



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

**DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**

**Corso di Laurea**

***SCIENZE BIOLOGICHE***

**NANOPARTICELLE: SOMMINISTRAZIONE MIRATA DI FARMACI  
NELLA TERAPIA DEL CANCRO**

**NANOPARTICLES:  
TARGETED DRUG DELIVERY IN CANCER THERAPY**

Tesi di Laurea di:  
di:

**ELISA PALAZZI**

Docente Referente  
Chiar.mo Prof.

**PAOLO MARIANI**

Sessione **FEBBRAIO 2023**  
Anno accademico **2021/2022**

## **Engineering precision nanoparticles for drug delivery**

Michael J. Mitchell, Margaret M. Billingsley, Rebecca M. Haley , Marissa E. Wechsler, Nicholas A. Peppas and Robert Langer  
Nat Rev Drug Discov 20, 101-124 (2021)

## **Specific targeting cancer cells with nanoparticles and drug delivery in cancer therapy**

Sibi Raj, Sartaj Khurana, Ramesh Choudhari, Kavindra Kumar Kesari, Mohammad Amjad Kamal, Neha Garg, Janne Ruokolainen, Bhudev C. Das, Dhruv Kumar

Review Semin Cancer Biol. 2021 Feb; 69:166-177

Source: PubMed

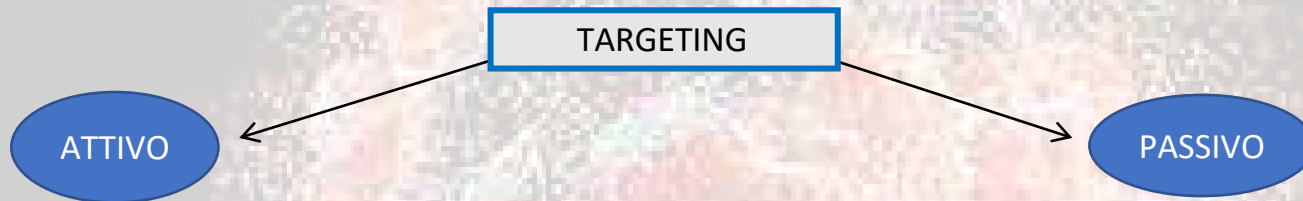
## **RIASSUNTO :**

L'argomento trattato volge l'attenzione sullo sviluppo e utilizzo di nanoparticelle in grado di veicolare molecole o farmaci in siti specifici del corpo umano come terapia antitumorale.

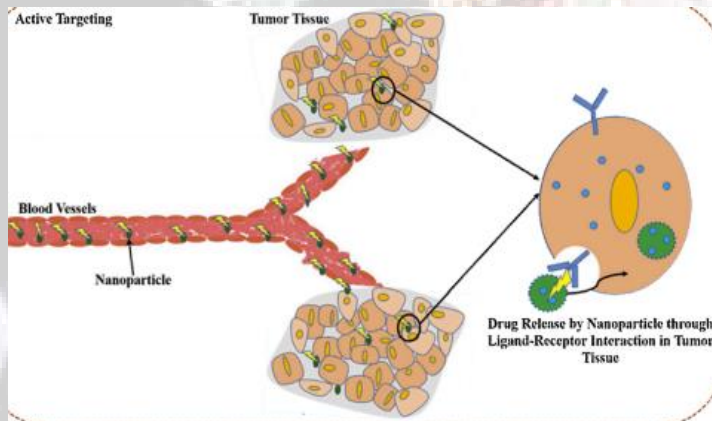
In particolare verranno analizzati:

- Modalità di esposizione e somministrazione delle nanoparticelle
- Meccanismo d'azione
- Proprietà fisico-chimiche
- Suddivisione nelle varie classi in base a composizione e dimensioni
- Vantaggi e svantaggi nel loro utilizzo

