



Scienza applicata

## NANOMATERIALI E NANOTECCNOLOGIE: il futuro dell'agrozootecnia?

**U**nanimemente definita, la nanotecnologia rappresenta un ramo della scienza applicata e della tecnologia in continua evoluzione (vedere riquadro 1 e 2) che vede come campo di azione il controllo della materia a livello atomico e molecolare e, di conseguenza, la progettazione e la realizzazione di dispositivi su scala dimensionale inferiore al micrometro (un milionesimo di metro oppure 1/1000 di millimetro): difatti il nanometro (nm) è mille volte più piccolo di un micrometro e un milione di volte di un millimetro.

In termini pratici il campo d'azione della scala nanometrica varia in genere tra 1 e 100 nanometri e il termine di nanotecnologia risulta ormai troppo generico visto che il suo campo di applicazione è talmente vasto (in pratica non si può escludere alcuna attività produttiva) che sarebbe più opportuno parlare di nanotecnologie visto lo spiccato carattere di ricerca multidisciplinare (e interdisciplinare) che va a coinvolgere indirizzi di studio in settori quali Medicina, Biologia molecolare, Chimica, Scienza dei materiali, Fisica, Ingegneria meccanica, Ingegneria chimica ed elettronica.

Per quanto le nanotecnologie (non ancora molto conosciute dall'opinione pubblica) siano da decenni protagoniste della ricerca, esse si trovano ancora in una fase iniziale di sviluppo, specie se raffrontate al loro potenziale applicativo in qualsiasi campo di conoscenza teorico e pratico. Intervenire materialmente a livello della dimensione molecolare non rappresenta solo un'impresa dal punto di vista tecnologico, perché operare a questo livello non comporta solo una variazione,

ancorché eccezionale, di scala di misurazione ma, a livello del "nanomondo", non trovano più alcun valido riscontro le leggi della fisica tradizionale che sono, invece, completamente sostituite da quelle della fisica quantistica.

### QUALI SONO LE POTENZIALITÀ E LE APPLICAZIONI?

Le più rilevanti peculiarità alla base delle vastissime possibilità d'impiego dei prodotti della nanotecnologia sono due: l'incremento dell'area superficiale e l'effetto di confinamento quantico. Questi fattori determinano non solo l'aumento delle caratteristiche meccaniche, ma anche l'insorgere di proprietà ottiche ed elettroniche del tutto nuove, opportunamente sfruttabili per varie applicazioni.

Le dimensioni nanometriche delle particelle forniscono un'elevata superficie di interfaccia, conferendo ai materiali nanostrutturati caratteristiche chimico-fisiche differenti e peculiari e così consentendo applicazioni nelle quali il rapporto superficie attiva-volume diventa determinante e ciò vale anche per le proprietà ottiche, magnetiche ed elettriche.

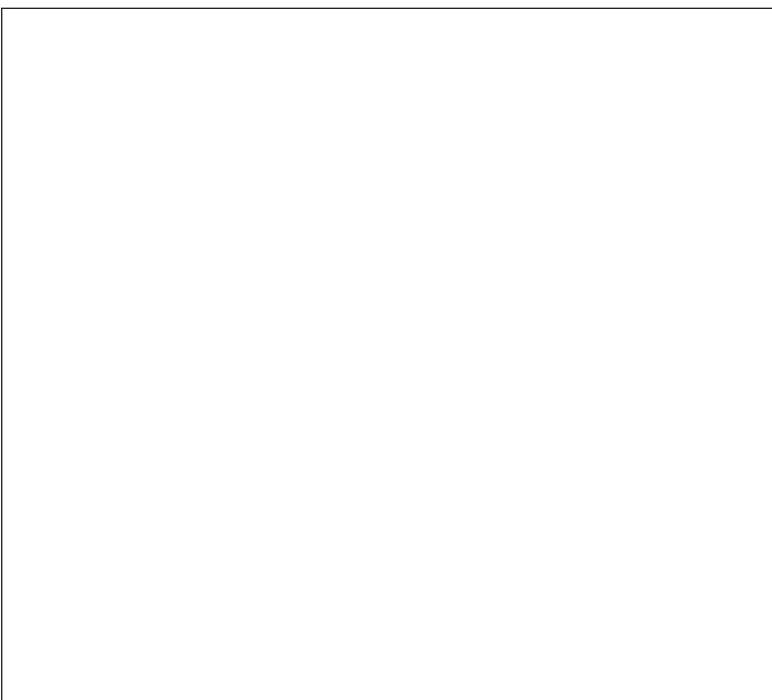
Inoltre, uno degli effetti più diretti della riduzione dei materiali a livello nanometrico consiste nella comparsa di fenomeni di quantizzazione legato al confinamento del movimento degli elettroni. Il cosiddetto "quantum size effect" comporta l'origine di proprietà del tutto nuove e comunque discordanti con quelle che caratterizzano i materiali analoghi, ma a dimensioni macroscopiche ordinarie (c.d. *bulk materials*).

