UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE BIOLOGICHE

SVILUPPO DI sNDDS PER LA COMBINAZIONE DELL'ICD CON L'IMMUNOTERAPIA DEL CANCRO

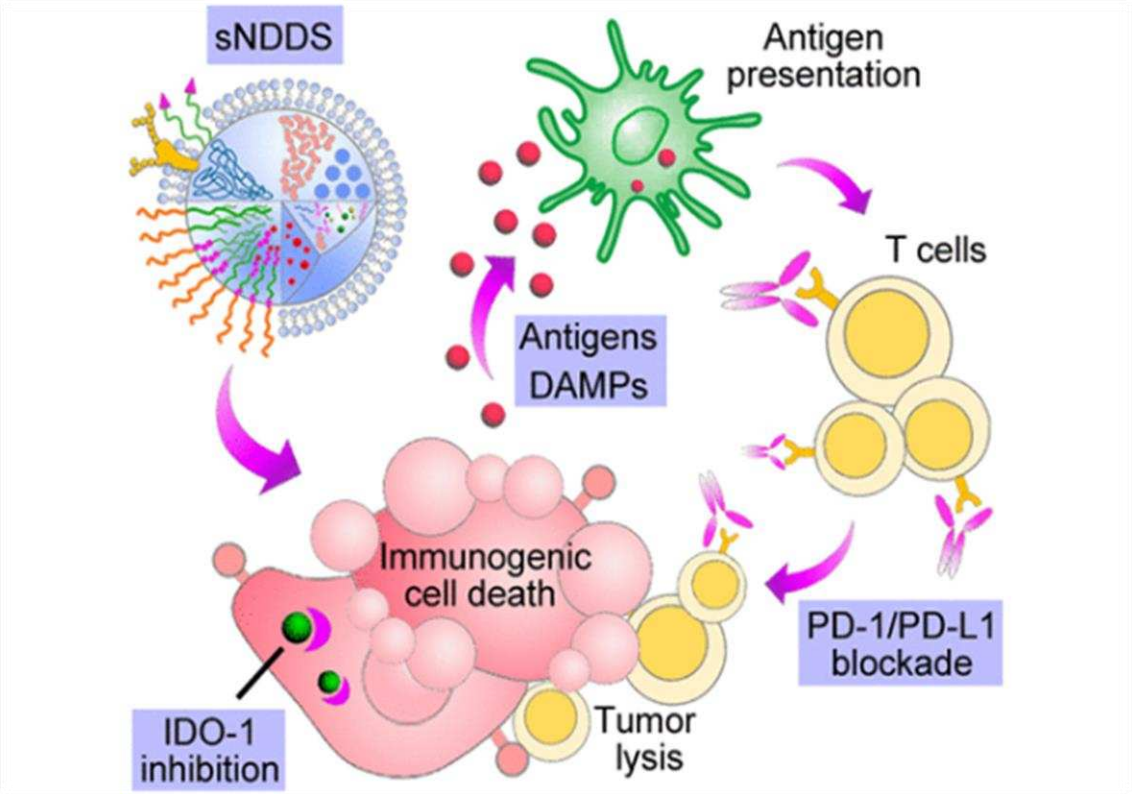
DEVELOPMENT OF sNDDS FOR COMBINATION OF ICD WITH CANCER IMMUNOTHERAPY

Tesi di Laurea di:
DEL BORRELLO NOEMI

Docente Referente:
Chiar.ma Prof.ssa
GALEAZZI ROBERTA

Anno Accademico 2021-2022

L’immunoterapia è un trattamento che ha la funzione di prevenire la recidiva e di sopprimere la metastasi del tumore. Nonostante la sua efficacia, presenta alcune sfide che limitano la sua applicazione clinica, come il basso tasso di risposta, lo sviluppo di resistenze ai farmaci e alcuni effetti avversi immuno-correlati. Per questo motivo sono stati sviluppati gli sNDDS, che sono delle particelle di dimensioni nanometriche, che permettessero non solo di somministrare più farmaci insieme, ma anche di migliorare la specificità dei tessuti e infine di amplificare le risposte immunitarie. In particolare vedremo come gli sNDDS sono stati utilizzati per indurre la morte cellulare immunogenica programmata (ICD) con l’immunoterapia del cancro.

