

IL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Ruolo nell'Omeostasi Energetica e nella Regolazione Endocrina

di Claudio Pagano, Marco Rossato e Roberto Vettor

Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova

first release: dicembre 2006

Gli endocannabinoidi e loro recettori

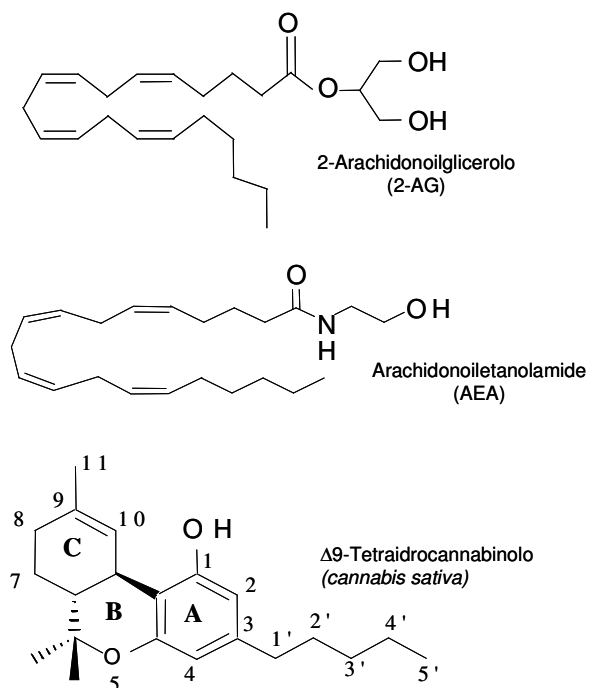
I cannabinoidi endogeni o endocannabinoidi sono una famiglia numerosa di molecole di piccole dimensioni e con proprietà lipofile, accomunate dal punto di vista strutturale, dal fatto di essere delle amidi di acidi grassi (1). I principali cannabinoidi endogeni presenti nei tessuti e nei liquidi biologici sono l'arachidonoil-etanolamide (AEA), noto anche come anandamide, ed il 2-arachidonoil-glicerolo (2AG). 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. Gli endocannabinoidi esercitano la loro azione attraverso specifici recettori CB1 e CB2. Il recettore CB1 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 CB2 è localizzato nelle cellule del sistema immune.

Endocannabinoidi ipotalamici e bilancio energetico

Fin dall'antichità è stato descritto l'utilizzo dei derivati della *Cannabis Sativa* con scopi terapeutici ed in particolare come stimolatori dell'appetito e adiuvanti nel trattamento della cachessia. I livelli di anandamide e 2-AG nell'ipotalamo di topi *ob/ob*, *db/db* e ratti Zucker *fa/fa*, 3 modelli di obesità animale geneticamente determinati (2), sono aumentati ed il trattamento con leptina riduce i livelli di EC ipotalamici. Inoltre 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 (3). Anche la somministrazione di un antagonista del recettore CB1 (rimonabant) inibisce il consumo di cibo nei topi (2) mentre il topo knockout per il recettore CB1 presenta una riduzione del consumo di cibo e della massa adiposa ed è resistente allo sviluppo dell'obesità quando alimentato con dieta iperlipidica. Il sistema cannabinoide ipotalamico è quindi un importante regolatore del consumo di cibo e del bilancio energetico, integrato con altre vie ipotalamiche ed in particolare con il sistema leptina-neuropeptide Y(4). Il trattamento cronico con antagonisti CB1 non solo modifica il comportamento alimentare, ma incrementa il dispendio energetico e modula il metabolismo periferico dei substrati energetici. Un effetto anoressante è stato dimostrato nei roditori anche per altri mediatori lipidici quali l'oleiletanolamide (OEA) e la stearoiletanolamide (SEA) (5).

Effetti periferici degli endocannabinoidi

Il sistema cannabinoide è presente con i suoi recettori ed i suoi enzimi di sintesi e degradazione, in numerosi tessuti periferici. Il recettore CB1 è presente anche negli adipociti, dove la sua attivazione determina un aumento dell'attività della *lipoprotein lipasi*, uno degli enzimi chiave nell'adipogenesi nel tessuto adiposo (8). Inoltre ratti geneticamente obesi (Zucker *fa/fa*) hanno aumentata espressione di CB1 nel tessuto adiposo. E' stato quindi ipotizzato che nell'obesità sia presente una iperattivazione del sistema endocannabinoide anche nel tessuto adiposo e che anch'essa sia responsabile dell'eccessiva deposizione di tessuto adiposo (3). Inoltre il trattamento di adipociti 3T3-F442A con l'antagonista CB1 rimonabant inibisce la proliferazione cellulare e aumenta i markers di differenziamento (6). I recettori CB1 sono presenti anche nel fegato e sembrano coinvolti, almeno nel topo, nella lipogenesi e nello sviluppo della steatosi epatica. Recentemente è stato riportato che il sistema endocannabinoide è presente anche nel pancreas endocrino (7). La stimolazione della linea cellulare insulinosecernente RIN-m5F β con CB1-agonisti stimola la secrezione insulinica (7). E' quindi possibile ipotizzare che l'iperattività periferica del sistema endocannabinoide contribuisca anche all'aumentata secrezione insulinica che caratterizza l'obesità. Studi condotti su modelli animali di obesità genetica hanno dimostrato che il recettore CB1 è upregolato nel tessuto adiposo di topi. Il trattamento con rimonabant è in grado di aumentare l'espressione di adiponectina nel tessuto adiposo degli animali obesi. Questi risultati suggeriscono che parte degli effetti benefici del trattamento con l'antagonista CB1 possa essere mediato dall'adiponectina. Complessivamente questi dati sperimentali sostengono che nei modelli animali di obesità vi sia l'iperattivazione del sistema cannabinoide nel tessuto adiposo e che esso sia, in parte responsabile della riduzione dell'espressione di adiponectina. Il blocco del



Struttura chimica dei due principali endocannabinoidi e del principio attivo della *Cannabis sativa*.

