



Gigante di un nano

Sonde e farmaci miniaturizzati. Contro diabete, infarto e cancro. Un pioniere spiega come le nanotecnologie ci salveranno la vita

di Paola Emilia Cicerone

Minuscoli robot che navigano nel nostro corpo a caccia di cellule malate. Intere farmacie miniaturizzate e impiantate nell'organismo per somministrare terapie a comando. Gusci invisibili capaci di proteggere un organo trapiantato, permettendogli di funzionare senza rischio di rigetto. Parlando di nanotecnologie, è facile farsi prendere la mano dalla fantasia. Dimenticando quanta realtà c'è dietro. «Il guaio quando si parla di nanotecnologie in medicina è che sembra di usare

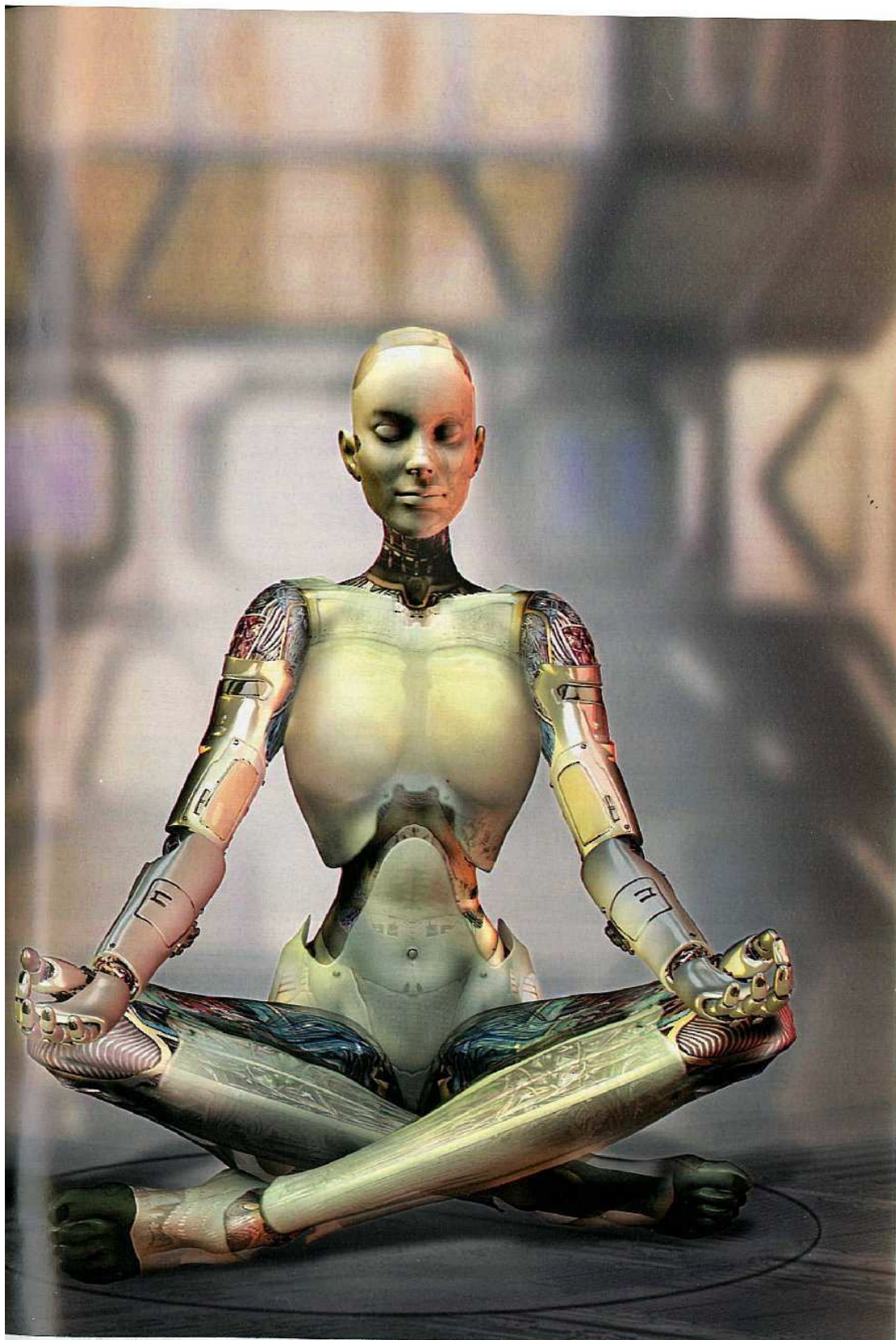
il linguaggio della fantascienza. Invece sono una realtà. La maggior parte dei medici le ha già usate, anche se non se ne rende conto. Ma soprattutto, le nanotecnologie sono il futuro della medicina. L'hanno già trasformata, e continueranno a farlo», spiega Mauro Ferrari, presidente del dipartimento di ingegneria biomedica dell'Università del Texas a Houston. È lui uno dei portavoce della rivoluzione "nano", termine che definisce oggetti grandi, si fa per dire, pochi milionesimi di millimetro. Ed è a lui, italiano di Padova, che gli americani hanno affidato il programma di nanotecnologia oncologica del National Cancer Institute di Bethesda, con un bud-

