

## CALL FOR PROJECT 2011

### *SaNeT-ALS – Il recettore Sigma-1 come nuovo potenziale target terapeutico nella SLA*

<b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b>	<b>Daniela Curti</b> Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "L. Spallanzani", Università degli Studi di Pavia	
<b>VALORE DEL PROGETTO</b>	60.000 euro	
<b>AMBITO DI RICERCA</b>	Ricerca di base – Pilot Grant	
<b>DATA INIZIO</b>	<b>DATA FINE</b>	<b>DURATA</b>
01/03/2012	30/06/2013	16 mesi
<b>OBIETTIVI DEL PROGETTO</b>	<p>Il progetto pilota di ricerca di base si propone di validare il recettore Sigma 1 (S1-R) come nuovo target farmacologico coinvolto nella risposta endogena alla degenerazione motoneuronale nella Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). S1-R è un recettore intracellulare localizzato all'interfaccia tra il reticolo endoplasmatico e il mitocondrio dove modula i flussi di calcio. S1-R può, sotto l'influsso di diversi stimoli (condizioni stressanti, manipolazioni farmacologiche ecc.), traslocare in membrana plasmatica e coordinare l'attività di diverse proteine, inclusi canali ionici e chinasi, con effetto neuroprotettivo.</p> <p>Ligandi selettivi per S1-R saranno utilizzati in esperimenti in vitro su colture cellulari per comprendere meglio i meccanismi molecolari legati all'attivazione di questo recettore. Inoltre, l'effetto neuroprotettivo di due agonisti di S1-R, fra i quali un composto di nuova sintesi, verrà testato sulla sopravvivenza, la performance motoria e la progressione della malattia in modelli murini di degenerazione motoneuronale.</p>	
<b>IMPATTO SULLA MALATTIA</b>	<p>Il progetto potrebbe portare all'identificazione di un nuovo bersaglio molecolare nella SLA, quindi ad una nuova strategia terapeutica. Lo studio degli effetti biologici in vivo e in vitro dell'agonista per S1-R, recentemente sintetizzato da Simona Collina (Med. Chem. UNIPV) porterà ad una ottimizzazione della molecola per una eventuale, futura sperimentazione clinica.</p>	
<b>OBIETTIVI INTERMEDI RAGGIUNTI</b>	<p>A 4 mesi dall'inizio del progetto è stato sintetizzato un nuovo ligando di S-1R, in forma racemica per la caratterizzazione chimico-fisica e per l'analisi biologica in vitro ed in vivo. La base ottenuta è stata quindi convertita nel corrispondente cloridrato, al fine di renderla solubile in acqua e quindi adatta per saggi biologici.</p> <p>Sono stati inoltre effettuati studi in vitro su colture cellulari NSC-34 differenziate per analizzare la distribuzione di S-1R in condizioni fisiologiche e di stress. L'esposizione a tapsigargina (un induttore di stress del reticolo endoplasmatico, ER) per 8h e 16h provoca un aumento della colorazione di S-1R e una sua co-localizzazione con i mitocondri a livello perinucleare. L'esposizione a thapsigargin per 24h induce una notevole riorganizzazione della rete mitocondriale con un loro accumulo perinucleare. Una frazione di S-1R viene de-localizzato lontano dalla rete mitocondriale.</p> <p>Il trattamento con un agonista di S-1R, da solo o in combinazione con riluzolo, diminuisce significativamente l'attivazione delle caspasi e impedisce parzialmente la stimolazione della tapsigargina.</p> <p>Sono stati inoltre iniziati i trattamenti in vivo su topi wobblers e si è scoperto che la manipolazione farmacologica con l'agonista di S-1R influisce positivamente sulla sopravvivenza dei motoneuroni e sul comportamento motorio. La somministrazione altera la distribuzione delle molecole chaperone tra motoneuroni e le cellule gliali circostanti; diminuisce l'astrogliosi e aumenta il numero di cellule microgliali, suggerendo un coinvolgimento del recettore S-1 nel recupero dei tessuti e nella ripresa funzionale. Sebbene i meccanismi legati a S-1R e coinvolti nella neuroprotezione/immunomodulazione devono essere indagati più approfonditamente, i loro risultati supportano l'utilizzo di S-1R come nuovo obiettivo terapeutico nelle malattie del motoneurone.</p>	
<b>ADOZIONE</b>	Nova Coop – 40.000 euro	