

Azienda Ospedaliero-Universitaria “Policlinico - Vittorio Emanuele” Catania



**Neuroprotezione nel glaucoma
con la palmitoiletanolamide (PEA)
e valutazione degli effetti sui
PERG di soggetti glaucomatosi
trattati con PEA**

*E. Ortisi, C. Gagliano, D. Catania, R. Amato,
F. Castiglione, T. Avitabile*

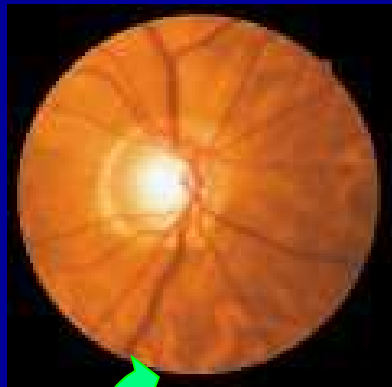
XXXVI Congresso S.O.Si
14-16 Aprile 2011, Acireale

Glaucoma

Malattia Neurodegenerativa caratterizzata da morte cellulare excitotossica



M. Alzheimer
S. Parkinson
Sclerosi laterale amiotrofica



SCLERA
COROIDE

RETINA

NERVO
OTTICO



E.P.
Bastoncelli
Coni

C. bipolari

c. Ganglionari

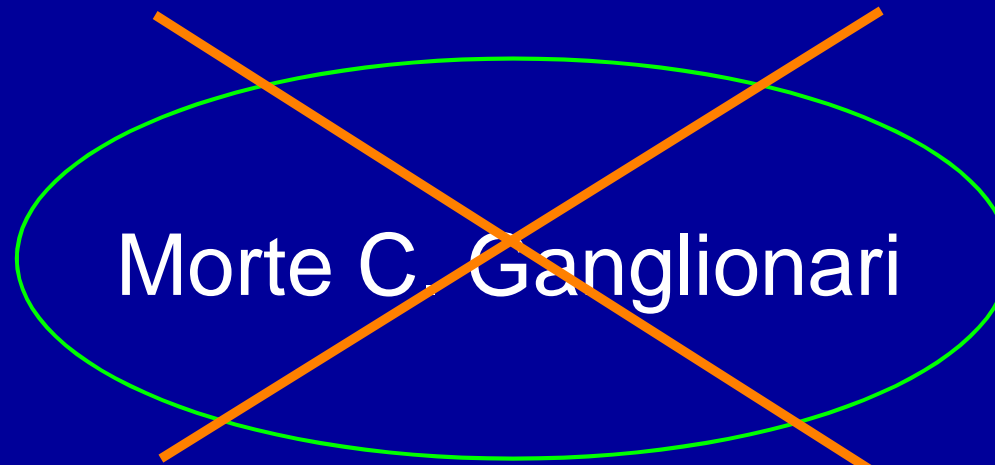
Fibre nervose

Light

Danno

Glaucoma

Target della Terapia



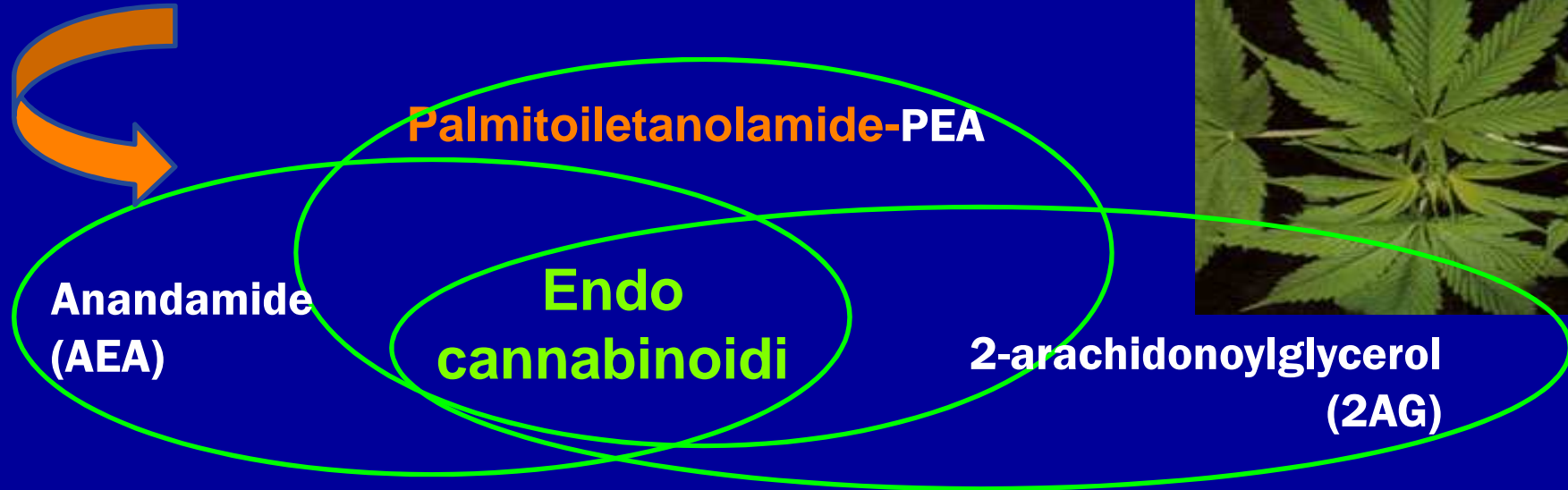
↓
indiretta

↓
↓ PIO

↓
diretta

↓
NEUROPROTEZIONE

Cannabinoidi naturali (marijuana)



RECETTORI

- **CB1** → • SNC
• SNP
 - **CB2** → • Sistema immune
• Cellule ematiche
- R. di membrana
- **PPARs** (α,β,γ,δ) → Peroxisome Proliferator Activated Receptors
- R. nucleari

Occhio

- Retina
- Uvea
- N.Ottico
- Gh.lacrimale

Ruolo fisiologico in varie funzioni oculari

Occhio ed endocannabinoidi (AEA e CB1)

Epitelio ciliare, trabecolato, canale di Schelemm's, muscolo ciliare, Corpo ciliare e vasi del corpo ciliare, nervo ottico

Matsuda 1997; Bisogno 1999; Straker a Maguire 1999; Porcella e Casellas 1998; Stamer 2001

Ruolo nella:

- produzione e nel deflusso dell'Umor Acqueo

- neuroprotezione

Prevenendo il rilascio massivo di glutammato in condizioni di exocitotossicità (CB1-mediato)

