



UNIVERSITÀ  
POLITECNICA  
DELLE MARCHE

# **NANOMEDICINA ONCOLOGICA: DALLA CONSEGNA MIRATA ALLA TERAPIA COMBINATA**

ANNO ACCADEMICO 2019/2020  
CORSO DI LAUREA IN SCIENZE BIOLOGICHE

Tesi di Laurea di:  
FRANCESCA MINIERI

Docente Referente  
Chiar.mo Prof.  
PAOLO MARIANI

## ABSTRACT

L'articolo Cancer nanomedicine: from targeted delivery to combination therapy, di Xiaoyang Xu, William Ho, Xueqing Zhang, Nicolas Bertran, and Omid Farokhzad analizza la nanomedicina come opportunità per il trattamento di varie malattie, tra cui il cancro. Le nanoparticelle rappresentano una possibilità di trattamento potenzialmente superiore alle terapie convenzionali grazie alle loro proprietà uniche, come le dimensioni ridotte, la capacità di incapsulare farmaci, etc. In questa review vengono trattate le particelle NPs come veicoli per il drug delivery, infatti le loro nano dimensioni facilitano l'assorbimento intracellulare e di conseguenza il rilascio controllato per colpire solamente le cellule malate. Questo avviene attraverso i meccanismi di targeting passivo e attivo e la terapia di combinazione. I metodi di preparazione di NP richiedono processi specializzati, tra cui precipitazione, singola emulsione e doppia emulsificazione, inoltre negli sviluppi recenti è coinvolta anche la microfluidica per la manipolazione dei volumi in nanoscala. Una problematica delle NP è la degradazione di queste in tempi molto brevi, tanto da non permettere il raggiungimento o riconoscimento del sito terapeutico, per ovviare a tale problematica si opera una modifica con PEG, che attualmente è lo standard di riferimento per il rivestimento. Oltre la PEGilazione sono stati sviluppati nuovi biomateriali e strategie di consegna per prolungare il tempo di circolazione, come la modifica a base di polimeri zwitterionici ma che richiedono ancora degli studi.

# LA NANOMEDICINA

La nanomedicina, con l'utilizzo di nanoparticelle, offre un'opportunità senza precedenti per far progredire il trattamento di varie malattie, incluso il cancro.

L'obiettivo della nanomedicina è quello di ottenere farmaci e dispositivi di struttura e composizione esattamente controllata e con dimensioni comparabili a quelle delle biomolecole con cui devono agire. La ben riuscita applicazione dei processi per migliorare la consegna di entità biomediche attraverso le nanoparticelle funzionali è un approccio rivoluzionario al trattamento della malattia.

## *IL 'SANTO GRAAL' DELLA NANOMEDICINA*

Affinché si verifichino tutti i progressi nella nanomedicina, un nanovettore ideale dovrebbe avere il seguente profilo specifico:

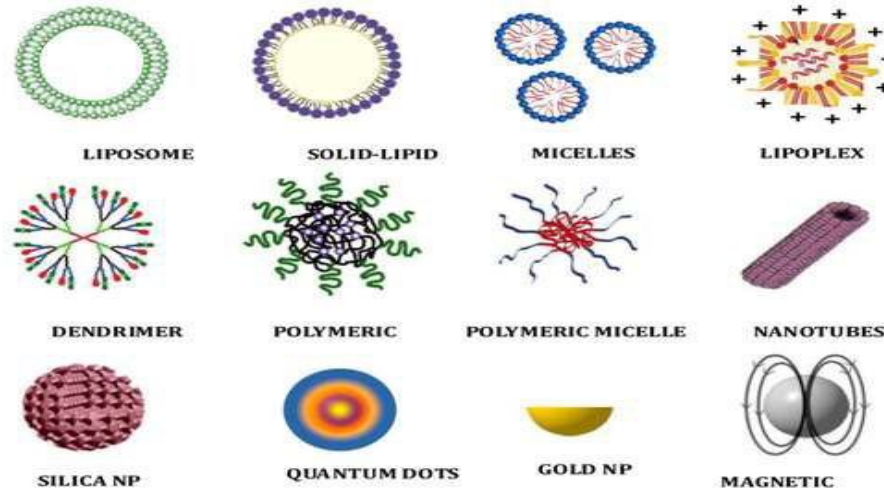
- I. Essere biodegradabile e biocompatibile;
- II. Capace di efficace homing, con la maggior parte dell'agente terapeutico localizzato nel sito target;
- III. Progettato con proprietà biofisicochimiche ottimali per un carico del farmaco superiore, emivita di circolazione e rilascio prolungato del farmaco durante i rari tempi di somministrazione;
- IV. Essere suscettibile di un ridimensionamento economico per la commercializzazione.

