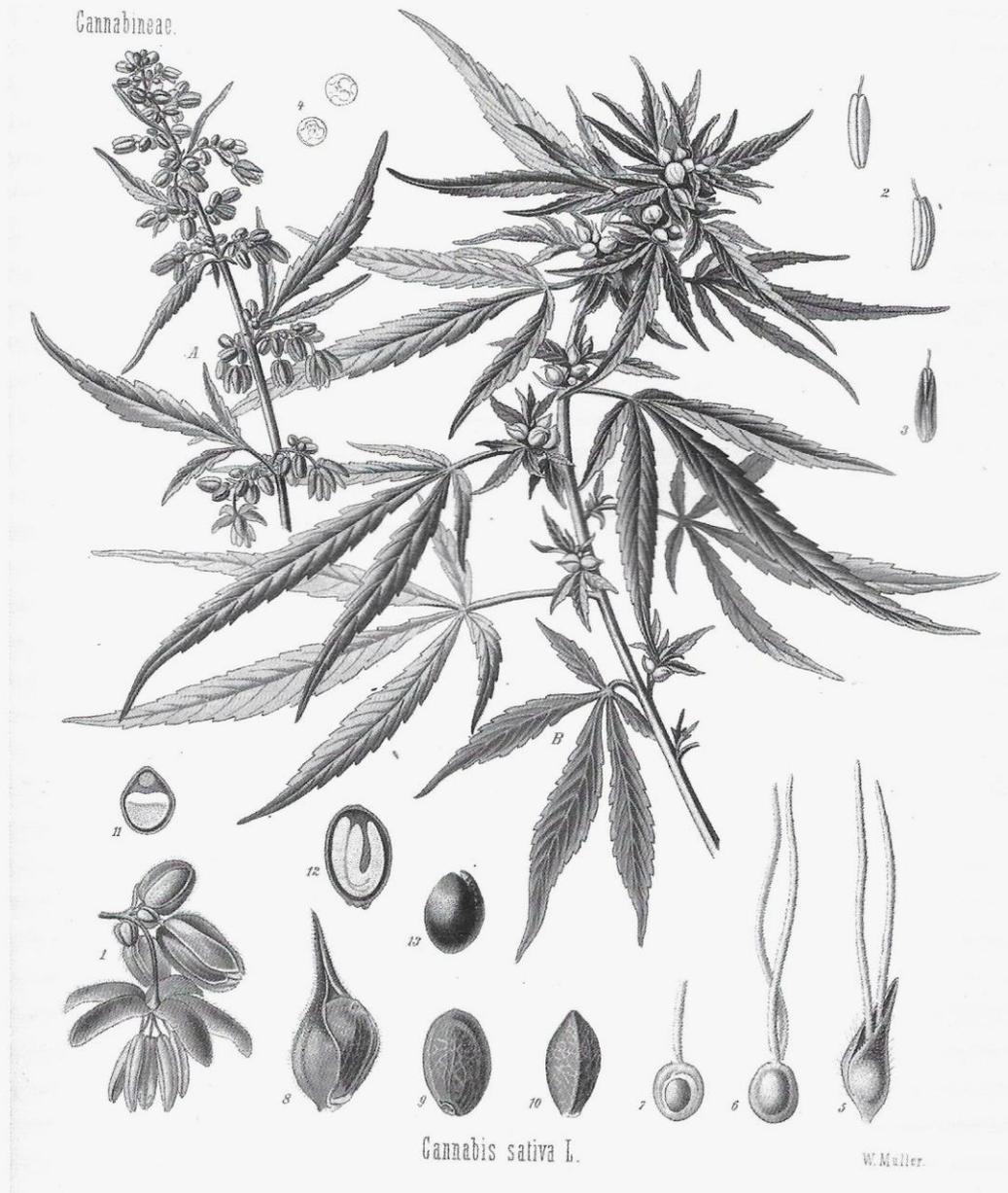




SERGIO FERRI

Già Professore Ordinario di Farmacologia all'Università di Bologna

La cannabis, droga e farmaco*



*La Cannabis, non solo droga da "la ca' granda", trimestrale n 1/2 - 2007
pp. 38-45, fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangia-
galli e Regina Elena, Milano.

Storia

Sono poche le piante che sono state oggetto di studi tanto numerosi e approfonditi come la canapa, pianta che cresce spontaneamente in tutte le fasce temperate del pianeta. I riferimenti all'uso della pianta *Cannabis sativa* risalgono a migliaia di anni or sono: consapevoli della sua robustezza, sia in Oriente i Cinesi, sia in Occidente gli antichi Greci e i Romani, la utilizzarono per il confezionamento di abiti e l'allestimento di cordame ad uso navale. Nella storia più recente le citazioni sull'impiego della pianta per la resistenza della sua fibra sono ovviamente innumerevoli; particolarmente interessanti quelle concernenti la sua coltivazione in America (Virginia) nel 1610.

