

Aliamidi in dermatologia veterinaria. Review delle evidenze pre-cliniche e cliniche

RIASSUNTO

Nell'ultimo ventennio, la ricerca farmacologica ha riservato particolare attenzione alle aliamidi: sostanze lipidiche presenti in natura e prodotte per via endogena "al bisogno" in risposta a situazioni di danno e/o infiammazione. Se somministrate per via esogena, tali sostanze sono capaci di potenziare i naturali meccanismi di protezione da infiammazione, prurito e dolore, principalmente attraverso la regolazione della degranolazione dei mastociti residenti nei diversi distretti tissutali, cute in primis (meccanismo ALIA, *Autacoid Local Injury Antagonism*).

La presente review si prefigge di fornire una visione completa ed aggiornata delle evidenze scientifiche finora raccolte sulla molecola capostipite delle aliamidi (Palmitoiletanolamide, PEA), e sul suo analogo strutturale Adelmidrol, nello specifico settore della dermatologia veterinaria. In particolare, vengono prese in considerazione le evidenze a sostegno del meccanismo d'azione ALIA di PEA e Adelmidrol, unitamente ai dati raccolti a livello pre-clinico e clinico sull'efficacia antinfiammatoria e antiprurito in dermatologia.

In funzione delle evidenze finora ottenute sia in merito all'efficacia che al profilo di sicurezza, è possibile collocare le aliamidi nell'ambito delle più innovative opzioni oggi disponibili per il trattamento delle malattie cutanee allergiche del cane e del gatto.

ENDOCANNABINOIDI DIRETTI E INDIRETTI

Negli ultimi anni, l'interesse della ricerca scientifica internazionale si è particolarmente concentrato sull'identificazione e lo studio di sostanze endogene di natura lipidica, dotate di ruoli fisiologici di protezione e riequilibrio biologico e, per questo, di promettenti potenzialità applicative^{1,2,3}. Si tratta di amidi di acidi grassi (*Fatty Acid Amides, FAA*) sintetizzate localmente, a partire da precursori fosfolipidici di membrana, ogni volta che le cellule sono esposte a danni effettivi o potenziali (cosiddetta produzione "on demand", al bisogno). Anche dette autacoidi (dal greco "autos" = se stesso e "akos" = rimedio), queste sostanze regolano le risposte fisiopatologiche sia a livello del sistema nervoso, centrale e periferico, che di tutti i tessuti. Terminata la loro azione, vengono inattivate mediante degradazione enzimatica ad opera di idrolasi specifiche^{4,5}. I composti più noti, appartenenti alla famiglia delle FAA, sono gli endocannabinoidi, così denominati per la capacità di legarsi ai "recettori per i cannabinoidi" (CB), espressi prevalentemente a livello del sistema nervoso centrale (CB1) e delle cellule immunocompetenti (CB2)^{6,7,8,9}. Recentemente, si è scoperto che altre FAA, pur non essendo veri e propri endocannabinoidi, condividono con queste sostanze alcuni meccanismi d'azione, nonché la capacità di regolare l'infiammazione, il prurito e il dolore^{3,10,11}. Il principale di questi composti, definito cannabimimetico^{11,12,13} o, più recentemente, "endocannabinoide indiretto"¹⁴, è la palmitoiletanolamide (PEA), anche conosciuta con il nome chimico di N-(2-idrossietil)esadecanamide, e con la denominazione comune internazionale di Palmidrol. La scoperta della PEA e della sua attività di vero e proprio "antinfiammatorio endogeno" risale agli anni '50, quando gli effetti anti-anafilattici ed anti-flogistici conseguenti alla supplementazione dietetica di rosso d'uovo, olio di arachidi o lecitina di soia furono imputati ad una specifica frazione lipidica presente in questi alimenti e corrispondente alla PEA^{15,16}. Qualche anno più tardi, la PEA venne isolata anche dai tessuti dei mammiferi¹⁷, e le sue proprietà antinfiammatorie vennero riconfermate in diversi modelli di infiammazione¹⁸, e supportate dai risultati ottenuti in studi clinici su vasta scala¹⁹. Allo stato attuale, alla PEA sono riconosciute tre proprietà essenziali, che ne determinano un importante ruolo di protezione e riequilibrio biologico:

- 1) presenza in numerose fonti naturali (es. piante, lieviti, invertebrati e mammiferi) ed elevato grado di conservazione evolutiva, segno dell'importanza strategica della sostanza^{1,13,20},
- 2) produzione *on demand* da parte di cellule neuronali, infiammatorie, adipose e cutanee (es. cheratinociti, macrofagi, mastociti) in risposta a danni infiammatori e degenerativi, sia acuti che cronici^{21,22}. Questa produzione "al bisogno" è stata dimostrata per la prima volta nel miocardio infartuato di cane²³, e successivamente riconfermata nella cute di animali sperimentali (ratti), dove i livelli endogeni della PEA aumentano di pari passo con la gravità della risposta

Chiara Noli¹, Alda Miolo²

¹ Ospedale Veterinario Cuneese,
Borgo San Dalmazzo (Cuneo)

² CeDIS, Centro di Documentazione e Informazione
Scientifica, Innovet Italia, Saccolongò (Padova)

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 20/01/2012 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 26/03/2012".

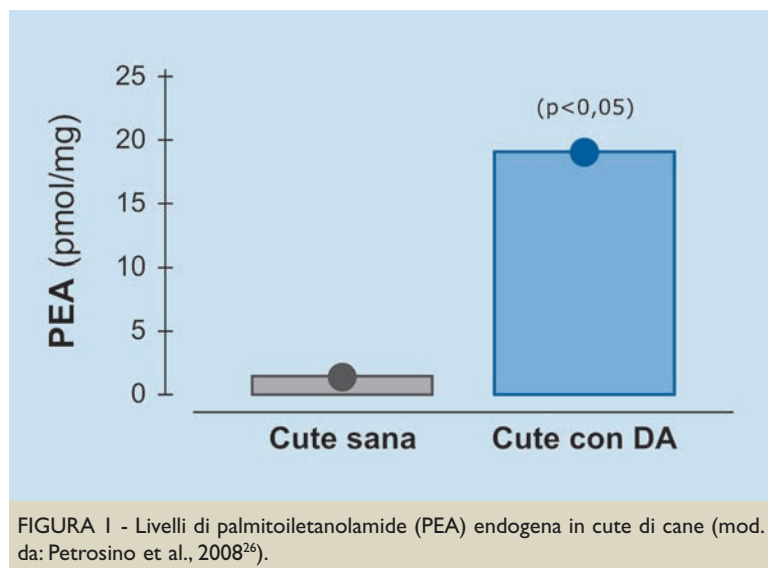


FIGURA 1 - Livelli di palmitoiletanolamide (PEA) endogena in cute di cane (mod. da: Petrosino et al., 2008²⁶).

infiammatoria^{24,25}. Nel cane, in particolare, è recente la dimostrazione che i livelli della PEA endogena risultano di circa 30 volte superiori nella cute lesionata affetta da dermatite atopica (DA), rispetto a quelli riscontrati nella cute di soggetti sani^{26,27} (Fig.1);

- 3) efficacia antinfiammatoria, antidolorifica e anti-prurito. Somministrata per via sistemica, la PEA si rivela in grado di regolare l'iper-reattività tissutale alla base di infiammazione, prurito e dolore^{3,11,12,13,28}.

ALIAMIDI E MECCANISMO ALIA

La pietra miliare della ricerca farmacologica sulla PEA è datata 1996, quando il premio Nobel per la Medicina, Rita Levi Montalcini, coniò l'acronimo ALIA (*Autacoid Local Injury Antagonism*), per indicare il meccanismo locale di tipo autacoide con cui la PEA contrasta (*Antagonism*) i danni tissutali (*injury*) causati dall'infiammazione e da altre cause²⁹. Tale meccanismo si esercita principalmente attraverso la regolazione della funzionalità del mastocita: una cellula immunocompetente ubiquitaria, particolarmente implicata nella risposta al danno tissutale. È stato infatti dimostrato che la PEA è in grado di regolare la degranulazione mastocitaria mediante l'interazione con i recettori periferici dei cannabinoidi (CB2 o CB2-like)^{30,31,32,33} e, così facendo, di ridurre il rilascio di mediatori contenuti nei granuli mastocitari (es. amine vasoattive, citochine, prostanoidei, neuromediatrici) implicati nell'infiammazione, nel prurito e nel dolore (Fig. 2).

