

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE
IN FARMACIA**

TESI DI LAUREA

**Palmitoiletanolamide: un composto naturale dai molteplici
effetti terapeutici**

Relatrice: Prof.ssa Morena Zusso

Laureanda: Hiba El Amraoui

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

ABBREVIAZIONI	IIII
RIASSUNTO	V
CAPITOLO I	1
1. INTRODUZIONE	1
1.1. LA PALMITOILETANOLAMIDE	1
1.2. SCOPERTA DI PEA	2
CAPITOLO II	4
2. ASPETTI FARMACOCINETICI DI PEA	4
2.1. BIOSINTESI E DEGRADAZIONE	4
2.2. ASSORBIMENTO E METABOLISMO PRESISTEMICO	5
2.3. DISTRIBUZIONE	7
2.4. UPTAKE CELLULARE	7
2.5. METABOLISMO	7
2.6. ESCREZIONE	8
CAPITOLO III	9
3.1. BERSAGLI MOLECOLARI DI PEA	9
3.2. RECETTORE ATTIVATO DAI PROLIFERATORI PEROSSISOMIALI DI TIPO A (PPAR-A)	11
3.3. RECETTORI GPR55 E GPR119	12
3.4. I RECETTORI CB1 E CB2	13
3.5. IL RECETTORE CANALE TRPV1	14
CAPITOLO IV	16
4.1. PROPRIETÀ ANALGESICHE DI PEA	16
4.2. PROPRIETÀ ANTINFIAMMATORIE DI PEA	18
CAPITOLO V	21
5.1. RUOLO DI PEA NEL SNC	21
5.2. EFFETTI ANTIEPILETTICI	21
5.3. EFFETTI ANTIDEPRESSIVI E NELLO STRESS	22
5.4. EFFETTI NELLA REGOLAZIONE DEL CICLO SONNO-VEGLIA	23
5.5. EFFETTI NELL'INVECCHIAMENTO E NEURODEGENERAZIONE	23
5.5.1. DECADIMENTO COGNITIVO LIEVE (MCI)	25
5.5.2. MALATTIA DI ALZHEIMER (AD)	26
5.5.3. MALATTIA DI PARKINSON (PD)	27
5.5.4. MALATTIA DI HUNTINGTON (HD)	29
5.5.5. DEMENZA FRONTOTEMPORALE (FTD)	30

5.5.6 SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)	30
5.5.7. SCLEROSI MULTIPLA (SM).....	31
CAPITOLO VI.....	34
6.1. USO DI PEA NELL'INFEZIONE DA SARS-CoV-2	34
6.2.USO DI PEA NEL TRATTAMENTO DEL <i>LONG COVID</i>	37
CONCLUSIONI.....	40
BIBLIOGRAFIA	41

ABBREVIAZIONI

2-AG, 2-arachidonoilglicerolo

AD, malattia di Alzheimer

AEA, anandamide

ALIA, autocoid local injury antagonism

A β , beta-amiloide

CBD, cannabidiolo

co-um-PEALut, formulazione contenente um-PEA e luteolina

COX2, ciclossigenasi 2

EAE, encefalomielite autoimmune sperimentale

FAAH, fatty acid amide hydrolase

FTD, demenza fronto-temporale

HD, malattia di Huntington

IL, interleuchina

iNOS, isoforma inducibile dell'ossido nitrico sintasi

m-PEA, preparazione micronizzata di PEA

MAPK, *mitogen-activated protein kinases*

MCI, decadimento cognitivo lieve

MPTP, 1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetraidro-piridina

NAE, *N*-aciletanolamine

NAPE, *N*-acilfosfatidiletanolamina

NAT, *N*-acil-transferasi

NF- κ B, nuclear factor- κ B

OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità

OPCs, cellule progenitrici di oligodendrociti

PAA, PEA-preferring acid amidase

PC, fosfatidilcolina

PCFS, scala dello stato funzionale post-COVID-19

PD, malattia di Parkinson

PE, fosfatidiletanolamide

PEA-OXA, 2-pentadecil-2-oxazolina

PEA, palmitoiletanolamide

PK, protein-chinasi

PPAR, recettori attivati da proliferatori perossisomiali

SLA, sclerosi laterale amiotrofica

SM, sclerosi multipla

SNC, sistema nervoso centrale

TLRs, recettori Toll-like

TNF- α , fattore di necrosi tumorale- α

TRPV1, transient receptor potential vanilloid 1

um-PEA, preparazione ultramicronizzata di PEA

RIASSUNTO

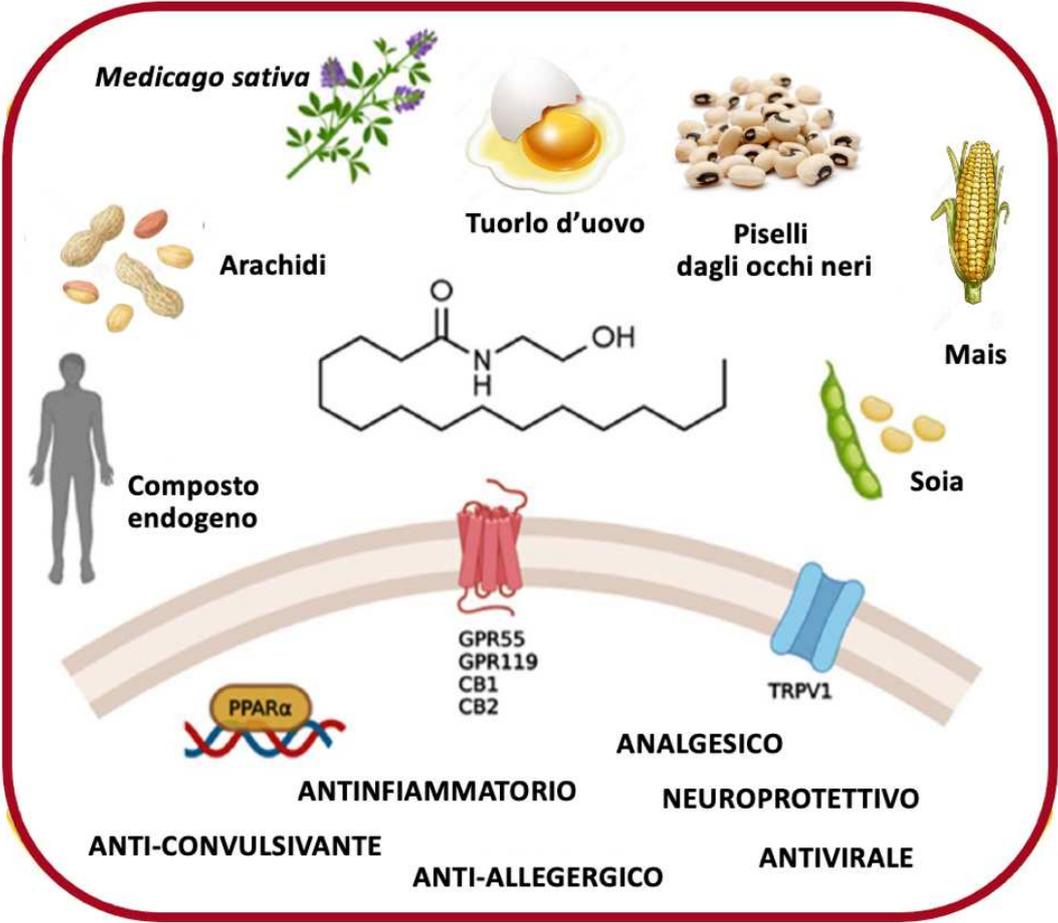
La palmitoiletanolamide (PEA) rappresenta una molecola molto interessante nel panorama della ricerca biomedica. Scoperta nel lontano 1957, PEA è un mediatore lipidico bioattivo simile agli endocannabinoidi, appartenente alla famiglia delle *N*-aciletanolamine, che combina un acido grasso, l'acido palmitico, con un gruppo etanolaminico. Questa molecola è presente negli alimenti, quali soia, mais, tuorlo d'uovo o anche nel latte materno, ma solo in piccole quantità. Viene sintetizzata “su richiesta” all'interno del doppio strato lipidico delle membrane cellulari, agisce localmente e si trova in tutti tessuti dell'organismo umano, compreso il cervello. Si ritiene che la PEA venga prodotta come protettivo pro-omeostatico in risposta al danno cellulare e la sua espressione aumenta negli stati patologici. La sua peculiare azione su diversi bersagli molecolari le conferisce un profilo terapeutico estremamente versatile. È ben nota per le sue proprietà analgesiche e antinfiammatorie, capaci di offrire sollievo in una vasta gamma di condizioni caratterizzate da dolore infiammatorio e neuropatico. La sua abilità nel modulare l'attivazione dei mastociti e nell'influenzare l'espressione di mediatori infiammatori la rende una molecola promettente nel controllo delle risposte infiammatorie.

Nell'ambito delle malattie neurodegenerative, con particolare riferimento a patologie come le malattie di Alzheimer e Parkinson, la PEA suscita un interesse sempre maggiore. Le sue potenziali implicazioni nel fornire protezione e modulazione dei processi neuroinfiammatori correlati alla neurodegenerazione hanno stimolato un gran numero di ricerche, che hanno permesso di aprire la strada verso nuove prospettive terapeutiche. La PEA è stata anche oggetto di studio nell'ambito della pandemia di COVID-19, per il suo possibile ruolo nella modulazione delle risposte infiammatorie e immunologiche.

In questo lavoro di tesi è stata fatta una revisione degli studi in cui sono stati analizzati gli effetti protettivi della PEA endogena e i diversi benefici della sua somministrazione esogena in una serie di disturbi cronici, oltre alla valutazione del suo eccellente profilo di sicurezza. Da questa revisione è emerso che, in molti casi, PEA offre una migliore qualità della vita. In particolare, con riferimento alle patologie neurodegenerative, PEA, soprattutto nella sua forma ultramicronizzata, ha un impatto significativo sulla progressione di queste malattie, agendo su sintomi specifici e quando la patologia è in fase iniziale.

Sebbene ulteriori ricerche siano necessarie per comprendere appieno i complessi meccanismi d'azione, PEA rappresenta senza dubbio un argomento di studio affascinante e promettente nel

contesto di numerose malattie in cui la componente infiammatoria riveste un ruolo importante, aprendo la strada a possibili approcci terapeutici innovativi.



CAPITOLO I

1. Introduzione

1.1. La palmitoiletanolamide

La palmitoiletanolamide (PEA, *N*-esadecanoiletanolamide **Figura 1**) è l'ammide di un acido grasso endogeno, l'acido palmitico, appartenente alla famiglia delle *N*-aciletanolamine (NAE), e viene utilizzata in clinica per le sue proprietà neuroprotettive, anti-neuroinfiammatorie e analgesiche (Re et al., 2007; Esposito e Cuzzocrea, 2013; Mattace Raso et al., 2014; Skaper et al., 2015; Iannotti et al., 2016).

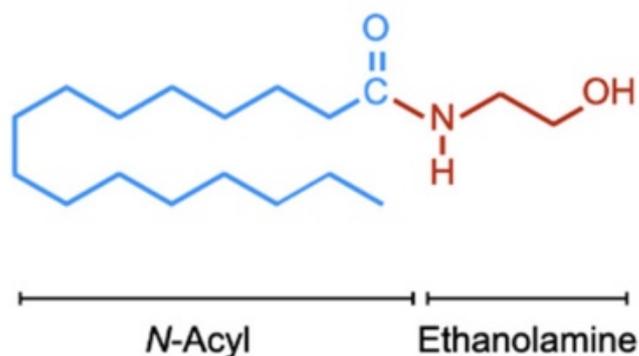


Figura 1. Struttura chimica di PEA.

Fin dai primi studi, c'è stato un costante aumento dell'interesse per la PEA e una semplice ricerca in PubMed inserendo la parola "palmitoiletanolamide" indica che dal 2012, circa 70-80 pubblicazioni all'anno si sono occupate di questo lipide (**Figura 2**).

L'analisi dei 64 articoli di ricerca (escluse le rassegne), pubblicati nell'arco di 12 mesi (settembre 2019 - settembre 2020), indica che oltre la metà ha studiato gli effetti di PEA in modelli animali o cellulari (17 articoli) o i livelli di PEA in modelli metabolomici/lipidomici in studi farmacologici/nutrizionali (19 articoli). Solo due studi si sono occupati delle formulazioni di PEA, mentre nessuno studio ha analizzato le proprietà farmacocinetiche della molecola (Rankin e Fowler, 2020).

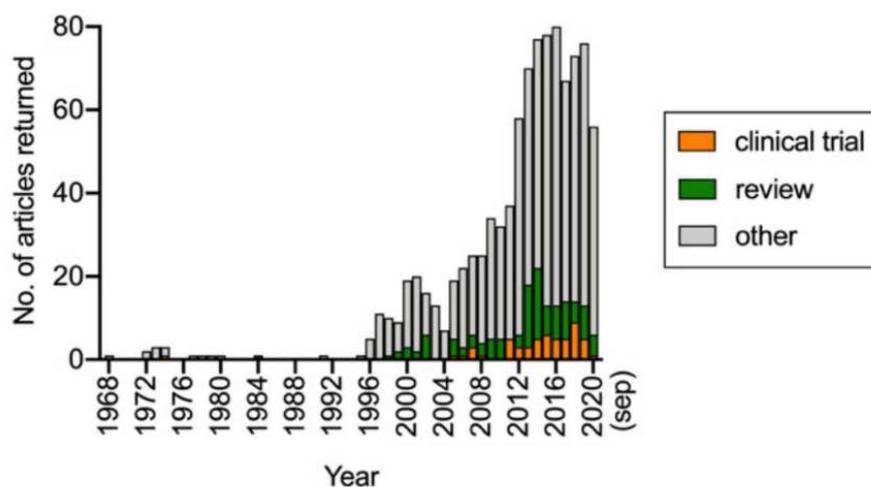


Figura 2. Risultati di una ricerca PubMed condotta il 17 settembre 2020 con la parola chiave "palmitoiletanolamide" nell'intervallo temporale dal 1968 al 2020 (Rankin e Fowler, 2020).

1.2. Scoperta di PEA

La storia della molecola PEA inizia nel 1957, quando è stato pubblicato un importante studio che ne chiariva la struttura chimica. Gli autori di questo studio riportarono di aver isolato dalla lecitina di soia, da una frazione fosfolipidica del tuorlo d'uovo e dalla farina di arachidi una sostanza ad attività antinfiammatoria. Tale sostanza, identificata come *N*-palmitoiletanolamina, fu testata nella cavia attraverso un test allergologico. Gli stessi autori sintetizzarono il composto e diversi analoghi ed attribuirono l'attività antinfiammatoria al gruppo etanolaminico presente nei composti sintetizzati (Kuehl et al., 1957). Qualche anno prima, nel 1954, fu pubblicata la prima evidenza dell'attività antinfiammatoria del tuorlo d'uovo, successivamente attribuita alla PEA. Questo studio dimostrò che il tuorlo d'uovo e la sua frazione solubile in alcol potevano proteggere le cavie dall'artrite anafilattica (Coburn et al., 1954). Negli anni successivi sono state condotte numerose ricerche sulla PEA e numerosi articoli hanno descritto i suoi effetti immunosoppressivi nell'influenza, nei disturbi respiratori e nella febbre reumatica.

Passo dopo passo, le proprietà antinfiammatorie e analgesiche di PEA sono diventate chiare e sono state valutate in vari modelli animali (Lackovic et al., 1978). Successivamente, la presenza di PEA è stata identificata anche nei tessuti animali, quali fegato, cervello e tessuto muscolare (Bachur et al., 1965). Tuttavia, a quel tempo il ruolo di PEA rimase enigmatico e solo alcuni anni dopo furono pubblicati i primi articoli che cominciavano a descriverne i meccanismi d'azione. Nel 1973 è stato dimostrato che il trattamento con PEA produceva cambiamenti caratteristici nei lipidi di membrana, con un marcato aumento della resistenza della membrana a vari tipi di danno

(Obermajerova et al., 1973). Questi risultati hanno portato ad ipotizzare che l'effetto protettivo di PEA fosse correlato alle sue proprietà detossificanti (Rakovfi et al., 1992). Qualche anno più tardi, sono stati riportati i primi effetti di PEA come modulatore della tossicità nel cancro. La somministrazione ripetuta di PEA prolungava la sopravvivenza di animali leucemici nel corso del trattamento con cis-platino, in combinazione con ciclofosfamide, vincristina o metotrexato. Il trattamento a lungo termine con PEA riduceva soprattutto gli effetti indesiderati, consentendo l'uso di dosi terapeutiche più elevate dei chemioterapici (Svec et al., 1975). Coerentemente con questi primi risultati, nel 2012 sono stati dimostrati gli effetti benefici di PEA nel dolore neuropatico e nel danno nervoso dopo la chemioterapia (Truini et al., 2012).

Successivamente, sono stati pubblicati studi che hanno riportato evidenze di accumulo di NAE, come PEA, nel miocardio dopo infarto, suggerendo un'importanza fisiologica di questo accumulo legata alle attività farmacologiche di queste molecole, in particolare alle loro attività antinfiammatorie. È stato ipotizzato che l'accumulo potesse rappresentare una risposta del tessuto miocardico, mirata a minimizzare i danni e promuovere la sopravvivenza (Epps et al., 1979). Questa ipotesi è stata ripresa da Schmid e collaboratori (1990), i quali hanno proposto che la produzione di PEA potrebbe rappresentare un meccanismo di difesa volto a minimizzare le aree del danno ischemico irreversibile e le dimensioni dell'infarto. Dopo l'articolo di Epps e collaboratori (1979), sono state condotte altre ricerche che hanno evidenziato l'aumento dei livelli di PEA in altri tessuti danneggiati; questo aumento è stato visto come una risposta adattativa dei tessuti agli stimoli tossici (Natarajan et al., 1982). Studi più recenti hanno dimostrato che l'ipotesi sui possibili effetti protettivi di PEA è corretta: questa molecola protegge una grande varietà di tessuti, compreso il tessuto nervoso in vari modelli di lesione/danno, come le lesioni del midollo spinale, l'ictus e la malattia di Alzheimer (Ahmad et al., 2012).

CAPITOLO II

2. Aspetti farmacocinetici di PEA

2.1. Biosintesi e degradazione

La biosintesi di PEA avviene in due passaggi:

- il trasferimento dipendente da cAMP e calcio dell'acido palmitico dalla fosfatidilcolina (PC) alla fosfatidiletanolamide (PE), tramite l'enzima N-acil-transferasi (NAT), che porta alla formazione dell'N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE);
- successivamente, la formazione di PEA intracellulare avviene a partire dal NAPE mediante un enzima specifico chiamato NAPE-fosfolipasi. A differenza di altri mediatori chimici cerebrali, le PEA non vengono prodotte e immagazzinate in vescicole secretorie per essere rilasciate quando necessario, ma vengono sintetizzate "a richiesta" (*on demand*) in risposta a specifici stimoli, grazie all'azione delle fosfolipasi di membrana sui precursori fosfolipidici.

Una volta completata la sua funzione, la PEA viene rapidamente disattivata attraverso un meccanismo che coinvolge vari passaggi:

- un processo di ricaptazione, probabilmente mediato da un trasportatore di membrana non ancora clonato;
- l'idrolisi di PEA intracellulare da parte di idrolasi lipidiche (Schmid et al., 2002). In particolare, l'enzima coinvolto in questa funzione è la *fatty acid amide hydrolase* (FAAH) (Ueda et al., 2002), un enzima a base di serina legato al lato intracellulare del doppio strato fosfolipidico. Questo enzima è stato ampiamente studiato e la sua struttura gli consente di avere accesso al lato citosolico della cellula (Bracey et al., 2002; Fezza et al., 2008). FAAH è in grado di idrolizzare PEA in acido palmitico ed etanolamina (Puffenberger et al., 2005). È stato anche identificato un secondo enzima, la *PEA-preferring acid amidase* (PAA), che sembra essere coinvolta nel processo di idrolisi di PEA (Ueda et al., 2001) (**Figura 3**).