↑ la perfusione retinica (↓ di secrezione di endotelina-1 dalle cell.endotelio vascolare)

Inibendo l'infiammazione post-ischemica (astrociti, cellule di Muller, microglia)

Straker 1999; McDonald 1991; Sugrue 1997; Porcella 1998; Nucci 2008

Anandamide (AEA)

Ligando endogeno dei recettori per i Cannabinoidi CB1 e CB2
degradato da un'enzima FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase)

Attività Anti-ipertensiva

↑ deflusso di umore acqueo

Interagendo con recettori CB1 di Trabecolato e Corpi Ciliari

**IPERTENSIONE
OCULARE E/O
GLAUCOMA**

< drastica di AEA dovuta
all'aumentata espressione
dell'enzima FAAH
responsabile della sua
degradazione idrolitica



*Stamer WD, Eur J Pharmacol, 2001
Chen J, Biochem Biophys Res Commun, 2005*

Attività Neuroprotettiva

Interagendo con recettori CB1 delle Cellule Ganglionari Retiniche

Rapida degradazione

Palmitoiletanolamide (PEA)

endocannabinoide, endocannabimimetico

Molecola endogena capace di indurre numerosi effetti farmacologici simil-cannabinoidi in vivo e in vitro

Facci 1995; Ross 2000;
Mazzari 1996; Calignano 1998; Jaggar 1998

non lega i recettori CB1 e CB2  privo degli effetti
dei cannabinoidi sul SNC

Tuttavia la sua efficacia è ridotta dall'antagonista SR144528 del recettore CB2



Recettore CB2-simil?

Calignano 1998

PEA: meccanismo d'azione

Analogo dell'Anandamide

“Entourage” compound degli endocannabinoidi, potenziando
Il loro effetto inibendone la degradazione

Lambert 1999



In parte inibisce l'espressione del FAAH

Di Marzo 2001

PEA: meccanismo d'azione

Analogo dell'Anandamide

Potenzia gli effetti dell'Anandamide



Occhio

- Potenziamento dell'attività neuroprotettiva dell'AEA
- Potenziamento dell'attività anti-ipertensiva dell'AEA

Palmitoiletanolamide (PEA)

1. Attività Anti-infiammatoria

- ↓ degranolazione mastociti
- ↓ espressione iNOS
- ↓ espressione COX2
- ↓ Influsso di neutrofili
- ↑ attivazione di PPAR- α

2. Attività Analgesica

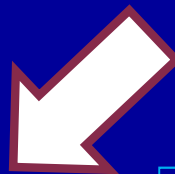
- ↓ dolore acuto
- ↓ dolore infiammatorio
- ↓ dolore neuropatico

3. Attività Neuroprotettiva

- ↓ convulsioni
- ↓ eccitotossicità



STROKE



NEURODEGENERAZIONE



Palmitoiletanolamide (PEA)

Autacoid Local
Inflammation Antagonism

Aloe 1993

ALIA

Autacoid Local
Injury Antagonism

Levi Montalcini 1996

coinvolta in un meccanismo endogeno di protezione locale attivato nel corpo in risposta a differenti tipi di danno tessutale o stimolazione di risposte infiammatorie o di fibre nocicettive

Re 2007

Palmitoiletanolamide (PEA)

↑ dei livelli endogeni del PEA in condizioni di morte cellulare, come nei tessuti post-mortem, o più semplicemente in condizioni di danno cellulare come durante episodi ischemici o di neurotossicità glutammato-indotta

Schmid 1990; Hansen 1997; Hansen 1998

Correlazione tra la formazione di PEA e la necessità delle cellule e dei tessuti di essere protetti nei confronti dell'ischemia, dell'eccessivo influsso di Ca^{2+} o ad un'esagerata risposta infiammatoria

Lambert e Di marzo 1999

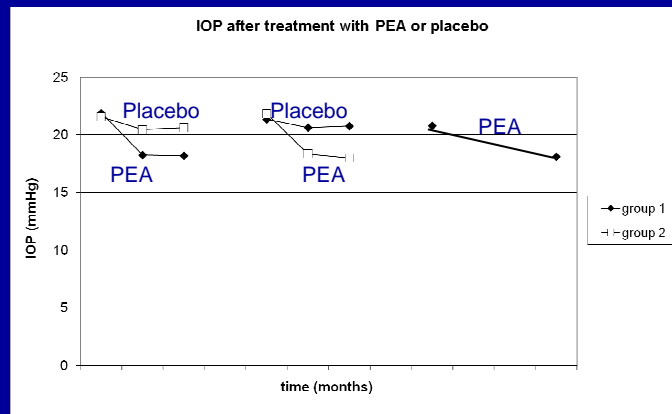
PEA: clinical trials

Attività Anti-Ipertensiva

Ocular Hypotensive Efficacy and Safety Of Oral Palmitoylethanolamide: Clinical Study

Phase I, II, III

Gagliano C. et al. ARVO 2010/ IOVS-10-7057



Phase I

A 30 e a 60 giorni dall'inizio del trattamento la PEA ↓ significativamente la PIO rispetto al placebo
(a 30 gg: $3,39 \pm 0,19$ vs $1,03 \pm 1,1$ mmHg; $p < 0,001$
A 60 gg: $3,41 \pm 0,21$ vs $0,02 \pm 0,25$)

Phase II

A 30 e a 60 giorni dal wash-out la PEA ↓ significativamente la PIO rispetto al placebo
(30 gg: $3,54 \pm 0,29$ vs $1,13 \pm 1,3$ mmHg; $p < 0,001$)

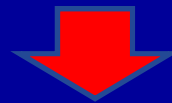
- Palmitoylethanolamide (PEA) effects on post iridotomy YAG laser surgery
Pescosolido N. Acta Ophthalmol.2010

PEA: clinical trials

Attività Neuroprotettiva

- Clinical trial for the evaluation of neuroprotective effects of palmitoylethanolamide:
Visual Field and P-ERG

*Registred: UMIN Clinical Trial Registry (CTR)
nr. R000003458 (www.umin.ac.jp/ctr/index/htm)*



Valutare l'effetto della somministrazione sistemica di PEA
sulla **perimetria** e sui **P-ERG**
nei pazienti con **glaucoma ad angolo aperto**
ed **ipertensione oculare**

Clinical trial for the evaluation of neuroprotective effects of palmitoylethanolamide: Visual Field and P-ERG

