



Università politecnica delle Marche  
**DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**

**Scienze biologiche**

Una nuova strategia per la macroteranostica che considera il microambiente tumorale

A General Strategy for Macrotheranostic prodrug Activation:  
a Synergy between the Acidic Tumor Microenvironment and Biorthogonal  
Chemistry

STUDENTESSA

*CATERINA ANGELILLIS*

*Caterina Angelillis*

**SESSIONE AUTUNNALE**  
**ANNO ACCADEMICO 2020/2021**

TUTOR

**MARIA GRAZIA ORTORE**

*Maria Grazia Ortore*



La teranostica permette di effettuare contemporaneamente diagnosi e cura ed è un approccio terapeutico usato in molte malattie.

In particolare noi affrontiamo l'argomento sulle cellule tumorali.

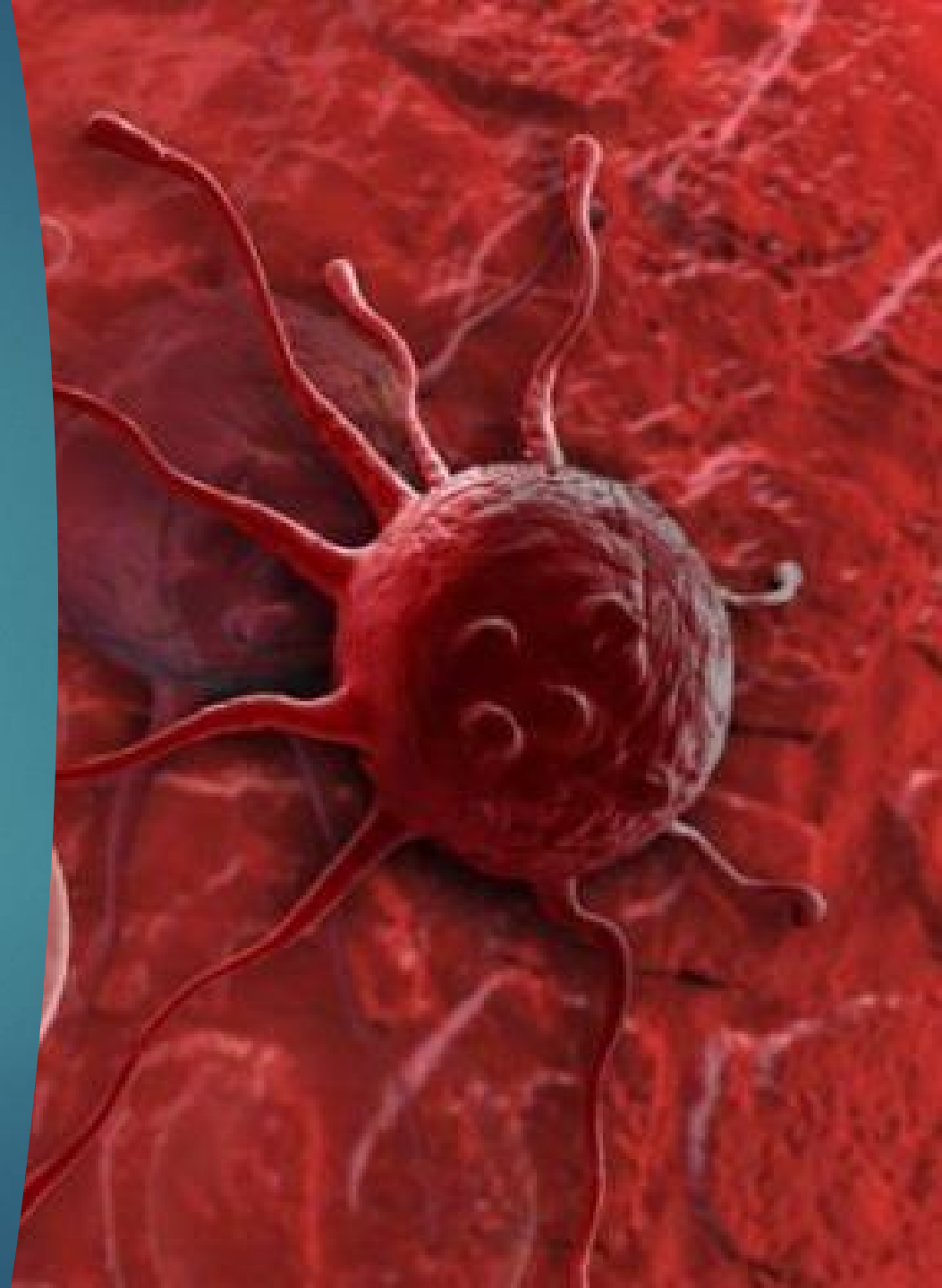
I gravi effetti avversi sui tessuti normali causati dagli agenti antitumorali ricordano la necessità di nuove strategie di somministrazione dei farmaci

