



**Università degli Studi di Napoli Federico II**  
**Dipartimento di Farmacia**  
*Dottorato di Ricerca in Scienza del Farmaco*  
*XL Ciclo*



**EFFETTI DELLE ACILETANOLAMIDI DA SOLE E IN ASSOCIAZIONE SULLE ALTERAZIONI INFIAMMATORIE E METABOLICHE CORRELATE ALL'OBESITÀ**

TUTOR Prof.ssa Rosaria Meli e cotutor Dott. Claudio Pirozzi

Negli ultimi tre decenni, la prevalenza dell'obesità è aumentata rapidamente in tutto il mondo. In condizioni di obesità, si verifica uno stato di infiammazione cronica che può determinare lo sviluppo di molteplici co-morbidità aumentando il rischio cardiovascolare e la mortalità. L'adiposità viscerale e la disregolazione metabolica possono determinare la comparsa di danno e fibrosi a livello renale e cardiaco. Tale condizione, vista l'interdipendenza fisiologica dei due organi, viene denominata sindrome cardiorenale e può sfociare in definitiva, nell'insufficienza renale e/o cardiaca.

Le N-aciletanolamine (NAE) sono endocannabinoidi non canonici e precisamente etanolammidi di acidi grassi a lunga catena appartenenti a una vasta famiglia di lipidi endogeni con molteplici effetti farmacologici capace di legare diversi e specifici recettori. Tra queste, l'oleiletanolamide (OEA), la palmitoiletanolamide (PEA), la stearoiletanolamide (SEA) e la linoiletanolamide (LEA) sono coinvolte in molte funzioni e nel miglioramento del metabolismo lipidico, presentando anche effetti analgesici e/o antiinfiammatori.

L'obiettivo di questo progetto è quello di valutare gli effetti benefici di queste diverse NAE e di formulazioni contenenti l'associazione di queste NAE, nel ripristinare l'omeostasi glucidica/lipidica, nel limitare lo sviluppo dell'obesità e delle complicanze ad essa correlate, inclusa la sindrome cardio-renale.

Per valutare tali effetti potranno essere usati modelli murini di obesità sia genetici che nutrizionali, studiando la modulazione dei meccanismi sottesi al processo infiammatorio d'organo e sull'attività mitocondriale. Linee cellulari immortalizzate (epatociti, cardiomiociti e cellule renali) o organoidi di diversa tipologia verranno utilizzati per la valutazione degli effetti tissutali diretti e dei meccanismi molecolari sottesi all'attività delle singole molecole o della loro associazione.

Bibliografia inerente il progetto di ricerca

Al-Chalabi S, Syed AA, Kalra PA, Sinha S. Mechanistic Links between Central Obesity and Cardiorenal Metabolic Diseases. *Cardiorenal Med.* 2024;14(1):12-22. doi: 10.1159/000535772. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38171343.

Comella F, Lama A, Pirozzi C, Annunziata C, Piegari G, Sodano F, Melini S, Paciello O, Lago Paz F, Meli R, Mattace Raso G. Oleoylethanolamide attenuates acute-to-chronic kidney injury: in vivo and in vitro evidence of PPAR- $\alpha$  involvement. *Biomed Pharmacother.* 2024 Feb;171:116094. doi: 10.1016/j.biopha.2023.116094

Tovar R, de Ceglia M, Ubaldi M, Rodríguez-Pozo M, Soverchia L, Cifani C, Rojo G, Gavito A, Hernandez-Folgado L, Jagerovic N, Ciccocioppo R, Baixeras E, Rodríguez de Fonseca F, Decara J. Administration of Linoleoylethanolamide Reduced Weight Gain, Dyslipidemia, and Inflammation Associated with High-Fat-Diet-Induced Obesity. *Nutrients.* 2023 Oct 20;15(20):4448. doi: 10.3390/nu15204448

Melini S, Lama A, Comella F, Opallo N, Del Piano F, Annunziata C, Mollica MP, Ferrante MC, Pirozzi C, Mattace Raso G, Meli R. Targeting liver and adipose tissue in obese mice: Effects of a N-acylethanolamine mixture on insulin resistance and adipocyte reprogramming. *Biomed Pharmacother.* 2024 May;174:116531. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116531.