

LEZIONI DI TECNOLOGIA CERAMICA

ITS NATTA Direttore Prof. I. Amboni
Via Europa, 15 - Bergamo
Tel. 035/798106

Dott. Giuseppe Pagliara
g.pagliara@pagliara.it

25. NANOCERAMICHE PER TERANOSTICA (*TERAPIA + DIAGNOSTICA MEDICA*)



Pagliara
prodotti chimici spa



PAGLIARA PRODOTTI CHIMICI SPA

Via Don Comotti, 7 - 24050 LURANO (BG) ITALIA

Tel. +39 035 800050 r.a. - Fax. +39 035 800288-800133

Capitale Sociale Deliberato € 2.000.000,00 Versato € 1.600.000,00

C.F. P.IVA IT 01245920168 REA Bg N.185771 Registro Imprese Bg01245920168

www.pagliara.it - pagliara@pagliara.it - pagliaraprodottichimici@registerpec.it

TERAPIA = **Trattamento avente per scopo la lotta contro una patologia in atto, attraverso l'uso di farmaci o di strumenti chirurgici.**

DIAGNOSI = **Determinazione della sede e natura della patologia attraverso sintomi ed esami clinici, strumentali e di laboratorio.**

NANOMEDICINA

È l'applicazione medica della nanotecnologia per lo sviluppo di:

- nuovi sistemi di somministrazione dei farmaci
- nuove possibilità diagnostiche per immagini
- nuovi mezzi di contrasto
- nuovi radiofarmaci
- nuove modalità terapeutiche
- con la nanotecnologia è nata la TERANOSTICA (da TERA pia + diagNOSTICA) che significa possibilità di effettuare contemporaneamente diagnosi e terapia particolarmente nel settore dell'oncologia con l'uso per es. di ossido di ferro magnetico nanometrico sia per la diagnosi in RMN che per la terapia di ipertermia magnetica.

RMN = Risonanza magnetica nucleare

DIMENSIONI

SUBATOMICHE < 0,1 nm = 100 pm

ATOMICHE < 1 nm = 10 Å

NANO < 100 nm = 0,1 μm

MICRO < 100 μm = 0,1 mm

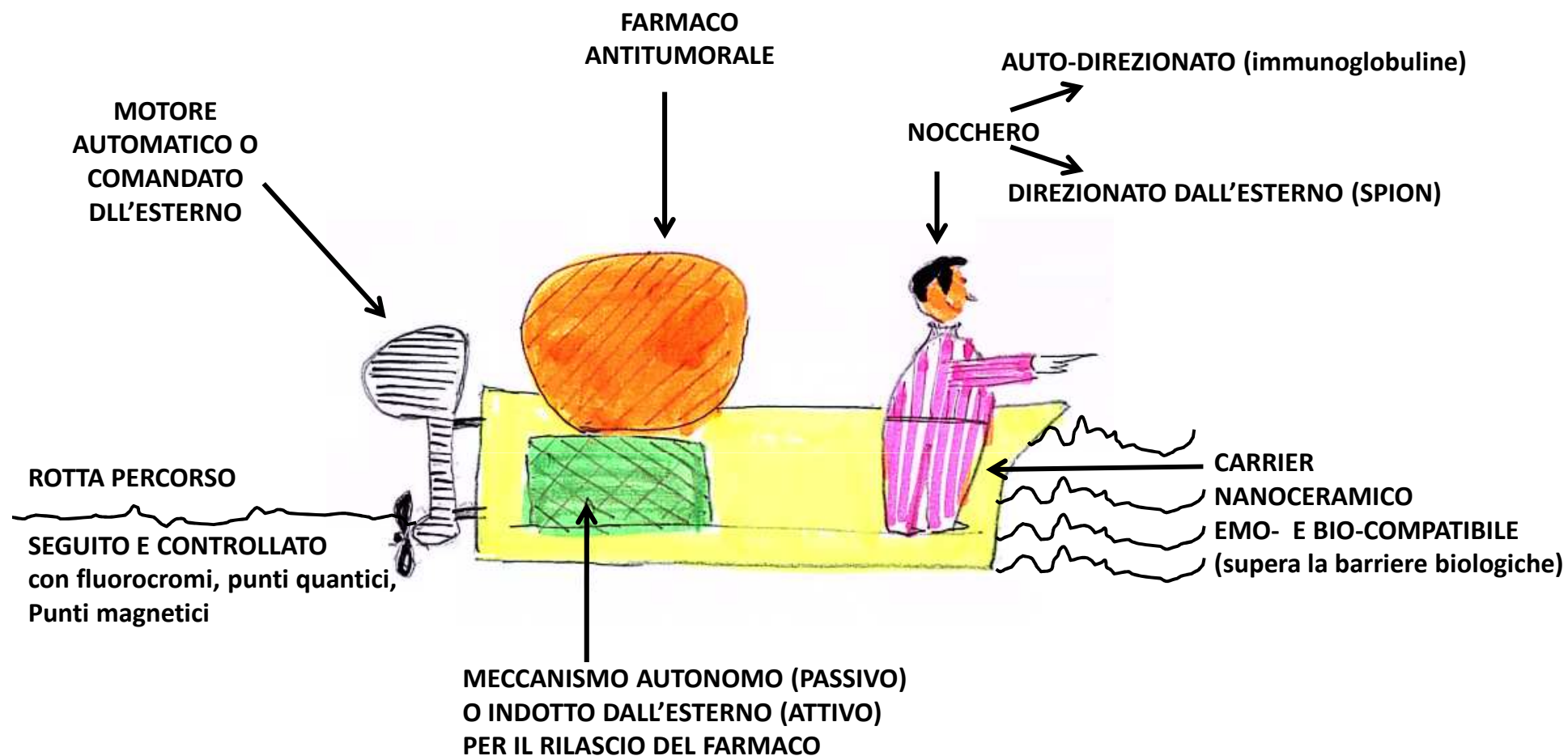
MACRO > 100 μm = 0,1 mm

NANOTECNOLOGIA

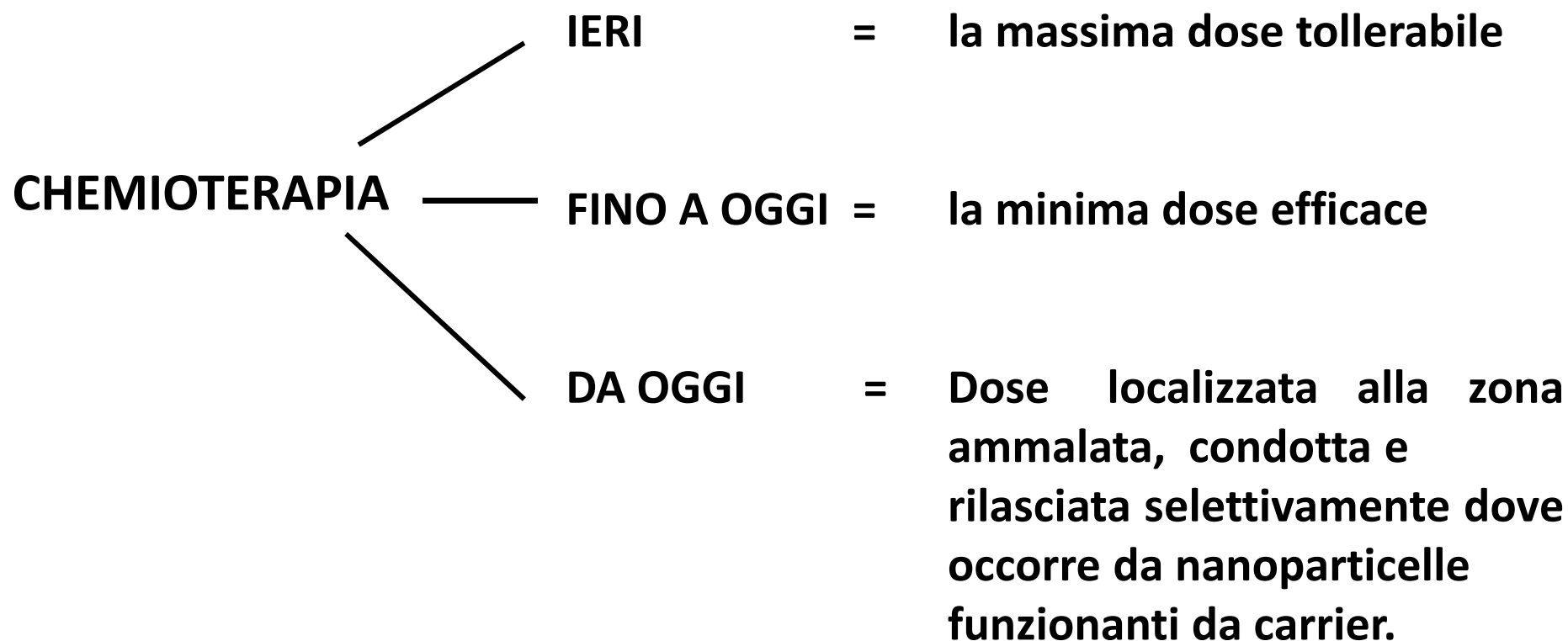
La nanomedicina utilizza nanoparticelle aventi dimensioni nanometriche (1-100 nm) che straordinariamente hanno caratteristiche e funzionalità completamente diverse dalle particelle micrometriche (da 1 a 100 μm) dello stesso materiale, a parte i vantaggi derivanti dalla miniaturizzazione che consente di iniettare dette nanoparticelle nel circolo sanguigno per utilizzarne le funzionalità terapeutiche.

VEICOLAZIONE DEI FARMACI PER LA DISTRUZIONE SELETTIVA DI CELLULE TUMORALI

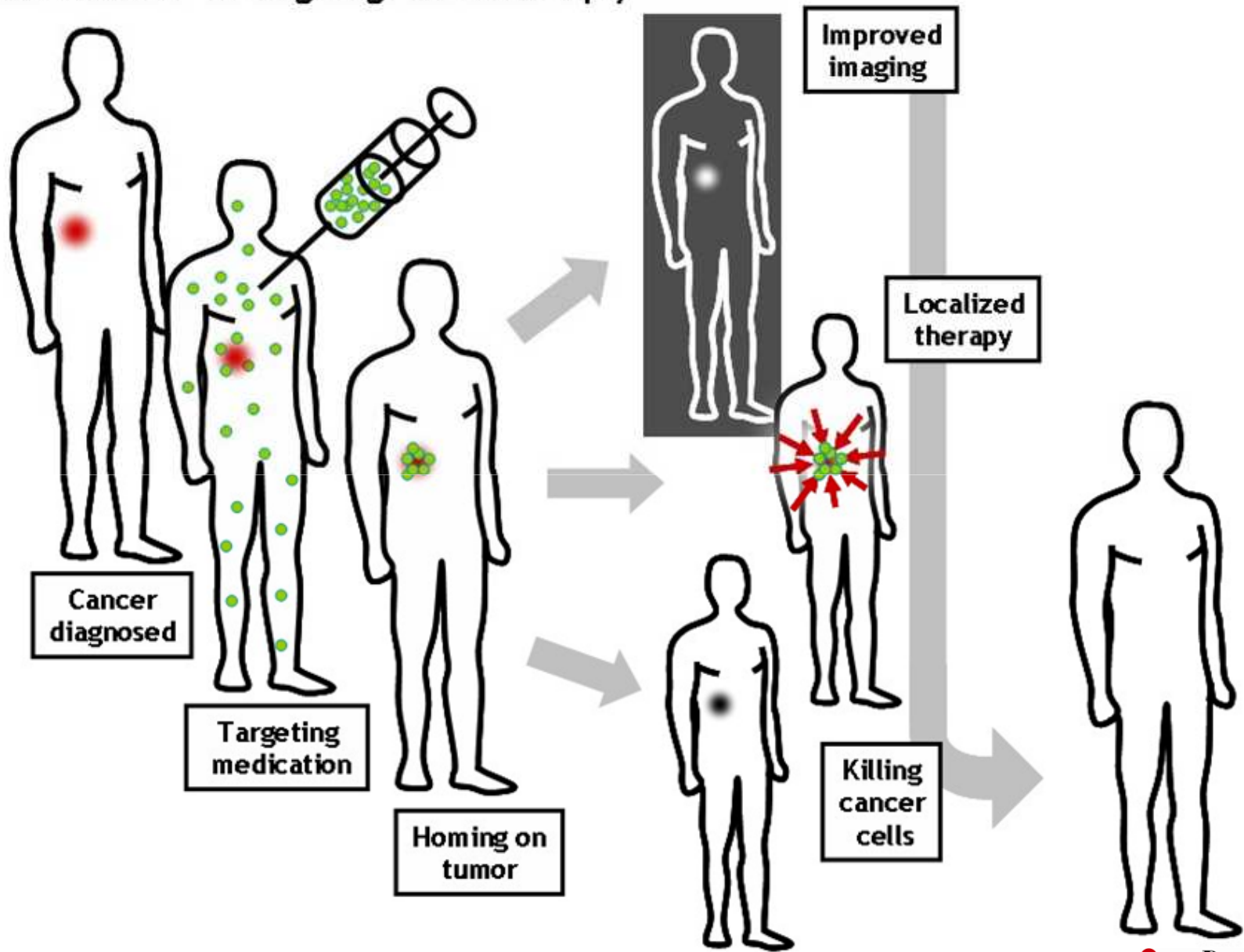
Molti farmaci non raggiungono con efficacia i bersagli terapeutici perché non riescono a superare le barriere biologiche poste a protezione dell'organismo. Selezionando nanoparticelle di materiale biocompatibile si ha la possibilità di utilizzarle come carrier per il farmaco superando le descritte barriere, per il raggiungimento delle cellule ammalate ove il farmaco verrà rilasciato autonomamente o indotto dall'esterno. Occorre dotare il veicolo anche di un pilota che lo diriga autonomamente o direzionato dall'esterno.



