

# Il sistema degli endocannabinoidi: aspetti fisiopatologici

ROBERTO VETTOR, MARCO ROSSATO, CLAUDIO PAGANO

*Clinica Medica 3, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova*

## GLI ENDOCANNABINOIDI E LORO RECETTORI

I cannabinoidi endogeni o endocannabinoidi sono una famiglia numerosa di mediatori lipidici. Si tratta di molecole di piccole dimensioni e con proprietà lipofile, accomunate, dal punto di vista strutturale, dal fatto di essere delle amidi di acidi grassi. I principali cannabinoidi endogeni presenti nei tessuti e nei liquidi biologici sono l'arachidonil-etanolamide (AEA), noto anche come anandamide, ed il 2-arachidonil-glicerolo (2AG). Si tratta di due molecole entrambe derivate dall'acido arachidonico e che legano con diversa affinità i recettori CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. Numerose sono inoltre le molecole sintetiche in grado di legare i recettori CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub> con azione agonista o antagonista e con un potenziale sviluppo farmacologico nelle diverse funzioni biologiche in cui il sistema endocannabinoide è coinvolto.

Gli endocannabinoidi vengono sintetizzati "a domanda" per l'azione di specifiche vie enzimatiche che utilizzano, come substrato di partenza, dei fosfolipidi abbondantemente presenti nella struttura della membrana plasmatica. La fosfatidil-etanolamina è utilizzata per la sintesi dell'AEA mentre la sintesi del 2-AG utilizza il fosfatidil-inositolo.

La degradazione degli endocannabinoidi è altrettanto rapida e prevede la degradazione dell'AEA ad acido arachidonico ed etanolamina ad opera dell'enzima FAAH (fatty acids amide hydrolase) mentre la degradazione del 2-AG prevede l'idrolisi della molecola da parte dell'enzima monoacilglicerolo-lipasi (MAGL). È possibile pertanto ritenere che, date le loro caratteristiche biochimiche, il sito di sintesi e degradazione (la membrana citoplasmatica o strettamente a ridosso di questa) e la loro emivita biologica (rapida inattivazione mediante idrolisi enzimatica all'interno della cellula), in condizioni normali, il sistema degli endocannabinoidi non sia attivo, e che questi mediatori lipidici vengano prodotti acutamente su domanda, agiscano localmente e vengano rapidamente inattivati.

I cannabinoidi esercitano la loro azione farmacologica attraverso le interazioni con specifici recettori CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, che sono stati descritti e clonati tra gli anni '80 e '90. Il recettore CB<sub>1</sub> è presente quasi ubiquitariamente, ma in maniera preferenziale a livello del SNC, del tessuto adiposo, muscolare scheletrico e miocardico, nel tratto gastrointestinale, nel fegato e a livello delle cellule endoteliali. Il recettore CB<sub>2</sub> è localizzato nelle cellule del sistema linfatico e nei macrofagi periferici.

È stata ipotizzata l'esistenza di un CB<sub>3</sub> il quale peraltro non è stato mai né isolato né clonato. I recettori per i cannabinoidi hanno un'elevata affinità per i due ligandi endogeni l'anandamide e il 2AG che appartengono ad una vasta famiglia di composti lipidici (lipid mediators) con affinità variabile con i recettori CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>.

*Indirizzo per la corrispondenza*

**Prof. Roberto VETTOR**

Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche  
Università degli Studi di Padova  
Via Ospedale, 105  
35128 Padova  
E mail: roberto.vettor@unipd.it

## GLI ENDOCANNABINOIDI E LA REGOLAZIONE IPOTALAMICA DEL BILANCIO ENERGETICO

Fin dall'antichità è stato descritto l'utilizzo dei derivati della *Cannabis Sativa* con scopi terapeutici ed in particolare come stimolatore dell'appetito e adiuvante nel trattamento della cachessia. Solo dopo la caratterizzazione chimica del principale composto attivo della *Cannabis Sativa*, il  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo (THC) nel 1964, una serie di studi di farmacologia sperimentale e clinica sugli effetti di questo composto sull'appetito, hanno portato nel 1985 all'approvazione da parte della *Food and Drug Administration* del THC (Dronabinol) per il trattamento dell'anoressia associata ad infezione da HIV e per la terapia adiuvante della nausea e del vomito conseguenti alla chemioterapia antineoplastica.

Dopo la scoperta dei recettori per i cannabinoidi e la disponibilità di molecole di sintesi ad azione agonista ed antagonista, la ricerca sugli effetti del sistema cannabinoide endogeno subì una forte accelerazione ed il ruolo di questo sistema nel controllo centrale e periferico del bilancio energetico iniziò a chiarirsi.

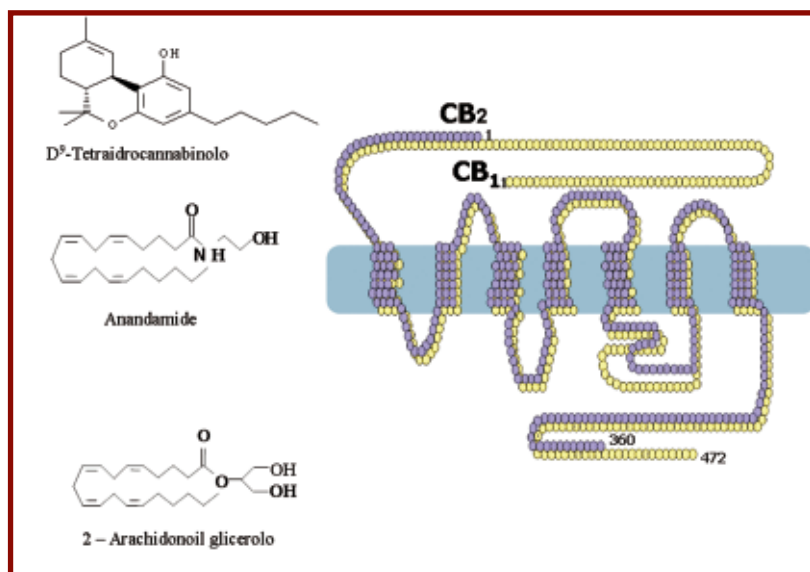
Nel 2001 venne chiaramente dimostrato come i livelli di anandamide e 2-AG erano aumentati nell'ipotalamo di topi *ob/ob*, *db/db* e ratti Zucker *fa/fa*, 3 modelli di obesità animale

