

Potenziale terapeutico dei cannabinoidi nei problemi dermatologici del cane e del gatto

Giorgia Meineri
Dipartimento di Scienze
Veterinarie, Università di Torino

I cannabinoidi sono un ampio gruppo di molecole strutturalmente e biochimicamente simili a quelle contenute nella canapa (*Cannabis sativa*) (tabella 1). I cannabinoidi si distinguono in tre classi principali: endocannabinoidi, fitocannabinoidi e cannabinoidi sintetici. Gli endocannabinoidi sono prodotti nell'organismo e insieme ai loro recettori (CB1) e (CB2), costituiscono il sistema endocannabinoide. Il CB1 si trova in alte concentrazioni nel sistema nervoso centrale e, in minor misura, nei tessuti periferici. Il CB2 è espresso principalmente negli organi periferici, come la milza, le cellule ematopoietiche ed immunitarie ed è associato agli effetti immunitari e antinfiammatori dei cannabinoidi. Il cannabidiolo (CBD) è un'importante fitocannabinoide presente nella pianta di *Cannabis sativa* che differisce dal strutturalmente dal D(9)-tetrahydrocannabinol (THC) e, a differenza di quest'ultimo, non ha effetti psicotropi. Gli endocannabinoidi o cannabinoidi endogeni come l'anandamide (AEA) e l'2-arachidonoylglycerol (2-AG) sono di

natura lipidica e sono ligandi naturali dei recettori CB1 e CB2.

IL SISTEMA CANNABINOIDE

Il sistema cannabinoide gioca un ruolo nell'omeostasi corporea; esso è costituito da più componenti:

- (a) molecole di segnalazione, cannabinoidi;
- (b) specifici recettori;
- (c) enzimi che sintetizzano e/disgregano i cannabinoidi e i trasportatori dei cannabinoidi.

Le funzioni organiche più studiate del sistema cannabinoide riguardano la modulazione del sistema nervoso centrale (SNC) e la funzione immunitaria. Recenti ricerche hanno rivelato l'importante ruolo del sistema cannabinoide nel mantenere l'omeostasi della barriera cutanea, le cui alterazioni sono coinvolte in vari disturbi della cute come la dermatite atopica, il prurito, l'alopecia e la seborrea. L'esistenza del sistema cannabinoide a livello cutaneo suggerisce il potenziale utilizzo di cannabinoidi per il trattamento di una ampia varietà di disturbi dermatologici.

GLI ENDOCANNABINOIDI

L'esistenza dei cannabinoidi endogeni (endocannabinoidi) è stata segnalata per la prima volta da Devane *et al.* nel 1988, i quali dimostrarono che l'anandamide (AEA) si legava ai recettori cerebrali dei fitocannabinoidi. Da allora sono stati individuati numerosi endocannabinoidi nell'organismo, compresi organi periferici come la cute. Tra tutti gli endocannabinoidi presenti a livello cutaneo, i più studiati sono: l'anandamide (N-arachionoil etanolammide, AEA) e

Tabella 1. Classificazione dei cannabinoidi

Tipo di cannabinoide	Costituenti di classe
Endocannabinoidi	2-arachidonoylglycerolo(2-AG) Anandamide (AEA) N-arachidonylethanolamine Homo linoleoyl ethanolamide (HEA) Docosa tetranil ethanolamide (DEA) Palmitoylethanolamide (PEA) Oleylethanolamide (OEA)
Fitocannabinoidi	D(9)-tetrahydrocannabinolo (THC) Cannabidiolo (CBD) Cannabigerolo (CBG) Cannabinolo (CBN) Cannabidivarinolo (CBDV)
Sintetici	WIN-55,212-2 JWH-133 (R)-methanandamide (MET) CP 55,940



il 2-aracidonil glicerolo (2-AG); essi sono presenti sia nei cheratinociti che nelle cellule dei fibroblasti. Altri endocannabinoidi meno presenti a livello cutaneo sono l'N-palmitoil etanoloammide (PEA), l'N-alfa-linolenil etanoloammide (ALEA), l'N-linoleoil etanoloammide (LEA), l'N-oleoil etanoloammide (OEA), l'N-stearoil etanoloammide (SEA), l'N-eicosapentaenil etanoloammide (EPEA) e l'N-docosaesaenil etanoloammide (DHEA).

