

GESTIONE NEUROENDOCRINA DELLA FIBROMIALGIA



DR. MICHELE GARDARELLI

**Medico Chirurgo Medicina Integrata
Associazione Scientifica Fibromialgia**

Comitato scientifico Comitato Paziente Cannabis Medica

Comitato scientifico CFU-Italia odv (Comitato Fibromialgici Uniti)

Referente Terapie integrate A.N.D.O.S odv (As. Naz. Donne Operate al Seno) di An

01/10/2017

LA RICHIESTA DI INSERIMENTO NEI LEA



Considerato che:

-
-

- La creazione di una rete integrata di medici di medicina generale, di specialisti (neurologi, psichiatri, specialisti in medicina complementare) e di personale sanitario tecnico (psicologi, terapisti della riabilitazione, occupazionali ecc) che si occupino di fibromialgia e che si prendano a carico i pazienti più complessi deve costituire un punto di arrivo nella gestione del paziente fibromialgico;

Si richiede:

- L'assegnazione alla sindrome fibromialgica di un codice identificativo di patologia
- L'inclusione della sindrome nell'elenco delle malattie croniche dei L.E.A. (Livelli Essenziali di Assistenza) in corso di aggiornamento



Regione Marche

***Gruppo di Lavoro Asur per lo studio delle problematiche relative a
Fibromialgia (FM) e sensibilità Chimica Multipla (MCS)***

***ANALISI COMPARATA DEI PRINCIPALI DOCUMENTI NAZIONALI E INTERNAZIONALI
PER L' INDIVIDUAZIONE DEI MIGLIORI SERVIZI DA EROGARE PRESSO IL CENTRO DI
RIFERIMENTO DELLA REGIONE MARCHE PER FIBROMIALGIA E SENSIBILITA'
CHIMICA MULTIPLA***

AUTORI

Dr Michele Gardarelli Dr Roberto Re, Dr.ssa Edy Virgili, Dr.ssa Laura Calza Dr.ssa Federica Calcagnoli Paolo Malizia

FIBROMIALGIA

o

SINDROME FIBROMIALGICA

➤ Che cosa si intende per fibromialgia ?

La fibromialgia è caratterizzata da dolore muscoloscheletrico cronico e diffuso, spesso associata ad astenia, disturbi del sonno, problemi cognitivi (es. di attenzione, di memoria), problemi psichici (es. ansia, depressione) e ad un ampio insieme di sintomi somatici e neurovegetativi.

FIBROMIALGIA

Epidemiologia

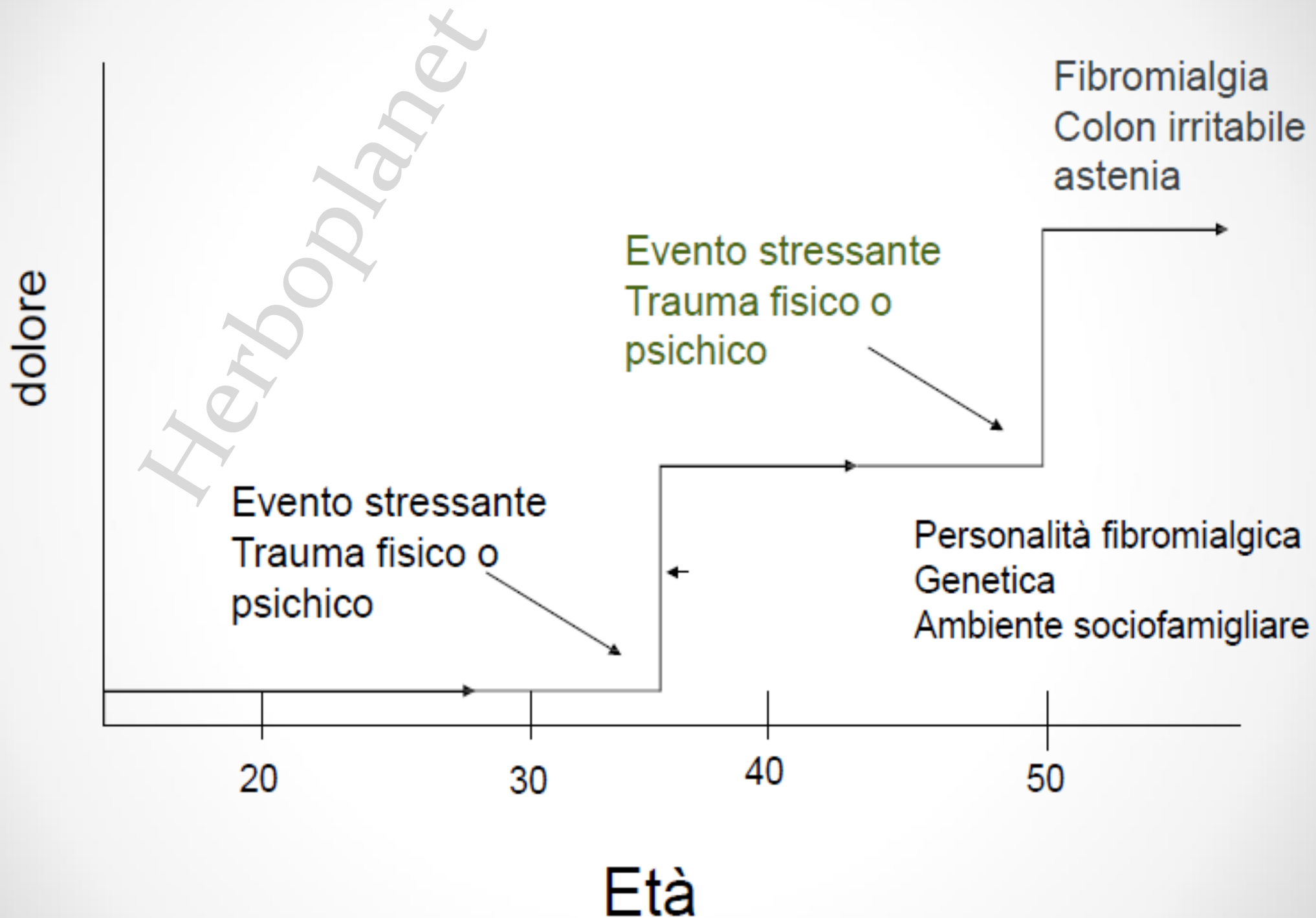
Parere reso dal Consiglio Superiore di Sanità al Ministero della Salute, in data 14 settembre 2015, a seguito della interrogazione di Paola Boldrini (5-07313) rispetto all'inserimento della fibromialgia nei livelli essenziali di assistenza.

secondo il Consiglio Superiore di Sanità (2015) è pari all'1,5-2% della popolazione generale

- **Questa condizione è più frequente nelle donne**
- **La maggior parte dei pazienti hanno un'età compresa tra 35–60 anni (età lavorativa)**

Herboplanet

Il decorso "tortuoso" del paziente fibromialgico



SINDROME DA SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE



L'elenco dei sintomi riferiti dai pazienti comprende:

- affaticamento
- dolore diffuso
- cefalea
- dolore facciale
- estrema sensibilità al tatto / allodinia
- difficoltà nella concentrazione
- sensazione di intorpidimento/formicolio

- ansia
- depressione
- lombalgia
- dolore articolare
- rigidità muscolare
- crampi alle gambe
- dolore cronico diffuso
- problemi riguardanti il sonno

Herboplanet

Secondo la letteratura scientifica i sintomi essenziali e caratteristici sono 4:

- dolore
- affaticamento
- disturbi del sonno
- disturbi cognitivi

Herboplanet

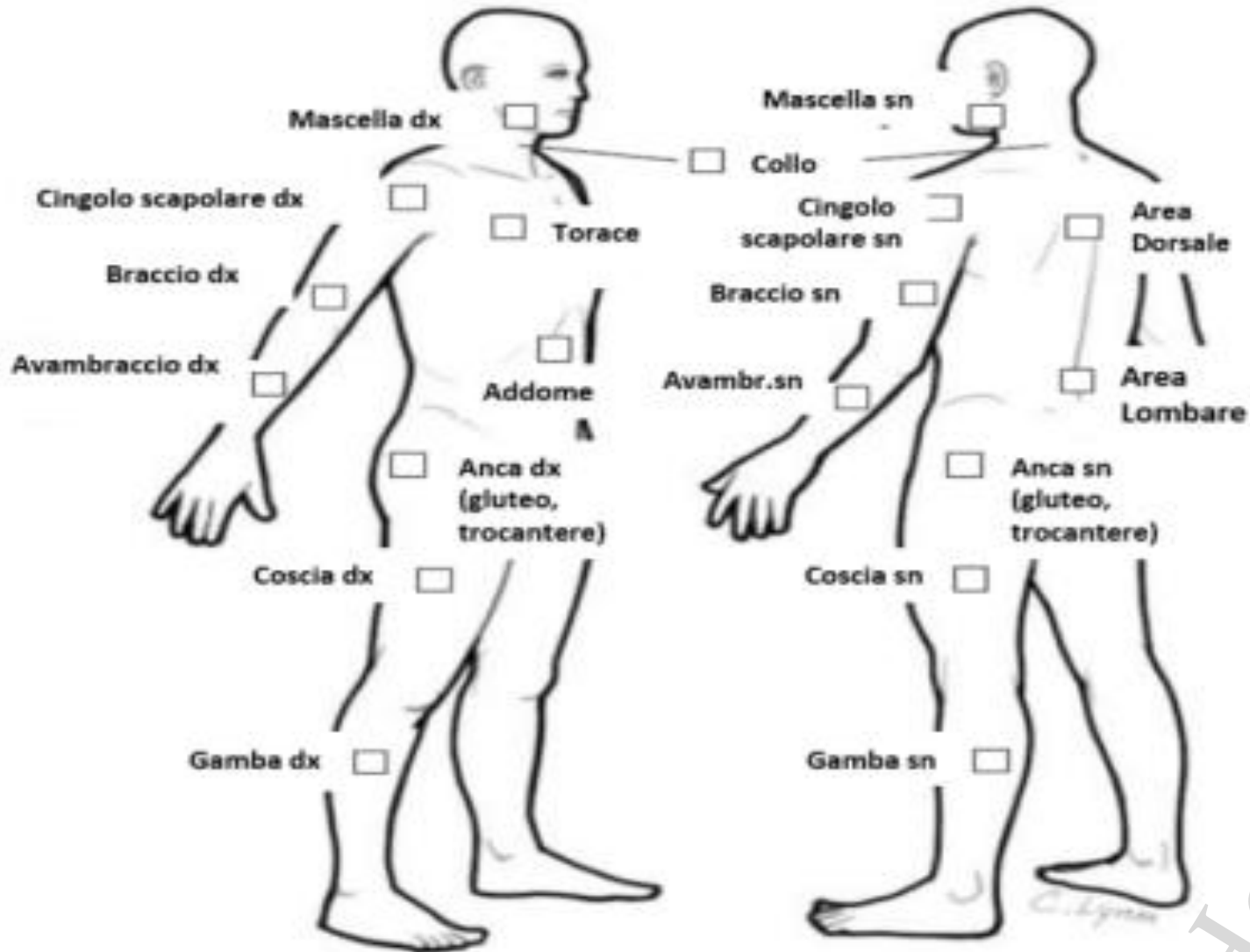
DIAGNOSI

1. dolore diffuso in specifiche aree e regioni del corpo;
2. presenza di sintomi caratteristici (astenia, sonno non ristoratore, problemi cognitivi, emicrania, dolore / crampi addominali, depressione) che compromettono la vita quotidiana;
3. durata della sintomatologia pari ad almeno 3 mesi.

Indice di dolore diffuso

Indicare le aree in cui il paziente ha riferito dolore nell'ultima settimana

Punteggio: ___ su 19 aree



Herboplanet

B

Indice di gravità dei sintomi

Punteggio: ___ su 12

Indicare il livello di gravità dei 3 sintomi (A,B,C) nell'ultima settimana

	Nessun problema 0	Problema lieve 1	Problema moderato 2	Problema grave 3
A. Astenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Sonno non ristoratore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Problemi cognitivi (es. attenzione, memoria)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Indicare la presenza o la assenza dei 3 sintomi (D,E,F) negli ultimi 6 mesi

	Assente 0	Presente 1
D. Eemicrania	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E. Dolore o crampi addominali	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F. Depressione	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

≥ 7 dell'indice di diffusione del dolore e ≥ 5 dell'indice di gravità dei sintomi;
oppure 4-6 dell'indice di diffusione del dolore e ≥ 9 dell'indice di gravità dei sintomi.

Diagnosi differenziale:	Nella fibromialgia NON sono presenti
Artrite reumatoide	<ul style="list-style-type: none"> ● Gonfiore delle articolazioni ● Elevati valori di VES e PCR
Lupus sistemico eritematoso	<ul style="list-style-type: none"> ● Rash cutaneo ● Segni/sintomi multisistemici (febbre, interessamento di reni, cuore, polmoni e cervello)
Polimialgia reumatica	<ul style="list-style-type: none"> ● Grave rigidità muscolare mattutina e nei periodi di sedentarietà ● Elevati valori di VES e PCR
Polimiosite	<ul style="list-style-type: none"> ● Debolezza muscolare ● Elevati valori di CPK ● Anormalità elettromiografiche
Spondiloartrite	<ul style="list-style-type: none"> ● Gonfiore delle articolazioni periferiche ● Lombalgia infiammatoria ● Ridotta mobilità della colonna vertebrale ● Elevati valori di VES o PCR
Ipotiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> ● Anormalità nei valori di funzionalità tiroidea
Iperparatiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> ● Ipercalcemia
Neuropatia	<ul style="list-style-type: none"> ● Deficit sensitivi o motori ● Anormalità dei test elettrofisiologici

Fonte: adattamento Goldenberg DL, 2016 (1,15); trad. in italiano a cura degli autori del documento

PRESA IN CARICO

Da più parti si evidenzia la necessità di collaborazione tra varie branche specialistiche nel campo della Medicina, anche di recente acquisizione come la Medicina Narrativa e la Psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI) come in ambiti artistici e occupazionali, nell'ottica di una moderna visione transdisciplinare.

1) EDUCAZIONE

1) **Trattamento Educazionale:** deve essere personalizzato e gestito da sanitari ma anche da esperti nella relazione e nella comunicazione quali i Counselor, per migliorare la compliance del malato al percorso terapeutico. Ad esempio una corretta informazione sulla Fibromialgia può offrire aspettative al malato di poter convivere con la sua condizione e migliorarla.