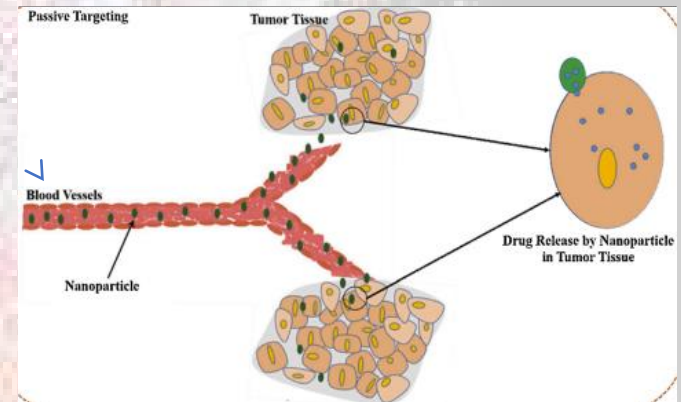
Con il termine «nanoparticella» si identifica un aggregato atomico e molecolare di diametro compreso tra 1 e 100 nm in grado di attraversare le membrane biologiche cellulari.



➤ Prevede l'utilizzo di molecole coniugate al vettore (nanoparticella, NP), in grado di riconoscere specifici recettori cellulari in cellule tumorali



➤ Si basa sulle caratteristiche uniche del bersaglio, in grado di permetterne l'aggregazione in siti specifici.



❖ **EPR**: effetto di permeazione e ritenzione; è dipendente da temperatura, ph, carica superficiale ed estesa vascolarizzazione del tessuto tumorale.

## VANTAGGI DEL TARGETING ATTIVO

- SPECIFICITA'
- MAGGIORE ACCUMULO NEL SITO DI INFEZIONE
- TEMPO DI BIODISPONIBILITA' MAGGIORE

## MECCANISMO DI IPERTERMIA MAGNETICA



## SOMMINISTRAZIONE

**INTRAVENOSA**  
- la più utilizzata

**INTRNASALE**  
- principale per il targeting nel cervello

**ORALE**  
- Ampiamente utilizzata nonostante la presenza di barriere per le nanoparticelle nel tratto gastro-intestinale

**POLMONARE**

ostacoli

- Muco
- Tensioattivo polmonare

nm= nanometri ( $10^{-9} m$ )

## NANOPARTICELLE

7nm < NP < 100nm

Caratteristiche e proprietà

NP < 7nm eliminate dai reni ed escrete nell'urina

NP > 100nm riconosciute ed eliminate dal sistema immunitario

Elevato rapporto superficie/volume

Solubilità

Proprietà fisiche e chimiche

Proprietà magnetiche

- POSSIBILITA' DI CARICARE PIU' FARMACI E RICONOSCERE DIVERSI TARGET

- PERMEABILITA' NEL FLUSSO SANGUIGNO

- DIFFERENTI IN BASE A COMPOSIZIONE CHIMICA, DIMENSIONI E MATERIALE UTILIZZATO

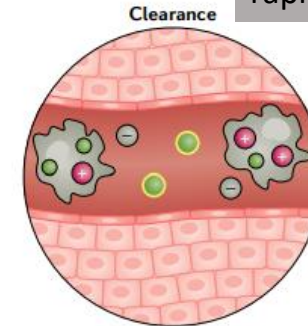
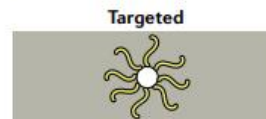
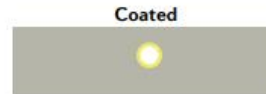
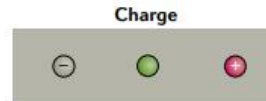
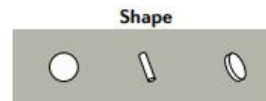
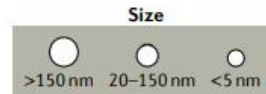
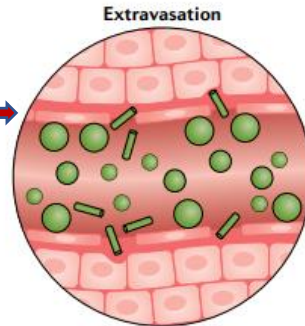
1. INTERAZIONE CON UN CAMPO MAGNETICO
2. AGITAZIONE
3. PRODUZIONE DI CALORE

❖ Variando le dimensioni si possono modificare proprietà quali solubilità, trasparenza, punto di fusione, lunghezza d'onda d'assorbimento e di emissione e conduttività.

