

■ NANOPARTICELLE E NANOMEDICINA

Mario Pezzella



Effetti speciali e fisica

Per nanoparticella, aggregati di atomi di diametro compreso tra 1 e 100 nm, costituiti da sostanze inorganiche quali oro, argento, ossidi metallici e semiconduttori, si intende un sistema caratteristico per dimensione e per composizione. Le sue proprietà termodinamiche, ottiche, elettriche e magnetiche dipendono oltre che dalla dimensione e dalla forma anche dall'elevatissimo rapporto superficie/volume con un'elevata superficie attiva rispetto al volume.

Recentemente la ricerca si sta orientando anche verso la sintesi di eterostrutture nanocristalline quali il biossido di titanio (TiO_2) e l'ossido di ferro ($\text{Fe}_3\text{O}_4, \text{Fe}_2\text{O}_3$), che si combinano in un'unica particella formando ibridi con funzionalità

multiple, legate alle proprietà chimico-fisiche caratteristiche di ciascuno dei componenti.

L'enorme sviluppo superficiale rappresenta una delle proprietà più caratteristiche della materia allo stato finemente suddiviso (1 nm è pari ad $1/1.000.000.000$ di metro). Per tali ragioni le nanoparticelle mostrano proprietà fisiche diverse dal metallo di cui sono costituite e la loro descrizione può essere eseguita utilizzando leggi e principi differenti da quelli sviluppati per il mondo macroscopico. Le loro dimensioni seguono leggi fisiche che si trovano tra la fisica quantistica secondo cui le nanoparticelle acquistano comportamento ondulatorio e livelli energetici discreti e quantizzati e quella classica che attribuisce uno spettro energetico continuo.

Una radiazione luminosa monocromatica, nella teoria ondulatoria è una vibrazione armonica semplice sinusoidale di frequenza determinata che si propaga con velocità dipendente dalla natura del mezzo. Una radiazione non monocromatica, come la luce bianca, va concepita come una sovrapposizione di più onde monocromatiche di frequenze diverse e quindi ciascuna con indice di rifrazione, velocità e lunghezza d'onda diversa.

Va puntualizzato che la grandezza fisica che determina il "colore" di una radiazione luminosa è la frequenza e che per ogni mezzo l'indice di rifrazione, ossia la velocità di propagazione di una radiazione luminosa, è una funzione univoca della frequenza.

La nascita della tecnologia moderna che utilizza le nanoparticelle si deve alla figura autorevole del fisico teorico americano Richard Feynman nel 1960.

Dal punto di vista storico, osserviamo che la propagazione della luce era stato già oggetto di studio da Euclide, il più importante matematico della storia greca vissuto durante il regno di Tolomeo I (367 a.C. ca. - 283 a.C.). Nei testi di *Optica* e di *Catoptrica* descrive le proprietà geometriche che derivano dalla propagazione rettilinea della luce, dei limiti del potere visivo dell'occhio e delle apparenze degli oggetti in movimento.

Inoltre l'utilizzo delle nanoparticelle d'oro era noto sin dall'antichità.

Gli artigiani romani del IV secolo d.C. raggiunsero un uso sofisticato degli additivi, con la produzione del vetro dicroico, bicolore ottenuto con l'aggiunta di polveri d'oro e d'argento. Il vetro assumeva una colorazione diversa a seconda che la luce venisse trasmessa attraverso la sua superficie o riflessa dalla stessa. Nelle chiese medievali, alcuni colori delle vetrate sono impartiti da nanoparticelle d'oro disperse nel vetro. Un classico esempio di un pezzo antico artistico della tarda romanità è la coppa di Licurgo conservata al British Museum di Londra su cui è rappresentata la scena mitologica del re Licurgo in stato di ebbrezza per l'ambrosia con una ménade di Dioniso.

La coppa è lo straordinario esempio di com-

portamento dicroico dove il colore rosso brillante è rappresentato in trasmissione e quello verde opaco nella riflessione.



Questo effetto è dovuto all'assorbimento delle nanoparticelle dell'oro e dell'argento presenti nel vetro che portate ad alta temperatura durante la lavorazione formavano un sistema colloidale finemente disperso responsabile dell'effetto dicroico. Lo stesso metodo di preparazione è stato inconsapevolmente adottato per molti secoli nella costruzione di vetrate colorate negli edifici e nelle chiese.

