

## I Cannabinoidi, uno scudo contro l'inflammatione intestinale

**Ricercatori del Max Planck e dell'Università di Monaco di Baviera hanno scoperto come i cannabinoidi prodotti dall'organismo svolgano un'importante funzione protettiva durante l'inflammatione intestinale**

Nonostante le continue ricerche, rimangono sconosciute le cause dell'insorgenza di malattie croniche del tratto gastrointestinale, come il morbo di Crohn o la colite ulcerosa, mentre sempre più pressanti sono le richieste di farmaci in grado di alleviarne i sintomi. Nell'ultimo numero del *Journal of Clinical Investigation* (15 Aprile 2004), un gruppo di ricercatori del Max Planck Institute e dell'Università di Monaco di Baviera hanno dimostrato come topi mutati geneticamente e privi del recettore per i cannabinoidi siano notevolmente più sensibili all'insorgenza e allo sviluppo dell'inflammatione intestinale se paragonati ai topi normali. Inoltre, hanno potuto dimostrare come in questi topi mutanti, l'attività elettrica dell'intestino risulti completamente fuori controllo già nelle prime ore dopo l'induzione dell'inflammatione, mentre il trattamento farmacologico con cannabinoidi riduca sensibilmente i livelli dell'inflammatione. Questi risultati fanno del sistema cannabinoide endogeno un promettente target per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche del tratto gastrointestinale.

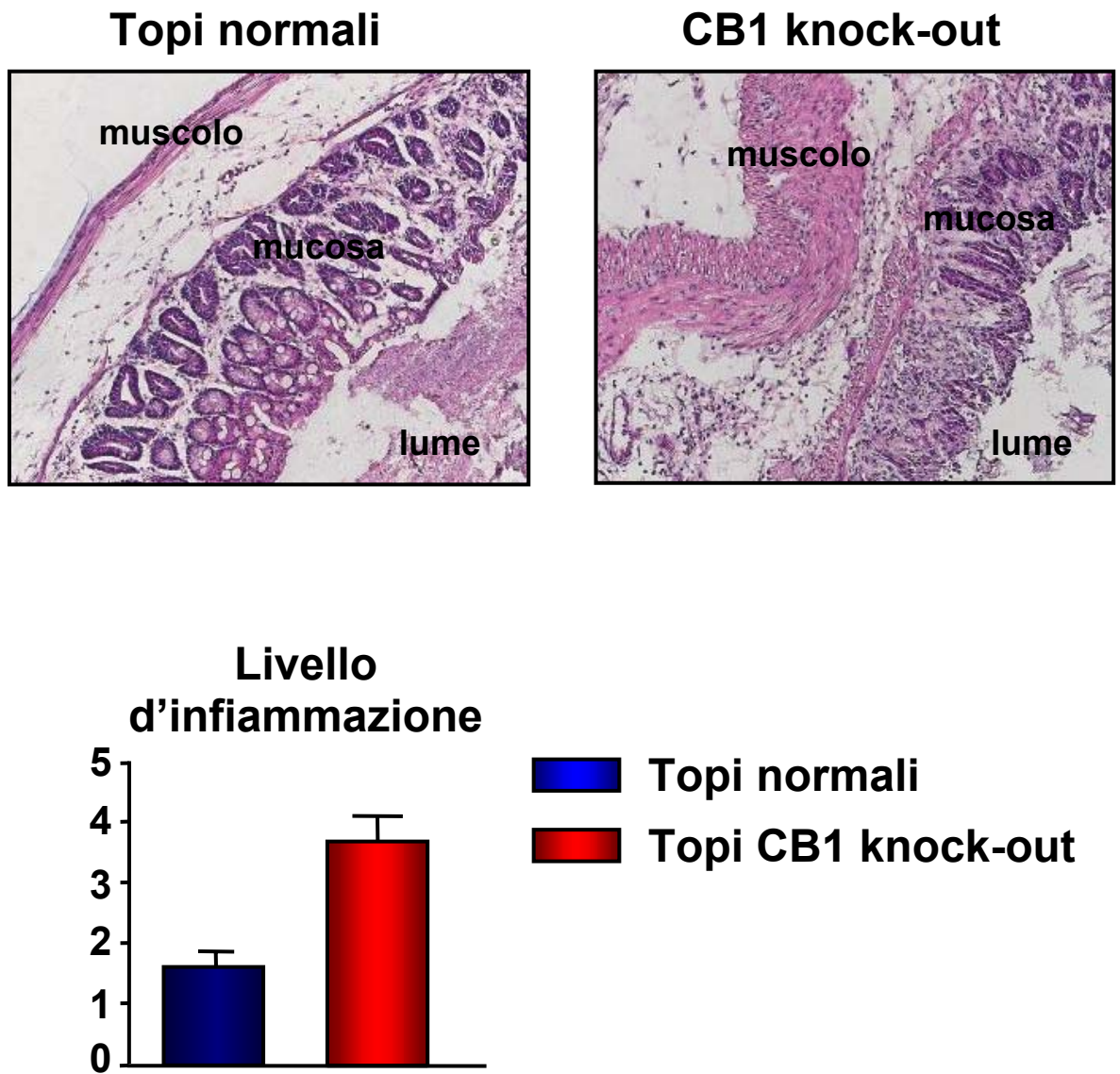
L'insorgere dell'inflammatione rappresenta un naturale meccanismo di difesa da parte dell'organismo. In molte patologie la risposta infiammatoria risulta però essere eccessiva, o comunque persistente anche dopo che lo stimolo che l'ha generata si è concluso. Le malattie croniche infiammatorie del tratto gastrointestinale come il morbo di Crohn e la colite ulcerosa hanno una diffusione sempre più ampia nelle società industrializzate. Malattie spesso difficili da diagnosticare e curare con successo; di conseguenza, alte sono le aspettative per la ricerca di nuovi approcci terapeutici.

