



ISTITUTO ITALIANO
DI TECNOLOGIA
SMART BIO-INTERFACES



ISTITUTO ITALIANO
DI TECNOLOGIA
CENTER FOR MATERIALS
INTERFACES

Terapie antiossidanti innovative per la medicina spaziale

Gianni Ciofani

Istituto Italiano di Tecnologia

Smart Bio-Interfaces

Viale Rinaldo Piaggio, 34

56025 Pontedera (Pisa), Italy

gianni.ciofani@iit.it

Agenzia Spaziale Italiana

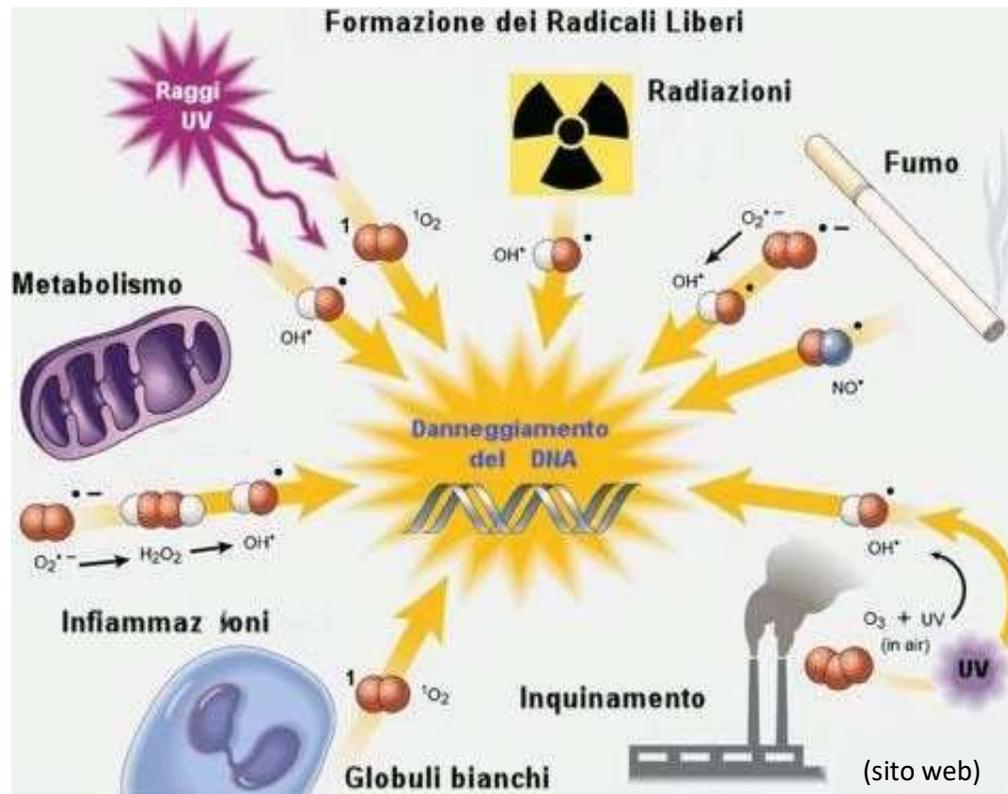
Roma, 16 marzo 2023

2017



iit @SSSA
ISTITUTO ITALIANO
DI TECNOLOGIA
CENTER FOR MATERIALS
INTERFACES

Lo stress ossidativo



- Diversi fattori sono responsabili della formazione di radicali liberi dell'ossigeno nelle nostre cellule (ROS).
- I ROS, se si accumulano e non vengono correttamente smaltiti, possono portare al danneggiamento del DNA, spesso irreversibile.

