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

Corso di laurea in Scienze biologiche

NEURONANOTECNOLOGIE PER LA RIGENERAZIONE DEL CERVELLO

Tesi di Laurea di:
Valeria LOCURCIO

Docente referente:
Prof.ssa Oliana CARNEVALI

Sessione invernale
A.A. 2019/2020

NEURORIGENERAZIONE

- *MEDICINA RIGENERATIVA*

  Disciplina traslazionale che stimola le cellule umane a rigenerarsi per ripristinare la sana funzionalità biologica dei tessuti danneggiati.

- *TRATTAMENTO DEI DISTURBI NEURODEGENERATIVI*

  I farmaci rigenerativi per il trattamento dei disturbi neurodegenerativi e di altre lesioni al Sistema Nervoso Centrale (SNC) hanno fatto pochi progressi, data la natura altamente complessa del SNC.

- *NORMALE RISPOSTA RIGENERATIVA*

  \+ NANOTECNOLOGIA = ***STIMOLAZIONE RIGENERAZIONE SNC***

ATTUALE PIPELINE CLINICA PER LA NEURORIGENERAZIONE

- *EFFETTI DELLE STRATEGIE CLINICHE ATTUALI*

MIGLIORAMENTI DEGLI EFFETTI SECONDARI

LIMITAZIONE ULTERIORE MORTE CELLULARE

- *LESIONI CELEBRALI*

-**TBI** (LESIONI CELEBRALI TRAUMATICHE)

-**PD** (MORBO DI PARKINSON)

-**AD** (MORBO DI ALZHEIMER)

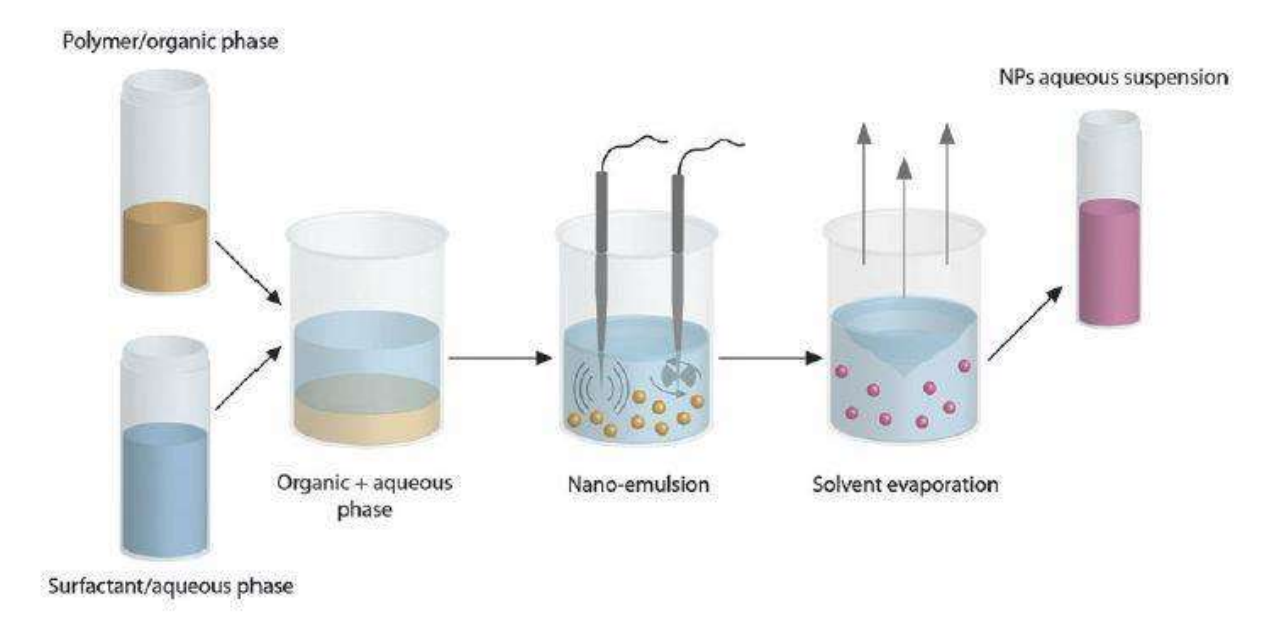
SISTEMI NANOPARTICELLATI

- I sistemi nanoparticellati sono definiti come sistemi colloidali di natura polimerica caratterizzati da una dimensione compresa tra 1 e 1000 nm.

