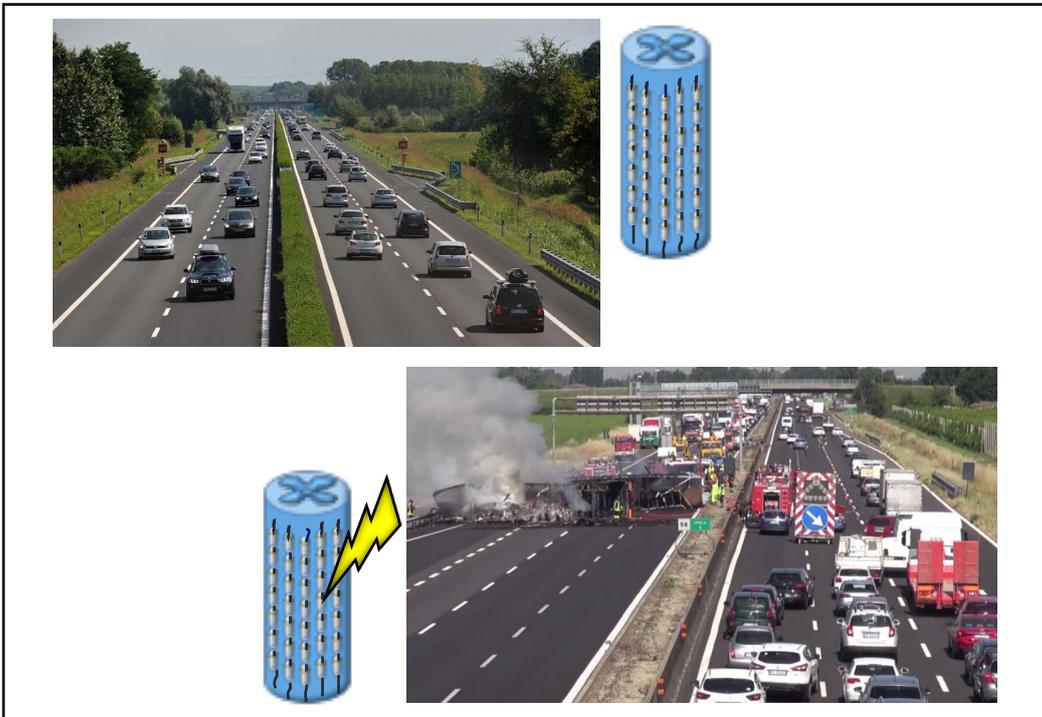
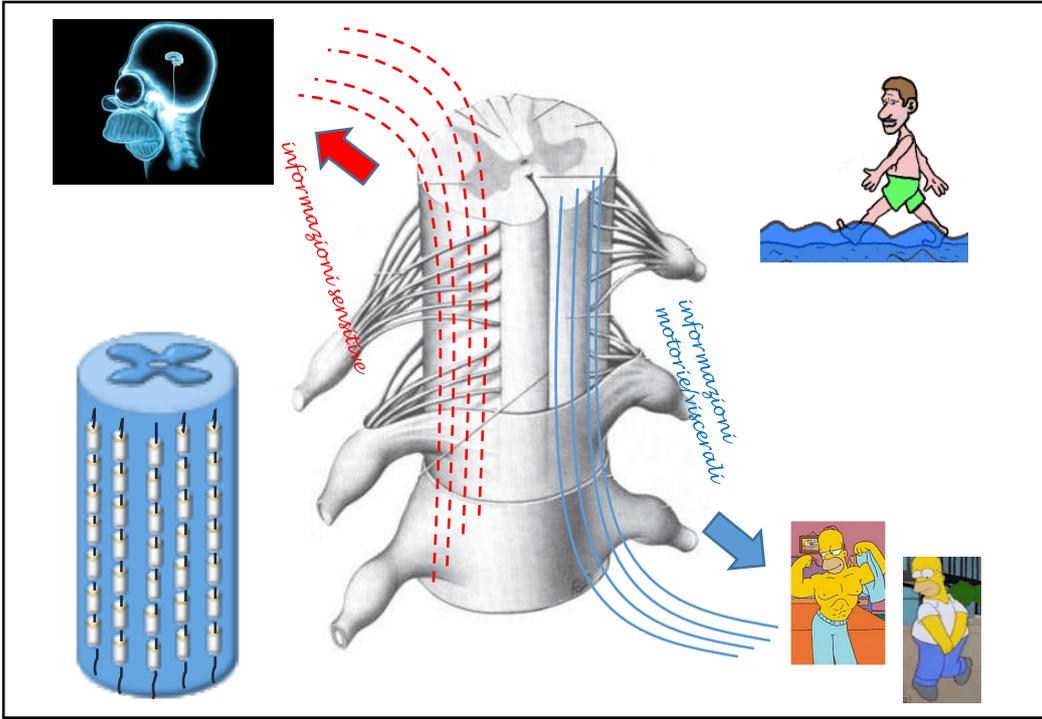
## ...C'E' ANCHE IL MIDOLLO SPINALE !!