Ma è come medicinale che l'uso della Cannabis si data ai tempi più antichi: fra gli Assiri (800 a. C.), gli Amerindi e i (soliti) Cinesi (2700 a. C.). Proprio in Cina, l'imperatore Shen Nung descrive la canapa in un libro che più avanti sarebbe diventato di riferimento ufficiale per la medicina cinese, con indicazioni per la malaria, i dolori reumatici, la costipazione. Gli Indiani ne sottolineano (2000-1500 a. C.) alcune proprietà "farmacologiche": antifebbrile, ipnotica, stimolante dell'appetito, di sollievo delle cefalee ed euforizzante. Anche nell'antico Egitto la pianta era conosciuta ed è proprio da questo Paese che gli scienziati coinvolti nelle campagne militari di Napoleone riportano

in Europa notizie interessanti sui suoi effetti psicotropi. Nel 1810 un membro della "Commission des Sciences e des Arts" annotava: "...per gli Egiziani, la canapa è la pianta per eccellenza, non per gli usi che ne fanno in Europa e in molti altri Paesi, ma per i suoi peculiari effetti. La canapa coltivata in Egitto è in realtà *intossicante e narcotica*".

Approfondite descrizioni delle proprietà della pianta cominciano a diffondersi, in effetti, in Europa. Nel 1839 un giovane medico irlandese, O'Shanghnessy, in servizio presso l'esercito britannico in India, riassume criticamente le informazioni concernenti la canapa nella medicina indiana; di più, egli stesso allestiva una serie di ricerche sugli animali (topo, ratto, coniglio) per precisarne gli effetti e il margine di sicurezza che descriveva come elevato. Questo stesso studioso, sulla linea della terapia indiana tradizionale, somministrava la Cannabis a soggetti sofferenti di varie patologie, dall'epilessia ai reumatismi, riscontrando un'efficacia anticonvulsivante, analgesica, antiemetica ma con effetti collaterali frequenti per le alte dosi, che egli definiva di tipo catalettico.

Negli stessi anni si diffondevano in Europa descrizioni più complete circa le proprietà della pianta nella letteratura scientifica, soprattutto, ma non solo, sul versante psicotropo.

In un commentario alla Farmacopea Britannica, particolarmente acuto, così venivano descritti, nel



Tav. 1 - Principali tappe storiche della canapa nel mondo. accanto ad ogni simbolo (● = droga, ○ = uso tessile) appare la data di inizio di tale uso, se questa non è seguita da alcuna indicazione significa d.C. Le aree di origine sono punteggiate.

1848, gli effetti psicotropi di estratti della Cannabis: "Numerosi osservatori hanno talora constatato nei nativi d'Oriente, i quali ne fanno uso comunemente al posto di alcolici, uno stato di rilassatezza, di gradevole «rêverie» che può facilmente indurre ad evitare ogni pur semplice lavoro; una condizione attiva di ebbrezza che induce l'individuo a cantare, ridere, ballare e, talvolta, lo spinge ad atti di violenza come in uno stato di ubriachezza aggressiva". Contemporaneamente, sempre in Europa, in circoli artistico-letterari parigini (Théophile Gautier, Baudelaire), con i toni eccessivi tardo romantici dell'epoca, si formulavano inni di esaltazione oltre che al vino, all'assenzio, alle droghe tradizionali (oppio), anche alla Cannabis, versione *hashish*.

Marihuana e hashish. Terminologia

A questo punto occorrono alcune precisazioni: tutte le parti della pianta *Cannabis sativa* sottospecie *indica*, sia maschile che femminile, con l'eccezione dei semi, contengono principi psicoattivi in misura maggiore o minore, con la concentrazione massima nelle sommità fiorite (femminili) seguita da quella delle foglie.

Sono stati dati vari nomi alle preparazioni ottenute dalla pianta. Tuttavia la terminologia più corrente è quella di *marihuana* o *marijuana* (Maria Giovanna, secondo la leggenda sudamericana), riferita alla *intera* pianta (soprattutto le foglie) seccata e sminuzzata e di *hashish*, che indica l'essudato, la *resina* secreta dell'*infiorescenza* (sommità fiorite). Anche sulla parola *hashish* sono, nel tempo, sorte vere e proprie leggende, una delle quali riconosce in essa l'origine del termine *assassino*, in riferimento alla scelta criminosa di consumatori della pianta capeggiati, nell'antico vicino Oriente, dall'altrettanto leggendario "*vecchio della montagna*", presunto organizzatore di crimini e trame occulte di ogni genere. Numerosi altri nomi sono in circolazione, indiani per lo più, come *bhanga* e *ganja*, che indicano, rispettivamente, foglie e sommità fiorite della pianta cresciuta *spontanea* (con basso contenuto in principi attivi) e foglie e sommità fiorite della pianta *coltivata* (con più alto contenuto in principi attivi). Il termine *charas*, sempre indiano, corrisponde a quello, nostrano, di *hashish*, resina. I prodotti della pianta, nelle varie culture, possono essere fumate, masticate, ingerite.

Indipendentemente, comunque, dalla terminologia, all'inizio del ventesimo secolo, l'uso *ricreazionale*, *voluttuario* della pianta, al di là di quello medicinale, coinvolgeva tutto il mondo, dall'Africa all'Europa, all'Australia, al Sud America e proprio da qui raggiungeva gli Stati Uniti e il Canada. Secondo un rapporto dell'Organizzazione Mondiale



Tav. 2 - Cannabis sativa L.: pianta maschile.

Fig. 1 - Porzione di pianta con infiorescenze (x 0,1).

Fig. 2 - Singolo fiore (x 5).

Fig. 3 - Antera (x 7).

Fig. 4 - Granulo pollinico (x 600).

