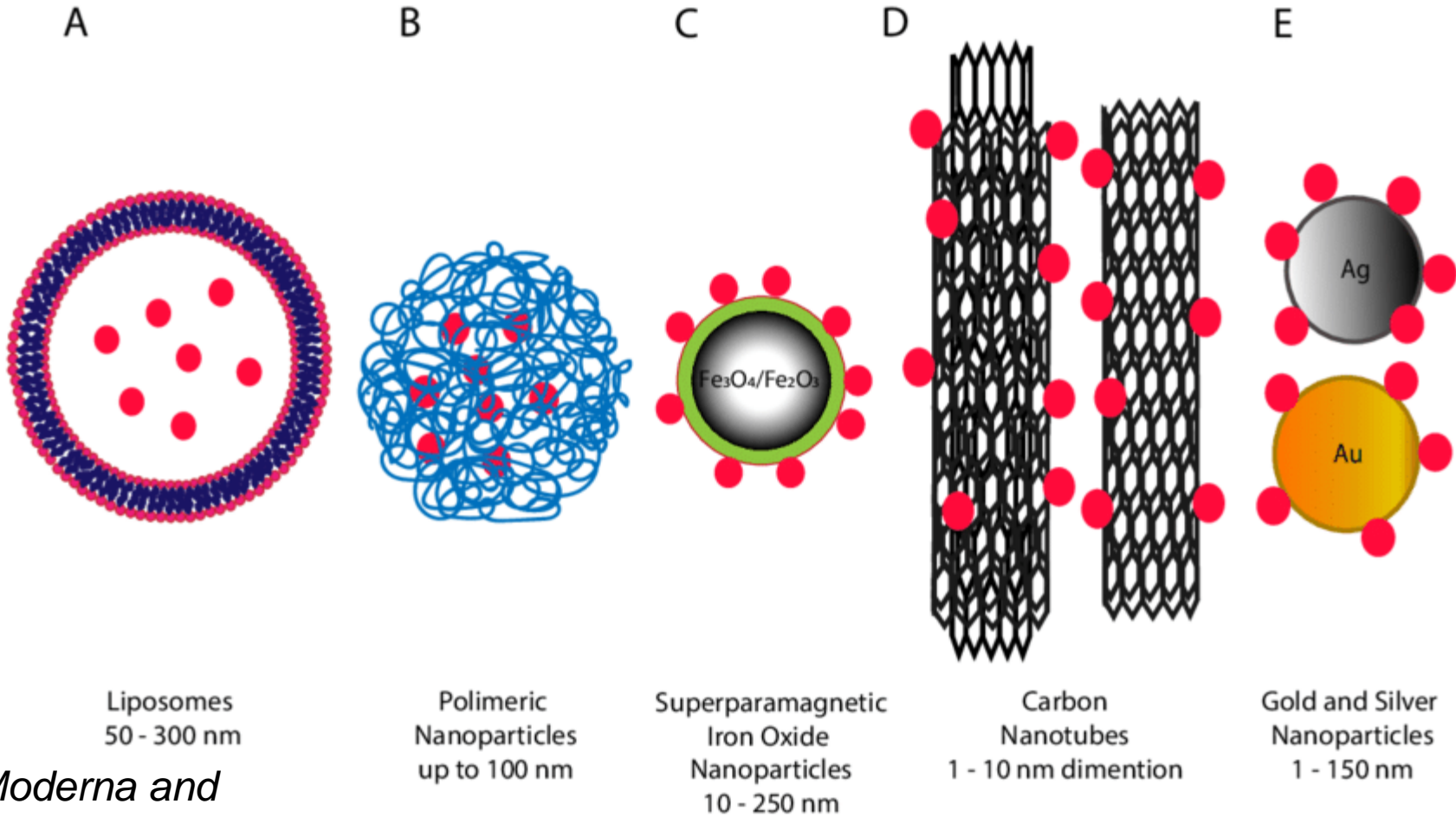


Nanoparticelle

- Le nanoparticelle (NP) sono particelle di materiali inorganici con dimensioni lineari tra 1 nm (la miliardesima parte del metro, 10\AA) e 500 nm (raramente >700 nm e comunque inferiori a $1\ \mu\text{m}$).
- Poiché gli atomi hanno mediamente un diametro di $1/3$ di nanometro, una nanoparticella solida di 5 nm sarà costituita da poche migliaia di atomi, mentre una di 50 nm da qualche milione di atomi.
- Hanno un elevatissimo rapporto superficie/volume.
- Le loro proprietà dipendono non solo dalla loro composizione, ma anche dalla loro dimensione e dalla loro forma. Possono essere sferiche, cilindriche, a stella, cave, *core-shell*,...

Nanoparticelle per *drug delivery*



Liposomes
50 - 300 nm

Polymeric
Nanoparticles
up to 100 nm

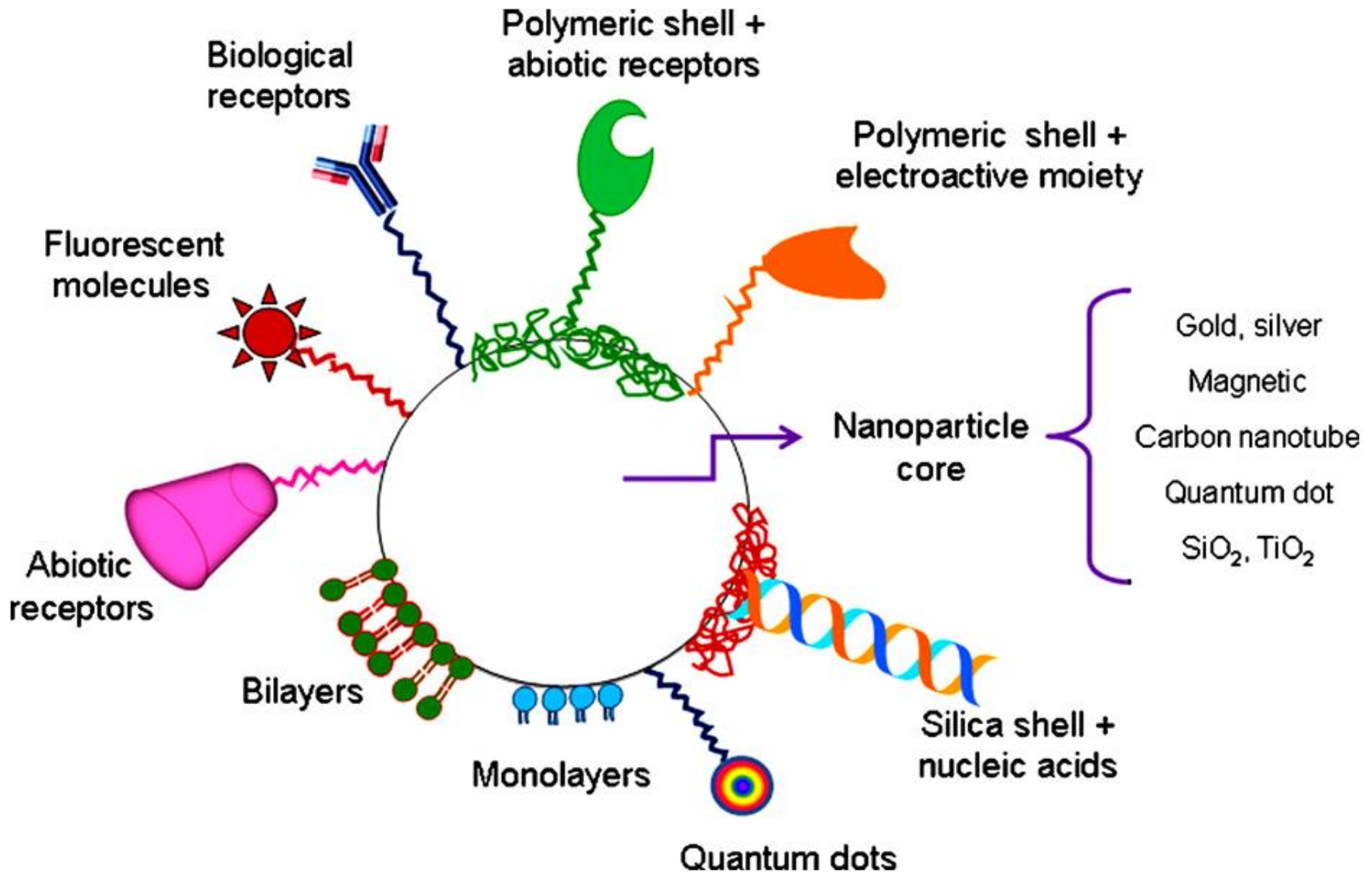
Superparamagnetic
Iron Oxide
Nanoparticles
10 - 250 nm

Carbon
Nanotubes
1 - 10 nm dimension

Gold and Silver
Nanoparticles
1 - 150 nm

*Moderna and
Pfizer-BioNTech COVID-
19 lipid nanoparticle
mRNA vaccines*

Nanoparticle usate come supporto



.....this sophistication, while well described in preclinical research, has had limited impact in the clinical management of cancer. Only 14 systemically administered cancer nanomedicines have been approved for clinical use worldwide, a majority of which are liposomal formulations of small-drug chemotherapies that were already approved in their free form

No actively targeted or stimulus-responsive cancer nanomedicine has yet been granted regulatory approval and, while some are among the >50 anticancer nanoformulations currently undergoing clinical trials, relatively simple liposomal and micellar formulations still predominate in this group.

