

---

# Nanotecnologie per la medicina

**Giuseppe Maruccio, Elisabetta Primiceri, Maria Serena Chiriaco**

*Omnic Research Group, Dipartimento di Matematica e Fisica (Università del Salento) and CNR-Istituto di Nanotecnologia*

---

**L'** **impatto delle nanotecnologie è già notevole su numerosi settori. Grazie ad un approccio interdisciplinare, anche il settore biomedicale può beneficiare in particolare su due fronti: (1) diagnostico, grazie alla miniaturizzazione ed integrazione di componenti sensoristiche e microfluidiche in lab on chip; (2) terapeutico, grazie alla disponibilità di nanomateriali e nanovettori per abilitare nuovi approcci farmaceutici, drug delivery e riprogrammazione cellulare.**

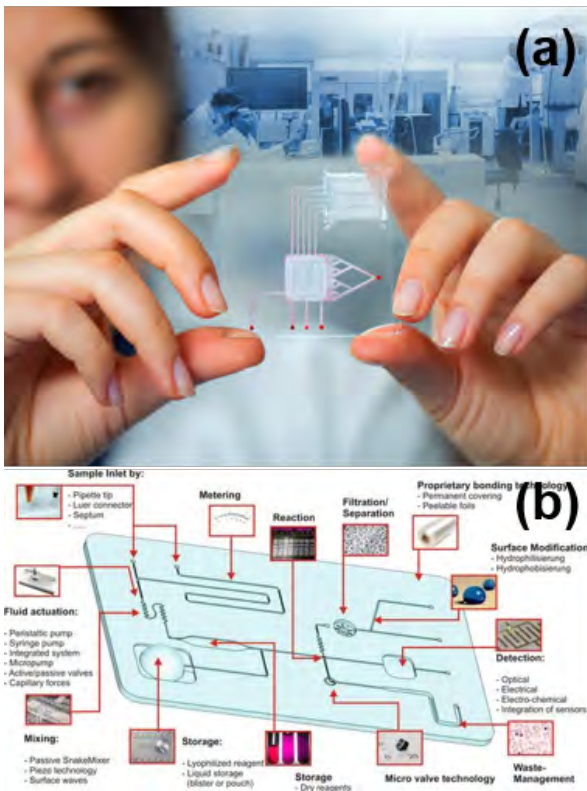
## Introduzione

La scienza moderna è tipicamente (talvolta eccessivamente) caratterizzata da un elevato grado di specializzazione disciplinare. Sotto tale aspetto, le nanoscienze e le nanotecnologie sono in controtendenza. Infatti sulla nanoscala, si incontrano ed interagiscono elementi ed aspetti fondamentali che caratterizzano fisica, chimica e biologia molecolare. Hanno dimensioni nanometriche i mattoni fondamentali della vita (DNA e proteine), è questa la scala molecolare, ma qui si evidenziano anche aspetti fondamentali della fisica quantistica. Di conseguenza, le nanoscienze assumono un aspetto interdisciplinare, in cui scienziati di diversa estrazione si trovano ad integrare, talvolta con la necessità di definire e condividere un linguaggio comune, per progettare

nuovi esperimenti e comprendere più in profondità il mondo che ci circonda e la natura. Inoltre, tali conoscenze possono essere proficuamente messe a frutto per conseguire avanzamenti in campo medico o sviluppare nuove tecnologie col contributo anche di medici e ingegneri. Le applicazioni delle nanotecnologie in ambito medico costituiscono forse l'esempio più concreto di interdisciplinarietà e sono l'oggetto di questo contributo. In particolare ci si focalizzerà su due direzioni distinte per diagnosi e terapia.

## Nanotecnologie per la diagnostica

Una diagnosi precoce ed accurata è un prerequisito essenziale per un adeguato trattamento. A tal fine, le attuali procedure prevedono il ricorso ad ospedali e laboratori specializzati in cui i pazienti vengono sottoposti ad avanzati metodi di indagine (es. radiografie e TAC, risonanza magnetica, o tomografia a emissione di positroni (PET)) o vengono loro prelevati campioni (quali sangue, urine o biopsie) su cui eseguire indagini cliniche. In entrambi i casi, si impiegano strumentazioni avanzate e personale altamente specializzato, che comportano un aumento dei costi. I recenti progressi nel settore delle nano(micro)-tecnologie, la miniaturizzazione dei sensori e la loro implementazione in microarray, inclusa la possibilità di integrare componenti microfluidici

