

# ENDOCANNABINOIDI

- Nel 1964 identificazione del tetraidrocannabinolo THC come principale componente psicoattivo dalla marijuana
- Negli anni '90 identificazione dei recettori CB1 e CB2 e di due ligandi endogeni denominati endocannabinoidi
- Nel 2001 identificazione del ruolo degli endocannabinoidi come messaggeri retrogradi, prodotti durante l'attività sinaptica e rilasciati nello spazio extracellulare



# ENDOCANNABINOIDI

Le azioni degli endocannabinoidi a livello del **sistema nervoso centrale** comprendono

- Euforia - Sedazione
- Stimolazione dell'appetito
- Analgesia
- Alterazione delle percezioni
- Riduzione della memoria
- Riduzione del controllo motorio

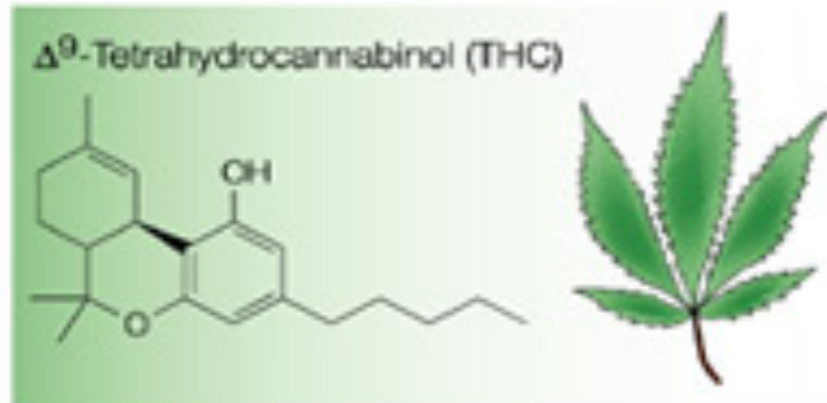
# ENDOCANNABINOIDI

Le azioni degli endocannabinoidi a livello del **sistema nervoso periferico** comprendono

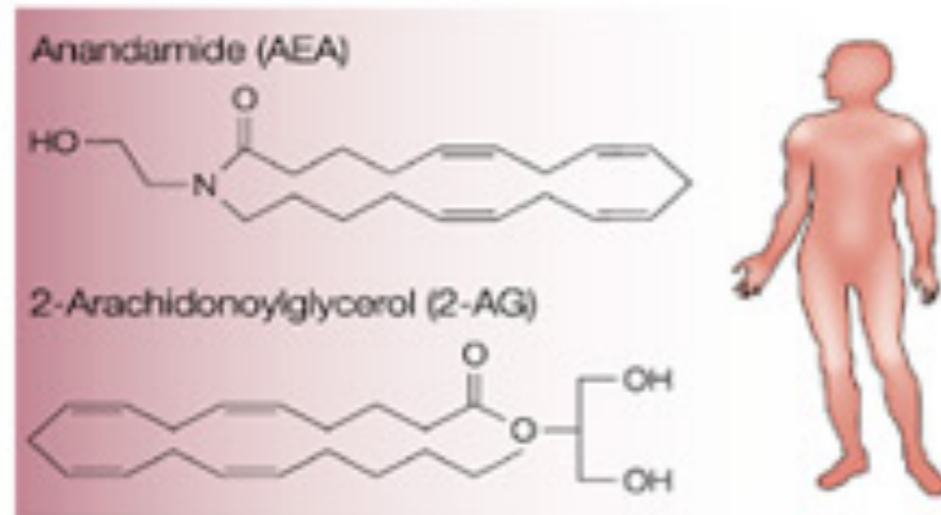
- Tachicardia (aumento della trasmissione sinaptica)
- Vasodilatazione (sclera e congiuntiva)
- Riduzione della pressione intraoculare
- Broncodilatazione

# ENDOCANNABINOIDI

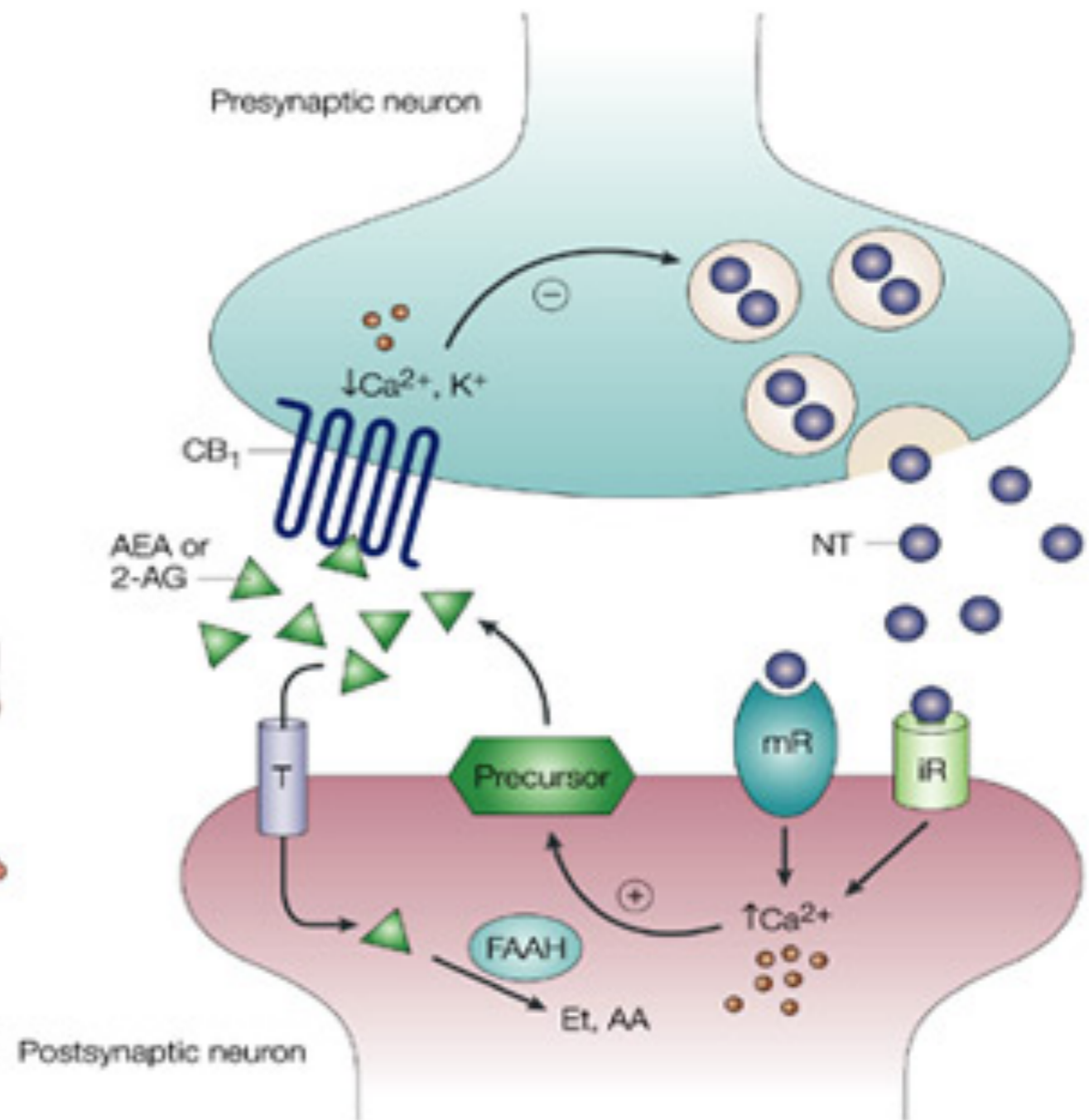
## Plant-derived cannabinoid



## Endogenous cannabinoids



**Ligandi a  
Struttura lipidica**



**Recettori:  
Localizzazione presinaptica**

# ENDOCANNABINOIDI: sintesi e degradazione

**Arachidonoil etanolamina  
ANANDAMIDE**

**2-arachidonilglicerolo  
2-AG**

Agonista parziale vs CB1 e CB2 R  
Agonista pieno vs TRPV1

Agonista pieno vs CB1 e CB2 R

Sintesi

N-acilfosfatidil PLD  
(NAPE-PLD)