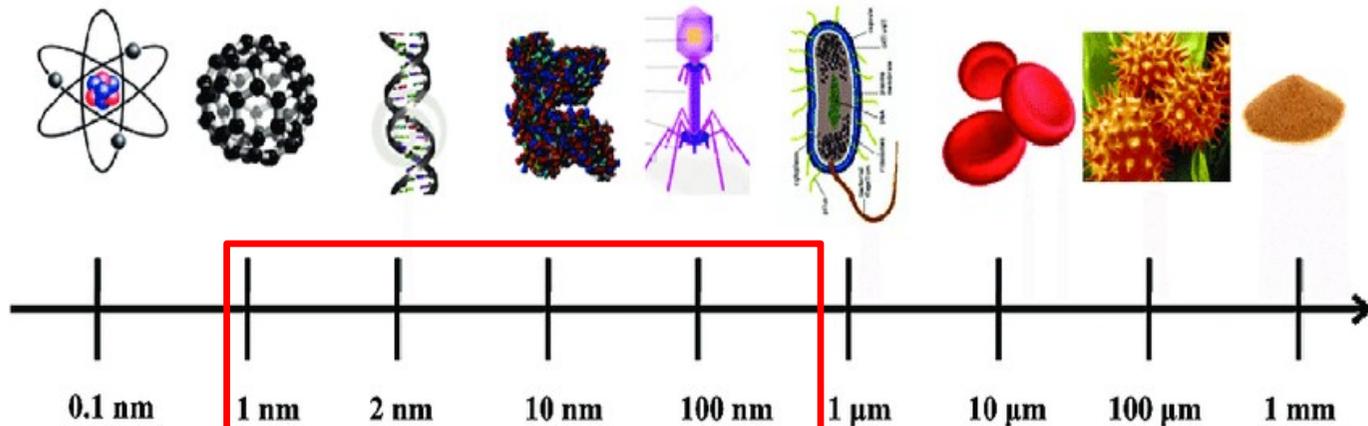
Lo stress ossidativo



- L'accumulo di ROS può essere limitato dagli antiossidanti enzimatici, già presenti nelle cellule, oppure tramite l'assunzione di antiossidanti nella dieta.
- Purtroppo però, queste molecole permangono per breve tempo nel nostro corpo. Perciò sono solitamente richieste ripetute somministrazioni.



Alcuni nanomateriali, ad esempio la nanoceria, si sono dimostrati altamente biocompatibili e con capacità antiossidanti illimitate.



(Ismail et al., 2016)

Lo stress ossidativo nello Spazio



(sito web)

- La permanenza nello Spazio comporta una serie di problemi all'apparato muscolo-scheletrico degli astronauti: le ossa iniziano ad impoverirsi ed i muscoli si atrofizzano.
- Anche lo stress ossidativo, dovuto alla microgravità e alle radiazioni cosmiche, è coinvolto nell'insorgenza di questi processi degenerativi.



(NASA)

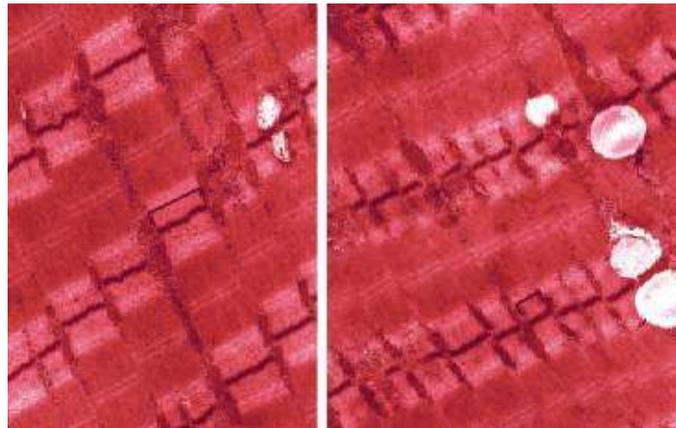
Effetti sul muscolo

- Senza alcun esercizio per 2-3 mesi nello spazio
 - La sezione muscolare diminuisce del 30%
 - La forza muscolare diminuisce del 50%
 - Il 20% delle fibre muscolari lente (necessarie a mantenere la postura eretta) si trasformano in veloci (utili per spingersi sulle superfici della stazione spaziale orbitante)
 - I muscoli della schiena diventano deboli esponendo i tessuti molli a rischi di traumi