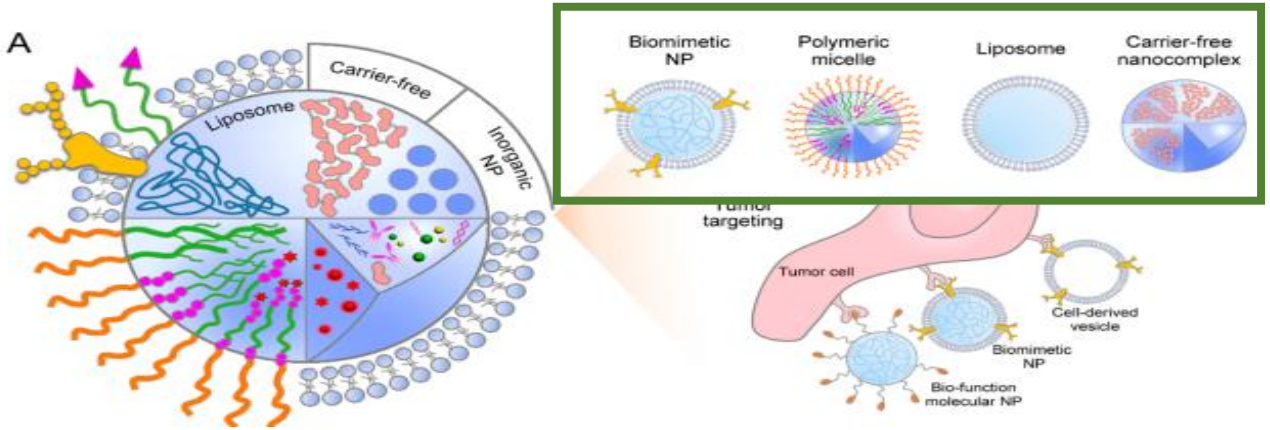


sNDDS

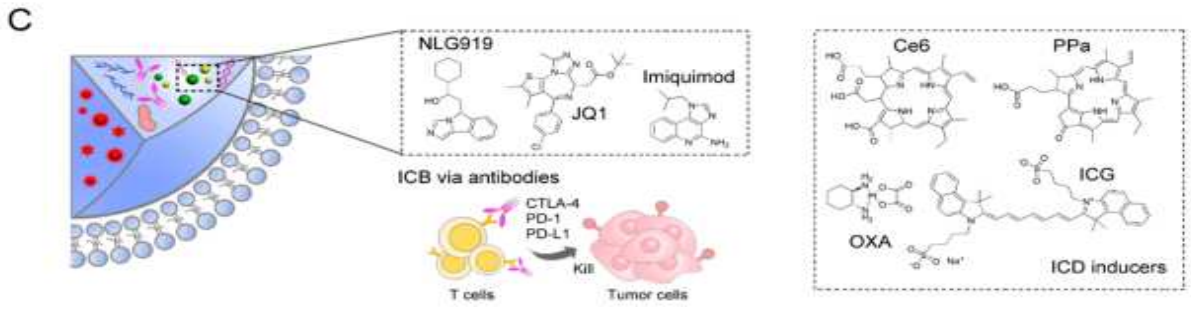
CARATTERISTICHE FUNZIONALI:

- ✓ Facile preparazione
- ✓ Biocompatibilità e stabilità
- ✓ Elevato carico di farmaci
- ✓ Specificità e penetrazione nel bersaglio
- ✓ Rilascio controllato di farmaci