Intorno al '600 Paracelso, medico, alchimista e astrologo svizzero, descrive la preparazione di un "aurum potable, oleum auri, quinta essentia auri" ottenuto per riduzione dell'acidotetracloroaurico con un estratto alcolico di piante.

La rivoluzione dell'uso dell'oro per produrre striature sulla ceramica e sul vetro ha avuto luogo nel tardo secolo XVII allorquando è stato scoperto che la combinazione dell'acqua regia nell'oro e nello stagno produce un precipitato che presenta un colore rosso profondo e vibrante denominato porpora di Cassius dal suo inventore. Fu l'alchimista Gabir ibn Hayyan a studiare per primo l'uso dell'acqua regia formata da una miscela di acido nitrico e acido cloridrico, capace di sciogliere l'oro considerato inattuabile.

Quando una radiazione luminosa colpisce un oggetto di metallo quello che percepiamo come colore è un insieme di interazioni tra le radiazioni elettromagnetiche che compongono lo spettro della luce visibile e il materiale di cui è composto l'oggetto osservato. Gli elettroni superficiali di valenza del metallo si muovono in modo collet-

tivo in fase con la frequenza detta "frequenza di plasma" che dipende dalla densità di elettroni di valenza. Detto moto oscillatorio degli elettroni, in risonanza con il moto sinusoidale del campo elettrico, è definito come moto plasmonico o "plasmone".

In particolare i nanocristalli di argento, oro e rame mostrano distinte e ben definite bande di assorbimento nel visibile, dovute alle oscillazioni collettive degli elettroni liberi di valenza sulla superficie del solido, indotte dalla radiazione elettromagnetica incidente.

I plasmoni di superficie, eccitazioni collettive di cariche che si propagano all'interfaccia metallo/dielettrico, sono influenzati dal campo elettrico e dalla forza di attrazione tra la stessa nube elettronica e il nucleo del metallo. Coerentemente con la natura oscillante del campo elettrico la nube elettronica risuona sulla superficie a una determinata frequenza.

A frequenze del campo elettromagnetico inferiori il metallo riflette tutta la luce ricevuta per cui, ad esempio, l'oro, che assorbe nel violetto, alla luce solare appare di colore giallo risultato dalla somma di tutte le altre frequenze non assorbite.

Nel caso dell'oro in forma nanoparticella, alle dimensioni comprese tra 1 e 100 nm, la radiazione elettromagnetica incidente induce un dipolo costituito da un accumulo di cariche elettroniche negative da una parte e da una carica ionica positiva dall'altra. Questo sbilanciamento di cariche dipende dalla dimensione e dalla densità di carica superficiale oltre che dalla costante dielettrica del mezzo. Per questa ragione, si forma un elevato numero di legami insaturi in superficie rispetto agli atomi all'interno che li rendono altamente reattivi.

Le nanoparticelle danno un colorazione diversa dal giallo in quanto non essendo gli elettroni di valenza strettamente legati ai loro atomi, l'energia necessaria per farli saltare ad uno stato eccitato è più bassa, provocando un spostamento di colore dal violetto verso il rosso. In questo processo, l'energia elettromagnetica associata a una radiazione di determinata frequenza viene trasferita agli atomi, agli ioni o alle molecole del

metallo.

Negli atomi isolati, la differenza di energia tra lo stato fondamentale e lo stato eccitato degli elettroni di valenza, ha una banda di assorbimento che si trova nella regione del visibile, costituendo la causa principale di colorazione, mentre, nella maggior parte delle molecole, gli elettroni di valenza si accoppiano con quelli degli atomi adiacenti producendo un legame chimico, con conseguente spostamento della banda di assorbimento nella regione dell'ultravioletto.

L'occhio percepisce la luce, diffusa dagli oggetti, compresa in quella porzione dello spettro detta "regione del visibile" a lunghezza d'onda tra 380 e 780 nm (la lunghezza d'onda più piccola è di colore viola, quella più lunga è di colore rosso).