La ricerca nel settore della biofarmacologia ALIA ha progressivamente individuato molecole analoghe alla PEA per struttura, meccanismo d'azione ed effetto modulatore, quali ad esempio l'Adelmidrol, raggruppandole sotto il termine di "aliamidi" (amidi di acidi grassi attive attraverso il mecca-

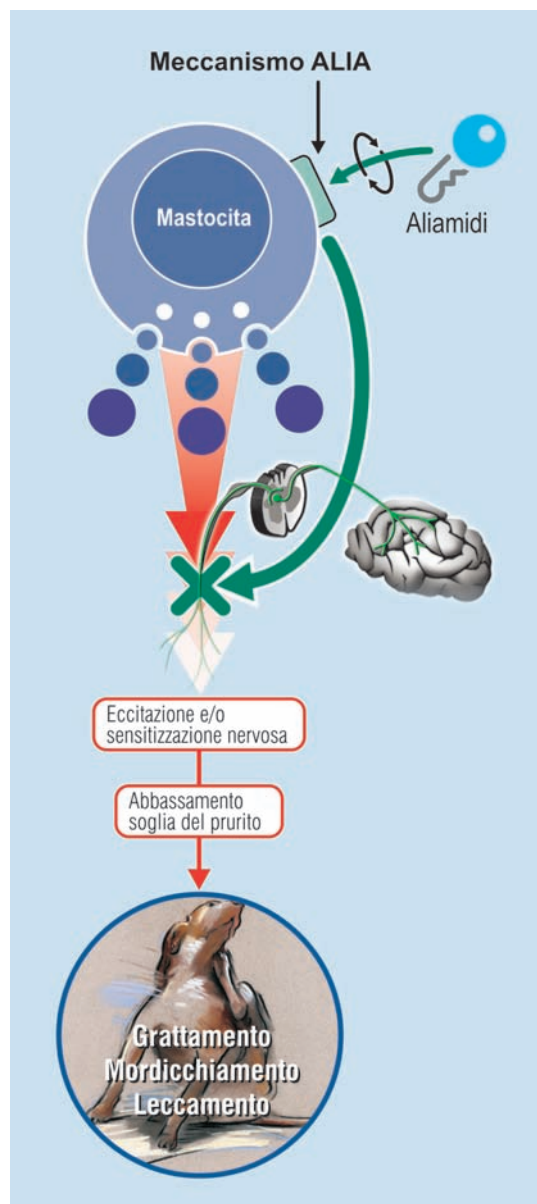


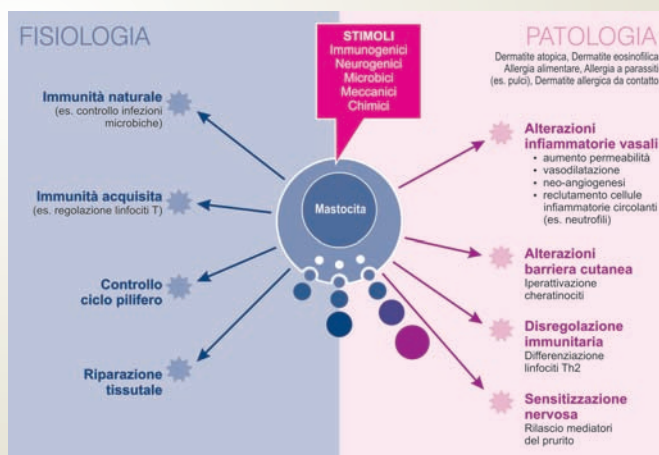
FIGURA 2 - Rappresentazione schematica del meccanismo ALIA (*Autacoid Local Injury Antagonism*). Le aliamidi agiscono principalmente regolando la degranulazione dei mastociti e, dunque, riducendo il rilascio di sostanze coinvolte nell'innescare dell'infiammazione cutanea, e dei processi di sensibilizzazione nervosa, alla base del prurito e dei segni clinici ad esso associati.

smo ALIA)³⁴. Da un punto di vista applicativo, lo sviluppo delle aliamidi ha aperto nuove strategie terapeutiche, basate sulla modulazione "secondo natura" delle vie endogene di protezione^{11,12,13,34,35}. L'effetto ALIA è particolarmente rilevante nella cute per il ruolo cardine che il mastocita svolge nei meccanismi di protezione ed immunosorveglianza cutanea, ma anche nell'innescare e nel mantenimento della risposta infiammatoria causata dalle malattie allergiche (es. dermatite atopica), e dei sintomi (es. prurito) ad esse associati (Box)³⁶⁻⁶⁷. Sugli esatti meccanismi molecolari che determinano gli effetti farmacologici delle aliamidi c'è attual-

BOX

IL MASTOCITA CUTANEO IN SALUTE E MALATTIA

I mastociti sono cellule immunocompetenti, residenti nei tessuti di frontiera con l'ambiente esterno. Quelli cutanei fanno parte del sistema immunitario locale (SIS, *Skin Immune System*), accanto a cheratinociti, macrofagi, cellule dendritiche e linfociti B e T^{36,37}. La funzione di "sensori" della immuno-reattività cutanea dipende dalle loro peculiari caratteristiche "logistico-funzionali", quali la contiguità anatomica con la microcircolazione dermica e le locali terminazioni nervose³⁸, la capacità di essere attivati da diversi stimoli agonisti (es. immunogenici, neurogenici), ed il rilascio immediato e differenziale (degranolazione) di una vasta gamma di mediatori pre-sintetizzati a livello citoplasmatico o, alternativamente, neo-prodotti al bisogno³⁹. La degranolazione mastocitaria, fondamentale per la produzione di risposte difensive e di recupero omeostatico a livello distrettuale⁴⁰⁻⁴⁷, è però considerata un evento cruciale anche nello sviluppo e nella cronicizzazione di varie dermatopatie infiammatorie sia dell'uomo che dell'animale da compagnia⁴⁸⁻⁵⁰. In corso di allergia, i mastociti iperdegranulano, rilasciando sostanze che determinano alterazioni vasali infiammatorie^{50,51}, stimolano i cheratinociti a produrre sostanze lesive per l'integrità della barriera cutanea^{52,53}, inducono la differenziazione delle sottopopolazioni di linfociti TH2^{54,55}; e, infine, attivano le vie nervose pruritoceettive, tramite un eterogeneo pool di "mediatori del prurito" (es. amine vasoattive, neuromediatori, triptasi, prostaglandine)⁵⁶⁻⁶⁰ (Figura). Il coinvolgimento dei mastociti cutanei nell'allergia è stato specificatamente confermato nel cane e nel gatto, dove queste cellule vanno incontro a significative alterazioni quali-quantitative in corso di dermatiti da ipersensibilità, come la dermatite atopica canina^{48,61,62} le malattie eosinofiliche del gatto⁶³⁻⁶⁵, la dermatite allergica alle pulci^{66,67}.



mente un fervore di ricerche internazionali, che ha dimostrato come le ali amidi agiscano attraverso più meccanismi, secondo un principio di "pleiotropismo d'azione"¹¹. All'ipotesi originale di un meccanismo unicamente mediato dall'interazione diretta con i recettori periferici per i cannabinoidi^{32,33}, si è inizialmente affiancata l'ipotesi di interazioni recettoriali indirette, a significare che la PEA, pur non legandosi ai recettori CB, esercitava effetti antinfiammatori e antidolorifici totalmente annullati da antagonisti specifici per i recettori CB2^{68,69,70,71}. Interessante, a tale proposito, la recente dimostrazione nella cute di cane di recettori CB1 e CB2, con localizzazione e densità differente a seconda si tratti di cute sana o affetta da dermatite atopica^{72,73}. Oggi esistono evidenze secondo cui, al posto dei (o accanto ai) recettori di superficie per i cannabinoidi, giocano un ruolo anche i recettori nucleari, chiamati *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* (recettori attivanti la proliferazione dei perossisomi) e siglati PPARs^{74,75}. All'ipotesi recettoriale si è anche affiancata quella del cosiddetto effetto "entourage" (di contorno): vale a dire, la capacità della PEA di potenziare l'attività antinfiammatoria e antidolorifica di altri composti endogeni (anch'essi appartenenti alla classe delle FAA), attraverso l'inibizione delle loro vie di degradazione e/o l'aumento della loro affinità per il recettore specifico^{11,76}. Questo effetto

"entourage" trova recenti conferme nel cane^{77,78}, dove la somministrazione orale di una dose singola di PEA (30 mg/kg) determina un notevole e rapido incremento dei livelli plasmatici di altri endocannabinoidi, come il 2-arachidonoil-glicerolo (2-AG), noti per i loro effetti antinfiammatori, in particolare nella cute⁷⁹.

PEA regola il mastocita cutaneo ed altri elementi dello Skin Immune System

La capacità delle ali amidi di regolare la risposta dei mastociti cutanei è stata confermata sia *in vitro* che *in vivo*. Attivati per via immunologica, i mastociti isolati da cute di cane rilasciano quantità significative di mediatori pre-formati (istamina), e neo-formati (*Tumor Necrosis Factor* TNF- α , e prostaglandine PGD2), che sono causa di flogosi e prurito. L'aggiunta della PEA alle colture mastocitarie inibisce significativamente, e in modo dose-dipendente, il rilascio di questi mediatori ($p < 0,05$)⁸⁰ (Fig. 3). Anche in modelli sperimentali *in vivo* di infiammazione cutanea cronica (granuloma da carragenina) e allergica (dermatite allergica da contatto), la somministrazione della PEA controlla in maniera significativa la funzionalità mastocitaria, riducendo la percentuale di mastociti degranulati, e inibendo il rilascio di sostanze neurosensitizzanti (*Nerve Growth Factor*, NGF) e pro-infiammatorie (TNF- α)^{81,82}. Nel

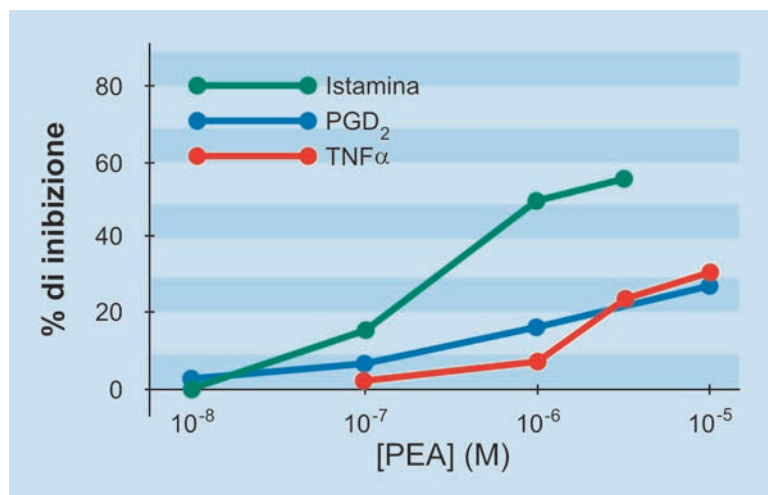


FIGURA 3 - Concentrazioni crescenti di palmitoiletanolamide (PEA) da 10⁻⁸ a 10⁻⁵ M riducono significativamente il rilascio di istamina, prostaglandina PGD₂ e fattore di necrosi tumorale TNF- α da parte di mastociti cutanei di cane stimolati per via immunologica (anti-IgE) (mod. da: Cerrato S et al., 2010⁸⁰).

gatto, è stato dimostrato che la somministrazione orale della PEA riduce significativamente l'entità della degranolazione dei mastociti cutanei in corso di granuloma e placca eosinofila^{83,84}.

