



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

RELAZIONE FINALE RICERCA FINALIZZATA

Istituto/DI	IRCCS Fondazione Mondino		
Titolo ricerca	<i>Inhibition of endocannabinoids-hydrolyzing enzymes as a new therapeutic target for migraine treatment: studies in animal models and preliminary evaluation in humans</i>		
Responsabile	Prof.ssa Cristina Tassorelli		
Data convenzione	13/04/2016		
Cod. ricerca	RF-2013-02355704		
Data Inizio	15/07/2016	Data fine autorizzata	15/01/2020
Relazione Finale	Data Compilazione: 2/3/2020		

A. Unità Operative partecipanti:

UO1: IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

UO2: Istituto Italiano di Tecnologia, Dept. of Drug Discovery and Development, Genova

B. Obiettivi del progetto

1) Studiare il ruolo dell'AEA e l'impatto dell'inibizione della sua degradazione (mediante inibitori FAAH) in modelli sperimentali di emicrania e iperalgesia trigeminale nel ratto.

1.1 Valutazione dell'effetto della somministrazione di NTG sull'attivazione neuronale e analisi del contenuto di AEA in aree cerebrali di ratto coinvolte nella nocicezione, dopo l'inibizione di FAAH (UO1; UO2)

1.2 Valutazione dei cambiamenti comportamentali e neurochimici indotti dall'inibizione della FAAH nella nocicezione trigeminale (UO1)

2) Relazione tra i livelli di endocannabinoidi e trasmissione nocicettiva nei soggetti emicranici e sani

2.1 Risposte neurofisiologiche di percezione/trasmmissione del dolore, valutate secondo la metodica della TST dopo somministrazione di NTG (UO1)

2.2 L'analisi dei livelli plasmatici di endocannabinoidi in soggetti sani e in soggetti emicranici durante il test neurofisiologico dopo somministrazione di NTG a tempi diversi (UO2)

3) Caratterizzazione di nuovi inibitori FAAH

3.1 Caratterizzazione ed identificazione di nuovi inibitori della FAAH in vitro e selezione per i test in vivo (UO2; UO1)

C. Metodologia applicata:

Valutazioni della sensibilità nocicettiva trigeminale in vivo attraverso registrazione comportamentale dell'animale. Valutazioni *ex vivo*: analisi di immunoistochimica, estrazioni di RNA, retrotrascrizione e analisi real-time PCR su specifiche aree cerebrali implicate nella trasmissione del dolore emicranico, estrazione e dosaggio endocannabinoidi attraverso cromatografia liquida ad alta prestazione associata a spettrometria di massa in aree cerebrali di ratto. Stessa metodica è stata usata per il dosaggio degli endocannabinoidi nel plasma dei pazienti emicranici e soggetti sani.

Valutazioni neurofisiologiche attraverso lo studio del riflesso nocicettivo dell'arto inferiore destro (NWR) e sommazione temporale (TST) della NWR.

Studio della relazione tra la struttura e l'attività biologica (SAR) congiunta a quello tra la struttura e le proprietà di drug-likeness (SPR) intorno allo scaffold chimico di URB597. Modificazioni a livello del sistema bifenil-carbammico dell'URB597 per l'identificazione di due nuovi potenti inibitori della FAAH,



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

ARN14280 e ARN14633. Saggi radiometrici e fluorescenti per la valutazione dell'attività della FAAH *in vitro*.

D. Risultati ottenuti complessivi e delle singole unità operative

D.1 Risultati Complessivi

Il presente studio dimostra che il pretrattamento con gli inibitori FAAH, URB597 e URB937, previene l'iperalgia indotta da nitroglicerina (NTG) nella regione trigeminale. Tale effetto è associato ad un aumento dei livelli di Anandamide (AEA) e Palmitoiletanolamide (PEA), una riduzione dei livelli di trascrizione di diversi geni neuroinfiammatori e neuromediatori nelle strutture centrali e periferiche, noti per essere coinvolti nella fisiopatologia dell'emicrania. Tale risultato è stato confermato anche con l'uso di altri due inibitori FAAH (ARN14280 e ARN14633), sintetizzati dopo modificazioni a livello dello scaffold chimico dell'URB597.