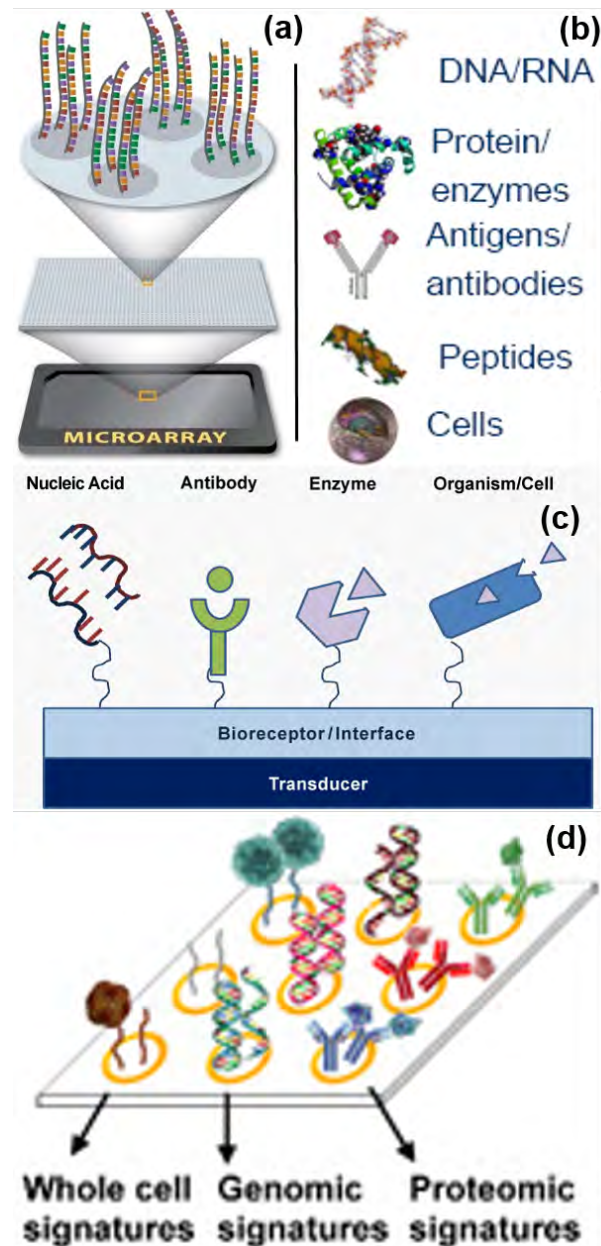


**Figura 1:** (a) Il concetto di lab on chip: un intero laboratorio analisi miniaturizzato su un chip di pochi centimetri quadrati con (b) componenti e moduli per iniezione, gestione e pretrattamento del campione e un array di sensori per la rilevazione degli analiti o il monitoraggio dei processi di interesse. Adattata da [5].

per il trattamento su chip dei campioni [1, 2] ha consentito notevoli progressi con lo sviluppo di piattaforme  $\mu$ TAS (micro-total-analysis-systems) e lab on chip in cui le procedure di analisi possono essere automatizzate in modo da avere una rapida risposta dopo l'inserimento del campione biologico eseguendo tutti i passi necessari in tali laboratori di analisi miniaturizzati al livello di pochi centimetri quadrati (Fig.1) [1].

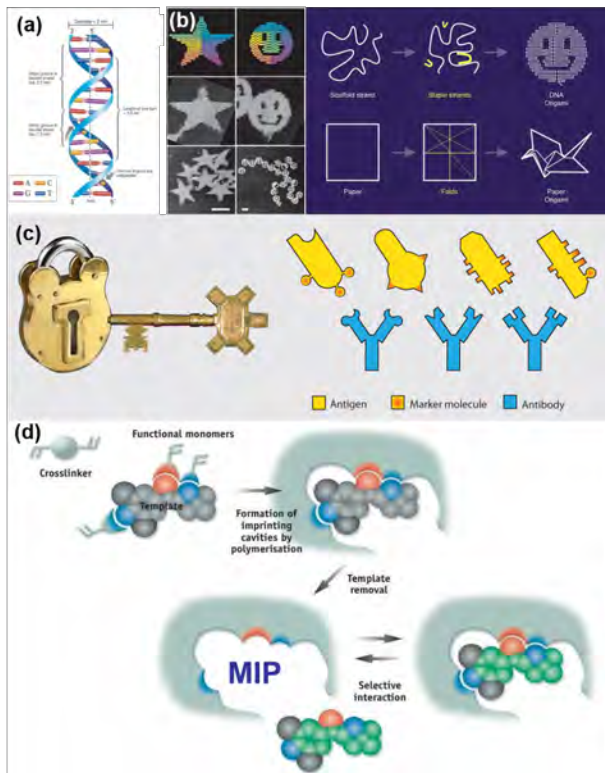
In un microarray (Fig.2) inoltre è possibile conseguire un elevato grado di parallelizzazione, cioè eseguire in parallelo un gran numero di analisi su più campioni da più pazienti oppure di marcatori/indicatori diversi per lo stesso paziente. Nel primo caso è quindi possibile velocizzare i tempi di risposta. Nel secondo, invece, l'elevata mole di dati ottenuta consente di ricavare un quadro chiaro, potremmo dire una vera e propria "impronta digitale", della patologia rendendo possibile una stratificazione del paziente, cioè individuare la sottoclasse cui appartiene per-

mettendo una terapia personalizzata, concetto su cui torneremo successivamente. Si prospetta così una rivoluzione in ambito diagnostico grazie specialmente ai progressi in due tecnologie abilitanti: nella sensoristica e nella microfluidica.



**Figura 2:** (a) Un microarray è una matrice che presenta un numero elevato di sensori che possono essere funzionalizzati con diversi tipi di sonde molecolari (acidi nucleici, proteine, enzimi, anticorpi ma anche cellule e tessuti) (b) immobilizzate su trasduttori (c) per la rilevazione di dati di natura genomica, proteomica o su processi cellulari come proliferazione, metabolismo, ecc. (d). Adattata da [6].

Un biosensore è un dispositivo per la rilevazione di un analita che combina un componente