PLC e diacilglicerolo lipasi (DGL)  
in sequenza

Degradazione

Idrolasi acidi grassi - FAAH

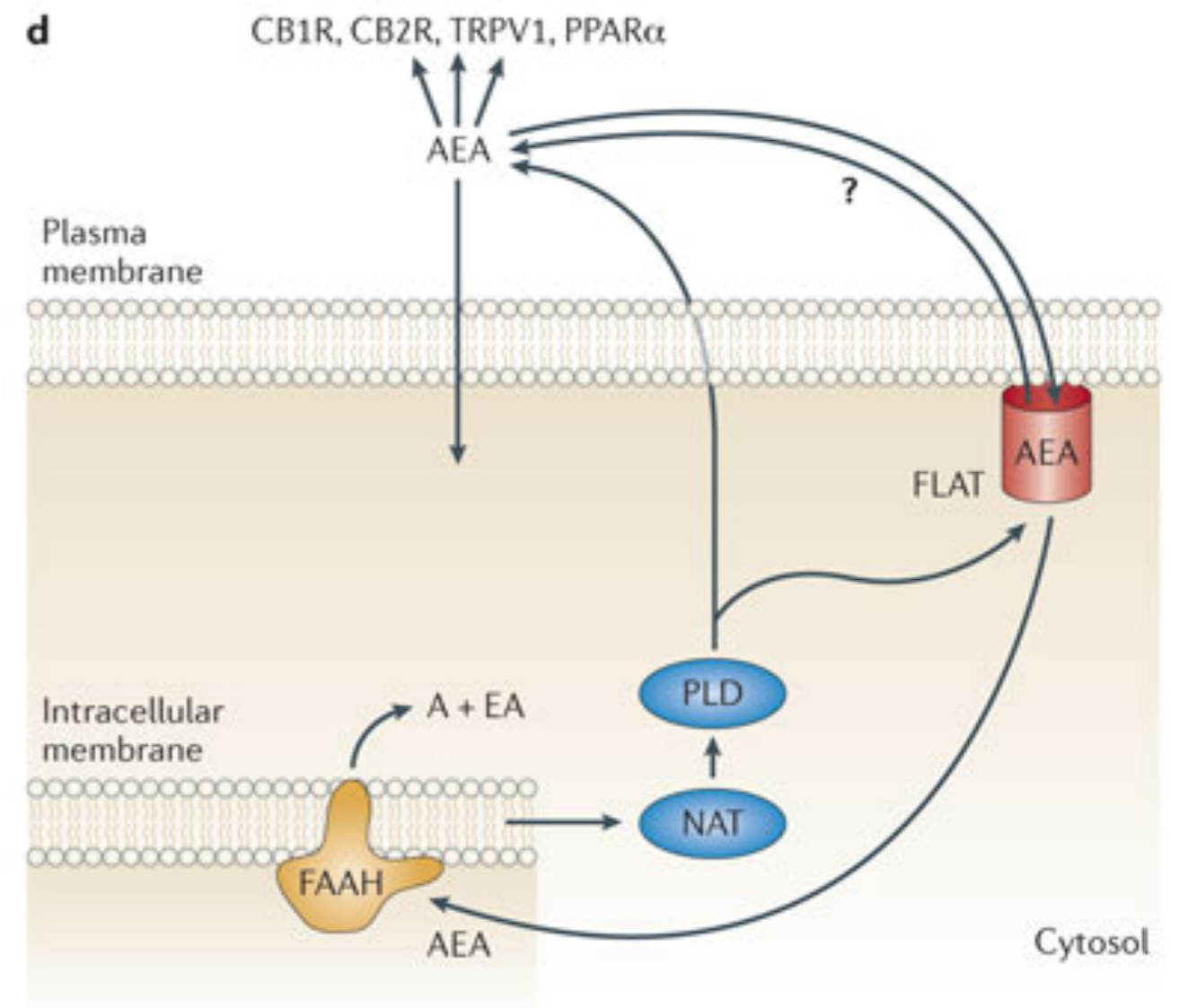
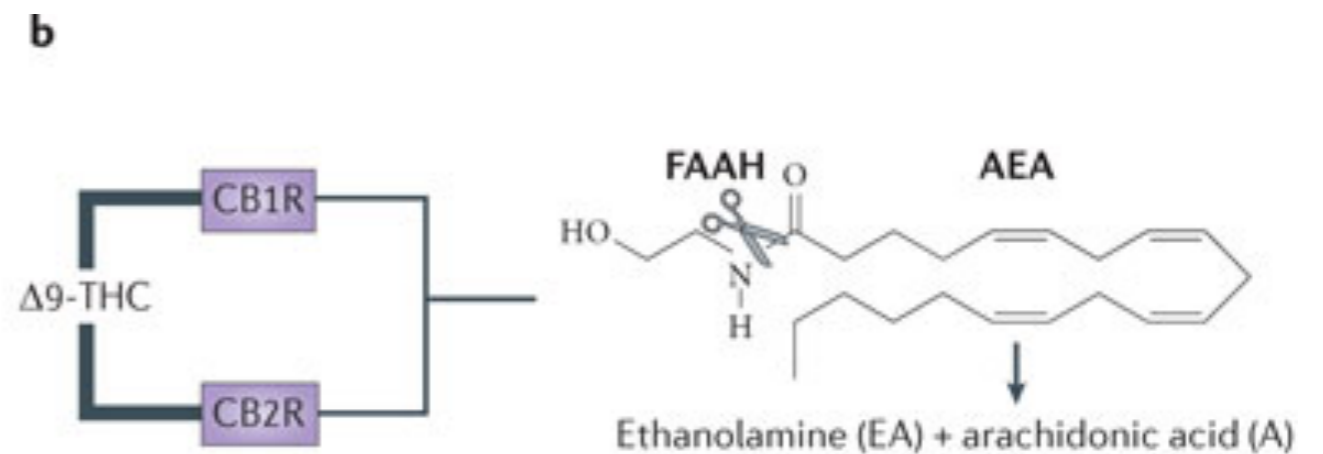
Monoacilglicerolo lipasi MGL  
ossidazione - COX-2

# ANANDAMIDE: sintesi e degradazione

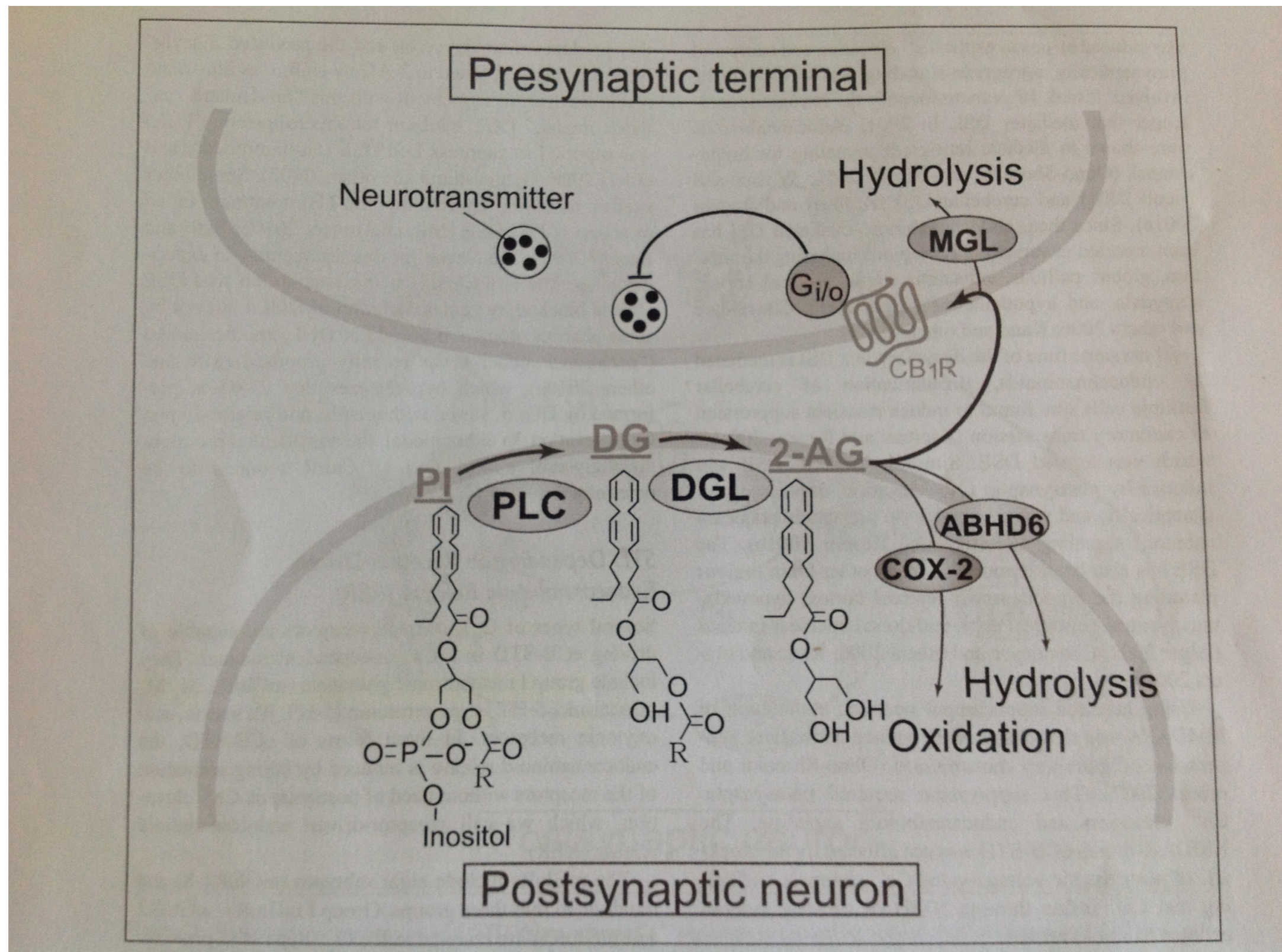
L'anandamide (AEA) è sintetizzata a partire da fosfogliceridi di membrana ad opera di una PLD-NAPE, metallo-idrolasi calcio- e Zn-dipendente

Il rilascio avviene per meccanismo passivo o ad opera di un trasportatore (FLAT)

Una idrolasi degli acidi grassi (FAAH) è responsabile dell'idrolisi dell'anandamide per la quale sembrerebbe esistere anche un trasportatore specifico (FLAT)



# 2-AG: sintesi e degradazione

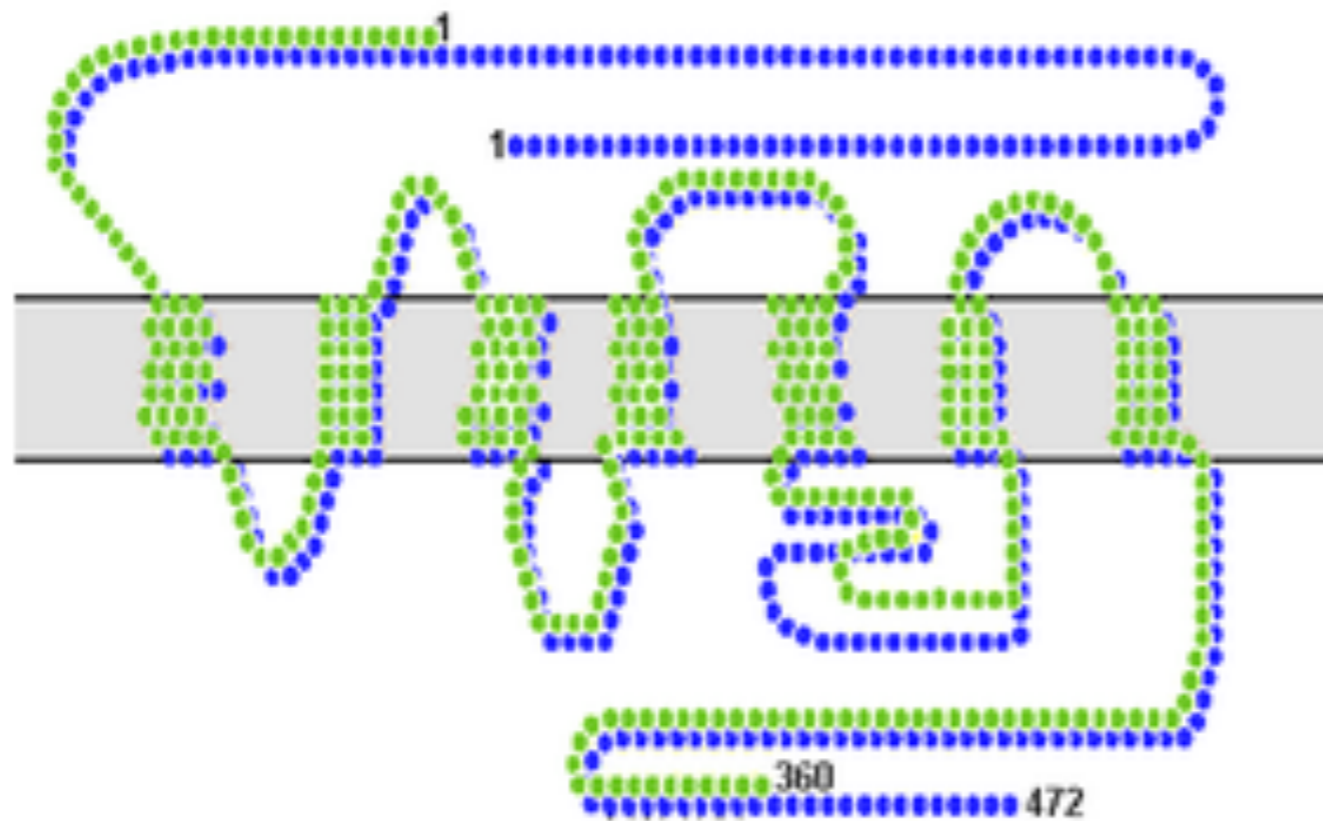


# Recettori degli endocannabinoidi: classificazione

CB1 ▶ Sistema Nervoso Centrale

CB2 ▶ Sistema Immunitario

CB3 ?

