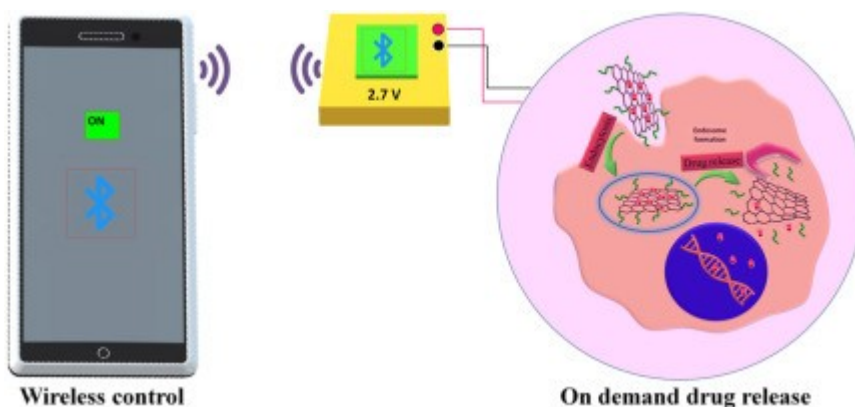


Nanoterapia on-demand elettro-reattiva controllata a distanza basata su ossido di grafene modificato con ammina per la somministrazione sinergica di due farmaci

Astratto

Questo studio si concentra sullo sviluppo di un nuovo [di ossido di grafene \(GO\) sistema di nanoparticelle](#) reattivo al campo elettrico per la somministrazione di farmaci su richiesta. Oggi, il GO è un'opzione interessante adottata in varie applicazioni biologiche per le sue caratteristiche esclusive come flessibilità, conduttività, rapporto costo-efficacia e natura reattiva agli stimoli esterni. È normale utilizzare più farmaci nel trattamento del cancro. Questo tipo di terapia ha minori effetti collaterali, resistenza ai farmaci ed è più efficace rispetto all'utilizzo di un solo farmaco. Questo studio mira a determinare il rilascio del doppio farmaco (aspirina e doxorubicina) controllato a basso voltaggio dalla [superficie GO](#). Qui abbiamo dimostrato come controllare la velocità di rilascio del farmaco da remoto con un pratico telefono cellulare, senza rilascio passivo nei tempi di inattività. Inoltre, lo studio si è concentrato sulla stima del sinergismo dell'aspirina con la doxorubicina nel meccanismo di rilascio dalla GO in presenza di tensione esterna, utilizzando il metodo spettroscopico. Inoltre, abbiamo osservato un'attività antitumorale sinergica indotta da aspirina e doxorubicina in MDA-MB 231 (cellule di cancro al seno) *in vitro*. Pertanto, il nostro studio presenta una nobile combinazione di aspirina e doxorubicina che potrebbe essere utilizzata per la somministrazione di farmaci su richiesta controllata a distanza per il trattamento del cancro al seno triplo negativo, utilizzando GO come vettore.

astratto grafico



1. [Scarica: scarica l'immagine ad alta risoluzione \(190KB\)](#)
2. [Scarica: scarica l'immagine a dimensione intera](#)

introduzione

Negli ultimi anni, i materiali sensibili agli stimoli hanno rivoluzionato il mondo della biomedicina e della biotecnologia. Gli agenti terapeutici possono essere rilasciati dai sistemi di somministrazione dei farmaci che rispondono agli stimoli da molti fattori endogeni come temperatura, pH, biomolecole come enzimi e così via [[1], [2], [3], [4]]. Tuttavia, in questo processo, la sfida principale è localizzare il farmaco soprattutto nel tessuto malato, ma non nel tessuto sano, soprattutto quando la differenza tra questi tessuti è abbastanza trascurabile; quindi solleva la possibilità di rilascio fuori bersaglio. Al contrario, tutti questi ostacoli possono essere rimossi introducendo fattori esogeni come campo magnetico, luce, calore, voltaggio, che sono totalmente separati dalla fisiologia del paziente e possono somministrare il farmaco in modo più controllato e preciso nella regione mirata [5,6].

