
Le nuove frontiere del volo spaziale: Nanotecnologie e Biomedicina

Giada Graziana Genchi

Istituto Italiano di Tecnologia, Pontedera

Gianni Ciofani

Istituto Italiano di Tecnologia, Pontedera

Il rinnovato interesse per l'esplorazione dello spazio ha evidenziato la necessità di una comprensione profonda dei rischi per l'equipaggio e delle opportunità commerciali insite nel volo, sia in bassa orbita terrestre che nello spazio profondo. L'esplorazione spaziale rappresenta una sfida complessa per gli organismi di origine terrestre, comportando per essi notevoli *stress* di natura fisica (transizioni gravitazionali, permanenza in microgravità ed assorbimento di radiazioni cosmiche), ma anche chimica, microbiologica e psicologica. Fortemente ostile alla vita, l'ambiente spaziale rappresenta inoltre un prezioso banco di prova di strumenti innovativi per il contrasto di numerosi fenomeni degenerativi associati all'invecchiamento, nonché all'insorgenza di malattie a Terra. Fra questi strumenti, quelli nanotecnologici iniziano a mostrare evidenze promettenti di un valido supporto alla vita nello spazio.

Il volo spaziale

Inizialmente sostenuta da ragioni di carattere geopolitico, l'esplorazione spaziale ha ormai assunto da diversi decenni la veste di strumento di espansione della conoscenza umana nello spirito della cooperazione internazionale e a beneficio dell'umanità, producendo numerose tecnologie con larga applicazione terrestre [1]. Con il riaccendersi dell'interesse all'esplorazione umana dello spazio profondo, alla colonizzazione di corpi celesti prossimi alla Terra e al turismo spaziale in bassa orbita terrestre (*low Earth orbit*, LEO) promosso da enti privati, è diventata di fondamentale importanza la comprensione profonda delle alterazioni biologiche che potrebbero interessare gli astronauti o i viaggiatori spaziali non professionisti. Altrettanto importante è l'elaborazione delle strategie che prevenivano tali alterazioni in particolar modo sul lungo termine, sia durante il volo, che potrebbe durare anni, che al rientro a Terra. Ma quali sono gli agenti nocivi per la vita umana nello spazio? Essi sono di natura prevalentemente fisica e chimica: i principali

rischi per la salute umana originano infatti dalla microgravità e dalle radiazioni cosmiche, ma anche dalle polveri fini a varia composizione come il regolith lunare e dalle popolazioni microbiche a bordo dei veicoli spaziali. Rischi secondari ma non trascurabili scaturiscono inoltre a livello biologico e psicologico (fra loro strettamente connessi) dal confinamento in ambienti angusti, dall'isolamento e dalla distanza dalla Terra.

Il volo spaziale comporta *in primis* per gli organismi terrestri l'esposizione a transizioni gravitazionali, di cui l'ipergravità (3-6g) rappresenta una fonte primaria benché temporanea di *stress*. Successivamente, esso si caratterizza per una permanenza in condizioni di riduzione del carico gravitazionale, come succede agli astronauti in orbita o potrebbe loro succedere per via dell'esposizione ad una gravità notevolmente inferiore a quella terrestre (ad esempio quella lunare, circa un 1/6 di quella terrestre, o marziana, circa un 1/3 di quella terrestre) [2].

La variazione della forza di gravità tuttavia si accompagna anche ad un'altra formidabile fonte di *stress* fisico per gli organismi viventi nello spazio: la radiazione cosmica [3]. Allontanandosi dalla magnetosfera terrestre, gli astronauti sono infatti esposti a ioni pesanti contenuti in raggi cosmici galattici e a particelle secondarie generate dall'impatto degli ioni pesanti con le strutture e gli schermi a bordo dei veicoli spaziali (che danno quindi luogo a spallazione), nonché a protoni ad alta energia prodotti da eventi solari. Di questa radiazione, la componente protonica risulta essere quella maggioritaria (85%) nell'ambiente intraveicolare spaziale, seguita dalle particelle alfa (14%) ed infine dagli ioni pesanti ed i loro prodotti di frammentazione. La complessità degli agenti fisici di *stress* attivi sul personale nello spazio ha impedito ad oggi una completa comprensione dei fenomeni biologici adattativi innescati dal volo spaziale ed ha inaugurato un ampio settore di ricerca volto alla riproduzione a Terra delle condizioni di microgravità e radiazioni cosmiche. Questa attività di ricerca mira a:

- 1) colmare l'ampia lacuna circa gli effetti di una esposizione prolungata nel tempo alla microgravità ed alla radiazione cosmica per gli organismi che si sono evoluti a Terra,
- 2) fornire elementi utili al volo interplanetario ed al futuro allestimento di una base lunare o

marziana.