Herboplanet

2) TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO

Hindawi

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine

Volume 2020, Article ID 9869250, 8 pages

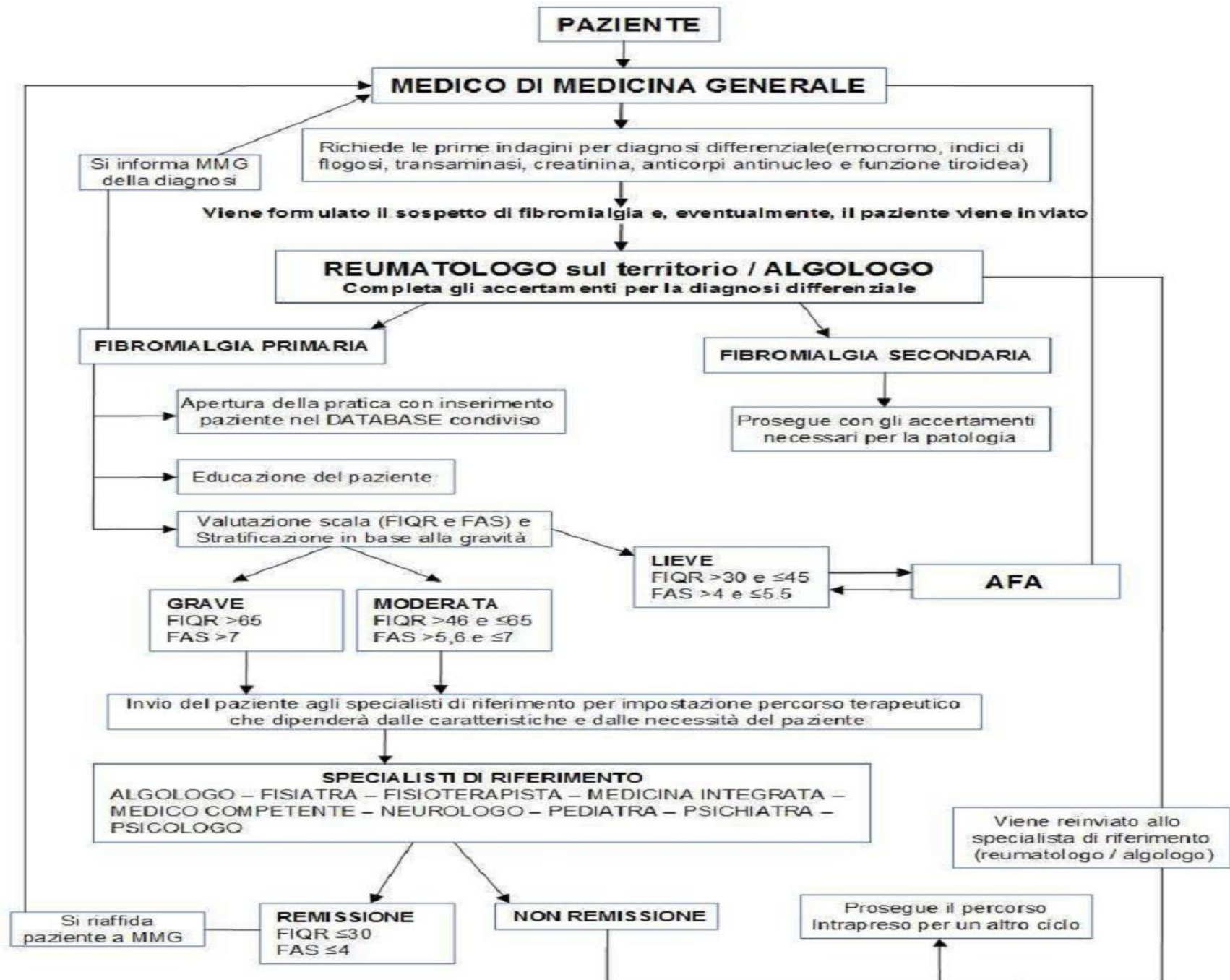
<https://doi.org/10.1155/2020/9869250>

Research Article

Acupuncture for Fibromyalgia: An Open-Label Pragmatic Study on Effects on Disease Severity, Neuropathic Pain Features, and Pain Catastrophizing

Marco Di Carlo , **Giacomo Beci**, and **Fausto Salaffi** 

Flow chart del percorso del paziente con sindrome fibromialgica



2) TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO



ISSN: 0975-833X

Available online at <http://www.journalcra.com>

International Journal of Current Research
Vol. 9, Issue, 09, pp.xxxxxxx, September, 2017

DOI: <https://doi.org/10.24941/ijer.32529.10.2018>

INTERNATIONAL JOURNAL
OF CURRENT RESEARCH

RESEARCH ARTICLE

FEEDING AND FIBROMYALGIA: A REVIEW AND POSSIBLE APPLICATIONS IN INTEGRATED MEDICINE

^{1,*}Virgili, E., ²Mantovani, M. and ³Gardarelli, M.

2) TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO

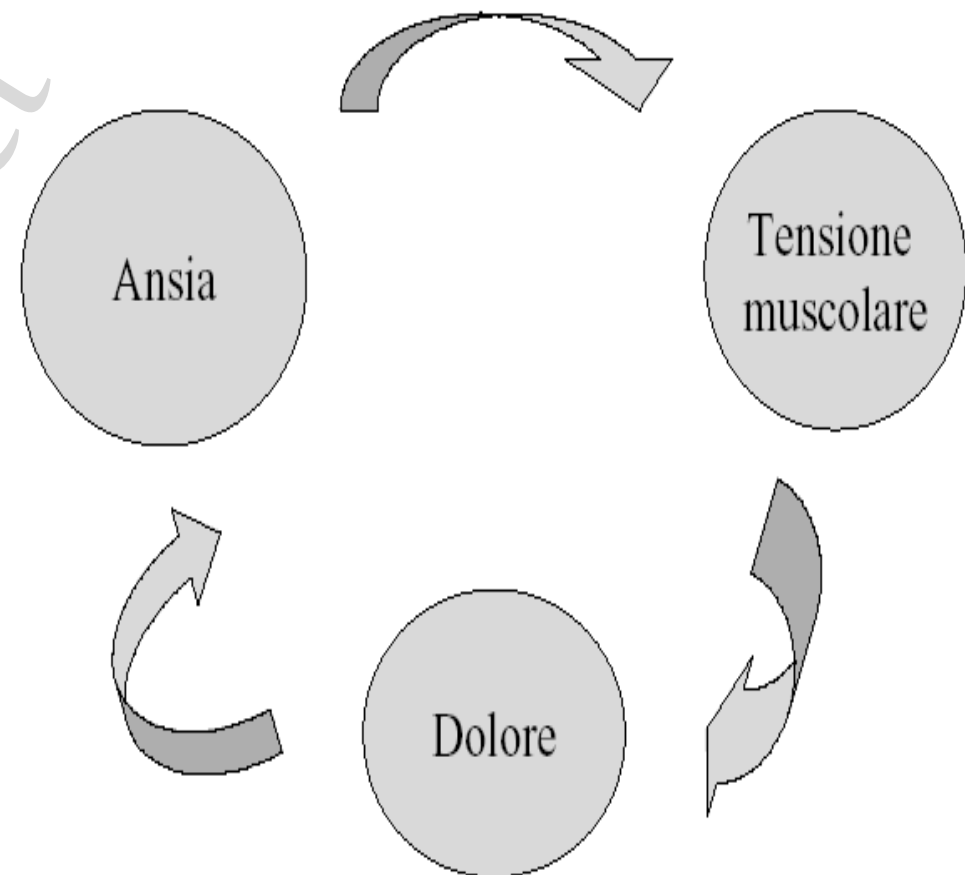
MINDFULNESS

COGNITIVO/
COMPORTAMENTALE

IPNOSI

Herboplanet

Circolo vizioso



2) TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO

Attività fisica

Secondo le indicazioni internazionali (23, 32, 33) il trattamento di prima scelta nella gestione iniziale della fibromialgia è rappresentato dall'attività fisica, di documentata efficacia nel miglioramento della sintomatologia (35,36,37).

Il beneficio di una **attività aerobica regolare** (camminata veloce, bicicletta, nuoto ma anche ballo ed altre attività fisiche aerobiche in acqua) è stato dimostrato da molti studi (23).

Terapia Iperbarica

L'ossigenoterapia iperbarica (**OTI**) è stata recentemente proposta come ulteriore trattamento della fibromialgia. Essa utilizza ossigeno puro al 100% a pressione maggiore di quella atmosferica e diversi studi hanno dimostrato come possa concorrere al meccanismo rigenerativo in seguito ad un insulto cerebrale. L'effetto dell'esposizione ad elevate concentrazioni di ossigeno è proprio quello di garantire un maggiore afflusso di ossigeno al cervello, che sarebbe in grado di indurre fenomeni di neuroplasticità e conseguente miglioramento delle funzioni cerebrali, garantendo una migliore qualità della vita in pazienti post-ictus o con lievi lesioni cerebrali traumatiche (49). Il miglioramento clinico è confermato dai risultati della SPECT cerebrale perfusionale (50). Numerosi lavori su modelli

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Tabella 3. Classi di farmaci indicate nelle LG selezionate sulla fibromialgia. I numeri indicano l'ordine di scelta in terapia se specificato dalla LG.