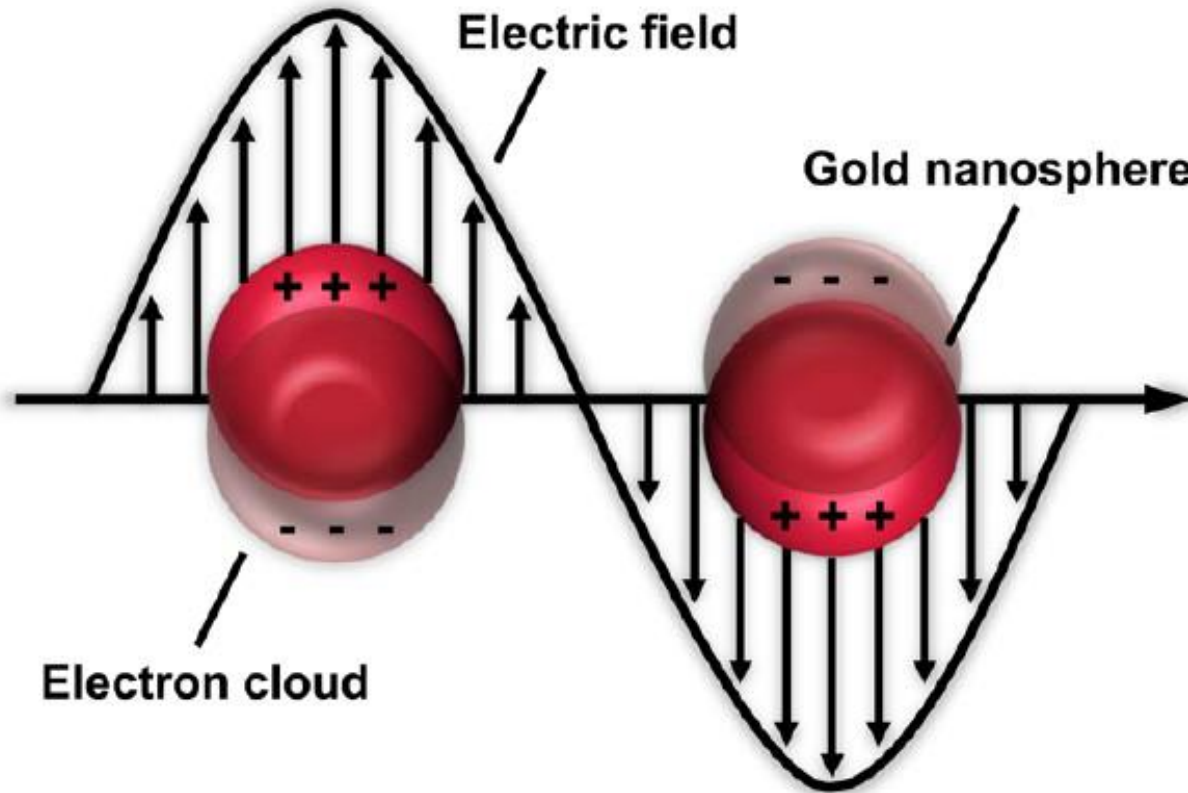
Tumour extravasation.*While traditionally thought to be highly favored by a leaky vasculature and the EPR effect, several observations in recent years challenge these assumptions.*

Several studies have questioned the EPR effect as a constant in tumor biology.....

....a meta-analysis of preclinical mouse and rat data revealed that only 0.7% of the nanoparticle (systemically) injected dose, on average, accumulated at the cancer site. This percentage is not yet settled,

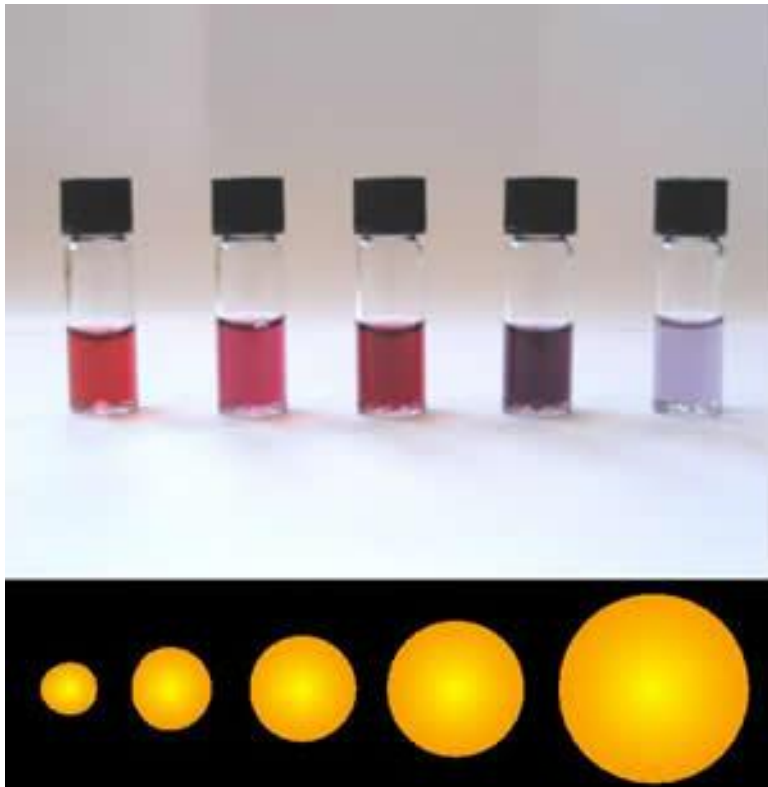
The biodistribution of current NPs is highly unfavorable. Only a minor fraction (0.7%) of intravenously injected inorganic NPs with a cancer targeting coating reach the tumor site and a tiny amount (0.0014%) actually enter cancer cells.

Localized Surface Plasmon Resonance (*LSPR*)



Nelle NP la frequenza di risonanza plasmonica dipende dalla **densità di carica di superficie** e quindi, oltre che dal materiale, anche dalla **dimensione**, dalla **forma**, e dal **mezzo** che le circonda (costante dielettrica).

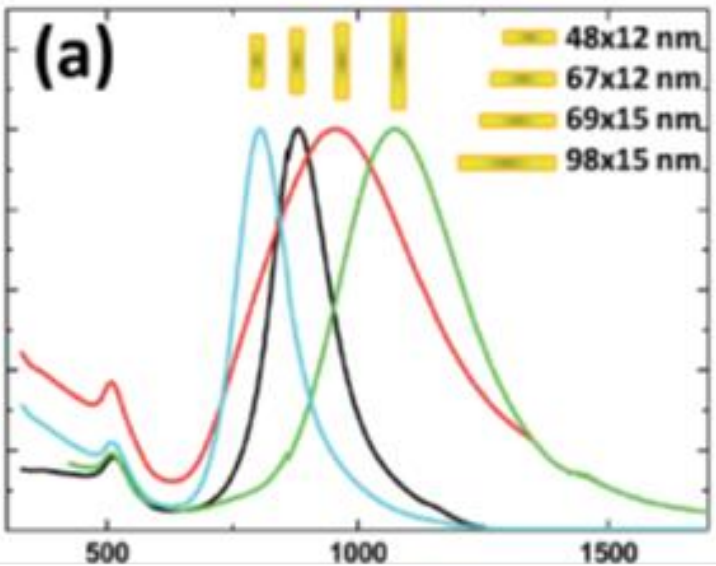
Alla frequenza di risonanza (LSPR) le bande di assorbimento sono molto intense, anche 5 ordini di grandezza più dei migliori cromofori organici