Sezione Regionale Veneto – Friuli Venezia Giulia – Trentino Alto Adige

recettore CB1 sarebbe in grado di up-regolare l'espressione dell'adiponectina.

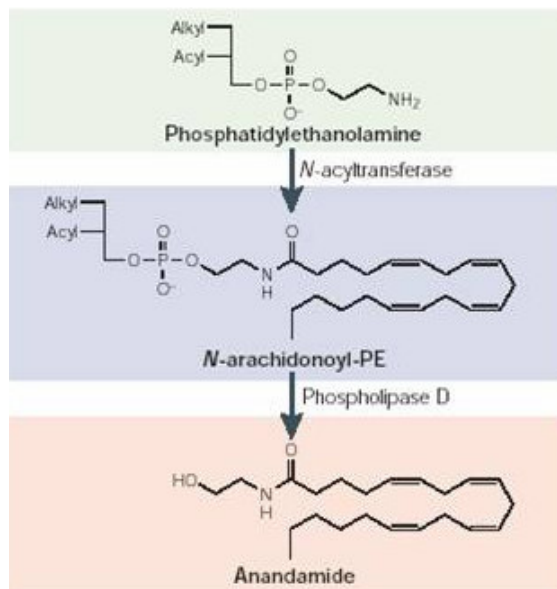
Cannabinoidi e sistema endocrino

Gli endocannabinoidi influenzano a livello ipotalamo-ipofisario il rilascio delle tropine dell'ipofisi anteriore. Inoltre i recettori per gli EC sono presenti anche sulle ghiandole periferiche bersaglio ed è stato quindi suggerito che i cannabinoidi possano esercitare anche un effetto diretto modulando la secrezione delle ghiandole endocrine. Infatti, fin dagli anni '70 è noto che la marijuana inibisce i livelli plasmatici di TSH e riduce la concentrazione degli ormoni tiroidei circolanti mediante un effetto diretto a livello dell'ipofisi e/o della tiroide (8). L'attivazione del sistema cannabinoide influenza anche 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 (9). Queste osservazioni hanno sostanzialmente modificato quanto precedentemente teorizzato attribuendo oggi al sistema cannabinoide un ruolo inibitorio sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Questi dati sembrerebbero confermati dagli effetti indotti dal trattamento in vivo con antagonisti del recettore cannabinoide CB1 sull'umore e sullo stato ansioso (9). A tutt'oggi, 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 sul surrene (9).

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 invece riportato a carico dell'FSH (9). 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 (10).

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 (misurati nelle cellule mononucleate del sangue periferico) ed il rischio di aborto spontaneo (11). Il sistema cannabinoide infine sembrerebbe coinvolto anche nella regolazione della contrattilità muscolare delle tube e dell'utero. Nell'uomo i cannabinoidi esercitano un effetto inibitorio sulla secrezione di LH che porta alla riduzione della secrezione del testosterone con conseguente compromissione della spermatogenesi e della libido (9). Gli effetti dei cannabinoidi a livello testicolare sono stati attribuiti all'attivazione del recettore cannabinoide 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 endocanna-

binoidi che influenza le funzioni spermatiche (motilità, reazione acrosomiale) contribuendo a mantenere gli spermatozoi in uno stato quiescente durante la loro permanenza nel tratto riproduttivo maschile (12) in attesa di essere depositati nel tratto riproduttivo femminile dove le concentrazioni locali di endocannabinoidi sono ridotte.



Biosintesi dell'anandamide a partire dalla fosfatidiletanolamide di membrana.

Bibliografia

1. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 164:6-7, 1964.
2. Di Marzo V, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 410:822-825, 2001.
3. Cota D, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 112:423-431, 2003.
4. Ravinet Trillou C, et al. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes* 28:640-648, 2004.
5. Terrazzino S, et al. Stearoyl ethanolamide exerts anorexic effects in mice via down-regulation of liver stearyl-coenzyme A desaturase-1 mRNA expression. *FASEB J* 18:1580-2, 2004
6. Gary-Bobo M, et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (SR141716) inhibits cell proliferation and increases markers of adipocyte maturation in cultured mouse 3T3 F442A preadipocytes. *Mol Pharmacol.* 69:471-8, 2006
7. Matias I, et al. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocr Metab.* 91:3171-80, 2006.
8. Brown TT, Dobs AS. Endocrine effects of marijuana. *J Clin Pharmacol.* 42:90S-96S, 2002.
9. Pagotto U, et al. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev* 27:73-100, 2006.
10. Schuel H, et al. N-Acylethanolamines in human reproductive fluids. *Chem Phys Lipids.* 121:211-27, 2002.
11. Maccarrone M, et al. Relation between decreased anandamide hydrolase concentrations in human lymphocytes and miscarriage. *Lancet.* 355:1326-9, 2000.
12. Rossato M, et al. Human sperm express cannabinoid receptor Cb1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction, and mitochondrial function. *J Clin Endocr Metab* 90:984-91, 2005.