



Associazione Farmaceutici Industria
Società Scientifica

Dalla conoscenza
alla digitalizzazione
per la competitività
dell'industria
della salute



Palacongressi • Ingresso A
Via della Fiera, 23 • Rimini (Italia)

RIASSUNTI
DELLE RELAZIONI
E DEI POSTER

COMITATO SCIENTIFICO

- **Giorgio Bruno** - Presidente AFI
- **Alberto Bartolini** - AFI - CIT
- **Maurizio Battistini** - AFI - EIPG
- **Massimo Beccaria** - AFI - Advice Pharma Group
- **Paolo Caliceti** - AFI - Università degli Studi di Padova
- **Carla Caramella** - AFI - Università degli Studi di Pavia
- **Matteo Cerea** - AFI - Università degli Studi di Milano
- **Bice Conti** - AFI - SITELF
- **Lorenzo Cottini** - AFI - Evidenze Health
- **Roberto de Luca** - AFI
- **Pierfelice Ferrari** - AFI
- **Andrea Gazzaniga** - AFI - Università degli Studi di Milano
- **Piero Iamartino** - AFI - EIPG
- **Iliara Maruti** - AFI - Astrazeneca
- **Paola Minghetti** - Vicepresidente AFI - Università degli Studi di Milano
- **Alessandra Molin Zan** - AFI - Zentiva Italia
- **Maria Luisa Nolli** - AFI - NCNbio
- **Andrea Oliva** - AFI - Viatrix
- **Laura Patrucco** - AFI - PRINEOS
- **Massimo Pedrani** - AFI - Mogon Pharmaceuticals
- **Lino Pontello** - AFI
- **Anna Ponzianelli** - AFI - Moderna
- **Mauro Rainoni** - AFI - Cooper Consumer Health
- **Floriana Raso** - AFI
- **Alessandro Regola** - Vicepresidente AFI
- **Stefano Salmaso** - CRS - Università degli Studi di Padova
- **Francesca Selmin** - AFI - Università degli Studi di Milano

COMITATO ORGANIZZATORE

- **Giorgio Bruno** - Presidente AFI
- **Emiliano Celli** - New Aurameeting

COMITATO TESI DI LAUREA

Coordinatore:

- **Carla Caramella** - AFI - Università degli Studi di Pavia

Membri:

- **Marco Adami** - AFI
- **Nicola Realdon** - AFI - Università degli Studi di Verona
- **Francesca Selmin** - AFI - Università degli Studi di Milano

COMITATO POSTER

Coordinatore:

- **Giovanni Boccardi** - AFI

Membri:

- **Bice Conti** - AFI - SITELF
- **Antonio Danese** - Comunicazione e stampa AFI - DV Informatica
- **Monica Gunetti** - AFI - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
- **Maria Luisa Nolli** - AFI - NCNbio
- **Alessandro Regola** - Vicepresidente AFI

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

- **Alessandra Artesi** - AFI
- **Aldo Bernuzzi** - New Aurameeting
- **Mariangela Del Vecchio** - AFI
- **Bianca Mazzucco** - New Aurameeting
- **Cindy Paganoni** - New Aurameeting
- **Elena Pelosi** - New Aurameeting
- **Greta Zani** - New Aurameeting