geneticamente determinati. Inoltre il trattamento con leptina, un ormone anoressante periferico prodotto dall'organo adiposo, era in grado di ridurre i livelli di endocannabinoidi ipotalamici sia nei topi normali che nei topi *ob/ob* che sono geneticamente privi di leptina circolante. Il trattamento con un antagonista del recettore CB1 era in grado di inibire significativamente il consumo di cibo nei topi, mentre topi knockout per il recettore CB1 presentavano una riduzione del consumo di cibo.

Complessivamente i risultati di questi esperimenti hanno indicato nel sistema cannabinoide ipotalamico un importante regolatore del consumo di cibo, integrato con altre vie ipotalamiche di controllo del bilancio energetico già da tempo note, in particolare con il sistema leptina-neuropeptide Y.

Studi successivi nell'animale hanno confermato il ruolo dell'attivazione del recettore CB1 nel consumo di cibo ed in particolare è stato caratterizzato l'effetto di una molecola ad azione antagonista o più correttamente un agonista inverso del recettore CB1.

Il trattamento con un antagonista recettoriale riduce significativamente il consumo di cibo in topi e ratti. A tale riguardo l'assenza del recettore CB1 nei topi CB1-knockout comporta una lieve, ma significativa riduzione della percentuale di peso corporeo e di massa grassa. I topi CB1-ko risultano inoltre resistenti all'obesità indotta con una dieta iperlipidica.



**FIGURA 1** Struttura chimica del principio attivo della Cannabis Sativa, dei due principali endocannabinoidi e dei recettori CB1 e CB2.

I risultati di questi primi studi hanno portato a formulare l'ipotesi che l'iperattivazione cronica del sistema endocannabinoide a livello ipotalamico potesse essere coinvolto nella patogenesi o nell'autoperpetuazione dell'obesità. Ulteriori dati a sostegno del ruolo del sistema endocannabinoide nella modulazione dei circuiti ipotalamici di controllo del bilancio energetico vengono dall'osservazione che, nell'ipotalamo laterale, il recettore CB1 è coespresso negli stessi neuroni con l'orexina ed il *melanin concentrating hormone* (MCH), due importanti neuropeptidi con azione rispettivamente oressizzante ed anoressizzante, coinvolti nel comportamento alimentare. Quindi gli endocannabinoidi rappresentano una via cruciale che interferisce a diversi livelli e su diverse vie peptidergiche dell'ipotalamo laterale. Dall'ipotalamo laterale partono poi vie efferenti destinate a centri superiori (aree limbiche e corticali).

Recentemente è stato inoltre dimostrato che il trattamento per 7 giorni con un antagonista del recettore CB1 è in grado di incrementare nel topo il consumo di ossigeno e la termogenesi, oltre che la captazione di glucosio nel muscolo soleo isolato, ad indicare che gli effetti di un trattamento cronico con antagonisti CB1 è in grado non solo di modificare il comportamento alimentare, ma anche di incrementare il dispendio energetico e modulare il metabolismo periferico dei substrati energetici.

A tale riguardo non sono disponibili evidenze dirette nell'uomo circa gli effetti del sistema endocannabinoide e degli antagonisti CB1 sul metabolismo basale e sull'utilizzo di glucosio nel muscolo.

Un effetto anoressante nei roditori è stato dimostrato anche per altri mediatori lipidici che appartengono alla grande famiglia degli endocannabinoidi, ma la cui azione non sembra mediata dai recettori finora scoperti (CB1 e CB2). Infatti sia l'oleiletanolamide (OEA) che la stearoiletanolamina (SEA) inibiscono acutamente il consumo di cibo nei roditori. È stato ipotizzato che l'OEA possa agire legandosi al peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) mentre non è noto il target molecolare che media l'azione della SEA. È però interessante il fatto che la somministrazione della SEA inibisce l'espressione epatica della stea-

roilCoA desaturasi (SCD-1), un enzima che converte acidi grassi saturi a monoinsaturi e di cui è stato ipotizzato un ruolo importante nel controllo del food intake.

## GLI ENDOCANNABINOIDI E LA REGOLAZIONE DEL METABOLISMO PERIFERICO

Recentemente alcuni dati sperimentali, ottenuti prevalentemente nell'animale da esperimento ed in linee cellulari, hanno mostrato che il sistema cannabinoide è presente con i suoi recettori ed i suoi enzimi di sintesi e degradazione, a livello di numerosi tessuti periferici. Inoltre esso eserciterebbe importanti azioni sul metabolismo lipidico e glucidico. Il recettore CB1, inizialmente ritenuto espresso solo nel SNC, è presente anche negli adipociti, dove la sua attivazione con un ligando sintetico (WIN 55,212), nella linea 3T3-L1, determina un aumento dell'attività della *lipoprotein lipasi*, l'enzima che idrolizza i trigliceridi delle lipoproteine circolanti rendendo disponibili gli acidi grassi liberi per la riesterificazione a trigliceridi nel tessuto adiposo. Inoltre è stato dimostrato che ratti geneticamente obesi (Zucker fa/fa) hanno livelli aumentati di espressione del CB1 nel tessuto adiposo.