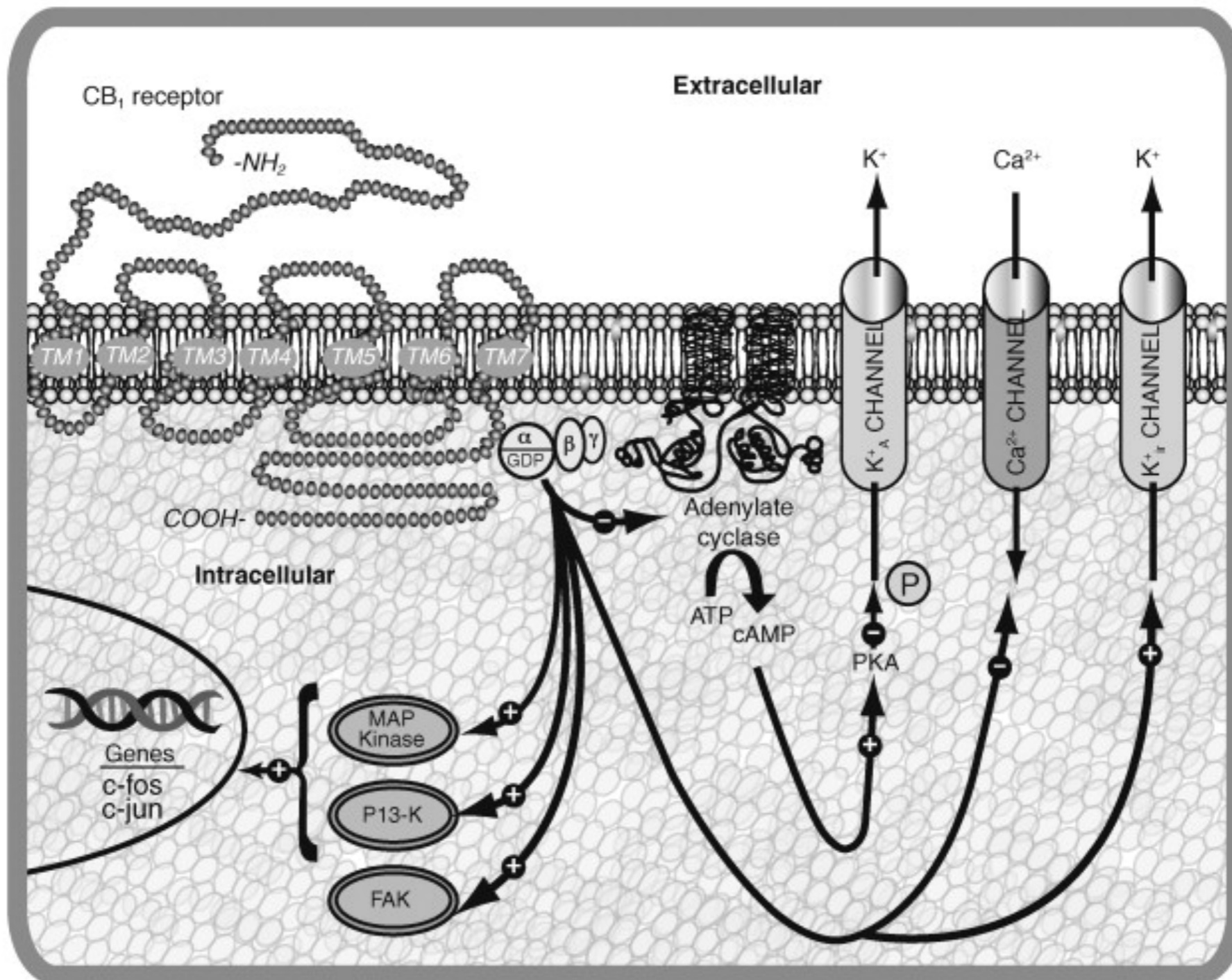


Struttura dei recettori CB1 • e CB2 •

Recettori  
metabotropici  
accoppiati a  
proteine Gi/o



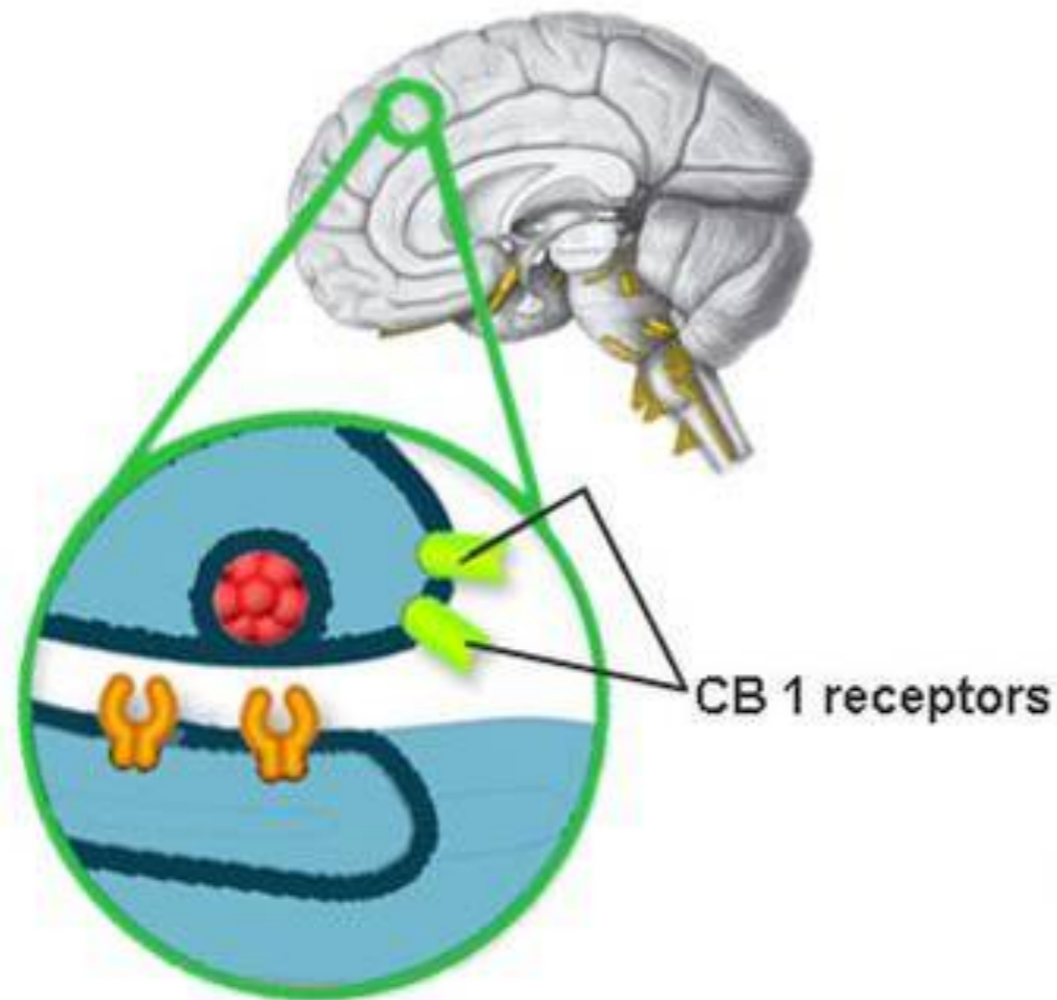
# Endocannabinoidi: meccanismi di trasduzione del segnale