Alterazioni indotte dallo spazio

Cosa comportano microgravità e radiazioni a livello biologico? Fra i principali effetti del volo spaziale a livello molecolare ed intracellulare, vi è, insorgenza di *stress* ossidativo, danni al DNA e disregolazione mitocondriale [4, 5]. A livello superiore a quello cellulare, il volo induce effetti deleteri a carico del sistema cardiocircolatorio, immunitario, muscolare e nervoso, determinando tra l'altro un aumento del rischio di insorgenza di tumori [6, 7].

Gli astronauti sono infatti solo parzialmente protetti contro la radiazione cosmica dal campo magnetico terrestre e sono quindi esposti a circa 100-200 mSv/anno, assorbiti in basse dosi dell'ordine dei μS /giorno. Gli effetti delle radiazioni sono strettamente legati al trasferimento di energia dalle particelle al corpo che esse attraversano, con dipendenza dalla carica, dalla massa e dall'energia cinetica delle particelle. La carica è in particolar modo determinante ai fini del trasferimento energetico e gli ioni pesanti che compongono la radiazione cosmica contribuiscono in maniera preponderante alla dose assorbita dal personale di bordo. Oltre alla radiazione cosmica, anche gli eventi solari, benché estremamente rari, rappresentano una minaccia importante per la salute degli astronauti [8].

Quali sono le alterazioni biologiche indotte dall'esposizione agli agenti di *stress* fisici che caratterizzano l'ambiente spaziale? A livello molecolare, il fenomeno distintivo dell'esposizione alle condizioni di volo spaziale consiste nell'instaurarsi di un elevato *stress* ossidativo. L'insorgenza di quest'ultimo è legata allo sbilanciamento fra produzione e smaltimento di specie chimiche altamente pro-ossidanti, fra cui rientrano i cosiddetti radicali liberi. Di tali composti, i più noti e studiati sono le specie reattive dell'ossigeno (*reactive oxygen species*, ROS) e dell'azoto, che hanno numerosissimi bersagli citoplasmatici, mitocondriali e nucleari [9].

I radicali liberi possono essere prodotti dall'interazione della radiazione con l'acqua di cui sono ricchi gli organismi viventi, determinando danno per ionizzazione indiretta delle macromolecole biologiche, fra cui il DNA. Quest'ultimo

può essere inoltre danneggiato per effetto della ionizzazione diretta prodotta dai raggi cosmici. Quando il danno al DNA consiste in rotture che interessano un singolo filamento, quest'ultimo può essere efficacemente risaldato da meccanismi endogeni di riparazione, ma quando le rotture colpiscono entrambi i filamenti, la riparazione può avvenire in modo deficitario e risultare in mutazioni stabili, riarrangiamento dei cromosomi, morte cellulare o insorgenza di tumori. I raggi cosmici a elevato *linear energy transfer* contenenti ^{12}C , ^{56}Fe , ^{20}Ne , ^{48}Ti sono i più efficaci nell'indurre tumori attraverso la ionizzazione diretta del DNA [10].

Strettamente correlata allo stress ossidativo è la disregolazione mitocondriale, identificata dalla riduzione dell'espressione di geni coinvolti nella fosforilazione ossidativa del mitocondrio e codificati da DNA nucleare, nonché dall'attivazione di meccanismi compensatori di geni codificati da DNA mitocondriale. Il mitocondrio è infatti la principale sede di produzione endogena di ROS, da cui deriva la sua maggiore vulnerabilità (anche a carico del suo DNA) all'insorgenza di stress ossidativo [11]. La microgravità e le radiazioni cosmiche svolgono un ruolo importante nella disregolazione mitocondriale, determinando la sovrapproduzione di ROS attraverso la perturbazione della catena di trasporto elettronico che ha luogo in questo organello [5].