Messages to the **brain** about what the **body** is feeling are called **sensory signals**.

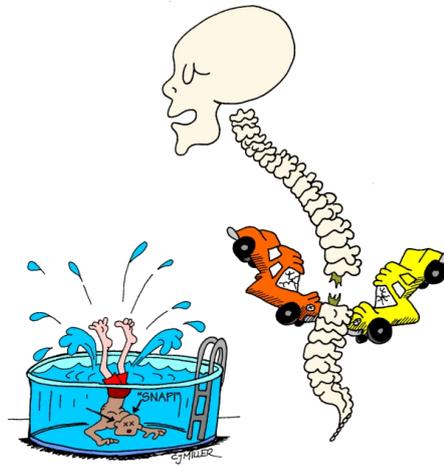
Messages from the **brain** about what the **body** should do are called **motor signals**.

These signals allow you to:

- Feel sensations
- Move and
- Control bodily functions.

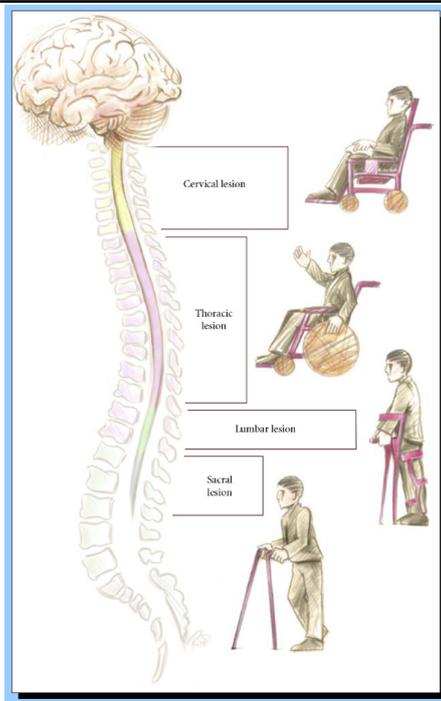
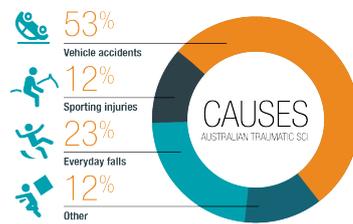


## LESIONI MIDOLLARI



INCIDENZA: 16/1.000.000

800 nuovi casi all'anno



*Tetraplegia*

*Paraplegia*

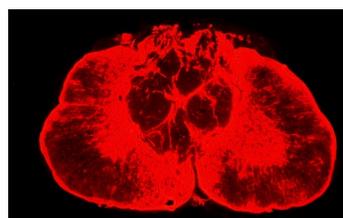
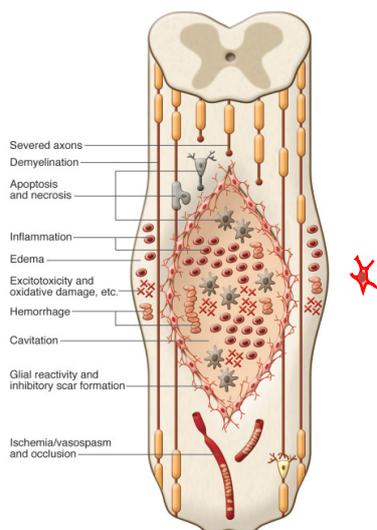
## LESIONI MIDOLLARI



*Christopher Reeve*



## LESIONI MIDOLLARI: COSA SUCCEDDE AL TESSUTO NERVOSO?



- ✓ Infiammazione
- ✓ Cisti gliale
- ✓ Demyelinizzazione
- ✓ Scarsa rigenerazione delle fibre nervose

APPROCCI SPERIMENTALI VOLTI A:

- ✓ favorire la sopravvivenza dei neuroni danneggiati
- ✓ promuovere la ricrescita delle fibre nervose
- ✓ contrastare l'ambiente inibitorio circostante
- ✓ selezionare e stabilizzare i circuiti funzionali



**COME POSSONO CONTRIBUIRE  
LE NANOTECNOLOGIE?**

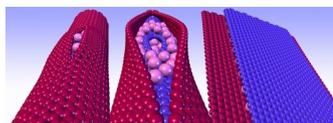
## GRAFENE



Viene definito il “**materiale delle meraviglie**”, perché ha straordinarie proprietà elettriche, conduttive, ottiche e meccaniche. Può essere sfruttato per **applicazioni mediche** di grande importanza, come la costruzione di particolari elettrodi per il sistema nervoso e di strumenti chirurgici antibatterici.

Home > Scienze > Nanotecnologia

### Grafene per curare le lesioni al midollo spinale



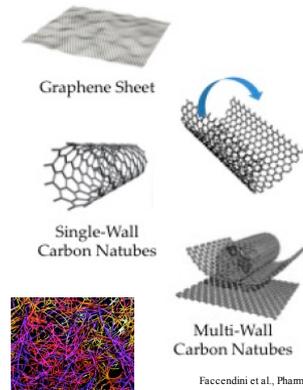
- ✓ **Nanostrisce di grafene** formano una **rete elettricamente attiva** che aiuta la riconnessione delle estremità recise del midollo spinale.
- ✓ **Ripristinata la funzionalità** in un roditore con il midollo spinale reciso: il materiale ha favorito il passaggio dei segnali nervosi motori e sensitivi tramite il tratto precedentemente danneggiato **nell'arco di 24 ore** dopo la completa resezione del midollo spinale e un quasi perfetto recupero del controllo motorio dopo due settimane.

Kim et al., Surg Neurol Int 2016

## NANOTUBI DI CARBONIO

Fogli di grafene arrotolati per formare un cilindro fatto di atomi di carbonio

- ✓ Ampia superficie specifica
- ✓ Imitano la matrice extracellulare
- ✓ Supportano rigenerazione nervosa
- ✓ Elettricamente conduttivi

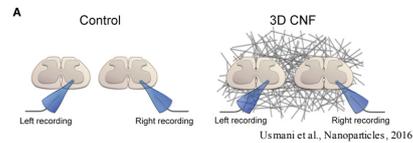


Faccendini et al., Pharmaceuticals, 2017



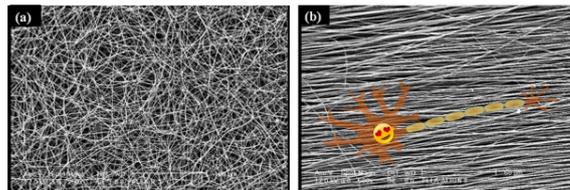
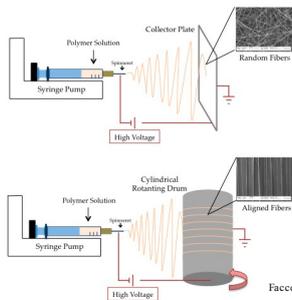
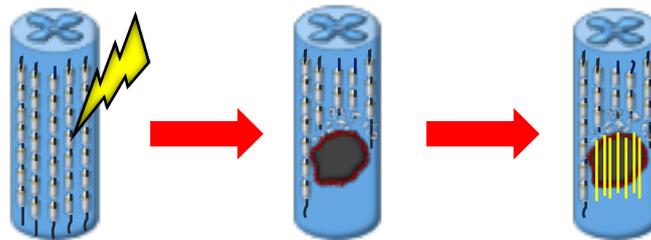
La "spugna" di nanotubi di carbonio che collega il tessuto nervoso