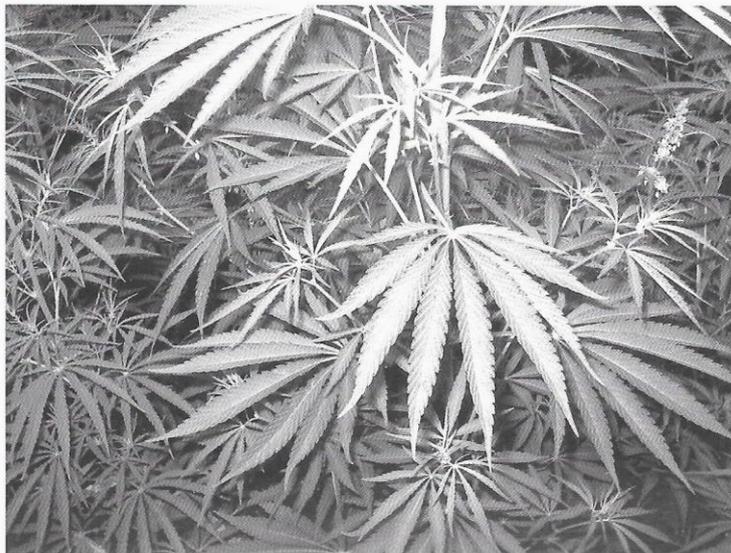
della Sanità, la Cannabis (marihuana - hashish) è diventata nei tardi anni '90 il più diffuso composto d'abuso del mondo, superando gli stessi oppiacei e la cocaina. Negli Stati Uniti, Paese che fornisce accurate statistiche in proposito, si riscontrano nel consumo oscillazioni, a seconda degli anni e delle classi professionali e sociali, che vanno, per fare un esempio, dal 2 al 10% degli studenti delle scuole superiori (con uso quotidiano) fino al 37-50% degli stessi negli ultimi trenta giorni di frequenza scolastica. Secondo l'Asl-Città di Milano, la percentuale di giovani di età compresa tra i 15 e i 24 anni che ne abbiano fatto uso almeno una volta supera largamente il 60%. Nonostante le leggi si riscontra ovunque un'evoluzione all'incremento del consumo dovuto anche alla diminuzione delle disapprovazione sociale e alla diminuita percezione del rischio.

Anche l'Italia viene ovviamente coinvolta dal fenomeno mondiale di diffusione della marijuana, favorito da un clima culturale artistico-letterario e socio-politico che vede il suo culmine nei "formidabili" anni '60 della contestazione. Negli ambienti giovanili, quello studentesco soprattutto, lo "spinello" diventa un'occasione di

aggregazione, un segnale di appartenenza, l'espressione di una cultura alternativa, protestataria. Ben presto, tuttavia, l'uso della Cannabis esce da questo contesto quasi rituale e la "canna" viene adottata singolarmente da giovani e da adulti a scopo ricreazionale ed anche per il gusto di contravvenire a norme e regolamenti sociali avvertiti come repressivi. Tuttavia, al di là di ogni espressione elusiva, di ogni analisi sociale, politica, psicologica da affidarsi ai vari cultori disciplinari e agli operatori "sul territorio", dovrebbe essere chiaro che con l'uso della Cannabis di configura una scelta specifica nell'ambito della ricca offerta di *sostanze s'abuso* discutibilmente più o meno "leggere", più o meno "pesanti".

I suoi effetti dannosi vengono discussi, per quanto riguarda la gravità, comparativamente a quelli provocati da altre sostanze d'abuso, come l'alcool e il tabacco, ben più comuni e socialmente più accettate dalla cultura occidentale. Una legislazione sempre meno punitiva contribuisce ad enucleare la Cannabis dal contesto che, secondo gli specialisti, è quello proprio degli allucinogeni.

Dopo anni di severo proibizionismo alla concessione di una ambigua e discussa "modica quantità" di droga per uso personale che ha visto recentemente, per quanto riguarda la



Cannabis, una proposta al rialzo circa la quota di possesso, con sanzioni amministrative che evitino il rischio del carcere. Tuttavia l'intervento di un Tribunale Amministrativo Regionale ha fatto sospendere il provvedimento e ha aperto un problema che non è solo di discrezionalità politica, di quantificazione giuridica di limiti massimi di

sostanze psicotrope detenute ma anche un severo problema di sostanza tecnico-scientifica. La svolta verso una legislazione più permissiva nei confronti della Cannabis è favorita dalle regolamentazioni della vendita in alcuni Paesi europei, come l'Olanda, e dalle molte dichiarazioni favorevoli, internazionalmente, al suo uso terapeutico e, non da ultimo, dal rovesciamento di convincimenti radicati in molti per i quali l'uso della marijuana potrebbe configurare, oltre che un danno in sé, il primo passo verso le droghe "pesanti", l'eroina tipicamente.

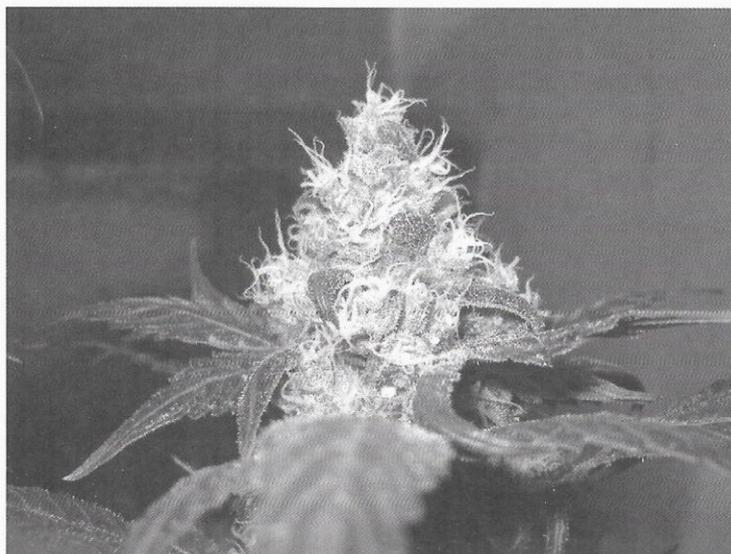
Principi attivi

A questo punto, appaiono utili per comprendere meglio le diverse opinioni e le resistenze opposte da coloro che vedono in questi provvedimenti un segnale di incoraggiamento alla "escalation" nel

consumo di droghe, alcuni approfondimenti sugli effetti della Cannabis e sul contenuto in principi attivi.