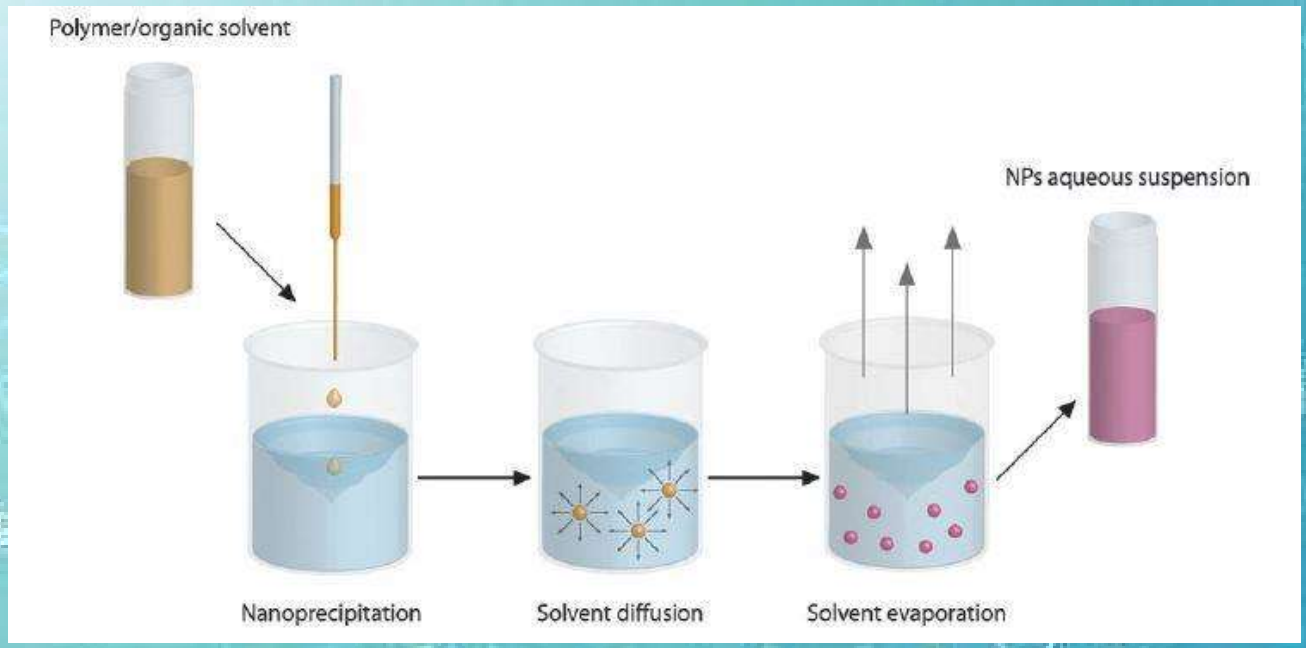
Nanoparticelle di fattori di crescita	PLGA - EPO
Nanoparticelle per il controllo dell'attivazione della microglia	PEG- PLA con siRNA
Nanoscaffold polimerici e peptidici	RADA16-I PLGA-RADA16-I-BMHP1
Nanosuperfici di carbonio	CNT con PEGDA
Manipolazione ECM Nativa	ChABC in silicio poroso
Nanosistemi multifunzionali	IDROGEL HA + Anti-NogoA + PLGA + NT-3

- La scelta dei metodi di preparazione dipende dalle caratteristiche del polimero d'interesse. [1]