16 Luglio, 2016



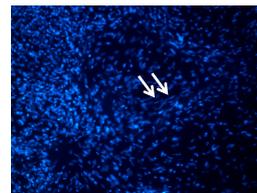
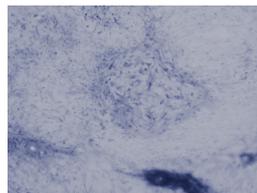
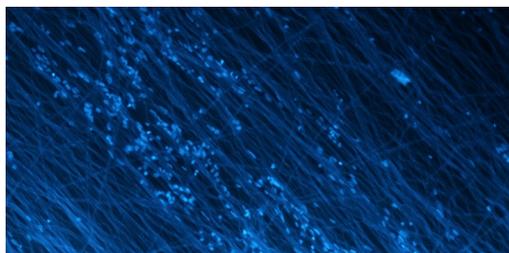
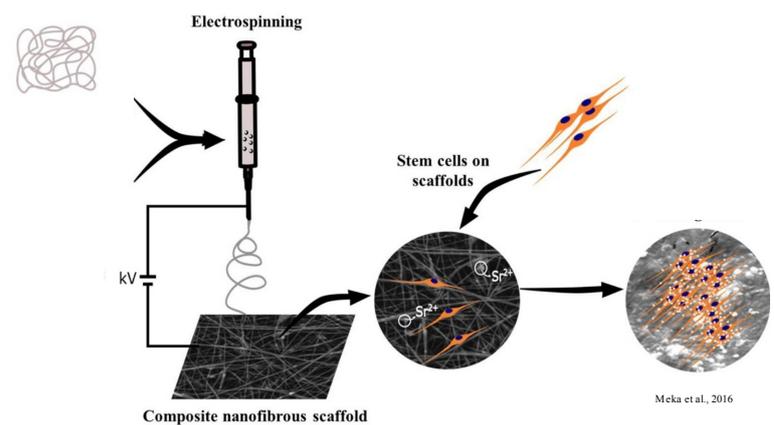
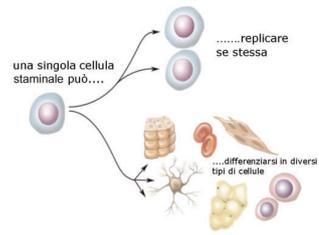
La spugna di nanotubi, inserita fra due fettine di midollo spinale a una distanza di circa 300 micron, permette ai due pezzi di midollo di ricominciare a comunicare.

## NANOFIBRE



Faccendini et al., Pharmaceuticals, 2017

# NANOFIBRE E CELLULE STAMINALI



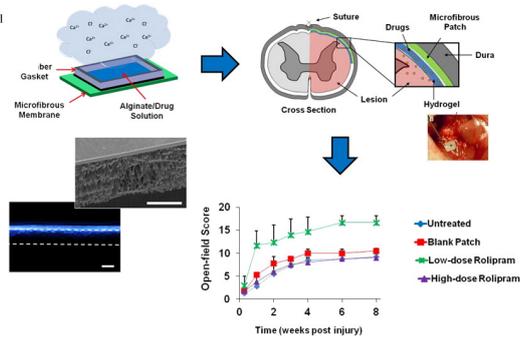
## NANOFIBRE E FARMACI

- ✓ Caricare il farmaco → assorbimento del farmaco sulla superficie delle nanofibre (NB!)
- ✓ Rilasciare il farmaco → biodegradazione

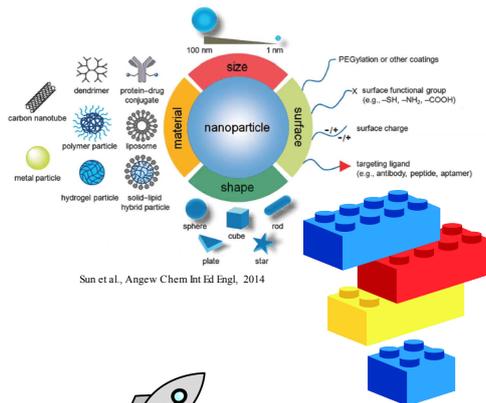
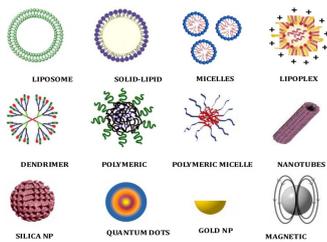


Drug-eluting microfibrillar patches for the local delivery of rolipram in spinal cord repair  
Timothy L. Downing<sup>a,b,1</sup>, Aijun Wang<sup>b,1,2</sup>, Zhi-Qiang Yan<sup>c</sup>, Yvette Nout<sup>d,3</sup>, Andy L. Lee<sup>b</sup>, Michael S. Beattie<sup>d</sup>, Jacqueline C. Bresnahan<sup>d</sup>, Diana L. Farmer<sup>c</sup>, Song Li<sup>a,b,4</sup>

- ✓ Miglioramento funzionale
- ✓ Ricrescita fibre nervose
- ✓ Basse concentrazioni di farmaco più efficaci



