



Daniela Curti



Call for Projects 2011

SANET-ALS

IL RECETTORE SIGMA-1 COME NUOVO POTENZIALE TARGET TERAPEUTICO NELLA SLA

PRINCIPAL INVESTIGATOR:

Daniela Curti

Dipartimento di Biologia e Biotecnologia "L. Spallanzani", Università degli Studi di Pavia

VALORE DEL PROGETTO

60.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Pilot Grant

DURATA

Dal 01/03/2012 al 30/06/2013 - 16 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

“Sigma-1” (S-1R) è un recettore intracellulare ubiquitariamente espresso nei tessuti dei mammiferi ed in particolare nei motoneuroni, localizzato nelle membrane all’interfaccia tra il reticolo endoplasmatico (ER) e il mitocondrio (MAM, mitochondria-associated ER membrane). S-1R è una proteina ER-chaperone che agisce non solo a livello locale nelle MAM ma anche come modulatore dei segnali inter-organello. Infatti, questo recettore è considerato parte di una risposta endogena protettiva in condizioni di stress. In seguito a prolungato stress cellulare (alterazioni dell’omeostasi del calcio, eccitotossicità, stress ossidativo, ecc), S-1R trasloca dalla MAM all’ER tubolare o alla membrana plasmatica ed orchestra una vasta gamma di risposte cellulari protettive modulando canali ionici ed enzimi. Mutazioni del gene S-1R sono state recentemente associate a una forma familiare giovanile di Sclerosi Laterale Amiotrofica e ad una forma di demenza frontotemporale caratterizzata dalla co-presenza di disordini motori (FTLD-MND). Ciò suggerisce un possibile coinvolgimento delle disfunzioni di S-1R nei meccanismi patologici attivi in alcune proteinopatie, come la SLA. E’ interessante notare a questo proposito, che molecole in grado di legarsi a S-1R sono risultate protettive per i motoneuroni in modelli sperimentali di eccitotossicità mediata da glutammato e morte indotta per assotomia. In questo studio, sono stati utilizzati ligandi selettivi per S1-R in esperimenti in vitro su colture cellulari per comprendere meglio i meccanismi molecolari legati all’attivazione di questo recettore. Inoltre, l’effetto neuroprotettivo di un ligando di S1-R è stato testato in modelli murini di degenerazione motoneuronale per valutare la sopravvivenza, la performance motoria e la progressione della malattia.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Nonostante i numerosi studi condotti negli ultimi 15 anni ed un certo numero di potenziali farmaci testati in studi randomizzati e controllati, la SLA manca ancora di trattamenti efficaci. Studi preliminari hanno evidenziato alterazioni di S-1R in motoneuroni ed astrociti in un modello murino di SLA, supportando la possibilità che questo recettore sia coinvolto nella degenerazione dei motoneuroni anche in questa patologia. I risultati di questo progetto hanno ulteriormente validato il recettore Sigma 1 come molecola coinvolta nella risposta endogena alla degenerazione motoneuronale nella SLA.

ADOZIONE

Nova Coop Piemonte - 40.000 euro

PUBBLICAZIONI

1 - Studies on the enantiomers of RC-33 as neuroprotective agents. Isolation, configurational assignment and preliminary biological profile. Rossi D, Pedrali A, Marra A, Pignataro L, Schepmann D, Wuensch B, Ye L, Leuner K, Peviani M, Curti D, Azzolina O, Collina S.

Chirality 2013 Nov;25(11):814-22. IF: 1,718

2 - Neuroprotective effects of the Sigma-1 receptor (S1R) agonist PRE-084, in a mouse model of motor neuron disease not linked to SOD1 mutation. Peviani M, Salvaneschi E, Bontempi L, Petese A, Manzo A, Rossi D, Salmona M, Collina S, Bigini P, Curti D. Neurobiol Dis. 2013 Oct 16. IF: 5,624

3 - Chemical, Pharmacological, and in vitro Metabolic Stability Studies on Enantiomerically Pure RC-33 Compounds: Promising Neuroprotective Agents Acting as 1 Receptor Agonists. Rossi D, Pedrali A, Gaggeri R, Marra A, Pignataro L, Laurini E, Dal Col V, Fermeglia M, Prici S, Schepmann D, Wünsch B, Peviani M, Curti D, Collina S. ChemMedChem. 2013 Sep;8(9):1514-27. IF: 2,835

4 - Rossi D, Marra A, Picconi P, Serra M, Catenacci L, Sorrenti M, Laurini E, Fermeglia M, Prici S, Brambilla S, Almirante N, Peviani M, Curti D, Collina S., Identification of RC-33 as a potent and selective 1 receptor agonist potentiating NGF-induced neurite outgrowth in PC12 cells. Part 2: g-scale synthesis, physicochemical characterization and in vitro metabolic stability, Bioorg Med Chem. 2013 May 1;21(9):2577-86. IF: 2,903