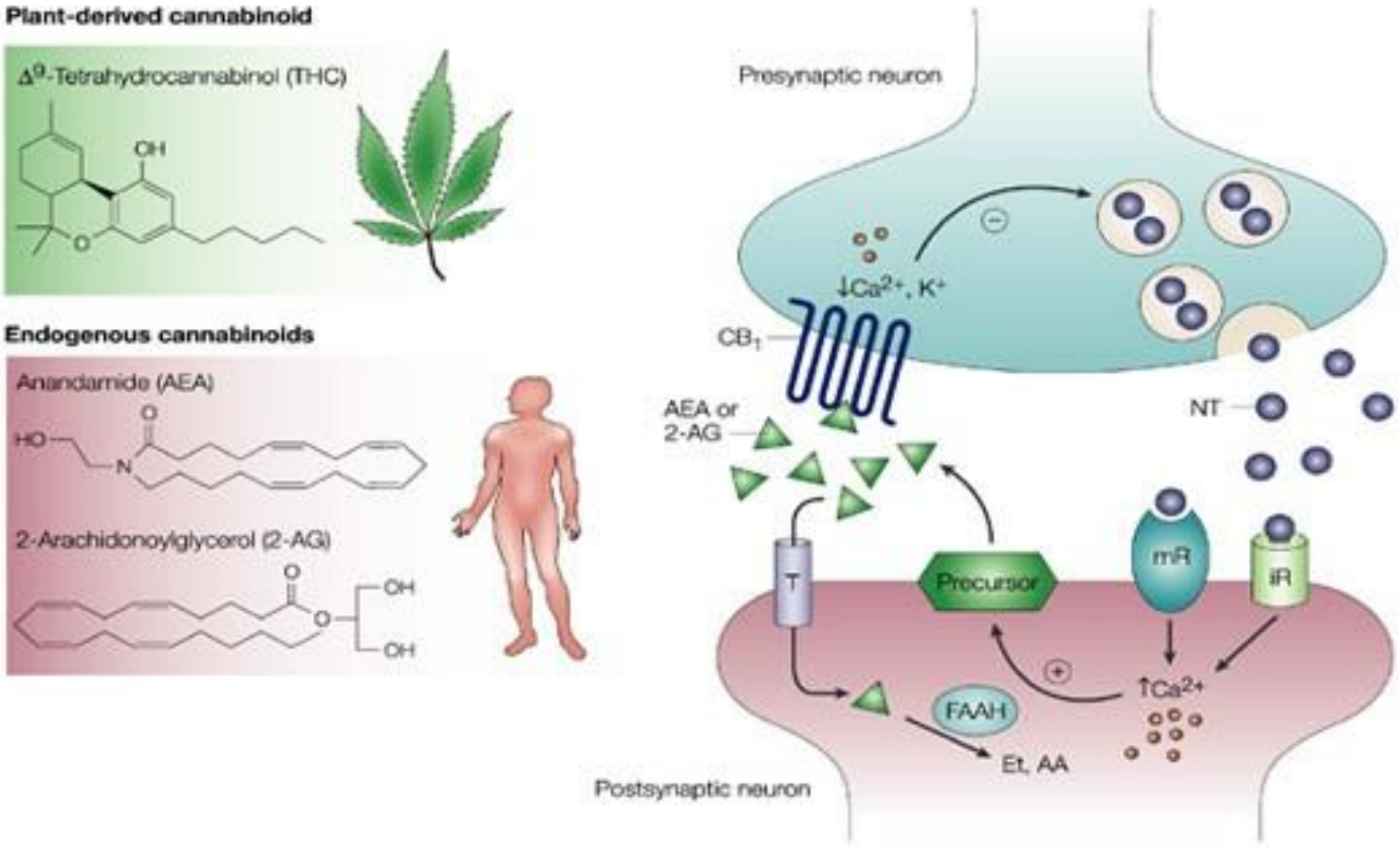
RIMONABANT: UN ANTAGONISTA CB1 PER IL TRATTAMENTO DELL'OBESITA'

SISTEMA DEGLI ENDOCANNABINOIDI



Nature Reviews | Cancer

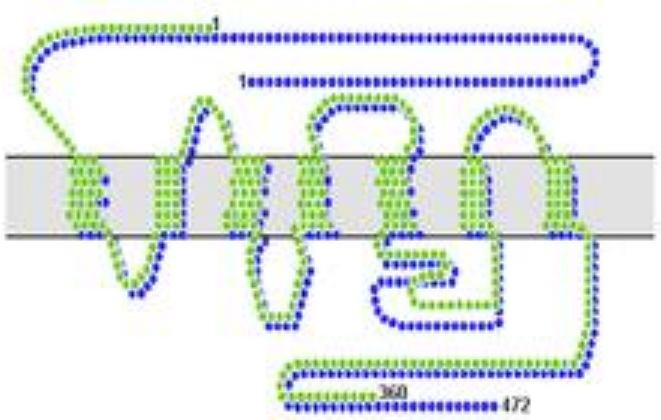
SISTEMA DEGLI ENDOCANNABINOIDI

Nel SNC gli endocannabinoidi sono sintetizzati durante i momenti di intensa attività neuronale ed esercitano un meccanismo di feedback negativo, poiché il rilascio postsinaptico di endocannabinoidi permette la loro interazione con i recettori CB presinaptici che inibiscono la liberazione di neurotrasmettitore – TRASMISSIONE RETROGADA –

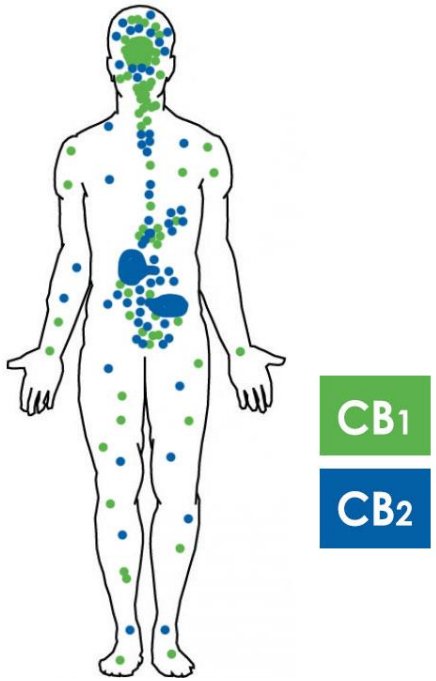
Il recettore CB1 è localizzato prevalentemente nel cervello mentre il recettore CB2 prevalentemente in periferia.

SNC: ipotalamo, strutture limbiche, corteccia, ippocampo, cervelletto, gangli della base

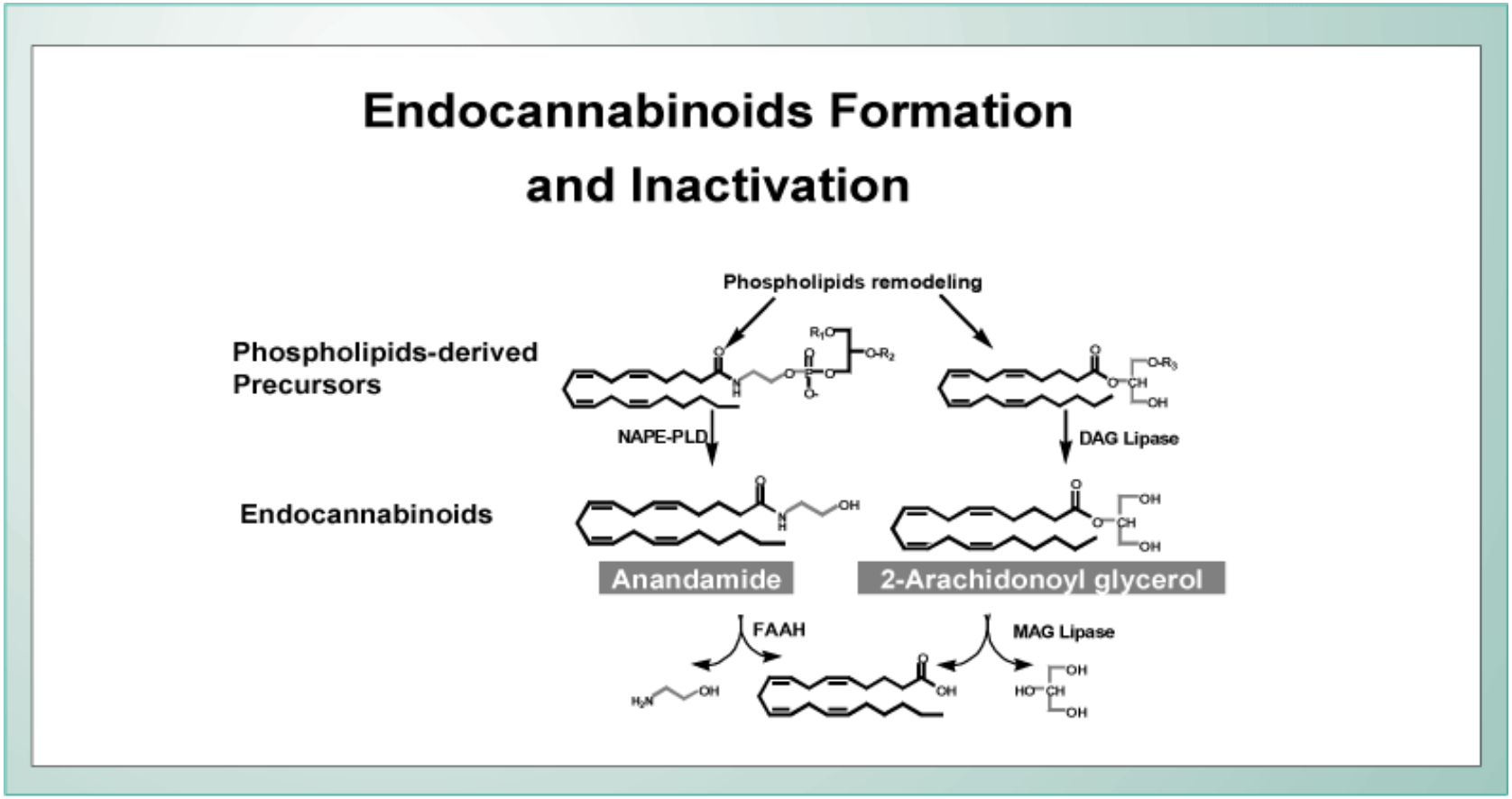
Periferia: adipociti, sistema immunitario, tratto GI



Struttura dei recettori CB1 e CB2



SISTEMA DEGLI ENDOCANNABINOIDI



Gli endocannabinoidi sono prodotti a richiesta e sono metabolizzati velocemente. La loro attività è limitato nel tempo e nello spazio.