A livello di organismo, il volo spaziale produce innanzitutto uno spostamento dei fluidi biologici verso la parte alta del corpo: tale spostamento risulta in un incremento nell'escrezione e nell'attivazione di meccanismi di compensazione da parte del sistema cardiocircolatorio. Ha quindi luogo il cosiddetto decondizionamento del sistema cardiocircolatorio, molto simile a quello legato all'invecchiamento, caratterizzato dalla riduzione del volume del sangue, dalla variazione della contrattilità cardiaca, dall'irrigidimento dei vasi arteriosi e dallo sviluppo della resistenza all'insulina [15]. Tali meccanismi confluiscono nella cosiddetta intolleranza ortostatica esperita dagli astronauti al rientro a Terra, spesso accompagnata da altri fenomeni quali tachicardia e sincope, contro cui recenti studi sembrano dimostrare l'effetto benefico dell'esercizio fisico

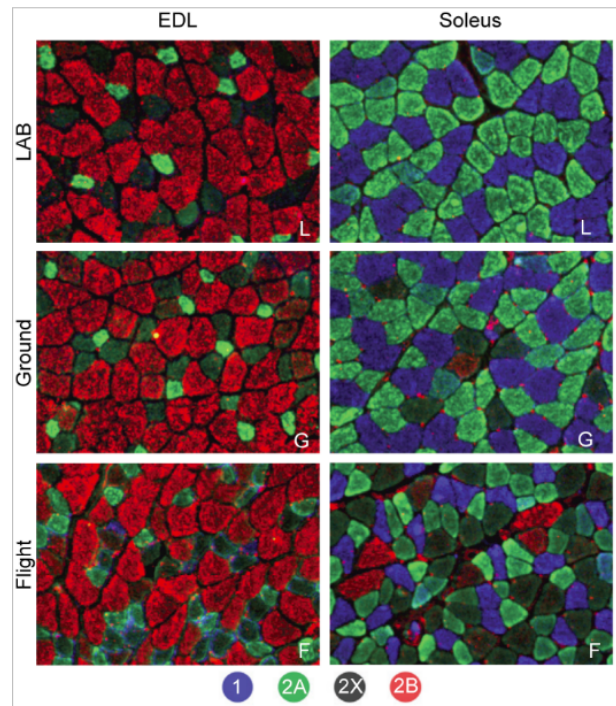


Figura 1: *Variazione della composizione molecolare delle fibre dei muscoli extensor digitorum longus-EDL e soleus di topi esposti a microgravità reale di lunga durata: in particolare, dopo il volo compare de novo nel soleus l'isoforma veloce 2B della miosina (colorata in rosso). L'immagine di immunostochimica evidenzia inoltre l'atrofia del muscolo antigravitazionale soleus dei campioni di volo rispetto a quelli di Terra attraverso la diminuzione delle dimensioni della sezione delle fibre identificate dalle isoforme 1 e 2A della miosina. I numeri corrispondono alle diverse isoforme della miosina, cui corrispondono le diverse tipologie di fibre muscolari. Da [14].*

a bordo dei veicoli spaziali [16].

Il sistema nervoso è negativamente influenzato dal volo spaziale: gli astronauti dimostrano infatti segni di deterioramento cognitivo, motorio e comportamentale che durante il volo possono avere conseguenze molto rischiose per la loro vita. Anche in questo caso, lo stress ossidativo sembra giocare un ruolo preponderante nell'insorgenza di tali alterazioni. I deficit neurologici nello spazio sono intrinsecamente legati alla disregolazione immunitaria indotta dal volo spaziale, che ne determina un inasprimento mediante fenomeni di natura infiammatoria [12].

Deficit motori si verificano durante il volo spaziale anche per la riduzione della massa muscolare e la conversione delle fibre muscolari da lente a veloci. L'atrofia muscolare colpisce in partico-

lare i muscoli preposti al mantenimento della postura (ad esempio: il soleus, come riportato in Figura 1 e può essere in parte contrastata con l'esercizio fisico [13, 14].

La riduzione del carico gravitazionale durante il volo spaziale determina inoltre una riduzione della densità ossea prossima all'1.5 % per ogni mese di volo, analogamente a quanto succede con l'invecchiamento femminile post-menopausa. Tale riduzione è il risultato della promozione di fenomeni coinvolti nel resorbimento osseo, che normalmente a Terra è bilanciato dalla deposizione ossea. Fra le strategie volte al contrasto di tale decremento osseo in cui un ruolo importante è altresì giocato dallo stress ossidativo, è risultata essere valida l'attività fisica e la somministrazione di antiossidanti, che però deve essere ripetuta nel tempo a causa della loro breve emivita plasmatica [17]. La disregolazione immunitaria già precedentemente menzionata consiste in una variazione della funzione di alcune cellule del sistema immunitario (cellule T e natural killer), nonché dell'espressione di alcuni mediatori della risposta immunitaria (citochine) [18]. La persistente infiammazione di moderata entità che ne consegue è alla base della riattivazione di virus latenti nell'organismo degli astronauti, con incremento del rischio di insorgenza di tumori [19].

