

8. agosto

## Riparazione/restyling osteoporosi mediato da nanoparticelle multifunzionali metallo-poliDNA (MDN)

*Il pessimista si lamenta del vento,  
l'ottimista aspetta che cambi;  
il realista aggiusta le vele.*  
Nicolas Chamfort

L'**osteoporosi** è una malattia scheletrica silente caratterizzata da **ridotta massa ossea e deterioramento della microarchitettura** del tessuto osseo, seguiti da un aumentato rischio di fragilità ossea e fratture



Durante tale progressione della malattia, le **interazioni disfunzionali** tra varie cellule ossee, componenti inorganici, cellule immunitarie e varie proteine/citochine di segnalazione nel microambiente osteoporotico spesso lavorano insieme per generare l'**osteoporosi**.

Gli **osteoclasti**, le cellule chiave nel microambiente osteoporotico, sono responsabili del riassorbimento osseo e possono secernere acidi ed enzimi litici per degradare i minerali ossei e il collagene, portando a una grave perdita di minerali ossei

Sebbene la **formazione compensatoria** della matrice ossea e la mineralizzazione ossea mediata dagli osteoblasti possano alleviare la perdita minerale ossea, la carenza di calcio dipendente dall'età nel microambiente osteoporotico **limita la remineralizzazione e la riparazione** dei difetti ossei

Nair AK et al. [Molecular mechanics of mineralized collagen fibrils in bone](#). *Nat Commun.* 2013;4:1724.

Oltre alle cellule ossee e al calcio, anche varie **cellule immunitarie con citochine secrete tra cui cellule T, cellule B, monociti e macrofagi** sono coinvolte nella creazione del microambiente osteoporotico durante la patogenesi dell'**osteoporosi**

Michalski MN et al. [Macrophages and skeletal health](#). *Pharmacol Ther.* 2017 Jun;174:43-54.

Tuttavia, le attuali opzioni di trattamento, che utilizzano principalmente **agenti antiassorbimento** (ad esempio, estrogeni, bifosfonati e denosumab) in un'unica modalità, **non possono regolare il microambiente osteoporotico**, limitando così la sua efficacia nel trattamento dell'osteoporosi

*Khosla S et al. [Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges](#). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Nov;5(11):898-907.*

Gli attuali approcci clinici all'osteoporosi mirano principalmente alla biologia degli osteoclasti, trascurando il ruolo sinergico delle cellule ossee, delle cellule immunitarie, delle citochine e dei componenti inorganici nella creazione di un microambiente osteoporotico anormale.

Pertanto, lo sviluppo di un **trattamento multimodale** simile a un cocktail per ricostruire l'intero microambiente osteoporotico e ripristinare l'equilibrio della massa ossea può contribuire a una strategia di trattamento dell'osteoporosi più razionale e completa.

Oltre agli agenti antiassorbimento, **i nanomateriali bioattivi** offrono un'alternativa efficiente per il potenziale trattamento dell'osteoporosi e per stimolare la rigenerazione ossea

*Yu P et al. [Spatiotemporally controlled calcitonin delivery: Long-term and targeted therapy of skeletal diseases](#). *J Control Release.* 2021 Oct 10;338:486-504.*

In primo luogo, come vettori per un'efficiente somministrazione terapeutica, le **nanoparticelle** hanno mostrato una migliore **erogazione** intracellulare e una migliore biodisponibilità di terapeutici. Inoltre, per la rigenerazione del tessuto osseo, i nanomateriali sono caratterizzati da un'ampia superficie e rugosità, che facilitano la loro interazione con proteine, cellule e componenti inorganici vicini nel microambiente osteoporotico

*Wang W et al. [A novel hierarchical biofunctionalized 3D-printed porous Ti6Al4V scaffold with enhanced osteoporotic osseointegration through osteoimmunomodulation](#). *J Nanobiotechnology.* 2022 Feb 5;20(1):68.*

*Ad esempio, le terapie a base minerale che utilizzano materiali a base di calcio [ad esempio, fosfato di calcio, idrossiapatite (HAP) o bifosfonati] possono indurre la differenziazione degli osteoblasti delle cellule e promuovere la rigenerazione del tessuto osseo. Tuttavia, per quanto ne sappiamo, precedenti rapporti di ricerca si sono concentrati sulla somministrazione di farmaci sul riassorbimento anti-osso e sulla potenza di riparazione ossea*

