

AMYGING – Imaging multimodale sostenibile di amiloide β

L'obiettivo di AMYGING è lo sviluppo di un sistema di imaging bimodale nanoparticellare per il rilevamento di β -amiloide ($A\beta$) allo scopo di una diagnosi precoce della malattia di Alzheimer (AD). Un modello di zebrafish verrà utilizzato come efficace piattaforma di screening per l'identificazione di agenti di imaging innovativi. Gli agenti di imaging sviluppati dovranno essere dotati di elevata sensibilità e specificità, e di un elevato potenziale per il rilevamento di oligomeri solubili di amiloide nei fluidi corporei, consentendo, ad esempio, un rilevamento in fase precoce di oligomeri di $A\beta$ nel liquido cerebrospinale dei pazienti con AD. La necessità di sviluppare nuovi probes fluorescenti è anche legata alle scarse proprietà biofarmaceutiche di agenti già esistenti, ad esempio tioflavina T - ThT.

Il dottorando coinvolto nel progetto AMYGING svilupperà analoghi migliorati di ThT e nuove sonde fluorescenti. Scaffold eterociclici altamente coniugati, quali ad esempio lo scaffold pirrolochinossalinico, saranno opportunamente decorati con diversi sostituenti, inclusi sostituenti elettron-attrattori e -donatori, una varietà di porzioni alifatiche ed (etero)aromatiche, e funzionalità acide e/o basiche. I sostituenti saranno collocati in diverse posizioni del sistema eterociclico, al fine di ottimizzare le caratteristiche di coniugazione responsabili delle proprietà di fluorescenza. Inoltre, verrà esplorata la combinazione di templati eterociclici con monomeri polifenolici e oligomeri attraverso l'uso di diversi linker, che potrebbero anche svolgere il ruolo di sostituenti modulanti la fluorescenza. La fluorescenza dei composti risultanti sarà quindi valutata in presenza/assenza di oligomeri di $A\beta$. Un piccolo numero di sonde fluorescenti selezionate e ottimizzate sarà selezionato per lo sviluppo di un sensore nanoparticellare a base polifenolica. Approcci di chimica organica standard e metodologie sintetiche sviluppate ad hoc saranno sfruttati per la costruzione di motivi strutturali specifici sfruttando la comprovata esperienza del team di ricerca nel campo della chimica eterociclica e nello sviluppo di metodi in condizioni batch e in flusso continuo.

Riferimenti bibliografici

1. M. Cui, Curr. Med. Chem. (2014) 21, 82.
2. M. J. Knight, et al., Front. Aging Neurosci. (2016) 8, 139.
3. M. Ulanova, et al., Nanomedicine (Lond.) (2020) 15, 725.