I sistemi di somministrazione di farmaci su richiesta che somministrano farmaci in base alle necessità dei pazienti hanno attirato molta attenzione poiché hanno ridotto i rischi e le complicazioni coinvolte. Molti materiali intelligenti vengono utilizzati per la somministrazione di farmaci su richiesta sfruttando le loro risposte a varie stimolazioni come temperatura, luce UV, stimolazione magnetica ed elettrica. Questi materiali hanno minori effetti collaterali e possono innescare il rilascio del farmaco imponendo le stimolazioni sopra menzionate.

Ridurre gli effetti collaterali dei farmaci antitumorali, migliorare l'effetto terapeutico e il bioimaging sono compiti difficili e pertanto è stato diretto uno sforzo costante per superare tutte queste sfide. Di conseguenza, negli ultimi giorni sono stati progettati e introdotti numerosi nuovi trasportatori di farmaci. Tra questi nuovi promettenti vettori farmaceutici, l'ossido di grafene (GO) è stato ampiamente utilizzato grazie alla sua elevata biocompatibilità con un'elevata capacità di caricamento dei farmaci. GO è una sp bidimensionale ² allotropi di carbonio monoatomico ibridati con gruppi funzionali epossidici, idrossilici e carbossilici sul piano basale e sui bordi [7,8]. Una grande quantità di superficie disponibile, una struttura p-coniugata e le interazioni di Van der Waals del GO lo rendono un eccellente trasportatore di farmaci [9,10].

GO è ben disperso in una soluzione acquosa grazie alla presenza di gruppi idrossilici, carbossilici ed epossidici, che migliorano significativamente il legame interfacciale all'interno dei componenti e trasferiscono lo stress in modo efficiente. Questi vantaggi rendono il GO un materiale nanocomposito estremamente potenziale come vettore di farmaci nel campo [11,12] della biomedicina e della biotecnologia, pur essendo combinato con una matrice polimerica o inorganica [13,14].

Nel presente studio, la nostra strategia è quella di sviluppare un nanocomposito di ossido di grafene (NGO) funzionalizzato con due diverse molecole di farmaci, uno è un farmaco antitumorale comune per il cancro al seno, la doxorubicina (DOX), e un altro è un farmaco antinfiammatorio non steroideo, acido acetilsalicilico o aspirina (ASP). È stato osservato che i pazienti affetti da cancro che assumono un integratore di ASP hanno un rischio ridotto di cancro e una sopravvivenza globale più lunga rispetto a quelli che non lo assumono [15,16]. ASP è un farmaco antinfiammatorio più comunemente usato per trattare le malattie infiammatorie. L'associazione tra infiammazione cronica e cancro [17,18] suggerisce che l'ASP può essere efficace contro il cancro. Gli effetti antitumorali dell'ASP sono stati già stabiliti nel cancro del colon-retto [19,20], nel cancro dell'esofago [21], nel cancro gastrico [22], nel cancro del fegato [23] e nel cancro del pancreas [24].

Abbiamo ipotizzato che una combinazione di ASP e DOX (ASDO) potrebbe potenziare l'effetto antitumorale nel trattamento del cancro al seno. Pertanto, questo studio è progettato per verificare se le proprietà citotossiche dell'ASDO sono sinergiche quando utilizzate insieme nella linea cellulare MDA-MB 231 (linea cellulare epiteliale umana tripla negativa del cancro al seno, TNBC), *in vitro*.

In questo lavoro, abbiamo dimostrato che il tasso di crescita delle cellule è ridotto quando trattate con ASDO rispetto alle cellule trattate con DOX da solo.