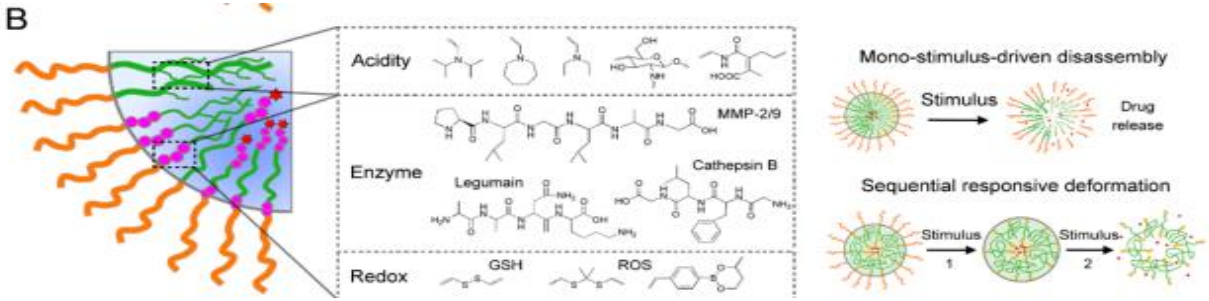
➢ Nanocarrier



➢ Agenti immunoterapeutici



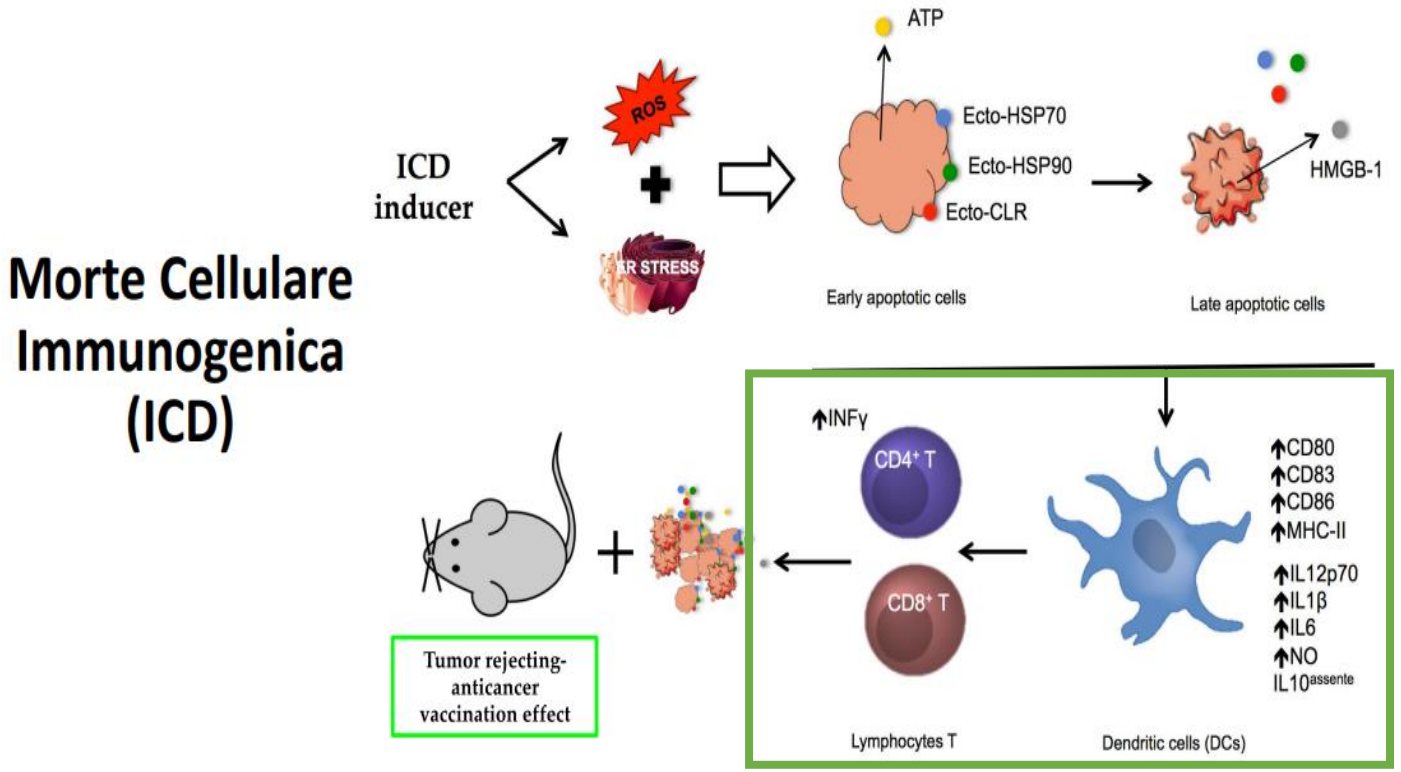
➢ Frazioni intelligenti



ICD (IMMUNOGENIC CELL DEATH- MORTE CELLULARE IMMUNOGENICA)

