

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CAGLIARI

Al Direttore del Dipartimento
Di Scienze Biomediche

RICHIESTA DI ATTIVAZIONE DI N. 1 BORSA DI RICERCA

(art. 1, co. 2, lett. a, Regolamento per la disciplina delle borse di ricerca)

DATI DEL RICHIEDENTE (Responsabile del programma di ricerca)

Nome	Maria Antonietta	Cognome	De Luca
Qualifica	Professore Associato		
Dipartimento	Scienze Biomediche – Sezione Neuropsicofarmacologia		

TITOLO DELLA BORSA DI RICERCA

IN LINGUA ITALIANA:

Studio preclinico multidisciplinare sulle nuove sostanze psicoattive (Novel Psychoactive Substances, NPS) e valutazione dei loro effetti comportamentali e neurofisiologici in relazione all'età e al sesso

IN LINGUA INGLESE:

Multidisciplinary preclinical study on Novel Psychoactive Substances (NPS) and evaluation of their behavioral and neurophysiological effects related to age and sex

FONDI CON I QUALI VERRÀ FINANZIATA LA BORSA DI RICERCA

Soggetto pubblico e/o privato finanziatore	CONVENZIONE (data stipula, durata, titolo programma di ricerca)	DURATA IN MESI DELLA BORSA	IMPORTO DELLA BORSA (comprensivo di eventuali oneri)
Dipartimento di Scienze Biomediche su fondi RAS		5 mesi	7000,00 Euro

Struttura presso la quale il borsista dovrà svolgere l'attività

Laboratorio di Chimica Organica-Università di Cagliari, Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente (Sezione di Scienze del Farmaco). Responsabile Dott.ssa Graziella Tocco

Descrizione dell'attività di ricerca oggetto della borsa (IN LINGUA ITALIANA):

Il progetto si inserisce nell'ottica del Sistema Europeo di monitoraggio del consumo di sostanze d'abuso (EMCDDA) e di quello nazionale di Allerta Precoce (SNAP-ISS) che, mediante la collaborazione e coordinazione di diverse unità operative (laboratori universitari, pronto soccorso, istituzioni assistenziali per i tossicodipendenti, comunità di recupero, forze dell'ordine, istituzioni scolastiche, luoghi di divertimento, consumatori), propone un impegno costante dedicato alla difesa e

alla tutela della salute pubblica. In questo ambito, risulta prioritaria l'esigenza di studiare gli effetti farmaco-tossicologici prodotti dall'utilizzo, anche sporadico, di nuove sostanze psicoattive (Novel Psychoactive Substances, NPS) che nell'ultimo decennio hanno invaso il mercato mondiale degli stupefacenti con effetti devastanti sulla salute dei giovani. Le NPS cambiano frequentemente secondo le tendenze del mercato e i controlli legislativi: garantire un continuo e rapido aggiornamento sui loro effetti rappresenta una sfida importante per la ricerca scientifica nazionale ed internazionale. Numerosi studi dimostrano che la maggior parte delle NPS identificate negli ultimi 5 anni sono cannabinoidi sintetici (circa il 38%) e stimolanti (circa il 20%). Per questo, il Progetto prevede lo studio degli effetti farmacologici e tossicologici a breve e lungo-termine, del potenziale di abuso e dei possibili effetti neurotossici di 3 molecole: 5F-MDMB-PICA (cannabinoid sintetico), 2-CI-4,5-MDMA (fenetilamina) e MDPHP (catinone sintetico). Il Progetto prevede la collaborazione di 2 Unità per la realizzazione di uno studio preclinico multidisciplinare di durata biennale che verrà condotto su ratti adolescenti maschi e femmine, suddiviso in 6 WP. Studi in vivo permetteranno di i) valutare le proprietà di rinforzo delle NPS selezionate e il loro effetto sui meccanismi neurobiologici coinvolti nelle dipendenze con particolare riferimento alla trasmissione dopaminergica mesolimbica e mesocorticale, mediante microdialisi cerebrale, elettrofisiologia, auto-somministrazione endovenosa, registrazione delle vocalizzazioni ultrasoniche e analisi comportamentale in ratti adolescenti; ii) comprendere gli effetti centrali a lungo termine indotti dall'uso continuativo delle NPS in età adolescenziale mediante test comportamentali e analisi biochimico-cellulare eseguiti in età adulta per valutare marcatori di neuroinfiammazione e neurodegenerazione in specifiche aree cerebrali; iii) valutare se tutti questi effetti sono diversi tra maschi e femmine. L'insieme dei risultati ottenuti permetterà di: i) aumentare le conoscenze sul rischio indotto dall'uso di specifiche NPS; ii) fornire informazioni utili per sviluppare possibili strategie di intervento contro le intossicazioni; iii) fornire materiale scientifico per campagne informative rivolte a scuole e popolazione generale, ma anche alle Forze dell'Ordine, ai Servizi per le dipendenze e alle Medicine d'urgenza. In questo modo si favorirà un'interazione diretta fra mondo della ricerca e territorio. Nell'ambito di questo progetto, il borsista si occuperà di svolgere gli studi *in vivo* utilizzando la tecnica dell'autosomministrazione endovenosa. Gli esperimenti verranno svolti in ratti adolescenti (maschi e femmine) al fine di valutare le proprietà di rinforzo e gratificazione delle tre diverse molecole appartenenti alle NPS prese in esame: 5F-MDMB-PICA, 2-CI-4,5-MDMA e MDPHP. Per ciascuna sostanza verranno identificate i) la curva dose-risposta; ii) le proprietà d'abuso, scegliendo diverse schedule di rinforzo (Fixed Ratio 3-5) in base alla risposta comportamentale degli animali.