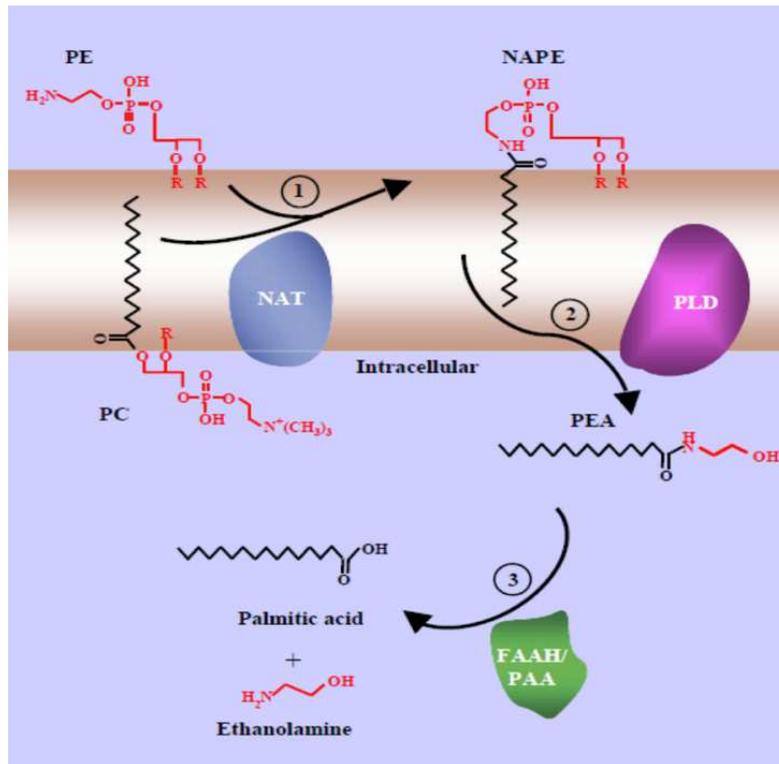


Figura 3. Biosintesi ed inattivazione di PEA. Per maggiori dettagli vedere il testo (Ueda et al., 2001).

2.2 Assorbimento e metabolismo presistemico

La PEA è un composto cristallino altamente lipofilo e questo può rappresentare un problema per un assorbimento orale ottimale. Gran parte degli studi recenti sulla formulazione di PEA si sono concentrati sull'utilità della micronizzazione, attraverso la quale le particelle di PEA vengono ridotte di dimensioni: 6-10 μm al massimo, rispetto al PEA naïve che ha dimensioni incluse nell'intervallo 100-700 μm (**Figura 4**). Inoltre, il processo di ultramicronizzazione produce una diversa struttura cristallina con un contenuto energetico più elevato. La dimensione più piccola delle particelle (con un rapporto superficie-volume più elevato) combinata con una maggiore energia potenziale contribuisce a una migliore solubilità. Queste caratteristiche si traducono in una migliore diffusione e distribuzione della PEA micronizzata (m-PEA) e ultramicronizzata (um-PEA) rispetto alla forma naïve, e quindi in un'efficacia biologica superiore (Skaper et al., 2014; Petrosino et al., 2018). Le concentrazioni plasmatiche di PEA sono risultate aumentate dopo somministrazione orale di preparazioni micronizzate e ultra-micronizzate, sia in modelli animali che nell'uomo (Guida et al., 2010; Petrosino et al., 2018).

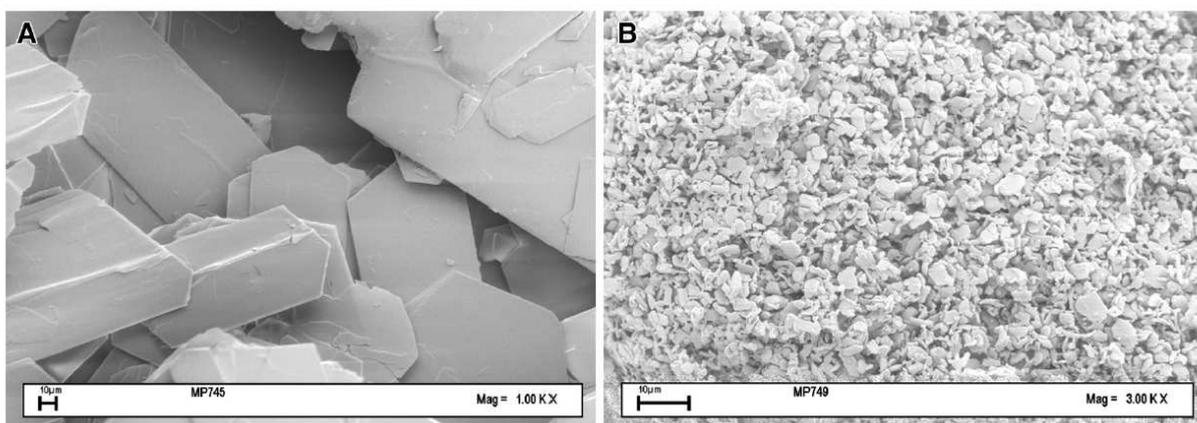


Figura 4. Foto ottenute al microscopio elettronico di PEA naïve (A) e ultramicronizzata (B). Barra della scala: 10 µm (Skaper et al., 2014).

I dati disponibili sulla fase di assorbimento in seguito a somministrazione per vie diverse da quella orale o che abbiano utilizzato altri tipi di formulazione sono piuttosto scarsi. Tuttavia, uno studio ha indagato la farmacocinetica di una singola somministrazione topica oculare di PEA in un sistema di trasporto di lipidi nanostrutturati e ha mostrato che il composto veniva rilevato nella retina del coniglio entro 50-180 minuti dalla somministrazione (Puglia et al., 2018). Al contrario, una sospensione acquosa di PEA non ha prodotto livelli rilevabili nella retina ed è stata anche rilevata a livelli inferiori nella lente e nell'umor vitreo, rispetto alla formulazione di nanoparticelle. Oltre all'assorbimento, anche il metabolismo presistemico di PEA è un importante fattore che ne influenza la biodisponibilità. Gli enzimi idrolitici coinvolti nel metabolismo di PEA sono espressi nell'intestino e nel fegato. Dopo l'incubazione di omogenati di fegato di ratto con 50 nM di PEA, l'emivita del lipide è stata calcolata essere pari a circa 25 minuti (Vacondio et al., 2015). Un modo per evitare il metabolismo presistemico di PEA è l'uso di pro-farmaci. A tal proposito il cloridrato di 2-(palmitoilamino)etil-l-valinato è risultato resistente all'idrolisi nel fegato e ha rilasciato PEA attraverso l'azione di esterasi nei campioni di plasma. Tuttavia, una dose orale equimolare del composto ha prodotto concentrazioni plasmatiche di PEA più basse rispetto alla PEA stessa (Vacondio et al., 2015), indicando una scarsa biodisponibilità del pro-farmaco. Un approccio alternativo è l'uso di analoghi stabili di PEA, come la palmitoilallamide, che ha mostrato azioni analgesiche in modelli animali di dolore neuropatico (Wallace et al., 2007). Tuttavia, questi composti non sono endogeni e per il loro utilizzo richiedono una documentazione normativa considerevolmente maggiore rispetto a PEA.

2.3 Distribuzione

Anche i dati sulla distribuzione di PEA sono piuttosto scarsi e, nella maggior parte dei casi, si limitano a misure dei livelli ematici del composto dopo la somministrazione orale (Petrosino et al., 2018). Nell'uomo, dopo la somministrazione di una dose di 300 mg di m-PEA, si è osservato un raddoppio dei livelli del lipide nel plasma due ore dopo la somministrazione, per poi scendere a livelli normali entro 4 e 6 ore (Vacondio et al., 2015; Petrosino et al., 2018). Utilizzando i dati derivati da questi studi è stato calcolato il volume di distribuzione, che è risultato notevolmente maggiore del volume plasmatico (Gabrielsson et al., 2016). Questo non è certamente un risultato sorprendente, data la natura lipofila di PEA, ma solleva la questione della distribuzione tissutale della molecola dopo la sua somministrazione orale. A questo proposito, uno studio ha mostrato che nel ratto, circa l'1% della dose orale di PEA è stata ritrovata nel cervello, in particolare nell'ipotalamo, con notevole accumulo anche nell'ipofisi e nelle ghiandole surrenali (Artomonov et al., 2015).

2.4 Uptake cellulare

I principali bersagli dell'azione di PEA sono i recettori attivati da proliferatori perossisomiali-alfa (PPAR- α) (vedere seguito), che si trovano a livello intracellulare. L'azione su questi recettori richiede l'assorbimento cellulare di PEA, una volta che il composto ha raggiunto il tessuto. Uno studio ha dimostrato che l'incubazione delle cellule di neuroblastoma C1300N18 con [1- 14 C] PEA porta alla marcatura di membrane citoplasmatiche e microsomiali, con la marcatura citoplasmatica che rimane piuttosto costante dopo 15 minuti di incubazione (Gula et al., 1991). Anche se è noto da tempo che PEA può essere accumulata dalle cellule, il meccanismo/i con cui ciò avviene non è ancora chiaro.

2.5. Metabolismo

A differenza della scarsità di dati riguardanti l'assorbimento e la distribuzione di PEA, il suo metabolismo è stato molto studiato. La PEA viene idrolizzata enzimaticamente per formare acido palmitico ed etanolamina.

La prima dimostrazione di questo risale al 1966, grazie agli studi condotti da Bachur e Udenfriend (1966), in cui sono stati usati microsomi di fegato di ratto.

L'enzima coinvolto, successivamente chiamato FAAH, fu caratterizzato dettagliatamente nel 1985 dal gruppo di Schmid, usando l'oleoiletanolamide come substrato (Schmid et al., 1985). L'enzima FAAH è un eterodimero legato alla membrana, localizzato nel reticolo endoplasmatico e dotato di un'ampia specificità di substrato che comprende NAE, N-acilamine e N-aciltaurine (Boger et al., 2000).

2.6. Escrezione

Le informazioni sull'escrezione di PEA sono scarse e riguardano soprattutto l'acido palmitico in cui PEA viene biotrasformata (Carta et al., 2017). Tuttavia, non è disponibile alcun dato sulla via di escrezione di PEA non metabolizzata.

La farmacocinetica di PEA è illustrata nella **Figura 5**.

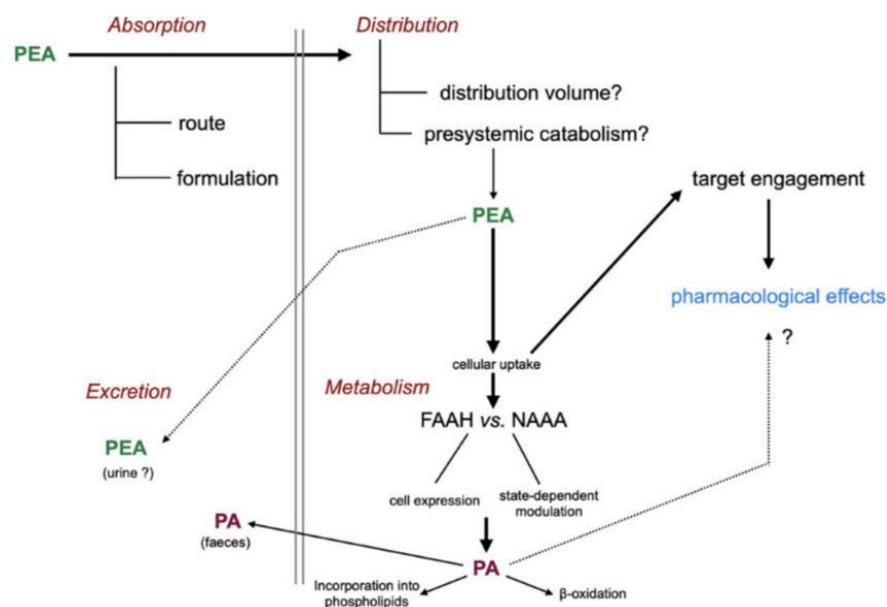


Figura 5. Assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione di PEA. Abbreviazioni: FAAH, amido idrolasi degli acidi grassi; NAAA, N-aciletanolamina amidasi; PA, acido palmitico (Carta et al., 2017).

CAPITOLO III

3.1. Bersagli molecolari di PEA

Gli studi condotti sulla PEA tra il 1957 e i primi anni '90 non sono stati in grado di individuare con chiarezza il meccanismo d'azione della molecola e questo è stato il motivo principale per cui la comunità scientifica perse interesse per la PEA fino allo studio pubblicato da Levi-Montalcini nel 1993. In questo studio, che valse il premio Nobel a Levi-Montalcini, è stato dimostrato che PEA inibisce l'attivazione dei mastociti attraverso un meccanismo definito *autocoid local injury antagonism* (ALIA)¹ (Aloe et al., 1993). Questo studio rappresentò la prima spiegazione del meccanismo coinvolto nell'azione antinfiammatoria di PEA.

Un secondo passo in avanti nella comprensione del meccanismo d'azione di PEA fu l'identificazione e l'isolamento dell'anandamide (AEA), endocannabinoide agonista dei recettori dei cannabinoidi. A seguito di questa scoperta, è stato inizialmente dimostrato che PEA si comportava da agonista del recettore CB2, come l'AEA, e per questo fu considerata un endocannabinoide (Facci et al., 1995). Studi successivi hanno però dimostrato che PEA si lega debolmente al recettore CB2 (Sugiura et al., 2000), portando a formulare una nuova ipotesi, definita "*effetto entourage*". Secondo questa ipotesi, gli effetti di PEA sono dovuti ad un'azione recettoriale indiretta, in cui, attraverso l'inibizione dell'espressione dell'enzima FAAH, che degrada gli endocannabinoide AEA e 2-arachidonoilglicerolo (2-AG), PEA aumenta i livelli degli endocannabinoide endogeni, che attivano i recettori CB1 e CB2 (Di Marzo et al., 2001). Inoltre, PEA può attivare indirettamente anche il recettore vanilloide TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*), a sua volta bersaglio degli endocannabinoide (Zygmunt et al., 2013) (**Figura 6**).

In seguito all'identificazione di nuovi bersagli molecolari, come i recettori nucleari PPAR, studi in animali *knockout* hanno suggerito l'esistenza di nuovi siti bersaglio per i ligandi di natura lipidica come PEA. In particolare, è stato dimostrato che PEA è un'agonista del recettore PPAR- α (Issemann e Green, 1990).

¹ Fu il premio Nobel Rita Levi-Montalcini a coniare il termine "aliamidi" per indicare un gruppo di composti endogeni, come la PEA, prodotti "su richiesta" dai tessuti e che svolgono un ruolo di regolazione locale. Questi composti hanno attività antinfiammatoria e analgesica dovute all'inibizione dell'attivazione dei mastociti. Possono quindi costituire una risposta autocrina/paracrina, ossia possono agire su cellule nelle vicinanze o sulla stessa cellula produttrice, per controllare negativamente le risposte dei mastociti a vari segnali attivanti (Aloe et al., 1993).

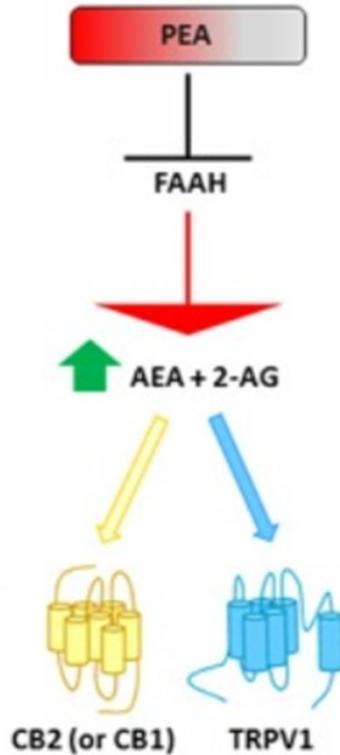


Figura 6. Bersagli molecolari di PEA. Attraverso l'inibizione dell'enzima FAAH, PEA aumenta i livelli degli endocannabinoidi endogeni anandamide (AEA) e 2-arachidonoilglicerolo (2-AG), che direttamente attivano i recettori dei cannabinoidi CB2 (o CB1) e il transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) (Petrosino e Di Marzo, 2017).

Nel loro insieme, tutti gli studi finora pubblicati suggeriscono che PEA non agisce attraverso un unico meccanismo d'azione, ma piuttosto attraverso un'interazione sinergica di diversi meccanismi (**Figura 7**).

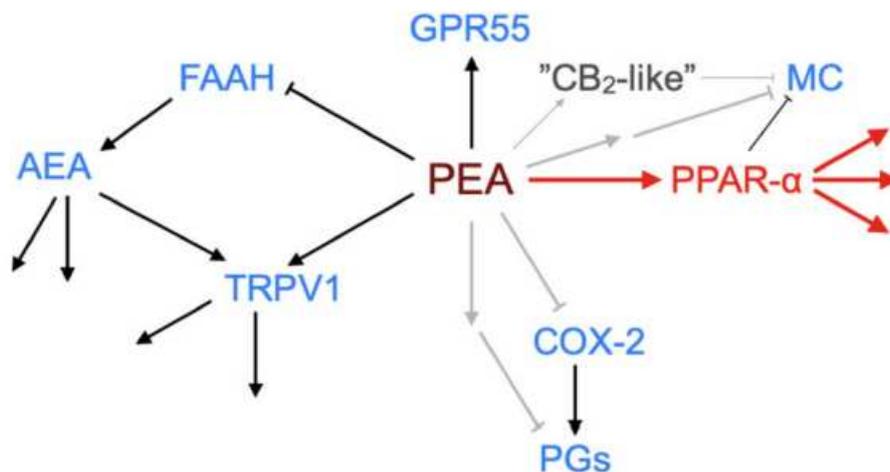


Figura 7. Bersagli molecolari di PEA. La via di segnalazione di PPAR- α è indicata in rosso. Le frecce grigie indicano possibili meccanismi non ancora identificati (Rankin e Fowler, 2020).

3.2. Recettore attivato dai proliferatori perossisomiali di tipo α (PPAR- α)

I PPAR appartengono alla famiglia dei recettori nucleari di cui fanno parte anche i recettori steroidei, tiroidei e retinoici (Desvergne e Wahli, 1999). Ad oggi, sono state identificate tre diverse isoforme dei PPAR, denominate α , β/δ e γ (**Figura 8**), coinvolte in una vasta e differenziata gamma di effetti biologici, che dipendono dalla localizzazione tissutale del recettore e dal profilo chimico del ligando coinvolto (Kliewer et al., 1994; Forman et al., 1997).

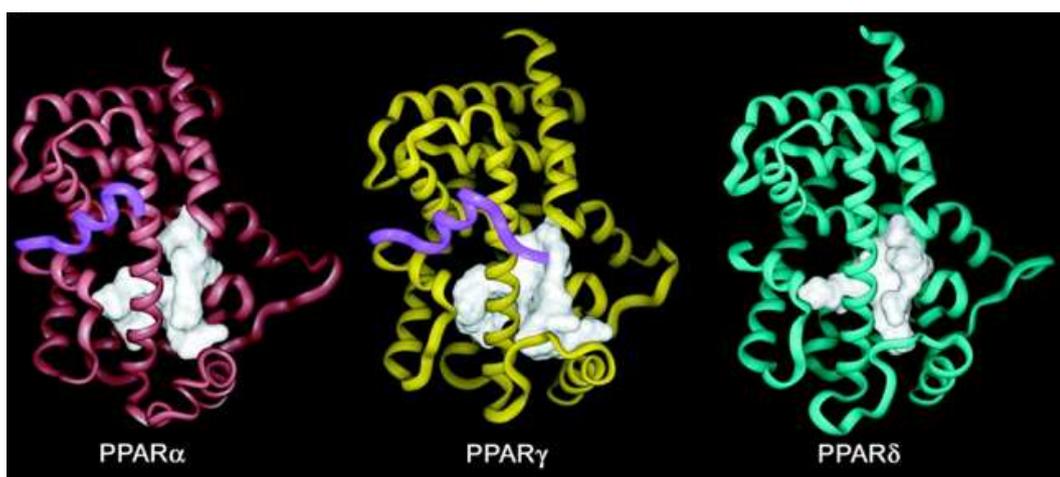


Figura 8. Strutture tridimensionali delle isoforme dei PPAR.