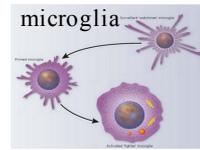
## NANOPARTICELLE



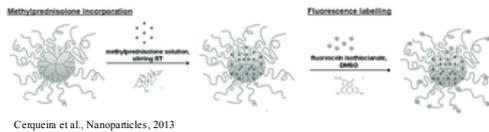
FUNZIONI:

- ✓ Trasporto/rilascio di farmaci 
- ✓ Agenti di contrasto 

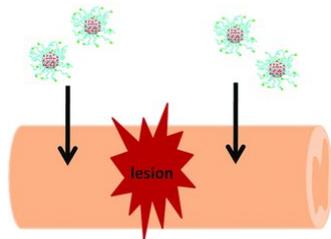
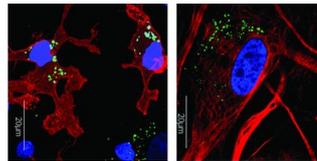
## NANOPARTICELLE (rilascio di farmaci)



### Nanoparticelle cariche di metilprednisolone



Cerqueira et al., Nanoparticles, 2013



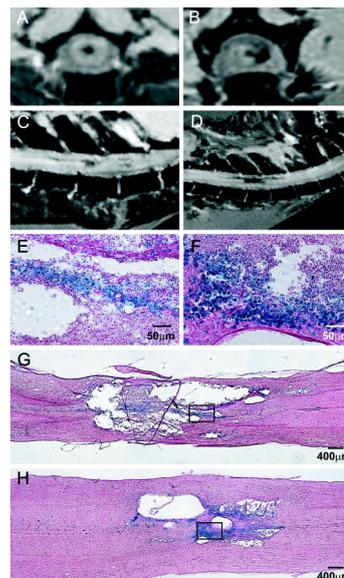
Dopo la somministrazione delle nanoparticelle, sono stati osservati significativi miglioramenti funzionali. Gli autori attribuiscono questo risultato al rilascio prolungato di metilprednisolone capace di modulare l'infiammazione dopo la lesione, in particolare agendo sulla popolazione microgliale.

## NANOPARTICELLE (per risonanza magnetica)

Nanoparticelle (ossido di ferro superparamagnetico) possono essere visualizzate mediante risonanza magnetica → per esempio questo materiale è stato utilizzato con successo per il monitoraggio in vivo di cellule trapiantate.

Lesione midollare → iniezione endovena di cellule staminali mesenchimali cariche di nanoparticelle

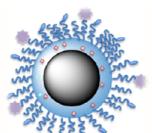
Questa tecnologia offre un metodo non invasivo per determinare l'attecchimento riuscito delle cellule e monitorare la migrazione e la vitalità delle cellule



Jendelková et al., J Neurse Res, 2004

## ... FINO AD ARRIVARE ALLA TERANOSTICA

I sistemi nano-strutturati, 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.

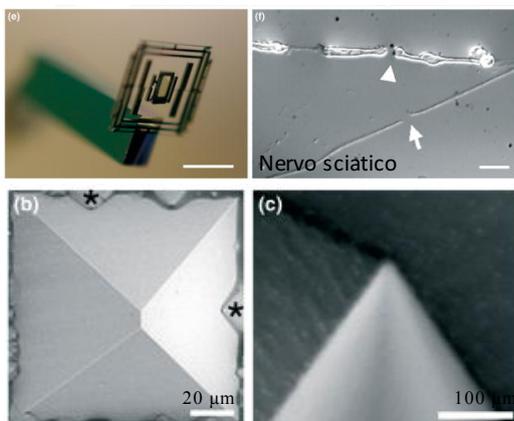


*Schema di una nanoparticella multifunzionale che permette il trasporto mirato di farmaci alle cellule tumorali e che può essere tracciata in vivo grazie alla funzionalizzazione con marker specifici (tratta da F. Baldelli Bombelli et al., The Lancet Oncology, 2014)*

- Indicatore diagnostico (PET, MRI)
- ◆ Farmaci anti-tumorali
- ~ Legante specifico per una terapia mirata

## NANOCHIRURGIA

Idealmente...taglio o rimozione del tessuto malato, unione di tessuto sano e ricongiungimento fisico dei tessuti sani per ricostituire il normale funzionamento

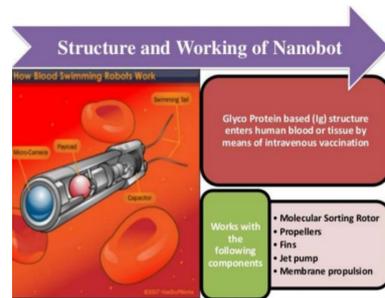


Chang et al., Wiley Interdisc Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2010

