

Confronto degli effetti tossici e della biodistribuzione di nanoparticelle d'argento di 10 nm in seguito a somministrazione endovenosa ed orale

M. De Maglie^{1,2}, S. Bianchessi², C. Cella³, S. Argenti³, S. Paltrinieri¹, E. Scanziani^{1,2}, C. Recordati²

¹Dipartimento di Scienze Veterinarie e Sanità Pubblica (DIVET), Università degli Studi di Milano

²Mouse & Animal Pathology Laboratory, Fondazione Filarete, Milano

³Piattaforma di Biomateriali avanzati, Fondazione Filarete, Milano

I nanomateriali vengono attualmente impiegati in numerose applicazioni e tra di essi le nanoparticelle d'argento (AgNPs) risultano quelle maggiormente utilizzate grazie alle loro proprietà antibatteriche. I campi di applicazione in cui vengono utilizzate le AgNPs includono i dispositivi medici (cerotti medicati, antisettici, disinfettanti, strumenti chirurgici), e numerosi prodotti di consumo (cosmetici, deodoranti, contenitori per cibi, ecc). Questo ampio utilizzo di AgNPs pone crescenti interrogativi sulla loro potenziale tossicità, ma i risultati degli studi condotti sino ad ora risultano discrepanti per cui al momento non è possibile trarre definitive conclusioni. Studi precedenti condotti dal nostro gruppo hanno messo in evidenza una marcata tossicità epatobiliare delle AgNPs di 10 nm dopo 24 ore dalla loro somministrazione per via endovenosa in topi maschi CD1. Con l'intento di valutare gli effetti tossici di queste nanoparticelle in un modello di somministrazione orale ripetuta, lo scopo di questo lavoro è la valutazione preliminare della tossicità e della biodistribuzione di AgNPs di 10 nm in seguito a somministrazione IV e orale, per confrontare i risultati e selezionare il rivestimento delle nanoparticelle da utilizzare per future prove.

Per gli esperimenti sono state utilizzate nanoparticelle di 10 nm, con 2 differenti rivestimenti (citrato, CT e polyvinylpyrrolidone, PVP), disponibili in commercio (NanoComposix, San Diego, USA). Prima della somministrazione è stato condotto un controllo di qualità interno per confermare la loro dimensione ed escludere la presenza di eventuali aggregazioni. Topi maschi CD1(ICR) sono stati trattati con 5 mg/kg in una singola somministrazione IV o PO, oppure per 5 giorni PO. 24 ore dopo la fine della somministrazione sono stati prelevati il sangue per la valutazione dei parametri ematochimici e gli organi principali per la valutazione istopatologica e la quantificazione dell'argento presente nei tessuti tramite inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS).

A seguito di somministrazione IV, la tossicità e la biodistribuzione delle AgNPs di 10 nm è risultata essere indipendente dal rivestimento. Negli animali trattati sono stati osservati l'aumento dei valori di GLDH e ALT, marcata necrosi epatocellulare ed emorragie della cistifellea, indicativi di una grave tossicità epatobiliare acuta. Per ciò che concerne la biodistribuzione, gli organi in cui le concentrazioni di argento sono risultati maggiori sono la milza, il fegato e il polmone. L'ausilio di una colorazione istochimica, l'autometallografia, ha permesso di visualizzare la presenza di argento nei tessuti analizzati e di osservare che le AgNPs si localizzano prevalentemente nel citoplasma delle cellule del sistema reticoloendoteliale. Diversamente da quanto osservato negli animali trattati IV, non sono stati osservati effetti avversi in seguito alla somministrazione orale singola o ripetuta di AgNPs. La biodistribuzione dell'argento è risultata dipendente dal rivestimento, infatti dopo 5 giorni di somministrazione orale la concentrazione di argento negli organi analizzati (milza e fegato) risulta maggiore negli animali trattati con le nanoparticelle rivestite di citrato. Infine a parità di dosi IV e PO somministrate, la concentrazione di argento nei tessuti analizzati è circa 10 volte inferiore dopo somministrazione PO.