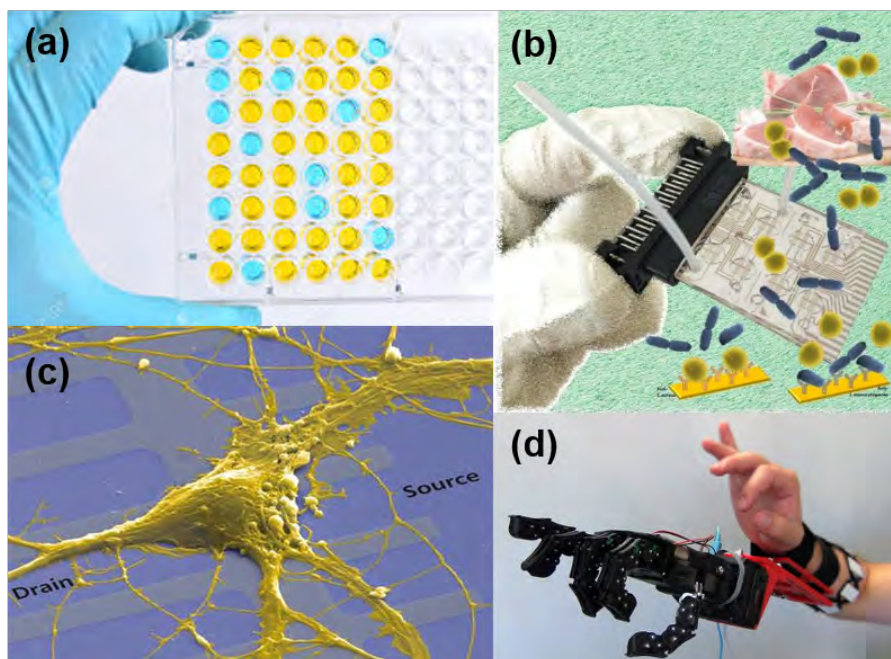


**Figura 3:** (a) Doppia elica di DNA con ibridazione tra basi di adenina-timina e citosina-guanina. (b) Tale processo naturale è stato recentemente sfruttato ed ingegnerizzato per la creazione di pattern controllati, chiamati DNA origami, per la loro analogia con l'arte di piegare la carta. (c) Riconoscimento tra anticorpi ed antigeni alla base della risposta immunitaria negli organismi viventi. Si tratta di un processo generalmente altamente specifico che può esser paragonato all'associazione univoca tra chiave e serratura. (d) Schema di un polimero a stampo molecolare (MIP) formato in seguito a polimerizzazione in presenza di un analita (template) da riconoscere in modo da creare nel film polimerico cavità con dimensione e gruppi funzionali opportunamente posti per rilevare l'analita di interesse. Adattata da [8, 9, 10].

biologico con un trasduttore fisico-chimico [3]. I biosensori possono esser classificati in vari modi a seconda della tipologia di questi due componenti oppure del luogo di utilizzo (*in vitro*, *in vivo*, *point of care*) [1]. Oltre alle usuali caratteristiche che si richiedono ad un qualunque sensore (quali accuratezza, precisione, sensibilità, riproducibilità e tempi di risposta veloci), nel caso di un biosensore si vuole anche un'elevata specificità, intesa come la capacità di rilevare solo l'analita di interesse senza interferenze causate dalla presenza di

altri elementi quali altre molecole o cellule nella matrice del campione da analizzare. Determinante nel definire la specificità, è il componente biologico (anche detto elemento di riconoscimento o sonda molecolare) in quanto tramite della trasduzione del segnale dal mondo bio-molecolare a quello chimico-fisico al fine di indurre una variazione misurabile nella risposta del trasduttore. I componenti biologici impiegati possono essere acidi nucleici come singole eliche di DNA o aptameri (acidi nucleici capaci di legarsi ad una specifica molecola o ad una proteina), antigeni o anticorpi, peptidi, enzimi, cellule o addirittura tessuti [1].

Nel processo di riconoscimento, sono importanti le capacità di auto-organizzazione. Ad esempio, una catena di DNA è capace di riconoscere in modo specifico una catena complementare (in termini di coppie adenina-timina, citosina-guanina) e non legarsi ad altre che presentano variazioni di sequenza/basi rispetto ad essa (Fig.3a). Questo processo naturale, che è alla base della genetica, è stato sfruttato recentemente per lo sviluppo di metodi di litografia molecolare [7] o la creazione dei cosiddetti DNA origami [8], basati sull'ingegnerizzazione di apposite catene di acidi nucleici per indurre un loro piegamento controllato (come si fa con un foglio di carta negli origami) così da formare apposite strutture nanometriche (Fig.3b). In modo analogo, gli anticorpi sono capaci di riconoscere e legarsi in modo specifico a determinati antigeni con un meccanismo univoco che è alla base della risposta immunitaria negli organismi viventi e si può paragonare ad un sistema chiave-serratura (Fig.3c). Più recentemente, sono stati sviluppati anche dei polimeri a stampo molecolare [11, 10] in grado di eseguire una funzione simile ma senza avere le limitazioni degli anticorpi in termini di costi e stabilità (Fig.3d). Questo è possibile eseguendo il processo di polimerizzazione in presenza dell'analita perché in tal modo i gruppi funzionali presenti nei monomeri si distribuiscono in modo tale da legarsi per affinità chimica ai gruppi presenti nell'analita, che viene inglobato in una matrice da cui può essere rimosso per risciacquo lasciando così la sua impronta disponibile per interagire specificamente in caso di riesposizione ad esso.



**Figura 4:** (in alto) due diversi approcci di trasduzione: (a) uno colorimetrico basato sul cambiamento di colore indotto in caso di presenza dell'analita ricercato e (b) uno di tipo elettrico, utilizzato nei laboratori del nostro gruppo e basato su variazioni dell'impedenza in seguito al riconoscimento/immobilizzazione dell'analita sugli elettrodi funzionalizzati, ad esempio, con un anticorpo. (c) interfaccia tra un neurone e degli elettrodi e (d) applicazione di lettura e riconoscimento di segnali nervosi per controllare bracci robotici e protesi. Adattata da [12, 13, 14, 15].

Per la trasduzione del segnale, sono possibili diversi approcci basati su sensori che rilevano cambiamenti di massa/meccanici, elettrici/elettrochimici, ottici (fluorescenza, assorbimento, risonanza plasmonica di superficie) ed altri ancora [1]. A seconda dell'applicazione e delle caratteristiche richieste, le diverse strategie possono avere propri vantaggi e limiti. Gli approcci colorimetrici, ad esempio, basati su cambiamenti di colore, possono essere facilmente leggibili ad occhio nudo, dando così una risposta rapida (positiva/negativa), ma che può essere difficilmente quantificabile. Spesso si usano invece tecniche basate su fluorescenza ed appositi marcatori fluorescenti che però contribuiscono all'aumento dei costi. Tecniche prive di marcatori (*label free*) possono così essere preferibili quando in grado di fornire sensibilità sufficienti. Altre volte, marcatori possono essere utili anche per altri fini (oltre alla lettura), come, ad esempio, l'impiego di particelle magnetiche per la concentrazione/separazione dell'analita dal campione di partenza mediante l'applicazione di un campo magnetico [16]. Sebbene la proprietà fisica misurata possa variare, in ultima analisi, si giunge però sempre a convertirla in un segnale elettrico facilmente interfacciabile e processabile. Motivo per cui tecniche di trasduzione elettriche o elettrochimiche, come quella basata su variazioni di impedenza, che usiamo spesso nel nostro gruppo, possono essere convenienti (Fig.4)

[4, 17, 18, 19].