*dei nanomateriali, con pochi sforzi sulla ricostruzione del microambiente osteoporotico universale, limitando fortemente il loro effetto di trattamento clinico per l'osteoporosi.*

*Zhao R et al. [Osteoporotic bone recovery by a bamboo-structured bioceramic with controlled release of hydroxyapatite nanoparticles](#). *Bioact Mater.* 2022 Jan 21;17:379-393.*

**Pertanto, vi è un urgente bisogno di progettare su richiesta una nanomedicina più sicura ed efficace per ripristinare il complesso microambiente nell'osteoporosi per il trattamento dell'osteoporosi.**

**I ricercatori del Institute of Molecular Medicine (IMM), Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai**



**stanno sviluppando** biomacromolecole (ad es. DNA e RNA) invece di piccole molecole organiche come ligandi ponte per personalizzare nanoparticelle multifunzionali metallo-DNA/RNA mediante chelazione di ioni metallici ( 30 – 34).

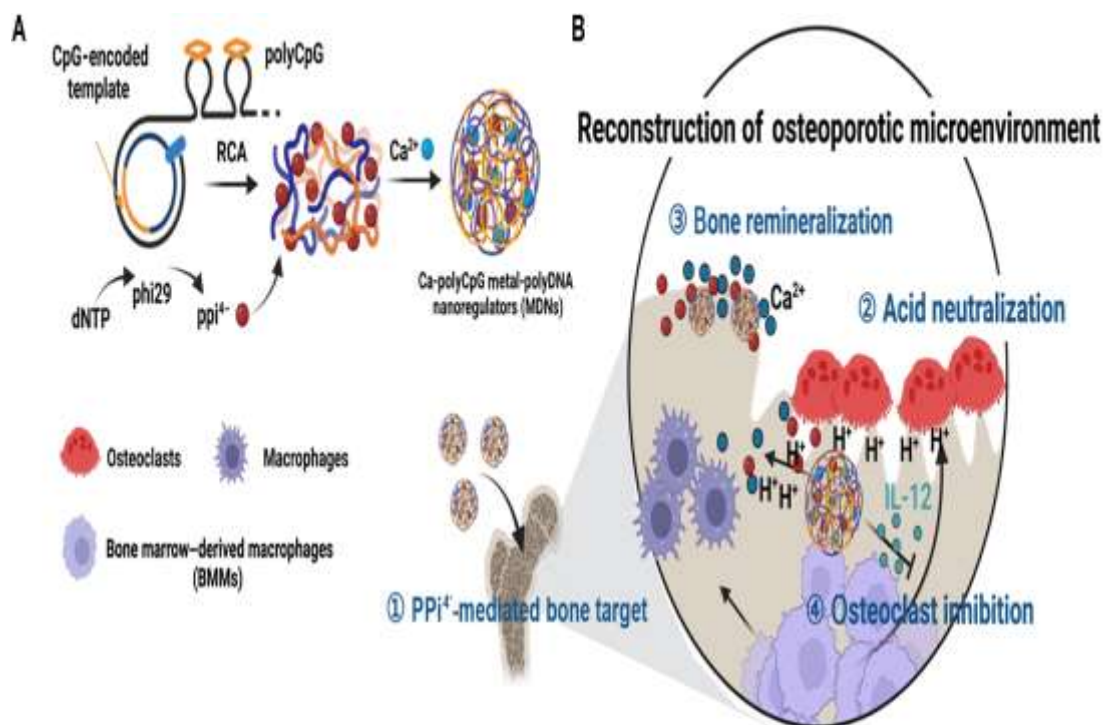
Li S et al. [A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger in vivo.](#) *Nat Biotechnol.* 2018 Mar;36(3):258-264.

Tuttavia, le nanoparticelle metallo-DNA/RNA composte dagli acidi nucleici funzionali monovalenti hanno mostrato scarsa stabilità e affinità negli ambienti biologici

Per risolvere questo “problema” è stato realizzato un **DNA polinucleotidico (poliDNA)**, una sorta di DNA ultralungo a filamento singolo (ssDNA) con sequenze di DNA funzionali polivalenti e stabilità migliorata, si coordina con gli ioni metallici per formare nanoparticelle multifunzionali **metallo-poliDNA (MDN)**.