La strategia del profarmaco può schermare la loro tossicità sui tessuti normali e ripristinare la citotossicità desiderata rilasciando i farmaci progenitori attivi in risposta a specifici stimoli associati al tumore



I profarmaci sono attivati da stimoli endogeni che affrontano il problema di eterogeneità tumorale.

L'attivazione del profarmaco risolve il problema dell'eterogeneità tumorale utilizzando una reazione esogena ma la maggior parte delle strategie attuali si basano sulla presenza di recettori endogeni o enzimi sovra espressi.



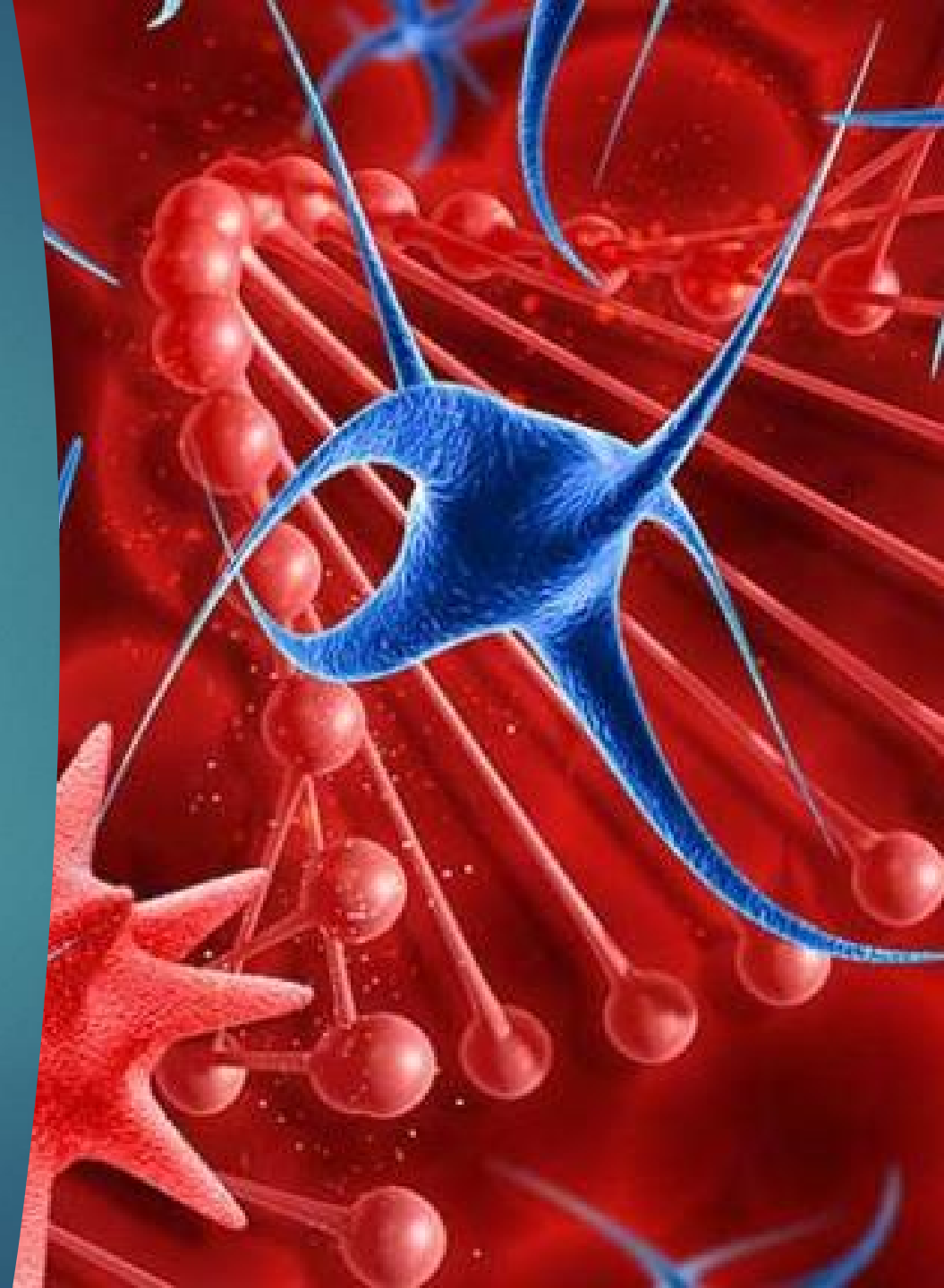
Prendere in considerazione le caratteristiche del tumore piuttosto che i marcatori endogeni.

