

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

Sviluppo di una piattaforma proteomica per caratterizzare le proteine corona di nanoparticelle.

La valutazione dell'interazione di nanopiattaforme per il *delivery* di farmaci (NPs) con sistemi cellulari e fluidi biologici è di fondamentale importanza per acquisire informazioni sulla loro identità biologica che ne controlla la farmacocinetica, la biodistribuzione ed le interazioni cellulari. Dopo la somministrazione, ad esempio, si genera la cosiddetta *corona biomolecolare* intorno al NPs ovvero l'adsorbimento spontaneo di proteine, lipidi, carboidrati, acidi nucleici e metaboliti sulla superficie dei nanomateriali [1,2]. La composizione della corona biomolecolare, che dipende dalle proprietà fisico-chimiche delle NPs e dalla complessità delle matrici biologiche, può modificare in modo imprevedibile la loro interazione con il sistema immunitario e impartire al vettore un tropismo per specifici organi o tessuti [3].

L'obiettivo principale di questo progetto di dottorato è sviluppare un'efficiente piattaforma proteomica per ottenere un'identificazione univoca, una robusta quantizzazione ed il profilo di interazione delle proteine della *corona biomolecolare* di una piccola libreria di NPs, utilizzando approcci basati sulla spettrometria di massa. In una prima fase, diversi metodi per isolare le proteine *corona* adsorbite sulle NPs saranno ottimizzati, anche utilizzando strategie di *cross-linking* e, successivamente, i campioni ottenuti saranno sottoposti a protocolli di proteomica *bottom-up* accoppiata ad analisi bio-informatiche. La caratterizzazione delle proteine corona da cellule e fluidi prevede alcune criticità da superare: (i) la perdita di proteine con una debole interazione con le NPs durante il processo di lisi, (ii) il cambiamento dinamico nella composizione proteica della *corona* nel tempo, (iii) la variazione delle proteine *corona* in diversi ambienti biologici e con diverse NPs. Quindi, la completa caratterizzazione delle proteine interagenti con le NPs può essere sfruttata per l'ottimizzazione dell'internalizzazione cellulare, per migliorare la bio-distribuzione *in vivo* e, infine, per la diagnosi di diverse patologie.

[1]. Mahmoudi M. et al., Nature Reviews Materials (2023)

[2]. Wang C. et al., ACS Nano (2021)

[3]. Hajipour M. et al., Small (2023)