



UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA
E DELL'AMBIENTE
Corso di laurea in Scienze Biologiche
Classe L-13

**STRATEGIES FOR MACROTHERANOSTIC
PRODRUG ACTIVATION**

**STRATEGIE PER L'ATTIVAZIONE
DEL PROFARMACO MACROTETERANOSTICO**

Tesi di laurea di:
Tania Dente

Sessione: dicembre 2024
Anno accademico: 2023/2024

Docente Referente:
Maria Grazia Ortore

RIASSUNTO

La mia tesi presenta una nuova strategia per combattere il cancro, basata sull'uso di un profarmaco che viene somministrato e successivamente attivato tramite una nanotecnologia, rappresentata da un polimero. Questo polimero, anch'esso introdotto nell'organismo, si accumula nelle aree tumorali grazie all'effetto EPR (Enhanced Permeability and Retention). Una volta raggiunto il tumore, il polimero si disassembla sfruttando una caratteristica specifica del microambiente tumorale: il pH leggermente acido.

In seguito al disassemblaggio, il polimero espone gruppi di tetrazina che interagiscono con il profarmaco, attivandone proprietà come fluorescenza e fototossicità. Questa tecnologia, grazie alla sua specificità locale, consente di evitare danni ai tessuti sani.

L'efficacia di questa tecnica innovativa è stata dimostrata attraverso esperimenti condotti su una popolazione di topi affetti da tumore al seno 4T1. I risultati, riportati nelle slide successive, includono grafici che confrontano l'efficacia di tre diverse modalità di somministrazione endovenosa: il farmaco con proprietà già attivate, il profarmaco associato a nanoparticelle sensibili al pH e il profarmaco associato a nanoparticelle non sensibili al pH.

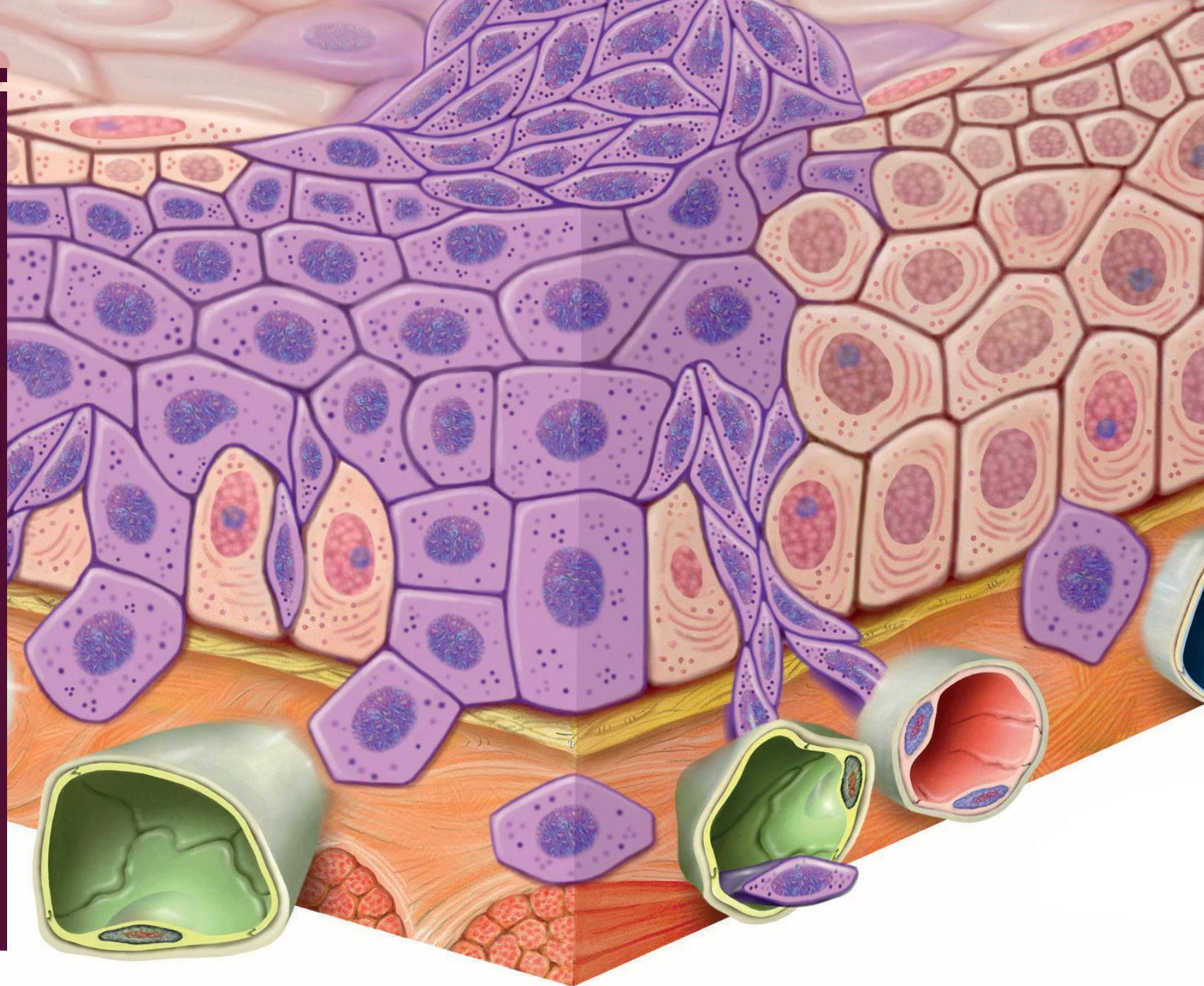
I dati ottenuti evidenziano l'enorme potenziale di questa tecnologia, che si dimostra efficace grazie alla fototossicità del profarmaco e altamente specifica grazie al polimero autoassemblante ASTN. Questa scoperta rappresenta un passo avanti significativo verso una nuova era della medicina.

