



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

Laurea in Scienze Biologiche

Strategie per veicolare farmaci peptidici al cervello

**Tesi di Laurea di
Federica Cicilano**

**Referente
Prof.ssa Roberta Galeazzi**

Anno Accademico 2019 / 2020

I peptidi sono di crescente interesse per l'industria farmaceutica

10% dei ricavi delle vendite farmaceutiche nel mondo

terapie per malattie neurologiche

PROPRIETÀ FAVOREVOLI:

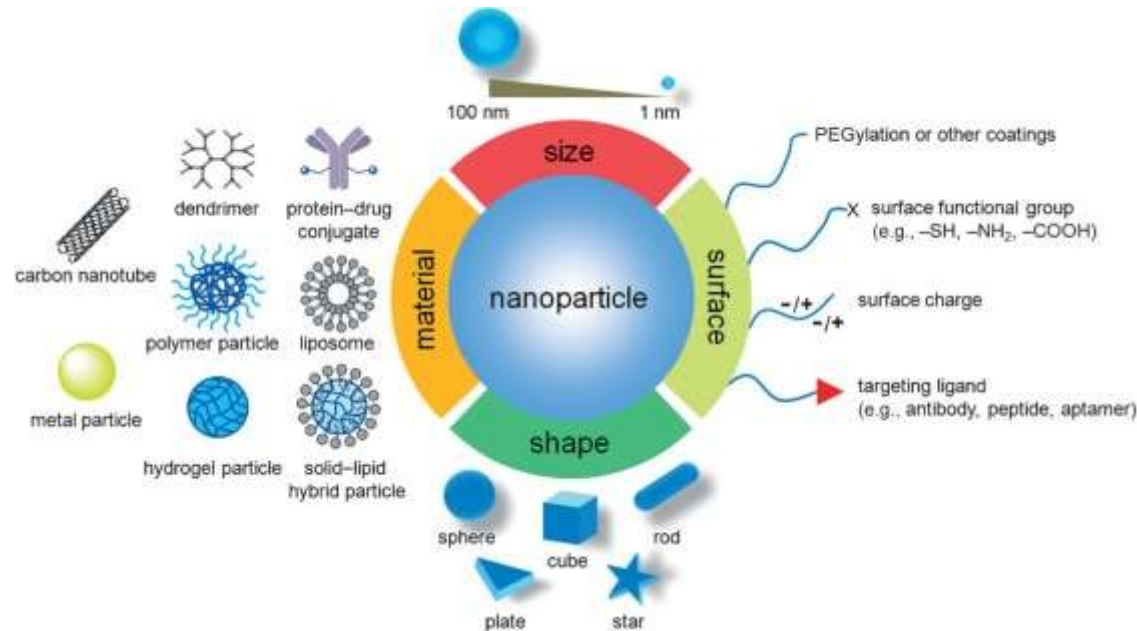
- ▶ Elevata potenza e selettività
- ▶ Si biodegradano in metaboliti non tossici
- ▶ Potenziale minimo di interazione farmaco-farmaco
- ▶ Minore probabilità di provocare una reazione immunogenica

IMPEDIMENTI:

- ▶ Somministrazione parentale
- ▶ Breve durata d'azione
- ▶ Scarsa stabilità fisica e metabolica
- ▶ Capacità limitata di permeare le barriere biologiche