È recente, infine, la dimostrazione che l'effetto ALIA non è limitato al mastocita, ma si esprime anche su altre cellule del sistema immunitario cutaneo (SIS, *Skin Immune System*). La PEA, in particolare, riduce in modo significativo il rilascio di chemochine pro-infiammatorie (*Monocyte Chemoattractic Protein MCP-2*) da parte di cheratinociti attivati²⁴. In colture di macrofagi attivati è in grado di diminuire altrettanto significativamente la produzione di monossido di azoto (NO), un mediatore pro-infiammatorio, ossidante e pro-algico⁸⁵.

Adelmidrol: un'aliamide capace di controllare il mastocita cutaneo

Adelmidrol è la denominazione comune internazionale di un'amide di acido grasso (azeloil-di-etanolamide) appartenente alla classe delle aliamidi, e dotata di caratteristiche anfipatiche (ha zone sia idrofiliche che lipofiliche) che le consentono di attraversare sia le fasi lipidiche che quelle acquose dell'epidermide, e che pertanto la rendono particolarmente adatta all'uso topico⁸⁶. La sua capacità di controllare la degranolazione mastocitaria è stata confermata sia in colture cellulari, sia in modelli di infiammazione con coinvolgimento mastocitario. In particolare, in condizioni di infiammazione cutanea cronica (granuloma da carragenina), Adelmidrol riduce in maniera dose-dipendente sia il numero che la degranolazione dei mastociti, e diminuisce l'espressione e la sintesi di sostanze pro-infiammatorie, pro-angiogenetiche e pro-ossidanti⁸⁷. Un'ulteriore conferma del suo effetto ALIA viene da uno studio su biopsie cutanee provenienti da ferite aperte di cane, che evidenzia un significativo aumento della densità granulare dei mastociti cutanei in seguito ad applicazione topica di Adelmidrol (2%), a dimostrazione della ridotta degranolazione di queste cellule⁸⁸.

EVIDENZE PRE-CLINICHE IN DERMATOLOGIA

A. Infiammazione

Gli effetti antinfiammatori delle aliamidi PEA e Adelmidrol sono dimostrati da numerose ricerche pre-cliniche sia *in vitro* che *in vivo*, i cui principali risultati sono riassunti in Tabella I^{24,25,30-32,70,74,78,80-95}.

TABELLA I					
Principali effetti antinfiammatori ottenuti da studi pre-clinici con le aliamidi PEA e Adelmidrol					
	Modello	Aliamide	Dose	Effetto	Referenza
INFIAMMAZIONE (IN VITRO)	Monociti primari attivati	PEA	30-300 nM	Riduzione sintesi citochine pro-infiammatorie (IL-4, IL-6, IL-8)	89
	Linee cellulari di mastociti (RBL-2H3) stimolati per via immunogenica	PEA	0.3 μ M (EC ₅₀)	Significativa riduzione del rilascio di serotonina	32
	Colture di macrofagi attivati	PEA	10 μ M	Significativa inibizione della produzione di NO	85
	Colture di cheratinociti stimolati	PEA	0.1, 1, 10 μ M	Significativa riduzione sintesi chemochina MCP-2	24
	Mastociti primari di cute di cane stimolati per via immunogenica	PEA	10 ⁻⁸ - 10 ⁻⁵ M	Significativa riduzione del rilascio di istamina, TNF e PGD ₂	80
	Linee di mastociti umani attivati da PMA	PEA	10-100 μ g/ml	Riduzione rilascio NGF	90
	Colture di mastociti primari attivati per via neurogenica (sostanza P)	Adelmidrol	10 ⁻⁴ - 10 ⁻⁵ M	Significativa riduzione del rilascio di istamina	Data on file
	Mastociti cutanei da gatti con dermatite eosinofila (<i>ex vivo</i>)	PEA	10 mg/kg/bid/30 gg	Significativo aumento della densitometria mastocitaria	83, 84
	Mastociti cutanei da ferite aperte di cane (<i>ex vivo</i>)	Adelmidrol	2%	Significativo aumento della densitometria mastocitaria	88

A livello cutaneo, la PEA si è dimostrata attiva in numerosi modelli sperimentali di infiammazione, sia di natura immunogenica (es. anafilassi cutanea passiva) che neurogenica (es. iniezione sottocutanea di sostanza P), caratterizzati da un forte coinvolgimento mastocitario^{31,70,74,91}. In particolare, in un classico modello di infiammazione cutanea acuta (edema da carragenina), la PEA, sommini-

strata per via orale, esercita un effetto antiedemigeno paragonabile a quello di un classico corticosteroide (desametasone) e di un antinfiammatorio non steroideo come il diclofenac⁹⁴. Di estremo interesse è l'assenza dello sviluppo di tolleranza: per mantenere nel tempo l'effetto antinfiammatorio della PEA non è, cioè, necessario aumentarne il dosaggio⁹⁴.

TABELLA 1 - CONTINUAZIONE
Principali effetti antinfiammatori ottenuti da studi pre-clinici con le aliamide PEA e Adelmidrol

	Modello	Aliamide	Dose	Effetto	Referenza
INFIAMMAZIONE ACUTA (IN VIVO)	Infiammazione neurogenica (SP nel padiglione auricolare di topo)	PEA	0.1, 1, 5, 20 mg/kg s.c.	Inibizione significativa della degranulazione dei mastociti cutanei	30
	Infiammazione neurogenica (SP nel padiglione auricolare di ratto)	PEA	0.1, 1, 10 mg/kg p.o.	Significativa inibizione dose-dipendente della degranulazione dei mastociti cutanei e dell'edema da extravasazione	31
	Edema della zampa di ratto (da formalina)	PEA	10 mg/kg p.o.	Riduzione dose- e tempo-dipendente dell'edema	31
	Anafilassi cutanea passiva (PCA) nel topo	PEA	1 mg/kg p.o.	Significativa inibizione dell'extravasazione	31
	Edema della zampa di ratto (da carragenina)	PEA	10 mg/kg p.o.	Inibizione dell'edema	70
	Edema della zampa di ratto (da carragenina)	PEA	1, 3, 5, 10 mg/kg p.o.	Inibizione dell'edema in modo dose- e tempo-dipendente in seguito a somministrazione 3 gg dopo l'induzione dell'infiammazione; inibizione produzione NO e ROS; inibizione COX	91
	Edema dell'orecchio di topo indotto da TPA	PEA	15 e 150 nmol/cm ² (topico)	Significativa riduzione dell'edema	74
	Edema dell'orecchio di topo indotto da composto 48/80	PEA	200 µg i.p.	Significativa riduzione dell'edema	92
	Edema della zampa di ratto (da carragenina)	PEA	0.01-1 µg i.c.v.	Riduzione significativa dell'edema e dell'espressione di COX-2 e iNOS	93
	Edema della zampa di topo (da carragenina)	PEA	12, 25, 50 mg/kg i.p.	Significativa riduzione dell'edema	94
	Dermatite allergica da ipersensibilità (cane)	PEA	3, 10, 30 mg/kg p.o.	Significativa riduzione pomfo allergico indotto da anticorpi anti-IgE o antigene	78
	Infiammazione neurogenica (SP nel padiglione auricolare di topo)	Adelmidrol	20 mg/kg/s.c.	Significativa riduzione (67,4%) della degranulazione mastocitaria	Data on file
	Edema della zampa di ratto (da carragenina)	Adelmidrol	0.3-1 mg/kg/s.c.	Significativa riduzione dose-dipendente dell'extravasazione plasmatica	Data on file
	Anafilassi cutanea passiva (PCA) nel topo	Adelmidrol	50 mg/kg p.o.	Riduzione del 50% della reazione di anafilassi cutanea passiva	Data on file
INFIAMMAZIONE CRONICA (IN VIVO)	Granuloma da carragenina (ratto)	PEA	50 µg/spugnetta	Significativa riduzione infiltrazione leucocitaria	95
	Granuloma da carragenina (ratto)	PEA	200, 400, 800 µg/ml	Significativa riduzione dose-dipendente della formazione del granuloma, dell'angiogenesi locale e dell'espressione di TNF	25
	Granuloma da carragenina (ratto)	PEA	200, 400, 800 µg/ml	Significativa riduzione della degranulazione mastocitaria e del rilascio di NGF	81
	Dermatite allergica da contatto (topo)	PEA	5-10 mg/kg i.p.	Significativa riduzione dell'infiammazione allergica, misurata come edema dell'orecchio	24
	Dermatite allergica da contatto (topo)	PEA	5 mg/kg i.p.	Significativa riduzione della degranulazione mastocitaria e del prurito allergico	82
	Granuloma da carragenina (ratto)	Adelmidrol	15, 30, 70 mg/ml	Significativa riduzione dose-dipendente della formazione del granuloma, dell'angiogenesi locale, dell'infiltrazione neutrofila e della degranulazione mastocitaria	87