Dopo l'applicazione di stimoli esterni, molti materiali sono in grado di rilasciare farmaci. Tuttavia, la maggior parte di essi necessita di strumenti sofisticati oltre alla stimolazione elettrica. La somministrazione di farmaci elettrostimolati ha attirato l'attenzione a causa del basso costo, della semplicità e della portabilità dell'apparecchiatura di controllo, rendendola gestibile per applicazioni personalizzate [6,25]. In questo studio, abbiamo utilizzato la ONG come materiale elettrosensibile per somministrare farmaci in modo controllabile. In questo studio, la ONG viene prima modificata con un gruppo amminico per funzionalizzarla con ASP. Questa ONG modificata con tag ASP viene utilizzata per caricare il farmaco antitumorale DOX. Questa ONG carica di farmaco passa quindi attraverso la stimolazione elettrica esterna controllata da dispositivi mobili, che innesca il rilascio di entrambi i farmaci (ASP e DOX). Il nostro studio ha stimato il voltaggio necessario sul rilascio di DOX da parte delle ONG. Un altro aspetto che è stato studiato qui sotto l'influenza della stimolazione elettrica è il rilascio di ASP. L'effetto sinergico dell'ASP costringe il DOX a rilasciarne di più.

Sono stati condotti diversi rapporti sull'uso del sistema di somministrazione di doppio farmaco base GO per il trattamento del cancro a causa dell'elevata biodisponibilità, dei bassi effetti collaterali sistemici e dei ricchi siti di modificazione funzionale della superficie [26]. La maggior parte del farmaco può essere rilasciata in modo controllato, impedendo il rilascio fuori bersaglio e migliorando l'efficienza della terapia [27,28]. Tuttavia, diversi difetti nel sistema di somministrazione a doppio farmaco ne limitano le applicazioni: (1) la perdita di farmaco può essere facilmente stimolata durante il rilascio del farmaco dal flusso sanguigno agli organelli tumorali; (2) i farmaci rilasciati nel citoplasma non hanno organelli bersaglio, il che può influenzare l'effetto della terapia. Pertanto, per sradicare questi problemi, è necessario prestare attenzione alla perdita di farmaco nel sistema di somministrazione a doppio farmaco. Tuttavia, la nostra indagine ha valutato se vi sia o meno un rilascio passivo.

Sebbene siano stati condotti diversi lavori sulla somministrazione di farmaci elettrostimolati utilizzando il grafene come materiale di base, la somministrazione di farmaci con doppia stimolazione elettrostimolata è rara nel campo di ricerca sulla somministrazione di farmaci. Questa è la prima volta che utilizziamo ASP e DOX come farmaco modello che può essere somministrato simultaneamente tramite voltaggio esterno. Abbiamo anche dimostrato come sia possibile somministrare farmaci idrofili (ASP) e idrofobici (DOX) utilizzando un'unica piattaforma di somministrazione. Non solo, l'uso di questi doppi farmaci presenta diversi vantaggi. Innanzitutto, abbiamo osservato che in presenza di ASP il rilascio di DOX aumenta più volte, il che è benefico per il trattamento del cancro. In secondo luogo, la presenza di ASP con DOX aumenta l'attivazione degli enzimi caspasi 3, 8 e 9 che sono responsabili dell'induzione dell'apoptosi nelle cellule HepG2.

Pertanto, il nostro obiettivo in questo studio era (i) realizzare l'efficacia dell'ASP nel rilascio di DOX da GO modificato in presenza di tensione esterna, (ii) esaminare il nostro sistema per la somministrazione di farmaci su richiesta sia per ASP che per DOX, (iii) come può essere prevenuto

il problema del rilascio passivo dal sistema di rilascio del doppio farmaco sintetizzato e (iv) infine, esecuzione di uno studio cellulare per verificare l'efficacia del rilascio del farmaco in presenza di tensione esterna e comprendere l'importanza dell'ASP in assorbimento del farmaco da parte della cellula tumorale. Pertanto, il nostro lavoro presenta un eccellente sistema di somministrazione di farmaci doppi in presenza e in assenza di tensione continua, che può essere estremamente utile per la somministrazione di farmaci controllata su richiesta nella cellula tumorale.

