

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 7: Bio-Computing

Applicazione di metodi computazionali per lo studio e l'ottimizzazione della stabilità strutturale e delle proprietà farmacocinetiche di nanocarrier di RNA a base lipidica

La terapia genica basata sull'RNA richiede RNA terapeutici quali small interfering RNA (siRNA), microRNA (miRNA) o RNA messaggero (mRNA) [1]. L'esempio più rilevante di quest'ultimo caso è rappresentato dai vaccini a base di mRNA utilizzati per combattere l'epidemia di COVID-19 [2-3], nonché il loro utilizzo nel campo dello sviluppo di terapie antitumorali, grazie al loro ruolo nella codifica di antigeni tumorali, soppressori tumorali e citochine [4]. Per aumentare l'efficacia di questi RNA terapeutici, sono stati progettati sistemi di veicolazione come le nanofibre lipidiche (LNF) [5-6] e le nanoparticelle a base lipidica (LNP) [1], che oggi rappresentano i nanocarrier più comuni per la veicolazione degli acidi nucleici. I fattori chiave necessari per migliorare l'efficacia e la stabilità di tali sistemi di rilascio sono legati non solo alla modifica chimica della struttura degli RNA [7], ma soprattutto alla composizione lipidica e al loro rapporto [8], nonché alla loro dimensione e morfologia. Tali caratteristiche, infatti, influenzano alcune proprietà farmacocinetiche cruciali come la biodistribuzione all'interno di specifici organi e la permeabilità tumorale [9]. Alla luce di queste evidenze, per progettare e ottimizzare razionalmente i nanocarrier basati su LNF e LNP, è necessaria una comprensione a livello molecolare di come la composizione lipidica sia in grado di influenzare la stabilità e l'efficacia di tali nanocarrier. A tal fine, la proposta progettuale riguarda l'impiego di metodi computazionali (ad esempio, Dinamica Molecolare, Coarse-Grained) per simulare LNF e LNP con formulazioni o composizioni specifiche, al fine di stabilire le relazioni tra le proprietà strutturali e funzionali/farmacocinetiche di tali sistemi di rilascio e ottimizzare la loro formulazione lipidica prevedendo le loro proprietà strutturali e il modo in cui possono essere correlate alla loro efficacia. L'integrazione di simulazioni molecolari con approcci sperimentali sarà fondamentale per colmare questa lacuna. Per questo motivo, è prevista una collaborazione con le attività dello Spoke 8.

Riferimenti bibliografici

- [1] Paunovska, K. *et al. Nat. Rev. Genet.* 2022, 23, 265–280.
- [2] Polack, F.P. *et al. N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 2603–2615.
- [3] Chaudhary, N. *et al. Nat. Rev. Drug Discov.* 2021, 20, 817–838.
- [4] Liu, C. *et al. Nat. Rev. Cancer*, 2023.
- [5] Imani, R. *et al.* (2019). (eds) *Handbook of Nanofibers*. Springer, Cham.
- [6] Diao, H.J. *et al. J. Control Release.* 2015, 208, 85-92.
- [7] Vaughan, H.J. *et al. Adv. Mater.* 2020, 32, e1901081.
- [8] Patel, S. *et al. Nat. Commun.* 2020, 11, 983.
- [9] Hoshyar, N. *et al. Nanomedicine (Lond).* 2016, 11, 673-92.