Nanocolloidi

Già nei primi anni del XIX secolo lo studio delle soluzioni colloidali destò notevole interesse scientifico. Il primo studio scientifico si deve al fisico inglese Michael Faraday che nel 1857 preparò un sistema colloidale da una soluzione di oro, ancora conservato nel museo di Londra, riconoscendo che il colore era dovuto alla grandezza delle particelle. Da questa data le particelle d'oro, finemente suddivise, sono state oggetto continuo di studio da parte di numerosi ricercatori. I colloidali sono una classe di sostanze come il latte e il sangue che non sono classificati né come solidi né come liquidi in quanto contengono particelle di solido di grandezza variabile. Nei colloidali si ha dispersione di un solido in un mezzo liquido in maniera che il liquido forma la fase continua e le particelle di solido in essa disperse, la fase discontinua.

I nanocolloidi contengono particelle disperse in vari gradi in un mezzo liquido: la dimensione delle particelle, varianti tra 1 e 100 nm, determina le proprietà del colloide. Le particelle disperse sono così piccole da non formare una fase nettamente distinta ma non sufficientemente piccole da formare una vera soluzione. Un sistema colloidale è quindi una dispersione di particelle intermedie tra quelle di una soluzione e quelle di

una sospensione.

Analizzando un colloide di oro ai raggi X si osserva che le particelle di oro, costituite ciascuna da un milione e più di atomi disperse in acqua, sono di natura cristallina.

Quando una radiazione elettromagnetica costituita da un fascio luminoso di una frequenza determinata passa attraverso una soluzione colloidale, le nanoparticelle disperse sono troppo piccole per essere visibili al microscopio ma sufficientemente grandi per disperdere la luce e si hanno fenomeni di diffusione luminosa e di assorbimento, dipendenti dalle proprietà intrinseche del materiale, dalla forma e dalle dimensioni (effetto Tyndall).

Ogni particella colloidale appare come un piccolissimo punto luminoso e l'insieme di questi punti luminosi prende la forma del raggio di luce passante attraverso la soluzione.

L'assorbimento della onda luminosa è associato ad eccitazioni elementari dell'insieme degli elettroni di conduzione detti "plasmoni di superficie".

Le teorie sviluppate agli inizi del XX secolo hanno permesso di ricavare il profilo della curva di assorbimento di dispersione di nanoparticelle di oro in funzione dei nanoaggregati le cui proprietà dipendono dalle dimensioni delle particelle, dalla loro superficie e dalla loro composizione.

Il principale meccanismo che permette di vedere colorate le dispersioni colloidali insieme all'assorbimento è la diffusione.

Essa è dovuta alla deviazione di un'onda ai margini di un ostacolo. Quando l'ostacolo è un oggetto macroscopico l'effetto è in generale trascurabile, ma diventa importante quando le dimensioni dell'ostacolo sono dello stesso ordine di grandezza dalla lunghezza d'onda della radiazione incidente.

La nube elettronica risuona sulla superficie del metallo ad una determinata frequenza del campo elettromagnetico incidente. Nei colloidi, le eccitazioni superficiali dei plasmoni conferiscono colori caratteristici alle sospensioni di metalli, come il rosso intenso tipico delle sospensioni di oro.

Nanomedicina

I sistemi nanostrutturati di metalli nobili, come oro e argento, sono di grande interesse, in quanto hanno dato luogo alla nascita della *NANOMEDICINA* che usa le informazioni per la ingegnerizzazione di nanomateriali e biosensori per lo sviluppo di terapie mediche sempre più sofisticate.

Il termine Nanomedicina indica un nuovo settore che riunisce le conoscenze e tecnologie che studiano le proprietà delle nanoparticelle che possono essere utilizzate in campo medico e sanitario allo scopo di fornire nuove possibilità per la prevenzione e per la diagnosi precoce, oltre a nuovi trattamenti terapeutici.

