

**2. aprile**

## **Riduzione neoplastica indotta da hypoxia-activated prodrugs (HAPs) associati a depletori di ossigeno**

*Guardate l'idrogeno tacere nel mare  
guardate l'ossigeno al suo fianco dormire.*  
Fabrizio De André

Man mano che la maggior parte dei tumori cresce, consuma ossigeno dai tessuti non cancerosi che li circondano in modo che le cellule tumorali diventino prive di ossigeno o ipossiche.

Una classe di farmaci, chiamati profarmaci attivati dall'ipossia (HAP), cerca di sfruttare questa caratteristica uccidendo solo le cellule che mostrano ipossia, in modo che le cellule sane siano meno colpite, riducendo gli effetti collaterali del trattamento.

Ma nessun HAP è approvato per l'uso clinico a causa delle prove limitate sulla loro efficacia.

L'impianto di una batteria che consuma ossigeno nei topi malati di cancro ha causato la riduzione o la scomparsa dei loro tumori in due settimane se utilizzata insieme a una classe sperimentale di farmaci antitumorali .



Ora, **Fan Zhang** dell'Università Fudan di Shanghai, e i suoi colleghi hanno sviluppato una batteria impiantata che si ricarica automaticamente e che funziona grazie all'acqua salata iniettata attorno ad essa, facendo sì che la batteria produca elettricità a bassissimo voltaggio e consumi ossigeno .

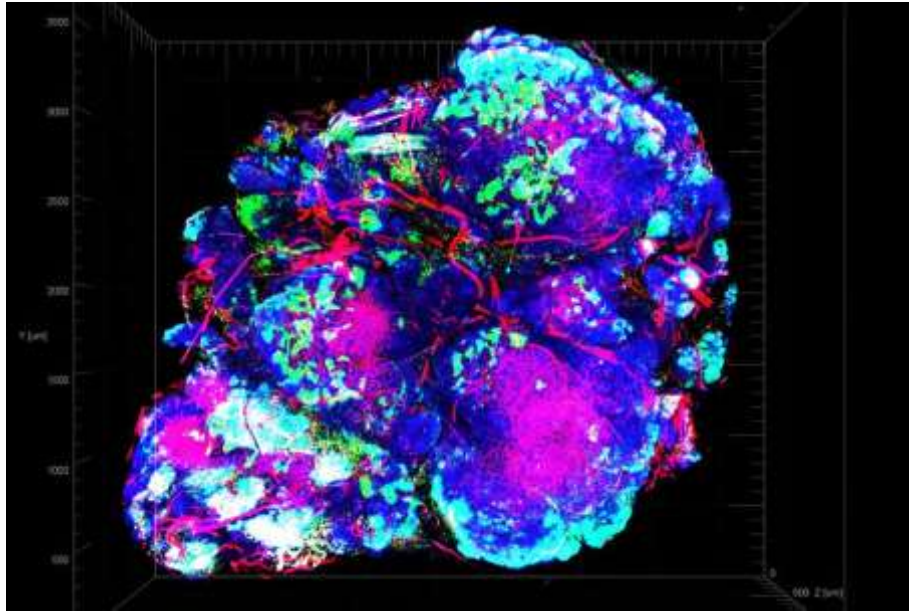
Creando un ambiente ipossico, la batteria dovrebbe ottimizzare l'azione degli HAP.

*"La batteria può coprire il tumore e consumare persistentemente l'ossigeno al suo interno per più di 14 giorni, un periodo molto più lungo rispetto agli agenti precedenti [che funzionavano] di solito per non più di due giorni", afferma Zhang.*

Zhang e il suo team hanno impiantato la batteria in alcune ascelle di 25 topi affetti da cancro al seno. Cinque hanno ricevuto la batteria funzionante e il trattamento HAP.

I topi rimanenti sono stati organizzati in gruppi in cui non hanno ricevuto alcun trattamento, solo farmaci HAP, una batteria impiantata che non funzionava o solo la batteria funzionante, che può funzionare fino a 500 ore nel tessuto del topo.