INDOTTA DA:

- Terapia fototermica (PTT)
- Terapia fototermica (PDT)
- Chemioterapici (OXA, doxorubicina)

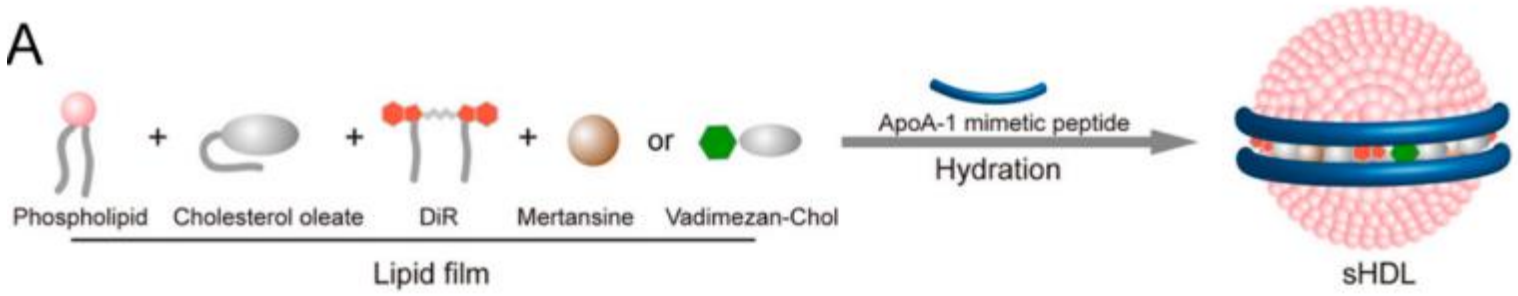


CAUSA IL RILASCIO DI:

- Citochine pro-infiammatorie
- DAMPs
- Proteine da shock termico (HSPs)
- Antigeni associati al tumore (TAAs)
- Calreticolina (CRT)
- ATP
- Gruppo box 1 ad alta mobilità (HMGB1)

ICD INDOTTA DA PTT ATTRAVERSO UNA sHDL NELL'HCC

Lipoproteine sintetiche ad alta densità (sHDL):



- Hanno affinità per SR-BI, sovraespresso nelle cellule di HCC

- Costituite da:
  - Peptide mimetico ApoA-1
  - Primer immunitari
  - Mertansina → Vadimezan
  - **DiR**

  ↓

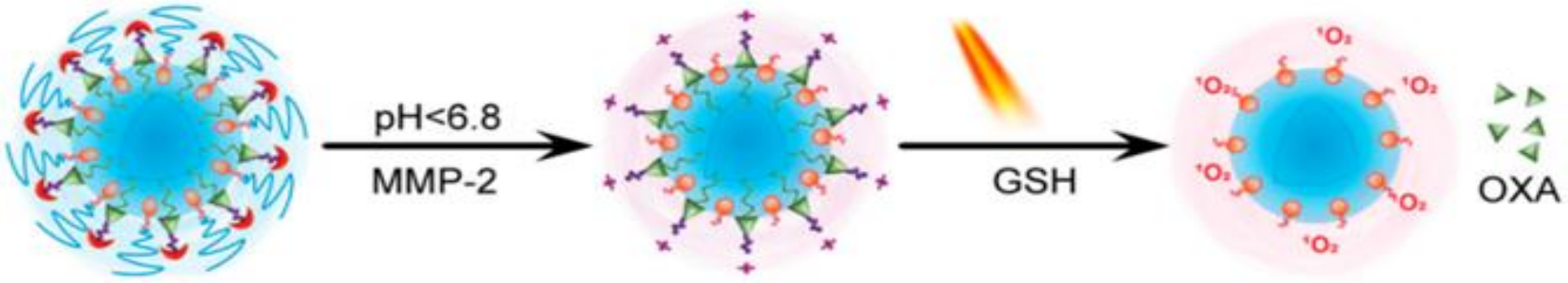
  - Rilascio di HMGB1
  - Rilascio di ATP