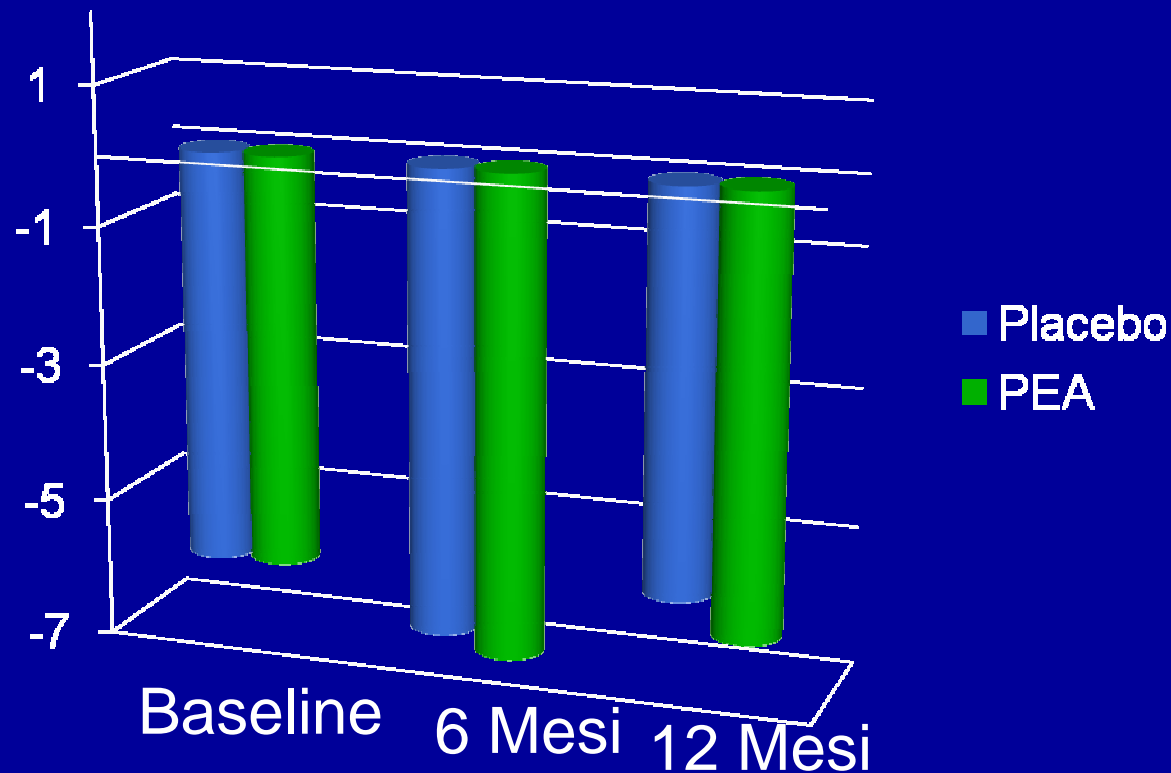
Metodi

- ➔ 45 pazienti
- ➔ Età \geq 18 aa
- ➔ POAG da almeno 3 mesi trattati con timolo 0.5%
- ➔ OHT sine terapia con C.V. normale
- ➔ PIO tra 19 e 24 mmHg
- ➔ Comitato Etico
- ➔ Consenso informato scritto
- ➔ Trattamento: PEA 300 mg X 2/dì
- ➔ Follow Up: 36 mesi
- ➔ Questionario sugli effetti comportamentali
- ➔ **Perimetria computerizzata (Humphrey Field Analyzer II)**
- ➔ **Pattern – ERG (Retimax)**

