



**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**

**Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE**

**ADIPOCITI COME DEPOSITO DI CONSEGNA DI FARMACI ANTICANCRO
ADIPOCYTES AS ANTICANCER DRUG DELIVERY DEPOT**

Tesi di Laurea di:
Alessio FLAMINI

Docente Referente
Chiar.ma Prof.ssa
Maria Grazia ORTORE

**Sessione
Anno Accademico 2019/2020**

ADIPOCITI COME DEPOSITO DI CONSEGNA DI FARMACI ANTICANCRO

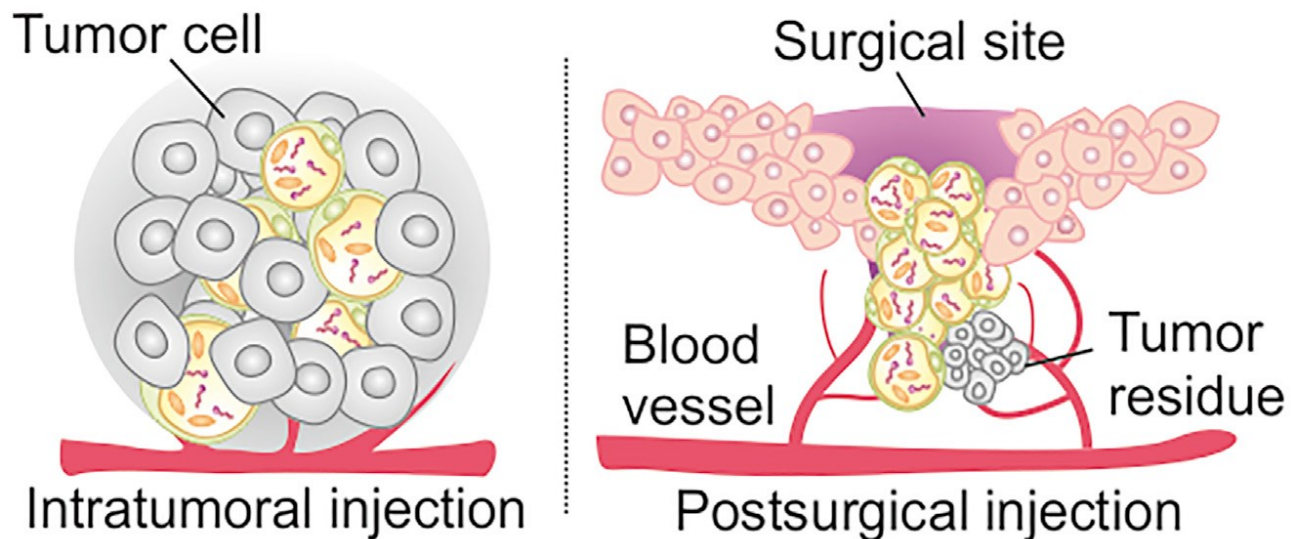
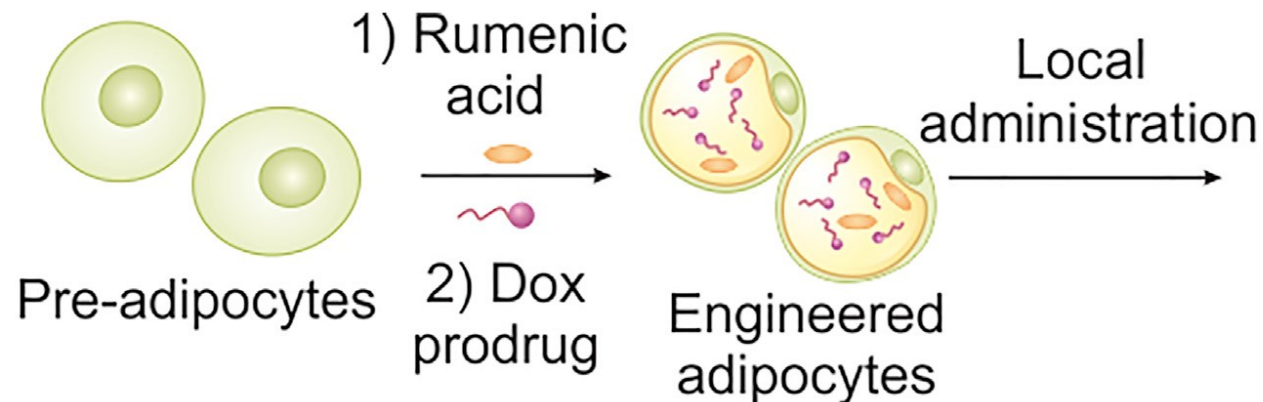
Gli adipociti associati al tumore presenti nel microambiente tumorale promuovono l'angiogenesi secernendo adipochine che includono ormoni, fattori di crescita e citochine.