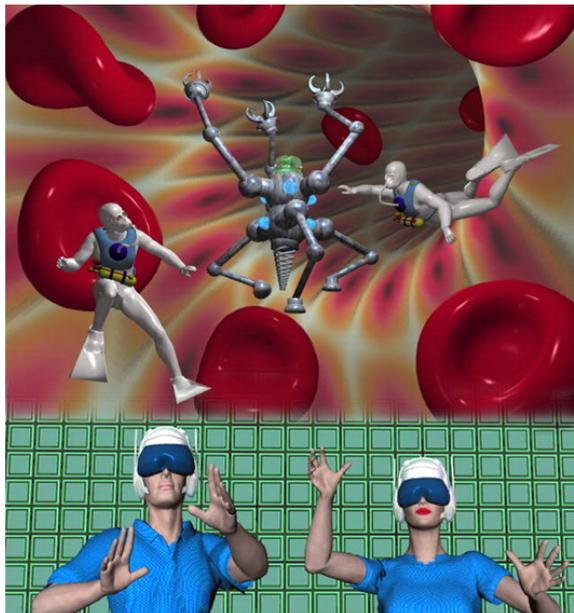
Nuovi nanodispositivi chirurgici su scala cellulare progettati per eseguire la riparazione funzionale degli assoni recisi.

## NANOROBOT

- ✓ Dispositivi nanometrici che possono essere programmati per lavorare a livello atomico, molecolare e cellulare
- ✓ Potenziali usi futuri: rilascio controllato di farmaci; identificare e distruggere cellule tumorali; agire a livello delle cellule malate dei pazienti; eliminare virus



...E IN FUTURO NANOROBOT UMANOIDI ???



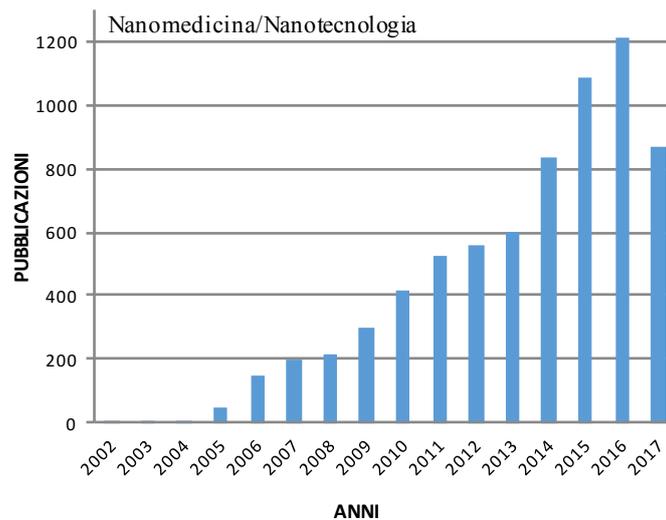
## QUALCHE NUMERO...

Più di 500 piccole e medie imprese (farmaceutiche, aziende biotech, chimiche e di tecnologie mediche) che operano nel settore della nanomedicina in Europa

Almeno 50 nanofarmaci presenti sul mercato, per un valore complessivo che oscilla tra i 100 e 130 miliardi di dollari.

In sperimentazione più di 230 nanomedicinali attualmente testati sull'uomo (il 30% dei quali per la cura del cancro)

## PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE



## PRO e CONTRO



Le nanotecnologie permettono di produrre materiali, dispositivi e sistemi con **proprietà e funzionalità molto migliorate o totalmente nuove**, rispetto a quelli attualmente in uso. Inoltre consentono di **miniaturizzare i dispositivi oltre i limiti attuali**, a costi più limitati rispetto alla tecnologie classicamente utilizzate...

...ma vi è ancora timore che possano avere **effetti indesiderati sull'uomo e sull'ambiente**.

Alcuni lavori riportano che i nanomateriali possano indurre citotossicità, genotossicità, infiammazione, stress ossidativo, lesioni neuropatologiche, sia in vitro che in vivo.



Pertanto sono necessarie ulteriori analisi per valutare meglio il rischio umano di sviluppare malattie in seguito all'esposizione ai nanomateriali, e per chiarire l'impatto di questi «nano-oggetti» sul corpo umano ed i pericoli della loro potenziale aggregazione ed accumulo.