I RECETTORI CANNABINOIDI

I recettori cannabinoidi CB1 sono largamente presenti nel sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale), mentre i recettori CB2 sono principalmente presenti nel sistema nervoso periferico, in particolare a livello del sistema gastrointestinale e del sistema immunitario. Recenti ricerche indicano che anche a livello cutaneo si trovano entrambi i recettori CB1 e CB2, in particolare nei cheratinociti epidermici, nelle fibre nervose della cute, nelle cellule dermiche, nei melanociti, nelle ghiandole sudoripare e nei follicoli piliferi. I recettori cannabinoidi a livello dermico sono i bersagli primari per gli endocannabinoidi e sono coinvolti in diverse funzioni come la formazione e il mantenimento della barriera cutanea, la crescita cellulare, la differenziazione cellulare, i processi immunologici e antiinfiammatori. Gli endocannabinoidi inoltre interagiscono con i recettori attivati dal perossisoma proliferatore (PPAR) direttamente o tramite vie di segnalazione indirette (metaboliti secon-

Foto 1. L'attività antimicrobica della canapa deriva dalla frazione essenziale dell'olio di canapa (foto Miss Nuchwara Tongrit - shutterstock.com).

dari degli endocannabinoidi). L'attivazione dei PPAR (α e γ) è coinvolta nelle principali funzioni biologiche degli endocannabinoidi come la neuroprotezione, l'azione antinfiammatoria, le azioni analgesiche e la protezione immunitaria. Anche la modulazione del sistema cannabinoide da parte dei fitocannabinoidi (PCB) avviene mediante attivazione diretta dei recettori CB1 e CB2.

ENZIMI DI SINTESI E DEGRADAZIONE DEGLI ENDOCANNABINOIDI

La sintesi dell'Anandamide (AEA) è mediata dalla Fosfolipasi D, mentre la sintesi della 2-arachidonoylglycerol (2-AG) è mediata dalla lipasi diacilglicerolo (DAGL). La degradazione dell'anandamide è data principalmente dall'acido grasso ammidolasi (FAAH) e la degradazione della 2-AG è data dalla monoacilglicerolo lipasi (MAGL).

I FITOCANNABINOIDI

Come abbiamo detto, i cannabinoidi naturali possono essere suddivisi in due categorie generali, in base al sito di produzione. Gli endocannabinoidi sono i composti cannabinoidi sintetizzati all'interno dell'organismo animale, i fitocannabinoidi si trovano in abbondanza nei tricomi della resina della canapa (*Cannabis sativa L.*). Storicamente, la canapa era coltivata per la fibra in essa contenuta che poteva essere utilizzata per produrre carta e tessuti o per i nutrienti dei suoi semi. Più recentemente, la canapa ha guadagnato popolarità per i benefici dei suoi costituenti fitocannabinoidi, tra cui il cannabidiolo (CBD). Mentre le cime e le foglie fiorite di canapa hanno livelli significativi di CBD, gli steli, i gambi e i semi di canapa ne contengono minime quantità. I semi di canapa contengono acidi grassi omega-3 e sono ricchi di proteine, ma contengono solo tracce di fitocannabinoidi e nessun terpenoide. La distillazione a vapore delle cime e foglie in fiore di canapa è comunemente usata per produrre un olio essenziale contenente terpenoidi come: il myrcene, l' α -pinene e il β -cariofene. Tuttavia, la frazione volatile prodotta dalla distillazione a vapore non contiene quantità apprezzabili di fitocannabinoidi. Questi estratti hanno varie

nomenclature comunemente conosciute come l'estratto di canapa a spettro completo, l'estratto di canapa ad ampio spettro, l'olio di canapa e l'olio/estratto di canapa ricco di fitocannabinoidi.

POTENZIALE TERAPEUTICO DEI CANNABINOIDI NEI PROBLEMI DERMATOLOGICI DEL CANE E DEL GATTO

Poiché il sistema cannabinoide svolge un'importante funzione regolatrice a livello cutaneo il trattamento con cannabinoidi è efficace per il trattamento di determinati disturbi della cute. La maggior parte delle evidenze cliniche fino a oggi si è concentrata sugli effetti della somministrazione orale del cannabidiolo e di altri fitocannabinoidi.