QUINDI

- L'adipocito ingegnerizzato può fungere da deposito per fornire terapie contro il cancro con incapsulamento di

ACIDO RUMENICO (RA) pDox

Dopo la somministrazione intratumorale o postchirurgica la lipolisi mediata da FABP4 promuove il rilascio dei farmaci e l'efficacia antitumorale e contemporaneamente induce un fenotipo tumorale immunogenico.



RA e il ruolo protumorigenico dei TAA

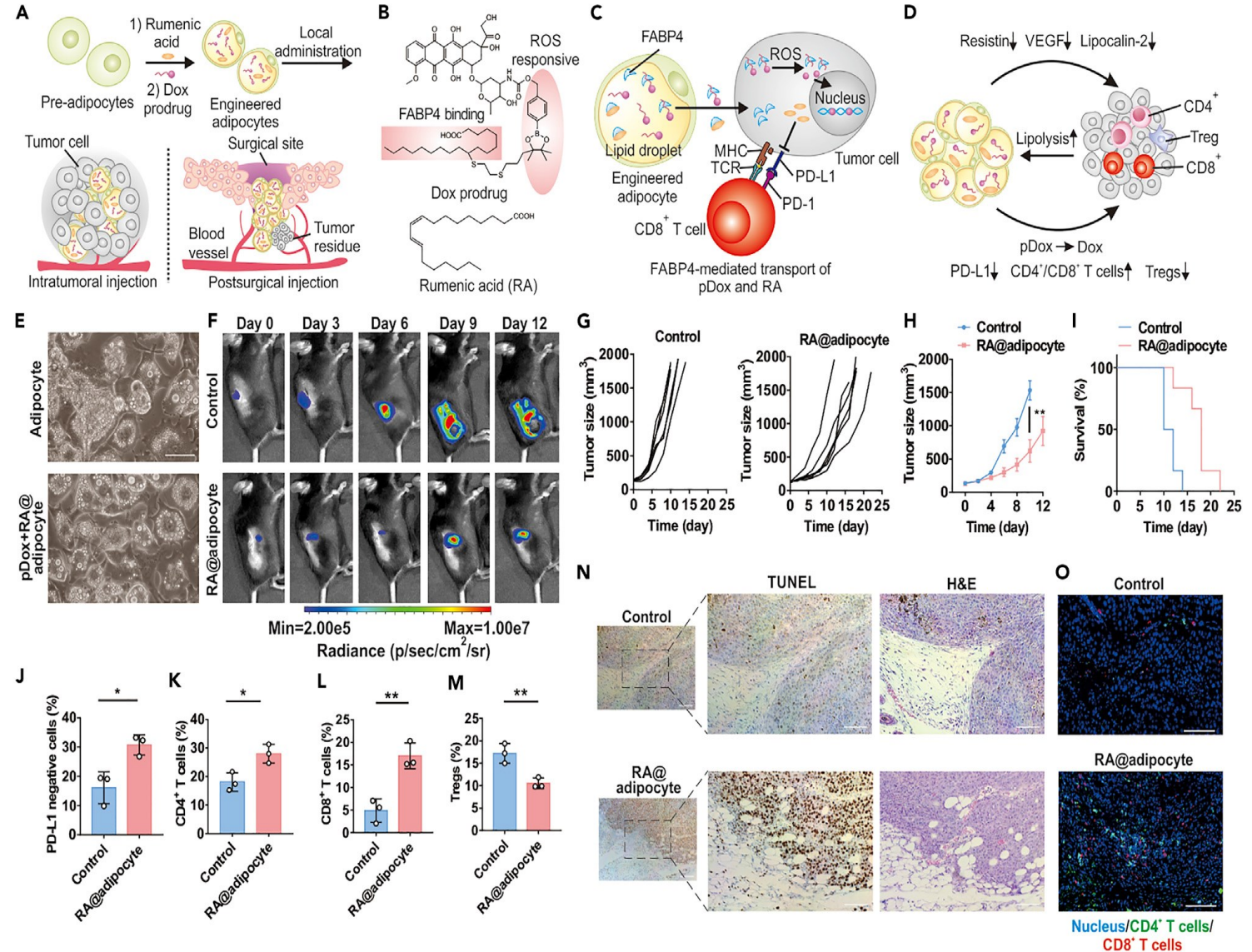
EFFETTI VALUTATI NEL MODELLO MELANOMA B16F10

ADIPOCITI NORMALI

- Favorita la crescita del tumore
- Proliferazione di adipochine
- alti livelli di resistenza e VEGF
- Alti livelli di lipocalin-2
- Lipolisi fornisce energia alle cellule tumorali

RA@ADIPOCITI

- Inibita crescita cellulare.
- Inibita espressione PD-L1.
- Aumento infiltrazione cellule T CD4 e T CD8.
- Cellule T regolatorie ridotte.



