

CALL FOR PROJECT 2010

PETALS II – Tomografia ad emissione di positroni e Sclerosi Laterale Amiotrofica: studio dell'espressione del sottotipo 2 del recettore dei Cannabinoidi in un modello sperimentale di SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR	Piero Salvadori CNR Istituto di Fisiologia Clinica, Pisa	
PARTENARIATO	Partner 1 – Clementina Manera , Facoltà di Farmacia, università degli Studi di Pisa. Partner 2 – Vincenzo di Marzo , Istituto di chimica Biomolecolare, CNR, Napoli.	
VALORE DEL PROGETTO	55.800 euro	
AMBITO DI RICERCA	Ricerca di base – Pilot Grant	
DATA INIZIO	DATA FINE	DURATA
11/04/2011	11/08/2012	16 mesi
OBIETTIVI DEL PROGETTO	<p>Il progetto si propone di esplorare l'utilizzo di radioligandi selettivi per il sottotipo 2 del recettore dei cannabinoidi (CB2R) e la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) su piccoli animali, come potenziali biomarcatori di immagine <i>in vivo</i> della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Questa ipotesi si basa sulla possibilità di rilevare l'espressione <i>in vivo</i> di CB2R, un recettore legato all'attivazione della microglia come indicatore di neuroinfiammazione, e correlare tale espressione con l'insorgenza dei sintomi o con la progressione della malattia in un modello animale di SLA (topi transgenici SOD1-G93A). Attraverso la radiomarcatura, utilizzando un nuclide ad emissione di positroni (18F) e 4 molecole candidate che hanno dimostrato di avere una notevole affinità per CB2R ed un ottimale grado di lipofilità per attraversare la barriera emato-encefalica (BBB) si otterranno ligandi marcati che verranno somministrati per iniezione a topi Wild-type e SOD1 mutati. Ligandi non marcati sono stati già sintetizzati, sottoposti a screening farmacologici e utilizzati in saggi di marcatura esplorativa dai partner del consorzio. I topi SOD1 saranno studiati in tempi diversi, prima e dopo la comparsa dei sintomi di deficit motoneuronali. Le immagini PET saranno analizzate per evidenziare differenze di assorbimento nel sistema nervoso centrale e la distribuzione negli organi periferici dei radioligandi. Dopo la scansione con la PET, gli animali saranno sacrificati e sarà misurata la distribuzione della radioattività negli organi e l'espressione di CB2R nei tessuti asportati.</p>	
IMPATTO SULLA MALATTIA	<p>In questo studio saranno identificate le molecole con maggior affinità verso il recettore CB2R – marcatore di neuroinfiammazione, in grado di passare la BBB e penetrare nel sistema nervoso centrale. I risultati che si otterranno, studiando la distribuzione <i>in vivo</i> del recettore CB2R, potrebbero portare all'identificazione di nuovi biomarker, potenzialmente traslabili sull'uomo utilizzabili come strumenti di diagnosi e progressione della degenerazione neuronale nella SLA. Inoltre sarà facilitato lo sviluppo e lo screening di nuovi agenti terapeutici mirati.</p>	
OBIETTIVI RAGGIUNTI	<p>Sono stati messi a punto gli aspetti teorici e sperimentali per la sintesi di 4 molecole biologicamente attive nei confronti del recettore CB2 ed è stata condotta la marcatura impiegando tecnologie radiochimiche innovative, basate su approcci di microfluidica. È stata avviata la sperimentazione animale su soggetti sani al fine di studiare la biodistribuzione dei substrati in condizioni fisiologiche. Questi dati sono stati confermati da imaging <i>in vivo</i> che ha mostrato una distribuzione biologica omogenea particolarmente a livello epatico. Le molecole che hanno mostrato una buona marcatura sono state somministrate a topi sani per verificare la stabilità <i>in vivo</i> e la farmacocinetica per mezzo di imaging dinamico con microPET. Due di questi composti hanno mostrato un alto tasso di degradazione <i>in vivo</i>. Altri due sono stati utilizzati per testare su topi transgenici, divisi tra sintomatici e non sintomatici, il tasso di assorbimento cerebrale dei radioligandi. In un sottogruppo è stato condotto uno studio competitivo utilizzando un ligando specifico per il</p>	

	<p>recettore CB2. La sostanza con il più alto livello di penetrazione cerebrale è stata utilizzata per monitorare la distribuzione di CB2 nel SNC. Il volume di distribuzione è risultato significativamente differente tra il gruppo dei sintomatici e quello degli asintomatici, così come il grafico cerebrale di wash-out.</p>
ADOZIONE	<p>Cassa di Risparmio di Firenze, Regione Toscana, Royal Golf “La Bagnaiola”, Società Pubblicità Editoriale (SPE) – 50.000 euro</p>
PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE	<ol style="list-style-type: none"> 1. On-chip pre-concentration and complexation of [¹⁸F]fluoride ions via regenerable anion exchange particles for radiochemical synthesis of Positron Emission Tomography tracers. De Leonardi F, Pascali G, Salvadori PA, Watts P, Pamme N. J Chromatogr A. 2011 Jul 22;1218(29):4714-9. IF: 4,531 2. Dose-on-demand of diverse 18F-fluorocholine derivatives through a two-step microfluidic approach. Pascali G, Nannavecchia G, Pitzianti S, Salvadori PA. Nucl Med Biol. 2011 Jul;38(5):637-44. IF: 3,023