

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PERUGIA
FACOLTÀ DI MEDICINA VETERINARIA
Dipartimento di Patologia, Diagnostica e Clinica Veterinaria
Direttore: Prof. G. Fruganti
Sezione di Scienze Sperimentali e
Biotecnologie Applicate
(SSD: VET/07)

**RUOLO DEGLI ENDOCANNABINOIDI E DEI COMPOSTI CANNABIMIMETICI
CORRELATI NELL'INFIAMMAZIONE E NEL DOLORE E POTENZIALI IMPIEGHI
TERAPEUTICI NEGLI ANIMALI DA COMPAGNIA**

*Role of endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in
inflammation and pain and potential therapeutics use in
companion animals*

Laureando
Lucia Amoni

Relatore
Prof.ssa Giorgia della Rocca

Anno Accademico 2006/2007

INDICE

| | |
|--|-------|
| RIASSUNTO | p. 4 |
| SUMMARY | p. 5 |
| INTRODUZIONE | |
| IL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE | |
| Recettori cannabinoidi | |
| Localizzazione dei recettori cannabinoidi | |
| Meccanismi di trasduzione del segnale | |
| Endocannabinoidi | |
| Localizzazione degli endocannabinoidi | |
| Biosintesi ed inattivazione degli endocannabinoidi | |
| Azioni intracellulari degli endocannabinoidi | |
| Agonisti ed antagonisti dei recettori cannabinoidi | |
| Possibili ruoli fisiopatologici degli endocannabinoidi | p. |
| Possibili implicazioni farmacologiche degli endocannabinoidi | |
| RUOLO DEGLI ENDOCANNABINOIDI E DEGLI ACIDI GRASSI CORRELATI NELLA MODULAZIONE DELL'INFIAMMAZIONE E DEL DOLORE | p. 37 |
| Evidenze supportanti il ruolo antinocicettivo degli endocannabinoidi | |
| <i>Distribuzione dei recettori e dei marker endocannabinoidi</i> | |
| <i>Somministrazione di cannabinoidi esogeni (agonisti)</i> | |
| <i>Somministrazione di antagonisti e di inibitori del trasporto</i> | |
| <i>Studi con animali geneticamente modificati</i> | |
| <i>Valutazione del rilascio di endocannabinoidi</i> | |
| <i>Separazione fra effetti antinocicettivi ed altri effetti dei cannabinoidi</i> | |
| Meccanismi di modulazione della soglia nocicettiva | |
| <i>Meccanismi periferici</i> | |
| <i>Meccanismi spinali</i> | |
| <i>Meccanismi sopraspinali</i> | |
| Attività tonica del sistema endocannabinoide | |
| Interazioni tra sistemi endocannabinoide ed oppioide | |
| PALMITOILETANOLAMIDE | p. |
| Possibili ruoli biologici della PEA | |
| Controllo dell'infiammazione | |
| Controllo del dolore neurogeno | |
| Controllo del dolore neuropatico | |
| Controllo del prurito | |
| Controllo dell'omeostasi | |
| Meccanismo di azione della PEA | |
| Ipotesi ALIA | |
| Ipotesi dei recettori | |
| Ipotesi dell'entourage | |
| IMPIEGO DELLE ALIAMIDI IN MEDICINA VETERINARIA | p. |
| Palmidrol | |
| Adelmidrol | |
| Patologie dermatologiche a sfondo allergico | |
| Patologie delle basse vie urinarie | |

RIEPILOGO E CONCLUSIONI

APPENDICE

Modelli di dolore

Modelli animali di dolore acuto

Modelli animali di dolore infiammatorio

Modelli animali di dolore neuropatico

BIBLIOGRAFIA

FIGURE

TABELLE

RIASSUNTO

Il sistema endocannabinoide è un complesso circuito di recettori, ligandi e strutture coinvolte nella sintesi, trasporto e degradazione di questi ultimi, presente in molte specie animale, soprattutto nei mammiferi. Coinvolto in modo particolare nel controllo del dolore (tra cui anche quello neuropatico) e dell'infiammazione, esplica le sue azioni sia a livello centrale che periferico. Nel primo caso modula la neurotrasmissione interagendo anche con altri sistemi (primo fra tutti quello oppioide); a livello periferico, invece, inibisce la degranolazione dei mastociti.

I derivati della pianta di Cannabis Sativa (primo fra tutti il Δ⁹-tetraidrocannabinolo, THC) sono i principali ligandi esogeni di tale sistema e sono noti per i loro effetti psicoattivi (ipotermia, alterazione dei processi mnemonici, turbe della locomozione, etc.).

Tra i ligandi endogeni (endocannabinoidi) ricordiamo, invece, l'anandamide (AEA), il 2-acilglicerolo (2AG) e la palmitoiletanolamide (PEA). I primi due agiscono soprattutto sui recettori CB₁ localizzati prevalentemente a livello centrale, controllando la neurotrasmissione. La PEA, una sostanza ad azione locale sintetizzata in corso di stati infiammatori, si lega, invece, ai recettori CB₂ presenti sulle mastociti (tessuti periferici) e ne inibisce la degranolazione. Tale modalità d'azione evidenzia notevoli vantaggi terapeutici non solo contro l'infiammazione, ma anche contro il prurito e nel trattamento del dolore. Infatti, l'impiego di agonisti selettivi nei confronti dei recettori CB₂ limiterebbe con ogni probabilità gli effetti indesiderati a livello centrale, che attualmente ne precludono l'impiego.

Ad oggi, alcuni composti sintetici, analoghi della PEA, si trovano in commercio nella categoria "integratori alimentari" e molti studi ne confermano l'efficacia clinica nel trattamento di molte patologie associate al dolore ed all'infiammazione.