Come migliorare ulteriormente l'indice terapeutico di RA@adipociti?



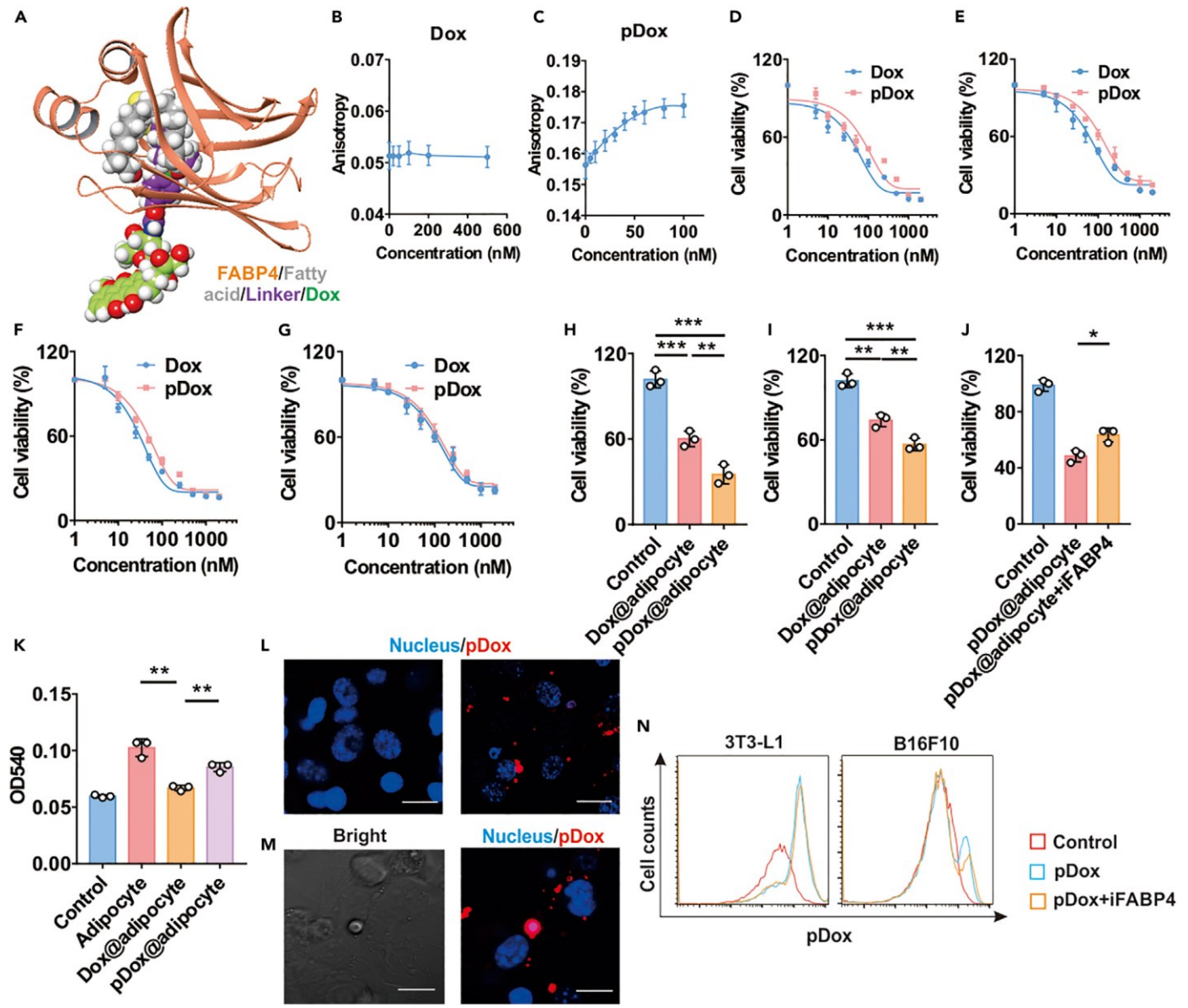
**SINTESI DI UN PROFARMACO DOX
CONIUGANDO DOX ALL' ACIDO OLEICO CON
UN LINKER FENILBORONICO A BASE ACIDA
ROS-DIPENDENTE.**

Al momento dell'ossidazione pDox è stato convertito in Dox entro 48h.