- ***EMULSIONAMENTO CON EVAPORAZIONE DEL SOLVENTE***



- ***NANOPRECIPITAZIONE***

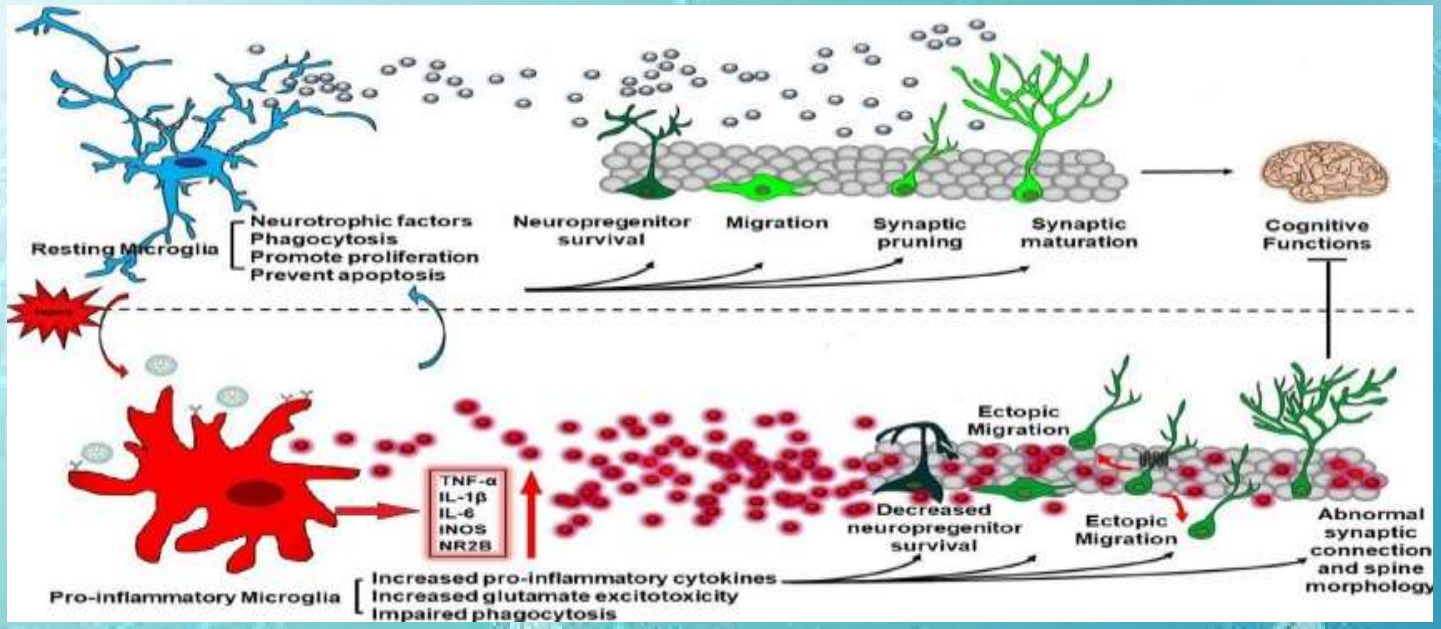


NANOPARTICELLE DI FATTORI DI CRESCITA

- Somministrazione di nanoparticelle di ***PLGA-EPO*** in un modello di ischemia ipossica perinatale

RIDUZIONE DEL VOLUME DELL'INFARTO

AZIONE DELLE NANOPARTICELLE DI PEG-PLA SU MICROGLIA E MACROFAGI



•Dopo l'ischemia, la microglia attivata deposita la *proteina 3 del complemento* (C3) sui neuroni per contrassegnarli per la rimozione.

⬇

TRATTAMENTO - Emulsioni lipidiche PEG-PLA con siRNA

⬇

RISULTATI ***- Riduzione dei neuroni C3 positivi***

-Miglioramento dei punteggi neurologici

ECM ARTIFICIALE PER LA CRESCITA NEURONALE

1) NANOSCAFFOLD POLIMERICI E PEPTIDICI

CRICETO CON CECITÀ INDOTTA DA LESIONI AL MESENCEFALO → INIEZIONE DI NANOSCAFFOLD COMPOSTO DA NANOFIBRE DI SEQUENZA PEPTIDICA RADA16-I → ***RIGENERAZIONE TRATTO OTTICO***

- Le impalcature di soli peptidi si degradano più facilmente e non penetrano nel BBB

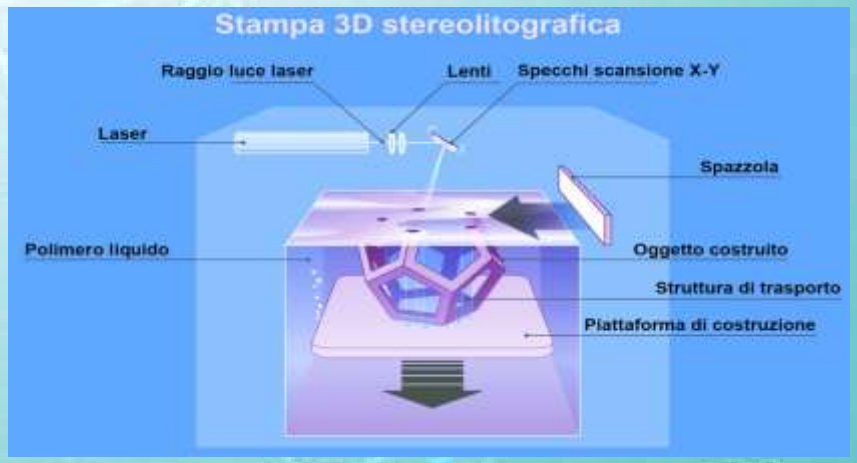
↳ NANOSCAFFOLD COMBINATO DA NANOFIBRE DI PEPTIDI E POLIMERI *PLGA-RADA16-I-BMHP1*