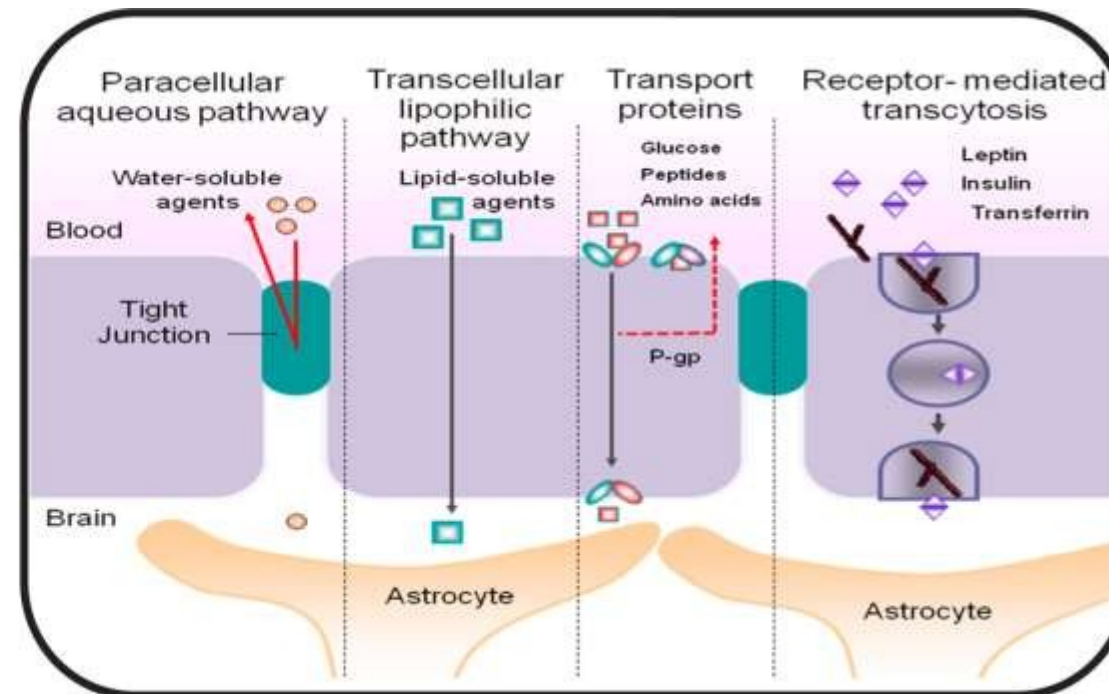
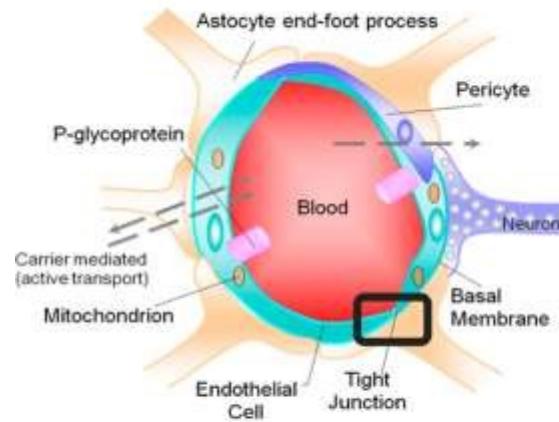
Nanoparticelle

- ▶ Risultati promettenti nella somministrazione peptidica
- ▶ Costrutti tridimensionali multicomponente
- ▶ Attenta progettazione e ingegneria
- ▶ Piccole dimensioni
- ▶ Possono essere guarnite con vari ligandi di trasporto



Percorsi per il trasporto di peptidi attraverso la barriera emato-encefalica

- ▶ Diffusione
- ▶ Assorbimento mediato da carrier
- ▶ Endocitosi mediata da recettore



SOMMINISTRAZIONE PARENTALE

Livelli di delivery cerebrale superiori allo 0,1% della dose somministrata rappresentano un vero e proprio attraversamento della barriera emato-encefalica

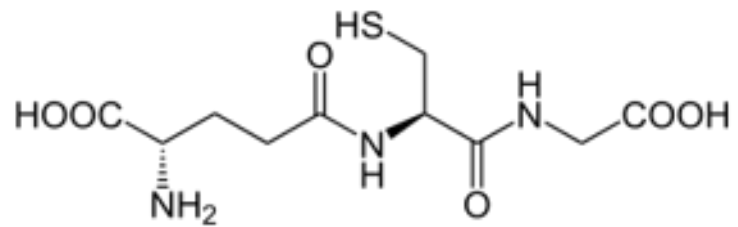
Diverse vie

1. Assorbimento mediato dal trasporto del carrier

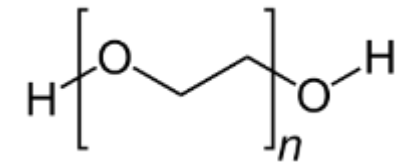
Liposomi di glutatione-glicole polietilenico (GSH-PEG) caricati con un peptide oppioide sintetico (DAMGO)