	Targeting ligand	Therapeutic agent encapsulated	Indication	Clinical status
<b>Liposomes</b>				
ALN-TTR02 (NCT01559077)	Passive	siRNA	TTR amyloidosis	Phase II
CALAA-01 (NCT00689065)	Tf	siRNA	Solid tumors	Phase I
CPX-351 (NCT00822094)	Passive	Cytarabine and daunorubicin	Acute myeloid leukemia	Phase III
MBP-426 (NCT00964080)	Tf	Oxaliplatin	Gastroesophageal adenocarcinoma	Phase II
SGT53-01 (NCT00470613)	Antibody fragment	p53 gene	Solid tumors	Phase I
TKM-PLK1 (NCT01262235)	Passive	siRNA	Solid tumors	Phase II
<b>Polymeric NPs</b>				
BIND-014 (NCT01300533)	Small molecule	Docetaxel	Solid tumors	Phase II
Atu027 (NCT01808638)	Protein kinase N3	siRNA	Solid tumors	Phase II
CRLX-101 (NCT01380769)/ (NCT00333502)/(NCT02010567)	Passive	CPT	Non-small cell lung cancer/rectal cancer/renal cell carcinoma	Phase II

Diverse NP terapeutiche a base di liposomi e polimeri sono stati approvati dalla FDA per uso clinico e attualmente sono in fase di sperimentazione differente

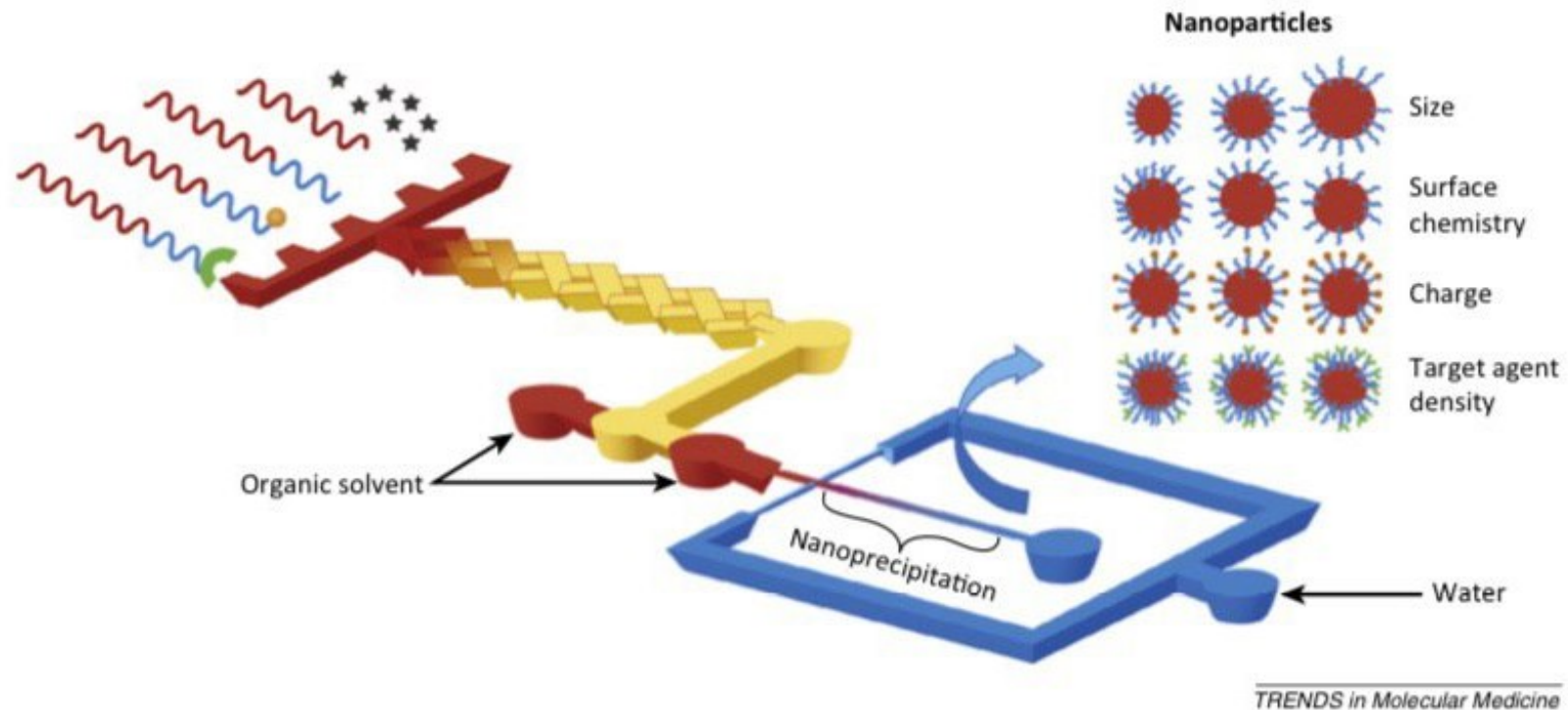
Esistono diversi tipi di nanoparticelle, ma hanno tutte caratteristiche comuni che offrono numerosi vantaggi rispetto le loro controparti sfuse.