SOMMINISTRAZIONE FARMACI



Molecular imaging & therapy



FARMACO VEICOLATO CON NANOPARTICELLE

- Si somministra direttamente nella circolazione sanguigna
- Supera le barriere biologiche immunitarie
- Si deposita specificamente solo nella zona ammalata
- Riduce il consumo globale di farmaco
- Riduce la dose introdotta nell'organismo
- Evita che il farmaco raggiunga gli organi sani
- Riduce gli effetti negativi per tossicità o allergia
- Minimizza il dosaggio e massimizza l'efficacia
- Evita la prematura degradazione del farmaco in seguito a disattivazione chimica e/o enzimatica
- Riduce i costi e la sofferenza umana connessa con la terapia

COMPITI DELLA NANOPARTICELLA

- Funzioni da carrier per il farmaco (veicolazione)
- Superi le barriere biologiche immunitarie grazie alla sua biocompatibilità
- Raggiunga il bersaglio previsto e non si disperda verso organi non malati (direzionalità)
- Il suo percorso sia seguibile e controllabile (fluorescenza, magnetismo)
- Rilasci il farmaco autonomamente o con attivazione dall'esterno
- Non costituisca essa stessa un problema di metabolizzazione, eliminazione o tossicità.

**DIREZIONALITÀ
DELLA
NANOPARTICELLA**

AUTONOMA

Se il vettore è complessato con molecole dotate di attrazione intrinseca verso le cellule ammalate (per es. IMMUNOGLOBULINE, ACIDO FOLICO, ecc)

GUIDATA

Magneticamente se il vettore è complessato con particelle paramagnetiche (ossido di ferro)

PERCORSO

Non seguito né controllato dall'esterno

Seguito e controllato se la
particella veicolante è stata
drogata con nanocristalli di:

Fluorocromi fluorescenti ⁽¹⁾
Punti quantici luminosi ⁽²⁾
Punti magnetici attivi ⁽³⁾

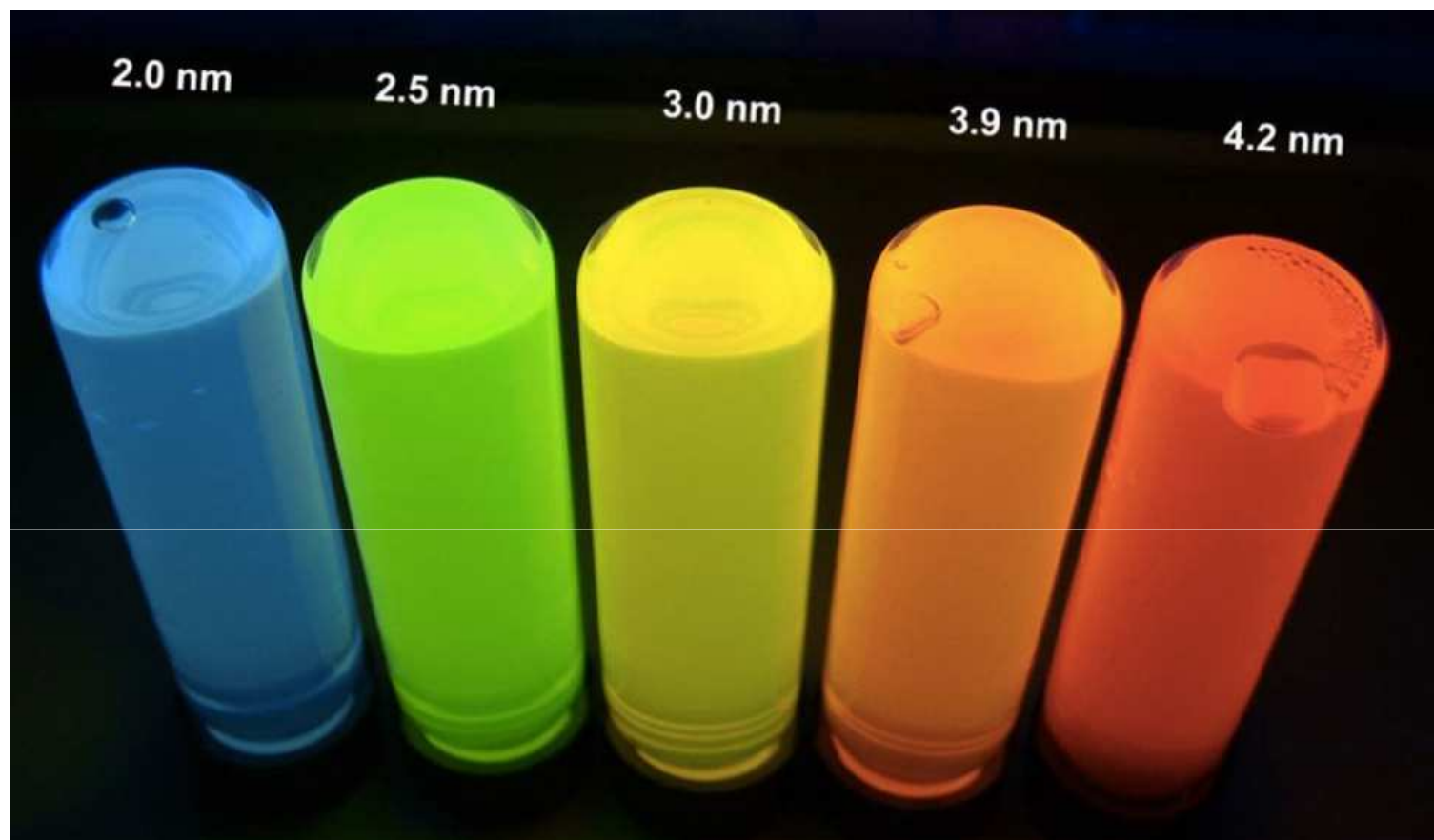
- (1) Isocianato di fluorescina
- (2) Solfuri, selenuri, arseniuri, fosfuri di Pb, Cd, In
- (3) Spion = Super Paramagnetic Iron Oxide Nanoparticles

1. LUMINESCENZE

FLUORESCENZA = Fenomeno che si verifica quando una molecola colpita da una radiazione UV ne emette un'altra nel visibile. Tale luminescenza cessa al cessare dello stimolo.

FOSFORESCENZA = Fenomeno analogo con la differenza che la luminescenza continua, al cessare dello stimolo, per un certo periodo.

2. PUNTI QUANTICI LUMINOSI



I puntiquantici o Quantum Dot (QD) sono nanocristalli semiconduttori che stimolati dagli UV, possono emettere in modo stabile e preciso ogni colore visibile dello spettro in funzione delle loro dimensioni granulometriche. Si ottengono depositando da vapore un semiconduttore per es. InAs su un altro, per es. GaAs. La SAMSUNG li usa per i suoi TV ad alta resa di colore.

3. SPION DIREZIONALI

Le particelle di ossido di ferro superparamagnetiche (SPION), opportunamente rese biocompatibili con l'adsorbimento di biopolimeri, sono direzionabili verso le cellule tumorali mediante impulsi di un campo magnetico esterno e il percorso è controllabile mediante l'immagine di RMI. Giunto in loco, la temperatura della particella viene innalzata a oltre 40°C mediante l'applicazione di un campo magnetico alternato di idonea frequenza. Con il calore le cellule tumorali soccombono.

Per altre particelle funzionanti da veicolo per farmaci tumorali, l'aggiunta di una particella di SPION può conferire al sistema la desiderata direzionalità e lo sviluppo di calore successivo può liberare la cessione del farmaco.

RMI = Risonanza Magnetica per Immagini

CARATTERISTICHE FISIOPATOLOGICHE DI TUMORI E MALATTIE LOCALIZZATE

(Fibrosi Cistica, Infezioni Polmonari, Alzheimer e Parkinson)

- La zona ammalata presenta una maggiore vascolarizzazione il che significa maggiore accumulo delle particelle veicolanti il farmaco.
- Per la loro maggiore attività le cellule patologiche sono in genere in deficit di ossigeno il che significa presenza di acido lattico e pH più basso di quello fisiologico.
- L'organo sede della patologia è infiammato il che significa temperatura più alta rispetto agli organi sani dello stesso paziente.
- Le cellule patologiche sono più sensibili al calore e vengono distrutte quando si raggiunge una temperatura localizzata prossima ai 45°C, realizzabile ad esempio con particelle metalliche di oro sottoposte ad una controllata radiazione IR, o con particelle di ossido di ferro magnetico, già utilizzato per la diagnostica del tumore con la RMN, che poi sono in grado di sviluppare una ipertermia magnetica mediante l'applicazione di un debole campo magnetico alternato di opportuna frequenza. Questo è l'esempio più classico di teranostica.