Numerosi sono i prodotti disponibili sul mercato e già in uso (anche se fre-

---

Malgrado, da decenni, siano protagoniste della ricerca le nanotecnologie si trovano ancora in una fase iniziale di sviluppo. L'interesse è notevole, ma i dati disponibili non forniscono ancora una sufficiente conoscenza del comportamento biologico, distribuzione, accumulo, metabolismo e tossicità organo-specifica dei nanomateriali.

---



## 1. LE PRINCIPALI TAPPE DELLA NANOTECNOLOGIA

- La prima teorizzazione dei concetti essenziali della nanotecnologia è unanimemente riconosciuta al fisico teorico statunitense Richard P. Feynman che, il 29 dicembre 1959, durante una conferenza dal titolo "There's plenty of room at the bottom" (C'è tanto spazio laggiù in fondo) ipotizzò come ormai vicina la possibilità di manipolare direttamente gli atomi suggerendo allo stesso tempo possibili applicazioni tra cui quelle in Medicina.
- Negli anni '80 la pubblicazione di alcuni lavori sul possibile collegamento tra i processi biochimici e quelli nano tecnologici diede origine alla "nanobiotecnologia" e in particolare fu Kim E. Drexler col suo testo "Engines of creation" a proporre l'obiettivo di riprodurre in meccanica quello che le cellule controllano per via biologica.
- Nel 1981 Dan Eigler grazie all'impiego di un microscopio a scansione a effetto tunnel modificato (*Scanning tunneling microscope - STM*) fu tra i primi, realizzando la profezia di Feynman, a dimostrare come si potevano identificare e quindi manipolare i singoli atomi interagendo con i loro elettroni.
- Negli anni novanta le tecniche si andarono affinando sempre di più arrivando a riconoscere la posizione di ogni atomo all'interno delle strutture molecolari consentendo così l'implementazione di molteplici applicazioni in varie attività industriali, nelle telecomunicazioni e in Medicina.
- Nel 2016 è stato assegnato il Premio Nobel per la chimica al francese Jean Pierre Sauvage, allo scozzese J. Fraser Stoddart e all'olandese Bernard L. Feringa per il loro contributo al "progetto e sviluppo di macchine molecolari".

## 2. DIVERSE PROCEDURE PER APPROCCIARE LE NANOTECNOLOGIE

### TOP-DOWN

L'approccio *top-down* prevede che i dispositivi siano fabbricati da materiali macroscopici attraverso un attento controllo dei processi di miniaturizzazione a livello atomico utilizzando processi fisici sui materiali come la macinatura (*milling*) o la triturazione (*grinding*), ma un suo limite sta nell'impossibilità di evitare la presenza di imperfezioni come la produzione di componenti di dimensioni non omogenee.

### BOTTOM-UP

L'approccio *bottom-up* (anche tecnologia atomica) utilizza tecniche che partendo dagli atomi, ispirandosi ai concetti biologici di auto-assemblaggio e auto-organizzazione, arrivano a sintetizzare dei nuovi composti tramite legami chimici che utilizzano principi di riconoscimento molecolare.

### SIGNAL PROCESSING

L'approccio *signal processing* si propone di implementare nuovi dispositivi e paradigmi basati su fenomeni fisici innovativi e tecnologie di frontiera come la spintronica (dispositivi che utilizzano lo *spin* degli elettroni) e il *quantum computing* (meccanica quantistica applicata ai *computer*).

quentemente non esplicito e quindi poco conosciuto) riconducibili all'impiego di nanotecnologie (*vedere riquadro 3*) che, come già detto, rappresentano a livello planetario, compresi i Paesi in via di sviluppo, un'occasione di innovazione e crescita per numerosi settori industriali ed economici che coinvolgono anche le produzioni agroalimentari.

### L'applicazioni dei nanomateriali nelle attività agrozootechiche

Tra i settori trainanti per la ricerca e produzione di nanomateriali sono ampiamente rappresentati anche le ricerche e le applicazioni in ambito agroindustriale e agroalimentare (*vedere riquadro 4*): un esempio pratico è rappresentato dalla dispersione sui campi di nanoparticelle di ferro che si sono dimostrate in grado di stimolare la germinazione dei semi di pomodoro oppure di quelle di biossido di titanio che favoriscono la crescita del riso. Altri esempi sono rappresentati dall'impiego di nanofibre di ossido di alluminio del diametro di 2 nm utile nella purificazione delle acque di superficie con l'ultrafiltrazione di virus e batteri, oppure di biossido di titanio che sono in grado di favorire la rimozione di fosfati e quindi contrastare la crescita di alghe nei bacini acquiferi e pertanto utilizzabili negli impianti di acquacoltura.