Caratteristica predominante nei tumori solidi è un pH diverso dall'ambiente cellulare sano.

Ciò è stato dimostrato utilizzando il microambiente tumorale acido che innesca una reazione nei tumori .

Si utilizza un polimero sensibile al pH tumorale contenente gruppi tetrazinici e gruppi amminici ionizzabili.

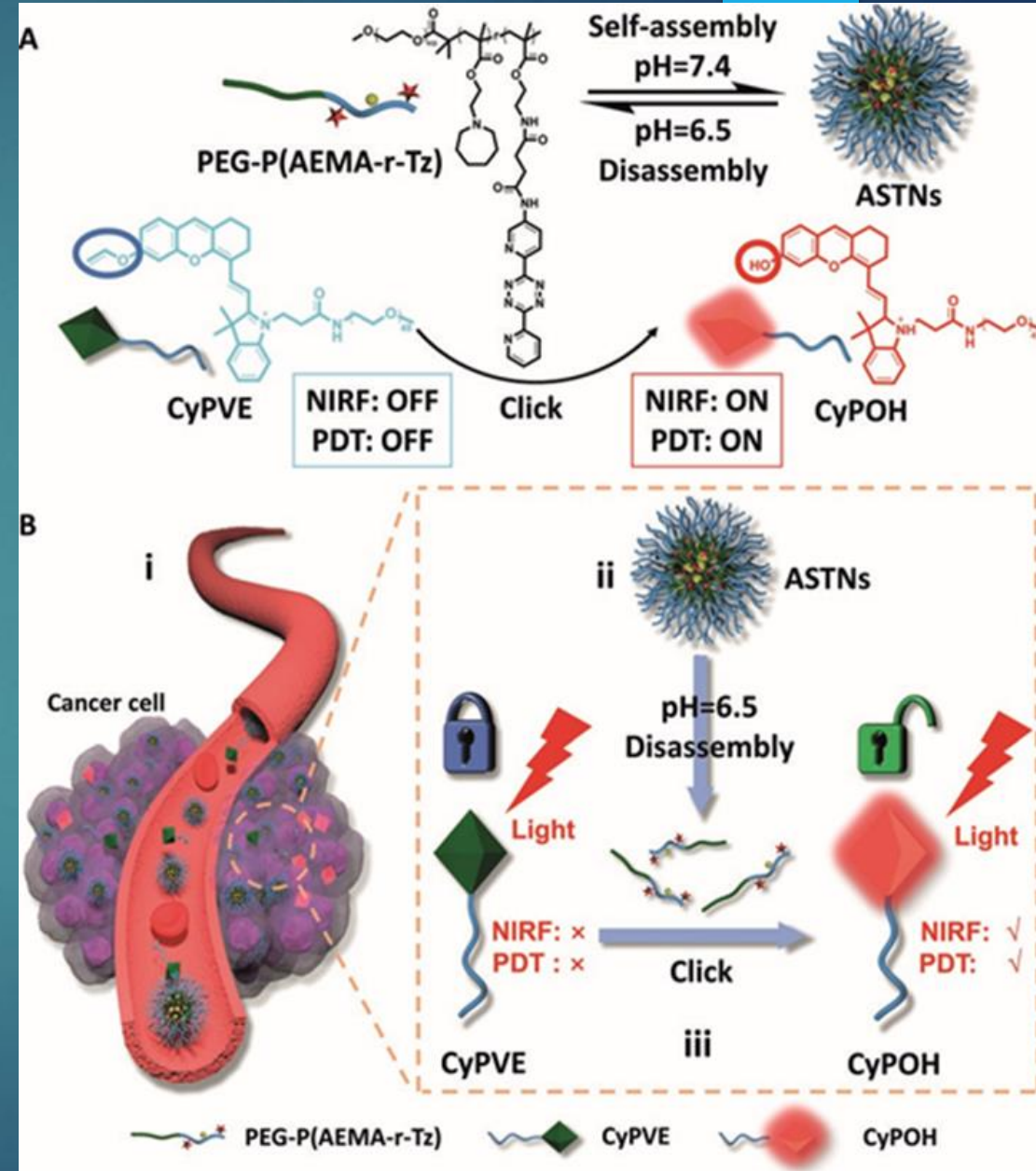
Il polimero può autoassemblarsi in micelle e i gruppi tetrazinici nelle micelle circolanti del sangue non erano reattivi. Tuttavia, in risposta al microambiente tumorale acido, le micelle si disassemblano, portando all'attivazione dei gruppi tetrazinici nel microambiente tumorale extracellulare.