30. NANOPARTICELLE LIPIDICHE PER LA VEICOLAZIONE DI RNA: UN'INDAGINE MOLECOLARE SUI MECCANISMI DI INCAPSULAMENTO

Vincenzo Massotti, Antonio Buffo, Roberto Pisano

Dipartimento di Scienza Applicata e Tecnologia, Politecnico di Torino

Negli ultimi anni, i farmaci a mRNA hanno suscitato un notevole interesse per il trattamento di malattie infettive, genetiche e oncologiche. Il filamento di mRNA istruisce le cellule umane a sintetizzare una proteina che svolge un'azione terapeutica per il trattamento o la prevenzione di una specifica malattia. A causa della sua instabilità sia *in vitro* che *in vivo* e della bassa affinità con le membrane cellulari, l'mRNA necessita di un sistema di veicolazione, tipicamente costituito da nanoparticelle lipidiche (NPL). L'incapsulamento dell'mRNA avviene grazie alla presenza di un lipide ionizzabile, che in ambiente acido acquisisce una carica positiva, favorendo l'interazione con quella negativa dell'mRNA. Le NPL vengono stabilizzate con l'aggiunta di un lipide neutro, che tende a organizzarsi in doppi strati, e del colesterolo, che regola la fluidità della membrana. Infine, un lipide PEG-ilato regola la dimensione e la polidispersità delle particelle.

Le NPL contenenti mRNA possono essere sintetizzate all'interno di dispositivi microfluidici, che garantiscono la sintesi di particelle di dimensione controllata, bassa polidispersità ed elevata efficienza di incapsulamento. All'interno di questi dispositivi, una soluzione acquosa acida contenente mRNA viene miscelata con una soluzione organica in cui è dissolta la miscela di lipidi. Durante il processo, le forze intermolecolari agenti tra l'mRNA e i lipidi portano alla formazione spontanea di NLP che inglobano l'mRNA.

Le simulazioni di dinamica molecolare (DM) rappresentano uno strumento utile per l'indagine dei meccanismi di interazione tra mRNA e lipidi, offrendo una visione dettagliata a livello atomico del processo di formazione delle NPL. A questo scopo, l'mRNA e la miscela di lipidi sono stati distribuiti casualmente all'interno della box di simulazione contenente una miscela di acqua ed etanolo. Nei primi step delle simulazioni, i lipidi tendono a formare piccoli aggregati per via della loro insolubilità in acqua, riducendo gradualmente la superficie esposta al solvente. Le code apolari tendono a spostarsi nel cuore degli aggregati, mentre le teste polari sono esposte all'interfaccia con il solvente. Per via delle interazioni elettrostatiche e/o idrofiliche, gli aggregati lipidici interagiscono con l'mRNA, depositandosi gradualmente sulla sua superficie fino a ricoprirlo completamente. Alla fine delle simulazioni, i lipidi tendono a formare un singolo aggregato di forma sferica, con l'mRNA contenuto in cavità delimitate dai lipidi in disposizione a micella inversa. Nonostante gli aggregati iniziali siano caratterizzati da una composizione casuale, i lipidi tendono ad occupare posizioni specifiche nella configurazione finale della particella. Il lipide ionizzabile è il componente più abbondante ed è distribuito in tutta la particella. Il lipide neutro e quello PEG-ilato tendono a disporsi sulla superficie esterna della particella e, in tracce, possono trovarsi all'interfaccia delle cavità contenenti l'mRNA. Infine, il colesterolo è confinato tra le code dei lipidi per via della sua idrofobicità, formando aggregati cristallini a causa della scarsa solubilità nelle specie lipidiche.

L'mRNA contenuto nelle NPL tende a formare degli aggregati, prevalentemente per accoppiamento fra le basi spaiate contenute nella catena. Nonostante l'interazione elettrostatica tra mRNA e lipide ionizzabile, le due specie interagiscono in maniera simile anche tramite legami a idrogeno tra le porzioni polari del lipide e i residui spaiati dell'mRNA. Questo tipo di interazione potrebbe persistere anche quando il lipide ionizzabile è in forma neutra, favorendo la ritenzione dell'mRNA durante la conservazione.

Le simulazioni di DM offrono una visione dettagliata del meccanismo di self-assembly delle NPL contenenti RNA, evidenziando le interazioni preferenziali tra le varie specie presenti. La conoscenza dei fenomeni coinvolti può facilitare il design di nuove specie lipidiche, permettendo di ottimizzarne la formulazione e adattarla alla veicolazione di qualsiasi tipo di principio attivo.