Sezione di muscolo di astronauta

Prima del volo

Dopo del volo

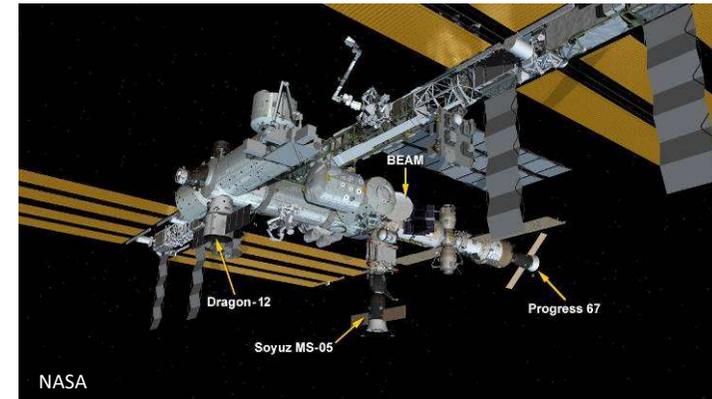


From Space Research News, Winter, 2001 Dan Riley, The Medical College of Wisconsin and Riley et al., 2002

**DEGENERAZIONE
MUSCOLARE ASSOCIATA
AD AUMENTO DELLO
STRESS OSSIDATIVO**

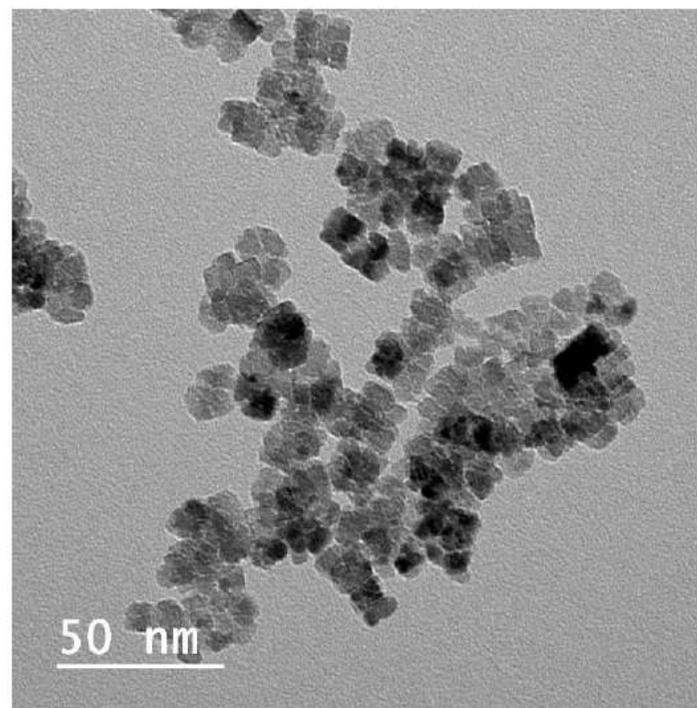
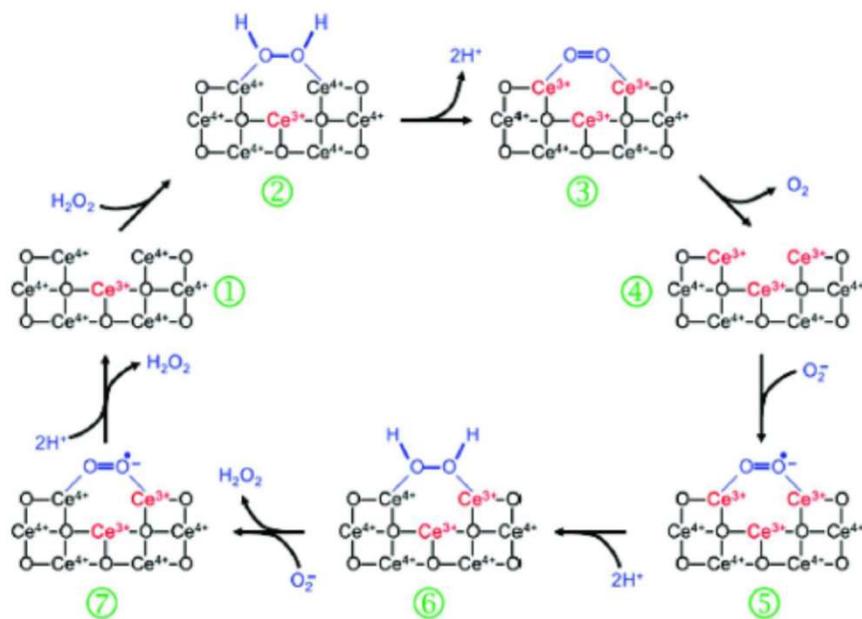
Obiettivi di NANOROS