È stato quindi ipotizzato che nell'obesità sia presente una iperattivazione del sistema endocannabinoide anche nel tessuto adiposo e che questa iperattivazione sia anch'essa responsabile dell'eccessiva deposizione di tessuto adiposo nell'obesità. Inoltre è stato dimostrato che il trattamento di adipociti 3T3-F442A con un antagonista CB1 inibisce la proliferazione cellulare e aumenta i markers di differenziamento. Questi dati, però, non sono stati confermati nell'uomo, dove i livelli d'espressione sia del recettore CB1 che dell'enzima FAAH nel tessuto adiposo sottocutaneo sono risultati francamente downregolati nell'obesità. È però interessante notare che i livelli circolanti di endocannabinoidi (AEA e 2-AG) sono risultati aumentati nei pazienti obesi. La riduzione ponderale non ha, però, comportato significative modificazioni né dell'espressione del CB1 e del FAAH né degli endocannabinoidi circolanti. Va però sottolineato che, poiché gli endocannabinoidi sono prodotti "a domanda"

■ ■ ■ *I risultati dei primi studi condotti hanno portato a formulare l'ipotesi che l'iperattivazione cronica del sistema endocannabinoide a livello ipotalamico potesse essere coinvolto nella patogenesi o nell'autoperpetuazione dell'obesità.*

e sono rapidamente degradati, essi hanno un significato soprattutto locale di fattori autocrini/ paracrini e quindi il reale significato fisiologico e fisiopatologico degli endocannabinoidi circolanti non è ancora chiaro.

I recettori CB1 sono presenti anche nel fegato e sembrano coinvolti, almeno nel topo, nella lipogenesi e nello sviluppo della steatosi epatica. Infatti Osei et al. hanno dimostrato nel topo che l'attivazione del recettore CB1 aumenta l'espressione epatica del fattore di trascrizione SREBP-1c e dei geni da esso regolati (acetil CoA carbossilasi, acido-grasso sintetasi). Inoltre l'alimentazione con una dieta iperlipidica fa aumentare i livelli di anandamide, l'espressione del CB1 e la lipogenesi epatica. Il trattamento con un antagonista recettoriale del CB1 riduce la lipogenesi epatica.

Inoltre topi knockout per il recettore CB1 sono resistenti alla steatosi epatica indotta dalla dieta iperlipidica.

Questi dati, anche se necessitano di dimostrazioni dirette nell'uomo, indicherebbero che il sistema endocannabinoide è profondamente coinvolto nella lipogenesi epatica ed è potenzialmente implicato nella patogenesi del patologico accumulo di trigliceridi nella steatosi epatica associata alla sindrome metabolica.

Recentemente è stato riportato che il sistema endocannabinoide è presente anche nel pancreas endocrino.

Gli endocannabinoidi sono sintetizzati dalla linea cellulare di insulinoma di ratto RIN-m5F  $\beta$  e la loro produzione è inibita dall'insulina in

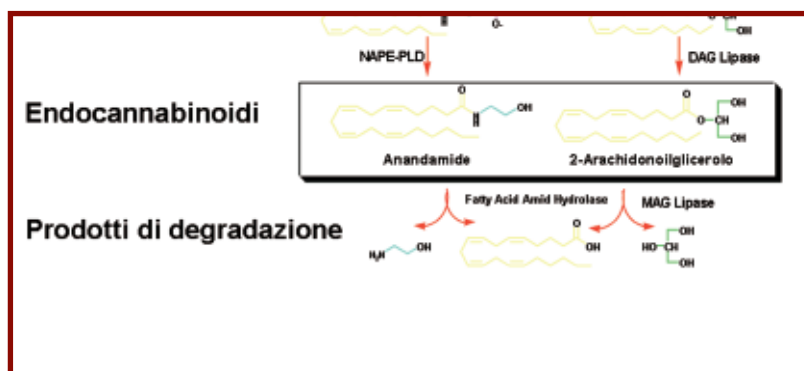
presenza di normali concentrazioni di glucosio mentre ad elevate concentrazioni l'insulina ha un effetto di stimolazione. La stimolazione con CB1 agonisti delle cellule RIN-m5F  $\beta$  aumenta il calcio intracellulare e stimola la secrezione insulinica.

È quindi possibile ipotizzare che l'iperattività periferica del sistema endocannabinoide, ed in particolare gli elevati livelli circolanti di endocannabinoidi, contribuisca all'aumentata secrezione insulinica che caratterizza l'obesità.

Studi condotti su modelli animali di obesità genetica hanno dimostrato che il recettore CB1 è upregolato nei topi. Inoltre, come è noto, l'espressione nel tessuto adiposo ed i livelli circolanti di adiponectina sono ridotti nell'obesità. Il trattamento con un antagonista CB1 è in grado di upregolare l'espressione dell'adiponectina nel tessuto adiposo degli animali obesi. Inoltre il blocco del recettore CB1 determina, acutamente, un aumento dell'espressione di adiponectina.

Questi risultati suggeriscono che gli effetti benefici del trattamento con l'antagonista CB1 possa essere, almeno in parte, mediato attraverso un meccanismo dipendente dall'adiponectina. Inoltre anche sulla linea cellulare 3T3-F442A l'SR141716 aumenta rapidamente ed in modo dose-dipendente, l'espressione di adiponectina.

Complessivamente questi risultati sostengono che nei roditori vi sia un'iperattivazione del sistema cannabinoide nel tessuto adiposo



**FIGURA 2** Sintesi e metabolismo degli endocannabinoidi.

e che esso sia in parte responsabile della depressione dell'espressione di adiponectina. Il blocco del recettore CB1 sarebbe in grado di up-regolare l'espressione dell'adiponectina. Il ruolo del sistema endocannabinoide nella regolazione dell'adiponectina nel tessuto adiposo non è stato ancora confermato nell'uomo.

