



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente
Corso di Laurea in Scienze Biologiche

**“Il coinvolgimento del sistema endocannabinoide
nei disturbi neurodegenerativi”**

“The involvement of endocannabinoid system in
neurodegenerative disorders”

Candidato: Benedetta Conte
Relatore: Oliana Carnevali

Anno Accademico 2018/2019
Sessione autunnale

Sistema eCB = recettori, ligandi endogeni, proteine per metabolismo e trasporto:

CB1

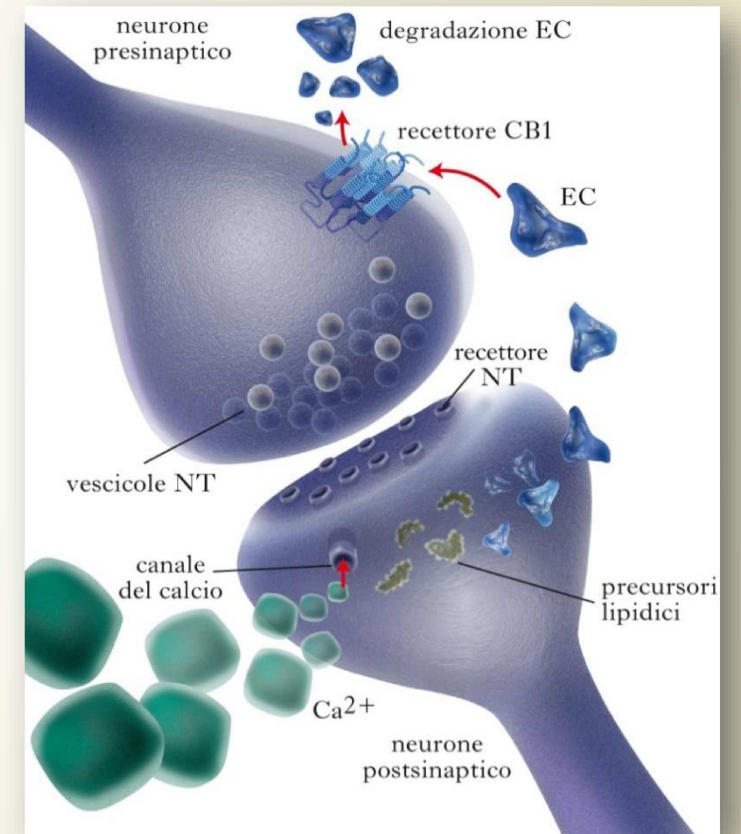
terminali di neuroni centrali e periferici e
ulteriormente dislocati

CB2

"*recettore cannabinoide periferico*", SNC,
tronco cerebrale, microglia e astrociti

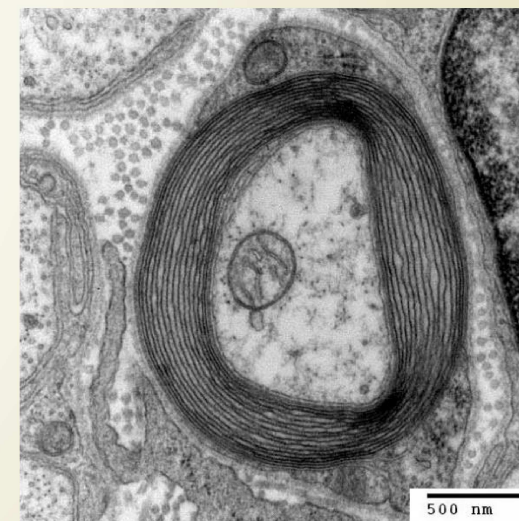
FAAH

enzima responsabile dell'idrolisi dell'anandamide



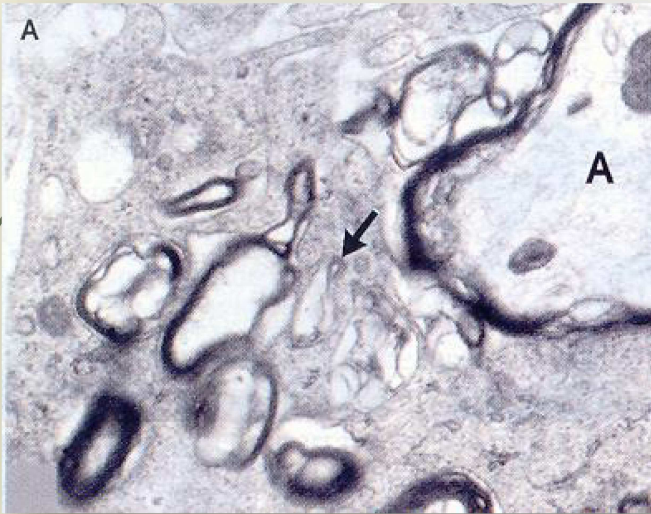
Sclerosi multipla ed eCB

- 1) **SM** → malattia infiammatoria e demielinizzante del SNC
Neuropatologia: degenerazione assonale, perdita di oligodendrociti e placche
Azione: infiltrazione monociti e linfociti nella materia bianca
- 2) **Alterazioni del sistema eCB** → nei tessuti cerebrali di pazienti affetti da sclerosi multipla rispetto ai pazienti sani
- 3) **Cannabinoidi** → ruolo nella patogenesi ed evoluzione della malattia