IPOTIZZATO: La coniugazione lipidica in pDox migliorerebbe l'assorbimento di pDox da parte delle cellule tumorali attraverso il percorso metabolico lipidico.

pDox + FABP4
LEGAME ELEVATO

Dox + FABP4
QUASI NESSUN
LEGAME

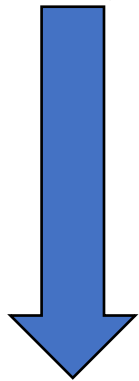


Valutazione citotossicità di pDox rispetto a Dox

La citotossicità è stata valutata nelle linee cellulari B16F10, A375, E0771 ed MCF-7

Il valore di pDox verso tali cellule era di 1,5 volte superiore a quello di Dox.

Dox e pDox



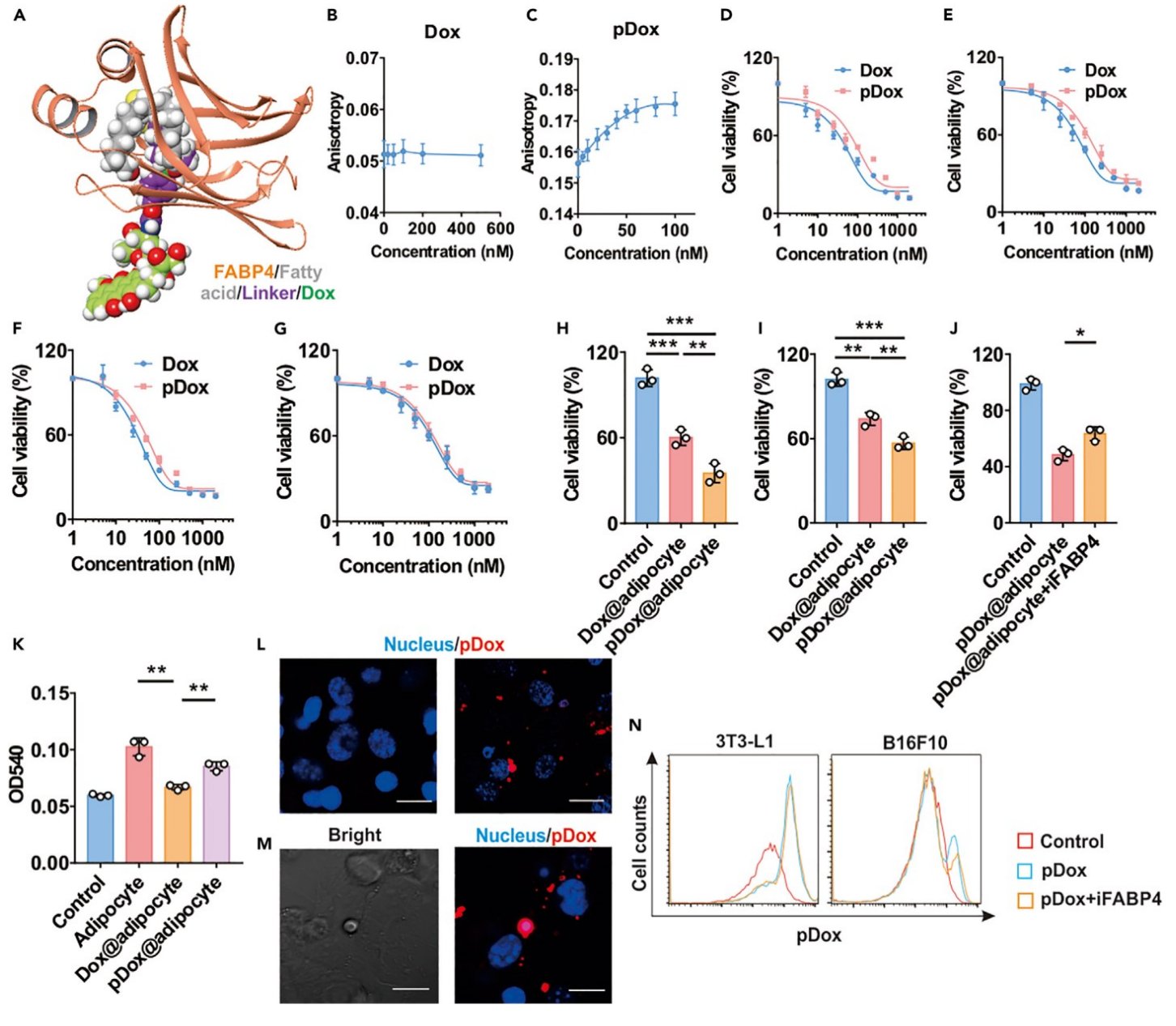
Aggiunti alle cellule
3T3-L1
co-cultivate con
B16F10

Dox@adipociti e

pDox@adipociti : **maggiore**
citotossicità

EFFETTO RIDOTTO INIBENDO FABP4 (iFABP4)

non ha influenzato l'assorbimento negli adipociti di pDox ma ha inibito il trasporto di pDox dagli adipociti alle cellule B16F10



TRATTAMENTO COMBINATO DI RA E pDox PER LA TERAPIA DEL CANCRO

pDox e Dox



caricati in
adipociti RA

pDox+RA@adipociti e Dox+RA@adipociti
coltivati con cellule B16F10
e fibroblasti dermici murini come controllo

B16F10

FIBROBLASTI

Innescato rilascio

profilo di rilascio non

Dox e pDox .