Evidenze indirette provenienti da uno studio clinico che ha utilizzato l'antagonista CB1 rimonabant in pazienti obesi indicherebbe che una parte dell'incremento di adiponectina osservato sia indipendente dal calo ponderale ed è quindi stato ipotizzato che esso possa dipendere da un effetto diretto del blocco CB1 sull'espressione dell'adiponectina.

### CANNABINOIDI E SISTEMA ENDOCRINO

È noto che i cannabinoidi possono influenzare la funzione di diverse ghiandole endocrine. L'ipotalamo è stato considerato per molto tempo il bersaglio principale dell'azione dei cannabinoidi data la notevole presenza in tale regione di recettori per i cannabinoidi ed in particolare del CB1.

L'influenza dei cannabinoidi non si esercita solo a livello ipotalamico influenzando secondariamente la funzione delle cellule secernenti le diverse tropine anteroipofisarie, ma, dopo l'individuazione dei recettori per i cannabinoidi di anche nelle ghiandole endocrine periferiche target degli ormoni ipofisari, è stato suggerito che i cannabinoidi possono esercitare anche

un effetto diretto modulando la secrezione di varie ghiandole endocrine.

### CANNABINOIDI E ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-TIROIDE

Sin dai primi anni '70 era noto che la marijuana aveva la capacità di inibire i livelli plasmatici di TSH e ridurre la concentrazione degli ormoni tiroidei circolanti mediante un effetto diretto a livello dell'ipofisi e/o della tiroide senza alcun intervento a livello ipotalamico.

### CANNABINOIDI E ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-SURRENE

È ampiamente accettato che l'attivazione del sistema cannabinoide influenzi l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene agendo esclusivamente a livello ipotalamico in quanto la loro azione di stimolo non è riproducibile negli animali ipofisectomizzati e gli agonisti del recettore CB1 non evocano alcuna secrezione di ACTH dalle cellule corticotrope ipofisarie. Tali conclusioni sono state recentemente contraddette dalla dimostrazione che gli antagonisti del recettore CB1 provocano la secrezione di ACTH in animali da laboratorio.

Queste osservazioni hanno sostanzialmente modificato quanto precedentemente teorizzato attribuendo oggi al sistema cannabinoide un ruolo inibitorio sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Tali dati sembrerebbero confermati

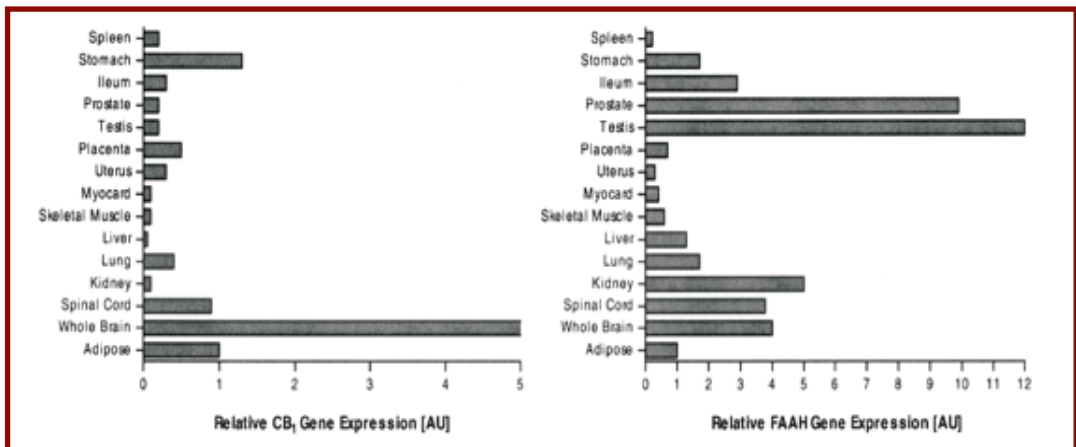


FIGURA 3 Espressione del CB-1 e della FAAH in diversi tessuti nell'uomo.

■ ■ ■ *Dopo l'individuazione dei recettori per i cannabinoidi anche nelle ghiandole endocrine periferiche target degli ormoni ipofisari, è stato suggerito che i cannabinoidi possono esercitare anche un effetto diretto modulando la secrezione di varie ghiandole endocrine.*

dagli effetti indotti dal trattamento in vivo con antagonisti del recettore cannabinoidale CB1 sull'umore e sullo stato ansioso.

A tuttoggi, nonostante sia stata riportata una debole espressione del recettore CB1 a livello surrenalico, non è possibile definire se gli endocannabinoidi possano esplicare un'azione diretta a livello surrenalico.

## CANNABINOIDI E GH

Il ruolo dei cannabinoidi nella regolazione della secrezione di GH non è ancora ben chiaro, anche se è stato dimostrato che l'assunzione cronica di marijuana riduce la secrezione di GH nell'uomo. Gli effetti inibitori dei cannabinoidi sulla secrezione di GH sarebbero dipendenti da un'azione a livello ipotalamico sui fattori di regolazione del rilascio di GH (GHRH e somatostatina).

## CANNABINOIDI E PROLATTINA

I dati presenti in letteratura sugli effetti dei cannabinoidi sulla secrezione di prolattina sono contrastanti essendo stati riportati sia effetti inibitori che stimolatori, ma anche l'assenza di alcun apprezzabile effetto.

Gli effetti inibitori dei cannabinoidi sulla secrezione di prolattina sarebbero mediati dall'attivazione di neuroni dopaminergici ipotalamici anche se effetti inibitori diretti dei cannabinoidi a livello delle cellule lattotrope non possono essere esclusi.