Diverse molecole, sia endogene che sintetiche sono attivatori di PPAR- α , come ad esempio l'acido arachidonico e la famiglia dei fibrati (gemfibrozil, fenofibrato e bezafibrato, utilizzati per il trattamento dell'iperlipidemia e ipercolesterolemia). L'attivazione di PPAR- α causa una trascrizione alterata di un grande numero di geni, inclusi quelli che codificano per le proteine coinvolte nel trasporto e nel metabolismo degli acidi grassi, oltre a quelli che codificano per molecole pro-infiammatorie e coinvolte nello stress ossidativo (Bougarne et al., 2018; Woitowicz et al., 2020). Gli effetti antinfiammatori degli agonisti PPAR- α coinvolgono l'inibizione di fattori di trascrizione responsabili di effetti pro-infiammatori, come il fattore trascrizionale nuclear factor- κ B (NF- κ B), portando, di conseguenza, all'inibizione del rilascio di citochine infiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α), l'interleuchina (IL)-1 β e l'IL-6. PEA agisce come agonista del recettore PPAR- α , esplicando i suoi effetti antinfiammatori, con una potenza sovrapponibile a quelli di agonisti sintetici ed un'elevata selettiva, essendo PEA incapace di attivare le isoforme recettoriali PPAR- β/δ o PPAR- γ (Lo Verme et al., 2005). Studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che i recettori PPAR- α e PPAR- γ svolgono un ruolo chiave nella regolazione della risposta infiammatoria (Devchand et al., 1996; Delerive et al., 2001; Kostadinova et al., 2005). Nell'uomo i PPAR- α sono espressi in fegato, cuore, reni, intestino crasso e muscoli scheletrici, tutti tessuti coinvolti nei processi catabolici degli acidi grassi. Inoltre, i PPAR- α sono presenti nei monociti, nell'endotelio vascolare e nei miociti (Chinetti et al., 1998). Si può ritenere, pertanto, che l'attivazione del PPAR- α contribuisca alle proprietà antinfiammatorie, antipiretiche e analgesiche di PEA, attraverso la stimolazione delle vie ossidative cataboliche di cui gli eicosanoidi sono substrato. La riduzione della sintesi di molecole pro-infiammatorie, come l'IL-6 e le prostaglandine, sembra esser parte del controllo dell'infiammazione dipendente da PPAR- α , attraverso una ridotta attività del fattore di trascrizione NF- κ B. L'attivazione di NF- κ B oltre ad indurre l'espressione e il rilascio di citochine pro-infiammatorie porta all'attivazione di enzimi come la ciclossigenasi 2 (COX2) e l'isoforma inducibile dell'ossido nitrico sintasi (iNOS). PEA può ridurre significativamente l'espressione di questi enzimi, suggerendo un meccanismo simile a quello dei farmaci antinfiammatori steroidei (Conti et al., 2002; Lo Verme et al., 2005).

3.3. Recettori GPR55 e GPR119

PEA ha una serie di altre proprietà legate alla sua affinità per diversi recettori, inclusi il GPR55 (**Figura 9**) e GPR119, due recettori cannabinoidi orfani.

Il GPR55 è stato classificato come un terzo recettore cannabinoido, accoppiato a proteine G (Derek et al., 2015), che potrebbe avere un ruolo importante nella modulazione della sensazione dolorifica. Il GPR55 è altamente espresso nel sistema nervoso centrale (SNC), nelle ghiandole surrenali, del tratto gastrointestinale, nel polmone, nel fegato, utero, vescica, reni, e sembra essere implicato in diverse patologie che coinvolgono questi organi (Derek et al., 2015). PEA ha una debole affinità per questo recettore (Sharir e Abood, 2010), la cui attivazione è stata suggerita per spiegare alcuni degli effetti non-CB1e non-CB2 osservati per alcuni ligandi cannabinoidi (Ross, 2009).

È stato anche dimostrato che PEA è in grado di legare, anche se solo marginalmente, il GPR119 (Overton et al., 2006), un recettore particolarmente espresso nell'intestino e nelle cellule immunitarie, considerato un recettore cannabinoido, nonostante condivide poca omologia con questa famiglia di recettori (Balenga et al., 2011).

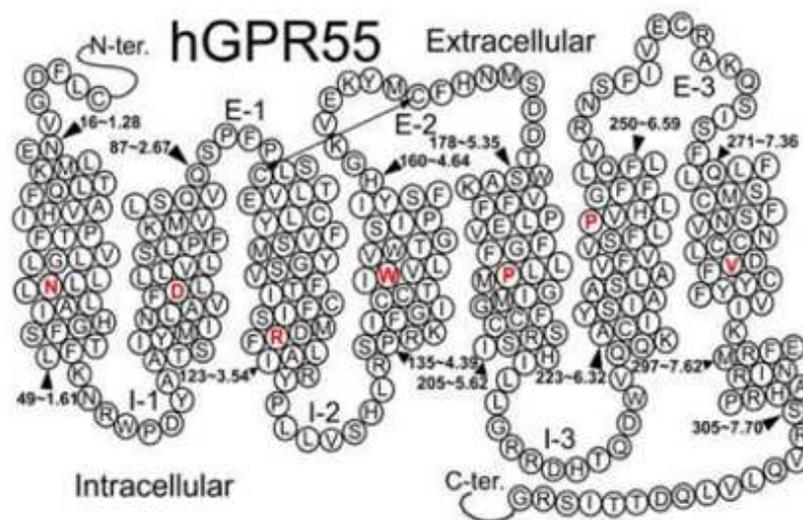


Figura 9. Struttura del GPR55.

3.4. I recettori CB1 e CB2

I recettori CB1 e CB2, simili al recettore orfano GPR55, appartengono anch'essi alla grande famiglia dei recettori accoppiati a proteine G (Matsuda et al., 1990; Munro et al., 1993). Nel cervello, il recettore CB1 è spesso espresso nei terminali presinaptici e, grazie a questa localizzazione, la sua attivazione inibisce il rilascio di neurotrasmettitori (Katona et al., 1999). Il recettore CB1 si trova anche nel sistema nervoso periferico e in quasi tutti i tessuti e organi dei

mammiferi, come ad esempio tessuto adiposo, muscolo scheletrico, ossa, pelle, cuore, fegato, tratto gastrointestinale, polmoni e sistemi riproduttivi maschili e femminili (Pertwee, 1997). Di solito è accoppiato alle proteine Gi/o, per cui la sua attivazione inibisce l'attività dell'adenilato ciclasi con la conseguente riduzione dei livelli intracellulari di cAMP, oppure stimola l'attività delle *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) (Turu e Hunyady, 2010). Tuttavia, il recettore CB1 può anche essere accoppiato alle proteine Gs o Gq (Turu e Hunyady, 2010), così come ad altri tipi di segnali intracellulari, tra cui la protein-chinasi (PK) B (Gómez del Pulgar et al., 2000; Sanchez et al., 2003).

Il recettore CB2 è largamente espresso in cellule (quali monociti, macrofagi, linfociti B e T, mastociti e cheratinociti) e organi periferici (come milza, tonsille, timo, tratto gastrointestinale e pelle) che svolgono un ruolo nella risposta immunitaria (Izzo, 2004; Pertwee, 2007; Campora et al., 2012; Iannotti et al., 2016). L'espressione dei recettori CB2 nel cervello è molto bassa; questi recettori sono presenti negli astrociti e nelle cellule microgliali attivate (Stella, 2010). Di conseguenza, la funzione principale del recettore CB2 sembra essere il controllo delle risposte infiammatorie e nocicettive (Whiteside et al., 2007; Basu e Dittel, 2011). Analogamente ai recettori CB1, anche i recettori CB2 sono accoppiati alle proteine Gi/Go e, di conseguenza, la loro attivazione inibisce l'attività dell'adenilato ciclasi e promuove l'attività delle MAPK (Demuth e Molleman, 2006).

I recettori CB1 e CB2 non sono bersagli diretti di PEA, ma possono essere attivati indirettamente dalla molecola, attraverso i meccanismi già citati in precedenza (*“effetto entourage”*) (Sugiura et al., 2000; Di Marzo et al., 2001).

3.5. Il recettore canale TRPV1

Il recettore canale TRPV1, noto anche come recettore della capsaicina, appartiene a una sottofamiglia di canali *transient receptor potential*, ovvero i canali TRPV, con sei domini transmembrana e un anello intramembrana che collega il quinto e sesto dominio transmembrana e forma la regione del poro (Caterina et al., 1997). TRPV1 è un canale ionico non selettivo, permeabile a cationi mono- e divalenti (ad esempio Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^{+}) e attivato da stimoli fisici e meccanici (ad esempio alte temperature, basso pH, cambiamenti osmotici) e da composti chimici esogeni o endogeni (ad esempio capsaicina, AEA, cannabinoidi) (Caterina et al., 1997; Di Marzo e De Petrocellis, 2010; Iannotti et al., 2014). TRPV1 è principalmente presente nei gangli delle radici dorsali e nelle fibre nervose sensoriali di tipo A δ e C. Tuttavia, è anche espresso in neuroni cerebrali, cheratinociti e altri tipi di cellule (Cristino et al., 2006; Starowicz et al., 2008; Petrosino

et al., 2010; Julius, 2013; Edwards, 2014). La funzione di TRPV1 dipende dalle variazioni dello stato di fosforilazione indotte da molecole regolatrici, come ATP, PKA, PKC, proteina legante il fosfoinositide e il fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato (Cortright e Szallasi, 2004; Iannotti et al., 2016). La fosforilazione sembra essere un requisito per l'attivazione/sensibilizzazione di TRPV1, contribuendo alla trasmissione del dolore, all'infiammazione e alla neurotossicità (Julius, 2013; Edwards, 2014; Nagy et al., 2014). Al contrario, l'aumento del calcio intracellulare a seguito della stimolazione dei canali TRPV1 attiva proteine come la calmodulina, che rendono il canale stabile in uno stato conformazionale bloccato, o fosfatasi dipendenti dal calcio, come la calcineurina, che defosforilano il canale TRPV1 e lo inattivano nuovamente (Cortright e Szallasi, 2004; Iannotti et al., 2016). Questo processo di inattivazione di TRPV1, noto anche come desensibilizzazione, contribuisce alle azioni analgesiche e antinfiammatorie degli agonisti di TRPV1 (Nagy et al., 2014; Iannotti et al., 2016). Sono stati suggeriti due meccanismi diversi per l'azione di PEA sui canali TRPV1. Il primo propone che PEA possa attivare indirettamente TRPV1 attraverso il cosiddetto "*effetto entourage*". In particolare, PEA, possibilmente attraverso siti allosterici, è in grado di aumentare l'attivazione e la desensibilizzazione indotte da AEA o 2-AG nei canali TRPV1 (De Petrocellis et al., 2001; Ho et al., 2008; Petrosino et al., 2016). Il secondo meccanismo propone che PEA possa attivare indirettamente i canali TRPV1 tramite PPAR- α . In particolare, poiché gli antagonisti di TRPV1 e PPAR- α possono inibire l'aumento del calcio intracellulare indotto dalla PEA (Ambrosino et al., 2013), è stata ipotizzata un'interazione biochimica diretta tra i canali TRPV1 e PPAR- α . Infatti, nelle cellule co-trasfettate con TRPV1 e PPAR- α , i recettori PPAR- α sono stati rilevati nelle frazioni immunoprecipitate con TRPV1 e gli agonisti di PPAR- α hanno attivato e desensibilizzato i canali TRPV1 strettamente associati (Ambrosino et al., 2014).

CAPITOLO IV

4.1 Proprietà analgesiche di PEA

PEA è nota per essere coinvolta nei meccanismi endogeni di protezione che l'organismo mette in atto quando esposto a vari tipi di insulto o danno, che includono l'attivazione della risposta infiammatoria e/o delle vie nocicettive. Il primo studio che ha mostrato le proprietà analgesiche di PEA risale al 1998, quando Calignano e collaboratori hanno dimostrato che PEA, somministrata nel topo alla dose di 50 µg, esplicava effetti analgesici ed antinfiammatori dopo somministrazione intraplantare di formalina, acido acetico, caolino o solfato di magnesio (Calignano et al., 1998; 2001). A quel tempo, si pensava che l'analgesia prodotta dalla PEA fosse mediata dai recettori periferici CB2 poiché l'effetto veniva annullato dalla somministrazione dell'antagonista di questo recettore, SR144528 (Calignano et al., 1998; 2001; Farquhar-Smith e Rice, 2001). L'effetto analgesico di PEA è stato dimostrato anche in un modello di iperalgesia viscerale, in cui il trattamento sistemico con PEA, alle dosi di 10 e 30 mg/kg, ha attenuato significativamente l'iperreflessia vescicale indotta da fattore di crescita nervoso (Jaggar et al., 1998).

Successivamente, gli agonisti PPAR- α (*i.e.*, PEA) sono stati proposti come una nuova classe di analgesici, poiché è stato dimostrato che il composto GW7647 era efficace, come PEA, nel ridurre il dolore nel topo dopo somministrazione intraplantare di formalina o di solfato di magnesio. Il ruolo dei PPAR- α nel mediare l'azione di PEA è stato suggerito dall'assenza dell'effetto analgesico della molecola in topi privi dei recettori PPAR- α (Lo Verme et al., 2006). Ulteriori studi condotti da D'Agostino et al. tra il 2007 e il 2009 hanno approfondito il ruolo di PEA nel danno periferico e nella regolazione dell'iperalgia. È stato dimostrato che la somministrazione di PEA prima dell'iniezione di carragenina nei topi (un modello di iperalgesia), riduce l'iperalgia indotta dal processo infiammatorio. Questo effetto potrebbe essere mediato dalla capacità di PEA di modulare l'espressione del recettore PPAR- α nel ganglio dorsale attraverso un percorso discendente. Dopo la somministrazione di PEA per via intracerebroventricolare, i livelli di PPAR- α nei gangli del midollo spinale venivano ripristinati nel test della carragenina, suggerendo che la somministrazione soprasspinale di PEA potrebbe influenzare l'espressione del PPAR- α nei gangli del midollo spinale (D'Agostino et al., 2009). Più recentemente, Okine e collaboratori (2014) hanno studiato la modulazione della percezione del dolore da parte del PPAR- α nella corteccia prefrontale mediale. Questa area cerebrale è coinvolta negli effetti soprasspinali e nella modulazione cognitiva del dolore, oltre a mostrare un'elevata espressione del PPAR- α . Nel test

della formalina, è stata rilevata una riduzione dei livelli di PEA in quest'area e un effetto dell'antagonista PPAR- α , GW6471, che ha ridotto la risposta dolorosa. Gli autori hanno spiegato questi risultati ipotizzando che il blocco dell'inibizione pre-sinaptica del PPAR- α , tramite il suo antagonista, possa causare un aumento dei toni serotoninergici e noradrenergici nella corteccia prefrontale, modulando la soglia del dolore a livello spinale.

È stata dimostrata anche l'azione di PEA nel controllo della neurosteroidogenesi nel midollo spinale in caso di dolore. Utilizzando modelli di dolore acuto e persistente, come nel caso della somministrazione di formalina e nell'edema della zampa indotto da carragenina, Sasso e collaboratori (2012) hanno condotto uno studio sull'effetto di PEA nella modulazione della sintesi *de novo* dei neurosteroidi. In entrambi i modelli di dolore, il trattamento con PEA ha aumentato i livelli di allopregnanolone nel midollo spinale.

In un modello murino di diabete di tipo 1, indotto da streptozotocina, è stato osservato che il trattamento i.p. con PEA non solo ha alleviato l'allodinia meccanica, ma ha anche migliorato i livelli di insulina e preservato la morfologia delle isole di Langerhans riducendo lo sviluppo dell'insulite (Donvito et al., 2015).

Anche i recettori CB1, PPAR- γ e TRPV1 sono stati ipotizzati essere bersagli dell'azione analgesica di PEA. Infatti, antagonisti di questi recettori bloccano l'effetto analgesico indotto da somministrazioni i.p. di PEA, suggerendo che la sua azione sia dovuta principalmente all'*effetto entourage* che causa aumento dei livelli endogeni di AEA, in grado di produrre analgesia attivando i recettori CB1, o attraverso desensitizzazione dei canali TRPV1 (Costa et al., 2008). Le conclusioni proposte da Costa e collaboratori erano supportate da osservazioni precedenti che avevano dimostrato come l'iperalgia termica e l'allodinia meccanica nei ratti erano accompagnate da livelli aumentati di AEA e 2-AG nelle aree cerebrali coinvolte nella nocicezione, mentre i livelli di PEA erano diminuiti significativamente (Petrosino et al., 2007). Questi due studi suggeriscono che nonostante i livelli degli endocannabinoidi aumentino durante una condizione dolorosa, tale aumento potrebbe non essere sufficiente per esercitare un'azione analgesica a causa dei livelli ridotti di PEA e che la somministrazione esogena di quest'ultima potrebbe essere efficace per potenziare gli effetti anti-nocicettivi esercitati dagli endocannabinoidi (Costa et al., 2008).

Jhaveri e collaboratori (2008) hanno dimostrato che la somministrazione di carragenina riduce i livelli di AEA e PEA e che la somministrazione dell'inibitore di FAAH, URB597, aumenta i livelli dei due mediatori, causando effetti analgesici che sono bloccati dal composto GW6471, un antagonista PPAR- α . Di conseguenza, un'azione sinergica tra i due meccanismi d'azione potrebbe essere coinvolta nell'azione analgesica di PEA.

Le proprietà analgesiche delle formulazioni m-PEA e um-PEA sono state inizialmente dimostrate in un modello di dolore infiammatorio indotto da carragenina nel ratto. L'edema del piede indotto dalla carragenina e l'iperalgia termica sono stati ridotti significativamente dal trattamento con entrambe le formulazioni somministrate per via orale (Impellizzeri et al., 2014). Studi clinici hanno inoltre dimostrato l'efficacia di m-PEA e um-PEA nel trattamento del dolore cronico in diverse condizioni patologiche, sia quando somministrate singolarmente che in combinazione con l'antiossidante polidatina. In particolare, è stato dimostrato che la somministrazione di m-PEA (300 mg per *os* due volte al giorno) ha ridotto il dolore nei pazienti diabetici affetti da neuropatia periferica (Schifilliti et al., 2014). È importante sottolineare che non sono state rilevate alterazioni nelle analisi ematologiche e urinarie legate al trattamento con m-PEA e non sono stati osservati nemmeno eventi avversi (Schifilliti et al., 2014). Inoltre, è stato dimostrato che la combinazione m-PEA-polidatina (una compressa, due volte al giorno), costituita da m-PEA (400 mg) e l'antiossidante polidatina (40 mg) è efficace nel ridurre il dolore pelvico nelle donne con endometriosi (Indraccolo e Barbieri, 2010; Giugliano et al., 2013).

L'efficacia di um-PEA è stata invece valutata in pazienti con dolore neuropatico da lombosciatalgia e in pazienti con dolore cronico di diversa eziopatogenesi (Dominguez et al., 2012; Gatti et al., 2012). L'aggiunta di um-PEA (600 mg al giorno per *os*) al trattamento standard è stata ben tollerata e ha mostrato un miglioramento nel sollievo dal dolore (Dominguez et al., 2012).