ICD INDOTTA DA OXA IN ASSOCIAZIONE CON PPa

- HOAD (OXA+DMMA)
- PPa combinato con PEG
- Fosfolipidi

TME →

- Scissione della corona proteica di **PEG** tramite MMP-2
- Scissione del **DMMA** in HOAD tramite pH acido



↑ Assorbimento OXA+PPa

↑ ICD

ICD IN COMBINAZIONE CON IL BLOCCO DI PD-L1

❖ **Plasma atmosferico freddo (CAP)**

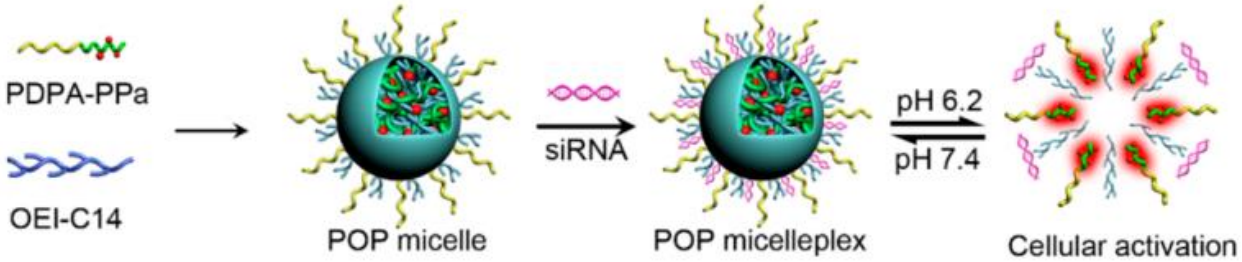
Stimola la produzione di ROS e permette la somministrazione dell'inibitore di PD-L1

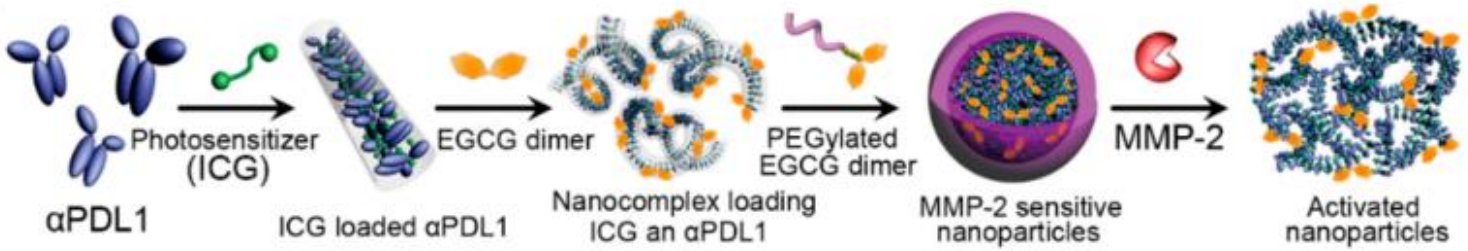
❖ **Micella polimerica (POP)**

Permette la co-somministrazione di siRNA e di PPa

❖ **Nanoparticella αPD-L1**

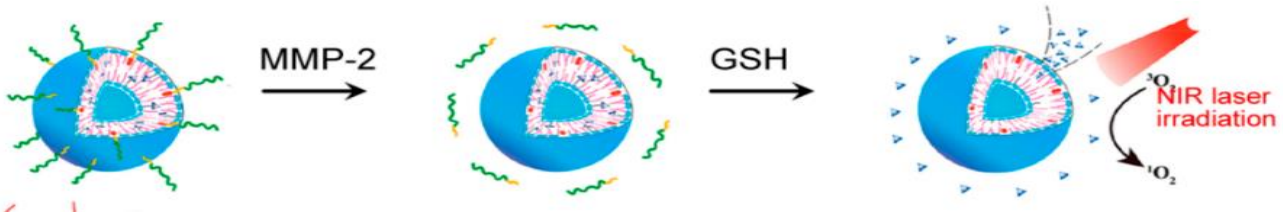
Complessata con ICG e attivata tramite MMP-2