get di oltre un miliardo di dollari in cinque anni. Ferrari è uno di quegli scienziati col sorriso disarmante. Che fa pensare agli attori della Hollywood anni '50, o piuttosto ai personaggi da loro interpretati, quei cow boy integerrimi e quieti che però riuscivano a sconfiggere il nemico.

Matematico e ingegnere, si è dedicato alla medicina per capire come la tecnologia dell'infinitamente piccolo possa allearsi con la farmacologia per costruire armi sicure e invincibili. Oggi, a 48 anni, Ferrari ha un curriculum impressionante che lo qualifica tra i massimi esperti mondiali del suo settore. L'abbiamo incontrato a Montebelluna, nel cuore del Nord-est, dove ha partecipato a un dibattito promosso da Mario Moretti Polegato, il patron della Geox, sui "Cervelli in fuga". Una definizione che Ferrari non accetta per sé: « Semmai chiamatemi un



Molecole così piccole e intelligenti da combattere il male dentro la cellula



«Parliamo di intelligent drug delivery, di sistemi in grado di raggiungere le cellule malate per somministrare agenti terapeutici», spiega Ferrari. Esistono già formulazioni di questo tipo, come i liposomi utilizzati per veicolare chemioterapici come la doxorubicina. Ora si studiano nuove generazioni di nanovettori, più piccoli e di formato adeguato per raggiungere più facilmente il bersaglio. «Con la chemioterapia tradizionale, per arrivare a colpire il tumore è necessario iniettare una forte dose di farmaco, con gravi effetti tossici per l'organismo: ad arrivare a destinazione è forse una particella di farmaco su mille», spiega Ferrari. Le nanotecnologie invece permettono di trasportare il principio attivo là dove serve, limitando al massimo o annullandone gli effetti avversi. Grazie a contenitori di dimensioni infinitesimali, ma corazzati in modo da arrivare al bersaglio superando le diverse barriere biologiche che l'organismo frappone per difendersi da sostanze che classifica, correttamente, come veleni.

Questo è solo l'inizio: «Stiamo lavorando a vettori in grado di selezionare il bersaglio, come micro sommergibili dotati di un chip che permette di individuare le cellule tumorali in base alle specifiche molecole che si trovano sulla loro superficie», prosegue Ferrari. Il primo passo potrebbero essere farmaci anti-angiogenesi capaci di raggiungere le molecole espresse dai vasi sanguigni che alimentano un tumore, provocando il collasso del vaso senza troppi danni per il tessuto circostante. «Non dobbiamo necessariamente pensare a nuovi farmaci: combinando le molecole attive di cui già disponiamo con i possibili vettori e i potenziali bersagli arriviamo a sperimentare un'infinità di nuove strategie terapeutiche, alcune delle quali molto

probabilmente si riveleranno vincenti», sostiene Ferrari: «Il tumore è una malattia ideale per questo tipo di approccio: si sviluppa lentamente, spesso ci vogliono 10-15 anni perché diventi clinicamente individuabile, e a questo punto può essere troppo tardi. In futuro potremo contare su tecniche diagnostiche estremamente precoci ma poco invasive», spiega Fer- ▶