Frammenti di sezione

Materiali

La nanopolvere di grafite è stata acquistata dai laboratori di ricerca Sisco (SRL, India). Etilendiammina (EDA), *N*-(3-dimetilamminopropil-*N*'-etilcarbodiimmide) cloridrato (EDC-HCl), *N*-idrossiuccinimide (NHS) e membrana per dialisi (MWCO 2000) sono stati acquistati dalla Sigma-Aldrich Company. Da HiMedia (India), è stato acquistato acido 2-(*N*-morfolino)etansolfonico (tampone MES). La doxorubicina (DOX) e l'ASP sono stati ottenuti da Sigma Aldrich. Durante il nostro studio, abbiamo utilizzato tutti i reagenti del reagente analitico

Risultati e discussione

Le proprietà strutturali e fisico-chimiche della grafite e delle ONG determinano il colore della loro dispersione in acqua. Dopo 0,5 ore di sonicazione, nella dispersione di grafite erano visibili particelle nere. Qui, la maggior parte delle particelle di grafite sono precipitate dopo 0,5 ore. D'altra parte, il colore giallo-nerastro si forma per le ONG singolarmente ossidate. Dopo 2 ore, una buona quantità di particelle GO è precipitata in una situazione di inattività. Ma per la ONG doppiamente ossidata, abbiamo ottenuto un colore giallo trasparente e omogeneo

Attività antitumorale

L'attività antitumorale *in vitro* del nanocomposito preparato è stata valutata eseguendo il test MTT (Fig. 9a). In questo studio, abbiamo valutato l'attività antitumorale della nanomedicina con o senza l'applicazione di stimolazione elettrica e rispetto alla DOX libera. Molto interessante, il GO-NH-ASP-DOX con campo elettrico di 2,7 V ha mostrato un'attività antitumorale superiore, mentre il DOX libero ha mostrato il suo modello di tossicità convenzionale [38], e anche il nanocomposito GO-NH-ASP-DOX ha mostrato una tossicità minima

Conclusione

In conclusione, abbiamo dimostrato qui che la ONG può essere utilizzata come doppio agente di somministrazione di farmaci e il rilascio di farmaci può essere controllato da una tensione esterna. Per sfruttare l'effetto sinergico di ASP e DOX, abbiamo modificato NGO e gli abbiamo associato due farmaci. Il nostro dispositivo telecomandato realizzato in laboratorio ha rilasciato in modo efficiente il farmaco antitumorale. Il processo di rilascio può essere facilmente attivato e disattivato con un telefono cellulare modificando la tensione di polarizzazione. Qui, il rilascio di DOX dalla ONG sotto l'influenza di soggetti esterni

Dichiarazione dell'autore di CRediT

Dibakar Sahoo: concettualizzazione, metodologia, cura dei dati, visualizzazione, indagine, supervisione, scrittura - Preparazione, revisione e modifica della bozza originale.

Tapas Mitra: concettualizzazione, metodologia, cura dei dati, visualizzazione, indagine, supervisione, scrittura - revisione e modifica.

Kaushik Chakraborty: Progettazione e implementazione del dispositivo elettronico (Hardware e Software).

Priyatosh Sarkar: Metodologia, Data Curation – studio cellulare, Scrittura – studio cellulare.

Dichiarazione di interesse concorrente

Gli autori dichiarano di non avere interessi finanziari concorrenti o relazioni personali che possano sembrare influenzare il lavoro riportato in questo articolo.

Ringraziamenti

DS è grato alla University Grants Commission (UGC), Nuova Delhi, India, per la sua cattedra di assistente all'UGC e per aver fornito una borsa di studio per l'avvio dell'UGC. DS è inoltre grato a DST Odisha per aver concesso la sovvenzione al progetto DST Odisha. TM riconosce DST, Nuova Delhi, per l'assistenza finanziaria fornita sotto forma di borsa di studio post-dottorato nazionale SERB (SERB-NPDF). Gli autori sono grati al Prof. Anjan Kumar Dasgupta per aver concesso il permesso di misurare alcuni esperimenti nel suo laboratorio.