RMN = Risonanza Magnetica Nucleare

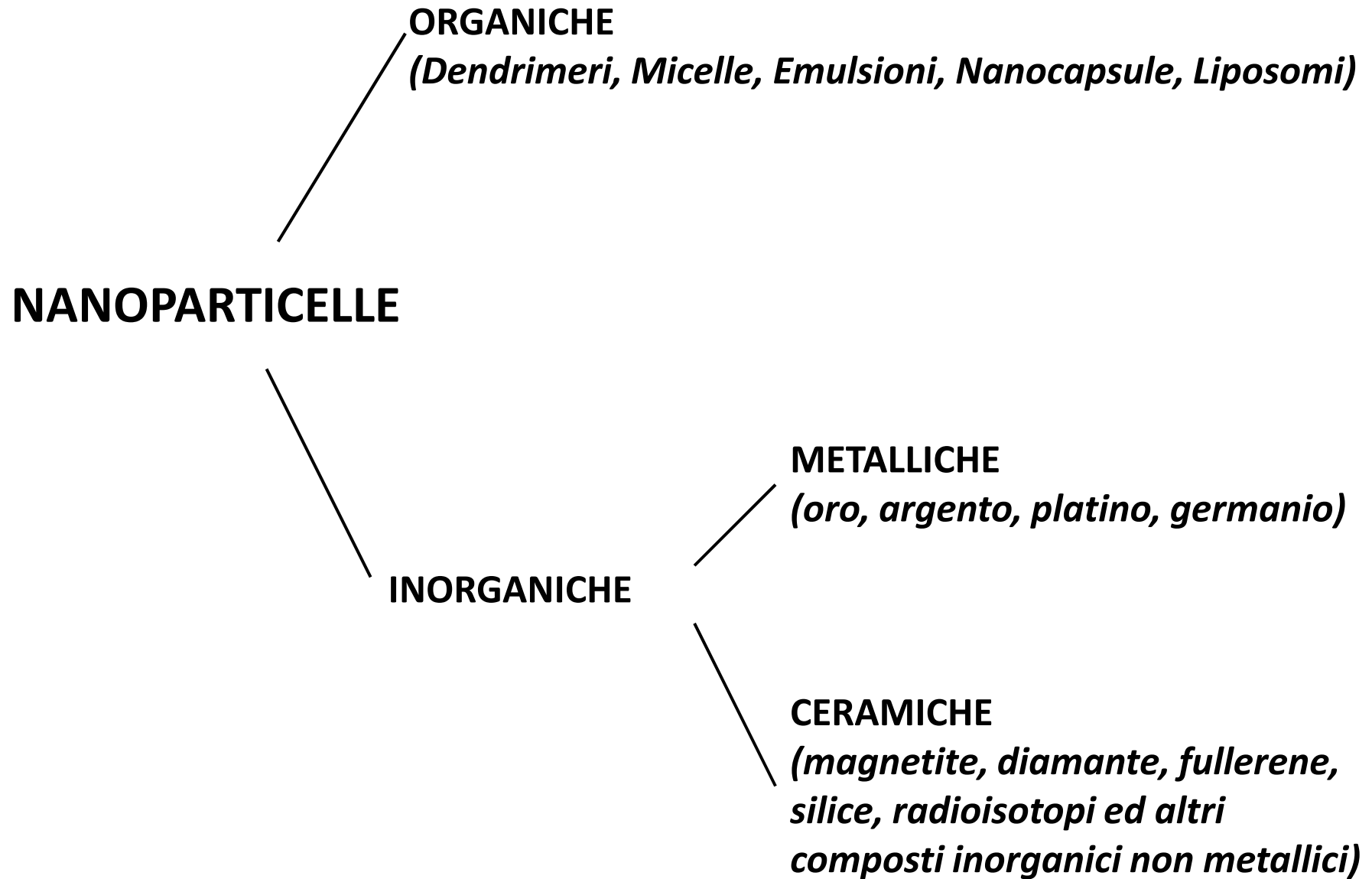
**CESSIONE
DEL
FARMACO**

PASSIVA

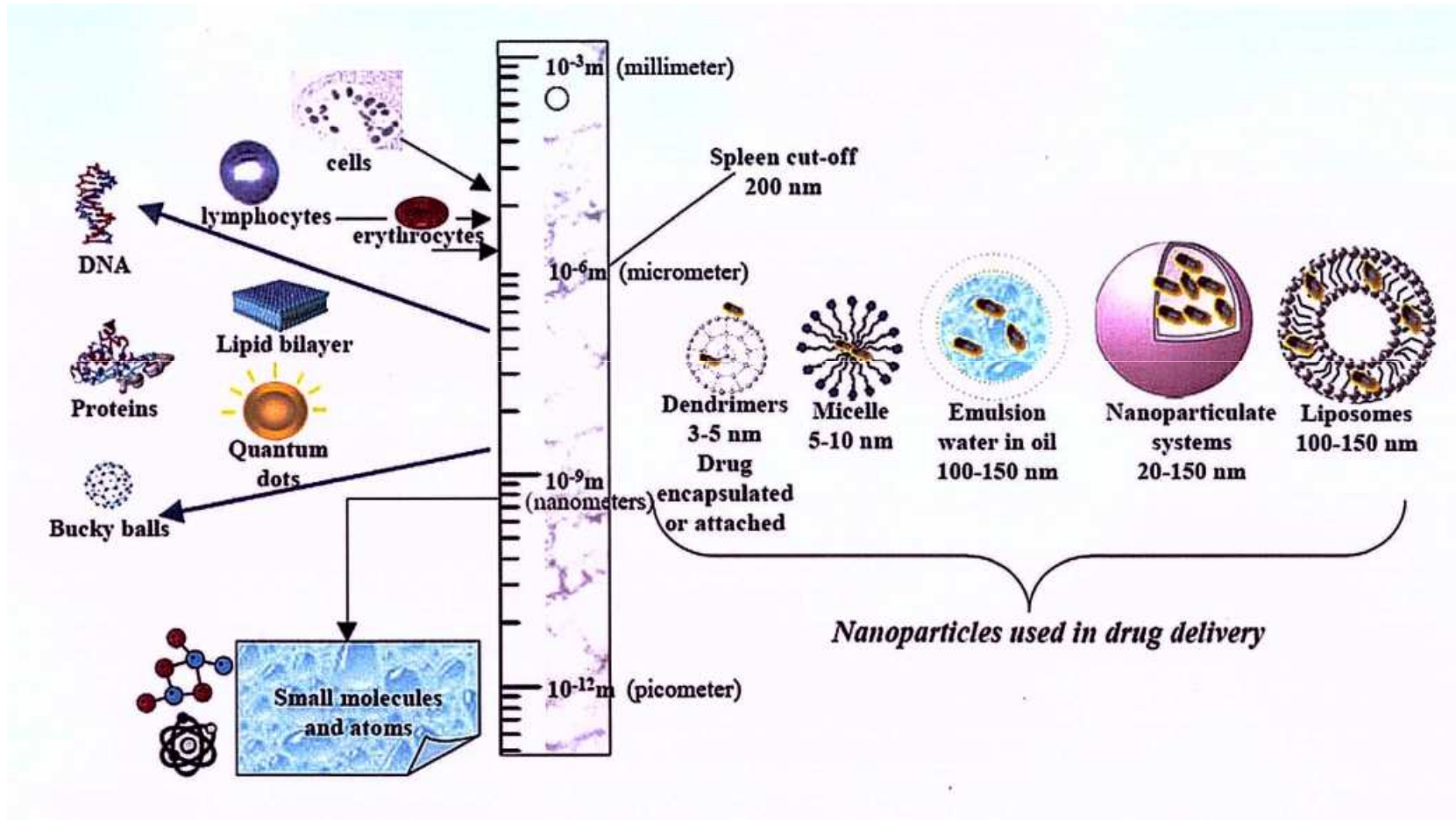
Se sfrutta autonomamente le particolari condizioni microambientali della zona ammalata e cioè maggiore vascolarità, più basso pH, più alta temperatura.

ATTIVA

Se il farmaco viene rilasciato su comando dall'esterno e per esempio con laser termico, laser luminoso, campo magnetico alternato, ultrasuoni, radiazioni IR o UV localizzate in zona bersaglio.

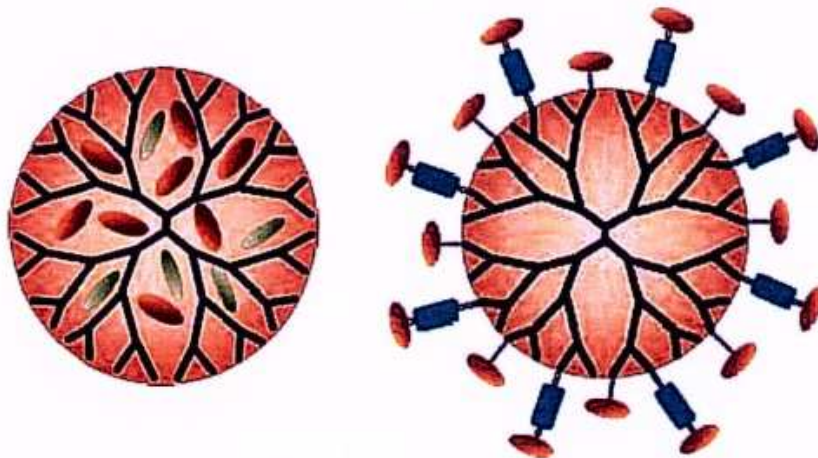


NANOPARTICELLE ORGANICHE

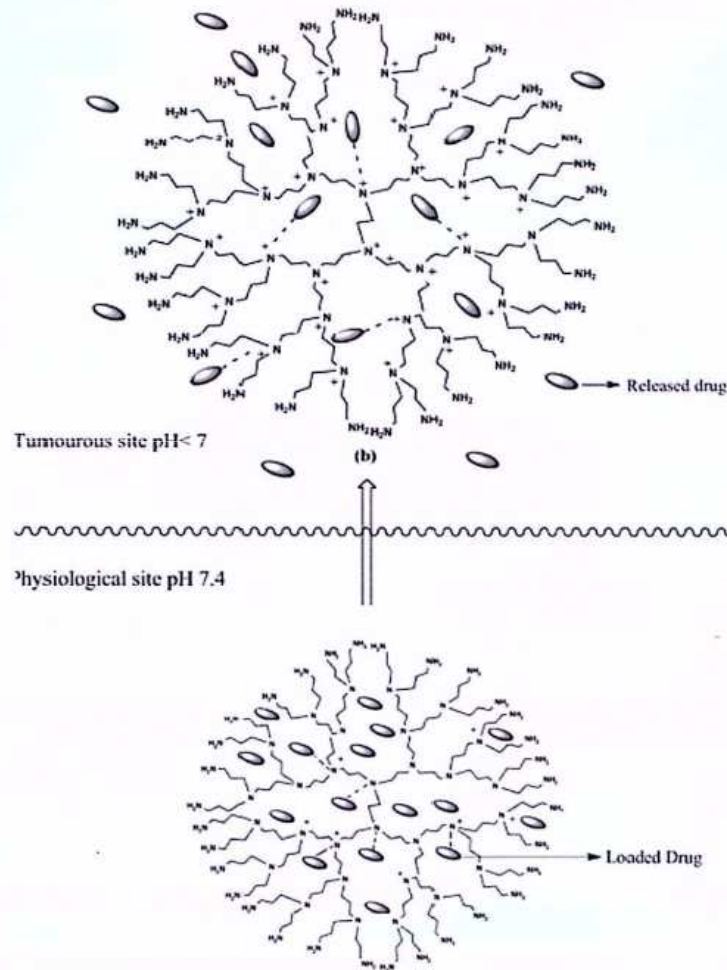


DENDRIMERI

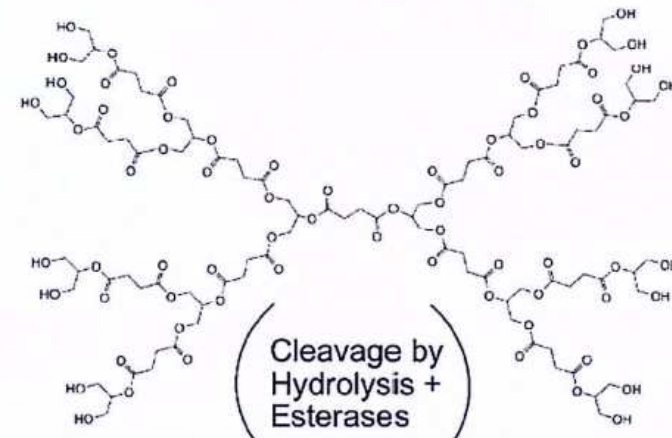
Molecole ramificate con struttura a fronda di albero (dendron) con centro idrofobo che può coordinare il farmaco organico mentre la periferia è idrofila. Una volta iniettato nel circolo sanguigno i gruppi funzionali esterni hanno una autonoma tendenza a dirigersi verso la zona infiammata ove la maggiore temperatura porta il rilascio del farmaco e alla disgregazione della molecola ramificata.