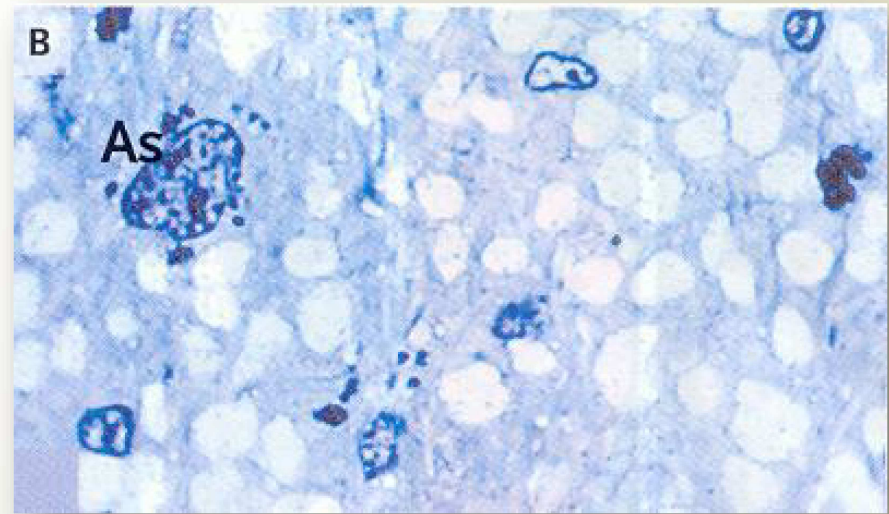


Tre categorie di placche:

- **Attive:** macrofagi grandi e ricchi di lipidi + cellule HLA-DR+
- **Croniche:** macrofagi ai margini delle lesioni + molte cellule HLA-DR +
- **Inattive:** poche cellule HLA-DR +



Lesione cronica attiva



Lesione cronica silente

Risultati

- a) Campioni di controllo = nessuna area di demielinizzazione
- b) Casi di controllo = CB₁ e FAAH in neuroni della corteccia, CB₂ quasi irrilevabile
- c) Campioni di pazienti con SM = **66** placche di cui **31 attive** - **22 croniche** - **13 inattive**

Analisi *semiquantitativa* dell'espressione di CB1, CB2 e FAAH:

- Conteggio cellule +
- Raggruppamento in base ai marcatori fenotipici
- Classi: **neuroni, astrociti, microglia, linfociti, macrofagi, OPC, oligodendrociti adulti**
- CB1 e CB2 in placche attive e croniche, FAAH in placche attive
- Placche inattive prive di immunocolorazione



Recettore CB2

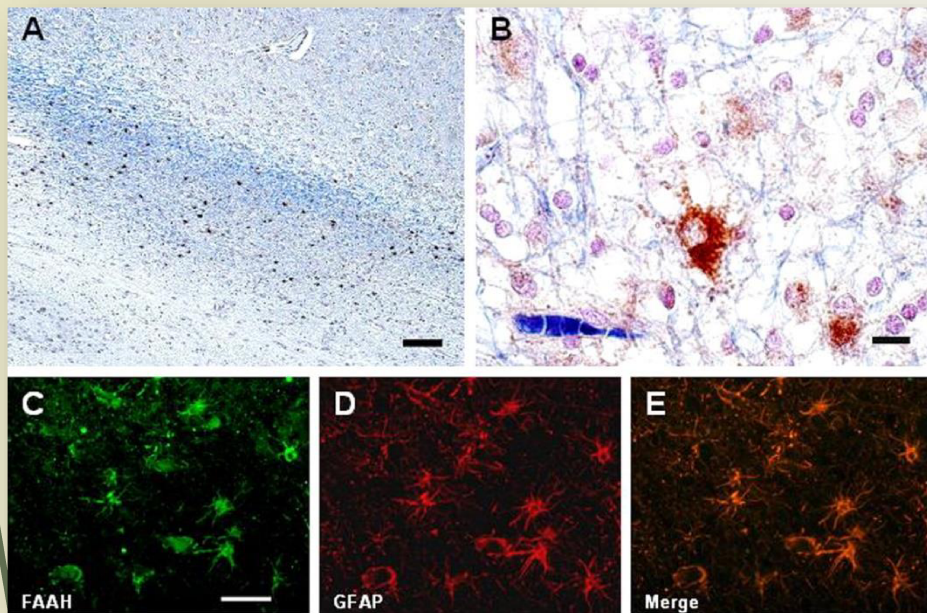
- Placche attive e croniche
- Macrofagi, linfociti T e astrociti positivi all'immunoreattività
- Assente nei neuroni corticali