L'azione antiflogistica delle aliamidi è stata testata anche in un modello classico di infiammazione cutanea cronica sostenuta da iper-reattività mastocitaria: il granuloma da carragenina^{25,81,87,95}. Sia la PEA che l'Adelmidrol si sono infatti dimostrati in grado di: (a) ridurre la formazione del granuloma, valutata in termini di peso fresco del tessuto granulomatoso; (b) inibire la neo-angiogenesi (formazione di nuovi vasi), un processo implicato nella patogenesi di molte malattie cutanee infiammatorie e allergiche, come la dermatite atopica^{51,96}; (c) diminuire l'infiltrazione neutrofila; (d) ridurre l'espressione di mediatori biologici di origine mastocitaria, dotati di proprietà pro-infiammatorie, degradative e neurosensitizzanti (es. TNF- α , NGF, chimasi, metallo-proteasi MMP-9).

Specificatamente in un modello pre-clinico di dermatite allergica da contatto (spennellature dell'orecchio di topo con l'agente irritante dinitrofluorobenzene, DNFB), la somministrazione sistemica della PEA (5-10 mg/kg/i.p.) si è rivelata in grado di ridurre in modo significativo i segni (edema) della risposta allergica^{24,82}.

B. Prurito

Poiché il prurito viene considerato uno stimolo nocicettivo che transita attraverso vie anatomicamente indistinguibili (seppur funzionalmente diverse) da quelle del dolore^{97,98}, i noti effetti antidolorifici della PEA^{11,28,81} costituiscono una base razionale per l'impiego della molecola anche nel controllo del prurito⁹⁹.

Gli effetti antiprurito della PEA sono stati infatti recentemente confermati nel modello pre-clinico di dermatite allergica da contatto precedentemente menzionato⁸². In particolare, la somministrazione sistemica della PEA (5 mg/kg i.p.) si è mostrata in grado di ridurre le fasi tardive della risposta allergica cutanea, e di diminuire in modo significativo il numero degli atti di grattamento auricolare registrati a 1 e a 24 ore di distanza dall'esposizione locale all'allergene. Tale effetto antiprurito era significativamente correlato alla diminuita degranulazione mastocitaria, misurata istologicamente con metodo colorimetrico densitometrico (Blu di Toluidina). È dunque probabile che la diminuzione del prurito sia da ricondursi al ridotto rilascio di mediatori neurosensitizzanti da parte dei mastociti cutanei⁵⁷.

EVIDENZE CLINICHE IN DERMATOLOGIA UMANA

Le aliamidi PEA e Adelmidrol sono state utilizzate in studi clinici nel settore dermatologico umano per il trattamento di dermatiti pruriginose di varia natura. I risultati ottenuti sono talmente promettenti, che recenti lavori di rassegna annoverano la PEA tra le nuove opzioni terapeutiche per la der-

matite atopica^{100,101} e, più specificatamente, per il prurito^{57,58,60,102}. In particolare, l'uso dermatologico della PEA viene oggi considerato una valida alternativa ai corticosteroidi, in virtù dell'elevato profilo di sicurezza e del vantaggioso rapporto costo-beneficio¹⁰³. Lo studio clinico con più elevata numerosità è quello di coorte prospettico identificato con la sigla ATOPA¹⁰⁴. Condotta su 2456 pazienti, di età compresa tra 2 e 70 anni, ed affetti da eczema atopico da lieve a moderato, il trial clinico ha dimostrato che l'utilizzo della PEA per 6 settimane è in grado di ridurre del 58,6% l'intensità di segni e sintomi tipici della malattia, come eritema, prurito, escoriazione, desquamazione, lichenificazione e secchezza cutanea, con conseguente miglioramento della qualità della vita. A detta degli stessi pazienti, il prurito si riduceva sensibilmente (45,6%) già a partire dal sesto giorno di terapia, per arrivare ad una diminuzione del 60% alla fine del ciclo terapeutico, tanto che il 56% di loro poteva sospendere completamente l'uso dei cortisonici topici. I principali dati clinici ottenuti con l'utilizzo della PEA in dermatologia umana sono riassunti nella Tabella 2^{60,104-110}.

Adelmidrol ha infine fornito risultati eccellenti nel trattamento della dermatite atopica dell'età pediatrica. In uno studio aperto condotto su 20 pazienti, dopo 4 settimane di applicazione topica giornaliera di un'emulsione contenente l'aliamide al 2%, l'80% dei soggetti otteneva la risoluzione completa dei sintomi (eritema facciale)¹¹¹. Il follow up a 4 settimane non evidenziava inoltre alcuna ricaduta delle manifestazioni atopiche¹¹¹.

EVIDENZE CLINICHE IN DERMATOLOGIA VETERINARIA

Nella clinica dermatologica veterinaria le aliamidi hanno dato risultati promettenti nel trattamento di malattie allergiche e infiammatorie spontanee, specie se con marcato coinvolgimento mastocitario. La somministrazione per via orale della PEA (10 mg/kg/sid/30 gg) a 15 gatti con manifestazioni cutanee eosinofile (placca eosinofila e granuloma eosinofilo) si è dimostrata capace di ridurre consistentemente sia la sintomatologia clinica (prurito, eritema, alopecia), sia la gravità e l'estensione delle lesioni eosinofile dopo soli 15 giorni di trattamento^{83,84}. Al termine dei 30 giorni di terapia, la percentuale di animali migliorati era del 64,3% per prurito, eritema, alopecia e del 67,7% per le lesioni eosinofile (Fig. 4). I risultati ottenuti hanno portato a considerare la PEA come nuova opzione terapeutica per il complesso del granuloma eosinofilo¹¹², oltre che una valida alternativa ai trattamenti corticosteroidi a lungo termine^{83,84}.

In cani con ipersensibilità all'acaro della polvere, uno studio randomizzato con disegno cross-over

TABELLA 2
Principali studi clinici con Palmitoiletanolamide (PEA) in Dermatologia umana

Malattia	Tipo di studio e numerosità	Risultati	Referenza
Dermatite atopica	Multicentrico in cieco; 74 pazienti	Riduzione numero riacutizzazioni (<i>flare up</i>); allungamento intervalli di remissione sintomatologica	105
Dermatite atopica	Comparativo in aperto; 18 pazienti	Riduzione prurito, escoriazione, lichenificazione con efficacia sovrapponibile all'idrocortisone (1%). Riduzione secchezza cutanea in maniera più rapida e significativa del cortisonico topico	106
Eczema atopico	Prospettico, di coorte; 2456 pazienti	Rapida regressione del prurito; riduzione intensità eritema, escoriazione, desquamazione, lichenificazione e secchezza cutanea	104
Prurito cronico di varia natura (es. prurigo nodularis, lichen simplex)	In aperto; 22 pazienti	Significativo effetto antiprurito, con riduzione media > 86% nel 63,6% dei pazienti (14 su 22)	60
Prurito uremico refrattario	In aperto; 21 pazienti emodializzati	Significativa riduzione del prurito e della secchezza cutanea (xerosi uremica)	107
Dermatite irritativa	Randomizzato controllato in cieco; 30 pazienti	Riduzione perdita idrica transepidermica (TEWL) con attività superiore ad altri topici (triamcinolone 0,05%, pimecrolimus 1%)	108
Prurito da terapia fotodinamica cutanea	Prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo; 20 pazienti	Significativa riduzione del prurito post-intervento di ringiovanimento cutaneo (fototerapia, luce pulsata)	109
Dermatite da UV	Controllato in doppio cieco; 26 pazienti	Effetto protettivo nei confronti dell'eritema cutaneo e dei danni al DNA	110

in doppio cieco ha dimostrato che 7 giorni di trattamento con la PEA (15 mg/kg p.o.) erano sufficienti per ritardare la comparsa delle lesioni a seguito dell'esposizione agli allergeni.¹¹³ In pratica, nei cani trattati i segni clinici si manifestavano solo dopo la terza esposizione quotidiana all'acaro, mentre nel gruppo di controllo (non trattato) erano sufficienti due esposizioni antigeniche per indurre lo sviluppo delle lesioni dermatologiche (Fig. 5)¹¹³.

