



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE
MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E
DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea

Scienze Biologiche

**Il Sistema Endocannabinoide: principale orchestratore
dell'obesità e delle malattie metaboliche**

**The Endocannabinoid system : pivotal orchestrator of
obesity and metabolic disease**

Tesi di Laurea di:
di:

Francesca Francioni

Docente Referente
Chiar.ma Prof.ssa.

Oliana Carnevali

Sessione Autunnale

Anno Accademico 2019/2020



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

Facoltà di Scienze

Corso di Laurea Triennale in Scienze Biologiche

“Il Sistema Endocannabinoide: principale orchestratore
dell’obesità e delle malattie metaboliche “

“The Endocannabinoid system: pivotal orchestrator of obesity
and metabolic disease “

Relatore:

Prof.ssa. Oliana Carnevali

Tesi di laurea:

Francesca Francioni

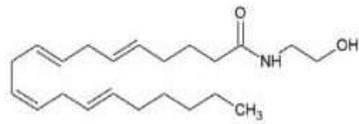
ANNO ACCADEMICO 2019/2020

CHE COS'E' L'ECS?

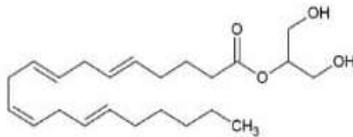
COMPLESSO SISTEMA ENDOGENO DI COMUNICAZIONE TRA CELLULE

ENDOCANNABINOIDI

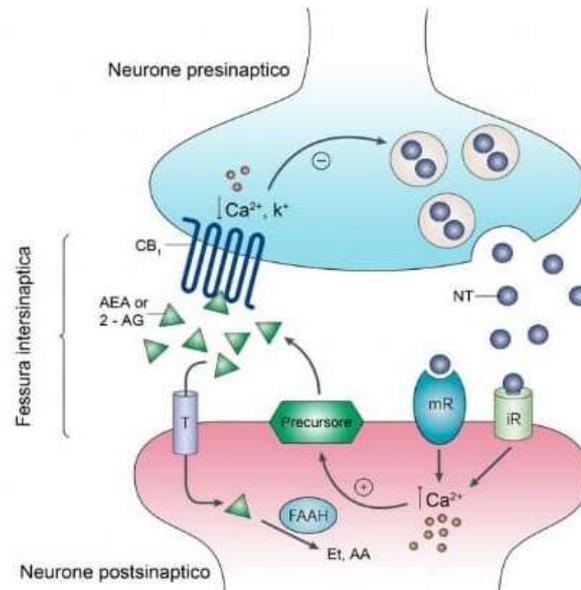
Classe di messaggeri lipidici endogeni, capaci di interagire con almeno uno dei recettori endocannabinoidi a livello centrale o periferico.



Anandamide

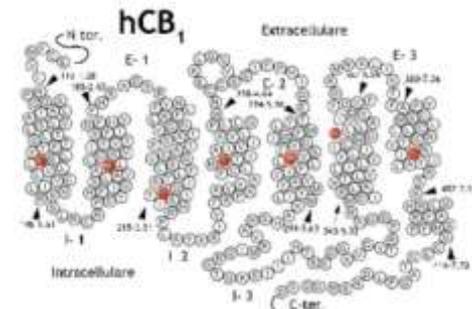


2-arachidonoilglicerolo



RECETTORI

- CB1 (GPCR ampiamente distribuiti nell'encefalo)
- CB2 (espressi principalmente a livello periferico)