↓

MIGLIORAMENTO DELLA PENETRAZIONE CEREBRALE E DELL'EMIVITA PLASMATICA RIDUCENDO L'ASSORBIMENTO DEL FEGATO

3) NANO-SUPERFICI DI CARBONIO (CNT)

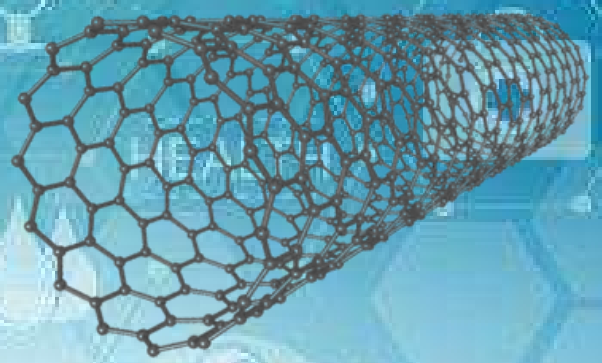
La natura elettricamente attiva dei nanomateriali di carbonio, conferisce un ambiente di crescita favorevole per le cellule.



• Stampa 3D stereolitografica per la costruzione dei nanotubi di carbonio incorporati con polimero di **POLI-GLICOLE ETILENICO DIACRILATO (PEGDA)**

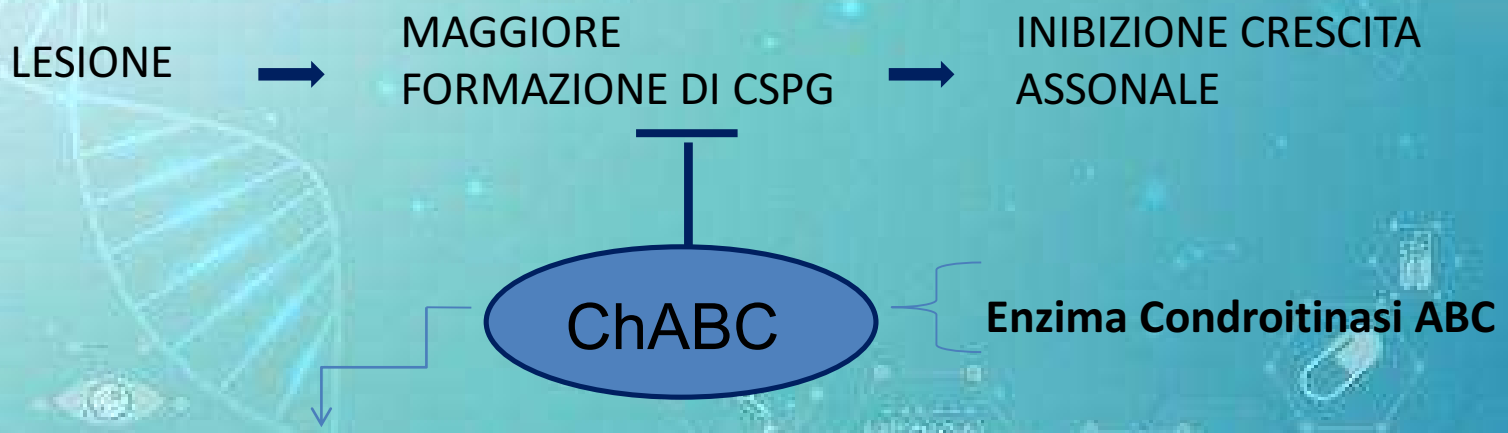
• Somministrazione di CNT a parete singola, modificati per avere funzionalità di superficie amminica, una settimana prima dell'ICTUS e della lesione MCAO