Le aliamidi sono state testate anche in cani Beagle con ipersensibilità spontanea al parassita *Ascaris suum*. In questo modello di allergia cutanea del cane, una singola somministrazione orale della PEA a tre diversi dosaggi (3,10, 30 mg/kg p.o.) si è rivelata in grado di ridurre, in modo rapido e significativo, la reazione cutanea misurata come area del pomfo, indotto da una iniezione intradermica di anticorpi anti-IgE o di antigene⁷⁸. L'effetto antinfiammatorio era massimo a 10 mg/kg e non differiva statisticamente da quello ottenuto con 30 mg/kg, a suggerire che il dosaggio dei 10 mg/kg corrisponde a quello capace del massimo effetto (Fig. 6). Lo studio confermava, inoltre, l'ottima biodisponibilità della PEA nel cane, che viene assorbita rapidamente dopo singola somministrazione orale, raggiunge il picco massimo di concentrazione plasmatica tra la prima e la seconda ora, e ritorna al valore basale nell'arco di 4 ore^{77,78}. È anche interessante notare come lo studio abbia dimostrato una correlazione diretta tra le concentrazioni plasmatiche e

gli effetti inibitori della PEA sullo sviluppo del pomfo. Gli effetti antinfiammatori si prolungavano però fino a 8 ore dopo la somministrazione orale di una dose singola, a dispetto del calo dei livelli plasmatici della PEA. È possibile che ciò sia correlato anche al cosiddetto effetto "entourage", di cui si è parlato nel paragrafo dedicato al meccanismo d'azione delle aliamidi^{77,78}.

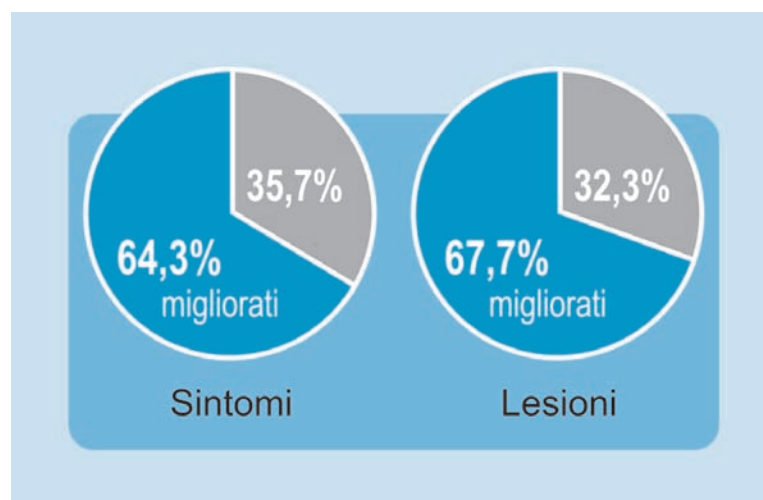


FIGURA 4 - Efficacia della palmitoiletanolamide (PEA) nelle dermatiti eosinofile del gatto (granuloma e placca eosinofila). PEA migliora sia i sintomi che la gravità e l'estensione delle lesioni cutanee. I casi inclusi nell'area grigia delle torte risultano invariati. Nessun caso peggiorava durante i 30 giorni di terapia (da: Scarampella et al., 2001^{83,84}).

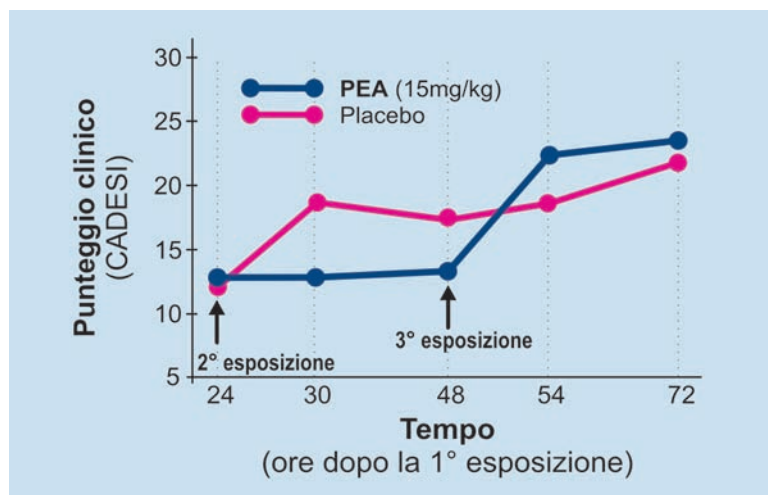


FIGURA 5 - Effetti della palmitoiletanolamide (PEA) sui segni clinici di cani con dermatite atopica da ipersensibilità all'acaro della polvere. Nei soggetti trattati con PEA, le lesioni cutanee, valutate con scala CADESI modificata (*Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index*), si sviluppavano con un ritardo di 24 ore rispetto al gruppo di controllo (placebo) (mod. da: Marsella et al., 2005¹¹³).

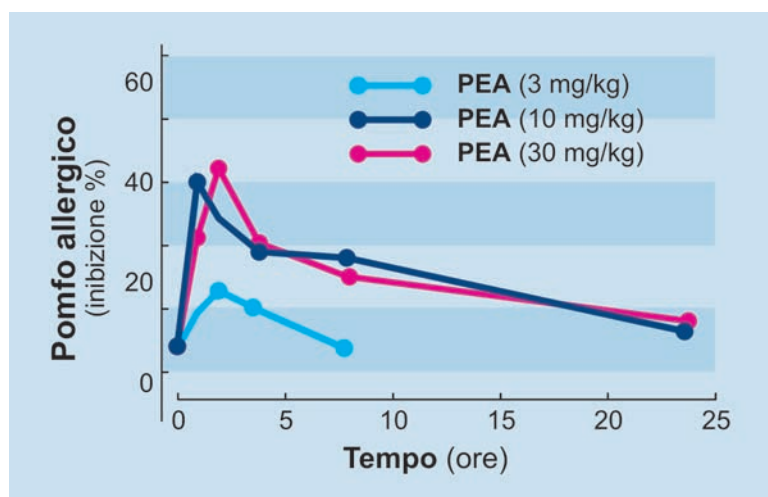


FIGURA 6 - Effetto della palmitoiletanolamide (PEA) sul pomfo allergico di cani Beagle ipersensibili al parassita *Ascaris suum*. Alla dose di 3, 10 e 30 mg/kg per os, PEA riduce significativamente l'area del pomfo indotto dall'iniezione intradermica dell'antigene ($p < 0,01$). L'effetto della PEA a 30 mg/kg non differisce statisticamente da quello ottenuto con 10 mg/kg (mod. da: Cerrato et al., 2012⁷⁸).

Nel medesimo modello di allergia cutanea del cane è stato testato anche il trattamento topico con Adelmidrol (2%)¹¹⁴. Al termine degli 8 giorni di trattamento topico, durante i quali Adelmidrol veniva applicato tre volte al giorno, nell'area di inoculo dell'allergene si osservavano evidenti variazioni macroscopiche e microscopiche. In particolare, l'area del pomfo indotto da inoculo intradermico dell'antigene risultava significativamente diminuita nei cani trattati con l'aliamide topica rispetto a quella misurata nei soggetti non trattati. Inoltre, risultava minore la gravità della dermatite perivascolare, in termini di edema, iperemia e numero di cellule (mastociti in particolare) costituenti l'infiltrato infiammatorio.

In uno studio randomizzato, controllato in doppio cieco *versus* placebo, e condotto con disegno cross-over, la somministrazione orale di PEA (15 mg/kg/die per 45 giorni) a 20 cani di proprietà con diagnosi di dermatite atopica ha determinato la riduzione statisticamente significativa della gravità dell'eritema, indice di infiammazione cutanea acuta (Fig. 7)¹¹⁵. Limitatamente al secondo braccio del cross-over, lo studio dimostrava anche una significativa riduzione del punteggio totale CADESI (*Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index*), utilizzato per la valutazione della gravità di segni clinici come prurito, eritema, escoriazioni e lichenificazione¹¹⁶. Uno studio clinico multicentrico in aperto ha infine dimostrato gli effetti dell'applicazione giornaliera topica per 30 giorni di Adelmidrol (2%), veicolato in transcutol per facilitarne la penetrazione transepidermica¹¹⁷, in 20 cani di proprietà con prurito cronico (> 4 settimane) di varia natura¹¹⁸. In base alla valutazione clinica del medico veterinario, Adelmidrol si è rivelato in grado di ridurre la sintomatologia, con effetto particolarmente significativo su prurito, eritema ed escoriazioni che, alla fine del ciclo terapeutico, si riducevano rispettivamente del 55%, 54% e 41% (Fig. 8). In particolare, utilizzando una scala VAS (*Visual Analogue Scale*, scala analogica visuale), i proprietari riportavano una riduzione significativa del prurito sia per intensità (-49%) che per estensione (-38%). Rispondendo inoltre sempre con scala VAS ad un questionario basato su sette parametri di riferimento, i proprietari riportavano un progressivo miglioramento della qualità di vita dei loro animali, con un aumento del 39% e del 58%, rispettivamente dopo 15 e 30 giorni di trattamento.