Classi di farmaci o singoli p.a.	LG EULAR 2017 ⁵	LG CRA 2012	LG SIGN 2013
paracetamolo	Raccomandato SOLO in associaz. con tramadolo se presente dolore grave	1° scelta	Non considerato
FANS / COXIB	NO	1° scelta[#]	NO
SSRI / SNRI	Duloxetina (se presente dolore grave) NO SSRI	2° scelta (sia SSRI che SNRI)	2° scelta Duloxetina Fluoxetina
antiepilettici	Pregabalin (se presente dolore grave o gravi alterazioni del sonno)	2° scelta (gabapentin, pregabalin)	1° scelta (pregabalin)
corticosteroidi sistemici	NO	Non riportata alcuna racc.	Non considerati
antidepressivi triciclici (TCA)	Amitriptilina a basse dosi (se presenti gravi alterazioni del sonno)	2° scelta	2° scelta Amitriptilina 25-125mg/die
oppioidi minori	Tramadolo da solo o in associaz. con paracetamolo (se presente dolore grave)	2° scelta Tramadolo (se dolore moderato/grave, non responsivo alle altre opzioni)	NO
oppioidi maggiori	NO	NO	NO
cannabinoidi	NO	3° scelta Cannabinoidi (se presenti importanti alterazioni del sonno)	Non considerati
miorilassanti	Ciclobenzaprina (se presenti gravi alterazioni del sonno)	Non riportata alcuna racc.*	NO

In neretto le raccomandazioni delle LG specifiche sul trattamento della fibromialgia

SSRI = inibitori selettivi del reuptake della serotonina, SNRI = inibitori selettivi del reuptake della serotonina e della noradrenalina

[#]se presenti in concomitanza dolore cronico osteoarticolare, alla dose minima efficace e per il periodo di tempo più breve possibile

*pur essendo in questa LG citata tra gli antidepressivi come farmaco a prevalente azione miorilassante, la ciclobenzaprina non viene considerata nella formulazione della raccomandazione d'uso.

le LG canadesi sono le uniche a formulare una raccomandazione specifica rispetto all'uso dei cannabinoidi nel trattamento della fibromialgia, considerando la possibilità di un tentativo in particolare nei pazienti con gravi alterazioni del sonno.

Dolore neuropatico

- **SNRI (inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina)**

duloxetina	[Cymbalta [®]]
venlafaxina	[Efexor [®]]

- **Antiepilettici**

carbamazepina	[Tegretol [®]]
gabapentin	[Neurontin [®]]
pregabalin	[Lyrica [®]]

- **Antidolorifici**
tramadolo

- **Antidepressivi triciclici**

amitriptilina	[Laroxyl [®]]
nortriptilina	[Noritren [®]]
imipramina	[Tofranil [®]]
desipramina	[Normil [®]]

Herboplanet

Review

› [Eur Neuropsychopharmacol. 2011 Dec;21\(12\):841-60.](#)

doi: [10.1016/j.euroneuro.2011.04.002](#). Epub 2011 May 23.

Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence

[Jerome Sarris](#)¹, [Alexander Panossian](#), [Isaac Schweitzer](#), [Con Stough](#), [Andrew Scholey](#)

Affiliations [+](#) expand

PMID: [21601431](#) DOI: [10.1016/j.euroneuro.2011.04.002](#)



Journal of
Pharmacy and Pharmacology

JPP 2001, 53: 583-600

© 2001 The Authors

Received October 31, 2000

Accepted February 2, 2001

ISSN 0022-3573

Review

St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties

Joanne Barnes, Linda A. Anderson and J. David Phillipson

> [J Diet Suppl. 2009;6\(1\):28-32. doi: 10.1080/19390210802687247.](#)

Inhibitory effects of St. John's Wort on inflammation: ignored potential of a popular herb

[Olumayokun A Olajide](#) ¹

Affiliations [+](#) expand

PMID: 22435352 DOI: [10.1080/19390210802687247](#)

> [Pharmacopsychiatry. 2001 Mar;34\(2\):45-9. doi: 10.1055/s-2001-15180.](#)

Serotonin, norepinephrine and dopamine involvement in the antidepressant action of hypericum perforatum

[G Calapai](#) ¹, [A Crupi](#), [F Firenzuoli](#), [G Inferrera](#), [F Squadrito](#), [A Parisi](#), [G De Sarro](#), [A Caputi](#)

Herbal Medicinal Products from *Passiflora* for Anxiety: An Unexploited Potential

Lyca R da Fonseca ^{1 2}, Rafele de A Rodrigues ^{1 2}, Aline de S Ramos ¹, Jefferson D da Cruz ^{1 3}, José Luiz P Ferreira ^{1 4}, Jefferson Rocha de A Silva ⁵, Ana Claudia F Amaral ¹

Affiliations [+](#) expand

PMID: 32765195 PMCID: PMC7387951 DOI: 10.1155/2020/6598434

[Free PMC article](#)

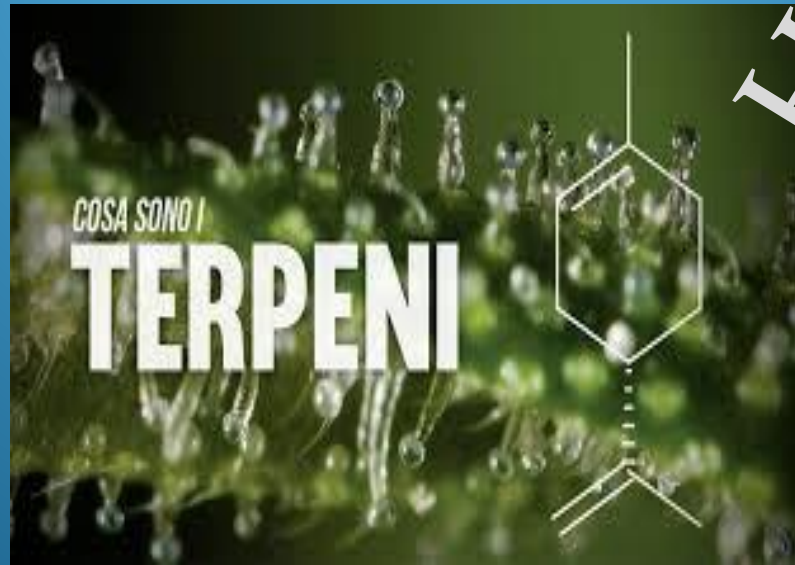
Herboplanet

La *Passiflora incarnata* contiene **alcaloidi indolici** (passiflorina, armalina, armina, maltolo, isomaltolo, armano, armolo, armalolo), **flavonoidi** (vitexina, isovitexina, iperoside, rutina, quercitina, apigenina, saponaria), **cumarine**, fitosteroli, tannini, amminoacidi, acidi grassi, acidi fenolici, eterosidi cianogenici e **olio essenziale** in tracce. In particolare, i **flavonoidi** hanno un effetto sedativo sul sistema nervoso centrale, a livello della zona del midollo spinale destinato al controllo dei movimenti e al centro del sonno.