RIDUZIONE AREE DI INFARTO DAL 90% AL 20% RISPETTO AL TRATTAMENTO CON SOLUZIONE SALINA



MANIPOLAZIONE DEL'ECM NATIVA DOPO L'INFORTUNIO

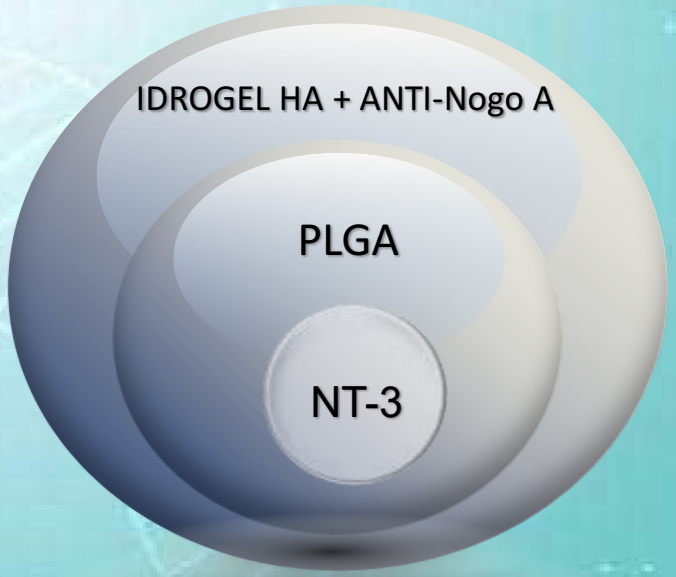
- **CSPG** (PROTEOGLICANO CONDROTIN SOLFATO) si trovano sull'ECM che circonda tutte le cellule e le reti formperineuronali (PNN) collegandosi con le proteine ialuroniche e linker Crtl1 e Bral2.



INCAPSULATA IN NANOPARTICELLE DI SILICIO POROSO

ATTIVITÀ DOPPIAMENTE PROLUNGATA PROMUOVENDO LA GERMINAZIONE ASSONALE

NANOSISTEMI MULTIFUNZIONALI



• **<u>Nogo A</u>**: Inibitore associato alla mielina, presente nel sistema nervoso per evitare inutili rimodellamenti delle connessioni.
Diventa problematico dopo l'infortunio poiché inibisce la promozione della crescita neuronale.

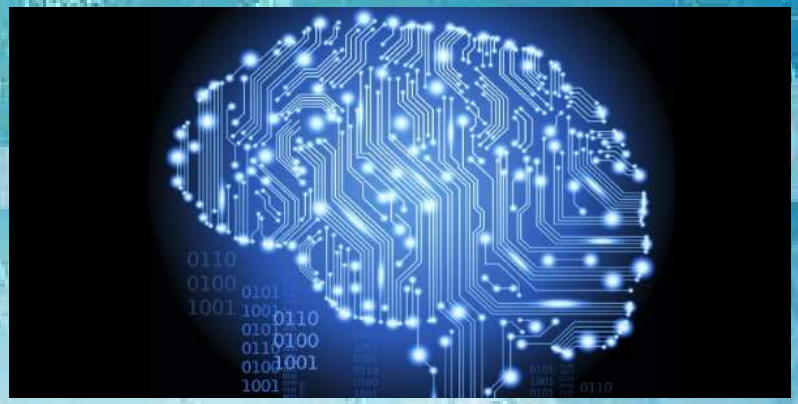
***RILASCIO PROLUNGATO** DI ANTI- Nogo A e NT-3

*** CRESCITA DI NEURITI** SOSTENUTA PER 58 GIORNI

L'EFFETTO SINERGICO TRA IL *<u>NANOSCAFFOLD DI IDROGEL</u>* E LA *<u>NANOPARTICELLA DI PLGA</u>* COMPORTA ***MIGLIORAMENTI DEL RECUPERO FUNZIONALE***

CONCLUSIONI

La nanotecnologia può fornire la stimolazione precisa e stabile della rigenerazione nelle lesione dell' SNC, nonostante la sua natura complessa, e gli studi preclinici hanno mostrato risultati promettenti per il futuro della rigenerazione del cervello dopo un trauma.



FONTI

- K. Liaw, Z. Zhang,S. Kannan << Neuronanotechnology for brain regeneration, Adv. Drug Deliv. Rev.>>
- Nicolas, Mura, et al., 2013 [1]

Ringrazio la professoressa Oliana Carnevali per la disponibilità e per il prezioso aiuto che mi ha concesso per l'elaborazione del presente lavoro.

VALERIA LOCURCIO