SISTEMA DEGLI ENDOCANNABINOIDI

Il sistema degli endocannabinoidi è un sistema generalmente silente. E' un sistema di ripresa dallo stress che viene attivato per ristabilire l'omeostasi dell'organismo.

RELAX: riduzione di ansia e dolore, abbassamento della temperatura, rilassamento muscolare, vasodilatazione e abbassamento della pressione

RIPOSO: inibizione del movimento e sedazione

AMNESIA: rimozione di memorie avverse, traumatiche

PROTEZIONE emozionale

APPETTITO: aumento dell'appetito e delle proprietà di gratificazione del cibo

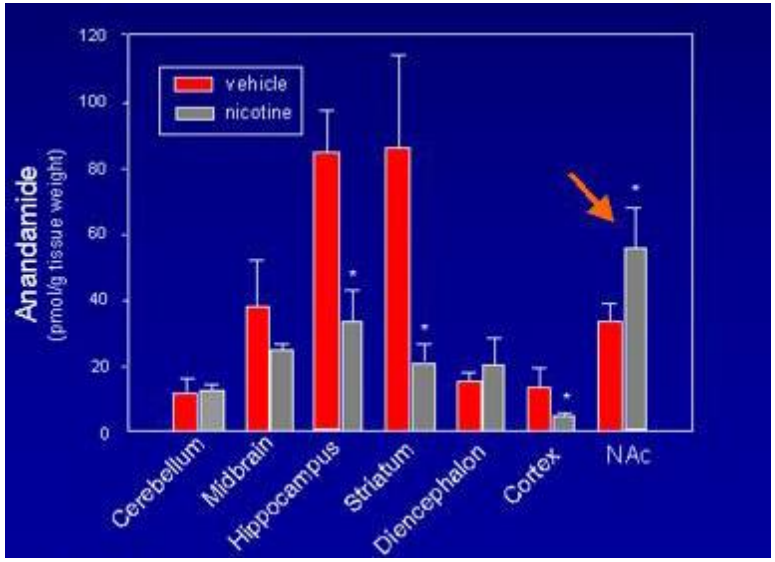
OBESITA'
FUMO DI SIGARETTA
IPER-ATTIVAZIONE DEL SISTEMA DEGLI ENDOCANNABINOIDI
CERVELLO
PERIFERIA
NUCLEO ACCUMBENS
IPOTALAMO
ADIPOCITI
Aumento appetito e aumento fumo di sigaretta per aumento gratificazione
Aumento appetito
Aumento accumulo di grasso

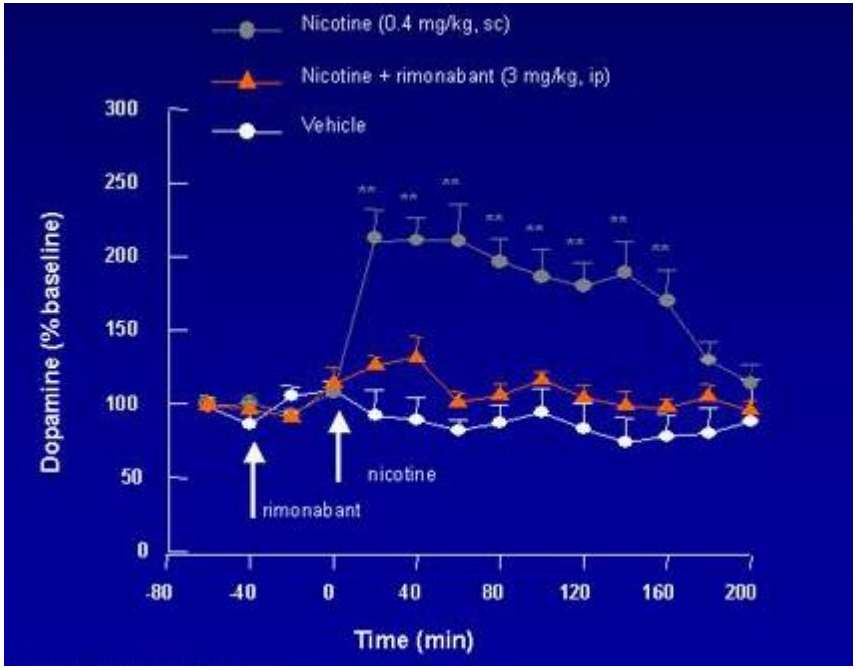
ENDOCANNABINOIDI E CIRCUITI DELLA GRATIFICAZIONE

- L'antagonista CB1 RIMONABANT riduce l'assunzione di soluzione zuccherina e cibo palatabile nei ratti

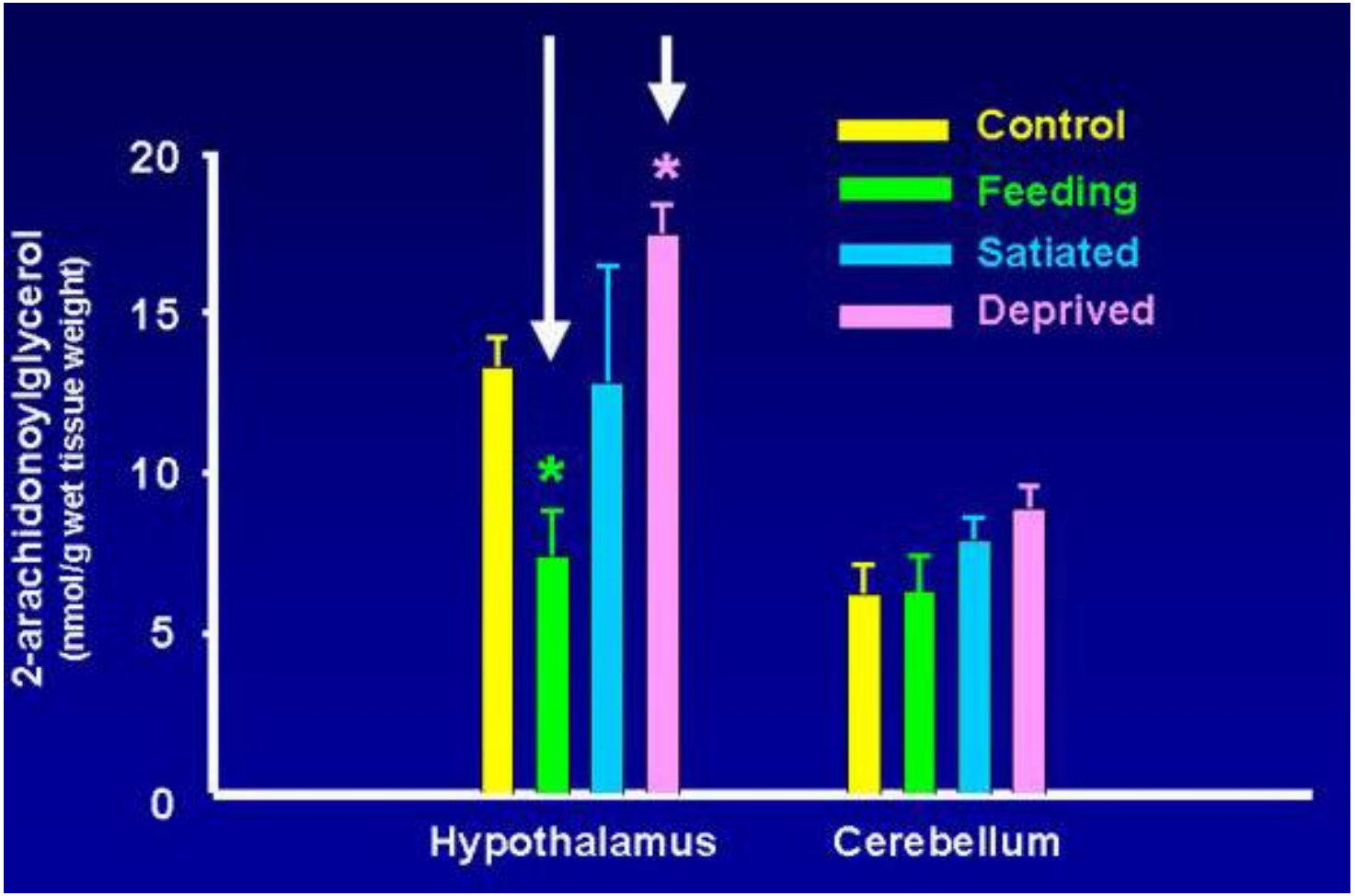
- La somministrazione cronica di nicotina nei ratti induce un aumento di anandamide nel nucleo accumbens

- Se a ratti allenati ad autosomministrarsi nicotina viene dato rimonabant, i livelli di dopamina, che in condizioni normali aumentano in seguito alla somministrazione di nicotina, rimangono bassi