Un altro possibile e importante impiego è l'utilizzo di pesticidi in formulazione nano che, oltre a possedere una migliore capacità di dissoluzione in acqua e una maggiore stabilità sul terreno, possono presentare varie modalità di attivazione (variazione di umidità, di temperatura o pH; azione di ultrasuoni o di campo magnetico) e in alcuni casi svolgere la loro azione insetticida soltanto all'interno dell'apparato digerente degli insetti bersaglio, attivati dal loro pH alcalino.

L'integrazione tra tecniche GPS e l'impiego di sensori ad altissima sensibilità trasportati da droni e collegati in rete permette la realizzazione di un'agricoltura sempre più tecnologica (*precision farming*), ma allo stesso più rispettosa dell'ambiente. Infatti, poiché molte caratteristiche chimico-fisiche e biologiche delle colture da controllare sono naturalmente nella scala nanometrica, i sensori saranno comunque in grado di monitorare anche piccolissime quantità (molecole) di sostanze e quindi programmare la somministrazione di acqua, pesticidi e fertilizzanti solo dove necessario (anche per una sola pianta) con positive ripercussioni in termini ambientali, vista la concreta possibilità di ridurre allo stretto necessario l'impiego di pesticidi o farmaci.

### ... e nel campo della produzione animale?

Le reti sensoriali di monitoraggio non sono effettive solo a livello ambientale, ma possono agire anche in ambito di produzione animale, ad esempio per indagare la quantità e la qualità del latte (quantità, qualità) oppure per rilevare l'eventuale presenza negli allevamenti di agenti patogeni per il bestiame. La precoce e sicura identificazione di malattie in allevamento (anche di un singolo animale) non può che avere ripercussioni positive in termini di sanità e benessere animale, ma anche economiche legate in buona misura al risparmio di farmaci grazie al loro impiego mirato e quindi massimamente ottimizzato (contrasto all'antibioticoresistenza).

### Nanobiosensori per rilevare i patogeni...

La possibilità di integrare diversi nanobiosensori in grado di rilevare patogeni, ma anche contaminanti e metalli pesanti è già stata sperimentata con esiti positivi con il progetto *Goodfood* finanziato dalla Ue nell'ambito del 6PQ (sesto Programma quadro, 2002-2006) e condotto con la

partecipazione di industrie e diversi centri di ricerca che prevedeva varie applicazioni nella filiera alimentare (settore lattiero-caseario, frutta, pesce, vino) sia per il monitoraggio di sostanze chimiche e biologiche, sia per il controllo della sicurezza alimentare, oltre che per la qualità delle produzioni. Tra gli obiettivi, il progetto si proponeva attraverso l'integrazione multidisciplinare (conoscenze sensoristiche e di miniaturizzazione, tecnologie di computazione e trasmissione) lo sviluppo di sistemi di rilevazione - caratterizzati da piccole dimensioni, basso costo, basso consumo energetico, semplicità d'uso e rapidità dei tempi di risposta - di rendere possibile l'impiego di sistemi di controllo nei punti critici del ciclo alimentare dalla materia prima al prodotto da consumare (*from farm to fork*).

### ... e agganciarli

In questo ambito, un altro impiego dei nanosensori è rappresentato non solo dalla rilevazione della presenza di patogeni, ma anche dalla possibilità di "agganciarli" e quindi eliminarli come ad esempio nel caso di presenza di *Salmonella typhimurium* sulla pelle delle carcasse di avicoli che, rilevata da nanosensori in grado di effettuare una PCR in tempo reale, può essere rimossa, durante la macellazione, grazie a un recupero immuno-magnetico con un notevole impatto positivo nella prevenzione delle *food-borne diseases*.

### Spray e pellicole

Altri dispositivi prevedono l'impiego di spray contenenti molecole proteiche che potendosi legare specificamente alla superficie di un dato batterio (*Salmonella*, *E. coli*) ne svelano la presenza producendo una bioluminescenza visibile e di intensità proporzionale al grado di contaminazione degli alimenti analizzati (*nanobioluminescence detection spray*).

### 3. NANOMATERIALI GIÀ PRESENTI SUL MERCATO

La pervasività delle applicazioni delle nanotecnologie è dovuta soprattutto al loro impatto sui materiali che, nanostrutturati, possono andare dal legno al tessile fino ai materiali da costruzione autopulenti così come per l'abbattimento degli inquinanti e nella produzione di pannelli fotovoltaici.