Lo studio effettuato sui pazienti con emicrania ad alta frequenza esposti al test di provocazione con NTG ha confermato la presenza di un'alterazione della trasmissione del dolore a livello spinale rispetto ai soggetti sani. Questa alterazione era associata al rilascio di PEA, evidenziato come significativo aumento dei suoi livelli plasmatici nei soggetti in cui la NTG induceva un attacco simil-spontaneo. Anche i livelli plasmatici di AEA subivano un aumento, ma tale risposta era simile nei soggetti di sani e si manifestava indipendentemente dallo scatenarsi dell'attacco, a suggerire un legame con la vasodilatazione immediata indotta da donatore di ossido nitrico, più che a meccanismi specifici per l'emicrania. Nel complesso, i dati ottenuti dimostrano che i soggetti con emicrania episodica presentano un'alterazione del sistema endocannabinoide limitato alla PEA, mentre il metabolismo dell'AEA sarebbe conservato, contrariamente a quanto riportato in precedenza nei soggetti con emicrania cronica (Cupini et al., 2006, 2008).

Unitamente ai dati ottenuti nella parte pre-clinica del progetto, possiamo concludere che i nostri risultati sono coerenti con un ruolo protettivo per la segnalazione endocannabinoide nell'emicrania e confermano l'ipotesi che l'inibizione dell'enzima FAAH rappresenti un valido target terapeutico per questa disabilitante patologia neurologica.

L'aumento della concentrazione di endocannabinoidi a livello tissutale periferico o nelle aree centrali attraverso l'inibizione dell'enzima FAAH può essere associato a una migliore tollerabilità rispetto agli agonisti esogeni (agonisti CB1, per esempio) come suggerito dall'attenta caratterizzazione del profilo farmacologico di URB597 nei roditori (Piomelli et al., 2006) e dalla buona tollerabilità riportata in studi di Fase I e II con altri inibitori (Mallet et al., 2016). Sarà tuttavia indispensabile escludere con attenzione eventuali effetti fuori target (van Esbroeck et al., 2017) ed effettuare un'attenta valutazione della tollerabilità, soprattutto nella modalità di somministrazione cronica.

D.2 Risultati Singole UO:

Valutazione dell'effetto della somministrazione di NTG sull'attivazione neuronale (UO1, tempistica prevista 1-18 mesi)

Nei primi mesi del progetto abbiamo valutato l'espressione della proteina c-fos in nuclei cerebrali di ratti trattati con NTG o veicolo e, trattati 1 ora prima con URB937 (1mg/kg, i.p.), inibitore periferico della FAAH. I risultati ottenuti hanno mostrato una riduzione dell'attivazione neuronale nella maggior parte dei nuclei valutati, raggiungendo una significatività statistica nel nucleo trigeminale caudale e nel locus coeruleus. Tali risultati confermano i nostri dati precedenti, ottenuti somministrando URB937 3 ore dopo NTG, sull'espressione della c-fos sulle stesse aree. Al contrario URB597, somministrato 3 ore dopo la NTG, non ha indotto nessun cambiamento significativo sull'attivazione neuronale causata dalla NTG in tutte le aree cerebrali studiate. Nessun effetto è stato evidenziato anche in assenza di NTG. Allorché URB597 veniva somministrato 1 ora prima della NTG o veicolo, è stato invece in grado di indurre una riduzione dell'espressione della proteina c-Fos in quasi tutti i nuclei valutati, raggiungendo il livello di significatività statistica nel nucleo trigeminale caudale.



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

Analisi del contenuto di AEA in aree cerebrali di ratto coinvolte nella nocicezione, dopo l'inibizione di FAAH (UO2, tempistica prevista 11-36 mesi).

Sono stati dosati i livelli di AEA e di PEA in specifiche aree centrali e nei gangli trigeminali, somministrando l'URB937 3 ore dopo la NTG o veicolo. Gli animali sono stati sacrificati un'ora dopo la somministrazione dell'inibitore o del Dimetilsolfossido (DMSO), usato come veicolo. Nei gangli trigeminali e in tutte le aree centrali nessuna differenza significativa nei livelli di AEA e di PEA è stata trovata tra il gruppo DMSO e NTG+DMSO. L'URB937 non ha alterato i livelli centrali di AEA e PEA in nessun gruppo sperimentale, ma ha incrementato i livelli di AEA, sia in presenza che in assenza di NTG, nei gangli trigeminali, confermando un'azione specificatamente periferica. L'incremento è stato più elevato nel gruppo trattato con il solo URB937 rispetto al gruppo pretrattato con NTG (NTG+URB937).