Dendrimeri per nano-biotecnologia



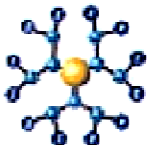
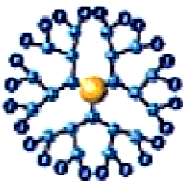
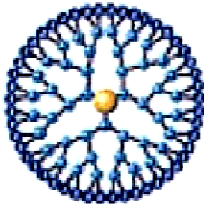







Rilascio controllato per protonazione dei gruppi amminici terminali.



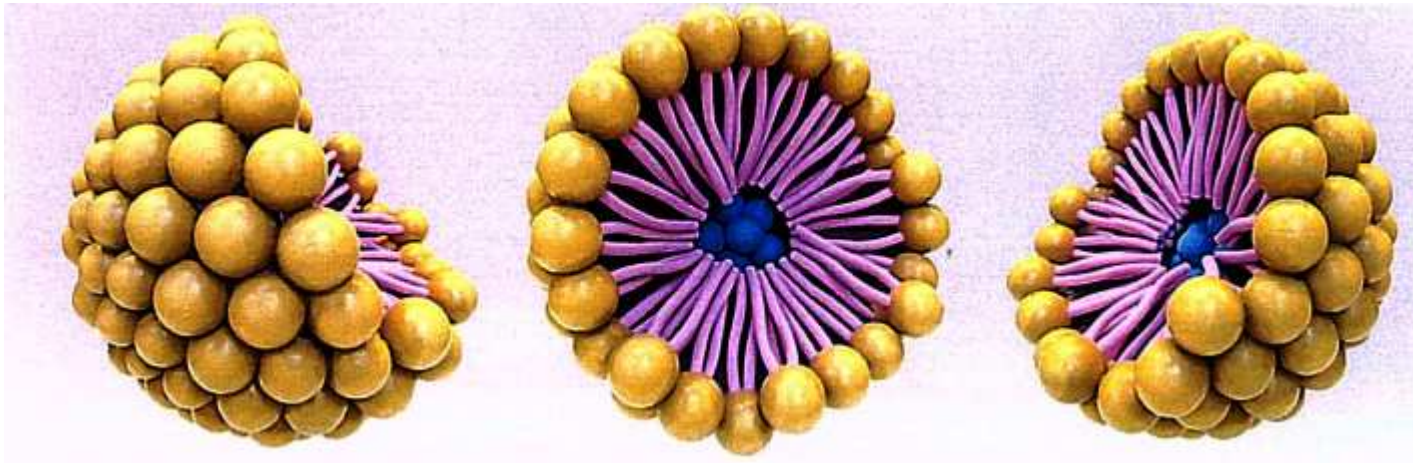
Dendrimero biodegradabile

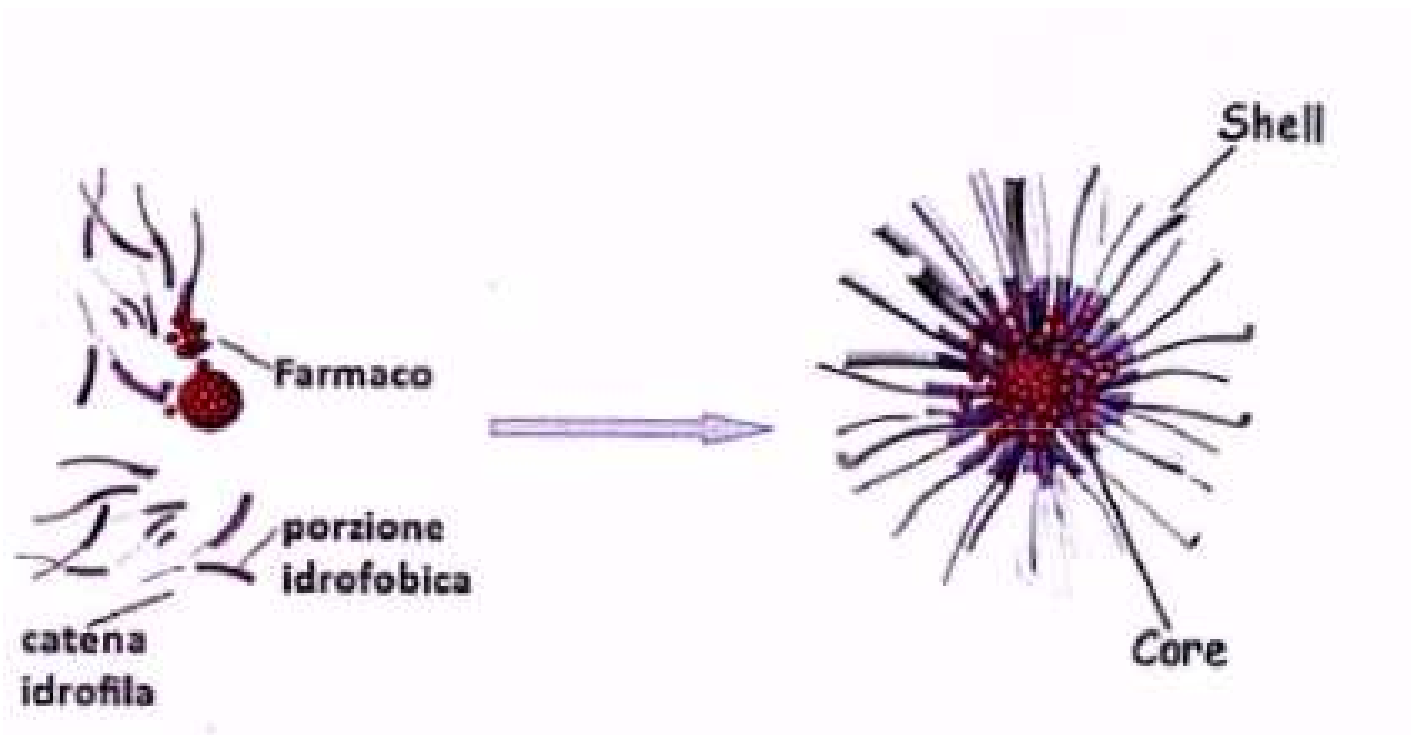
Struttura dei dendrimeri

Generation	G0	G1	G2	G3	G4
# of Surface Groups	3	6	12	24	48
Diameter (nm)	1.4	1.9	2.6	3.6	4.4
2D Graphical Representation					
3D Chemical Structure View					

MICELLE

Sono raggruppamenti di molecole lineari con una estremità idrofoba (polare) e l'altra idrofila tipica dei tensioattivi. L'estremità idrofobe tendono ad associarsi in una struttura radiale con il centro lipofilo e la periferica idrofila. Il farmaco organico lipofilo si coordina quindi al centro della micella e viene rilasciato quando il pH diventa più basso e la micella si disgrega. Formano sistemi micellari: sali biliari, monogliceridi, sali di acidi grassi $>C_{10}$, fosfolipidi, colesterolo ecc.





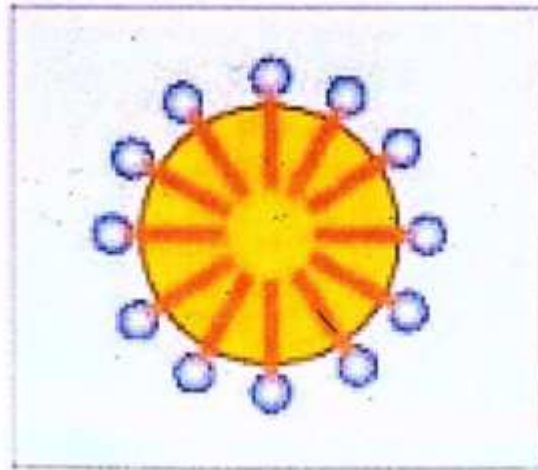
Struttura core-shell di una micella e disposizione del farmaco al suo interno

NANOEMULSIONI

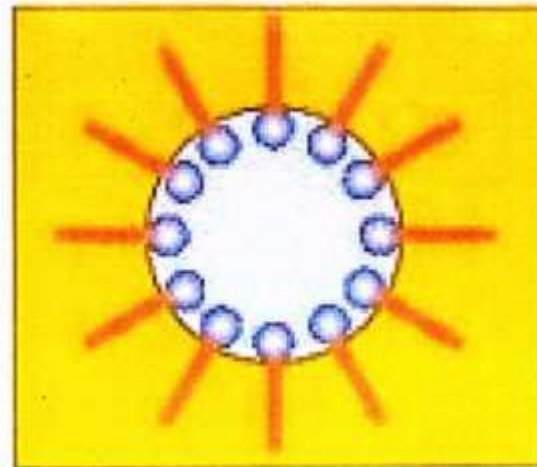
Sono costituite da almeno tre componenti (acqua, olio e tensioattivo) che miscelati in opportune concentrazioni formano una emulsione liquida olio in acqua (O/A) o acqua in olio (A/O).

Le goccioline sono di dimensioni da 50 a 500 nm.

Nel settore in esame sono più utilizzate le emulsioni O/A per veicolare farmaci lipofili che migrano nella fase oleosa. I comportamenti e le funzionalità sono simili a quelli visti per le micelle.



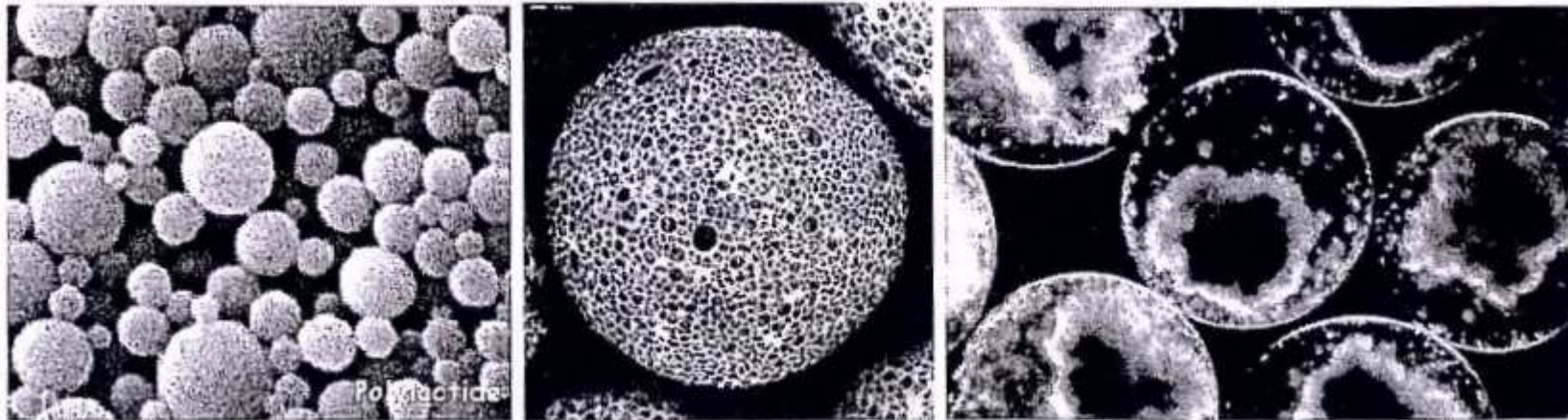
Emulsione O/A



Emulsione A/O

NANOCAPSULE

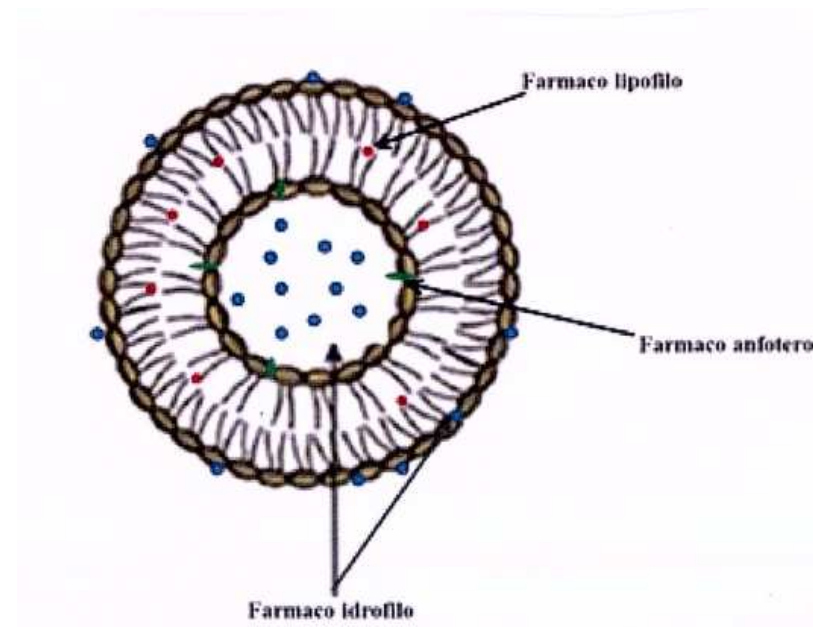
Si tratta di nanoparticelle cave la cui membrana è costituita da polimeri naturali (polisaccaridi, alginati, gelatina) e nella cui cavità si colloca il farmaco che viene poi rilasciato nella zona prevista per scoppio della capsula determinato da due fattori: idratazione e aumento termico.