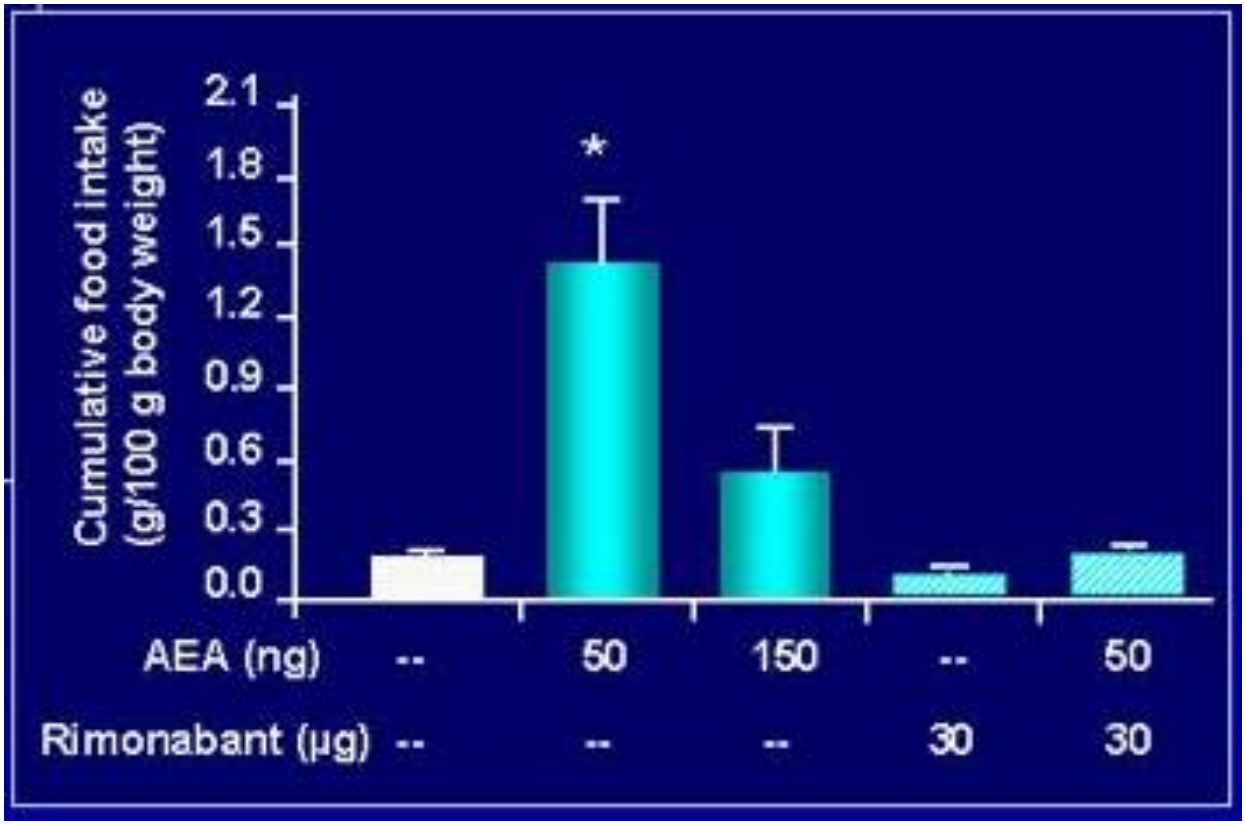


ENDOCANNABINOIDI E IPOTALAMO



Nell'ipotalamo i livelli di endocannabinoidi sono bassi subito dopo il pasto ed elevati durante il digiuno – ciò siggerisce che gli endocannabinoidi stimolino l'appetito

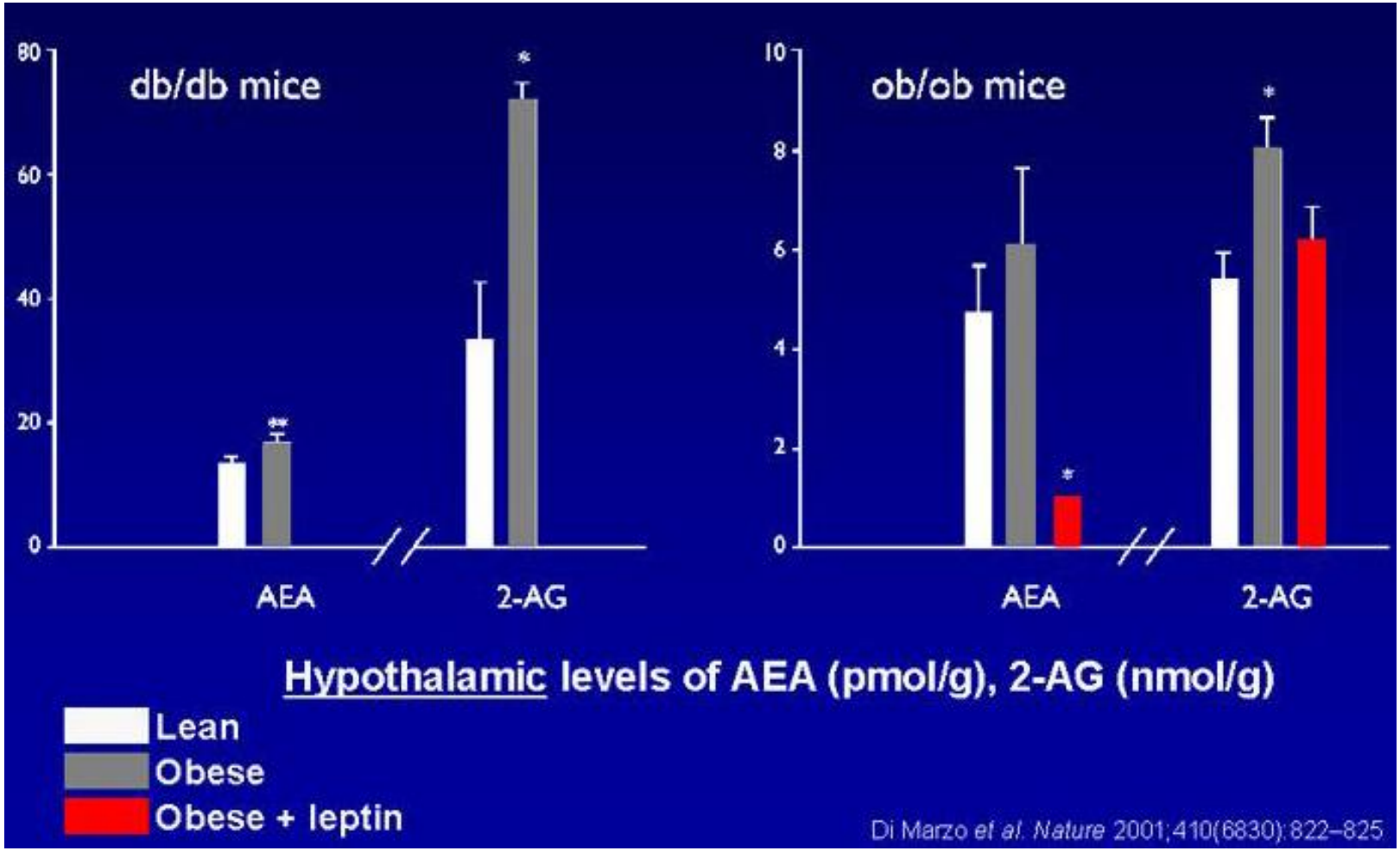
ENDOCANNABINOIDI E IPOTALAMO



Anandamide iniettata direttamente nell'ipotalamo aumenta il food intake. Questo effetto è bloccato da rimonabant

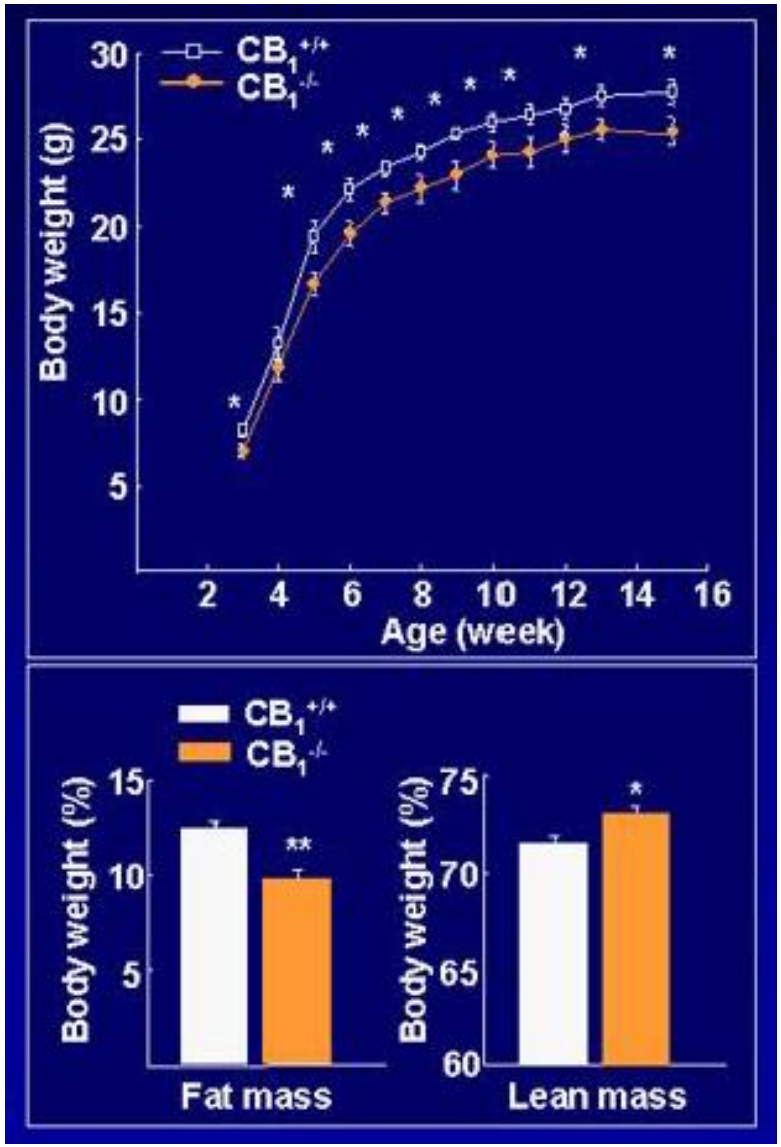
ENDOCANNABINOIDI E IPOTALAMO in animali obesi