Protezione della funzione di barriera della pelle

Il tessuto dermico funge da barriera protettiva contro gli insulti ambientali che possono portare alla formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Lo stress ossidativo, se non controllato, induce danni cellulari e può causare infiammazione cronica, ed è inoltre implicato nei disturbi della pelle e nell'invecchiamento cutaneo. I cheratinociti sono le cellule principali nell'epidermide e sono particolarmente sensibili allo stress ossidativo. L'accumulo pericoloso di ROS nella cute sana è contrastato attraverso l'attivazione di numerosi meccanismi di difesa. È stato dimostrato che il CBD, a livello dei cheratinociti riduce il danno ossidativo derivante dai raggi UVB e dal perossido di idrogeno. I ricercatori hanno evidenziato che il CBD ha un effetto protettivo contro la denaturazione degli acidi grassi polinsaturi membranali indotta dal perossido di idrogeno, contribuendo a proteggere l'integrità della barriera cutanea. Recenti studi scientifici dimostrano che il CBD può attivare anche i recettori PPAR- γ (recettori gamma attivati dai proliferatori dei perossisomi). Il trattamento delle cellule fibroblaste con CBD determina l'attivazione di PPAR- γ e ciò determina la diminuzione dei livelli del fattore di trascrizione NF- κ B. Poiché i PPAR- γ svolgono importanti ruoli citoprotettivi con proprietà antinfiammatorie, antiossidanti e antiapoptotiche, i trattamenti che regolano la loro espressione sono benefici per le condizioni della pelle caratterizzate da infiammazione e disturbi della cheratina, come eczema o dermatite atopica.

Trattamento della Dermatite Atopica

La dermatite atopica (AD) è un disturbo infiammatorio cronico della cute del cane e del gatto dovuto a cause multifattoriali come trigger ambientali, danni alla funzione della barriera cutanea, squilibrio del microbioma cutaneo, predisposizione genetica e risposta immunitaria alterata. I cannabinoidi hanno dimostrato azioni antinfiammatorie e antipruriginose evidenziando un

potenziale ruolo terapeutico nella gestione della dermatite atopica. I meccanismi attraverso i quali i cannabinoidi riducono l'infiammazione e il prurito sono diversi e coinvolgono i recettori CB1/CB2, le chemochine, e l'interazione tra il sistema endocannabinoide e sistema immunitario. È stato dimostrato che l'adelmidrolo, amide con proprietà cannabimimetiche, è efficace nel trattamento della dermatite atopica. Recenti studi hanno dimostrato le proprietà antinfiammatorie in un modelli sperimentali di dermatite allergica. L'influenza dello squilibrio del microbioma cutaneo, in particolare a causa della colonizzazione e della formazione di biofilm di *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), è un fattore che può contribuire alla gravità della dermatite atopica. Recenti studi indicano che l'attività antimicrobica della canapa deriva dalla frazione essenziale dell'olio di canapa, composta principalmente da terpenoidi come il myrcene, l' α -pinene, il β -cariofene e altri terpeni. È stata valutata l'efficacia antimicrobica dell'olio essenziale di canapa (EO) contro ceppi di *S. aureus* con risultati positivi. Pertanto, le attività antimicrobiche e dell'EO della canapa contro *S. aureus* evidenziano il suo potenziale terapeutico nella prevenzione dei disturbi della cute, come la dermatite atopica. È stato riferito che CBD e CBG hanno una potente attività contro varietà di ceppi di *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*. Il CBD potenzia l'effetto della bacitracina (BAC), un antibiotico cutaneo. A causa delle potenti proprietà antibatteriche contro i batteri Gram-positivi, i cannabinoidi possono essere utilizzati per combattere le infezioni della cute.

Trattamento del prurito cutaneo

Diversi studi hanno dimostrato che l'endocannabinoide anandamide, possiede proprietà antipruriginose tramite l'inibizione di recettori nocicettivi del sistema nervoso periferico. Quando diventa cronico, il prurito cutaneo può influenzare gravemente la qualità della vita degli animali d'affezione. Sebbene la maggior parte della ricerca sul sistema cannabinoide indichi che la sensazione del prurito è modulata principalmente attraverso i recettori CB1 nel SNC, alcune ricerche sostengono il coinvolgimento dei recettori CB2 periferici. È stato anche dimostrato che alcuni recettori ionotropici, sensibili ai cannabinoidi, svolgono un ruolo cruciale nella complessa comunicazione cutanea tra cheratinociti, cellule immunitarie (mast cell) e nervi sensoriali che determina la sensazione di prurito. Pertanto, inibire l'attività di tali canali attraverso fitocannabinoidi selettivi può essere utile per alleviare il prurito.

Guarigione delle ferite e azione antinocicettiva

Il danno tissutale, in genere, innesca una risposta infiammatoria e una sensibilizzazione dei tessuti periferici che causa irritazione, neuropatie e ferite da

autotraumatismo. La somministrazione di cannabinoidi produce effetti antinocicettivi. La guarigione delle ferite è un processo complesso che include tre fasi sovrapposte: infiammazione, proliferazione e maturazione / rimodellamento dei tessuti. È plausibile che il complesso processo di guarigione delle ferite sia influenzato dal sistema cannabinoide, in quanto esso modula la proliferazione e la differenziazione epidermica, le funzioni dei fibroblasti e l'infiammazione cutanea. È stato dimostrato il coinvolgimento dei recettori CB1 e CB2 nel il processo di guarigione delle ferite.