## CANNABINOIDI E ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-OVAIO

Numerosi studi hanno dimostrato che i cannabinoidi inibiscono la secrezione di LH modificando il pattern secretorio pulsatile di questa gonadotropina attraverso la modulazione dei neurotrasmettitori che regolano la secrezione ipotalamica di LHRH. Nessun effetto è stato in-

vece riportato a carico del FSH. Questi effetti inibitori si estrinsecano in un'alterazione della funzione ovarica con oligomenorrea e alterazioni dell'ovulazione.

Inoltre sono stati riportati effetti diretti dei cannabinoidi a livello ovarico dove è stata anche dimostrata l'esistenza di una produzione intra-ghiandolare di endocannabinoidi in particolare nel periodo peri-ovulatorio.

Oltre agli effetti sulla funzione ovarica i cannabinoidi esercitano un'azione modulatoria anche sui meccanismi che regolano le prime fasi della gravidanza ed in particolare le interazioni tra embrione e utero: elevati livelli di endocannabinoidi inibiscono l'impianto embrionario; inoltre è stata dimostrata una correlazione inversa tra i livelli degli enzimi che idrolizzano gli endocannabinoidi (dosati nelle cellule mononucleate del sangue periferico) e le percentuali di aborto spontaneo. Il sistema cannabinoidale infine sembrerebbe coinvolto anche nella regolazione della contrattilità muscolare a livello delle tube e dell'utero.

## CANNABINOIDI E ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-TESTICOLO

Nell'uomo è stato dimostrato che i cannabinoidi esercitano un effetto inibitorio sulla secrezione di LH portando ad una riduzione della secrezione del testosterone con successiva compromissione della spermatogenesi e della libido. Gli effetti dei cannabinoidi a livello testicolare sono stati attribuiti all'attivazione del recettore cannabinoidale CB1 la cui espressione è stata confermata a livello testicolare anche nell'uomo. Recenti studi hanno inoltre dimostrato che a livello testicolare esiste una produzione locale di endocannabinoidi che influenzano le funzioni spermatiche (motilità, reazione acrosomiale) contribuendo a mantenere gli spermatozoi in uno stato quiescente durante la loro permanenza nel tratto riproduttivo maschile in attesa di essere depositati nel tratto riproduttivo femminile dove le concen-

trazioni locali di endocannabinoidi sono significativamente ridotte.

## CANNABINOIDI E SISTEMA IMMUNITARIO

È nozione ormai ben stabilita che i cannabinoidi influenzano in senso negativo il sistema immunitario ed in particolare l'utilizzo della *cannabis* è stato associato con un incremento nell'incidenza di infezioni virali e di sintomi di tipo allergico.

Tali effetti hanno portato allo studio dei possibili meccanismi d'azione dei cannabinoidi a livello del sistema immune.

Dei due recettori identificati sino ad ora solo il recettore CB2 è espresso sulle cellule del sistema immunitario ed è stato quindi ipotizzato che sia gli eso che gli endocannabinoidi possano influenzare l'attività delle cellule immunitarie attraverso tale recettore.

Il recettore CB2 è espresso nei linfociti B splenici, nei macrofagi e nei linfociti T in maniera quantitativamente decrescente. Esso è stato inoltre individuato nelle cellule dendritiche, le cellule più importanti del sistema immunitario presentanti l'antigene.

Un possibile ruolo dei recettori CB2 nella

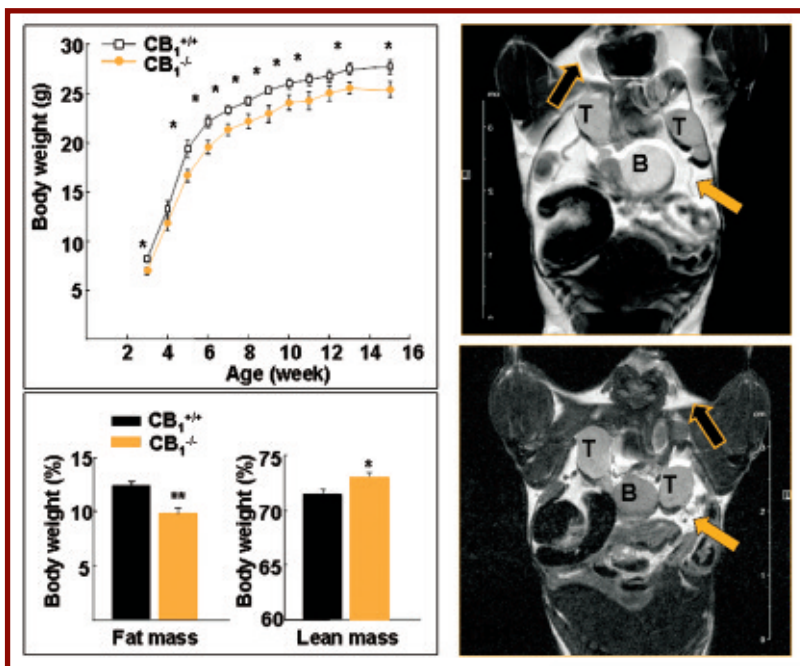
modulazione dell'attività delle cellule immunitarie è suggerito anche dalle variazioni della sua espressione indotte dal trattamento con farmaci che modulano l'attività del sistema immunitario.