# Recettori degli endocannabinoidi: distribuzione

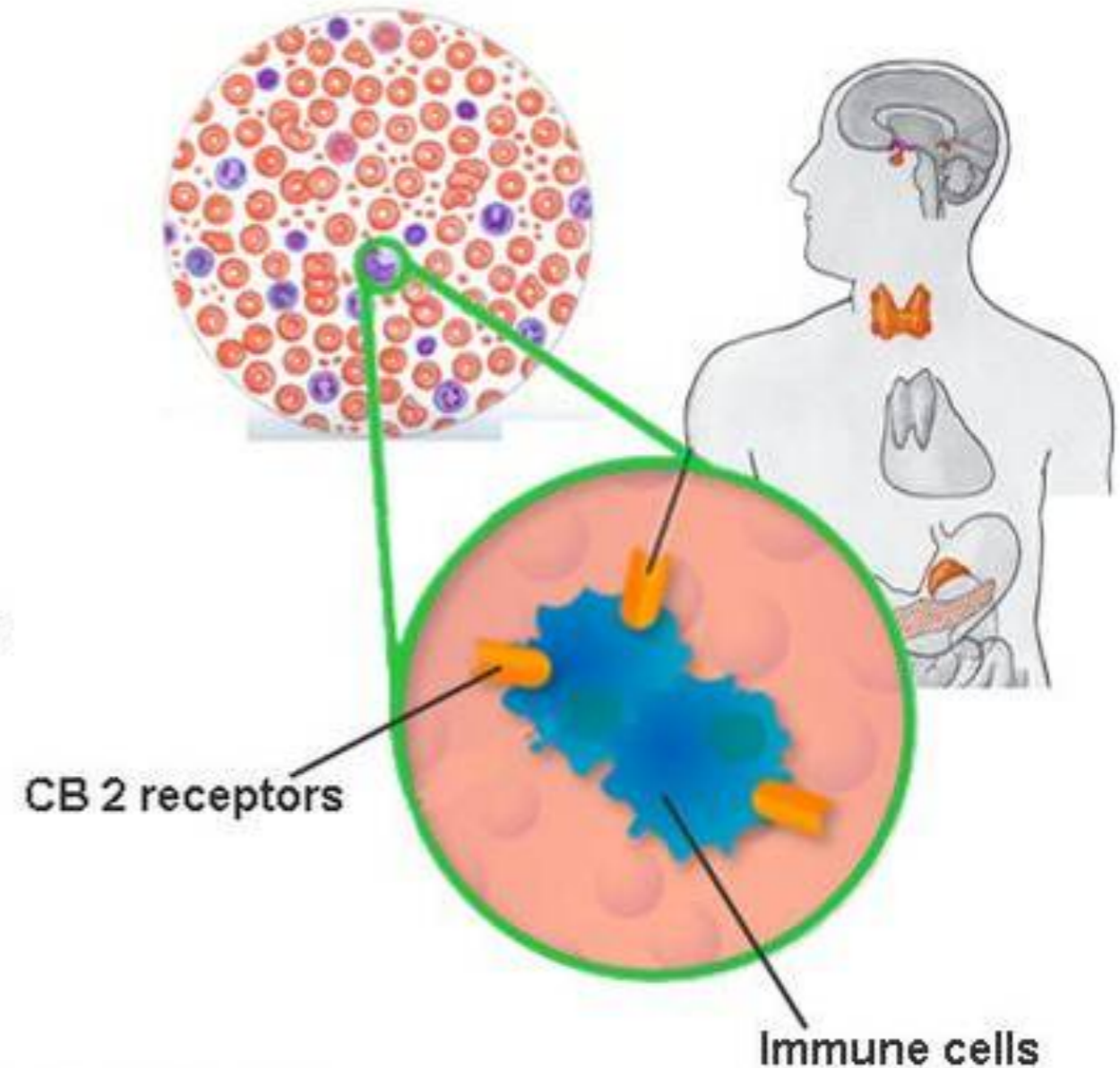
## RECETTORI CB1

Sistema nervoso centrale  
Tessuto adiposo (lipogenesi)



## RECETTORI CB2

microglia, sistema immunitario



# Recettori degli endocannabinoidi: distribuzione

**GANGLI BASALI**  
coordinazione motoria

**CORTECCIA CEREBRALE**  
funzioni cognitive superiori

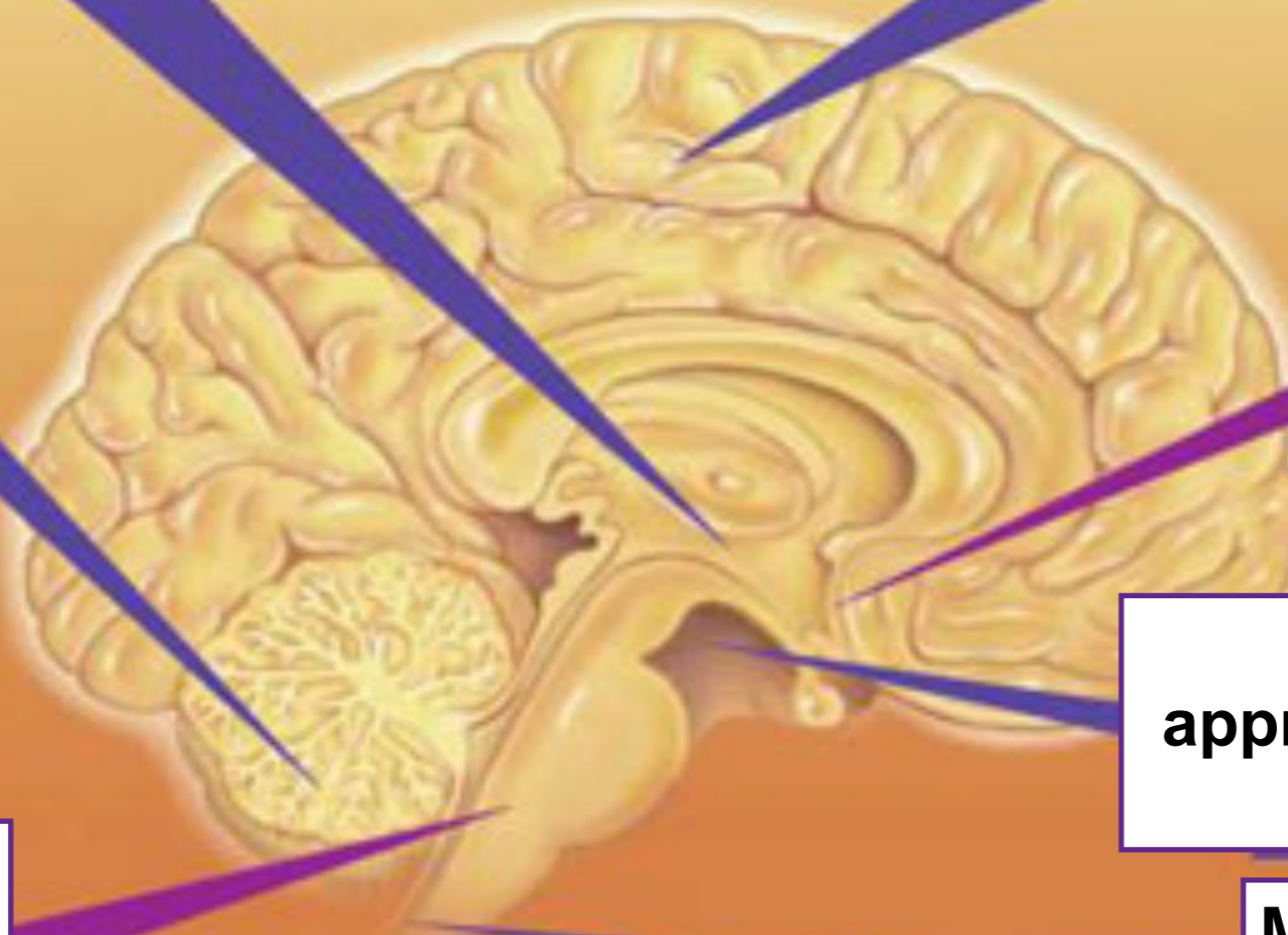
**CERVELLETTO**  
coordinazione  
motoria

**IPOTALAMO**  
controllo appetito  
e temperatura

**IPPOCAMPO**  
apprendimento, memoria,  
stress

**TRONCO  
ENCEFALICO  
(CTZ)**  
Nausea, vomito

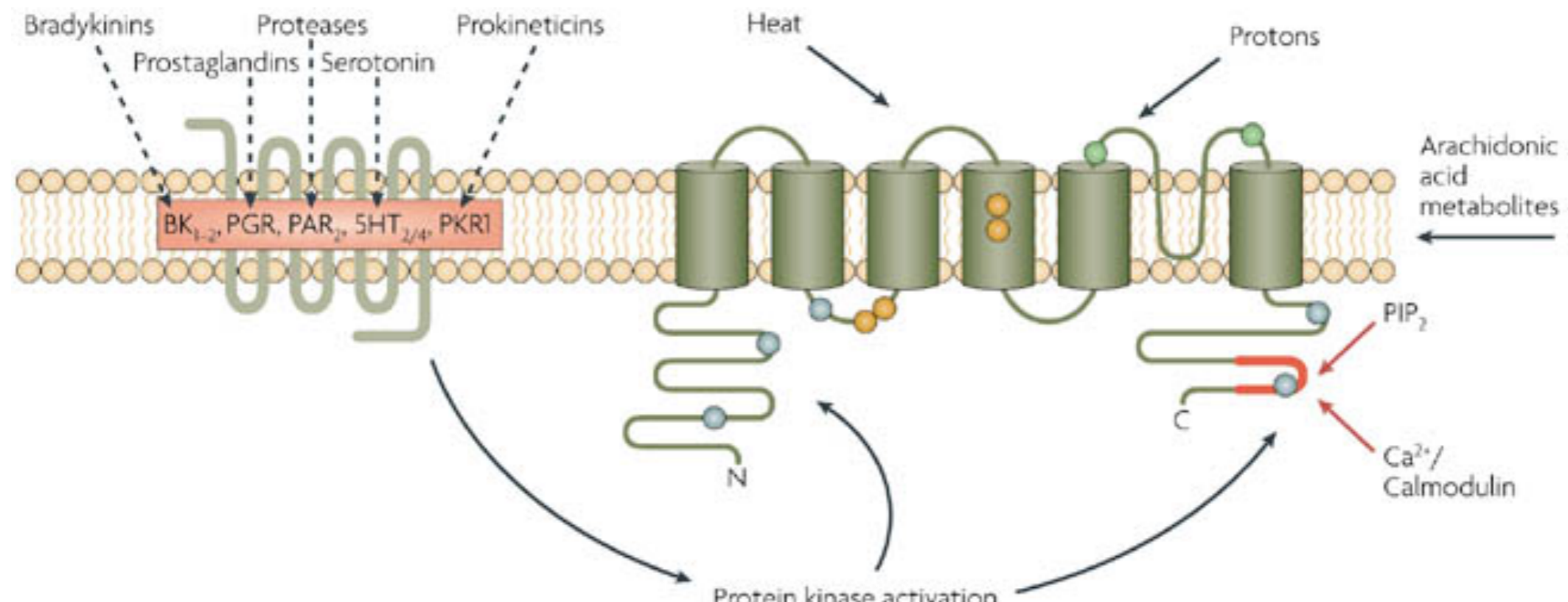
**MIDOLLO SPINALE**  
sensazioni  
periferiche, dolore  
incluso