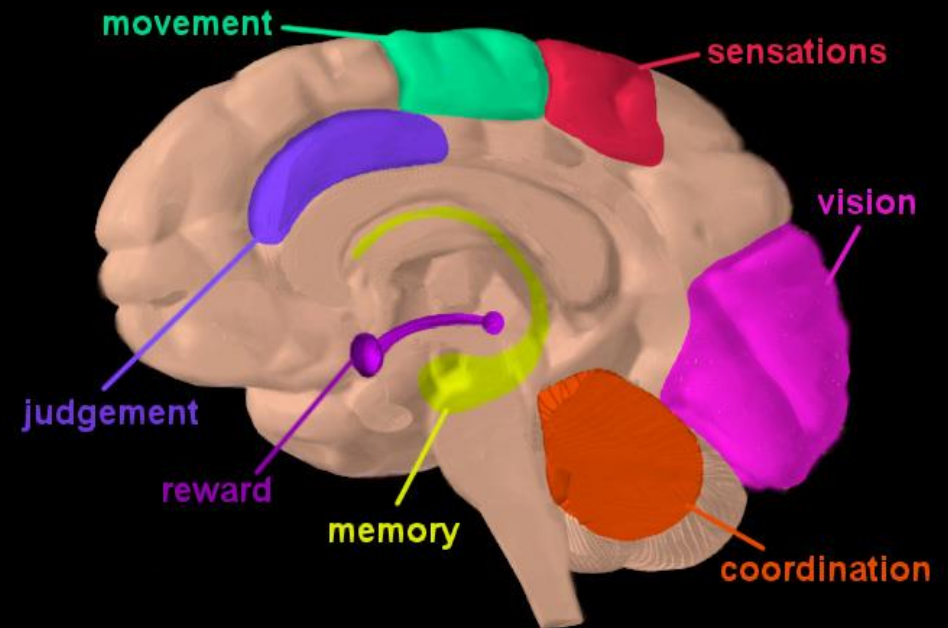
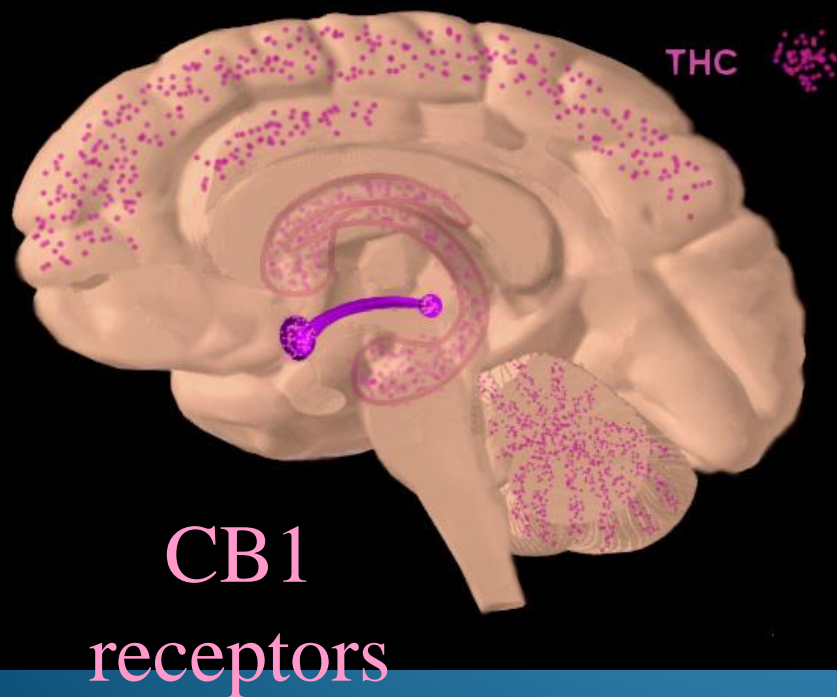
Mentre gli **alcaloidi indolici** presentano un'azione antispasmodica sul tessuto muscolare liscio (di utero, stomaco, intestino e bronchi). Questi due gruppi di composti chimici, **agiscono in sinergia**, per cui la *Passiflora incarnata* trova utilizzo in tutte quelle situazioni che richiedono un effetto rilassante, dall'insonnia agli stati ansiosi, dal nervosismo allo stress, come pure in caso di sindrome del colon irritabile, dolori mestruali, menopausa



Herboplanet

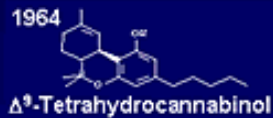


1988: scoperta dei recettori CB1

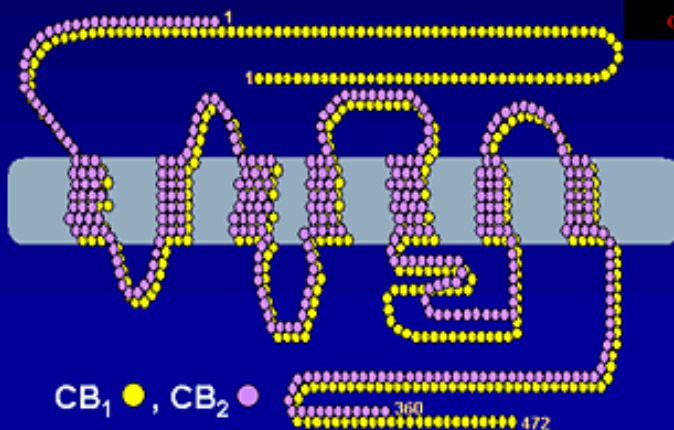


1993: scoperta dei recettori CB2 periferici

Cannabinoid Receptors



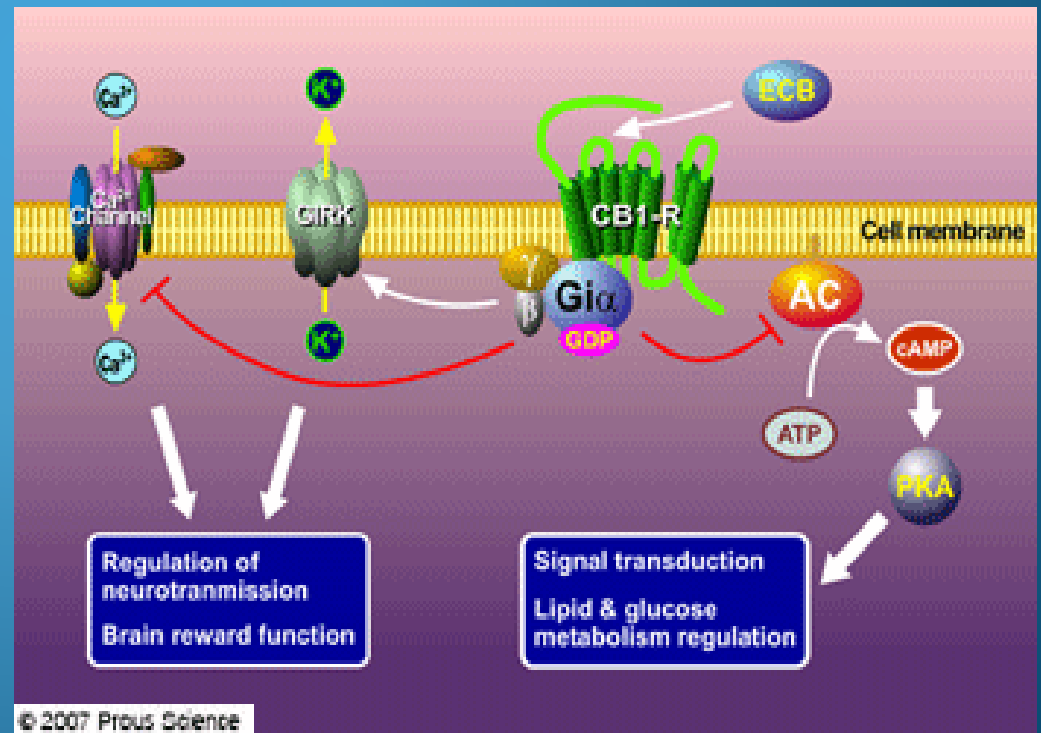
Cannabinoid Receptor



- Hippocampus
- Basal ganglia
- Cortex
- Cerebellum
- Hypothalamus
- Limbic structures
- Brainstem
- Adipocytes
- GI Tract
- Immune cells and tissues

CB₁ ●, CB₂ ●

360 472



ALTRI RECETTORI ENDOCANNABINOIDI

- RECETTORI-CANALE (TRPs)
- RECETTORI NUCLEARI (PPARs)
- ...

