

Proc Natl Acad Sci USA . 22 febbraio 2005; 102 (8): 3093–3098.

Pubblicato online il 10 febbraio 2005 : [10.1073 / pnas.0409888102](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://dx.doi.org/10.1073%252Fpnas.0409888102&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhiGkkAK-ztjB6RN5O4RCbSZJU4MbA)

Farmacologia

L'attivazione del recettore dei cannabinoidi CB 2 produce antinocicezione stimolando il rilascio periferico di oppioidi endogeni

[Mohab M. Ibrahim](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DIbrahim%2520MM%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D15705714&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhil-jFQl0JOPtkW5tPdJ7Lnk-ABTQ) , \* [Frank Porreca](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DPorreca%2520F%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D15705714&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjxllVJceIgbtZUXZDQTVP4ppjeIQ) , \* † [Josephine Lai](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DLai%2520J%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D15705714&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjeuS_tRldzMjbjZncv8VnloTtFyA) , † [Phillip J. Albrecht](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DAlbrecht%2520PJ%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D15705714&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhiC7hPmdm6zrBdGzQFAC5cGfolqjg) , ‡ [Frank L. Rice](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DRice%2520FL%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D15705714&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjI_WUN-j9kFlIsPswojOGqRrGOeQ) , ‡ [Alla Khodorova](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DKhodorova%2520A%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D15705714&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhhe619W4yioqWtSbp1fnp-VjT-Pag) , § [Gudarz Davar](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DDavar%2520G%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D15705714&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhi0_pP2m0uIpe64rdxWDZayHpB77Q) , ¶ [Alexandros Makriyannis](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DMakriyannis%2520A%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D15705714&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhhKAycwP7tgArx_hy_ZOP6LRUI3Fw) , ∥ [Todd W. Vanderah](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DVanderah%2520TW%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D15705714&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjLx4iKrUA-x1F9C_K2WeyrVrJktA) , † [Heriberto P. Mata](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DMata%2520HP%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D15705714&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhiMIij1MlktVKsVk1XrfFsJZV4QxA) , \* e [T. Philip Malan, Jr.](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DMalan%2520TP%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D15705714&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhhjrP1kJsJH99Tbi15K3YDcdrXmlQ) \* † \*\*

Abstract

Gli agonisti selettivi del recettore dei cannabinoidi CB 2 sono promettenti candidati per il trattamento del dolore. L'attivazione del recettore CB 2 inibisce le risposte al dolore acuto, infiammatorio e neuropatico, ma non provoca effetti sul sistema nervoso centrale (CNS), coerenti con la mancanza di recettori CB 2 nel normale sistema nervoso centrale. Fino ad oggi, non vi erano praticamente informazioni relative al meccanismo di inibizione mediata dal recettore CB 2 delle risposte al dolore. Qui, testiamo l'ipotesi che l'attivazione del recettore CB 2 stimoli il rilascio da parte dei cheratinociti dell'o-endorfina oppioide endogena, che quindi agisce sui recettori degli oppioidi sui neuroni afferenti primari per inibire la nocicezione. Gli effetti antinocicettivi dell'agonista selettivo del recettore CB 2 AM1241 sono stati prevenuti nei ratti quando il naloxone o l'antisiero a β-endorfina sono stati iniettati nel posteriore in cui è stato applicato lo stimolo termico nocivo, suggerendo che β-endorfina è necessaria per il recettore CB 2 mediato antinocicezione. Inoltre, AM1241 non ha inibito la nocicezione nei topi carenti di recettori μ-oppioidi. L'iniezione a posteriori di β-endorfina è stata sufficiente per produrre antinocicezione. AM1241 ha stimolato il rilascio di β-endorfine dal tessuto cutaneo dei ratti e dai cheratinociti umani in coltura. Questa stimolazione è stata prevenuta da AM630, un antagonista selettivo del recettore dei cannabinoidi CB 2 e non è stato osservato nella pelle da topi carenti di recettori cannabinoidi CB 2 . Questi dati suggeriscono che l'attivazione del recettore CB 2 stimola il rilascio da parte dei cheratinociti di β-endorfina, che agisce sui recettori neuronali locali di oppioidi per inibire la nocicezione. A supporto di questa possibilità, l'immunolabeling CB 2 è stata rilevata su cheratinociti contenenti β-endorfine nello strato granuloso in tutta l'epidermide del posteriore. Questo meccanismo consente il rilascio locale di β-endorfina, in cui sono presenti recettori CB 2 , portando alla specificità anatomica degli effetti degli oppioidi.

