

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: **CN0000041** – CUP UNINA: **E63C22000940007**

SPOKE 8: Piattaforma per la veicolazione di DNA-RNA

Nanopiattaforme polimeriche per il targeting di precisione di siRNA nei tumori solidi

Recentemente, è stata prestata molta attenzione alla potenziale applicazione del meccanismo dell'RNA interference (RNAi) per il trattamento del cancro¹. La somministrazione di siRNA mirati a specifici oncogeni e geni correlati alla Multi Drug Resistance (MDR) coinvolti nella progressione del cancro, potrebbe rappresentare una chiave di volta per sviluppare farmaci personalizzati e ottimizzare le possibilità di risposta dei pazienti. Tuttavia, la principale sfida per introdurre i siRNA in clinica è correlata alla loro elevata suscettibilità alla degradazione *in vivo* e alla scarsa internalizzazione cellulare. La veicolazione di siRNA mediante nanovettori è un'opzione affascinante poiché si basa sulla capacità di una nanopiattaforma di proteggere il siRNA, guidare le sue interazioni con le cellule tumorali su scala molecolare/cellulare e mirare il rilascio a specifici elementi tumorali². Tra le nanopiattaforme per la veicolazione di siRNA, le nanoparticelle polimeriche (NPs) mostrano diversi vantaggi come la biocompatibilità, la biodegradabilità e l'opportunità di modulare la loro composizione e le loro proprietà²⁻⁴.

Su tale base, l'obiettivo del progetto di dottorato è lo sviluppo di nuove NPs polimeriche biodegradabili ingegnerizzate per la veicolazione di siRNA a tumori solidi. Obiettivi specifici sono 1) lo sviluppo di NPs polimeriche in grado di veicolare i siRNA, ed eventualmente un secondo farmaco in associazione, in modo controllato per avere un effetto antitumorale sinergico; 2) lo sviluppo di strategie per funzionalizzare la superficie delle NPs con molecole targettate alle cellule tumorali al fine di avere un effetto più selettivo; 3) la valutazione delle caratteristiche chimico-fisiche delle NPs; 4) la produzione di NPs attraverso la microfluidica su scala di grammi. Come materiale di base, utilizzeremo poliesteri come l'acido poli(lattico-co-glicolico) (PLGA) che sarà selezionato in quanto è un copolimero biocompatibile utilizzato in clinica in ragione della capacità di modulare facilmente la sua composizione e il profilo di degradazione⁵. Diversi materiali cationici in grado di trasfettare i siRNA (es. Polietilenimina, protamina) saranno aggiunti alla formulazione o coniugati al PLGA. All'interno delle NPs verranno caricati diversi siRNA terapeutici, eventualmente in combinazione con farmaci antitumorali convenzionali. Dopo la fabbricazione e un'ampia caratterizzazione, la tossicità e il traffico delle NPs saranno testate in diverse linee cellulari tumorali e in modelli *in vivo* di tumori solidi.

Bibliografia

1. B. Mansoori, S. Sandoghchian Shotorbani and B. Baradaran, *Adv Pharm Bull*, 2014, **4**, 313-321.
2. M. A. Subhan and V. P. Torchilin, *Transl Res*, 2019, **214**, 62-91.
3. G. Cavallaro, C. Sardo, E. F. Craparo, B. Porsio and G. Giammona, *Int J Pharm*, 2017, **525**, 313-333.
4. S. H. Ku, K. Kim, K. Choi, S. H. Kim and I. C. Kwon, *Adv Healthc Mater*, 2014, **3**, 1182-1193.
5. M. Mir, N. Ahmed and A. U. Rehman, *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, **159**, 217-231.