

INDICE

	<i>pagina</i>
1 INTRODUZIONE	1
1.1. <i>I neuropeptidi: scoperta e caratteristiche</i>	1
1.2 <i>I principi della farmacologia inversa</i>	3
1.3 “Dolore”, termine dal significato complesso	7
1.3.1 <i>Il dolore: terminologia, definizione e metodi di classificazione</i>	7
1.3.2 <i>Trasduzione del dolore: i nocicettori</i>	9
1.3.3 <i>La modulazione del dolore e i possibili interventi terapeutici</i>	10
1.3.4 <i>I recettori classici per gli oppioidi e terapie tradizionali del dolore</i>	11
1.4 Effetti antinocicettivi di somministrazioni intratecali di agonisti del recettore della Nocicettina/Orfanina FQ, mediante l’utilizzo del test del tail flick.	12
1.4.1 <i>Il sistema Nocicettina/Orfanina FQ – Recettore NOP</i>	12
1.4.1.1 <i>Scoperta</i>	12
1.4.1.2 <i>Il peptide N/OFQ</i>	13
1.4.1.3 <i>Il recettore NOP</i>	14
1.4.1.4 <i>Strumenti di ricerca disponibili per lo studio del sistema N/OFQ – NOP</i>	15
1.4.2 <i>Coinvolgimento del sistema N/OFQ – NOP nella trasmissione del dolore</i>	17
1.4.3 <i>L’agonista pieno UFP-112, caratteristiche in vitro e in vivo</i>	19
1.4.4 <i>Coinvolgimento del sistema N/OFQ – NOP nel sistema nervoso centrale ed in periferia</i>	22
1.5 Antagonismo funzionale tra Nocicettina/Orfanina FQ e il Fattore di Rilascio delle Corticotropine in condizioni legate a stati di ansia, nel ratto: coinvolgimento del sistema serotoninergico.	23
1.5.1 <i>Asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene</i>	23
1.5.2 <i>Il sistema Serotoninergico</i>	25
1.5.2.1 <i>Il neurotrasmettitore serotonina</i>	25
1.5.2.2 <i>I recettori serotoninergici</i>	26
1.5.2.3 <i>Implicazioni del sistema serotoninergico in stati di ansia</i>	28
1.5.3 <i>Il sistema N/OFQ – NOP nell’ansia</i>	29
1.6 Neuropeptide S stimola la chemiotassi e la fagocitosi di monociti umani attivando il suo recettore (NPSR).	31
1.6.1 <i>Il sistema Neuropeptide S (NPS) – Recettore NPSR</i>	31
1.6.1.1 <i>Il Neuropeptide S (NPS)</i>	31
1.6.1.2 <i>Il recettore per NPS (NPSR)</i>	33
1.6.1.3 <i>Gli effetti biologici mediati dal sistema NPS – NPSR</i>	34
1.6.1.4 <i>Utilizzo di antagonisti peptidici e non peptidici come strumenti di ricerca per lo studio del sistema NPS – NPSR</i>	37

1.6.2	<i>La comunicazione neuroimmunitaria: ruolo dei neuropeptidi nell'infiammazione</i>	40
1.6.3	<i>Il sistema NPS – NPSR come modulatore della risposta immunitaria</i>	42
2	SCOPO	46
3	MATERIALI E METODI	48
3.1.	<i>Animali</i>	48
3.1.1	Effetti antinocicettivi di somministrazioni intratecali di agonisti del recettore della Nocicettina/Orfanina FQ, mediante l'utilizzo del test del tail flick.	48
3.1.1.1	<i>Chirurgia degli animali impianto del catetere a livello intratecale</i>	48
3.1.1.2	<i>Metodiche di studio per il dolore: la scelta del corretto test nocicettivo</i>	49
3.1.1.3	<i>Metodi di studio dell'attività antinocicettiva: i test</i>	49
3.1.1.4	<i>Test del tail flick (o test del colpo di coda)</i>	50
3.1.1.5	<i>Schema di trattamento</i>	51
3.1.1.6	<i>Analisi statistica</i>	52
3.1.2	Antagonismo funzionale tra Nocicettina/Orfanina FQ e il Fattore di Rilascio delle Corticotropine in disturbi legati a stati di ansia, in modelli animali di ratto: coinvolgimento del sistema serotoninergico.	52
3.1.2.1	<i>Impianto delle cannule</i>	52
3.1.2.2	<i>Schema di trattamento</i>	53
3.1.2.3	<i>Test ansiometrici</i>	54
3.1.2.4	<i>Test dell'Elevated plus maze – EPM</i>	54
3.1.2.5	<i>Conditioned defensive burying – CDB</i>	55
3.1.2.6	<i>Determinazione dei livelli di serotonina e acido indolacetico</i>	56
3.1.2.7	<i>Valutazione delle caratteristiche dei recettori 5-HT_{1A}</i>	57
3.1.2.8	<i>Analisi statistica</i>	57
3.1.3	Neuropeptide S stimola la chemiotassi e la fagocitosi di monociti umani attivando il suo recettore (NPSR).	58
3.1.3.1	<i>Preparazione dei monociti umani</i>	58
3.1.3.2	<i>Saggio di migrazione, utilizzo della Camera di Boyden</i>	58
3.1.3.3	<i>Schema di trattamento</i>	58
3.1.3.4	<i>Colorazione del filtro e analisi al microscopio ottico</i>	59
3.1.3.5	<i>Saggio di fagocitosi</i>	59
3.1.3.6	<i>Analisi statistica</i>	59
4	RISULTATI	61
4.1	Effetti antinocicettivi di somministrazioni intratecali di agonisti del recettore della Nocicettina/Orfanina FQ, mediante l'utilizzo del test del tail flick.	61

4.1.1 <i>Curva dose effetto della nocicettina</i>	61
4.1.2 <i>Curva dose effetto della morfina</i>	61
4.1.3 <i>Effetto analgesico dell'agonista peptidico UFP-112</i>	61
4.2 Antagonismo funzionale tra Nocicettina/Orfanina FQ e il Fattore di Rilascio delle Corticotropine in condizioni legate a stati di ansia, nel ratto: coinvolgimento del sistema serotonergico.	65
4.2.1 <i>Test dell'elevated plus maze</i>	65
4.2.1.1 <i>Effetto di somministrazioni di N/OFQ o CRF</i>	65
4.2.1.2 <i>Effetto di co-somministrazioni di N/OFQ e CRF</i>	65
4.2.2 <i>Test del conditioned defensive burying</i>	66
4.2.2.1 <i>Effetto di somministrazioni di N/OFQ o CRF</i>	66
4.2.2.2 <i>Effetto di co-somministrazioni di N/OFQ e CRF</i>	66
4.2.3 <i>Valutazione del turnover di serotonina</i>	66
4.2.4 <i>Effetti sulle caratteristiche dei recettori 5-HT_{1A}</i>	67
4.3 Neuropeptide S stimola la chemiotassi e la fagocitosi di monociti umani attivando il suo recettore (NPSR).	71
4.3.1 <i>Effetto di NPS sulla chemiotassi dei monociti umani.</i>	71
4.3.2 <i>Effetti degli antagonisti sulla chemiotassi indotta da fMLP e NPS.</i>	71
4.3.3 <i>Effetti degli antagonisti sulla fagocitosi indotta da fMLP e NPS.</i>	71
5 DISCUSSIONE	76
5.1 <i>Effetti antinocicettivi di somministrazioni intratecali di agonisti del recettore della Nocicettina/Orfanina FQ, mediante l'utilizzo del test del tail flick.</i>	76
5.2 <i>Antagonismo funzionale tra Nocicettina/Orfanina FQ e il Fattore di Rilascio delle Corticotropine in condizioni legate a stati di ansia, nel ratto: coinvolgimento del sistema serotonergico.</i>	78
5.3 <i>Neuropeptide S stimola la chemiotassi e la fagocitosi di monociti umani attivando il suo recettore (NPSR).</i>	80
6 CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE	84
7 BIBLIOGRAFIA	86