



1506
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI URBINO
CARLO BO

**BIO-D SVILUPPO DI BIOMARCATORI DIAGNOSTICI PER LA MEDICINA DI PRECISIONE E LA
TERAPIA PERSONALIZZATA (CODICE: ARS01_00876)
(CUP: B32F20000270005)**

Il progetto ha come finalità lo sviluppo di agenti antifungini terapeutici, diagnostici e teragnostici. Sfruttando l'anticorpo umanizzato H5K1 per i) la sua elevata specificità per i β -1,3-glucani, ii) l'effetto sinergico derivante dalla combinazione con amfotericina B e iii) la sua capacità di perturbazione della parete fungina, si intende disegnare, produrre e caratterizzare immunoliposomi e immunovesicole provenienti da eritrociti funzionali ed efficaci in quanto caricati con amfotericina B e/o nanoparticelle super paramagnetiche (SPIO). Da precedenti studi, le vescicole originate da eritrociti utilizzate come SPIO-carriers avevano significativamente migliorato e prolungato l'intensità del segnale SPIO e la loro clearance quindi, l'aggiunta di H5K1 ha come scopo l'ottenimento di sistemi di delivery targhettati che permettano rilevazioni chiare, facili, veloci, robuste, sensibili e specifiche di infezioni fungine (specialmente quelle sistemiche) tramite imaging a risonanza magnetica (MRI). Allo stesso modo, consapevoli della presenza sul mercato di amfotericina B liposomiale e della sua maggiore sicurezza, tollerabilità e bassa tossicità se confrontata alle altre formulazioni, con la coniugazione con H5K1 si vuole migliorare il targeting creando un sistema di delivery sito-specifica e una conseguente ulteriore diminuzione degli effetti avversi e dell'accumulo in regioni non-target. In aggiunta a ciò, sarà possibile sfruttare anche il potenziamento dell'uptake e dell'effetto antifungino dato dalla simultanea presenza di H5K1 e dell'amfotericina B senza considerare che la combinazione potrebbe potenzialmente permettere una riduzione della dose di amfotericina B comunemente somministrata, pur ottenendo lo stesso risultato.

ENGLISH VERSION:

The project consist in the development of targeted therapeutic, diagnostic and theragnostic antifungal agents. Exploiting i) the high specificity of H5K1 for β -1,3-glucans, ii) its synergic effect when combined with amphotericin B and iii) its ability to perturbate the fungal cell wall, we are optimistic in the design, the production, and the characterization of effective immunoliposomes and immunovesicles coming from erythrocytes both loaded with amphotericin B and/or superparamagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles. From previous studies, the use of erythrocytes' vesicles as SPIO-carriers has significantly improved and prolonged the SPIO signal strength and clearance, hence we aim in obtaining targeted delivery systems permitting clear, easy fast, robust, sensitive and specific detections of fungal infections (especially those systemic) through magnetic resonance imaging (MRI). In a similar way, we are aware of the presence on the market of the liposomal amphotericin B which presented better safety, tolerability and lower toxicity compared to the other formulations hence, with H5K1 conjugation we seek a targeting improvement creating a site-specific delivery system with a further decrease in sides effects and accumulation in non-target regions. Furthermore, we are hopeful about the enhancement of the uptake and antifungal effect due to the concomitant presence of H5K1 and amphotericin B that potentially could even lower the dose of amphotericin B commonly used, still reaching the same results.