- Sviluppo di nanotecnologie innovative per contrastare nel muscolo scheletrico lo stress ossidativo, indotto dalla microgravità e dalle radiazioni cosmiche
- Impiego di nanoparticelle di ossido di cerio come agente antiossidante
- Traslazione dei risultati ottenuti a bordo della ISS al trattamento di patologie muscolo-scheletriche sulla Terra



Nanoceria

Catalase-like activity



SOD-like activity

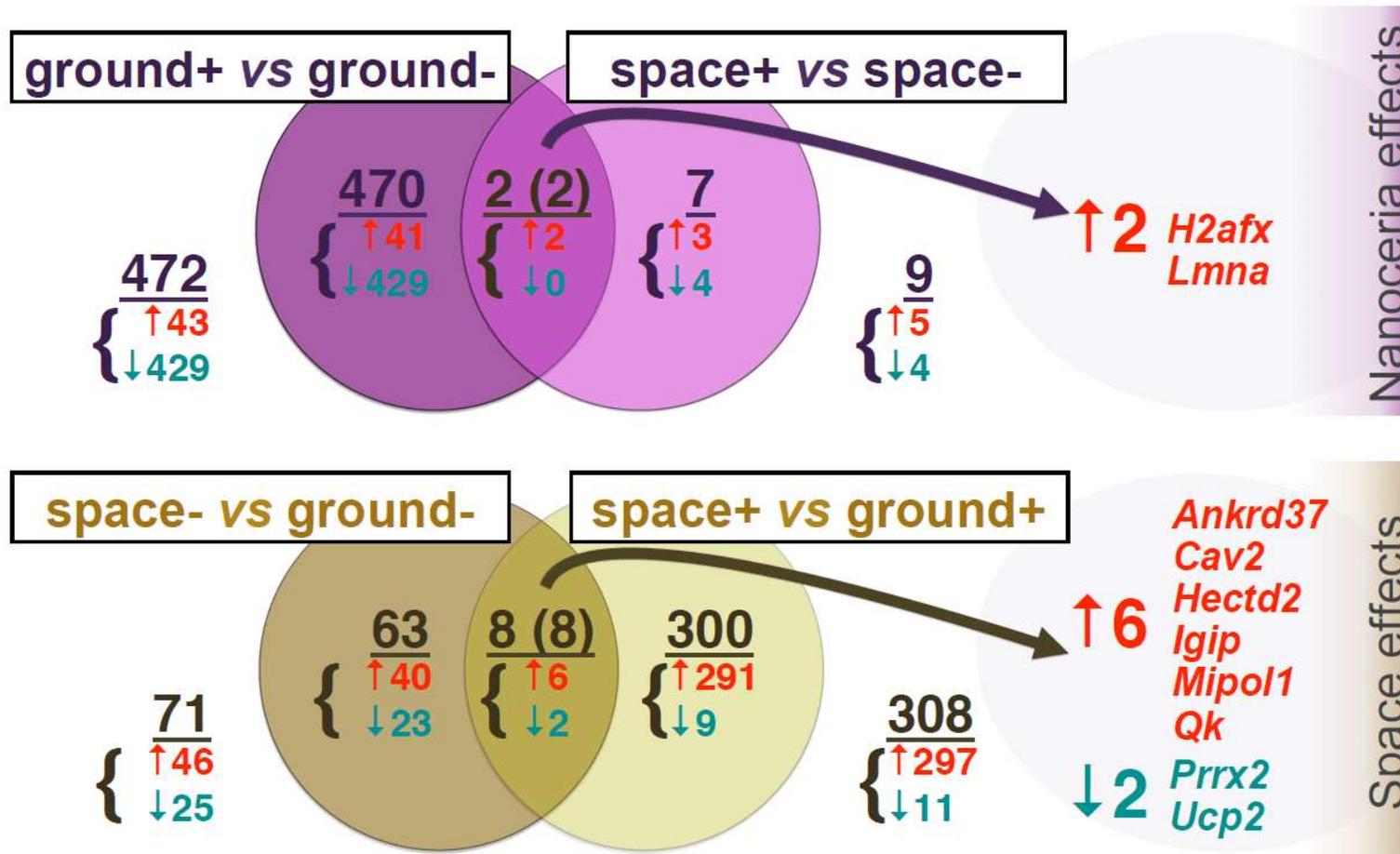
Model of the reaction mechanism for the oxidation of hydrogen peroxide (1-4) by nanoceria and the regeneration *via* reduction by superoxide (5-7).