# Recettori degli endocannabinoidi: omo-ed eteromerizzazione

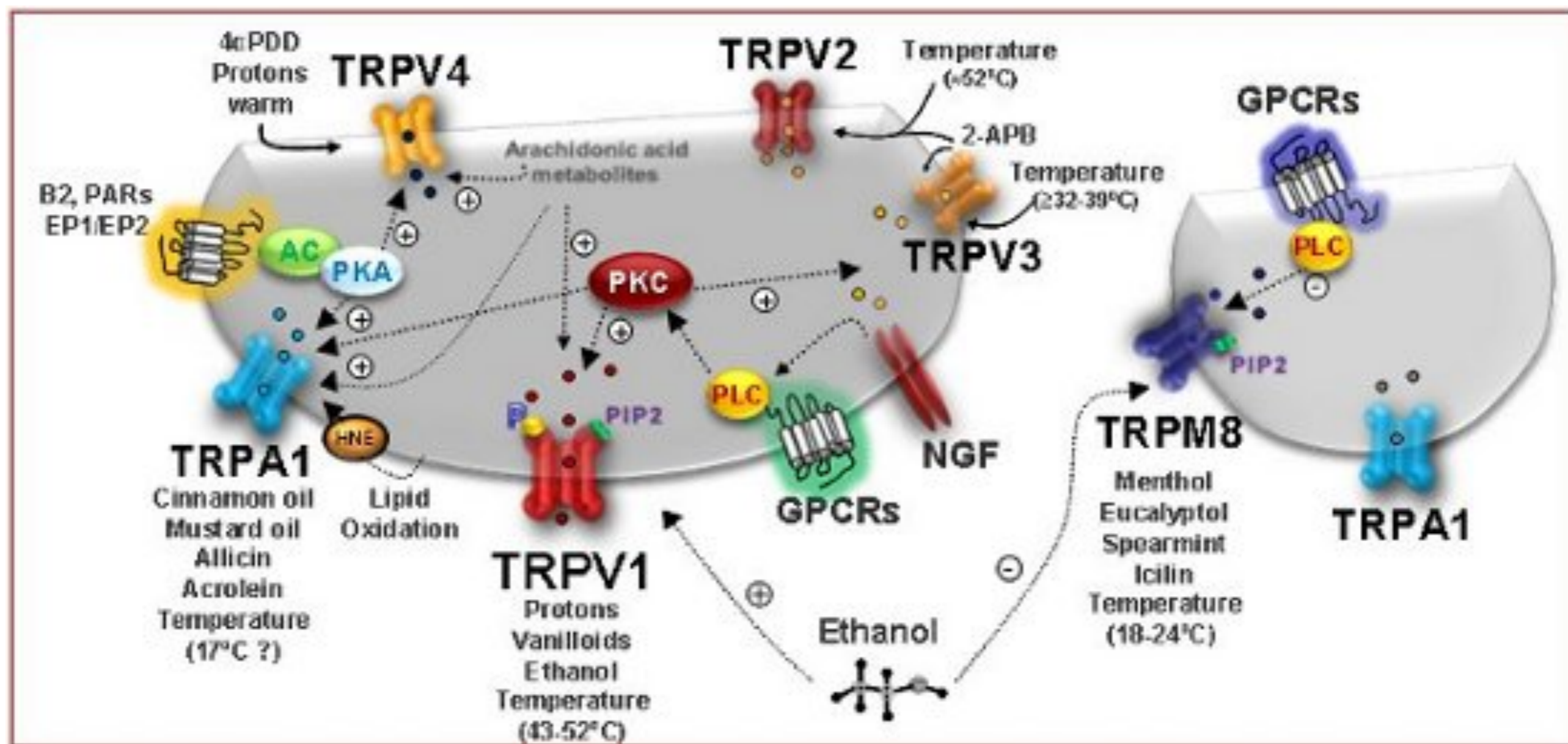
Come per il sistema degli oppioidi, anche i recettori degli endocannabinoidi formano dimeri, la cui entità sembra essere regolata dagli agonisti

I recettori CB1 formano anche eteromeri con i recettori degli oppioidi (MOR, DOR e KOR), i recettori D2 della dopamina e i canali TRP (transient receptor potential)



# I canali TRP (transient receptor potential): Sensori cellulari

I canali TRP costituiscono una superfamiglia di canali permeabili al calcio implicati nel sistema nervoso periferico nella trasmissione degli stimoli nocicettivi, nell'infiammazione e nel dolore neuropatico



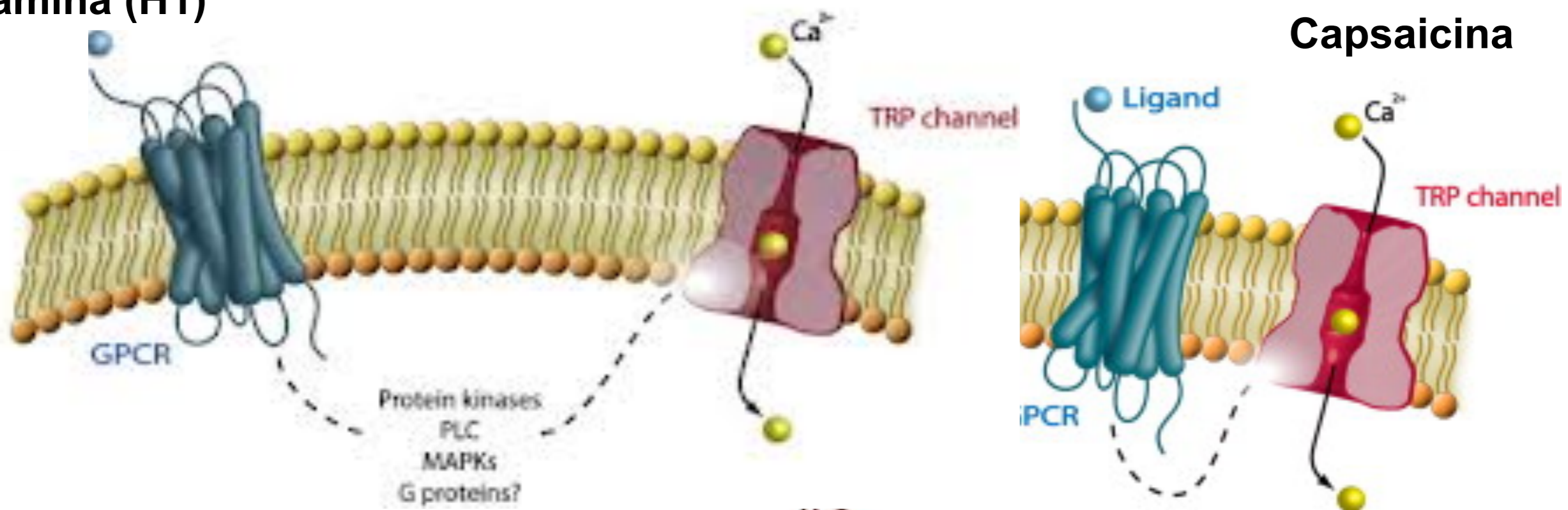
# I canali TRP e i recettori accoppiati a proteine G

L'attività dei canali TRP può essere stimolata da ligandi endogeni (anandamide) o esogeni (capsaicina) e modulata direttamente o indirettamente da recettori accoppiati a proteine G

Bradichinina  
Sostanza P  
Glutammato  
Neurochinina 1  
Serotonina (5-HT<sub>2</sub>)  
Istamina (H<sub>1</sub>)

La somministrazione cronica di morfina aumenta l'espressione dei TRP a livello spinale, contribuendo all'insorgenza della tolleranza

Anandamide  
Capsaicina



# ENDOCANNABINOIDI

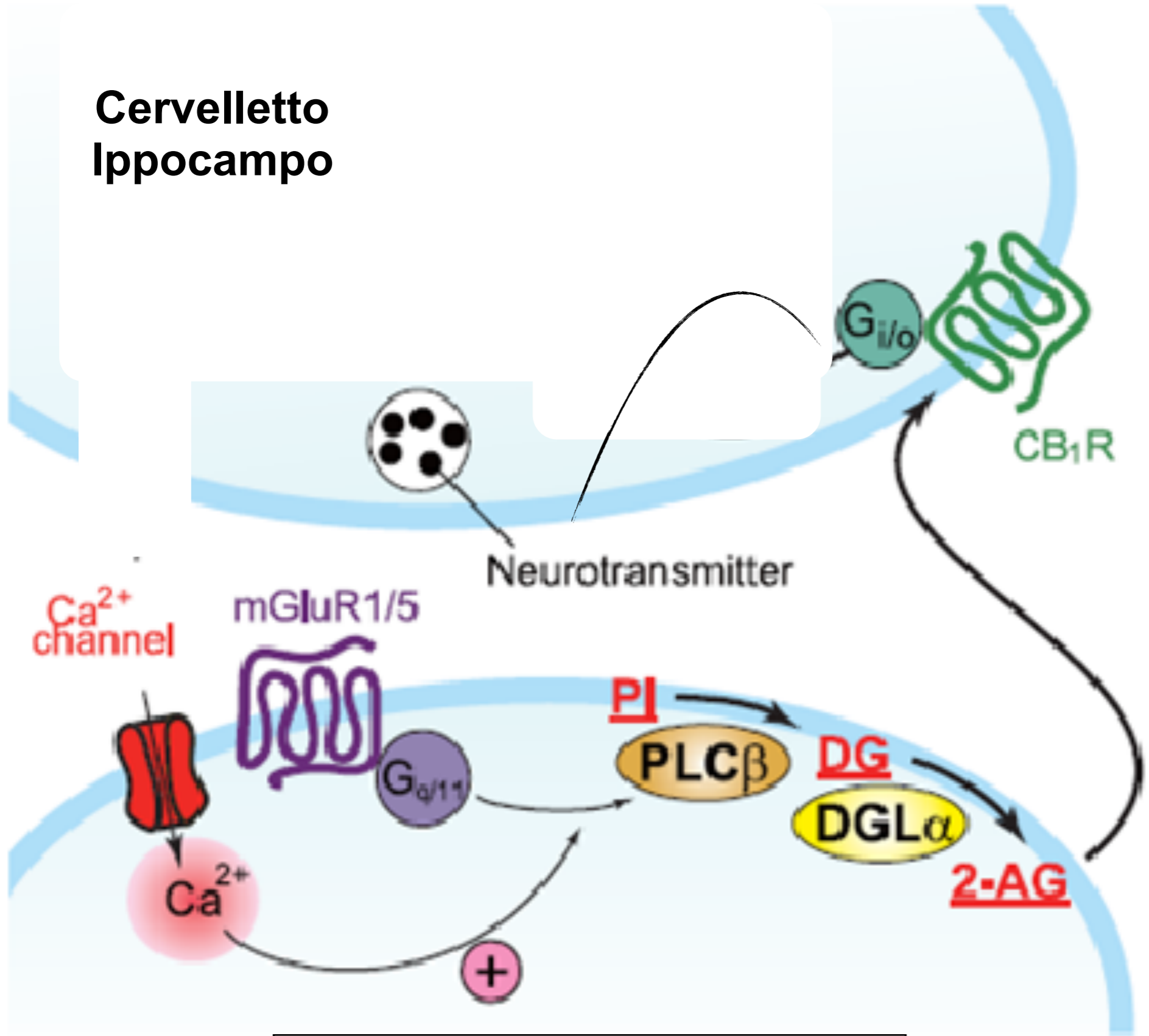
## STD e LTD

L'attivazione dei recettori CB1 a livello presinaptico determina una riduzione a breve termine o di lunga durata del rilascio di neurotrasmettitori:

- Short Term Depression (STD)
- Long Term Depression (LTD)

# Terminale presinaptico

Cervelletto  
Ippocampo



Short  
Term  
Depression:

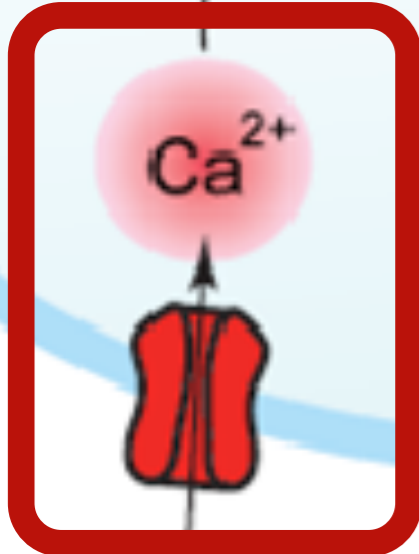
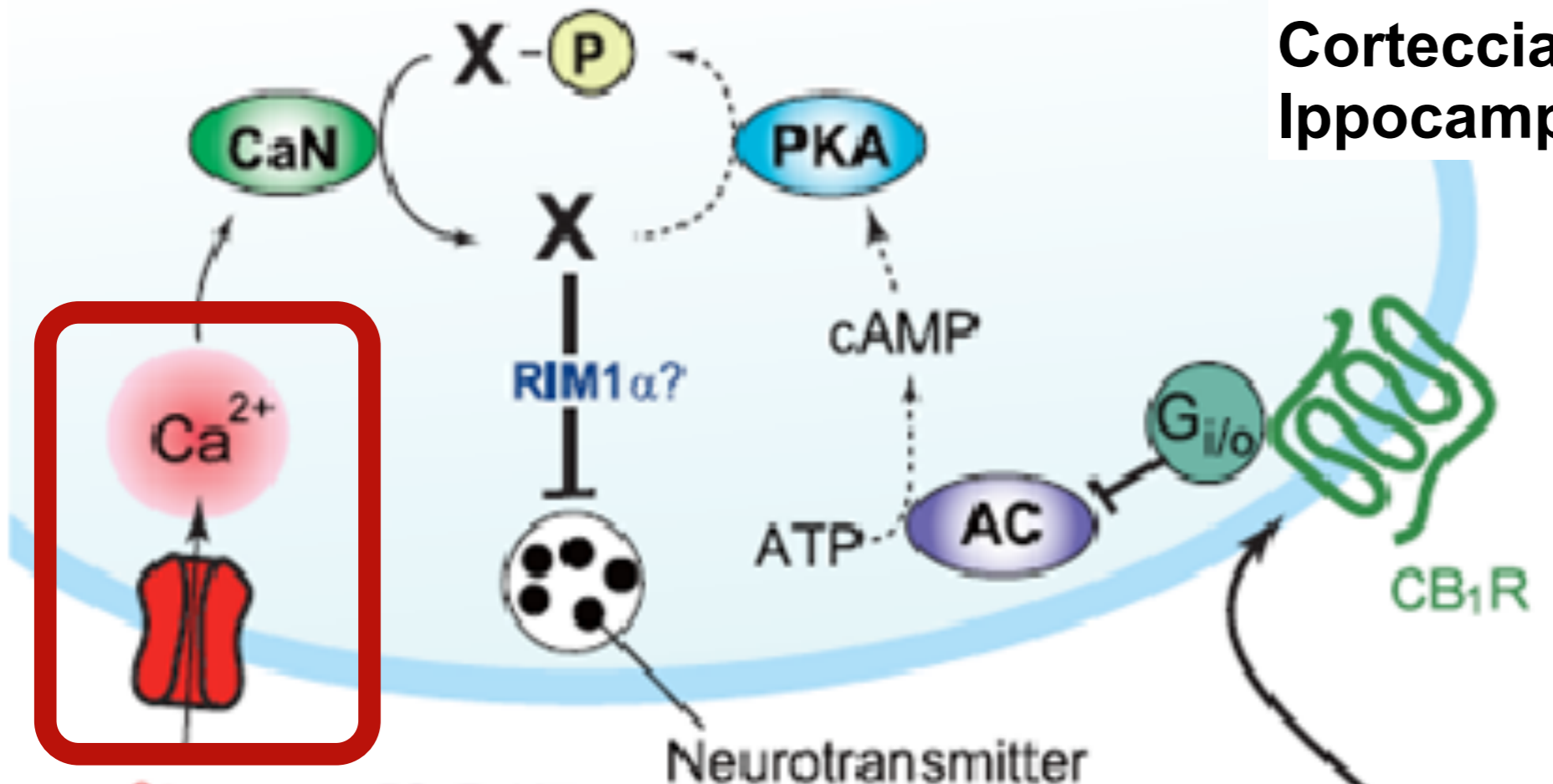
Meccanismi  
Molecolari

# Neurone postsinaptico



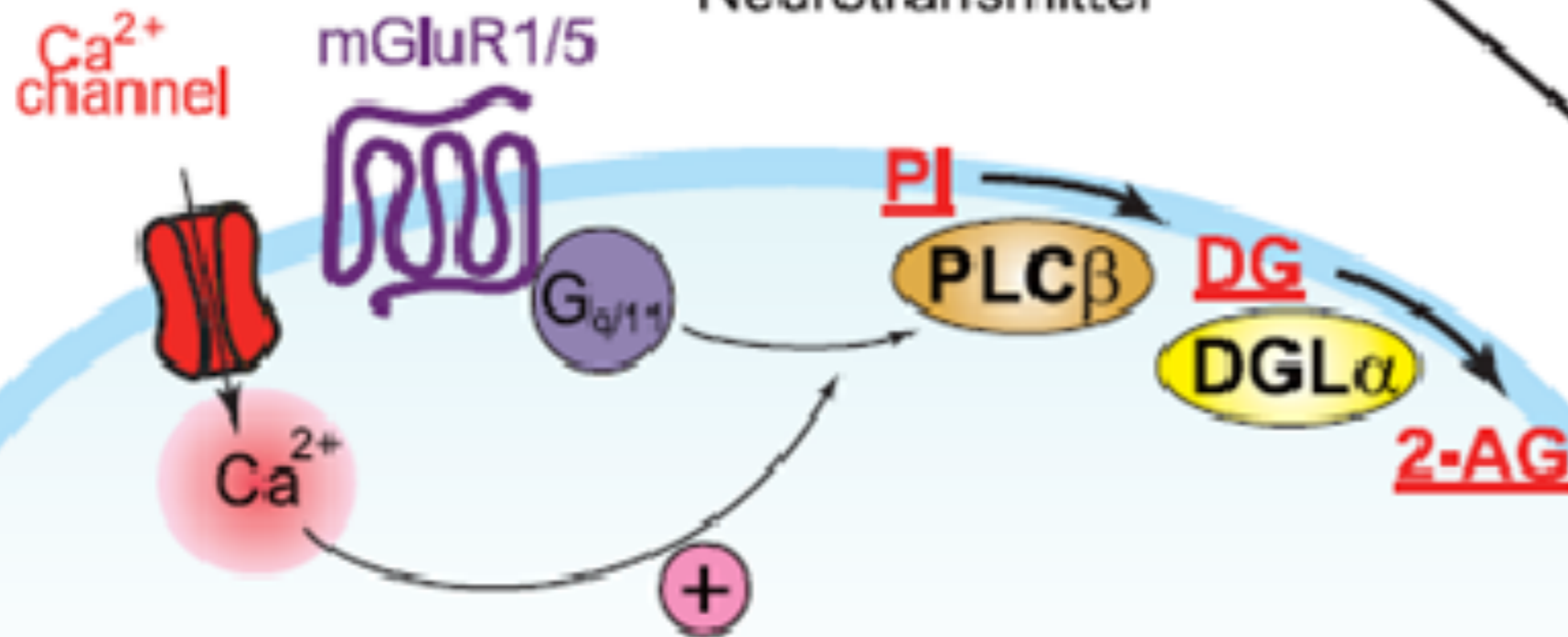
# Terminale presinaptico

Striato  
Corteccia cerebrale  
Ippocampo



Long  
Term  
Depression:

Meccanismi  
Molecolari









Viene depressa  
solo l'attività di  
terminali  
presinaptici attivi

# Neurone postsinaptico

# Ruoli fisiologici del sistema degli endocannabinoidi

## A livello del SNC

- Memoria (spaziale e avversiva) 
- Ansia 
- Depressione 
- Dipendenza 
- Appetito 
- Analgesia (anche a livello periferico) 

# Ruoli patologici del sistema degli endocannabinoidi

Alterazioni del sistema degli endocannabinoidi sono state riscontrate in svariati stati patologici

I cambiamenti possono essere protettivi o maladattativi (effetto antinocicettivo nel dolore neuropatico, fibrosi nelle epatopatie)

- Sistema gastrointestinale → CB1 upregulation → riduzione della motilità
- Sistema cardiovascolare → CB1 upregulation → riduzione pressione
- Dolore neuropatico → CB1 upregulation → aumento effetto analgesico
- Sclerosi multipla e SLA → CB2 upregulation → riduzione dell'infiammazione
- Malattie psichiatriche → CB1 upregulation → ??? richieste maggiori conoscenze

# CANNABINOIDI DI SINTESI

## AGONISTI

NABILONE  
DRONABINOL  
(Sviluppati come analgesici, hanno effetto sedativo e di riduzione della memoria)

## ANTAGONISTI

RIMONABANT  
*Acomplia*  
(Ritirato per problemi psichiatrici, incluso depressione e tendenza al suicidio)

## INIBITORI DEL METABOLISMO

URB597  
(Inibitore di FAAH ma anche attivatore di TRPV1)  
OL-135

## IMPIEGHI TERAPEUTICI

Nausea e vomito da chemioterapici, dolore neuropatico, aumento dell'appetito

Obesità, dipendenza da tabacco, alcolismo

Dolore, epilessia, sclerosi multipla, morbo di Parkinson's, ansia, diarrea

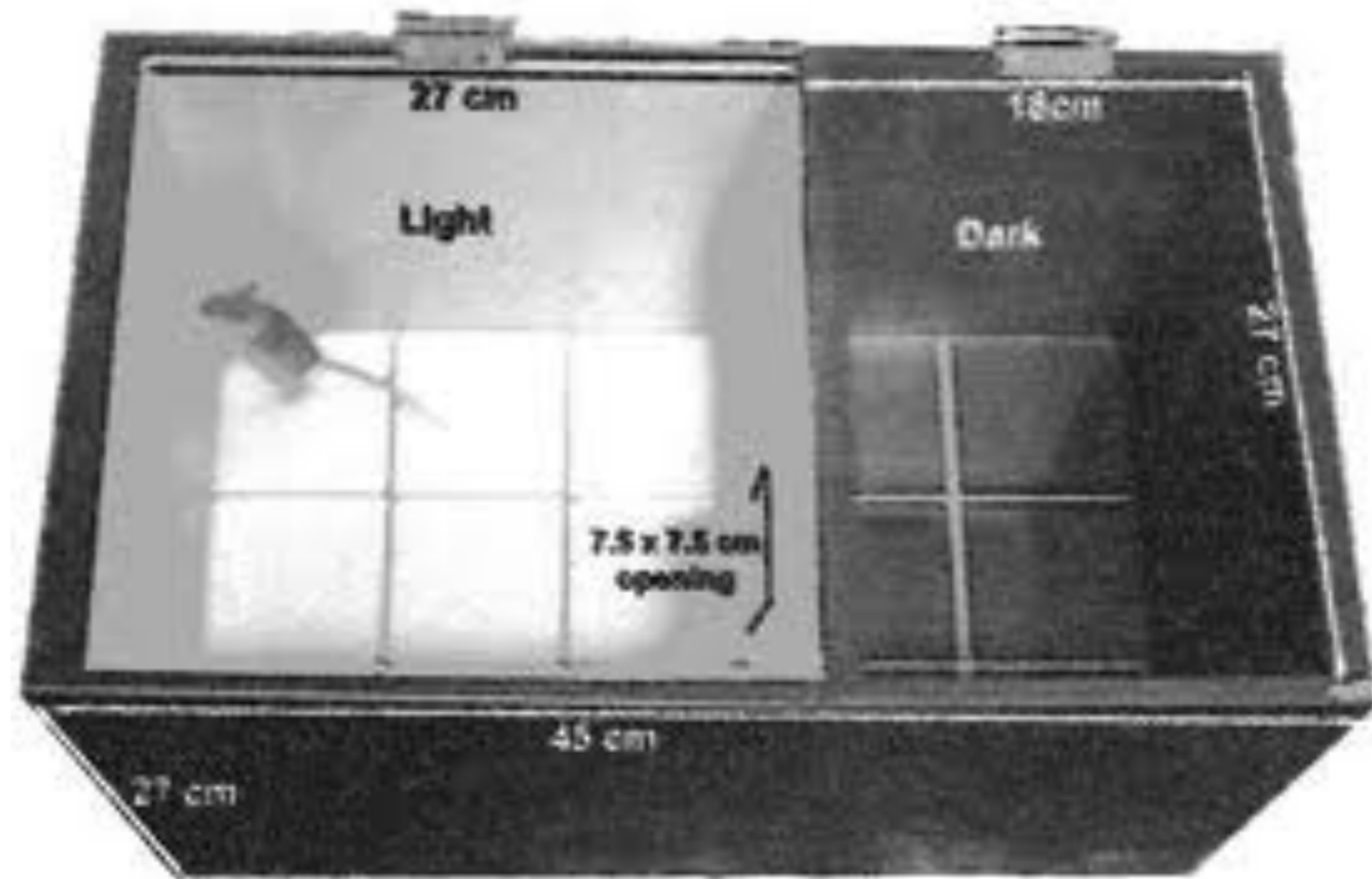
I cannabinoidi sono stati inseriti nella Tabella II, sezione B delle sostanze stupefacenti e psicotrope mentre non sono ancora presenti nel mercato nazionale medicinali a base di Delta-9-tetraidrocannabinolo, di Trans-delta-9-tetraidrocannabinolo (Dronabinol) e di Nabilone

# Modelli animali per l'ansia senza preconditionamento

- Misura l'attività esplorativa rispetto alla tendenza dei roditori di evitare zone illuminate