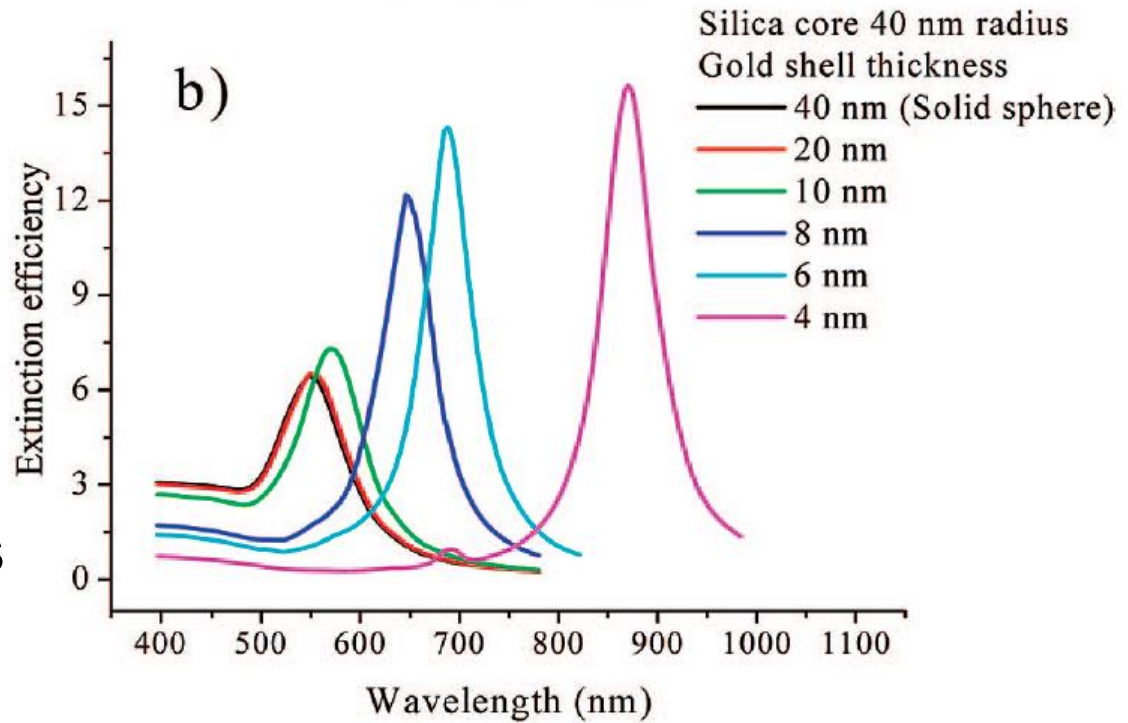
Soluzioni colloidali

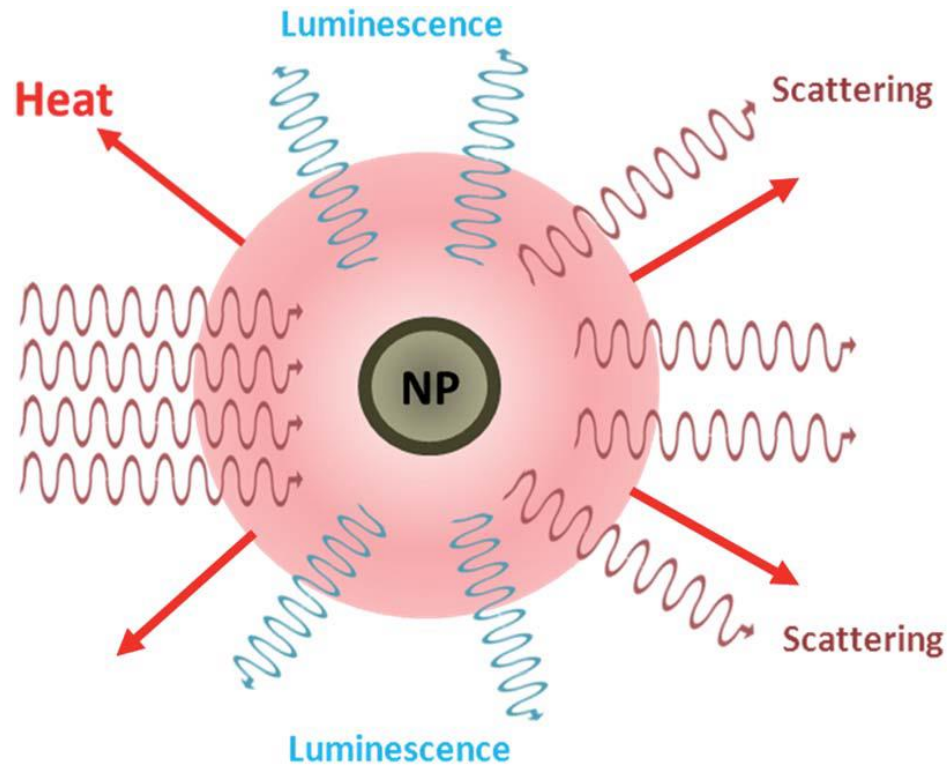
Nelle AuNP sferiche la frequenza di assorbimento (LSPR) diminuisce all'aumentare delle dimensioni delle NP

Nano-cilindri di oro



Silica-Au core-shell NP's

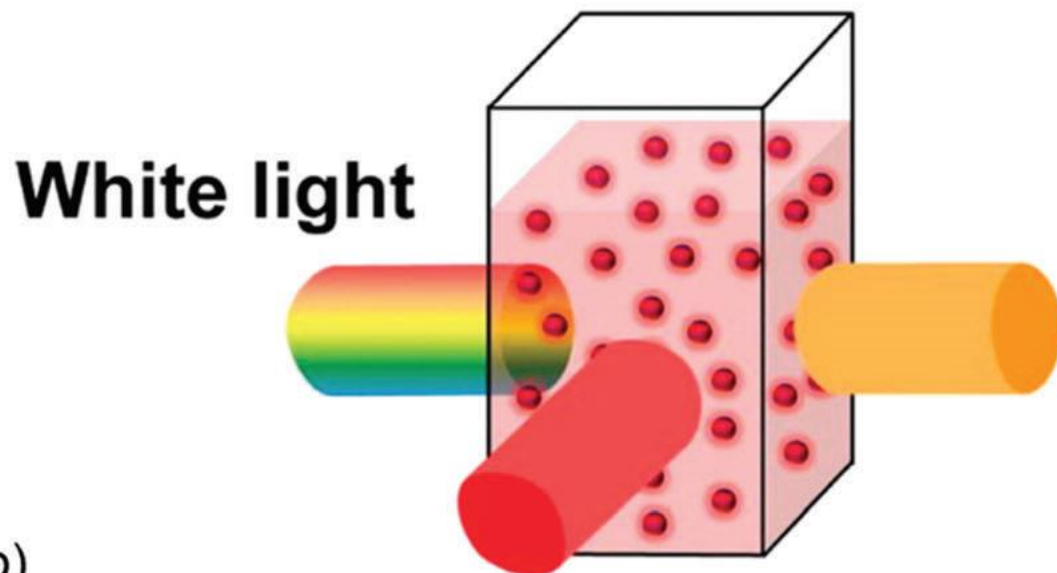




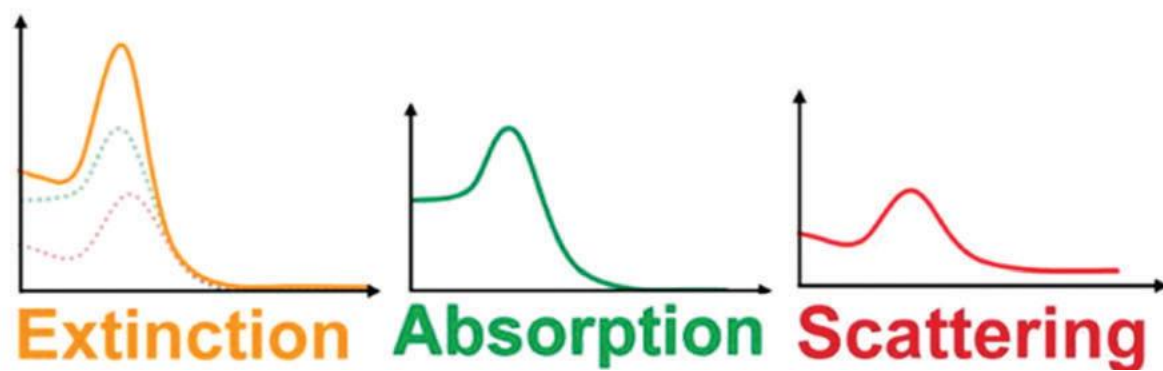
La *absorption cross-section* delle AuNP nel NIR è $10^8 - 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

Oltre al forte assorbimento, le NP sono anche fluorescenti e diffrangono la luce incidente (*scattering*)

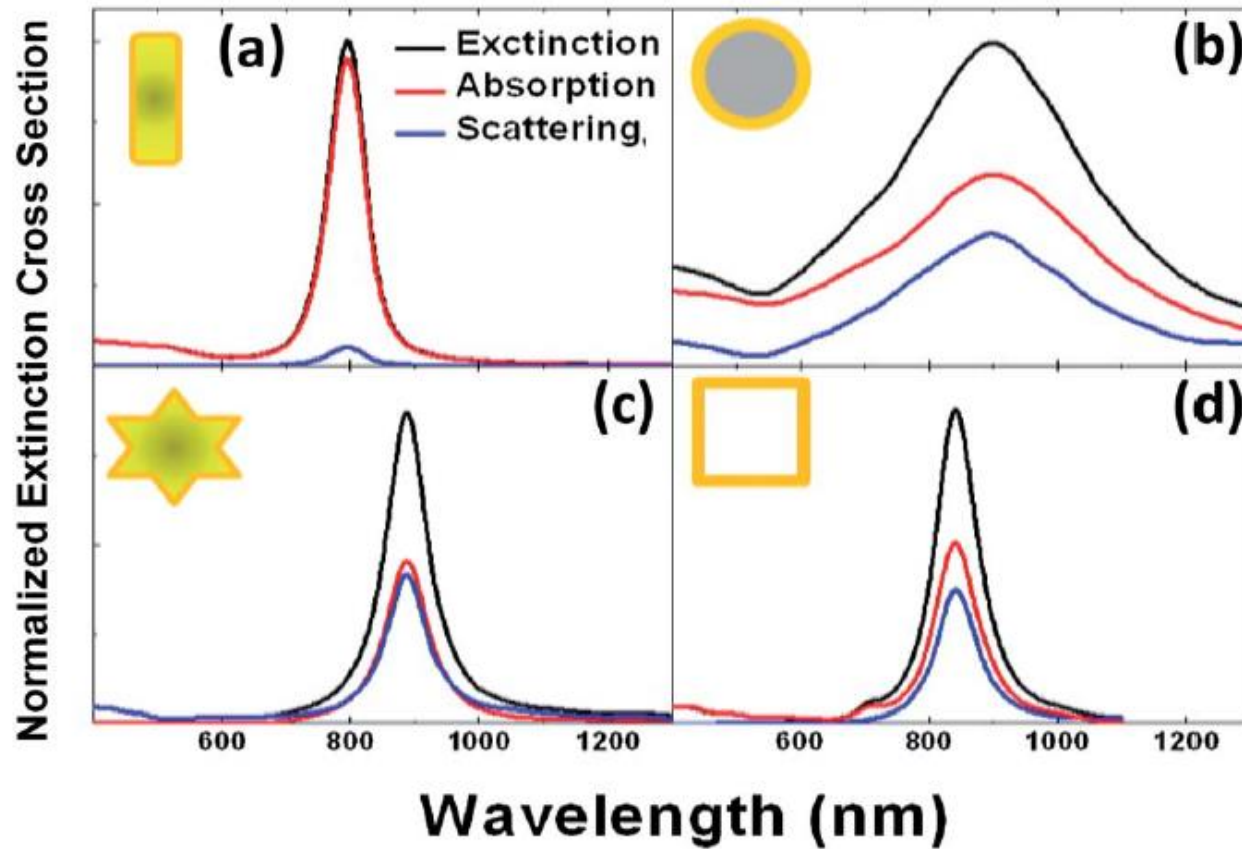
(a)