## Modello profarmaco macroteranostico

Il profarmaco macroteranostico (CyPVE) è costituito da poli(etilenglicole) (PEG) collegato con un colorante di emicianina NIR in gabbia di venil-etere (CyPOH).

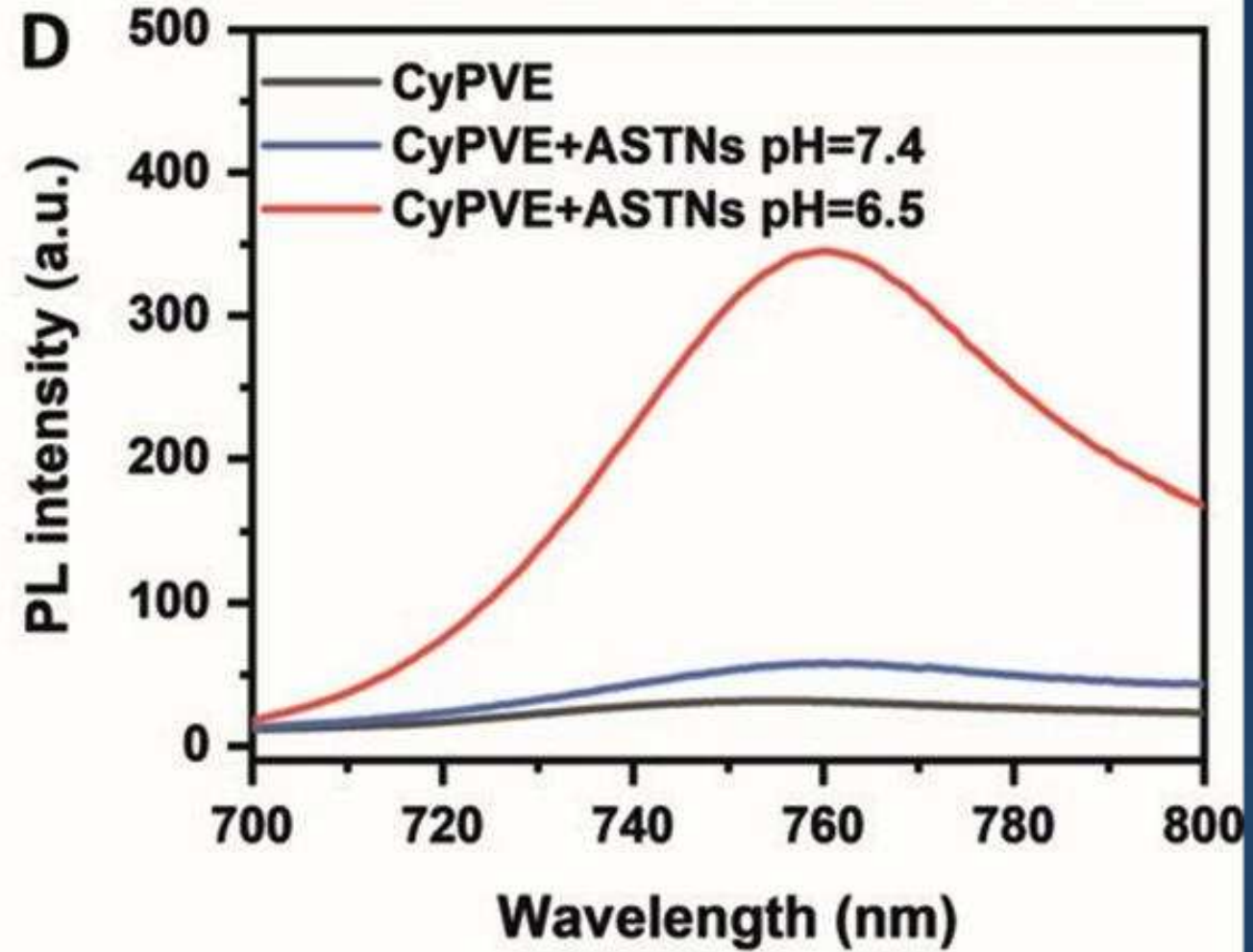
- ▶ Inizialmente CyPVE non è né fototossico e né fluorescente.
- ▶ Dopo l'iniezione endovenosa, CyPVE può essere attivato dalle tetrazine per innescare le sue proprietà di fototossicità e fluorescenza.
- ▶ La combinazione del microambiente tumorale acido e le reazioni ortogonali possono fornire una strategia per l'attivazione del profarmaco.





Per testare la risposta di CyPVE verso la tetrazina, è stata studiata la fluorescenza di CyPVE in presenza di ASTN a pH 7,4 e 6,5.

- ▶ La fluorescenza aumenta a pH 6,5, mentre ci sono piccole variazioni a pH 7,4.
- ▶ A pH 6,5 gli ASTN si sono disassemblati esponendo i gruppi tetrazinici