### Examples of nanoparticulate carriers



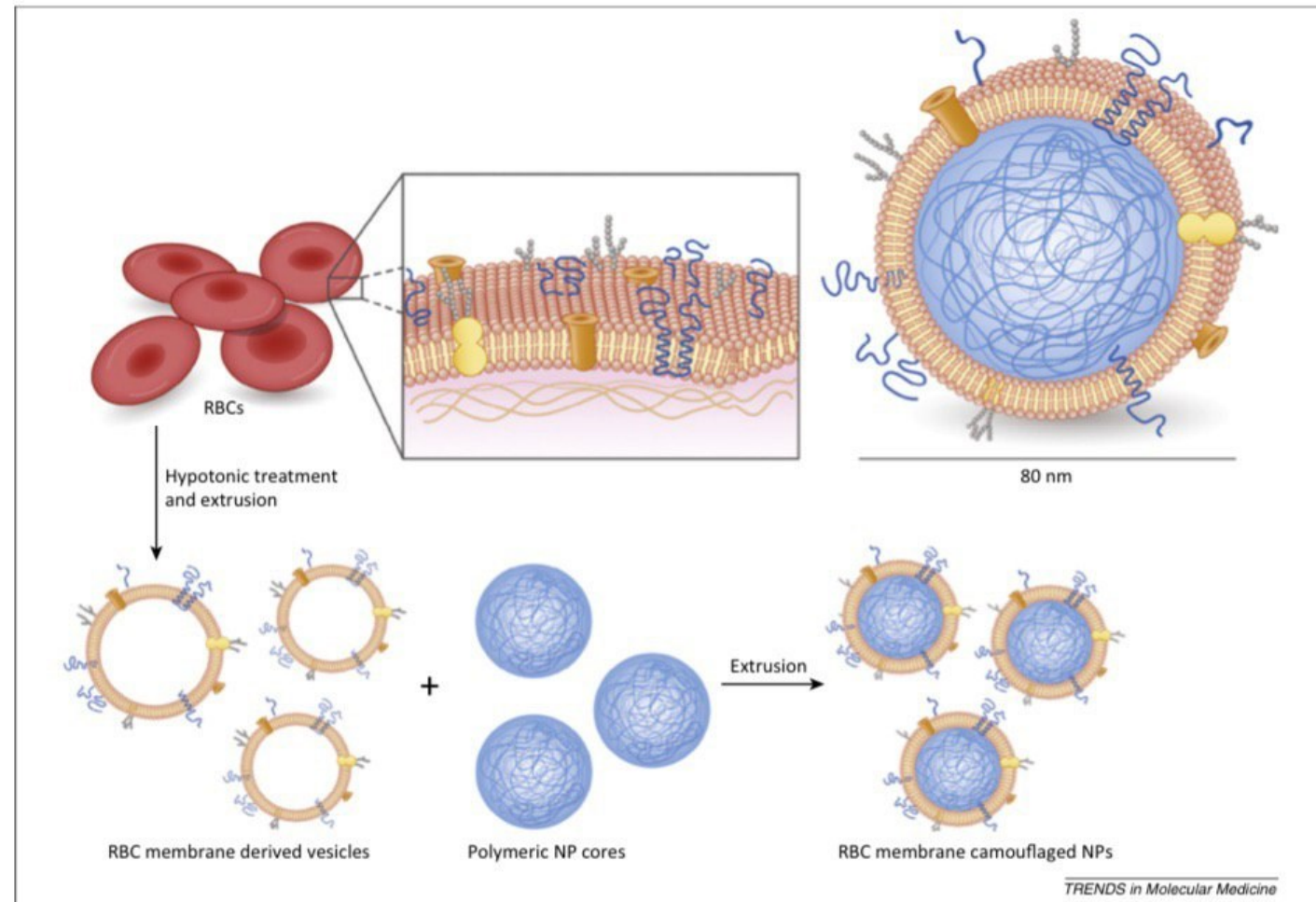
### CARATTERISTICHE:

- Dimensioni ridotte (diametro <200nm)
- Facilitano l'assorbimento intracellulare
- Capaci di incapsulare agenti terapeutici e rilasciarli in maniera controllata
- Mitigano la citotossicità e migliorano i profili farmacocinetici dei farmaci



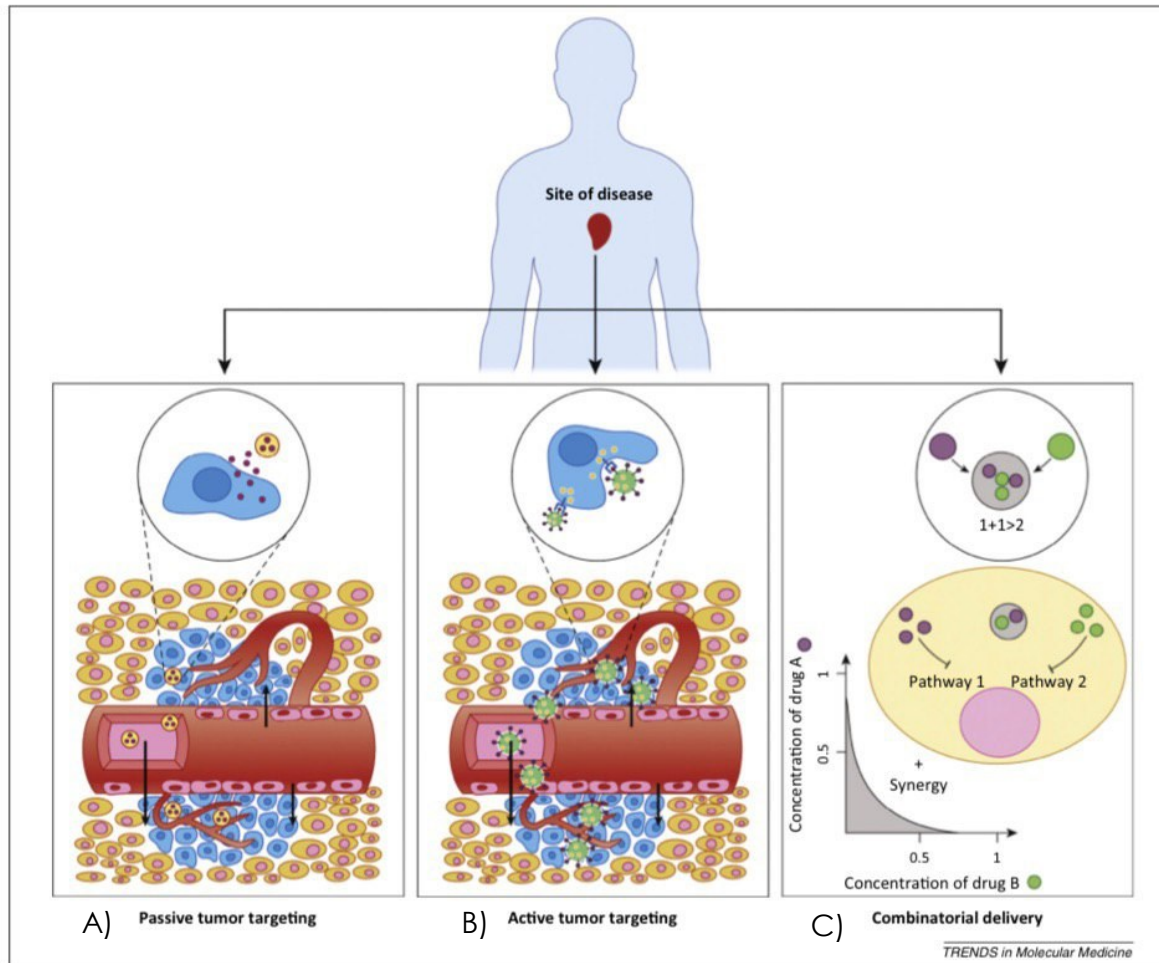
Tra i metodi di formulazione di NP troviamo i processi di auto-assemblaggio per coniugati lipidici e polimeri; tra questi processi troviamo la nanoprecipitazione, la singola emulsione olio in acqua e la doppia emulsificazione acqua in olio. Per la sintesi di NP prestiamo particolare attenzione alla microfluidica, che permette di assemblare NP con dimensioni controllate e consente l'utilizzo di polimeri multipli, incapsulando simultaneamente farmaci. Tuttavia, a causa degli alti costi associati alla fabbricazione dei materiali e quindi alla produzione in larga scala per uso clinico, lo rendono un progetto 'utopico'