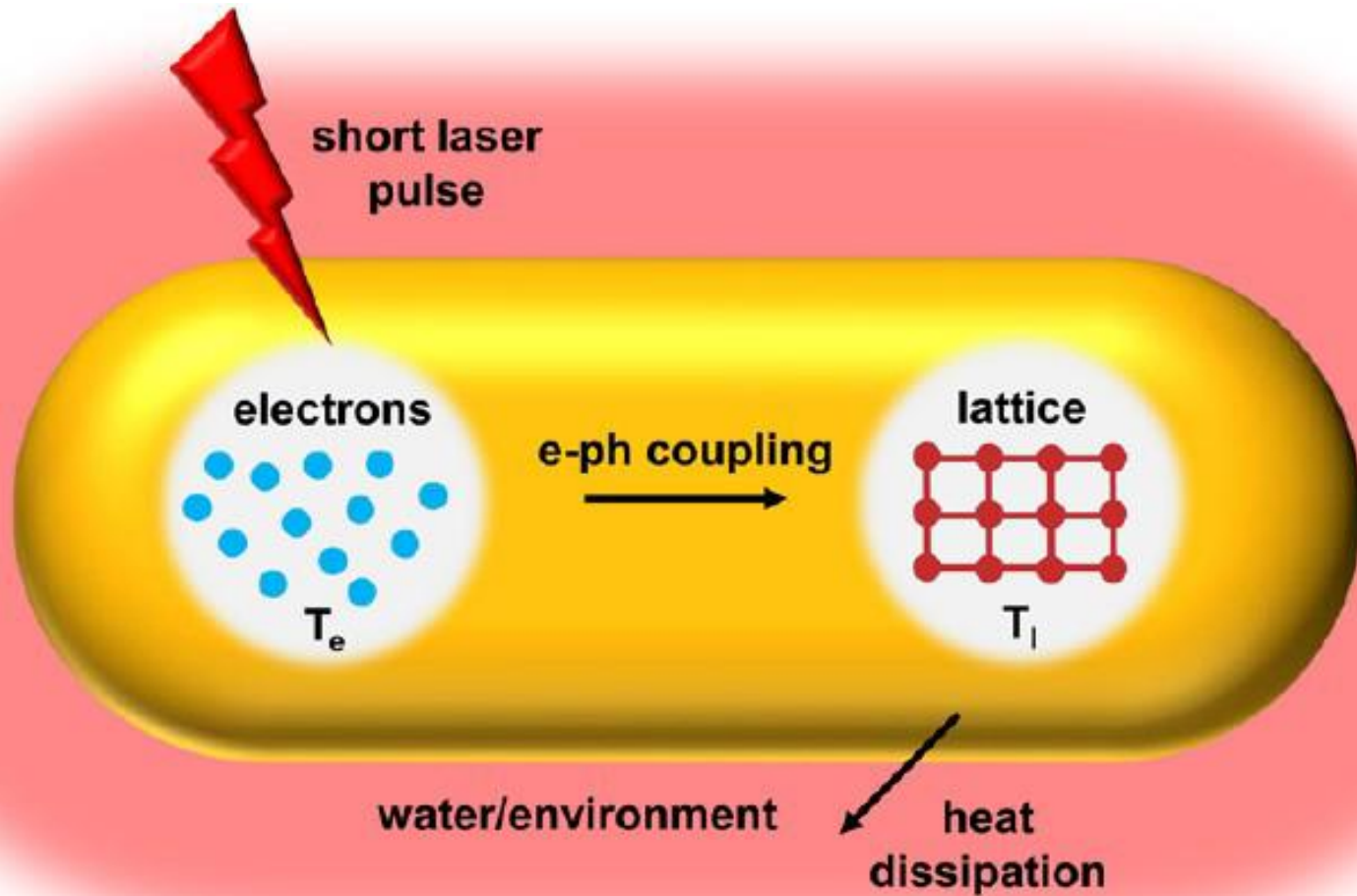
(b)