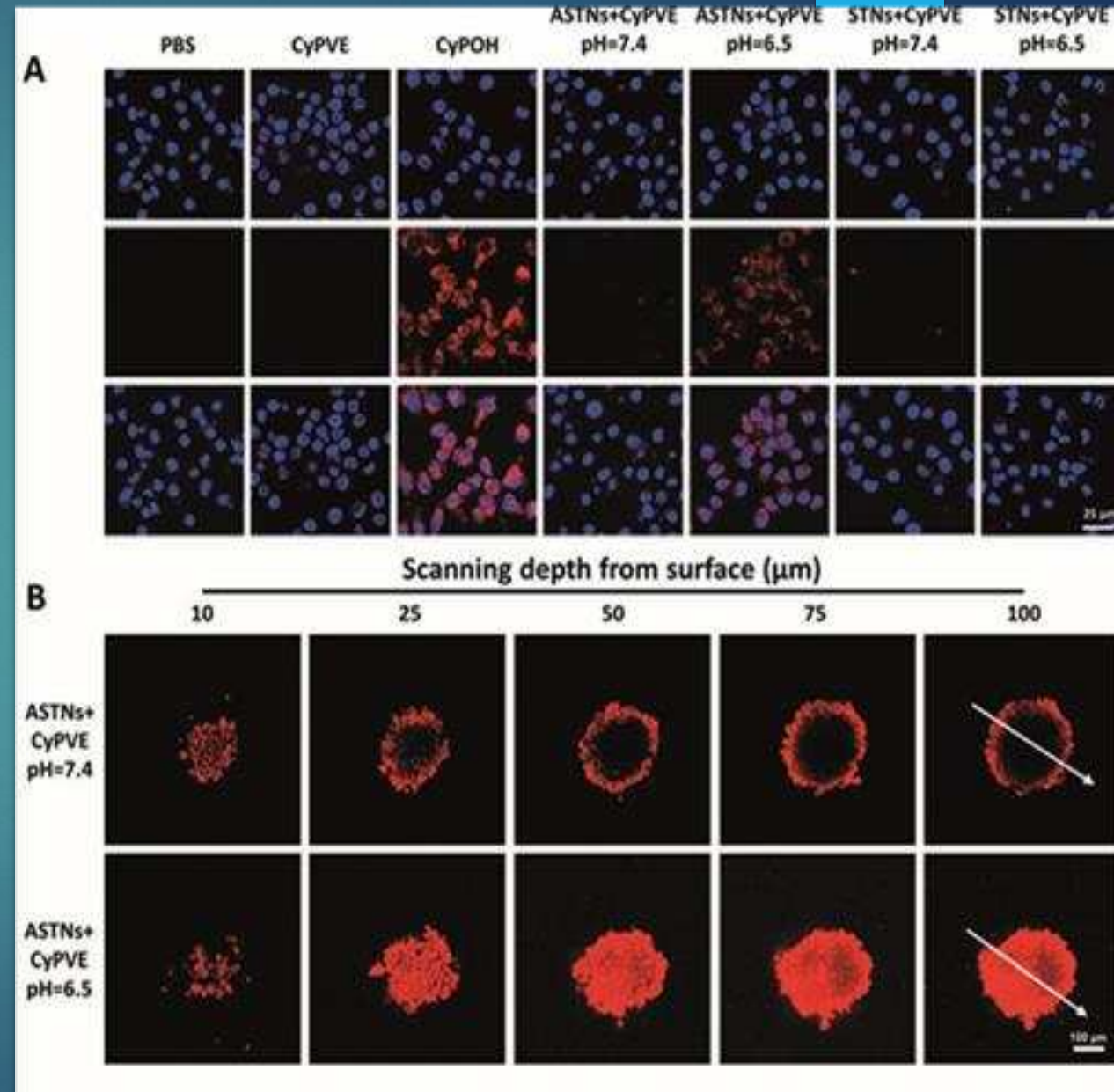


È stata studiata la risposta di CyPVE in presenza di ASTN nelle cellule tumorali 4T1.

Dopo 4h ore di incubazione , forti segnali di fluorescenza sono stati rilevati in cellule trattate con CyPOH e ASTN/CyPVE a pH 6,5.

In cellule trattate con ASTN/CyPVE a pH 7,4 si osserva la fluorescenza

In cellule trattate con STN/CyPVE la fluorescenza può essere osservata in entrambi le condizioni di ph.