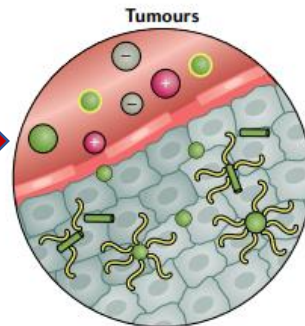
## CARATTERISTICHE DELLE NANOPARTICELLE E IMPATTO NELLA DISTRIBUZIONE

NP non rivestite o cariche positivamente vengono eliminate dai macrofagi rapidamente

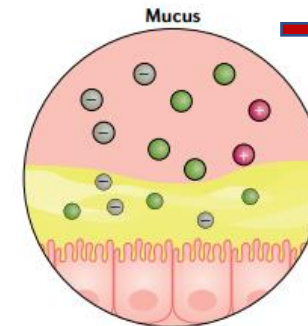
NP a forma di bastoncino stravasano più facilmente



NP a forma di bastoncino, neutre e mirate penetrano più facilmente nei tumori



NP cariche positivamente, più piccole e rivestite attraversano più facilmente le barriere della mucosa



➤ **PEG** (polietilenglicole): materiale idrofilico di rivestimento

→ Riduzione rischio opsonizzazione

# PRINCIPALI CLASSI DI NANOPARTICELLE

ORGANICHE (Lipidiche, polimeriche)

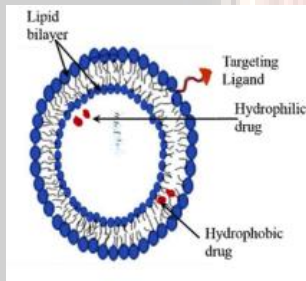
INORGANICHE (Metalliche) →

Nel complesso biocompatibili, idrofile e più stabili dei materiali organici.

## 1. LIPIDICHE

### ➤ LIPOSOMI

- Doppio strato lipidico con un nucleo centrale idrofobico
- Incapsulano farmaci idrofili in vescicole
- Racchiudono fattori terapeutici idrofobici nel nucleo centrale



### ➤ LNP (Lipid Nanoparticles)

- Struttura simile ai liposomi
- Usati per trasferire acidi nucleici
- Micella interna, facilmente modificabile



### ➤ SLN (Solid lipid Nanoparticle)

- Derivati da lipidi naturali o sintetici
- Non tossici

### ➤ NLC (Vettori lipidici nanostrutturati)

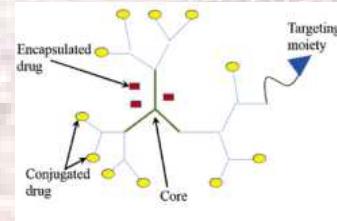
- Lipide solido + liquido
- Elevato potenziale di carico



## 2. POLIMERICHE

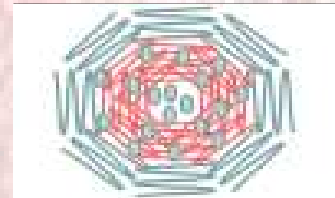
### ➤ DENDRIMERI (1-10nm)

- Unità ramificate
- Superficie esterna con gruppi funzionali
- Nanocarrier più piccoli



### ➤ MICELLE POLIMERICHE (10-100nm)

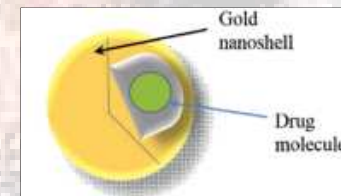
- Nucleo idrofobico
- Trasporto di farmaci non solubili in acqua



## 3. INORGANICHE

### ➤ NANOSHELL D'ORO (utili nel trattamento e rilevamento del cancro)

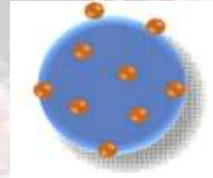
- Nucleo dielettrico, inerte e non tossico
- Foglio metallico dorato esterno
- Geometria e proprietà facilmente manipolabili





