

11. Cannabinoidi esogeni: i fitocannabinoidi

Seri Catia ¹, Bellamoli Elisa ², Serpelloni Giovanni ³

¹ Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

² Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona - Unità di Neuroscienze

³ Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

La Cannabis sativa è una pianta fibrosa della famiglia delle Cannabacee, conosciuta anche come canapa. Questa pianta (Figura 1) è stata coltivata, nel passato, soprattutto per usi tessili, ma ai nostri giorni essa è molto più popolare come droga, a causa degli effetti psicotropi causati dalla presenza di composti biologicamente attivi. Gli effetti sono più o meno marcati, a seconda del tipo e delle percentuali di principi attivi in essa contenuti.

Cannabis

Figura 1 - Cannabis sativa. Presenta caratteristiche foglie palmato-composte con penne lanceolate allungate e strette di colore verde scuro con margine seghettato.





Preparati psicoattivi ricavati dalla cannabis

La cannabis è ampiamente, ed in genere illegalmente, venduta come marijuana o hashish, preparati psicoattivi costituiti dalle foglie, dalle infiorescenze e dalla resina della pianta. Tutte le parti della pianta contengono cannabinoidi psicoattivi. Quando le foglie superiori, le cime e gli steli della pianta vengono tagliati ed essiccati, il prodotto viene chiamato di solito marijuana; l'hashish è l'essudato resinoso, essiccato, che cola dalle cime e dalla superficie inferiore delle foglie di cannabis; l'olio di hashish è il liquido estratto e concentrato dalla resina.

Fitocannabinoidi

I fitocannabinoidi sono cannabinoidi di origine naturale, contenuti nella pianta di cannabis, alla quale devono il loro nome. Sono una classe di composti a struttura terpenofenolica. E' solo nell'era moderna che gli scienziati hanno scoperto i primi tipi di fitocannabinoidi, i composti chimici trovati nella pianta di cannabis che sono responsabili degli effetti fisiologici e psicoattivi.

I fitocannabinoidi sono idrocarburi aromatici contenenti ossigeno. Per la loro natura lipofila, sono quasi del tutto insolubili in acqua. A tutt'oggi, nella cannabis, sono stati identificati più di 60 cannabinoidi, molti dei quali ancora poco studiati. Di seguito si riportano alcuni dei principali fitocannabinoidi:

- il Δ^9 -tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC, THC)
- il Δ^8 -tetraidrocannabinolo (Δ^8 -THC)
- il cannabidiolo (CBD)
- il cannabinolo (CBN)
- il cannabigerolo (CBG)
- la tetraidrocannabivarina (THCV)
- il cannabicromene (CBC)
- il cannabiciclolo (CBL)
- il cannabielsoino (CBE)
- il cannabinidiolo (CBND)
- il cannabitriolo (CBT)
- la cannabivarina (CBV)
- la cannabidivarina (CBDV)
- la cannabicromevarina (CBCV)
- la cannabigerovarina (CBGV)
- il cannabigerolo monoetiletere (CBGM)

La distribuzione dei cannabinoidi varia nei differenti tipi di cannabis ed in genere, in una pianta, si trovano solo tre o quattro cannabinoidi in concentrazioni superiori allo 0,1%. Il tetraidrocannabinolo, il cannabidiolo, il cannabinolo, il cannabigerolo e il cannabicromene sono i fitocannabinoidi più rappresentati. I più studiati, oltre al tetraidrocannabinolo, sono il cannabidiolo e il cannabinolo, mentre per gli altri sono disponibili solo poche informazioni circa la loro attività biologica.

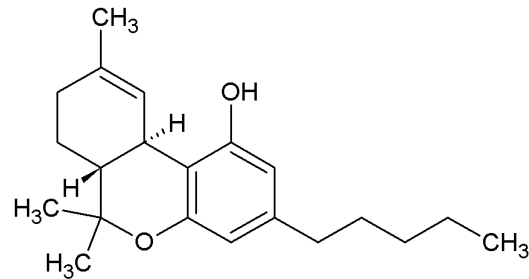
THC

Il THC (Figura 2) è stato identificato per la prima volta nel 1964 da Gaoni e Mechoulam (Gaoni et al. 1964). Esso è considerato il cannabinoide psicoattivo della pianta di cannabis e dei suoi derivati, con attività agonista sia sui recettori cannabinoidi CB1 che sui CB2. Negli esseri umani il THC viene rapidamente convertito nell'11-idrossi- Δ^9 -THC, metabolita attivo nel Sistema Nervoso Centrale (SNC), nell'11-nor-9-carbossi-THC e nel cannabidiolo (Reynolds, 1982).

L'11-idrossi- Δ^9 -THC viene quindi convertito in metaboliti più polari, inattivi, tra i quali l'acido carbossilico 11-nor- Δ^9 -THC, che vengono escreti nelle urine e nelle feci (Gilman, 1985).

Il THC è un prodotto piuttosto instabile che decompone in una serie di molecole inattive, quando esposto all'aria o alla luce.

Figura 2 - Struttura della molecola di THC.



