

SPETTROSCOPIA DI RISONANZA MAGNETICA IN VIVO IN UN MODELLO MURINO DI ALZHEIMER: EFFETTI DELLA PALMITOILETANOLAMIDE

Canese Rossella (a), Palombelli Gianmauro (a), Bukke Vidyasagar Naik (b), Valenza Marta (c), Scuderi Caterina (c), Cassano Tommaso (b)

(a) *Unità MRI, Core facilities, FAST, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Foggia*

(c) *Dipartimento Fisiologia e Farmacologia V. Erspamer, Sapienza Università di Roma, Roma*

Introduzione. La spettroscopia di risonanza magnetica (MRS) è stata ampiamente utilizzata per studiare il metabolismo cerebrale mediante l'identificazione e la quantificazione di diversi metaboliti. In particolare, la perdita o la lesione neuronale può essere indicata da livelli inferiori al normale del marcatore neuronale N-acetilaspargato (NAA), mentre la reattività gliale correlata a neuroinfiammazione nei disturbi cerebrali è associata a mio-inositolo (mIns) elevato. Diminuzione di NAA e creatina (Cr) e aumento di mIns sono stati osservati nell'ippocampo e nella corteccia di pazienti affetti da malattia di Alzheimer (AD) mediante MRS. La neurodegenerazione causata dall'AD è una conseguenza di numerosi processi dannosi, come l'aggregazione proteica, lo stress ossidativo, il malfunzionamento mitocondriale e la neuroinfiammazione, con conseguente perdita delle funzioni neuronali. Pertanto, i farmaci multitarget sono stati sempre più usati negli ultimi decenni. A questo proposito, la palmitoiletanolamide (PEA, un mediatore lipidico endogeno) sembra esercitare effetti neuroprotettivi modulando più bersagli terapeutici contemporaneamente. In questo studio, abbiamo valutato l'effetto del trattamento cronico con palmitoiletanolamide ultramicronizzata (um-PEA) in un modello animale del morbo di Alzheimer (topi 3xTg-AD).

Metodi. Con un approccio integrato, basato su studi *ex vivo* (la bioenergetica mitocondriale, l'omeostasi dell'ATP) e *in vivo* (MRS di corteccia e ippocampo, la microdialisi per il rilascio di glutammato), abbiamo testato gli effetti della um-PEA in due diversi stadi (lieve e grave) della patologia che mima l'AD corrispondenti a due diverse età dei topi (6 e 12 mesi).

Risultati. I nostri risultati confermano che l'ippocampo è l'area più colpita dalla progressione della patologia e dimostrano che la um-PEA contrasta le disfunzioni mitocondriali e aiuta a salvare il metabolismo energetico cerebrale nella corteccia frontale, ma non nell'ippocampo. Inoltre, sono stati osservati progressivi cambiamenti legati all'età e alla patologia nel metabolismo corticale e ippocampale che imitano da vicino le alterazioni osservate nel cervello umano con AD; queste alterazioni metaboliche non sono state influenzate dal trattamento cronico con um-PEA.

Conclusioni. Questi risultati confermano che l'ippocampo è l'area più colpita dalla patologia simil-AD e dimostrano che la um-PEA contrasta le disfunzioni mitocondriali e aiuta a salvare il metabolismo energetico cerebrale nella corteccia frontale, ma non nell'ippocampo. Infine, l'efficacia della um-PEA è particolarmente potente nei topi con patologia lieve, suggerendo il suo potenziale come trattamento precoce.