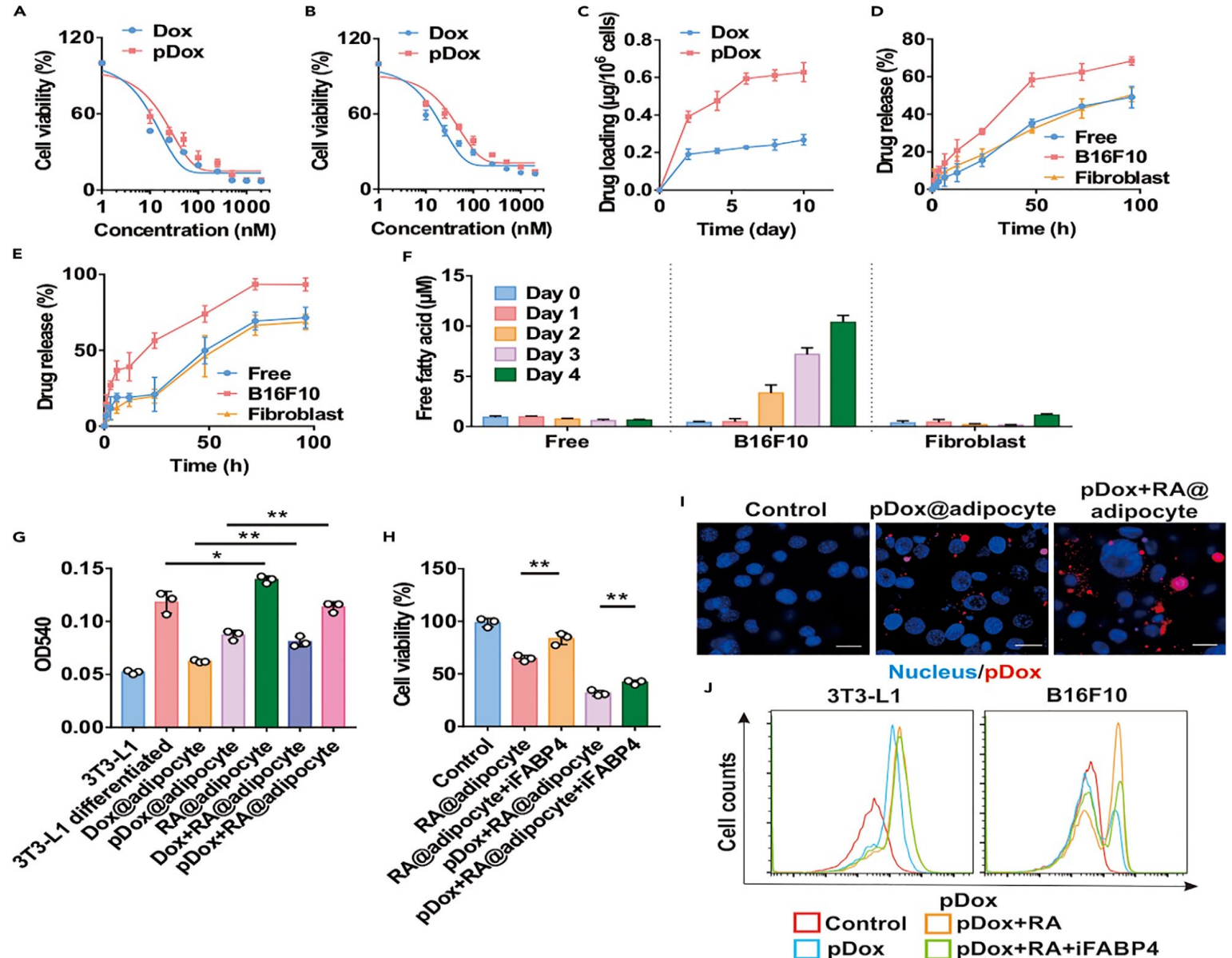
modificato.

Indotta lipolisi con
rilascio di lipidi.

rilascio di lipidi non
Innescato.

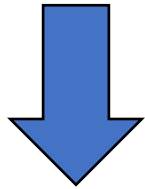
pDox si accumulava nelle goccioline lipidiche
mentre Dox maggior accumulo nel nucleo.

Maggior rilascio di pDox dagli adipociti.