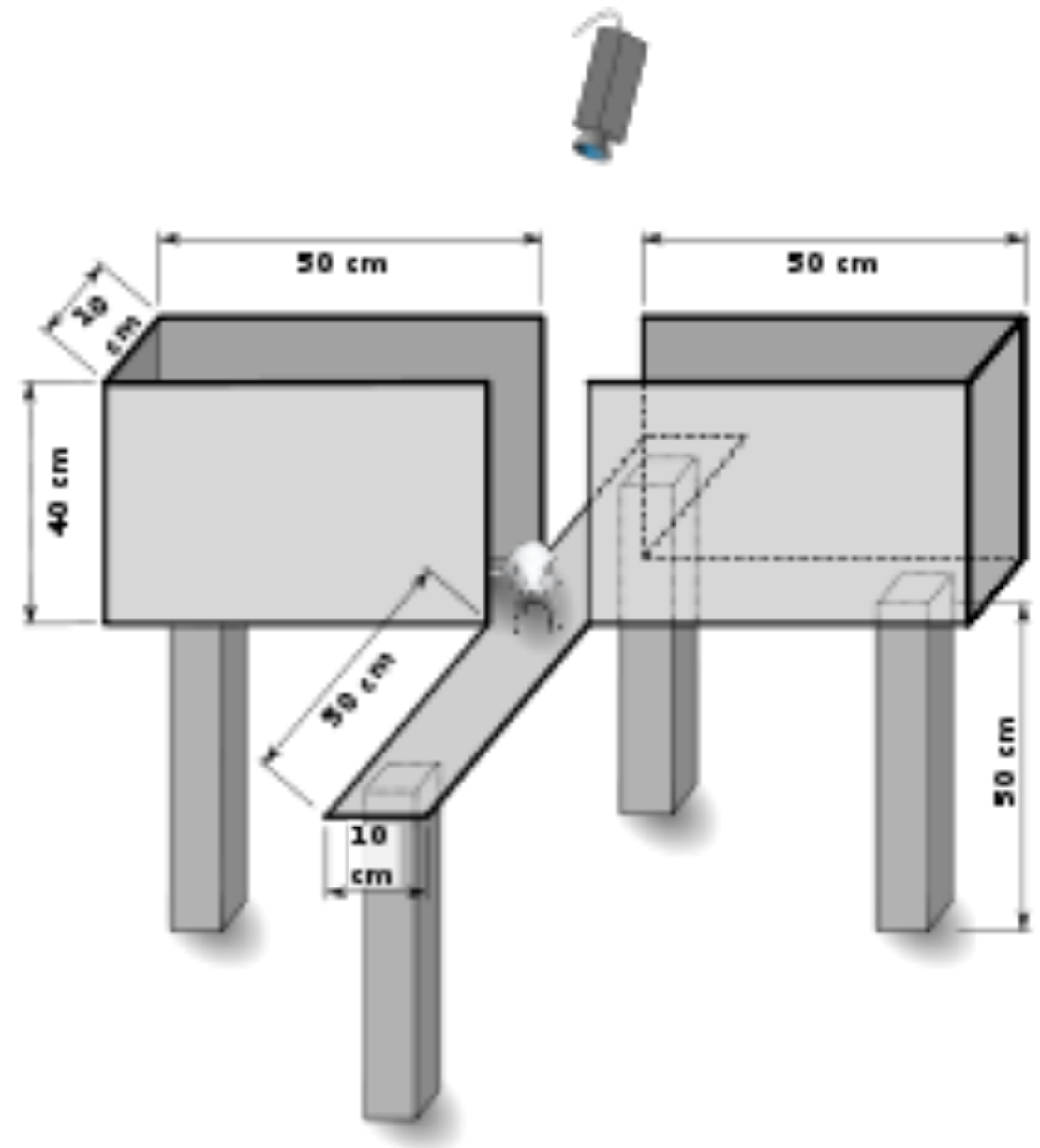
## Light/ dark test



# Modelli animali per l'ansia senza preconditionamento

## Elevated plus maze

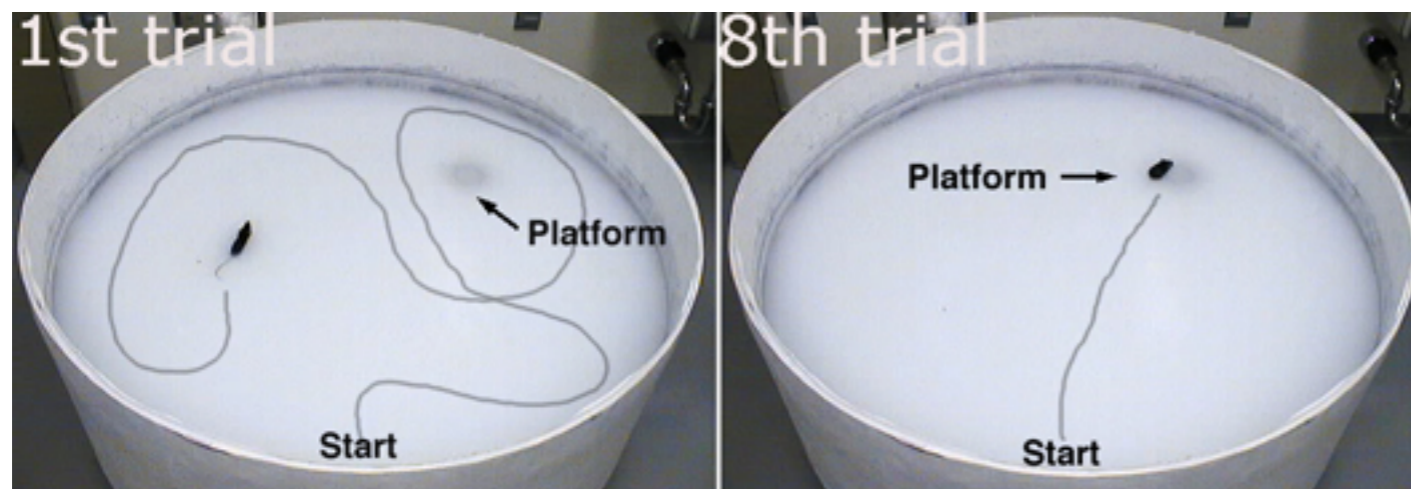
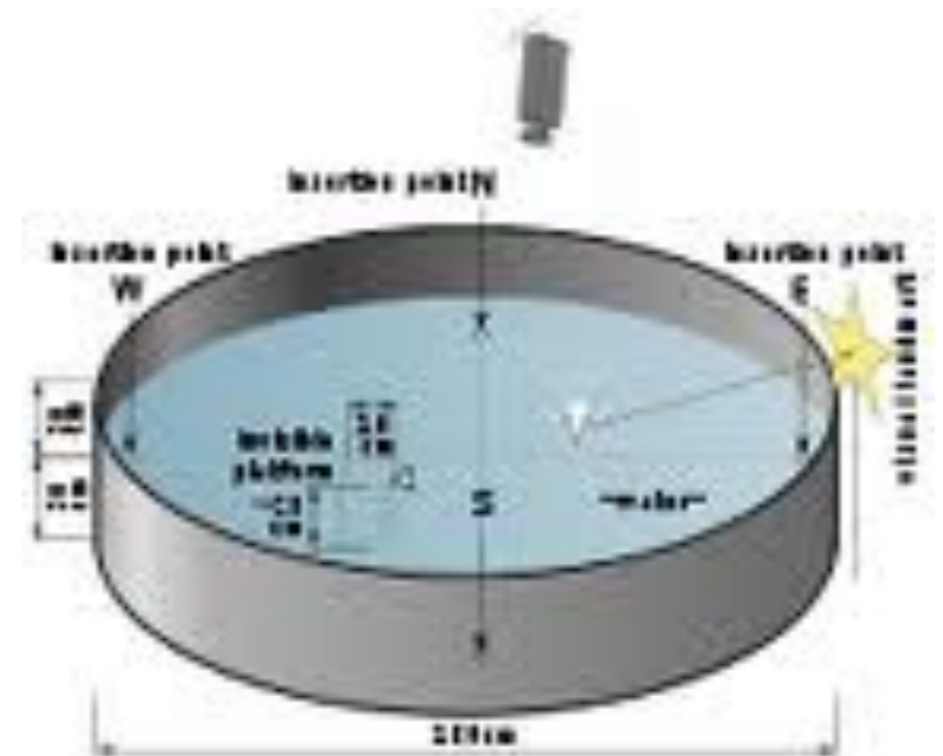
- Uno dei modelli più utilizzati basati sull'osservazione del comportamento dei roditori
- Impiegato per uno screening rapido di composti potenzialmente efficaci senza bisogno di training



# Modelli animali per memoria e apprendimento spaziale

- Test di memoria spaziale basato sulla capacità del ratto di orientarsi all'interno di uno spazio
- I ratti vengono sottoposti al test per sette giorni consecutivi (quattro trial alla volta)
- Si misura il tempo di latenza e la distanza percorsa prima di raggiungere la piattaforma nascosta

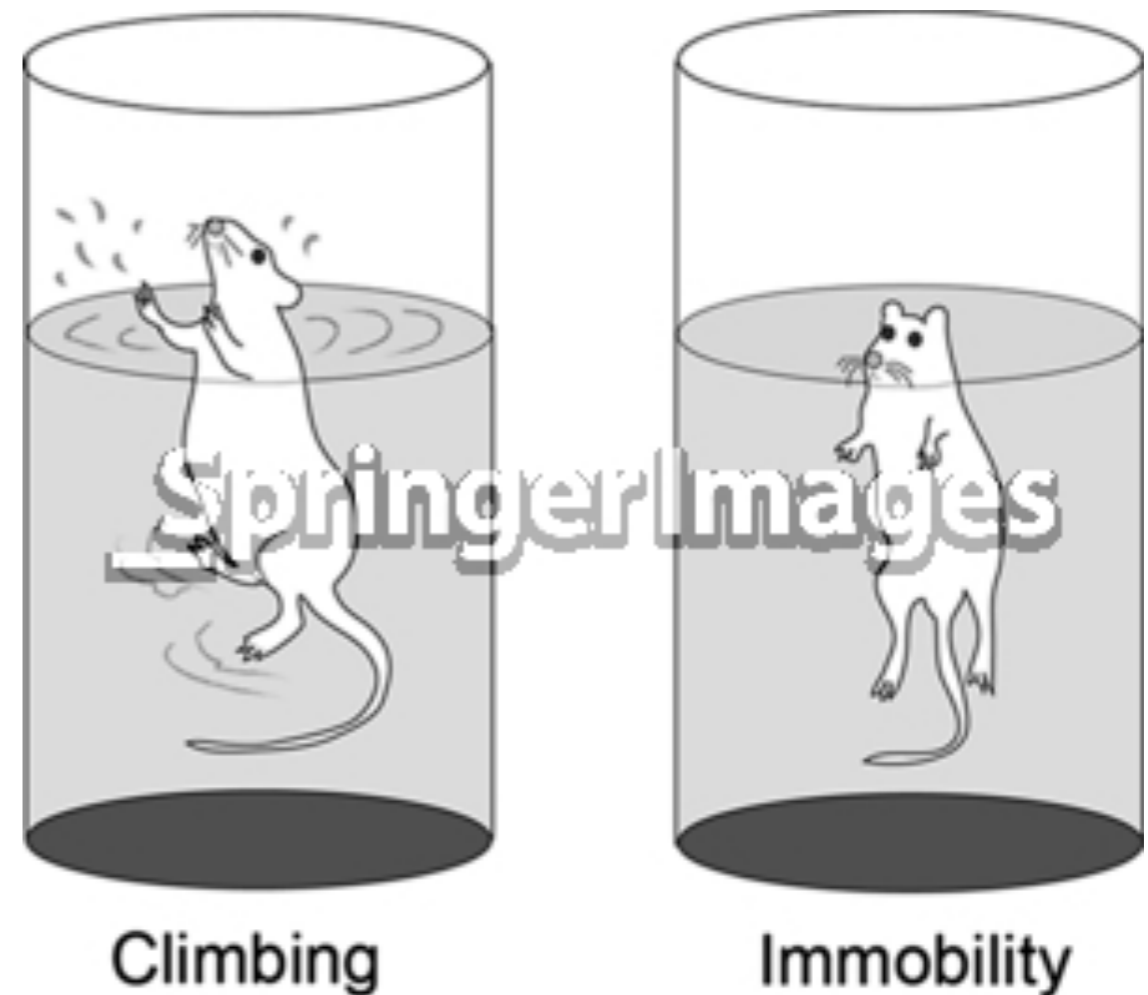
## The Morris Water Maze



# Modelli animali per la depressione senza preconditionamento

## Forced swimming test

- Impiegato per uno screening rapido di composti potenzialmente efficaci senza bisogno di training



**Struggling**

Swimming

Floating

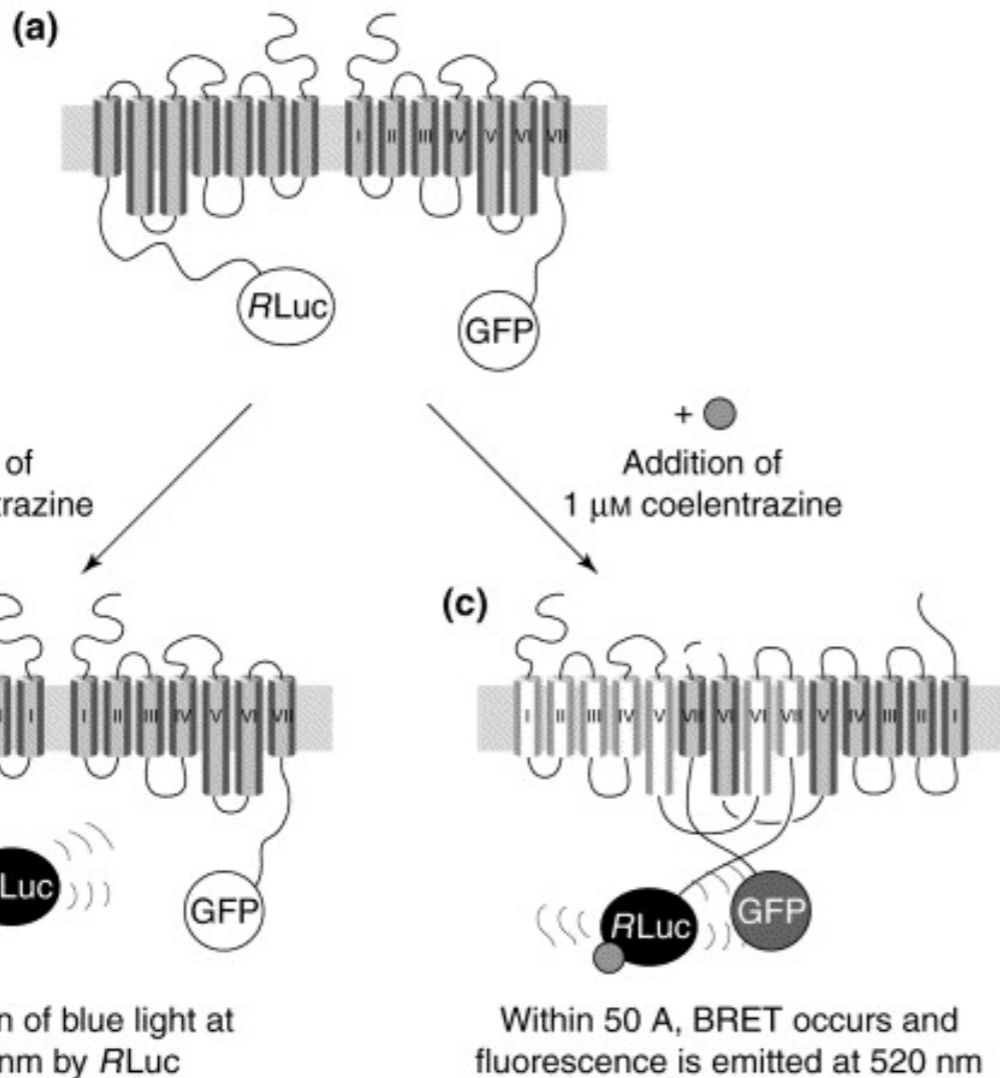


# Modelli animali di depressione

Il modello dello stress psicosociale nel maschio della *Tupaia belangeri*



# Recettori degli endocannabinoidi: omo- ed eteromerizzazione



## Bioluminescence Resonance Energy Transfer

