

PROGETTO di RICERCA

Effetti del cannabidiolo sulle vie di segnalazione pDYN/KOR e BDNF/TrkB nella corteccia cingolata anteriore e nell'ippocampo in un modello di dolore neuropatico.

Studi clinici hanno evidenziato che il cannabidiolo (CBD), principale componente della Cannabis Sativa, induce effetti analgesici ed ansiolitici tramite l'attivazione dei recettori 5-HT₁. Sebbene, i meccanismi molecolari responsabili della sua azione farmacologica, siano ancora poco chiari, alcune evidenze hanno dimostrato che l'esposizione ripetuta a CBD (5 mg/kg/giorno, per via sottocutanea [s.c.], per 7 giorni) è in grado di determinare un aumento del rilascio di serotonina (5-HT) attraverso la desensibilizzazione dei recettori 5-HT_{1A}, e di indurre una riduzione dell'allodinia meccanica e del comportamento ansioso in animali sottoposti alla *spared nerve injury (SNI)* (De Gregorio et al., 2019).

Studi preliminari, hanno rivelato che il trattamento con CBD è in grado di ripristinare la *Long Term Potentiation (LTP)* in ratti neuropatici SNI (unpublished data). A tal riguardo, alcune evidenze hanno mostrato, che la condizione di dolore neuropatico, similmente a quanto osservato in altre condizioni patologiche quali disturbi neuropsichiatrici e cognitivi (Koga et al., 2015), possa determinare una abolizione di LTP ed essere quindi responsabile dello sviluppo di cambiamenti sinaptici in diverse aree cerebrali.

Precedenti dati prodotti nel nostro laboratorio (Palmisano et al. 2019) hanno dimostrato che in condizioni di dolore neuropatico l'espressione del gene della prodinorfina (pDYN) e del *brain-derived neurotrophic factor (BDNF)* è significativamente aumentata in differenti aree corticali, quale la corteccia cingolata anteriore (ACC) che rappresenta un'area fortemente coinvolta nella modulazione della componente affettiva del dolore (Bushnell et al., 2013; Damsa et al., 2009; Zhuo, 2008, 2014). Dal momento che alcuni studi hanno rivelato l'esistenza di neuroni che dall' ACC proiettano all' ippocampo ventrale (vHPC) in modo unidirezionale (Bian et al., 2019) e che altre evidenze hanno suggerito come il rilascio di dinorfina endogena nell'ippocampo possa essere responsabile del blocco dell'induzione di LTP (Wagner and Chavkin, 1993), l'obiettivo di questo studio sarà quello di valutare se il ripristino di LTP nell' ippocampo, osservato dopo la somministrazione ripetuta di CBD 5 mg/kg/giorno, per via sottocutanea [s.c.], per 7 giorni), possa essere correlato alla attivazione del sistema della dinorfina e del BDNF nella ACC e nel vHPC.

Nello specifico questo studio valuterà se la condizione di dolore neuropatico indotta mediante SNI determini alterazioni dei livelli di espressione DYN, del recettore KOR, del

BDNF e del suo recettore TrKb nel ACC e nel vHPC e se il trattamento ripetuto con CBD sia in grado di contrastare lo sviluppo di tali alterazioni. Inoltre, al fine di valutare il reale coinvolgimento del sistema dinorfinergico negli effetti farmacologici indotti dal CBD, le possibili alterazioni molecolari e comportamentali, determinate dal trattamento, verranno valutate anche in presenza dell'antagonista del recettore KOR, nor-Binaltorfimina (nor-BNI).

References

- Bian, Xin-Lan, Cheng Qin, Cheng-Yun Cai, Ying Zhou, Yan Tao, Yu-Hui Lin, Hai-Yin Wu, Lei Chang, Chun-Xia Luo, and Dong-Ya Zhu. 2019. 'Anterior cingulate cortex to ventral hippocampus circuit mediates contextual fear generalization', *Journal of Neuroscience*, 39: 5728-39.
- De Gregorio, Danilo, Ryan J McLaughlin, Luca Posa, Rafael Ochoa-Sanchez, Justine Enns, Martha Lopez-Canul, Matthew Aboud, Sabatino Maione, Stefano Comai, and Gabriella Gobbi. 2019. 'Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain', *Pain*, 160: 136.
- Koga, Kohei, Giannina Descalzi, Tao Chen, Hyoung-Gon Ko, Jinshan Lu, Shermaine Li, Junehee Son, TaeHyun Kim, Chuljung Kwak, and Richard L Huganir. 2015. 'Coexistence of two forms of LTP in ACC provides a synaptic mechanism for the interactions between anxiety and chronic pain', *Neuron*, 85: 377-89.
- Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Jul;14(7):502-11. doi: 10.1038/nrn3516. Epub 2013 May 30. PMID: 23719569; PMCID: PMC4465351.
- Damsa C, Kosel M, Moussally J. Current status of brain imaging in anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2009 Jan;22(1):96-110. doi: 10.1097/YCO.0b013e328319bd10. PMID: 19122541.
- Zhuo M. Cortical excitation and chronic pain. *Trends Neurosci*. 2008 Apr;31(4):199-207. doi: 10.1016/j.tins.2008.01.003. Epub 2008 Mar 7. PMID: 18329111
- Zhuo M. Long-term potentiation in the anterior cingulate cortex and chronic pain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013 Dec 2;369(1633):20130146. doi: 10.1098/rstb.2013.0146. PMID: 24298148; PMCID: PMC3843878.
- Wagner JJ, Terman GW, Chavkin C. Endogenous dynorphins inhibit excitatory neurotransmission and block LTP induction in the hippocampus. *Nature*. 1993 Jun 3;363(6428):451-4. doi: 10.1038/363451a0. PMID: 8099201; PMCID: PMC2096733.
- Palmisano, M, FF Caputi, D Mercatelli, P Romualdi, and S Candeletti. 2019. 'Dynorphinergic system alterations in the corticostriatal circuitry of neuropathic mice support its role in the negative affective component of pain', *Genes, Brain and Behavior*, 18: e12467.