In conclusione, questi studi confermano che PEA è in grado di alleviare l'intensità del dolore in pazienti affetti da dolore cronico e/o neuropatico. L'effetto di PEA è progressivo, indipendente dall'età, dal genere e dall'eziopatogenesi del dolore e privo di tossicità sia acuta che cronica (Paladini et al., 2016).

4.2 Proprietà antinfiammatorie di PEA

Gli effetti antinfiammatori di PEA sembrano essere principalmente legati alla sua capacità di modulare l'attivazione e la degranolazione dei mastociti, agendo con il meccanismo definito ALIA (vedere paragrafo 3.1; Aloe et al., 1993; Facci et al., 1995). La prima evidenza degli effetti antinfiammatori di PEA nei modelli animali è stata riportata da Mazzari et al. (1996), che ha dimostrato come la somministrazione orale di PEA riduceva la quantità di mastociti degranulati e l'extravasazione plasmatica indotta dall'iniezione di sostanza P nell'orecchio del topo. PEA orale ha ridotto anche l'edema del piede indotto dalla carragenina, dal destrosio e dalla formalina, suggerendo che il composto possa modulare direttamente l'attivazione dei mastociti *in vivo* e sia

quindi in grado di sopprimere le conseguenze patologiche iniziate dall'attivazione dei mastociti, indipendentemente dagli stimoli attivanti (Mazzari et al., 1996).

Successivamente, sulla base dell'osservazione che l'antagonista del recettore CB2, SR144528, ha impedito l'effetto anti-edema prodotto da PEA, è stato suggerito il coinvolgimento dei recettori CB2 nell'effetto antinfiammatorio (Conti et al., 2002).

Di seguito, è stato anche dimostrato che il PPAR- α media gli effetti antinfiammatori di PEA, poiché sia nel modello di edema del piede indotto dalla carragenina che di edema dell'orecchio indotto dall'estere forbolico, PEA, applicata per via topica, ha attenuato l'infiammazione nei topi *wild-type* ma non ha avuto effetto nei topi privi di PPAR- α . Inoltre, l'agonista del PPAR- α , GW7647, ha replicato gli effetti di PEA (Lo Verme et al., 2005). È importante evidenziare che la somministrazione intracerebroventricolare di PEA oltre alla riduzione dell'edema del piede indotto dalla carragenina, ha anche ripristinato la ridotta espressione di PPAR- α indotta dalla stessa carragenina, impedito la degradazione dell'I κ B- α e la traslocazione nucleare di NF- κ B nel midollo spinale, suggerendo l'implicazione di questo fattore di trascrizione anche nel controllo centrale dell'infiammazione periferica (D'Agostino et al., 2007). Questi effetti antinfiammatori di PEA sono stati nuovamente replicati dall'agonista del PPAR- α , GW7647, ed erano assenti nei topi privi di PPAR- α (D'Agostino et al., 2007).

La somministrazione di PEA (10 mg/kg al giorno per via orale) ha ridotto significativamente i livelli di iNOS e COX-2 nell'edema da carragenina, suggerendo un meccanismo a livello genico simile a quello dei farmaci antinfiammatori steroidei (Costa et al., 2002). Tuttavia, studi precedenti avevano dimostrato che PEA può ridurre rapidamente l'infiammazione acuta (Conti et al., 2002; Lo Verme et al., 2005), suggerendo che l'effetto possa essere mediato da un meccanismo rapido, come l'apertura dei canali di membrana del potassio (Lo Verme et al., 2005) o l'attivazione di protein-chinasi (Melis et al., 2008).

Uno studio più recente condotto da De Filippis et al. (2010) in un modello murino di infiammazione cronica, ha dimostrato che la PEA riduce la formazione di granulomi, sostenuta dall'attivazione dei mastociti. Durante la formazione del granuloma, i livelli di PEA tissutali risultano diminuiti notevolmente, ma la somministrazione di PEA esogena aumenta i livelli di PEA nel tessuto interessato dal processo infiammatorio, riduce la formazione di tessuto granulomatoso ed il numero e la degranulazione dei mastociti, diminuendo, di conseguenza, l'angiogenesi e l'iperalgisia.

Recentemente, gli effetti antinfiammatori di PEA sono stati anche studiati in modelli animali di uveite, infiammazione retinica e cistite. Nei ratti sottoposti a uveite indotta da endotossine, il trattamento con PEA, somministrata per via i.p., è stato efficace nel ridurre il grado di

infiammazione oculare, poiché ha diminuito l'infiltrazione delle cellule infiammatorie, i livelli di TNF- α , della molecola di adesione intercellulare 1 e di iNOS e la traslocazione nucleare di NF- κ B (Impellizzeri et al., 2015). Allo stesso modo, la somministrazione orale di PEA ha attenuato l'infiammazione oculare nei ratti con retinopatia diabetica sperimentale e ha preservato la barriera emato-retinica (Paterniti et al., 2015). Infine, in un modello di cistite indotta da ciclofosfamide in ratti femmine, è stato riportato che il dolore, l'infiammazione della vescica e la disfunzione della minzione erano associati ad aumentati livelli di PEA nella vescica, all'*up-regulation* dell'espressione dei recettori CB1 e alla *down-regulation* dell'espressione di PPAR- α (Pessina et al., 2015). La somministrazione orale di um-PEA ha prodotto effetti sia antinfiammatori che analgesici, che sono stati controbilanciati sia dagli antagonisti dei recettori CB1 che dei recettori PPAR- α (Pessina et al., 2015).

CAPITOLO V

5.1. Ruolo di PEA nel SNC

L'accumulano di aciletanolammine, inclusa PEA, nel SNC in seguito ad una lesione cerebrale suggerisce un loro possibile ruolo in questo tessuto (Hansen et al., 2000; Hansen et al., 2002; Berger et al., 2004; Degn et al., 2007). È stato infatti osservato un aumento dei livelli endogeni di PEA nel SNC in modelli sperimentali murini di malattie neurodegenerative, come la sclerosi multipla (SM), la malattia di Huntington (HD) e l'encefalomielite autoimmune (Loria et al., 2008), effetto che può essere interpretato come un meccanismo adattativo per preservare le funzioni e l'integrità neuronale durante lo sviluppo della malattia. Inoltre, la somministrazione di PEA ha mostrato effetti antinfiammatori e ha ridotto la disabilità motoria nei topi con SM (Loria et al., 2008), suggerendo che PEA potrebbe essere utilizzata nel trattamento delle malattie neurodegenerative (Baker et al., 2001; Bisogno et al., 2008; Jean-Jilles et al., 2009).

5.2. Effetti antiepilettici

La supplementazione di PEA in modelli animali di epilessia ha ridotto la frequenza e la gravità delle crisi (Lambert et al., 2001; Aghaei et al., 2015), in modo simile ai farmaci antiepilettici comunemente utilizzati in clinica, ma con un miglior profilo di sicurezza (Citraro et al., 2016).

I neurosteroidi antagonizzano le crisi tonico-cloniche generalizzate in vari modelli animali di epilessia (Reddy et al., 2012). Tra i neurosteroidi, l'allopregnanolone è un modulatore allosterico positivo del recettore GABA_A, che agisce su un sito di riconoscimento specifico per gli steroidi e che è risultato in grado di ridurre il numero e la durata delle scariche in un modello animale genetico di epilessia. L'effetto anticonvulsivante di PEA potrebbe essere legato alla sua capacità di aumentare i livelli di allopregnanolone nel SNC, azione che sembra essere mediata dai recettori PPAR- α (Sasso et al., 2012). Alcuni studi suggeriscono che PEA abbia effetto protettivo sulle convulsioni di tipo tonico, ma non su quelle di tipo clonico (Lambert et al., 2001). Su queste ultime, infatti sembra che PEA ne aumenti la latenza, effetto che potrebbe essere prodotto dall'azione di PEA sui recettori vanilloidi, dove la molecola agisce come un agonista parziale (Vandervoorde et al., 2003). L'attivazione dei recettori vanilloidi comporta l'ingresso non selettivo di cationi (afflusso di Ca²⁺), con conseguente depolarizzazione della membrana e rilascio di glutammato (Szallasi et al., 1999). Tuttavia, gli agonisti desensibilizzano prontamente il recettore, con

conseguente diminuzione dell'ingresso di Ca^{2+} e riduzione del rilascio di glutammato; ciò potrebbe essere alla base degli effetti antiepilettici mediati dai recettori vanilloidi (Veldhuis et al., 2003).

5.3. Effetti antidepressivi e nello stress

PEA è stata studiata come possibile biomarcatore nello stress e nella depressione. L'effetto antidepressivo è stato studiato nella depressione associata al dolore neuropatico o a lesioni traumatiche (Guida et al., 2015). Uno studio condotto su 15 donne con diagnosi di disturbo depressivo maggiore e non in trattamento, ha evidenziato che i livelli sierici di PEA erano uguali a quelli di 15 controlli sani corrispondenti per età, e che 30 minuti dopo l'esposizione allo stress sociale, in entrambi i gruppi si è verificata una diminuzione dei livelli sierici di PEA (Hill et al., 2009). Questi dati, sebbene limitati al sesso femminile e ad un numero esiguo di pazienti, supportano l'idea che PEA possa essere implicata in situazioni di stress e di neuroinfiammazione che possono verificarsi o innescare un episodio depressivo (Kim e Won, 2017).

Uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo ha rilevato che i pazienti con disturbo depressivo maggiore che ricevevano 600 mg di PEA in aggiunta al citalopram per 6 settimane, due volte al giorno, presentavano miglioramenti nei sintomi depressivi rispetto al gruppo che riceveva solo citalopram (Ghazizadeh-Hashem et al., 2018).

Recenti studi preclinici hanno mostrato i potenziali effetti di PEA come ansiolitico e antidepressivo in vari modelli sperimentali. Per esempio, topi sottoposti a test del nuoto forzato o di sospensione per la coda (test comunemente utilizzati per la valutazione di farmaci antidepressivi) hanno notevolmente ridotto il tempo di immobilità dopo aver ricevuto PEA per via orale (Yu et al., 2011). Altri studi hanno evidenziato che PEA riduce lo stato ansioso o depresso di topi sottoposti a trattamento cronico con corticosterone (Crupi et al., 2013). L'esercizio aerobico, noto per avere un impatto positivo sull'umore, aumenta significativamente i livelli circolanti di PEA, in modo simile all'antidepressivo triciclico imipramina (Brellenthin et al., 2017). I livelli di PEA aumentano in caso di stress psicosociale acuto, presumibilmente come risposta protettiva a situazioni avverse e/o pericolose (Hill et al., 2009; Hauer et al., 2013).

5.4. Effetti nella regolazione del ciclo sonno-veglia

Il dolore cronico è legato a disturbi del sonno. Stress, depressione e stati d'ansia alterano la percezione del dolore e sono collegati ad un'elevata reattività del sonno che, in modo simile al dolore, può anche portare all'insonnia (Hermesdorf et al., 2016; Kalmbach et al., 2018). Si ritiene che un calo dell'AEA possa amplificare le risposte allo stress e attivare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, portando a un aumento del comportamento ansioso (Morena et al., 2016). Dato il collegamento tra dolore, stress e disturbi del sonno, gli effetti analgesici di PEA e le sue proprietà ansiolitiche, dimostrate in modelli preclinici ed esercitate almeno in parte attraverso il canale TRPV1 e la regolazione dei livelli di AEA, ne fanno un'ottima molecola per l'uso nei disturbi del sonno associati a dolore e stress. Il suo *effetto entourage* sull'AEA può anche attenuare i disturbi del sonno causati da stress e ansia. Esistono alcune recenti evidenze cliniche di ansiolisi. Per esempio, in uno studio sulla sindrome del tunnel carpale, associata a disagio emotivo, 1200 mg di um-PEA durante i periodi pre- e post-operatori hanno migliorato significativamente il ritmo sonno-veglia e la qualità generale del sonno (Rasenak et al., 2004; Evangelista et al., 2018). Livelli elevati di AEA sono collegati allo stato di veglia in individui sani e la loro diminuzione negli anziani è associata a squilibri nei ritmi circadiani e a deficit cognitivi (Kesner e Lovinger, 2020). Di conseguenza, attraverso *l'effetto entourage* PEA potrebbe ristabilire l'equilibrio sonno-veglia. Sebbene siano necessarie ulteriori ricerche, PEA sembra avere un potenziale come integratore adatto per un uso a lungo termine per il miglioramento della qualità del sonno e della vita di molti individui. Gli effetti analgesici, ansiolitici e antidepressivi combinati di PEA la differenziano da qualsiasi altro trattamento per il sonno attualmente in uso e la rendono un'alternativa interessante ai trattamenti attuali.

5.5. Effetti nell'invecchiamento e neurodegenerazione

L'invecchiamento è il risultato di una continua interazione tra meccanismi biologici e fattori ambientali. Sebbene l'invecchiamento non sia necessariamente sinonimo di malattia, il deterioramento della funzione cellulare, che aumenta con l'avanzare dell'età, aumenta progressivamente il rischio di sviluppare malattie e disabilità, poiché le risposte cellulari diventano sempre meno efficienti (Power et al., 2019). In particolare, l'invecchiamento è caratterizzato dall'accumulo graduale e permanente di danni cellulari e molecolari (come ad esempio, alterate funzioni proteiche, disfunzione mitocondriale, danni al DNA, stress ossidativo, ecc.), da

cambiamenti strutturali progressivi dei neuroni (disregolazione del rilascio di neurotrasmettitori e di conseguenza della neurosegnalazione), dalla perdita di funzione di tessuti e organi e da processi neuroinfiammatori (Vauzour et al., 2017; Azam et al., 2021). A differenza della normale risposta infiammatoria acuta che ha effetti benefici, la neuroinfiammazione cronica può portare a danni e distruzione dei tessuti, ed è spesso il risultato di risposte immunitarie inappropriatamente attivate (Skaper et al., 2018). Un principio fondamentale alla base della neuroinfiammazione è l'esistenza di una comunicazione bidirezionale tra le cellule del SNC, in particolare le cellule gliali (*i.e.*, astrociti, oligodendrociti e microglia), e il sistema immunitario periferico. Nonostante i numerosi eventi scatenanti, una caratteristica comune di diverse neuropatologie centrali e periferiche è l'attivazione immunitaria cronica, in particolare delle cellule microgliali, i macrofagi residenti del sistema nervoso centrale ² (Jakel et al., 2017).

Le malattie neurodegenerative comprendono una vasta gamma di condizioni che compromettono la mobilità, la coordinazione e la forza muscolare, l'umore e la cognizione e includono la malattia di Alzheimer (AD), la malattia di Parkinson (PD), l'HD, la demenza frontotemporale (FTD), la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e la SM (Dugger et al., 2017) (**Figura 10**).

² Le cellule microgliali svolgono un ruolo importante nella regolazione di diverse funzioni del SNC sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Queste cellule sono attivate da qualsiasi evento in grado di alterare l'omeostasi cerebrale, modificando la risposta immunitaria innata, con il conseguente reclutamento di cellule del sistema immunitario periferico e rilascio di numerosi mediatori che compromettono la sopravvivenza neuronale. L'attivazione della microglia, e delle cellule gliali in generale, può causare neuroinfiammazione che danneggia l'integrità cerebrale durante l'invecchiamento o le malattie neurodegenerative (Rosano et al., 2012). Un'attivazione alterata e prolungata delle cellule gliali può portare a danno e morte delle cellule neuronali (González-Scarano e Baltuch, 1999).

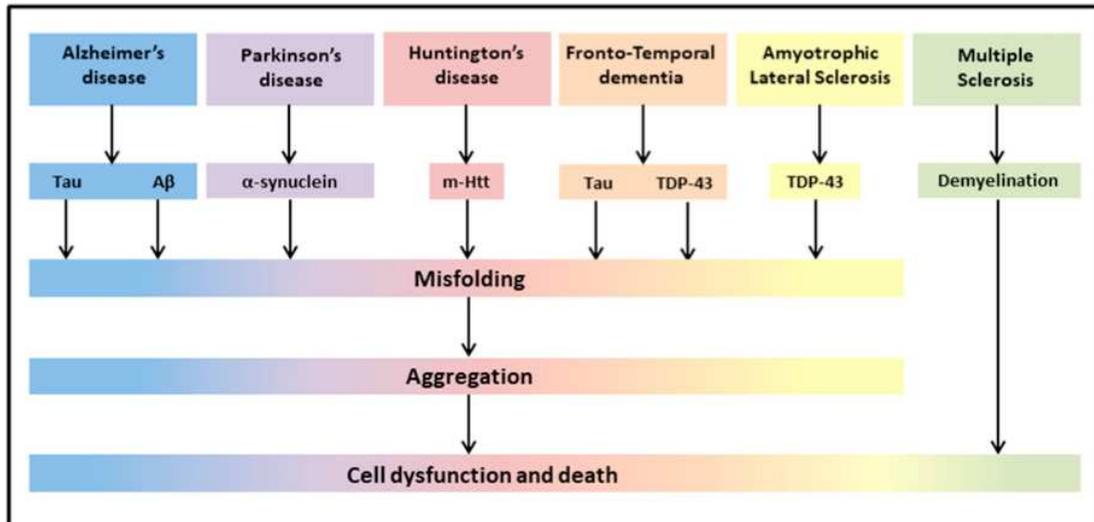


Figura 10. Le malattie neurodegenerative condividono caratteristiche patologiche comuni che portano alla disfunzione e alla morte delle cellule neuronali.

Fino ad oggi, il trattamento della maggior parte di queste malattie è stato principalmente sintomatico (trattamento dopaminergico per il PD, inibitori dell'acetilcolinesterasi per i disturbi cognitivi, antipsicotici per la demenza), nonostante i numerosi tentativi di trovare farmaci che possano agire sulla causa della malattia (Desai et al., 2005; Rees et al., 2011). In questo contesto, sono stati condotti molti studi in modelli di malattia, sia animali che *in vitro*, con lo scopo di individuare strategie terapeutiche aggiuntive per il trattamento delle malattie neurodegenerative. Questi trattamenti sono spesso indirizzati all'inibizione dei processi neuroinfiammatori e dello stress ossidativo (Chaudhuri et al., 2009).

5.5.1 Decadimento cognitivo lieve (MCI)

L'MCI è un disturbo neurocognitivo spesso precedente alla demenza, che non interferisce significativamente con le attività quotidiane (Gauthier et al., 2006; Ellison et al., 2008). Ci sono diversi sottotipi di MCI, che differiscono in base al tipo e al numero di abilità cognitive compromesse: quando è interessata solo la memoria, il MCI viene definito "amnesico", quando uno o più funzioni cognitive, diverse dalla memoria sono colpite, il MCI viene definito "non-amnesico" (Petersen et al., 2014; Lombardi et al., 2020).

Solo uno studio ha valutato gli effetti di PEA sulla sintomatologia dell'MCI, descrivendo l'efficacia di una supplementazione con una formulazione contenente um-PEA e il flavonoide luteolina (co-um-PEALut) della durata di 9 mesi in un paziente con MCI amnesico. Mentre dopo 3 mesi di supplementazione, si è registrato un lieve miglioramento cognitivo; alla fine del

trattamento la valutazione neuropsicologica ha quasi raggiunto i valori tipici per l'età e il livello di istruzione del paziente (Calabrò et al., 2016).