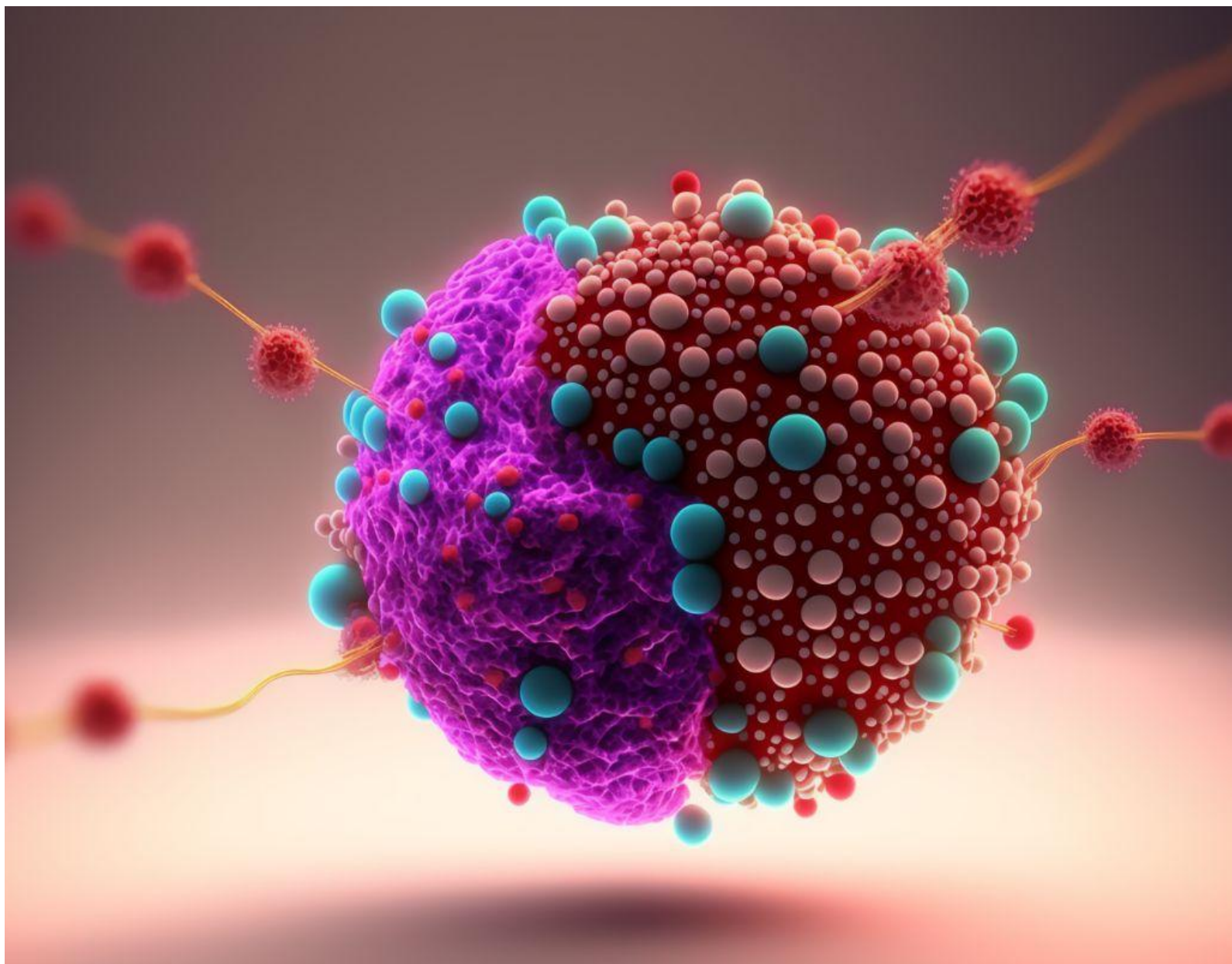
IL CANCRO

Il termine “cancro” è usato per indicare le malattie in cui i tessuti crescono e si diffondono senza limiti in tutto il corpo, portando infine alla morte.

I cancro o tumori possono originarsi in quasi tutti gli organi e in base al tipo cellulare colpito, essi possono essere raggruppati in diverse categorie:

- I **carcinomi** derivano dalle cellule epiteliali;
- I **sarcomi** si sviluppano dalle cellule dei tessuti di supporto, come l'osso, la cartilagine, l'adipe, il tessuto connettivo e il muscolo;