CONCLUSIONI

Le alihamidi sono molecole naturali, prodotte dai tessuti "al bisogno" (*on demand*) in situazioni di danno e infiammazione, con finalità protettive e di recupero omeostatico. Somministrate per via esogena, le alihamidi hanno inoltre dimostrato importanti proprietà antinfiammatorie, antidolorifiche ed antiprurito, principalmente in virtù della loro capacità di regolare la reattività funzionale dei mastociti residenti nei diversi tessuti, cute *in primis*. Queste caratteristiche fanno delle alihamidi strumenti avanzati per malattie a bisogno terapeutico duraturo, come le malattie dermatologiche allergiche e infiammatorie del cane e del gatto. In questo specifico settore, i risultati clinici positivi finora ottenuti, unitamente ai dati raccolti in ambito pre-clinico e alle conferme provenienti dalla dermatologia umana, rappresentano evidenze a favore di un approccio sicuro e "orientato al meccanismo", mirato cioè a regolare la degranolazione mastocitaria da cui dipende la risposta cutanea iper-reattiva ed i sintomi (prurito) ad essa associati. Queste evi-

denze conferiscono alle alihamidi la valenza di alternativa o complemento terapeutico ai farmaci antinfiammatori steroidei o immunosoppressori, dotati di uno scarso profilo di sicurezza, specie in corso di trattamenti prolungati. Per questo, le alihamidi possono rivelarsi uno strumento utile e sicuro nella gestione delle malattie cutanee allergiche del cane e del gatto: per gli effetti antinfiammatori ed antiprurito, e per la potenzialità di ridurre dosaggi e tempi di somministrazione di altri farmaci, e diminuirne il rischio di effetti collaterali associati.

Parole chiave

Aliamidi, palmitoiletanolamide (PEA), adelmidrol, cute, cane, gatto.

■ **Aliamides in veterinary dermatology. Review of pre-clinical and clinical evidence**

Summary

During the last two decades, alihamides have emerged as a highly relevant pharmacological topic. They are natural lipids endogenously synthesized “on demand” during inflammation and tissue damage and, if exogenously administered, able to foster the endogenous protective mechanisms against inflammation, pruritus and pain, mainly by downmodulating resident skin mast cell function (the so-called Autacoid Local Injury Antagonism, ALIA mechanism).

This review is focused to present a whole and updated overview of the scientific evidence about the parent molecule of alihamides (Palmitoylethanolamide, PEA) and its analogue Adelmidrol in veterinary dermatology. Particularly, the review discusses the scientific findings on the ALIA mechanism of action of PEA and Adelmidrol, together with the latest pre-clinical and clinical data pointing the antiinflammatory and antipruritogenic efficacy of alihamides in dermatology.

Taken together, the reviewed scientific evidence about the efficacy of alihamides and the associated high safety profile suggest that they may represent an innovative therapeutic tool in skin allergic diseases of dogs and cats.

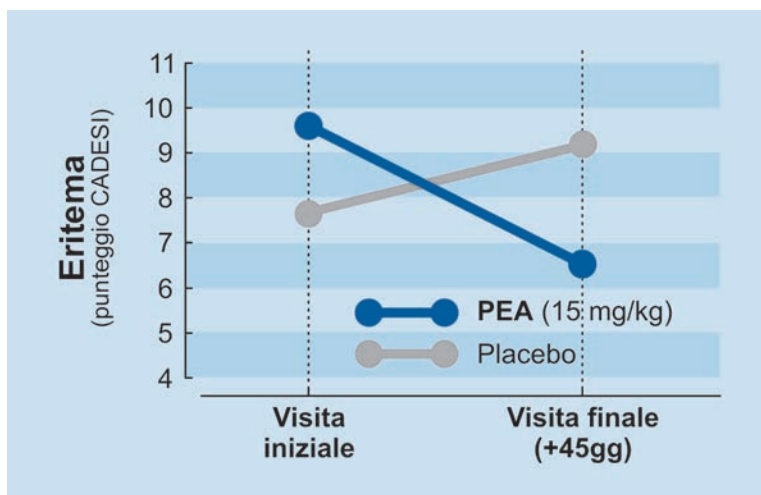


FIGURA 7 - Efficacia della palmitoiletanolamide (PEA) nella dermatite atopica spontanea del cane. A differenza del placebo, PEA riduce significativamente la gravità dell'eritema ($p < 0,01$) (da: Waisglass et al., 2009¹¹⁵).

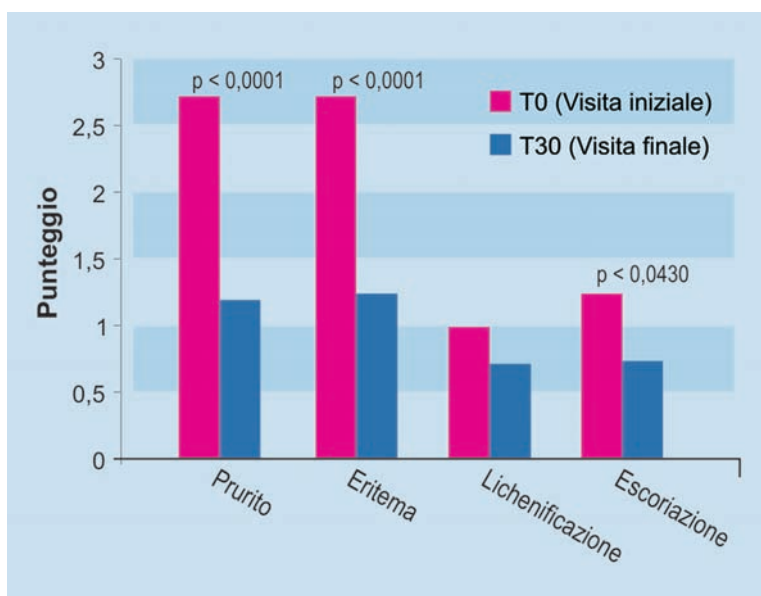


FIGURA 8 - Effetto dell'applicazione topica di Adelmidrol (2%) sui segni clinici e sul prurito in corso di malattie dermatologiche pruriginose del cane (mod. da: Fabbrini, 2012¹¹⁸).

Key words

Aliamides, palmitoylethanolamide (PEA), adelmidrol, skin, dog, cat.

BIBLIOGRAFIA

- Chapman KD: Occurrence, metabolism, and prospective functions of N-acyl ethanolamines in plants. *Prog Lipid Res* 43(4):302-327, 2004.
- Di Marzo V: A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists. *Trends Pharmacol Sci* 27(3):134-140, 2006.
- Di Marzo V: Biochemistry and pharmacology of fatty acid amides - effects on inflammation, pain and pruritus and new perspectives in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther* 29(Suppl. 1):2-4, 2006.
- Puffenbarger RA: Molecular biology of the enzymes that degrade endocannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 4(6):625-631, 2005.
- Ueda N, Tsuboi K, Uyama T: N-acyl ethanolamine metabolism with special reference to N-acyl ethanolamine-hydrolyzing acid amidase (NAAA). *Prog Lipid Res* 49(4):299-315, 2010.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258(5090):1946-1949, 1992.