Citotossicità di pDox+RA@adipociti

pDox + RA@adipociti avevano maggiore tossicità per le cellule tumorali rispetto a RA@adipociti .



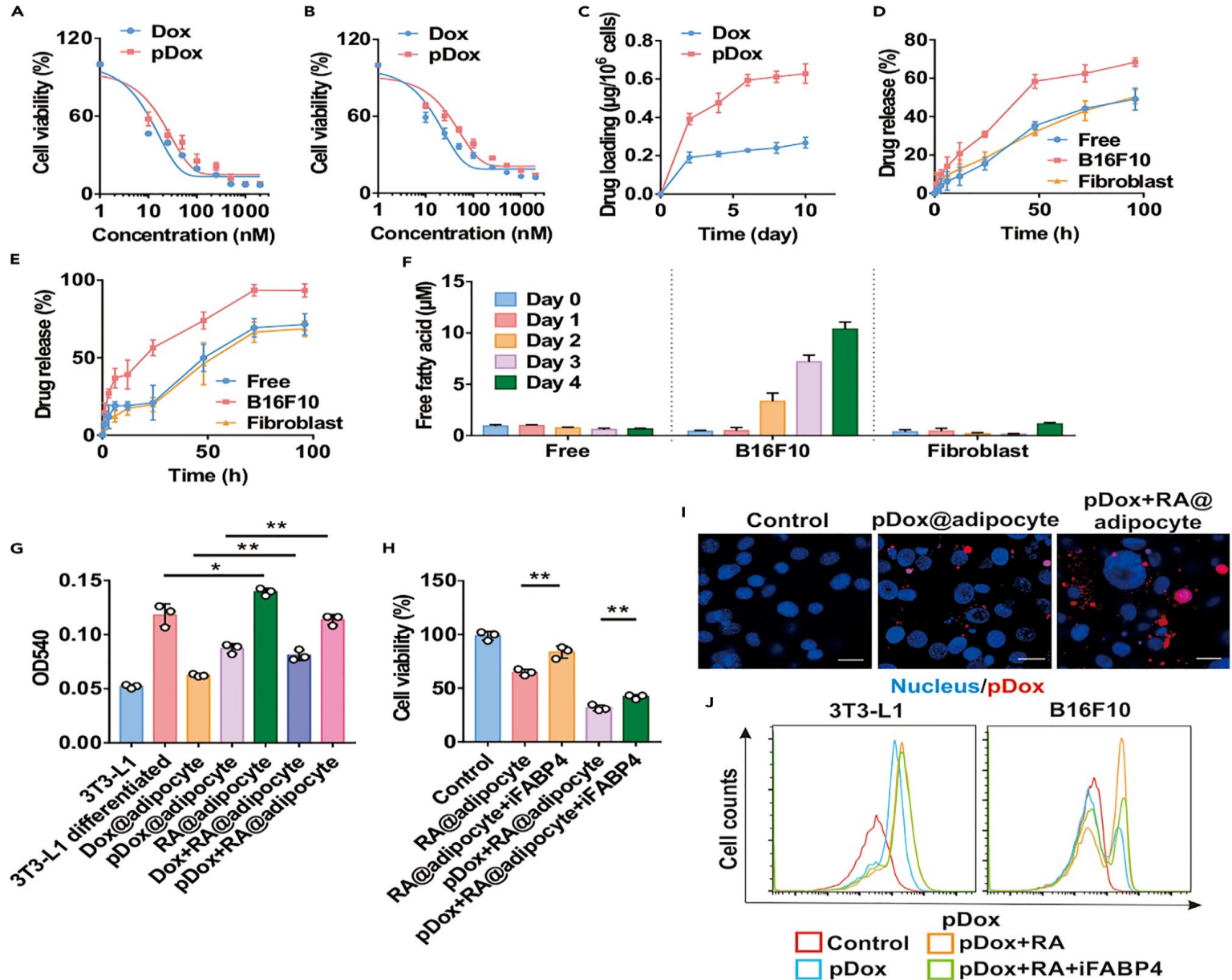
EFFETTO
ELIMINATO

FABP4 BLOCCATO

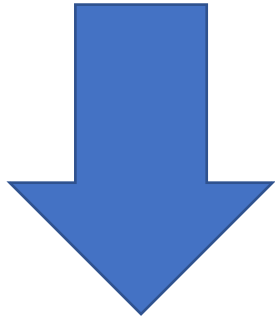
IN CONCLUSIONE:

pDox → Può essere caricato negli adipociti.