- Emivita di DAMGO aumentata di 4,5 volte
- Esposizione cerebrale raddoppiata

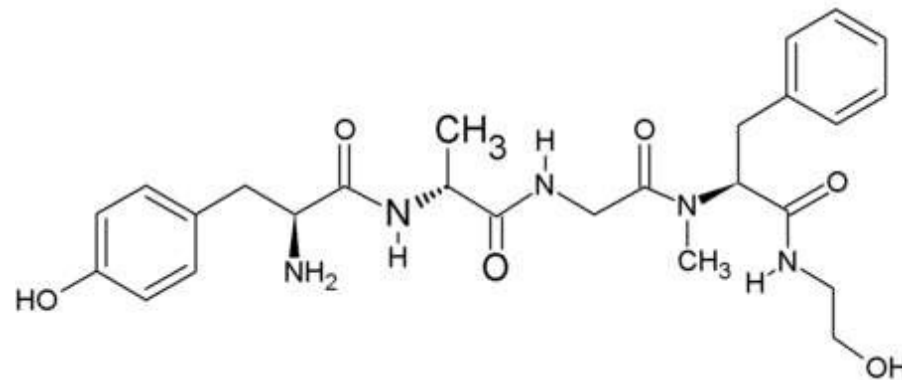
Strutture molecolari



Glutathione



Glicole polietilenico (PEG)



DAMGO

2. Assorbimento mediato dal recettore

Proteina 1 correlata al Recettore delle Lipoproteine a Bassa Densità (LRP1)

- Complesso Angiopep-2-LRP-1 per il trasporto di neurotensina
- La neurotensina mantiene la sua affinità per il recettore; trasporto superiore

Recettore per Lipoproteine a Bassa Densità

- Coniugazione di VH0445 a un peptide oppioide
- Netto miglioramento dell'attività antinocicettiva

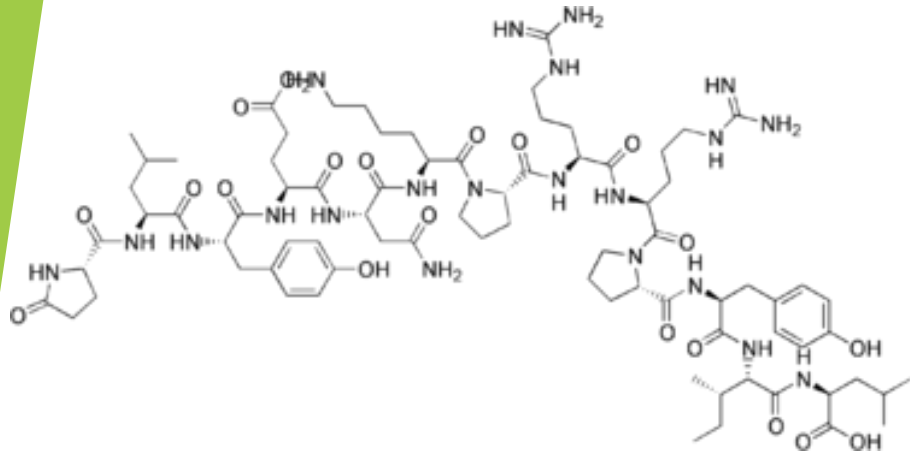
Recettore della Transferrina

- Sistema NC-1900-OX26-PO
- Migliore apprendimento e riduzione dell'alterazione di memoria
- Nanoparticelle B6 PEG-PLA [(glicole polietilenico - poli (acido lattico))] che incapsulano un peptide neuroprotettivo (NAPVSIQ)
- Eccellenti miglioramenti dell'apprendimento e riduzione della perdita di neuroni dell'ippocampo.