Queste precisazioni dovrebbero aiutare a superare la genericità dei concetti di marijuana e hashish.

La pianta *Cannabis sativa indica* (e anche il fumo che si sprigiona dalla sua combustione) contiene



Polline nell'hashish: *Olea*, *Zea*, Cheno-Amaranthaceae indicano l'ambiente di coltivazione della canapa e completano le informazioni risultanti dalle analisi tossicologiche

LUISA FORLANI*, CARLA ALBERTA ACCORSI**, MARCO GARAGNANI***, ELIA DEL BORRELLO ***

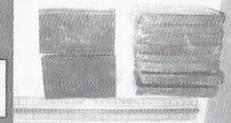
*Dipartimento di Biologia evolutiva sperimentale-Università Bologna; ** Dipartimento del Museo di Paleobiologia e dell'Orto Botanico-Università di Modena e Reggio Emilia; ***Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Sezione di Medicina Legale-Università di Bologna

IL CASO

2 PANETTI di MATERIALE RESINOIDE del tipo HASHISH, provenienti da sequestro giudiziario effettuato dalla Polizia di Bologna, sono stati consegnati al Medico Legale, consulente tossicologico, che ha richiesto la collaborazione dei Botanici-Palinologi per avere informazioni su **AREA GEOGRAFICA, AMBIENTE DI COLTIVAZIONE, PERIODO DI RACCOLTA DELLA CANAPA E APPARTENENZA A PARTITE UGUALI O DIVERSE**

GLI ACCERTAMENTI

I panetti al momento del sequestro apparivano simili, ben protetti da svariati involucri, il più interno consistente in una pellicola trasparente ben adesa alla resina



INDAGINI TOSSICOLOGICHE

I 2 campioni hanno un contenuto in **THC** di **8,63** e **7,62 %**, superiore al valore minimo (0,5%) per cui la droga possa essere classificata come stupefacente. I **FENOTIPI** dei Cannabinoidi suggeriscono una compatibile origine da una **Stessa Partita**

LE PROVE OTTENUTE

INDAGINI PALINOLOGICHE

I 2 campioni hanno assemblaggi pollinici simili; concentrazione alta (6×10^5 e 2×10^6), stato di conservazione ottimo, flora simile (80% di taxa comuni)

AMBIENTE DI COLTIVAZIONE delle piante di canapa

in prossimità di un oliveto (*Olea* = 16-24%)

Non lontano dal mare presenza di Chenopodiaceae di ambienti salini (*Suaeda* e *Salicornia*)

tra piante di Mais che possono avere nascosto le piante di canapa (mais = 6-7%, polline a bassa rappresentatività)

DROGA hashish (*Cannabis* = 54-57%)



Area GEOGRAFICA
Area Mediterranea
presenza di *Olea*, *Myrtus*, *Quercus ilex*, *Pistacia*, *Rosmarinus*
Italia
tutti i tipi pollinici appartengono a taxa presenti in Italia

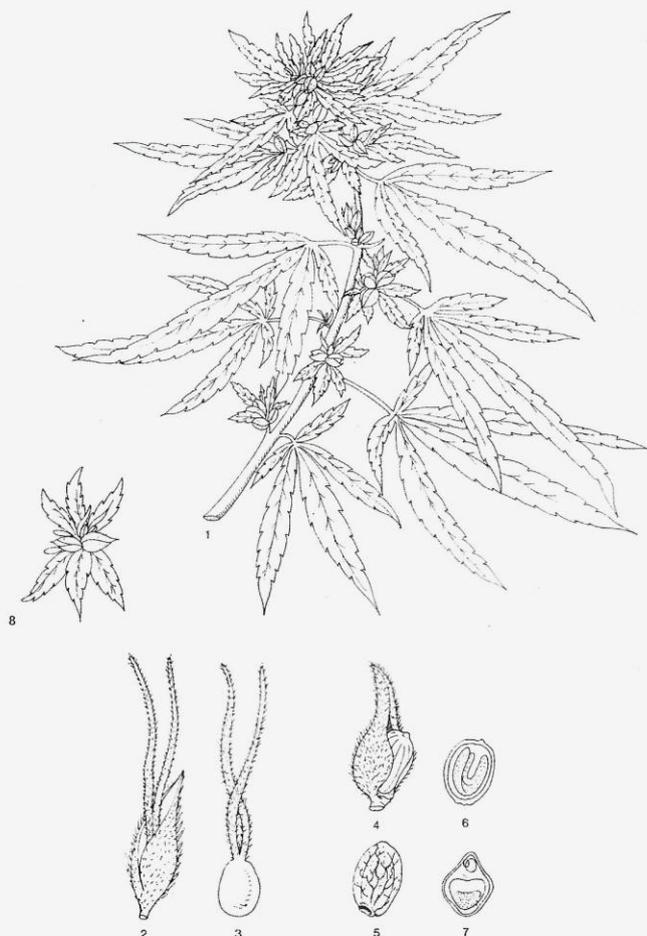
PERIODO DI RACCOLTA
Fine estate (settembre)
subito dopo la fioritura del mais