Con il loro design on-demand, la flessibilità programmabile e le diverse funzionalità, gli MDN dovrebbero offrire opportunità senza precedenti per le applicazioni biomediche.

**In primo luogo**, gli **MDN Ca-polyCpG** potrebbero neutralizzare gli ioni idrogeno secreti dagli osteoclasti per inibire l'erosione ossea mediata dagli osteoclasti maturi e, innescati dal microambiente acido osteoporotico, possono rilasciare Ca<sup>2+</sup> per migliorare la mineralizzazione ossea e migliorare la riparazione ossea



**In secondo luogo**, le sequenze poliCpG potrebbero indurre la sintesi e il rilascio di interleuchina-12 (IL-12), che è una citochina nota per inibire la differenziazione degli osteoclasti e ridurre l'espressione della proteina effettrice della funzione degli osteoclasti per ridurre il riassorbimento osseo. Inoltre, i pirofosfati presenti in natura (PPi 4-) prodotti nel processo RCA sono analoghi dei bisfosfonati dell'agente antiassorbimento, che potrebbero migliorare il targeting e il tempo di ritenzione degli MDN nell'osso e migliorare la mineralizzazione ossea basata sull'integrazione di calcio.

Pochi giorni fa il team di Shanghai ha pubblicato su *Science Advances* il report

*Liu X et al*

**Metal-polyDNA nanoparticles reconstruct osteoporotic microenvironment for enhanced osteoporosis treatment.**

*Sci Adv. 2023 Aug 2;9(31):eadf3329.*

Dove sono state sviluppate nanoparticelle metallo-poliDNA (Ca-polyCpG MDN) composte da Ca<sup>2+</sup> e a singolo filamento ultralunghe per ricostruire il microambiente osteoporotico e sopprimere l'osteoporosi.

Il poliCpG immuno-adiuvante negli MDN potrebbe indurre la secrezione dell'inibitore dell'osteoclastogenesi interleuchina-12 e ridurre l'espressione della proteina effettrice della funzione degli osteoclasti per inibire la differenziazione degli osteoclasti, riducendo ulteriormente il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti.

In modelli di topo e coniglio ovariectomizzati, gli MDN Ca-polyCpG hanno prevenuto il riassorbimento osseo e promosso la riparazione ossea ripristinando il microambiente osteoporotico, fornendo preziose informazioni sulla terapia dell'osteoporosi

## La domanda di ieri Ma che cosa sta succedendo alle nuvole ?



Le nuvole stanno cambiando per la prima volta nella loro soffice compattezza compaiono strutture filamentose mai viste prima e che possono essere collegate alle cappe di calore agli acquazzoni, grandinate, tempeste e uragani di questi giorni. Ma che cosa sono queste striature, come si formano e cosa possono provocare ?

La risposta più ovvia è che il cambiamento delle nuvole sia una conseguenza degli effetti delle emissioni di gas serra, che intrappolano il calore che gli oceani assorbono costantemente. Inoltre l'attuale clima crea cupole di alta che sopprimono la formazione di nuvole e consentono agli oceani di cuocere al sole.

Questo tuttavia non spiega la comparsa di tracce filamentose all'interno delle nuvole.

**Duncan Watson-Parris**, *fisico dell'atmosfera presso la Scripps Institution of Oceanography.*



ed il suo team ritengono che queste tracce filamentose non siano altro che tracce prodotte nelle nuvole dalle emissioni di **particelle di solfato** rilasciate durante la navigazione.

I regolamenti imposti nel 2020 **dall'Organizzazione marittima internazionale (IMO) delle Nazioni Unite**



hanno ridotto l'inquinamento da zolfo delle navi di oltre **l'80%** e migliorato la qualità dell'aria in tutto il mondo.

La riduzione ha anche ridotto l'effetto delle **particelle di solfato** nel seminare e illuminare le caratteristiche nuvole basse e riflettenti che seguono la scia delle navi aiutano a raffreddare il pianeta.

**Michael Diamond**, scienziato dell'atmosfera presso la Florida State University.



FLORIDA STATE  
UNIVERSITY

ritiene che riducendo drasticamente il numero di tracce delle navi, il pianeta si è riscaldato più velocemente. Questa tendenza è amplificata nell'Atlantico, dove il traffico marittimo è particolarmente intenso. Nei corridoi di navigazione, l'aumento della luce rappresenta un aumento del **50%** dell'effetto di riscaldamento delle emissioni umane di carbonio.