- I **linfomi** e le **leucemie** insorgono da cellule del sangue e di origine linfatica.

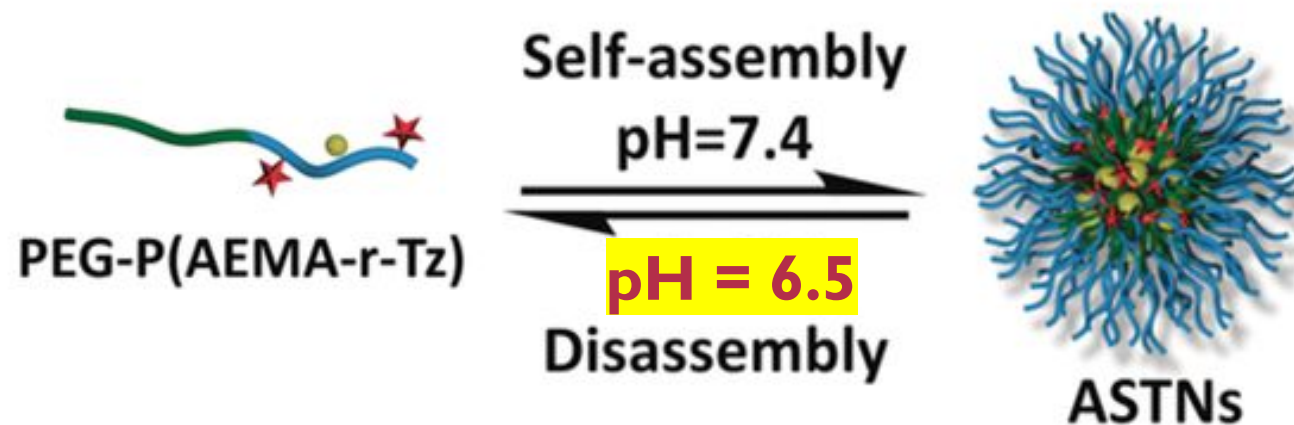
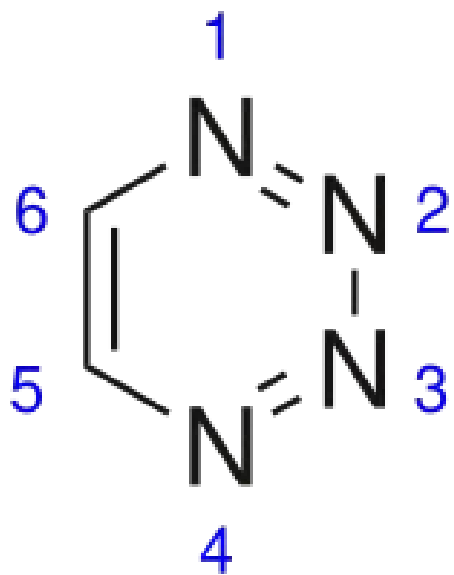




Attualmente per combatterlo vengono utilizzate strategie che si basano sulla presenza di recettori endogeni o di enzimi sovraespressi, caratteristiche non specifiche del tumore

Prendere in considerazione le caratteristiche del tumore piuttosto che i marcatori endogeni può risolvere il problema dell'eterogeneità tumorale.

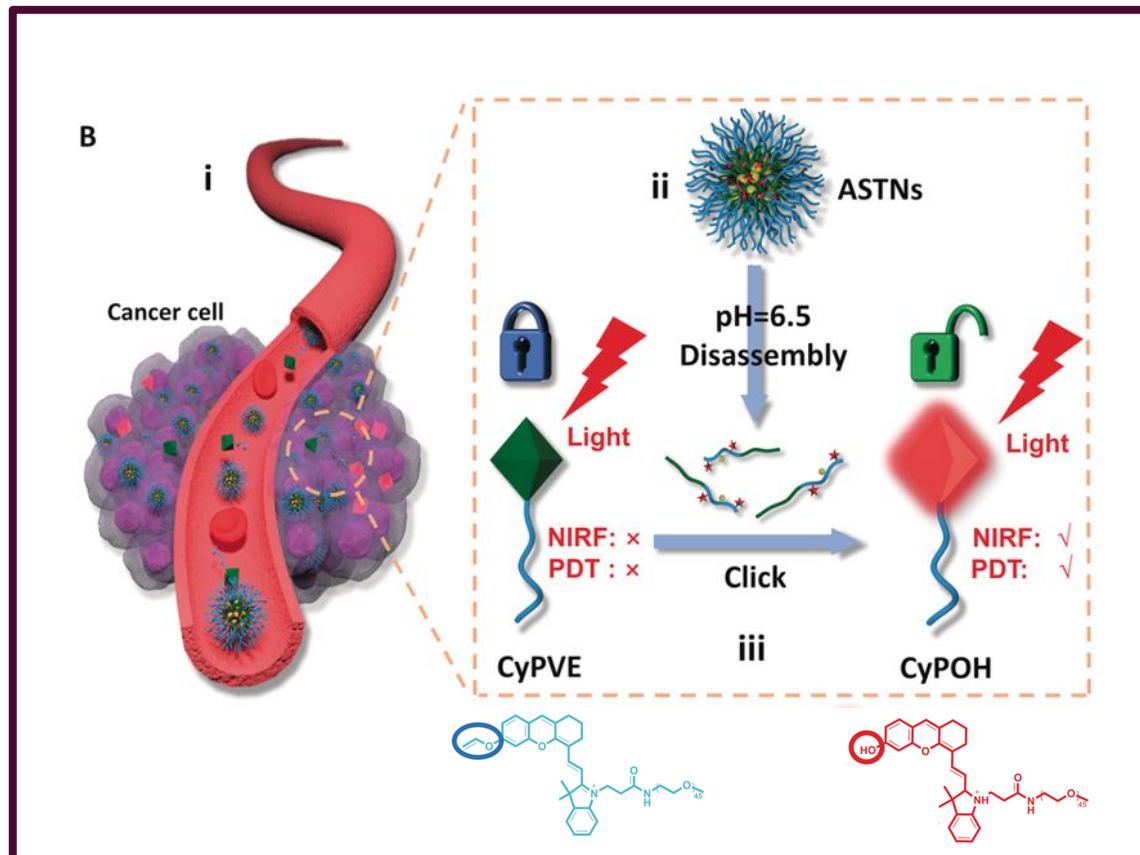
IN QUESTO CASO...



