



**UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE**  
**DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**

Corso di Laurea  
Scienze Biologiche

**IDROGEL PER IL TRASPORTO DELLE PROTEINE**  
**HYDROGEL FOR PROTEIN DELIVERY**

Tesi di Laurea di  
POSTACCHINI SOFIA

Docente Referente  
Chiar.mo Prof.  
MARIANI PAOLO

Sessione di Laurea Autunnale: ottobre 2021

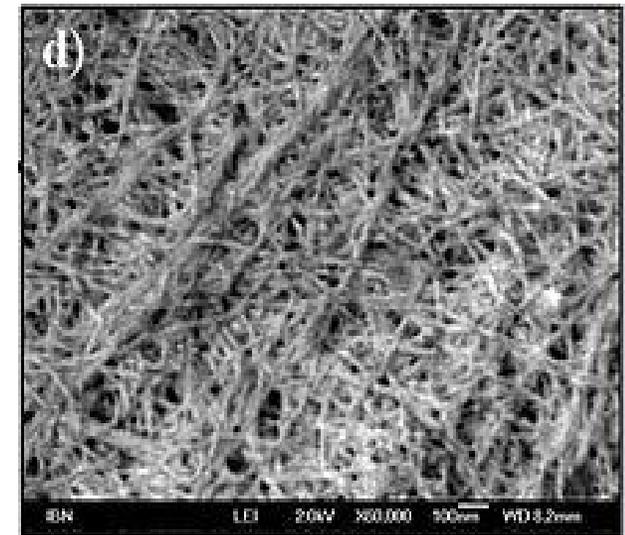
Anno Accademico 2020/2021

# Introduzione

In questa tesi andremo a parlare delle proteine farmaceutiche utilizzate come agenti terapeutici, dei metodi di consegna e dei problemi che si vengono a creare durante questo trasporto. Le proteine hanno funzioni specifiche sia all'interno di una cellula che da un organo all'altro. Le terapie proteiche che hanno acquisito un ruolo importante in questi anni, devono la loro specificità e funzionalità alla struttura tridimensionale dell'amminoacido. Tuttavia la loro struttura può rappresentare anche una loro limitazione all'uso, in quanto hanno una scarsa stabilità che può comportare la perdita delle loro attività. La somministrazione orale di proteine è un percorso particolarmente impegnativo a causa dell'alta attività proteolitica e un pH basso dello stomaco che destabilizza e degrada la struttura proteica. Anche le grandi dimensioni molecolari e idrofilia delle proteine terapeutiche rendono l'assorbimento e le successive somministrazioni inefficaci. Questi inconvenienti limitano il loro utilizzo ma rappresentano una grande opportunità per il campo delle somministrazioni dei farmaci. I sistemi di somministrazione polimerici per il rilascio delle proteine sono: [sistemi di trasporto di proteine in particelle](#) e [sistemi di trasporto di proteine in idrogel](#). Noi in particolare porremo la nostra attenzione sui sistemi di trasporto idrogel.

# Gli idrogel

- Gli idrogel sono reti di polimeri reticolati idrofilici, in grado di trattenere grandi quantità di acqua pur rimanendo insolubili e mantenendo la loro struttura tridimensionale.
- Sono polimeri naturali e sintetici
- Costituiti da omopolimeri, biopolimeri o reti polimeriche compenetranti
- Sono materiali biocompatibili e resi biodegradabili
- La loro struttura porosa insieme all'acqua, li rendono adatti per accogliere composti idrosolubili.
- Gli idrogel iniettabili sono soluzioni polimeriche trasparenti e poi trasformati in un sistema viscoelastico nel sito di somministrazione.
- Si gelificano in risposta a stimoli esterni o mediante metodi di reticolazione fisici o chimici.



Esempio di idrogel al microscopio



# Metodi di reticolazione

Fisici e Chimici

La reticolazione con metodi fisici può essere ottenuta con diverse interazioni non covalenti e le più frequenti sono le idrofobiche.