Per secoli, gli estratti della pianta *Cannabis Sativa* (la pianta della marijuana) sono stati utilizzati per la cura diversi disturbi del tratto gastrointestinale. Il composto attivo più potente presente nella *Cannabis* è il delta-9-tetra-idro-cannabinolo anche conosciuto come THC.

Il nostro organismo contiene dei recettori, chiamati recettori per i cannabinoidi di tipo 1 (CB1), capaci di essere stimolati sia dal THC, sia da altre molecole simili al THC, gli endocannabinoidi, che sono prodotte dall'organismo stesso. Recettori CB1 ed endocannabinoidi sono presenti non solo nel cervello ma anche in tutto il sistema nervoso. Recentemente, alcuni studiosi, tra cui gli italiani Federico Massa e Giovanni Marsicano, capeggiati dal Dr Beat Lutz del Max Planck Institute di Monaco di Baviera, hanno scoperto che gli endocannabinoidi sono in grado di proteggere l'organismo da risposte infiammatorie eccessive riuscendo a regolare la risposta infiammatoria.

Tre giorni dopo aver indotto sperimentalmente l'inflammatione, sono stati analizzati diversi parametri per quantificare i livelli di inflammatione raggiunti, sia in topi normali che in topi mutanti, privi del recettore CB1 (CB1 knockout). I topi CB1 knockout (Fig. 1), mostravano dei

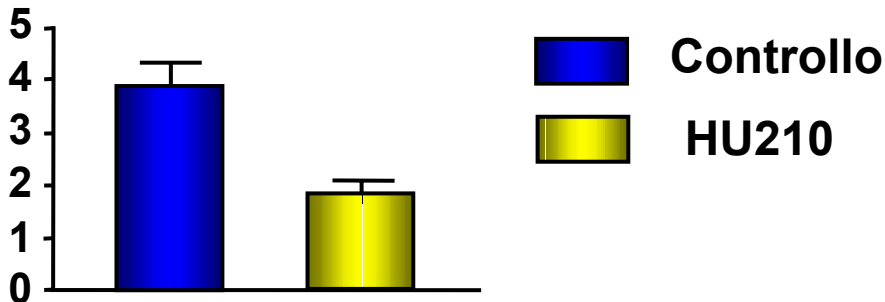
livelli di infiammazione statisticamente più alti dei topi normali, a dimostrare come la presenza di tali recettori sia necessaria per contrastare gli effetti deleteri dell'infiammazione.



*Fig. 1 I topi CB1 knockout sono molto più sensibili all'infiammazione di quelli normali. Sezioni istologiche del colon dei topi CB1 knockout mostrano un livello di infiammazione e danno tissutale notevolmente elevato se paragonato ai topi normali*

Sulla base di questi risultati, i ricercatori del Max Planck affermano che il sistema degli endocannabinoidi sia in grado di regolare i processi infiammatori e che la stimolazione di tale sistema possa essere un possibile target molecolare per il trattamento di questo tipo di patologie. Infatti il trattamento dei topi durante l'infiammazione con il farmaco HU210, un forte stimolante dei recettori CB1, riduce significativamente i livelli di infiammazione (Figura 2).