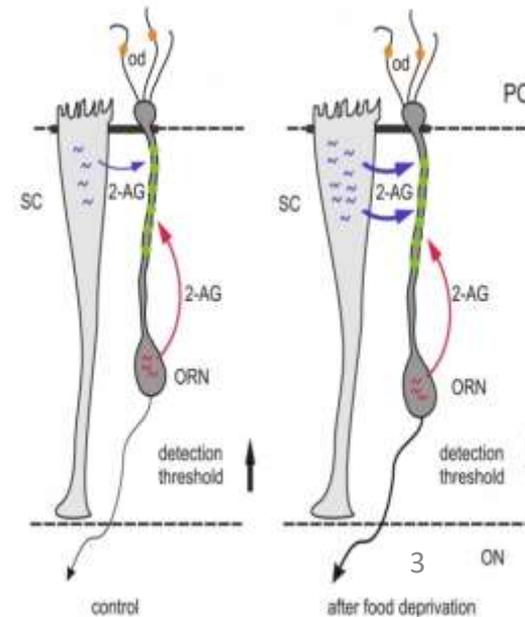
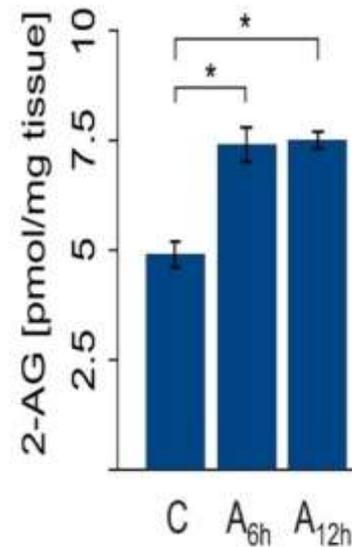
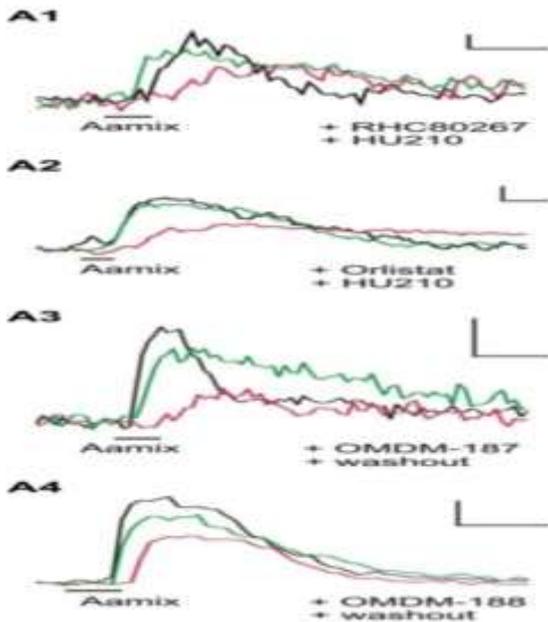


OLFATTO

Endocannabinoide 2-AG

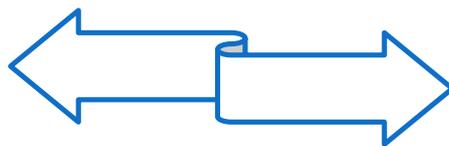
Ha effetto a livello dell'epitelio olfattivo

Modula la sensibilità degli ONR agli odori a seconda dello stato di fame dell'animale

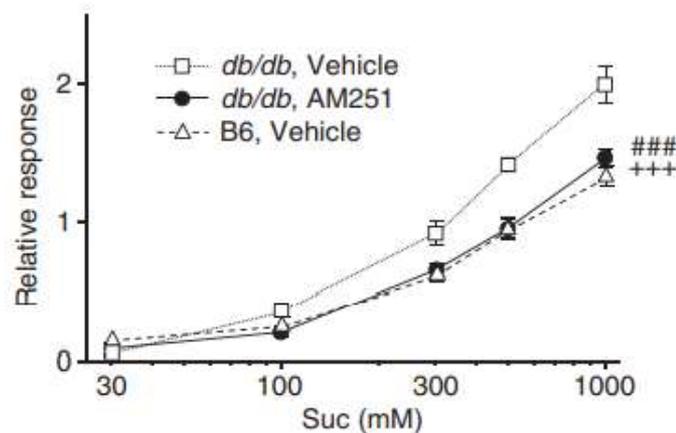
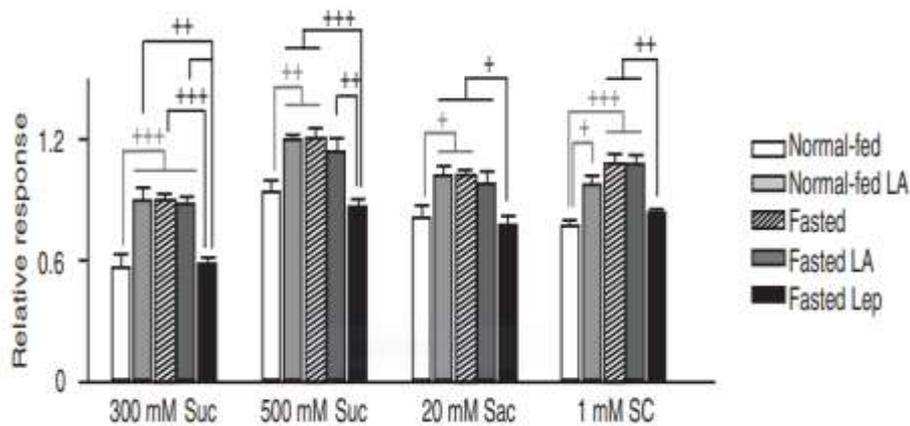


