

## Pillole di Ricerca di Base

### Trattamento dell'osteoartrite con bifosfonati utilizzando una nuova nanoparticella in un sistema di somministrazione di farmaci a microparticelle

<https://www.ors.org/wp-content/uploads/AM25/2130.pdf>

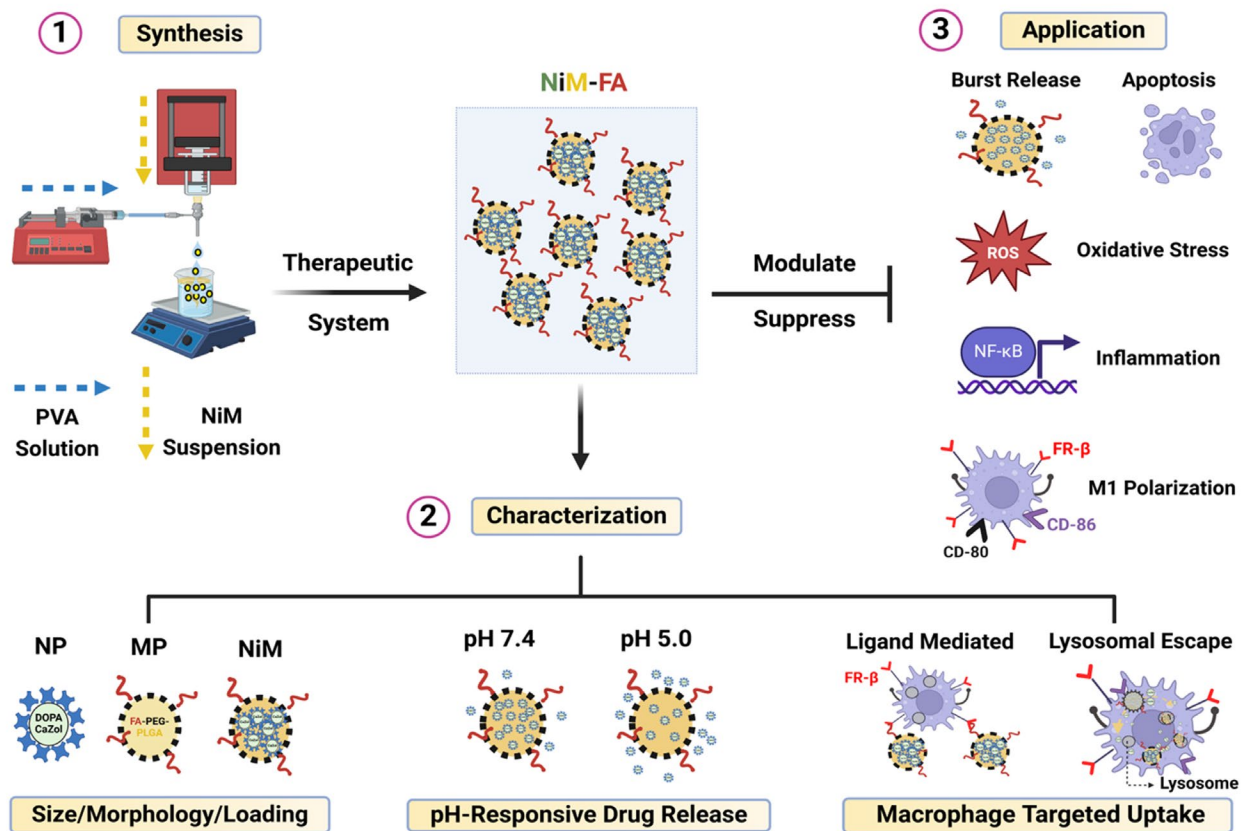
L'osteoartrite (OA) è una malattia degenerativa delle articolazioni per la quale non esiste una cura conosciuta e che rappresenta un grave problema sanitario a livello globale. Una delle caratteristiche principali dell'OA è l'infiammazione della membrana sinoviale associata all'afflusso e all'attivazione dei macrofagi. Nell'OA, i macrofagi attivati secernono fattori infiammatori che aggravano ulteriormente il deterioramento articolare, oltre a elevate quantità di recettori folici beta (FR- $\beta$ ) che possono essere bersagliati dai bifosfonati. Tuttavia, i bifosfonati sono noti per la loro rapida eliminazione articolare dovuta alle loro proprietà idrofile e anioniche, oltre che per la loro forte affinità con le ossa, che ne limita l'applicazione clinica nelle patologie articolari. In questo studio, gli autori hanno sviluppato un nuovo sistema di somministrazione di farmaci utilizzando microparticelle caricate con nanoparticelle di acido zoledronico (MP) denominate "nanoparticelle in microparticelle" (NiM) come mezzo per colpire i macrofagi FR- $\beta$  e somministrare il bisfosfonato zoledronato (Zol) riducendo al minimo la citotossicità.