Celardo et al., Nanoscale 3 (2011) 1411-1420.

Microarray analysis

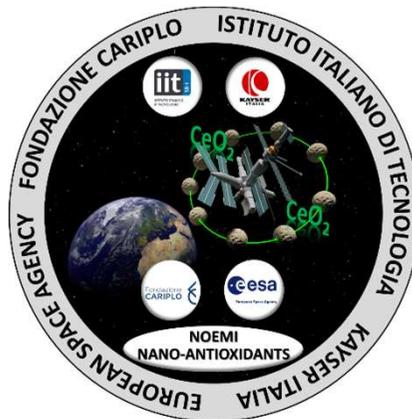
Coherent genes

Found by single-variable Venn diagrams



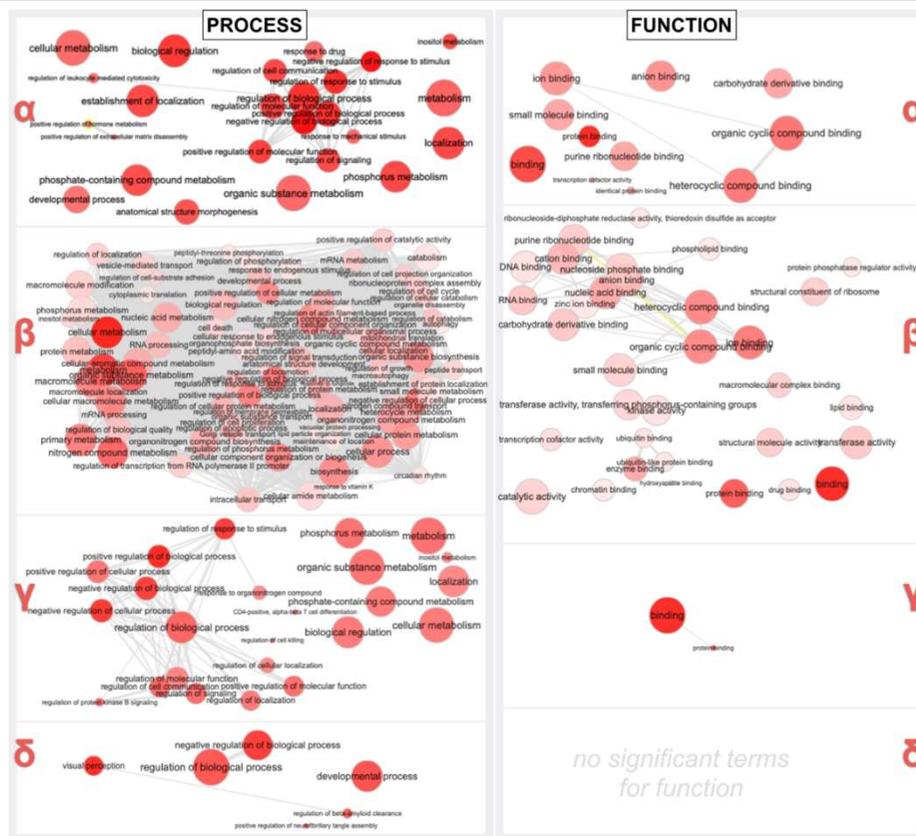
NOEMI

Contromisure Nanotecnologiche per contrastare lo stress Ossidativo in cellule muscolari Esposte alla Microgravità "NOEMI"