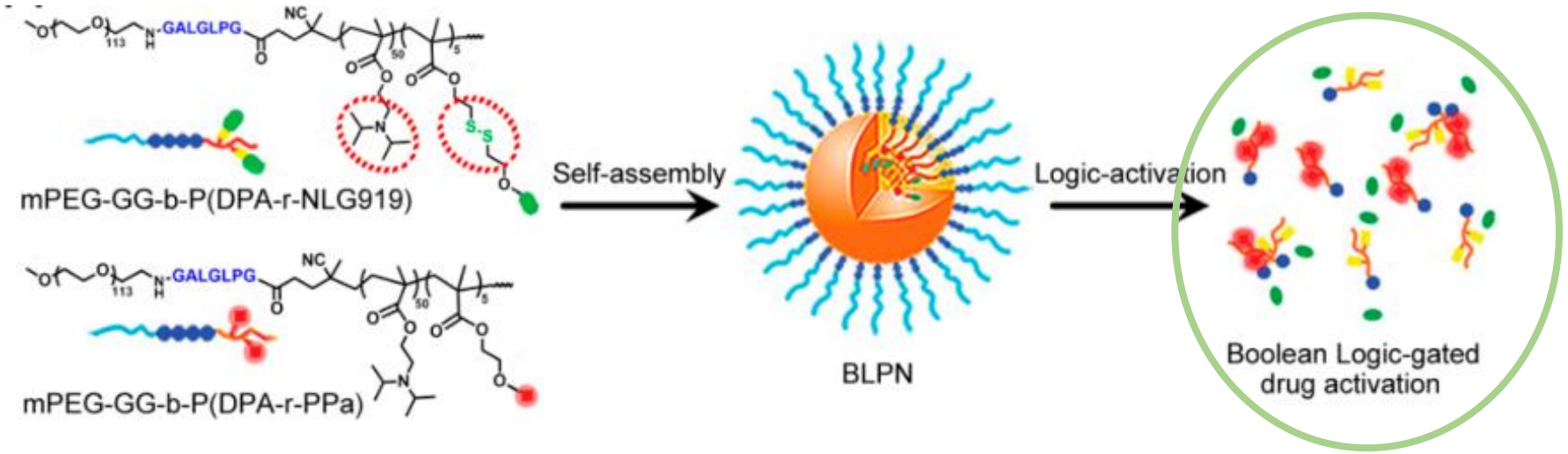




ICD IN COMBINAZIONE CON IL BLOCCO DI IDO-1

- ❖ sNDDS a doppia attivazione MMP-2/GSH
- ❖ sNDDS carrier-less
- ❖ BLPN





- **MMP-2** che scinde il guscio di PEG
- **Acidità** che permette il rilascio di PPa e NLG919
- **GSH** che attiva NLG919