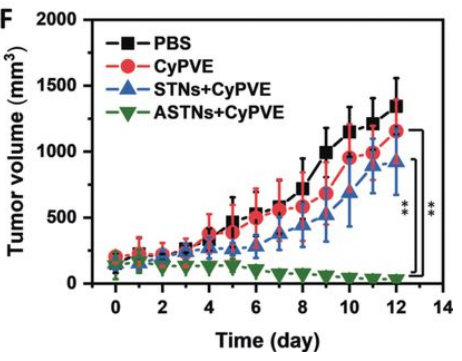
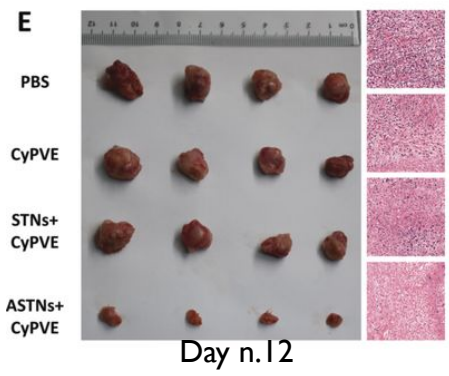
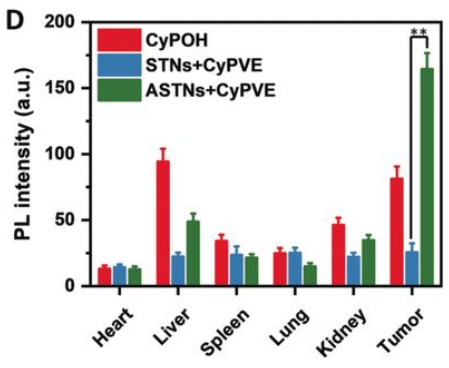
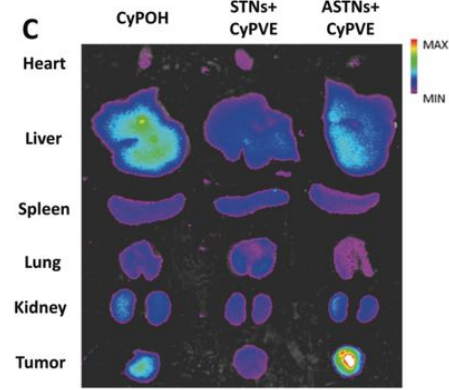
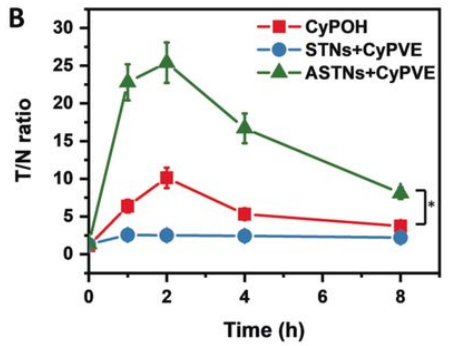
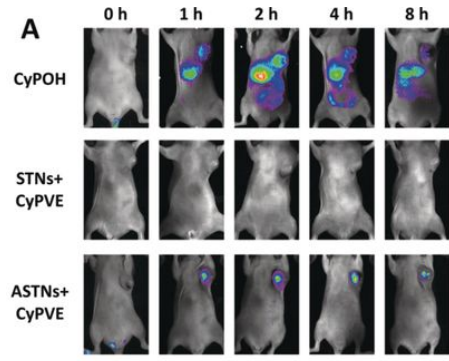
USIAMO UNA REAZIONE CLICK DI UN POLIMERO CONTENENTE GRUPPI DI TETRAZINA CHE SI DISASSEMBLA AL PH ACIDO DEL MICROAMBIENTE TUMORALE

IN QUESTO MODO IL PROFARMACO TERANOSTICO VIENE ATTIVATO LOCALMENTE, DOVE È NECESSARIO

MODELLO PROFARMACO MACROTERANOSTICO



- Iniezioni consecutive di ASTN e CyPVE possono accumularsi nei tessuti tumorali attraverso l'effetto EPR (Enhanced Permeability and Retention, aumento di permeabilità e ritenzione)
- Inizialmente CyPVE non è né fototossico e né fluorescente, ma i gruppi di vinil etere attivati dalle tetrazine innescano le sue proprietà:
 - NIRF: fluorescenza del vicino infrarosso
 - PDT: capacità di generazione di ossigeno singoletto in seguito all'irradiazione laser per terapia fotodinamica



Osserviamo l'analisi eseguita su una popolazione di topi portatori di tumore al seno 4T1 con tre differenti iniezioni endovenose:

- CyPOH
- STNs+CyPVE
- ASTNs+CyPVE

Possiamo osservare diverse situazioni:

In A) e B) vediamo l'intensità delle sostanze somministrate

Piu nello specifico in C) e D) è rappresentata l'intensità in base ai diversi organi

In E) Abbiamo le dimensioni dei tumori nel tempo
In conclusione in F) possiamo osservare l'efficacia del profarmaco abbinato al polimero, evidenziando un netto miglioramento con la seguente tecnica.