5.5.2 Malattia di Alzheimer (AD)

L'AD è caratterizzato da una progressiva e irreversibile atrofia cerebrale che si diffonde in modo disomogeneo in tutto il cervello, coinvolgendo regioni particolarmente vulnerabili, come la corteccia entorinale, la corteccia frontale, l'ippocampo, il lobo temporale e i nuclei basali del prosencefalo (Serrano-Pozo et al., 2011; Scheltens et al., 2016). Le manifestazioni cliniche includono perdita di memoria, declino cognitivo, disfunzioni comportamentali e incapacità di svolgere le attività quotidiane e sembrano essere correlate al deterioramento della trasmissione colinergica (Scheltens et al., 2016; Ferreira-Viera et al., 2016). Dal punto di vista istopatologico, le principali caratteristiche dell'AD comprendono l'accumulo extracellulare di fibrille di beta-amiloide ($A\beta$) nelle placche senili e i grovigli neurofibrillari intraneuronali della proteina tau iperfosforilata (Serrano-Pozo et al., 2011). Diversi studi *in vitro* hanno dimostrato che PEA è in grado di ridurre la neuroinfiammazione indotta da $A\beta$ e attenuare la conseguente neurodegenerazione (Scuderi et al., 2011; 2013). PEA può ridurre l'attivazione degli astrociti indotta da $A\beta$ e migliorare la sopravvivenza neuronale attraverso l'attivazione selettiva di PPAR- α . I risultati ottenuti hanno confermato le proprietà antinfiammatorie di PEA, suggerendo la sua azione attraverso la via di segnalazione PPAR- α . Inoltre, è emerso che la riduzione della reattività della glia ha comportato un notevole effetto neuroprotettivo sulle cellule nervose (Scuderi et al., 2012). Successivamente, le attività antinfiammatorie e neuroprotettive di PEA sono state analizzate in ratti adulti a cui erano state effettuate iniezioni intra-ippocampali di $A\beta_{1-42}$, simulando alcuni tratti precoci dell'AD. Attivando PPAR- α , PEA ha ripristinato l'attività delle vie di segnalazione intracellulare e ha migliorato il deterioramento cognitivo (Scuderi et al., 2014). Inoltre, attenuando l'attivazione degli astrociti indotta da $A\beta_{1-42}$, PEA ha migliorato la trasmissione glutammatergica (Tomasini et al., 2015; Beggiato et al., 2018). Le attività neuroprotettive di PEA sono state studiate anche in topi a cui era stata effettuata un'iniezione intracerebroventricolare di $A\beta_{25-35}$. In questo studio, PEA ha migliorato, in modo dose-dipendente, le abilità di apprendimento e della memoria, ha ridotto i marcatori infiammatori e ha contrastato la neurodegenerazione, migliorando la vitalità neuronale e attenuando la gliosi astrocitaria reattiva (D'Agostino et al., 2012; Bronzuoli et al., 2018). Un ulteriore studio ha fornito prove che il trattamento sottocutaneo con um-PEA esercita effetti antinfiammatori (es., determina inibizione dell'aumento di IL-6 nell'ippocampo) e neuroprotettivi nei topi affetti da AD, migliorando le funzioni di apprendimento

e memoria, la depressione e l'anedonia. Inoltre, anche il trattamento con um-PEA ha ridotto la formazione di placche di A β e la fosforilazione della proteina tau, ha promosso la sopravvivenza neuronale nella regione CA1 dell'ippocampo, ha normalizzato le funzioni astrocitarie e ha riequilibrato la trasmissione glutammatergica. L'efficacia di um-PEA è stata particolarmente evidente nei topi più giovani suggerendo il suo potenziale come trattamento precoce per l'AD (Scuderi et al., 2018). L'uso di co-um-PEALut ha ridotto l'espressione di iNOS e della proteina fibrillare acida della glia, ha ripristinato la sintesi del fattore di crescita nervoso e ha ridotto l'apoptosi neuronale (Paterniti et al., 2014). La luteolina, nel complesso co-ultra-PEALut, è in grado di migliorare la morfologia di PEA caratterizzata da grandi cristalli piatti. Infatti, piccole quantità di luteolina stabilizzano le microparticelle inibendo il processo di cristallizzazione di PEA (Adami et al., 2019).

5.5.3. Malattia di Parkinson (PD)

Il PD è un disturbo neurodegenerativo caratterizzato principalmente da tremori, rigidità, difficoltà nell'equilibrio, nella deambulazione e nella coordinazione, sintomi dovuti al deterioramento dei circuiti nigrostriatali dopaminergici (Surguchov et al., 2022). In particolare, la perdita dei neuroni dopaminergici, contenenti neuromelanina (neuroni pigmentati), della *substantia nigra pars compacta*, provoca disfunzioni della neurotrasmissione dopaminergica, causando i sintomi motori primari (Alexander et al., 2004; DeMaagd et al., 2015). Sebbene inizialmente il PD sia stato descritto come un disturbo del movimento senza demenza, è ora accettato che la progressione della malattia influenzi altri tratti extranigrali dopaminergici, colinergici o serotoninergici, portando alla comparsa di sintomi cognitivi e psichiatrici (es., depressione e demenza), oltre ad altri sintomi non motori, come anosmia, disturbi del sonno e stitichezza (Surmeier et al., 2017). Le cause del deterioramento dopaminergico rimangono sconosciute. Mentre il 5-10% dei casi di PD ha un'origine genetica che porta ad un esordio precoce, la maggior parte dei casi rimane idiopatica ed è associata all'invecchiamento e alla neuroinfiammazione (Wirdefeldt et al., 2011; Pajares et al., 2020).

L'efficacia di PEA è stata valutata in un modello animale di PD indotto da iniezioni di 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP). Il trattamento con PEA per 60 giorni ha protetto dall'effetto neurotossico indotto dalla tossina. In particolare, PEA ha ridotto l'attivazione microgliale ed astrocitaria, nonché lo stress ossidativo e ha migliorato i deficit motori (Esposito et al., 2012).

In uno studio più recente, nel modello di MPTP è stato studiato anche l'effetto di m-PEA, che ha migliorato i deficit comportamentali, aumentato l'espressione della tirosina idrossilasi e del

trasportatore della dopamina, indicando l'effetto protettivo del PEA sui neuroni dopaminergici. m-PEA ha anche ridotto le citochine pro-infiammatorie e ha potenziato la neurogenesi nell'ippocampo (Crupi et al., 2018).

Come già evidenziato in precedenza per l'AD, anche in modelli di PD l'associazione um-PEALut, con un trattamento di 8 giorni, ha dimostrato un'attività neuroprotettiva significativa, riducendo i marcatori specifici del PD, l'attivazione astrocitaria, le citochine pro-infiammatorie, nonché iNOS (Siracusa et al., 2015).

Più recentemente, Cordaro et al. (2018) hanno esplorato un nuovo approccio neuroprotettivo basato sull'uso della 2-pentadecil-2-oxazolina (PEA-OXA). Nel modello di PD indotto da MPTP, la supplementazione orale quotidiana per 8 giorni con PEA-OXA ha ridotto i disturbi comportamentali e la neurodegenerazione dei neuroni dopaminergici. In particolare, PEA-OXA ha aumentato l'attività della tirosina idrossilasi e del trasportatore della dopamina, ha ridotto la deplezione di dopamina, l'aggregazione neuronale dell' α -sinucleina, l'espressione di enzimi pro-infiammatori e l'attivazione degli astrociti e della microglia. Nel loro insieme, questi studi preclinici condotti in modelli sperimentali di PD indicano che m-PEA, um-PEA (da sola o in associazione con luteolina) e il derivato PEA-OXA sono efficaci nel migliorare la funzionalità motoria attraverso meccanismi volti a controllare la neuroinfiammazione e la neurodegenerazione. Per quanto riguarda gli studi clinici, due studi recenti hanno evidenziato l'effetto neuroprotettivo del PEA in soggetti affetti da PD. In particolare, in uno studio osservazionale è stato dimostrato che la supplementazione orale con um-PEA (3 mesi a 600 mg/bid seguiti da 600 mg/die per 12 mesi) ha rallentato la progressione della malattia e della disabilità, riducendo significativamente la maggior parte dei sintomi motori e non motori (Brotini et al., 2017). Di recente, è stata segnalata l'efficacia del trattamento con co-um-PEALut come terapia adiuvante per i pazienti con PD che ricevono carbidopa/levodopa nel trattamento della camptocormia, una deformità posturale comune nel PD in cui la colonna vertebrale si piega in avanti durante la deambulazione o la posizione eretta. In particolare, è stata rilevata una marcata riduzione dell'insorgenza della camptocormia (Brotini et al., 2021).

Pertanto, PEA da sola o in combinazione e possibilmente integrata con i trattamenti classici mostra un potenziale terapeutico nel PD, correggendo i deficit dopaminergici e le disfunzioni motorie e contrastando gli aspetti patogenetici coinvolti nello sviluppo della malattia.

5.5.4. Malattia di Huntington (HD)

L'HD è una rara patologia autosomica dominante causata da una serie di ripetizioni della tripletta CAG (che codifica per residui di glutammina) nella regione terminale del gene *huntingtin* situato sul cromosoma 4. Questa ripetizione porta alla produzione della proteina *huntingtin* mutata. Il grado di gravità dei sintomi, lo stadio della malattia e gli indicatori di danneggiamento neuronale correlano con i livelli della proteina *huntingtin* mutata nel liquido cerebrospinale dei pazienti affetti da HD (McColgan et al., 2018). L'età media di diagnosi dell'HD è di circa 40 anni. L'HD è caratterizzato dalla perdita dei neuroni dei gangli della base e della corteccia cerebrale e da una condizione di astrogliosi. La prima regione del cervello ad essere significativamente colpita è lo striato, seguita dalla corteccia frontale e temporale. La riduzione delle segnalazioni dallo striato al nucleo subtalamico provoca una ridotta modulazione del movimento che porta ai movimenti caratteristici dell'HD, chiamati corea. Oltre ai disturbi motori, l'HD è caratterizzato da demenza, sintomi psichiatrici e morte precoce (Brinkman et al., 1997). Nonostante la sua origine genetica ben definita, i meccanismi molecolari e cellulari dell'HD sono ancora poco chiari (Gatto et al., 2020). Esiste evidenza di una forte correlazione tra l'HD e il sistema endocannabinoide, poiché la drastica riduzione dei recettori dei cannabinoidi in tutte le regioni dei gangli della base è una delle prime e gravi alterazioni nell'HD (Glass et al., 2001). Nei topi R6/2, un modello transgenico di HD caratterizzato da 150 ripetizioni CAG e sintomi gravi dell'HD, è stata riportata una diminuzione progressiva dell'espressione dei recettori CB1 e una sensibilità anomala alla stimolazione dei recettori CB1. In questo modello, è stata stabilita una relazione tra i sintomi dell'HD e le modifiche nella segnalazione del sistema endocannabinoide, misurando i livelli di endocannabinoidi nelle aree cerebrali coinvolte nell'HD nelle fasi pre-sintomatiche e sintomatiche della malattia. Solo nei topi R6/2 sintomatici sono stati osservati significative riduzioni dei livelli di AEA, 2-AG e PEA nello striato, dove si trovano i corpi cellulari e i dendriti dei neuroni che esprimono il recettore CB1. Questo indica che i livelli di endocannabinoidi cambiano in base alle fasi della malattia e alle regioni cerebrali. Pertanto, il deterioramento del sistema endocannabinoide potrebbe rappresentare un tratto distintivo dell'HD sintomatico. Considerando i suoi effetti antinfiammatori e neuroprotettivi, la diminuzione dei livelli di PEA nello striato dei topi R6/2 sintomatici potrebbe contribuire alla progressione della malattia (Bisogno et al., 2008). Come già accennato, essendo PEA un substrato per l'enzima FAAH, è possibile ipotizzare che l'uso di inibitori della FAAH e il conseguente aumento dei livelli di PEA endogena possa migliorare i sintomi dell'HD, suggerendo

che i farmaci che inibiscono la degradazione degli endocannabinoidi possano essere utilizzati nel trattamento di questa patologia.

5.5.5 Demenza frontotemporale (FTD)

L'FTD è un termine utilizzato per un gruppo di disturbi cerebrali caratterizzati dall'atrofia dei lobi frontali e temporali e dalle conseguenti alterazioni comportamentali e linguistiche (Finger et al., 2016). L'FTD inizia spesso tra i 40 e i 65 anni. I pazienti con FTD presentano un'istopatologia caratteristica con inclusioni citoplasmatiche contenenti la proteina TDP-43³ (ribonucleoproteina) aggregata nei neuroni e nelle cellule gliali. I segni e i sintomi variano a seconda di quale parte del cervello è interessata (Young et al., 2018).

L'unico studio presente nella letteratura sui pazienti con FTD trattati con PEA, ha riportato che un trattamento di 4 settimane con co-um-PEALut riduce i disturbi comportamentali e migliora la funzione del lobo frontale nei pazienti con FTD attraverso la modulazione dell'attività oscillatoria corticale e della trasmissione GABAergica (Assogna et al., 2020).

5.5.6 Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)

La SLA è una grave malattia neurodegenerativa caratterizzata dalla degenerazione dei motoneuroni superiori e inferiori e del midollo spinale, che porta a debolezza muscolare, paralisi progressiva e morte (Zarei et al., 2015; Hardiman et al., 2017). La SLA è accompagnata da una notevole infiammazione spinale mediata in particolare da microglia e mastociti. Questa malattia potrebbe condividere alcune caratteristiche patologiche con l'FTD, dato che i pazienti affetti da SLA spesso mostrano un'atrofia diffusa della corteccia fronto-temporale, compresa la corteccia premotoria (Chang et al., 2005; Van Es et al., 2017).

La supplementazione orale con um-PEA, in un paziente affetto da SLA, ha portato a un miglioramento del quadro clinico, del tono muscolare, delle funzioni respiratorie e motorie, grazie al controllo da parte di PEA della neuroinfiammazione (Clemente et al., 2012). Più recentemente, un ampio studio clinico condotto su pazienti con SLA ha dimostrato che la somministrazione di

³ La proteina TDP-43 (*TAR-DNA binding protein-43*), in grado di legarsi al DNA e al RNA, è implicata nel metabolismo del RNA, nella trascrizione, *splicing* ed altre attività fondamentali per la cellula come il rapporto nucleo/citoplasma, trasporto e trascrizione dell'RNA.

um-PEA per 6 mesi, in aggiunta alla terapia standard con riluzolo, ha significativamente rallentato il declino della funzionalità polmonare e il peggioramento dei sintomi della SLA. Questo effetto selettivo di PEA sui muscoli del diaframma è probabilmente determinato da un'azione diretta sulle giunzioni neuromuscolari, piuttosto che da un effetto mediato dai nervi che porta a rigenerazione delle fibre nervose periferiche (Palma et al., 2016).

5.5.7. Sclerosi Multipla (SM)

La SM è una malattia demielinizzante neurodegenerativa, causata dall'attivazione del sistema immunitario che provoca la perdita progressiva della guaina mielinica degli assoni neuronali (Chang et al., 2005). Tale danneggiamento riduce la velocità della trasduzione del segnale, provocando un deterioramento cognitivo e motorio a seconda della posizione delle lesioni. La progressione della SM è causata da episodi di crescente infiammazione dovuti al rilascio di antigeni, quali ad esempio, la glicoproteina associata della mielina, localizzata nelle membrane degli oligodendrociti (Rahn et al., 2012; Peschl et al., 2017). Questi antigeni scatenano una chiara risposta autoimmune che, a sua volta, avvia una cascata di molecole segnalatrici che portano linfociti T, linfociti B e macrofagi ad attraversare la barriera emato-encefalica e ad attaccare la mielina degli assoni. L'attacco alla mielina avvia processi infiammatori che innescano altre cellule del sistema immunitario e il rilascio di fattori solubili, come citochine pro-infiammatorie. Il continuo rilascio di antigeni guida la degenerazione successiva, contribuendo alla perdita della sostanza grigia. Oltre alle lesioni della sostanza e bianca, un'altra caratteristica distintiva della SM è la presenza un aumentato numero di progenitori degli oligodendrociti (*oligodendrocyte progenitor cells*, OPCs), a causa della loro incapacità di differenziarsi in oligodendrociti maturi, in grado di produrre la mielina (Chang et al., 2002). Sulla base di queste osservazioni, una strategia terapeutica interessante potrebbe essere quella di promuoverne la maturazione degli OPCs.

In un modello di encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE), un modello murino di SM, caratterizzato dalla formazione di lesioni del SNC, disabilità motoria e presenza di reazioni autoimmunitarie e infiammatorie, il trattamento con co-um-PEALut ha facilitato il differenziamento degli OPCs, come indicato dall'aumento della proteina basilica della mielina, suggerendo che questa formulazione possa rappresentare un nuovo approccio nel trattamento di patologie demielinizzanti infiammatorie, come la SM (Contarini et al., 2019).

Un crescente numero di prove provenienti da studi sugli animali suggerisce che i cannabinoidi potrebbero contrastare efficacemente la demielinizzazione, l'infiammazione e i processi

autoimmuni che si verificano in patologie come la SM (Baker et al., 2001). È stato infatti riportato che nei pazienti affetti da SM, i livelli plasmatici di endocannabinoidi sono alterati (Jean-Gilles et al., 2009) e la somministrazione di endocannabinoidi, quali PEA e inibitori selettivi della ricaptazione e dell'idrolisi degli endocannabinoidi migliorano la spasticità, attraverso l'aumento dei livelli di AEA e possibilmente di 2-AG (Rahimi et al., 2015). Questi studi forniscono prove definitive del controllo tonico della spasticità esercitato dal sistema endocannabinoide e aprono nuove prospettive per la terapia della SM.

Nel modello animale di EAE sono stati condotti anche studi volti a valutare gli effetti del cannabidiolo (CBD) e della PEA, sia in combinazione che separatamente. I risultati hanno mostrato che, mentre l'uso contemporaneo di CBD e PEA non è stato altrettanto efficace del trattamento individuale con ciascuna molecola, entrambi hanno comunque ridotto la gravità dei disturbi neurocomportamentali, l'infiammazione e la demielinizzazione, suggerendo ancora una volta che PEA può essere efficace nel trattamento della SM (Baker et al., 2001).

In uno studio clinico condotto su 29 pazienti con SM, l'integrazione orale di um-PEA ha alleviato il dolore nel sito di iniezione di interferone e ha ridotto significativamente le concentrazioni plasmatiche di citochine. Inoltre, la qualità di vita dei pazienti trattati è migliorata rispetto al gruppo trattato con placebo (Orefice et al., 2016).

Nel complesso, i risultati ottenuti fino ad oggi suggeriscono che PEA e co-um-PEALut potrebbero essere il punto di partenza per un nuovo approccio nel trattamento delle patologie demielinizzanti infiammatorie, nonché in altre patologie del sistema nervoso centrale tradizionalmente considerate principalmente malattie neuronali ma in cui la perdita di mielina e di oligodendrociti è rilevante.

La **Tabella 1** riassume gli studi clinici sulle malattie neurodegenerative in cui è stata utilizzata PEA (da sola o in combinazione).

Tabella 1. Studi clinici sulle malattie neurodegenerative in cui è stata utilizzata PEA.

Study	Disease	Sample	um PEA (Alone or In Combination)	Dosage	Duration	Main Outcomes of PEA Treatment
Calabrò et al., 2016	MCI	1 patient	co-um-PEALut	700/70 mg daily	T3: 3 months treatment T9: 9 months follow-up	T3: mild (though not significant) cognitive improvement; T9: near-normal neuropsychological assessment; improvement in test scores; brain SPECT near-normal.
Brotini et al., 2017D	PD	30 patients	PEA added to regular levodopa	600 mg daily	12 months	Progressive reduction in the total MDS-UPDRS score; reduction in most nonmotor and motor symptoms.
Brotini et al., 2021	PD	1 patient	co-um-PEALut added to regular carbidopa/levodopa	700/70 mg daily	4 months	Complete resolution of leg and trunk dyskinesia and marked reduction in the onset of camptocormia during the "off" state.
Assogna et al., 2020	FTD	17 patients	co-um-PEALut	700 mg/2 daily	4 weeks	Improvement in test scores and neurophysiological evaluation; increase in TMS-evoked frontal lobe activity and of high-frequency oscillations in the beta/gamma range.
Clemente, 2012	ALS	1 patient	PEA	600 mg/2 daily	~40 days	Improvement in clinical picture.
Palma et al., 2016	ALS	28 treated and 36 untreated patients	PEA + 50 mg riluzole or 50 mg riluzole only	600 mg/2 daily	6 months	Lower decrease in forced vital capacity over time as compared with untreated ALS patients.
Jean-Gilles et al., 2009	MS	24 patients 17 healthy controls	eCBs levels in blood	-	-	eCB system is altered in MS.
Kopsky e Hesselink, 2012	MS	1 patient	PEA	600 mg/2 daily	~9 months	Pain reduction; increased interval between acupuncture sessions.
Orefice et al., 2016	MS	29 patients	PEA added to IFN-β1a or placebo	600 mg daily	12 months	Improvement in pain sensation, no reduction of erythema at the injection site, improved evaluation of quality of life, increase in PEA, AEA and OEA plasma levels, reduction of interferon-γ, tumor necrosis factor-α, and interleukin-17 serum profile.