In tale ambito, è rilevante menzionare anche gli sforzi effettuati per connettere neuroni ed in generale il mondo cellulare, basato su trasferimento di segnali mediante canali ionici, con quello dell'elettronica basato sul passaggio di correnti elettriche costituite da elettroni o al più lacune nel caso di utilizzo di semiconduttori drogati p. Tale interfaccia neuroelettronica può consentire, ad esempio, di intervenire in caso di lesioni, leggendo i segnali nervosi, interpretandoli ed impiegandoli, ad esempio, per il controllo di protesi, con notevoli benefici per i pazienti (Fig.4) [15].

Lo sviluppo recente e l'integrazione di moduli microfluidici può consentire poi l'automazione dei processi diagnostici mediante il pretrattamento del campione biologico così da ottenere una separazione e selezione della componente da analizzare prima di consegnarla al modulo sensoristico [2]. La scala ridotta dei chip ha notevoli conseguenze a tal riguardo. Innanzitutto va sottolineato come il regime di flusso diventi laminare (Fig.5) in quanto il numero di Reynolds (parametro fisico che lo distingue dal regime turbolento) con la miniaturizzazione tende a diminuire [1]. Tale fenomeno consente un maggior controllo dei campioni iniettati e, ad esempio, l'implementazione di tecniche di separazione basate su processi diffusivi spontanei o processi indotti da forze di tipo elettrico (elettroforesi e

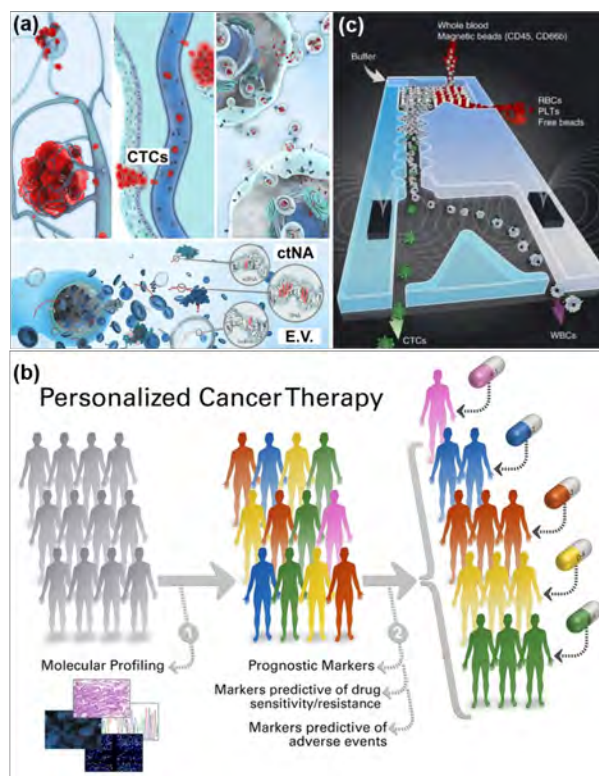
dielettroforesi), magnetico o acustico per citare alcune possibilità [1].



**Figura 5:** Regime laminare in un dispositivo microfluidico. I flussi colorati provenienti dai diversi canali non si intersecano ed i loro percorsi sono predicibili. Adattata da [21].

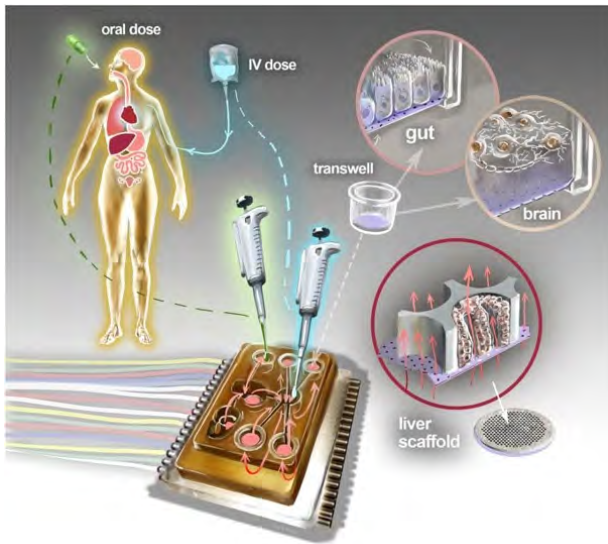
In questo modo, si possono, ad esempio, isolare cellule rare (quali le cellule tumorali circolanti) da un campione biologico, ma anche altri marcatori circolanti (come DNA o esosomi), per consentire l'implementazione di una cosiddetta biopsia liquida che presenta notevoli vantaggi [20]. Difatti, oggi si impiegano biopsie tradizionali per determinare meglio la patologia e la terapia da prescrivere, tuttavia questa tecnica è invasiva per il paziente, che, come nel caso dei tumori, può esser fortemente debilitato, per cui per motivi etici e non solo, non è un approccio ripetibile più volte nel tempo. Restando all'esempio del cancro, il tumore può però evolversi, cambiare e rendere non più efficace la terapia prescelta. Sarebbe quindi importante per il medico avere a disposizione un metodo diagnostico che consenta di seguire costantemente tale processo per modificare l'intervento quando necessario. La disponibilità di tecnologie per la biopsia liquida, basata sul rilevamento di marcatori circolanti rilasciati, ad esempio, dal tumore nel flusso sanguigno, può quindi abilitare tale approccio paziente-centrico, consentendo la stratificazione dei pazienti in sottoclassi (Fig.6) e un approccio di medicina di precisione in cui è il paziente e non la patologia ad essere oggetto della cura. Naturalmente questo approccio può esser esteso ad altre patologie, come quelle neurodegenerative. Inoltre la recente tecnologia della microfluidica in gocce (*droplet microfluidics*) [22] consente di migliorare la sensibilità di tecniche tradizionali

quali la PCR (*polymerase chain reaction*), passando alla PCR digitale [23] o l'isolamento di cellule rare (es. tumorali) in gocce e piccoli scompartimenti su cui testare, ad esempio, strategie di terapia personalizzata.