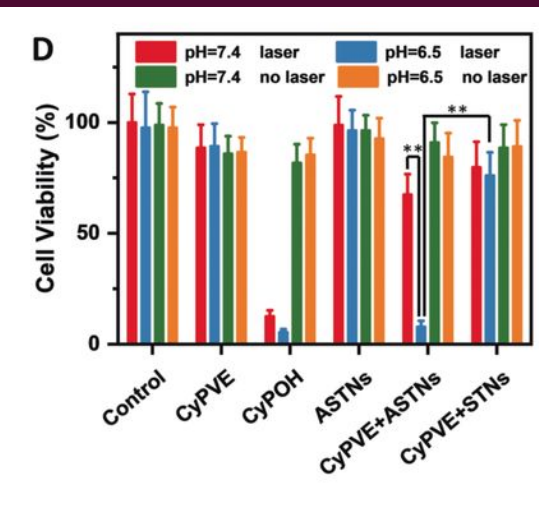
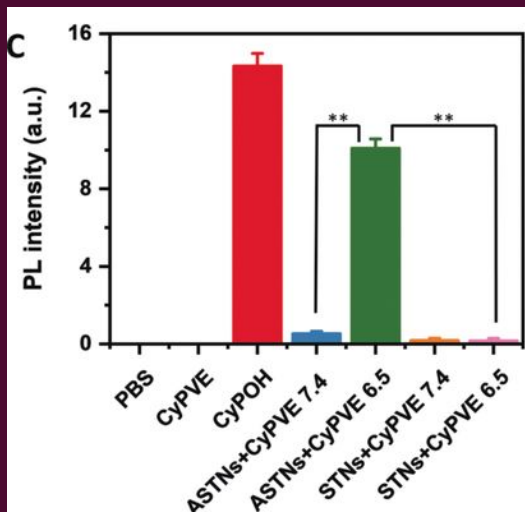
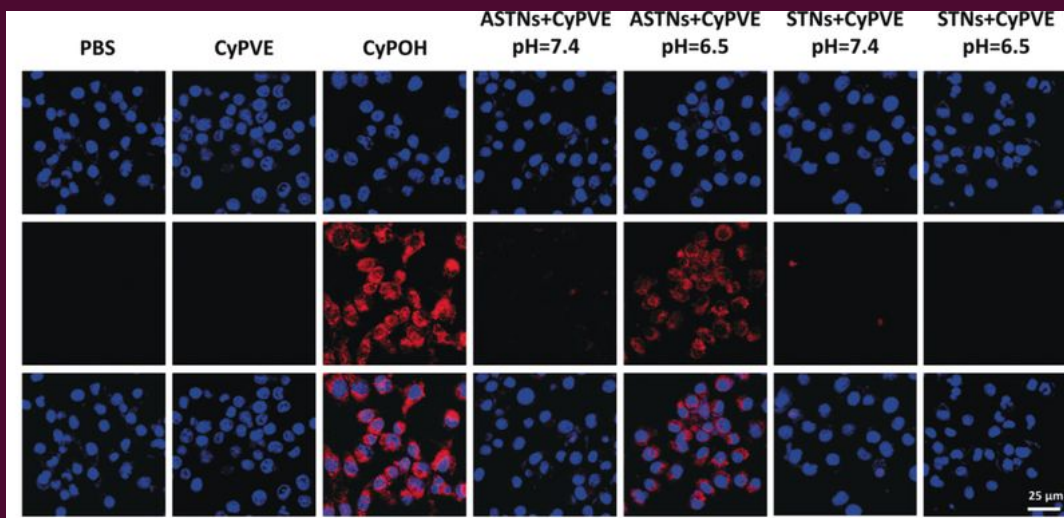
Immagini confocali di cellule 4t1 incubate con le diverse sostanze elencate per 4 h, dove la fluorescenza blu proviene da hoechst 33 342 (colorante) e la fluorescenza rossa proviene da CyPOH.

