



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

**Corso di Laurea
Scienze Biologiche**

**Utilizzo di profarmaci sensibili all'ambiente riducente delle
cellule tumorali**
**Use of prodrugs sensitive to the reducing environment of cancer
cells**

Tesi di Laurea di:
di:


Giada Cipriani

Docente Referente
Chiar.mo Prof.

Giovanna Mobbili

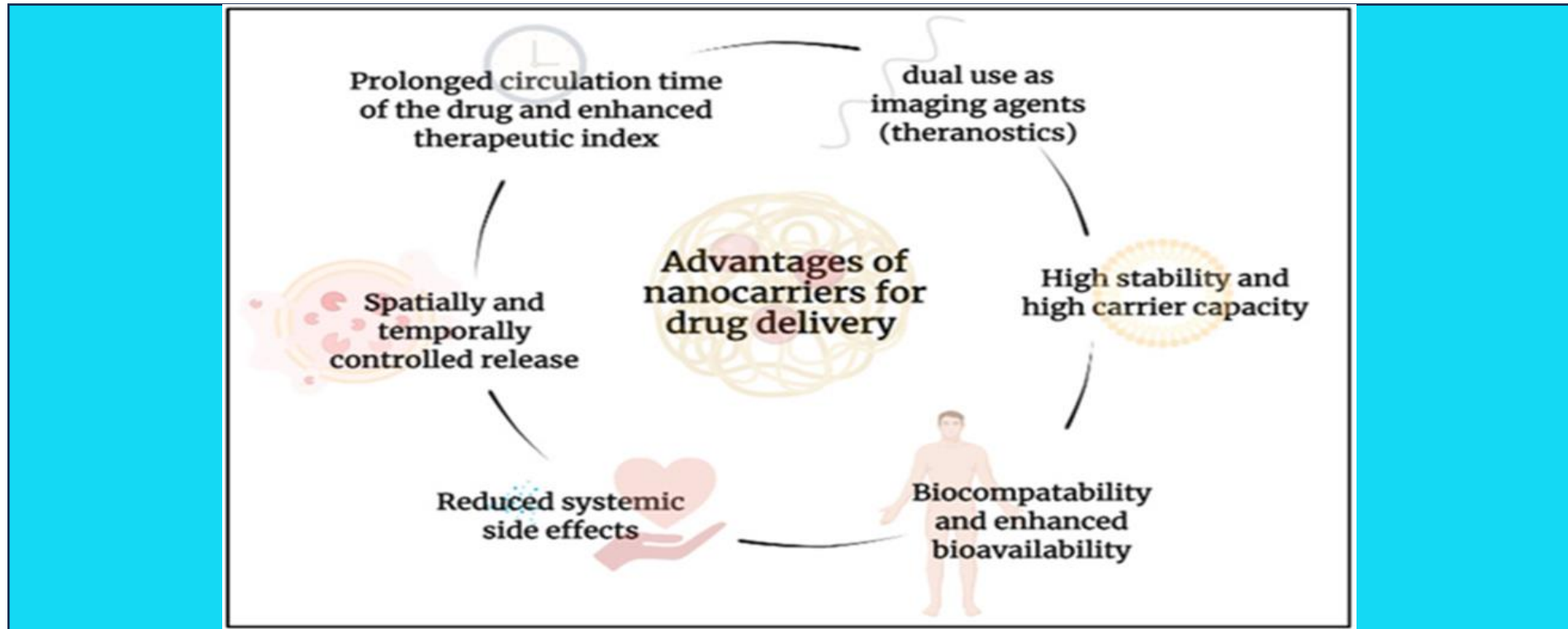
Sessione Autunnale Dicembre 2024

Anno Accademico 2023/2024



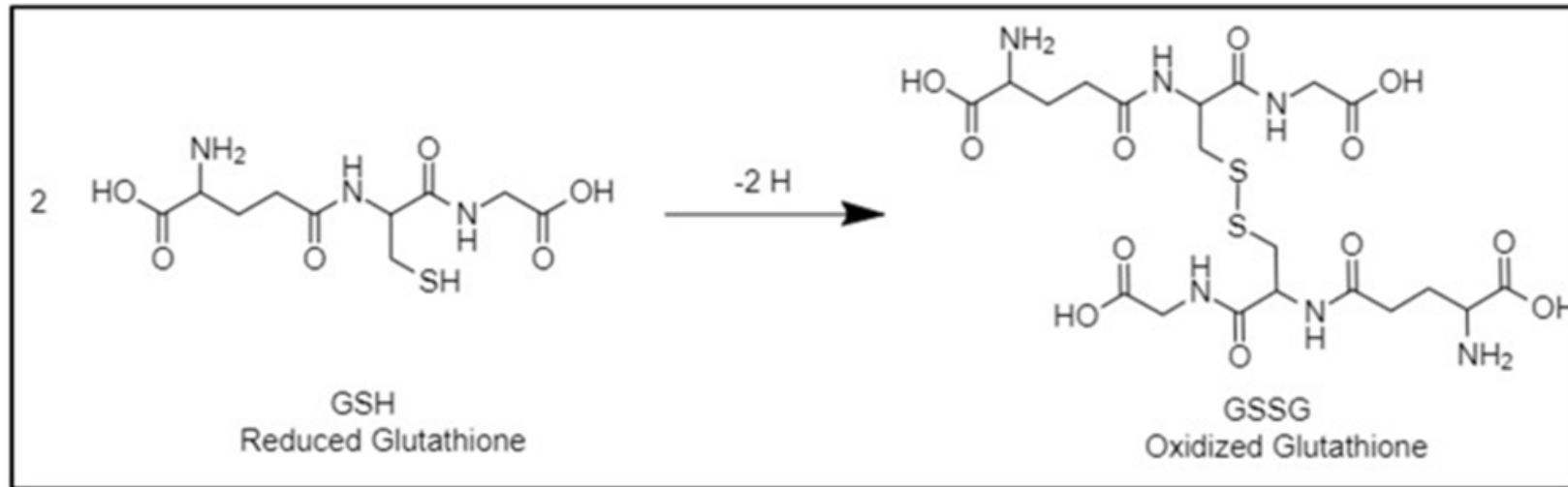
**Utilizzo di profarmaci sensibili all'ambiente
riducente delle cellule tumorali**

Microambiente tumorale



- Il microambiente dei tessuti tumorali è un ambiente altamente riducente a causa degli alti livelli intracellulari del glutathione (GSH).
- Le sue concentrazioni nelle cellule tumorali sono oltre quattro volte maggiori rispetto alle cellule sane e proprio questa caratteristica viene utilizzata come stimolo interno per i sistemi di somministrazione dei farmaci.