GUSTO

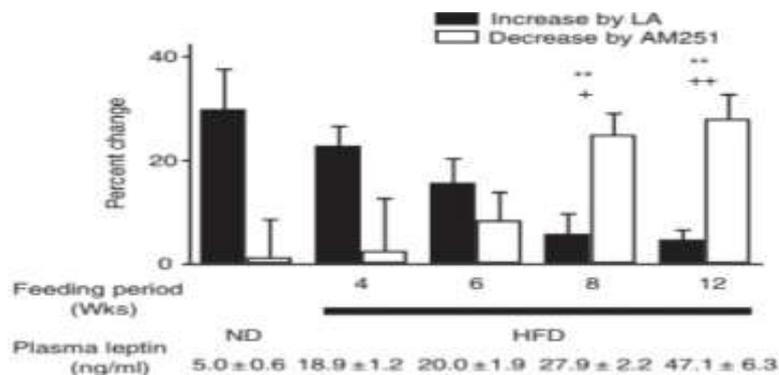
Leptina agisce come modulatore della sensibilità al gusto dolce in condizioni normali



Gli endocannabinoidi possono diventare più efficace quando ci sono difetti nei recettori della leptina o una ridotta attività inibitoria della leptina su gusto dolce.



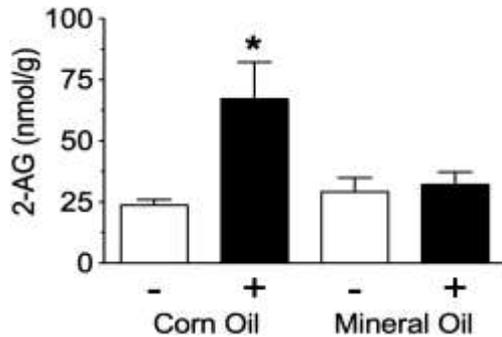
Inoltre i modulatori cronici per le risposte al gusto dolce passano dalla leptina endogena agli endocannabinoidi durante lo sviluppo dell'obesità.



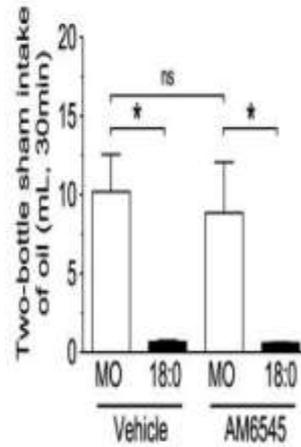
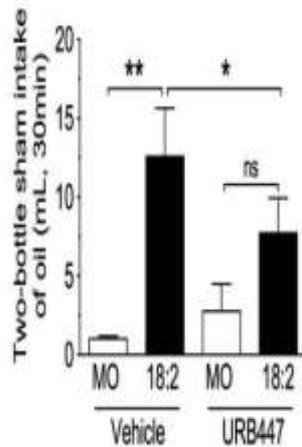
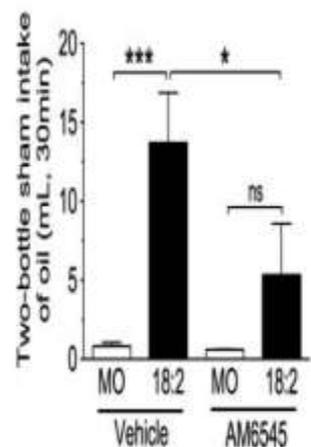
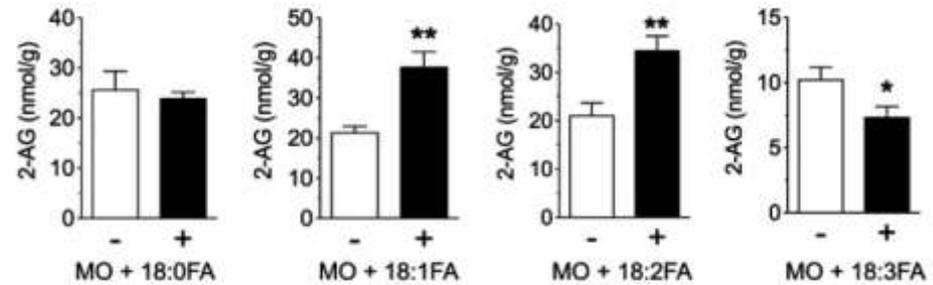
APPARATO GASTROINTESTINALE



Composizione in
acidi grassi insaturi



VS



Test “2 bottiglie”

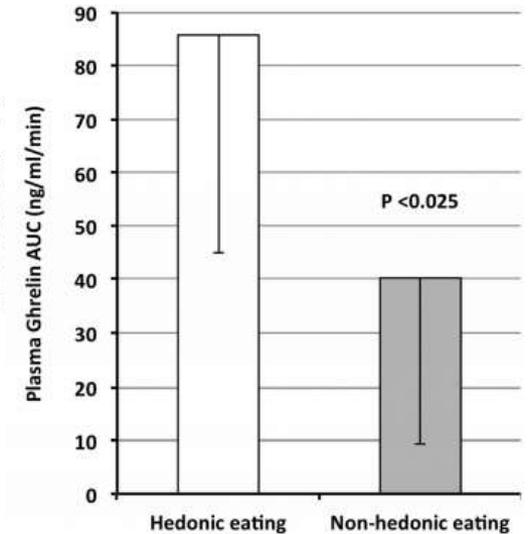
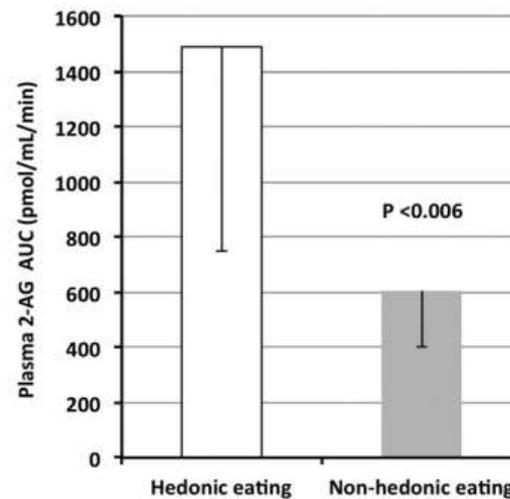
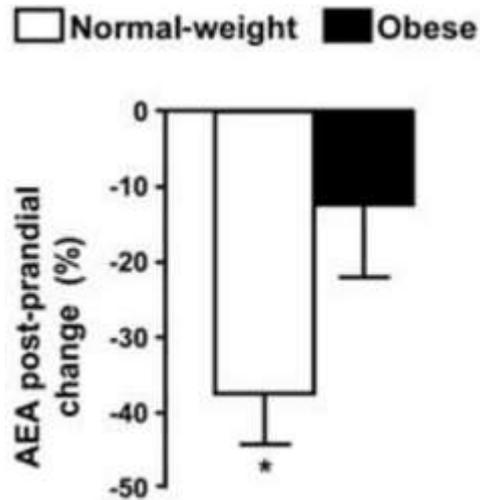
- Preferenza cibi ricchi di acidi grassi insaturi
- Inibizione farmacologica data da antagonisti del CB1R

CONTROLLO DEL FOOD INTAKE

AEA

2-AG

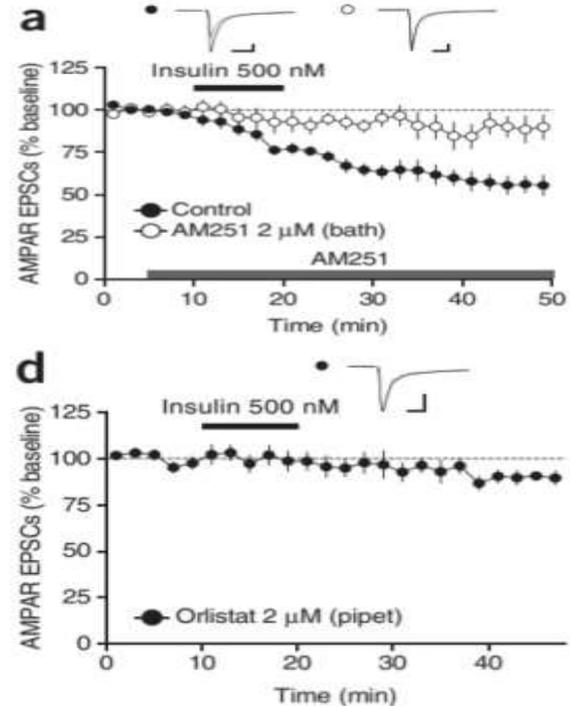
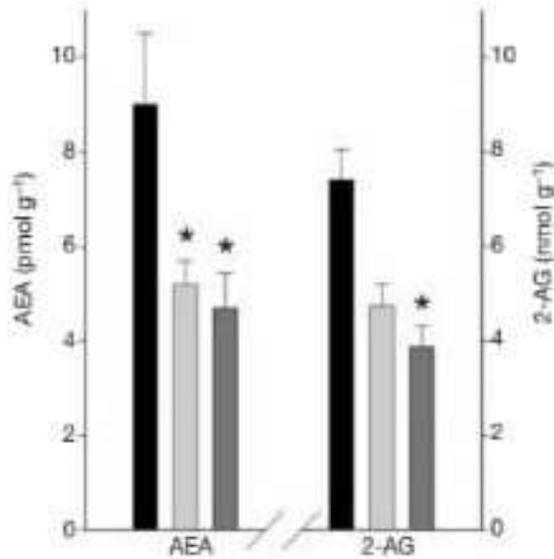
GRELINA



SEGNALI ORESSIZANTI

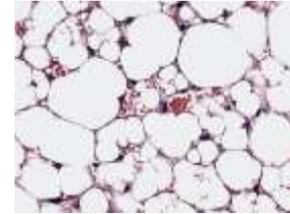
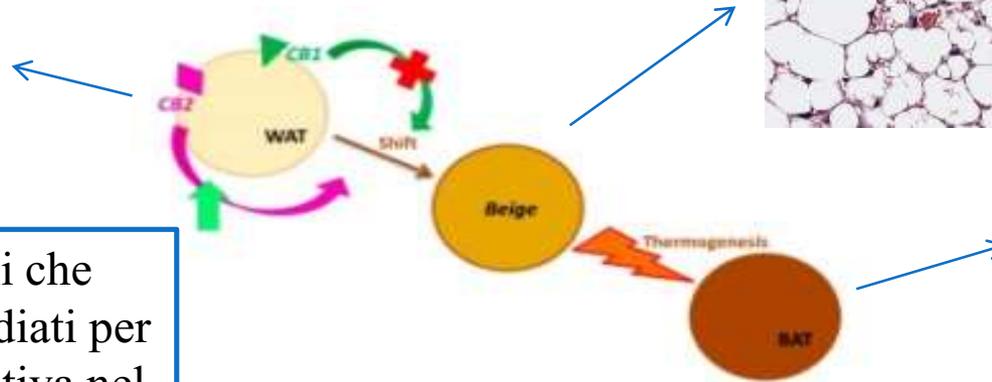
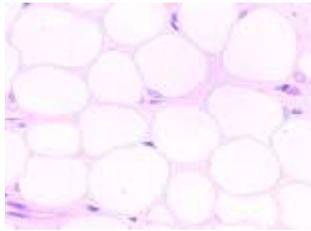
LEPTINA

INSULINA



SEGNALI ANORESSIZANTI

TESSUTO ADIPOSO



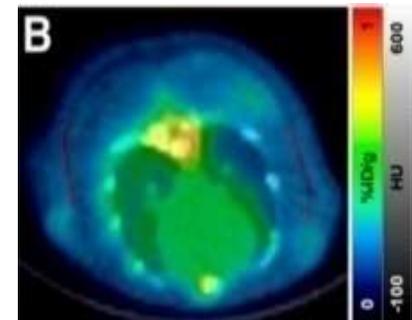
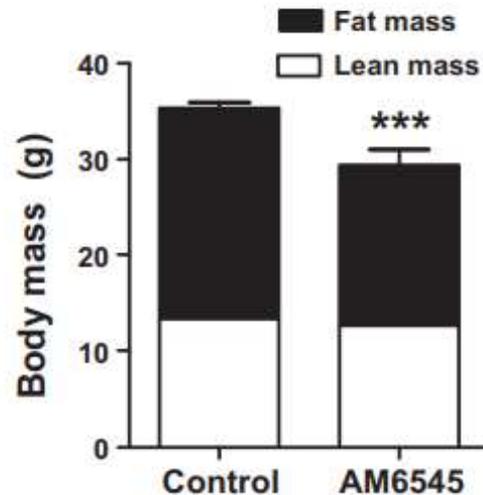
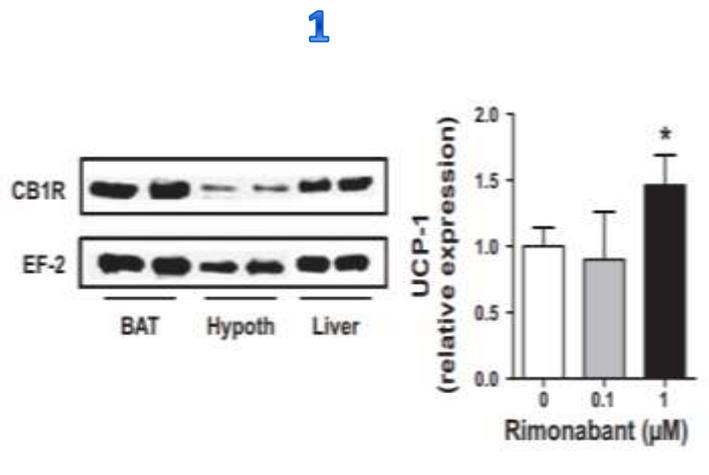
Sia gli adipociti bruni che quelli beige sono studiati per la loro influenza positiva nel equilibrio energetico.

E L'ECS?

2

3

1



CONCLUSIONI

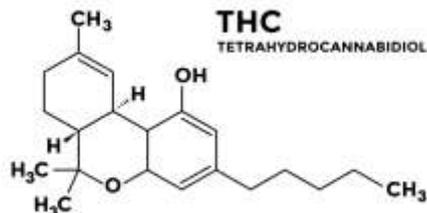
- Gli Endocannabinoidi aumentano la sensibilità dei recettori dei neuroni olfattivi quando l'organismo è affamato
- I modulatori per le risposte al gusto dolce passano dalla leptina agli endocannabinoidi durante lo sviluppo dell'obesità
- L'iperattività dell'ECS nell'intestino può contribuire all'obesità, soprattutto in ambienti ricchi di alimenti con elevati livelli di acidi grassi insaturi
- La de-regolazione di segnali oressizzanti e anoressizzanti causa obesità
- Il blocco di CB1R periferico nel tessuto adiposo bruno, a causa dell'impatto negativo che CB1R ha sulla termogenesi, può rappresentare una potenziale cura dell'obesità

PROSPETTIVE FUTURE

300 d.C.

1960

1994-2006



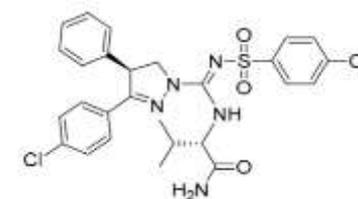
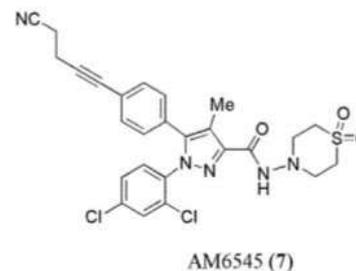
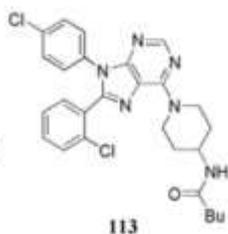
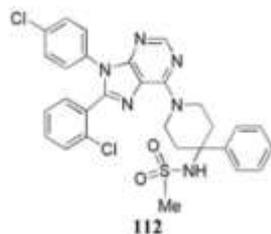
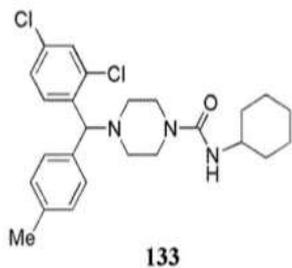
Antagonisti CB1R di 2° generazione

derivati della piperazina

derivati delle purine

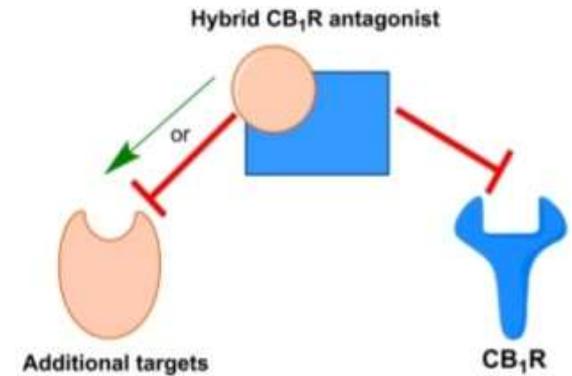
AM6545

JD5037



E ancora ...

- Antagonisti CB1R di 3° generazione
- Derivati degli inibitori allosterici endogeni
- Terapia anticorpale
- Approcci nutrizionali



FARMACOTERAPIA

- Sicuro
- Limitazioni
barriera e
- Bassa er
- Preferibili



azione nella
via orale

BIBLIOGRAFIA

- Geoffrey Terral et al.(2020) *Cannabinoid Control of Olfactory Processes: The Where Matters*; Genes 11; pag.1-8
- Edgar Soria-Gómez et al. (2014) *The endocannabinoid system controls food intake via olfactory processes*; Nature neuroscience Volume 17, numero 3; pag 407-415
- Esther Breunig et al. (2010) *The Endocannabinoid 2-Arachidonoyl-Glycerol Controls Odor Sensitivity in Larvae of Xenopus laevis*;The Journal of Neuroscience, June 30; pag.8965-8973
- Ernesto Tarragon and Juan José Moreno (2018) *Cannabinoids, Chemical Senses, and Regulation of Feeding Behavior*; Chemical Senses, Vol 44; pag. 73–89
- Mayu Niki et al. (2015) *Modulation of sweet taste sensitivities by endogenous leptin and endocannabinoids in mice* ;J Physiol 593.11 ; pag. 2527–2545
- Nicholas V. DiPatrizio et al. (2013) *Endocannabinoid signaling in the gut mediates preference for dietary unsaturated fats*; PNAS vol. 108;pag. 12904–12908
- Nicholas V. DiPatrizio et al. (2011) *Endocannabinoid signal in the gut controls dietary fat intake*; Faseb J, vol.27; pag. 2513-2520
- Chen Li et al. (2010) *Role of the endocannabinoid system in food intake, energy homeostasis and regulation of the endocrine pancreas*; Pharmacology & Therapeutics 129; pag.307-320
- B Gatta-Cherifi et al. (2011) *Simultaneous postprandial deregulation of the orexigenic endocannabinoid anandamide and the anorexigenic peptide YY in obesity*; International Journal of Obesity 36; pag. 880–885
- Palmiero Monteleone, et al.(2012) *Hedonic Eating Is Associated with Increased Peripheral Levels of Ghrelin and the Endocannabinoid 2-Arachidonoyl-Glycerol in Healthy Humans: A Pilot Study*; J Clin Endocrinol Metab,97; E917–E924
- Vincenzo Di Marzo et al. (2001) *Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake*; NATURE, VOL 410;pag.822-825
- Gwenaël Labouèbe et al. (2013) *Insulin induces long-term depression of ventral tegmental area dopamine neurons via endocannabinoids* ; Nature neuroscience ,vol16; 300-308
- Mariëtte R. Boon et al. (2014) *Peripheral cannabinoid 1 receptor blockade activates brown adipose tissue and diminishes dyslipidemia and obesity*; FASEB 14;5361-5373
- Francesca Rossi et al. (2018) *Role of Cannabinoids in Obesity*; Int. J. Mol. Sci. 2690; pag. 2-11
- Olof Eriksson et al. (2015) *The Cannabinoid Receptor-1 Is an Imaging Biomarker of Brown Adipose Tissue*; J Nucl Med 56; pag.1937-1941
- Resat Cinar, Malliga R. Iyer , George Kunos (2020) *The therapeutic potential of second and third generation CB1R antagonists*; Pharmacology & Therapeutics 208; pag.1-19
- Mayank Kumar Sharma et al. (2014) *Prospective therapeutic agents for obesity: Molecular modification approaches of centrally and peripherally acting selective cannabinoid 1 receptor antagonists*; European Journal of Medicinal Chemistry 79; 298-339
- Vincent Simon and Daniela Cota (2017) *Endocannabinoids and metabolism: past, present and future*; Eur J Endocrinol 176; pag. 309-324
- Shira Hirsch and Joseph Tam (2019) *Cannabis: From a Plant That Modulates Feeding Behaviors toward Developing Selective Inhibitors of the Peripheral Endocannabinoid System for the Treatment of Obesity and Metabolic Syndrome*; Toxins 11; pag.1-19

**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE.**



RIASSUNTO ESTESO:

Nella mia tesi tratterò di come il sistema endocannabinoide (ECS) influenza il metabolismo e interventi su di esso possono rappresentare in futuro una cura efficace per l'obesità. Iniziamo dicendo brevemente cos'è il sistema endocannabinoide: è un complesso sistema endogeno di comunicazione tra cellule ed è coinvolto in un gran numero di processi fisiologici, tra i quali l'assunzione di cibo. Questo sistema è composto da numerosi recettori i più importanti sono: CB1R (si trovano prevalentemente a livello del sistema nervoso centrale) e i CB2R (si trovano prevalentemente a livello periferico; es: leucociti, milza, cuore, ecc.) che sono recettori accoppiati a proteine G; e i ligandi endogeni detti endocannabinoidi: ne esistono vari ma i principali sono l'AEA e il 2-AG (messaggeri lipidici derivanti da lipidi di membrana ad azione retrograda). Il ruolo dell'ECS sulla regolazione dell'assunzione di cibo da parte degli organismi inizia a partire dal senso dell'olfatto e del gusto. Questi due sensi sono quelli che per primi guidano l'organismo verso l'assunzione o il rifiuto di cibo. Da vari studi fatti si è compreso che i CB1R sono espressi a livello dei recettori dei neuroni olfattivi e che il 2-AG è secreto dalle cellule dell'epitelio olfattivo; inoltre in animali a digiuno la secrezione di 2-AG aumenta e di conseguenza aumenta anche la sensibilità dei neuroni olfattivi (perciò 2-AG modula la sensibilità dei neuroni olfattivi a seconda dello stato di fame dell'animale). Per quanto riguarda il gusto è stata studiata, in particolare, la sensibilità a quello dolce: si è visto che in condizioni normali (quando l'animale è sano e magro) è la leptina che modula la sensibilità al gusto dolce; in casi di difetti nei recettori della leptina od obesità il modulatore passa dalla leptina agli endocannabinoidi. In seguito, ho presentato come la sintesi degli endocannabinoidi è stimolata dall'assunzione di lipidi; in particolare è la composizione in acidi grassi mono- e di-insaturi e non la struttura che aumenta la mobilitazione di endocannabinoidi in fase di digiuno. Inoltre, si è evidenziato che quando l'animale è sottoposto a scelta tra cibi con o senza acidi grassi, la preferenza è verso quelli ricchi di acidi grassi; questa preferenza è bloccata dall'uso di antagonisti dei CB1R. Quest'ultimo risultato illustra che l'inibizione mirata del medesimo evento di segnalazione nell'intestino potrebbe fornire benefici per il controllo dell'obesità. Proseguiamo valutando i sistemi che controllano il food intake negli organismi, soprattutto nell'uomo. Si è analizzato che esistono segnali oressizzanti e anoressizzanti. I primi sono gli endocannabinoidi (AEA E 2-AG), che sia nelle persone obese sia nelle persone normopeso che assumono cibi altamente appetibili risultano essere presenti in livelli plasmatici molto più elevati rispetto al normale, e la grelina (ormone peptidico che segue l'andamento del 2-AG, perciò è secreta maggiormente quando si è esposti a cibi appetibili e altamente calorici). I secondi sono la leptina e l'insulina, 2 ormoni peptidici. La leptina regola negativamente i livelli degli endocannabinoidi ipotalamici, abbassandoli; l'insulina inibisce l'azione dei neuroni del VTA (area tegmentale ventrale, implicato nei circuiti di ricompensa e piacere del sistema nervoso centrale) tramite segnalazione retrograda dovuta ad endocannabinoidi, così facendo induce senso di sazietà e riduce la propensione verso l'assunzione di cibo. Si è anche dimostrato che i CB1R sono espressi nel tessuto adiposo bruno e che il blocco, anche solo periferico, dei CB1R potenzia il contenuto di termogenina nel tessuto adiposo e di conseguenza si ha perdita di peso (più termogenesi, più dispendio energetico). Inoltre, attualmente, tramite una metodologia non invasiva che usa l'imaging, si è evidenziata una correlazione positiva tra assorbimento di glucosio nel tessuto adiposo bruno e densità del CB1R, ciò è utile per comprendere quali soggetti sono più o meno propensi a sviluppare obesità. Il mio elaborato si conclude con l'analisi di quali cure sono state e sono attualmente in via di sperimentazione per la cura dell'obesità e di tutte le conseguenze ad esse associate. Inizialmente erano state prodotte delle molecole sintetiche, primo fra tutti il Rimonabant, che deriva dalla struttura modificata del THC (fitocannabinoide) dette antagonisti dei CB1R di 1° generazione. Questi farmaci attualmente sono stati ritirati dal mercato poiché avevano azione sia a livello periferico che centrale e ciò comportava la presenza di effetti collaterali importanti come ansia, depressione, istigazione al suicidio, ecc. Nuovi studi si concentrano sugli antagonisti dei CB1R di 2° generazione, derivano dalle strutture degli antagonisti di 1° generazione ma hanno azione a livello solo periferico (non penetrano la barriera emato-encefalica riducendo/eliminando gli effetti collaterali); alcuni di questi sono derivati della piperazina, delle purine, AM6545, JD5037. Essendo l'obesità un disturbo cronico progressivo si hanno diverse patologie associate ad essa, come: l'insulino-resistenza, dispnea, problemi al cuore, ecc. Per questo motivo si stanno studiando anche antagonisti dei CB1R di 3° generazione a doppio bersaglio che comportano l'incorporazione di un'ulteriore molecola funzionale nell'impalcatura chimica di base; l'obiettivo secondario dovrebbe seguire un percorso biologico distinto che influisce sulla patologia conseguente all'obesità indipendentemente dal CB1R, in modo che i suoi effetti siano additivi. Ciò eviterebbe terapie che vedono l'uso contemporaneo di più farmaci ed eviterebbe le interferenze tra questi, rendendo il trattamento più sicuro. Ancora, sono in studio alcuni inibitori allosterici endogeni come l'emopressina, i pepcani, ecc. In alternativa, si sta valutando l'uso di anticorpi per il targeting CB1R periferico o l'uso di approcci nutrizionali volti ad eliminare omega 6 o ad aumentare omega 3. In realtà sono tutti studi validi ma ancora in atto. Nel mercato ad oggi non ci sono farmaci mirati ai recettori del ECS testati per la cura all'obesità. I risultati descritti in questo elaborato sono a mio avviso un buon punto di partenza per l'ottimizzazione di una terapia per combattere l'obesità.