L'URB597, somministrato con le stesse modalità dell'URB937, ha invece causato l'innalzamento dei livelli di AEA e PEA in tutte le aree centrali e nei gangli trigeminali sia in presenza che in assenza di NTG. In particolare, nel mesencefalo, bulbo-ponte e nel midollo cervicale i livelli di AEA sono risultati significativamente più alti allorché l'inibitore veniva somministrato insieme alla NTG (gruppo NTG+URB597) rispetto al gruppo, che riceveva il solo inibitore (URB597). Tali risultati, suggeriscono un'interferenza della NTG con il sistema endocannabinoide a livello centrale e probabilmente periferico (vasi, meningi), e che gli alti livelli di AEA, probabilmente favoriscono la sintesi di metaboliti secondari che non hanno azioni analgesiche. Negli ultimi 18 mesi del progetto abbiamo valutato i livelli dei due lipidi in ratti somministrati un'ora prima della somministrazione di NTG con i due inibitori FAAH. I dati hanno confermato che URB937 è in grado di aumentare i livelli di AEA solo nel ganglio trigeminale. Un tendente aumento dei livelli di AEA è stato osservato a livello del midollo cervicale e bulbo, pur non raggiungendo livelli significativi. Abbiamo ipotizzato, che poiché in queste regioni è localizzata l'area postrema – priva di barriera ematoencefalica - è possibile che l'URB937, pur in minima parte, abbia raggiunto quest'area. URB597 somministrato prima del trattamento con NTG o del suo veicolo ha aumentato i livelli AEA e PEA in tutte le aree indagate compresi i gangli trigeminali, mostrando un effetto anche a tempistiche più lunghe.

Valutazione dei cambiamenti comportamentali e neurochimici indotti dall'inibizione della FAAH nella nocicezione trigeminale (UO1, tempistica prevista 13-36 mesi)

Gli effetti degli inibitori URB937 e URB597 sono stati testati sull'iperalgia trigeminale indotta dalla somministrazione orofacciale di formalina, in ratti trattati con NTG o veicolo. Gli inibitori e il DMSO sono stati somministrati 1 ora prima o 3 ore dopo il trattamento con NTG o veicolo. Per tale scopo, l'iperalgia trigeminale è stata valutata come tempo di "face rubbing" nella prima fase (dolore acuto) e nella seconda fase (iperalgica) del test. I risultati ottenuti hanno mostrato gli effetti anti-iperalgici dell'URB937 al formalin orofacciale sia prima che dopo la somministrazione di NTG. In particolare, una riduzione significativa del comportamento nocicettivo nel gruppo NTG+URB937 è stata osservata nella seconda fase del test con entrambe le tempistiche di somministrazione. Nessun effetto significativo è stato notato sul comportamento nocicettivo in assenza di NTG in entrambe le tempistiche di trattamento e in entrambe le fasi. Al contrario, l'URB597 ha ridotto l'iperalgia trigeminale indotta dalla NTG solo quando somministrato in maniera preventiva (un'ora prima della NTG). Nessun effetto sul comportamento nocicettivo è stato riportato in assenza di NTG nelle due fasi del test di entrambe le tempistiche di trattamento. Per caratterizzare gli effetti degli inibitori abbiamo inoltre investigato la modulazione di alcuni mediatori implicati nella nocicezione trigeminale, in alcune aree specifiche (ganglio trigeminale e midollo cervicale ipsilaterale all'iniezione di formalina, bulbo e dura madre). Gli animali sono stati sacrificati un'ora dopo la somministrazione di formalina. I livelli di mRNA di alcuni mediatori (per esempio CGRP, nNOS, iNOS, citochine pro-infiammatorie) sono stati valutati con metodica di rtPCR. I risultati hanno mostrato che l'URB937 somministrato prima e dopo trattamento con NTG, causa una significativa riduzione dell'espressione genica della maggior parte dei marcatori in quasi tutte le aree valutate. Tuttavia, l'effetto analgesico dell'URB937 sembra essere più marcato quando somministrato un'ora dopo NTG.