La concentrazione (%) di THC contenuta nella pianta è generalmente utilizzata come misura della potenza della cannabis e conseguentemente, dei suoi effetti. La cannabis e la resina di cannabis contengono generalmente una quantità pari a 2–8 % di THC (EMCDDA, 2008).

Il contenuto del Δ^9 -THC varia in funzione della parte della pianta in cui si trova (UNODC, 2009).

Tabella 1 - Contenuto di Δ^9 -THC nelle varie parti della pianta della cannabis.

Parte della pianta	%
Pistilli del fiore	10-12
Foglie	1-2
Gambi	0.1-0.3
Radici	<0.03

Distribuzione
del THC nelle
piante e nei
prodotti di
cannabis

Il contenuto in THC dei differenti prodotti della cannabis (erba, resina e olio) dipende dai metodi di coltivazione e dal rapporto tra le diverse parti della pianta usate nella loro produzione. Dall'estrazione della resina o delle infiorescenze per esempio, può derivare un olio di cannabis con un contenuto di THC fino al 60%.

I moderni metodi di coltivazione e l'introduzione delle tecniche di ingegneria genetica hanno condotto alla produzione di varietà di cannabis ad elevato contenuto di THC, arrivando anche fino al 20%.

Nel commercio al dettaglio si può trovare marijuana con un contenuto medio di THC del 5%, hashish con un contenuto medio di THC pari al 10%, e la sansimiglia (tipo di marijuana fatta con le sole infiorescenze femminili) con THC medio del 12%.

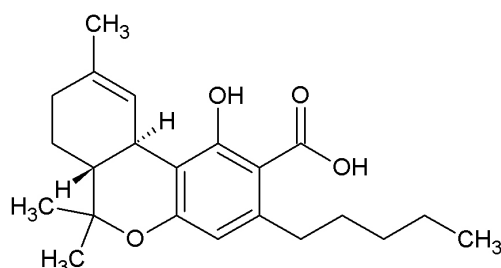
Nel fumo inalato da una intera sigaretta di cannabis è contenuto fino al 50% del THC totale presente nella cannabis contenuta nella sigaretta stessa (Reynolds, 1982).

Il precursore del THC è l'acido tetraidrocannabinolico (THCA, Figura 3), il quale, secondo recenti studi, si forma a partire dall'acido cannabigerolico (CBGA) attraverso una ossidociclizzazione da parte dell'enzima THCA-sintase. Pertanto, a differenza di quanto si riteneva in passato, sembra non derivare

Biosintesi
del THC

dalla ciclizzazione dell'acido cannabidiolico (CBDA).

Figura 3 - Struttura dell'acido Δ^9 -tetraidrocannabinolico (THCA).

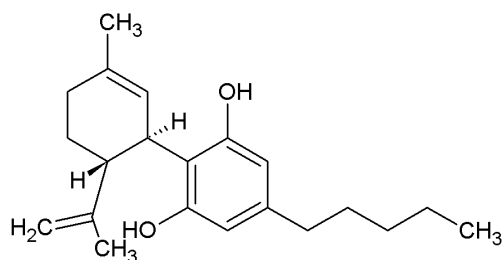


Il THC dunque, viene biosintetizzato per decarbossilazione del THCA il cui precursore, il CBGA, è il precursore anche del CBDA e dell'acido cannabicromenico (CBCA). Anche i corrispondenti cannabidiolo (CBD) e cannabicromene (CBC) sono generati per decarbossilazione (UNODC, 2009 e riferimenti in esso riportati).

Cannabidiolo CBD

Il cannabidiolo (CBD, Figura 4) è un'altro dei principali fitocannabinoidi presenti nella cannabis. Non possiede proprietà psicoattive ma recenti pubblicazioni scientifiche riportano, per questa molecola, delle proprietà antipsicotiche (Morgan, 2008), neuroprotettive sedative, ipnotiche, anticonvulsive, antiinfiammatorie (Scuderi C et al., 2009). Possiede bassa attività per entrambi i recettori cannabinoidi, CB1 e CB2, il cannabidiolo dunque non esercita i suoi effetti biologici attraverso un'azione intrinseca su questi recettori ed è privo degli effetti psicotropici indesiderati, tipici del THC, rendendo il CBD di interesse per un potenziale uso terapeutico (Scuderi C et al., 2009).

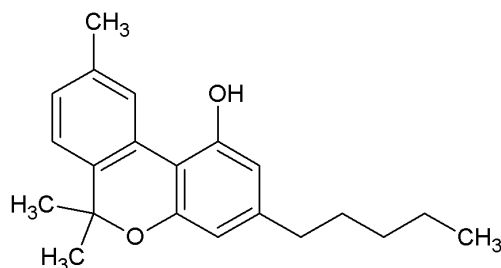
Figura 4 - Struttura della molecola di cannabidiolo (CBD).