Quattordici giorni dopo, i tumori si erano ridotti in media del 90% nei cinque topi che avevano ricevuto la batteria funzionante e il trattamento HAP, e erano scomparsi completamente in quattro di questi topi. I tumori sono rimasti delle stesse dimensioni o sono cresciuti negli altri gruppi di topi.



**Imaging tomografico di un tumore al seno in un topo**

Anche se la batteria non ha causato problemi di sicurezza quando utilizzata nei topi, il livello di sicurezza è più alto per le persone, quindi sono necessarie ulteriori ricerche per garantire che sia compatibile con i tessuti umani prima di testarla sulle persone, dice Zhang.



**Randal Johnson** dell'*Università di Cambridge* afferma che indurre l'ipossia nei tumori può avere degli svantaggi, come una maggiore tendenza del cancro a diffondersi in altre parti del corpo. Anche se questo non si è verificato nei topi, i costi e i benefici dell'uso della batteria nelle persone dovrebbero essere valutati prima di qualsiasi trattamento umano

# Batterie impiantabili ad ossigeno

**Molti impianti medici funzionano con batterie che devono essere ricaricate, ma se potessi farlo semplicemente respirando?**

*Guardate l'idrogeno tacere nel mare  
guardate l'ossigeno al suo fianco dormire.*  
Fabrizio De André

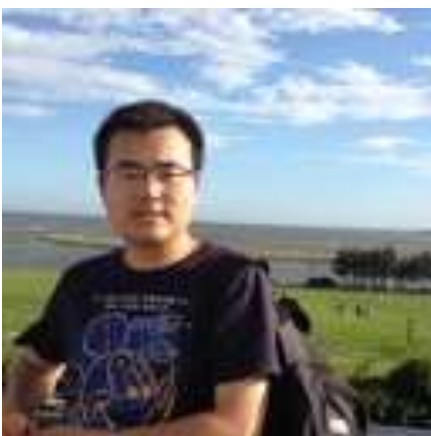
Le batterie progettate per funzionare con l'ossigeno proveniente dall'interno del corpo potrebbero durare mesi o anni prima di dover essere ricaricate o sostituite, e un giorno potrebbero alimentare qualsiasi cosa, dai pacemaker agli impianti cerebrali

Lo sviluppo di dispositivi elettrici impiantabili per la diagnosi e la terapia delle malattie è stato molto richiesto.



Quasi tutti i dispositivi impiantabili sono alimentati da batterie tradizionali, che hanno una capacità limitata e rappresentano un pericolo per la sicurezza dovuto alla perdita di elettroliti organici. In realtà molti componenti attivi, come  $O_2$  e glucosio, possono essere utilizzati come catodo/anodo e possono essere ottenuti in modo continuo attraverso il metabolismo.

Ciò significa che ci si può aspettare una batteria avanzata con una capacità nettamente migliorata. Tuttavia, la biocompatibilità dei componenti della batteria è di fondamentale importanza.



il team di **Xizheng Liu** dell'Università di Tecnologia di Tianjin hanno realizzato le loro batterie con una lega a base di sodio e una forma porosa di oro, sfruttando il fatto che il sodio reagisce con l'ossigeno per creare energia elettrica.

**Implantable and bio-compatible Na- $O_2$  battery**

Ciò significa che queste batterie possono essere impiantate nel corpo e sfruttare il flusso costante di ossigeno per produrre corrente. I prodotti di scarto risultanti, ioni sodio e ioni idrossido, vengono assorbiti dal corpo.



I ricercatori hanno testato le batterie posizionandole sotto la pelle dei ratti. Inizialmente, producevano tensioni instabili, ma il team si è presto reso conto che i vasi sanguigni dovevano ricrescere attorno alla batteria per portare l'ossigeno abbastanza vicino da consentire la reazione chimica.