Recettore CB1

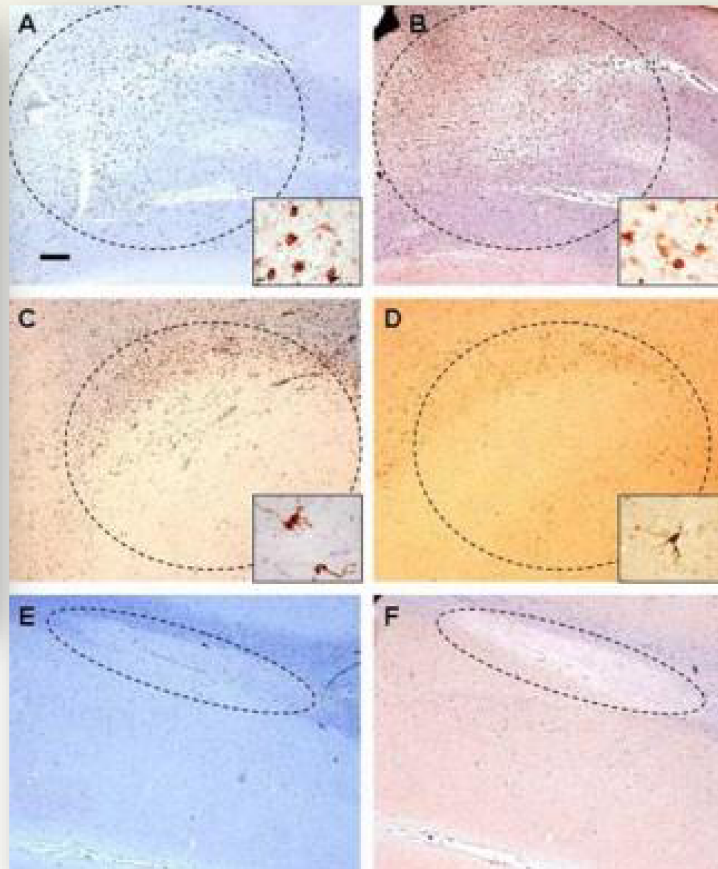
- Neuroni corticali, cellule piramidali, sostanza bianca
- Colorazione intensa in cellule non neuronali
- Oligodendrociti e macrofagi in placche attive

FAAH

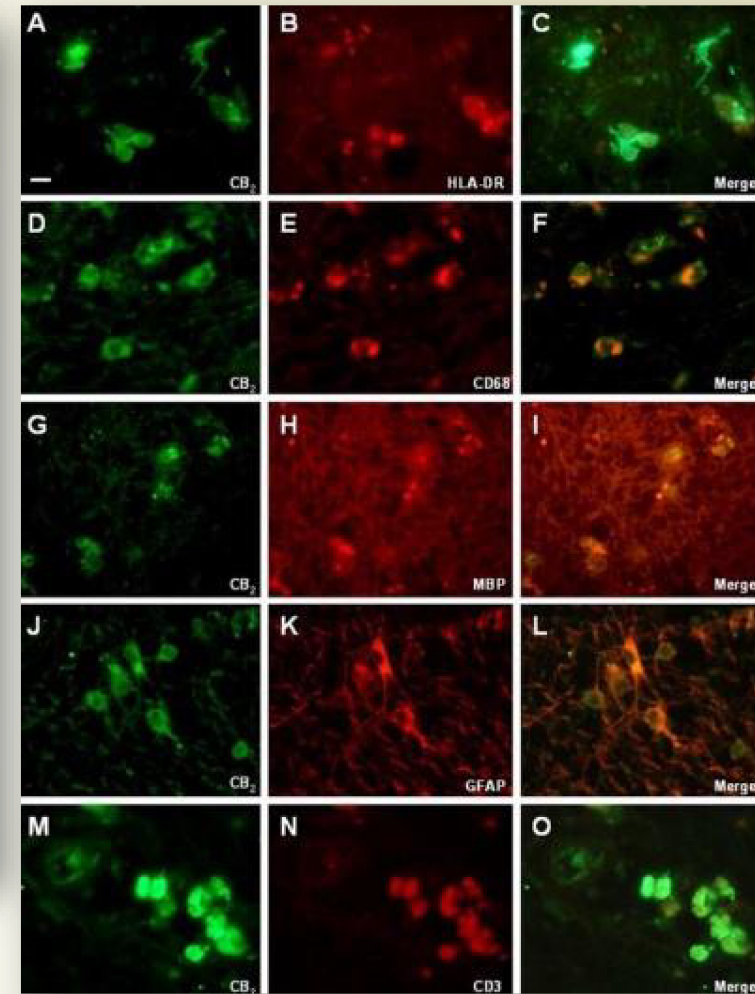
- Neuroni corticali e solo in placche attive
- Immunoreattività forte nei corpi cellulari ma debole in processi
- Assente nei neuroni della sostanza bianca sottocorticale