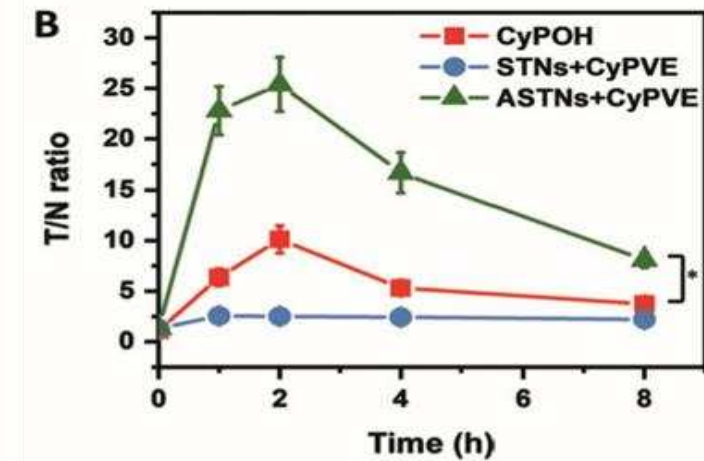
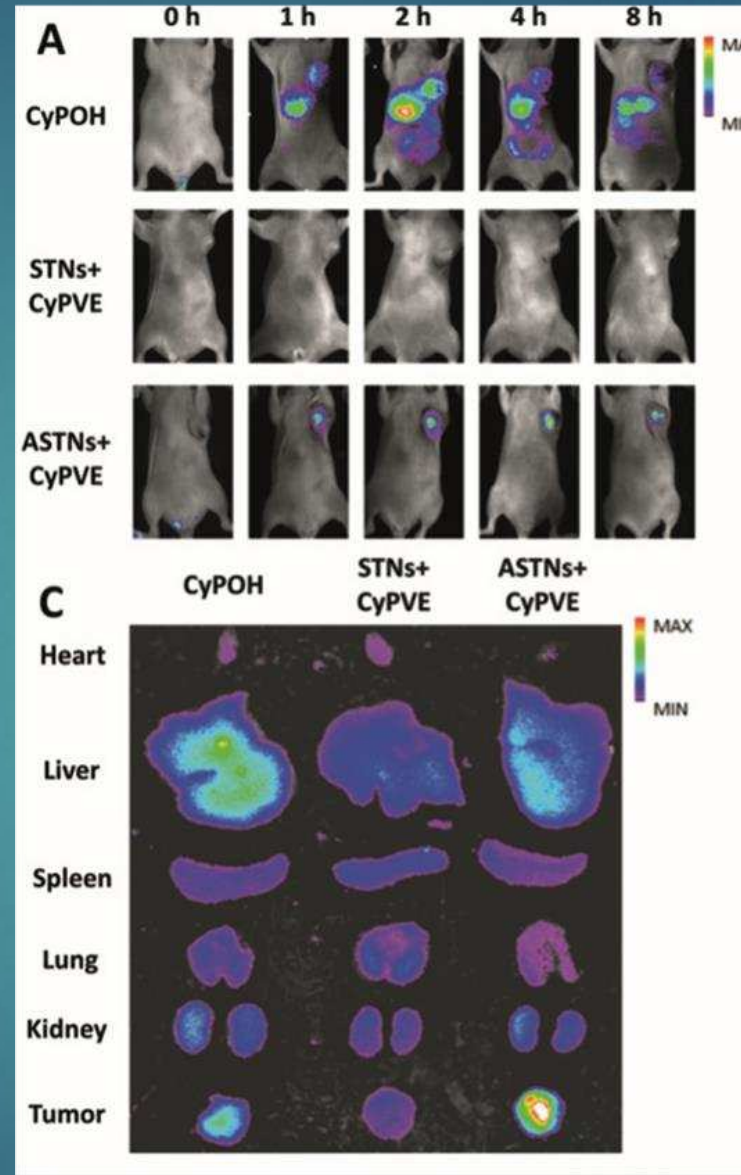
La NIRF della tetrazina ingabbiata nel CyPVE è stato ripreso in topi BALB/c portatori di tumore al seno 4T1.

Sono stati iniettati ASTN o STN e dopo 2 h CyPVE o CyPOH.

La fluorescenza delle cellule trattate con STN/CyPVE non possono essere rilevati.

L'intensità di fluorescenza di topi trattati con ASTN/CyPVE è aumentato nel tempo con un alto rapporto T/N.

Sono stati rilevati forti segnali NIRF per ASTN/CyPVE nei tumori rispetto ai topi trattati con STNs/CyPVE.