Contrasto alla seborrea

I principali fattori coinvolti nell'insorgenza della seborrea sono la sovrapproduzione di sebo e l'infiammazione. È noto che il sistema cannabinoide svolge un ruolo chiave nell'omeostasi della pelle, e in particolare nella produzione di sebo. Diversi studi in vitro indicano che il CBD è utile nella gestione della seborrea agendo su percorsi relativi alla produzione di sebo, alla proliferazione dei sebociti e all'infiammazione. Sono stati studiati gli effetti del CBD sulla funzione della ghiandola sebacea dimostrando che questa molecola è in grado di normalizzare la lipogenesi squilibrata e di ridurre l'infiammazione.

Modulazione della crescita del pelo

Il follicolo pilifero è un organo costituito da tessuto epiteliale e mesenchimale. La crescita del pelo è un processo

complesso e dinamico che include la proliferazione dei cheratinociti e la crescita delle fibre del pelo. L'analisi immunostochimica della pelle ha rivelato la presenza di recettori CB1 e CB2 all'interno del follicolo pilifero. Poiché il follicolo pilifero contiene recettori cannabinoidi reattivi molecole come il CBD potrebbero essere utilizzate per trattare alcuni disturbi della crescita del pelo. Tuttavia, data la complessità delle dinamiche di crescita del pelo sono necessarie ulteriori ricerche e studi clinici, per determinare l'azione dei fitocannabinoidi come il CBD nel trattamento dell'alopecia.

CONCLUSIONI

I dermatologi veterinari sono sempre più alla ricerca di trattamenti "naturali" alternativi agli antibiotici per arginare i disturbi cutanei del cane e del gatto. L'efficacia del sistema cannabinoide e le azioni positive dei cannabinoidi nel contrastare le patologie dermatologiche hanno recentemente attirato l'attenzione scientifica. Studi preliminari mostrano i potenziali benefici dei cannabinoidi nel mantenere l'omeostasi cutanea, nel trattamento della seborrea, nella dermatite atopica, nel trattamento del prurito e dell'alopecia, tuttavia nonostante le promettenti ricerche, la farmacologia dei cannabinoidi a livello cutaneo è complessa e ancora non del tutto compresa per cui il ruolo dei cannabinoidi in dermatologia merita di essere ulteriormente approfondito.

RIASSUNTO

In Europa è consentito l'uso di cannabinoidi per contrastare alcuni disturbi di salute del cane e del gatto tra cui: nausea, dolore cronico, anoressia. L'ultimo decennio ha visto anche una tendenza crescente nell'uso di cannabinoidi nel trattamento delle patologie cutanee. In questo articolo sono stati esaminati i meccanismi di azione dei cannabinoidi e la loro potenziale utilità nelle condizioni dermatologiche tra cui: dermatite atopica, prurito, seborrea, alopecia.

Parole chiave: endocannabinoidi, fitocannabinoidi, cani, gatti, dermatiti.

SUMMARY

Therapeutic potential of cannabinoids in dog and cat dermatological problems

In Europe the use of cannabinoids is allowed to counteract some health disorders in dogs and cats, including: nausea, chronic pain, anorexia. The last decade has also seen a growing trend in the use of cannabinoids in the treatment of skin conditions. In this article we will examine the mechanisms of action of cannabinoids and their potential usefulness in dermatological conditions, including: atopic dermatitis, pruritus, seborrhea, alopecia.

Keywords: Endocannabinoids, phytocannabinoids, dogs, cats, dermatitis.

Per saperne di più

1. Marchegiani A., Fruganti A., Spaterna A., Dalle Vedove E., Bachetti B., Massimini M., Di Pierro F., Gavazza A. and Cerquetella M. Impact of Nutritional Supplementation on Canine Dermatological Disorders. *Vet. Sci.* 2020, 7, 38; doi:10.3390/vetsci7020038.

2. Kupczyk, P.; Reich, A.; Szepletowski, J.C. Cannabinoid system in the skin-A possible target for future therapies in dermatology. *Exp. Dermatol.* 2009, 18, 669-679.

3. Bíró, T.; Tóth, B.; Haskó, G.; Paus, R.; Pacher, P. The endocannabinoid system of the skin

in health and disease: Novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends Pharmacol. Sci.* 2009, 30, 411-420.

4. Di Marzo, V. A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists. *Trends Pharmacol. Sci.* 2006,

27, 134-140.

5. Re, G.; Barbero, R.; Miolo, A.; Di Marzo, V. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: Potential use in companion animals. *Vet. J.* 2007, 173, 21-30.