**Figura 6:** (a) Marcatori circolanti sono rilasciati nel flusso sanguigno in varie forme (cellule, acidi nucleici o esosomi/vescicole). (b) La loro rilevazione può consentire di implementare approcci di biopsia liquida utili per la stratificazione dei pazienti, il monitoraggio continuo della loro risposta e una terapia personalizzata [25], ma trattandosi di elementi rari (in piccole concentrazioni) necessitano di (c) dispositivi di separazione come quello illustrato in alto a destra che impiega prima uno spostamento laterale deterministico indotto dal flusso attraverso ostacoli e successivamente l'applicazione di un campo magnetico.

Una recente evoluzione dei lab on chip è poi costituita dai cosiddetti *organ-on-chip* (Fig.7) [24], capaci di mimare microambienti biologici sul chip in modo da aver un sistema controllato su cui studiare i meccanismi molecolari/cellulari e le loro disfunzioni coinvolte nell'esplicarsi della malattia, oltre che effettuare un vero e proprio drug screening per la scelta della più appropriata e personalizzata terapia per lo specifico paziente piuttosto che statisticamente per la patologia.

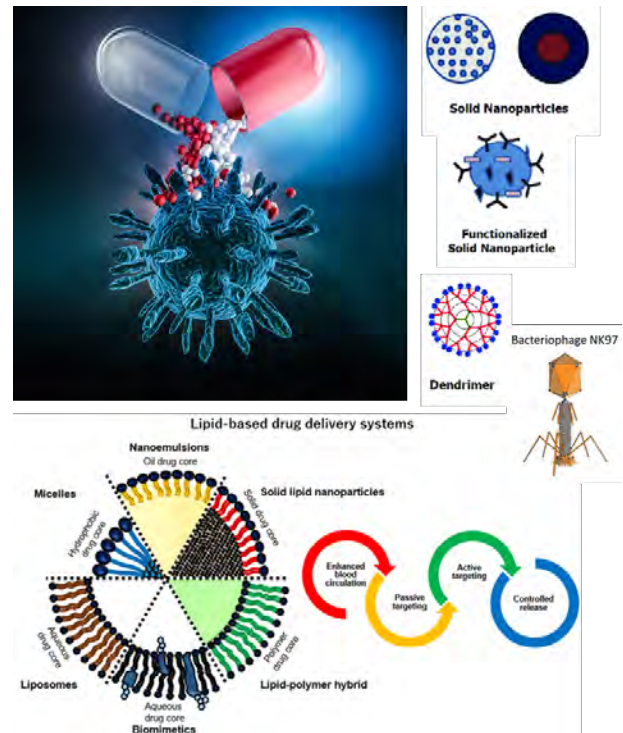


**Figura 7:** Concetto di organ-on-chip: i microambienti caratteristici di vari organi possono essere riprodotti in termini di strati cellulari coinvolti e relativi meccanismi molecolari per simulare la risposta a trattamenti farmacologici e le loro reciproche interazioni. Riprodotta da [26].

Questi avanzamenti nella microfluidica aprono la strada ad un miglior impiego dei limitati budget sanitari ma anche ad opportunità di cura distribuite (*point of care*) di particolare rilevanza sia nei paesi sviluppati che in quelli del terzo mondo, dove mancano (o sono di difficile accesso) le strutture sanitarie. Inoltre, le esigenze di monitoraggio continuo di persone anziane come anche di controllo di parametri fisici e comportamentali di giovani ed adulti (in relazione, ad esempio, a sedentarietà o attività sportive) ha dato impulso al settore dei sensori e dispositivi indossabili (*wearable technologies*), eventualmente interfacciati con uno smartphone per la registrazione e l'analisi dei principali parametri vitali.

