

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

selezione pubblica per n. 1 posto di Ricercatore a tempo determinato ai sensi dell'art.24, comma 3, lettera b) della Legge 240/2010 per il settore concorsuale 03/D2 - Tecnologia, Socioeconomia e Normativa dei Medicinali, settore scientifico-disciplinare CHIM/09 - Farmaceutico Tecnologico Applicativo presso il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche (avviso bando pubblicato sulla G.U. n. 53 del 05/07/2019) di cui al D.R. 2279/2019 del 20/06/2019, Codice concorso 4159

Nicolò MAURO

CURRICULUM VITAE

INFORMAZIONI PERSONALI

COGNOME	MAURO
NOME	NICOLO'
DATA DI NASCITA	16.04.1982

ESPERIENZE LAVORATIVE E FORMAZIONE

- **01 Aprile 2019– Oggi:** Responsabile scientifico e titolare di una borsa Fondazione Umberto Veronesi Post Doc Fellowship 2018 sulla tematica “Nanoibridi Smart Come Agenti Teranomici per il Tumore al Seno” presso Fondazione Umberto Veronesi con sede operativa presso l’Università Degli Studi di Palermo – Dipartimento STEBICEF con tutor di ateneo il Prof. Gaetano Giammona.
- **01 Aprile 2018– 31 Marzo 2019:** Responsabile scientifico e titolare di una borsa Fondazione Umberto Veronesi Post Doc Fellowship 2018 sulla tematica “Approccio teranomico per il trattamento del tumore al seno” presso Fondazione Umberto Veronesi con sede operativa presso l’Università Degli Studi di Palermo – Dipartimento STEBICEF con tutor di ateneo il Prof. Gaetano Giammona.
- **31 ottobre 2018 – 31 ottobre 2024:** Abilitazione Scientifica Nazionale al ruolo di II fascia per il settore concorsuale 03/D2 – SSD CHIM/09. Bando D.D. 1532/2016 settore concorsuale 03/D2 Tecnologia, Socioeconomia e Normativa dei Medicinali.
- **15 Dicembre 2017 – 31 Marzo 2018:** Titolare di Assegno di Ricerca Tipologia B di cui al D.R n 2752 del 12/10/2017 sulla tematica "Sintesi e caratterizzazione di materiali polimerici biocompatibili adatti alla produzione di sistemi per la veicolazione di molecole bioattive"- Progetto PON02_00355_296419, HIPPOCRATES (R4D15-P5MEDMRI_MARGINE) - presso il Laboratorio di Polimeri Biocompatibili (Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche Chimiche e Farmaceutiche - Università Degli Studi di Palermo) con tutor il Prof. Gaetano Giammona.
- **04 Ottobre 2016 – 03 Ottobre 2017:** Titolare di Assegno di Ricerca Tipologia B di cui al D.R. n. 2977 del 18/07/2016 sulla tematica “Preparazione e caratterizzazione di sistemi colloidali a base di biopolimeri per il rilascio di farmaci idonei al trattamento di patologie riguardanti il segmento posteriore dell’occhio” - progetto REACT-PON01_01434 - presso il Laboratorio di Polimeri Biocompatibili (Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche Chimiche e Farmaceutiche - Università Degli Studi di Palermo) con tutor il Prof. Gaetano Giammona.
- **16 Febbraio 2015– 15 Agosto 2016:** Titolare di Assegno di Ricerca Tipologia B di cui al D.R. 4483 del 11/12/2014 sulla tematica “Sviluppo di sistemi colloidali a base di biopolimeri per il rilascio di farmaci al segmento posteriore dell’occhio” – progetto PON01_01434, REACT (RETinopathies Advanced Care Therapies)- presso il Laboratorio di Polimeri Biocompatibili (Dipartimento di Scienze e Tecnologie

Biologiche Chimiche e Farmaceutiche - Università Degli Studi di Palermo) con tutor il Prof. Gaetano Giammona.

- **Ottobre 2015 ad oggi:** Cultore della materia del settore disciplinare CHIM/09 - Università degli Studi di Palermo: Tecnologia Socioeconomia e Legislazione Farmaceutica, Tecnologia Avanzata e Impianti dell'industria Farmaceutica, Tecnologia Farmaceutica Applicata.
- **Marzo 2014 – Febbraio 2015:** Titolare di Borsa di Studio di cui al D.R. 3960 sulla tematica “Sviluppo e caratterizzazione di nano e microsistemi polimerici per il rilascio modificato di farmaci nel trattamento delle retinopatie e di patologie oncologiche” – progetto PON02_00355_2964193 Hippocrates - presso il Laboratorio di Polimeri Biocompatibili (Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche Chimiche e Farmaceutiche - Università Degli Studi di Palermo) con tutor il Prof. Gaetano Giammona.
- **01 Febbraio 2013 – 31 Gennaio 2014:** Titolare di Assegno di Ricerca Tipologia B sulla tematica Sintesi e caratterizzazione di polimeri a base di poliammidoammine per la rimozione di inquinanti dall'acqua, presso il Dipartimento di Chimica Organica e Industriale (Università Degli Studi di Milano) con tutor la Prof.ssa Elisabetta Ranucci.
- **25 Marzo – 15 Aprile 2013:** Contratto di collaborazione a progetto con Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Scienza e Tecnologia dei Materiali (INSTM), Via Giusti n. 9 - 50121 Firenze – Italia.
- **10 Gennaio–1 Febbraio 2013:** Visiting Scientist sulla tematica “Preparazione e caratterizzazione di nanosistemi polimerici come adiuvanti di vaccini” presso l'Alfred Hospital di Melbourne (Monash University) con tutor la Prof.ssa Magdalena Plebanski.
- **10 Gennaio– 30 Giugno 2011:** Ph.D Fellowship sulla tematica “Sintesi e caratterizzazione chimico-fisica di nanoparticelle tramite self-assembling di polielettroliti a struttura poliammidoamminica e risonanza paramagnetica elettronica” presso la School of Chemistry (Cardiff University) con tutor il Prof. Peter Griffiths.
- **01 Gennaio 2010 – 15 Marzo 2013:** Dottorato di Ricerca in “Scienze Biologiche e Molecolari – Corso di Biomateriali”, XXV° Ciclo (Università di Pisa). Tesi dal titolo “Synthesis and design of poly(amidoamine)s with tailored properties for biomedical applications”, svolta presso il Laboratorio di Chimica Macromolecolare, Università Degli Studi di Milano, con tutor la Prof.ssa Elisabetta Ranucci.
- **9-18 Luglio 2008:** Contratto di collaborazione a progetto con Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Scienza e Tecnologia dei Materiali (INSTM), Via Giusti n. 9 - 50121 Firenze – Italia.
- **Luglio 2008:** Abilitazione, presso la facoltà di Farmacia dell'Università degli Studi di Palermo, nella seconda sessione di esami dell'anno 2008, alla professione di Farmacista.
- **10 Dicembre 2008 – Novembre 2009:** Titolare Borsa di Studio Post Laurea - Nutrition Foundation of Italy sulla tematica “ Valutazione del profilo degli acidi grassi poliinsaturi nel sangue di bambini in età pre-scolare” presso il Dipartimento di Farmacologia (Università Degli Studi di Milano) con tutor il Prof. Claudio Galli.
- **5 Maggio –30 Novembre 2008:** Premio Giovani Laureandi “Best MedMind”, “Fai volare la tua mente - Making Science MakeSense® 2007” – Bayer HealthCare e Politecnico di Milano. Periodo di formazione nell'area Quality Assurance presso Bayer HealthCare di Garbagnate milanese, con tutor il Sig. Rosolino Lambri.
- **9 Ottobre 2002 – 10 Aprile 2008:** Laurea Specialistica a Ciclo Unico in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche (Classe 14S), Università Degli Studi di Palermo, con votazione di 110/110 e lode. Tesi di laurea sperimentale dal titolo “Nuovi copolimeri poliamminoacidici contenenti spermina come vettori non virali per il gene delivery”. Relatore: Prof.ssa Gennara Cavallaro.

RICONOSCIMENTI E PREMI

- **Aprile 2019:** Responsabilità scientifica di un progetto di ricerca annuale ed internazionale “Fondazione Umberto Veronesi Fellowship 2019”, ammesso al finanziamento sulla base di un bando competitivo che

prevede revisione tra pari, dal titolo “Nanoibridi Smart Come Agenti Teranomici per il Tumore al Seno”.

- **Aprile 2018:** Responsabilità scientifica di un progetto di ricerca annuale ed internazionale “Fondazione Umberto Veronesi Fellowship 2018”, ammesso al finanziamento sulla base di un bando competitivo che prevede revisione tra pari, dal titolo “Approccio teranomico per il trattamento del tumore al seno”.
- **Gennaio 2017:** Nominato tre volte per il prestigioso premio “2017 Biomacromolecules / Macromolecules Young Investigator Award” in relazione ai risultati ottenuti nella sintesi di antivirali macromolecolari a struttura glioco-peptidomimetica contro infezioni sessualmente trasmesse.
- **Dicembre 2016:** Premio “Antonella Siena” per la miglior presentazione orale - Meeting "Bioteologie: Ricerca di Base, Interdisciplinare e Traslazionale in Ambito Biomedico" – Consiglio Nazionale delle Ricerche (Ibim-CNR) Palermo (Italy) 15-16 Dec 2016.
- **2010 – 2013:** Titolare di una borsa di dottorato (~30000 €) nell’ambito del Research Doctorate School in Biological and Molecular Science - Ph.D course in Biomaterials, Università di Pisa – tramite una selezione competitiva.
- **Maggio 2008:** “Best MedMind” Prize - Fai volare la tua mente - Making Science MakeSense® - Politecnico di Milano – Bayer Healthcare s.p.a. Premio per laureandi per il migliore progetto di ricerca presentato nel settore farmaceutico.

TITOLI DIDATTICI E SCIENTIFICI

- **Culture della materia per il SSD CHIM/09 – Università Degli Studi di Palermo, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche Chimiche e Farmaceutiche (STEBICEF);**
- **Partecipazione a sedute di esami di profitto delle seguenti materie: “Tecnologia Socioeconomia e Legislazione Farmaceutiche I” e “Impianti dell’industria farmaceutica” per il corso di laurea in C.T.F.;**
- **Già docente alla Scuola Dottorale di alta formazione sulla tematica “Nanostrutture polimeriche per la veicolazione di farmaci di natura proteica”. In: XVI Summer School in Farmaci Biotech: dall’idea alla pratica clinica - Università della Calabria, 5-8 Settembre 2016;**
- **Attività di tutoraggio tesi di laurea sperimentale di N°7 studenti per il corso di laurea in CTF e Farmacia, N°6 per corso di laurea in Chimica Industriale (Unimi - triennale), N°3 per corso di laurea in Chimica Industriale e Gestionale (Unimi - magistrale), N° 4 per corso di laurea in biotecnologia (Unimi - triennale), N° 1 per il corso di laurea in biotecnologie- biologico-industriale (Unimi - magistrale);**
- **Correlatore N°1 (uno) tesi di laurea magistrale per il corso di laurea in CTF - Università Degli Studi di Palermo (Dr.ssa Mara Andrea Utzeri) da titolo “*Carbon Nanodots funzionalizzati come agenti teranostici per il trattamento del tumore al seno*”;**
- **Autore di N°34 (trentaquattro) pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali (vedi elenco);**
- **Autore di N°1 (uno) tesi di dottorato (vedi elenco);**
- **Autore di N° 1 (uno) brevetto nazionale e internazionale (PCT) (vedi elenco);**
- **Autore di N°18 (diciotto) contributi a congressi nazionali ed internazionali (vedi elenco);**
- **Autore di N°10 (dieci) comunicazioni orali in convegni nazionali ed internazionali (vedi elenco);**
- **Responsabile Scientifico di Progetto e Titolare di N°2 (due) borse di ricerca post-Doc internazionali “Fondazione Umberto Veronesi Fellowship” per un totale di 24 mesi (vedi esperienze);**
- **Titolare di N°4 (quattro) assegni di ricerca di tipologia B presso diverse università e per un totale di 45 mesi (vedi esperienze);**
- **Titolare di N°2 (due) borse di studio post-lauream per un totale di 19 mesi;**
- **Periodo di ricerca all’estero presso diverse università per un totale di 7 mesi (vedi esperienze)**

CAPACITÀ E COMPETENZE TECNICHE

- Ottime capacità di stesura di progetti di ricerca POR, PON, CARIPLO, SIR, Umberto Veronesi Fellowship e AIRC: autonomo nella progettazione dei work packages, milestones, deliverables e nella realizzazione del budget commisurato alle attività programmate; ottima capacità di stesura dei diagrammi di Gantt anche in presenza di molte unità operative;
- Ottime capacità nella gestione scientifica di progetti di ricerca o di gruppi di ricerca multidisciplinari;
- Ottima capacità espositiva di lavori scientifici a congressi e fiere;
- Ottima capacità espositiva di argomenti scientifici per scopo didattico e divulgativo;
- Ottime capacità di scrittura e revisione di articoli scientifici in riviste top e di rilevanza internazionale.
- Ottime competenze in ambito di attività di sintesi, purificazione e caratterizzazione chimico-fisica di polimeri a struttura vinilica, poliamminoacidica, polisaccaridica, poliammidoamminica e poliesterea;
- Ottime competenze in ambito di attività di sintesi e caratterizzazione chimica di monomeri acrilati eterobifunzionali come precursori di poliammidoammine con architettura controllata;
- Ottime competenze in ambito di attività di funzionalizzazione di superfici assistita da plasma;
- Ottima capacità di sintesi e caratterizzazione di nanostrutture fluorescenti a base di carbonio, tra cui carbon nanodots e ossido di grafene.
- Buona capacità di impiego della tecnica di “Elettrospinning” per la preparazione di sistemi micro e nano fibrillari per l’ingegneria tissutale;
- Buona capacità di preparazione di scaffold polimerici tramite 3D printing;
- Ottima conoscenza delle più comuni tecniche per la preparazione di scaffolds per l’ingegneria tissutale;
- Ottima capacità di impiego delle più comuni apparecchiature e tecniche di laboratorio chimico;
- Ottima capacità d’impiego di HPLC, HPLC-MS, GC-FID, FT-IR, UV-Vis, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, EPR, DSC e TGA per la caratterizzazione quali/quantitativa di diverse sostanze (polimeri, composti, proteine);
- Buona capacità di impiego di analisi reologica, SEC-LALS/RALS, MALDI-TOF e ESI per la determinazione di pesi molecolari e architetture macromolecolari di polimeri sintetici e naturali;
- Buona capacità di impiego di analisi reologica per lo studio delle proprietà visco-elastiche dei materiali;
- Buona capacità di impiego di microscopia AFM, SEM e TEM per la caratterizzazione di nano e microcompositi polimerici;
- Ottima conoscenza dei principali tools informatici utilizzati in ambito di attività di ricerca accademica: Word, Excel, Powerpoint, ChemDraw, MestReNova, Blender, Gwyddion, OriginLab, SigmaPlot;
- Buone competenze in ambito biologico nella coltura di vari tipi cellulari e conoscenza delle tecniche di microscopia confocale, a fluorescenza e a scansione elettronica.
- Operatore FEI Quanta-ESEM: microscopia STEM, high/lowvacuum SEM ed ESEM.