Per produrre il complesso di somministrazione del farmaco, lo Zol è stato complessato con il calcio per formare nanoparticelle (CaZol-NP) utilizzando l'emulsificazione inversa. Le NiM sono state formate caricando CaZol-NP in MP di polietilenglicole-polilattico-co-acido glicolico (PEG-PLGA) utilizzando il metodo di separazione di fase a flusso coassiale. Le dimensioni delle CaZol-NP e delle NiM e l'incapsulamento sono stati confermati mediante microscopia elettronica e a fluorescenza. Il rilascio prolungato di Zol dalle NiM è stato misurato a intervalli di tempo prestabiliti in condizioni sia neutre che acide. Per creare un sistema di somministrazione mirata del farmaco, l'acido folico (FA) è stato coniugato al polimero PEG-PLGA per creare NiM-FA. I macrofagi RAW264.7 sono stati trattati con lipopolisaccaridi prima della coltura con NiM-FA per 4 ore. L'assorbimento e la colocalizzazione lisosomiale di NiM-FA sono stati caratterizzati mediante citometria a flusso con imaging confocale. La soppressione della citochina infiammatoria fattore nucleare kappa-beta è stata utilizzata per valutare l'influenza di NiM-FA sull'infiammazione indotta da LPS, mentre la citotossicità di NiM-FA è stata valutata con un test MTT.

I risultati hanno mostrato che le dimensioni di CaZol-NP e NiM erano rispettivamente comprese tra  $63,5 \pm 17$  e  $6,9 \pm 2$  nm, con il caricamento riuscito di CaZol-NP nell'MP. Sia il sistema CaZol-NP che quello NiM hanno dimostrato un rilascio di Zol sensibile al pH, con NiM a pH acido che ha rilasciato circa il 60% di Zol in 5 giorni con un rilascio minimo. L'assorbimento delle NP da parte dei macrofagi RAW264.7 era inferiore quando somministrato tramite NiM rispetto al CaZol-NP libero, ed è stata rilevata la colocalizzazione sia di CaZol-NP che di NiM-

FA con i lisosomi al momento dell'assorbimento. Da notare che la vitalità cellulare era significativamente più alta nei gruppi trattati con NiM-FA rispetto a quelli trattati con CaZol-NP libero. Inoltre, il trattamento dei macrofagi attivati con NiM-FA ha inibito la traslocazione nucleare di NF- $\kappa$ B dall'86 al 42%.

Lo sviluppo di un nuovo sistema NiM sensibile al pH consente l'incapsulamento efficiente e il rilascio prolungato di Zol, con effetti citotossici ridotti al minimo e modulazione delle vie infiammatorie osservate in vitro. In definitiva, questo sistema di somministrazione del farmaco potrebbe consentire la somministrazione mirata dei bifosfonati per migliorare l'efficacia terapeutica e ridurre la necessità di dosi ripetute per il trattamento dell'OA.



Thank you to Luca Ambrosio, Elena Della Bella, and Claudia Severino for translating and proofreading this abstract.