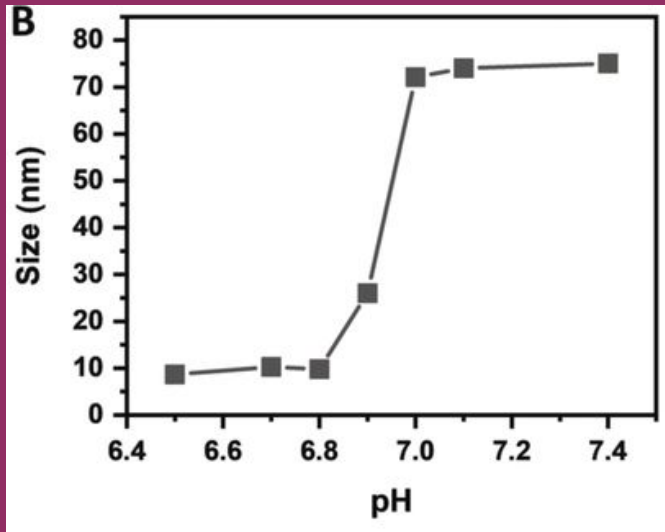
Abbiamo in oltre un grafico che rivela l'intensità luminosa.

Possiamo dire che:

- Efficacia di CyPOH confermata (generica)
- Efficacia di ASTN/CyPVE confermata (locale, specifica sul tumore)

LA VITALITÀ CELLULARE È NETTAMENTE RIDOTTA

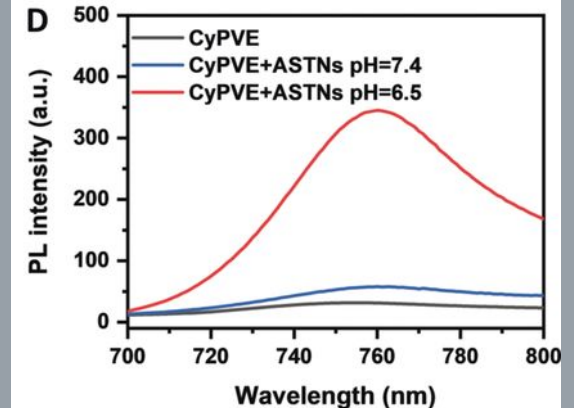




Altri grafici ci spiegano la variazione delle dimensioni di ASTN in base a diversi pH

- A pH >7.0 osserviamo un aumento considerevole di dimensioni (autoassemblamento delle micelle)
- A pH <6.8 le dimensioni sono notevolmente ridotte (disassemblamento di ASTN)

L'intensità della fotoluminescenza a diverse lunghezze d'onda dopo 2h è particolarmente pronunciata con CyPVE+ASTNs pH=6.5



CONCLUSIONI

- L'USO DELLA REAZIONE CLICK PUÒ FORNIRE UNA STRATEGIA GENERALE PER L'ATTIVAZIONE DI PROFARMACI BIOORTOGONALI.
- LE INDAGINI ESEGUITE HANNO RILEVATO RISULTATI EFFICIENTE PER CONFERMARE L'EFFICACIA DEL METODO, GENERANDO IL MINOR DANNO POSSIBILE AGLI ALTRI ORGANI



BIBLIOGRAFIA

- [HTTPS://PUBMED.NCBI.NLM.NIH.GOV/32003112/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32003112/)
- **LEZIONE «CELLULE TUMORALI» BIOLOGIA CELLULARE A.A. 2022/2023**
- [HTTPS://WWW.RESEARCHGATE.NET/PUBLICATION/338943970_A_GENERAL_STRATEGY_FOR_MACRO_THERANOSTIC_PRODRUG_ACTIVATION_SYNERGY_BETWEEN_THE_ACIDIC_TUMOR_MICROENVIRONMENT_AND_BIOORTHOGONAL_CHEMISTRY](https://www.researchgate.net/publication/338943970_A_GENERAL_STRATEGY_FOR_MACRO_THERANOSTIC_PRODRUG_ACTIVATION_SYNERGY_BETWEEN_THE_ACIDIC_TUMOR_MICROENVIRONMENT_AND_BIOORTHOGONAL_CHEMISTRY)

Titolo articolo: A General Strategy for Macrotheranostic Prodrug Activation: Synergy between the Acidic Tumor Microenvironment and Bioorthogonal Chemistry.

Autori: Yansong Dong, Yalan Tu, Kewei Wang, Congfei Xu, Youyong Yuan and Jun Wang

L'articolo è dell'**Angewandte Chemie** ed è stato pubblicato il 30 gennaio 2020. Pages 7235-7239



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!