CAPACITÀ E COMPETENZE PERSONALI

Madrelingua	italiana
Altre lingue	inglese
capacità di lettura	ottimo
capacità di scrittura	ottimo
capacità di espressione orale	buona
Patenti	B

ELENCO PROGETTI AMMESSI A FINANZIAMENTO O VALUTATI POSITIVAMENTE

1. Progetto SIR 2014 (Hydro-Graph Scaffolds_RBSI144WY1) dal titolo "Polymer-Graphene Nanocomposite Hydrogels As Scaffolds For Cardiac Tissue Regeneration": non ammesso a finanziamento, ma valutato positivamente;
2. Progetto AIRC "Start-up Grant" 2016 dal titolo "Graphene/polymer hybrids for the photothermal treatment of breast cancer and the capture of circulating metastatic cells": non ammesso a finanziamento, ma valutato positivamente;
3. Progetto Fondazione Umberto Veronesi Post-doctoral Fellowships 2018 dal titolo "Approccio "teranomico" per il trattamento del tumore al seno": ammesso a finanziamento (il candidato è responsabile scientifico);
4. Progetto Fondazione Umberto Veronesi Post-doctoral Fellowships 2019 dal titolo "Nanoibridi Smart Come Agenti Teranomici per il Tumore al Seno": ammesso a finanziamento (il candidato è responsabile scientifico).

ELENCO PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE (ARTICOLI SU RIVISTA)

1. Risè P., Colombo C., Ghezzi S., **Mauro N.**, Orlandini G., Galli C., Blood N-3 fatty acids increase after consumption of an enriched yoghurt, ITALIAN J. FOOD SCI. 2011; 23, 13-18. (IF in 2018 = 0.92)
2. Ferruti P, **Mauro N**, Manfredi M, Ranucci E, Hetero-difunctional dimers as building blocks for the synthesis of poly(amidoamine)s with hetero-difunctional chain terminals and their derivatives, J POLYM. SCI. POL. CHEM. 2012; 50, 4947–4957. (IF in 2018 = 2.591)
3. Ferruti P, Ranucci E, Manfredi A, **Mauro N**, Ferrari E, Bruni R, Colombo F, Mussini P, Rossi M, L-lysine and EDTA polymer mimics as resins for the quantitative and reversible removal of heavy metal ion water pollutants, J POLYM. SCI. POL. CHEM. 2012; 50, 5000-5010. (IF in 2018 = 2.591)
4. Griffiths PC, **Mauro N**, Murphy DM, Carter E, Richardson SC, Dyer P, Ferruti P, Self-assembled PAA-based nanoparticles as potential gene and protein delivery systems, MACROMOL BIOSCI 2013; 13, 641-9. (IF in 2018 = 2.895)
5. **Mauro N**, Manfredi A, Ranucci E, Procacci P, Laus M, Antonioli D, Mantovani C, Magnaghi V, Ferruti P, Degradable poly(amidoamine) hydrogels as scaffolds for in vitro culturing of peripheral nervous system cells, MACROMOL. BIOSCI. 2013; 13, 332-47. (IF in 2018 = 2.895)
6. Ferruti P, **Mauro N**, Falciola L, Pifferi V, Bartoli C, Gazzarri M, Chiellini F, Ranucci E, Amphoteric, prevalingly cationic L-arginine polymers of poly(amidoamino acid) structure: synthesis, acid/base properties and preliminary cytocompatibility and cell-permeating characterizations, MACROMOL. BIOSCI. 2014; 14, 390-400. (IF in 2018 = 2.895)
7. Urbán P, Valle-Delgado J.J., **Mauro N**, Marques J, Manfredi A, Rottmann M, Ranucci E, Ferruti P, Fernández-Busquets X, Use of poly(amidoamine) drug conjugates for the delivery of antimalarials to Plasmodium, J CONTROL. RELEASE 2014; 177, 84-95. (IF in 2018 = 7.901)
8. Molinari C, Risé P, Guerra C, **Mauro N**, Piani C, Bosi E, Galli C, Scavini M, Eight-week consumption of milk enriched with omega 3 fatty acids raises their blood concentrations yet does not affect lipids and cardiovascular disease risk factors in adult healthy volunteers, PHARMANUTRITION 2014; 2, 141-148. (IF in 2018 = 2.75)
9. Tonna N, Bianco F, Matteoli M, Cagnoli C, Antonucci F, Manfredi A, **Mauro N**, Ranucci E and Ferruti P, A soluble biocompatible guanidine-containing polyamidoamine as promoter of primary braincell adhesion and in vitro cell culturing, SCI TECHNOL ADV MAT 2014 Jul; 15: 04500 8 pag. (IF in 2018 = 3.585)

10. Scialabba C, Licciardi M, **Mauro N**, Rocco F, Ceruti M, Giammona G, Inulin-based polymer coated SPIONs as potential drug delivery systems for targeted cancer therapy, *EUR J PHARM BIOPHARM* 2014 Nov; 88, 695-705. (IF in 2018 = 4.708)
11. **Mauro N**, Campora S, Scialabba C, Adamo G, Licciardi M, Gherzi G, Giammona G, Self-organized environment-sensitive inulin-doxorubicin conjugate with a selective cytotoxic effect towards cancer cells, *RSC ADV* 2015; 5, 32421-32430. (IF in 2018 = 3.049)
12. Craparo EF, Porsio B, **Mauro N**, Giammona G, Cavallaro G, Polyaspartamide-Polylactide Graft Copolymers with Tunable Properties for the Realization of Fluorescent Nanoparticles for Imaging, *MACROMOL RAPID COMM* 2015; 36, 1409-15. (IF in 2018 = 4.078)
13. Licciardi M, Li Volsi A, Sardo C, **Mauro N**, Cavallaro G, Giammona G, Inulin-Ethylenediamine Coated SPIONs Magnetoplexes: A Promising Tool for Improving siRNA Delivery, *PHARM RES.* 2015; 32: 3674-87. (IF in 2018 = 3.896)
14. **Mauro N.**, Scialabba C, Cavallaro G, Licciardi M, Giammona G, Biotin-Containing Reduced Graphene Oxide-Based Nanosystem as a Multieffect Anticancer Agent: Combining Hyperthermia with Targeted Chemotherapy, *BIOMACROMOLECULES* 2015; 16: 2766-75. (IF in 2018 = 5.667)
15. **Mauro N.**,* Fiorica C, Varvarà P, Di Prima G, Giammona G, A facile way to build up branched high functional polyaminoacids with tunable physicochemical and biological properties, *EUR POLYM J* 2016; 77: 124-138. (IF in 2018 = 3.621)
16. Licciardi M, Paolino D, **Mauro N.**, Cosco D, Giammona G, Fresta M, Cavallaro G and Celia C, Cationic Supramolecular Vesicular Aggregates for Pulmonary Tissue Selective Delivery in Anticancer Therapy, *CHEMMEDCHEM* 2016; 11, 1-12. (IF in 2018 = 3.016)
17. C. Gualandi, N. Bloise, **N. Mauro**, P. Ferruti, A. Manfredi, M. Sampaolesi, A. Liguori, R. Laurita, M. Gherardi, V. Colombo, L. Visai, M. L. Focarete, E. Ranucci, Poly-L-Lactic Acid Nanofiber-Polyamidoamine Hydrogel Composites: Preparation, Properties and Preliminary Evaluation as Scaffolds for Human Pluripotent Stem Cell Culturing, *MACROMOLECULAR BIOSCI.* 2016; 16, 1533-1544. (IF in 2018 = 2.895)
18. **N. Mauro**, A. Li Volsi, C. Scialabba, M. Licciardi, G. Cavallaro, G. Giammona, Photothermal ablation of cancer cells using folate-coated gold/graphene oxide composite, *CURR DRUG DELIV* 2016, 13(8), DOI:10.2174/1567201813666160520113804 (IF in 2018 = 1.658)
19. M. Licciardi, A. Li Volsi, **N. Mauro**, C. Scialabba, G. Cavallaro, G. Giammona, Preparation and Characterization of Inulin Coated Gold Nanoparticles for Selective Delivery of Doxorubicin to Breast Cancer Cells, *J NANOMATER* 2016, vol. 2016, 12p., doi:10.1155/2016/2078315. (IF in 2018 = 2.233)
20. **Mauro N.**, Campora S., Adamo G., Scialabba C., Gherzi G., Giammona G., Polyaminoacid-doxorubicin Prodrug Micelles as Highly Selective Therapeutics for Targeted Cancer Therapy, *RSC ADV* 2016; 6, 77256-77266. (IF in 2018 = 3.049)
21. **Mauro N.**, Ferruti P., Ranucci E., Manfredi A., Berzi A., Clerici M., Cagno V., Lembo D., Palmioli A., Sattin S. Linear biocompatible glyco-polyamidoamines as dual action mode virus infection inhibitors with potential as broad-spectrum microbicides for sexually transmitted diseases. *SCI REP.* 2016; 6, 33393. doi: 10.1038/srep33393. (IF in 2018 = 4.011)
22. **Mauro N.**,* Chiellini F., Bartoli C., Gazzarri M., Laus M., Antonioli D., Griffiths P., Manfredi A., Ranucci E., Ferruti P., RGD Mimic Polyamidoamine - Montmorillonite Composites with Tunable Stiffness as Scaffolds for Bone Tissue Engineering Applications, *J TISSUE ENG. REGEN. MED.* 2017; 11, 2164-2175. (IF in 2018 = 3.319)
23. Botto C., **Mauro N.**, Amore E., Martorana E., Giammona G., Bondì M.L. Surfactant effect on the physicochemical characteristics of cationic solid lipid nanoparticles. *INT J PHARM.* 2017; 516, 334-341. (IF in 2018 = 4.213)