**Parole chiave:** β-endorfina, nocicezione, dolore, cheratinociti, pelle

Gli agonisti selettivi del recettore dei cannabinoidi CB 2 sono candidati molto promettenti per il trattamento del dolore. L'attivazione dei recettori dei cannabinoidi CB 2 inibisce la nocicezione agli stimoli termici e meccanici ( [1](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549497/&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjKuQWu464eBeh0t2kKlu-C3_UxaA#ref1) , [2](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549497/&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjKuQWu464eBeh0t2kKlu-C3_UxaA#ref2) ), l'ipersensibilità termica e tattile prodotta dall'infiammazione periferica ( [2](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549497/&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjKuQWu464eBeh0t2kKlu-C3_UxaA#ref2) - [4](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549497/&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjKuQWu464eBeh0t2kKlu-C3_UxaA#ref4) ) e l'ipersensibilità tattile e termica prodotta in un modello di dolore neuropatico ( [5](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549497/&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjKuQWu464eBeh0t2kKlu-C3_UxaA#ref5) ). I risultati sperimentali suggeriscono che l'attivazione dei recettori CB 2 periferici (sistema nervoso non centrale) è necessaria e sufficiente per inibire le risposte al dolore provengono da iniezioni specifiche del sito di agonisti e antagonisti selettivi del recettore CB 2 ( [1](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549497/&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjKuQWu464eBeh0t2kKlu-C3_UxaA#ref1) , [3](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549497/&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjKuQWu464eBeh0t2kKlu-C3_UxaA#ref3) , [4](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549497/&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjKuQWu464eBeh0t2kKlu-C3_UxaA#ref4) ). È importante sottolineare che gli agonisti selettivi del recettore dei cannabinoidi CB 2 non causano effetti sul sistema nervoso centrale (CNS) ( [1](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549497/&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjKuQWu464eBeh0t2kKlu-C3_UxaA#ref1) , [6](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549497/&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjKuQWu464eBeh0t2kKlu-C3_UxaA#ref6) ), coerenti con l'incapacità di dimostrare l'espressione dei recettori CB 2 nel normale sistema nervoso centrale ( [7-10](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549497/&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjKuQWu464eBeh0t2kKlu-C3_UxaA#ref10) ). La mancanza di effetti sul SNC è una caratteristica importante di questa classe di farmaci, poiché l'efficacia delle attuali terapie del dolore è spesso limitata dagli effetti collaterali del SNC. Tuttavia, l'entusiasmo per questo approccio terapeutico è stato mitigato dalla mancanza di informazioni sul meccanismo alla base dell'inibizione delle risposte nocicettive da parte dell'attivazione del recettore CB 2 . I recettori dei cannabinoidi CB 2 non sono stati trovati nel sistema nervoso centrale o sui neuroni periferici, suggerendo che l'attivazione dei recettori CB 2 produce indirettamente l'antinocicezione, causando il rilascio da parte delle cellule non neuronali dei mediatori che alterano la capacità di risposta dei neuroni afferenti primari a stimoli nocivi. Un tipo di cellule che potrebbero mediare le azioni degli agonisti selettivi del recettore CB 2 sono i cheratinociti, che sono stati segnalati per esprimere i recettori CB 2 ( [11](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549497/&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjKuQWu464eBeh0t2kKlu-C3_UxaA#ref11) ) e per contenere peptidi endogeni oppioidi ( [12](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549497/&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjKuQWu464eBeh0t2kKlu-C3_UxaA#ref12) - [14](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=2&hl=it&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC549497/&xid=17259,15700021,15700124,15700149,15700186,15700191,15700201,15700214&usg=ALkJrhjKuQWu464eBeh0t2kKlu-C3_UxaA#ref14) ) e che si trovano in abbondanza nella pelle , in cui sono stati applicati stimoli nocicettivi durante il test degli effetti antinocicettivi degli agonisti selettivi del recettore CB 2 . Pertanto, abbiamo testato l'ipotesi che l'attivazione dei recettori CB 2 dei cheratinociti comporti il rilascio del peptide β-endorfina endogeno oppioide, che agisce quindi sui neuroni afferenti primari per inibire la nocicezione.