COMT
Centro di Oncologia Molecolare e Traslazionale
UNIVERSITÀ DI PARMA

Nanosistema multifunzionale attivato da RX soffici per oncoterapie multiple di tumori metastatici

Diversi tumori solidi profondi locali ed ad alto rischio metastatico, ad oggi sono difficilmente trattabili. Ad esempio i tumori profondi non possono essere trattati con terapie fotodinamiche (PDT) e fototermiche (PTT) in quanto non possono essere raggiunti dalla luce visibile o infrarossa, alla base di questi trattamenti. Stiamo implementando una nuova terapia basata su un nano-sistema (NS) composto da nanocristalli multifunzionali bidimensionali che, attivato da Raggi-X a bassa energia (E<200 KeV), rilascia localmente oncoterapie non mutagene. I RX non sono quindi usati come agenti radioterapici per sradicare il cancro, ma permettono di raggiungere e visualizzare durante la terapia, tumori profondi che sono inaccessibili dalla luce visibile o nel vicino infrarosso. In particolare, le terapie attivate si basano sulla generazione locale di calore, specie reattive dell'ossigeno, agenti radiosensibilizzanti e induzione di morte cellulare per immunogenesi con l'esposizione o il rilascio di neo-antigeni per innescare una risposta immunitaria anti-cancro. Il progetto considera una gamma di tipi di cancro tra cui il cancro triplo negativo metastatico al seno, il carcinoma epatocellulare, il cancro colorettale e pancreatico.

"Raggi X soffici e nanosistemi per oncoterapia metastatica"

Laboratorio	COMT
Area di specializzazione	Salute e Benessere
Referenti	Giancarlo Salviati
Keyword	Oncoterapia Metastatica da RX molli, Terapia Fotodinamica e Fototermica, Immunoterapia e Radiosensitizzazione, Immunogenesi Abscopale e Teranostica