PARTITA
Stessa Partita (flora pollinica simile e stessi taxa caratterizzanti: Canapa, Olivo, Mais, Cheno-Amaranthaceae)

Foto dei granuli pollinici
C.A. Accorsi

IL RUOLO DEL POLLINE NEL CASO

L'analisi palinologica ha dato informazioni che si accordano con le risultanze dell'analisi tossicologica e ha fornito elementi utili per le risposte ai quesiti formulati dall'Autorità Giudiziaria a conforto delle risultanze dei dati circostanziali raccolti dagli organi della Polizia Giudiziaria.



Tav. 3 - Cannabis sativa L.: pianta femminile.

- Fig. 1 - Porzione di pianta con infiorescenze (x 0,2).
 Fig. 2 - Singolo fiore con brattea (x 2).
 Fig. 3 - Singolo fiore senza brattea (x 2).
 Fig. 4 - Frutto (achenio) con involucre (x 14).
 Fig. 5 - Frutto (achenio) senza involucre (x 14).
 Fig. 6 - Achenio in sezione longitudinale. (x 14).
 Fig. 7 - Achenio in sezione trasversale (x 14).
 Fig. 8 - Singola infiorescenza.

centinaia di composti a varia struttura chimica; di questi, una sessantina sono stati identificati e raggruppati come **cannabinoidi**, appartenenti a un'unica classe chimica, quella dei *terpenofenoli*. L'identificazione della struttura dei principi realmente attivi della Cannabis è stata possibile grazie all'isolamento, negli anni '40, di due di questi cannabinoidi, e precisamente il *cannabinolo* e il *cannabidiolo* di per sé dotati di modesta efficacia rispetto al composto successivamente identificato e siamo negli anni '60, e cioè il **delta 9-tetraidrocannabinolo** (Δ^9 THC) o comunque con effetti distinti rispetto a quest'ultimo. Il THC viene riconosciuto come responsabile principale delle proprietà psicoattive della pianta e, più in generale, dei suoi diversi effetti farmacologici. Questi effetti si esercitano prevalentemente, ma non unicamente, a livello del Sistema Nervoso Centrale e variano con la quantità assunta e la via di somministrazione ma è importante anche la sensibilità individuale del consumatore, le circostanze stesse dell'assunzione, singolarmente o in gruppo. Di fronte a tutto questo è con molta preoccupazione che si sta constatando nelle piante di Canna-

bis confiscate, coltivate evidentemente con questo preciso scopo, l'incremento progressivo della concentrazione media di THC dall'1,5% fino al 20%. Questi cambiamenti vengono addirittura riferiti allo sviluppo di coltivazioni di piante sottoposte a manipolazioni genetiche ed accrescono il timore che l'offerta di una Cannabis altamente attiva possa influire sul suo consumo.

Recettori dei cannabinoidi - endocannabinoidi

La Cannabis viene abitualmente fumata come sigaretta da 0,5-1 g. Circa il 50% del THC contenuto nel fumo viene rapidamente assorbito a livello polmonare, passa in circolo e viene ridistribuito; le concentrazioni plasmatiche raggiungono il picco entro 10-20 minuti e l'accesso al cervello, considerata la lipofilia della molecola, è rapido e gli effetti farmacologici si evidenziano pertanto entro pochissimi minuti dall'inizio del fumo. L'assorbimento e la distribuzione del THC si realizzano con la via inalatoria molto più precocemente che dopo un'assunzione per via orale. Il THC viene convertito rapidamente, nel fegato e nel polmone, in un metabolita cannabinoide ancora modestamente attivo ma il proseguimento della degradazione esita nella produzione di vari composti ormai inattivi, a lenta eliminazione nelle urine.

Il loro dosaggio nei liquidi biologici rende quindi possibile, con l'ausilio di sofisticati test, l'accertamento dell'avvenuta assunzione della droga inalata anche dopo ore o addirittura giorni. La durata degli effetti farmacologici di una sigaretta di Cannabis è calcolata mediamente in un paio di ore.

Una serie di considerazioni scientifiche hanno fatto ritenere che il complesso degli *effetti centrali e periferici* prodotto dai cannabinoidi riconosca la mediazione di specifici *recettori* per questi stessi cannabinoidi. L'attivazione di queste strutture distribuite sulla membrana della cellula operata dai cannabinoidi viene trasmessa all'interno della cellula stessa attraverso una catena di eventi biochimici complessi e ancora in via di precisazione che coinvolgono una quantità di trasmettitori, di ioni, di proteine modulanti il messaggio.

Il primo di questi recettori ad essere stato identificato è stato denominato CB1 (cannabinoide 1) e si trova distribuito prevalentemente, ma non esclusivamente, nel Sistema Nervoso Centrale, in parallelo con le strutture cerebrali la cui messa in opera giustifica molti degli effetti propri dei cannabinoidi, da quelli, in particolare, cognitivi, della memoria, della gratificazione a quelli motori. La scarsità di recettori individuabili a livello delle strutture cerebrali coinvolte nella respirazione spiegano, viceversa e altret-



tanto bene, la sostanziale assenza della depressione respiratoria che è invece propria e temutissima, di altre droghe, tipicamente degli oppiacei.