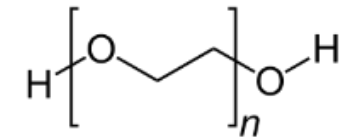
Recettore della Leptina

- Leptina coniugata a nanoparticelle di acido poli-lattico-co-glicolico (PLGA)
- Lo 0,16% della dose iniettata raggiunge il cervello dopo 2 h

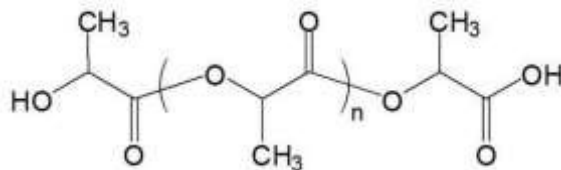
Strutture molecolari



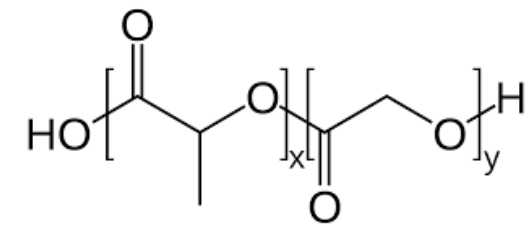
Neurotensina



Glicole polietilenico (PEG)



Poli acido lattico (PLA)



Acido poli-lattico-co-glicolico (PLGA)

3. Peptidi cell penetrating (CPP)

Peptide TAT

TAT -inibitore β -secretasi

Riduzione del 64% dei livelli di β amiloide dopo una singola iniezione intraperitoneale

Peptide SynB

SynB pegylated gelatin siloxane nanoparticle (SynB-PEG-GS)

Livelli nel cervello significativamente più alti rispetto a nanoparticelle semplici

Penetratina

Penetratina-poly ethylene glycol-block-poly lactic acid (PEG-PLA)

Significativo assorbimento nel cervello, accumulo ridotto nei tessuti non target

CPP

CPP-Inibitore c-Myc -elastin like polypeptide (ELP)

Riduzione dell'80% del volume del tumore, ritardo nell'insorgenza di deficit neurologici

Alcune osservazioni da studi clinici

STABILITÀ

Transportan 10 e TAT hanno dimostrato di essere più stabili della Penetratina

L'uso di D-aminoacidi è un modo per migliorare la stabilità di questi peptidi di trasporto

TOSSICITÀ

TAT a lunghezza intera ha prodotto livelli più bassi di neurotossicità rispetto ai peptidi più corti TAT

Elevata tossicità con transportan 10; lievi effetti con i peptidi ricchi di arginina: TAT e Penetratina

RISPOSTA IMMUNITARIA

CPP derivano da proteine non umane

Il rischio di una risposta immunitaria aumenta con vettori coniugati con grandi molecole peptidiche

4. Delivery passivo

❖ Nanoparticelle polimeriche

Nanomerics Ltd. sta sfruttando la tecnologia basata su un ingegnerizzato polimero anfifilico di chitosano