I nanomateriali sono formati da unità nanometriche e nanostrutturate nell'ordine del nanometro e possono essere distinti in tre categorie principali:

- materiali con una dimensione nanometrica lamellare cui appartengono film ultrasottili e superfici tecnologiche. Questa categoria di materiali già da tempo vanta applicazioni nel campo dell'elettronica e dei rivestimenti superficiali;
- materiali con due dimensioni nanometriche di cui fanno parte i nanofili e i nanotubi. In particolare i *nanowires* sono fili o cavi nanometrici formati da punti quantici che si auto-assemblano andando a formare una struttura lineare. Nella nanotecnologia dei semiconduttori si sintetizzano *nanowires* di silicio, nitruro di gallio e fosforo di indio che hanno dimostrato di avere rimarchevoli proprietà ottiche, elettroniche e magnetiche;
- materiali con tre dimensioni nanometriche e di questa categoria fanno parte nanoparticelle, punti quantici e materiali nanocristallini con grani di dimensioni nanometriche.

#### IMPIEGHI

Rivestimenti con materiali nanostrutturati anticorrosione sono l'alternativa alla classica cromatura di qualsiasi componente soggetta a corrosione.

Uno dei settori maggiormente interessati alle applicazioni della nanotecnologia è quello della chimica di base con la produzione di nanomateriali ultra-leggeri e ultra-resistenti, di nanocompositi polimerici per applicazioni strutturali, di membrane per filtrazione delle acque, di nanomateriali con proprietà barriera, di catalizzatori ad altissima efficienza, di nuovi materiali per le industrie tessili. L'elettronica e il mondo delle comunicazioni sono state la principale forza trainante della nanotecnologia per la loro intrinseca vocazione alla ricerca di strumenti sempre più potenti, ma anche di dimensioni sempre più ridotte (miniaturizzazione) a cui si aggiunge anche la necessità di ridurre i consumi energetici. Prodotti elettronici derivanti dalle nanotecnologie sono rappresentati da memorie non volatili, sistemi PC miniaturizzati, display a basso consumo, semiconduttori, processori di nuova generazione, sensoristica. Tali dispositivi fruiscono di superfici nanostrutturate per immagazzinare dati ad altissima densità o nanopolveri con proprietà di protezione contro radiazioni UV. Anche la sensoristica fa ampio ricorso a dispositivi miniaturizzati: si tratta di realizzare sensori e sistemi "intelligenti" che abbinano funzioni elettroniche, fluidiche, ottiche, biologiche, chimiche e meccaniche concentrate e, a seconda della scala micro o nano, vengono definiti di tipo Mems (*Micro electro-mechanical systems*) e Nems (*Nano electro-mechanical systems*).

Numerose le applicazioni nell'ambito dell'industria biomedica e farmaceutica: dalla fabbricazione di protesi ossee e dentali, alla diagnostica e sensoristica, all'ingegnerizzazione di molecole farmacologiche per la cura di malattie.

### 4. LE NANOTECNOLOGIE IN AMBITO AGROZOOTECNICO

- Somministrazione con sistemi innovativi di pesticidi, farmaci, fertilizzanti alle colture.
- Controllo e localizzazione a distanza delle colture.
- Monitoraggio precoce di agenti patogeni di sostanze chimiche contaminanti.
- Rilevamento, con alto grado di sensibilità, del grado di purezza dei prodotti.
- Innovazioni di prodotto e di processo nell'industria alimentare.
- Metodi innovativi per diagnosi e terapia in zootecnia.
- *Packaging* intelligente.
- Sistemi innovativi di processo/prodotto in combinazione con la tecnologia dei fluidi supercritici.

per dispositivi biomedici, alla messa a punto di nanovettori per il trasporto di farmaci o nanostrumenti diagnostici. Infatti, la riduzione dei volumi a beneficio delle superfici di scambio è in grado di sfruttare in maniera sensibile le interazioni fra i nanomateriali e le cellule viventi. Attualmente le nanotecnologie in Medicina (e quindi anche in Veterinaria) più promettenti, e già in fase di sperimentazione avanzata, interessano lo sviluppo di nanovettori per la distribuzione mirata dei farmaci (*drug delivery*) in grado di circoscrivere l'effetto biologico della terapia a una determinata tipologia di cellule, migliorandone così l'efficacia e allo stesso tempo riducendone la tossicità sistemica e i cosiddetti *lab on a chip* (Loc) e altri tipi di *micro electromechanical systems* (Mems) utilizzabili a scopo diagnostico e capaci di trarre informazioni da volumi di fluidi estremamente piccoli financo inferiori all'ordine dei picolitri.