## CANNABINOIDI E LINFOCITI

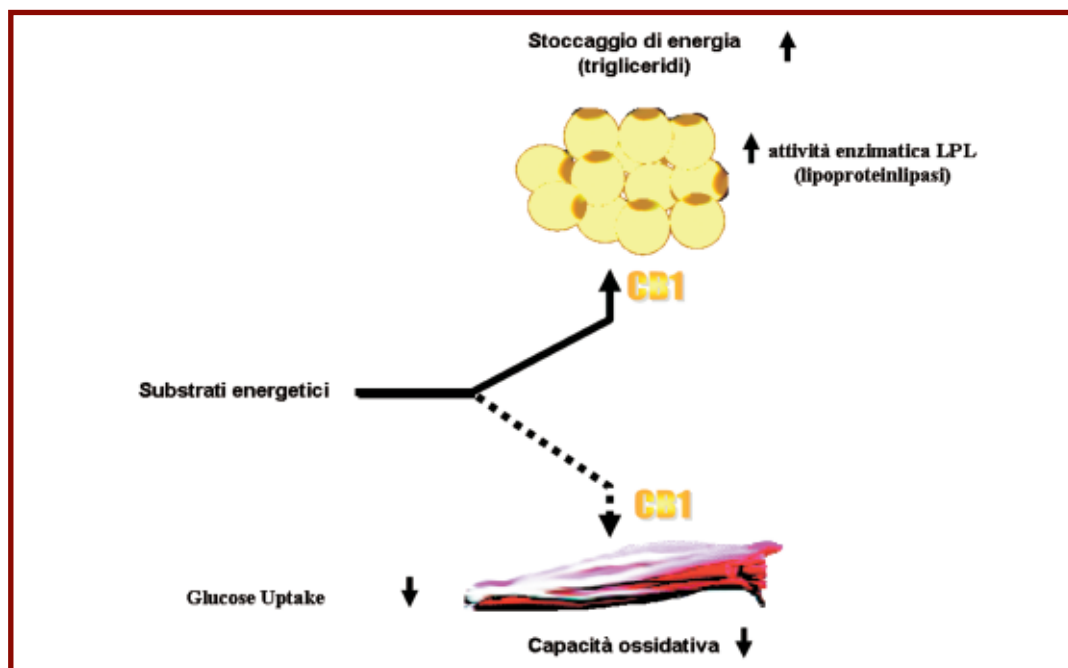
I linfociti T giocano un ruolo importante nelle risposte immunitarie ai virus e ai microbi ed è stato dimostrato che l'attivazione del sistema cannabinoide inibisce la proliferazione e le funzioni dei linfociti T normalmente evocate da uno stimolo antigenico. Tali azioni inibitorie da parte dei cannabinoidi sono mediate dai recettori CB2 in quanto non vengono antagonizzate dai bloccanti del recettore CB1. Anche l'azione dei linfociti T citotossici è stata dimostrata essere inibita dai cannabinoidi.

I cannabinoidi possiedono effetti inibitori anche sulle funzioni dei linfociti B anche se i dati riportati in letteratura appaiono contrastanti. In accordo con la maggior parte degli Autori sembra che i cannabinoidi riducano la produzione di immunoglobuline, principalmente IgM e IgG, con effetti diversi sulle IgA, IgD e IgE.

È stato dimostrato, infine, che i cannabinoidi sopprimono direttamente l'attività citolitica



**FIGURA 4** Il topo CB1<sup>-/-</sup> ha un minor peso corporeo e meno contenuto di adipe rispetto al controllo (da Cota D et al. J Clin Invest 2003)



**FIGURA 5** L'attivazione del sistema endocannabinoide nell'obesità è stata evidenziata a livello muscolare con l'aumento dell'espressione del CB-1 in topi trattati con una dieta ad alto contenuto in lipidi e a livello del tessuto adiposo in topi geneticamente obesi o resi tali con dieta iperlipidica. A livello del muscolo è verosimile che l'aumento degli endocannabinoidi si traduca in una riduzione della captazione del glucosio, mentre a livello del tessuto adiposo l'iperattivazione del sistema comporta un aumento dell'attività della lipoproteinlipasi (LPL) con incremento del flusso degli acidi grassi alla cellula adiposa. Tale situazione si traduce in un preferenziale flusso di substrati verso il tessuto adiposo rispetto al muscolo con la conseguente sviluppo dell'obesità.

delle cellule "natural killer" (NK) che svolgono un ruolo importante nella difesa dai microbi e nell'immunità contro i tumori.

crofagi mediante meccanismi che coinvolgono sia i recettori CB2 che i CB1.

## CANNABINOIDI E MACROFAGI

I macrofagi sono cellule che svolgono una funzione fondamentale nell'immunità innata e acquisita: producono citochine e svolgono attività di fagocitosi nella fase infiammatoria acuta e interagiscono con i linfociti nell'attivazione della risposta immunitaria acquisita agendo da cellula presentante l'antigene e secernendo citochine pro-infiammatorie che contribuiscono alla risposta infiammatoria locale. I cannabinoidi alterano tali funzioni dei macrofagi ed in particolare è stato dimostrato che i cannabinoidi inibiscono i meccanismi di processazione e presentazione degli antigeni necessarie per l'attivazione dei linfociti T CD4+. I cannabinoidi inoltre inibiscono la chemiotassi dei ma-

## CANNABINOIDI MASTCELLULE E GRANULOCITI NEUTROFILI

Le mastcellule sono cellule immunitarie che possiedono numerose funzioni e sono presenti nel tessuto connettivo di numerosi organi e nel sistema nervoso centrale.

Anche in queste cellule i cannabinoidi esercitano un effetto inibitorio su importanti funzioni coinvolte nella risposta immunitaria ed in particolar modo alterano la produzione di citochine infiammatorie da parte di queste cellule con conseguente riduzione del reclutamento di granulociti neutrofili.

L'espressione del recettore cannabinoide CB2 principalmente nelle cellule del sistema immunitario suggerisce un potenziale effetto di queste sostanze su tali cellule. Tale condi-



zione, associata agli effetti riportati dei cannabinoidi sulle diverse cellule che intervengono nella risposta immunitaria, suggerisce la possibilità per la ricerca e lo sviluppo di molecole che, modulando l'attività del recettore CB2, possano influenzare l'attività del sistema immunitario.