A sinistra, in alto: termografia di un cuore e, a fianco, nanorobot all'attacco di un tumore. Sotto: Mauro Ferrari

cervello in volo», commenta: «Visto che negli ultimi cinque anni sono venuto in Italia almeno una volta al mese». Grazie alle collaborazioni che ha mantenuto con diverse istituzioni, come l'Università della Magna Grecia di Catanzaro e gli atenei di Torino e Milano. Un impegno che si aggiunge al carnet già intenso che lo aspetta oltreoceano. E a un pacchetto di

società start up - l'ultima nata si chiama Leonardo - create da Ferrari per sfruttare i brevetti più interessanti. Sì, perché diversi BioMems, la definizione che accomuna le microstrutture applicate alla biomedicina, sono già arrivati alla sperimentazione su modelli animali. In prima linea, i nanovettori che rappresentano una delle armi più innovative.

Una goccia di sangue sarà sufficiente per leggere la situazione clinica di un paziente

Microcamere in pillole

Sarà una capsula simile a un medicinale e poco più grande di una monetina da due centesimi a permettere un fondamentale passo avanti nello studio del cancro del tratto gastrointestinale. Dotata di una telecamera in miniatura e di un sistema di sensori, la capsula, realizzata dalla multinazionale Given Imaging, potrà infatti essere ingerita da chi debba fare un'endoscopia e provvederà a trasmettere le immagini diagnostiche a un monitor esterno. A sviluppare questa nanotecnologia sarà il progetto europeo Nemo, cui collaborano centri di ricerca svedesi, tedeschi, britannici e israeliani. Ma anche una avanzatissima realtà italiana: il Centro per la ricerca scientifica e tecnologica (Irst) della Fondazione Bruno Kessler di Povo, vicino a Trento. Irst svilupperà in particolare il sistema di illuminazione delle strutture ottiche della microcamera, fondamentale per il riconoscimento dei tessuti dall'interno del corpo.

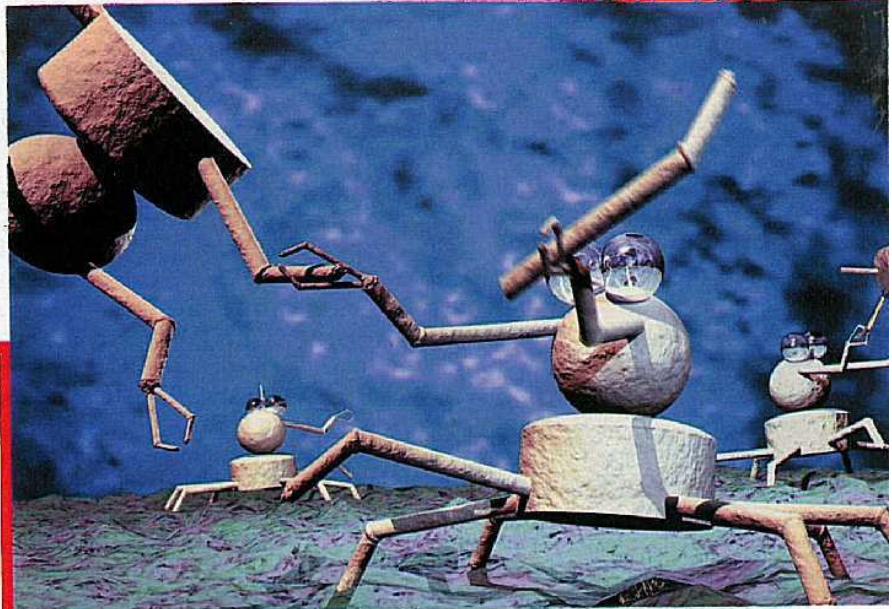
Stefania Radman

rari. A dimensione nano, diagnosi e terapia possono anche procedere di pari passo, individuando ed eliminando le cellule malate in un colpo solo: «Le nanotecnologie sono lo strumento ideale quando è necessario ottenere un'elevata specificità diagnostica, ad esempio individuare proteine sopra o sotto espresse». In futuro, una goccia di sangue potrebbe essere sufficiente per analizzare nel dettaglio la situazione fisiologica di tutti i tessuti del corpo.

