

Caratterizzazione biologica di idrogeni ibridi

E.Terzuoli, F. Finetti, R. Barbucci, S. Donnini, L. Morbidelli, M Ziche

Dipartimento Scienze della Vita, Via Aldo Moro, 2, Università di Siena, Siena

Introduzione: Una delle maggiori sfide per il trattamento farmacologico delle neoplasie consiste nel veicolare i farmaci verso il bersaglio in modo specifico, potenziandone al massimo l'effetto e riducendone gli effetti tossici sistemici. Attualmente vengono utilizzati diversi farmaci antitumorali che mostrano una buona attività in vitro. Tuttavia essi, una volta introdotti nel paziente, presentano efficacia ridotta anche a causa della difficoltà a raggiungere il sito di azione. Una delle strategie più innovative per veicolare i farmaci nel sito di azione, consiste nel legarli a nano particelle (NP) ferromagnetiche in grado di essere guidate nell'organismo sotto l'effetto di campi magnetici. Le NP, una volta raggiunto il bersaglio, rilasciano i farmaci concentrandone così l'efficacia terapeutica. Il limite di tali sistemi è dovuto alla minima quantità di farmaco che può essere coniugata alla singola nanoparticella, al rischio di inattivazione del farmaco quando questo viene legato alla nanoparticella e ad un suo rilascio passivo immediato e non controllabile ('burst effect'). Pertanto è necessario utilizzare un'elevata quantità di NP per la terapia oncologica, con potenziali effetti tossici sistemici. Recentemente abbiamo sintetizzato idrogeli magnetici ibridi a base di polisaccaridi di comprovata biocompatibilità in cui le NP fungono da agenti reticolanti. Tali sistemi innovativi contenenti CoFe_2O_4 or Fe_3O_4 NPs, e come agente crosslinker la carbossimetilcellulosa, CMC (Pasqui et al., 2011; Barbucci et al., 2012). Obiettivo dello studio è stato quello di valutare la biocompatibilità di tali idrogeli.

Metodi: In vitro, in vari tipi cellulari (fibroblasti, endotelio e cellule tumorali) è stata misurata la vitalità in presenza di idrogeli ibridi, mediante indagini funzionali e molecolari, ed in vivo la biocompatibilità degli stessi quando impiantati sottocute in topi, mediante indagine istologica.

Risultati: I dati documentano che gli idrogeli di CMC sono biocompatibili, non tossici, e quando impiantati in vivo sono sicuri e biodegradabili. Al contrario, la presenza di alti quantitativi di NPs con CMC riduce la vitalità delle tre linee cellulari, con le cellule tumorali che risultano le più sensibili e le cellule endoteliali le più resistenti. In vivo, in accordo ai dati in vitro, la biocompatibilità degli idrogeli è inversamente proporzionale al carico di NPs con CMC.

Conclusioni: I risultati dimostrano che gli idrogeli di CMC sono biocompatibili, non tossici e, in vivo, sicuri e biodegradabili. La presenza di NPs combinate con CMC aumenta la loro tossicità, valutata come riduzione della crescita cellulare in vitro e induzione del processo infiammatorio, in vivo. La tossicità da NPs è direttamente proporzionale ai livelli NPs incorporate negli idrogel.

Bibliografia:

Barbucci R, Giani G, Fedi S, Bottari S, Casolaro M. Biohydrogels with magnetic nanoparticles as crosslinker: characteristics and potential use for controlled antitumor drug-delivery. *Acta Biomater.* 2012 (12):4244-52.

Pasqui D, Atrei A, Giani G, De Cagna M, Barbucci R. Metal oxide nanoparticles as cross-linkers in polymeric hybrid hydrogels. *Materials Letters* 65 (2011) 392-395

Ringraziamenti: Lo studio è stato supportato da finanziamenti ottenuti da Istituto Toscano Tumori (ITT), e FIRB (RBAP11ZJFA)