Ministero della Salute

**DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE**

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

L'URB597 è risultato efficace nel ridurre l'espressione dei mediatori valutati, sia neuropeptidi che mediatori dell'infiammazione, nelle aree centrali e periferiche solo quando è somministrato 1 ora prima della NTG. A tale tempistica ha ridotto in maniera efficace sia l'espressione genica di iNOS che di IL-1beta a livello della dura madre.

Risposte neurofisiologiche di percezione/trasmmissione del dolore, valutate secondo la metodica della TST dopo somministrazione di NTG (UO1, tempistica prevista 10-30 mesi)

La somministrazione di NTG ha prodotto 2 tipi di cefalea: 1) cefalea non-specifica, lieve, e di breve durata e 2) cefalea "migraine-like". Nei pazienti emicranici (gruppo MIG), il test di provocazione è risultato positivo (MIG+) nel 54,2%, in linea con le nostre precedenti esperienze.

Lo studio neurofisiologico dopo somministrazione di NTG ha mostrato una significativa differenza tra i pazienti emicranici ed il gruppo di soggetti sani (HC), confermando i precedenti dati di letteratura (De Icco et al. 2019 e Perrotta et al. 2011); questi risultati suggeriscono una sensibilizzazione a livello spinale dei meccanismi di trasmissione dell'informazione nocicettiva.

Inoltre, i nostri dati hanno evidenziato alcuni nuovi e rilevanti fenotipi neurofisiologici nei gruppi di studio. In particolare, abbiamo riscontrato un significativo aumento di entrambe le soglie, soglia di evocazione con singolo stimolo (RTh) e soglia di sommazione temporale (TST), nei soggetti sani di controllo. Questo pattern spinale differisce da quanto descritto in precedenza dal nostro gruppo, in quanto era stata rilevata una sostanziale stabilità della TST dopo somministrazione di NTG. Essendo questo il primo studio a valutare longitudinalmente anche la RTh, appare evidente come la valutazione neurofisiologica sia ad ogni tempo di studio più lunga ed indaginosa, con necessità di somministrare un numero molto maggiore di stimoli al soggetto (almeno il doppio). Nelle precedenti procedure sperimentali, la sola valutazione della TST riduceva notevolmente i tempi di studio. Tale aumento significativo delle soglie nel soggetto sano di controllo può pertanto essere interpretato come la comparsa di abitudine spinale, probabilmente con uno scopo biologico mirato al risparmio energetico.

Per quanto riguarda la modificazione della TST nei soggetti emicranici, si confermano i precedenti dati di letteratura. Nello specifico, trattandosi di pazienti emicranici a frequenza moderata-elevata, la sensibilizzazione spinale compare sia nei pazienti MIG+ che nei pazienti MIG- (pazienti con test di provocazione negativo).

Lo studio innovativo dell'RTh ha invece mostrato una riduzione significativa esclusivamente nel gruppo MIG+. Questo dato suggerisce che la TST e la RTh studino meccanismi di trasmissione del dolore differenti, e che probabilmente sono soggetti a sensibilizzazione con tempistiche differenti. Nello specifico la TST, espressione diretta dall'eccitabilità dei neuroni WDR, mostra una sensibilizzazione più marcata e precoce di questa via, al punto da essere evidenziabile anche nei soggetti MIG-, mentre l'RTh, la cui base anatomica si basa meno sui neuroni WDR, dimostra come questa seconda via sia meno soggetta alla sensibilizzazione, ed evidenziabile solo nel momento di esordio dell'attacco di emicrania.

Infine, è importante sottolineare che nei pazienti emicranici la sensibilizzazione spinale si sviluppa anche con l'utilizzo di un protocollo di stimolazione tanto intensivo da produrre abitudine nel soggetto sano. Pertanto, si può ipotizzare che lo sviluppo della sensibilizzazione centrale prevenga la comparsa di abitudine.

L'analisi dei livelli plasmatici dell'AEA e degli altri endocannabinoidi in soggetti sani e in soggetti emicranici durante il test neurofisiologico dopo somministrazione di NTG a tempi diversi (UO2 tempistica prevista 11-33 mesi).