Grazie anche a Mauro Ferrari. Eppure la sua avventura americana è nata quasi per caso, quando da Udine, dove si era laureato in matematica, è volato a Ber-

keley, dove ha conseguito il dottorato in ingegneria meccanica («Il più veloce della storia in quell'ateneo», commenta con soddisfazione) e poi, dopo una breve parentesi italiana, si è fermato per 15 anni prima di trasferirsi al dipartimento di Bioingegneria biomedica dell'Ohio State University, e successivamente a Houston. «Una struttura incredibile per ampiezza e dotazioni, anche a confronto con i National Institutes of Health dove ho trascorso due anni», commenta Ferrari che si è da poco trasferito armi e bagagli in Texas insieme alla moglie Paola e ai cinque figli (tre nati dal primo matrimonio), trovandosi George Bush senior come vicino di casa. «A me la politica non interessa, il mio obiettivo è curare il cancro», commenta: «Anche in Italia ho collaborato con il governo precedente, e con l'attuale».

La lotta contro i tumori è solo uno dei terreni su cui si cimenta. «Stiamo lavorando anche a sistemi sottocutanei intelligenti che rilasciano farmaci a comando, mimando il comportamento dell'organismo che produce determinate sostanze solo quando necessario», spiega Ferrari: «Interessano alla Nasa, in previsione dei viaggi su Marte in cui gli astronauti rimarranno mesi senza possibilità di un intervento medico». Ecco l'utilità di una nanofarmacia in grado di interagire con un sistema intelligente esterno per somministrare farmaci sulla base di comandi ricevuti o di specifici parametri fisiologici, come marcatori metabolici o il livello di acidità che accompagna gli stati infiammatori. E lo stesso sistema potrebbe essere utilizzato per trattare malattie infettive come l'epatite C o l'Aids, modulando i farmaci in base alla carica virale. «In prospettiva», osserva Ferrari, «queste tecnologie potrebbero aprire la strada a una medicina più etica, in grado di ridurre le disparità tra chi ha accesso e ▶



Nanorobot che si assemblano a vicenda. In basso: un paziente alla Tac

Piccolissimo è bello a cura di Paola Emilia Cicerone e Agnese Codignola

IL PRESENTE

Liposomi

Sono minuscole sfere di grassi piene di farmaci già utilizzate in cosmetica, ma anche in oncologia dove servono come vettori mirati per alcuni chemioterapici. Come la doxorubicina, utilizzata per il sarcoma di Kaposi, e oggi anche per altre forme tumorali. Finora, però, si è riusciti a inglobare solo pochissime sostanze, soprattutto perché non si riesce a far aprire le sferette in tempo utile e solo nei tessuti malati. I nuovi liposomi progettati da

Mark Dewhirst della Duke University sembrano avvicinarsi molto all'obiettivo, perché impiegano meno di 20 secondi (contro i 30 minuti abituali) a rilasciare i farmaci, e possono essere veicolati dove occorre con un'opportuna fonte di calore, che funziona da calamita.

Nanoemulsioni

Nel 2005 l'Fda ha approvato un composto di nanoparticelle di albumina contenenti paclitaxel per il trattamento del tumore al seno metastatico.

Composti analoghi sono in via di sperimentazione anche con altri farmaci come il Tamoxifene.

Agenti di contrasto

Diversi tipi di nanoparticelle sono già state utilizzate per migliorare la qualità delle immagini della risonanza

magnetica: ad esempio durante le operazioni per ottenere immagini mirate di tumori cerebrali oppure tumori alla prostata.

Microarray

Consentono di analizzare il Dna e sono ora prodotti in dimensioni nano,

infinitamente più piccole rispetto ai microarray di prima generazione, che consentono di effettuare simultaneamente un numero

maggiore di analisi.