***È come se il mondo improvvisamente perdesse l'effetto di raffreddamento di un'eruzione vulcanica abbastanza grande ogni anno,***

Questo “esperimento naturale” creato **dalle regole dell'IMO** sta fornendo una rara opportunità agli scienziati del clima di studiare uno schema di **geoingegneria in azione**, sebbene stia funzionando nella direzione sbagliata.

In effetti, una di queste strategie per rallentare il riscaldamento globale, chiamata **schiarimento delle nuvole marine**, vedrebbe le navi iniettare particelle di sale nell'aria, per rendere le nuvole più riflettenti.

Dal punto di vista di **Diamond**, il drammatico declino delle tracce delle navi è una chiara prova che l'umanità potrebbe raffreddare significativamente il pianeta illuminando le nuvole. **"Suggerisce abbastanza fortemente che se vuoi farlo apposta, potresti farlo"**, dice.

Tuttavia l'influenza dell'inquinamento sulle nuvole rimane una delle maggiori fonti di incertezza sulla velocità con cui il mondo si riscalderà, i progressi nella comprensione di queste complesse interazioni sono stati lenti a causa della variabilità intrinseca delle nuvole stesse

Un dato certo è che le particelle di solfato o di sale seminano nuvole creando nuclei affinché il vapore si condensi in goccioline. I semi illuminano anche le nuvole esistenti creando goccioline più piccole e più numerose e che le goccioline più piccole hanno meno probabilità di fondersi con altre, sopprimendo potenzialmente le precipitazioni. Ciò aumenterebbe le dimensioni delle nuvole e aggiungerebbe al loro effetto schiarente.

***Ma la modellazione suggerisce anche che le nuvole più grandi hanno maggiori probabilità di mescolarsi con l'aria secca, il che ridurrebbe la loro riflettività.***

Anche prima dei [regolamenti IMO](#), le tracce delle navi sono state un obiettivo per i ricercatori per testare queste idee.



Utilizzando tecniche di intelligenza artificiale sono state analizzate due decenni di immagini calibrate registrate da satelliti della NASA si è potuto dimostrare che queste tracce sono diminuite di oltre il 50% nei principali corridoi marittimi [dopo i regolamenti IMO](#).

In un lavoro più recente, hanno fatto un ulteriore passo avanti in questa analisi, calcolando la quantità di raffreddamento associata all'effetto di schiarimento delle tracce e il modo in cui l'inquinamento ha esteso la vita delle nuvole. Le regole dell'IMO hanno riscaldato il pianeta di 0,1 watt per metro quadrato, il doppio del riscaldamento causato dalle modifiche alle nuvole da parte degli aeroplani, concludono in un documento in esame. L'impatto è amplificato nelle regioni di trasporto pesante, come il nord Atlantico, dove le nuvole che scompaiono sono "uno shock per il sistema" L'aumento della luce, che quest'anno è stato aggravato dalla mancanza di polvere sahariana riflettente sull'oceano e questo "può spiegare la maggior parte del riscaldamento osservato" nell'Atlantico quest'estate.

Invece di concentrarsi sulle tracce visibili, il **team di Watson-Parris** e i suoi colleghi hanno iniziato con i dati sulla posizione delle navi, combinando quelle coordinate con le registrazioni meteorologiche per proiettare dove viaggiava l'inquinamento delle navi. Hanno confrontato le nuvole in questi luoghi con le nuvole vicine prive di inquinamento da navi. Hanno riferito su

Su [Nature](#) l'anno scorso, nel report [Invisible ship tracks show large cloud sensitivity to aerosol](#)

che queste tracce di navi "invisibili" non solo hanno migliorato le nuvole marine basse, come al solito, ma hanno anche notevolmente aumentato il volume dei cumuli gonfi più in alto nell'atmosfera, precedentemente ritenuti immuni all'influenza delle navi inquinamento. Hanno concluso che l'inquinamento atmosferico potrebbe far sì che le nuvole raffreddino il clima a circa il doppio della forza precedentemente prevista.