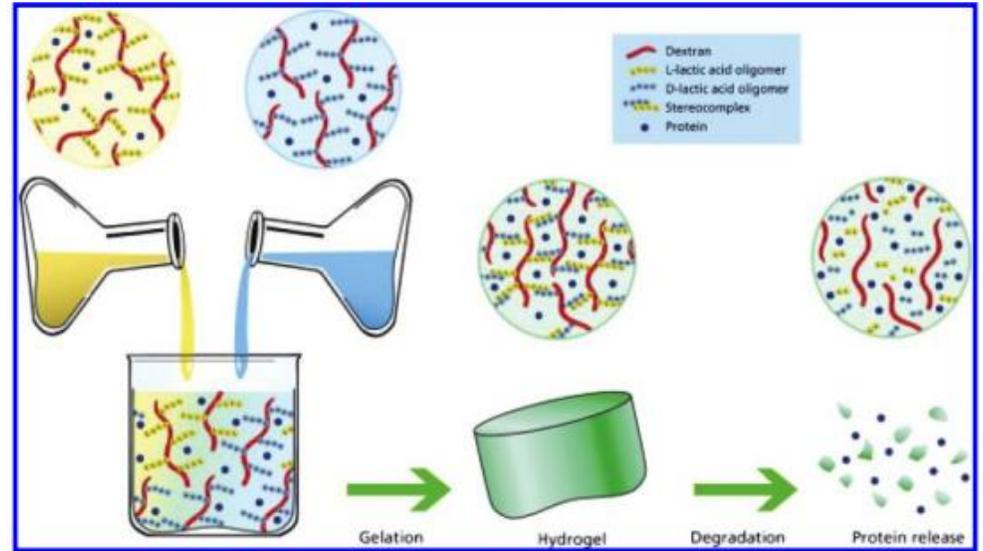
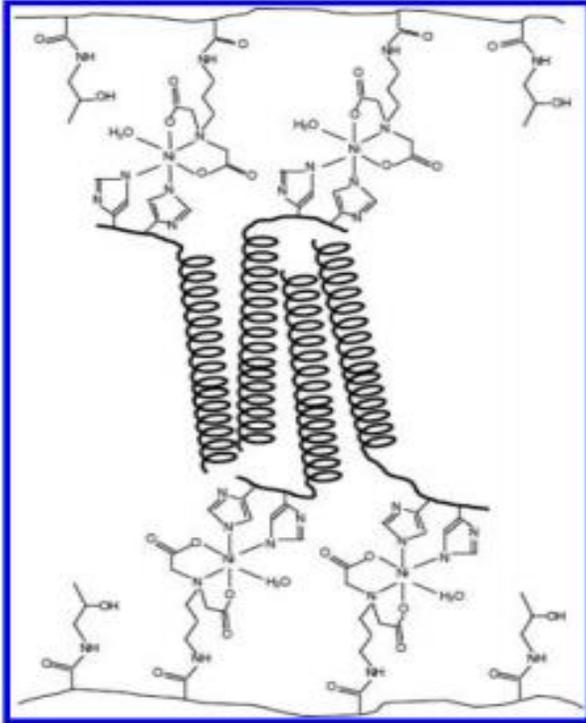
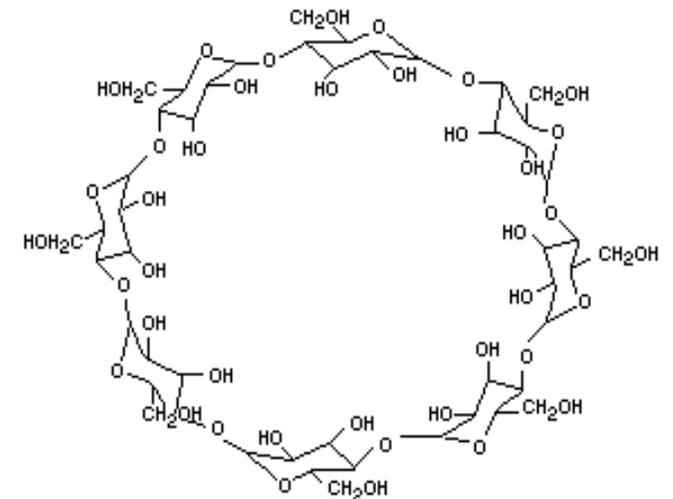