Nanoparticelle

Utilizzando nanoparticelle di ossido di zinco sono state realizzate creme solari che permettono di schermare completamente i raggi Uv pur rimanendo trasparenti.

Cerotti

Sono in commercio cerotti protettivi per trattare le ustioni coperti da nanoparticelle di argento che sfruttano le proprietà antisettiche di questo materiale. ▶



chi no a determinate terapie». Oggi sembra difficile pensare all'ultima frontiera della tecnologia biomedica come a una terapia a basso costo, da destinare ai paesi in via di sviluppo. «Ma in realtà questi strumenti costano poco, grazie alla materia prima di cui sono fatte molte nanosfere, il silicio, e alle economie di scala», insiste Ferrari: «E se alcune delle terapie nano già disponibili hanno costi elevati, questo dipende dall'economia di mercato più che dai costi di produzione».

Tra le patologie su cui si sta lavorando ci sono diabete e cardiovascolare: «Stiamo sperimentando sistemi nano per identificare le aree vulnerabili della placca aterosclerotica, e stabilizzarla: un programma ancora tutto da valutare, ma che ha attirato l'interesse del ministero della Difesa Usa», an-

Sistemi sottocutanei intelligenti rilasciano farmaci contro l'Aids e le epatiti con dosi mirate

tipica Ferrari. Anche più ambizioso il progetto per sconfiggere il diabete, basato su un sistema di nano canali isolanti che dopo il trapianto dovrebbero proteggere dal rigetto le isole di Langerhans, le cellule del pancreas che secernono gli ormoni in grado di regolare la glicemia: «Un'idea già sperimentata su piccoli animali, tanto elegante quanto complessa, visto che per realizzare nanopori sufficientemente piccoli bisogna scendere a dimensioni di pochi nanometri», spiega Ferrari.

Che guida i suoi progetti con fermezza e senza sbavature:

«Lavorare nelle nanotecnologie, per esempio per il rilascio controllato di farmaci, significa trovarsi a sovvertire leggi elementari della chimica che a questo stadio non funzionano più. E poi verificare ogni volta

che le sostanze mantengano le loro proprietà, e stabilire validi controlli di sicurezza», spiega: «Certo, da sole le nanotecnologie non bastano a cambiare le cose. Però sono uno strumento indispensabile se saranno messe al servizio della medicina».

Inevitabile un commento sulla situazione italiana: a Montebelluna, Ferrari ha parlato insieme a Enza Colonna, la ricercatrice precaria del Cnr menzionata dal presidente Giorgio Napolitano nel suo discorso di fine anno. «Ma quello del precariato dei ricercatori è un falso problema: io stesso sono un precario. L'importante è riconoscere i meriti, premiare i migliori». E poi? «Servono fondi, capitale di rischio. Una progettualità che valorizzi il lavoro interdisciplinare: dico sempre ai miei collaboratori che se lavorano su qualcosa che possono fare da soli, non è importante. Le novità vere, quelle che fanno la differenza, nascono dalla collaborazione tra competenze diverse». Tornerrebbe in Italia? «Ripartire in patria gli

scienziati italiani non è importante: l'importante è dare risorse a quelli che sono rimasti. E proprio le nanotecnologie potrebbero creare opportunità importanti per il nostro paese. E io? Io non sono mai andato via...». ■