La modifica della superficie con glicole polietilenico (PEG) protegge le NP dall'eliminazione dal sangue da parte del sistema fagocitico mononucleare, con questo rivestimento il tempo di circolazione è di circa 300 ore. I globuli rossi invece circolano per 100-120 giorni, quindi ci sono studi che, basandosi sui sistemi dei globuli rossi, cercano di prolungare il tempo di permanenza, rivestendo ad esempio le NP polimeriche (D,L-lattide-co-glicolide)(PLGA) con membrane eritrocitarie.





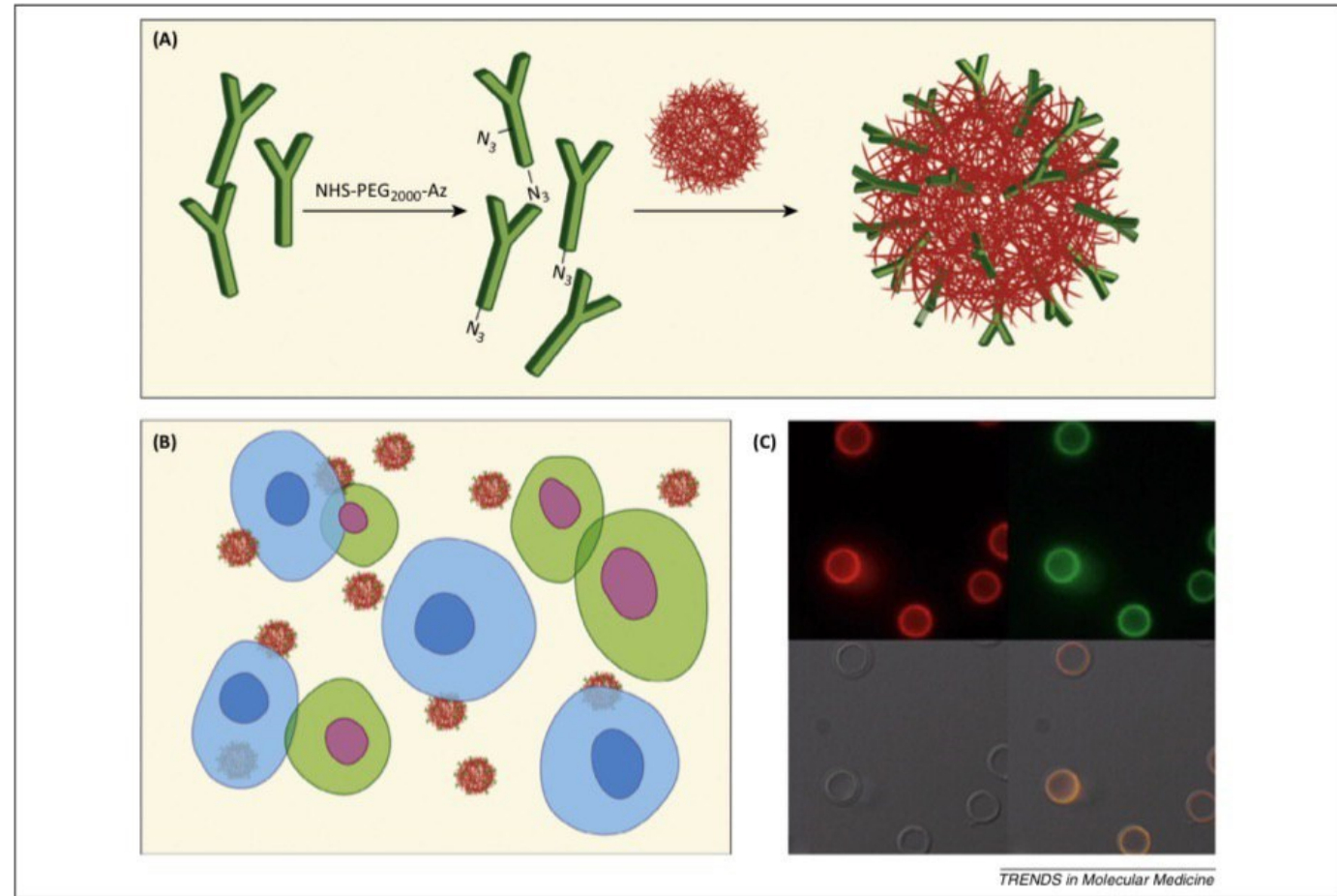
Il concetto di 'targeting' nei sistemi di drug delivery è basato sull'uso di nanoparticelle che trasportano il farmaco selettivamente al sito d'azione. La strategia di direccionamento verso un sito bersaglio per le patologie, come quelle tumorali, può essere attiva, passiva o combinata.