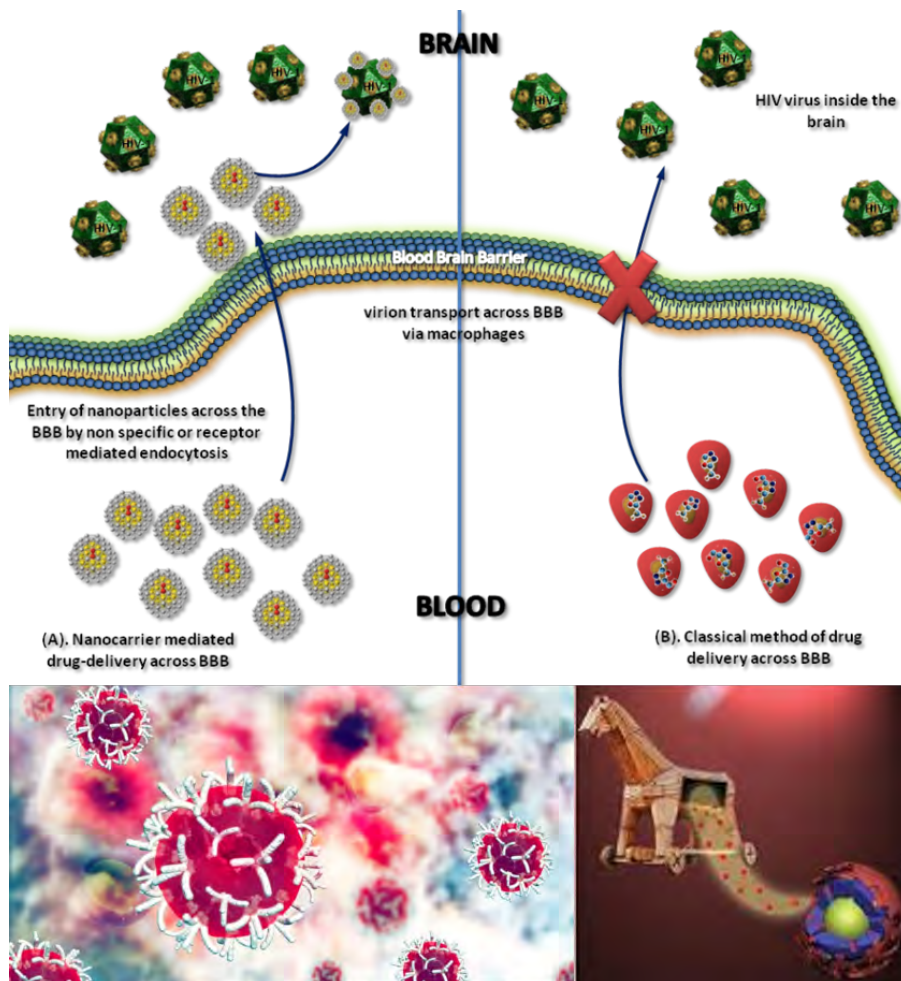
## Nanotecnologie per la terapia

Oltre al settore diagnostico, le nanotecnologie stanno avendo un impatto notevole anche per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici. In particolare nuove metodologie per un rilascio intelligente del farmaco (*intelligent drug delivery*) mediante nanovettori (*nanocarriers*) presentano diversi vantaggi [27]. Il concetto di fondo è incapsulare il principio farmacologico in nanostrutture che possono essere di diversa natura ma sono



**Figura 8:** Nanovettori per immagazzinamento e rilascio controllato di farmaci. Diverse tipologie di nanostrutture possono essere impiegate, come nanoparticelle di vari materiali, molecole dendriche o sistemi a base lipidica quali micelle, liposomi o nanoemulsioni. Adattata da [29, 30, 31].

accomunate da dimensioni nanometriche (Fig.8) [1]. A tal fine sono state impiegate, ad esempio, nanoparticelle di diversi materiali (metalli e materiali magnetici ma anche polimeri), sistemi a base lipidica (come liposomi, nanoemulsioni, micelle) o molecole ramificate come i dendrimeri. A dispetto degli approcci tradizionali, le ridotte dimensioni consentono ai nanocarriers di oltrepassare facilmente le barriere biologiche (come quella fra cervello e sangue, Fig.9a) entrando nella zona di interesse, dove si vuole rilasciare il farmaco. I nanovettori possono inoltre essere funzionalizzati con anticorpi per renderli in grado di riconoscere uno specifico obiettivo (Fig.9b), cui legarsi e dove rilasciare il proprio carico in seguito ad endocitosi, eventualmente attivati da processi stimolo-responsivi come un diverso pH all'interno di una cellula tumorale. In pratica, i nanovettori agiscono come dei cavalli di Troia miniaturizzati per portare il carico voluto di farmaco all'interno della cellula, oltre le mura delle barriere naturali presenti (inclusa per ultima la membrana cellulare). I vantaggi possono

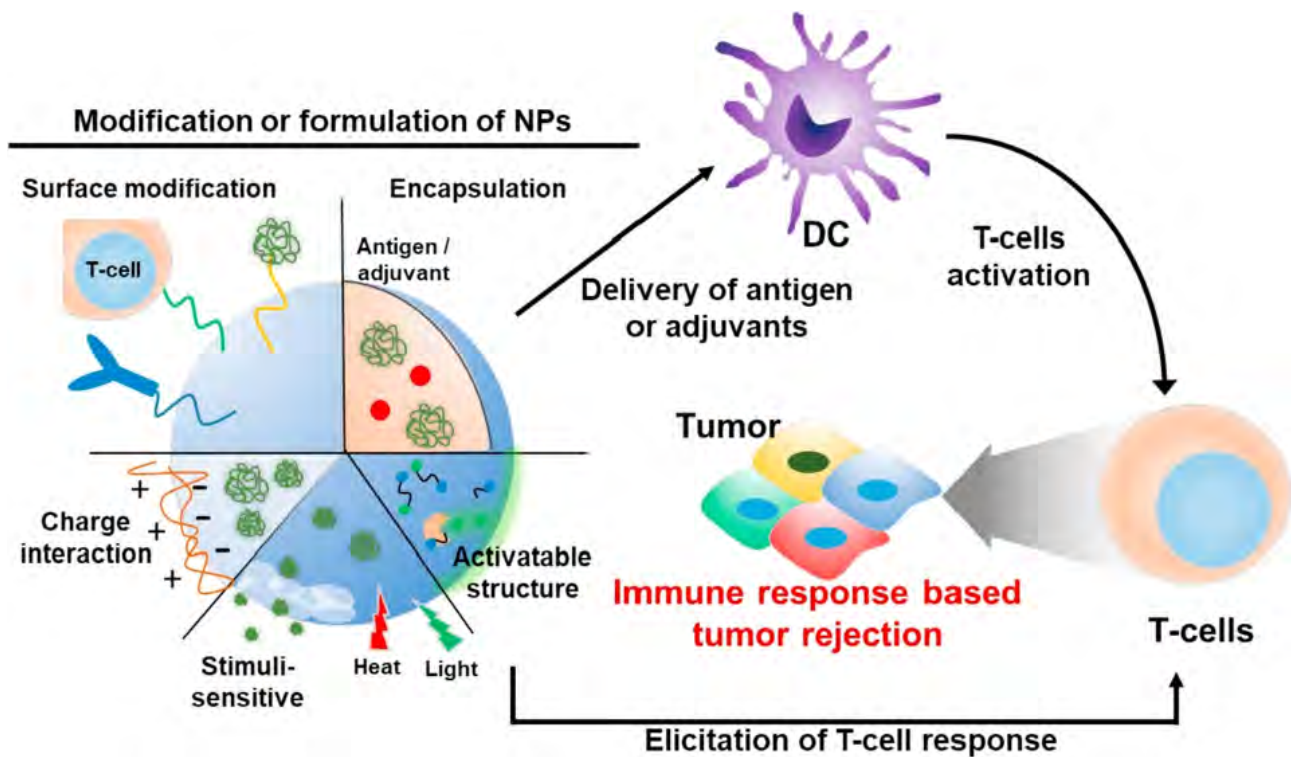


**Figura 9:** Le dimensioni piccole dei nanovettori permettono di oltrepassare facilmente le barriere biologiche come quella tra cervello e sangue. Inoltre i nanovettori possono essere funzionalizzati per riconoscere e legarsi a determinati tipi cellulari ed in seguito ad un processo di endocitosi penetrare nella cellula e rilasciare il farmaco (eventualmente dissolvendosi in seguito alla presenza di un diverso pH), come un cavallo di Troia miniaturizzato. [32] [33]