7. Di Marzo V: The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacol Res* 60(2):77-84, 2009.
8. Sagar DR, Gaw AG, Okine BN et al: Dynamic regulation of the endocannabinoid system: implications for analgesia. *Mol Pain* 5:59, 2009.
9. Pacher P, Mechoulam R: Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Prog Lipid Res* 50:193-211, 2011.
10. Lambert DM, Di Marzo V: The palmitoylethanolamide and oleamide enigmas: are these two fatty acid amides cannabimimetic? *Curr Med Chem* 6(8):757-73, 1999.
11. Re G, Barbero R, Miolo A, et al: Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: Potential use in companion animals. *Vet J* 173(1):23-32, 2007.
12. De Filippis D, D'Amico A, Iuvone T: Cannabinomimetic control of mast cell mediator release: new perspective in chronic inflammation. *J Neuroendocrinol* 20 (Suppl. 1):20-25, 2008.
13. Petrosino S, Iuvone T, Di Marzo V: N-palmitoyl-ethanolamine. Biochemistry and new therapeutic opportunities. *Biochimie* 92(6):724-727, 2010.
14. Di Marzo V: Endocannabinoidi "diretti" e "indiretti": biomodulatori endogeni di protezione. I° Simposio sulle Aliamidi in Dermatologia Veterinaria, Verona, 30-31 Marzo 2012, pp. 9-12.
15. Kuehl FA Jr, Jacob TA, Ganley OH, et al: The identification of N-(2-hydroxyethyl)-palmitamide as a naturally occurring anti-inflammatory agent. *J Am Chem Soc* 79(19):5577-5578, 1957.
16. Ganley OH, Graessle OE, Robinson HJ: Anti-inflammatory activity of compounds obtained from egg yolk, peanut oil and soybean lecithin. *J Lab Clin Med* 51(5):709-714, 1958.
17. Bachur NR, Masek K, Melmon KL, et al: Fatty acid amides of ethanolamine in mammalian tissues. *J Biol Chem* 240:1019-1024, 1965.
18. Perlik F, Raskova H, Elis J: Anti-inflammatory properties of N(2-hydroxyethyl)palmitamide. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 39(4):395-400, 1971.
19. Masek K, Perlik F, Klima J, et al: Prophylactic efficacy of N-2-hydroxyethyl palmitamide (Impulsin) in acute respiratory tract infections. *Eur J Clin Pharmacol* 7(6):415-419, 1974.
20. Schmid HH, Berdyshev EV: Cannabinoid receptor-inactive N-acylethanolamines and other fatty acid amides: metabolism and function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66(2-3):363-376, 2002.
21. Hansen HS, Moesgaard B, Hansen HH, et al: N-acylethanolamines and precursor phospholipids - relation to cell injury. *Chem Phys Lipids* 108(1-2):135-150, 2000.
22. Darmani NA, Izzo AA, Degenhardt B, et al: Involvement of the cannabimimetic compound, N-palmitoylethanolamine, in inflammatory and neuropathic conditions. A review of the available pre-clinical data and first human studies. *Neuropharmacology* 48(8):1154-1163, 2005.
23. Epps DE, Natarajan V, Schmid PC, et al: Accumulation of N-acylethanolamine glycerophospholipids in infarcted myocardium. *Biochim Biophys Acta* 618(3):420-430, 1980.
24. Petrosino S, Cristino L, Karsak M, et al: Protective role of palmitoylethanolamide in contact allergic dermatitis. *Allergy* 65(6):698-711, 2010.
25. De Filippis D, D'Amico A, Cipriano MT, et al: Levels of endocannabinoids and palmitoylethanolamide and their pharmacological manipulation in chronic granulomatous inflammation in rats. *Pharmacol Res* 61(4):321-328, 2010.
26. Petrosino S, Albanese F, Abramo F, et al: Increased skin levels of the aliamide palmitoylethanolamide and other endogenous fatty acid amides in dogs with atopic dermatitis. 33rd Annual WSAVA/FECAVA Congress, Dublin, Ireland, 20th-24th August 2008, p. 707.
27. Abramo F, Albanese F, Miragliotta V, et al: Skin mast cells and endogenous fatty acid amides in canine atopic dermatitis: a pilot study. 26th Annual Meeting of the European Society of Veterinary Pathology, Dubrovnik, 17-21 September 2008, p. 45.
28. Miolo A, della Valle MF: Use of palmitoylethanolamide (PEA) for controlling pain in small animal veterinary medicine: pre-clinical and clinical data. Naples Pain Conference (NPC): Research and Therapy for human and animal suffering, Naples, April 2010.
29. Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, et al: Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine. *Trends Neurosci* 19(11):514-520, 1996.
30. Aloe L, Leon A, Levi-Montalcini R: A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions* 39 (Spec. No):C145-C147, 1993.
31. Mazzari S, Canella R, Petrelli L, et al: N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur J Pharmacol* 300(3):227-236, 1996.
32. Facci L, Dal Toso R, Romanello S, et al: Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. *Proc Natl Acad Sci* 92(8):3376-3380, 1995.
33. Samson MT, Small-Howard A, Shimoda LM, et al: Differential roles of CB1 and CB2-cannabinoid receptors in mast cells. *J Immunol* 170:4953-4962, 2003.
34. Jack DB: Aliamides: a new approach to the treatment of inflammation. *Drug News Perspect* 9(2):93-98, 1996.
35. Lambert DM, Vandevoorde S, Jonsson KO, et al: The palmitoylethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents? *Curr Med Chem* 9(6):663-674, 2002.
36. Kaplan DH, Igyarto BZ, Gaspari AA. Early immune events in the induction of allergic contact dermatitis. *Nat Rev Immunol* 12(2):114-124, 2012.
37. Harvima IT, Nilsson G: Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity. *Acta Derm Venereol* 91(6):644-50, 2011.
38. Nakanishi M, Furuno T: Molecular basis of neuroimmune interaction in an in vitro coculture approach. *Cell Mol Immunol* 5(4):249-59, 2008.
39. Giffillan AM, Austin SJ, Metcalfe DD: Mast cell biology: introduction and overview. *Adv Exp Med Biol* 716:2-12, 2011.
40. Shelburne CP, Abraham SN: The mast cell in innate and adaptive immunity. *Adv Exp Med Biol* 716:162-185, 2011.
41. Tsai M, Grimbaldeston M, Galli SJ: Mast cells and immunoregulation/ immunomodulation. *Adv Exp Med Biol* 716:186-211, 2011.
42. Abraham SN, St John AL: Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol* 10(6):440-452, 2010.
43. Frossi B, De Carli M, Pucillo C: The mast cell: an antenna of the microenvironment that directs the immune response. *J Leukoc Biol* 75(4):579-585, 2004.
44. Frossi B, Gri G, Tripodo C, et al: Exploring a regulatory role for mast cells: "MCregs"? *Trends Immunol* 31(3):97-102, 2010.
45. Kraneveld AD, Garssen J, Folkerts G: The two faces of mast cells in food allergy and allergic asthma: the possible concept of Yin Yang. *Biochim Biophys Acta* 1822(1):93-99, 2012.
46. Kumar V, Sharma A: Mast cells: Emerging sentinel innate immune cells with diverse role in immunity. *Mol Immunol* 48(1-3):14-25, 2010.
47. Caughey GH: Mast cell proteases as protective and inflammatory mediators. *Adv Exp Med Biol* 716:212-234, 2011.
48. de Mora F, Puigdemont A, Torres R: The role of mast cells in atopy: what can we learn from canine models? A thorough review of the biology of mast cells in canine and human systems. *Br J Dermatol* 155(6):1109-1123, 2006.
49. Brown JM, Wilson TM, Metcalfe DD: The mast cell and allergic diseases: role in pathogenesis and implications for therapy. *Clin Exp Allergy* 38(1):4-18, 2008.
50. Metz M, Maurer M: Innate immunity and allergy in the skin. *Curr Opin Immunol* 21(6):687-693, 2009.
51. Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A, et al: Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta* 1822(1):21-33, 2012.
52. Kakurai M, Demitsu T, Umemoto N, et al: Vasoactive intestinal peptide and inflammatory cytokines enhance vascular endothelial growth factor production from epidermal keratinocytes. *Br J Dermatol* 161(6):1232-1238, 2009.
53. Harvima IT: Induction of matrix metalloproteinase-9 in keratinocytes by histamine. *J Invest Dermatol* 128:2748-2750, 2008.
54. Sayed BA, Brown MA: Mast cells as modulators of T-cell responses. *Immunol Rev* 217:53-64, 2007.
55. Hershko AY, Rivera J: Mast cell and T cell communication; amplification and control of adaptive immunity. *Immunol Lett* 128(2):98-104, 2010.
56. Raap U, Stander S, Metz M: Pathophysiology of itch and new treatments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11(5):420-427, 2011.
57. Metz M, Grundmann S, Stander S: Pruritus: an overview of current concepts. *Vet Dermatol* 22(2):121-131, 2011.
58. Stander S, Luger TA: Itch in atopic dermatitis: pathophysiology and treatment. *Acta Dermatovenereol Croat* 18(4):289-296, 2010.
59. Thurmond RL, Gelfand EV, Dunford PJ: The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov* 7(1):41-53, 2008.
60. Stander S: Topical cannabinoid agonists: an effective new possibility for treating chronic pruritus. *Hautarzt* 57(9):801-807, 2006.
61. Hammerberg B, Olivry T, Orton SM: Skin mast cell histamine release following stem cell factor and high-affinity immunoglobulin E receptor cross-linking in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 12(6):339-346, 2001.
62. Hill P, Olivry T: The ACVD task force on canine atopic dermatitis (V): biology and role of inflammatory cells in cutaneous allergic reactions. *Vet Immunol Immunopathol* 81(3-4):187-198, 2001.
63. Noli C, Welle M, Scarpella F, et al: Quantitative analysis of tryptase- and chymase-containing mast cells in eosinophilic conditions of cats. *Vet Pathol* 40(2):219-221, 2003.
64. Roosje PJ, Koeman JP, Thepen T, et al: Mast cells and eosinophils in feline allergic dermatitis: a qualitative and quantitative analysis. *J Comp Pathol* 131(1):61-69, 2004.
65. Taglinger K, Day MJ, Foster AP: Characterization of inflammatory cell infiltration in feline allergic skin disease. *J Comp Pathol* 137(4):211-223, 2007.
66. von Ruedorffer U, Fisch R, Peel J, et al: Flea bite hypersensitivity: new aspects on the involvement of mast cells. *Vet J* 165(2):149-156, 2003.