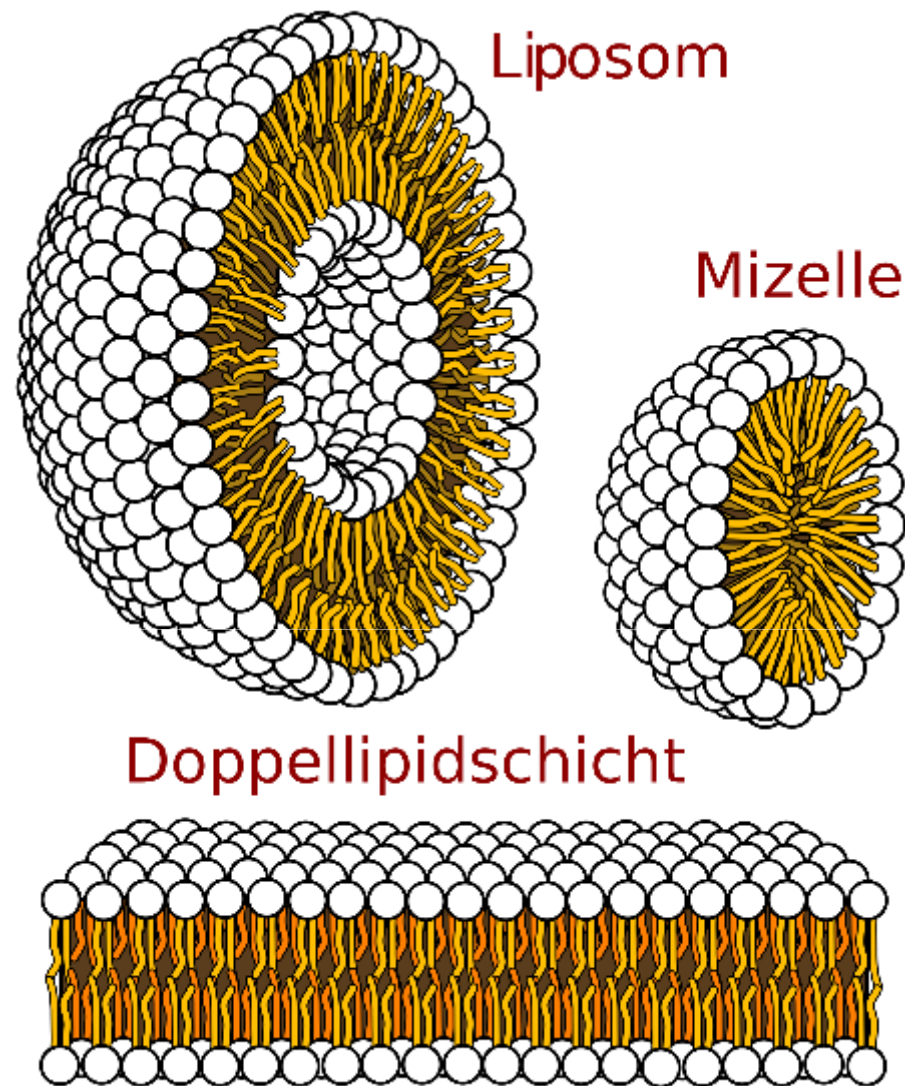


LIPOSOMI

Sono costituiti da nanovesicole la cui membrana è costituita da un doppio strato fosfolipidico con la frazione idrofila delle molecole in opposizione ed un nucleo acquoso centrale.

I liposomi sono quindi in grado di veicolare sia farmaci lipofili che si disporranno all'interno del doppio strato fosfolipidico, sia farmaci idrofili che si disporranno entro il nucleo acquoso centrale.



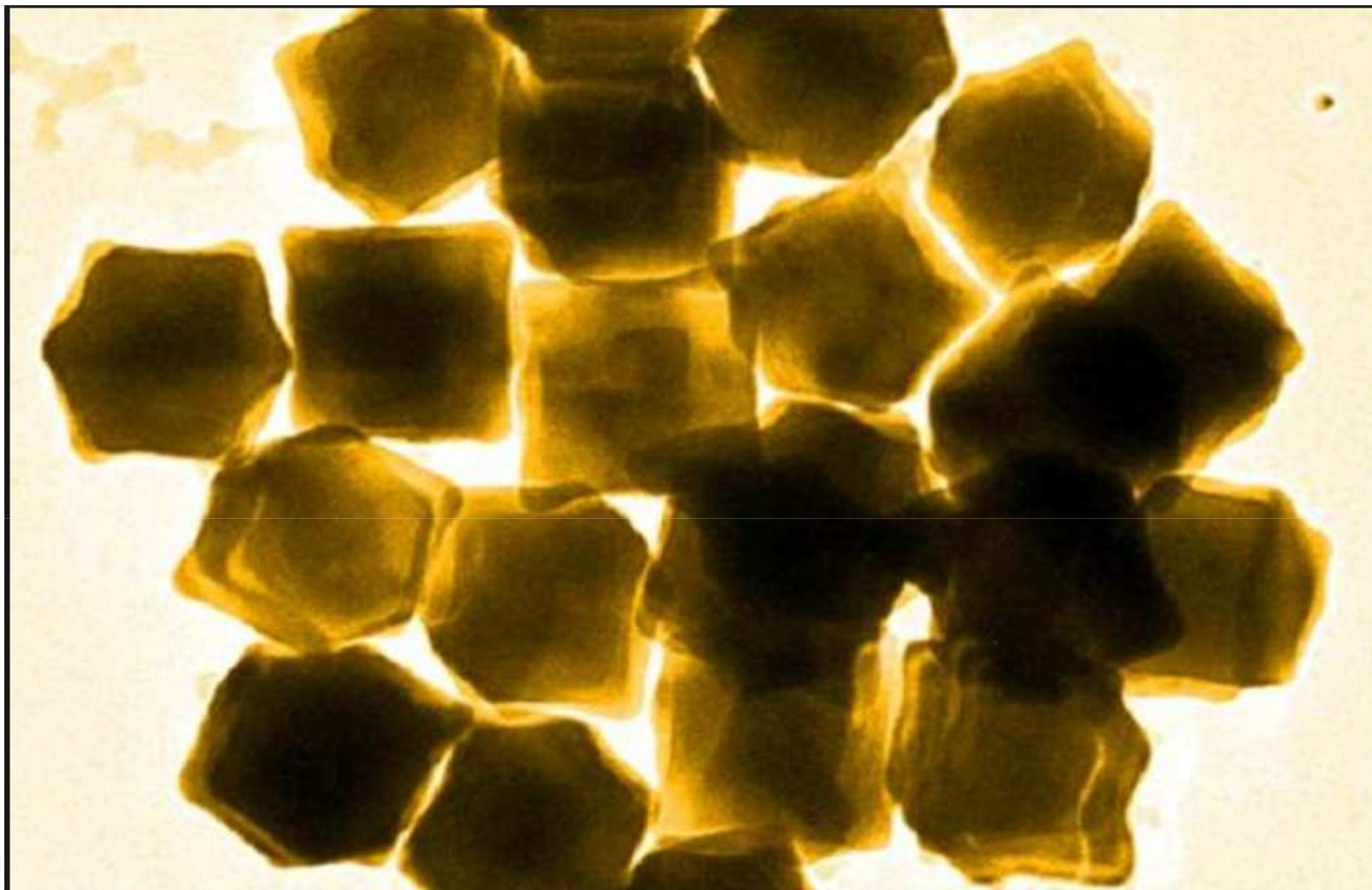


VIENE EVIDENZIATA LA DIFFERENZA TRA LIPOSOMA E MICELLA

NANOPARTICELLE METALLICHE COLLOIDALI

Alcuni metalli allo stato colloidale (Au, Pt, Ag, Cu, Bi, Ge) hanno essi stessi attività terapeutica contro tumori, malattie neurologiche, endocrine e genitali.

Le particelle di oro, incapsulate in biomolecole (peptidi, proteine, anticorpi monoclonali) acquistano direzionalità verso le cellule ammalate e localizzate nel tumore, sotto una debole radiazione IR o di laser termico possono elevare la temperatura locale fino a valori prossimi ai 45°C, letali per le cellule tumorali.