AEA, anandamide; ALS, sclerosi laterale amiotrofica, co-um-PEALut, preparazione contenente PEA ultramicronizzata e luteolina; eCB, endocannabonoide; FTD, demenza frontotemporale; IFN-β1, interferone-β1; MCI, decadimento cognitivo lieve; MDS-UPDRS, scala unificata per la valutazione dei sintomi della malattia di Parkinson della Società dei disordini del movimento; MS, sclerosi multipla; OEA, oleoietanolamide; PD, malattia di Parkinson (modificata da Landolfo et al., 2022).

CAPITOLO VI

6.1. Uso di PEA nell'infezione da SARS-CoV-2

La malattia da coronavirus (COVID-19) è una malattia infettiva causata dal virus SARS-CoV-2. La maggior parte delle persone infettate dal virus sono stati affetti da problemi respiratori da lievi a moderati e sono guariti senza richiedere particolari trattamenti. Tuttavia, alcuni pazienti si sono ammalati gravemente e hanno necessitato di cure mediche. Ciò potrebbe essere dovuto a un'insufficienza multiorgano o a una grave disfunzione polmonare (Nicholls et al., 2003; Roncati et al., 2020) con encefalopatia ipossica e morte (Barreca et al., 2013; Raciti et al., 2020). Infatti, nei casi più gravi si verifica la cosiddetta “tempesta citochinica” che comporta il rilascio di citochine pro-infiammatorie (es., IL-1, 6, 8 e 17 e TNF- α) che contribuiscono alla rapida insufficienza d'organo osservata in alcuni pazienti con COVID-19 in condizioni critiche (Mehta et al., 2020). Inoltre, i pazienti con forme gravi di polmonite da SARS-CoV-2 soffrono di ipossiemia non solo per l'infiammazione degli alveoli polmonari, ma anche per la presenza di micro e macro trombi nel sangue, che possono occludere i vasi polmonari.

Per contrastare la tempesta citochinica sono stati proposti molti farmaci immunosoppressori, con risultati incoraggianti (Amin Jafari e Ghasemi, 2020). Tuttavia, attenuare la risposta infiammatoria durante le malattie infettive può compromettere la risposta desiderata dell'ospite e predisporre a infezioni secondarie. Una recente revisione retrospettiva di un caso monocentrico che ha analizzato gli esiti clinici e i tassi di infezioni secondarie nei pazienti COVID-19 trattati con l'inibitore del recettore dell'IL-6, Tocilizumab, ha rilevato un tasso di mortalità e un'insorgenza di infezioni secondarie (es., superinfezioni da polmonite batterica) significativamente più elevati, pazienti trattati con questo farmaco immunosoppressore (Kimmig et al., 2020). Questi farmaci sono quindi riservati a pazienti gravemente malati, dati i loro effetti collaterali indesiderati, in particolare nelle forme lievi di infezione (Nguyen et al., 2020).

Dieta e nutrizione hanno ricevuto grande interesse, data la crescente evidenza del loro ruolo chiave nella modulazione della funzione immunitaria (Butler e Barrientos, 2020). Un'alimentazione non adeguata può infatti avere un impatto negativo sulla risposta immunitaria; al contrario, un'adeguata alimentazione garantisce una quantità adeguata di micronutrienti o alimenti funzionali e può potenzialmente aumentare la difesa dell'ospite contro le infezioni virali (Cena e Chieppa, 2020). In questo contesto, molti fitoterapici e integratori alimentari sono stati proposti dalla

comunità scientifica; tuttavia, molte informazioni su questo argomento sono contrastanti (Ribeiro et al., 2020).

I composti correlati agli endocannabinoidi sono ammidi lipidiche bioattive endogene con proprietà omeostatiche pleiotropiche, tra cui la regolazione della risposta immunitaria, il controllo dell'assunzione di cibo, la neuroprotezione e l'inibizione del dolore e dell'infiammazione (De Filippis et al., 2011). Queste ben note proprietà, la pronta traducibilità clinica e l'assenza di effetti collaterali indesiderati hanno attirato l'attenzione della comunità scientifica verso il riutilizzo di questi composti durante la pandemia di COVID-19 (Costiniuk e Jenabian, 2020). Oleoiletanolamide, CBD, PEA e altri acidi grassi insaturi sono stati proposti come promettenti candidati farmacologici per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 (Das, 2020). Tutti questi composti condividono caratteristiche simili, essendo lipidi endogeni presenti in natura che prendono parte alla risposta immunitaria dell'ospite a una varietà di noxae, comprese le infezioni virali (Cabral et al., 2015).

Tra questi composti, PEA è stata proposta come potenziale farmaco per il COVID-19 sulla base del fatto che può prevenire l'infiammazione polmonare e la fibrosi indotte dai mastociti durante l'infezione da SARS-CoV2 (Gigante et al., 2020). Oltre a questi effetti, che sono stati i primi ad essere descritti (Aloe et al., 1993; Facci et al., 1995), è oggi accettato che PEA ha un'azione multitarget e che i suoi potenziali meccanismi antivirali possono essere correlati a diverse altre vie di segnalazione, come i recettori Toll-like (TLRs) e il PPAR- α (Esposito et al., 2014).

Il SARS-CoV2 aumenta il rilascio di IL-6 legando i TLRs. L'attivazione di questi recettori porta a una cascata di eventi intracellulari che culminano nell'attivazione di NF- κ B e la successiva sovraespressione di citochine infiammatorie, molecole di adesione e chemochine (McGonagle et al., 2020). Il principale bersaglio recettoriale di PEA, il PPAR- α , induce l'espressione di I κ B, inibendo così la via di segnalazione NF- κ B e modulando l'espressione dei TLRs sulla superficie cellulare. Essendo al crocevia tra questi due fondamentali sistemi di segnalazione, PEA può modulare la comunicazione tra PPAR- α e TLRs e potrebbe avere un effetto sinergico nell'infezione da COVID-19 (Esposito et al., 2014). Inoltre, PEA agisce come antiossidante, riducendo lo stress ossidativo/nitrosativo e prevenendo il danno endoteliale, ritenuto importante alla patogenesi della risposta infiammatoria sistemica nel COVID-19 grave (Schönrich et al., 2020).

Numerose evidenze hanno dimostrato che SARS-CoV2 sia in grado di influenzare non solo la funzione respiratoria e cardiovascolare, ma anche il tratto gastrointestinale (Ho et al., 2020; Wong et al., 2020) e il SNC (Alomari et al., 2020; Asadi-Pooya et al., 2020). PEA è utilizzata principalmente come fitoterapico per le sue proprietà neuroprotettive e antinfiammatorie, in particolare nei disturbi intestinali neurodegenerativi e infiammatori, dove è stato dimostrato che

riduce l'infiammazione intestinale e ripristina la funzione della barriera intestinale (Couch et al., 2019; Karwad et al., 2017). È stato ipotizzato che lo stato infiammatorio da COVID-19 potrebbe compromettere l'integrità della barriera intestinale, portando a un "leaky gut", che consente il passaggio dei batteri nella circolazione sistemica, contribuendo potenzialmente allo stato settico dei pazienti COVID-19 (Aktas et al., 2020; Hoel et al., 2020).

Un altro meccanismo antinfiammatorio significativo e interessante della PEA che potrebbe tradursi direttamente nei pazienti COVID è l'evidenza che la sua somministrazione nei topi è in grado di modificare i livelli di altri lipidi bioattivi nella circolazione sistemica. PEA riduce significativamente l'acido arachidonico e il suo metabolita 20-HETE, noto per essere un potente vasocostrittore dei vasi sanguigni, che potrebbe contribuire allo spasmo vascolare e alla disfunzione endoteliale riscontrati nel COVID-19 grave (Heide et al., 2018). Una panoramica delle attività del PEA e di come queste potrebbero essere rilevanti nell'infezione da SARS-CoV2 è mostrata nella **Figura 11**.

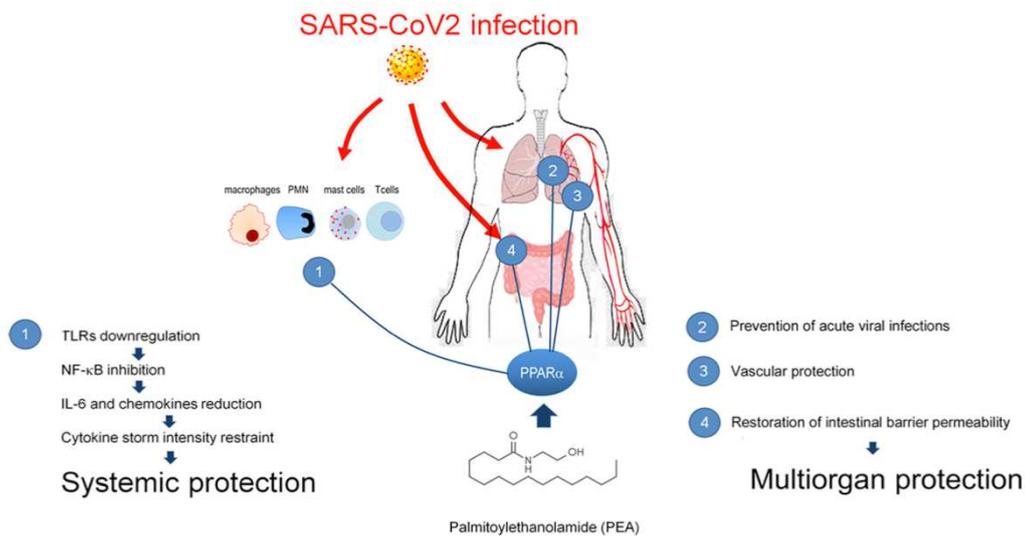


Figura 11. Attività multitarget di PEA e il suo potenziale nell'infezione da SARS-CoV2. PEA ha proprietà immunomodulatorie, attraverso l'inibizione dei TLRs e della via di segnalazione di NF- κ B. PEA è stata testata per le infezioni virali respiratorie come potenziatore immunitario "non specifico", in grado di ridurre la lipoperossidazione e la concentrazione sistemica di acido arachidonico e 20-HETE e di ridurre la permeabilità intestinale (Pesce et al., 2020).

Uno dei potenziali ostacoli del trattamento con PEA è la necessità di dosi elevate per ottenere il suo effetto terapeutico, data la sua sfavorevole farmacocinetica e rapida metabolizzazione

nell'uomo. Tuttavia, sono state sviluppate strategie alternative per aumentare efficacemente la biodisponibilità di PEA, come un-PEA ultramicronizzata (Impellizzeri et al., 2014).

6.2. Uso di PEA nel trattamento del *long COVID*

Per alcune persone, il COVID-19 può causare sintomi che durano settimane o mesi dopo la scomparsa dell'infezione, con un significativo deterioramento della qualità della vita. Questa condizione è definita “sindrome post-COVID persistente” o “*long COVID*” (Temerozo et al., 2022). I sintomi principali includono estrema stanchezza, mancanza di respiro, dolore o senso di oppressione al petto e “nebbia cerebrale” (*i.e.*, problemi di memoria e concentrazione), nonché difficoltà a dormire, palpitazioni cardiache, vertigini e dolori articolari. Sono possibili anche la persistenza di anosmia e disgeusia (Giacomelli et al., 2020) o complicanze neuropsichiatriche (Raciti et al., 2022; Rigoni et al., 2022). Pertanto, la crescente importanza dei sintomi e del carico prolungato del COVID, ha portato l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a pianificare diversi incontri internazionali con esperti raggiungendo un consenso su una definizione e riportando i dettagli, i sottotipi e le definizioni dei casi di questa condizione (A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus, 2021). L'eziologia del *long COVID* è rappresentata da una condizione di immunosoppressione cronica (Temerozo et al., 2022). Si ritiene, infatti, che l'iperattivazione del sistema immunitario con anomalie del sistema della coagulazione (Afrin et al., 2020; Kritas et al., 2020; Zhao et al., 2020) possa persistere in soggetti predisposti, seppur con minore intensità causando la sintomatologia cronica del *long COVID*.

Uno studio di coorte retrospettivo pubblicato recentemente (Raciti et al., 2022) ha valutato l'efficacia di PEA nel trattamento del *long COVID*. I pazienti arruolati sono stati indirizzati all'ambulatorio neurologico dell'IRCCS Centro Neurolesi “Bonino-Pulejo” (Messina, Italia) dai medici di medicina generale o da altri specialisti oppure sono giunti in clinica autonomamente, da agosto 2020 a settembre 2021, a causa della persistenza della sintomatologia. La diagnosi di *long COVID* è stata fatta secondo la definizione dell'OMS: “Il *long COVID* si verifica in individui con una storia di infezione da SARS-CoV-2 probabile o confermata, solitamente 3 mesi dall'esordio di COVID-19 con sintomi che durano per un almeno 2 mesi e non può essere spiegato con una diagnosi alternativa” (Raveendran et al., 2021). Sono stati eseguiti esami fisici, neurologici e cardiorespiratori e, quando necessario, i pazienti sono stati sottoposti a indagini strumentali. Sono state raccolte anche le caratteristiche demografiche e cliniche. Nello studio sono stati inclusi solo pazienti con *long COVID* trattati con 600 mg al giorno di PEA, per circa 3 mesi. In tutti i pazienti

sono state valutate le sequele funzionali, prima (T0) e alla fine del trattamento (T1, ovvero dopo 3 mesi), usando la scala dello stato funzionale post-COVID-19 (PCFS), una scala che classifica i pazienti in categorie significative e può essere utilizzata per monitorare i miglioramenti nel tempo. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con disturbi autoimmuni, patologie dei nervi periferici, problemi reumatologici e cardiorespiratori preesistenti, nonché quelli con gravi disturbi psichiatrici. La popolazione in studio è stata divisa in due gruppi: pazienti ospedalizzati e pazienti in assistenza domiciliare. Il ricovero ha coinvolto la fase acuta del COVID e nessuno dei pazienti è stato ricoverato in ospedale durante il trattamento con PEA. Per ogni gruppo sono state esaminate tutte le caratteristiche demografiche, con riguardo al genere e all'abitudine al fumo. I risultati ottenuti, riassunti nella **Tabella 2**, indicano che la maggior parte dei pazienti ha ottenuto un miglioramento significativo nel punteggio PCFS dopo il trattamento con PEA e senza alcun effetto collaterale. Tuttavia, i risultati dello studio non possono essere generalizzati alla popolazione totale di pazienti affetti da COVID-19, poiché manca un gruppo di controllo trattato con placebo. Inoltre, non si può escludere del tutto una guarigione spontanea, anche se questa ipotesi non è così probabile, come avviene nella quasi totalità dei pazienti dopo l'assunzione di nutraceutici. L'efficacia della PEA potrebbe essere spiegata grazie alle sue proprietà antivirali ed antinfiammatorie descritte in precedenza. Un risultato interessante evidenziato dallo studio è rappresentato dalle differenze tra i pazienti ospedalizzati e quelli assistiti a domicilio, poiché i pazienti ospedalizzati hanno mostrato minori differenze nel punteggio PCFS rispetto ai pazienti assistiti a domicilio.

Tabella 2. Caratteristiche cliniche dei pazienti ospedalizzati e non ospedalizzati trattati con PEA.

Smokers	Home Care (N = 8)	Hospitalized (N = 10)	p
Age	50.8 ± 7.6	50.3 ± 15	0.9
SI ^	2.50 ± 0.76	1.10 ± 0.99	0.005
Symptom length	6.3 ± 2.3	7.4 ± 2.2	0.3
PCFS * t0	2.6 ± 0.5	3.8 ± 0.4	0.0000
PCFS * t1	0.4 ± 0.5	2.2 ± 1.3	0.002
Gender (M)	3 (37.5%)	3 (30%)	0.73

SI, symptom improvement (Raciti et al., 2022).

In conclusione, i risultati dello studio suggeriscono che PEA potrebbe essere una terapia efficace nei pazienti con *long COVID*. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi preclinici e clinici per valutare l'efficacia a lungo termine della PEA come promettente terapia adiuvante in questa sindrome che influisce negativamente sulla qualità della vita.

CONCLUSIONI

In questa tesi è stata condotta una revisione della letteratura sui potenziali effetti protettivi della PEA in diverse condizioni patologiche umane. Quest'analisi ha permesso di mettere in luce una vasta gamma di applicazioni terapeutiche promettenti di questa molecola. La ricerca condotta sulla PEA ha rivelato una complessità intrigante nel suo meccanismo d'azione e una vasta gamma di proprietà terapeutiche, con un'attenzione particolare al controllo del dolore e dell'infiammazione. Tuttavia, dobbiamo considerare questi risultati solo come l'inizio di un viaggio verso la piena comprensione del potenziale farmacologico di questo composto naturale. È infatti fondamentale continuare ad esplorare le potenziali applicazioni cliniche della PEA. Studi clinici più estesi e approfonditi potrebbero confermare e ampliare le sue promettenti proprietà terapeutiche in pazienti affetti da dolore cronico, neuropatia e condizioni infiammatorie. Inoltre, è essenziale identificare dosaggi ottimali e modalità di somministrazione efficaci per garantire un uso sicuro ed efficace della PEA nei diversi contesti clinici. La combinazione della PEA con altre sostanze potrebbe rivelarsi una valida strategia terapeutica per migliorare l'efficacia nel trattamento di varie patologie, aprendo la strada a sinergie terapeutiche innovative. Inoltre, siccome la comprensione della farmacocinetica di PEA esogena è ancora in una fase iniziale, la ricerca futura dovrebbe valutare la precisa distribuzione tissutale e il sito del metabolismo della PEA al fine di stabilire veri profili farmacocinetici di preparazioni non micronizzate, micronizzate e ultramicronizzate di PEA.

PEA rappresenta un campo di ricerca in continua evoluzione, con un potenziale terapeutico straordinario ancora in gran parte inesplorato. Gli sforzi futuri nella ricerca sulla PEA sono destinati a portare a nuove scoperte e applicazioni cliniche che miglioreranno la qualità della vita dei pazienti e contribuiranno allo sviluppo di terapie più efficaci e sicure.

BIBLIOGRAFIA

Adami R, Liparoti S, Di Capua A, Scogliamiglio M, Reverchon E. Production of PEA composite microparticles with polyvinylpyrrolidone and luteolin using supercritical assisted atomization. *J Supercrit Fluids*. 2019, 143, 82–89.

Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis*. 2020, 100, 327–332.

Ahmad A, Crupi R, Impellizzeri D, Campolo M, Marino A, Esposito E, Cuzzocrea S. Administration of palmitoylethanolamide (PEA) protects the neurovascular unit and reduces secondary injury after traumatic brain injury in mice. *Brain Behav Immun*. 2012, 26, 1310–1321.

Aktas B, Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol*. 2020, 44, 265–272.

Alexander GE. Biology of Parkinson's disease: pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004, 6, 259–280.

Aloe L, Leon A, Levi-Montalcini R. A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions*. 1993, 39 Spec No:C145-7.

Alomari SO, Abou-Mrad Z, Bydon A. COVID-19 and the central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020, 198, 106116.

Alomari SO, Abou-Mrad Z, Bydon A. COVID-19 and the central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020, 198, 106116.

Ambrosino P, Soldovieri MV, De Maria M, Russo C, Tagliatalata M. Functional and biochemical interaction between PPAR α receptors and TRPV1 channels: Potential role in PPAR α agonists-mediated analgesia. *Pharmacol Res*. 2014, 87, 113–122.