↓
Può essere indirizzato alle cellule tumorali tramite trasporto lipidico e attivazione della lipolisi

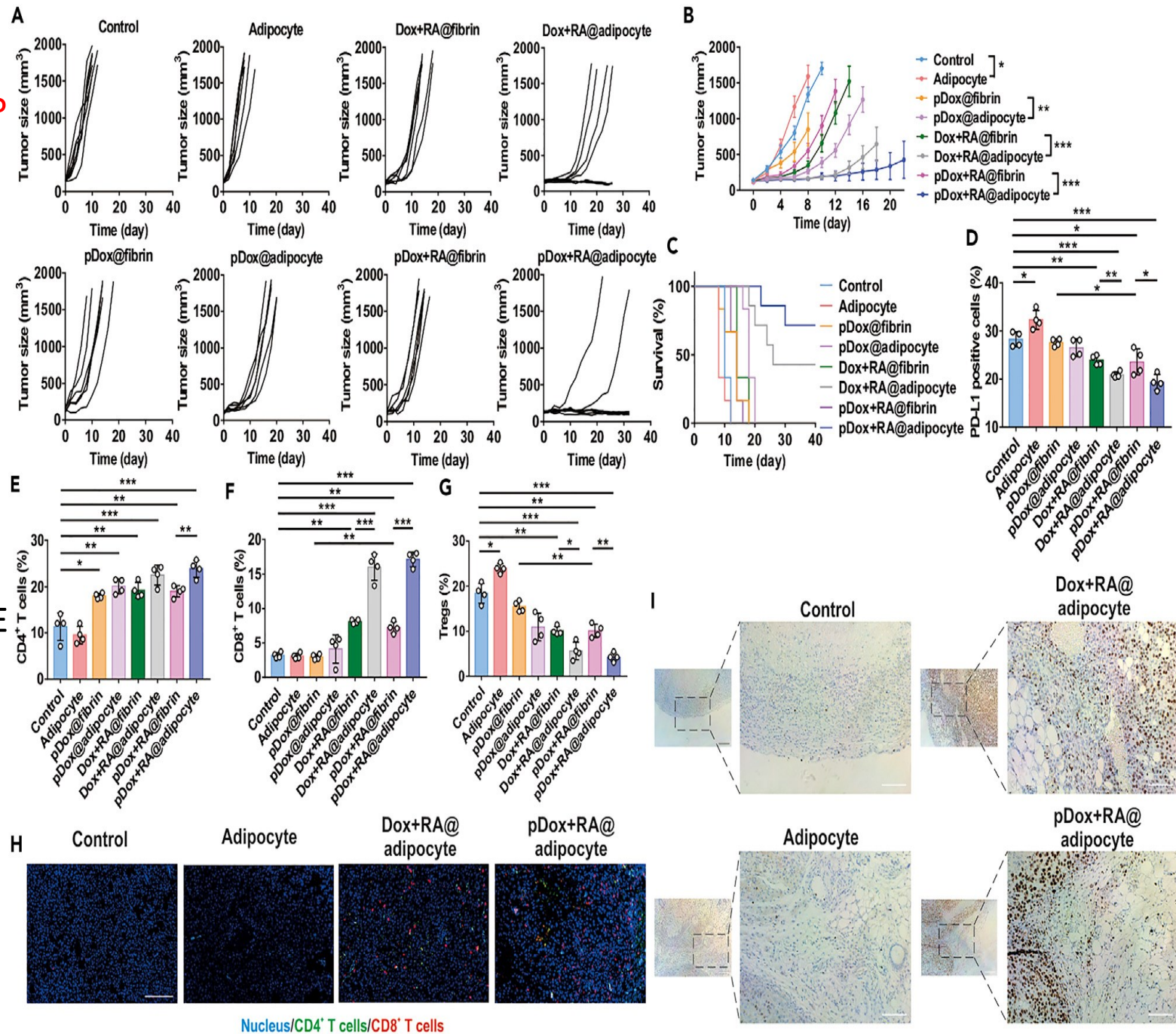


COME SI SONO OSSERVATI GLI EFFETTI
CHEMIOTERAPICI E IMMUNOTERAPICI
MEDIATI DA pDox-RA@adipociti IN VIVO?