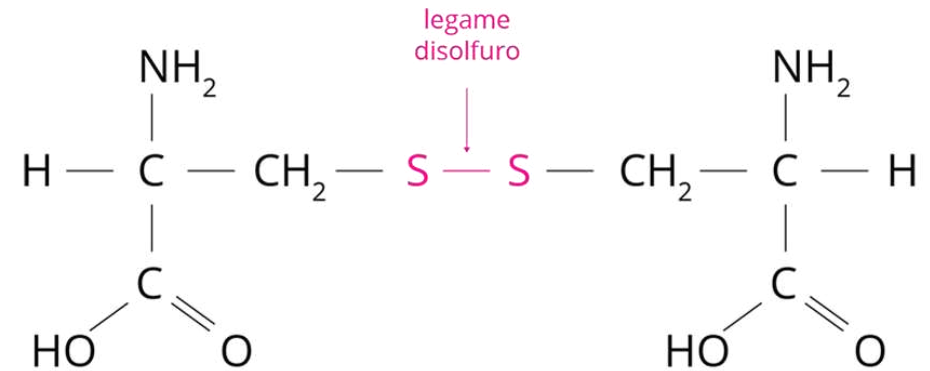
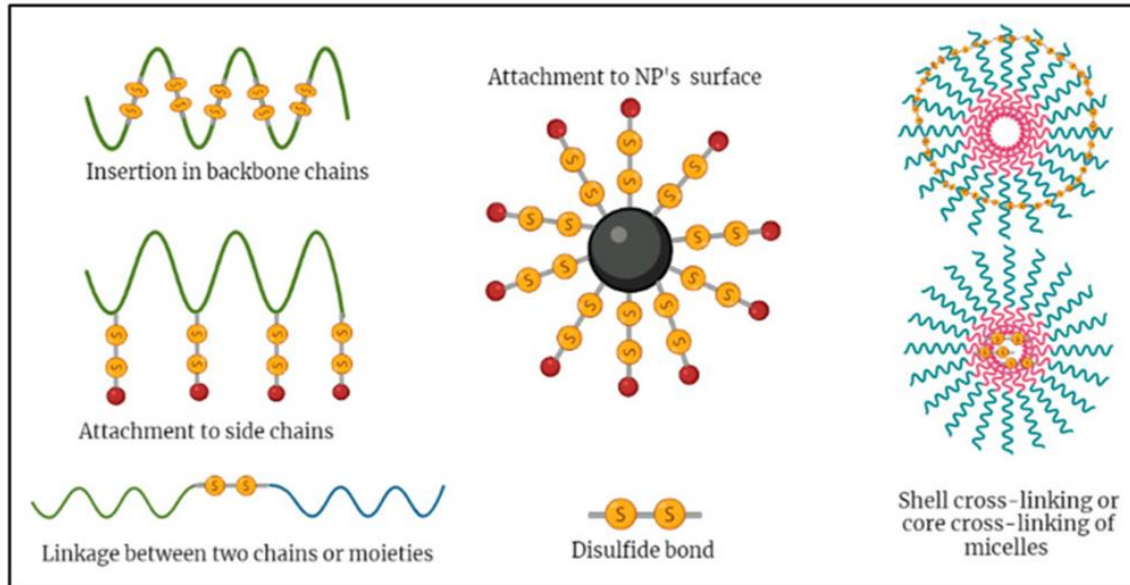
Meccanismo di riduzione



- Quando i nanovettori di farmaci redox reattivi sono esposti all'alta concentrazione di GSH nei siti tumorali, riceveranno atomi di idrogeno dal GSH che porteranno a rotture sostanziali nel nanovettore, causandone la disintegrazione e il rilascio degli agenti antitumorali caricati nella cellula. Contemporaneamente, il GSH viene ossidato a glutathione disolfuro (GSSG) formando un legame disolfuro, a seguito della donazione di idrogeno.

Gruppi funzionali utilizzati nei nanovettori:

- **Legami disolfuro**



- I linker disolfuro vengono utilizzati nel backbone dei polimeri, come catene laterali o reticolanti nei nanogel e nelle micelle.
- Dopo l'esposizione al GSH nel sito del tumore, il legame disolfuro si rompe, portando alla completa disintegrazione dei nanovettori e al rilascio del carico.
- Sono stabili durante la circolazione sanguigna.

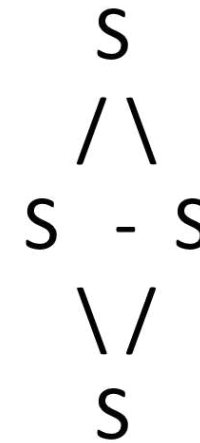
• Legami diselenide

- Sono legami covalenti tra due atomi di selenio che vengono ridotti dal GSH (tramite la donazione di un atomo di idrogeno a ciascun atomo di selenio), a due gruppi di selenolo (-SeH) rompendo così il legame.
- Attualmente sono stati utilizzati come linker nel backbone di polimeri che possono autoassemblarsi in micelle che hanno efficacemente incapsulato e rilasciato DOX. Oppure sono stati utilizzati come reticolanti nello sviluppo di idrogel e nanogel
- Possono essere scissi in seguito all'esposizione a specie reattive dell'ossigeno (ROS).