67. Wuersch K, Brachelente C, Doherr M, et al: Immune dysregulation in flea allergy dermatitis-A model for the immunopathogenesis of allergic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 110(3-4):311-323, 2006.
68. Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, et al: Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 394(6690):277-281, 1998.
69. Calignano A, La Rana G, Piomelli D: Antinociceptive activity of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide. *Eur J Pharmacol* 419(2-3):191-198, 2001.
70. Conti S, Costa B, Colleoni M, et al: Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat. *Br J Pharmacol* 135(1):181-187, 2002.
71. Farquhar-Smith WP, Rice AS: A novel neuroimmune mechanism in cannabinoid-mediated attenuation of nerve growth factor-induced hyperalgesia. *Anesthesiology* 99(6):1391-1401, 2003.
72. Miragliotta V, Ricci E, Cristino L, et al: Cannabinoid receptor 1 (CB1) in canine skin and hippocampus. International Symposium on Morphological Sciences, 12-16 September 2008, Timisoara (Romania), pp. 171-172.
73. Campora L, Miragliotta V, Ricci E, et al: Espressione dei recettori per i cannabinoidi di tipo 1 e 2 nella cute di cane sano e affetto da dermatite atopica. VII congresso nazionale AIPVET, 15-17 giugno 2011, Padova, p. 50.
74. Lo Verme J, Fu J, Astarita G, et al: The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- α mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol* 67(1):15-19, 2005.
75. Pistis M, Melis M: From surface to nuclear receptors: the endocannabinoid family extends its assets. *Curr Med Chem* 17(14):1450-1467, 2010.
76. Ho WS, Barrett DA, Randall MD: "Entourage" effects of N-palmitoylethanolamide and N-oleoylethanolamide on vasorelaxation to anandamide occur through TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol* 155(6):837-846, 2008.
77. Petrosino S, Brazis P, Puigdemont A, et al: Biodisponibilità ed effetto entourage della palmitoiletanolamide in cani Beagle. 69° congresso internazionale SCIVAC 27-29 Maggio 2011, Rimini, p. 399.
78. Cerrato S, Brazis P, della Valle MF, et al: Effects of palmitoylethanolamide on the cutaneous allergic inflammatory response in *Ascaris* hypersensitive Beagle dogs. *Vet J* 191(3):377-382, 2012.
79. Kupczyk P, Reich A, Szepletowski JC: Cannabinoid system in the skin - a possible target for future therapies in dermatology. *Exp Dermatol* 18(8):669-679, 2009.
80. Cerrato S, Brazis P, Miolo A, et al: Effects of palmitoylethanolamide on immunologically induced histamine, PGD2 and TNF- α release from canine skin mast cells. *Vet Immunol Immunopathol* 133(1):9-15, 2010.
81. De Filippis D, Luongo L, Cipriano MT, et al: Palmitoylethanolamide reduces granuloma-induced hyperalgesia by modulation of mast cell activation in rats. *Mol Pain* 7:3, 2011.
82. De Filippis D, Cipriano M, Petrosino S, et al: Chronic administration of palmitoylethanolamide ameliorates allergic contact dermatitis in mice. *Convegno Monotematico SIF "I cannabinoidi: dalla Biologia alla Clinica"*, Cagliari 29-30 Settembre 2011, p. 35.
83. Scarpampella F, Abramo F, Noli C: Clinical and histological evaluation of an analogue of palmitoylethanolamide, PLR-120 (comiconized Palmidrol INN) in cats with eosinophilic granuloma and eosinophilic plaque: a pilot study. *Vet Dermatol* 12:29-39, 2001.
84. Scarpampella F, Abramo F, Noli C: Valutazione clinica ed istologica del PLR 120 (Palmidrol DCI, co-miconizzato) in gatti affetti da granuloma eosinofilo e placca eosinofila: studio pilota. *Veterinaria Suppl.* 15(3):49-58, 2001.
85. Ross RA, Brockie HC, Pertwee RG: Inhibition of nitric oxide production in RAW264.7 macrophages by cannabinoids and palmitoylethanolamide. *Eur J Pharmacol* 401(2):121-130, 2000.
86. CeDIS. Adelmidrol. *Inn Vet Med* 2(9), 2007.
87. De Filippis D, D'Amico A, Cinelli MP, et al: Adelmidrol, a palmitoylethanolamide analogue, reduces chronic inflammation in a carrageenin-granuloma model in rats. *J Cell Mol Med* 13(6):1086 -1095, 2009.
88. Abramo F, Salluzzi D, Leotta R, et al: Mast cell morphometry and densitometry in experimental skin wounds treated with a gel containing Adelmidrol: a placebo controlled study. *Wounds* 20(6):149-157, 2008.
89. Berdyshev EV, Boichot E, Germain N, et al: Influence of fatty acid ethanolamides and delta9-tetrahydrocannabinol on cytokine and arachidonate release by mononuclear cells. *Eur J Pharmacol* 330(2-3):231-240, 1997.
90. Cantarella G, Scollo M, Lempereur L, et al: Endocannabinoids inhibit release of nerve growth factor by inflammation-activated mast cells. *Biochem Pharmacol* 82(4):380-388, 2011.
91. Costa B, Conti S, Giagnoni G, et al: Therapeutic effect of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, in rat acute inflammation: inhibition of nitric oxide and cyclo-oxygenase systems. *Br J Pharmacol* 137(4):413-420, 2002.
92. Jonsson KO, Persson E, Fowler CJ: The cannabinoid CB(2) receptor selective agonist JWH133 reduces mast cell oedema in response to compound 48/80 in vivo but not the release of beta-hexosaminidase from skin slices in vitro. *Life Sci* 78:598-606, 2006.
93. D'Agostino G, La Rana G, Russo R, et al: Acute intracerebroventricular administration of palmitoylethanolamide, an endogenous PPAR- α agonist, modulates carrageenan-induced paw edema in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 322(3):1137-1143, 2007.
94. Wise LE, Cannavacchio R, Cravatt BF, et al: Evaluation of fatty acid amides in the carrageenan-induced paw edema model. *Neuropharmacology* 54(1):181-188, 2008.
95. Solorzano C, Zhu C, Battista N, et al: Selective N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase inhibition reveals a key role for endogenous palmitoylethanolamide in inflammation. *Proc Natl Acad Sci* 106(49):20966-20971, 2009.
96. Groneberg DA, Bester C, Grutzkau A, et al: Mast cells and vasculature in atopic dermatitis - potential stimulus of neoangiogenesis. *Allergy* 60(1):90-97, 2005.
97. Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, et al: The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 7(7):535-547, 2006.
98. Schmelz M. Itch and pain. *Dermatol Ther* 18(4):304-307, 2005.
99. Gingold AR, Bergasa NV: The cannabinoid agonist WIN 55, 212-2 increases nociception threshold in cholestatic rats: implications for the treatment of the pruritus of cholestasis. *Life Sci* 10;73(21):2741-2747, 2003.
100. Abramovits W, Perlmutter A: Steroids versus other immune modulators in the management of allergic dermatoses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 6(5):345-354, 2006.
101. Simpson EL: Atopic dermatitis: a review of topical treatment options. *Curr Med Res Opin* 26(3):633-640, 2010.
102. Stander S, Weisshaar E, Luger TA: Neurophysiological and neurochemical basis of modern pruritus treatment. *Exp Dermatol* 17:161-169, 2008.
103. Kircik L. A nonsteroidal lamellar matrix cream containing Palmitoylethanolamide for the treatment of atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 9(4):334-338, 2010.
104. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, et al: Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(1):73-82, 2008.
105. Laumann A, Lai S, Lucky AW, et al: The efficacy and safety of Mimyx cream in reducing the risk of relapse in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 126(4 Suppl):45, 2006.
106. Kemeny L: Comparative study of S236 cream and hydrocortisone 1% in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 52 (3) suppl: P68, 2005.
107. Szepletowski JC, Reich A, Szepletowski T: Emollients with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: discussion of the therapeutic options. *Ther Apher Dial* 9(3):277-279, 2005.
108. Zerweck C, Grove G, Fraser J: Efficacy of S236 cream in promoting barrier repair of razor-induced skin trauma. *J Am Acad Dermatol* 54 (3S):AB81, 2006.
109. Garcia BD, Goldman MP, Gold MH: Comparison of pre- and/or postphotodynamic therapy and intense pulsed light treatment protocols for the reduction of postprocedure-associated symptoms and enhancement of therapeutic efficacy. *J Drugs Dermatol* 6(9):924-928, 2007.
110. Kemeny L, Koreck A, Kis K: Endogenous Phospholipid Metabolite Containing Topical Product Inhibits Ultraviolet Light-Induced Inflammation and DNA Damage in Human Skin. *Skin Pharmacol Physiol* 20(3):155-161, 2007.
111. Pulvirenti N, Nasca MR, Micali G: Topical adelmidrol 2% emulsion, a novel aliamide, in the treatment of mild atopic dermatitis in pediatric subjects: a pilot study. *Acta Dermatovenerol Croat* 15(2):80-83, 2007.
112. Carlotti DN: Feline eosinophilic granuloma complex - what's new? North American Veterinary Conference (NAVC), Orlando (Florida), January 18-22, 203, pp. 207-209.
113. Marsella R, Joyce J, Nicklin C, et al: Evaluation of the effects of Palmitoylethanolamide on clinical signs in house dust mite allergic high IgE Beagle dogs using a randomized, double blinded, placebo controlled design. *Vet Dermatol* 6(3):202, 2005.
114. Puigdemont A. Palmitoiletanolamide e Adelmidrol in dermatologia veterinaria: dati in vitro e in vivo. 1° Simposio sulle Aliamidi in Dermatologia Veterinaria, Verona, 30-31 Marzo 2012, pp. 41-48.
115. Waisglass S, Araujo J, della Valle MF, et al: Palmitoiletanolamide (Palmidrol, INN) nel management della dermatite atopica del cane. Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato versus placebo. Congresso Internazionale SCIVAC, Rimini, 2009, p. 564.
116. Waisglass S: Palmitoiletanolamide nella dermatite atopica canina: studio clinico in doppio cieco, randomizzato, controllato vs placebo. 1° Simposio sulle Aliamidi in Dermatologia Veterinaria, Verona, 30-31 Marzo 2012, pp. 57-61
117. Cipriano M, De Filippis D, della Valle MF, et al: Effetto dell'adelmidrol veicolato in complesso TGp (transcutol e glicole propilenico) nell'infiammazione cronica cutanea. Congresso internazionale SCIVAC, Rimini, 2011, p. 419.
118. Fabbri F. Adelmidrol nel prurito del cane: studio sul campo. 1° Simposio sulle Aliamidi in Dermatologia Veterinaria, Verona, 30-31 Marzo 2012, pp. 13-16.