Herboplanet

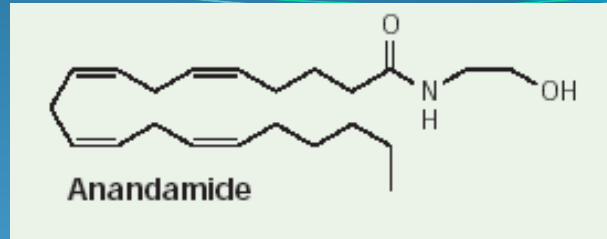
Kendall, David, and Stephen Alexander.

Cannabinoid Pharmacology.

Vol. 80. Academic Press, 2017.

ENDOCANNABINOIDI

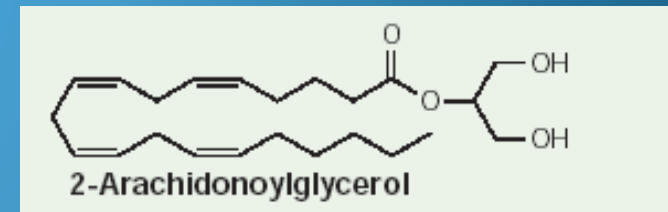
1992: ANANDAMIDE



Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R.

Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor.
Science. 1992 Dec 18;258:1946-9.

1995: 2-ARACHIDONOILGLICEROLO (2-AG)



Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, Gopher A, Almog S, Martin BR, Compton DR, et al.

Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors.

Biochem Pharmacol. 1995 Jun 29;50(1):83-90.

Localizzazione topografica

- **CB₁: cervello, polmoni, apparato cardiovascolare, fegato, pancreas, muscoli, genitali**
- **CB₂: sistema nervoso, colon, sistema immunitario, milza, ossa, pancreas**

Herboplanet

ENDOCANNABINOIDI e

FITOCANNABINOIDI->

CB1 sist. endocannabinoide

MODULAZIONE DEL RILASCIO DI:

- **SEROTONINA**
- **NORADRENALINA**
- **DOPAMINA**
- **GABA**
- **GLUTAMMATO**

Herboplanet

AMERI A, WILHELM A, AND SIMMET T. Effects of the endogenous cannabinoid, anandamide, on neuronal activity in rat hippocampal slices. Br J Pharmacol 126: 1831–1839, 1999.

28

AUCLAIR N, OTANI S, SOUBRIE P, AND CREPEL F. Cannabinoids modulate synaptic strength and plasticity at glutamatergic synapses of rat prefrontal cortex pyramidal neurons. J Neurophysiol 83: 3287–3293, 2000

HOFFMAN AF AND LUPICA CR. Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA(A) synaptic transmission in the hippocampus. J Neurosci 20: 2470–2479, 2000.

IRVING AJ, COUTTS AA, HARVEY J, RAE MG, MACKIE K, BEWICK GS, AND PERTWEE RG. Functional expression of cell surface cannabinoid CB(1) receptors on presynaptic inhibitory terminals in cultured rat hippocampal neurons.

Neuroscience 98: 253–262, 2000.

Herboplanet

ENDOCANNABINOIDI e

FITOCANNABINOIDI ->

CB2 sist.endocannabinoide

MODULAZIONE RILASCIO DI CITOCHINE

**sintetizzate dalla cellule del Sistema immunitario
responsabili della risposta infiammatoria**

MODULAZIONE RIASSORBIMENTO OSSEO

**MODULAZIONE PERCEZIONE DOLORE
ADDOMINALE**

Herboplanet

- Mackie, Ken.

“Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system.”
Cannabinoids. Springer, Berlin, Heidelberg, 2005. 299-325.

- John M. McPartland,

“The Endocannabinoid System: An Osteopathic Perspective”
JAOA, October 2008.

- Christel Rousseaux

“Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors”

Nature Medicine, January 2007

Herboplanet

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE E FITOCANNACANNABINOIDI

CB₁ Sistema Nervoso

az. antidolorifica, miorilassante, > appetito

CB₂ Sistema Immunitario

az. antinfiammatoria













.....
CANALI IONICI e RECETTORI ENZIMATICI

az antinfiammatoria, modulazione az. THC

.....
TERPENI

Effetto ENTOURAGE

az. antinfiammatoria, antidolorifica ecc...

TERPENE	STRUTTURA	FONTE NATURALE	ATTIVITÀ FARMACOLOGICA (LETTERATURA)	CANNABINOIDE SINERGICO
LIMONENE			Antidepressivo e immunostimolante via inalatoria (Komori et al., 2006)	CBD
			Ansiolitico tramite interazione 5-HT _{1A} (Carvalho- Freitas and Costa, 2002; Komiya et al., 2006)	CBD
			Induttore apoptosi cellule tumorali del seno (Vigushin et al., 1998)	CBD, CBG
			Attivo contro l'acne batterico (Kim et al., 2008)	CBD
			Dermatofitosi (Sanguinetti et al., 2007)	CBG
			Reflusso gastroesofageo (Harris, 2010)	THC
α-Pinene			Antinfiammatorio (PGE-1) (Gil et al., 1989)	CBD
			Broncodilatatore sull'uomo (Falk et al., 1990)	THC
			Inibitore Acetilcolinesterasi, miglioramento memoria (Perry et al., 200)	CBD
β-Myrcene			Antinfiammatorio (Lorenzetti et al., 1991)	CBD
			Analgesico (Rao et al., 1990)	CBD, THC
			Sedativo, rilassante muscolare, ipnotico (do Vale et al., 2002)	THC
			Blocco della carcinogenesi epatica indotta dalle aflatossine (de Olivera et al.,)	CBD, CBG
Linalolo			Ansiolitico (Russo, 2001)	CBD, CBG
			Sedativo se inalato nei topi (Buchbauer et al., 1993)	THC
			Anestetico locale (Re et al., 2000)	THC
			Analgesico tramite recettore adenosina A _{2A} (Paena et al., 2006)	CBD
			Anticonvulsivante/anti-glutammato (Elisabetsky et al., 1995)	CBD, THCV, CBDV
β-Cariofillene			Antinfiammatorio (Basile et al., 1988)	CBD
			Protettore gastrico (Tambe et al., 1996)	THC
			Agonista CB ₂ (Gertsch et al., 2008)	THC, CBD
			Trattamento della dipendenza (Xi et al., 2010)	CBD
Terpinolene			Sedativo (Ito et al., 2013)	THC, CBN

A-PINENE



ANTINFIAMMATORIO
BRONCODILATATORE
AIUTO PER LA MEMORIA
ANTIBATTERICO

Si trova anche negli
aghi di pino



LINALOOL



ANESTETICO
ANTICONVULSIVO
ANALGESICO
ANSIOLITICO

Si trova anche nella
lavanda



BETA-CARYOPHYLLENE



ANTINFIAMMATORIO
ANALGESICO
PROTETTIVO PER LE
CELLULE DEL TRATTO
DIGESTIVO

Si trova anche nel pepe
nero



MYRCENE



CONTRIBUISCE ALL'EFFETTO
SEDATIVO DELLE INDICA
FORTI
AIUTO PER IL SONNO
RILASSANTE MUSCOLARE

Si trova anche nel
luppolo



LIMONENE



TRATTA IL RIFLUSSO
GASTRICO
ANSIOLITICO
ANTIDEPRESSIVO

Si trova anche negli
agrumi



**E SE CI FOSSE UN
CANNABINOIDE
SELETTIVO SOLO PER
I RECETTORI CB₂
E NON
PSICOATTIVO?!?**

Herboplanet



The cannabinoid CB₂ receptor-selective phytocannabinoid beta-caryophyllene exerts analgesic effects in mouse models of inflammatory and neuropathic pain



A.-L. Klauke^{a,1}, I. Racz^{a,*,1}, B. Pradier^a, A. Markert^a,
A.M. Zimmer^a, J. Gertsch^b, A. Zimmer^a