24. Fiorica C., **Mauro N.**,* Pitarresi G., Scialabba C., Palumbo F.S., Giammona G. Double-Network-Structured Graphene Oxide-Containing Nanogels as Photothermal Agents for the Treatment of Colorectal Cancer. *BIOMACROMOLECULES* 2017; 18, 1010-1018. (IF in 2018 = 5.667)
25. **Mauro N.**,* Scialabba C., Pitarresi G., Giammona G. Enhanced adhesion and in situ photothermal ablation of cancer cells in surface-functionalized electrospun microfiber scaffold with graphene oxide. *INT J PHARM.* 2017; 526, 167-177 (IF in 2018 = 4.213)
26. Manfredi A., **Mauro N.**, Terenzi A., Alongi J., Lazzari F., Ganazzoli F., Raffaini G., Ranucci E., and Ferruti P. Self-Ordering Secondary Structure of d- and l-Arginine-Derived Polyamidoamino Acids. *ACS MACRO LETT.* 2017; 6, 987–991. (IF in 2018 = 5.775)
27. **Mauro N.**,* Schillaci D., Varvarà P., Cusimano M.G., Geraci D.M., Giuffrè M., Cavallaro G., Maida C.M., Giammona G. Branched High Molecular Weight Glycopolyptide with Broad-Spectrum Antimicrobial Activity for the Treatment of Biofilm Related Infections. *ACS APPL. MATER. INTERFACES* 2018; 10, 318-331. (IF in 2018 = 8.456)
28. Porsio B., Craparo E.F., **Mauro N.**, Giammona G., Cavallaro G. Mucus and Cell-Penetrating Nanoparticles Embedded in Nano-into-Micro Formulations for Pulmonary Delivery of Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis. *ACS APPL. MATER. INTERFACES* 2018; 10, 165-181. (IF in 2018 = 8.456)
29. Sciortino A., **Mauro N.**, Buscarino G., Sciortino L., Popescu R., Schneider R., Giammona G., Gerthsen D., Cannas M., Messina F. β -C3N4 Nanocrystals: Carbon Dots with Extraordinary Morphological, Structural, and Optical Homogeneity. *CHEMISTRY OF MATERIALS* 2018; 5, 1695-1700. (IF in 2018 = 10.159)
30. Sciortino A., Gazzetto M., Buscarino G., Popescu R., Schneider R., Giammona G., Gerthsen D., Rohwer E.J., **Mauro N.**, Feurer T., Cannizzo A., Messina F. Disentangling size effects and spectral inhomogeneity in carbon nanodots by ultrafast dynamical hole-burning. *NANOSCALE* 2018; 10, 15317-15323. (IF in 2018 = 6.970)
31. Campora S, **Mauro N.**, Griffiths P, Giammona G, Ghersi G. Graphene Nanosystems as Supports in siRNA Delivery. *Chemical Engineering Transactions*, 2018, 64, 415-420 (IF in 2018 = 0.73)
32. **Mauro N.**,* Scialabba C., Puleio R., Varvarà P., Licciardi M., Cavallaro G., Giammona G. SPIONs embedded in polyamino acid nanogels to synergistically treat tumor microenvironment and breast cancer cells. *INT J PHARM.* 2019, 555, 207-2019. (IF in 2018 = 4.213)
33. **Mauro N.**,* Di Prima G., Varvarà P., Licciardi M., Cavallaro G., Giammona G. Core-Shell Arginine-Containing Chitosan Microparticles for Enhanced Transcorneal Permeation of Drugs. *J. PHARM. SCI.* In Press, doi: 10.1016/j.xphs.2018.09.034.(IF in 2018 = 3.197)
34. Scialabba C., Sciortino A., Messina F., Buscarino G., Cannas M., Roscigno G., Condorelli G., Cavallaro G., Giammona G., **Mauro N.***Highly Homogeneous Biotinylated Carbon Nanodots: Red-emitting Nanoheaters as Theranostic Agents toward Precision Cancer Medicine. *ACS APPL. MATER. INTERFACES* 2019; 11, 19854-19866. (IF in 2018 = 8.456)

TESI DI DOTTORATO

1. **Mauro N.**, Synthesis and design of poly(amidoamine)s with tailored properties for biomedical applications, etd-02122013-150428, 183 p.

ELENCO CONTRIBUTI IN CONVEGNI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI

1. **Mauro N.**, Cavalli R, Bisazza A, Sessa R, Primo L, Ranucci E, Ferruti P (2010). Polyamidoamine nanoparticles for the in vitro and in vivo delivery of nucleic acids. In: 8th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON POLYMER THERAPEUTICS: FROM LABORATORY TO CLINICAL PRACTICE. Valencia, CIPF, 24-26 May.

2. Ferrari E, **Mauro N**, Manfredi A, Ranucci E, Ferruti P, Magnaghi V (2011). Biological performance of a novel biodegradable polyamidoamine hydrogel as guide for peripheral nerve regeneration. In: BIOBASED POLYMERS AND RELATED BIOMATERIALS, EUPOC. Gargano, 29 May-3 June.
3. Ferrari E, **Mauro N**, Manfredi A, Ranucci E, Ferruti P, Magnaghi V (2011). Biological performance of a novel biodegradable polyamidoamine hydrogel as guide for peripheral nerve regeneration. In: VIII CONVEGNO NAZIONALE INSTM SULLA SCIENZA E LA TECNOLOGIA DEI MATERIALI. Acicastello, 26-29 Giugno.
4. Focarete M L, Gualandi C, **Mauro N**, Ferruti P, Ranucci E, Manfredi A, Colombo V, Gherardi M, Laurita R, Liguori A, Bloise N, Sampolesi M, Visai L (2014). New composite materials made up of nanofibers and hydrogels as biomimetic and bioactive scaffolds for human pluripotent stem cell culture. XXI° CONVEGNO NAZIONALE AIM. Torino, 14-19 Settembre.
5. Licciardi M, Palumbo F S, **Mauro N**, Scialabba C, Cavallaro G, Giammona G (2014). Metallic core nano-devices as drug delivery systems. XXV° CONGRESSO SCI. Arcavacata di Rende, 7-12 Settembre.
6. **Mauro N**, Scialabba C, Licciardi M, Giammona G (2014). Clever pH-Sensitive Drug-polymer Coniugates For Targeted Cancer Therapy. In: Congresso Scientifico: Ricerca di base, interdisciplinare in ambito Biologico Biotecnologico (II Ed), Palermo, 26-27 Giugno.
7. Bloise N, Sampolesi M, Visai L, Colombo V, Gherardi M, Focarete M L, Gualandi C, Laurita R, Liguori A, **Mauro N**, Manfredi A, Ferruti P, Ranucci E (2015). Atmospheric pressure non-thermal plasma for the production of composite materials. In: PLASMA MATERIAL INTERACTIONS, ICOPS. Antalya (Turkey), 24-28 May.
8. Gherzi G, Campora S, Giammona G, Scialabba C, **Mauro N**, Licciardi M, Adamo G (2015). PHEA-Dox nanoparticles as pH-sensitive model for drug delivery in tumour treatment. In: NANOTECHNOLOGIES IN DRUG DELIVERY CONGRESS, London (UK), 27-28 Apr.
9. **Mauro N**, Scialabba C, Licciardi M, Adamo G, Campora S, Gherzi G, Giammona G (2015). Charge reversal inulin-doxorubicin conjugate as tailor-made tool for cancer targeted therapy. In: 1st EUROPEAN CONGRESS ON PHARMACEUTICS DRUG DELIVERY. Reims (France), 13-14 Aprile.
10. Campora S, Adamo G, **Mauro N**, Scialabba C, Licciardi M, Giammona G, Gherzi G (2015). pH sensitive polymeric nanosystems for doxorubicin delivery. In: 3° Meeting in Biotecnologie Ricerca di Base, Interdisciplinare e Traslazionale in Ambito Biomedico. Palermo, 17-18 Dicembre.
11. **Mauro N**, Scialabba C, Licciardi M, Li Volsi A, Cavallaro G, Giammona G (2015). Biotinylated reduced graphene oxide-based nanocomposites for the photothermal treatment of breast cancer. In: 3° Meeting in Biotecnologie Ricerca di Base, Interdisciplinare e Traslazionale in Ambito Biomedico. Palermo, 17-18 Dicembre.
12. Focarete ML, Gualandi C, Bloise N, **Mauro N**, Ferruti P, Manfredi A, Sampolesi M, Liguori A, Laurita R, Gherardi M, Colombo V, Visai L, Ranucci E (2016). Poly-L-Lactic acid nanofiber-polyamidoamine hydrogel composite: preparation, properties, and preliminary evaluation as scaffolds for human pluripotent stem cell culturing. In: MIPOL2017, Milano, 15-16 Febbraio.
13. **Mauro N**, Campora S, Adamo S, Scialabba C, Gherzi G, Cavallaro G, Giammona G (2016). Multi-responsive doxorubicin prodrug micelle sas highly selective therapeutics for targeted cancer therapy. In: 4th Conference on innovation in drug delivery:Site-specific drug delivery, Antibes, 25-28 Settembre.
14. Lazzarri F, Manfredi A, Alongi J, **Mauro N**, Terenzi A, Chiellini F, Raffaini G, Ganazzoni F, Ranucci E, Ferruti P (2016). Amino acid-deriving chiral polymers with potential for biotechnological applications. In: MIPOL2017, Milano, 15-16 Febbraio.
15. Sattin S, **Mauro N**, Ferruti P, Ranucci E, Manfredi A, Berzi A, Clerici M, Cagno V, Lembo D, Palmioli A (2016). Linear biocompatible mannosylated PAA sas potential broad-spectrum microbicides for sexually transmitted diseases. In: MIPOL2017, Milano, 15-16 Febbraio.

16. Di Cara G, **Mauro N**, Musso R, Rizzo A, Scialabba C, Cavallaro G, Giammona G, Pucci-Minafra I (2017). Effects of Nanosystem Doxorubicin-loaded on SKBR-3 Breast Cancer Cells: an in vitro model. XXXVII Meeting of the Italian Society for the Study of Connective Tissues, University of Insubria, Como, 29-30 Settembre.
17. Varvara P, **Mauro N**, Scialabba C, Giammona G (2017). Collagenase-containing magnetic nanostructures as anticancer drug carriers. In: Advanced School in Nanomedicine 17th edition of the Summer School for Italian PhD students in Pharmaceutical Technology, SardegnaRicerche Scientific Park, Pula (Cagliari) 25-28 Settembre.
18. Li Volsi A, Licciardi M, Scialabba C, **Mauro N**, Varvarà P, Vetri V, Cavallaro G, Giammona G (2017). NIR laser-responsive folate-targeted gold nanorods as efficient theranostic tool for osteosarcoma treatment. In: 4th Euro Biomat, Weimar, 9-10 Maggio.

ELENCO COMUNICAZIONI ORALI A CONVEGNI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI

1. **Mauro N**, Cavalli R, Bisazza A, Sessa R, Primo L, Ranucci E, Ferruti P (2010). Polyamidoamine nanoparticles for the in vitro and in vivo delivery of nucleic acids. In: 8th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON POLYMER THERAPEUTICS: FROM LABORATORY TO CLINICAL PRACTICE. Valencia, CIPF, 24-26 May.
2. **Mauro N**, Ranucci E, Lembo D, Ferruti P, Bisazza A, Aquilano D, Cavalli R (2011). pH-sensitive cyclodextrin-based nanoparticles as lysozyme delivery system. In: 3rd INTERNATIONAL CONGRESS ON BIOHYDROGELS, Firenze, 8-12 Nov.
3. **Mauro N**, Scialabba C, Licciardi M, Giammona G (2014). Clever pH-Sensitive Drug-polymer Conjugates For Targeted Cancer Therapy. In: Congresso Scientifico: Ricerca di base, interdisciplinare in ambito Biologico Biotecnologico (II Ed), Palermo, 26-27 Giugno.
4. **Mauro N**, Scialabba C, Licciardi M, Li Volsi A, Cavallaro G, Giammona G (2015). Biotinylated reduced graphene oxide-based nanocomposites for the photothermal treatment of breast cancer. In: 3rd Meeting in Biotecnologie Ricerca di Base, Interdisciplinare e Traslationale in Ambito Biomedico. Palermo, 17-18 Dicembre.
5. **Mauro N**, Scialabba C, Li Volsi A, Licciardi M, Cavallaro G, Giammona G (2016). Reduced graphene oxide/doxorubicin conjugate nanocomposites for the selective photothermal treatment of breast cancer. In: National Young Researchers' Forum on Materials Science and Technology, Ischia, 11-13 Luglio.
6. **Mauro N** (2016). Nanostrutture polimeriche per la veicolazione di farmaci di natura proteica. In: XVI Summer School in Farmaci Biotech: dall'idea alla pratica clinica, Università della Calabria, Arcavacata di Rende, 5-8 Settembre (**Invited Lecture**).
7. **Mauro N**, Scialabba C, Varvarà P, Li Volsi A, Pitarresi G, Giammona G (2016). Understanding the role of graphene oxide in the capture and eradication of circulating tumor cells. In: 4th Meeting CNR-IBIM in "Biotecnologie: ricerca di base interdisciplinare traslationale in ambito biomedico". Palermo, Italia: 15-16 Dicembre.
8. **Mauro N**, Scialabba C, Li Volsi A, Pitarresi G, Giammona G (2017). Graphene oxide surface functionalization of polymeric scaffolds for the recruitment and thermal ablation of tumor cells. In: MIPOL2017 "Milan Polymer Days Conference", Milano, Italia: 15-16 Febbraio. (**Invited Lecture**)
9. **Mauro N**, Cavallaro G, Fiorica C, Giammona G, Pitarresi G (2017). Graphene oxide containing hyaluronic acid nanogels for the potential treatment of colorectal cancer. In: BioMAT 2017 "European Symposium and Exhibition on Biomaterials and Related Areas". Weimar, Germania: 9-10 Maggio.
10. **Mauro N**, Vecchio D, Utzeri M (2019). Translational research: a research loop between innovation and sustainability issues. In: "75° Congresso Italiano di Pediatria". Bologna, Italia: 29 Maggio – 01

Giugno (**Invited Lecture**).

ELENCO BREVETTI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI

1. Elisabetta Ranucci, Paolo Ferruti, Fabio Fenili, Amedea Manfredi, **Nicolò Mauro**, Xavier Fernandez-Buesquets, Patricia Urban, “Amphoteric polyamidoamines in the treatment of malaria”, EP2732821 A1, WO2014076150A1.

Attività didattica

Già docente alla Scuola Dottorale di alta formazione sulla tematica “Nanostrutture polimeriche per la veicolazione di farmaci di natura proteica”. In: XVI Summer School in Farmaci Biotech: dall'idea alla pratica clinica, Università della Calabria, Arcavacata di Rende, 5-8 Settembre 2016. Partecipa costantemente alle sedute di esami di profitto delle seguenti materie: “Tecnologia Socioeconomia e Legislazione Farmaceutiche I” per il corso di laurea in C.T.F e “Impianti dell'industria farmaceutica”, per il corso di laurea in C.T.F.