Leucine-enkephalin

La risposta antinocicettiva è durata fino a 8 ore

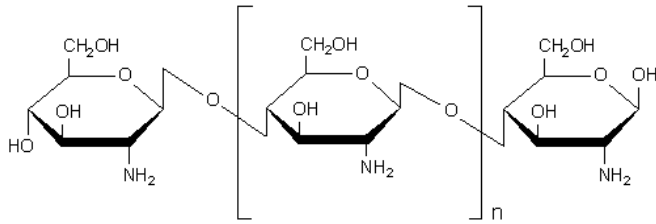
Dalargin-rivestito con polisorbato 80

Effetto farmacologico di breve durata

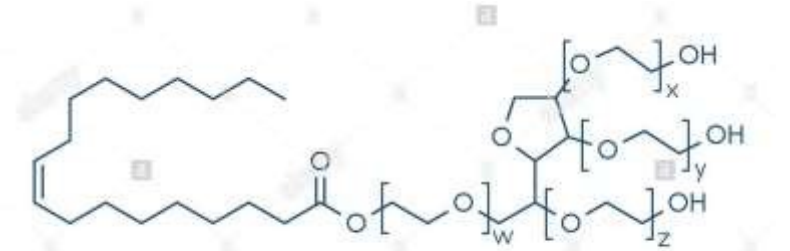
Piccoli peptidi analgesici idrofili

Migliore antinocicezione con vescicole bolaamphiphiles

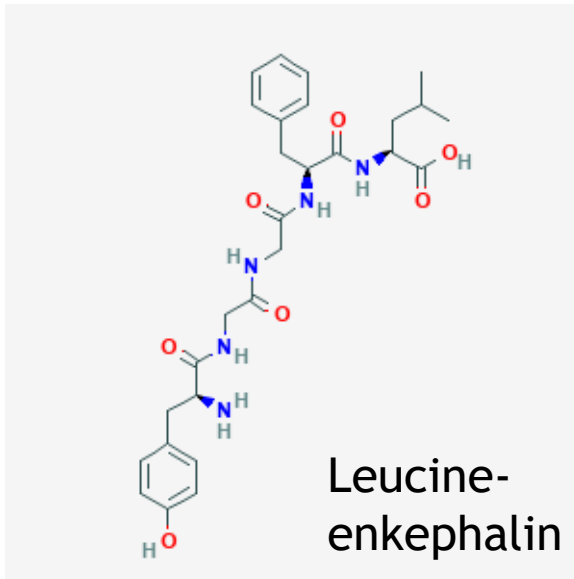
Strutture molecolari



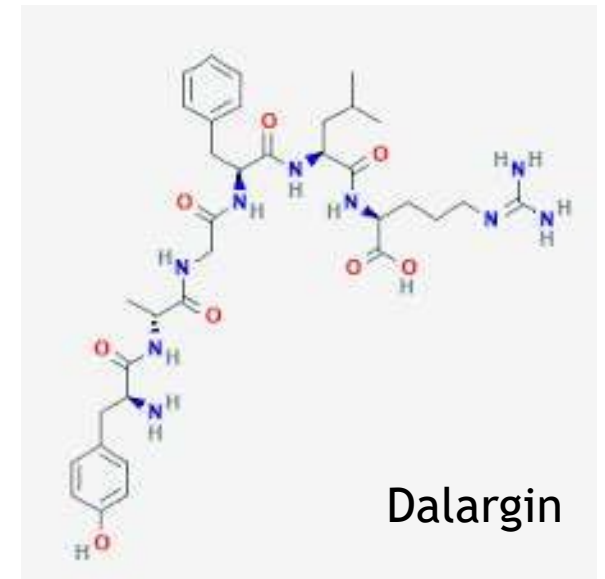
Chitosano



polysorbate 80

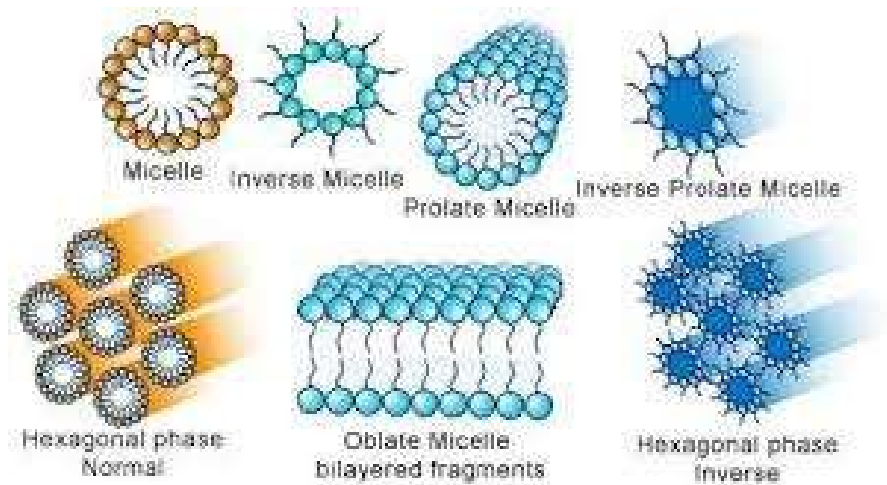


Leucine-enkephalin



Dalargin

❖ Peptidi anfifilici



- Varietà di strutture
- Nucleo idrofobico centrale circondato da un foglietto β di peptidi
- Producono una risposta farmacologica con somministrazione endovenosa
- Trasporto endocitotico non ancora completamente chiarito