Successivamente al CB1, un altro e distinto recettore atto ad accogliere e trasmettere i messaggi dei cannabinoidi, è stato identificato e designato CB2. La sua distribuzione è centrale e periferica in particolare nelle cellule dell'intestino, del fegato e nelle cellule della milza, nei linfociti, nei monociti; per queste ultime collocazioni, è ipotizzabile un ruolo del CB2 nei *fenomeni immunitari*. L'insieme delle ricerche in argomento non solo lascia intravedere l'esistenza di altri sottotipi di recettori per i cannabinoidi, con ruoli funzionali distinti¹, ma ha anche sollevato una serie di quesiti di estrema rilevanza per l'avanzamento delle conoscenze in biologia.

Il più importante di questi quesiti ha preso l'avvio da un analogo interrogativo a suo tempo sollevato per gli *oppiacei*: come mai nel cervello degli animali e dell'uomo stesso sono individuabili recettori specifici atti ad accogliere messaggi provenienti dall'esterno, dal mondo naturale, come sono quelli propri della *morfina*, una sostanza (un alcaloide) che è espressa in un vegetale, tipicamente in una varietà del papavero?

Le ricerche conseguenti a queste e, ovviamente, ad analoghe sollecitazioni scientifiche avevano portato all'individuazione nel cervello dell'uomo di sostanze *endogene*, le *endorfine*, di cui la morfina imita appunto gli effetti. Una situazione analoga si è riproposta per i cannabinoidi della Cannabis, un vegetale cui corrispondono nell'organismo specifici recettori: sul filo di questi ragionamenti, sono state identificate, in finale, nell'uomo e nell'animale, delle sostanze *endogene* "leganti" di questi recettori, la prima delle quali ha ricevuto il nome di *anandamide*, da una parola sanscrita che significa serenità, contemplazione.

Altre sostanze bioattive del genere sono state successivamente estratte da vari tessuti e collettivamente indicate come *endocannabinoidi* a significare, appunto, la sede endogena e il collegamento con le ricerche d'origine, dalla Cannabis. Degli endocannabinoidi sinora individuati è stata precisata la struttura chimica, che è ben distinta, va precisato, da quello dei cannabinoidi vegetali e se ne è precisato anche il corredo di enzimi preposto alla loro sintesi e metabolizzazione. In base a questi riscontri scientifici si può postulare l'esistenza, nell'organismo, di un vero e proprio sistema neurochimico "cannabinoidico" le cui funzioni e interazioni con gli altri sistemi neurochimici sono in via di accertamento.

Fra gli endocannabinoidi isolati, l'anandamide in particolare è quella che produce gli effetti più pros-

¹ L'esistenza di siti recettoriali diversi per i cannabinoidi è postulato da alcuni ricercatori per giustificare gli effetti del cannabidiolo, in parte distinti per qualità ed intensità, da quelli del THC.

simi a quelli descritti per il THC, principale componente attivo della Cannabis. Altri endocannabinoidi si affiancano all'anandamide come il 2-arachidonoil-glicerolo (2-AG) ed altri cicosanoidi in fase di accertamento e studio.

Ma quali sono, in definitiva, questi effetti evocati dalla Cannabis e dai suoi principi attivi?

Proprietà psicoattive della Cannabis

L'evidenza più spiccata delle proprietà psicoattive della Cannabis e dei suoi principi attivi è rappresentata nel consumatore dal cambiamento dell'umore, un misto di euforia e rilassatezza fino alla sonnolenza che avvolge l'individuo soprattutto quando è solo e può durare un paio d'ore. Durante questo tempo, nei consumatori dei diversi preparati di Cannabis che contengono le più elevate concentrazioni di principio attivo THC, si evidenziano alterazioni delle percezioni visive e auditive e della percezione del tempo, che sembra scorrere molto più lentamente; sono ugualmente alterati i processi cognitivi e la memoria per cui risulta ostacolata l'esecuzione di attività che richiedono l'articolazione di circuiti neuronali complessi. La Cannabis influenza anche l'attività neurovegetativa con aumento della frequenza cardiaca e vasodilatazione periferica resa evidente, fra l'altro, dall'intenso arrossamento della congiuntiva; sensibile è anche l'incremento dell'appetito, un effetto che è oggetto di interesse da parte di produttori farmaceutici che vedono la possibilità di sviluppare farmaci per il controllo, positivo o negativo, dell'appetito.

La Cannabis come sostanza d'abuso

Non dobbiamo dimenticare che la Cannabis, con i suoi derivati - marihuana e hashish - e i suoi principi attivi, delta 9-tetraidrocannabinolo in particolare, è pur sempre una droga. Che la marihuana, anche fumata, tanto per citare l'esperienza più frequente, si configuri come *sostanza d'abuso* è confermato ormai da tempo, anche se la precipitazione di una sindrome astinenziale, indicativa appunto di una dipendenza, viene all'osservazione clinica solo nei consumatori di dosi regolari, più frequentemente orali ed elevate, che improvvisamente ne interrompono l'assunzione. La sintesi di composti antagonisti dei recettori dei cannabinoidi CB1 e CB2, come il *rimonabant*, ha permesso di arrivare a sicure conclusioni in proposito sul piano sperimentale, sia *in vivo* negli animali di laboratorio (scimmie incluse) sia *in vitro* sul biochimismo di cellule in cultura, secondo uno schema procedu-

rale che i ricercatori applicano alle più classiche sostanze d'abuso, come gli oppiacei.