In qualità di cultore della materia nel settore CHIM/09, dal 2015 svolge con regolarità attività di ricevimento di studenti del corso di “Impianti dell'industria farmaceutica” per il corso di laurea in C.T.F.

Attività di tutoraggio di tesisti a vari livelli: pianificazione lavoro sperimentale e degli obiettivi da raggiungere, mentoring sull'utilizzo delle apparecchiature e le tecniche di laboratorio utilizzate durante il periodo di tesi, seminari sulle metodiche avanzate per la caratterizzazione di materiali polimerici e supervisione per la stesura della tesi di laurea sperimentale. Correlatore tesi sperimentale della Dott.ssa Mara Utzeri dal titolo “*Carbon Nanodots funzionalizzati come agenti teranostici per il trattamento del tumore al seno*” – Corso in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche (CTF) – Università Degli Studi di Palermo.

In qualità di ricercatore della Fondazione Umberto Veronesi, il candidato dal 2018 svolge attività scientifica di natura divulgativa presso le scuole secondarie (Prevalentemente Licei) nell'ambito di un progetto nazionale denominato “Ricercatori in Classe” e promosso dalla setta Fondazione Umberto Veronesi. Il progetto interessa la divulgazione dei risultati scientifici ottenuti durante lo svolgimento dei progetti finanziati dalla fondazione e la spiegazione della funzione di ricercatore in ambito biomedico e farmaceutico. Dal 2018 il candidato ha svolto diverse lezioni, coinvolgendo più di 600 studenti: Liceo Classico “Eschilo” di Gela, Liceo Delle Scienze Umane “Eschilo” di Gela, Liceo Classico “A. Meli” di Palermo, Liceo Classico “Umberto I” di Palermo.

Attività editoriale

2015–Oggi: Peer review per RSC Advances, Acta Biomaterialia, Current Drug Delivery, Journal of Nanomaterials and International Journal of Pharmaceutics.

2015-Oggi: Editor di Current Trends in Biom. Eng. and Biosci. (ISSN:2572-1151).

2016: Già Guest Editor di Journal of Nanotechnology – “Nanotechnology Application in Basic and Preclinical Cancer Research”.

Attività consulenza scientifica

Il Dott. Mauro, quale esperto in tecnologia e legislazione farmaceutica e socioeconomia, è membro di diversi comitati scientifici a carattere nazionale.

Dal 2017 partecipa al Gruppo di Lavoro dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per la redazione del documento programmatico “Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta e Farmacisti” redatto in quota Società Italiana di Pediatria (SIP).

Dal 2019 è membro del gruppo di lavoro sui farmaci innovativi presso la Società Italiana di Pediatria (SIP)

Attività consulenza industriale

Il Dott. Mauro svolge attività di consulenza per industrie nell'ambito delle materie plastiche e farmaceutico-tecnologico.

Dal 2014 al 2015 è stato membro del board scientifico di PizetaPharma S.p.A. in qualità di consulente nell'ambito di formulazioni nutraceutiche.(Referente: Dr. Lucio Leonardi, A.D.).

Nel 2014 è stato consulente di PPG Industries (Milano, Via Comasina 121) nell'ambito di un progetto per la realizzazione di coating poliuretanici per la verniciatura di autovetture (Referente: Dr. Giorgio Cardone, PhD).

È stato nel 2015 consulenze a progetto per conto di Proplast (Tortona) nell'ambito della valutazione quali/quantitativa del peso molecolare di materie plastiche, quali EVA e poliuretani (Referente: Dr. Luana Montalbano).

Sinossi dell'attività scientifica in relazione ai titoli acquisiti

Il Dott. Mauro ha svolto un'assidua attività di ricerca, senza buchi produttivi, i cui risultati sono stati oggetto delle pubblicazioni riportate nell'elenco sopraccitato. Inoltre, ha partecipato attivamente a scuole dottorali e numerosi congressi e convegni organizzati da società scientifiche nazionali e internazionali in occasione dei quali ha esposto i risultati della propria attività di ricerca sia attraverso comunicazioni orali che posters.

L'attività scientifica del Dott. Mauro è attestata da: N° 34 pubblicazioni su riviste internazionali (12 come primo autore, 1 come ultimo autore e 8 come corresponding author), N° 1 tesi di dottorato, N° 1 brevetti, N° 18 comunicazioni a congressi nazionali ed internazionali e N° 10 comunicazioni orali a convegni nazionali ed internazionali (tra cui tre Invited Lectures).

Anzianità Post-Doc	N° Articoli (Scopus)	N° Citazioni (Scopus)	N° Citazioni Medio (Scopus)	H-Index (Scopus)	IF Totale	IF Medio
6 anni	34	336	9.9	11	144.7	4.3

CENNI ESPLICATIVI SULLE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

Il Dott. MAURO ha svolto principalmente la sua attività di ricerca nel campo della progettazione, sintesi e caratterizzazione chimico-fisica e tecnologica di nuovi polimeri sintetici e semi-sintetici per la produzione di biomateriali per applicazioni farmaceutiche, biomediche e biotecnologiche: drug/gene/protein delivery, ingegneria tissutale e medicina rigenerativa. Inoltre, marginalmente, si è anche occupato di nutraceutica e della sintesi di resine polimeriche per il disinquinamento delle acque industriali da metalli pesanti e non. Recentemente, il Dott. MAURO ha focalizzato la sua attenzione sulla produzione di nanostrutture "smart" a base di carbonio per la veicolazione e il direccionamento guidato da immagini di sostanze farmacologicamente attive in tumori solidi, quali per esempio il tumore al seno, tramite meccanismi termo- e foto-sensibili.

Nutraceutica

Nel lavoro N°1 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche, è stato valutato l'effetto dell'implementazione della dieta con acidi grassi polinsaturi n-3, tramite yogurt arricchito con EPA e DHA, sui livelli ematici di lipidi di 23 soggetti maschi e 23 soggetto di sesso femminile. In particolare è stato quantificato il livello ed il profilo ematico degli acidi grassi tramite trans-metilazione di una goccia di sangue, estrazione con solvente

apolare e analisi GC-FID. Dal gascromatogramma, tramite l'ausilio di standard interni, è stato possibile ottenere la quantità di tutti gli acidi grassi presente nel sangue dei pazienti esaminati e quindi valutarne la relazione tra livelli ematici di acidi grassi polinsaturi e implementazione della dieta seguita. È stato verificato che, rispetto i soggetti non trattati, lo yogurt arricchito con microelementi e lipidi insaturi è capace di aumentare significativamente i livelli di EPA (+35%) e DHA (+11%), dimostrando che lo yogurt è un alimento funzionale ed efficiente per l'implementazione nutraceutica di lipidi polinsaturi. Ancora nel **lavoro N°8 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche**, è stato valutato l'effetto dell'implementazione di DHA in latte sui livelli di DHA e colesterolemia nel plasma. I livelli di acidi grassi polinsaturi è stato valutato sempre mediante GC-FID come precedentemente descritto, dimostrando che dopo 8 giorni di somministrazioni i livelli di DHA ed EPA erano notevolmente aumentati nei volontari trattati rispetto al controllo. Di contro, non è stato evidenziato nessun effetto sui livelli ematici di colesterolemia e lipidemia. Il ruolo principale del candidato è stato quello di analizzare i campioni ematici tramite GC-FID e di effettuare l'analisi statistica comparativa dei soggetti trattati e non.

Polimeri per la nanomedicina

Il candidato si è occupato anche di studiare nuovi approcci sintetici utili per il design e la produzione di polimeri peptidomimetici con struttura poliammidoamminica e architettura macromolecolare controllata (**lavoro N°2 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche**). In questo lavoro sono stati sintetizzati sei precursori eterobifunzionali classificabili come acriloilpiperazine diversamente sostituite che, una volta poste in ambiente acquoso debolmente basico, sono in grado di autopolimerizzare via reazione di poliaddizione di tipo Michael. I monomeri sono stati sintetizzati tramite una reazione di Michael tra la piperazina o suoi derivati e la BAC o la BISPIP. La monoaddizione è stata controllata cineticamente abbassando la temperatura della reazione a 0 °C. Le tracce di bis-addotto sono state eliminate tramite cromatografia ionica in gradiente di acidità. I prodotti così ottenuti sono stati utilizzati per ottenere polimeri con diverso grado di complessità strutturale. Sono stati ottenuti polimeri lineari semitelechelici e con peso molecolare controllato tramite la semplice autopolimerizzazione dei precursori eterobifunzionali in presenza di acriloilmorfolina, polimeri a stella tramite l'aggiunta di tracce di ciclame utilizzato come core tetrafunzionale, ibridi proteina-polimero tramite la reazione di autopolimerizzazione dei precursori in presenza di BSA e polimeri anfifilici con testa idrofobica facendo polimerizzare alcuni precursori in presenza di tiocolisterolo (TC) utilizzato come terminatore di catena. In questo caso, la reazione di Michael tra il tiolo del TC e i terminali di catena hanno dato luogo alla formazione di polimeri semitelechelici terminati con una ammina e una unità di colesterolo. E' stato dimostrato che questo polimero è in grado di autoassemblare in supramolecole ordinate simili a micelle di surfattanti. Nell'insieme è stato sviluppato un metodo sintetico di poliammidoammine con peso molecolare e architettura modulabili, che potrà essere ampiamente sfruttato per la sintesi di nanostrutture utilizzabili in nanomedicina.

In un altro lavoro (**lavoro N°6 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche**) è stato sintetizzato un omopolimero chirale a struttura poliammidoamminica, tramite la reazione di poliaddizione dell'L-arginina con N,N'-metilenebiscrilammide in ambiente acquoso e senza catalizzatori (L-ARGO), e un copolimero a

blocchi ottenuto via chain-extension di oligomeri di L-ARGO con piperazina. Questi polimeri peptidomimetici con struttura poliargininica sono stati progettati come agenti interpenetranti potenzialmente capaci di direzionare nanostrutture all'interno delle cellule, così permettendo il rilascio intracitosolico di sostanze bioattive. Gli oligomeri di L-ARGO sono stati ottenuti sbilanciando il rapporto di composizione a favore delle funzioni di tipo acriliche del 30% in modo da formare catene polimeriche telecheliche acrilolate e con peso molecolare controllato. Gli studi di dicroismo circolare hanno dimostrato che la reazione di Michael procede con ritenzione di configurazione, dando origine a polimeri chirali. Gli studi di degradazione eseguiti tramite incubazione in PBS a pH 7.4 e a 37°C e analisi SEC hanno permesso di valutare la degradabilità di questi copolimeri, suggerendo un tempo di degradazione superiore a 14 giorni. Le curve di speciazione dei copolimeri, ottenute tramite titolazione acido-base e analisi di De Levie, indicano inoltre che è possibile stabilire a priori le proprietà acido-base di questi polimeri tramite la scelta di opportuni amminoacidi con profilo di ionizzazione noto. Infatti, i polimeri posseggono pKa simili ai monomeri di partenza non mostrando effetti polielettrolitici significativi. Gli studi di citocompatibilità eseguiti con saggio di vitalità MTS hanno confermato un'ottima citocompatibilità di entrambi i copolimeri. Nel **lavoro N°26 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche**, utilizzando l'arginina e l'N,N'-metilenebiscrilammide, sono stati sintetizzati omopolimeri e copolimeri chirali, con peso molecolare controllato e con configurazione nota. In particolare, sono stati sintetizzati omopolimeri e copolimeri ARGO con configurazione L, D e i corrispettivi racemi. L'obiettivo è stato quello di dimostrare che è possibile ottenere polimeri peptidomimetici, con proprietà interpenetranti e con struttura tridimensionale chirale ed altamente organizzata, utilizzabili in nanomedicina per la veicolazione di sostanze bioattive a livello intracellulare. Gli studi di dicroismo cellulare hanno dimostrato che, a differenza dei racemi, i polimeri chirali danno luogo alla formazione di strutture gerarchicamente organizzate e, similmente ai peptidi virali, in grado di cambiare la configurazione con meccanismi pH-sensibili. Questi dati sono stati confermati tramite studi computazionali, dove si è dimostrato che si possono generare conformeri contenenti domini altamente organizzati. Questo studio ha anche dimostrato che esiste una diretta correlazione tra le pKa dei monomeri utilizzati e il pH di transizione dei conformeri organizzati; suggerendo che è possibile progettare a priori polimeri in grado di cambiare la loro struttura ad intervalli di pH desiderati, in modo da produrre specifici effetti biologici (lisi endosomi, up-take, etc.) a livello cellulare.

Nel **lavoro N°15 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** è stato studiato il meccanismo di ring opening della polisuccinimmide (PSI) in eterofase, utilizzando amminoacidi e peptidi naturali. La PSI è stata fatta reagire con glicina e arginina, come modello di amminoacidi basico e neutro, in ambiente acquoso e senza aggiunta di catalizzatori. E' stato ampiamente dimostrato che la reazione è controllabile cineticamente tramite la variazione del pH del mezzo acquoso. Infatti, il grado di derivatizzazione in amminoacidi, che porta alla formazione di pendenti argilil-aspatamidici o glicilaspatamidici, aumenta significativamente con l'aumentare del pH della reazione, fino a procedere in egual misura una volta superato il valore di pKa dell'amminoacido impiegato. Nello stesso lavoro, per la prima volta, è stata eseguita una reazione di ring opening della PSI con peptidi preformati (trileucina) utilizzando lo stesso protocollo adottato per gli

amminoacidi. Gli studi di dicroismo circolare hanno dimostrato che la reazione procede con ritenzione di configurazione e che, come previsto, i poliammino acidi ottenuti con l'L-arginina e la trileucina sono in grado di autoassemblarsi in modo gerarchico come si osserva per le proteine naturali con domini poliarginilati. Anche gli studi AFM hanno evidenziato la formazione di aggregati ordinati per i derivati dell'arginina e la trileucina. Gli studi di citocompatibilità in acuto e in cronico suggeriscono che questi poliammino acidi sono biocompatibili anche a concentrazioni alte e per tempi di esposizione sufficientemente lunghi. Questo studio ha aperto nuove prospettive sintetiche utili per il design di carrier macromolecolari altamente biocompatibili, librerie di farmaci peptidomimetici e nuovi biomateriali con proprietà biologiche e chimico-fisiche modulabili.