In diversi modelli animali di obesità i livelli degli endocannabinoidi nell'ipotalamo sono elevati – il sistema è permenentemente iperattivato e causa iperfagia



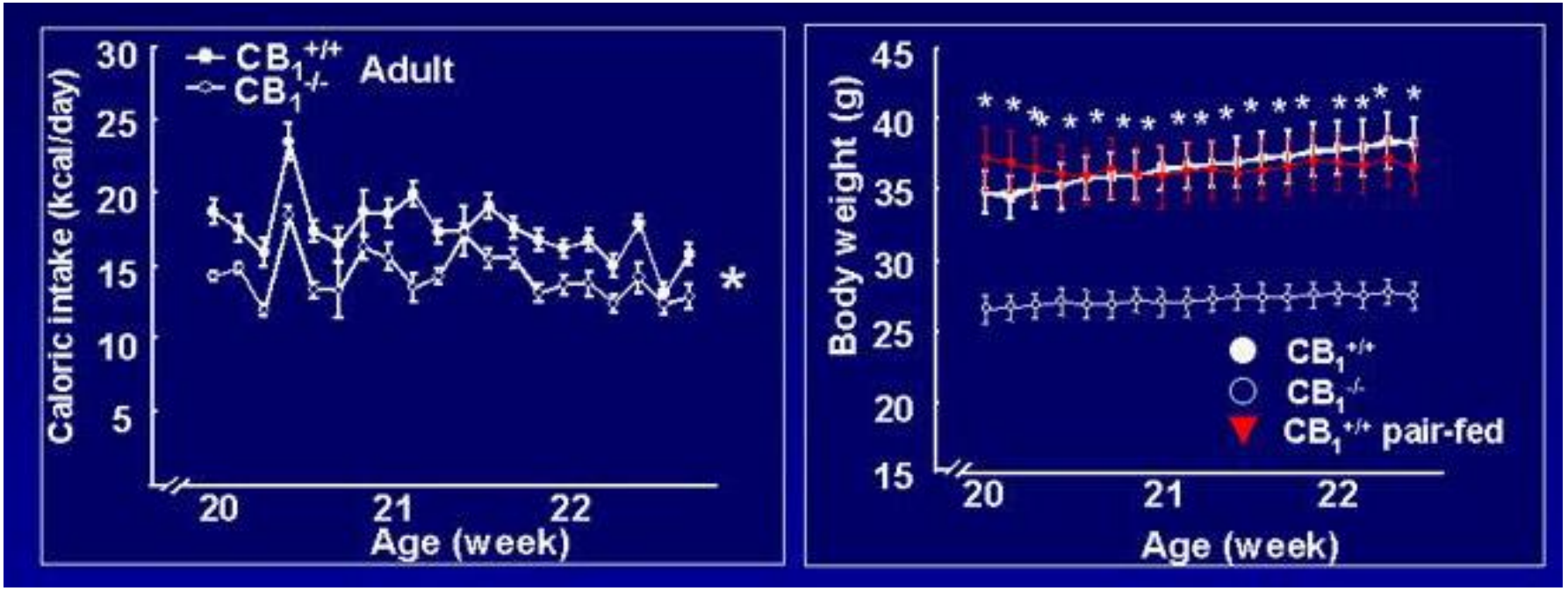
TOPI CB1(-/-)

Topi che non hanno il recettore CB1 mangiano meno e hanno meno massa grassa



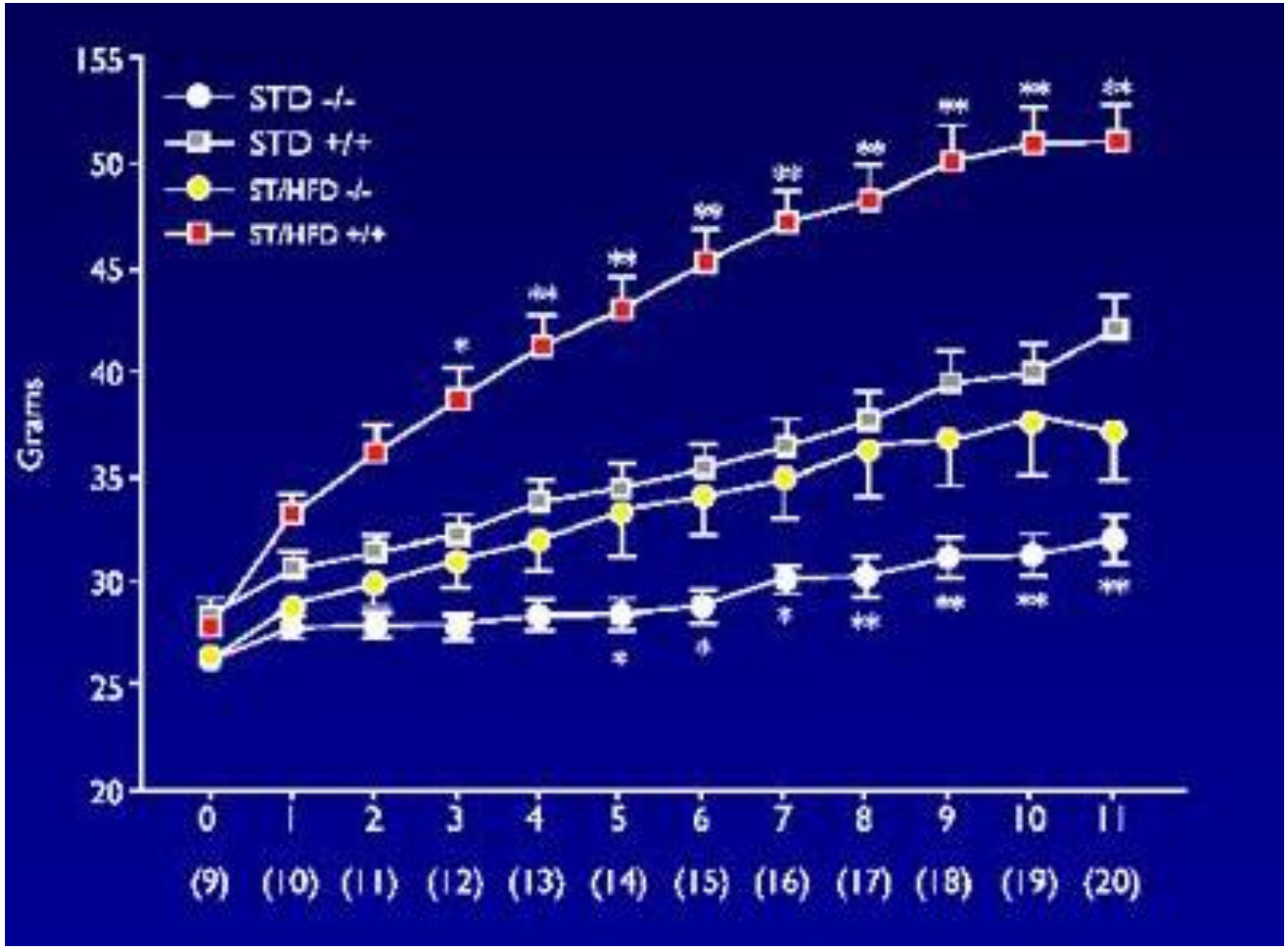
TOPI CB1(-/-)

Topi CB1(-/-) che mangiano quanto topi wt ingrassano meno….questo esperimento suggerisce effetti metabolici che non dipendono dall'assunzione di cibo

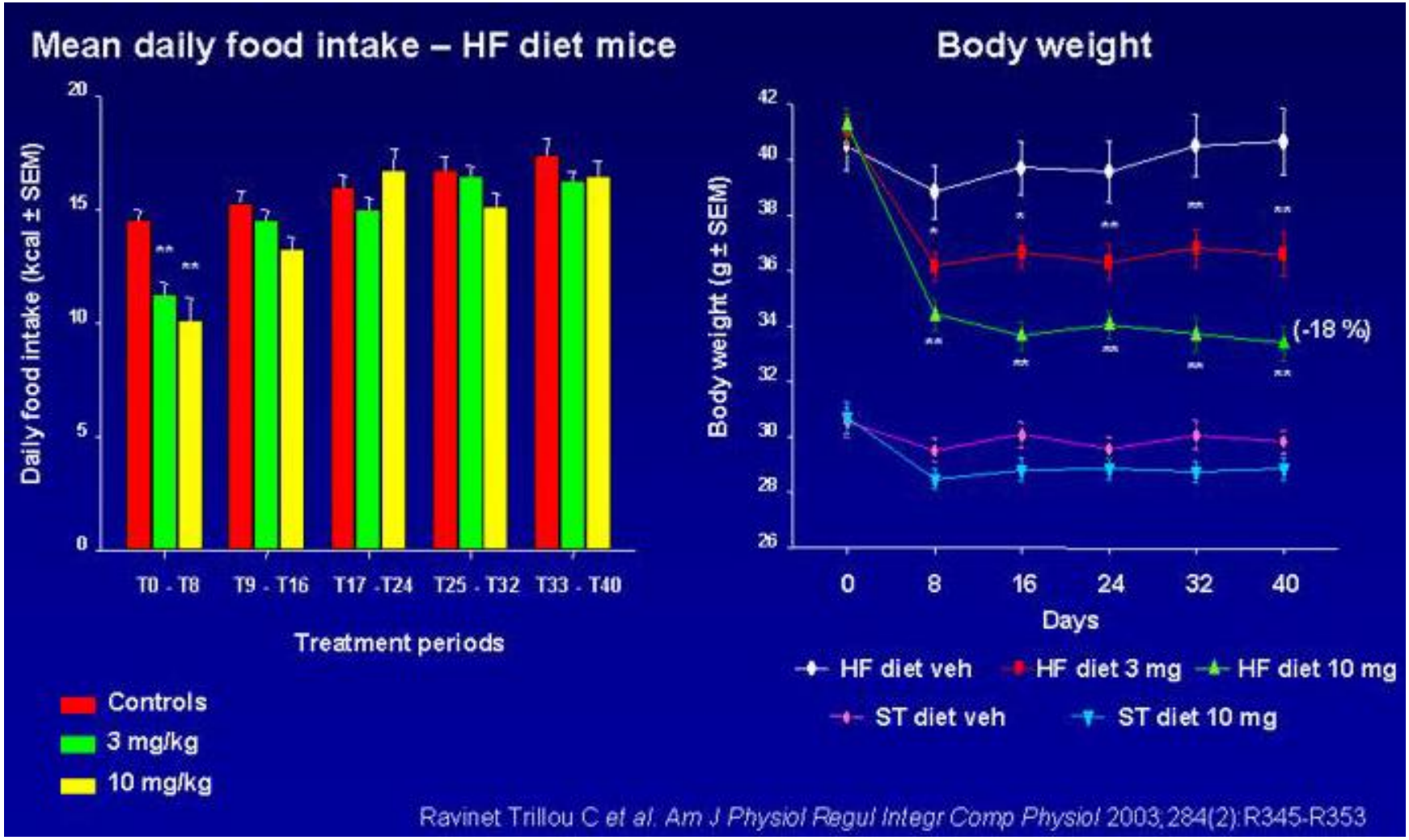


TOPI CB1(-/-)

Topi CB1(-/-) sono più magri e, se sottoposti a dieta grassa, ingrassano meno



RIMONABANT: RIDUZIONE DEL PESO CORPOREO INDIPENDENTE DALL'ASSUNZIONE DI CIBO



Ravinet Trillou C *et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284(2):R345-R353

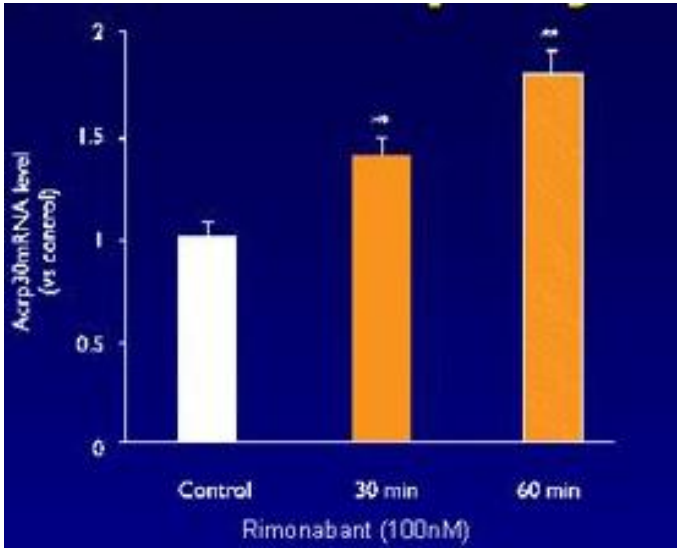
ENDOCANNABINOIDI E TESSUTO ADIPOSO

Il recettore CB1 è presente sugli adipociti

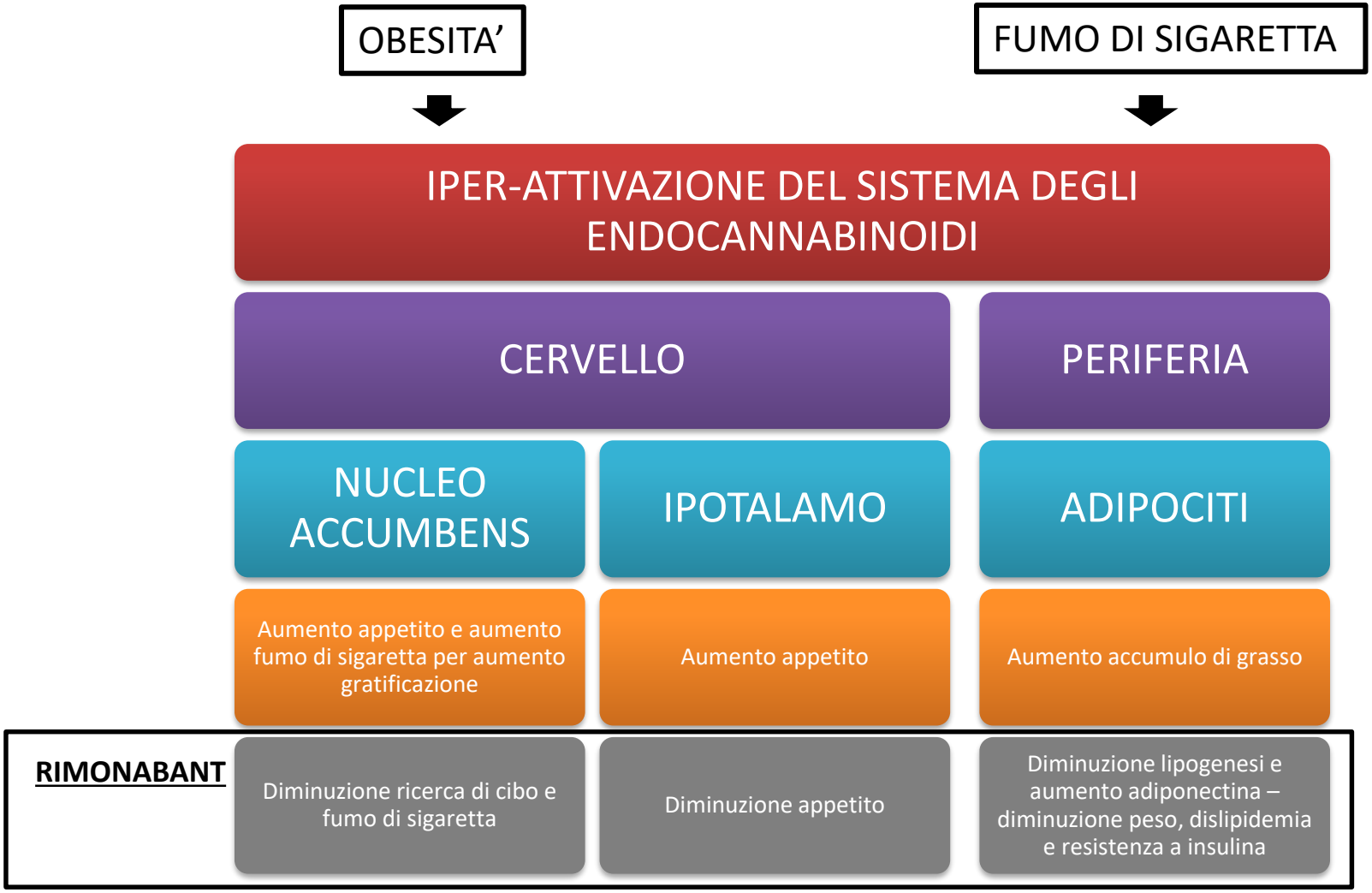
La stimolazione di CB1 stimola la lipogenesi. Questo effetto è bloccato da rimonabant

I recettori CB1 sono over espressi in adipociti di animali obesi

Rimonabant stimola negli adipociti la sintesi di ADIPONECTINA



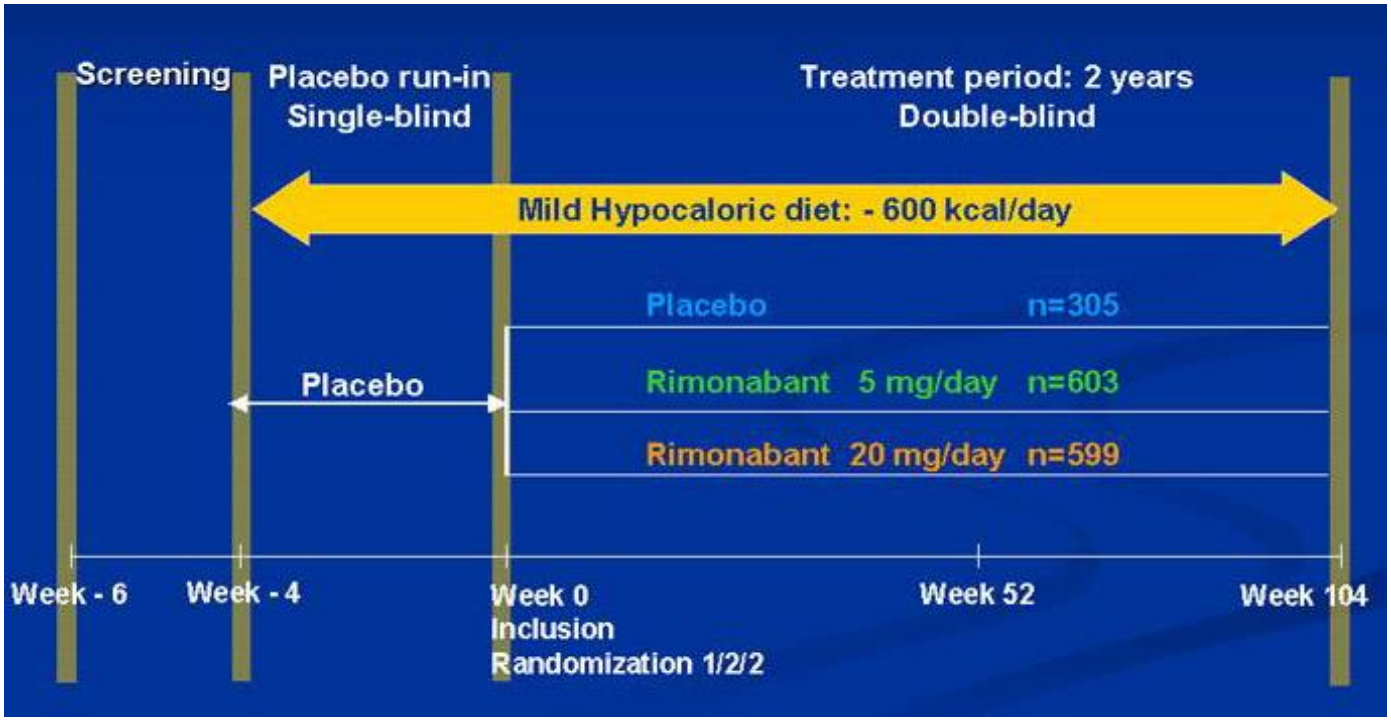
L'adiponectina è un ormone prodotto dal tessuto adiposo. Livelli bassi nei soggetti obesi, livelli elevati nei soggetti normopeso. Un aumento dei livelli di adiponectina è associato a perdita di peso e riduzione dei livelli di insulina. L'adiponectina è bassa in pazienti con diabete di tipo 2. Bassi livelli di adiponectina sono associati a dislipidemia