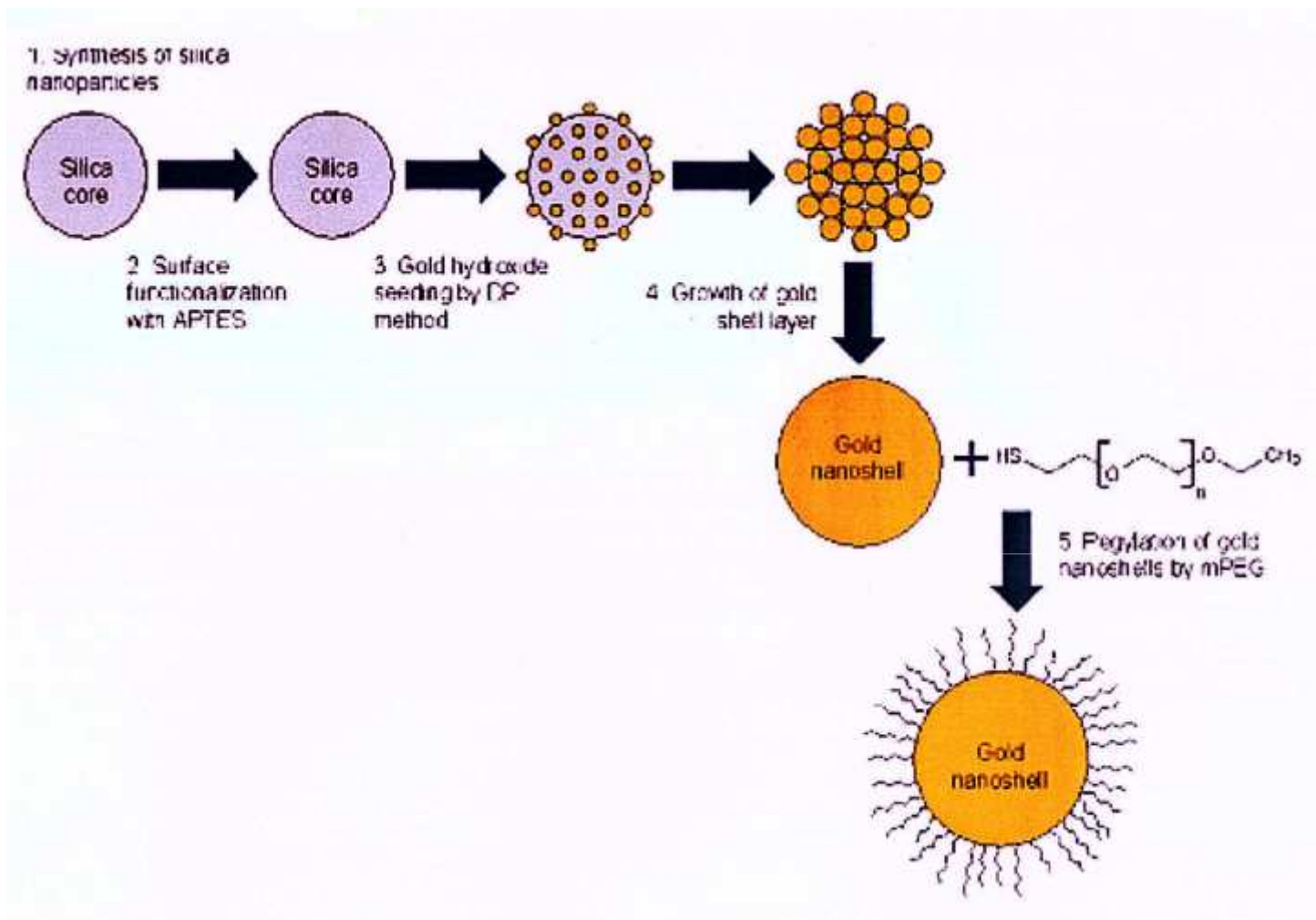
NANOPARTICELLE DI ORO COLLOIDALE \varnothing 50 nm

CARRIER METALLICI

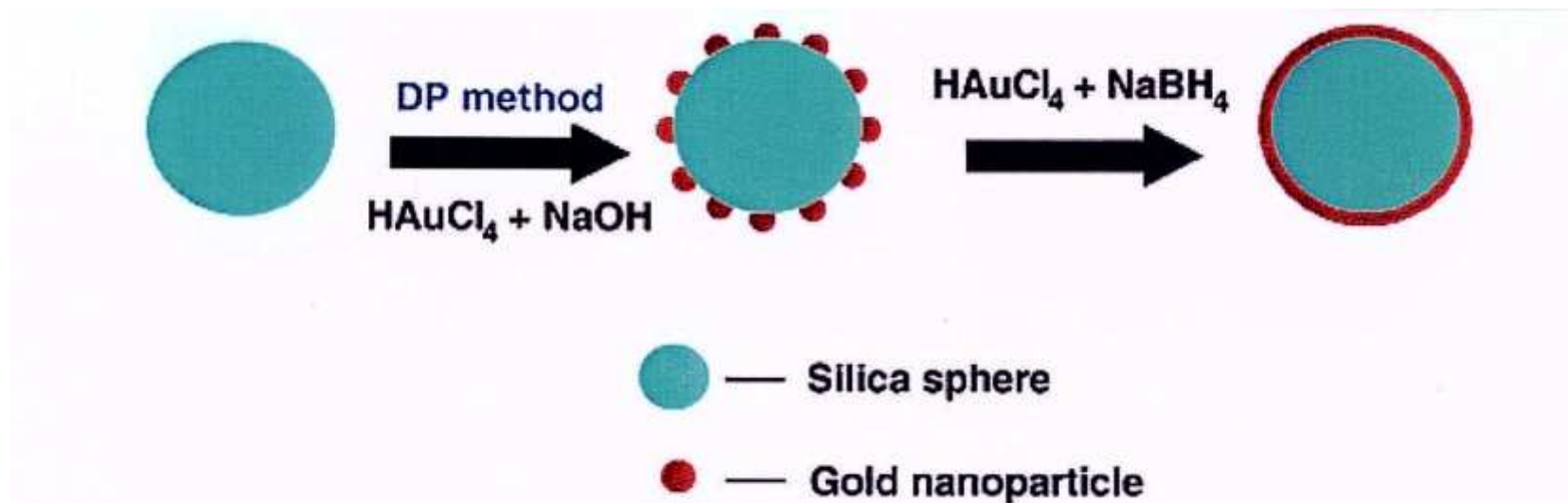
Le nanoparticelle di oro possono anche funzionare da carrier in forma lamellare o di gusci (nanoshell) costituiti da un centro dielettrico (SiO_2) ricoperto da un sottile strato metallico di oro. L'oro è capace di coordinare il farmaco che viene autonomamente liberato dalle diverse condizioni di acidità della zona ammalata. La direzionalità viene acquisita complessandolo con opportune molecole organiche di PEG, acido folico o immunoglobuline.

Le nanoshell di oro si prestano anche per la terapia fototermica già vista, per irraggiamento con laser termici ossia che emettono vicino all'infrarosso.

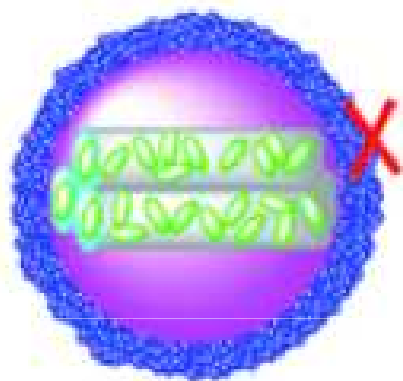
PEG = PoliEtilenGlicole



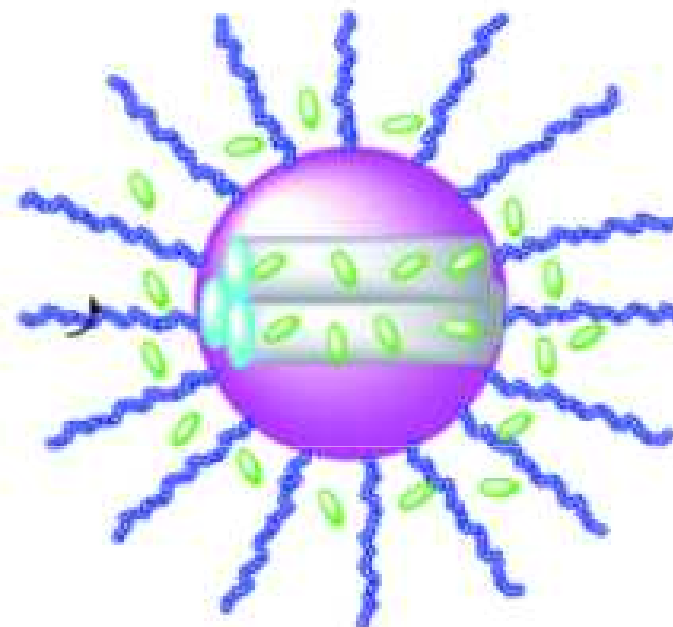
APTES = Amino Propyl Triethoxy Silano



METODO DI DEPOSIZIONE-PRECIPITAZIONE DEL GUSCIO DI ORO (SPESSORE 20 nm) SU SFERE DI SILICE (200 nm)