Espressione di FAAH in astrociti ipertrofici in placche attive



Cellule positive per CB₂ (dx)
 Cellule HLA-DR positive (sx) nei tre diversi tipi di placche MS (delineate con linee tratteggiate)



Saggi a doppia immunofluorescenza di cellule positive per CB₂ (sx)
 Marker fenotipici (centrale)

Meccanismi d'azione del sistema eCB

Attivazione CB1

Effetto neuroprotettivo diretto

Rimielinizzazione assonale

Riduzione citochine proinfiammatorie con CB2

Risultati studio con FAAH e CB2

CB2 marcatore diagnostico

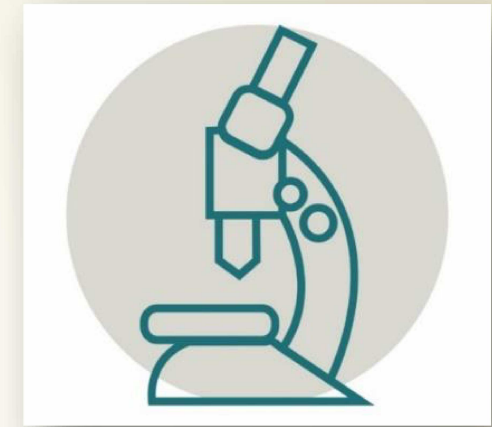
CB2 modulatore di molecole proinfiammatorie

CB2 riduce infiltrazione di linfociti con CB1

Inibizione FAAH riduce acido arachidonico

Il Sistema eCB può diventare un *nuovo obiettivo terapeutico*:

- ⇒ Murino di Theiler
- ⇒ Trattamento con THC
- ⇒ Tremore e spasticità topi
- ⇒ Spray orale Sativex



‘I cannabinoidi possono promuovere un *recupero funzionale duraturo* interferendo con il processo demielinizzante infiammatorio e favorendo la riparazione della mielina’

Riassunto

Attraverso svariati studi si conferma sempre più il ruolo determinante e modulatore del sistema eCB nelle patologie neurodegenerative. L'articolo preso in considerazione si sofferma in particolar modo sull'azione di tre elementi del sistema, i recettori *CB1* e *CB2* ed anche l'enzima *FAAH*.

Tramite analisi di immunistochemica ed immunofluorescenza si è notato che nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla (SM) si verificano delle alterazioni di questi tre elementi del sistema; ciò invece non accade negli individui sani.

La sclerosi multipla comporta la formazione di placche, ossia aree di demielinizzazione che sono state classificate in attive, croniche e inattive; la distribuzione dei recettori e dell'enzima *FAAH* varia nelle placche e tramite questa analisi si sono scoperti nuovi ruoli dei tre elementi.

Tra questi la *rimielinizzazione assonale*, la funzione di *marcatori diagnostici*, la *riduzione di processi infiammatori* e ruoli *neuroprotettivi*.

A sostegno di questo studio sono presenti altri casi che confermano questa teoria, come il trattamento con THC prolungato per 12 mesi, la somministrazione di cannabinoidi sintetici per il tremore e la spasticità, la riduzione dell'infiammazione nel modello di encefalomyelite murina di Theiler ed anche l'utilizzo di uno spray a base di cannabinoidi.

Tutti questi studi ed analisi confermano quindi il sistema endocannabinoide come possibile obiettivo farmacologico, in particolar modo nelle patologie neurodegenerative quali SM principalmente, morbo di Parkinson, di Alzheimer e di Huntington.



Fonti

‘Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors and Fatty Acid Amide Hydrolase Are Specific Markers of Plaque Cell Subtypes in Human Multiple Sclerosis’ di Benito C, et al. Journal Neuroscience

‘Cannabinoid Receptor 2 Signaling in Neurodegenerative Disorders: From Pathogenesis to a Promising Therapeutic Target’ di Cassato T, et al. Frontiers in Neuroscience

‘Lesioni croniche della sclerosi multipla’ del professore Giorgio Bartolozzi