Dopo due settimane di guarigione, i test hanno dimostrato che le batterie producevano una tensione stabile compresa tra 1,3 e 1,4 volt. I ratti non mostravano segni di infiammazione e i sottoprodotti venivano metabolizzati dall'organismo e apparentemente non causavano effetti negativi.

Questi prototipi di batterie non producono una corrente sufficientemente elevata per alimentare dispositivi medici, ma i ricercatori affermano che l'esperimento dimostra che è possibile sfruttare l'ossigeno nel corpo per produrre energia e ritengono che si possano apportare miglioramenti in termini di efficienza.

Anche se una versione aggiornata di tale batteria potrebbe alimentare gli impianti per lunghi periodi di tempo, alla fine l'elettrodo di sodio verrebbe esaurito dalla reazione chimica. *"Questa batteria non può durare per sempre", dice Liu, "In generale, la durata di [una] batteria dipende dalla massa totale di catodo e anodo nella batteria."*

I prossimi passi consistono nello sperimentare materiali e strutture più efficienti per fornire più tensione e anche nel condurre esperimenti sulla sicurezza del dispositivo contro la pelle umana e gli organi interni prima della sperimentazione completa sull'uomo.

### Considerazioni sulla tecnologia utilizzata

Le batterie Na-O<sub>2</sub> stanno attirando particolare attenzione a causa della loro elevata densità energetica teorica, del basso costo e del potenziale di utilizzo nell'elettronica portatile e nelle reti intelligenti.

Inoltre, il prodotto di scarica delle batterie Na-O<sub>2</sub>, compresi gli ioni Na<sup>+</sup> e OH<sup>-</sup>, può essere facilmente metabolizzato nei reni e nel fegato.

Pertanto, le batterie Na-O<sub>2</sub> possono soddisfare contemporaneamente i requisiti di fornitura continua di materie prime e di metabolismo del prodotto *in vivo*. Tuttavia, per far funzionare le batterie Na-O<sub>2</sub> direttamente negli organismi viventi, ci sono ancora diverse sfide da superare. Innanzitutto, il catodo deve essere progettato con una struttura aperta per assorbire O<sub>2</sub> dall'organismo, e i componenti della batteria devono essere biocompatibili per evitare il rigetto e le reazioni biologiche. In secondo luogo, gli anodi a base di Na devono essere ben protetti perché sono altamente reattivi e possono essere facilmente ridotti dall'acqua dei fluidi corporei.

Infine, il design della batteria deve essere flessibile per consentire un contatto intimo e stabile con i tessuti molli.

Il team di di Tianjin propone un nuovo design di batteria Na-O<sub>2</sub> per applicazioni *in vivo* che utilizza una lega stabile a base di Na come anodo e O<sub>2</sub> proveniente dai fluidi corporei come componente catodico. Incorporando la batteria soft-pack Na-O<sub>2</sub> in un pacchetto poroso di poli(L-lattide-co-caprolattone) (PLCL) per elettrofilatura, i dispositivi hanno mostrato un'eccellente biocompatibilità.

Nel lavoro sono state studiate sistematicamente le prestazioni di scarica sia *in vitro* che *in vivo*. Dopo la dimissione *in vivo*, sono stati raccolti abbiamo raccolto campioni di rene, fegato e sangue dai ratti per valutare la sicurezza dei metaboliti.

E' stata repertata la batteria Na-O<sub>2</sub> impiantata per studiare la risposta infiammatoria e la rigenerazione capillare attorno alla batteria. Rispetto ai lavori precedenti, il vantaggio più importante è che utilizziamo l'onnipresente ossigeno *in vivo* come materiale catodico attivo, che può fornire una fonte continua per la batteria. Inoltre, il sistema di batterie Na-O<sub>2</sub> mostra un elevato plateau di tensione di scarica e un'energia specifica teorica rispetto ad altre celle glucosio-O<sub>2</sub> riportate. **Questa batteria dimostra un potenziale promettente come fonte di energia per alimentare dispositivi elettronici microimpiantabili.**