#### I VETTORI UTILIZZATI

Tra i possibili vettori da utilizzare per il *drug delivery* troviamo quelli realizzati con nanoparticelle di oro, di silice o di ossidi di ferro coniugati con dendrimeri o con peptidi e/o anticorpi che ne facilitano il riconoscimento del bersaglio molecolare verso il quale dirigersi. Un altro metallo da sempre conosciuto per la sua attività battericida è l'argento che nella sua formulazione nano entra nella composizione di molti prodotti d'uso corrente (dentifrici, cosmetici, elettrodomestici) e in Medicina veterinaria molte sono le ricerche che con esito incoraggiante ne hanno anche testato l'azione antivirale. Recenti ricerche ne hanno dimostrato la capacità in tal senso nei confronti dei virus responsabili della Malattia di Gumboro (*Infectious bursal disease virus* - IBDV) e della peritonite infettiva del gatto (*Feline coronavirus* - FCoV) ma anche di quello, con valenza anche zoonosica, della Febbre della Rift Valley (*Rift Valley fever virus* - RVFV).

Un altro esempio di impiego di nanosensori è rappresentato dalla possibilità di svelare la presenza del virus dell'afta (FMD) mediante l'uso di pellicole rivestite di nano-oro che contengono anticorpi specifici in grado di rilevare precocemente la presenza del virus, prima che negli allevamenti si appalesi la sintomatologia clinica, oppure dalla possibilità di escludere erronee interpretazioni da falsi positivi, grazie alla sua alta specificità; il discorso è applicabile anche per i nano-test rapidi per la rilevazione del virus dell'influenza aviaria.

#### DNA nanobarcode

La possibilità di rilevare agenti patogeni può essere raggiunta anche impiegando un sistema basato su nanostrutture di DNA a forma di dendrimero che vengono marcate con coloranti fluorescenti in proporzioni controllate in modo da costituire una sorta di codice a barre (DNA nanobarcode) che mediante citometria a flusso o elettroforesi su gel di agarosio può consentire analisi molto sensibili (anche a livello di attomole)

e ultra rapide (pochi secondi). Di recente un consorzio di ricerca campano (IZS del Mezzogiorno, Università Federico II, Cnr) ha brevettato un kit diagnostico in grado di rilevare in modo altamente sensibile e specifico la presenza di *Brucella abortus* e *Brucella melitensis* in campioni di latte. Lo strumento diagnostico impiega un biosensore ottico a rifrazione costituito da una superficie in nano-oro scavata con disegni geometrici in cui viene inserito un batteriofago specifico per le brucelle (fago Tblisi) e che, una volta colpito da un raggio laser, emette un segnale leggibile da uno spettrometro collegato. Lo strumento può essere impiegato con lo stesso fine diagnostico utilizzando altri batteriofagi specifici per altri patogeni.

#### La nanomedicina

Come accennato un altro importante settore di ricerca e applicazione delle nanotecnologie è rappresentato dalla nanomedicina che comprende un'ampia serie di attività di ricerca che vanno dallo sviluppo di biosensori e di nanomateriali

## INTERVISTE

**La Settimana Veterinaria:** L'Efsa si è già occupata da tempo, con diversi report, delle questioni inerenti l'applicazione di nanotecnologie in ambito alimentare e di recente ha indetto una consultazione pubblica al riguardo: a che punto siamo con questa iniziativa?

**Francesco Cubadda:** L'Efsa ha prodotto una prima opinione scientifica sul tema nel 2009 e, nel 2011, una *Guidance* per la valutazione del rischio delle applicazioni della nanotecnologia nell'ambito *agri-food*, che abbraccia sia gli alimenti sia i mangimi. I rapidi sviluppi nell'ambito delle nanoscienze e delle nanotecnologie, l'interesse crescente alle applicazioni in ambito alimentare, l'inclusione nell'omonimo regolamento dei nanomateriali e degli alimenti che li contengono quali *Novel Food*, le conoscenze maturate in anni recenti nell'ambito della nanotossicologia hanno reso necessario un aggiornamento di questa *Guidance*. Il documento, già sottoposto a consultazione pubblica, è in fase di finalizzazione da parte del gruppo di esperti incaricato della sua redazione dal Comitato

scientifico dell'Efsa, gruppo di cui faccio parte. La nuova *Guidance* contiene importanti elementi di novità e costituisce il documento scientifico di riferimento per chi voglia proporre l'impiego di nanomateriali quali *Novel Food* o in generale utilizzare materiali con dimensioni piccole, e quindi potenzialmente dotati delle proprietà caratteristiche della nanoscala, in qualunque applicazione collegata all'ambito agroalimentare. La *Guidance* indica come affrontare la valutazione di sicurezza di questi materiali, che possono presentare caratteristiche nanospecifiche indipendentemente dal fatto di ricadere nella definizione normativa della Commissione europea (peraltro in via di revisione), ed è quindi indispensabile l'ausilio sia per i produttori sia per i valutatori del rischio. La prima parte, che sarà oggetto di pubblicazione nei prossimi mesi, riguarda la salute umana e animale. Seguirà una seconda parte relativa alla valutazione del rischio ambientale, ma per questo secondo documento i lavori devono ancora essere avviati.