OBESITA'
FUMO DI SIGARETTA
IPER-ATTIVAZIONE DEL SISTEMA DEGLI ENDOCANNABINOIDI
CERVELLO
PERIFERIA
NUCLEO ACCUMBENS
IPOTALAMO
ADIPOCITI
Aumento appetito e aumento fumo di sigaretta per aumento gratificazione
Aumento appetito
Aumento accumulo di grasso
RIMONABANT
Diminuzione ricerca di cibo e fumo di sigaretta
Diminuzione appetito
Diminuzione lipogenesi e aumento adiponectina – diminuzione peso, dislipidemia e resistenza a insulina

RIO: Rimonabant in Obesity Study

Lo studio Rimonabant In Obesity/Overweight (RIO) ha studiato l'efficacia e la sicurezza di rimonabant per la riduzione del peso corporeo e la riduzione dei rischi metabolici. Sono stati arruolati circa 13.000 pazienti sovrappeso nel mondo.

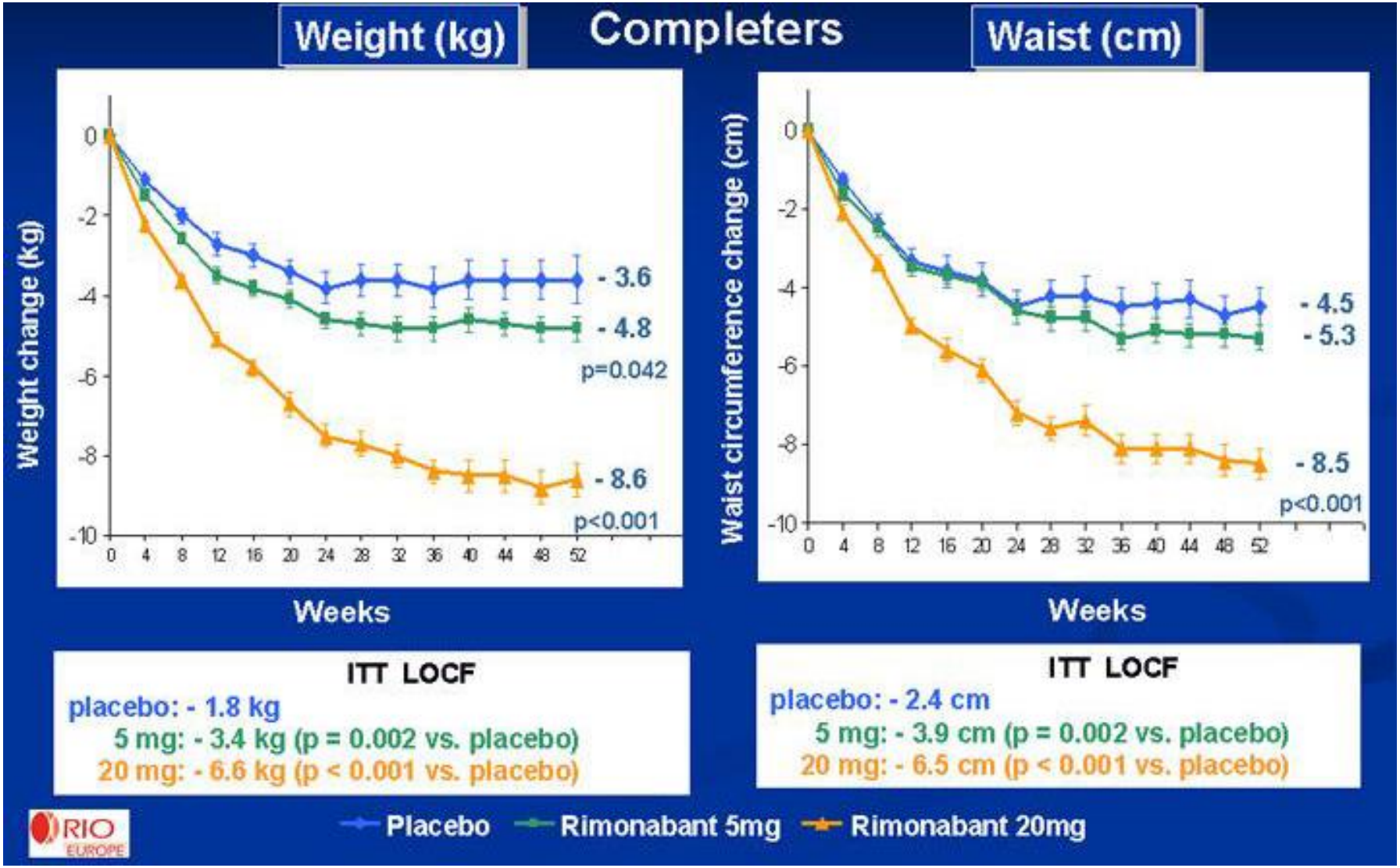
LO STUDIO RIO IN EUROPA



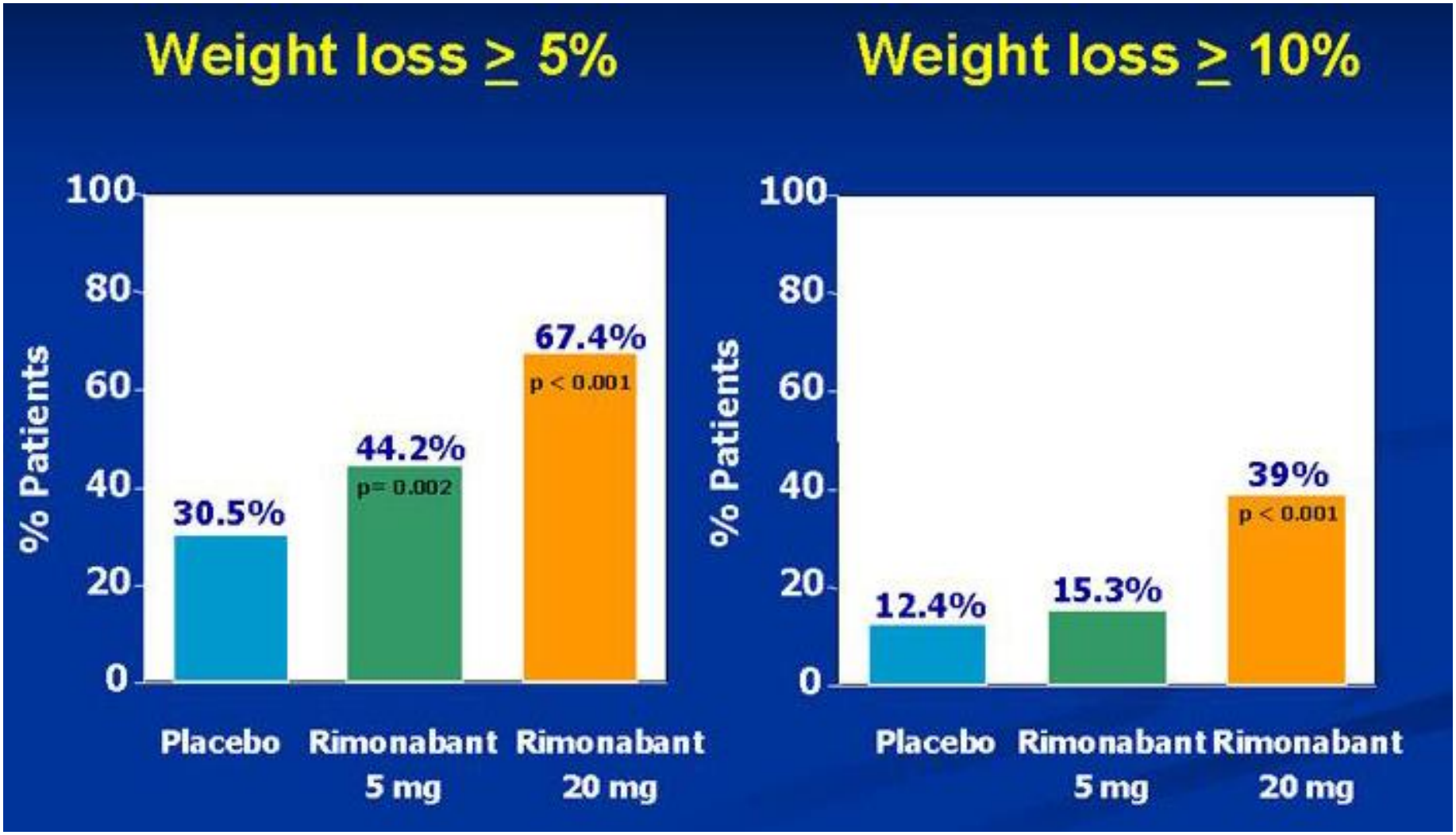
CRITERI DI INCLUSIONE:

- Età > 18
- Maschi e femmine
- BMI > 30
- Peso stabile
- Seguire il regime ipocalorico durante le 4 settimane con placebo
- Assenza di diabete

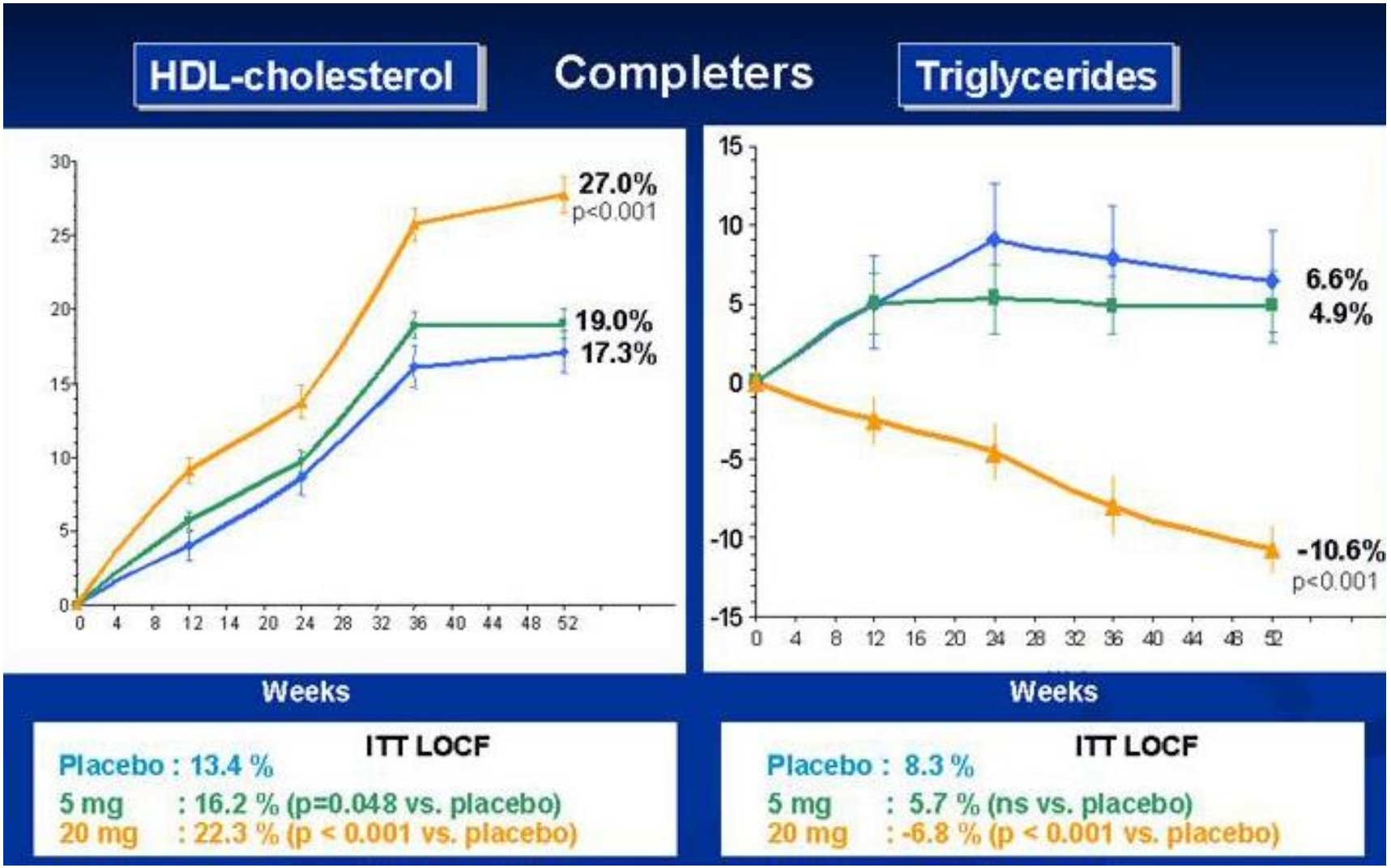
LO STUDIO RIO IN EUROPA



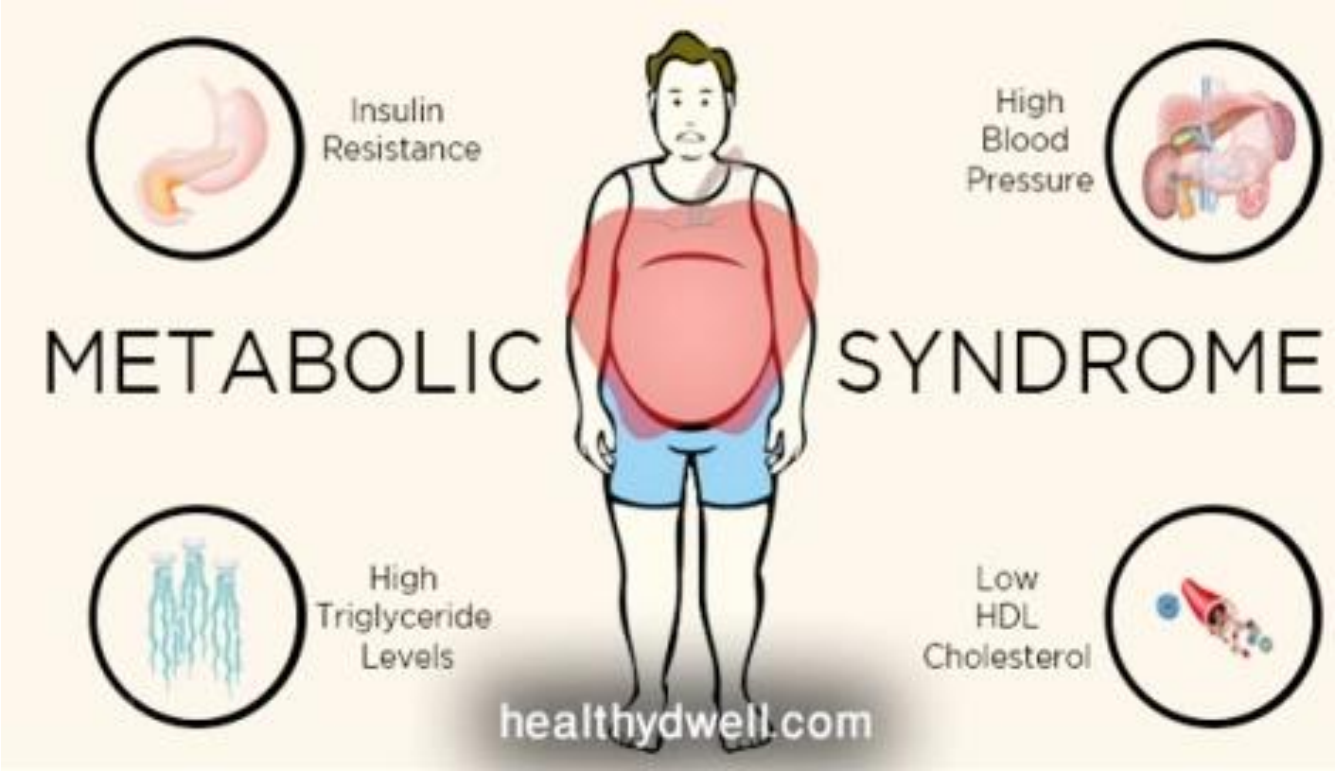
LO STUDIO RIO IN EUROPA



LO STUDIO RIO IN EUROPA

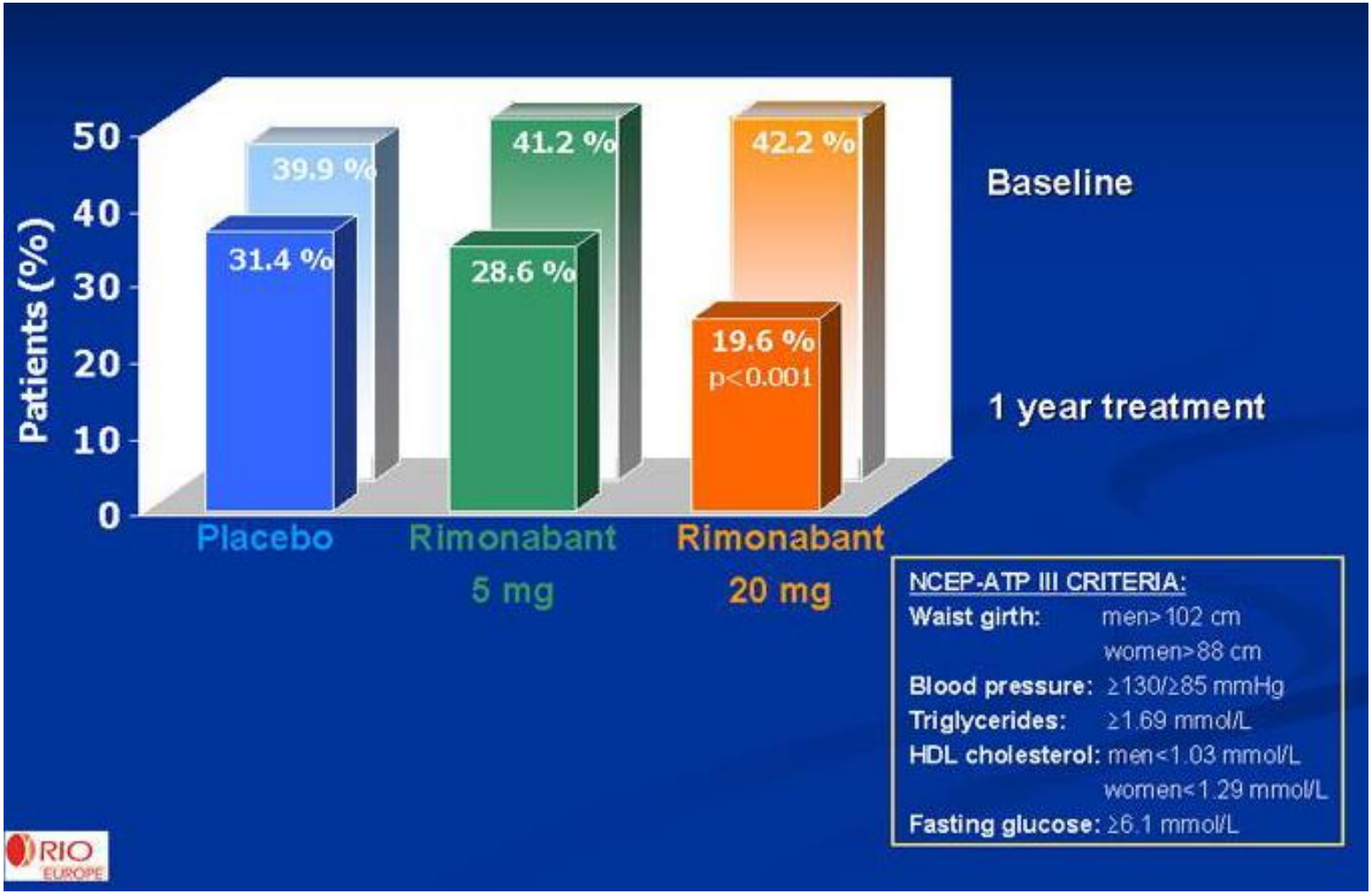


LO STUDIO RIO IN EUROPA



LO STUDIO RIO IN EUROPA

Percentuale di pazienti con sindrome metabolica



LO STUDIO RIO IN EUROPA

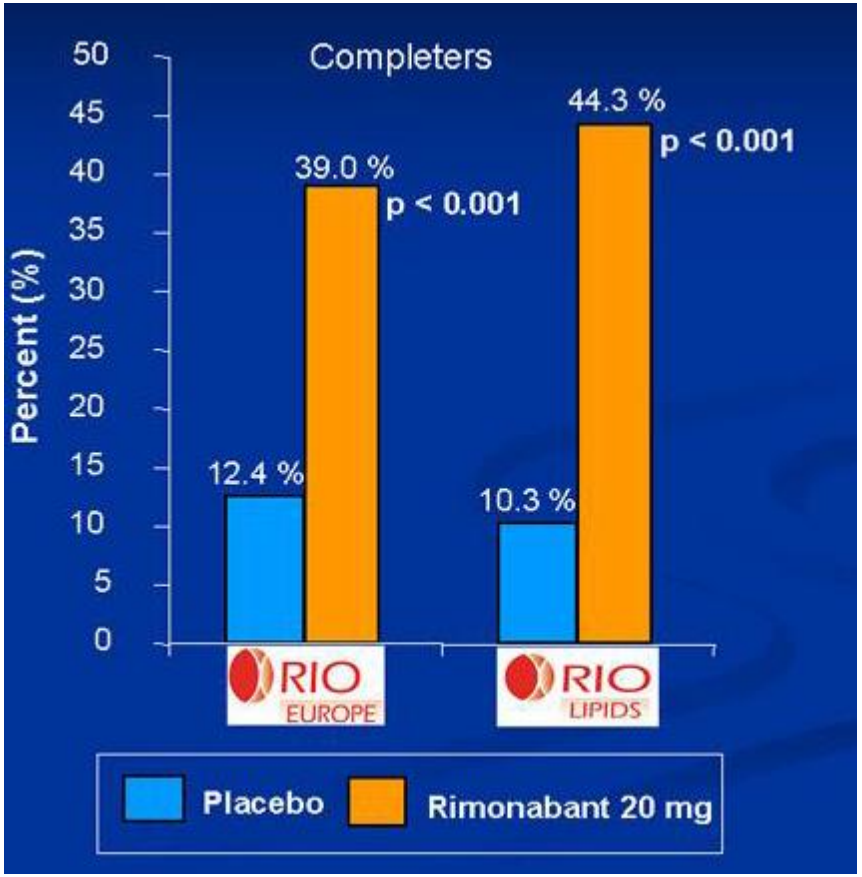
SICUREZZA:

Da questo studio non sono emersi particolari problemi di sicurezza, la maggior parte degli effetti collaterali sono stati blandi e transitori

Side Effect (%)	Rimonabant 20 mg	Rimonabant 5 mg	Placebo
Nausea	13.7	6.0	5.2
Dizziness	9.3	8.1	5.2
Diarrhea	8.2	7.3	4.6
Vomiting	5.2	2.5	1.6

LO STUDIO RIO-LIPIDS

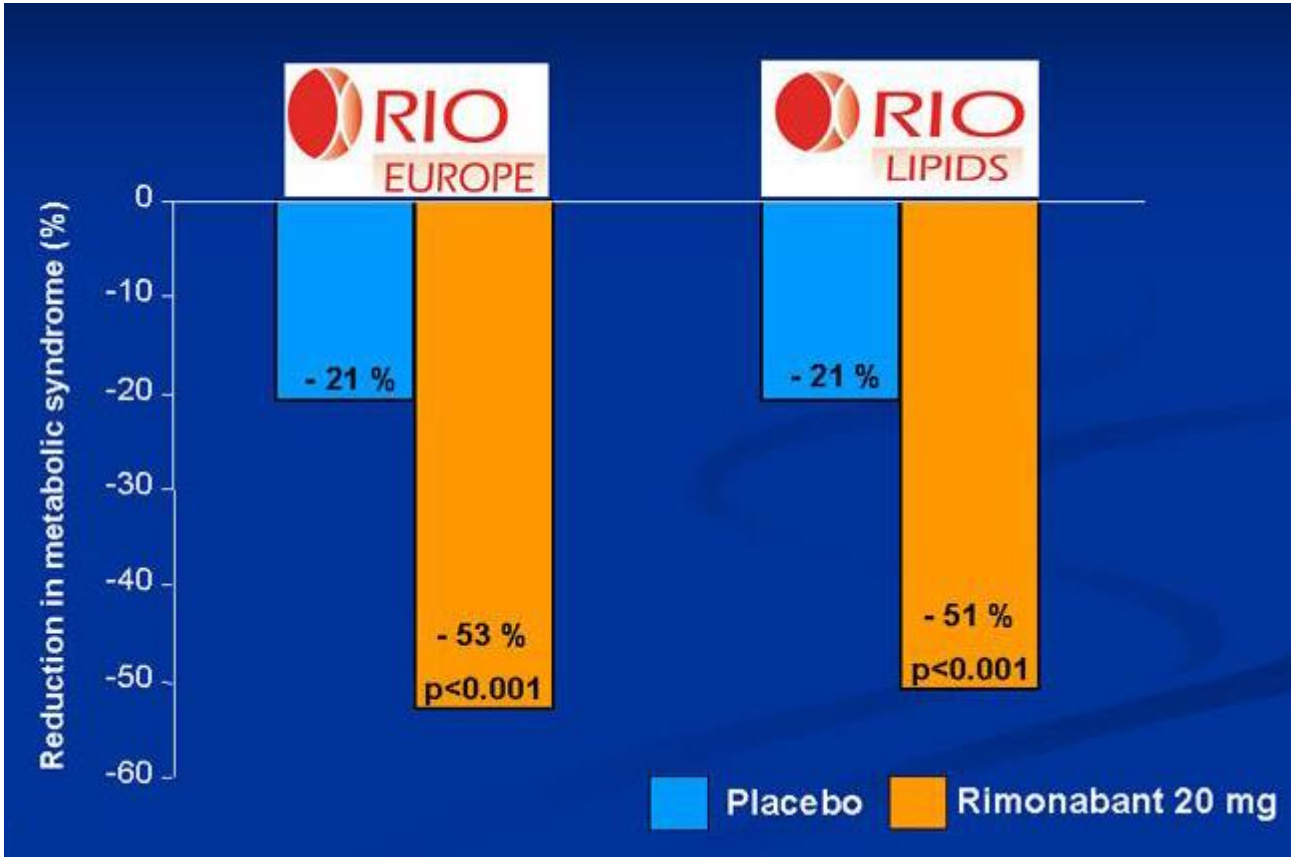
Pazienti obesi con dislipidemia non trattata



Percentuale di pazienti che ha perso il 10% del peso corporeo

LO STUDIO RIO-LIPIDS

Pazienti obesi con dislipidemia non trattata



RIMONABANT – IL PRIMO ANTAGONISTA CB1 APPROVATO COME FARMACO

European Medicines Agency

London 30 January 2009
EMEA/39457/2009

PUBLIC STATEMENT ON

Acomplia
(rimonabant)

WITHDRAWAL OF THE MARKETING AUTHORISATION IN THE EUROPEAN UNION

On 19 June 2006, the European Commission granted a marketing authorisation valid throughout the European Union for the medicinal product Acomplia (rimonabant), indicated as an adjunct to diet and exercise for the treatment of obese patients (BMI ≥ 30 kg/m^2), or overweight patients (BMI > 27 kg/m^2) with associated risk factor(s), such as type 2 diabetes or dyslipidaemia.

On 13 November 2008, the marketing of Acomplia was suspended in all the Member States in which the product was being marketed.

On 5 December 2008, the marketing authorisation holder (MAH) responsible for Acomplia, sanofi-aventis, notified the European Commission of its decision to voluntarily withdraw its marketing authorisation. The MAH stated that no additional clinical data will now be available to lift the suspension of the marketing authorisation for Acomplia following its decision to discontinue the ongoing rimonabant clinical development program in all indications.

On 16 January 2009, the European Commission issued a decision to withdraw the marketing authorisation for Acomplia. Pursuant to this decision the European Public Assessment Report for Acomplia will be updated to reflect that the marketing authorisation is no longer valid.

Rimonabant è stato ritirato dal mercato per effetti importanti effetti collaterali a livello psichiatrico – ansia, depressione, tendenze suicide…