### **EFFETTI CARDIOVASCOLARI DEL SISTEMA CANNABINOIDE**

I cannabinoidi sono stati riconosciuti da lungo tempo come sostanze aventi degli effetti psicotropi particolarmente potenti e complessi, ma poco è noto circa i meccanismi attraverso cui essi determinano un'ampia gamma d'altri effetti su vari organi ed apparati ed in particolare la varietà di manifestazioni cardiovascolari riportate in letteratura.

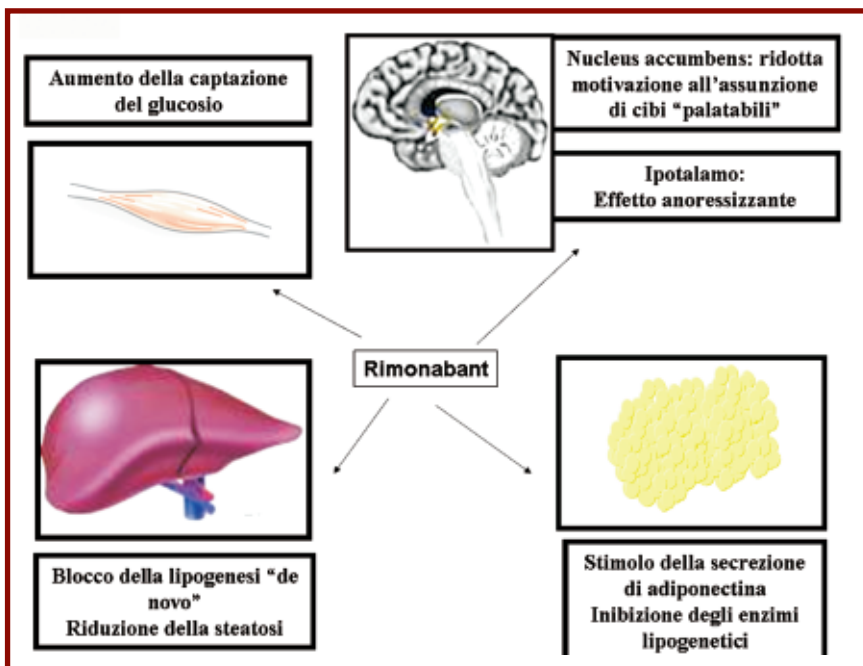
Nell'animale, la somministrazione endovenosa di anandamide produce una risposta emodinamica riassumibile in tre fasi susseguentesi rapidamente l'una all'altra. Una prima breve fase di bradicardia e ipotensione verosimilmente vago-mediata a cui seguono una fase reattiva seguita da un più prolungato periodo di depressione della reattività vascolare simpatica.

Questo effetto, che appare essere la principale modificazione indotta dalla somministrazione dell'endocannabinoide è la risultante di una inibizione del rilascio di norepinefrina dalle terminazioni presinaptiche che si esplica tramite la mediazione recettoriale CB1 tanto che il blocco del CB1 recettore con il rimonabant o la sua rimozione genetica come nel topo CB1<sup>-/-</sup> abolisce la terza fase.

Nell'uomo la somministrazione acuta di cannabinoidi produce vasodilatazione e tachicardia con un effetto netto variabile sulla pressione arteriosa sistemica, mentre l'impiego a lungo termine di THC produce ipotensione e bradicardia conseguente alla sua azione CB1.

I recettori degli endocannabinoidi sono espressi a livello delle terminazioni nervose e molti degli effetti vasoattivi possono essere spiegati attraverso una modulazione, inibizione dell'attività adrenergica sui vasi. Inoltre, è stato osservato che gli endocannabinoidi inducono vasodilatazione a livello dei vasi cerebrali con un effetto diretto attraverso i recettori CB1 presenti a livello delle cellule muscolari lisce.

Inoltre questi mediatori lipidici inducono vasodilatazione in diversi distretti corporei attivando l'eNOS con il conseguente rilascio di NO. Vi è da notare peraltro che molti degli ef-



**FIGURA 6** Meccanismi d'azione dell'inibizione recettoriale CB1.

fetti emodinamici prodotti dagli eso-endocannabinoidi non sono mediati dal CB1 recettore. Inoltre i recettori CB1 sono presenti a livello del miocardio dove essi mediano l'azione inotropica negativa

Negli ultimi anni una serie di osservazioni cliniche e sperimentali hanno suggerito che il sistema degli endocannabinoidi sia coinvolto nel cattivo adattamento cardiovascolare dovuto alla presenza di epatopatie croniche, ipertensione arteriosa e in molte altre patologie.

Negli stadi più avanzati della cirrosi epatica gli endocannabinoidi sono responsabili della vasodilatazione prodotta attraverso l'attivazione dei CB1 recettori. Infatti nella cirrosi, la quantità di espressione del CB1 recettore è aumentata a livello delle cellule endoteliali dei vasi epatici. La possibilità di impiegare i cannabinoidi nella terapia dell'ipertensione arteriosa è stata un'ipotesi già considerata negli anni '70 e subito abbandonata per due importanti ragioni:

- 1) l'impossibilità di scindere gli effetti centrali psicocomportamentali da quelli emodinamici;
- 2) lo sviluppo di una rapida tolleranza sia agli effetti ipotensivi che bradicardizzanti del cannabinoide.

Nei ratti spontaneamente ipertesi, il sistema CB1 presente a livello cardiaco ed endoteliale dei vasi risulta essere iperattivato e questi animali mostrano una risposta vasodilatatrice ed ipotensiva all'anandamide più pronunciata rispetto ai ratti normali. L'antagonista recettoriale specifico per i CB1, blocca l'effetto vasodepressore dell'anandamide negli animali ipertesi, ma non negli animali normali, suggerendo che il sistema CB1 è perlopiù inattivo e verosimilmente gioca un ruolo minore nel controllo delle normali fluttuazioni e negli adattamenti fisiologici dell'emodinamica cardiovascolare.