L'interpretazione dei sintomi evocati dalla Cannabis sull'uomo è complicata da molti fattori che possono essere individuali: lo sviluppo di una *tolleranza*, con cui si intende il decremento progressivo degli effetti con l'uso cronico della droga, è molto soggettivo ma è soprattutto l'uso concomitante e non infrequente di altre sostanze d'abuso, l'alcool anzitutto, che complica il quadro sintomatologico. Per la stessa ragione, anche la *sindrome astinenziale*, il complesso di sintomi, cioè, che compare con la privazione in consumatori cronici di alte dosi, può risultare confusa: i sintomi più frequentemente osservabili sono comunque l'irritabilità, l'irrequietezza, l'insonnia, la sudorazione profusa, l'anoressia; l'aumento della temperatura corporea, il calo ponderale, il tremore sono egualmente sintomi oggettivi. Eccezionalmente sono stati segnalati casi di allucinazioni, uditive e visive con la privazione di preparati di Cannabis ad elevato contenuto di principi attivi. Al potenziale d'abuso non sfuggono i *sucedanei* dei cannabinoidi sinora sintetizzati, che pure tanto hanno contribuito all'acquisizione di conoscenze sul loro meccanismo d'azione, sul significato fisiologico delle sostanze endogene correlate (come l'anandamide) e, non da ultimo, sono stati utili per chiarire le correlazioni con altre sostanze d'abuso, come gli oppiacei. A proposito di questi ultimi, le più recenti indagini inducono ad attribuire ai cannabinoidi proprio una funzione genericamente modulatoria che potrebbe rivelarsi utile, sul piano applicativo, per il controllo farmacologico della dipendenza agli oppiacei.

Indipendentemente dalle considerazioni anche più generali concernenti i composti d'abuso, una delle preoccupazioni più serie è quella manifestata da non pochi ricercatori i quali temono che l'uso cronico della Cannabis e dei suoi derivati da parte dei giovanissimi, psicologicamente più deboli, possa far rischiare il rallentamento dei processi evolutivi cerebrali, con ripercussioni sull'apprendimento e sulla coordinazione motoria. Esistono anche segnalazioni cliniche per le quali la Cannabis può aggravare o far precipitare i sintomi di turbe mentali **pre-esistenti**, come la schizofrenia.

Potenziali terapeutici della Cannabis

Il discorso si porta, a questo punto, sui potenziali usi terapeutici della Cannabis, alcuni dei quali già riconosciuti e di cui si è riferito all'inizio.

Il potenziale terapeutico della Cannabis e dei cannabinoidi ha da tempo avuto un ampio riscontro all'estero, mentre in Italia provvedimenti in proposito

sono ancora in discussione in sede legislativa-normativa, oppure sono di parziale attuazione in Regioni a Statuto speciale (Alto Adige) le cui autorità metteranno a disposizione derivati della Cannabis per uso farmacologico in regime di day hospital; è un riconoscimento di loro caratteristiche terapeutiche al di fuori delle censure connesse al problema "droga". Il *dronabinolo* è un cannabinoide e precisamente lo stesso THC, ottenuto per via sintetica e dispensato in compresse (*Marinol*) di vario dosaggio, mentre il *nabilone* è un cannabinoide di sintesi con leggere modificazioni strutturali rispetto al precedente: è infatti un *9-transchetocannabinoide* che dovrebbe avere, usando un condizionale, un più basso potenziale psicotropo. Il *Sativex* è un prodotto farmaceutico, uno *spray oromucosale* per l'erogazione di livelli terapeutici di due dei principali cannabinoidi, il più volte citato delta 9-tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo. Il *Cannador* è un estratto totale di Cannabis. Questi preparati sono in commercio in vari Paesi europei, dall'Olanda alla Germania, alla Svizzera, alla Gran Bretagna, al Belgio, alla Spagna ma anche in Paesi extraeuropei come l'Australia e il Canada (che ha la legislazione più permissiva anche per quanto riguarda la coltivazione della pianta Cannabis). Anche negli Stati Uniti alcuni Stati hanno concesso l'autorizzazione al commercio dei citati farmaci pur confliggendo con il parere contrario espresso dalle massime autorità federali e pertanto si renderà necessario ricomporre queste divergenze. La prescrizione, in generale, è indirizzata al *controllo farmacologico del dolore*, in particolare quello oncologico, eventualmente in associazione con altri farmaci come gli oppiacei per ridurre il dosaggio, in ciò affiancandosi (un'arma in più) al corposo gruppo di analgesici utilizzati a questo scopo.

È confermata l'efficacia *antiemetica* (antinausea) della Cannabis nel corso di specifiche chemioterapie antitumorali, in caso di inadeguatezza di farmaci con questa indicazione.

È evidente che questi interventi terapeutici si riallacciano alle esperienze descritte già da secoli dai consumatori della Cannabis e verificate dalle più recenti ricerche.

L'identificazione degli endocannabinoidi e dei loro recettori variamente distribuiti nel Sistema Nervoso, negli organi periferici e nelle cellule immuno-competenti fa ritenere che questo complesso neurochimico partecipi alla regolazione di svariate importanti funzioni fisiologiche e patofisiologiche.