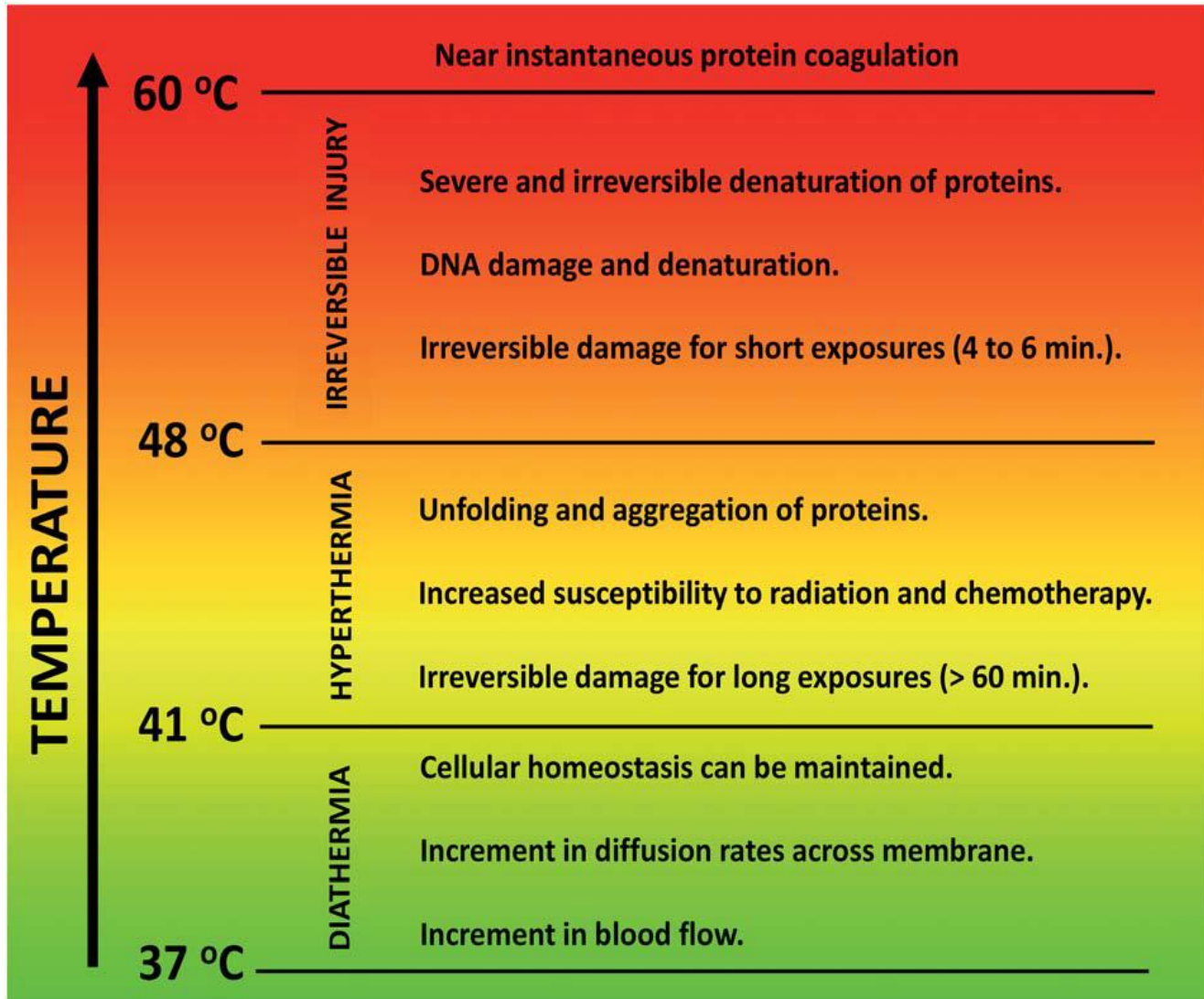


extinction cross-section

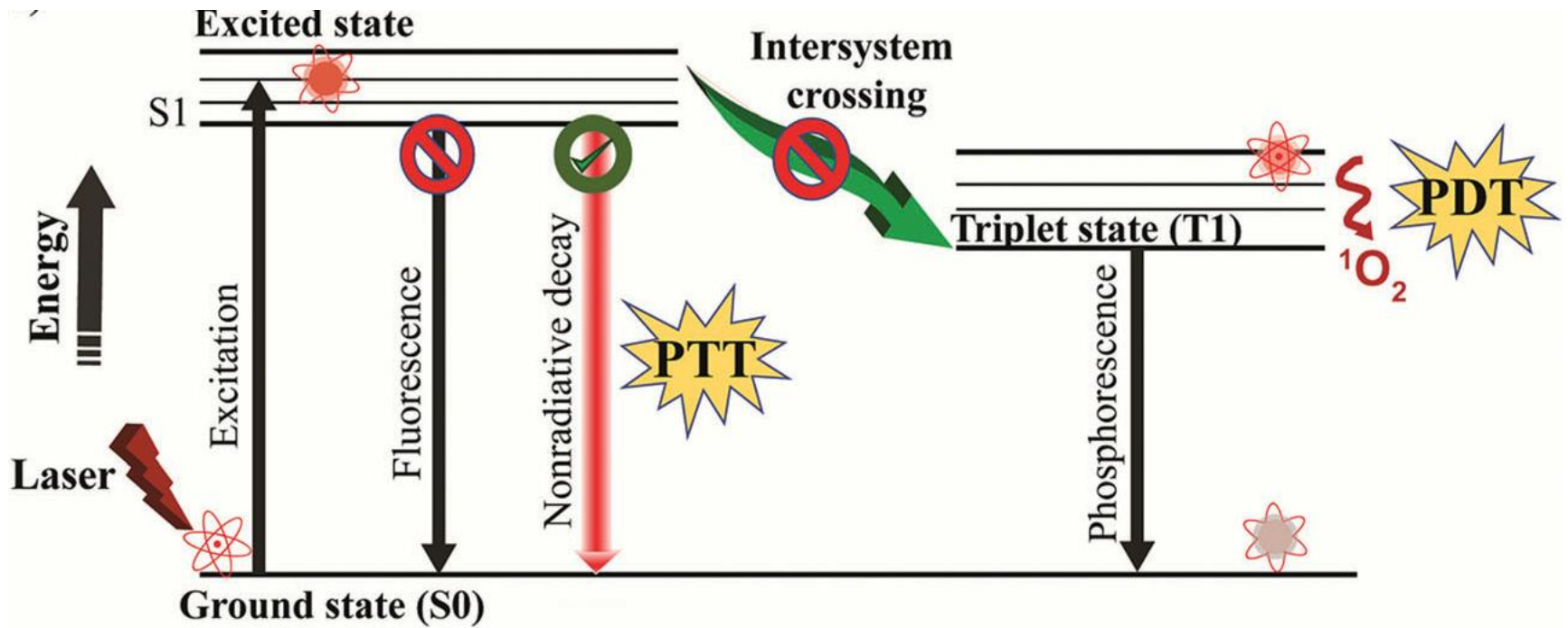


Terapia Fototermica (PTT) (terapia binaria)