Un terzo modo per esplorare l'impatto dell'inquinamento delle navi sulle nuvole non è quello di studiarle in modo aggregato, ma piuttosto di ingrandire i tratti oceanici in cui i venti scorrono parallelamente alle rotte di navigazione, mantenendo l'inquinamento strettamente rinchiuso. Tale tratto esiste nel sud-est dell'Atlantico, al largo della costa dell'Angola. Osservando questa regione con il satellite Terra, Diamond ha scoperto che, con un minore inquinamento, le dimensioni delle goccioline delle nuvole erano cresciute fino a raggiungere le dimensioni più grandi, di gran lunga, negli ultimi 2 decenni.

Estrapolando da lì, Diamond stima nell'articolo pubblicato su [Atmospheric Chemistry and Physics](#)

**Detection of large-scale cloud microphysical changes  
within a major shipping corridor after implementation  
of the International Maritime Organization 2020 fuel sulfur regulations**

che le regole dell' IMO abbiano causato un riscaldamento globale a livelli come quelli visti da Yuan. Attualmente Diamond, Yuan stanno confrontando le loro tecniche per studiare l'interazione e altri inizieranno a confrontare le loro tecniche per studiare l'interazione tra inquinamento e nuvole, sotto gli auspici della **National Oceanic and Atmospheric Administration** .



In questa immagine satellitare del 2003 si possono vedere nuvole incrociate note come tracce di navi al largo della costa della Spagna. Con la graduale eliminazione del carburante per navi ad alto contenuto di zolfo, queste nuvole riflettenti sono diventate più scarse, portando al riscaldamento degli oceani



## ***A proposito di Nuvole...***



*Sono Nuvole del cielo, divinità potenti per chi non ha voglia di fare niente:  
sono loro che ci rendono capaci di pensare, di parlare, di riflettere,  
e di incantare e raggirare.  
Aristofane*

Una metafora ha la finalità di evocare e comunicare immagini dotate di una forte carica espressiva ed Internet, in particolare, si nutre di metafore. Siano mari da “navigare” o esplorare con “vascelli” sempre più tecnologici o, più ornitologicamente, il “cinguettare” su tutto e per tutto. Non paghi dell’esplorazione dei mari e dei suoni degli uccelli, adesso internet punta al cielo, guarda le nuvole.

Anche il romantico “cloud” (cloud computing) non è altro che una erogazione di risorse informatiche, come l’archiviazione, l’elaborazione o la trasmissione di dati, caratterizzato dalla disponibilità “on demand” attraverso Internet a partire da un insieme di risorse preesistenti e configurabili.

I guru dell’informatica come **Rob van der Meulen e Christy Pettey** considerano il “cloud computing” come il più alto livello tecnologico attualmente raggiunto da Internet, altri come **Richard Stallman**, lo equiparano ad una delle tante operazioni commerciali inventate dagli strateghi del marketing informatico.

Non avendo né voglia né competenze, mi guardo bene dall’entrare nel merito di questa querelle informatica, ma voglio approfittare per riflettere su quelle “idrometeorose” costituite da minute particelle d’acqua condensata e cristalli di ghiaccio, sospese per galleggiamento nell’atmosfera e solitamente non a contatto con il suolo che chiamiamo banalmente nuvole.