Polimeri per il disinquinamento delle acque da inquinanti metallici

Per quanto riguarda la produzione di resine biodegradabili per il sequestro di inquinanti metallici da acque industriali, sono stati sintetizzati polimeri reticolati a base di poliammidoammine (PAAs) contenenti nell'unità ripetitiva chelanti classici (EDTA) o amminoacidi naturali quali la L-lisina (**lavoro N°3 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche**). Nel primo caso, il polimero è stato ottenuto tramite poliaddizione di EDTA con metilenebisacrilammide (MBA) sbilanciando la stechiometria della reazione a favore delle funzioni acrilammidiche. In questo modo sono stati ottenuti degli oligomeri telechelici terminati con unità acrilammidiche in grado di reagire ulteriormente. Gli oligomeri così ottenuti sono stati reticolati per via radicalica utilizzando una coppia redox come iniziatore. Il polimero a base di lisina (LYMA) è stato ottenuto tramite poliaddizione della L-lisina con MBA, utilizzando la lisina come monomero trifunzionale. Gli idrogeli ottenuti, dopo purificazione, sono stati utilizzati per eseguire le prove di complessazione di diversi metalli pesanti, tra cui Cu^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} , Pb^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} . Sia l'analisi macroscopica al microscopio che le cinetiche di assorbimento eseguite potenziometricamente hanno evidenziato che, mentre la resina a base di EDTA è in grado di complessare tutti i metalli saggiati, la LYMA è selettiva per il Cu^{+2} con un debole assorbimento di ioni Ni^{+2} . La resina LYMA è in grado di assorbire ioni rameici anche in presenza di altri spiazzanti metallici. In entrambi i casi l'assorbimento è reversibile, dimostrando che le resine possono essere rigenerate dopo l'utilizzo. Con questo lavoro si è dimostrato che è possibile ottenere resine efficienti a base di polimeri biocompatibili, economici e biodegradabili.

Gene delivery systems

Per quanto riguarda la produzione di sistemi polimerici per il rilascio di materiale genetico sono stati sintetizzati materiali polimerici sia di origine sintetica, come le poliammidoammine (PAAs), che prodotti di semisintesi derivanti dall'inulina (INU).

In particolare, nello studio riportato nel **lavoro N°4 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** sono state sintetizzate PAAs con differenti proprietà acido-base in modo tale da conferire una carica netta opposta a pH fisiologico, tale da terminare l'autoassemblaggio in nanoparticelle per semplice interazione Coulombiana. Le PAAs sono state ottenute mediante poliaddizione di tipo Michael tra l'acido 2,2'-bis(acrilammido) acetico (BAC) acid o 1,4-bis(acriloil)piperazina (BISPIP) e tre ammine (primarie o bis-secondarie) con profilo di ionizzazione sensibilmente diverso. Ogni polimero è stato marcato con 4-Ammino-TEMPO per permettere

misure di risonanza paramagnetica elettronica dell'elettrone spaiato sul nitrossido. Sono state ottenute una serie di nanoparticelle multistrato utilizzando una combinazione progressiva di PAAs con carica netta opposta e inserendo in ogni singolo strato un polimero marcato con TEMPO. Le misure EPR hanno permesso di ricavare la mobilità del polimero in ogni singolo strato, dimostrando la formazione di sistemi nanoparticellari gerarchizzati e stabili, con buone possibilità di veicolare macromolecole cariche (DNA, siRNA e proteine) in uno o più strati desiderati. Il test di compatibilità cellulare ha dimostrato che tutte le nanoparticelle studiate non causano significative variazioni nella vitalità cellulare e che quindi queste possono essere verosimilmente impiegate per la somministrazione intravenosa di materiale genetico e proteine di varia natura.

In un altro studio (**lavoro N°13 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche**) l'inulina è stata derivatizzata con etilendiammina tramite legame carbammico e il policoniugato così ottenuto è stato utilizzato per rivestire nanoparticelle di ossido di ferro superparamagnetiche (SPIONs) sulle quali è stato fatto adsorbire siRNA. I magnetoplessi così ottenuti sono stati caratterizzati da un punto di vista chimico e chimico-fisico tramite SEM, EDAX, FT-IR e NMR, nonché da un punto di vista biologico tramite test di vitalità e silenziamento genico. I risultati in vitro hanno dimostrato un ottimo potenziale come agenti di rilascio intracellulare di siRNA, sia in cellule tumorali che sane.

Nel **lavoro N°23 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** sono state preparate nanoparticelle lipidiche cationiche, proposte come sistemi per la veicolazione di materiale genetico a livello cellulare ed è stato studiato l'effetto di surfattanti cationici strutturalmente diversi sulla stabilità chimico-fisica e sulla capacità complessante materiale genetico. L'aggiunta di surfattanti cationici è indispensabile per conferire alle nanoparticelle lipidiche un potenziale- ζ positivo e per permettere la complessazione di un plasmide, a sua volta carico negativamente. Tuttavia, questi surfattanti possono variare in maniera significativa la stabilità delle nanoparticelle, rendendole più o meno appealing per applicazioni in terapia genica. In questo lavoro sono stati studiati tre diversi surfattanti cationici, il bromuro di cetil-trimetilammonio, il bromuro di cetil-trimetilammonio, e il cloruro di cetil-piridinio, in combinazione con Brij 76, utilizzato come modello di surfattante non ionico. Questi sono stati dispersi in precircol ATO 5 per formare nanoparticelle solide mediante omogeneizzazione ad alta pressione, in presenza di un plasmide modello (pEGFP). Gli studi di analisi termica differenziale hanno mostrato che i surfattanti si disperdono completamente nella matrice lipidica, conferendo quindi una buona dispersione della carica positiva in tutta la superficie della nanosfera, e che i surfattanti a doppia catena si intercalano più saldamente nei domini lipidici. Questo giustifica l'elevato potere complessante nei confronti di plasmidi, verificato tramite studi elettroforetici. Le nanoparticelle sono state studiate in termini di citocompatibilità ed emocompatibilità, risultando compatibili nonostante il loro carattere cationico. Questo studio suggerisce che la scelta del tensioattivo è fondamentale per ottenere nanoparticelle lipidiche efficienti come sistemi di rilascio in terapia genica.

Nel **lavoro N°31 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** è stato sintetizzato un coniugato tra l'ossido di grafene ridotto (RGO) e un anticorpo monoclonale (Y) in grado di riconoscere le cellule tumorali mediante una reazione di coupling amidico, utilizzando EDC ed NHS come agenti attivanti. L'addotto è stato

stabilizzato in ambiente acquoso tramite l'ausilio del PVP, utilizzato come colloide liofilo protettore. L'aggiunta del PVP limita la formazione di aggregati in ambiente acquoso. L'addotto si è rivelato altamente specifico per le cellule tumorali ed in grado di incorporare siRNA, grazie alla superficie planare e aromatica dell'RGO. In questo lavoro abbiamo utilizzato un siRNA capace di interferire con la duplicazione cellulare ed in grado di indurre apoptosi bcl-2 mediata. Il sistema è stato caratterizzato mediante DLS, DSC, TEM e spettroscopia Raman, dimostrando la formazione del complesso. La stessa è stata dimostrata anche tramite elettroforesi dei complessi siRNA/RGOY. La citocompatibilità del coniugato è stata dimostrata su colture cellulari di ECV 304. Anche lo studio di up-take è stato eseguito su linee cellulari ECV 304, mediante microscopia confocale e utilizzando una variante del coniugato resa fluorescente tramite un'ulteriore coniugazione con una sonda fluorescente nel rosso, dimostrando che il coniugato è capace di interagire con le membrane cellulari e quindi di essere internalizzato. È stato dimostrato che l'aggiunta di PVP al coniugato determina un maggiore uptake del coniugato ed in minor tempo, probabilmente dovuto alla mancata sedimentazione degli aggregati di RGO che tendono a formarsi per interazione di stacking π - π . Questo studio dimostra che l'addotto RGO-Y è un ottimo candidato per la veicolazione di siRNA farmacologicamente attivi all'interno di cellule tumorali.

Drug delivery systems

Utilizzando le poliammidoammine, nel **lavoro N°7 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** sono state sintetizzate tre PAAs precedentemente descritte (ISA23, ISA1 e AGMA1), mediante poliaddizione di ammine bis-secondarie o primarie con BAC o BISPIP, e caricate di farmaci antimalarici, tra cui la primachina e la cloroquina, tramite la formazione di coppie ioniche. In breve, i polimeri sono stati titolati utilizzando i due farmaci nella forma di base libera fino al raggiungimento del punto isoelettrico di ogni singolo polimero. Gli studi di rilascio dei due farmaci hanno mostrato che entrambi vengono rilasciati con un profilo più lento e sostenuto rispetto al farmaco libero. Gli studi dell'attività antimalarica dei polimeri indicano che ISA23 e AGMA1 sono in grado di ridurre sensibilmente l'infezione del parassita sia in vitro che in vivo, con un netto miglioramento quando caricati di farmaco. Gli studi di trafficking intracellulare hanno permesso di indentificare il meccanismo d'azione di questi polimeri, che sembrerebbe legato ad un'elevata affinità di ISA23 e AGMA1 per diverse specie di plasmodio e un uptake selettivo di questi polimeri nei globuli rossi infettati. Vista l'elevata efficacia di questi polimeri contro le infezioni da plasmodio e le potenzialità cliniche connesse, questo lavoro è stato brevettato con numero PCT/EP2013/073762.

Utilizzando inulina come polimero di partenza è stato ottenuto il derivato inulina-EDA, il quale è stato utilizzato per ottenere una macromolecola anfifilica in grado di interagire con SPIONs cariche di doxorubicina base libera (**lavoro N°10 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche**). Il polimero anfifilico è stato ottenuto mediante reazione di coupling tra un derivato carbossilato dello squalene e i gruppi amminici primari del backbone polimerico utilizzando EDC ed NHS come attivatori. Inoltre, il polimero è stato PEGilato reversibilmente utilizzando PEG-aldeide in modo da formare un legame imidico idrolizzabile in ambiente acido e rendere il polimero biodegradabile e bioeliminabile. Le nanoparticelle superparamagnetiche rivestite di copolimero e cariche di farmaco sono state quindi caratterizzate tramite IR, SEM, titolazione del

ferro e rilascio del farmaco, dimostrando l'avvenuto assemblaggio del sistema di dimensioni nanometriche e un profilo di rilascio del farmaco lento e prolungato. I saggi di citotossicità del sistema in vitro e in vivo, in presenza o non di un campo magnetico esterno, hanno confermato che è possibile aumentare l'efficacia terapeutica del nanosistema sotto l'effetto di un campo magnetico esterno, suggerendo ottime potenzialità come agente antitumorale selettivo.

Sempre utilizzando inulina sono stati ottenuti materiali interessanti, con caratteristiche peculiari ottimali per il rilascio controllato e stimolo-sensibile di farmaci antitumorali nel sito tumorale. Ad esempio, nello studio **N°11 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** l'inulina è stata funzionalizzata con etilendiammina tramite legame carbammico e poi con acido pentinoico e acido citraconico tramite legame ammidico. Quest'ultimo è stato utilizzato con spaziatore idrolizzabile a pH5.5 (pH cellule tumorali), per legare covalentemente la doxorubicina. Il profarmaco è stato sfruttato per formare spontaneamente micelle di dimensioni nanometriche che, una volta entrate nelle cellule tumorali, sono in grado di esercitare la loro potenziale azione citotossica tramite il rilascio della doxorubicina. E' stato dimostrato tramite studi di reologia e di microscopia SEM che il profarmaco è capace di autoassemblarsi in micelle di dimensioni di circa 20 nm che sono in grado di rilasciare il farmaco con un meccanismo sensibile agli stimoli provenienti dall'ambiente tumorale (acidità locale e contrazione di volume durante in trafficking intracellulare). Gli studi di citofluorimetria e microscopia confocale hanno dimostrato che le micelle entrano nelle cellule tumorali con un meccanismo e una velocità differente se paragonate a quelle normali, supportando la maggiore tossicità osservata per le cellule tumorali ovvero l'alta selettività d'azione.