- ▶ Bassa biodisponibilità dei peptidi per via orale
- ▶ Instabilità fisica ed enzimatica
- ▶ Uso delle tecnologie delle nanoparticelle
- ▶ È necessario proteggere i peptidi nel tratto gastrointestinale e migliorarne l'assorbimento
- ▶ Bisogna aumentare la loro emivita di circolazione al fine di mantenere un'adeguata concentrazione di peptidi nel plasma
- ▶ I vantaggi delle aree di trattamento dovrebbero alimentare lo sviluppo delle tecnologie delle pillole di peptidi



SOMMINISTRAZIONE ORALE



SOMMINISTRAZIONE INTRANASALE

- ▶ L'ampia superficie e l'elevata vascolarizzazione favoriscono un rapido assorbimento
- ▶ Scarsa biodisponibilità a causa della degradazione enzimatica, della clearance mucociliare e della scarsa permeabilità della mucosa
- ▶ Lo sfruttamento della via nasale per il delivery di farmaci al cervello è dovuto al fatto che la regione olfattiva può essere un sito importante per l'ingresso di virus nel cervello.

N-trimethyl
chitosano
caricate con
leucine-
enkephalin

Significativo
miglioramento
dell'effetto
antinocicettivo

Nanoparticelle
caricate
con tirotropina
(TRH)

Riduzione di
frequenza e
gravità delle
crisi epilettiche

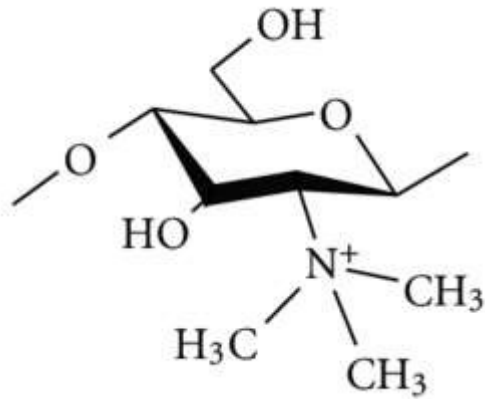
Peptidi TAT-
NBD

Sono entrati
rapidamente
nei bulbi
olfattivi

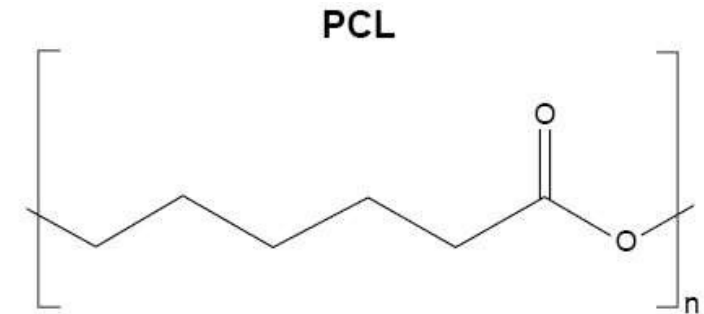
Poli (ethylene glycol)
-block-poli (epsilon-
caprolactone) (PEG-
PCL) coniugate con
lattoferrina caricate
con il peptide
neuroprotettivo

Miglioramenti
dell'attività
farmacodinamica
comportamentale

Strutture molecolari



N-trimethyl chitosano



Poly (epsilon-caprolactone)

Osservazioni conclusive

Negli ultimi dieci anni ci sono stati progressi significativi per il delivery dei peptidi al cervello

Il controllo delle condizioni neurologiche continuerà con strategie all'avanguardia per il prossimo futuro

La possibilità di fornire medicinali utilizzando le tecnologie e gli approcci descritti, significa che emergeranno nuovi medicinali per affrontare condizioni piuttosto difficili.

"Strategies To Deliver Peptide Drugs to the Brain"

Aikaterini Lalatsa, Andreas G. Schatzlein, and Ijeoma F. Uchegbu.
Mol. Pharmaceutics 2014, 11, 1081-1093