- A) Targeting passivo del farmaco mediante effetto di enhanced permeation and retention (EPR);
- B) Targeting attivo come metodo per raggiungere la localizzazione spaziale indirizzando intenzionalmente NP verso siti malati attivi eliminando gli effetti avversi fuori bersaglio nei tessuti normali;
- C) Terapia combinata consente di usare farmaci a dosi più basse, riducendo l'effetto citotossico ma aumentando l'efficacia.

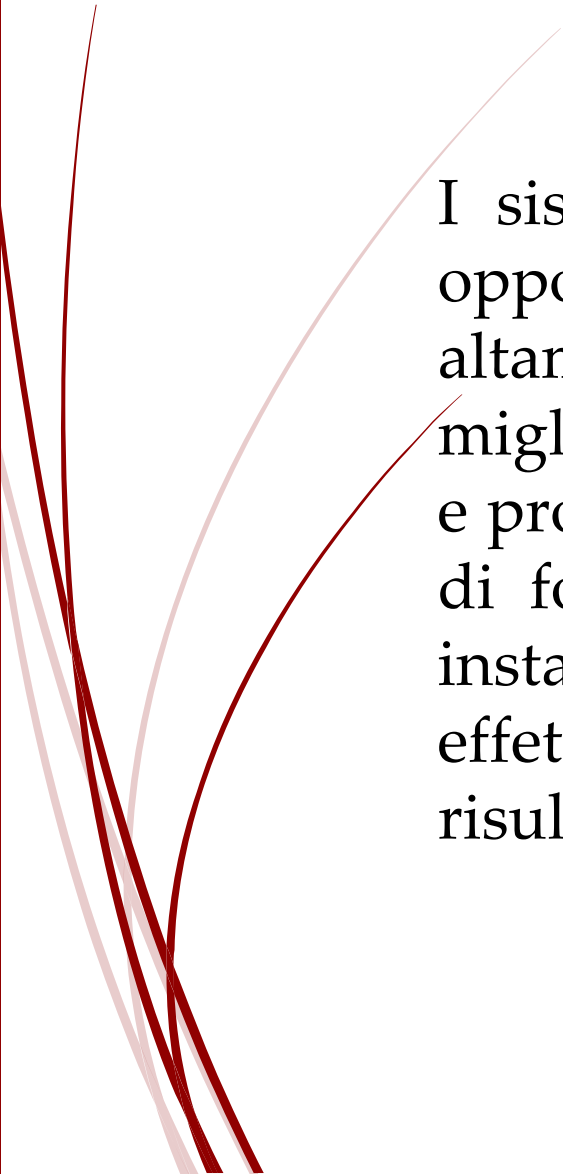
Gli anticorpi e i frammenti anticorpali rappresentano una classe importante tra i ligandi per il targeting, in quanto possiedono un alto livello di specificità per i recettori cellulari e un'elevata affinità di legame.

- A) Anticorpi coniugati alla superficie di NP attraverso la 'click' chemistry;
- B) In blu le cellule che mostrano l'antigene complementare al quale si legano le NP, in verde le cellule che non mostrano l'antigene;
- C) Immagine al microscopio a fluorescenza.