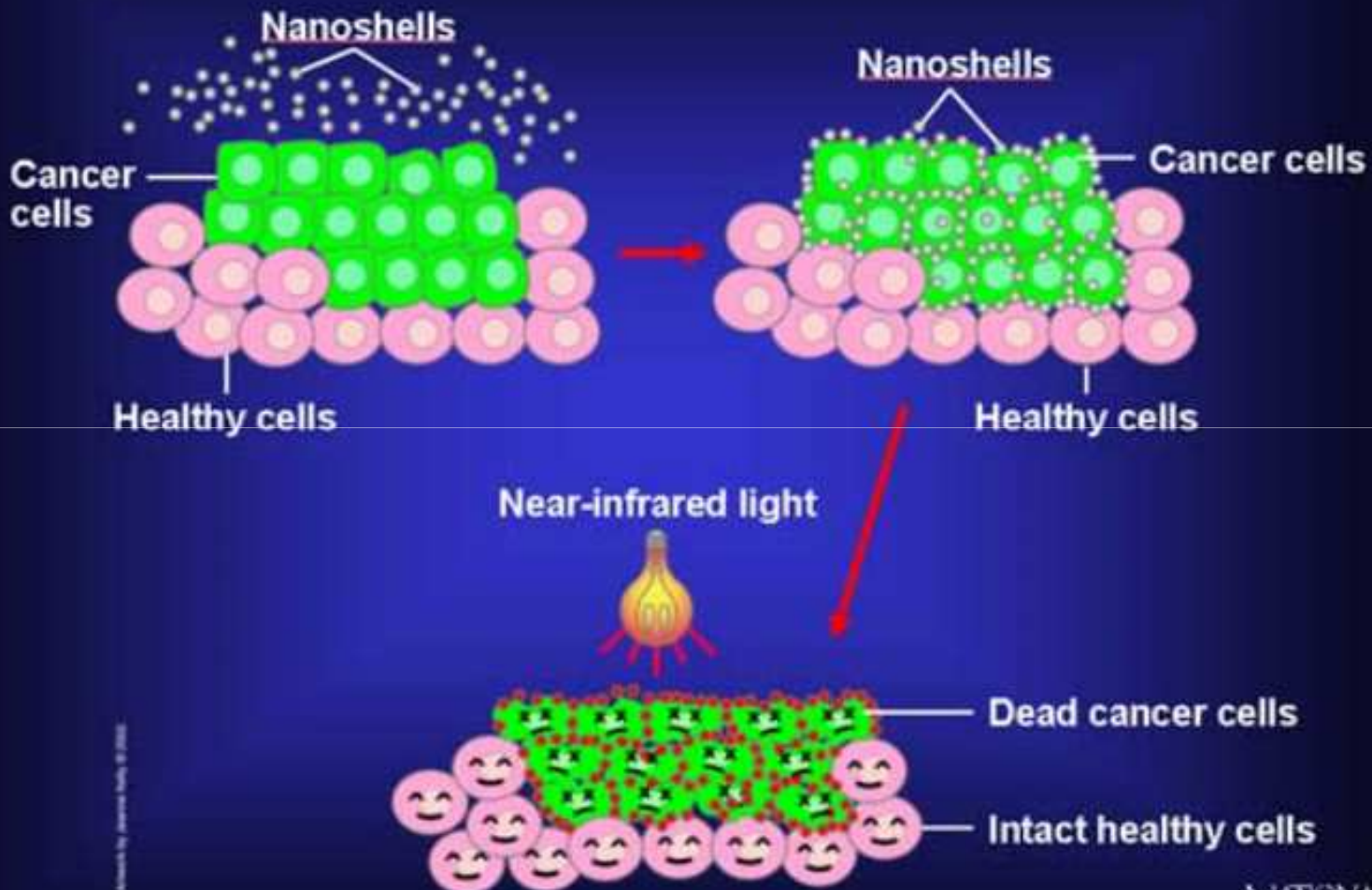


closed nanoshell



open nanoshell

Nanoshells as Cancer Therapy



Approved by American Society for 2008

NATIONAL
CANCER
INSTITUTE

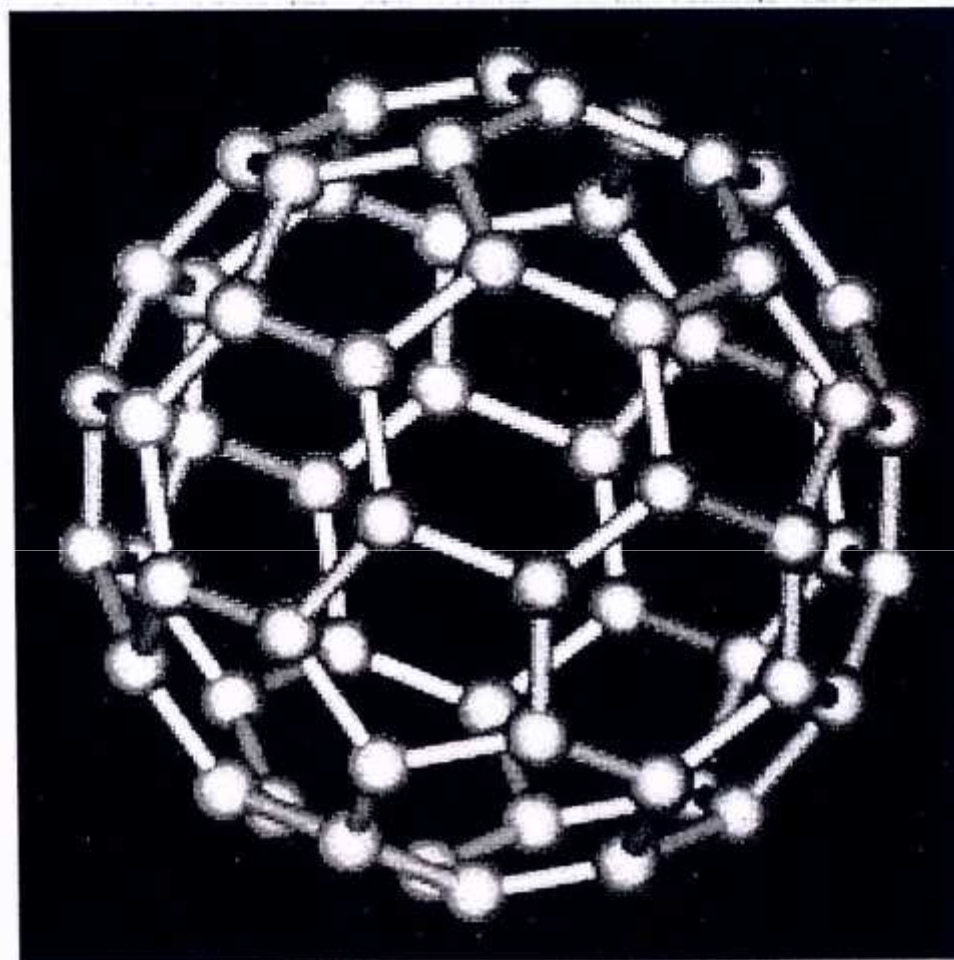
NANOPARTICELLE CERAMICHE

Per materiali ceramici si intendono tutti i materiali inorganici non metallici, duri, fragili, insolubili, resistenti alle alte temperature.

Le nanoparticelle ceramiche sono caratterizzate da una dimensione nanometrica ossia tra 1 e 100 nm.

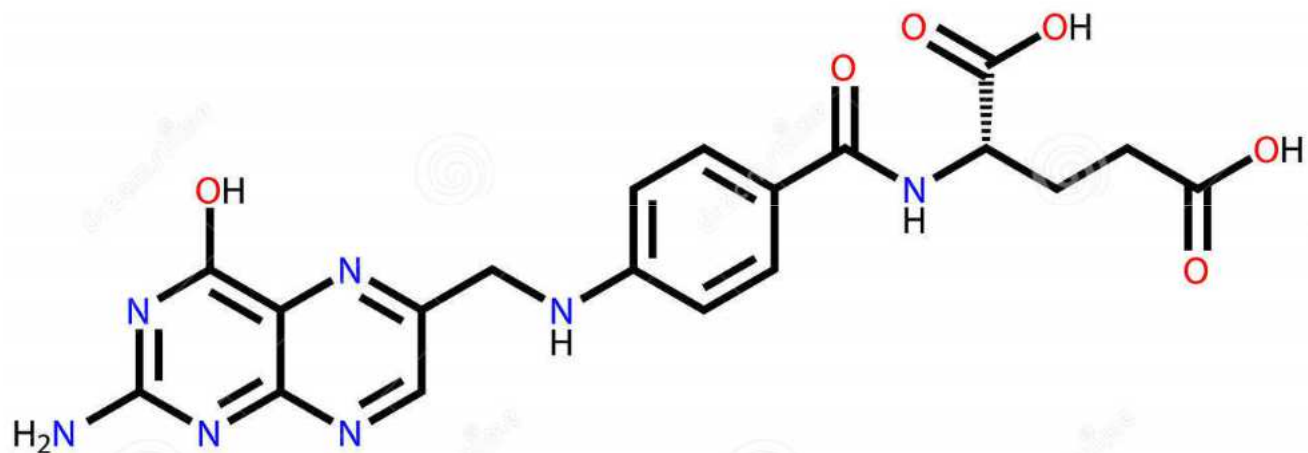
NANOPARTICELLE CERAMICHE PER NANOMEDICINA

- Nanodiamanti \varnothing 4 nm
 - Fullereni
 - Particelle di SiO_2 mesoporose
 - SPION ($\text{Fe}_2\text{O}_3 + \text{Fe}_3\text{O}_4$) terapeutico e pilota attivo per direzionalità e rilascio
 - CdSe; CdS/Se e altri punti quantici droganti la SiO_2
 - Fluorofori droganti la SiO_2
 - BPO_4^* funzionalizzato con acido folico che dà la direzionalità verso le cellule cancerogene. Per irraggiamento con neutroni lenti a bassa energia si provoca il decadimento del boro a litio con emissioni di raggi γ che distruggono le cellule cancerogene.
 - Radioisotopi terapeutici con emivita breve (per es. Renio 188 – emivita 17 ore)
-
- SPION = Super Paramagnetic Iron Oxide Nanoparticles
 - BPO_4^* contiene 10,2% di Boro



Fullerene a 60 atomi di carbonio.

ACIDO FOLICO



Possiede direzionalità verso le cellule tumorali

POROSITÀ

TIPO	Ø PORI
MICROPOROSITÀ	< 2 nm
MESOPOROSITÀ	2 – 50 nm
MACROPOROSITÀ	> 50 nm

NANOSTRUTTURE A PARTICELLE POROSE

Sono particelle ceramiche (zeoliti, argilla, alluminosilicati, fosfati) con pori $\emptyset < 100$ nm. La porosità può essere chiusa o aperta.

Utilizzati per adsorbimento selettivo, filtraggio, supporto catalizzatori, per alleggerire, isolamento termico e fonico.

Setacci molecolari, adsorbenti selettivi, scambiatori di ioni anche per settore medicale.

Nella porosità interna si introduce il medicamento. Nella porosità esterna il leucocita.

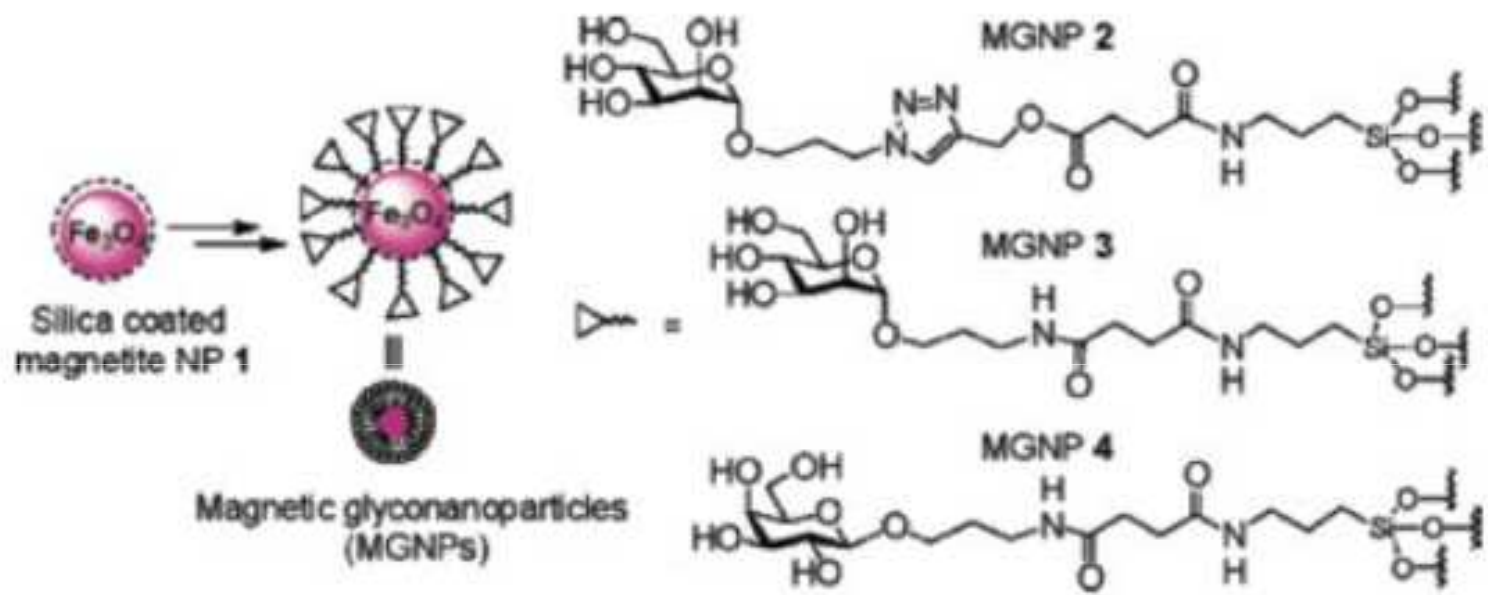
Introdotta nel sangue il leucocita dirigerà la particella ove è l'infiammazione da combattere. Qui viene rilasciato il medicamento in loco.

Leucocita = Globuli Bianchi del sangue (sistema immunitario)

SPION = Super Paramagnetic Iron Oxide Nanoparticles

Un esempio di teranostica si ha con l'impiego di nanoparticelle di ossido di ferro magnetico $\text{Fe}_3\text{O}_4 + \text{Fe}_2\text{O}_3$ funzionalizzate con molecole polari.

Il percorso viene seguito con un'apparecchiatura MRI (Risonanza Magnetica per Immagini) e una volta nel tumore il riscaldamento che distrugge le cellule tumorali viene attivato mediante risonanza luminosa e/o alternanza controllata di un debole campo magnetico.



VEICOLAZIONE CON PARTICELLE CERAMICHE

VANTAGGI: È possibile controllare meglio direzionalità e percorso, sono biocompatibili e superano le barriere biologiche dell'organismo.
È più facile realizzare la cessione in loco del farmaco, attivandola dall'esterno.

PROBLEMATICHE: Non sono biodegradabili come avviene per le particelle organiche e devono perciò essere eliminate o assorbite dopo degradazione biochimica.

EFFICACIA DELLA TERAPIA

L'efficacia di questa nuova terapia dipende dalla opportuna selezione di diversi fattori:

NANOPARTICELLA : sua capacità di superare le barriere biologiche, sua direzionalità verso l'organo ammalato e rilascio del farmaco dove occorre.

ELEMENTO DIREZIONALE : se la nanoparticella non possiede un'intrinseca direzionalità bisogna conferirle questa funzione, per esempio con un anticorpo monoclonale che si dirige specificatamente verso le cellule tumorali.

FARMACO : di provata efficacia verso le cellule ammalate, senza ripercussioni tossiche o allergeniche verso le cellule sane.

RILASCIO : meccanismo autonomo o indotto.

NANODIAGNOSTICA

La nanodiagnostica si avvale di nanoparticelle inorganiche come mezzi di contrasto a largo utilizzo in diverse tecniche: Tomografia a emissione di positroni (PET), Risonanza Magnetica per Immagini (MRI), Ultrasuoni per ecografia, per MOC e per spettroscopia Fotoacustica (FTC).