Ambrosino P, Soldovieri MV, Russo C, Tagliatalata M. Activation and desensitization of TRPV1 channels in sensory neurons by the PPAR α agonist palmitoylethanolamide. *Br J Pharmacol*. 2013, 168, 1430-1444.

AminJafari A, Ghasemi S. The possible of immunotherapy for COVID-19: A systematic review. *Int Immunopharmacol*. 2020, 83,106455.

Artamonov M, Zhukov O, Shuba I, Storozhuk L, Khmel T, Klimashevsky V, Mikosha A, Gula N. Incorporation of labelled N-acylethanolamine (NAE) into rat brain regions in vivo and adaptive properties of saturated NAE under x-ray irradiation (1999). *Ukr. Biokhimicheskii Zhurnal* 2005, 77, 51–62.

Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020, 413, 116832.

Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020, 413, 116832.

Assogna M, Casula EP, Borghi I, Bonni S, Samà D, Motta C, Di Lorenzo F, D'Acunto A, Porrazzini F, Minei M, Caltagirone C, Martorana A, Koch G. Effects of Palmitoylethanolamide Combined with Luteoline on Frontal Lobe Functions, High Frequency Oscillations, and GABAergic Transmission in Patients with Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2020, 76, 1297-1308.

Azam S, Haque ME, Balakrishnan R, Kim IS, Choi DK. The Ageing Brain: Molecular and Cellular Basis of Neurodegeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2021, 9, 683459.

Bachur NR, Udenfriend S. Microsomal synthesis of fatty acid amides. *J Biol Chem.* 1966, 241, 1308-1313.

Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Makriyannis A, Khanolkar A, Layward L, Fezza F, Bisogno T, Di Marzo V. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J.* 2001, 5, 300-302.

Barreca G, Bonforte A, Neri M. A pilot GIS database of active faults of Mt. Etna (Sicily): A tool for integrated hazard evaluation. *J. Volcanol. Geotherm. Res.* 2013, 251, 170–186.

Basu S, Dittel BN. Unraveling the complexities of cannabinoid receptor 2 (CB2) immune regulation in health and disease. *Immunol Res.* 2011, 51, 26-38.

Beggiato S, Tomasini MC, Ferraro L. Palmitoylethanolamide (PEA) as a Potential Therapeutic Agent in Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol.* 2019, 10, 821.

Berger C, Schmid PC, Schabitz WR, Wolf M, Schwab S, Schmid HH. Massive accumulation of N-acylethanolamines after stroke. Cell signalling in acute cerebral ischemia? *J Neurochem.* 2004, 88, 1159-1167.

Bisogno T, Martire A, Petrosino S, Popoli P, Di Marzo V. Symptom-related changes of endocannabinoid and palmitoylethanolamide levels in brain areas of R6/2 mice, a transgenic model of Huntington's disease. *Neurochem Int.* 2008, 52, 307-313.

Boger DL, Fecik RA, Patterson JE, Miyauchi H, Patricelli MP, Cravatt BF. Fatty acid amide hydrolase substrate specificity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2000, 10, 2613-2616.

- Bracey M, Hanson M, Masuda K, Stevens R, Cravatt B. Structural adaptations in a membrane enzyme that terminates endocannabinoid signaling. *Science* 2002, 298, 1793–1796.
- Brinkman RR, Mezei MM, Theilmann J, Almqvist E, Hayden MR. The likelihood of being affected with Huntington disease by a particular age, for a specific CAG size. *Am J Hum Genet.* 1997, 60, 1202-1210.
- Bronzuoli MR, Facchinetti R, Steardo L Jr, Romano A, Stecca C, Passarella S, Steardo L, Cassano T, Scuderi C. Palmitoylethanolamide Dampens Reactive Astroglia and Improves Neuronal Trophic Support in a Triple Transgenic Model of Alzheimer's Disease: *In Vitro* and *In Vivo* Evidence. *Oxid Med Cell Longev.* 2018, 2018, 4720532.
- Brotini S, Schievano C, Guidi L. Ultra-micronized Palmitoylethanolamide: An Efficacious Adjuvant Therapy for Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017, 16, 705-713.
- Brotini S. Palmitoylethanolamide/Luteolin as Adjuvant Therapy to Improve an Unusual Case of Camptocormia in a Patient with Parkinson's Disease: A Case Report. *Innov Clin Neurosci.* 2021, 18, 12-14.
- Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun.* 2020, 87, 53-54.
- Cabral GA, Ferreira GA, Jamerson MJ. Endocannabinoids and the Immune System in Health and Disease. *Handb Exp Pharmacol.* 2015, 231, 185-211.
- Calabrò RS, Naro A, De Luca R, Leonardi S, Russo M, Marra A, Bramanti P. PEALut efficacy in mild cognitive impairment: evidence from a SPECT case study. *Aging Clin Exp Res.* 2016, 28, 1279-1282.
- Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, Piomelli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature.* 1998, 394, 277-281.
- Calignano A, La Rana G, Piomelli D. Antinociceptive activity of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide. *Eur J Pharmacol.* 2001, 419, 191-198.
- Campora L, Miragliotta V, Ricci E, Cristino L, Di Marzo V, Albanese F, Federica Della Valle M, Abramo F. Cannabinoid receptor type 1 and 2 expression in the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis. *Am J Vet Res.* 2012, 73, 988-995.
- Carta G, Murru E, Banni S, Manca C. Palmitic Acid: Physiological Role, Metabolism and Nutritional Implications. *Front Physiol.* 2017, 8, 902.

- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*. 1997, 389, 816-824.
- Cena H, Chieppa M. Coronavirus Disease (COVID-19-SARS-CoV-2) and Nutrition: Is Infection in Italy Suggesting a Connection? *Front Immunol*. 2020, 11, 944.
- Chang JL, Lomen-Hoerth C, Murphy J, Henry RG, Kramer JH, Miller BL, Gorno-Tempini ML. A voxel-based morphometry study of patterns of brain atrophy in ALS and ALS/FTLD. *Neurology*. 2005, 65, 75-80.
- Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009, 8, 464-474.
- Citraro R, Russo E, Scicchitano F, van Rijn CM, Cosco D, Avagliano C, Russo R, D'Agostino G, Petrosino S, Guida F, Gatta L, van Luijtelaar G, Maione S, Di Marzo V, Calignano A, De Sarro G. Antiepileptic action of N-palmitoylethanolamine through CB1 and PPAR- α receptor activation in a genetic model of absence epilepsy. *Neuropharmacology*. 2013, 69, 115-126.
- Clemente S. Amyotrophic lateral sclerosis treatment with ultramicronized palmitoylethanolamide: a case report. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012, 11, 933-936.
- Coburn A, Graham C., Haninger J. The effect of egg yolk in diets on anaphylactic arthritis (passive Arthus phenomenon) in the guinea pig. *J Exp Med*. 1954, 100, 425-435.
- Contarini G, Franceschini D, Facci L, Barbierato M, Giusti P, Zusso M. A co-ultramicrosized palmitoylethanolamide/luteolin composite mitigates clinical score and disease-relevant molecular markers in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation* 2019, 16, 126.
- Conti S, Costa B, Colleoni M, Parolaro D, Giagnoni G. Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat. *Br J Pharmacol*. 2002, 135, 181-187.
- Cortright DN, Szallasi A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. An update. *Eur J Biochem*. 2004, 271, 1814-1819.
- Costa B, Comelli F, Bettoni I, Colleoni M, Giagnoni G. The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: involvement of CB(1), TRPV1 and PPARgamma receptors and neurotrophic factors. *Pain*. 2008, 139, 541-550.

Costiniuk CT, Jenabian MA. Acute inflammation and pathogenesis of SARS-CoV-2 infection: Cannabidiol as a potential anti-inflammatory treatment? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020, 53, 63-65.

Couch DG, Cook H, Ortori C, Barrett D, Lund JN, O'Sullivan SE. Palmitoylethanolamide and Cannabidiol Prevent Inflammation-induced Hyperpermeability of the Human Gut In Vitro and In Vivo-A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Controlled Trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2019, 25,1006-1018.

Cristino L, de Petrocellis L, Pryce G, Baker D, Guglielmotti V, Di Marzo V. Immunohistochemical localization of cannabinoid type 1 and vanilloid transient receptor potential vanilloid type 1 receptors in the mouse brain. *Neuroscience.* 2006, 139, 1405-1415.

Crupi R, Impellizzeri D, Cordaro M, Siracusa R, Casili G, Evangelista M, Cuzzocrea S. N-palmitoylethanolamide Prevents Parkinsonian Phenotypes in Aged Mice. *Mol Neurobiol.* 2018, 55, 8455-8472.

D'Agostino G, La Rana G, Russo R, Sasso O, Iacono A, Esposito E, Raso GM, Cuzzocrea S, Lo Verme J, Piomelli D, Meli R, Calignano A. Acute intracerebroventricular administration of palmitoylethanolamide, an endogenous peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist, modulates carrageenan-induced paw edema in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007, 322, 1137-1143.

D'Agostino G, La Rana G, Russo R, Sasso O, Iacono A, Esposito E, Mattace Raso G, Cuzzocrea S, Loverme J, Piomelli D, Meli R, Calignano A. Central administration of palmitoylethanolamide reduces hyperalgesia in mice via inhibition of NF- κ B nuclear signalling in dorsal root ganglia. *Eur J Pharmacol.* 2009, 613, 54-59.

D'Agostino G, Russo R, Avagliano C, Cristiano C, Meli R, Calignano A. Palmitoylethanolamide protects against the amyloid- β ₂₅₋₃₅-induced learning and memory impairment in mice, an experimental model of Alzheimer disease. *Neuropsychopharmacology.* 2012, 37, 1784-1792.

Das UN. Can Bioactive Lipids Inactivate Coronavirus (COVID-19)? *Arch Med Res.* 2020, 51, 282-286.

De Filippis D, D'Amico A, Cipriano M, Petrosino S, Orlando P, Di Marzo V, Iuvone T. Levels of endocannabinoids and palmitoylethanolamide and their pharmacological manipulation in chronic granulomatous inflammation in rats. *Pharmacol Res.* 2010, 61, 321-328.

De Filippis D, Esposito G, Cirillo C, Cipriano M, De Winter BY, Scuderi C, Sarnelli G, Cuomo R, Steardo L, De Man JG, Iuvone T. Cannabidiol reduces intestinal inflammation through the control of neuroimmune axis. *PLoS One.* 2011, 6, :e28159.

- De Petrocellis L, Davis JB, Di Marzo V. Palmitoylethanolamide enhances anandamide stimulation of human vanilloid VR1 receptors. *FEBS Lett.* 2001, 506, 253–256.
- DeMaagd G, Philip A. Parkinson's Disease and Its Management: Part 1: Disease Entity, Risk Factors, Pathophysiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. *P T.* 2015, 40, 504-5322.
- Demuth DG, Molleman A. Cannabinoid signalling. *Life Sci.* 2006, 78, 549-563.
- Desai AK, Grossberg GT. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Neurology.* 2005, 64, S34-39.
- Domínguez CM, Martín AD, Ferrer FG, Puertas MI, Muro AL, González JM, Prieto JP, Taberna IR. N-palmitoylethanolamide in the treatment of neuropathic pain associated with lumbosciatica. *Pain Manag.* 2012, 2, 119-124.
- Donvito G, Bettoni I, Comelli F, Colombo A, Costa B. Palmitoylethanolamide relieves pain and preserves pancreatic islet cells in a murine model of diabetes. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2015, 14, 452-462.
- Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017, 9, a028035.
- Edwards JG. TRPV1 in the central nervous system: synaptic plasticity, function, and pharmacological implications. *Prog Drug Res.* 2014, 68, 77-104.
- Ellison JM, Harper DG, Berlow Y, Zeranski L. Beyond the "C" in MCI: noncognitive symptoms in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment. *CNS Spectr.* 2008, 13, 66-72.
- Epps DE, Schmid PC, Natarajan V, Schmid HH. N-Acylethanolamine accumulation in infarcted myocardium. *Biochem Biophys Res Commun.* 1979, 90, 628-633.
- Esposito E, Impellizzeri D, Mazzon E, Paterniti I, Cuzzocrea S. Neuroprotective activities of palmitoylethanolamide in an animal model of Parkinson's disease. *PLoS One.* 2012, 7, e41880.
- Esposito G, Capoccia E, Turco F, Palumbo I, Lu J, Steardo A, Cuomo R, Sarnelli G, Steardo L. Palmitoylethanolamide improves colon inflammation through an enteric glia/toll like receptor 4-dependent PPAR- α activation. *Gut.* 2014, 63, 1300-1312
- Evangelista M, Cilli, De Vitis R, Militerno A, Fanfani F. Ultra-micronized Palmitoylethanolamide Effects on Sleep-wake Rhythm and Neuropathic Pain Phenotypes in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: An Open-label, Randomized Controlled Study. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2018, 17, 291-298.

- Facci L, Dal Toso R, Romanello S, Buriani A, Skaper SD, Leon A. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995, 92, 3376-3380.
- Farquhar-Smith WP, Rice AS. Administration of endocannabinoids prevents a referred hyperalgesia associated with inflammation of the urinary bladder. *Anesthesiology*. 2001, 94, 507-513.
- Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol*. 2016, 14, 101-115.
- Finger EC. Frontotemporal Dementias. *Continuum (Minneapolis)*. 2016, 22, 464-489.
- Gabrielsson L, Mattsson S, Fowler CJ. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Br J Clin Pharmacol*. 2016, 82, 932-942.
- Gatti A, Lazzari M, Gianfelice V, Di Paolo A, Sabato E, Sabato AF. Palmitoylethanolamide in the treatment of chronic pain caused by different etiopathogenesis. *Pain Med*. 2012, 13, 1121-1130.
- Gatto EM, Rojas NG, Persi G, Etcheverry JL, Cesarini ME, Perandones C. Huntington disease: Advances in the understanding of its mechanisms. *Clin Park Relat Disord*. 2020, 3, 100056.
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B; International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. Mild cognitive impairment. *Lancet*. 2006, 367, 1262-1270.
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020, 71, 889-890.
- Gigante A, Aquili A, Farinelli L, Caraffa A, Ronconi G, Enrica Gallenga C, Tetè G, Kritas SK, Conti P. Sodium chromo-glycate and palmitoylethanolamide: A possible strategy to treat mast cell-induced lung inflammation in COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020, 143, 109856.
- Giugliano E, Cagnazzo E, Soave I, Lo Monte G, Wenger JM, Marci R. The adjuvant use of N-palmitoylethanolamine and transpolydatin in the treatment of endometriotic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013, 168, 209-213.
- Glass M. The role of cannabinoids in neurodegenerative diseases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001, 25, 743-765.

Guida G, De Martino M, De Fabiani A, Cantieri LA, Alexandre A, Vassallo GM, Rogai M, Lanaia F, Petrosino S. La palmitoilethanolamida (Normast) en el dolor neuropático crónico por lumbociatalgia de tipo compresivo: Estudio clínico multicéntrico. *Dolor* 2010, 25, 35–42.

Gula NM, Mel'nyk OO, Vysots'kyĭ MV, Balkov DI, Volkov GL, Govseieva NM. Distribution of [1-14C]N-palmitoylethanolamine and its metabolites in subcellular fractions of neuroblastoma C1300 N18 (1978). *Ukr Biokhimičeskii Zhurnal* 1991, 63, 115–119.

Hansen HS, Moesgaard B, Hansen HH, Petersen G. N-Acylethanolamines and precursor phospholipids - relation to cell injury. *Chem Phys Lipids*. 2000, 108, 135-150.

Hansen HS, Moesgaard B, Petersen G, Hansen HH. Putative neuroprotective actions of N-acyl-ethanolamines. *Pharmacol Ther*. 2002, 95, 119-126.

Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, Shaw PJ, Simmons Z, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017, 3, 17071.

Heide EC, Bindila L, Post JM, Malzahn D, Lutz B, Seele J, Nau R, Ribes S. Prophylactic Palmitoylethanolamide Prolongs Survival and Decreases Detrimental Inflammation in Aged Mice With Bacterial Meningitis. *Front Immunol*. 2018, 9, 2671.

Hermesdorf M, Berger K, Baune BT, Wellmann J, Ruscheweyh R, Wersching H. Pain Sensitivity in Patients With Major Depression: Differential Effect of Pain Sensitivity Measures, Somatic Cofactors, and Disease Characteristics. *J Pain*. 2016, 17, 606-616.

Hill MN, Miller GE, Carrier EJ, Gorzalka BB, Hillard CJ. Circulating endocannabinoids and N-acyl ethanolamines are differentially regulated in major depression and following exposure to social stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2009, 34, 1257-1262.

Ho BE, Ho AP, Ho MA, Ho EC. Case report of familial COVID-19 cluster associated with High prevalence of anosmia, ageusia, and gastrointestinal symptoms. *ID Cases*. 2020, 22, e00975.

Hoel H, Heggelund L, Reikvam DH, Stiksrud B, Ueland T, Michelsen AE, Otterdal K, Muller KE, Lind A, Muller F, Dudman S, Aukrust P, Dyrhol-Riise AM, Holter JC, Trøseid M. Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J Intern Med*. 2021, 289, 523-531.

Iannotti FA, Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Prog Lipid Res*. 2016, 62, 107-128.

Iannotti FA, Di Marzo V, Petrosino S. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. *Prog Lipid Res.* 2016, 62, 107-128.

Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E, Russo E, Whalley BJ, Di Marzo V, Stephens GJ. Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci.* 2014, 5, 1131-1141.

Impellizzeri D, Ahmad A, Bruschetta G, Di Paola R, Crupi R, Paterniti I, Esposito E, Cuzzocrea S. The anti-inflammatory effects of palmitoylethanolamide (PEA) on endotoxin-induced uveitis in rats. *Eur J Pharmacol.* 2015, 761, 28-35.

Impellizzeri D, Bruschetta G, Cordaro M, Crupi R, Siracusa R, Esposito E, Cuzzocrea S. Micronized/ultramicrozoned palmitoylethanolamide displays superior oral efficacy compared to nonmicronized palmitoylethanolamide in a rat model of inflammatory pain. *J Neuroinflammation.* 2014, 11, 136.

Indraccolo U, Barbieri F. Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: preliminary observations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010, 150, 76-79.

Izzo AA. Cannabinoids and intestinal motility: welcome to CB2 receptors. *Br J Pharmacol.* 2004, 142, 1201-1202.

Jaggar SI, Hasnie FS, Sellaturay S, Rice AS. The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain.* 1998, 76, 189-199.

Jäkel S, Dimou L. Glial Cells and Their Function in the Adult Brain: A Journey through the History of Their Ablation. *Front Cell Neurosci.* 2017, 11, 24.

Jean-Gilles L, Feng S, Tench CR, Chapman V, Kendall DA, Barrett DA, Constantinescu CS. Plasma endocannabinoid levels in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009, 287, 212-215.

Jhaveri MD, Richardson D, Robinson I, Garle MJ, Patel A, Sun Y, Sagar DR, Bennett AJ, Alexander SP, Kendall DA, Barrett DA, Chapman V. Inhibition of fatty acid amide hydrolase and cyclooxygenase-2 increases levels of endocannabinoid related molecules and produces analgesia via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in a model of inflammatory pain. *Neuropharmacology.* 2008, 55, 85-93.

Julius D. TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2013, 29, 355-384.

Kalmbach DA, Anderson JR, Drake CL. The impact of stress on sleep: Pathogenic sleep reactivity as a vulnerability to insomnia and circadian disorders. *J. Sleep Res.* 2018, 27, 12710.

Karwad MA, Macpherson T, Wang B, Theophilidou E, Sarmad S, Barrett DA, Larvin M, Wright KL, Lund JN, O'Sullivan SE. Oleoylethanolamine and palmitoylethanolamine modulate intestinal permeability in vitro via TRPV1 and PPAR α . *FASEB J.* 2017, 31, 469-481.