CONCLUSIONI

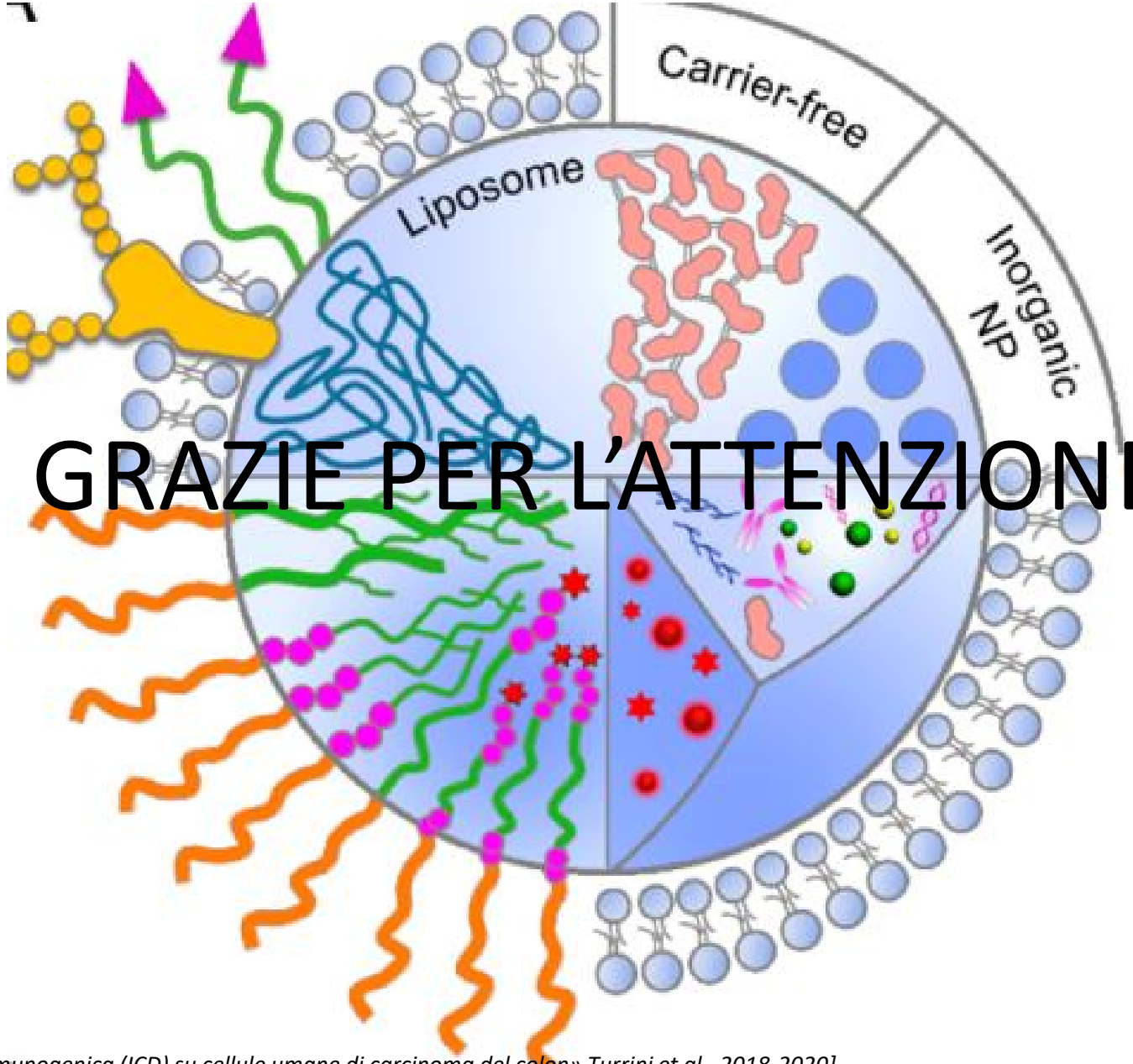
- L'utilizzo di sNDDS per la co-somministrazione di farmaci multipli ha permesso di migliorare le risposte immunitarie tumorali

- L'applicazione degli sNDDS in vivo ha ancora dei limiti sia per quanto riguarda l'eterogeneità dei tumori che per quanto riguarda la produzione su larga scala

- Le caratteristiche fisico-chimiche (come diametro, forma, carica e idrofobicità) devono essere studiate con maggior attenzione per capire gli effetti delle interazioni dei biomateriali con le cellule immunitarie

- L'equilibrio terapeutico tra ICD e inibitori dei checkpoint immunitari deve avere grande riguardo affinché si abbia un ICD massimizzato per aumentare la risposta immunitaria senza però andare a danneggiare le cellule vicine sane.

- La ricerca è sempre in grande espansione in quanto nanovettori derivati da globuli rossi, piastrine o neutrofili sono ad oggi oggetto di studio come metodi alternativi per la combinazione di immunoterapia e ICD



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

[«Hemidesmus indicus induce morte cellulare immunogenica (ICD) su cellule umane di carcinoma del colon» Turrini et al., 2018-2020]
[«Smart Nanosized Drug Delivery Systems Inducing Immunogenic Cell Death for Combination with Cancer Immunotherapy» Lei Zhou et al., 2020]