PEA: clinical trials

Neuroprotezione: risultati preliminari a 12 mesi

Visual field (HFA II) MD



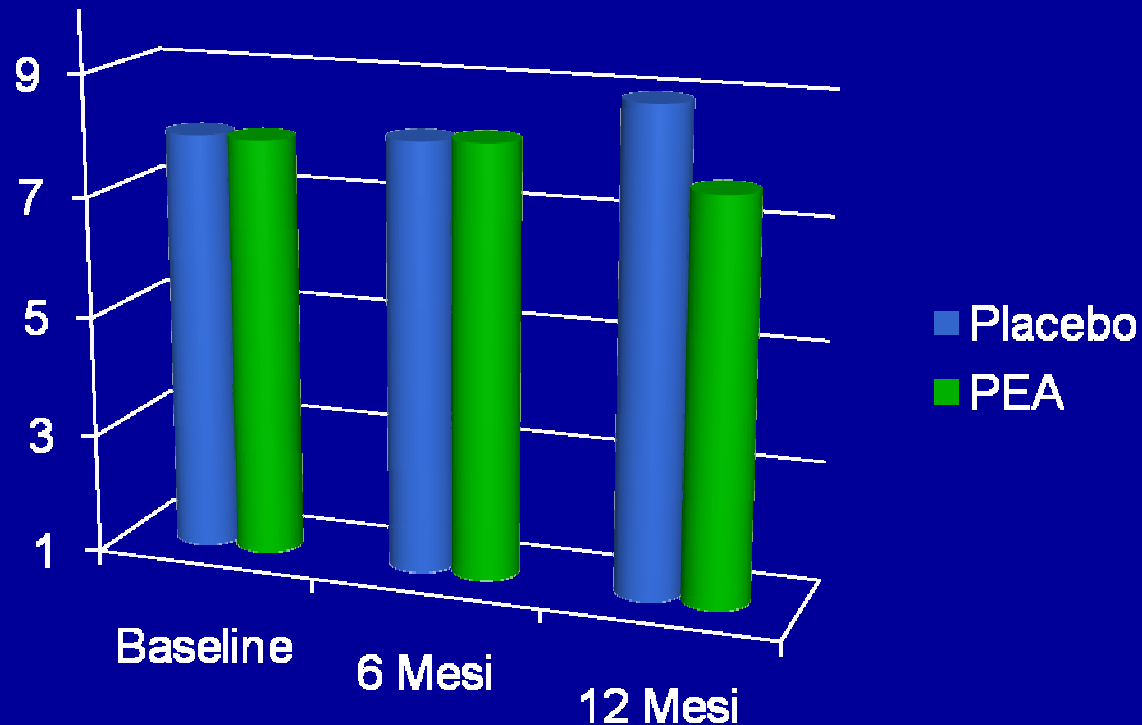
Placebo $p > 0,05$

PEA $p > 0,05$

PEA: clinical trials

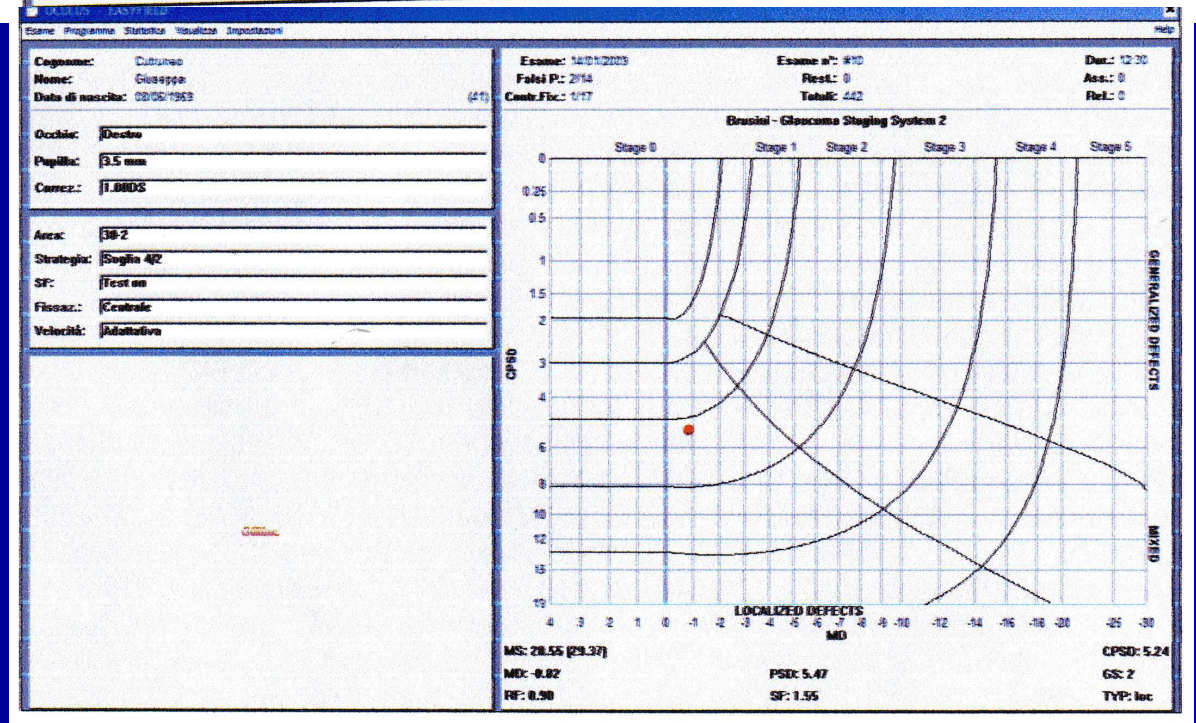
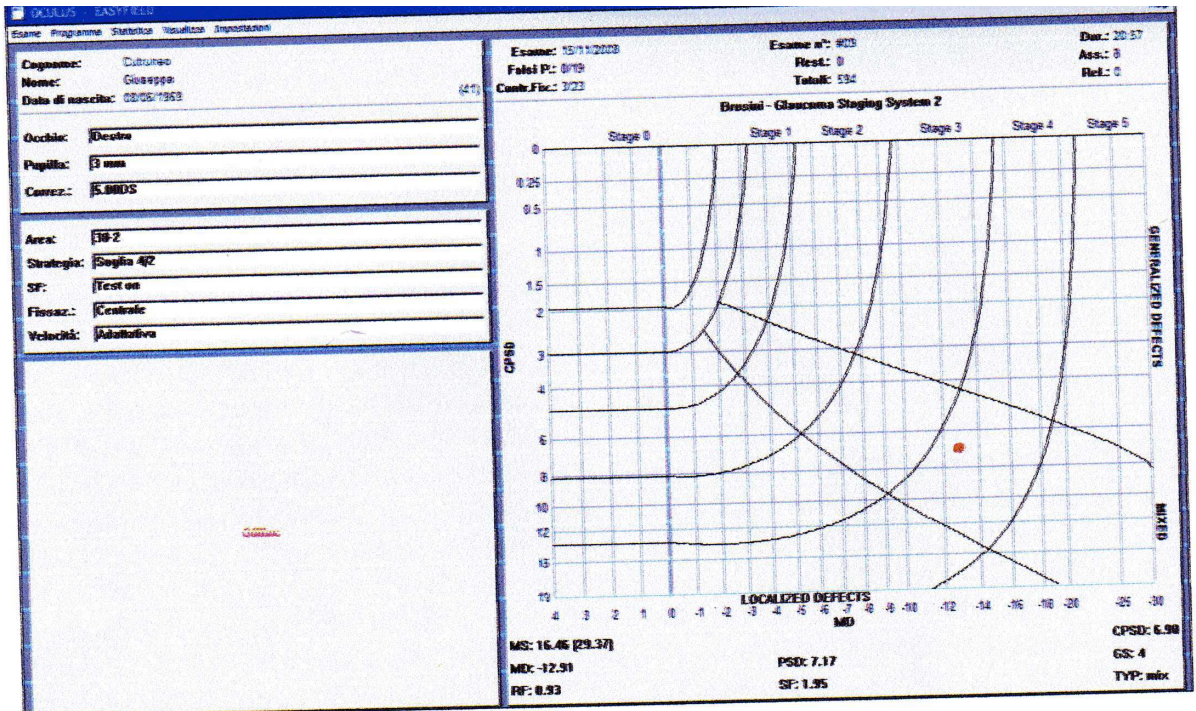
Neuroprotezione: risultati preliminari a 12 mesi

Visual field (HFA II) PSD



Placebo $p > 0,05$

PEA $p > 0,05$

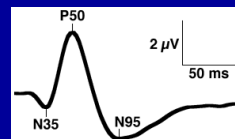
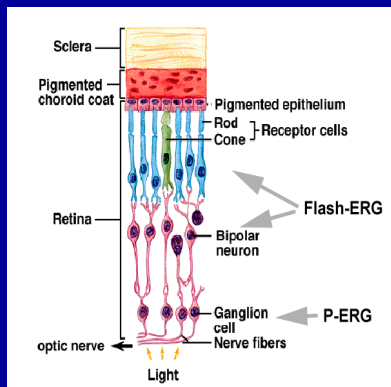


PEA: clinical trials

Neuroprotezione

- Difficile diagnosi precoce della patologia.
- I difetti nel C.V. si manifestano quando almeno il 30-40% delle fibre del nervo ottico sono già alterate.