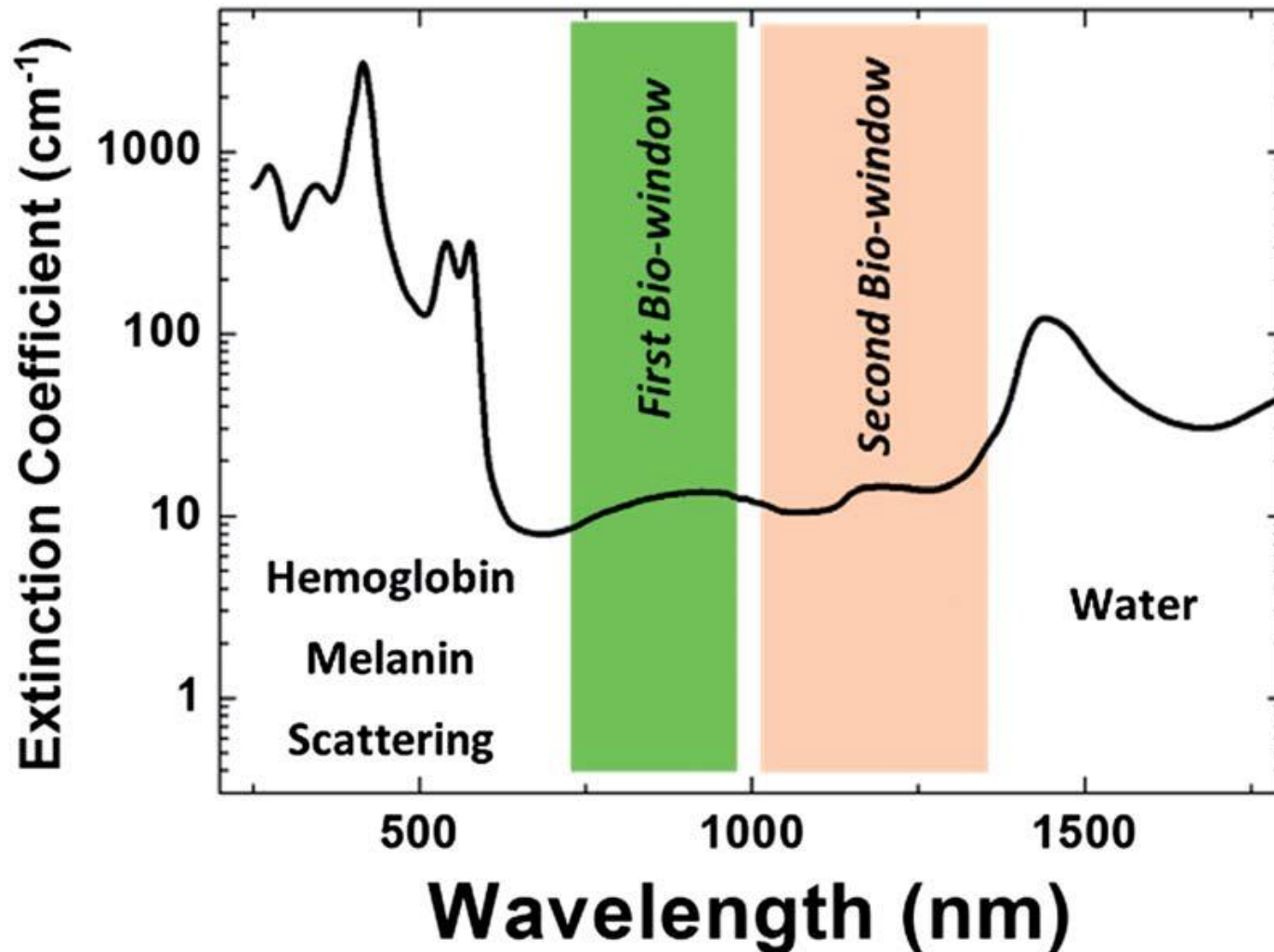


PTT vs PDT

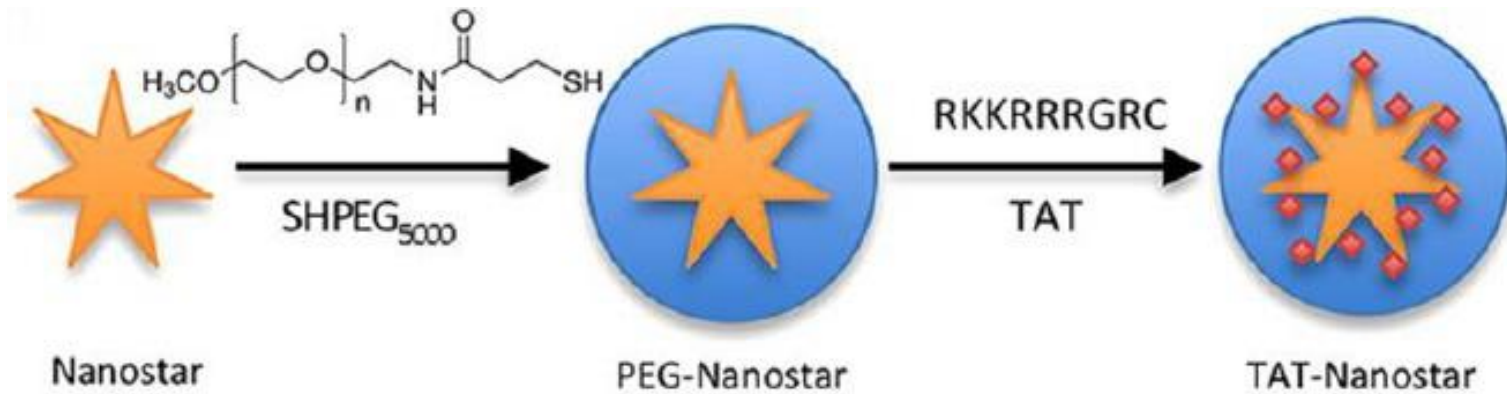


Spettro di estinzione complessiva di un tessuto umano

Estinzione complessiva = assorbimento + *scattering*



Targeted AuNP

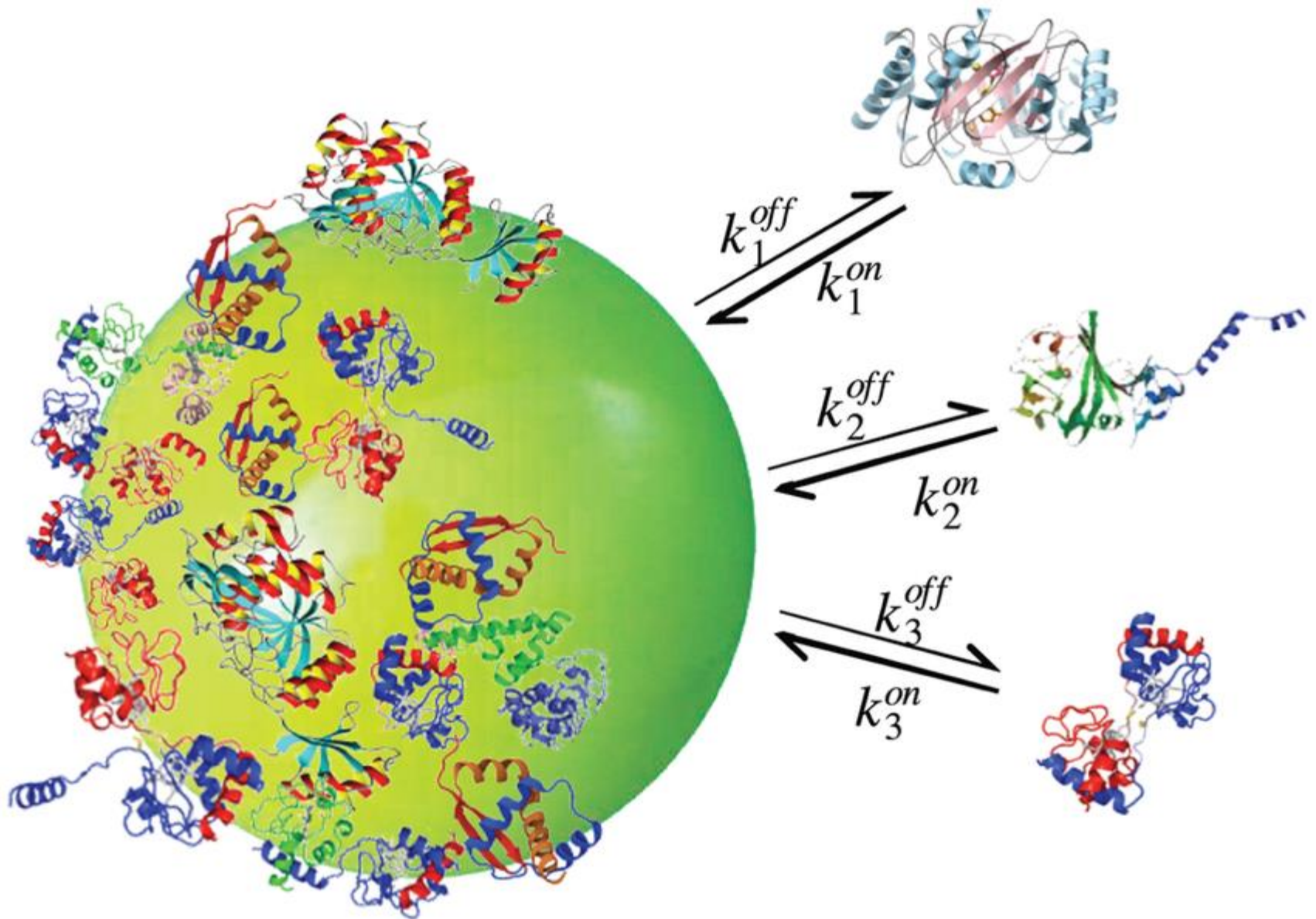


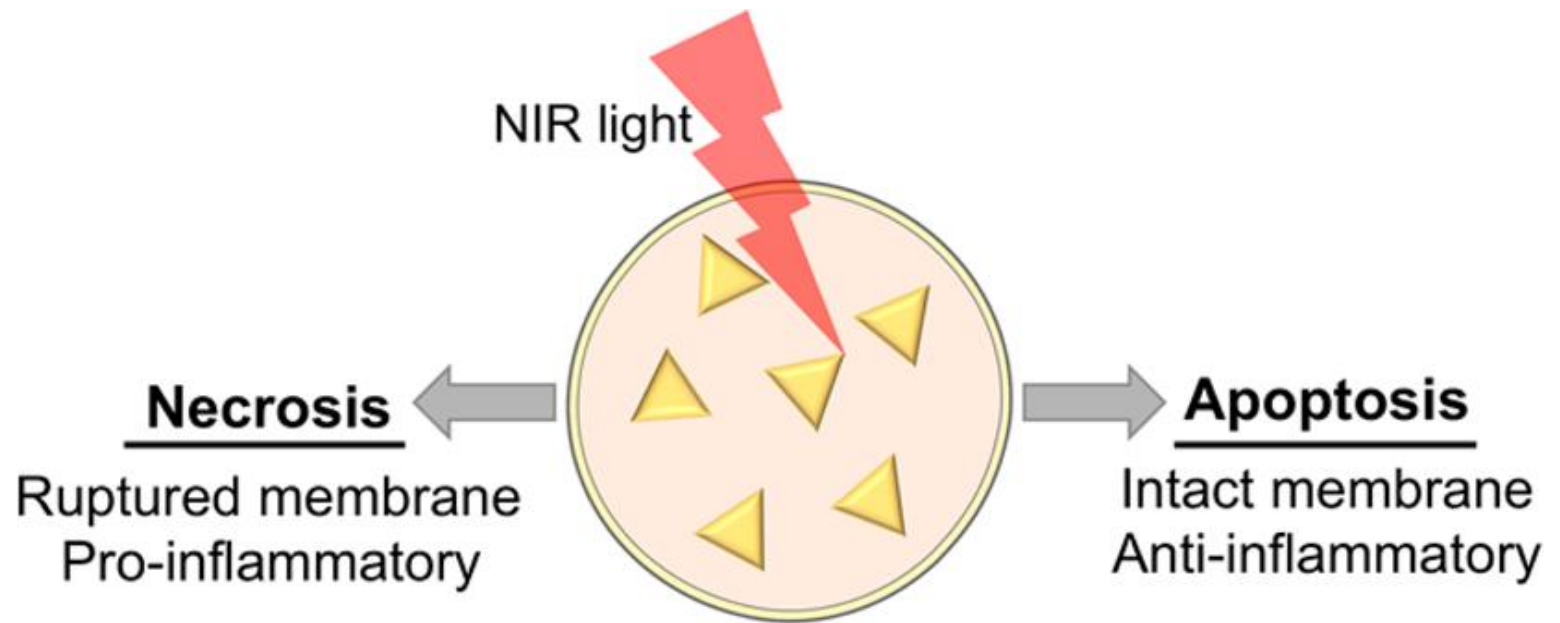
TAT = cell-penetrating peptide

Il **sistema reticolo-endoteliale** (i.e. sistema fagocitario mononucleare, *mononuclear phagocyte system*), formato da monociti, cellule dendritiche e macrofagi (presenti nel fegato, nella milza e nel sangue) sequestra particelle più grandi di ca. 100 nm.

La PEGilazione delle AuNP fa diminuire la loro cattura da parte del sistema reticolo-endoteliale.

Corona proteica intorno alle nanoparticelle





- L'efficienza della PTT dipende non solo da caratteristiche delle AuNP (dimensioni, forma, lunghezza d'onda della risonanza plasmonica, concentrazione, e natura dei leganti superficiali del *coating*), ma anche dalle condizioni di irraggiamento, come tempo di irraggiamento, potenza del laser, tipo di laser (pulsato o continuo), e sua lunghezza d'onda, oltre che dal tempo tra somministrazione e irraggiamento.
- Secondo stime abbastanza recenti (2015), un singolo trattamento per un paziente con *Au-nanorods* PEGilati (commerciali) costerebbe circa 7500 \$.

Piccole sfere d'oro contro il tumore della prostata

2019

Nanoparticelle biocompatibili che convertono la luce del laser in calore sono state utilizzate in 15 pazienti per bruciare il tessuto tumorale. I risultati dello studio pilota su Pnas

di TINA SIMONIELLO

ABBONATI A

Rep:

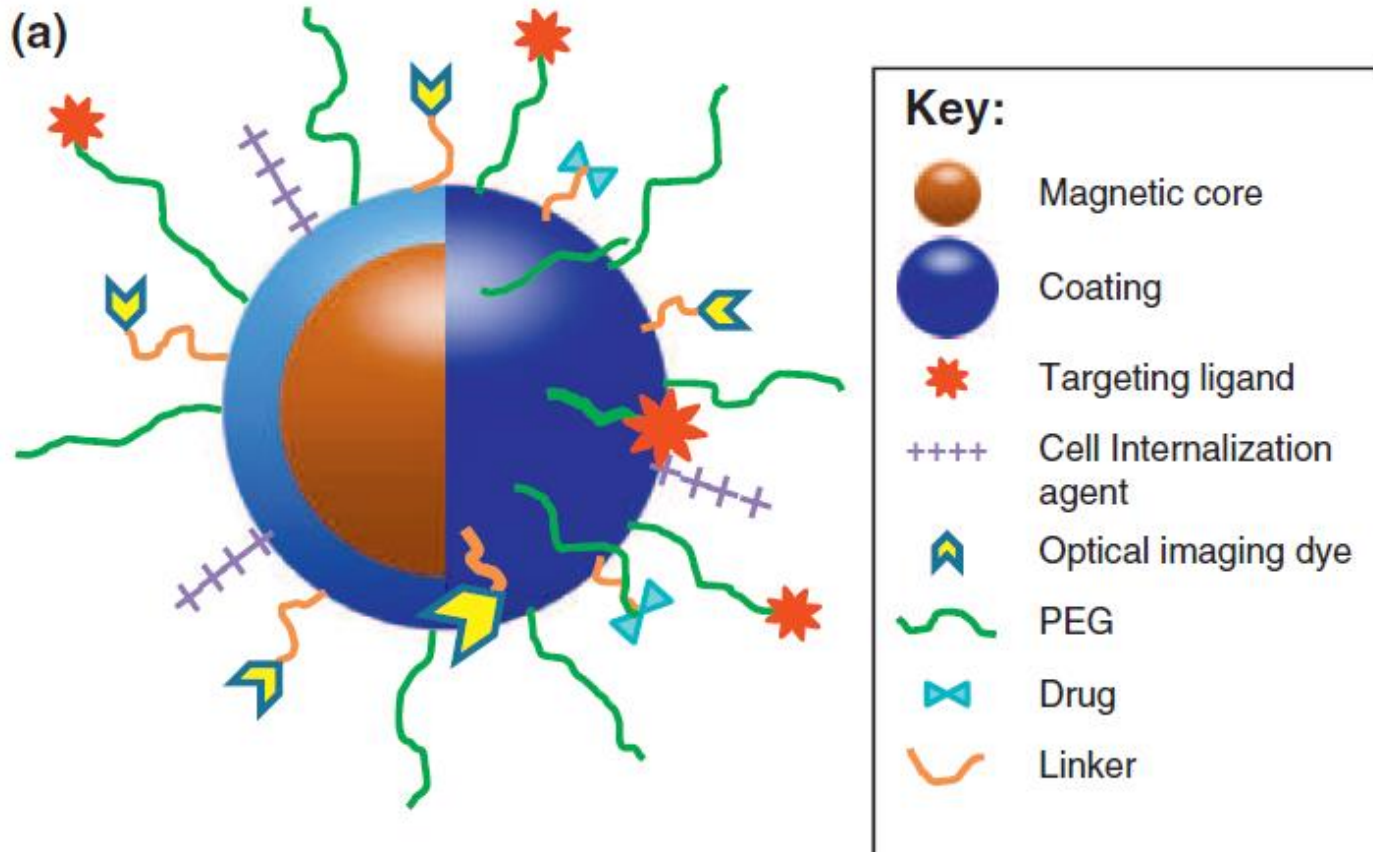


04 settembre 2019

gold-silica nanoshells, \varnothing ca.150 nm, laser NIR

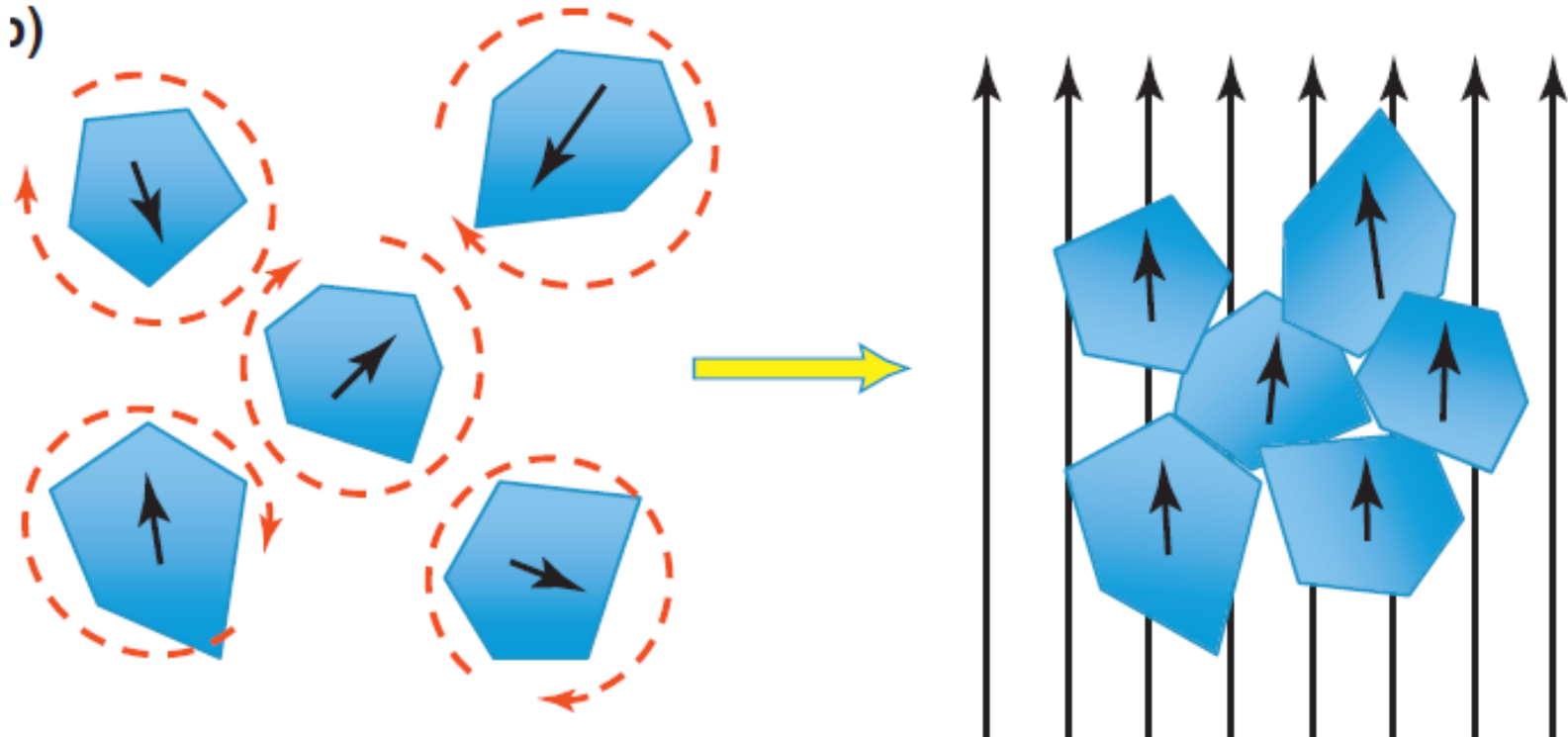
This treatment protocol appears to be feasible and safe in men with low- or intermediate-risk localized prostate cancer without serious complications or deleterious changes in genitourinary function

Terapia Magnetotermica (PTT)



Magnetic NanoParticle (MNP)