Figure 1. Chemical structure of  $\gamma$ -cyclodextrin



Interazioni peptidiche

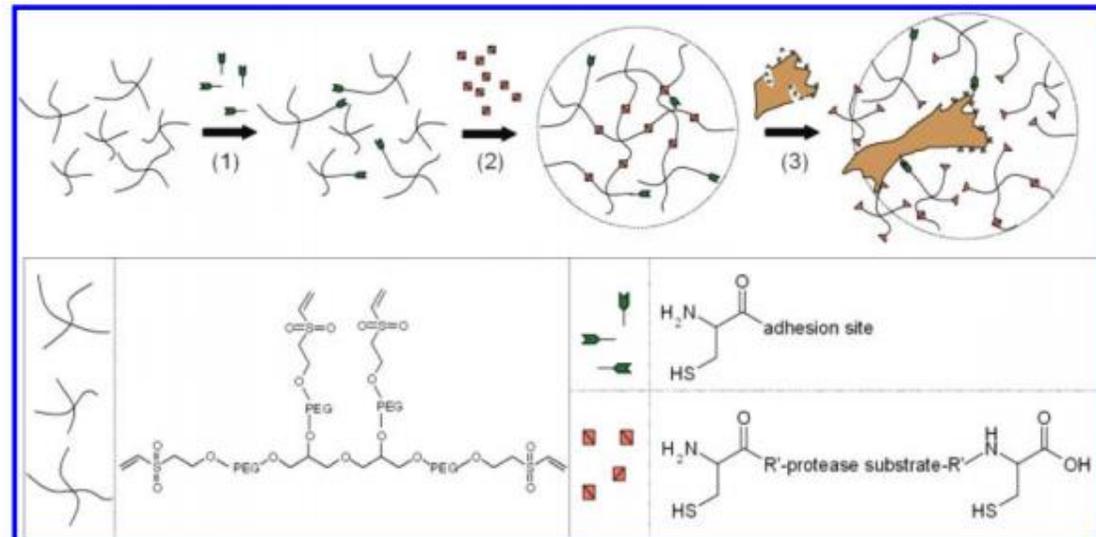
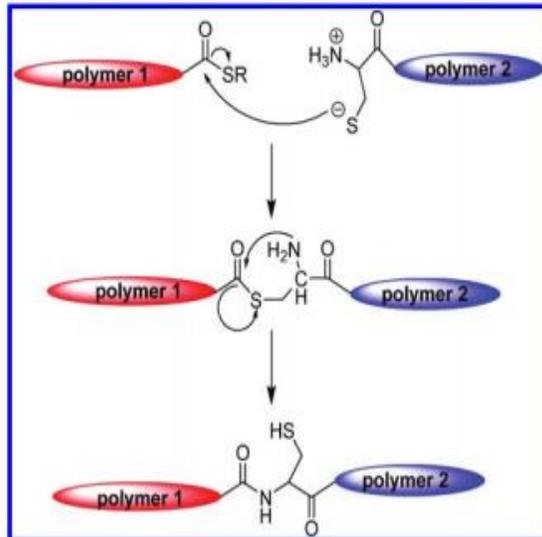
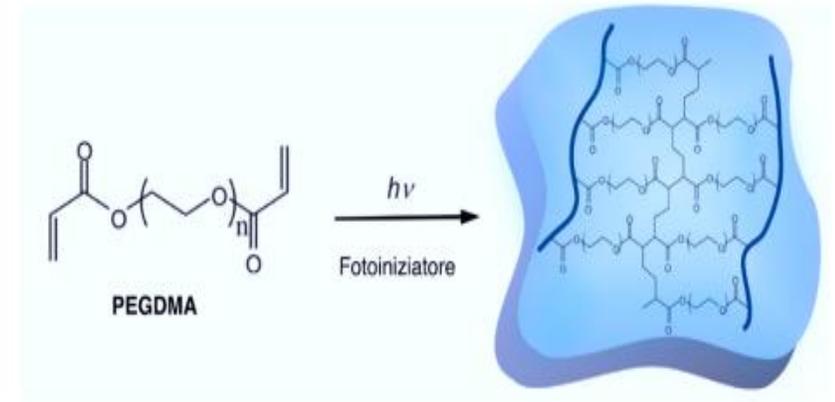
Stereocomplessazione