RETIMAX GPHT (GLAUCOMA PERG HEMIFIELD TEST)

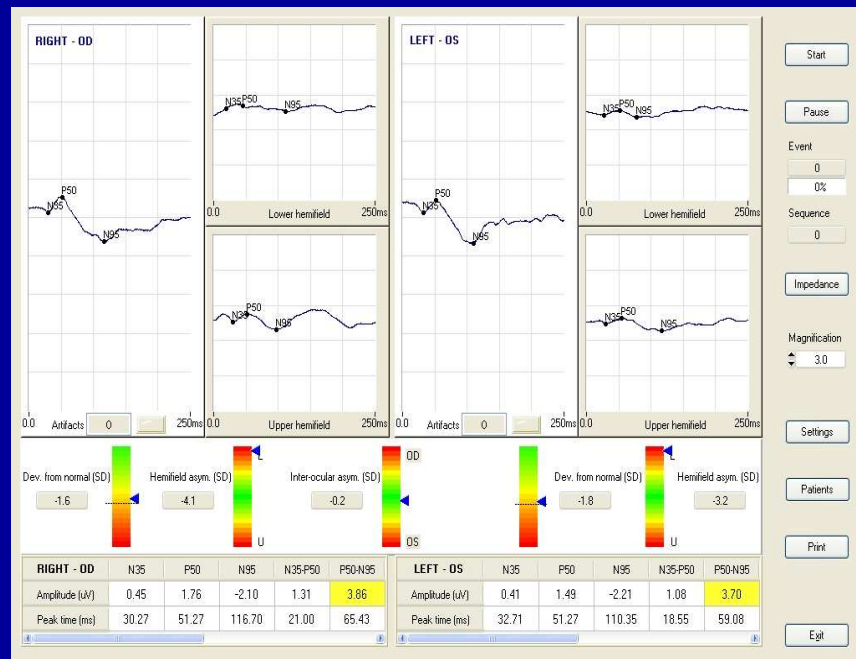


1. RETIMAX consente uno screening precoce del glaucoma
2. con la misura del PERG mira ad evidenziare la sofferenza delle cellule ganglionari retiniche
2. Ne predice la perdita
3. Rapido (1 min.)
4. Oggettivo – non dip.dall'abilità del pz
5. brevettato

PEA: clinical trials

Neuroprotezione

RETIMAX GPHT (GLAUCOMA PERG HEMIFIELD TEST)



- Espora fino ai 30 gradi centrali
- Consente di esaminare e confrontare entrambi i campi retinici, inf. E sup.
- Il risultato fornito è conforme allo standard internazionale ISCEV e correlato all'età
- Evita la variabilità causata da cataratta, difetti refrattivi ed età del pz.

J Glaucoma. 2009 Aug;18(6):437-42.

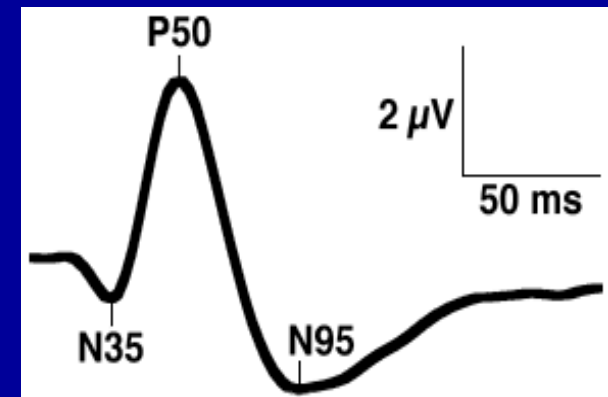
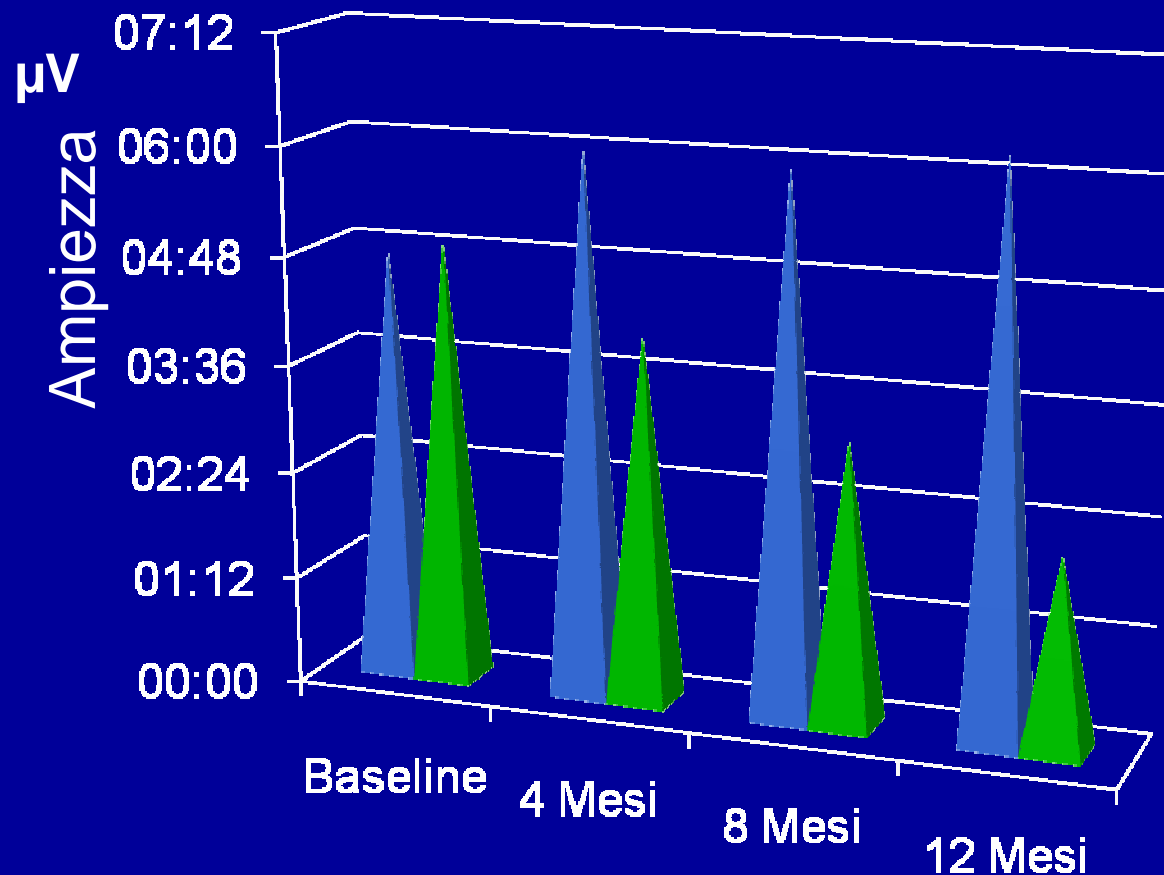
**Repeatability of pattern
electroretinogram measurements
using a new paradigm optimized for
glaucoma detection.**

Bowd C, Tafreshi A, Vizzeri G, Zangwill
LM, Sample PA, Weinreb RN.