Recenti lavori hanno mostrato che il sistema degli endocannabinoidi gioca un ruolo importante nelle variazioni emodinamiche che accompagnano lo stato di shock. Infatti, nell'emorragia sperimentale, nell'infarto del miocardio, nello shock cardiogeno e da endotossine vi è un aumento della sintesi d'anandamide da parte dei macrofagi e delle piastrine circolanti, che potrebbe spiegare, almeno parzialmente, l'induzione dell'ipotensione e dello shock. È

degno di nota il fatto che il blocco dei recettori CB1 è in grado di attenuare questi effetti. Risulta quindi evidente che il sistema endocannabinoide ha importanti implicazioni nella regolazione dell'emodinamica, tuttavia dai risultati sperimentali sino ad oggi ottenuti emerge tutta la complessità del loro intervento nell'omeostasi pressoria e negli adattamenti cardiovascolari allo stress. Molti aspetti restano quindi ancora da chiarire prima di prevedere un uso terapeutico degli agonisti o degli antagonisti in situazioni di così cruciali come l'ipertensione arteriosa, l'infarto miocardio acuto e lo shock.

## LETTURE CONSIGLIATE

- Batkai S, Pacher P, Osei-Hyiaman D, Radaeva S, Liu J, Harvey-White J, Offertaler L, Mackie K, Rudd MA, Bukoski RD, Kunos G Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. *Circulation*. 2004; 110(14): 1996-2002.
- Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, Maffrand JP, Le Fur G, Oury-Donat F, Soubrie P The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol*. 2003; 63: 908-914.
- Cota D, Marsicano G, Tschop M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yasouridis A, Thone-Reineke C, Ortmann S, Tomassoni F, Cervino C, Nisoli E, Linthorst AC, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK, Pagotto U The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest*. 2003; 112: 423-431.
- Després JP, Golay A, Sjöström L; Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *New Engl J Med*. 2005; 353: 2121-2134.
- Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*. 2001; 410: 822-825.
- Engeli S, Janke J, Gorzelniak K, Bohnke J, Ghose N, Lindschau C, Luft FC, Sharma AM Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*. 2005; 54: 2838-2843.

- Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 1964; 1646-1647.
- Gary-Bobo M, Elachouri G, Scatton B, LE Fur G, Oury-Donat F, Bensaid M. The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (SR141716) inhibits cell proliferation and increases markers of adipocyte maturation in cultured mouse 3T3 F442A preadipocytes. *Mol Pharmacol.* 2006; 69(2): 471-478.
- Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M, Buisson I, Bribes E, Peleraux A, Penarier G, Soubrie P, Le Fur G, Galiegue S, Casellas P The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *FASEB J.* 2005; 19: 1567-1569.
- Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol.* 2005; 5: 400-411.
- Lake KD, Compton DR, Varga K, Martin BR, Kunos G. Cannabinoid-induced hypotension and bradycardia in rats mediated by CB1-like cannabinoid receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 281(3): 1030-1037.
- Liu YL, Connoley IP, Wilson CA, Stock MJ. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes.* 2005; 29: 183-187.
- Maccarrone M, Valensise H, Bari M, Lazzarin N, Romanini C, Finazzi-Agro A. Relation between decreased anandamide hydrolase concentrations in human lymphocytes and miscarriage. *Lancet.* 2000; 355: 1326-1329.
- Massi P, Vaccani A, Parolaro D. Cannabinoids, immune system and cytokine network. *Curr Pharm Des.* 2006; 12: 3135-3146.
- Matias I, Gonthier MP, Orlando P, Martiadis V, De Petrocellis L, Cervino C, Petrosino S, Hoareau L, Festy F, Pasquali R, Roche R, Maj M, Pagotto U, Monteleone P, Di Marzo V. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3171-3180.
- Niederhoffer N, Schmid K, Szabo B. The peripheral sympathetic nervous system is the major target of cannabinoids in eliciting cardiovascular depression. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2003; 367(5): 434-443.
- Osei-Hyiaman, D. DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S, Harvey-White J, Mackie K, Offertaler L, Wang L, Kunos G Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 115:1298-1305, 2005.
- Pacher P, Batkai S, Kunos G. Blood pressure regulation by endocannabinoids and their receptors. *Neuropharmacology.* 48(8):1130-8, 2005.
- Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006; 58(3): 389-462.
- Pacher P, Batkai S, Kunos G., Cirrhotic cardiomyopathy: an endocannabinoid connection? *British Journal of Pharmacology.* 2005; 146, 313-314.
- Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev.* 2006; 27: 73-100.
- Pagotto U, Marsicano G, Fezza F, Theodoropoulou M, Grubler Y, Stalla J, Arzberger T, Milone A, Losa M, Di Marzo V, Lutz B, Stalla GK. Normal human pituitary gland and pituitary adenomas express cannabinoid receptor type 1 and synthesize endogenous cannabinoids: first evidence for a direct role of cannabinoids on hormone modulation at the human pituitary level. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 2687-2696.
- Ravinet Trillou C, Delgorge C, Menet C, Arnone M, Soubrie P CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28: 640-648.
- Rossato M, Ion Popa F, Ferigo M, Clari G, Foresta C. Human sperm express cannabinoid receptor Cb1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction, and mitochondrial function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 984-991.
- Schuel H, Burkman LJ, Lippes J, Crickard K, Forester E, Piomelli D, Giuffrida A. N-Acylethanolamines in human reproductive fluids. *Chem Phys Lipids.* 2002; 121: 211-227.
- Scorticati C, Mohn C, De Laurentiis A, Vissio P, Fernandez Solari J, Seilicovich A, McCann SM, Rettori V. The effect of anandamide on prolactin secretion is modulated by estrogen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100: 2134-2139.