Gli ultrasuoni sono utilizzati anche in terapia perché originano le onde d'urto utilizzate per litotrissia, distruzione termica dei tumori, stimolazione della riparazione di tessuti ed articolazioni ecc.

MOC = Mineralometria Ossea Computerizzata

FTC = Fotoacustica Costruzione

ESAME

MEZZO DI CONTRASTO (MDC)

RAGGI X

Solfato di bario per apparato digerente.

RAGGI X e TAC

Iodio per sistema circolatorio e urologico.

RMN, RMI, TAC

Gadolinio (Gd – DTPA) per angiografia, encefalografia, vie biliari.
Ossido di ferro per fegato, milza, midollo osseo.
Ossido di ferro magnetico per oncologia.
Succo di ananas^(*) per colangiografia in risonanza magnetica.

ECOGRAFIA

Esafluoruro di zolfo per vasi sanguigni, fegato, rene, pancreas.
Microbolle gassose per organi diversi in dipendenza del gas contenuto.

N.B. TAC = Tomografia assiale computerizzata

RMN = Risonanza magnetica nucleare

RMI = Risonanza magnetica per immagini

Gd-DPTA = Gd Dietilenetriammina penta acetato

MDC positivo = Aumentano l'assorbimento della radiazione

Fe_2O_3 , Fe_3O_4 = Si utilizzano Pegilati, ossia rivestiti da polimero PEG = Polietilenglicole

^(*) grazie al contenuto di Manganese (paramagnetico).

— Mezzi di contrasto iodati.

Classificazione	Nome commerciale	Casa farmaceutica
<i>Monomeri ionici</i> Diatrizoate Iothalamate Iodamide Metrizoate	Gastrografin [®] , Selectograf [®] Angioconray [®] , Conray [®] Uromiro [®]	Schering Bracco Bracco
<i>Monomeri non ionici</i> Iohexol Iopamidol Iobitridol Iopentol Ioversol Iomeprol Iopromide Ioxilan	Omnipaque [®] Iopamiro [®] Xenetix [®] Imagopaque [®] Optiray [®] Iomeron [®] Ultravist [®] Oxilan [®]	Nycomed-Amersham Bracco Guerbet Nycomed Amersham Byk Gulden Bracco Schering Guerbet
<i>Dimeri ionici</i> Ioxaglate	Hexabrix [®]	Guerbet
<i>Dimeri non ionici</i> Iodixanol Iotrolan	Visipaque [®] Isovist [®]	Nycomed Amersham Schering

MEZZI DI CONTRASTO NEGATIVI

Si tratta di mezzi di contrasto che presentano assorbimento delle radiazioni inferiori a quello degli organi nei quali essi vengono immessi e per esempio, aria, anidride carbonica, metilcellulosa. Il loro uso è tipico per lo studio degli organi cavi, in particolare lo stomaco, il colon-retto, la vescica.

L'esempio classico è il clisma opaco a doppio contrasto radiografico.

MDC A MICROBOLLE GASSOSE PER ECOGRAFIA

Si tratta di microbolle gassose con dimensioni di ca. 3 μm (inferiori ai globuli rossi), che vengono iniettati in vena e giunti in zona colpita dagli ultrasuoni tendono a ingrandirsi, fino ad esplodere, generando onde elastiche maggiori per dimensioni e quindi più visibili sul monitor dell'ecografo. Si utilizzano specialmente per il fegato e per lo studio dell'addome.

L'involucro delle microbolle è lipidico o proteico biodegradabile.

Il gas è aria, CO_2 , gas inerte, SF_6 ecc. a seconda dell'organo in esame.

RADIOFARMACI PER PET

Sono composti contenenti nella molecola l'atomo di un isotopo radioattivo.

I radiofarmaci sono utilizzabili sia a scopo diagnostico che terapeutico.

Sono veicolati nell'organismo e direzionati verso la zona interessata su idonee particelle del tipo viste in precedenza.

Con le immagini della gamma-camera/PET è possibile diagnosticare per esempio un tumore ed eventualmente curarlo con la radioattività del radiofarmaco, se questo ha la capacità di fissarsi specificamente nelle cellule tumorali.

PET = Tomografia ad emissione di positroni

TAC = Tomografia assiale computerizzata

EMIVITA

Si distingue l'EMIVITA fisica, biologica ed effettiva:

- **EMIVITA fisica :** è il tempo di dimezzamento della radioattività per decadimento fisico.
- **EMIVITA biologica:** è il tempo di decadimento della radioattività nell'organismo a seguito della eliminazione metabolica.
- **EMIVITA effettiva:** è il tempo di dimezzamento complessivo.

Nella seguente tabella sono riportati alcuni dei principali radioisotopi utilizzati in medicina nucleare e le loro applicazioni prevalenti:

radioisotopo	impiego
Tecnezio 99m	In vivo. Viene usato per scintigrafie scheletriche, epatiche, renali, cerebrali, tiroidee, funzionalità epatica. Tempo di dimezzamento: 6 ore.
Fluoro 18	In vivo. Usato per la visualizzazione scintigrafica in campo oncologico, cardiologico (metabolismo cardiaco, del flusso coronario, etc.) e neurologico (diagnosi Alzheimer, epilessia, lesioni cerebrali traumatiche, etc.). Tempo di dimezzamento: 110 min.
Renio 188	In vivo. Impiegato come agente terapeutico nella cura di tumori e artriti e come tracciante analogo al ^{99m} Tc. Tempo di dimezzamento: 17 ore.
Cobalto 60	In vivo. Usato nella radioterapia dei tumori. Tempo di dimezzamento: 5 anni.
Iodio 131	In vivo. Usato per la diagnostica tiroidea e la cura dei tumori della tiroide, le renografie e l'indagine cosiddetta <i>totalbody</i> . Tempo di dimezzamento: 8 giorni.
Tallio 201	In vivo. Serve per scintigrafie del miocardio. Tempo di dimezzamento: 3 giorni.
Iodio 125	In vitro. Serve per tutte le analisi di radioimmunologia per il dosaggio degli ormoni tiroidei. Tempo di dimezzamento: 60 giorni.
Trizio	Usato raramente. Tempo di dimezzamento: 12 anni circa.
Carbonio 14	Usato raramente.

TOSSICITÀ DEI NANOMATERIALI

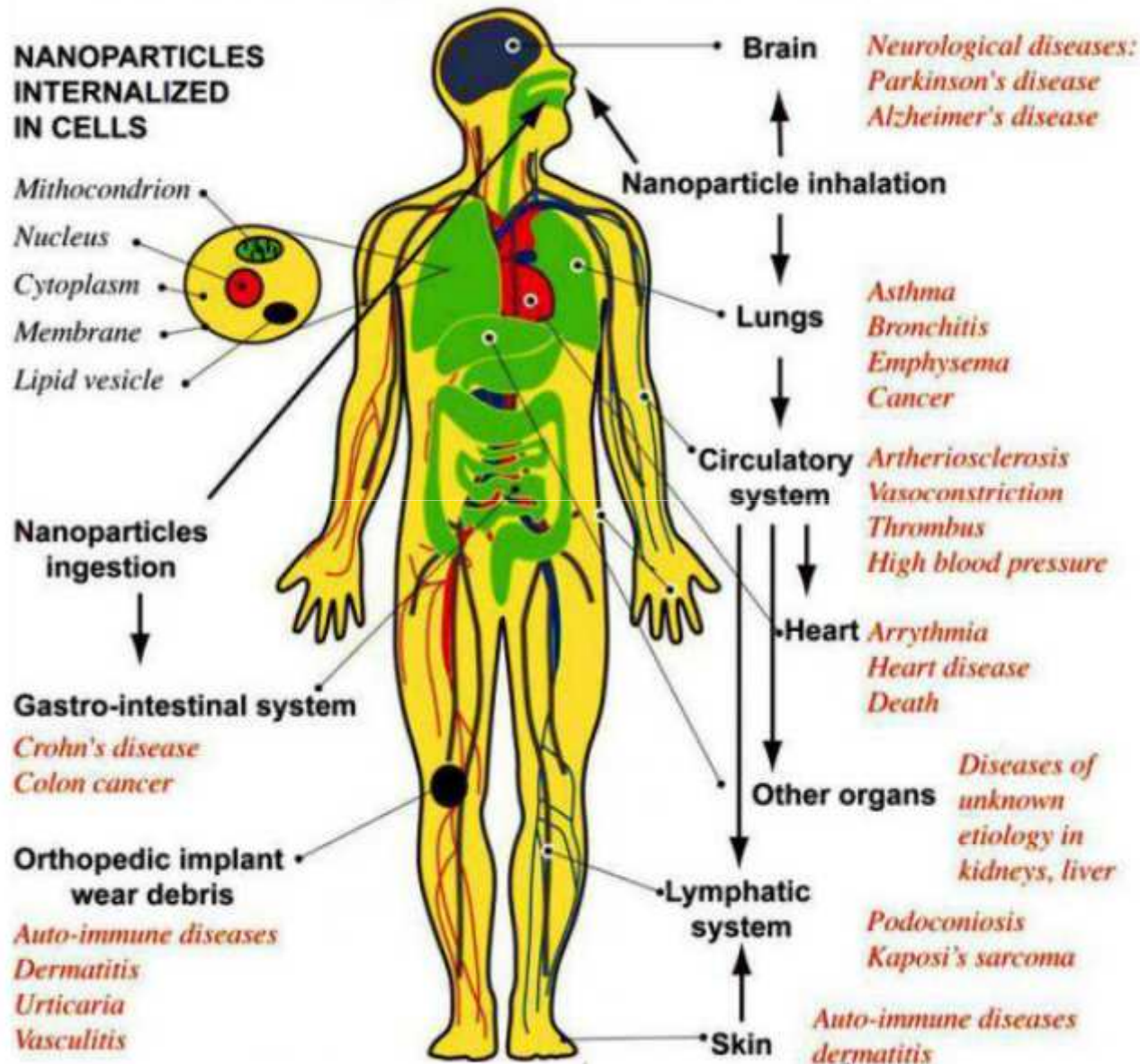
Le nanoparticelle se inalate raggiungono gli alveoli polmonari ove esplicano la tossicità intrinseca del materiale con l'aggravante della maggiore reattività. Possono raggiungere attraverso il nervo olfattivo anche direttamente il cervello ed alterarne la trasmissione.

Si pensa che sia possibile anche un assorbimento attraverso la cute.

Già si parla infatti di nanopatologia intesa come malattie provocate da nanoparticelle solide entrate nell'organismo. Per il momento non esistono meccanismi efficienti a disposizione dell'organismo per liberarsi delle particelle non biodegradabili che restano imprigionate nei tessuti, né esistono farmaci o tecnologie mediche.

DISEASES ASSOCIATED TO NANOPARTICLE EXPOSURE

C. Buzea, I. Pacheco, & K. Robbie, Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity, Biointerphases 2 (2007) MR17-MR71



BIBLIOGRAFIA

M. C. TANZI – *Fondamenti di Bioingegneria Chimica* – PITAGORA - 2010

C. PESCATORE – *Chimica, Materiali e Biotecnologie* – SIMONE - 2015

M. MASSERINI – *Come ci Cureremo Domani* - IL MULINO – 2017

L. LITTI – *Studio di Nanomedicina* – EAI - 2014

S. GALLINA – *Manuale Pratico di Ecogardio Grafia* – PICCIN – 2012

D. NICOLI – *Guida Pratica ai Test Diagnostici e Strumentali* – Mc GRAW – HILL – 2008

M. ZOMPATORI – *Manuale di Diagnostica per Immagini* - ESCULAPIO – 2016

SITOGRAFIA

A. Licciulli – Prof. Unile – *VOCI SPECIFICHE*

Wikipedia – *VOCI SINGOLE*