^a*Institute of Molecular Psychiatry, University of Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, D-53127 Bonn, Germany*

^b*Institute of Biochemistry and Molecular Medicine, NCCR TransCure, University of Bern, CH-3012 Bern, Switzerland*

Received 23 April 2013; received in revised form 31 August 2013; accepted 12 October 2013



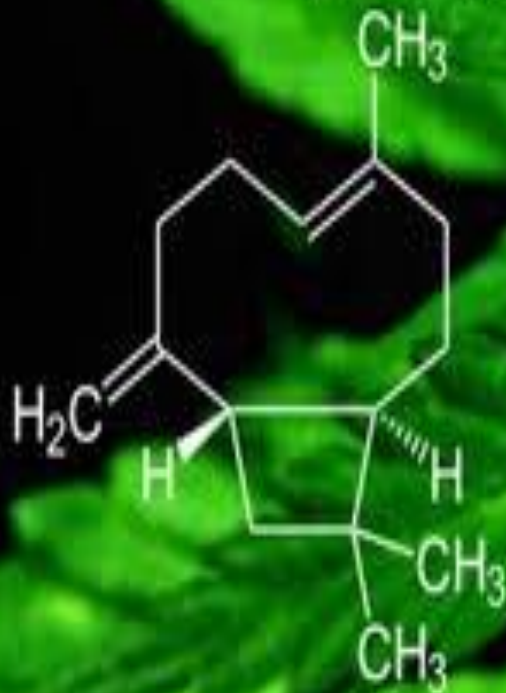
REVIEW

A systematic review on the neuroprotective perspectives of beta-caryophyllene

Keylla da Conceição Machado, Muhammad Torequl Islam ✉, Eunūs S. Ali, Razina Rouf, Shaikh Jamal Uddin, Shrabanti Dev, Jamil A. Shilpi, Manik Chandra Shill, Hasan Mahmud Reza ... See all authors ✓

First published: 03 October 2018 | <https://doi.org/10.1002/ptr.6199> | Citations: 8

Beta-Caryophyllene






Agonista recettori CB2

- **ANTIDOLORIFICO**
- **ANTINFIAMMATORIO**
- **GASTROPROTETTIVO**
- **ANTIOSSIDANTE**
- **NEUROPROTETTIVO**

BETA-CARYOPHYLLENE e SNC: neuroinfiammazione e malattie neurodegenerative

Review

β -Caryophyllene: A Sesquiterpene with Countless Biological Properties

Fabrizio Francomano ^{1,†}, Anna Caruso ^{1,†}, Alexia Barbarossa ¹, Alessia Fazio ^{1,*}, Chiara La Torre ¹, Jessica Ceramella ¹, Rosanna Mallamaci ² , Carmela Saturnino ³, Domenico Iacopetta ¹  and Maria Stefania Sinicropi ¹ 

¹ Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences, University of Calabria, Via P. Bucci, 87036 Arcavacata di Rende, Italy; fabriziofrancomano@libero.it (F.F.); anna.caruso@unical.it (A.C.); alexia.barbarossa@hotmail.it (A.B.); latorre.chiara@libero.it (C.L.T.); jessicaceramella@gmail.com (J.C.); domenico.iacopetta@unical.it (D.I.); s.sinicropi@unical.it (M.S.S.)

² Department of Biosciences, Biotechnology and Biopharmaceutics, University of Bari, Via Orabona 4, 70124 Bari, Italy; rosanna.mallamaci@uniba.it




Many studies report the beneficial effects of BCP on central nervous system [22–44], in particular against neuroinflammatory and neurodegenerative pathologies.

Neuroinflammation is a process leading to nervous system degeneration, characterised by the activation of monocytes, macrophages, mast cells, lymphocytes, and the production of inflammation mediators, such as nitric oxide (NO), various cytokines (IL-1 β , IL-6 and TNF- α), the protein NF- κ B (nuclear factor kappa B) and the prostaglandins.

BETA-CARYOPHYLLENE e SNC: neuroinfiammazione e malattie neurodegenerative

Review

β -Caryophyllene: A Sesquiterpene with Countless Biological Properties

Fabrizio Francomano ^{1,†}, Anna Caruso ^{1,†}, Alexia Barbarossa ¹, Alessia Fazio ^{1,*}, Chiara La Torre ¹, Jessica Ceramella ¹, Rosanna Mallamaci ² , Carmela Saturnino ³, Domenico Iacopetta ¹ 
and Maria Stefania Sinicropi ¹ 

¹ Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences, University of Calabria, Via P. Bucci, 87036 Arcavacata di Rende, Italy; fabriziofrancomano@libero.it (F.F.); anna.caruso@unical.it (A.C.); alexia.barbarossa@hotmail.it (A.B.); latorre.chiara@libero.it (C.L.T.); jessicaceramella@gmail.com (J.C.); domenico.iacopetta@unical.it (D.I.); s.sinicropi@unical.it (M.S.S.)

² Department of Biosciences, Biotechnology and Biopharmaceutics, University of Bari, Via Orabona 4, 70124 Bari, Italy; rosanna.mallamaci@uniba.it

Decreased pain;
decreased cerebral
damage;
antioxidant




Decreased production
of IFN- γ ;
Increased expression of IL-10;
Increased activity of catalase,
superoxide dismutase and
glutathione peroxidase.

Alberti et al.
(2017) [38]

BETA-CARYOPHYLLENE e OSTEOPOROSI

Review

β -Caryophyllene: A Sesquiterpene with Countless Biological Properties

Fabrizio Francomano ^{1,†}, Anna Caruso ^{1,†}, Alexia Barbarossa ¹, Alessia Fazio ^{1,*}, Chiara La Torre ¹, Jessica Ceramella ¹, Rosanna Mallamaci ² , Carmela Saturnino ³, Domenico Iacopetta ¹ 
and Maria Stefania Sinicropi ¹ 

¹ Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences, University of Calabria, Via P. Bucci, 87036 Arcavacata di Rende, Italy; fabriziofrancomano@libero.it (F.F.); anna.caruso@unical.it (A.C.); alexia.barbarossa@hotmail.it (A.B.); latorre.chiara@libero.it (C.L.T.); jessicaceramella@gmail.com (J.C.); domenico.iacopetta@unical.it (D.I.); s.sinicropi@unical.it (M.S.S.)

² Department of Biosciences, Biotechnology and Biopharmaceutics, University of Bari, Via Orabona 4, 70124 Bari, Italy; rosanna.mallamaci@uniba.it

Stimulates osteoblast mineralization and inhibits adipogenesis and osteoclastogenesis

PPAR- γ activation in pluripotent stem cells;
Inhibits TNF- α and NF- κ B in osteoclasts

Yamaguchi et al.
(2016) [61]

IPOTALAMO

- GRELINA induce senso di fame
- LEPTINA induce senso di sazietà

- CB₁ aumenta la secrezione di grelina (fame >)
- CB₂ sembra ridurre la fame (fame <)

Herboplanet



BJP British Journal
of Pharmacology



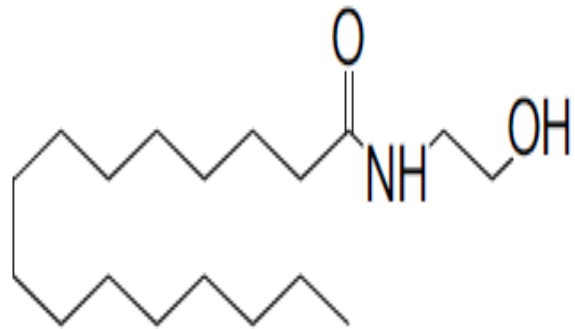
Free Access

The plant cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabivarin can decrease signs of inflammation and inflammatory pain in mice