“Repeatability of PERGLA recordings is good and is similar within-trials and between-trials for both healthy and patient eyes suggesting this technique is promising for monitoring change over time”

Clinical trial for the evaluation of neuroprotective effects of palmitoylethanolamide: Visual Field and P-ERG

P-ERG



■ PEA
■ PLACEBO

PERG

	PEA	PLACEBO	P
Baseline	4.46 ± 2.08	4.55 ± 1.41	NS
4 Mesi	6.02 ± 0.86	4.04 ± 1.08	P<0.05
8 Mesi	5.59 ± 1.23	3.08 ± 0.95	P<0,05
12 Mesi	6.16 ± 1.13	2.08 ± 1.09	P<0.01

CSO costruzione strumenti oftalmici

Via degli Stagnacci 12e Badia a settimo - Firenze

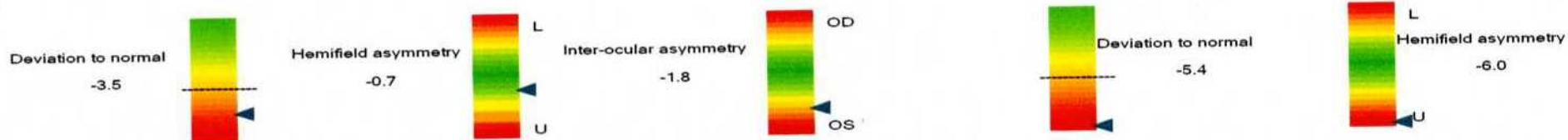
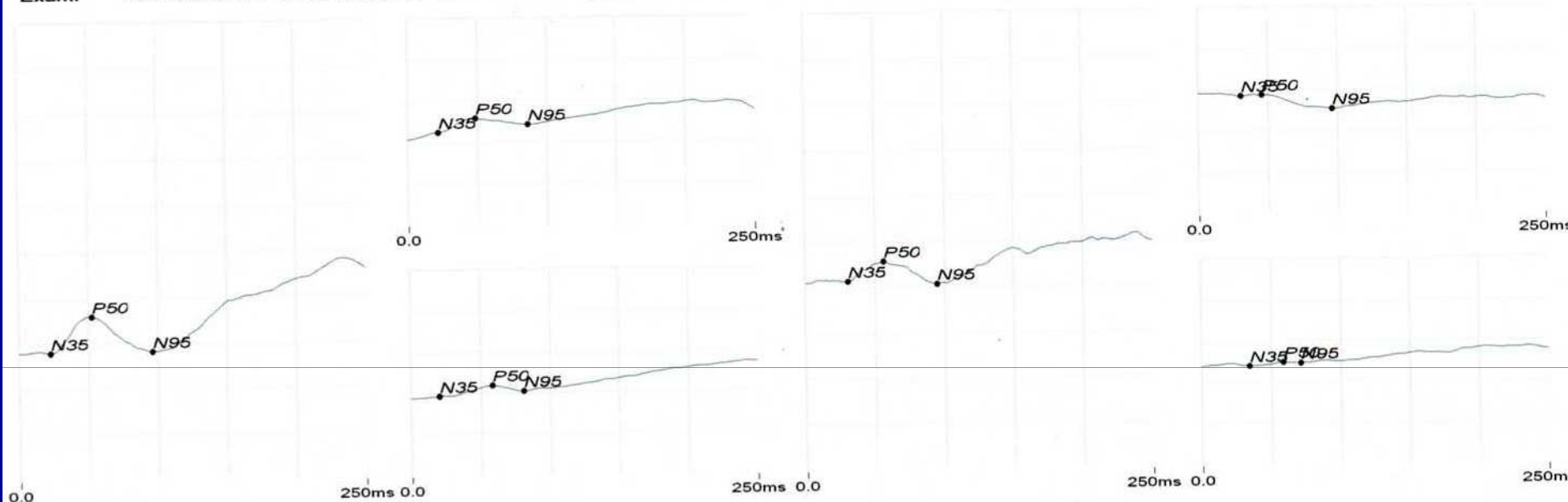


Patient: PIRCHIO NORMA

Birthdate: 28/12/1950

Code:

Exam: GLAUCOMA PERG HEMIFIELD TEST BIN **Exam date:** 12/05/2010 10:38



	RIGHT - OD	N35	P50	N95	N35-P50	P50-N95	LEFT - OS	N35	P50	N95	N35-P50	P50-N95
Amplitude (uV)		-7.37	-4.72	-7.32	2.65	2.60		-2.90	-1.47	-3.15	1.43	1.68
Peak time (ms)		22.46	52.25	96.19	29.79	43.95		30.27	56.15	94.73	25.88	38.57

Acq. time (ms): 250.0 Events: 50 Gain: 50000.0 High Pass (Hz): 1.0 Low Pass (Hz): 30.0
 Spatial form: Checkerboard Spatial freq. (min): 66.32 Temp. form: Reverse Temp. freq. (Hz): 2.00 Contrast (%): 99