Cannabinolo CBN

Il cannabinolo (CBN, Figura 5) deriva dalla ossidazione del THC e si trova in quantità crescenti nel tempo, nei prodotti di cannabis, man mano che questi invecchiano. Il CBN è presente in minime quantità nella cannabis fresca, e il rapporto CBN/THC può fornire un'indicazione sull'età dei prodotti di cannabis eventualmente analizzati (EMCDDA, 2008).

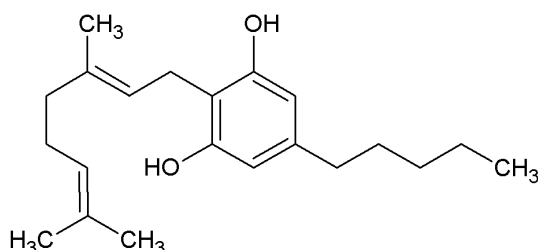
Figura 5 - Struttura della molecola di cannabinolo (CBN).



Il cannabigerolo (CBG, Figura 6) è stato poco studiato fino ad ora, ma una recente pubblicazione ha dimostrato che possiede attività biologica su diversi recettori, in particolare è in grado di attivare l' α 2-adrenocettore, di legarsi ai recettori cannabinoidi CB1 e CB2 e di bloccare i recettori 5-HT1A e CB1 (Cascio, 2009).

Cannabigerolo
CBG

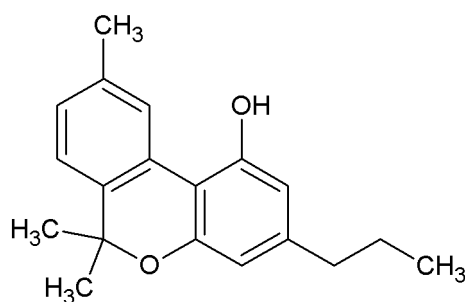
Figura 6 - Struttura della molecola di cannabigerolo (CBG).



La cannabivarina (CBV, Figura 7) è presente in piccole quantità nella cannabis. Non ha proprietà psicoattive ed è un analogo del cannabinolo.

Cannabivarina
CBV

Figura 7 - Struttura della molecola di cannabivarina (CBV).



La cannabis viene di solito fumata, ma può essere assunta anche per via orale, a volte mescolata a tè o a cibo. La cannabis (soprattutto la marijuana) può essere mescolata e fumata con oppiacei e fenciclidina (PCP) per ottenere effetti più intensi (Ellenhorn, 1997). Essa viene spesso assunta anche insieme ad altre sostanze, specialmente nicotina, alcol e cocaina.

Modalità di
assunzione

Una tipica sigaretta di cannabis contiene dai 0,5 a 1,0 g di pianta di cannabis con quantità di THC variabili tra i 5 e i 150 mg. La quantità di THC assunto con il fumo viene stimato essere tra il 20 e il 70% della quantità totale, in quanto in parte viene degradato durante il processo di combustione.

Dosi

La biodisponibilità del THC, ovvero la quantità di sostanza che raggiunge il circolo sanguigno una volta assunta, è molto variabile, compresa tra il 5 e il 24%. 2-3 mg di THC biodisponibile sono sufficienti per produrre degli effetti su assuntori occasionali. Fumatori pesanti di cannabis arrivano a consumare fino a 420 mg di THC al giorno. Negli studi clinici invece, dove si sperimenta l'uso terapeutico del THC, le dosi più comunemente utilizzate vanno dai 2,5 ai 20 mg (WHO, 1997).

Le conseguenze farmacologiche e tossicologiche dell'uso di cannabis sono legate non solo all'assunzione delle sostanze psicotrope in essa contenute, ma anche all'esposizione alle numerose sostanze che si producono durante

Fumo di
cannabis



la pirolisi, il processo di combustione della sigaretta. I vapori che si producono, infatti, contengono ossidi di azoto, monossido di carbonio, cianuri, nitrosammine, mentre il particolato contiene fenoli, cresoli e vari idrocarburi aromatici potenzialmente cancerogeni (WHO, 1997).

Bibliografia

- Cascio MG, Gaoson LA, Stevenson LA et al. Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent $\alpha 2$ -adrenoceptor agonist and moderately potent 5ht1a receptor antagonist. *British Journal of Pharmacology*, Volume 159 Issue 1, Pages 129 – 141. 2009.
- Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1997, p. 394.
- EMCDDA Monographs. A cannabis reader: global issues and local experiences Perspectives on cannabis controversies, treatment and regulation in Europe. Editors: Sharon Rödner Sznitman, Börje Olsson, Robin Room. 2008.
- Gaoni Y & Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Amer. Chem. Soc.* 86:1646-7, 1964.
- Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. (eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc., p. 560. (1985).
- Morgan CJA, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis *The British Journal of Psychiatry* (2008) 192: 306-307.
- Scuderi C, Filippis DD, Iuvone T, Blasio A, Steardo A, Esposito G. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytother Res.* 2009 May;23(5):597-602.
- Reynolds JEF, Prasad AB. (eds.) *Martindale-The Extra Pharmacopoeia*. 28th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1982, p. 354.
- UNODC, 2009. Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products.
- WHO, World Health Organization, 1997. Cannabis: a health perspective and research agenda.