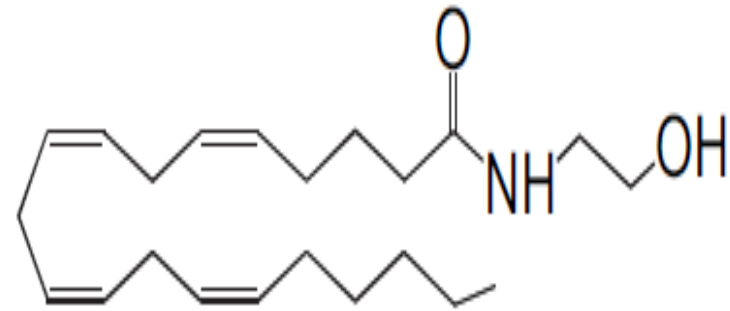
Daniele Bolognini, Barbara Costa, Sabatino Maione, Francesca Comelli, Pietro Marini, Vincenzo Di Marzo, Daniela Parolaro, Ruth A Ross, Lisa A Gauson, Maria G Cascio, Roger G Pertwee

First published: 19 May 2010 | <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00756.x> | Citations: 64

PALMITOILETANOALMIDE (PEA)



N-palmitoylethanolamine (PEA)



Anandamide (AEA)

**LA PEA NON SI LEGA AI
CB₁ e CB₂
COME L' ANANDAMIDE MA
NE PUO' MODULARE L' AZIONE
(effetto entourage)**

Herboplanet

PALMITOILETANOAMIDE (PEA)

BJP British Journal
of Pharmacology



[Br J Pharmacol.](#) 2017 Jun; 174(11): 1349–1365.

PMCID: PMC5429331

Published online 2016 Sep 29. doi: [10.1111/bph.13580](https://doi.org/10.1111/bph.13580)

PMID: [27539936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27539936/)

The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations

[Stefania Petrosino](#)^{1, 2} and [Vincenzo Di Marzo](#)¹

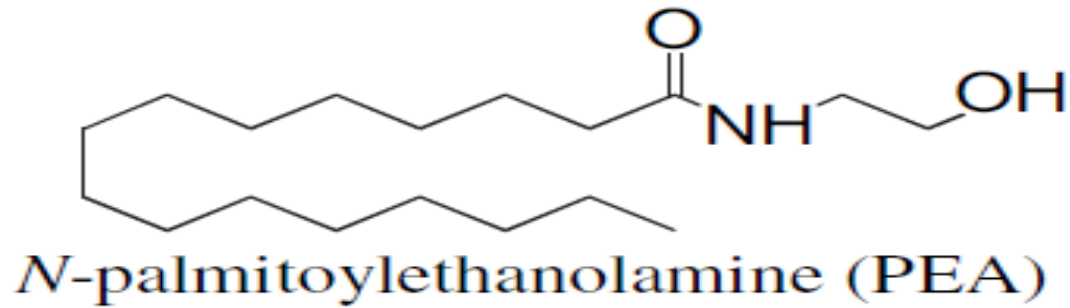
▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

Direct molecular targets of PEA

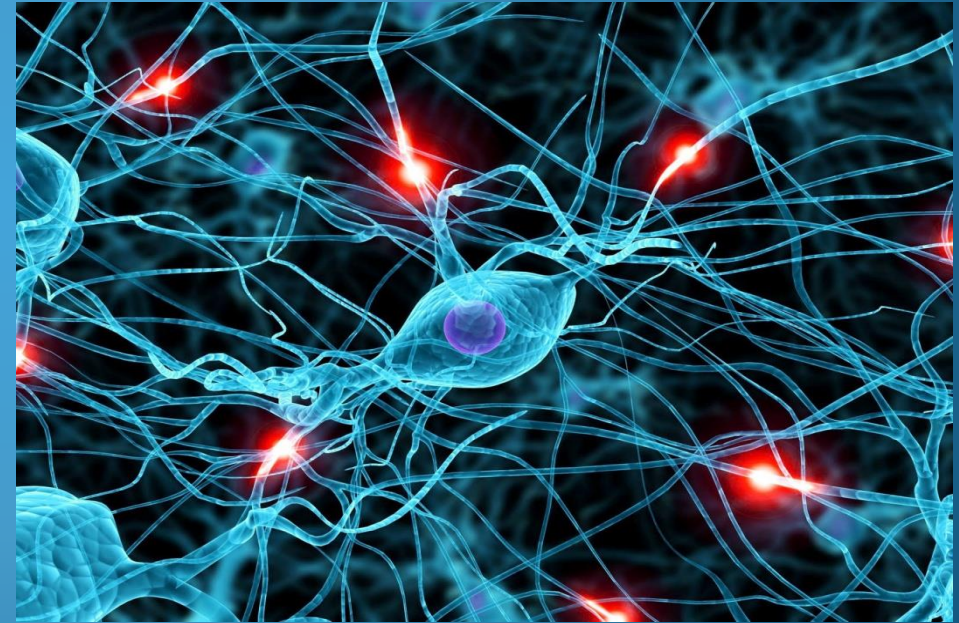
Go to:

PPAR- α

PPAR- α is a nuclear receptor protein that belongs to the family of PPARs and acts as transcription factor regulating gene expression (Issemann and Green, 1990). PPAR- α is expressed in many organs and tissues, such as the intestine, heart, liver, kidney, muscle and adipose tissue, and also in several cells of the immune system (Braissant *et al.*, 1996; Daynes and Jones, 2002). Its presence in the latter cells allows it to be implicated in the control of inflammatory processes (Daynes and Jones, 2002; Sheu *et al.*, 2002). The first evidence of PEA as a potential agonist of PPAR- α was reported by Lo Verme *et al.* (2005a), who demonstrated that the lipid directly activates the nuclear receptor with an EC₅₀ of 3 μ M (Lo Verme *et al.*, 2005a), a potency comparable to that of the synthetic PPAR- α agonist Wy-14 643, which produced strong anti-inflammatory actions (Sheu *et al.*, 2002). Accordingly, it was hypothesized that, like all PPAR agonists, the binding of PEA to PPAR- α also induces a heterodimerization event with the retinoic acid receptor (RXR), thereby forming the activated receptor complex, which translocates to the nucleus to bind to a peroxisome proliferator response element and reduce the transcription of pro-inflammatory genes (Lo Verme *et al.*, 2005b).



SISTEMA NERVOSO:
Neuroni, Neuroglia (microglia...)



**REGOLAZIONE DEL
MASTOCITA (S.N. periferico)
E
MICROGLIA (S.N. centrale)**

**The Potential Benefits of Palmitoylethanolamide
in Palliation: A Qualitative Systematic Review**

Mellar P. Davis¹, Bertrand Behm¹, Zankhana Mehta¹,
and Carlos Fernandez¹

& Palliative Medicine[™]
1-21
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1049909119850807
journals.sagepub.com/home/ajh



PEA: FUNZIONI TERAPEUTICHE

- MODULAZIONE DEI MASTOCITI
- MODULAZIONE DELLA TRASMISSIONE DEL GLUTAMMATO
- INCREMENTO DELLA NEUROTRASMISSIONE DELLA SEROTONINA

Herboplanet

The Potential Benefits of Palmitoylethanolamide in Palliation: A Qualitative Systematic Review

Mellar P. Davis¹ , Bertrand Behm¹, Zankhana Mehta¹,
and Carlos Fernandez¹ 

& Palliative Medicine[®]

1-21

© The Author(s) 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/1049909119850807

journals.sagepub.com/home/ajh



FIBROMIALGIA
DEPRESSIONE
SCLEROSI MULTIPLA
DOLORE NEUROPATICO

Herboplanet

Clinical Endocannabinoid Deficiency (CECD): Can this Concept Explain Therapeutic Benefits of Cannabis in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel Syndrome and other Treatment-Resistant Conditions?

Ethan B. Russo

CONCLUSION: Migraine, fibromyalgia, IBS and related conditions display common clinical, biochemical and pathophysiological patterns that suggest an underlying clinical endocannabinoid deficiency that may be suitably treated with cannabinoid medicines.