L'analisi delle modificazioni di AEA (Anandamide) e PEA (palmitoylethanolamide) hanno mostrato pattern diversi.

Nello specifico, i livelli di AEA sono risultati significativamente aumentati dopo somministrazione di NTG in tutti i gruppi di studio. Pertanto, è ipotizzabile che tale endocannabinoide venga secreto in relazione alla somministrazione di NTG, piuttosto che per le modificazioni biologiche che danno il via all'attacco di emicrania.



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

Al contrario i livelli di PEA sono risultati significativamente aumentati dopo somministrazione di NTG solo nei pazienti MIG+ ad 1 ora dall'esordio dell'attacco. Tale dato suggerisce che la secrezione pulsatile della PEA possa rappresentare un meccanismo compensatorio protettivo alla fase algica, mirato ad aumentare la disponibilità della PEA a scopo antalgico ed antinfiammatorio.

Infine si sottolinea l'assenza di correlazione tra i dati biochimici e neurofisiologici. È ipotizzabile che le modificazioni neurofisiologiche, e di conseguenza la sensibilizzazione neuronale, e le modificazioni degli endocannabinoidi, siano espressione di meccanismi biologici differenti, almeno in fase acuta (somministrazione di NTG, studio all'esordio dell'attacco).

Caratterizzazione ed identificazione di nuovi inibitori della FAAH in vitro e selezione per i test (UO2, tempistica prevista 1-18 mesi)

Sono stati sintetizzati più di 100 composti, e solo due sono stati identificati come nuovi potenti inibitori della FAAH: ARN14280 e ARN1463. I composti sono stati caratterizzati da una migliore solubilità in soluzioni acquose, una maggiore stabilità sia chimica che metabolica ed aumentata biodisponibilità, in grado di inibire l'attività della FAAH sia a livello centrale che periferico. In particolare, ARN14280 e ARN14633 hanno dimostrato di inibire l'attività della FAAH (metodo radiometrico) in omogenato di cervello di ratto e in cellule umane (HEK-293) con potenze simili (rFAAH IC₅₀ = 1.5 ± 0.3 nM e 1.4 ± 0.3 nM rispettivamente e hFAAH IC₅₀ = 4.2 ± 3.4 nM e 6.1 ± 4.8 nM rispettivamente). Inoltre, sono stati ugualmente efficaci nel bloccare l'attività della FAAH misurata *ex vivo* sia nel cervello che nel fegato (ARN14280: 73.3 ± 37.4% inibizione della FAAH nel cervello di topo; 76.2 ± 2.3% inibizione della FAAH nel fegato di topo; ARN14633: 94.9 ± 0.4 % inibizione del FAAH nel cervello di topo; 79.2 ± 2.4 % inibizione della FAAH nel fegato di topo).

Test dei nuovi inibitori sul modello animale di emicrania (UO1, tempistica prevista 18-34 mesi)

In base ai dati ottenuti in vitro abbiamo testato, l'ARN14280 (ARNI) e l'ARN14633 (ARNII) nel modello di emicrania associato all'iperalgia trigeminale da formalin orofacciale, somministrando i due composti 3 ore dopo il trattamento con NTG. Analogamente agli altri inibitori di FAAH testati (URB937 e URB597), i composti di nuova sintesi sono stati in grado di prevenire l'iperalgia trigeminale indotta dalla NTG nella seconda fase del formalin test oro-facciale. In particolare, l'azione inibitoria a livello comportamentale è risultata significativa a differenza dell'URB597, che era stato somministrato nella stessa modalità. Tale effetto è stato anche associato ad una riduzione dei livelli di mRNA di specifici geni codificanti per alcuni mediatori del dolore emicranico e infiammatorio in specifiche aree.