Sempre utilizzando lo stesso profarmaco macromolecolare è stato dimostrato che è possibile ottenere nanosistemi più selettivi per le cellule tumorali, tramite l'introduzione di biotina come agente di targeting attivo (lavoro **N°14 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche**). In questo lavoro i residui alchilici sono stati sfruttati per una cicloadizione 1,3-dipolare con Biotina-PEG-azide (agente direzionante), mentre contestualmente l'acido citraconico, utilizzato con spaziatore idrolizzabile a pH acidulo, è stato impiegato per legare covalentemente la doxorubicina. Il profarmaco macromolecolare così ottenuto, progettato per rilasciare il farmaco in ambiente tumorale, è stato fatto adsorbire su fogli di grafene ossido ridotto (RGO) per conferire proprietà fototermiche laser-indotte. L'adsorbimento è stato studiato tramite DSC e reologia, dimostrando un'ottima capacità del RGO di interagire con il copolimero tramite interazioni di tipo π - π stacking. Gli studi di ipertermia hanno dimostrato che il nanosistema costituito dal profarmaco e RGO, una volta eccitato da una sorgente laser NIR, è in grado di rilasciare massivamente la doxorubicina e, contemporaneamente, di provocare ablazione dei tessuti tumorali lambiti dal laser. Di fatti, il sistema così ottenuto si è dimostrato molto promettente come agente antitumorale altamente selettivo per il trattamento chemioterapeutico e chirurgico di tumori solidi invasivi.

Nell'ambito dei sistemi per imaging molecolare, nel **lavoro N°12 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** è stato sintetizzato un copolimero anfifilico a pettine a struttura prevalentemente poliamminoacidica per ottenere nanoparticelle fluorescenti autotraccianti. Questo copolimero è stato ottenuto tramite la coniugazione chimica della rodamina, dell'acido polilattico (PLA) e del O-(2-amminoetil)-O-

metil-poly(glicole polietilenico) al copolimero α,β -poli(N-2-idrossietil)D,L-aspartammide (PHEA) precedentemente ottenuto tramite policondensazione dell'acido aspartico e ring opening con etanolammina. Sono stati ottenuti tre derivati con bassa polidispersità (< 1.5), con diverso peso molecolare (da 100 a 245 kDa) e bilancio idrofilico/lipofilo. Le nanoparticelle fluorescenti sono state preparate tramite il metodo dell'emulsione con evaporazione del solvente ed omogeneizzazione ad alta pressione, ottenendo sistemi di circa 150 nm di diametro con fluorescenza sufficiente per la rivelazione con un microscopio fluorescente. Tali nanoparticelle sono dei candidati per ulteriori studi di imaging in vivo atti a supportare l'ipotesi di una loro applicazione in diagnostica.

Nel **lavoro N°16 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** sono stati sintetizzati due copolimeri della poli(aspartil idrazide), nominati α,β -Poliaspartil[(idrazide)-co-(butyrididrazide)] (PAHy-C4) and α,β -polyaspartyl[(hydrazide)-co-(butyrylhydrazide)-co-(4-trimethylamonium chloridebutyrylhydrazide)] copolymer (PAHy-C-CPTA), come agenti stabilizzanti di liposomi PEGilati già noti in letteratura. I copolimeri sono stati ottenuti tramite policondensazione termica dell'acido D,L-aspartico a 180°C e la successiva reazione di apertura di anello con idrazina. I residui idrazinici sono stati utilizzati per funzionalizzare il polimero con residui C4 e CPTA tramite una semplice reazione di amidazione utilizzando EDC ed NHS come attivanti. E' stato dimostrato tramite misure di diametro idrodinamico e di potenziale-Z che i copolimeri sono in grado di intercalarsi nel bilayer lipidico generando liposomi cationici o neutri. I liposomi sono stati caricati di gemcitabina con una efficienza di loading del 90%. Gli studi di citotossicità in vitro hanno dimostrato che i copolimeri hanno incrementato l'efficacia terapeutica del farmaco di circa il 50%, mentre gli studi di biodistribuzione suggeriscono una biodisponibilità notevolmente migliorata specie per i liposomi stabilizzati con il copolimero cationico PAHy-C-CPTA.

Nel **lavoro N°18 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** è stato sintetizzato un derivato dell'inulina contenente acido folico come agente direzionante per il tumore al seno che è stato sfruttato per rivestire oro colloidale adsorbito in fogli di ossido di grafene. Il nanocomposito è stato ottenuto per semplice self-assembly ed è stato progettato per adsorbire paclitaxel e per rilasciarlo selettivamente all'interno delle cellule tumorali sfruttando le proprietà fototermiche dell'ossido di grafene. Mentre l'oro è stato sfruttato come mezzo di contrasto in teranostica. Il nanocomposito è stato caratterizzato tramite studi UV, DSC, SEM ed EDAX, per determinarne dimensioni, stabilità e le caratteristiche fisico-chimiche principali. Inoltre, è stata valutata l'effetto ipertermico seguendo la cinetica di riscaldamento di una dispersione di nanocomposito in acqua sotto l'influsso di una sorgente NIR a 810 nm. Mentre lo studio di rilascio del paclitaxel è stato effettuato in fluidi fisiologici simulanti il plasma e i lisosomi, con e senza stimoli fototermici NIR-indotti. È stato dimostrato che il nanocomposito può rilasciare il farmaco in maniera pH-sensibile, rilasciando un maggiore contenuto a pH 5.5 (lisosomi) nonché che lo stesso può rilasciare quantità di paclitaxel massicce se sottoposto a sollecitazioni luminose NIR tramite un laser a diodi con lunghezza d'onda di 810 nm. L'effetto citotossico è stato studiato su cellule di carcinoma mammario (MCF7) e cellule sane (16HBE), dimostrando un maggiore uptake e un maggiore effetto tossico sulla linea cellulare MCF7. Inoltre, è stato dimostrato che è possibile eradicare tutte le cellule in coltura se al trattamento chemioterapico si associa quello fototermico

NIR-indotto, il quale provoca il rilascio rapido del farmaco e l'ablazione termica a causa di un sostanziale aumento di temperatura localmente.

Sempre lo stesso derivato dell'inulina contenente acido folico è stato utilizzato nel **lavoro N°19 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** per stabilizzare nanosfere di oro colloidale e renderle capaci di riconoscere cellule cancerose che sovraesprimono recettori di membrana per l'acido folico (FR), in modo da direzionare nel tumore farmaci antitumorali che altrimenti presenterebbero effetti collaterali severi a causa di un accumulo non specifico in organi sani. Mediante adsorbimento controllato sono state ottenute nanosfere di oro stabili di dimensioni di circa 40 nm e capaci di incorporare ingenti quantità di doxorubicina (> 18%). Queste sono state caratterizzate tramite TEM, SEM, EDAX, DLS e misure di potenziale-Z. È stata anche valutata la capacità delle nanosfere di rilasciare la doxorubicina in diversi fluidi simulati, dimostrando che in effetti sono in grado di rilasciare il contenuto di farmaco nel tempo, con una cinetica più spiccata in ambiente acido mimante il microambiente tumorale. Sono stati effettuati studi di citotossicità in cellule normali (16HBE) e cellule di carcinoma mammario che sovraesprimono livelli elevati di FR (MCF7), dimostrando che l'acido folico determina una maggiore citotossicità sulle cellule tumorali. Inoltre, gli studi di uptake eseguiti tramite microscopia a fluorescenza hanno sottolineato il ruolo dell'acido folico nel determinare una diversa risposta nei due citotipi, visto che è stato evidenziato un maggiore uptake nel caso delle cellule tumorali incubate con equivalenti quantità di nanosfere opportunamente funzionalizzate; evento contrastato dalla preincubazione delle cellule con notevoli quantità di acido folico libero, utilizzato per bloccare l'uptake FR-mediato. Nell'insieme, in questo lavoro è stato studiato l'effetto della funzionalizzazione superficiale di nanosfere colloidali di oro con acido folico sulla stabilità, drug loading, cinetica di rilascio, uptake mirato ed effetto citotossico complessivo, confermando che la strategia di rivestimento non-covalente può essere utilizzata per migliorare l'efficacia terapeutica, la selettività e la stabilità di tali nanosistemi.

Nel **lavoro N°20 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** la α,β -poli(N-2-idrossietil)-D,L-aspartammide (PHEA) è stata funzionalizzata con etilendiammina tramite legame carbammico e poi con acido pentanoico e acido citraconico tramite legame ammidico. Quest'ultimo è stato utilizzato con spaziatore idrolizzabile a pH 5.5 (pH cellule tumorali), per legare covalentemente la doxorubicina e formare un copolimero anfifilico che si autoassembla spontaneamente in mezzi acquosi. Il profarmaco è caratterizzato da un'ampia drug loading (>21%) ed è stato sfruttato per formare spontaneamente micelle di dimensioni nanometriche che, una volta entrate nelle cellule tumorali, sono in grado di esercitare la loro potenziale azione citotossica tramite il rilascio pH-sensibile della doxorubicina. È stato dimostrato tramite studi di reologia e di microscopia SEM che il profarmaco è capace di autoassemblarsi in micelle di dimensioni di circa 20 nm che sono in grado di rilasciare il farmaco con un meccanismo sensibile agli stimoli provenienti dall'ambiente tumorale (acidità locale e contrazione di volume durante il trafficking intracellulare). Gli studi di rilascio eseguiti in fluidi lisosomiali simulati hanno evidenziato che le micelle possono rilasciare rapidamente circa il 40% del loro contenuto di farmaco in 12 h, minimizzando potenziali fenomeni di resistenza al farmaco. Gli studi di citofluorimetria e microscopia confocale, effettuati su colture di cellule di carcinoma mammario (MDA-MB-231) e cellule mammarie sane (HB-2), hanno dimostrato che le micelle entrano nelle cellule tumorali con un

meccanismo e una velocità differente se paragonate a quelle normali, supportando la maggiore tossicità osservata per le cellule tumorali ovvero l'alta selettività d'azione. Inoltre, gli studi di endocitosi hanno dimostrato che le micelle entrano nelle cellule tumorali seguendo la via dell'endocitosi caveole-mediata, motivando il maggiore rilascio di farmaco osservato in cellule tumorali tramite gli studi citofluorimetrici. Gli studi di trafficking intracellulare eseguiti tramite microscopia confocale, marcando i lisosomi, hanno mostrato infatti che il rilascio della doxorubicina a livello cellulare avviene a seguito della fusione dei caveosomi coi lisosomi, comportando l'acidificazione del compartimento cellulare e l'idrolisi dell'ammide citraconica nelle micelle. Questo studio ha mostrato che la sintesi razionale di profarmaci macromolecolari anfifilici capaci di autoassemblarsi in micelle nanometriche può produrre un effetto citotossico dose-dipendente e selettivo per le cellule tumorali (IC_{50} 13 μ M, E_{max} = 77% per le cellule tumorali e IC_{50} > 25 μ M, E_{max} = 21% per quelle sane), molto promettente in applicazioni cliniche nell'ambito dell'oncologia di precisione per il trattamento del tumore al seno.

Nel **lavoro N°24 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** è stato sviluppato un metodo per ottenere nanogeli nanocompositi con doppio network utilizzando acido ialuronico e PHEA come precursori macromolecolari. L'acido ialuronico è stato utilizzato come agente di targeting selettivo per i recettori CD44 normalmente sovraespressi in molti tumori solidi, tra cui il carcinoma al colon. Invece, il PHEA è stato usato per la sua capacità di dar luogo a nanogeli rigidi e ben strutturati e per la sua alta biocompatibilità. I due copolimeri sono stati funzionalizzati in modo da autoreticolare in ambiente basico ed in presenza di ossido di grafene, utilizzato come agente ipertermico e per permettere l'incorporazione ed il rilascio controllato di farmaci idrofobici difficilmente veicolabili tramite un idrogel. I nanogeli sono stati omogenizzati ad alta pressione per ottenere una dispersione stabile e di dimensioni colloidali (circa 250 nm) che è stata caratterizzata tramite DLS, SEM, EDAX e AFM. La presenza dell'ossido di grafene ha permesso di ottenere una loading di irinotecano del 33% w/w, che è possibile rilasciare istantaneamente a seguito di esposizione ad una sorgente laser NIR. Inoltre, è stato dimostrato che il rilascio dal nanogelo è pH-sensibile e protratto nel tempo, vantaggio di un rilascio selettivo nel sito tumorale. Lo strato esterno di natura idrofilica ha permesso di ottenere nanogeli in grado di rigonfiarsi in mezzi acquosi, rendendo il nanosistema citocompatibile ed emocompatibile, come mostrato dagli esperimenti di swelling unitamente agli studi di eritrolisi. L'effetto anticancro è stato valutato in vitro, su modelli cellulari di HCT 116 2-D e su organoidi 3-D in Matrigel® tramite misure di vitalità cellulare, microscopia a fluorescenza e citofluorimetria. Questi studi hanno rivelato che i nanogeli compositi possono penetrare le cellule tumorali anche in un contesto molto complesso come quello degli organoidi e, in presenza di sorgenti NIR di per se biocompatibili, possono determinare la completa morte delle cellule tumorali tramite l'effetto sinergico della fototerapia e della chemioterapia. Infatti la potenza farmacologica manifestata dai nanogeli è risultata circa 200 volte superiore a quella osservata per l'irinotecano libero (IC_{50} dopo irraggiamento NIR = 12.5 μ g ml^{-1} contro 250 μ g ml^{-1}), suggerendo un effetto sinergico potente tra l'azione dell'irinotecano e l'effetto fototermico dell'ossido di grafene incorporato nei nanogeli.