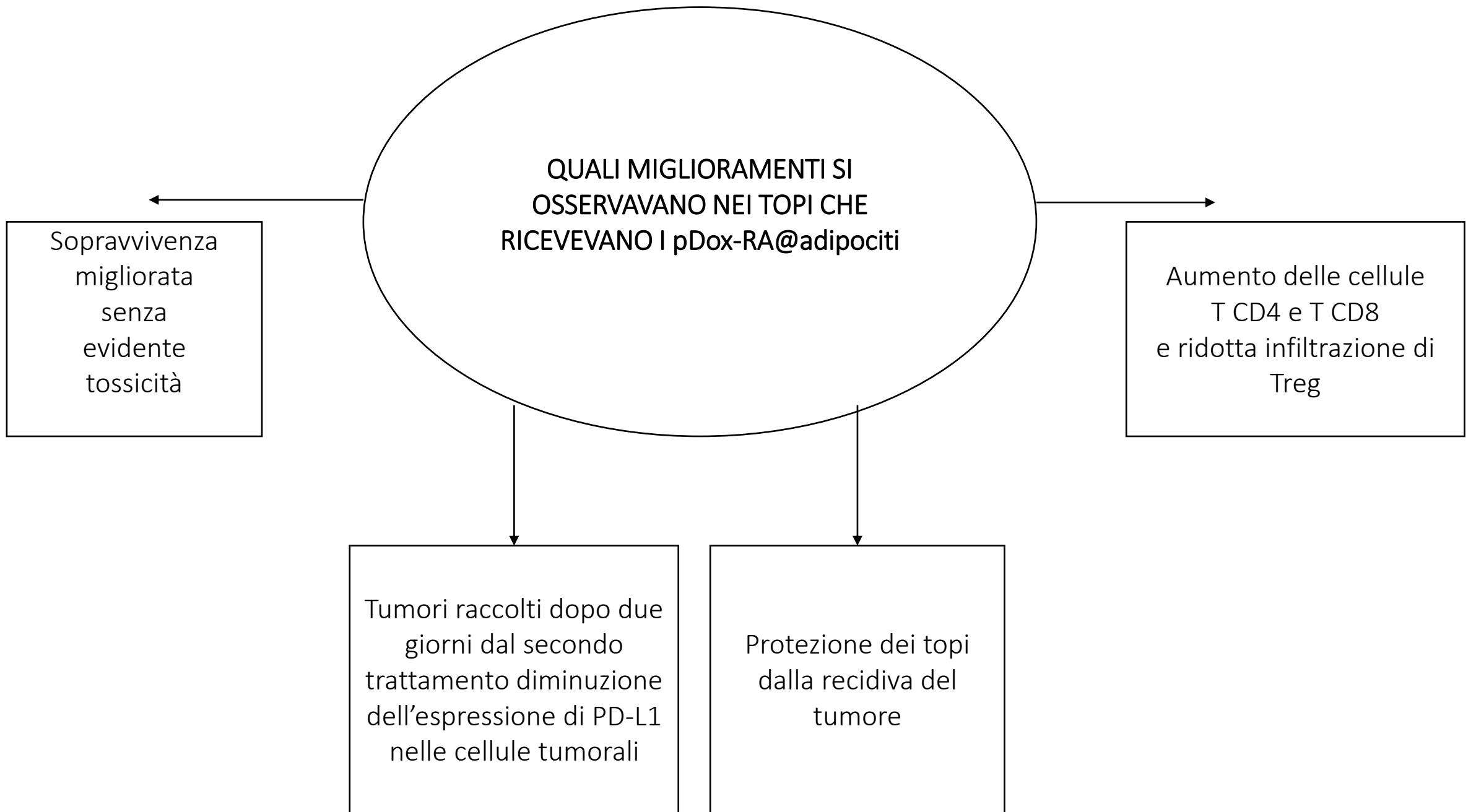


UTILIZZATO IL MODELLO DI MELANOMA
DI TOPO B16F10

I RISULTATI OTTENUTI SONO STATI POI
CONFERMATI DA IMMUNOCOLORAZIONE
A FLUORESCENZA E
IMMUNOISTOCHEMICA CHE MOSTRA
APOPTOSI DELLE CELLULE TUMORALI E
INFILTRAZIONE DELLE CELLULE T
MIGLIORATA



Nucleus/CD4⁺ T cells/CD8⁺ T cells



SI CONCLUDE CHE :

- ❑ GOCCIOLINE LIPIDICHE ACCUMULATE NEGLI ADIPOCITI SONO PORTATORI NATURALI DI FARMACI
- ❑ LA LIPOLISI INNESCATA DALLE CELLULE TUMORALI MODULA IL RILASCIO DEL FARMACO
- ❑ RUOLO ANTITUMORALE DEGLI ADIPOCITI RIPRISTINATO ATTRAVERSO «INGEGNERIA DEL CARICO LIPIDICO»
- ❑ GLI EFFETTI ANTITUMORALI MEDIATI DAGLI ADIPOCITI POSSONO ESSERE RAGGIUNTI SFRUTTANDO IL TRASPORTO LIPIDICO MEDIATO DA FABP4.
- ❑ RA@ADIPOCITI INDUCONO UN FENOTIPO TUMORALE IMMUNOGENICO E INFILTRAZIONE CELLULE T

“Adipocytes as Anticancer Drug Delivery Depot» Di Wen, Jinqiang Wang, Zhen Gu et al., Matter, Cell Press, pp. 1203-1214, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2019.08.007>