Nanorobot entrano in un'arteria. A fianco: struttura molecolare del carbonio

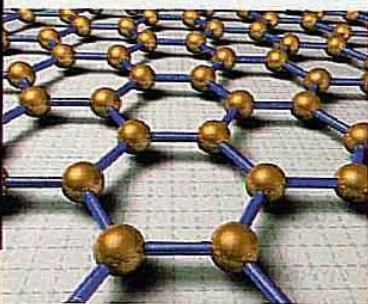
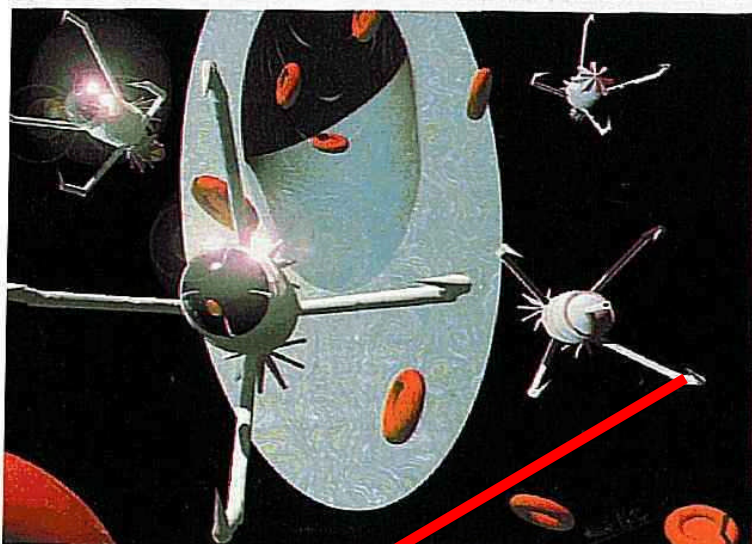


Foto: Gamira - Contrasto, Corbis

IL FUTURO

Robot

Presso l'Istituto Technion di Haifa, in Israele, è stato messo a punto un nano-robot nuotatore, composto da due palloncini elastici che gli permettono di muoversi cambiando volume, in grado di muoversi velocemente e con agilità nel corpo umano. In futuro potrebbe essere utilizzato per catturare immagini e somministrare farmaci.

Aghi

È stato realizzato in Giappone un nano-ago in grado di operare selettivamente su una porzione della cellula senza danneggiarne la membrana. Sarà utilizzato tra l'altro per manipolare cellule staminali destinate a trattamenti medici.

Nanosfere

Microparticelle d'oro modificate in modo da assorbire la luce a lunghezze d'onda diverse saranno una nuova arma contro i tumori. La sperimentazione è in corso alla Rice University di Houston: possono essere riscaldate selettivamente per distruggere il tumore, e in futuro potranno anche essere dotate di sensori per individuare le cellule tumorali ed eventualmente distruggerle.

Nanotubi

A base di carbonio, saranno utilizzati come sensori per rilevare anticorpi che segnalino la presenza di una malattia autoimmune, ma anche per segnalare la presenza di anomalie genetiche che possono

influenzare lo sviluppo di patologie o modificare la risposta ai farmaci.

Rigenerazione nervosa

Un soluzione di nano particelle sintetiche può servire a riparare lesioni al sistema nervoso centrale, consentendo di tornare a vedere a dei criceti il cui sistema visivo era stato deliberatamente lesionato. Lo studio, realizzato dal Mit, è stato pubblicato dai "Proceedings of the National Academy of Science".

Cuore

I ricercatori della Ohio State University hanno realizzato un biochip per il cuore costituito di nanostrutture: è destinato ad essere impiantato nel cuore infartuato

per rivascularizzare il tessuto danneggiato.

Ferite

I ricercatori del Mit e della Hong Kong University hanno creato un liquido a base di nanoparticelle - frammenti di proteine - in grado di arrestare in pochi secondi un'emorragia: il prodotto è attualmente in corso di sperimentazione su animali.

Nanosonde magnetiche

Sally DeNardo, dell'Università della California di Davis, ha costruito delle nanosfere di ossidi di ferro, le ha ricoperte di polimeri inerti e le ha legate ad anticorpi monoclonali già in uso per il tumore al seno. Quindi ne ha iniettato alcuni miliardi in animali malati,

che ha poi sottoposto a campi magnetici guidati dalla risonanza al fine di attirare le nanosonde solo dove occorre e far agire così gli anticorpi in modo più selettivo. Dopo pochi giorni di trattamento i tumori erano sensibilmente diminuiti, senza alcun effetto collaterale.

Buchi in scala nano

Impulsi velocissimi di corrente bucano la membrana delle cellule, ma finora non si era riusciti a evitare che i buchi non si richiudessero, a meno di non utilizzare voltaggi devastanti. Nell'impresa è riuscito Boris Rubinsky dell'Università di Berkeley, con un chip che controlla un circuito elettrico per fare buchi su scala nano senza danneggiare le cellule sane.