

**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 5: Inflammatory and Infection disease**

**Nanopiattaforme inalabili per la veicolazione di RNA nel trattamento locale di fibrosi e infiammazione cronica polmonare”**

Oggi, vi è una crescente evidenza del coinvolgimento delle vescicole extracellulari (EVs) nella patogenesi delle malattie polmonari, tra cui cancro al polmone, broncopneumopatia cronica ostruttiva e fibrosi polmonare [1]. Le EVs sembrano svolgere un ruolo fondamentale come mediatori della comunicazione intercellulare e, quindi, nello sviluppo e la progressione di tali patologie. Nell’ambito delle attività di ricerca previste dal WP3 dello Spoke 5 del Centro Nazionale per lo Sviluppo di terapia genica e farmaci con tecnologia a RNA (*Inflammatory and infectious disease*), sono in corso di identificazione biomarcatori associati ad EVs (ad esempio miRNA, proteine) come potenziali bersagli per la terapia locale della fibrosi polmonare e dell’infiammazione cronica ad essa associata [2]. Questo apre la strada a nuove terapie farmacologiche a base di RNA con alta affinità e specificità per il trattamento locale di tale patologia. Tuttavia, l’insuccesso degli RNA per inalazione sottolinea la necessità urgente di sistemi di veicolazione sicuri ed efficaci per trasferire tali terapie dal laboratorio alla clinica. In tal senso, nanoparticelle lipidiche/polimeriche si sono rivelate uno strumento fondamentale per migliorare la biodisponibilità del RNA al polmone [3-5]. Alla luce di tali considerazioni, questo progetto di dottorato ha l’obiettivo di sviluppare e validare in laboratorio nanoparticelle lipidiche/polimeriche per la veicolazione polmonare di RNA (iNPs). Al fine di garantire la qualità del farmaco fin dalle prime fasi dello sviluppo, si prevede la produzione e caratterizzazione di un panel di iNPs contenenti sequenze RNA modello che consentirà di identificare: i) le condizioni operative per la produzione di iNPs in laboratorio, potenzialmente scalabili a livello industriale; 2) gli attributi critici per la qualità del prodotto utili per il trasferimento delle nanoparticelle nei modelli preclinici previsti dal Task 5.3.2. In alternativa alle tradizionali tecniche di produzione multistep (e.g., diffusione emulsione-solvente), le nanopiattaforme saranno prodotte mediante microfluidica e, se necessario, ulteriormente trasformate in polveri secche stabili a lungo termine mediante liofilizzazione o spray-drying. In vista della loro applicazione per la terapia locale della fibrosi polmonare, le iNPs saranno caratterizzate per dimensioni, superficie, efficienza di incapsulazione del RNA, cinetiche di rilascio, comportamento aerodinamico e interazioni con modelli in vitro di barriere polmonari cellulari ed extracellulari. Le iNPs validate in laboratorio saranno caricate con le sequenze identificate come terapeuticamente attive di RNA e trasferite a studi preclinici *in vivo*. Una o due formulazioni prototipo per il rilascio di RNA al polmone potranno essere prodotte su piccola scala in condizioni GMP-like e progredire verso studi preclinici avanzati in GLP (Spoke 9).

1. d’Alessandro, M. et al., *Life* 11, 1401, 2021.
2. d’Alessandro M et al., *Int J Mol Sci*, 24(4):4071, 2023.
3. d’Angelo et al., *J. Aer. Med. Pulm. Drug Deliv.*, 31:170-181, 2018.
4. Comegna et al., *Sci. Rep.*, 11:6393, 2021.
5. Conte et al., *ACS Appl. Mater. Interfaces* 14, 7565–7578, 2022