

PNRR Missione 4, Componente 2, Investimento 1.4 “Potenziamento strutture di ricerca e creazione di "campioni nazionali di R&S" su alcune Key Enabling Technologies”

Iniziativa finanziata dall'Unione europea — NextGenerationEU.

National Center for Gene Therapy and Drugs based on RNA Technology

Sviluppo di terapia genica e farmaci con tecnologia a RNA

Codice progetto MUR: **CN00000041** – CUP UNINA: **E63C22000940007**

SPOKE 8 (Platform for DNA-RNA delivery)

Nanostrutture basate su peptidi come mezzi di veicolazione per principi farmacologicamente attivi

La terapia genica è stata recentemente proposta come promettente alternativa al tradizionale trattamento chemioterapico nella cura del tumore. Evidenze in letteratura mostrano che piccoli RNA interferenti (siRNA) o microRNA (miRNA) possono modulare e silenziare efficacemente l'espressione di geni specifici implicati nell'insorgenza e nella crescita del tumore e nella formazione di metastasi. Tuttavia, alcuni svantaggi, come la degradazione in vivo degli acidi nucleici e la loro incapacità di attraversare le barriere biologiche, ne ostacolano ancora l'impiego clinico. In questo contesto, nanoparticelle a carica positiva (lipidiche e polimeriche) sono emerse come possibili strumenti di delivery.

Grazie alla loro elevata biocompatibilità ed elevata accessibilità sintetica (processo sintetico a basso costo e disponibilità dei gruppi alla funzionalizzazione), le sequenze peptidiche sono state studiate per generare aggregati nanostrutturati. Lo scopo del progetto è lo sviluppo di nuove piattaforme a base di peptidi target-selettivi come idrogel (HG) e nanogel (NG) per la co-somministrazione di siRNA o miRNA e farmaci antitumorali convenzionali.

Le nanopiatteforme saranno preparate utilizzando sequenze di peptidi cationici autoassemblanti in grado di formare idrogel macroscopici. La scelta delle sequenze cationiche è finalizzata a favorire l'incapsulamento non covalente di acidi nucleici mediato da interazioni elettrostatiche. La submicronizzazione di HG, in presenza di opportuni agenti stabilizzanti, consente l'ottenimento di particelle nanometriche iniettabili, ovvero nanogel. La superficie esterna dei NG sarà decorata mediante un approccio di post-funzionalizzazione con molecole bioattive (frammenti anticorpali, piccole molecole organiche, peptidi homing) in grado di riconoscere selettivamente i recettori sovraespressi nei tessuti tumorali. I nanogel caricati con acidi nucleici saranno caratterizzati strutturalmente (dimensioni, stabilità del colloide, morfologia e struttura secondaria del peptide). La stabilità delle nanopiatteforme nei fluidi biologici ed il rilascio di farmaci saranno studiati nel tempo. La tossicità *in vitro* e *in vivo* e l'inibizione della crescita tumorale dei nanovettori saranno inoltre valutate su modelli appropriati.