CSO costruzione strumenti oftalmici

Via degli Stagnacci 12e Badia a settimo - Firenze



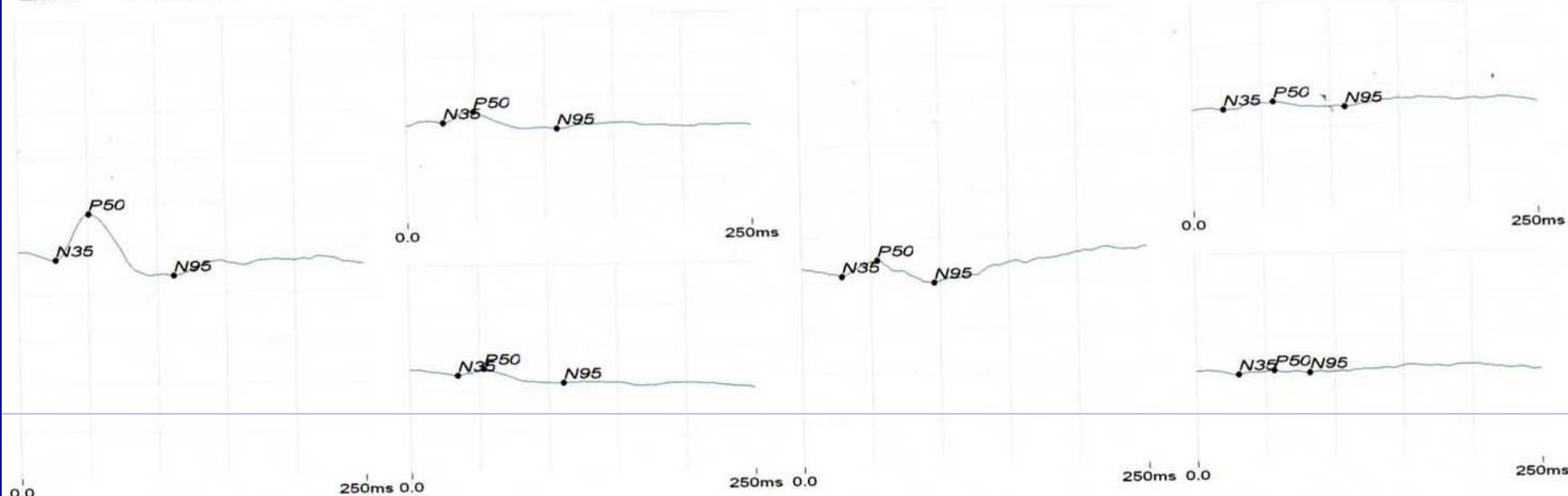
Patient: PIRCHIO NORMA

Birthdate: 28/12/1950

Code:

Exam: GLAUCOMA HEMIFIELD TEST BIN

Exam date: 15/07/2010 11:19



Deviation to normal -1.2	Hemifield asymmetry -1.0					Inter-ocular asymmetry -4.2					Deviation to normal -5.4					Hemifield asymmetry -3.5				
RIGHT - OD	N35	P50	N95	N35-P50	P50-N95	LEFT - OS	N35	P50	N95	N35-P50	P50-N95	N35	P50	N95	N35-P50	P50-N95				
Amplitude (uV)	-0.81	2.55	-2.00	3.36	4.55	Amplitude (uV)	-2.86	-1.70	-3.36	1.17	1.66	-2.86	-1.70	-3.36	1.17	1.66				
Peak time (ms)	26.37	50.78	111.82	24.41	61.04	Peak time (ms)	28.81	54.69	95.70	25.88	41.02	28.81	54.69	95.70	25.88	41.02				

Acq. time (ms): 250.0 Events: 50 Gain: 50000.0 High Pass (Hz): 1.0 Low Pass (Hz): 30.0
 Spatial form: Checkerboard Spatial freq. (min): 0.00 Temp. form: Reverse Temp. freq. (Hz): 2.00 Contrast (%): 99

CSO costruzione strumenti oftalmici

Via degli Stagnacci 12e Badia a settimo - Firenze

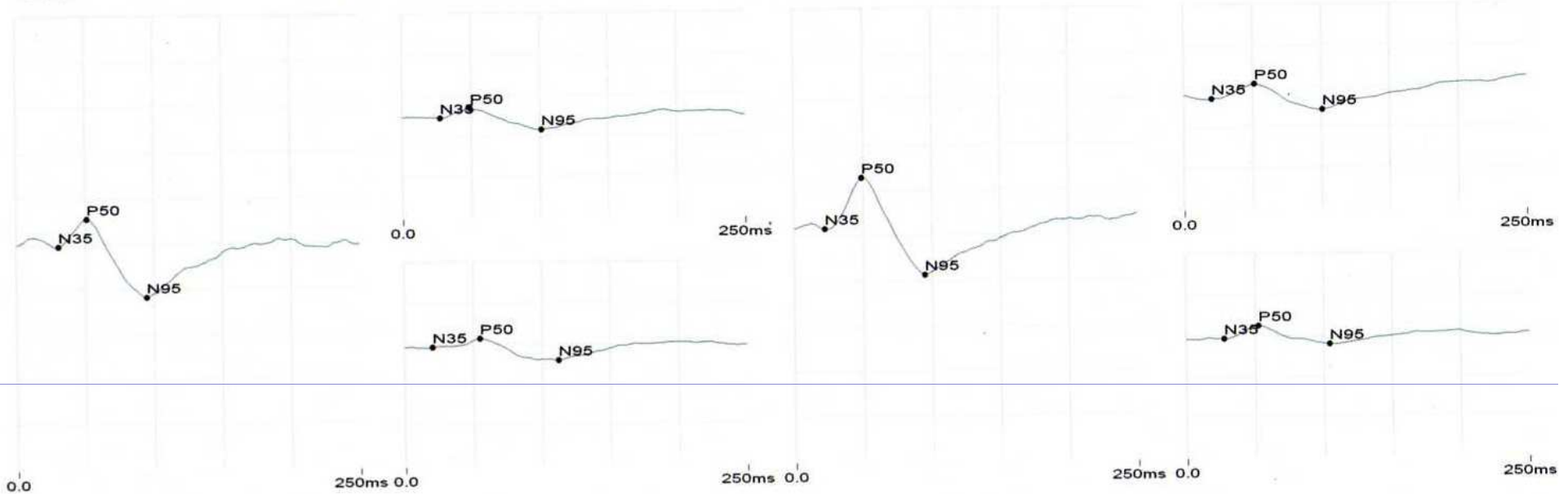


Patient: GRASSO GIANLUCA

Birthdate: 19/12/1988

Code:

Exam: GLAUCOMA PERG HEMIFIELD TEST BIN Exam date: 22/01/2010 10:36



Deviation to normal -2.2	Hemifield asymmetry -0.4	Inter-ocular asymmetry -0.9	Deviation to normal -1.3	Hemifield asymmetry -1.9
RIGHT - OD	LEFT - OS			
N35	N35	N35	N35	N35
P50	P50	P50	P50	P50
N95	N95	N95	N95	N95
N35-P50	N35-P50	N35-P50	N35-P50	N35-P50
P50-N95	P50-N95	P50-N95	P50-N95	P50-N95
Amplitude (uV)	Amplitude (uV)			
Peak time (ms)	Peak time (ms)			