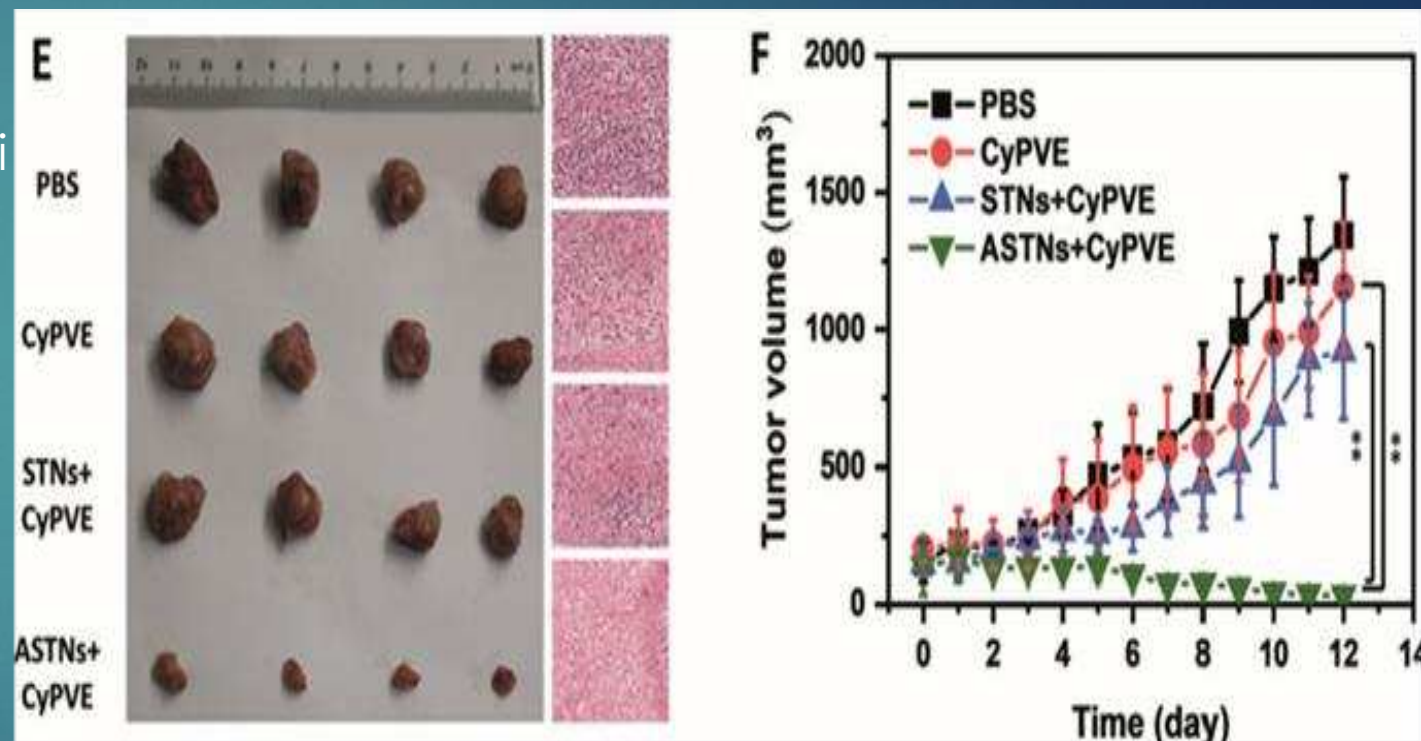




L'efficacia della terapia fotodinamica in vivo (PDT) di ASTNs/CyPVE è stato confrontato con quello di CyPVE libero e STNs/CyPVE in topi portatori di tumori 4T1.

I volumi del tumore e il peso corporeo sono stati monitorati una volta al giorno per 12 giorni.

L'inibizione della crescita del tumore è stata osservata solo nei gruppi ASTN/CyPVE.



# Conclusione

- ▶ Una nuova strategia per l'attivazione del profarmaco biortogonale
- ▶ I gruppi tetrazinici nelle micelle circolanti del sangue non erano reattivi. Tuttavia, in risposta al microambiente tumorale acido, le micelle si disassemblano, portando all'attivazione dei gruppi tetrazinici nel microambiente tumorale extracellulare.
- ▶ L'uso della reazione biortogonale può fornire una strategia generale per l'attivazione di profarmaci bioortogonali.

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*