Referenze (39)

- M. Shahriari *et al.*

[Sistemi di somministrazione di farmaci reattivi agli enzimi nel trattamento del cancro](#)

J.Contr. Pubblicazione

(2019)

- S. Zhou *et al.*

[Progettazione razionale di una nanopiatteforma minimalista per massimizzare l'efficacia immunoterapeutica: quattro piccioni con una fava](#)

J.Contr. Pubblicazione

(2020)

- D. Shang *et al.*

Manipolazione doppia di cellule staminali tumorali per migliorare la fototerapia contro la progressione del tumore e le metastasi

J.Contr. Pubblicazione

- (2021)
• L. Luo *et al.*

Preparazione dell'ossido di grafite contenente diversi gruppi funzionali contenenti ossigeno e studio della sensibilità al gas di ammoniaca

Sensori (Svizzera)

- (2018)
• A. Trusek *et al.*

Ossido di grafene come potenziale trasportatore di farmaci: attivazione del trasportatore chimico, fissaggio del farmaco e suo rilascio controllato enzimatico

Madre. Sci. L'Ing. C.

- (2020)
• B. Pasche *et al.*

Prevenzione e cura del cancro con l'aspirina: a che punto siamo?

Semina. Oncol.

- (2014)
• L. Liu *et al.*

Preparazione e caratterizzazione di compositi chitosano/ossido di grafene per l'adsorbimento di Au(III) e Pd(II)

Talento

- (2012)
• FT Johra *et al.*

Preparazione del grafene facile e sicura su una piattaforma basata su soluzioni

J.Ind. Prato. Chimica.

- (2014)
• S. Deok Kong *et al.*

Nanoparticelle ibride lipide-polimero attivate da campo magnetico per il rilascio di farmaci sensibili agli stimoli

Acta Biomater.

(2013)

- H.G. Ibrahim *et al.*

Nanoparticelle di ossido di cerio: alla ricerca della protezione del fegato contro le lesioni indotte dalla doxorubicina nei ratti

Biomedico. Farmacoterapista.

(2018)

- **Nanostruttura monoibrida monoibrida 9,9-dietil-9H-fluoren-2-ammina integrata con ossido di grafene funzionalizzato in superficie: sintesi, approccio fisico-chimico, termico e teorico verso l'optoelettronica**

2024, Chimica dei Materiali Oggi

1. Comportamento di rilascio del farmaco doxorubicina da nanocarrier di ossido di grafene amino-silanato

2023, Diamanti e materiali correlati

Estratto della citazione:

Per lo più, i derivati del grafene e dell'ossido di grafene sono stati comunemente impiegati come nuovi vettori per le terapie contro il cancro [18]. L'ossido di grafene, con le sue varie notevoli proprietà, fornisce una vasta gamma di applicazioni in una varietà di discipline come precedentemente menzionato [19,20]. Di conseguenza, il grafene, che è un singolo strato nucleare di grafite, era il cristallo bidimensionale iniziale con un'elevata area superficiale e caratteristiche idrofobe/lipofile [21], inoltre, è considerato un buon candidato come conduttore termico ed elettrico [22,23].

1. Interfacce di riparazione e rigenerazione neurale: una revisione completa

- 2024, Materiali biomedici (Bristol)

1. Sistema di somministrazione di farmaci attivato da autosegnale per la terapia dei tumori utilizzando nanocompositi biocompatibili $Mn^{3+}O_4$ rivestiti con membrana di cellule tumorali

- 2024, Biologia Avanzata

1. **Nanomateriali a base di grafene per la somministrazione controllata sensibile agli stimoli di molecole terapeutiche**

- 2023, Frontiere della Bioingegneria e delle Biotecnologie

1. **Progressi nel sistema di somministrazione di nanofarmaci basato sulla doxorubicina nel cancro al seno triplo negativo**

2023, Frontiere della Bioingegneria e delle Biotecnologie