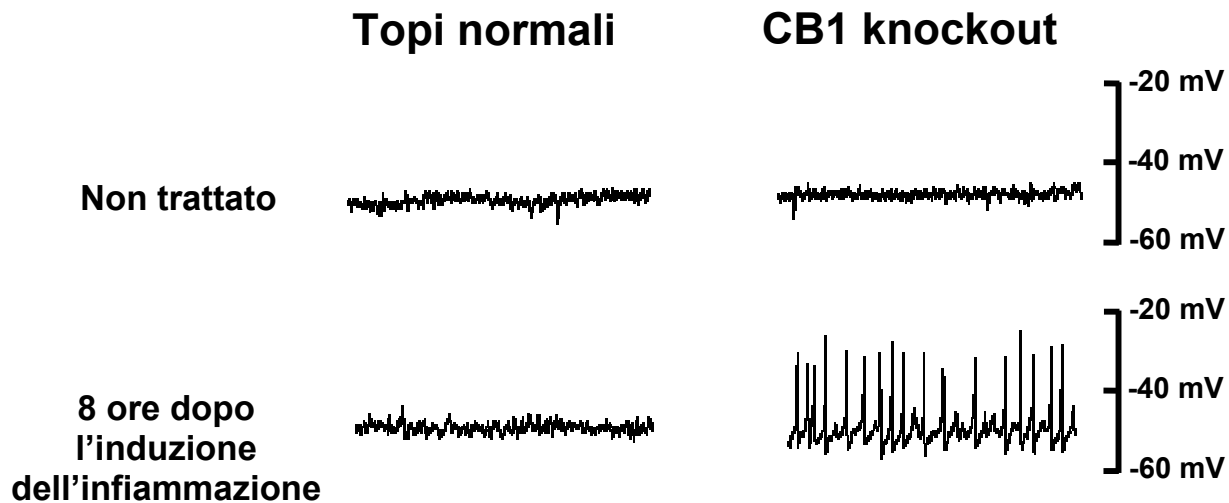
## Livello d'infiammazione



*Fig. 2 Il trattamento dei topi con il farmaco HU210 riduce significativamente i livelli d'infiammazione indotti.*

Infine, per meglio caratterizzare il ruolo degli endocannabinoidi, i ricercatori hanno studiato la risposta all'infiammazione in un altro gruppo di topi mutanti, nei quali era stato eliminato selettivamente il gene per l'enzima che degrada gli endocannabinoidi. In questo modo, non potendo essere degradati gli endocannabinoidi rimanevano in circolo più a lungo. Il risultato di questa iper-attivazione del sistema endocannabinoide si traduceva in una significativa riduzione dell'infiammazione.

Il meccanismo su come il sistema degli endocannabinoidi prevenga o riduca l'infiammazione è ancora sconosciuto. Una delle caratteristiche dei processi infiammatori è quella di incrementare l'attività elettrica della parte muscolare dell'intestino. I ricercatori hanno scoperto che tale attività fosse completamente fuori controllo nei topi CB1 knockout, già 8 ore dall'induzione dell'infiammazione, quando i segni dell'infiammazione non erano ancora visibili. Uno dei possibili meccanismi su quali CB1 agirebbe potrebbe essere quindi, la regolazione dell'attività elettrica del colon.



*Fig. 3 L'attività spontanea delle cellule muscolari del colon è sensibilmente alterata nei topi CB1Knockout, già 8 ore dopo l'induzione dell'inflammatione, mentre i topi normali non manifestano alcuna alterazione*

Riassumendo, queste scoperte suggeriscono come l'uso dei cannabinoidi possa essere uno strumento promettente per la cura delle malattie croniche dell'intestino. Sfortunatamente, sia il THC che la marijuana inducono contemporaneamente un numero elevato di effetti fisiologici su altri organi e funzioni, il cervello in particolare. Una possibile soluzione sarebbe quella di creare sostanze capaci di attivare CB1 ma di non poter attraversare la barriera emato-encefalica, in modo da poter esercitare i propri benefici effetti solo sugli organi periferici e non sul cervello.

Pubblicazione originale:

Federico Massa, Giovanni Marsicano, Heike Hermann, Astrid Cannich, Krisztina Monory, Benjamin F. Cravatt, Gian-Luca Ferri, Andrei Sibaev, Martin Storr, Beat Lutz

**The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation**

*The Journal of Clinical Investigation, Vol. 113, pages 1202-1209, 15 April 2004*

Per ulteriori informazioni:

Dr. Federico Massa

[Max Planck Institute, of Psychiatry Munich](#)

Tel.: +49 89 30 622-626

Fax: +49 89 30 622-610

E-mail: [massa@mpipsykl.mpg.de](mailto:massa@mpipsykl.mpg.de)

PD Dr. Beat Lutz

[Max Planck Institute of Psychiatry, Munich](#)

Tel.: +49 89 30 622-640

Fax: +49 89 30 622-610

E-mail: [lutz@mpipsykl.mpg.de](mailto:lutz@mpipsykl.mpg.de)