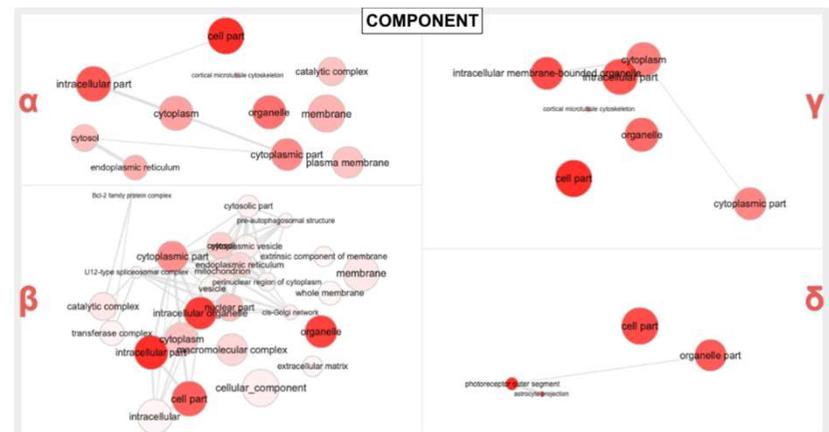
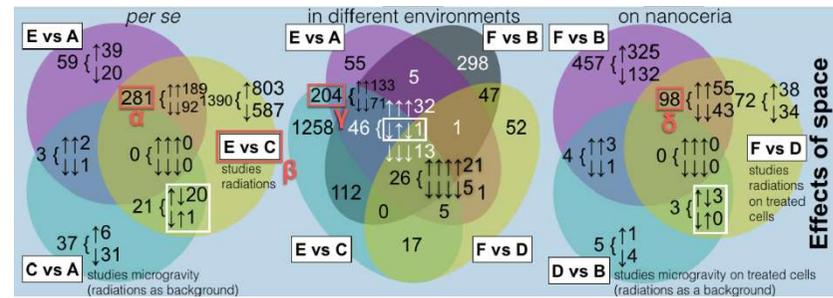
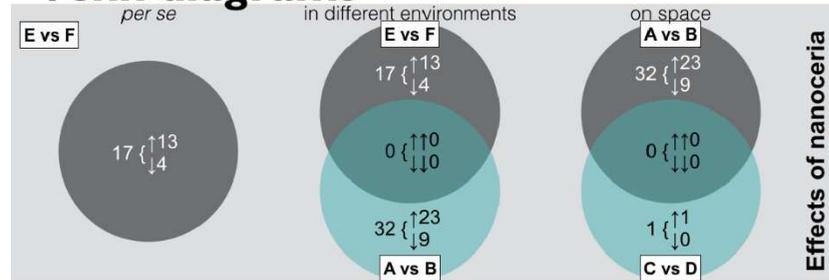


- Somministrazione di antiossidanti efficaci a lungo termine per la terapia delle patologie muscolari.
- In particolare, vogliamo proporre e validare una soluzione nanotecnologica più vantaggiosa rispetto alle strategie attualmente utilizzate in clinica.
- Il nostro esperimento è focalizzato su cellule muscolari di topo in proliferazione a cui è stata somministrata nanoceria come agente antiossidante.

Transcriptome sequencing: Venn diagrams and gene ontology



Venn diagrams



Genchi G.G., Degl'Innocenti A., Martinelli C., Battaglini M., De Pasquale D., Prato M., Marras S., Pugliese G., Drago F., Mariani A., Balsamo M., Zolesi V., Ciofani G. "Cerium oxide nanoparticle administration to skeletal muscle cells under different gravity and radiation conditions", *ACS Applied Materials and Interfaces* (2021) DOI: 10.1021/acsami.1c14176

PROMETEO- Antioxidant Protection project

Modifiche architettoniche e funzionali del tessuto nervoso si osservano sia negli esseri umani che negli animali dopo il volo spaziale, ma anche in modelli *in vitro* ed *in vivo* esposti a microgravità simulata e radiazioni cosmiche: si suppone che queste modifiche siano le ragioni delle alterazioni comportamentali e cognitive che limitano le operazioni e la permanenza nello spazio.

