

RAPORT ȘTIINȚIFIC FINAL

STUDII PRECLINICE ASUPRA CO-TERAPIEI CE UTILIZEAZĂ CANABINOIZI SELECTIVI CB2 ȘI DONEPEZIL ÎN BOALA ALZHEIMER

Contract de finanțare: PD 4/2022

Cod proiect: PN-III-P1-1.1-PD-2021-0466

Acronim: SECADA

Durata contractului: 24 luni

Rezumat: Boala Alzheimer (AD) este o provocare majoră de sănătate în creștere la nivel mondial, cu până la 80% din totalul cazurilor de demență. Etiologia acestei boli nu este complet înțeleasă și nu există în prezent un medicament sigur și eficient care să prevină, oprească sau inverseze evoluția acesteia. Receptorii endocannabinoizi CB1 și CB2 sunt exprimați pe scară largă în sistemul nervos central și s-a constatat că CB2 sunt supraexprimați selectiv în celulele asociate neuritei cu amiloid- β . Agoniștii CB2 specifici sunt o țintă promițătoare pentru terapia AD datorită lipsei de proprietăți psihoactive, dar sunt încă insuficient studiați. Scopul acestui proiect este de a evalua efectele co-tratamentului donepezil-JWH-133, un agonist CB2 specific pe șoareci transgenici, în stadiul pre-simptomatic și precoce al fazei simptomatice a AD. Utilizând studii *in vivo*, plus evaluări ale performanței cognitive, imagistică multimodală, histologie și analize imunohistochemice, următoarele obiective ale proiectului vor fi îndeplinite: investigarea eficacității co-tratament donepezil-JWH-133 pe termen lung; evaluarea impactului terapiei asupra metabolismului cerebral; identificarea modificărilor legate de acetilcolină și cuantificarea amiloidului- β într-un model animal. Translarea canabinoizilor CB2 selectivi în clinică nu este o provocare ușoară, dar identificarea de noi căi terapeutice pentru tratarea AD poate îmbunătăți calitatea vieții a milioane de pacienți cu demență.

Etapele studiului:

1. Pregătirea condițiilor necesare începerii studiului *in vivo*
2. Investigații farmacologice și terapeutice *in vivo* privind co-terapia pe termen lung ce utilizează canabinoizi selectivi cb2 și donepezil în boala Alzheimer
3. Evaluarea aplicabilității și a strategiilor de valorificare a rezultatelor cercetării

Livrabile prevăzute/ realizate:

Articole:

1. Stanciu GD, Ababei CD, Solcan C, Uritu CM, Craciun VC, Pricope CV, Szilagyi A, Tamba BI. Exploring cannabinoids with enhanced binding affinity for targeting the expanded endocannabinoid system: a promising therapeutic strategy for Alzheimer's disease treatment. *Pharmaceuticals*. 2024, 17, 530.
2. Stanciu GD; Ababei DC; Solcan C; Bild V; Ciobica A; Beschea Chiriac S-I; Ciobanu, LM; Tamba B-I. Preclinical Studies of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, and Donepezil Combined Therapy in Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals* 2023, 16, 1620.
3. Stanciu GD; Ababei DC; Rusu RN; Bild V; Tamba BI. Exploring the involvement of the amyloid precursor protein A673T mutation against amyloid pathology and Alzheimer's disease in relation to therapeutic editing tools. *Pharmaceutics*. 2022 Jun; 14(6): 1270.

Participări conferințe/ congrese internaționale:

1. ESLAV-ECLAM2023 Annual Meeting, 26-27 iunie 2023, Tallin, Estonia; cu lucrarea: *"Neuroprotective effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors for dementia due to Alzheimer's disease"*. Autori: Stanciu GD, Ababei DC, Solcan C, Bild V, Tamba BI;
2. 1st Central-East European Laboratory Animal Science Congress - CELASC Congress, 29 mai- 2 iunie 2023; Praga, Cehia. Lucrări: *"Advanced Research and Development Center for Experimental Medicine: "Prof. Ostin C. Mungiu" - Infinite Solutions"*, *"Selective cannabinoid receptor type 2 and donepezil combined therapy in Alzheimer's disease – preliminary data"*. Autori: Stanciu GD, Tamba BI.
3. 5th Global Conference on Neuroscience and Neurological Disorders, 3-4 noiembrie 2022, Berlin, Germania; cu lucrare: *Targeting CB2 receptors: potential investigational therapies for dementia due to Alzheimer's disease*. Autori: Stanciu GD, Tamba BI.
4. 6th Edition of International Conference on Neurology and Brain Disorders, 24-26 octombrie 2022; participare on-line; Orlando, Florida, USA; cu lucrarea: *Preclinical in vivo study on selective cannabinoid receptor type 2 and donepezil combined therapy in Alzheimer's disease*. Autori: Stanciu GD, Tamba BI.

5. Cursuri organizate:

1. *Cognitive and behavioural assessment in dementia due to Alzheimer's disease on laboratory animals"* susținut de Gabriela-dumitrița Stanciu, în cadrul: 17th edition of the International Congress for medical Students and Young Doctors – CONGRESSIS 2022.
2. *From behavioral methods for assessing cognitive performance to neurodegeneration - relevant solutions for improving preclinical to clinical translation in Alzheimer's disease research"* susținut de Gabriela-dumitrița Stanciu, în cadrul: 18th edition of the International Congress for medical Students and Young Doctors – CONGRESSIS 2023.

Școală de vară - Summer School of ESLAV-ECLAM: "Bolile și diagnosticul la animalele utilizate în cercetarea biomedicală", 28-30 iunie 2023, Tallin, Estonia;

Carte - Stanciu GD, Coman C, Moroșan SZ – *Îndrumător de medicină experimentală modele animale și metode de testare în proceduri preclinice in vivo*, Ed. "Gr. T. Popa", Iași, 2024. ISBN: 978-606-544-965-7.

Site proiect - disponibil la adresa: <https://secada.projects.umfiasi.ro/>

Impactul estimat al rezultatelor

Rezultatele proiectului SECADA susțin un potențial semnificativ al terapiei cu canabinoidul selectiv CB2 - JWH-133 în gestionarea bolii Alzheimer și a impactului economic asociat cu această afecțiune. Având în vedere amploarea problematicii și costurile ridicate ale îngrijirilor medicale, explorarea utilizării canabinoizilor, inclusiv a JWH-133, în studii clinice devine o strategie terapeutică promițătoare.

Manipularea sistemului canabinoid ca modalitate terapeutică prezintă perspective încurajatoare pentru inovație și progres în domeniul medical. Potențialul de tratament al bolii Alzheimer prin intermediul JWH-133 deschide noi oportunități pentru cercetare și practică medicală, influențând direcțiile viitoare a dezvoltării terapeutice.

Studiile obiective de investigare, atât *in vivo* cât și *ex vivo*, privind eficacitatea și mecanismele de acțiune ale JWH-133 în tratamentul bolii Alzheimer, oferă claritate și consistență în obținerea rezultatelor. Această abordare științifică riguroasă permite o înțelegere mai profundă a modului în care canabinoizii pot contracara progresia bolii Alzheimer și pot oferi beneficii tangibile pacienților.

Implementarea proiectului SECADA a consolidat colaborarea cu partenerii români și europeni, deschizând noi oportunități de finanțare și promovând colaborarea interdisciplinară și intersectorială. Acest lucru contribuie la avansarea cercetării și dezvoltării terapeutice în domeniul canabinoizilor și încurajează aducerea rapidă a acestor inovații în beneficiul pacienților și societății în ansamblu.