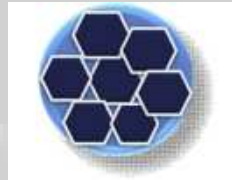
➤ PUNTI QUANTICI

- Sonde basate su punti quantici
- Elevata sensibilità e specificità



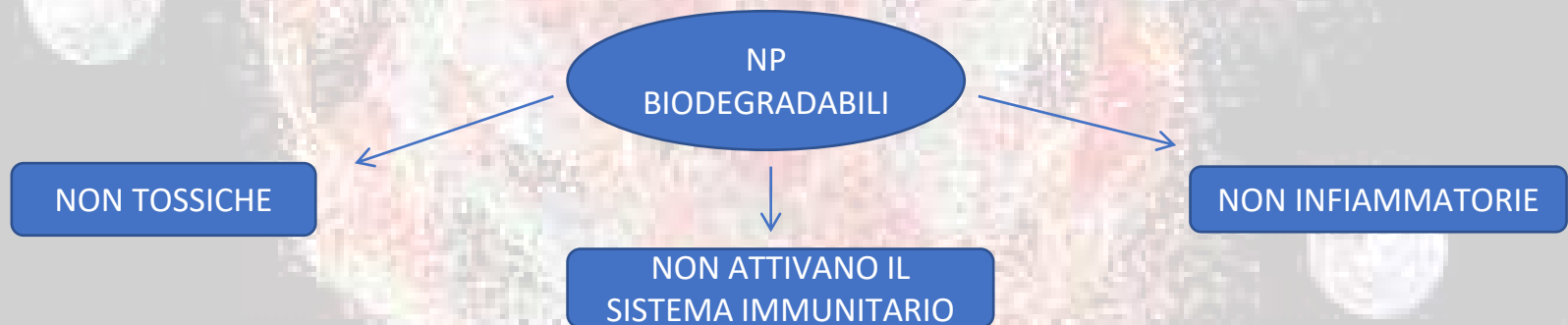
➤ NANOTUBI IN CARBONIO

- Strutture tubolari composte da anelli benzenici
- A parete singola o multipla



➤ NP DI OSSIDO DI FERRO (1-100nm)

- Visualizzabili tramite risonanza magnetica
- Biodegradabili (il ferro viene assorbito dall'emoglobina)



- ❑ Un'altra classe di nanoparticelle è rappresentata dai virus, **nanocarrier virali** filamentosi in grado di infettare e consegnare il farmaco o il materiale genetico in modo efficiente.

PRO	CONTRO
DIAGNOSI PRECOCE	DANNI INDOTTI DA REATTIVITA' CHIMICA (ES. STRESS OSSIDATIVO)
RILASCIO CONTROLLATO DI FARMACI	POSSIBILI DANNI DOVUTI ALLA TOSSICITA' DEI MATERIALI
ELEVATA STABILITA'	POSSIBILI INTERAZIONI CON CELLULE SANE
ELEVATA CAPACITA' DI CARICO	
POSSIBILITA' DI CARICARE FARMACI IDROFILI E IDROFOBICI	
POSSIBILITA' DI CARICARE PIU' FARMACI CONTEMPORANEAMENTE	

Possibili danni al DNA

Sviluppo di **malattie neurodegenerative**, quali Parkinson ed Alzheimer

- Lesioni polmonari
- Reazioni infiammatorie acute e croniche,...

## Conclusioni

La nanoscienza sfrutta l'utilizzo di questi nanodispositivi, oltre che per la somministrazione specifica di farmaci, anche per effettuare diagnosi precoci nel trattamento del cancro (ad esempio utilizzando NP di ossido di ferro, visualizzabili con la risonanza magnetica).

L'impiego delle nanoparticelle ha lo scopo di ridurre gli effetti collaterali derivati dall'utilizzo di agenti chemioterapici, sostituendosi ad essi e di massimizzare l'effetto di uccisione delle cellule tumorali sfruttando il riconoscimento di specifici target.

Non è però da sottovalutare la tossicità di alcuni materiali, l'instabilità e la tendenza delle nanoparticelle ad aggregarsi nella circolazione sanguigna. Bisogna quindi adattare il design di questi nanodispositivi per minimizzare questi rischi.