È stato dimostrato che la microgravità reale determina una significativa down-regulation dei geni marcatori del sistema dopaminergico nel sistema nervoso centrale dei ratti a bordo del biosatellite Bion-M1 (Popova 2015 DOI: 10.1007/s12035-014-8821-7), nonché come la perturbazione dei livelli trascrizionali di un gene che codifica per un fattore neurotrofico chiave in diverse aree del cervello di roditore (Tsybko 2015 DOI: 10.1002/jnr.23600). Un altro studio invece ha mostrato effetti deleteri di lunga durata di radiazioni simulanti quelle cosmiche sul sistema dopaminergico del ratto (Belov 2019 DOI: 10.1016/j.ejmp.2018.12.003).

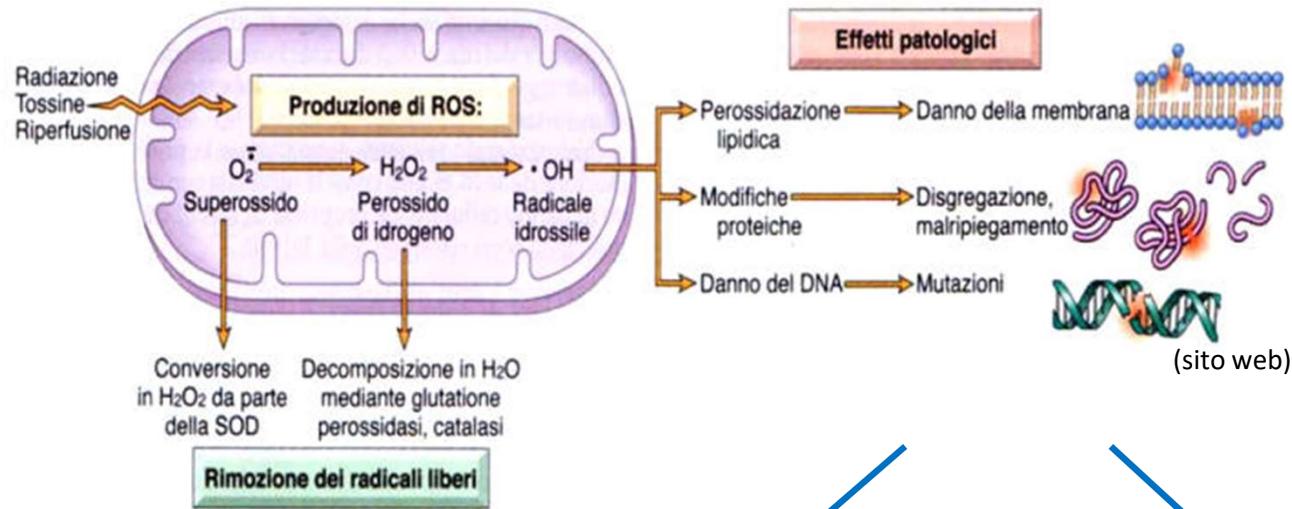
→ *La terapia antiossidante può rivelarsi utile per contrastare gli effetti deleteri dell'esposizione a microgravità e radiazioni cosmiche (Qu 2010 doi: 10.1007/s11064-010-0205-4).*

Nanoparticelle organiche a base di polidopamina si sono dimostrate neuroprotettive ed utili per prevenire il danno ossidativo, la disfunzione mitocondriale, e per promuovere la crescita dei neuriti nel modello cellulare SH-SY5Y a terra (Battaglini 2020 DOI: 10.1021/acsami.0c05497).

Non è mai stato eseguito uno studio completo sugli effetti trascrizionali della microgravità, delle radiazioni e della somministrazione di nanoparticelle antiossidanti su cellule neuronali. PROMETEO mira quindi a colmare questa lacuna conoscitiva ed ad identificare bersagli per terapie antiossidanti utili per la permanenza/operazioni umane nello spazio e per il trattamento delle malattie neurodegenerative sulla Terra.



Conclusioni e Prospettive Future



Disfunzioni mitocondriali

Apoptosi/Necrosi

Patologie ed Invecchiamento

Grazie per l'attenzione!



European Research Council
Established by the European Commission



<https://www.iit.it/web/smart-bio-interfaces>
<https://www.facebook.com/SmartBioInterfaces/>