Acq. time (ms): 250.0

Events: 50

Gain: 50000.0

High Pass (Hz): 1.0

Low Pass (Hz): 30.0

Spatial form: Checkerboard

Spatial freq. (min): 66.32

Temp. form: Reverse

Temp. freq. (Hz): 2.00

Contrast (%): 99

CSO costruzione strumenti oftalmici

Via degli Stagnacci 12e Badia a settimo - Firenze



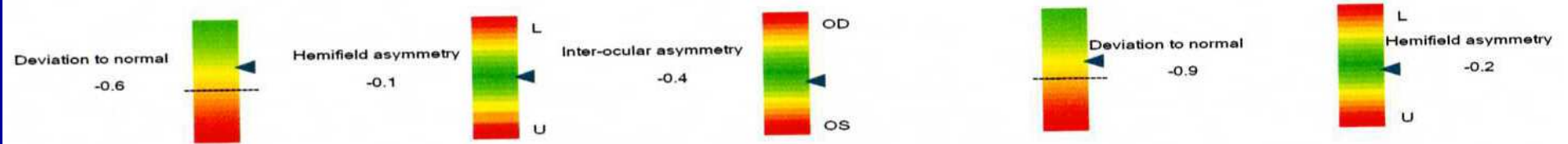
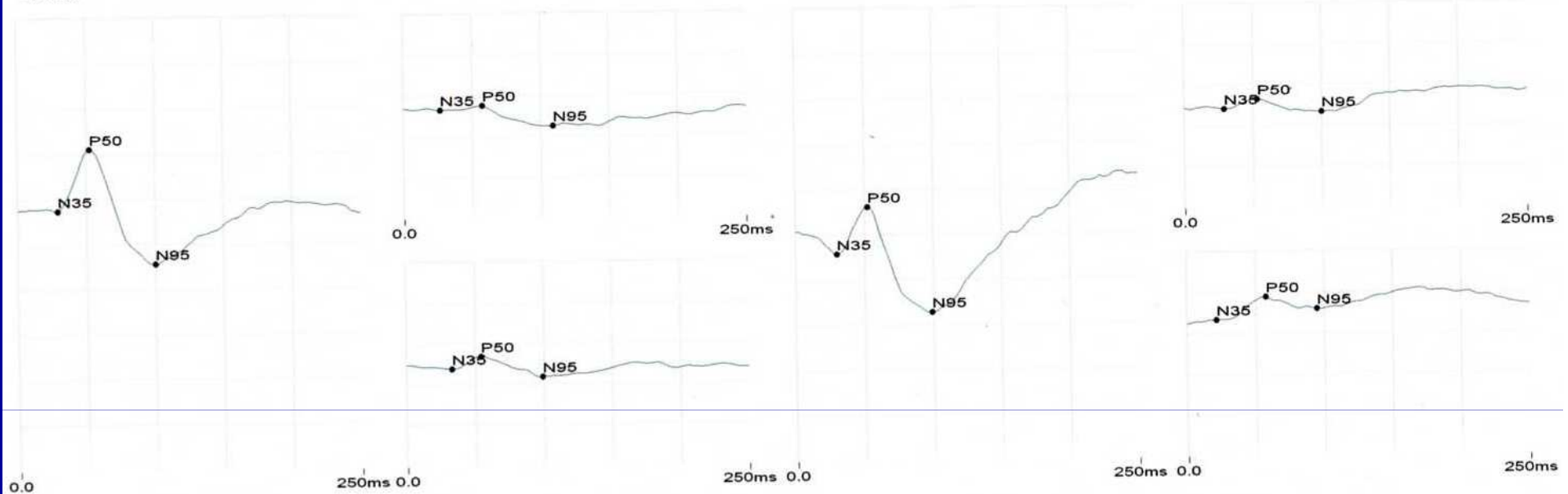
Patient: GRASSO GIANLUCA

Birthdate: 19/12/1988

Code:

Exam: GLAUCOMA HEMIFIELD TEST BIN

Exam date: 10/09/2010 10:31



	N35	P50	N95	N35-P50	P50-N95		N35	P50	N95	N35-P50	P50-N95
RIGHT - OD						LEFT - OS					
Amplitude (uV)	2.44	7.01	-1.52	4.57	8.53	Amplitude (uV)	-1.46	2.01	-5.80	3.47	7.81
Peak time (ms)	28.81	52.25	100.10	23.44	47.85	Peak time (ms)	29.79	52.25	98.63	22.46	46.39

Acq. time (ms): 250.0
Spatial form: Checkerboard

Events: 50
Spatial freq. (min): 0.00

Gain: 50000.0
Temp. form: Reverse

High Pass (Hz): 1.0
Temp. freq. (Hz): 2.00

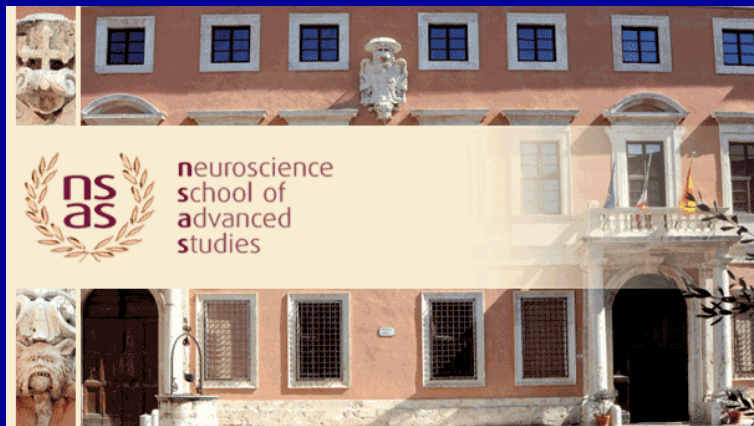
Low Pass (Hz): 30.0
Contrast (%): 99

Conclusioni

- Azione ipotensiva
- Azione neuroprotettiva

We have come a long way...

Particolare attenzione rivolta agli
endocannabinoidi da parte dell'NIH



Endocannabinoids, May 16-28

****Few days left to apply***

**MEETING DI
ELETTROFISIOLOGIA**

CATANIA 28 APRILE 2011

**OSPEDALE SANTA MARTA
AULA VILLERMOSA**

Grazie