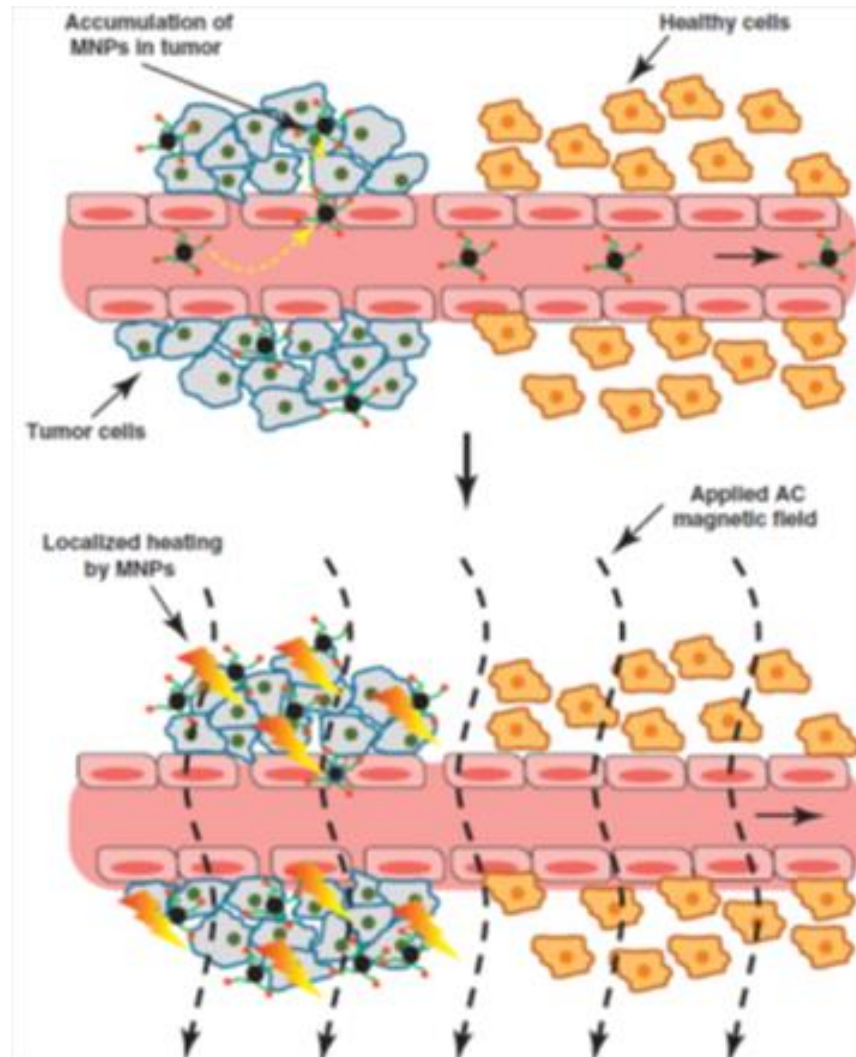
Super-paramagnetismo



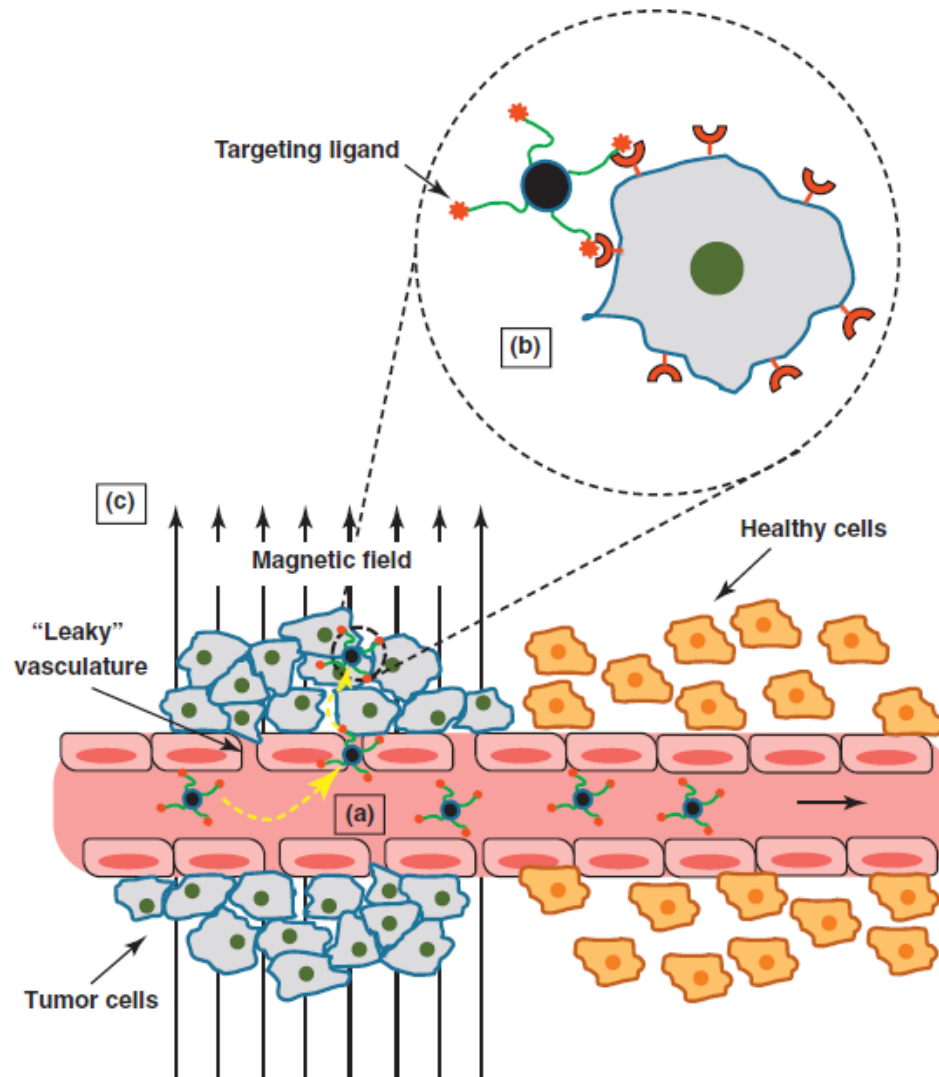
Superparamagnetic nanoparticle
Diameter $< \sim 30$ nm

Rispetto a un normale materiale paramagnetico, le MNP super-paramagnetiche presentano una maggiore suscettività magnetica.

Il riscaldamento delle NP magnetiche è ottenuto con campi magnetici oscillanti



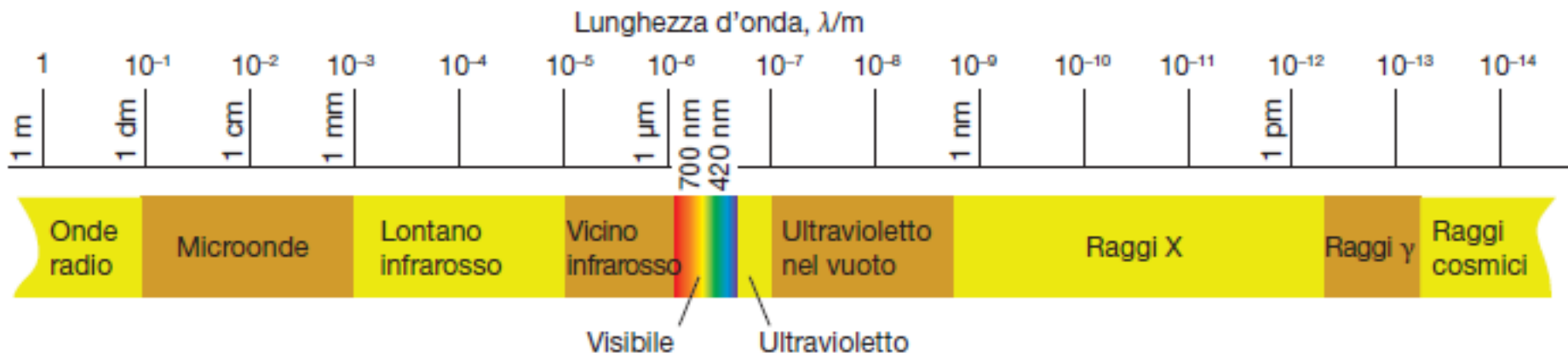
Active magnetic targeting



Radiosensibilizzazione

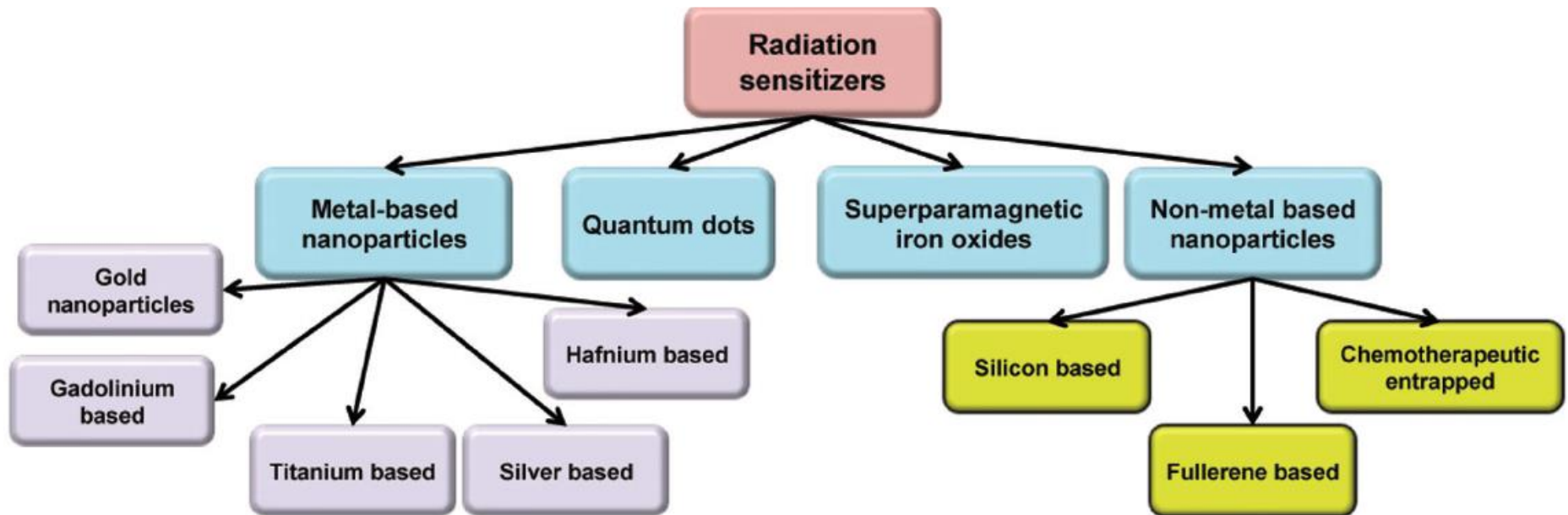
La radioterapia del cancro utilizza una radiazione ionizzante, cioè una radiazione che ha sufficiente energia per strappare elettroni dagli atomi, generando ioni ed elettroni “acquati” e, di conseguenza, ROS (danno indiretto).

La radiazione può essere costituita da particelle cariche (protoni o *carbon ions*), ma più spesso da **fotoni** ad alta energia. i.e. raggi γ o raggi X.



Radiosensibilizzatore ideale:

- potenziare selettivamente l'attività della radiazione nel tumore
- essere attivo anche in cellule ipossiche
- non dipendere dall'incorporazione nel DNA
- avere una bassa tossicità



La sezione d'urto fotoelettronica di un atomo dipende ca. da Z^4
Le NP hanno una grande sezione d'urto con le radiazioni γ o X