E. Abstract Ricerca per la pubblicazione Internet

L'emicrania è una malattia neurologica ad alta prevalenza, seriamente invalidante. Il suo trattamento prevede una terapia acuta e preventiva. Molti dei farmaci preventivi disponibili non sono tuttavia ben tollerati, il che si traduce in una efficacia limitata. Nel presente studio abbiamo testato, il ruolo del sistema endocannabinoide (SE) nell'attacco emicranico e la sua potenziale modulazione come potenziale target terapeutico, utilizzando in campo pre-clinico e clinico il modello di emicrania basato sulla somministrazione di nitroglicerina (NTG). In ambito pre-clinico, i dati ottenuti hanno dimostrato che la modulazione del SE, sia a livello centrale e periferico, sia puramente periferica, attraverso l'inibizione dell'enzima FAAH che catabolizza gli endocannabinoidi, previene l'iperalgia indotta da NTG nel territorio trigeminale. Tale effetto è associato ad un aumento dei livelli di anandamide (AEA) e palmitoiletanolamide (PEA), una riduzione dei livelli di mRNA di diversi geni neuroinfiammatori e dei livelli di neuromediatori coinvolti nella fisiopatologia dell'emicrania in strutture centrali e periferiche. Tale risultato è stato confermato anche con altri due nuovi inibitori FAAH, sintetizzati dopo modificazioni a livello dello scaffold chimico dell'URB597, noto inibitore globale dell'enzima. Le valutazioni effettuate invece in ambito clinico, sui pazienti con emicrania ad alta frequenza esposti al test di provocazione con NTG, hanno confermato la presenza di un'alterazione della trasmissione del dolore a livello spinale



Ministero della Salute

DIPARTIMENTO DELLA SANITA' PUBBLICA E
DELL'INNOVAZIONE

Direzione Generale della Ricerca Sanitaria e
Biomedica e della Vigilanza sugli Enti
Ufficio III-IV

rispetto ai soggetti sani. Questa alterazione era associata ad un significativo aumento dei livelli plasmatici di PEA nei soggetti in cui la NTG induceva un attacco simil-spontaneo. Queste messe di dati pre-clinici e clinici permettono di concludere che i nostri risultati sono coerenti con un ruolo protettivo per la segnalazione endocannabinoide nell'emigrania e confermano l'ipotesi che l'inibizione dell'enzima FAAH rappresenti un valido target terapeutico per questa disabilitante patologia neurologica.

F1. Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Abstract e presentazioni a congressi

SINS 2017, poster presentation:

Potential anti-migraine mechanisms of URB937: study in an animal model

Rosaria Greco, Chiara Demartini, Annamaria Zanaboni, Tiziano Bandiera, Angelo Reggiani, Daniele Piomelli, Cristina Tassorelli

IHC 2017, oral presentation

Emerging targets for migraine treatment: Endocannabinoids

Cristina Tassorelli

SISC 2018 poster presentation:

Central and peripheral FAAH inhibition and migraine pain: potential mechanisms and targets

Rosaria Greco, Chiara Demartini, Anna Maria Zanaboni, Elena Tumelero, Alessandra Misto, Angelo Reggiani, Daniele Piomelli, Cristina Tassorelli

EAN 2019 poster presentation

Spinal nociceptive facilitation is enhanced in high-frequency migraine after oxide-donor glyceryl-trinitrate administration

Roberto De Icco, Armando Perrotta, Marta Allena, Daniele Martinelli, Grazie Sances, Giorgio Sandrini, Cristina Tassorelli

EHF 2019 poster presentation

Oxide-donor glyceryl-trinitrate administration facilitates spinal nociceptive in high-frequency migraine

Roberto De Icco, Armando Perrotta, Marta Allena, Daniele Martinelli, Grazie Sances, Alessia Putorti, Giorgio Sandrini, Cristina Tassorelli

F.2 Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate:

Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, Piomelli D, Tassorelli C.

Endocannabinoid System and Migraine Pain: An Update

Front Neurosci. 2018 Mar 19;12:172. doi: 10.3389/fnins.2018.00172. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 29615860; PubMed Central PMCID: PMC5867306.

Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, Tumelero E, Reggiani A, Misto A, Piomelli D, Tassorelli C.

FAAH inhibition as a preventive treatment for migraine: A pre-clinical study

Neurobiol Dis. 2020 Feb;134:104624. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104624. Epub 2019 Oct 17. PubMed PMID: 31629892.

De Icco R, Perrotta A, Grillo V, Cosentino G, Sances G, Sandrini G, Tassorelli C.

Experimentally induced spinal nociceptive sensitization increases with migraine frequency: a single-blind controlled study

Pain. 2020 Feb;161(2):429-438. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001726. PubMed PMID: 31633594.