Da questa breve rassegna degli effetti biologici del volo spaziale, appare evidente come approcci anche ibridi di esercizio fisico e di impiego di antiossidanti possano avere un ruolo benefico determinante per consentire una prolungata permanenza umana nello spazio.

Simulazione del volo spaziale

Gli elevati costi e gli stringenti vincoli del volo spaziale hanno motivato lo sviluppo di diverse piattaforme terrestri di simulazione dello stesso allo scopo di approfondire la natura dei fenomeni adattativi deleteri della salute dell'uomo e di altri organismi viventi, nonché di elaborare strategie utili alla prevenzione e al contenimento di tali fenomeni.

Fra i fattori ambientali di più difficile riproduzione a Terra, vi sono la microgravità e le radiazioni cosmiche. Il primo viene tradizionalmente riprodotto ruotando opportunamente i sistemi

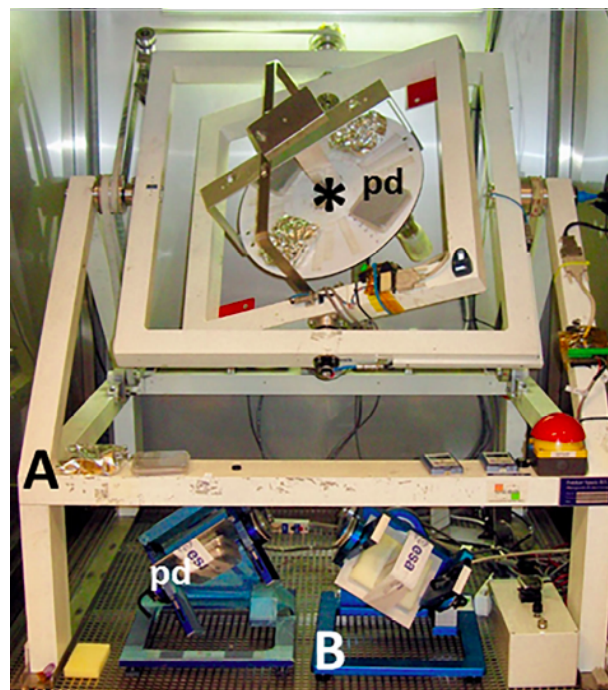


Figura 2: *Random positioning machine (A, B) per la simulazione della microgravità presso la European Space Agency-ESA. Da [20].*

biologici oggetto di investigazione (colture cellulari, fette di tessuto etc.) attraverso dispositivi denominati **clinostati**, **random positioning machine** o **rotating walled vessel** (Figura 2). Questi sistemi non annullano la forza di gravità terrestre, ma rendono semplicemente casuale la direzione di un corpo rispetto a tale forza nel tempo e sono particolarmente indicati per modelli biologici semplici come colture cellulari. Sistemi di più recente implementazione invece forniscono una forza contraria a quella di gravità terrestre attraverso la levitazione magnetica [21].

La necessità di condurre esperimenti su sistemi biologici di crescente complessità in elevato grado di sicurezza ha motivato l'elaborazione di strategie volte a mimare la microgravità a Terra con diverso livello di successo, fra cui la sospensione degli arti (per i *test* su animali) e il riposo a letto (per i *test* su soggetti umani). Ciascuna modalità di simulazione offre numerosi vantaggi e svantaggi, per cui l'attività sperimentale di Terra rimane ad oggi non esaustiva, ma utile a supportare e complementare l'attività sperimentale di volo.

I **clinostati** sono dei dispositivi che consentono la rotazione di un corpo lungo uno o più assi. Quando gli assi possono essere ruotati a diversa

velocità, allora i clinostati prendono il nome di **random positioning machine**: in entrambi i casi, i dispositivi si caratterizzano per l'elevata semplicità di impiego, richiedendo prevalentemente stabilizzazione del carico sulle cornici rotanti ed attenta valutazione della velocità di rotazione. Eventuali accelerazioni centrifughe residue rimangono dell'ordine dei 10^{-3} g [20, 22].