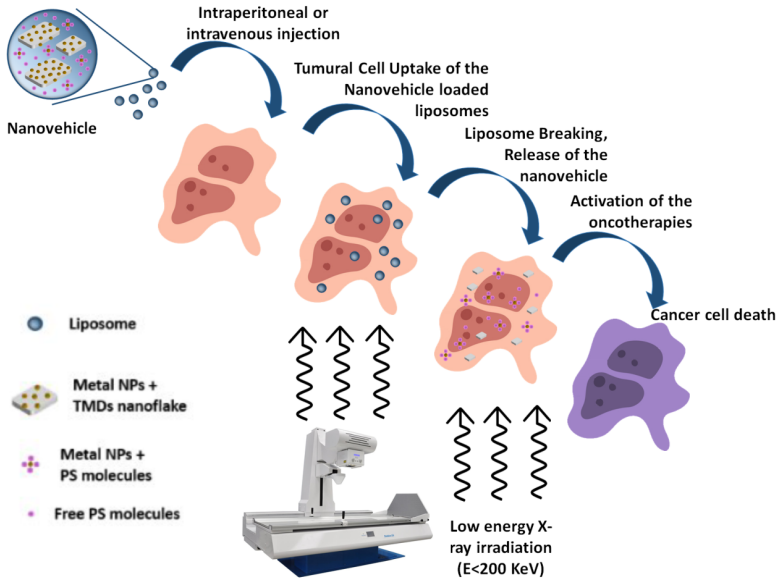


Fig. 1: Principio di funzionamento

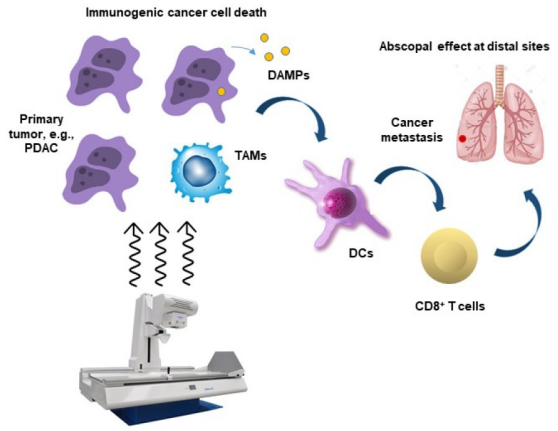


Fig. 2: Effetto abscopale

Descrizione

Il prodotto è un nanosistema (NS) costituito da nanocristalli bidimensionali biocompatibili (2D-NC) ad alto Z opportunamente funzionalizzati che, sotto irraggiamento X (RX) bassa energia, produce in sede locale e metastatica specie reattive dell'ossigeno, calore, immunoterapia e radiosensitizzazione. Il NS viene internalizzato in liposomi e successivamente inviato alle aree interessate dal tumore mediante iniezioni intraperitoneali o intravenose per targeting passivo o attivo. L'utilizzo di RX a bassa energia, riduce al minimo gli effetti collaterali associati alla radioterapia corrente, mentre l'assorbimento dei raggi X è notevolmente migliorato. Questo perché ad energie E<0.8-1 Mev il meccanismo di interazione predominante è l'effetto fotoelettrico con un coefficiente di assorbimento proporzionale a Z4/E3.
1) Per massimizzare l'assorbimento di energia per una conversione termica efficiente, il NS contiene nanoparticelle di metalli nobili (MENP) citocompatibili coniugate a 2D-NC. Le MENP agiscono come "nano-antenne" per l'assorbimento dei RX (nanofototermolisi); mentre i 2D-NC sono intermediari di aumento della temperatura. Le MENP mostrano anche un notevole contrasto ai RX permettendo la modalità teranostica.
2) I NS contengono un fotosensibilizzante che, sotto irraggiamento X, genera ossigeno singoletto.
3) Le MENP e 2D-NCS forniscono agenti radiosensibilizzanti che consentono una lisi localmente mediata dalle radiazioni delle cellule tumorali.

Aspetti innovativi

Ad oggi non esistono nanofarmaci antitumorali disponibili per il trattamento dei tumori umani nella clinica. Ciò è dovuto a: 1) Incertezza dell'efficacia terapeutica; 2) Problemi di sicurezza e biocompatibilità; 3) Ampia distribuzione nei tessuti non tumorali; 4) Limitata capacità di penetrazione dei tessuti a luce visibile e infrarossa per efficaci terapie quali la terapia fotodinamica (PDT) e fototermica (PTT); 5) Mancanza di effetti sinergici con le modalità terapeutiche esistenti come la chemioterapia, radioterapia (RT) e immunoterapia.
Il nostro approccio, che non prevede lo sviluppo di un vero e proprio nanofarmaco, ma di un nanodispositivo:
1) consoliderà i benefici della RT, PDT, PTT, nanofototermolisi ed immunoterapia con il vantaggio della penetrazione di tutto il corpo dei raggi X a bassa energia, minimizzando gli effetti collaterali negativi della RT;
2) consentirà trattamenti a lungo termine di PDT e PTT senza effetti collaterali e, soprattutto, senza limitazioni per i tipi di cancro in quanto non necessità di agenti terapeutici specifici come e.g. nel caso della chemioterapia.

Applicazioni

Le applicazioni sono in campo oncoterapico di tumori solidi con alto rischio di metastasi, e.g.il tumore triplo negativo del seno ed il tumore del pancreas.
Il nuovo approccio, agisce anche con effetto abscopale, grazie all'uso di RX che inducono la morte cellulare immunogenica con la formazione o il rilascio di neo-antigeni per innescare una risposta immunitaria contro gli antigeni tumorali in siti distali.
Le MENP ed i 2D-NC possono avere anche applicazioni teranostiche per il monitoraggio della regressione tumorale senza la necessità di interventi separati o l'utilizzo di agenti di contrasto.

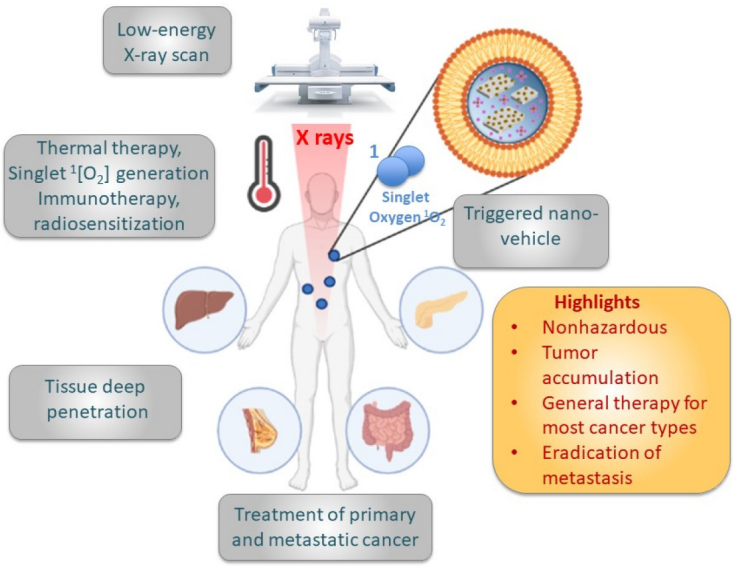


Fig. 3: Possibili applicazioni

Esempio di applicazione

Terapia fotodinamica (PDT) mediante RX ad alta energia coadiuvata dalla presenza di nanofili (NWs) sia in vitro che in vivo per un adenocarcinoma polmonare