Nel **lavoro N°28 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** sono state preparate nanoparticelle per il rilascio protratto di ivacaftor a livello polmonare in pazienti affetti da fibrosi cistica (FC). Lo scopo è stato duplice, comprendendo: l'ottenimento di un profilo di rilascio protratto nel tempo e la produzione di nanoparticelle mucopenetranti per permettere un aumento di diffusione del farmaco attraverso il muco denso e viscoso di pazienti affetti da FC e la sua penetrazione a livello dell'epitelio bronchiale. È stato ottenuto un copolimero fluorescente a base di poliestere e contenente catene di PEG2000 e peptide TAT, utilizzati rispettivamente come mucopenetrante e promotore dell'uptake cellulare. Sono state quindi ottenute nanoparticelle vuote e cariche di ivacaftor tramite nanoprecipitazione, ottenendo nanosistemi di circa 70 nm con un potenziale-Z negativo. Queste sono risultate altamente citocompatibili su cellule 16HBE. Gli studi di rilascio, uptake e diffusione sono stati effettuati su muco artificiale simulante il muco di pazienti affetti da FC, dimostrando che queste sono capaci di diffondersi rapidamente e di raggiungere e penetrare cellule di epitelio bronchiale umano. Le nanoparticelle sono state successivamente formulate con lo scopo di renderle somministrabili per via polmonare e per essere rilasciate solo nel sito d'azione (muco bronchiale). A tale fine, sono state intrappolate in microparticelle di mannitolo tramite spray-drying, ottenendo microparticelle somministrabili, stabili e capaci di rilasciare in maniera rapida il nanosistema una volta raggiunto il muco a livello bronchiale, così permettendo l'azione delle nanoparticelle e dell'ivacaftor da esse rilasciato. In questo lavoro si è dimostrato che è possibile ottenere sistemi nano-into-micro, somministrabili per via topica, potenzialmente capaci di modificare reologicamente il muco bronchiale e di promuovere la diffusione e l'uptake dell'ivacaftor a livello epiteliale.

Nell'ambito di un progetto di ricerca multidisciplinare supportato dalla Fondazione Umberto Veronesi, il candidato si è occupato dello sviluppo di carbon nanodots fluorescenti e altamente omogenei, con lo scopo di poterli utilizzare in ambito biomedico come agenti teranostici.

Nel **lavoro N°29 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** è stato messo a punto un metodo di degradazione idrotermale per la preparazione di carbon dots con distribuzione dimensionale, fluorescenza e struttura altamente omogenee. Per la prima volta sono stati ottenuti mediante cromatografia ad esclusione sterica carbon nanodots fluorescenti altamente purificati, monodispersi, altamente cristallini e con resa quantica in fluorescenza sopra il 70%, rendendoli utilizzabili in nanomedicina e altre applicazioni optoelettroniche. È stato dimostrato che una soluzione acquosa di questi nanosistemi è sfruttabile come risonatore ottico, potenzialmente molto interessante per la generazione in situ di nanolaser per applicazioni in nanomedicina di precisione nel trattamento di tumori solidi.

Sempre utilizzando il metodo idrotermale accoppiato alla purificazione con SEC, nel **lavoro N°30 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** è stato preparato un campione di carbon nanodots ultrapuro per studiarne le proprietà ottiche, in vista di applicazioni in optical imaging. Questo lavoro è stato sviluppato per chiarire le caratteristiche ottiche fondamentali di questo materiale e per definire i meccanismi alla base della modulabilità della loro fluorescenza, tutte informazioni utili per comprenderne le potenzialità in teranostica ed altre applicazioni. È stato usato un laser al femtosecondo per studiare le transizioni fondamentali che avvengono in questo materiale durante il fenomeno della fluorescenza e per metterli in relazione alla

struttura eterogenea degli spettri ottici. È stato dimostrato che questi materiali si comportano in maniera differente rispetto ai quantum dots semiconduttori e che la fluorescenza è fortemente influenzata sia dalla dimensione che dai difetti strutturali, senza un evidente effetto di confinamento quantico.

Nell'ambito di un progetto di ricerca supportato dalla Fondazione Umberto Veronesi, il candidato si è occupato della sintesi di nanoparticelle di ossido di ferro superparamagnetiche (SPIONs) capaci di fungere da agenti di contrasto in risonanza magnetica nucleare e di incorporare farmaci antitumorali e regolatori del microambiente tumorale da rilasciare nel sito d'azione. Lo scopo è stato quello di ottenere nanotecnologie con azione teranostica per il trattamento e la diagnosi del tumore al seno (**lavoro N°32 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche**). In questo lavoro è stato coniato un nuovo concetto di trattamento del tumore al seno, denominato "teranomica", che prevede il trattamento del tumore nel complesso: considerando gli aspetti legati al microambiente tumorale e alla dinamica cellulare del parenchima tumorale. È stata progettata una nanotecnologia capace di veicolare contemporaneamente farmaci antiblastici di natura idrofobica e proteine con azione modulatoria del microambiente tumorale. In particolare, è stato ottenuto un polimero poliamminoacidico contenente pendenti alchilici e azidici in catena laterale che, in presenza di SPIONs e ioni rameosi, si autoassembla covalentemente formando un network tridimensionale costituito da SPIONs ricoperte da uno strato di idrogel di circa 40 nm. Si ottengono quindi nanostrutture di circa 90 nm, come indicato dagli studi di microscopia SEM e AFM, che possono incorporare farmaci nei domini idrofobici presenti nei punti di reticolazione del polimero e sulle SPIONs e farmaci proteici nello strato di idrogel densamente reticolato. Sono stati incorporati irinotecano, scelto come inibitore della topoisomerasi II, e collagenasi-2 (SPIONs/Doxo@Col), usata come proteina pro-apoptotica e con azione collagenasica utile per degradare il collagene presente nello stroma tumorale, permettendo una maggiore diffusione del nanosistema nel parenchima tumorale. Questo rimodellamento è stato studiato reologicamente e mediante studi di diffusione del nanosistema carico di farmaci attraverso uno strato di fibroblasti a confluenza, dove è stato dimostrato che la collagenasi-2 ha un'azione permissiva sulla diffusione del nanosistema tramite le cellule che normalmente costituiscono lo stroma tumorale. Gli studi di rilascio hanno permesso di verificare che il nanosistema è capace di rilasciare i due principi attivi in maniera controllata e senza "burst effect". Allo stesso modo è stato anche dimostrato in vitro, utilizzando modelli multicellulare 3-D (organoidi), che il nanosistema ha un'azione antitumorale più spiccata quando co-veicola i due principi attivi, implicando un'azione antitumorale sinergica e multifattoriale. È stato studiato anche l'uptake del nanosistema, sia in colture 2-D che su organoidi, dimostrando che la maggiore efficacia del nanosistema è correlata con un maggiore uptake determinato dal preventivo rilascio della collagenasi-2. Infine, è stato dimostrato tramite il test "wound healing" che il co-rilascio di irinotecano e di collagenasi-2 inibisce in maniera sensibile la propensione delle cellule tumorali di carcinoma mammario di invadere tessuti sani, suggerendo una certa potenzialità del nanosistema di ridurre il potenziale metastatico di queste cellule in vivo.

Nell'ambito del progetto "REACT" della SIFI Spa, il candidato si è occupato dello sviluppo di microparticelle a base di chitosano modificato per il rilascio protratto di farmaci nel segmento posteriore dell'occhio (**lavoro N°33 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche**). In questo lavoro è stato sintetizzato

un derivato del chitosano contenente catene alchiliche idrofobizzanti e arginina, utilizzate rispettivamente per migliorare l'incorporazione ed il profilo di rilascio di farmaci idrofobici e per modificare favorevolmente le proprietà mucoadesive e penetranti del chitosano oligomero. In questo modo è stato ottenuto un copolimero capace di organizzarsi in microparticelle contenenti domini idrofobici interni e arginina nello shell di solvatazione esterno. È stato dimostrato che queste microparticelle possono incorporare stabilmente ingenti quantità di farmaci antiinfiammatori e antiangiogenici, utili per il trattamento di retinopatie. Gli stessi possono essere rilasciati nel tempo in maniera protratta, come dimostrato dagli studi di rilascio eseguiti in fluido simulato. È stato anche studiato il potenziale mucoadesivo delle microparticelle, caratteristica peculiare dei sistemi instillabili. Gli studi DLS e turbidimetrici hanno mostrato un'ottima capacità delle microparticelle di aderire alle mucine presenti nel liquido lacrimale, suggerendo che le microparticelle possono essere ritenute nell'occhio a seguito di somministrazione locale, così permettendo la permanenza necessaria per la penetrazione a livello trans-corneale. Inoltre, tramite studi di diffusione in celle di Franz è stato dimostrato che le microparticelle sono in grado di attraversare efficientemente lo strato corneo, con un effetto due volte superiore al farmaco libero. Inoltre, è stata studiata la shelf-life della formulazione tramite DLS e HPLC, sia a 4 °C che a temperatura ambiente, dimostrando che il formulato è stabile nel tempo anche evitando la catena del freddo. Infine, è stato dimostrato che la formulazione può essere sterilizzata in fase solida tramite l'ausilio di gas plasma a bassa pressione.

Nell'ambito di un progetto di ricerca supportato dalla Fondazione Umberto Veronesi, il candidato si è occupato della sintesi di carbon nanodots fluorescenti e capaci di convertire luce NIR in calore, con lo scopo di utilizzarli come piattaforme tecnologiche multifunzionali per il rilascio mirato e stimolo-sensibile di farmaci antitumorali utili per il trattamento del tumore al seno. Nel **lavoro N°34 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** una miscela di acido citrico e urea sono state decomposte in condizioni idrotermali per dar luogo a nanoparticelle di carbonio di diametro medio di 1.5 nm dotati di fluorescenza rossa utile per applicazioni di imaging diagnostico. Tramite tecniche SEC a gradiente sono stati selezionati carbon nanodots emettenti nel rosso e capaci di riscaldarsi se sottoposti ad eccitazione con luce NIR a 810 nm. Questi sono stati funzionalizzati con catene di PEG terminate con unità di biotina, utilizzata come agente di targeting attivo nei confronti del tumore al seno. Sono stati quindi ottenuti nanosistemi di diametro medio di circa 6 nm, altamente monodispersi, con emissione selettiva nel rosso e potenzialmente ottimizzati dal punto di vista della biodistribuzione in vivo. Infatti, la PEGilazione dei carbon nanodots ha permesso di superare il cut-off di escrezione renale, tipicamente di 5 nm, così garantendo una maggiore permanenza a seguito di somministrazione parenterale. Questi sono stati caricati con irinotecano, utilizzato come farmaco antitumorale modello, ottenendo una drug loading oltre il 16% w/w. È stato quindi dimostrato che i carbon nanodots sono capaci di rilasciare il farmaco in maniera protratta e che è possibile rilasciarne tutto il contenuto in soli 120 secondi se sotto l'influsso di una radiazione NIR a bassa potenza. È stato anche dimostrato che durante il trattamento NIR è possibile raggiungere temperature di 41-43 °C, utili per indurre morte cellulare tramite ipertermia. L'effetto ipertermico, combinato al rilascio NIR-mediato, è stato dimostrato utilizzando anche diverse tecniche in vitro ed ex-vivo, sia su modelli di colture 2-D, che 3-D. È

stato dimostrato che è possibile uccidere selettivamente le cellule tumorali quando queste sono in co-coltura con cellule normali e che questo è dovuto ad un maggior uptake cellulare biotina-mediato. L'elevata efficacia del nanosistema proposto è stata dimostrata anche su modelli 3-D tumor-on-a-dish derivanti dalla coltura di biopsie di pazienti affetti da tumori con diversi fenotipi (culture primarie complesse), validando l'ipotesi che questi carbon nanodots posseggono un effetto fototermico combinato capace di indurre l'eradicazione di tumori primari con elevata selettività ed efficienza. Inoltre, i dati ottenuti tramite imaging a fluorescenza nella regione rossa (finestra di trasparenza biologica) mostrano che il nanosistema può permettere la visualizzazione del tumore prima e durante il trattamento.

Biomateriali per l'ingegneria tissutale

Per quanto riguarda la produzione di biomateriali polimerici per applicazioni nel campo dell'ingegneria tissutale sono stati essenzialmente utilizzate delle PAAs con diverso gradi di complessità. Inoltre, sono stati ottenuti compositi di poliestere e ossido di grafene per la cattura selettiva e l'ablazione fototermica di cellule tumorali in vivo.

Nel **lavoro N°5 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** sono stati sintetizzati e caratterizzati da un punto di vista chimico, chimico-fisico e biologico idrogeli a base di due PAAs per la rigenerazione di nervi periferici in vivo. Sono stati ottenute due serie di idrogeli con differenti gradi di reticolazione tramite poliaddizione di piperazina con N,N'-metilenebisacrilammide (MBA) o 1,4-bis-(acriloil)piperazina (BISPIP) ed etilenediammina (EDA). L'EDA è stata utilizzata come monomero tetrafunzionale in grado di reticolare le PAAs, ottenendo così idrogeli chimici con grado di reticolazione direttamente proporzionale alla quantità di EDA aggiunta nella miscela di reazione iniziale. Ogni reazione è stata progettata fissando il rapporto di composizione dei monomeri paria a 1. Gli studi di rigonfiamento eseguiti con diversi mezzi acquosi hanno dimostrato che gli idrogeli a base di BISPIP rigonfiano molto meno rispetto a quelli ottenuti con MBA, pur mantenendo accettabili livelli di acqua nello scaffold. Compatibilmente con i risultati di rigonfiamento è stato dimostrato che la scelta del monomero e del grado di reticolazione permettono anche di modulare la degradabilità dello scaffold, determinando una maggiore degradabilità degli idrogeli a base di MBA e minore grado di reticolazione. Gli studi DSC hanno anche suggerito che la minore degradabilità degli idrogeli a base di BISPIP è ascrivibile al comportamento semicristallino della matrice polimerica, evidenziando cristallizzazioni di catene polimeriche altamente ordinate (200 °C) e fusioni di domini cristallini residui a circa 280 °C. Quest'ultimi sono stati anche studiati tramite microscopia confocale a diffrazione, mostrando cristalli dispersi in una matrice amorfa di idrogelo. Gli studi dinamico meccanici hanno permesso di stabilire che è anche possibile modulare il modulo elastico di questi idrogeli, variando da pochi kPa a circa 90 kPa. Nella fattispecie, la serie di idrogeli ottenuti utilizzando come monomero acrilico la BISPIP sono più tenaci rispetto a quelli ottenuti con l'MBA, con un modulo elastico direttamente proporzionale al grado di reticolazione del polimero. Gli studi di vitalità cellulare eseguite con colture di cellule di Schwann hanno dimostrato che entrambe le serie di idrogeli sono citocompatibili e permettono la coltura di questo citotipo, normalmente difficilmente coltivabile in vitro, per lunghi periodi (7gg). Dagli studi di coltura di cellule gangliari della radice dorsale è stato possibile verificare l'abilità di questi idrogeli di permettere un buon

sviluppo di dendrimeri morfologicamente e funzionalmente normali. Tutti questi elementi suggeriscono che questi idrogeli posseggono tutti i requisiti utili per permettere la rigenerazione di nervi periferici in vivo: robustezza, degradabilità, biocompatibilità, attività proliferative delle cellule neuronali. Ulteriori studi futuri in vivo potranno confermare questa ipotesi.

Nel **lavoro N°9 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** il polimero di poliaddizione della 4-butilguanidina con acido 2,2-bisacrilammido acetico (BAC), nominato AGMA1, è stato utilizzato come promotore di adesione per la coltura e la propagazione in vitro di cellule neuronali. Questo polimero, grazie alla sua struttura peptidomimetica, è in grado di mimare la tipica struttura del tripeptide RGD, il quale funge da sito di riconoscimento per le integrine normalmente presenti sulle membrane di diversi citotipi. Gli studi di elettrofisiologia eseguiti su colture primarie di neuroni hanno dimostrato che AGMA1 è capace di stimolare la crescita di neuroni funzionanti, con relativi dendriti e assoni, alla stregua di quanto è stato osservato per la ben più nota polilisina (PL). In conclusione è stato provato che AGMA1, essendo un polimero economico ed altamente biocompatibile, è un ottimo sostituto della PL attualmente utilizzata nei laboratori per la propagazione di colture di neuroni.

Nel **lavoro N°17 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** sono stati preparati degli scaffold nanofibrillari a base di PLLA tramite la tecnica dell'elettrospinning, i quali sono stati successivamente rivestiti con uno strato di idrogelo a base di una poliammidoammina anfotera RGD-mimetica, quale l'AGMA1, reticolata chimicamente. Lo scaffold di PLLA è stato reso bagnabile tramite un processo di funzionalizzazione superficiale plasma-indotto, tramite il quale sono stati introdotti amminogruppi primari sulla superficie delle fibre che compongono lo scaffold. In questo modo, oltre che renderlo bagnabile e ridurre le tensioni interfacciali con lo strato altamente idrofilico di idrogelo, è stato possibile sfruttare i gruppi amminici per la reazione covalente con l'AGMA1 terminato ad entrambi i terminali di catena con gruppi acrilamidici passibili di addizione tipo Michael, così generando un nanocomposito dotato di alta resistenza meccanica. La reazione di reticolazione dell'AGMA1 è stata ottenuta tramite radiazioni UV, ottenendo scaffold compositi flessibili e resistenti. Gli idrogeli compositi sono stati caratterizzati tramite XPS, SEM, DMA e DSC, dimostrando la formazione di un network rigido che coinvolge la reazione chimica tra le microfibre e l'AGMA1, raggiungendo moduli elastici dell'ordine dei MPa. Gli scaffold sono stati utilizzati per la coltura e la propagazione di cellule pluripotenti umane per stabilirne l'abilità di fungere da supporto per la coltura in vitro di cellule umane indifferenziate. Gli studi hanno dimostrato una buona abilità del composito di permettere la coltura a medio termine in vitro.

Sempre utilizzando AGMA1, nel **lavoro N°22 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** sono stati ottenuti degli scaffold nanocompositi ed altamente biocompatibili utilizzando la montmorillonite (MMT) come rinforzante minerale. Lo scopo era quello di ottenere idrogeli con modulo elastico sufficientemente elevato da poter essere utilizzati in medicina rigenerativa in ambito ortopedico. In questo lavoro sono stati sintetizzati oligomeri telechelici di AGMA1 contenenti terminali accettori di Michael di natura acrilica tramite la poliaddizione di 4-butilguanidina con acido 2,2-bisacrilammido acetico (BAC) e utilizzando un rapporto di composizione inferiore a 1 a favore del monomero acrilico. Questi oligomeri sono stati miscelati

con una sospensione acquosa di MMT, ottenendo un sistema misto di domini intercalati, esfoliati e flocculati come conseguenza dello scambio di ioni Na^+ presenti nelle gallerie delle lamine di MMT con ioni guanidinici presenti in catena laterale del polimero. Gli studi di SANS hanno confermato che il pattern di scattering a basso angolo è tipico di sistemi nanocompositi complessi a base di fillosilicati anisotropi a struttura lamellare e polimeri arrangiati in domini esfoliati, intercalati e flocculati. Questi dati sono stati confermati dallo studio spettroscopico FT-IR, in cui sono state evidenziate vibrazioni tipiche di sostituzioni allotropiche di ioni mobili del MMT con cationi organici quali il guanidinio. Gli idrogeli sono stati ottenuti mediante reticolazione chimica utilizzando l'etilendiammina come monomero tetrafunzionale e con quantità crescenti di MMT. E' stato dimostrato tramite analisi TGA che quantità crescenti di MMT sono in grado di stabilizzare termicamente gli idrogeli, come conseguenza delle interazioni evidenziate in precedenza. Anche il grado di rigonfiamento degli idrogeli è fortemente influenzato dalla quantità di MMT, con un rapporto di proporzionalità inversa. Lo studio DMA ha mostrato che anche la tenacità è fortemente influenzata dalla quantità di MMT, passando da appena 3 kPa per la matrice tal quale a 0.1 MPa per l'idrogelo con un contenuto di MMT pari al 10%. Gli studi di degradabilità della matrice hanno evidenziato la degradabilità della matrice in condizioni fisiologiche e la modulabilità di questo parametro sulla base del contenuto del MMT e del grado di reticolazione. Gli studi di citocompatibilità, di produzione di collagene e di mineralizzazione suggeriscono che il materiale è altamente biocompatibile e che è in grado di promuovere il differenziamento di cellule mesenchimali in osteoblasti con ottima morfologia e funzionalità. Nell'insieme, i dati sembrano indicare che questi nanocompositi potranno essere utilizzati come scaffold per la rigenerazione ossea in vivo o la produzione di sostituti ossei in bioreattori.

Nel **lavoro N°25 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** è stato prodotto uno scaffold di PCL tramite elettrospinning ed è stato funzionalizzato con plasma di azoto a bassa pressione, con lo scopo di introdurre gruppi amminici prima in superficie. Lo studio XPS ha permesso di verificare l'avvenuta funzionalizzazione della superficie. Il PCL quindi è stato funzionalizzato in superficie con foglietti di ossido di grafene (GO) monostratificato tramite la reazione tra i gruppi amminici e i gruppi epossidici del GO. La funzionalizzazione è stata confermata tramite studio DSC, TGA, XPS, FTIR, SEM e AFM. Il GO è stato utilizzato poiché, grazie alle capacità di adsorbimento di proteine dai liquidi fisiologici che mimano una nicchia premetastatica, è potenzialmente utile per il reclutamento e la cattura di cellule tumorali circolanti. Al contempo, il GO è stato sfruttato come agente fototermico NIR-dipendente per la fotoeradicazione delle cellule tumorali catturate. La capacità del PCL-GO di permettere l'adesione di cellule tumorali e non è stata valutata in vitro, tramite il test MTS, dimostrando una maggiore capacità dello scaffold di far aderire cellule tumorali piuttosto che cellule sane come i fibroblasti. La selettiva adesione delle cellule tumorali è stata anche studiata in co-cultura, utilizzando contemporaneamente fibroblasti sani e cellule di carcinoma mammario MCF7 in ugual proporzione, sia in coltura statica che in flusso. In questi esperimenti, i due citotipi sono stati marcati con sonde fluorescenti differenti emettenti nel rosso o nel verde, cosa che ha permesso la quantificazione del tipo cellulare attecchito sullo scaffold tramite microscopia a fluorescenza. È stato dimostrato che lo scaffold è in grado di far aderire selettivamente le cellule tumorali, anche sotto flusso

continuo. È stato anche dimostrato che lo scaffold è in grado di trasformare la luce di un laser a diodi a 810 nm in calore e di determinare la morte delle cellule tumorali adese applicando una potenza moderata e a bassa densità. Questo studio ha dimostrato che è possibile ottenere scaffold compositi impiantabili a livello sottocutaneo che, una volta impiantati, sono capaci di richiamare cellule tumorali circolanti con la possibilità di eliminarle in maniera miniminvasiva tramite comuni tecniche fototermiche.

Polimeri multifunzionali con proprietà antibatteriche e antivirali

Per quanto riguarda la produzione di polimeri biomimetici con proprietà antibatteriche ed antivirali sono stati sintetizzati derivati glico-poliammidoamminici e cianoficine sintetiche coniugate ad antibiotici con lo scopo di ottenere macromolecole ad ampio spettro d'azione.

Nel **lavoro N°21 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** sono stati sintetizzati derivati glicopeptidomimetici a struttura prevalentemente poliammidoamminica con lo scopo di agire come antagonisti dei recettori DC-SIGN, utili come agenti anti HIV. Sono state ottenute due poliammidoammine, una prevalentemente anionica (ISA23) e l'altra cationica (AGMA1) a pH fisiologico, che sono poi state derivatizzate con funzioni mannosidiche capaci di mimare la proteina gp120 dell'envolope dell'HIV. Questi due copolimeri sono stati ottenuti con diversi gradi di funzionalizzazione in catene mannosilate. È stato dimostrato che Man-AGMA1, essendo prevalentemente cationico, è capace di inibire l'infezione di diversi tipi di virus, tra cui HIV, HSV-2 e HPV-16, mentre i polimeri Man-ISA sono in grado di inibire solo l'infezione da HIV. Questo comportamento è ascrivibile all'impossibilità di ISA23 di agire sui meccanismi di infezione degli altri tipi di virus, che comportano l'iterazione con gli eparansolfati, tipicamente anionici. È stato anche dimostrato che l'azione anti-HIV è strettamente correlata alla presenza di funzioni mannosidiche. Questi copolimeri possono essere razionalizzati per ottenere biomacromolecole con azione antivirale ad ampio spettro per le malattie sessualmente trasmesse.

Nel **lavoro N°27 dell'elenco delle pubblicazioni scientifiche** è stato ottenuta una cianoficina sintetica tramite la reazione di ring-opening della polisuccinimide con arginina. Il polimero risultante è un copolimero dell'acido aspartico contenente arginina in catena laterale, noto agente antimicrobico. Questo copolimero è stato coniugato alla colistina e vancomicina, utilizzate come antibiotico attivo nei confronti dei GRAM- e GRAM+. Il polimero è stato caratterizzato tramite tecniche spettroscopiche e la sua stabilità nei liquidi fisiologici è stata valutata tramite HPLC, confermando la struttura ipotizzata e l'elevata stabilità in ambiente fisiologico. L'azione antimicrobica ad ampio spettro è stata valutata su isolati clinici e ceppi commerciali di *S. aureus* e *P. aeruginosa*, resistenti e non. È stato possibile dimostrare che il copolimero ha un'azione antibatterica ad ampio spettro, con una MIC da 2 a 10 ordini di grandezza più bassa dei farmaci singoli, confermando l'effetto sinergico della coniugazione dei due farmaci con una macromolecola con struttura poliargininica. È stato anche dimostrato che il coniugato è fortemente muco adesivo e quindi potenzialmente utile nel trattamento di biofilm per via topica. Quindi, è stata valutata l'attività antibiofilm e biofilmicida su biofilm derivanti da isolati clinici, mostrando che il coniugato ha una potente azione biofilmicida e antibiofilm, sempre superiore a quella osservata per i farmaci liberi. In questo lavoro è stato

verificato che la semplice coniugazione di antibiotici con cianoficine sintetiche può portare alla formazione di polimeri antibiotici potenti e attivi anche contro ceppi nosocomiali resistenti.

Le dichiarazioni rese nel presente curriculum sono da ritenersi rilasciate ai sensi degli artt. 46 e 47 del DPR n. 445/2000.

Il presente curriculum, non contiene dati sensibili e dati giudiziari di cui all'art. 4, comma 1, lettere d) ed e) del D.Lgs. 30.6.2003 n. 196.

Data

28/07/2019

Luogo

PALERMO