esser notevoli, in quanto un tale meccanismo riduce la dispersione del farmaco in altri compartimenti/tessuti sani diminuendo così gli effetti collaterali. Tra l'altro, si può già somministrare in partenza una minore concentrazione se si riesce a rilasciarla tutta sull'area interessata dalla patologia. Si pensi in particolare ai benefici che possono averne pazienti oncologici soggetti ad un trattamento chemioterapico. Il contributo delle nanotecnologie non si limita tuttavia al *drug delivery*. Ad esempio, nanoparticelle magnetiche, iniettate nel flusso sanguigno, possono essere funzionalizzate per riconoscere e localizzarsi su cellule tumorali. Successivamente, applicando un campo magnetico oscillante è possibile riorientare e far oscillare queste particelle inducendo un aumento di temperatura (condizione di ipertermia) che permetta un più efficace trattamento farmacologico [16]. Inoltre le stesse particelle sono state impiegate come mezzi di contrasto per ottenere immagini di risonanza magnetica dei tessuti malati.

Vettori basati su nanoparticelle sono sotto i

riflettori anche per un'altra entusiasmante funzionalità, quella di veicolare dei fattori in grado di educare il sistema immunitario a riconoscere le cellule cancerose come estranee ed aggredirle. Questo è ciò a cui aspira chi, in oncologia, si occupa di immunoterapia. Il cancro infatti, innesca una serie di mutazioni che possiamo paragonare a quelle evolutive che accompagnano l'adattamento delle specie a sopravvivere negli ambienti ostili. Quindi, se da una parte le cellule cancerose divergono da quelle sane (per le loro caratteristiche superficiali e antigeniche e per l'espressione di proteine diverse da quelle normalmente presenti), suscitando la risposta immunitaria e attivando le difese dell'organismo (condizione che per fortuna copre la maggioranza di tali eventi), dall'altra la loro continua modificazione può portare purtroppo il sistema immunitario a non più riconoscerle ed attaccarle, con il conseguente sviluppo della malattia. L'immunoterapia, ai cui inventori è stato assegnato il premio Nobel 2018 per la Medicina, cerca di affrontare tale problema mediante diversi approcci che mirano a



**Figura 10:** Applicazione delle nanotecnologie all'immunoterapia, ed in particolare di nanovettori per attivare il sistema immunitario contro le cellule tumorali. [34]

stimolare la risposta endogena. Questi includono, ad esempio, la somministrazione di anticorpi monoclonali prodotti mediante tecniche biotecnologiche e diretti contro specifici marcatori di superficie delle cellule tumorali: l'interazione innesca una serie di effetti deleteri nella cellula target. Alternativamente, possono essere utilizzati farmaci modulatori della risposta immunitaria, come interferone e interleuchine che, normalmente già presenti tra i mediatori chimici, vengono somministrati per amplificare la risposta endogena [35]. Un'altra possibilità riguarda la terapia genica, che mira a veicolare interi geni o porzioni, in grado di modificare le cellule del sistema immunitario per renderle maggiormente attive e responsive. Proprio in questo ultimo ambito, alcuni protocolli già resi disponibili prevedono la modifica genetica delle cellule T (un tipo di linfocita, cellula del sistema immunitario). Tale metodologia si applica prelevando linfociti del paziente, modificandoli e reinserendoli nel paziente, dove espletano la loro azione amplificata, sotto forma di cellule chimeriche, denominate CART (*Chimeric Antigen Receptor - T cells*). Una sfida rilevante riguarda il miglioramento dell'efficienza di trasformazione di tali cellule. I

protocolli più tradizionali di trasformazione cellulare prevedono l'inserimento della porzione genica da trasportare in vettori virali o retrovirali così da sfruttarli per introdurre porzioni codificanti nel genoma dei linfociti. Tecnologie innovative recenti sfruttano invece vettori basati su nanosistemi, come nanoparticelle funzionalizzate (tipicamente oro), dendrimeri e nanoparticelle polimeriche, caricate con il materiale genetico di interesse (DNA o RNA) (Fig.10).

## Conclusioni

Grazie alla possibilità di manipolare la materia su scala nanometrica e miniaturizzare dispositivi e sensori, le nanoscienze e le nanotecnologie sono in grado di contribuire significativamente all'avanzamento della conoscenza scientifica su diverse aree disciplinari ed a cavallo di esse. Inoltre numerose sono già le loro applicazioni tecnologiche giunte sul mercato. L'utilizzo delle nanotecnologie in campo medico apre nuove prospettive e frontiere ancora da esplorare, ma è già notevole l'impatto che si sta avendo sia nel settore diagnostico che terapeutico.