Kesner AJ, Lovinger DM. Cannabinoids, Endocannabinoids and Sleep. *Front Mol Neurosci.* 2020, 13, 125.

Kimmig LM, Wu D, Gold M, Pettit NN, Pitrak D, Mueller J, Husain AN, Mutlu EA, Mutlu GM. IL-6 Inhibition in Critically Ill COVID-19 Patients Is Associated With Increased Secondary Infections. *Front Med (Lausanne).* 2020, 7, 583897.

Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020, 34, 9-14.

Kuehl F A, Jacob TA, Ganley OH. Orally active ether-linked analogs of ethanolamine. *Journal of the American Chemical Society.* 1959, 79, 5577-5578.

Lackovic, Z., Bonacin, D., & Kostial, K. The effect of palmitoylethanolamide on rat's arthritis. *Periodicum Biologorum.* 1978, 80, 91-94.

Lambert DM, Vandevorode S, Diependaele G, Govaerts SJ, Robert AR. Anticonvulsant activity of N-palmitoylethanolamide, a putative endocannabinoid, in mice. *Epilepsia.* 2001, 42, 321-327.

Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre AG, Lista C, Costantino G, Frisoni G, Virgili G, Filippini G. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020, 3, CD009628.

Loría F, Petrosino S, Mestre L, Spagnolo A, Correa F, Hernangómez M, Docagne F. Study of the regulation of the endocannabinoid system in a virus model of multiple sclerosis reveals a therapeutic effect of palmitoylethanolamide. *Eur. J. Neurosci.* 2008, 28, 633–641.

LoVerme J, Russo R, La Rana G, Fu J, Farthing J, Mattace-Raso G, Meli R, Hohmann A, Calignano A, Piomelli D. Rapid broad-spectrum analgesia through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006, 319, 1051-1061.

Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990, 346, 561-564.

Mazzari S, Canella R, Petrelli L, Marcolongo G, Leon A. N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur J Pharmacol.* 1996, 300, 227-236.

McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol.* 2018, 25, 24-34.

McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020, 19, 102537.

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020, 395, 1033-1034.

Morena M, Patel S, Bains JS, Hill MN. Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacology.* 2016, 41, 80-102.

Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993, 365, 61-65.

Nagy I, Friston D, Valente JS, Torres Perez JV, Andreou AP. Pharmacology of the capsaicin receptor, transient receptor potential vanilloid type-1 ion channel. *Prog Drug Res.* 2014, 68, 39-76.

Natarajan V, Reddy PV, Schmid PC, Schmid HH. On the biosynthesis and metabolism of N-acylethanolamine phospholipids in infarcted dog heart. *Biochim Biophys Acta.* 1981, 664, 445-448.

Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clin Immunol.* 2020, 216, 108459.

Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, Chu CM, Hui PK, Mak KL, Lim W, Yan KW, Chan KH, Tsang NC, Guan Y, Yuen KY, Peiris JS. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003, 361, 1773-1778.

Obermajerova, M., & Holub, M. The effect of N-palmitoylethanolamine on release of free fatty acids from rabbit isolated heart and from mouse and rat perfused heart. *Physiologia Bohemoslovaca.* 1973, 2, 379-386.

Okine BN, Rea K, Olango WM, Price J, Herdman S, Madasu MK, Roche M, Finn DP. A role for PPAR α in the medial prefrontal cortex in formalin-evoked nociceptive responding in rats. *Br J Pharmacol.* 2014, 171, 1462-1471.

- Orefice NS, Alhouayek M, Carotenuto A, Montella S, Barbato F, Comelli A, Calignano A, Muccioli GG, Orefice G. Oral Palmitoylethanolamide Treatment Is Associated with Reduced Cutaneous Adverse Effects of Interferon- β 1a and Circulating Proinflammatory Cytokines in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2016, 13, 428-438.
- Pajares M, I Rojo A, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*. 2020, 9, 1687.
- Paladini A, Fusco M, Cenacchi T, Schievano C, Piroli A, Varrassi G. Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis. *Pain Physician*. 2016, 19, 11-24.
- Palma E, Reyes-Ruiz JM, Lopergolo D, Roseti C, Bertollini C, Ruffolo G, Cifelli P, Onesti E, Limatola C, Miledi R, Inghilleri M. Acetylcholine receptors from human muscle as pharmacological targets for ALS therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016, 113, 3060-3065.
- Paterniti I, Cordaro M, Campolo M, Siracusa R, Cornelius C, Navarra M, Cuzzocrea S, Esposito E. Neuroprotection by association of palmitoylethanolamide with luteolin in experimental Alzheimer's disease models: the control of neuroinflammation. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014, 13, 1530-1541.
- Paterniti I, Di Paola R, Campolo M, Siracusa R, Cordaro M, Bruschetta G, Tremolada G, Maestroni A, Bandello F, Esposito E, Zerbini G, Cuzzocrea S. Palmitoylethanolamide treatment reduces retinal inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2015, 769, 313-323.
- Pertwee RG. GPR55: a new member of the cannabinoid receptor clan? *Br J Pharmacol*. 2007, 152, 984-986.
- Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther*. 1997, 74, 129-180.
- Pesce M, Seguella L, Cassarano S, Aurino L, Sanseverino W, Lu J, Corpetti C, Del Re A, Vincenzi M, Sarnelli G, Esposito G. Phytotherapies in COVID19: Why palmitoylethanolamide? *Phytother Res*. 2020, Dec 9.
- Peschl P, Bradl M, Höftberger R, Berger T, Reindl M. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein: Deciphering a Target in Inflammatory Demyelinating Diseases. *Front. Immunol*. 2017, 8, 529.
- Pessina F, Capasso R, Borrelli F, Aveta T, Buono L, Valacchi G, Fiorenzani P, Di Marzo V, Orlando P, Izzo AA. Protective effect of palmitoylethanolamide in a rat model of cystitis. *J Urol*. 2015, 193, 1401-1408.
- Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014, 275, 214-228.

- Petrosino S, Cordaro M, Verde R, Schiano Moriello A, Marcolongo G, Schievano C, Siracusa R, Piscitelli F, Peritore AF, Crupi R, Impellizzeri D, Esposito E, Cuzzocrea S, Di Marzo V. Oral Ultramicronized Palmitoylethanolamide: Plasma and Tissue Levels and Spinal Anti-hyperalgesic Effect. *Front Pharmacol.* 2018, 9, 249.
- Petrosino S, Schiano Moriello A, Cerrato S, Fusco M, Puigdemont A, De Petrocellis L, Di Marzo V. The anti-inflammatory mediator palmitoylethanolamide enhances the levels of 2-arachidonoyl-glycerol and potentiates its actions at TRPV1 cation channels. *Br J Pharmacol.* 2016, 173, 1154-1162.
- Petrosino S, Cristino L, Karsak M, Gaffal E, Ueda N, Tüting T, Bisogno T, De Filippis D, D'Amico A, Saturnino C, Orlando P, Zimmer A, Iuvone T, Di Marzo V. Protective role of palmitoylethanolamide in contact allergic dermatitis. *Allergy.* 2010, 65, 698-711.
- Petrosino S, Palazzo E, de Novellis V, Bisogno T, Rossi F, Maione S, Di Marzo V. Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats. *Neuropharmacology.* 2007, 52, 415-422.
- Power R, Prado-Cabrero A, Mulcahy R, Howard A, Nolan JM. The Role of Nutrition for the Aging Population: Implications for Cognition and Alzheimer's Disease. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2019, 10, 619-639.
- Raciti L, Arcadi FA, Calabrò RS. Could Palmitoylethanolamide Be an Effective Treatment for Long-COVID-19? Hypothesis and Insights in Potential Mechanisms of Action and Clinical Applications. *Innov Clin Neurosci.* 2022, 19, 19-25.
- Raciti L, Calabrò RS. Can volcanic trace elements facilitate Covid-19 diffusion? A hypothesis stemming from the Mount Etna area, Sicily. *Med Hypotheses.* 2020, 144, 110058.
- Rahimi, A.; Faizi, M.; Talebi, F.; Noorbakhsh, F.; Kahrizi, F.; Naderi, N. Interaction between the protective effects of cannabidiol and palmitoylethanolamide in experimental model of multiple sclerosis in C57BL/6 mice. *Neurosci.* 2015, 290, 279–287.
- Rahn K, Slusher B, Kaplin A. Cognitive impairment in multiple sclerosis: a forgotten disability remembered. *Cerebrum.* 2012, 2012, 14.
- Rakovfi, R., Klucis, E., & Wright, L. Modulation of free radical production and bioenergetic functions of mitochondria in pre-and post-ischaemic hearts by N-palmitoylethanolamine. *Biochem Pharmacol.* 1992, 43, 217-224.
- Rasenack N, Müller BW. Micron-size drug particles: common and novel micronization techniques. *Pharm Dev Technol.* 2004, 9, 1-13.

Raveendran AV. Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. *Diabetes Metab Syndr*. 2021, 15, 145-146.

Reddy DS, Rogawski MA. Neurosteroids — Endogenous Regulators of Seizure Susceptibility and Role in the Treatment of Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.

Rees K, Stowe R, Patel S, Ives N, Breen K, Clarke CE, Ben-Shlomo Y. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as disease-modifying agents for Parkinson's disease: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, 9, CD008454.

Ribeiro ALR, Sousa NWA, Carvalho VO. What to do when the choice is no choice at all? A critical view on nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. *Eur J Clin Nutr*. 2020, 74, 1488-1489.

Rigoni M, Torri E, Nollo G, Donne LD, Rizzardo S, Lenzi L, Falzone A, Cozzio S. "Long COVID" results after hospitalization for SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep*. 2022, 12, 9581.

Roncati L, Manenti A, Manco G, Farinetti A. Abdominal Aortic Thrombosis Complicating COVID-19 Pneumonia. *Ann Vasc Surg*. 2020, 67, 8-9.

Sanchez AM, Cioffi R, Viganò P, Candiani M, Verde R, Piscitelli F, Di Marzo V, Garavaglia E, Panina-Bordignon P. Elevated Systemic Levels of Endocannabinoids and Related Mediators Across the Menstrual Cycle in Women With Endometriosis. *Reprod Sci*. 2016, 23, 1071-1079.

Sasso O, Russo R, Vitiello S, Mattace Raso G, D'Agostino G, Iacono A Rana GL, Vallée M, Cuzzocrea S, Piazza PV, Meli R, Calignano A. Implication of allopregnanolone in the antinociceptive effect of Npalmitoylethanolamide in acute or persistent pain. *Pain* 2012, 153, 33–41.

Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016, 388, 505-517.

Schifilliti C, Cucinotta L, Fedele V, Ingegnosi C, Luca S, Leotta C. Micronized palmitoylethanolamide reduces the symptoms of neuropathic pain in diabetic patients. *Pain Res Treat*. 2014, 2014, 849623.

Schmid HH, Schmid PC, Natarajan V. N-acylated glycerophospholipids and their derivatives. *Prog Lipid Res*. 1990, 29, 1-43.

Schmid PC, Reddy PV, Natarajan V, Schmid HH. Metabolism of N-acylethanolamine phospholipids by a mammalian phosphodiesterase of the phospholipase D type. *J Biol Chem*. 1983, 258, 9302-9306.

Schmid PC, Zuzarte-Augustin ML, Schmid HH. Properties of rat liver N-acylethanolamine amidohydrolase. *J Biol Chem.* 1985, 260, 14145-14149.

Schönrich G, Raftery MJ, Samstag Y. Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul.* 2020, 77, 100741.

Scuderi C, Bronzuoli MR, Facchinetti R, Pace L, Ferraro L, Broad KD, Serviddio G, Bellanti F, Palombelli G, Carpinelli G, Canese R, Gaetani S, Steardo L Jr, Steardo L, Cassano T. Ultramicronized palmitoylethanolamide rescues learning and memory impairments in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease by exerting anti-inflammatory and neuroprotective effects. *Transl Psychiatry.* 2018, 8, 32.

Scuderi C, Esposito G, Blasio A, Valenza M, Arietti P, Steardo L Jr, Carnuccio R, De Filippis D, Petrosino S, Iuvone T, Di Marzo V, Steardo L. Palmitoylethanolamide counteracts reactive astrogliosis induced by β -amyloid peptide. *J Cell Mol Med.* 2011, 15, 2664-2674.

Scuderi C, Steardo L. Neuroglial roots of neurodegenerative diseases: therapeutic potential of palmitoylethanolamide in models of Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013, 12, 62-69.

Scuderi C, Stecca C, Valenza M, Ratano P, Bronzuoli MR, Bartoli S, Steardo L, Pompili E, Fumagalli L, Campolongo P, Steardo L. Palmitoylethanolamide controls reactive gliosis and exerts neuroprotective functions in a rat model of Alzheimer's disease. *Cell Death Dis.* 2014, 5, e1419.

Scuderi C, Valenza M, Stecca C, Esposito G, Carratù MR, Steardo L. Palmitoylethanolamide exerts neuroprotective effects in mixed neuroglial cultures and organotypic hippocampal slices via peroxisome proliferator-activated receptor- α . *J Neuroinflammation.* 2012, 9, 49.

Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011, 1, a006189.

Sharir H, Abood ME. Pharmacological characterization of GPR55, a putative cannabinoid receptor. *Pharmacol Ther.* 2010, 126, 301-313.

Sharir H, Abood ME. Pharmacological characterization of GPR55, a putative cannabinoid receptor. *Pharmacol Ther.* 2010, 126, 301-313.

Siracusa R, Paterniti I, Impellizzeri D, Cordaro M, Crupi R, Navarra M, Cuzzocrea S, Esposito E. The Association of Palmitoylethanolamide with Luteolin Decreases Neuroinflammation and Stimulates Autophagy in Parkinson's Disease Model. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2015, 14, 1350-1365.

Skaper SD, Barbierato M, Facci L, Borri M, Contarini G, Zusso M, Giusti P. Co-Ultramicronized Palmitoylethanolamide/Luteolin Facilitates the Development of Differentiating and Undifferentiated Rat Oligodendrocyte Progenitor Cells. *Mol Neurobiol.* 2018, 55, 103-114.

Starowicz K, Cristino L, Di Marzo V. TRPV1 receptors in the central nervous system: potential for previously unforeseen therapeutic applications. *Curr Pharm Des.* 2008, 14, 42-54.

Stella N. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. *Glia.* 2010, 58, 1017-1030.

Sugiura T, Kondo S, Kishimoto S, Miyashita T, Nakane S, Kodaka T, Suhara Y, Takayama H, Waku K. Evidence that 2-arachidonoylglycerol but not N-palmitoylethanolamine or anandamide is the physiological ligand for the cannabinoid CB2 receptor. Comparison of the agonistic activities of various cannabinoid receptor ligands in HL-60 cells. *J Biol Chem.* 2000, 275, 605-612.

Surguchov, A. Biomarkers in Parkinson's Disease. In *Neurodegenerative Diseases Biomarkers*; Peplow, P.V., Martinez, B., Gennarelli, T.A., Eds.; Humana: New York, NY, USA, 2022; Volume 173, pp. 155–180.

Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017, 18, 101-113.

Svec P, Fales HM, Schmid HH. The selective depression by N-palmitoylethanolamine of the proliferative responses of mouse lymphocytes. *J Immunol.* 1975, 115, 1399-1403.

Temerozo JR, Fintelman-Rodrigues N, Dos Santos MC, Hottz ED, Sacramento CQ, de Paula Dias da Silva A, Mandacaru SC, Dos Santos Moraes EC, Trugilho MRO, Gesto JSM, Ferreira MA, Saraiva FB, Palhinha L, Martins-Gonçalves R, Azevedo-Quintanilha IG, Abrantes JL, Righy C, Kurtz P, Jiang H, Tan H, Morel C, Bou-Habib DC, Bozza FA, Bozza PT, Souza TML. Human endogenous retrovirus K in the respiratory tract is associated with COVID-19 physiopathology. *Microbiome.* 2022, 10, 65.

Tomasini MC, Borelli AC, Beggiato S, Ferraro L, Cassano T, Tanganelli S, Antonelli T. Differential Effects of Palmitoylethanolamide against Amyloid- β Induced Toxicity in Cortical Neuronal and Astrocytic Primary Cultures from Wild-Type and 3xTg-AD Mice. *J Alzheimers Dis.* 2015, 46, 407-421.

Truini A, Biasiotta A, Di Stefano G, La Cesa S, Leone C, Cartoni C, Federico V, Petrucci MT, Cruccu G. Palmitoylethanolamide restores myelinated-fibre function in patients with chemotherapy-induced painful neuropathy. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2011, 10, 916-920.

Turu G, Hunyady L. Signal transduction of the CB1 cannabinoid receptor. *J Mol Endocrinol.* 2010, 44, 75-85.

- Ueda N, Kurahashi Y, Yamamoto S, Tokunaga T. Partial purification and characterization of the porcine brain enzyme hydrolyzing and synthesizing anandamide. *J Biol Chem.* 1995, 270, :23823-23827.
- Ueda N, Tsuboi K, Uyama T. Metabolism of endocannabinoids and related *N*-acylethanolamines: Canonical and alternative pathways. *FEBS J.* 2013, 280, 1874–1894.
- Ueda N, Yamanaka K, Yamamoto S. Purification and characterization of an acid amidase selective for *N*-palmitoylethanolamine, a putative endogenous anti-inflammatory substance. *J Biol Chem* 2001, 276, 35552–35557.
- Vacondio F, Bassi M, Silva C, Castelli R, Carmi C, Scalvini L, Lodola A, Vivo V, Flammini L, Barocelli E, Mor M, Rivara S. Amino acid derivatives as palmitoylethanolamide prodrugs: Synthesis, in vitro metabolism and in vivo plasma profile in rats. *PLoS ONE.* 2015, 10, e0128699.
- van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2017, 390, 2084-2098.
- Vauzour D, Camprubi-Robles M, Miquel-Kergoat S, Andres-Lacueva C, Bánáti D, Barberger-Gateau P, Bowman GL, Caberlotto L, Clarke R, Hogervorst E, Kiliaan AJ, Lucca U, Manach C, Minihane AM, Mitchell ES, Pernecky R, Perry H, Roussel AM, Schuermans J, Sijben J, Spencer JP, Thuret S, van de Rest O, Vandewoude M, Wesnes K, Williams RJ, Williams RS, Ramirez M. Nutrition for the ageing brain: Towards evidence for an optimal diet. *Ageing Res Rev.* 2017, 35, 222-240.
- Wallace V, Segerdahl A, Lambert D, Vandevoorde S, Blackbeard J, Pheby T, Hasnie F, Rice A. The effect of the palmitoylethanolamide analogue, palmitoylallylamide (L-29) on pain behaviour in rodent models of neuropathy. *Br J Pharmacol.* 2007, 151, 1117–1128.
- Whiteside GT, Lee GP, Valenzano KJ. The role of the cannabinoid CB2 receptor in pain transmission and therapeutic potential of small molecule CB2 receptor agonists. *Curr Med Chem.* 2007, 14, 917-936.
- Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011, 26 Suppl 1, S1-58.
- Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020, 35, 744-748.
- Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018, 8, 33-48.
- Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, Pagani W, Lodin D, Orozco G, China A. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg Neurol Int.* 2015, 6, 171

Zhao X, Chu H, Wong BH, Chiu MC, Wang D, Li C, Liu X, Yang D, Poon VK, Cai J, Chan JF, To KK, Zhou J, Yuen KY. Activation of C-Type Lectin Receptor and (RIG)-I-Like Receptors Contributes to Proinflammatory Response in Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus-Infected Macrophages. *J Infect Dis.* 2020, 221, 647-659.

Zygmunt PM, Ermund A, Movahed P, Andersson DA, Simonsen C, Jönsson BA, Blomgren A, Birnir B, Bevan S, Eschalier A, Mallet C, Gomis A, Högestätt ED. Monoacylglycerols activate TRPV1- a link between phospholipase C and TRPV1. *PLoS One.* 2013, 8, e81618.