Una delle prime applicazioni è stata fatta su un adenocarcinoma polmonare utilizzando come cuore del nanosistema nanofili di SiC.
I nanofili, opportunamente funzionalizzati con molecole organiche in grado di rilasciare ossigeno singoletto se irradiate, sono stati inizialmente internalizzati a due diverse concentrazioni (100 micro gr/ml e 500 micro gr/ml) in cellule tumorali dell'adenocarcinoma polmonare (A549). In seguito i campioni sono stati sottoposti a radioterapia (6 Gy) per 20 sec. L'esperimento è stato ripetuto su cellule A549 senza NWs.
E' stata dimostrata:
-in vitro, l'efficacia della presenza di NWs che, generando ROS sotto irraggiamento X, distrugge a 72 h le cellule cancerogene con una efficacia superiore massima di circa l'80% rispetto alla radioterapia senza NWs utilizzando concentrazioni di NWs di 500 micro gr/ml;
- in vivo su ratti Fisher, l'efficacia del trattamento radioterapico adiuvato da NWs è superiore del 40% circa alla radioterapia convenzionale senza NWs.

La nostra nuova tecnologia è più complessa rispetto ai semplici nanofili di SiC utilizzati in passato. Il nuovo nanosistema presenta vantaggi senza precedenti per portare la nanomedicina alla clinica, tra cui: 1) applicazione di NS multifunzionali per approcci terapeutici combinati e di imaging (teranostica); 2) attivazione di NS utilizzando RX a bassa energia, comunemente disponibili nella clinica; 3) penetrazione profonda dei tessuti per affrontare tumori situati negli organi interni e siti metastatici distali; 4) oncoterapia che combina la radioterapia e le varie modalità di fototerapia che portano alla morte cellulare immunogenica con rilascio di neoantigeni per evocare la risposta immunitaria contro il cancro.

Partner coinvolti	Oncologi, radiologi, chimici, biologi, ingegneri chimici, fisici e scienziati dei materiali appartenenti a UNIPR; CNR-IMEM Parma; CNR-IMEM Trento; CNR-NANO Pisa; Karoliska Institute, Stockholm Sweden: Technion Institue, Haifa Israel, UNIVIGO Spain, Wigner Institute, Budapest Hungary.
Tempi di realizzazione	36 mesi
Livello di maturità tecnologica	TRL 3 - prova sperimentale del concept
Valorizzazione applicazione	Tutte le innovazioni saranno oggetto di brevetti, pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali e di pubblicazione nei siti web dei partner interessati

COMT
Centro di Oncologia Molecolare e Traslazionale
UNIVERSITÀ DI PARMA

COMT

Centro di Oncologia Molecolare e Translazionale



Sito web	https://www.centritecnopolo.unipr.it/comt/
Direttore	Susanna Maria Roberta Esposito
Data pubblicazione	26/01/2022

Il Centro opera con prevalenza nel campo dell'oncologia sperimentale e traslazionale, racchiudendo solide competenze trasversali nell'ambito dell'oncologia clinica, della chirurgia oncologica, della medicina nucleare, della radiologia e dell'anatomia patologica.
Il Centro si interfaccia con i settori biomedicali, biotecnologici e in particolare con la piccola e grande industria farmaceutica a livello nazionale ed internazionale. Un'altra area di grande interesse del Centro è quella della prevenzione oncologica, declinata sia nell'ambito della diagnosi precoce che della nutrizione e dell'eco-tossicologia.
La Mission del Centro è di trasferire il più rapidamente possibile le scoperte del laboratorio alla pratica clinica e per accelerare questo passaggio il Centro si avvale dell'oncologia veterinaria, apportando un ovvio doppio beneficio sia all'uomo che al mondo degli animali domestici.
Il Centro detiene degli assets irripetibili in Regione, quale ad esempio una banca cellulare di oltre 500 linee e 60 tipi di cellule primarie, una banca di ibridomi di oltre 1.500 cloni e, tramite un diretto collegamento con l'Azienda Ospedaliera di Parma, strutture certificate per la sperimentazione clinica di Fase 1 e per lo sviluppo ed applicazione a tutti i livelli di radio-traccianti per la diagnosi d'immagine.
Tramite alcune delle sue UO, il Centro può competere con la grande industria farmaceutica in termine di numeri e originalità di nuovi targets immunoterapici e pertanto una delle linee di ricerca e sviluppo del Centro è volta alla promozione dello sviluppo preclinico di tali nuovi agenti.