Frazione sensibile alla riduzione	Struttura chimica	Struttura dopo la riduzione del GSH
Disolfuro	—S—S—	—SH HS—
Diseleniuro	—Se—Se—	—SeH HSe—

• Legami Tetrasolfuro

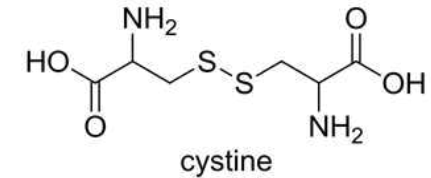
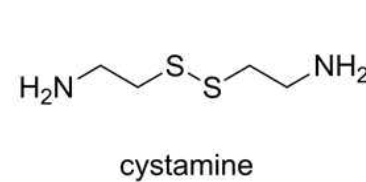
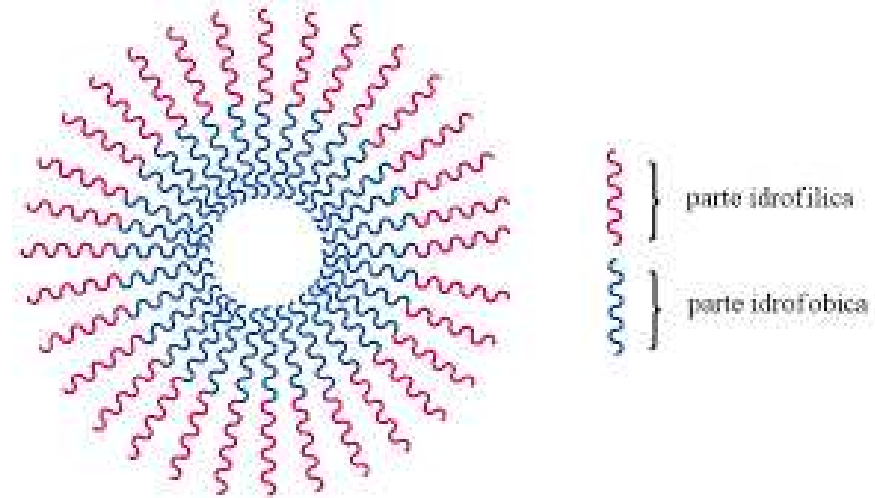
- Sono costituiti da 4 atomi di zolfo legati tra loro covalentemente, quando esposti al GSH subiscono molteplici reazioni di scambio tiolo-disolfuro per degradarsi infine in gruppi tiolici (-SH) e produrre idrogeno disolfuro (H₂S).
- L'idrogeno disolfuro intacca i mitocondri delle cellule tumorali portandole alla riduzione della respirazione cellulare e conseguentemente a morte.



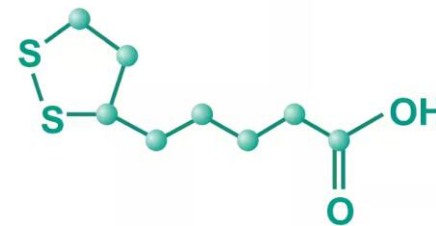
Vettori:

Micelle Polimeriche

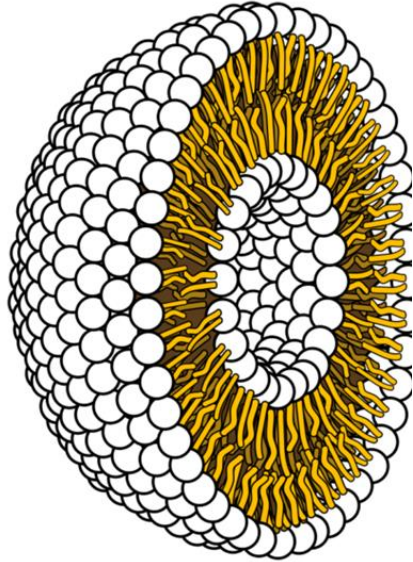
- Sono strutture costituite da polimeri con carattere anfifilico che si assemblano in soluzione per formare una micella.
- Questi polimeri possono essere costituiti da monomeri di diversi, tipicamente si compongono di:
 - Gruppi idrofili: segmenti della catena polimerica che interagiscono favorevolmente con l'acqua, come ad esempio gruppi ionici (carbossilati, ammonio, solfati) o gruppi polari (ossidrili, eteri, amidi).
 - Gruppi idrofobi: segmenti della catena polimerica sono insolubili in acqua e tendono ad evitare il contatto con essa. Questi gruppi sono spesso costituiti da catene di carbonio, poliesteri...
- I linker e i reticolanti disolfuro sono stati incorporati nelle micelle polimeriche per renderle responsivi alla riduzione attraverso diversi composti, come la cistamina, la L-cisteina, l'acido lipoico..