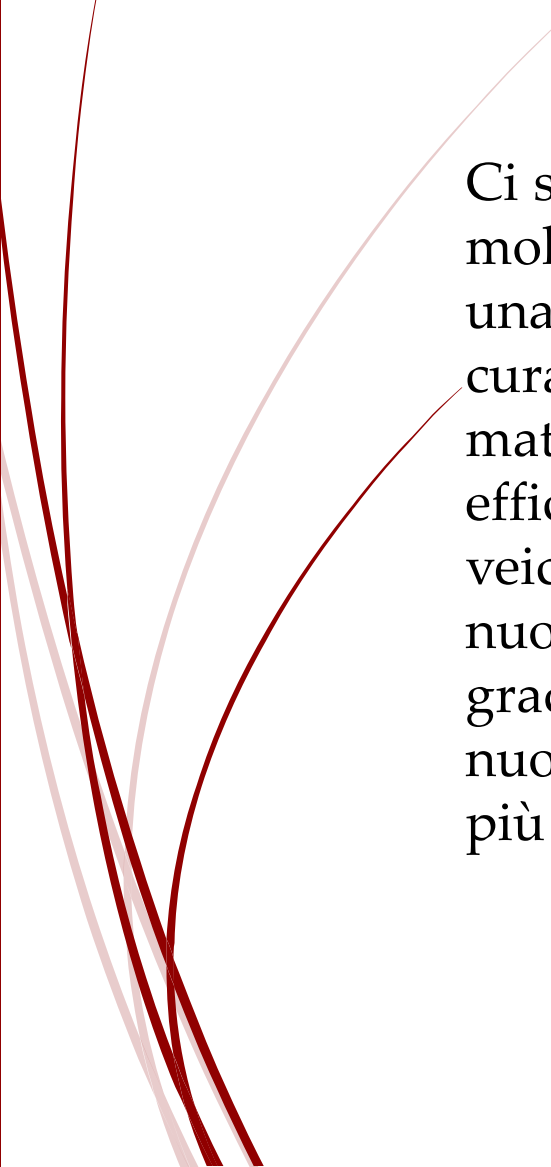
# OSSERVAZIONI CONCLUSIVE



I sistemi di NP basati sulla consegna dei farmaci offrono opportunità rivoluzionarie di sviluppare agenti terapeutici altamente efficaci e mirati con emivita di circolazione migliorata, biodisponibilità, biodistribuzione, farmacocinetica e profili di sicurezza. Inoltre le NP offrono la prima possibilità di fornire agenti terapeutici come acidi nucleici e proteine instabili. Tuttavia è ancora da sviluppare un vettore che può effettivamente fornire un carico utile intratumorale con risultati validi clinicamente.



# PROSPETTIVE FUTURE



Ci sono prove crescenti che un efficace incapsulamento di farmaci a piccole molecole, acidi nucleici o altri composti possa essere in grado di mediare una gestione globale del cancro o addirittura di ottenere una potenziale cura. Le possibilità modulari virtualmente illimitate per diversi ligandi, materiali e nanoformulazione terapeutica accoppiata con una migliore efficacia del trattamento ci consentono di considerare le NP non solo come veicoli per la consegna di farmaci ma come una classe completamente nuova di agente terapeutico. L'ampia gamma di malattie che le NP sono in grado di trattare, le considerevoli e le potenzialità per commercializzare nuove formulazioni sono senza dubbio importanti "disegni" per le menti più brillanti della ricerca.



## REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

- Cancer nanomedicine: from targeted delivery to combination therapy. Xiaoyang Xu, William Ho, Xueqing Zhang, Nicolas Bertrand, and Omid Farokhzad.
- Delivery strategies for macromolecular drugs in cancer therapy Qin Guo, Chen Jiang.
- Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. Sudipta Senapati<sup>1</sup>, Arun Kumar Mahanta<sup>1</sup>, Sunil Kumar<sup>1</sup> and Pralay Maiti<sup>1</sup>.
- Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery Simona Mura, Julien Nicolas and Patrick Couvreur.
- Polymeric nanocarriers as stimuli-responsive systems for targeted tumor therapy: recent advances in drug delivery. Mosa Alsehli.
- Recent progress in drug delivery. Chong Li, Jiancheng Wang, Yaguang Wang, Huile Gao, Gang Wei, Yongzhuo Huang, Haijun Yu, Yong Gan, Yongjun Wang, Lin Mei, Huabing Chen, Hayian Hu, Zhiping Zhang, Yiguang Jin.



GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE