PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Dipartimento Politiche Antidroga

Progress Report Piano Progetti 2010

I Workshop di presentazione e valutazione dei risultati

Responsabile scientifico: Roberto Ciccocioppo

Centro Collaborativo: Universita' di Camerino, Scuola di Farmacia e dei Prodotti della Salute

Giovedì 11 e Venerdì 12 Novembre 2010
Sala Mercede della Camera dei Deputati

Gruppo di ricerca

Andrea Cippitelli

Giordano de Guglielmo

Serena Stopponi

Laura Soverchia

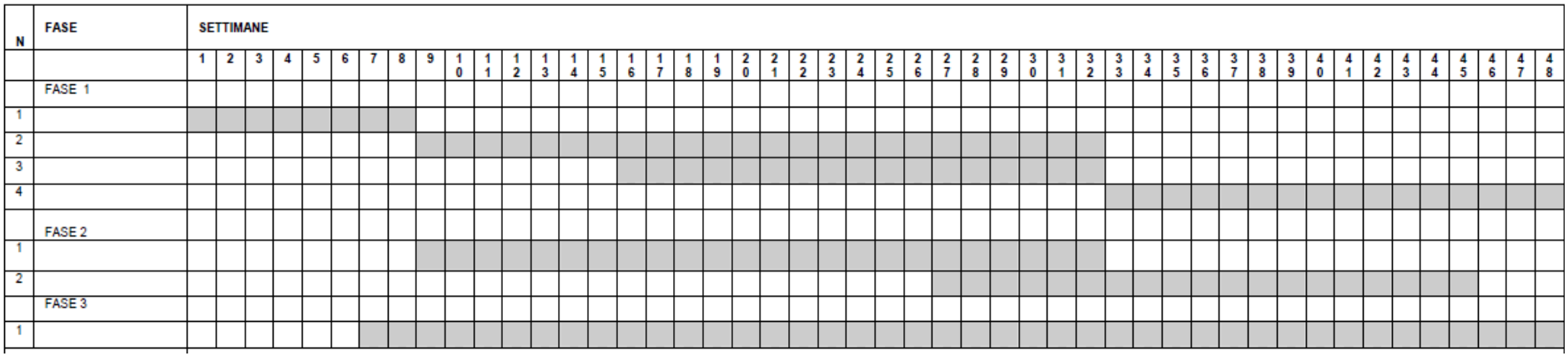
Massimo Ubaldi

Barbara Ruggeri

Pasha Ghazal

IMPACT: Obiettivi Specifici

14.2 GANTT PREVENTIVO

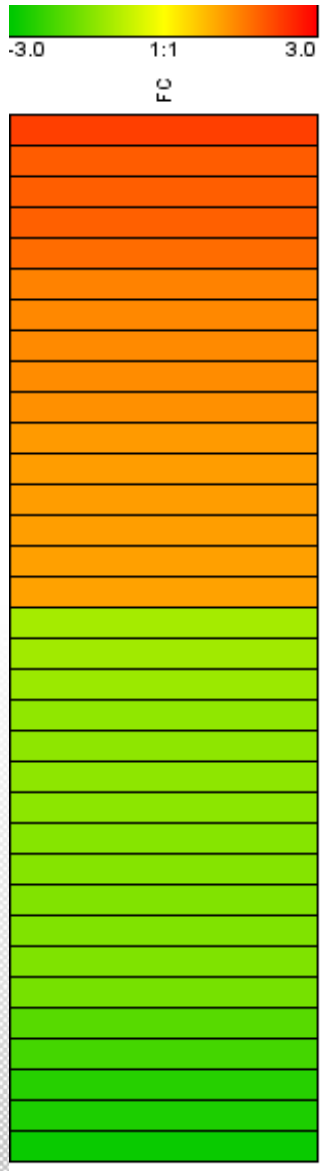


Fase 1: Esposizione a THC e alcol in eta' adolescenziale. Effetto sulla autosomministrazione di cocaina e eroina in eta' adulta

Fase 2: Effetto di nuovi farmaci sulla autosomministrazione di cocaina e di eroina in eta' adulta in ratti esposti in fase adolescenziale al THC e all'alcol

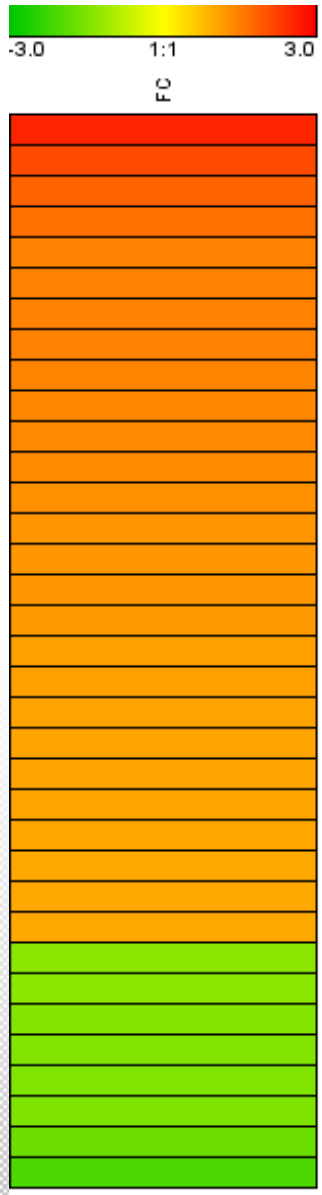
Fase 3: Analisi dell'espressione genica e proteica nel ratto adulto precedentemente esposto al THC e all' alcol.

Trattamento con THC vs veicolo: Espressione genica



Tnni3	Troponin I, cardiac
Il1rl1	Interleukin 1 receptor-like 1
Gal	Galanin
Prlpa	Prolactin-like protein A
Ak3	Adenylate kinase 3
Ka14	Keratin complex 1, acidic, gene 14 (predicted)
Tnfip6	Tumor necrosis factor alpha induced protein 6
Bteb1	Basic transcription element binding protein 1
Mst1	Macrophage stimulating 1 (hepatocyte growth factor-like)
Cldn11	Claudin 11
Cbl27	Androgen receptor-related apoptosis-associated protein CBL27
Ddx24	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 24
Myh3	Myosin, heavy polypeptide 3, skeletal muscle, embryonic
Cyp2e1	Cytochrome P450, family 2, subfamily e, polypeptide 1
Kcnip2	Kv channel-interacting protein 2
RNU16845	Hypothetical gene supported by NM_017354
Ces1	Carboxylesterase 1
P2rx3	Purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 3
Lipc	Lipase, hepatic
Gsr	Glutathione reductase
Fgf1	Fibroblast growth factor 1
Cxcl9	Chemokine (C-X-C motif) ligand 9
Mafb	V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family, protein B (avian)
Timp3	Tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (Sorsby fundus dystrophy, pseudoinflammatory)
Csnk2a1	Casein kinase II, alpha 1 polypeptide
Pres	Prestin (motor protein)
Dcc	Deleted in colorectal carcinoma
Dusp6	Dual specificity phosphatase 6
Spp1	Similar to polycystic kidney disease 2
MGC109093	Family with sequence similarity 33, member A (predicted)
Hnf4a	Hepatocyte nuclear factor 4, alpha
Slc21a1	Hypothetical gene supported by NM_017111
Plfr	Proliferin related protein
Nid	Nidogen (entactin)

Trattamento con alcol vs veicolo: Espressione genica



Hsd11b2	Hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase 2
Rinzf	zinc finger protein RIN ZF (Rinzf)
Pou2f1	POU domain, class 2, transcription factor 1
Casp6	Caspase 6
Slc6a2	Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, noradrenalin), member 2
Acacb	Acetyl-Coenzyme A carboxylase beta
Tgfbr1	Transforming growth factor, beta receptor 1
Cark	Cardiac ankyrin repeat kinase
Cyp2b15	cytochrome P450, 2b19 (Cyp2b15)
Npr3	Natriuretic peptide receptor 3
B4galt1	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4- galactosyltransferase, polypeptide 1
Vnn1	Similar to Vanin-3
Bcar1	Breast cancer anti-estrogen resistance 1
Slc11a2	Solute carrier family 11 (proton-coupled divalent metal ion transporters), member 2
Udpgtr2	Liver UDP-glucuronosyltransferase, phenobarbital-inducible form
Pres	Prestin (motor protein)
Sh3gl1	SH3-domain GRB2-like 1
Aqp1	Aquaporin 1
Sparc	Secreted acidic cysteine rich glycoprotein
Galr1	Galanin receptor 1
LOC286993	Serine/threonine protein kinase TAO1
Tm4sf4	Transmembrane 4 superfamily member 4
Odz2	Hypothetical gene supported by NM_020088
Trp63	Transformation related protein 63
Lepr	Leptin receptor overlapping transcript
Grn	Granulin
Htr1a	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A
Slc20a2	Solute carrier family 20, member 2
Agxt	Alanine-glyoxylate aminotransferase
Cxcl2	Chemokine (C-X-C motif) ligand 2
Calca	Calcitonin/calcitonin-related polypeptide, alpha
Comp	Cartilage oligomeric matrix protein
LOC59314	CaM-KII inhibitory protein
Capon	C-terminal PDZ domain ligand of neuronal nitric oxide synthase
P2rx1	Purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 1

Studi di espressione genica: Follow up

Criticita': Cambiamenti di espressione inferiori a quelli predetti

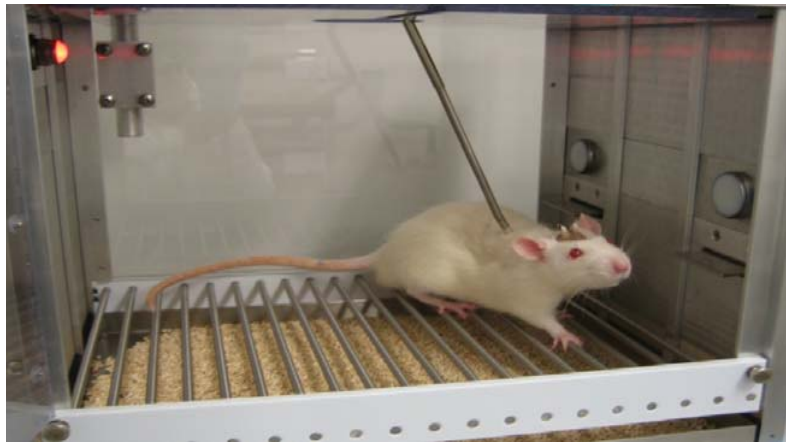
Possibili cause:

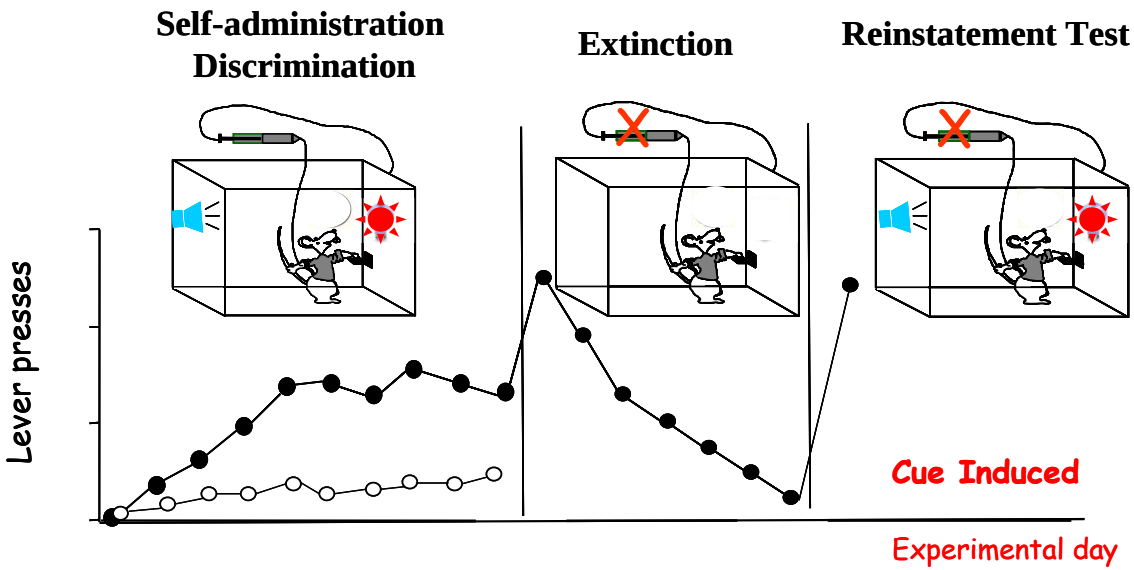
1. Dosi di THC e alcol troppo basse.
2. Assorbimento orale del THC incompleto o incostante
3. Tempo di esposizione insufficiente

Azioni:

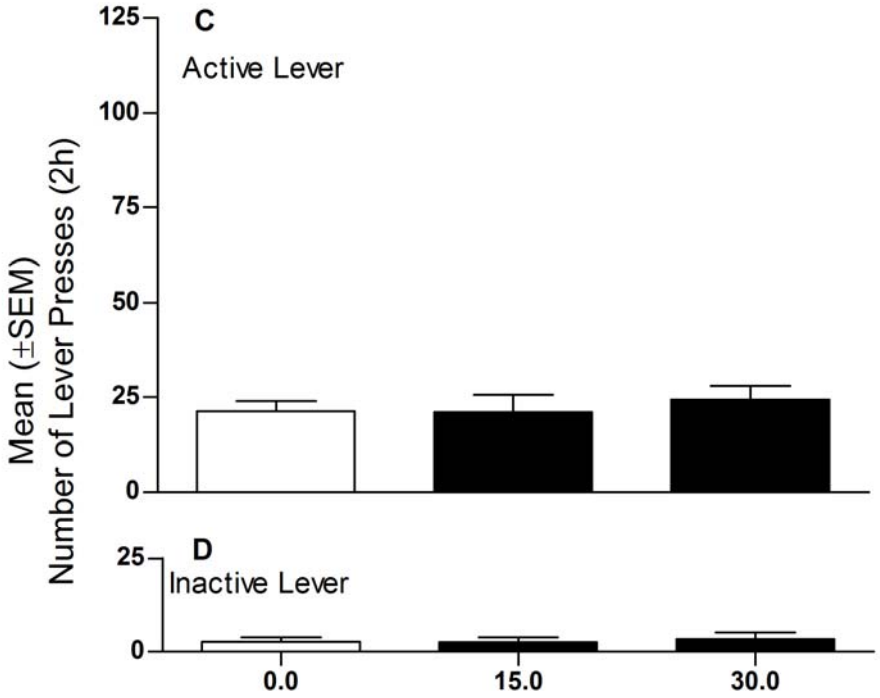
1. **Somministrazione del THC intreperitoneale e a dosi piu' elevate**
2. **Utilizzare ratti geneticamente selezionati alcol preferenti**

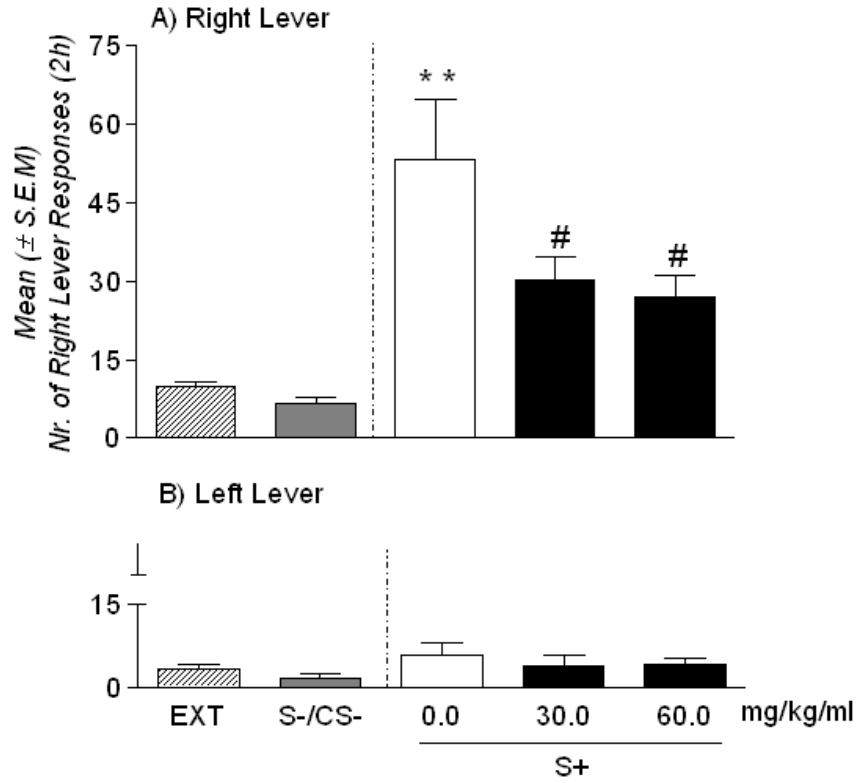
Autosomministrazione e relapse da cocaina



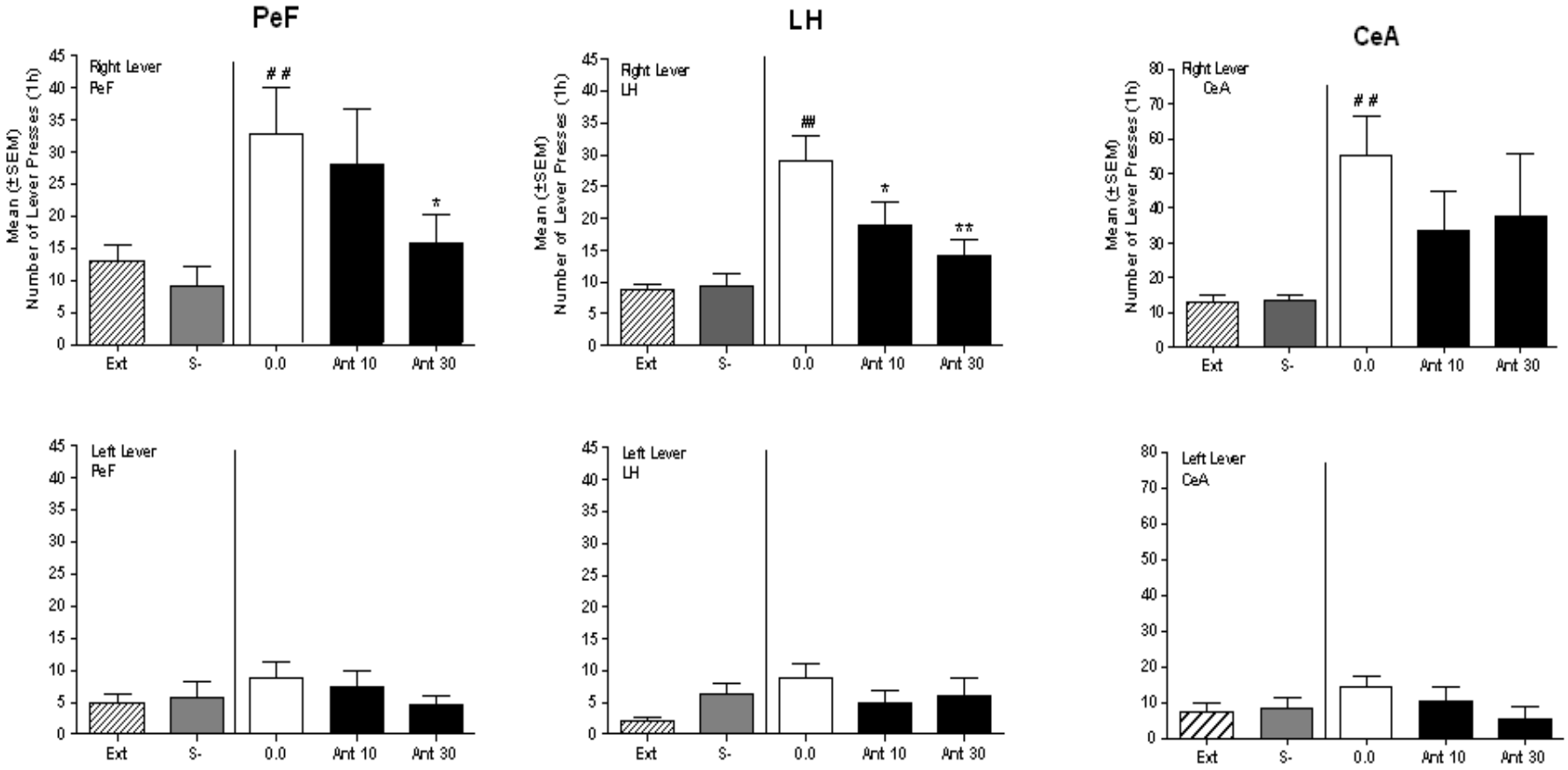


Effetto degli antagonisti per il recettore del sistema NPS sulla ricaduta da cocaina





Effetto degli antagonisti per il recettore del sistema NPS sulla ricaduta da cocaina



Conclusioni

- ***Sono stati condotti studi di espressione genica che indicano come il trattamento con THC o alcol diano alterazioni a lungo temine e quindi misurabili in eta' adulta.***

- ***Per l'alcol e' stata evidenziata una tendenza all'aumento della classe genica associata ai processi apoptotici. Per il THC sono state osservate alterazioni per la classe dei geni associati alle risposte immunitarie e alla infiammazione.***

- ***IL trattamento con molecole agoniste del recettore del Neuropeptide S riduce la ricaduta all'uso di cocaina indotta da stimoli condizionati. L'effetto sembra essere mediato dai recettori NPSR ipotalamici.***