Complessi di inclusione di ciclo destrine

# La reticolazione con metodi chimici

Produrrà legami covalenti tra diverse catene polimeriche e la rete idrogel sarà resistente alle forze meccaniche. Essi sono:

- Fotopolimerizzazione
- Reazione di addizione di Michael
- Legatura chimica nativa
- Click della chimica



## Idrogel a base di polimeri naturali

Molti idrogel sono stati sviluppati con polimeri naturali e utilizzati per applicazione di ingegneria tessutale. Essi si dividono in :

- Polisaccaridi:

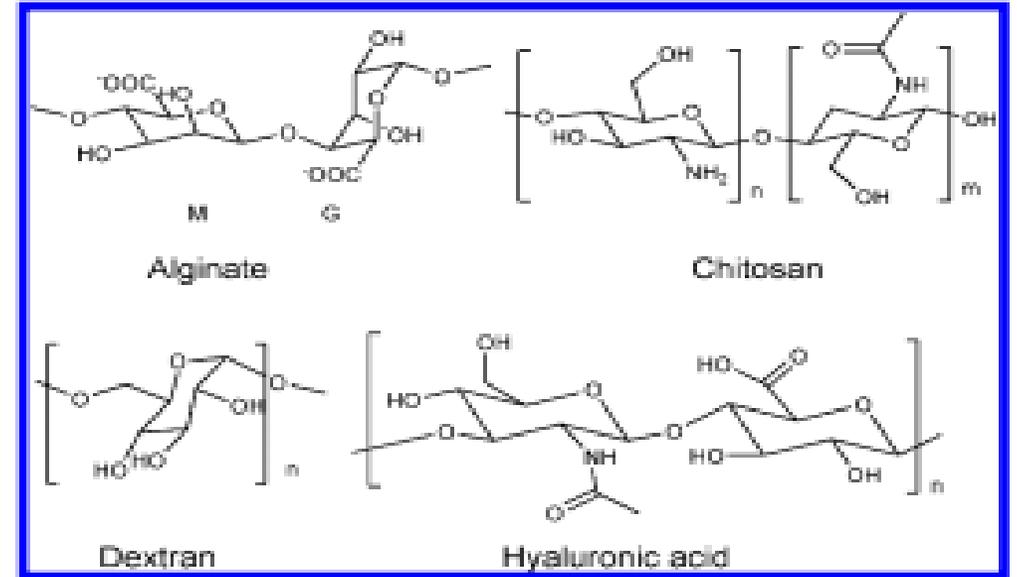
- Alginato

- Chitosano

- Destrano

- Acido

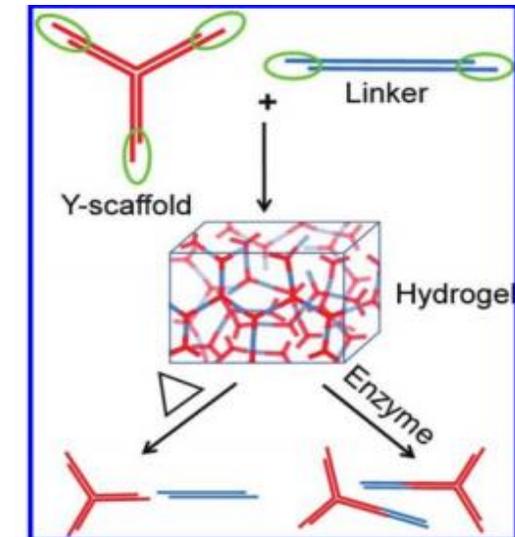
- Ialuronico



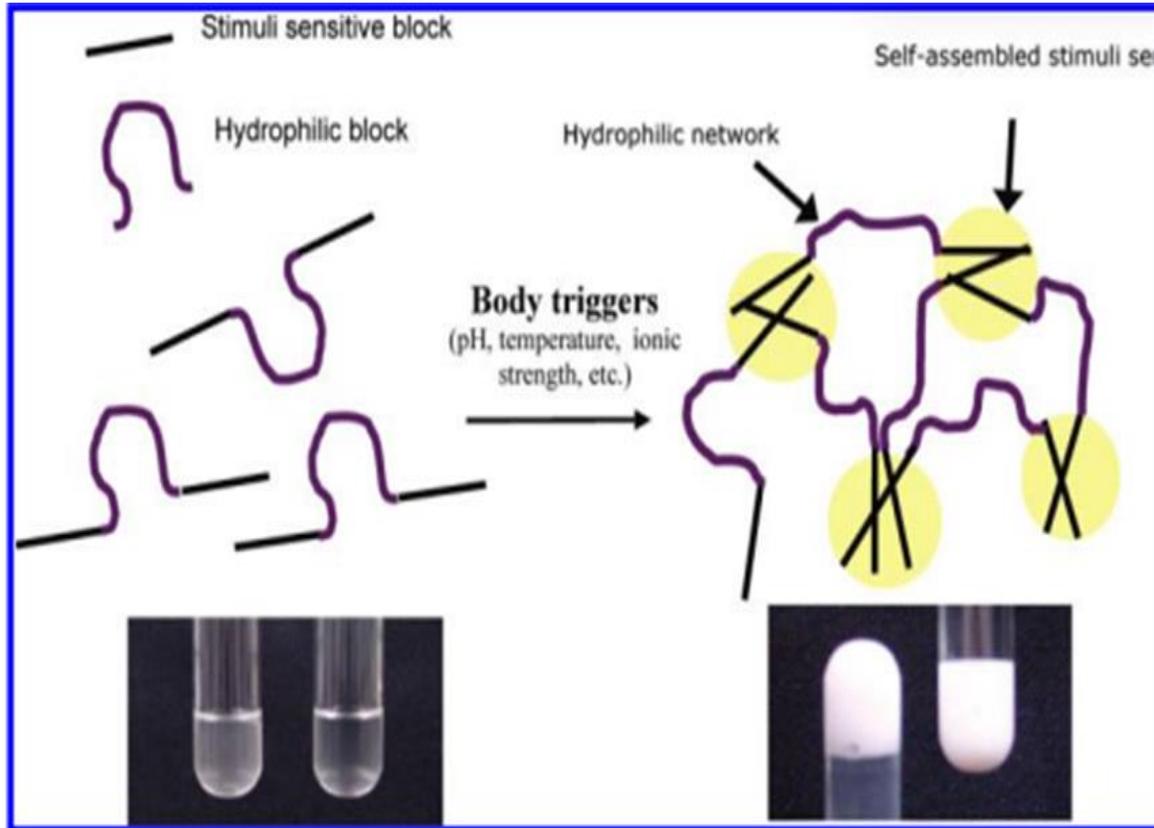
- Idrogel a base di proteine:

- Collagene e Gelatina

- Idrogel a base di DNA: →



**Idrogel intelligenti** sono definiti come materiali in grado di subire cambiamenti transitori in risposta a stimoli ambientali che possono essere sfruttati per funzioni specifiche.



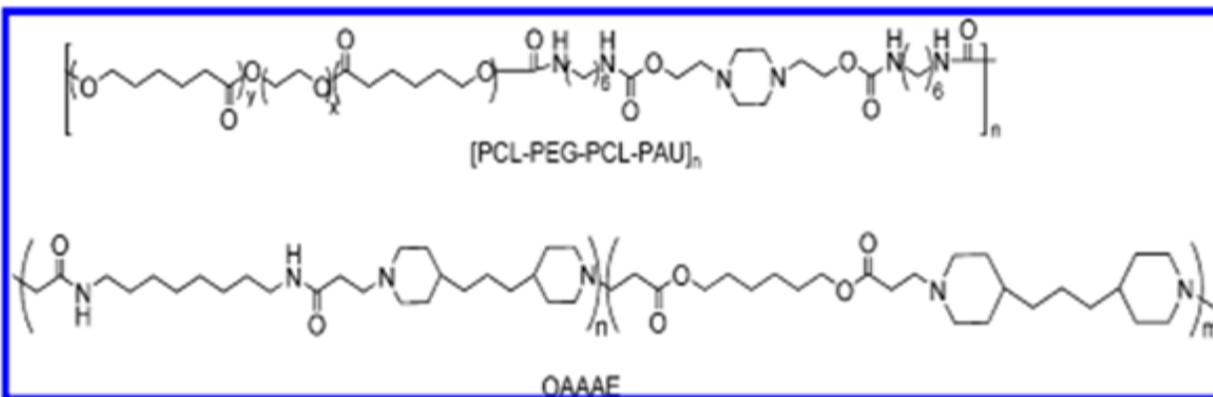
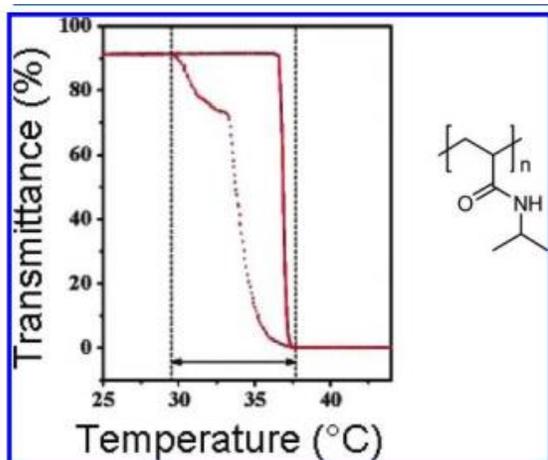
Il meccanismo di autoassemblaggio di idrogel a cui è stata applicata la sensibilità agli stimoli ci permette di far sì che questi abbiano reti fisiche transitorie che possono essere trasformate in modo reversibile in soluzione variando gli agenti ambientali.

Gli stimoli che rendono sensibile i polimeri per i sistemi di gelificazione in sito sono:

Idrogel termosensibili

Idrogel sensibili al pH

Idrogel sensibile al pH/temperatura



Name	Structure	Behavior	Protein release/application	
PEG-g-chitosan		LCST	BSA	256
Methacrylated pHPMAIac-PEG-pHPMAIac		LCST	Lysozyme, BSA, IgG	130
pNIPAm-co-AA		LCST	Artificial pancreas (islets of Langerhans encapsulated and secreting insulin)	263, 264, 266
pNIPAm cross-linked with BIS		LCST	BSA, insulin	267
Terpolymers of NIPAM, BMA, AA		LCST/pH	insulin	268
Pluronic PEO-PPO-PEO		LCST	Insulin, urease, interleukin-2, several growth factors	279
PLG-PEO-PLG		LCST	Cytochrome-c, ovalbumin, BSA, tetanus toxoid	295
MPEG-PCL		LCST	BSA	308
PEG-PLGA-PEG		UCST & LCST	TGF-β, insulin	300, 303
PEG-PPF-PEG		LCST	tissue engineering	310
Poly (PEG/PPG/ PHB/ urethane)		LCST	BSA	312
polyphosphazenes		LCST	HSA, artificial pancreas (islets of Langerhans encapsulated and secreting insulin)	325

Altri esempi di polimeri reattivi agli stimoli sono:

Idrogel sensibili alle biomolecole

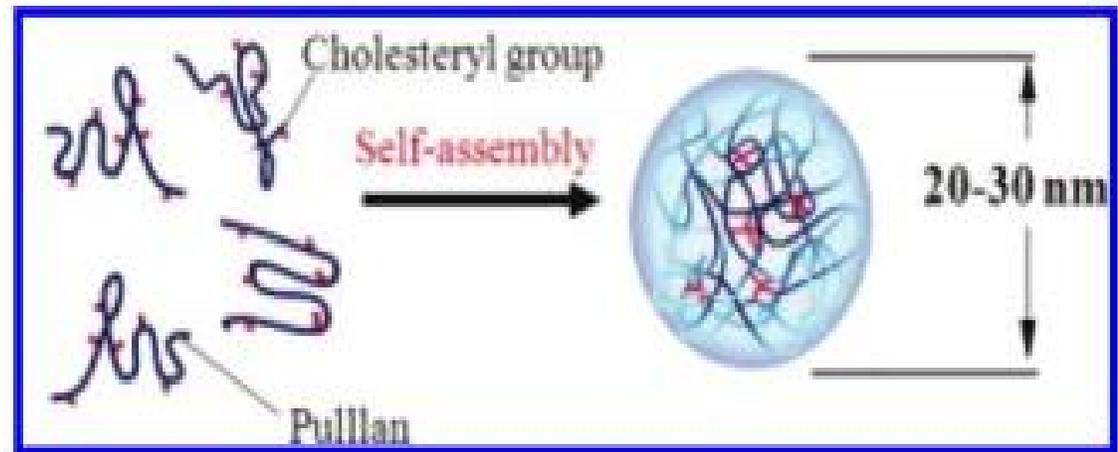
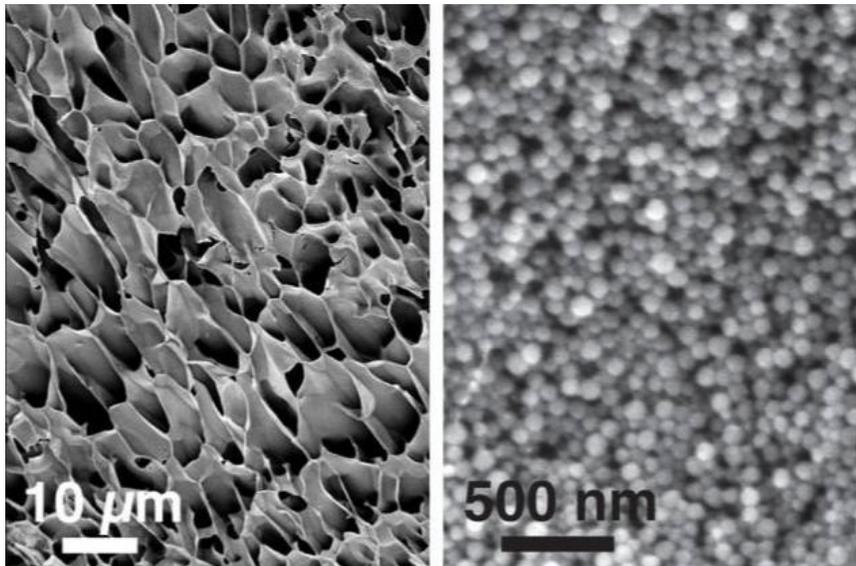
Idrogel farmaco sensibile

Idrogel sensibile alla luce e al campo magnetico

# Nanogel

Sono una nuova classe di trasportatori di nanoparticelle che hanno dimostrato di veicolare farmaci a livello intercellulare da diverse cellule con meccanismi di assorbimento.

Essi possiedono un comportamento reattivo agli stimoli per i macrogel come sensibilità al calore e al pH . I nanogel sono stati sfruttati per la somministrazione di bassi livelli di farmaci a basso peso molecolare, ma sono anche oggetto di studio per il rilasciodi farmaci a base di acido nucleico e proteine farmaceutiche.



# Conclusione

- In questa tesi ho cercato di mettere in luce le caratteristiche e le applicazioni di nuovi biomateriali come gli idrogel deputato al trasporto di proteine. Gli idrogel ricordiamo sono costituiti da un reticolo polimeriche e hanno la capacità di assorbire grandi quantità di acqua e di molecole. Sono compatibili con i sistemi biologici e possono essere degradati da stimoli esterni. La loro struttura è porosa, modulabile e permette il rilascio dei farmaci attraverso il reticolo del gel. Gli idrogel carichi di proteine sono oggetto di studio con l'obiettivo di aumentare l'esito terapeutico e per migliorare le condizioni del paziente. Sebbene molti concetti sono stati scoperti negli ultimi 20 anni solo un numero limitato di formulazioni idrogel/proteiche arrivano alla valutazione preclinica. Ad oggi le proteine create in idrogel sono principalmente citochine e ormoni della crescita. L'uso degli idrogel ha dato buoni risultati anche in applicazioni per il trasporto di farmaci e quello cellulare. Il fatto che essi siano facilmente iniettabili crea i presupposti per terapie più mirate e meno invasive, garantendo un rilascio controllato del farmaco e migliorandone la cinetica.

# Bibliografia

- Hydrogels for Protein Delivery
  - Tina Vermonden, Roberta Censi, e Wim E. Hennink† †
  - Department of Pharmaceutics, Utrecht University, P.O. Box 80082, 3508 TB Utrecht, The Netherlands
  - Department of Chemical Sciences, University of Camerino, via S. Agostino I, 62032, Camerino (MC), Italy

*Grazie per l'attenzione*  
*Postacchini Sofia*