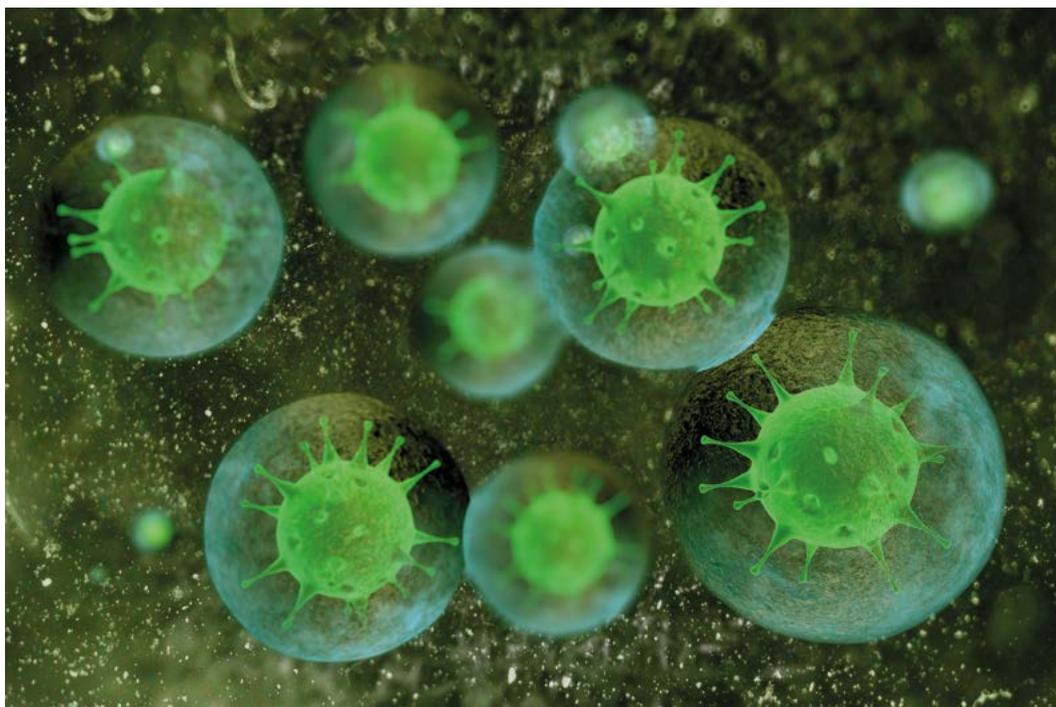
In particolare i miglioramenti riguardano principalmente il settore farmacologico, la diagnostica e l'ottenimento d'immagini, oltre a materiali biocompatibili per protesi e impianti.



Una notevole attività scientifica e di ricerca è rivolta in questi anni allo studio delle possibili applicazioni dei nanomateriali in campo medico che, per definizione, sono materiali con tutte e tre le dimensioni nella scala del nanometro con diametro inferiore a 100 nm.

È stato provato che i nanomateriali per le loro singolari proprietà possono portare notevoli miglioramenti alla creazione di nuovi e migliori tessuti biologici artificiali e impianti ortopedici, a sistemi per la diagnosi e cura dei tumori e a nuovi sistemi di somministrazione e rilascio dei farmaci per diminuirne la tossicità riducendo significativamente gli effetti collaterali legati alla terapia, e in casi ancora più gravi, anche gli effetti tossici.

Per ottenere un efficace accumulo di farmaco all'interno di una cellula bersaglio, il sistema di



trasporto e di rilascio controllato deve superare una serie di barriere biologiche. L'idea sta nell'usare le nanostrutture per trasportare i farmaci in risposta a uno stimolo particolare e quindi rilasciare il farmaco solo dopo avere riconosciuto la cellula bersaglio, così da ridurre la tossicità e aumentare l'efficacia terapeutica.

Alcune delle più significative proprietà delle nanoparticelle sono l'aumento di attività chimica, una migliore selettività e la capacità di passare attraverso le barriere tissutali allo scopo di individuare e distruggere singole cellule patologiche e stimolare la riparazione dei tessuti danneggiati senza ricorrere a trapianti.

Una delle più recenti applicazioni dell'uso medico prevede l'uso di nanoparticelle che trasportano e rilasciano in modo controllato i farmaci, oltre ai trattamenti di ipertermia, da impiegare principalmente nella lotta contro il cancro. Le particelle sono funzionalizzate in modo da riconoscere solo le cellule malate, consentendone il trattamento diretto e riducendo il danno a quelle vicine sane. I nanomagnetici, introdotti nell'organismo e depositati sul tessuto tumorale, producono calore in seguito all'applicazione di un cam-

po magnetico alternato e distruggono le cellule tumorali. Grazie alle loro proprietà fototermiche le nanoparticelle metalliche possono essere usate nel trattamento laser ablativo dei tumori.