I **rotating walled vessel** consistono in due cilindri coassiali in rotazione orizzontale, ove il cilindro interno rappresenta la fonte di scambio gassoso con il cilindro esterno che invece ospita la coltura cellulare. Il disegno originario di questi dispositivi è stato condotto dalla NASA che ne ha curato in particolare la fluidodinamica, minimizzando sforzi e turbolenze e massimizzando l'ossigenazione delle colture. Essi sono particolarmente indicati per le colture cellulari in sospensione, ma sono di impiego meno immediato, richiedendo un lungo lavoro di ottimizzazione delle condizioni colturali più adeguate in termini di velocità terminale, di bilanciamento della forza di Coriolis e delle forze centrifughe e di trasferimento di massa [23].

I **sistemi di levitazione magnetica** si basano invece su solenoidi attraverso i quali sono applicati campi magnetici estremamente intensi (15 T) a dei corpi sfruttandone le proprietà diamagnetiche. Questi sistemi sono estremamente complessi e dispendiosi (richiedendo fra l'altro anche opportuni sistemi di raffreddamento) ed hanno trovato minore applicazione in ambito biologico, date le piccole dimensioni della cavità magnetica e l'entità dei campi magnetici applicati, potenzialmente in grado di interferire con la biologia del campione [24, 25].

Ben più difficile è la simulazione delle radiazioni cosmiche a Terra, che normalmente sono a bassa dose e con durata prolungata: in numerosi studi, per praticità è stato scelto di testare la somministrazione della stessa dose di radiazioni in condizioni acute. Tipicamente, sono impiegati raggi γ , raggi X, fasci di neutroni o a singolo ione monoenergetici. La radiazione cosmica si compone tuttavia di una molteplicità di ioni a diversa energia. Particelle cariche pesanti simili alla radiazione cosmica galattica in termini di energia e spettro sono state prodotte presso il *NASA Space Radiation Laboratory* (NSRL) al *Brookhaven National Laboratory* di New York. Presso questo

centro è possibile ottenere fasci ionici a rapido *switch*, maggiormente adeguati alla simulazione dell'ambiente spaziale, in particolar modo quello all'interno dei veicoli spaziali o attivo direttamente sull'organismo degli astronauti. Sussistono tuttavia ancora delle principali limitazioni nelle attività sperimentali che è possibile condurre presso questo centro. Il simulatore infatti produce solo alcuni degli ioni facenti parte della radiazione cosmica galattica, non escludendone la varietà originaria e prodotta anche a seguito di spallazione, e non produce neanche pioni e neutrini che a loro volta caratterizzano la radiazione intraveicolare [26].

Nanotecnologie a supporto della vita nello spazio

Le attività umane in LEO richiedono numerosi approvvigionamenti da Terra, ma la dispendiosità e l'impraticabilità di questi ultimi in caso di esplorazione dello spazio profondo rendono indispensabile lo sviluppo di composti con proprietà stabili ed azione prolungata nel tempo. Alcuni preparati con dimensioni nanometriche studiati negli ultimi anni per il contrasto di numerose patologie geriatriche fra cui l'osteoporosi e la sarcopenia sono stati di recente proposti proprio quali contromisure -rispettivamente- alla perdita di massa ossea e muscolare che colpiscono gli astronauti già dopo un volo spaziale di breve durata [27, 28].

Questi fenomeni degenerativi associati all'invecchiamento sembrano essere infatti accelerati dalla permanenza in condizioni di microgravità ed esposizione a radiazioni, rendendo così la sperimentazione in volo utile all'elaborazione di strumenti terapeutici anche per la popolazione a Terra [29]. Per la loro elevata bioattività e biocompatibilità, nanoparticelle di idrossiapatite arricchite con stronzio sono state ad esempio testate come contromisure alla perdita di massa ossea nello spazio.

Nell'ambito del progetto NATO svolto durante la biomissione Futura dell'Agenzia Spaziale Italiana-ASI, queste nanoparticelle sono state somministrate a cellule staminali mesenchimali, promuovendo in condizioni di gravità terrestre la sovraespressione di geni marca-

tori del processo di maturazione (anche definito differenziazione) osteogenica, assieme all'attività di un marcatore del differenziamento (ovvero la fosfatasi alcalina) [27].

Le colture esposte a nanoparticelle hanno inoltre prodotto una matrice extracellulare più abbondante e mineralizzata. In microgravità simulata mediante *random positioning machine*, le nanoparticelle hanno protetto l'attività della fosfatasi alcalina, che si è mantenuta costante invece di andare incontro a declino come nel caso dei campioni non trattati con nanoparticelle. L'analisi condotta su colture esposte a microgravità simulata ha supportato la sperimentazione in condizioni di microgravità reale, ovvero a bordo della Stazione Spaziale Internazionale (*International Space Station, ISS*), ove le nanoparticelle hanno dimostrato di favorire la deposizione di matrice inorganica in idrossiapatite da parte delle colture.

Questo studio dimostra come le nanoparticelle di idrossiapatite arricchite fungano da adeguato vettore di ioni Sr^{2+} con elevato potenziale osteogenico utile alla rigenerazione tissutale in circostanze ambientali ostili alla vita. Prossimi studi saranno volti alla valutazione delle modalità di somministrazione di tali nanoparticelle ad organismi interi attraverso opportune formulazioni farmacologiche o alimentari. Nella prima parte di questo articolo, abbiamo inoltre visto come la fonte primaria di danno biologico indotto dall'ambiente spaziale sia rappresentata dallo stress ossidativo: per questo motivo, ogni innovazione introdotta nell'ambito dei composti ad azione antiossidante è estremamente desiderabile al fine di favorire la permanenza umana in condizioni di microgravità ed esposizione a radiazione cosmica. Nell'ambito del progetto NANOROS svolto durante la biomissione Vita di ASI, sono state somministrate nanoparticelle di ossido di cerio a colture muscolari in differenziazione a bordo dell'ISS [28].

Queste particelle redox-attive si caratterizzano per proprietà antiossidante autorigenerante che potrebbe contrastare efficacemente e in modo duraturo (a differenza di antiossidanti tradizionali quali le vitamine) lo stress ossidativo a livello cellulare e mitocondriale durante il volo spaziale di lunga durata. Le colture muscolari sono state sottoposte a studi di trascrizione ge-

nica che hanno rivelato come le nanoparticelle regolino favorevolmente l'espressione di marcatori coinvolti nei processi di invecchiamento, con potenziale attività protettiva contro lo stress ossidativo indotto dal volo spaziale. In particolare, è risultata essere significativa la regolazione della lamina e dell'istone H2fax, che cooperano strettamente in processi di riparazione del DNA a seguito di danno ossidativo.

La somministrazione di nanoparticelle a colture muscolari in volo è sembrata avere effetti opposti a quelli indotti dalla semplice permanenza in condizioni di microgravità, meritevoli di approfondimento a livello proteico. La stessa tipologia di particelle è stata impiegata in organismi interi per valutarne la capacità di protezione contro basse dosi di radiazioni: in particolare, sono state impiegate planarie della specie *Dugesia japonica* quale modello di rigenerazione tissutale, per via dell'abbondanza di cellule staminali. I plattelminti sono stati trattati con nanoparticelle e successivamente sono stati irradiati con una dose di 7 Gy (*rate*: 3 Gy/min) prodotta da una sorgente di raggi X con fascio da 15 MV. Dopo irradiazione, gli animali trattati con nanoparticelle hanno dimostrato un minor numero di cellule in apoptosi (morte cellulare programmata) ed una minore frammentazione del DNA rispetto agli animali non trattati. Al contempo, la somministrazione di nanoparticelle ha promosso una maggiore staminalità e capacità di rigenerazione tissutale negli animali, con potenziale rilevanza anche per organismi superiori e con applicabilità in ambiente spaziale [30].

Conclusioni

L'avversità dell'ambiente spaziale alla vita presuppone lo sviluppo di approcci sinergici e multidisciplinari alla prevenzione e alla cura di quei fenomeni degenerativi di natura complessa e cumulativa che attualmente preven- gono una prolungata permanenza umana nello spazio. L'esplorazione spaziale richiede certamente sforzi internazionali congiunti per lo sviluppo di metodologie e strutture raffinate di simulazione a Terra delle condizioni associate al volo, in modo tale che l'accesso allo spazio possa essere garantito, sia a personale altamente specializzato come gli astronauti che a potenziali turisti nel

prossimo futuro. In questo contesto, le nanotecnologie rappresentano una nuova frontiera della conoscenza umana che passa dall'infinitamente piccolo all'esplorazione dell'Universo attraverso una approfondita comprensione dei meccanismi molecolari che regolano la vita.

Le nanotecnologie applicate alla biologia e alla medicina permettono infatti di studiare e potenzialmente governare in modo specializzato dei bersagli di crescente complessità, da quella molecolare a quella dei compartimenti intracellulari, fino a quella di singoli distretti anatomici, sulla base delle dimensioni dei nanomateriali (compatibili con quelle cellulari) e delle loro proprietà chimico-fisiche, in alcuni casi controllabili mediante opportuna sorgente di stimolazione.

Affinché gli sforzi della comunità scientifica siano fruttuosi a tal proposito, vi è ormai consenso unanime sulla necessità di effettuare una transizione tempestiva ad una raccolta di dati omici (ovvero che interessino l'intero corredo genico, di trascritti, di proteine e di lipidi di una singola cellula o di diverse popolazioni cellulari) dagli esperimenti in microgravità e con esposizione a radiazioni cosmiche sia simulate che reali, nonché ad una sostenuta condivisione di questi dati in banche dati con libero accesso (come ad esempio: il GeneLab NASA).

Per affrontare la sfida della comprensione profonda degli effetti degli agenti di *stress* fisico nello spazio e di come sia possibile contrastarli, i ricercatori dovranno affrontare delle tematiche urgenti come l'interazione di breve e di lunga durata di nanomateriali con sistemi biologici modello (sia sani che tumorali, ottenuti innanzitutto in microgravità simulata e poi in quella reale), prima di approdare al loro impiego sull'uomo.

Dispositivi automatizzati in grado di ospitare un'ampia varietà di tipologie cellulari e di piccoli animali, somministrare nanomateriali in modo controllato e valutarne il destino dovranno essere sviluppati per garantirne sicurezza ed efficacia di azione in un ambiente ostile quale quello spaziale. Le strutture di Terra volte alla simulazione di microgravità e radiazioni cosmiche svolgeranno un ruolo ineludibile nel processo di disegno e validazione di dispositivi nanotecnologici a scopo biomedicale. La diminuzione dello stress ossidativo alla base di diversi processi degenerativi rimarrà una tematica prioritaria nella ricerca del

prossimo futuro, in grado di apportare numerosi benefici alla comunità astronautica e globale.

Ringraziamenti

Si ringraziano Agenzia Spaziale Italiana, European Space Agency e Fondazione Cariplo per il supporto finanziario ai progetti NANOROS, NOEMI, InterGravity, NanOxSpace e Nichoid in Space. Si ringraziano anche Kayser Italia S.r.l. ed Andrea Degl'Innocenti per il prezioso supporto all'attività sperimentale.



- [1] D. Dietrich et al.: *Applications of Space Technologies to Global Health: Scoping Review*, J. Med. Internet Res., 20 (2018) e230.
- [2] G. Clément: *Fundamentals of space medicine*, The Space Technology Library, Berlino (Springer). 2005
- [3] G. A. Nelson: *Fundamental space radiobiology*, Gravit. Space Biol. Bull., 16 (2003) 29.
- [4] P. Bradbury et al.: *Modeling the Impact of Microgravity at the Cellular Level: Implications for Human Disease*, Front. Cell Dev. Biol., 8 (2020) 96.
- [5] W. A. da Silveira et al.: *Comprehensive Multi-omics Analysis Reveals Mitochondrial Stress as a Central Biological Hub for Spaceflight Impact*, Cell, 183 (2020) 1185.
- [6] E. Afshinnekoo et al.: *Fundamental Biological Features of Spaceflight: Advancing the Field to Enable Deep-Space Exploration*, Cell., 183 (2020) 1162.
- [7] M. H. Barcelos-Hoff et al.: *Concepts and challenges in cancer risk prediction for the space radiation environment*, Life Sci. Space Res., 6 (2015) 92.
- [8] S. Hu et al.: *Modeling the acute health effects of astronauts from exposure to large solar particle events*, Health Phys., 96 (2009) 465.
- [9] S. K. Powers et al.: *Reactive oxygen species: Impact on skeletal muscle*, Compr. Physiol., 1 (2011) 941.
- [10] M. Moreno-Villanueva et al.: *Interplay of space radiation and microgravity in DNA damage and DNA damage response*, npj Microgravity, 3 (2017) 14.
- [11] C. Richter: *Reactive oxygen and DNA damage in mitochondria*, Mutat. Res. DNAGing, 275 (1992) 249.
- [12] G. R. Clément et al.: *Challenges to the central nervous system during human spaceflight missions to Mars*, J. Neurophysiol, 123 (2020) 2037.
- [13] R. H. Fitts et al.: *Microgravity and skeletal muscle*, J. Appl. Physiol., 89 (2000) 823.
- [14] D. Sandonà et al.: *Adaptation of Mouse Skeletal Muscle to Long-Term Microgravity in the MDS Mission*, PLOS One, 7 (2012) e33232.

- [15] S. Patel: *The effects of microgravity and space radiation on cardiovascular health: From low-Earth orbit and beyond*, Int. J. Cardiol. Heart Vasc., 30 (2020) 100595..
- [16] Q. Fu et al.: *Impact of Prolonged Spaceflight on Orthostatic Tolerance during Ambulation and Blood Pressure Profiles in Astronauts*, Circulation, 140 (2019) 729.
- [17] Y. Tian et al.: *The Impact of Oxidative Stress on the Bone System in Response to the Space Special Environment*, Int. J. Mol. Sci., 18 (2017) 2132.
- [18] B. Crucian et al.: *Immune system dysregulation during spaceflight: clinical risk for exploration-class missions*, J. Leukoc. Biol., 86 (2009) 1017.
- [19] S. K. Mehta et al.: *Latent virus reactivation in astronauts on the international space station*, npj Microgravity, 3 (2017) 11.
- [20] E. Z. Kiss et al.: *Comparison of Microgravity Analogs to Spaceflight in Studies of Plant Growth and Development*, Front. Plant Sci., 10 (2019) 1577.
- [21] R. Herranz et al.: *Ground-Based Facilities for Simulation of Microgravity: Organism-Specific Recommendations for Their Use, and Recommended Terminology*, Astrobiology, 13 (2013) 1.
- [22] S. L. Wuest et al.: *Simulated Microgravity: Critical Review on the Use of Random Positioning Machines for Mammalian Cell Culture*, Biomed. Res. Intern, 2015 (2015) 971474.
- [23] T. G. Hammond et al.: *Optimized suspension culture: the rotating-wall vessel*, Am. J. Physiol. Renal Physiol., 281 (2001) F12.
- [24] A. Paul et al.: *High magnetic field induced changes of gene expression in arabidopsis*, Biomagn. Res. Technol, 4 (2006) 7.
- [25] G. R. Souza et al.: *Three-dimensional tissue culture based on magnetic cell levitation*, Nat. Nanotechnol., 5 (2010) 291.
- [26] J. W. Norbury et al.: *Galactic cosmic ray simulation at the NASA Space Radiation Laboratory*, Life Sci. Space Res., 8 (2016) 38.
- [27] F. Cristofaro et al.: *The NATO project: nanoparticle-based countermeasures for microgravity-induced osteoporosis*, Sci. Rep., 9 (2019) 17141.
- [28] G. G. Genchi et al.: *Modulation of gene expression in rat muscle cells following treatment with nanoceria in different gravity regimes*, Nanomed., 13 (2018) 2821.
- [29] S. Amselem: *Remote Controlled Autonomous Microgravity Lab Platforms for Drug Research in Space*, Pharm. Res., 36 (2019) 183.
- [30] A. Salvetti et al.: *Stem cell and tissue regeneration analysis in low-dose irradiated planarians treated with cerium oxide nanoparticles*, Mat. Sci. Eng. C, 115 (2020) 111113.
- [31] S. Blue et al.: *Limitations in predicting radiation-induced pharmaceutical instability during long-duration spaceflight*, npj Microgravity, 5 (2019) 15.

Giada Graziana Genchi: (H-index: 21) è Post-Doc presso il laboratorio di Smart Bio-Interfaces dell'Istituto Italiano di Tecnologia-IIT, ove svolge la sua attività di ricerca in micro- e nanofabbricazione di materiali intelligenti, in ingegneria tissutale assistita da materiali intelligenti e DNA ricombinante e in biologia cellulare in condizioni di gravità alterata. è attualmente attiva nell'ambito dei progetti InterGravity e Nichoid in Space promossi dalla European Space Agency-ESA.

Gianni Ciofani: (H-index: 39) è Research Director del laboratorio di Smart Bio-Interfaces (SB-I). Attualmente coordina il Center for Materials Interfaces di IIT e svariati progetti nazionali ed internazionali in qualità di titolare (PI), fra cui due European Research Council Grant e numerosi progetti spaziali promossi dall'Agenzia Spaziale Italiana e dall'ESA, rivolti allo studio dei nanomateriali intelligenti, della nanomedicina, delle interazioni bio/non-bio e della biologia in gravità alterata.