Nell'ambito di questo progetto, il borsista si occuperà di perfezionare l'approccio sintetico alle NPS oggetto di studio, 5F-MDMB-PICA, 2-CI-4,5-MDMA e MDPHP, provvedendo, in particolare, alla caratterizzazione strutturale tramite indagine spettrometrica di massa via GC-MSMS, LC-MSMS e LC-QTOF-MS. Inoltre, si occuperà di investigare l'interazione ligando-recettore tramite studi di molecular docking and molecular modeling and dynamics. Questo approccio servirà per una migliore comprensione delle interazioni tra le NPS in esame ed i loro recettori endogeni, necessaria per un più approfondito e completo studio del loro meccanismo d'azione.

Descrizione dell'attività di ricerca oggetto della borsa (IN LINGUA INGLESE):

The project is part of the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) and Sistema Nazionale Allerta Precoce (SNAP-ISS) which, through the collaboration and coordination of various operational units (university laboratories, hospital emergency department, welfare institutions for drug addicts, recovery communities, law enforcement agencies, educational institutions, places of entertainment, consumers), proposes a constant commitment dedicated to the defense and protection of public health. In this context, the study of pharmaco-toxicological effects produced by the use, even sporadically, of Novel Psychoactive Substances (NPS) has become a priority. Indeed, in the last decade NPS have spread in the world market of drugs, creating devastating effects on health of young people. NPS change frequently according to market trends and legislative controls: ensuring a continuous and rapid update on their effects is a major challenge for national and international scientific research. Numerous studies show that most of the NPS identified in the last 5 years are synthetic cannabinoids (about 38%) and stimulants (about 20%). For this reason, the Project provides the study of short/long-term pharmacological and toxicological effects, the property of abuse and the possible neurotoxic effects of 3 molecules: 5F-MDMB-PICA (synthetic cannabinoid), 2-CI-4,5-MDMA (phenethylamine) and MDPHP (synthetic catinone). The Project involves the collaboration of 2 units for the implementation of a multidisciplinary preclinical study, lasting two years that will be conducted in adolescent male and female rats, divided into 6 WP. In vivo studies will allow to i) evaluate the reinforcing properties of selected NPS and their effect on neurobiological mechanisms involved in addiction, with particular reference to mesolimbic and mesocortical dopaminergic transmission, by cerebral microdialysis, electrophysiology, intravenous self-administration, recording of ultrasound vocalizations and behavioral analysis in adolescent rats; ii) understand the central long-term effects induced by the continued use of NPS in adolescence through behavioral testing and biochemical-

cellular analysis, performed in adulthood to assess markers of neuroinflammation and neurodegeneration in specific brain areas; (iii) assess whether all these effects are different between males and females. The set of results obtained will make it possible to: i) increase knowledge on the risk induced by the use of specific NPS; ii) provide useful information to develop possible strategies of intervention against intoxications; iii) provide scientific material for information campaigns addressed to schools, general population, but also at the Police, Addiction Services and Emergency Medicine. This will encourage a direct interaction between research and territory.

In the context of this project, the scholar will work on the improvement of the 5F-MDMB-PICA, 2-CI-4,5-MDMA e MDPHP synthetic approaches and will be especially devoted to their structural characterization by means of GC-MSMS, LC-MSMS e LC-QTOF-MS techniques. The candidate will also focus on the ligand-receptor interaction throughout molecular docking, modeling and dynamic studies. This aspect will be used for a better comprehension of the interactions between the NPS under study and their endogenous receptors. Noteworthy, this will be of particular importance for a deeper and exhaustive investigation of their mode of action.

REQUISITI DI AMMISSIONE RICHIESTI AL BORSISTA

A) Laurea magistrale in Farmacia o CTF

B) conoscenza delle tecniche di chimica computazionale e dei softwares di molecular docking e modeling; conoscenza delle metodiche di GC-MSMS, LC-MSMS e LC-QTOF-MS applicate ai composti organici.

TITOLI VALUTABILI (totale punti 60/100)

A)) Voto di laurea fino a 20 punti

B) Conoscenza certificata della lingua inglese fino a 5 punti

C) Valutazione curriculum vitae in coerenza con le tematiche descritte nel bando fino a 35 punti

Si propone la Commissione secondo la seguente composizione: Prof.ssa Maria Antonietta De Luca, Dr. Maria Paola Castelli, Dott.ssa Graziella Tocco (supplente Prof. Ezio Carboni)

Monserrato, 11 Novembre 2020

FIRMA DEL RICHIEDENTE

F.to Prof.ssa Maria Antonietta De Luca