Lipoic acid

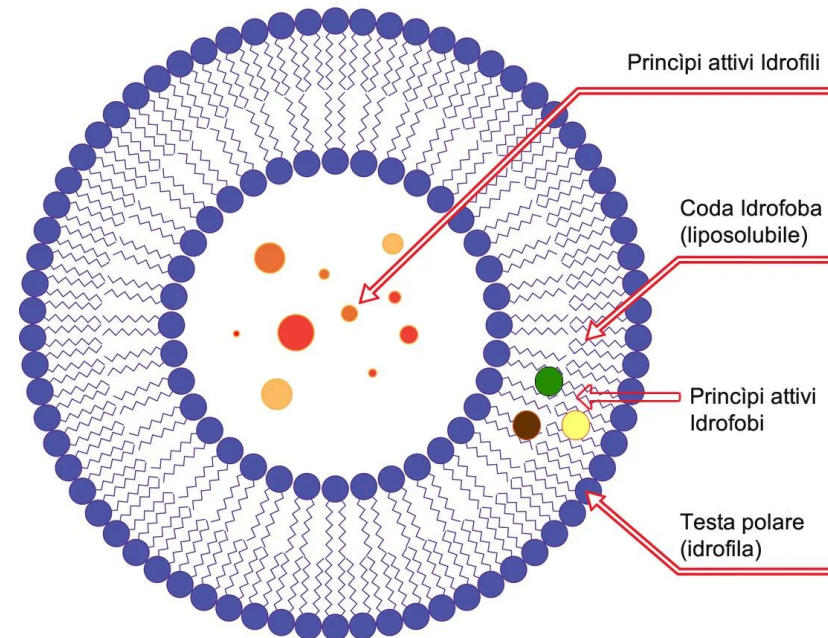


Liposomi



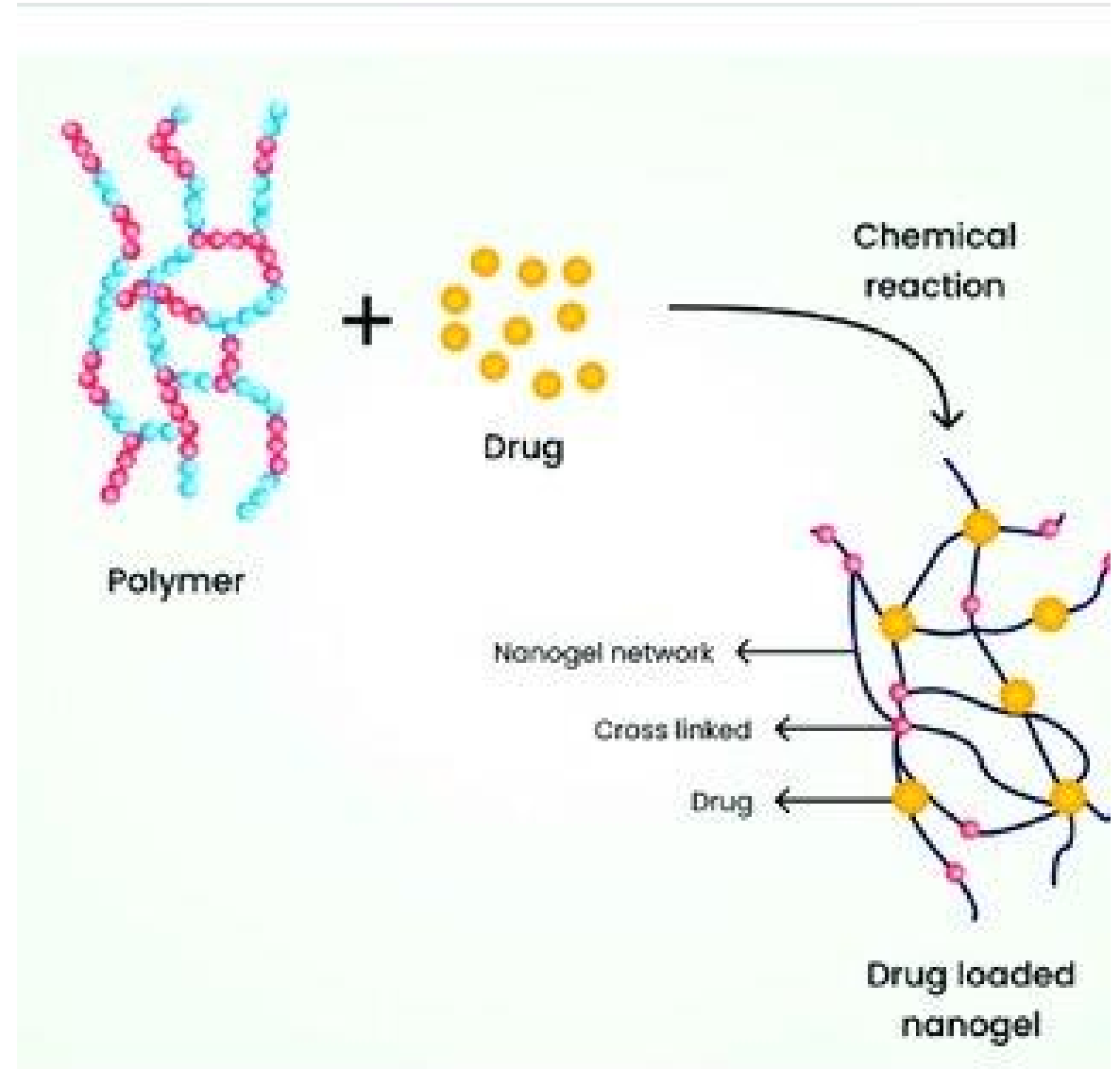
- La struttura di un liposoma è composta da due strati di lipidi, con la parte idrofoba (che respinge l'acqua) orientata verso l'interno e la parte idrofila (che attrae l'acqua) rivolta verso l'esterno.
- La presenza di regioni idrofile e idrofobiche nei liposomi consente di trasportare e rilasciare farmaci lipofili, idrofili e anfifilici