**SV:** L'Istituto Superiore di Sanità è l'istituzione di riferimento a livello nazionale nell'ambito di nanotecnologie e salute: può descriverci le sue attività al riguardo?

**FC:** L'impetuoso sviluppo delle nanoscienze e delle nanotecnologie ha ricadute significative

sulla salute umana, sia che si tratti di produrre farmaci o strumenti diagnostici innovativi sia di utilizzare nanoformulazioni per aumentare la biodisponibilità di nutrienti, modificare le proprietà degli alimenti o migliorare la produzione di alimenti vegetali o di origine animale. Per questo l'Istituto superiore di Sanità è impegnato da almeno un decennio nell'ambito delle nanotecnologie con una varietà di attività



**Francesco Cubadda,** Dipartimento di Sicurezza alimentare, Nutrizione e Sanità pubblica veterinaria, Istituto superiore di Sanità.

e una parte importante di questo impegno riguarda proprio l'area alimentazione, nutrizione e salute e il centro esperto che opera presso il Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria è attivo su diversi fronti. Il primo è quello della ricerca in ambito nanotossicologico, con studi sia *in vitro*, sia *in vivo* sugli effetti dei nanomateriali per l'identificazione e la caratterizzazione del pericolo. Il secondo è quello dello sviluppo di metodi analitici avanzati per la caratterizzazione chimico-fisica di nanomateriali e per la loro determinazione

in matrici complesse, siano essi alimenti, campioni biologici (ad esempio fluidi e tessuti da studi di biodistribuzione) o campioni ambientali. Siamo uno dei pochi laboratori al mondo che ha partecipato ai tre test interlaboratorio organizzati dal JRC della Commissione Europea sulla determinazione di nanoparticelle in alimenti e loro simulanti. Il terzo è quello della consulenza scientifica per la valutazione dei rischi potenzialmente associati alle nanotecnologie, che svolgiamo nei confronti dell'Autorità nazionale (Ministero della Salute) e dell'Efsa, partecipando a gruppi di lavoro e al "Nano-Network". La quarta è quella volta all'informazione, diretta sia agli esperti sia alla società in generale, e alla comunicazione del rischio: abbiamo organizzato il primo e il secondo convegno nazionale sulle nanotecnologie e i nanomateriali nel settore alimentare e la loro valutazione di sicurezza rispettivamente nel 2013 e 2016 e stiamo organizzando il terzo entro la fine di quest'anno.

**SV:** In base alla sua esperienza di ricercatore quali ritiene possano essere le migliori applicazioni delle nanotecnologie in ambito zootecnico e veterinario?

**FC:** Le applicazioni delle nanotecnologie in ambito zootecnico e veterinario promettono di essere molteplici e con importanti benefici. La

prima è la produzione di additivi in nano forma destinati alla formulazione di prodotti per l'alimentazione animale. Questi possono avere uno scopo tecnologico o servire come fonti di nutrienti, ad esempio per integrare l'alimentazione utilizzando forme con maggiore biodisponibilità. In questa applicazione, oltre all'efficacia, occorre valutare che non vi siano impatti indesiderati sulla salute animale o su quella del consumatore finale attraverso il consumo dei prodotti derivati. Va ricordato che anche i nutrienti a livelli troppo elevati possono configurare dei rischi e quindi il *carry-over* attraverso i prodotti di origine animale deve essere valutato attentamente, attività che è in capo dell'Efsa. Anche i possibili rischi per l'utilizzatore (es. esposizione inalatoria) vengono valutati dall'Efsa. Altri importanti ambiti di applicazione delle nanotecnologie possono essere la produzione di farmaci veterinari nanoformulati e di nano-pesticidi. Indirettamente anche l'utilizzo di nano-fertilizzanti può riguardare le filiere zootecniche (prodotti vegetali destinati all'alimentazione animale). In tutti questi casi il ricorso alle nanotecnologie può offrire vantaggi quali la maggiore funzionalità per massa equivalente, la possibilità di ottenere dispersioni migliori o formulazioni più stabili, il migliore controllo di alcune proprietà o lo sviluppo di nuove proprietà. Tuttavia in tutte queste applicazioni è imperativo che i potenziali rischi per la salute umana, la salute animale e l'ambiente siano valutati con un approccio nano-specifico.

**La Settimana Veterinaria:** Le applicazioni di nanotecnologie in ambito farmacologico a che punto sono? Può fare qualche esempio in campo veterinario?

**Paolo Tucci:** Dal 1995 la *Food and drug administration* (Fda) negli USA ha approvato per la commercializzazione circa cinquanta nanofarmaci e ha autorizzato circa sessanta sperimentazioni di nanofarmaci. Le indicazioni di questi farmaci comprendono un ampio ventaglio di patologie come neoplasie, anemie, gotta cronica, psicosi, deficienze di ferro, infezioni fungine, disturbi dell'apparato muscolo-scheletrico e dell'apparato respiratorio. In molti di questi casi le nanotecnologie hanno permesso di ottimizzare il rapporto rischio-beneficio di farmaci già utilizzati oppure di migliorare la biodisponibilità dei farmaci nel tessuto bersaglio. In ambito veterinario l'approvazione di sperimentazione di nanofarmaci è molto ridotta e molto probabilmente ciò è dovuto a considerazioni di carattere prettamente economico. La formulazione di nanofarmaci è costosa e lunga e probabilmente i potenziali ricavi non sono considerati sufficienti. Comunque in Veterinaria uno degli sviluppi più promettenti è la formulazione di nanovaccini che dovrebbe permettere un'immunizzazione più efficace nei confronti dei vari patogeni.

## INTERVISTE

**SV:** Quali sono le possibilità d'impiego future in quella che viene ormai definita nanomedicina?

**PT:** Le applicazioni futuribili riguardano lo sfruttamento delle proprietà chimico-fisiche che le nanomolecole assumono per via delle loro dimensioni e che sono governate non più dalle leggi della fisica classica, ma da quelle della fisica quantistica. Le leggi della fisica quantistica permettono al mondo dei nanomateriali di acquisire

proprietà d'azione non possibili nel mondo macroscopico. Oggi alcune di queste proprietà sono sfruttate da alcuni sistemi diagnostici che permettono di ottenere risultati migliori rispetto ai sistemi tradizionali. Si possono ottenere ad esempio immagini diagnostiche più nitide o si



**Prof. Paolo Tucci**, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Foggia.

può rivelare un danno in uno stadio molto precoce.

**SV:** L'eliminazione dei farmaci può implicare problematiche ambientali: cosa può comportare in tal senso l'utilizzo di nanomateriali?

**PT:** Certamente l'eliminazione dei farmaci sia come rifiuto sia come componente di materiale biologico (feci, urine) espulso da un organismo trattato può comportare danni ambientali come è stato

ampiamente dimostrato da numerosi studi condotti negli ultimi venti anni. Da questi studi è nato l'obbligo per chi vuole registrare un nuovo farmaco di condurre, durante la fase di *pre-marketing*, anche studi di tipo ecotossicologico per stabilire l'impatto ambientale delle nuove

molecole. Sulla base di questi dati sono stati stilati dei prontuari "green" cioè in grado di classificare le molecole in base al loro impatto ambientale. I prescrittori in questo modo possono, a parità di indicazione terapeutica e meccanismo d'azione, non solo scegliere la molecola meno tossica per il paziente, ma anche quella meno dannosa per l'ambiente. Di conseguenza è nata anche una "chimica farmaceutica-green" che si pone l'obiettivo di sintetizzare molecole con basso impatto ambientale. Difficile prevedere l'impatto ambientale dei nano farmaci in quanto le metodiche a disposizione in tossicologia ed ecotossicologia attualmente non ci permettono di avere un quadro predittivo preciso per queste sostanze. Teoricamente potremmo ritrovare nell'ambiente nanoformulazioni molto più attive rispetto ai farmaci tradizionali e in grado di disperdersi nell'ambiente in modo più efficiente. In pratica i vantaggi terapeutici delle nanoformulazioni potrebbero diventare svantaggi in ambito ecotossicologico.

Anche i vaccini possono avere sensibile miglioramento se nella loro produzione vengono usati degli adiuvanti nanoformulati come ad esempio le nanoparticelle in polistirene che si sono dimostrate in grado di aumentare l'efficacia dei vaccini e allo stesso tempo di evitare reazioni collaterali spesso presenti con altri adiuvanti tradizionali. L'azione antibatterica di alcuni nanomateriali (polistirene, glicole polietilenico) legati a molecole di mannosio è stata utilizzata per eliminare *Campylobacter* sp. dalla pollina prodotta negli allevamenti avicoli; altra ipotesi consiste nel somministrare questa nanoformulazione nell'alimento per poter svolgere la sua azione antimicrobica già negli animali allevati impedendone la colonizzazione dell'apparato digerente.

Sempre collegata all'alimentazione animale è la possibilità di rilevare la presenza di contaminanti nei mangimi e quindi di eliminarli, grazie alla capacità delle nanoparticelle di europio di svelare la presenza di enzimi (idrolasi, epossidasi) presenti nei mangimi contaminati.

### I POSSIBILI INTERVENTI DI INGEGNERIA GENETICA

Un altro ambito d'intervento è quello dell'ingegneria genetica che con l'impiego di nanobiotecnologie può tecnicamente consentire risultati di manipolazione genetica che fino a poco tempo fa potevano risultare ancora avveniristici come ad esempio, mediante l'impiego di nanofibre di carbonio, la possibilità di analizzare il DNA embrionale e potendo così selezionare solo embrioni con le caratteristiche genetiche desiderate. Sistemi micro e nano-fluidici possono consentire la selezione delle cellule riproduttive mediante la segregazione sulla base del loro diverso peso degli

spermi maschili e femminili in cavalli, pecore e suini.

### L'ALTRA FACCIA DELLA MEDAGLIA

Ogni innovazione tecnologica, quanto più se rivoluzionaria, ha consentito da sempre di raggiungere dei miglioramenti, ma allo stesso tempo ha sollevato nuove problematiche e preoccupazioni per la salute e per l'ambiente. La situazione non è diversa anche per l'applicazione delle nanotecnologie che sta evidenziando, a fronte dei benefici, anche i rischi che la società dovrà valutare nella sua complessità. Per questi motivi alcuni auspicano che, oltre ad approfondite indagini e ricerche sugli effetti sulla salute e sull'ambiente, sia emanata anche una specifica regolamentazione; nel frattempo le aziende del settore alimentare o farmaceutico agiscono con cautela prima della loro introduzione sul mercato per non ripetere gli errori compiuti con la questione degli OGM.

Infatti, prima di un'ulteriore diffusione (peraltro già ampia) nel mercato, è imperativo affrontare i problemi relativi ai rischi, reali o percepiti, associati ai nanoprodotto, con particolare riferimento a quelli destinati a impieghi farmaceutici o alimentari. È utile ricordare che circa un terzo delle centinaia di prodotti nano formulati già presenti sul mercato (in prevalenza negli Usa) sono destinati ad essere ingeriti o applicati sulla pelle e il fatto che al momento non emerga una ben documentata evidenza di danni alla salute o all'ambiente è probabilmente riconducibile alla scarsità di studi sull'argomento che sono prevalenti rivolti al personale direttamente impegnato nella produzione dei nuovi materiali, piuttosto che ai consumatori e all'ambiente.

### L'EUROPA MOSTRA UNO SPICCATO INTERESSE

In Europa esiste una forte attenzione per lo studio dei rischi associati alle nuove tecnologie, tuttavia ad oggi emerge la sostanziale carenza di conoscenza sul comportamento biologico dei nanomateriali, sulla loro distribuzione, accumulo, metabolismo e tossicità organo-specifica. Già nel 2006, una relazione del Parlamento europeo aveva già esortato la Commissione europea a fare luce sul contesto giuridico e commerciale delle nanotecnologie e a creare un sistema di monitoraggio dei brevetti nel campo delle nanoscienze e delle nanotecnologie. L'Autorità europea per la sicurezza alimentare (Efsa) si è molto interessata all'argomento emanando numerosi documenti e proprio negli ultimi mesi ha avviato una consultazione pubblica sulle nuove linee guida per la valutazione dei rischi relativi alle applicazioni delle nanoscienze e delle nanotecnologie nella catena alimentare umana e animale. Nello specifico, il documento riguarda le aree pertinenti al mandato dell'Efsa ossia i pesticidi, i nuovi alimenti (*novel food*), i materiali che stanno a contatto con gli alimenti, gli additivi per gli alimenti e per i mangimi. Le linee guida prendono in considerazione i progressi scientifici che sono stati compiuti dalla pubblicazione della precedente guida nel 2011. In particolare, tengono conto degli studi che offrono nuove conoscenze sulla valutazione dell'esposizione e sulla caratterizzazione dei pericoli legati ai nanomateriali. Inoltre, prevedono considerazioni nano-specifiche relative agli studi tossicologici *in vivo* e *in vitro*. Infine, presentano una metodica strutturata in più livelli per l'esecuzione dei test tossicologici, proponendo anche modalità per effettuare la caratterizzazione del rischio e l'analisi delle incertezze. |

Augusto C. Romanelli