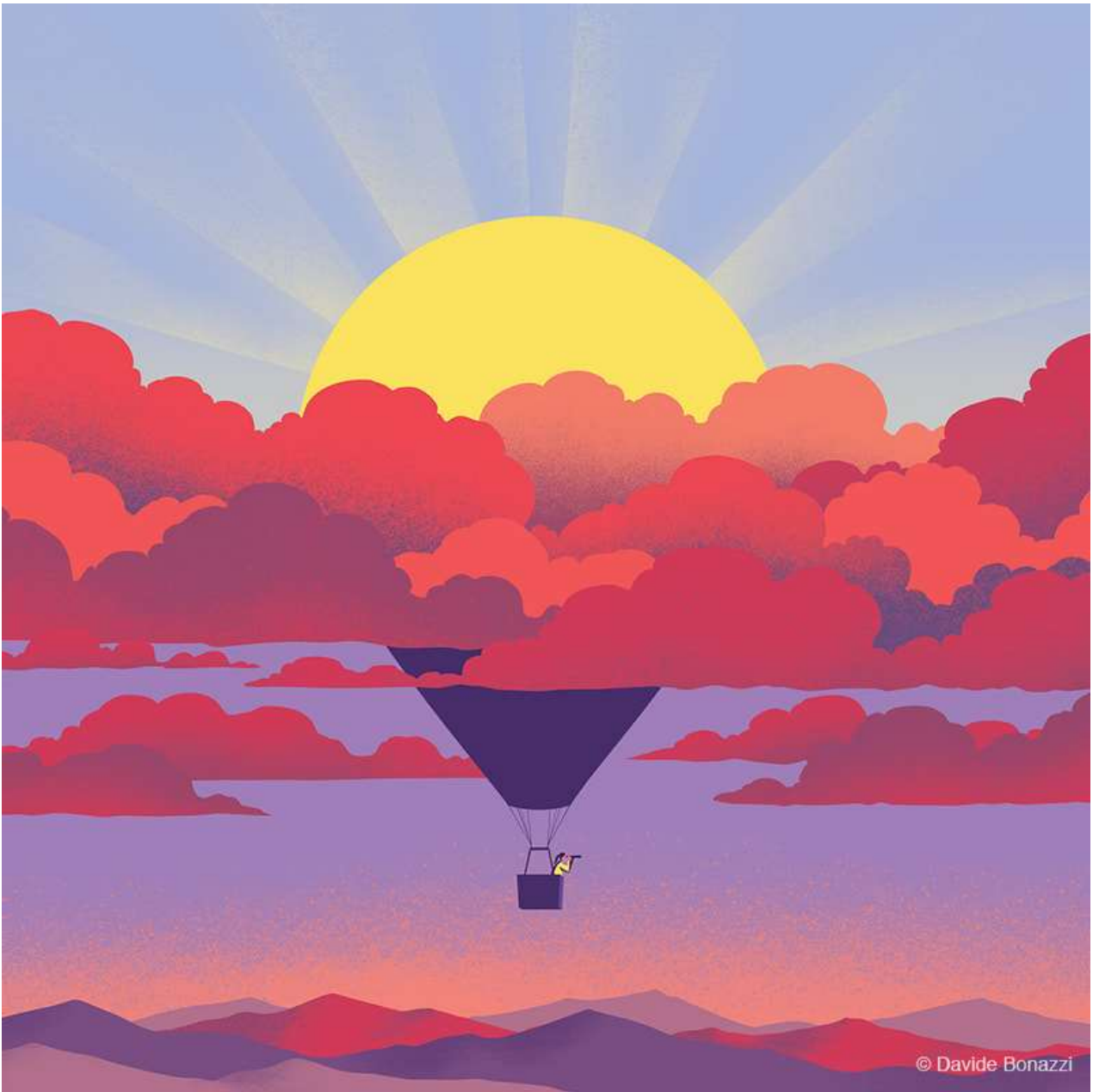
Nonostante i **rotoli dell’Ecclesiaste** racchiudano l’ammonimento: *Chi bada al vento non semina mai e chi osserva le nuvole non miete*, stamattina voglio riflettere proprio sulle nuvole, perché le nuvole non sono soltanto movimento e teatralità ma fanno pensare ad un universo mutevole di forme e colori in continua evoluzione, una scenografia sempre diversa, nuvole che minacciano l’orizzonte ma anche un rifugio per le nostre fantasie infantili e pretesto per riflessioni filosofiche. *Se diventassi cieco, quello che mi dispiacerebbe di più sarebbe di non poter più guardare, fino all’idiozia, la sfilata delle nuvole (Emil Cioran).*

**Ennio Flaiano** scrive con i colori del blu di Prussia: *Colui che crede in se stesso vive coi piedi fortemente poggiati sulle nuvole*. In definitiva anche noi uomini siamo delle piccole nuvole, ci formiamo, passiamo e ci sciogliamo alterando quanto basta le condizioni meteorologiche.

Il cloud computing mi fa anche pensare alle nuvole di Aristofane e in particolare alle parole di Socrate con cui ho iniziato questa mattina questa riflessione che ricorda ad un polemico Strepsiade: *le nuvole? Non lo sai che sono loro a dar da mangiare a intellettuali di ogni tipo?*

*Da BREVIARIUM  
GF Tajana  
29 febbraio*

# *BUONE VACANZE*



**LE NUVOLE?  
NON LO SAI CHE SONO LORO A DAR DA MANGIARE  
A INTELLETTUALI DI OGNI TIPO?**

*ARISTOFANE*