- In questo studio, si è combinata la camptotecina (CPT) (un agente antitumorale mirato ai tumori al seno) con gliceralfosforilcolina (GPC) attraverso legami disolfuro per creare 2 composti che sono stati assemblati in liposomi.
- L'esposizione al GSH a diverse concentrazioni e durate ha rivelato che la velocità e la quantità di rilascio dei farmaci aumentavano con l'aumentare della concentrazione di GSH, poiché ~90% del CPT veniva rilasciato entro 20 minuti a 20 mM di GSH



Nanogel

- Nanostruttura polimerica tridimensionale, simile a un gel, che è composta da polimeri idrofili o anfifilici
- Capacità di trattenere e rilasciare in modo controllato molecole bioattive, come farmaci o altre sostanze terapeutiche.
- I linker disolfuro possono essere utilizzati per collegare direttamente gli agenti terapeutici alla struttura del nanogel. Quando esposti agli ambienti tumorali che riducono il GSH, questi legami disolfuro si disintegrano, rompendo chimicamente il nanogel e rilasciando i farmaci



Conclusioni

In conclusione questi sistemi di somministrazione di farmaci possono essere considerati una nuova frontiera per il trattamento dei tumori.

Gli elevati livelli di GSH creano l'ambiente riducente considerato il target sito-specifico, in tal modo vengono ridotti tutti gli effetti collaterali delle terapie standard come danni agli organi e la morte delle cellule sane circostanti il tumore.

Come abbiamo visto sono stati utilizzati diversi gruppi chimici per introdurre la sensibilità alla riduzione (legami disolfuro, diselenide, tetrasolfuro..) ma alcuni di questi sono circoscritti a pochi vettori, per cui non facilmente applicabili.

Gli studi sono infatti direzionati verso la combinazione di 2 o più entità chimiche come linker, ad esempio legami Disolfuro e Diselenide, che porterebbe ad un'efficacia maggiore nel tempo di rilascio e precisione del sito bersaglio. Tuttavia, combinare più funzioni in un solo sistema di somministrazione rimane una sfida che con la continua ricerca potrebbe essere vinta, cambiando così l'impatto globale della cura del cancro e migliorare la vita di milioni di pazienti.