- [1] G. Maruccio *Physics of Nanostructures - Lecture notes* <http://www.omnics.it/home/teachingmethods/2008-2019>.
- [2] E. K. Sackmann, A. L. Fulton and D. J. Beebe: "The present and future role of microfluidics in biomedical research", *Nature*, **507** (2014) 181-189.
- [3] A. D. McNaught and A. Wilkinson: *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")*. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).
- [4] <http://www.omnics.it/home/>
- [5] <https://www.asme.org/topics-resources/content/labonachip-could-replace-diagnostic-lab>
- [6] <https://learn.genetics.utah.edu/Content/labs/microarray/>
- [7] K. Keren, R. S. Berman, E. Buchstab, U. Sivan and E. Braun: "DNA-templated carbon nanotube field-effect transistor", *Science*, **302** (2003) 1380-1382.
- [8] C. E. Castro, F. Kilchherr, D.-N. Kim, E. L. Shiao, T. Wauer, P. Wortmann, M. Bathe and H. Dietz: "A primer to scaffolded DNA origami", *Nature Methods*, **8** (2011) 221-229.
- [9] <https://www.wukong.com/question/6514881290708189443/>
- [10] <http://www.mipttechnologies.com/mips/>
- [11] G. Wulff: "Molecular Imprinting In Cross-Linked Materials With The Aid Of Molecular Templates - A Way Towards Artificial Antibodies", *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.*, **34** (1995) 1812-1832.
- [12] [https://www.123rf.com/photo\\_129452141\\_enzyme-linked-immunosorbent-assay-or-elisa-plate.html](https://www.123rf.com/photo_129452141_enzyme-linked-immunosorbent-assay-or-elisa-plate.html)
- [13] <http://www.omnics.it/home/loc-for-flow-immunoassays/>
- [14] <http://bme240.eng.uci.edu/students/07s/sliu>
- [15] [https://www.researchgate.net/figure/Pisa-IIT-SoftHand-2-controlled-though-MYO-armband\\_fig1\\_318659201](https://www.researchgate.net/figure/Pisa-IIT-SoftHand-2-controlled-though-MYO-armband_fig1_318659201)
- [16] Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones and J. Dobson: "Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine", *J. Phys. D-Appl. Phys.*, **36** (2003) R167-R181.
- [17] E. Primiceri, M. S. Chiriaco, F. Dioguardi, A. G. Monteduro, E. D'Amone, R. Rinaldi, G. Giannelli and G. Maruccio: "Automatic transwell assay by an EIS cell chip to monitor cell migration", *Lab on a Chip*, **11** (2011) 4081-4086.
- [18] M. S. Chiriaco, E. Primiceri, A. G. Monteduro, A. Bove, S. Leporatti, M. Capello, S. Ferri-Borgogno, R. Rinaldi, F. Novelli and G. Maruccio: "Towards pancreatic cancer diagnosis using EIS biochips", *Lab on a Chip*, **13** (2013) 730-734.
- [19] M. S. Chiriaco, A. Luvisi, E. Primiceri, E. Sabella, L. De Bellis and G. Maruccio: "Development of a lab-on-a-chip method for rapid assay of *Xylella fastidiosa* subsp. *pauca* strain CoDiRO", *Sci Rep*, **8** (2018) 7376.
- [20] L. A. Diaz and A. Bardelli: "Liquid Biopsies: Genotyping Circulating Tumor DNA", *Journal of Clinical Oncology*, **32** (2014) 579.
- [21] [https://openwetware.org/wiki/Laminar\\_Flow\\_-\\_Marco\\_Zaky\\_Elizabeth\\_Swanson\\_and\\_Jay\\_Mistri](https://openwetware.org/wiki/Laminar_Flow_-_Marco_Zaky_Elizabeth_Swanson_and_Jay_Mistri)
- [22] S. Y. Teh, R. Lin, L. H. Hung and A. P. Lee: "Droplet microfluidics", *Lab on a Chip*, **8** (2008) 198-220.
- [23] B. J. Hindson et al.: "High-Throughput Droplet Digital PCR System for Absolute Quantitation of DNA Copy Number", *Anal. Chem.*, **83** (2011) 8604-8610.
- [24] S. N. Bhatia and D. E. Ingber: "Microfluidic organs-on-chips", *Nat. Biotechnol.*, **32** (2014) 760-772.
- [25] <https://pct.mdanderson.org/>
- [26] <https://jp.certara.com/2019/09/03/integrating-organ-on-chips-in-silico-models-for-translational-pharmacology-applications/>
- [27] D. Peer, J. M. Karp, S. Hong, O. C. FaroKhazad, R. Margalit and R. Langer: "Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy", *Nature Nanotechnology*, **2** (2007) 751-760.
- [28] <https://phys.org/news/2016-01-wearable-sensors-reveal-perspiration.html>
- [29] <https://www.port.ac.uk/research/research-areas/areas-of-expertise/drug-delivery>
- [30] [https://www.researchgate.net/figure/Schematic-Illustrations-of-Nanoscale-Drug-Delivery-System-Platforms-Nanotherapeutics-or\\_fig1\\_315030118](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-Illustrations-of-Nanoscale-Drug-Delivery-System-Platforms-Nanotherapeutics-or_fig1_315030118)
- [31] <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/12/3859>
- [32] <https://bioxparc.org/drug-delivery-across-blood-brain-barrier/>
- [33] <https://www.x-mol.com/paper/962543>
- [34] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961218302096>
- [35] D. M. Pardoll: "The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy", *Nature Reviews Cancer*, **12** (2012) 252-264.



**Giuseppe Maruccio:** Fisico, Professore Associato presso l'Università del Salento ed associato al CNR-Istituto di Nanotecnologia di Lecce, dirige il gruppo di ricerca Omnics e si occupa di biosensori e lab on a chip, spintronica e nanomagnetismo, microscopia a scansione. GM è stato finanziato su vari bandi competitivi (UE, FIRB, PRIN, FISR e MAE), ed anche da aziende (IBM,

Ekuberg Pharma s.r.l., Sensichips). È autore di oltre 120 pubblicazioni e 4 brevetti (h-index 25, citazioni >1800).

**Elisabetta Primiceri:** Biotecnologa, Ricercatrice presso l'Istituto di Nanotecnologia del CNR a Lecce e membro del gruppo di ricerca Omnics. Nella sua attività di ricerca si occupa di biosensori e lab on a chip, in particolare per applicazioni alla biologia cellulare. È autrice di oltre 30 pubblicazioni e 2 brevetti (h-index 12). È titolare del corso di Nanobiotecnologie e Biosensori presso l'Università di Bari Aldo Moro

**Maria Serena Chiriaco:** Biologa, Ricercatrice presso l'Istituto di Nanotecnologia del CNR a Lecce e membro del gruppo di ricerca Omnics. Nella sua attività di ricerca si occupa di biosensori, lab on a chip, microfabbricazione. È responsabile del progetto SMILE-ATTRACT-EU ed è stata finanziata sul bando PRIN2017. È autrice di oltre 20 pubblicazioni e un brevetto (h-index 11)