Nuove indagini sono pervenute a un livello avanzato sotto il profilo normativo per altre applicazioni farmacologiche dei derivati della Cannabis nei più disparati settori della patologia, diverse da quelle del controllo del dolore: dai disordini motori della *sclerosi multipla*, del *morbo di Parkinson* e della

corea di Huntington fino, come già accennato, al controllo del consumo di cibo nelle due condizioni opposte di obesità e anoressia. Queste patologie riconducono pur sempre a una disregolazione per varie cause del Sistema Nervoso spino-encefalico così come, del resto, le sindromi collegate alle “*turbe dell'appetito*” che ammettono complesse componenti neuropsichiche che si ripercuotono sul bilancio energetico.

Merita di essere ricordato che il *rimonabant*, antagonista dei recettori degli (endo)cannabinoidi, è un farmaco *antiobesità*: ha un impatto sia centrale, di controllo delle componenti omeostatiche e di *gratificazione* del bilancio energetico e dell'appetito, sia periferico direttamente sulle cellule adipose intestinali. Per le stesse ragioni di governo delle componenti edoniche, di gratificazione, il rimonabant viene testato anche nei confronti della dipendenza da fumo. Il *rimonabant* è stato effettivamente messo in commercio ma è già stato sospeso dall'AlFA nei Paesi dell'Unione Europea perché “il rischio di disturbi psichiatrici nei pazienti in trattamento con questo farmaco è raddoppiato rispetto a coloro che assumono placebo”.

Ma le potenzialità terapeutiche dei composti della Cannabis vengono esplorate anche in altre direzioni, concernenti capitoli ben distinti delle scienze biomediche come, per citarne solo alcuni, l'*osteoporosi* e l'*aterosclerosi*, i *fenomeni immunitari* e quelli *infiammatori*, fenomeni d'altronde evidenti, per certe loro componenti, anche in alcune delle patologie citate. Si tratta evidentemente di ipotesi di lavoro che trovano però tutte un collegamento proprio nelle ricerche sugli endocannabinoidi e che potrebbero esitare in risultati preziosi e ben mirati.

Un impedimento alla introduzione di terapie specificamente collegate alla Cannabis in quanto “erba”, “spinello”, ecc., è opposto evidentemente dalla sostanziale inaccettabilità sociale delle sue proprietà psicoattive, dalla ripercussione sulla normali attività e, non da ultimo, dalle non chiare correlazioni teorico-pratiche con altre sostanze d'abuso, tipicamente gli oppiacei e l'alcool. Questo insieme di considerazioni suscitano motivata perplessità sui presunti vantaggi della Cannabis nei confronti di farmaci tradizionalmente adottati per ciascuna delle indicazioni elencate.

Il superamento di queste perplessità circa l'utilizzo clinico dei derivati della Cannabis, e sempre ammesso che venga confermata la loro reale superiorità terapeutica rispetto ai farmaci convenzionali, potrà venire non tanto dalla scelta di indicazioni applicative che lascino evidentemente poche alternative in proposito, quanto piuttosto dalla realizzazione di analoghi sintetici dei cannabinoidi che abbiano un impatto sulle strutture neuronali, i recettori ad esempio, così selettivo da escludere

gli effetti psicoattivi evocati dai comuni preparati di Cannabis.

Sembra andare in questa direzione la sintesi, recente, del *dexanabinol*; anche in questo caso è comunque opportuno l'uso del dubitativo.

Architettare molecole di sintesi più selettive per questo o quello dei substrati neuronali e magari anche più potenti del prototipo, è procedura largamente utilizzata in farmacologia, proprio per composti di ispirazione naturale e varia attività terapeutica.

Nel caso specifico, con la precisazione delle funzioni degli endocannabinoidi, anandamide “in primis”, gli specialisti potrebbero operare variamente interferendo, oltre che sulle strutture recettoriali come poc'anzi accennato, sempre a titolo d'esempio, con il biochimismo e il metabolismo degli endocannabinoidi stessi, arrivando a escludere funzioni specifiche indesiderate.

In alternativa, opportune correzioni chimico-strutturali potrebbero impedire l'accesso al Sistema Nervoso Centrale di molecole cannabinoidi, limitandone l'effetto se necessario, alle sole strutture periferiche.

Conclusioni

A commento conclusivo di quanto sin qui riferito, merita di essere evidenziato l'importante contributo offerto allo sviluppo delle scienze biomediche dall'impiego critico di *risorse naturali*, sul piano teorico e su quello applicativo. Per restare nei limiti speculativi dell'argomento *Cannabis*, va segnalato il rinnovo di interesse per un'altra pianta, una *Echinacea*, nella quale sono stati individuati, con indagini recentissime, componenti che funzionerebbero come *immunomodulatori* in conseguenza di una loro interazione proprio con i recettori dei cannabinoidi.

Bibliografia

- ADAMS I.B., MARTIN B.R., (1996) – Cannabis: Pharmacology and Toxicology in Animals and humans. In *Addiction* 91, (11),1585-1614.
- FERRI S. *et al.* (1981) – Investigation of behavioral effects of an extract of Cannabis sativa L. *Psychopharmacology* 75, 144-147.
- FERRI S. *et al.* (1986) – Possible mediation of catecholaminergic pathways in the antinociceptive *Psychopharmacology* 89, 244-247.
- PACHER P., BATKAI S., KUNOS G. (2006) – The Endocannabinoid System-Pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 58, 389-462.
- SINGH J., BUDHRAJA S., (2006) – Therapeutic potential of cannabinoid receptor ligands: current status. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacology* 28(3), 177-183.