Le nanoparticelle chimicamente inerti fornite di anticorpi contro specifici recettori presenti sulle cellule tumorali, una volta raggiunte le cellule bersaglio, assorbono luce infrarossa si scaldano fino a 41 - 42 °C cedendo calore e provocandone la morte. Particolarmente efficaci si sono rivelate le nanoparticelle d'oro che, irraggiate con luce prossima all'infrarosso, sono in grado di assorbire energia dalla luce trasformandola in calore.

Questa tecnologia può rivoluzionare le terapie basate sulla fonte di luce; soprattutto quelle che comportano raggi infrarossi, rendendo possibile penetrare i tessuti fino ad una profondità di molti centimetri.

Per opera dello scienziato James Baker dell'Università del Michigan è stato recentemente realizzato un sistema nanomolecolare che rappresenta una grande sfida e promessa per la medicina del futuro. Lo scienziato ha realizzato un nanopolimero chiamato *dendrimer* la cui superficie è ricoperta da numerose catene termina-

li tipo uncini. La cavità interna può essere usata per il trasporto di farmaci anticancro. Quando il *dendrimer* tridimensionale aderisce ai recettori cellulari e penetra nella cellula porta con sé il farmaco anticancro capace di distruggere in maniera mirata la singola cellula cancerogena.

Un'altra applicazione mirata è quella dei *quantum dots* costituiti da un nucleo inorganico di metallo come l'oro, l'argento e ossidi di metallo, come il diossido di titanio (TiO₂), la cui principale applicazione è il loro uso come marcatori fluorescenti delle molecole nelle cellule e nei tessuti che al variare delle dimensioni emettono fluorescenze diverse. Infatti per ovviare alla autofluorescenza emessa da alcuni tessuti nel violetto, possono essere usati specifici quantum dots che emettono luce nella regione del vicino infrarosso.

In campo ortopedico una delle più interessanti applicazioni riguarda la cura delle deviazioni assiali sintomatiche del ginocchio con un composto di nanocristalli aghiformi di idrossiapatite sotto forma di sospensione acquosa. È un materiale sostitutivo osseo interamente sintetico privo di qualsiasi sostanza di origine biologica o sostanze mediche aggiuntive per cui trova applicazione nelle procedure di riempimento dei difetti ossei.

L'adenocarcinoma del pancreas metastatico e il tumore metastatico della mammella hanno trovato recentemente approvazione all'utilizzo di un nuovo farmaco preparato su scala nano con l'ap-

provazione dell'FDA americano e della Commissione Europea e svolgono una azione chemioterapica più selettiva e più efficace. La meta finale è quella di attuare una soluzione combinata di nanoparticelle e magnetismo al fine di trattare una più vasta varietà di condizioni tumorali.

In Dermatologia l'uso appropriato delle molecole di superficie rende possibile selezionare target molecolari specifici che permettono la distruzione termica selettiva delle cellule che supportano i tumori della pelle.

È recente l'uso delle fonti di luce su qualsiasi superficie della pelle e sulle popolazioni delle cellule target che non contengono nessun cromoforo classico. Le nanoparticelle d'oro coniugate con anticorpo anti Epidermal Grow Factor Receptor (EGFR) sono state usate nel trattamento del carcinoma cellulare squamoso per distruggere le cellule maligne con metà della energia richiesta per quelle benigne. È stata usata nei melanomi l'ablazione foto termica selettiva con nanoparticelle d'oro unite ad un peptide antagonista del recettore.

Gli esperti prevedono una nuova era della medicina in cui le malattie come cancro, diabete, aterosclerosi, Alzheimer e infezione da virus HIV saranno curabili o cronicizzate. C'è quindi la speranza di offrire una forma personalizzata di medicina in cui i trattamenti possono essere adattati a ogni paziente in ogni stadio della malattia. ■

