

Cannabis: una opzione terapeutica ora utilizzabile

Dr. Alessandro Bonci

Classificazione

- **Endocannabinoidi**

per i composti naturali umani, i ligandi endogeni dei recettori cannabinoidi.

- **Fitocannabinoidi**

per i composti naturali vegetali

sono idrocarburi aromatici contenenti ossigeno. A differenza della maggior parte dei farmaci e delle droghe, incluso gli oppiacei, la cocaina, la nicotina e la caffeina, essi non contengono nitrogeni e quindi non sono alcaloidi.

Il sistema cannabinoide endogeno

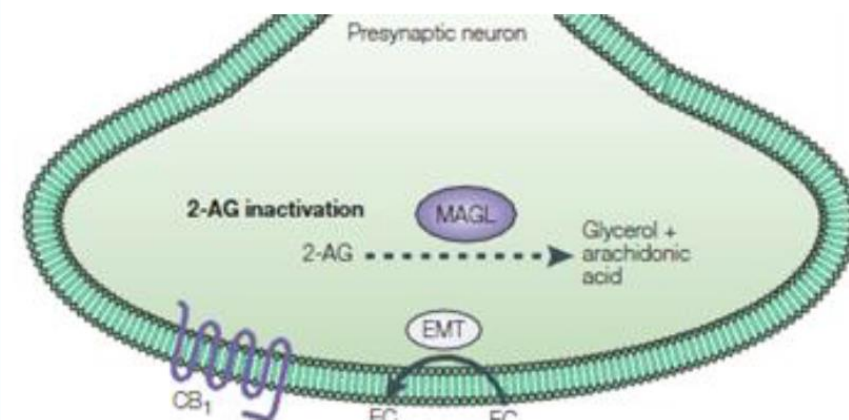
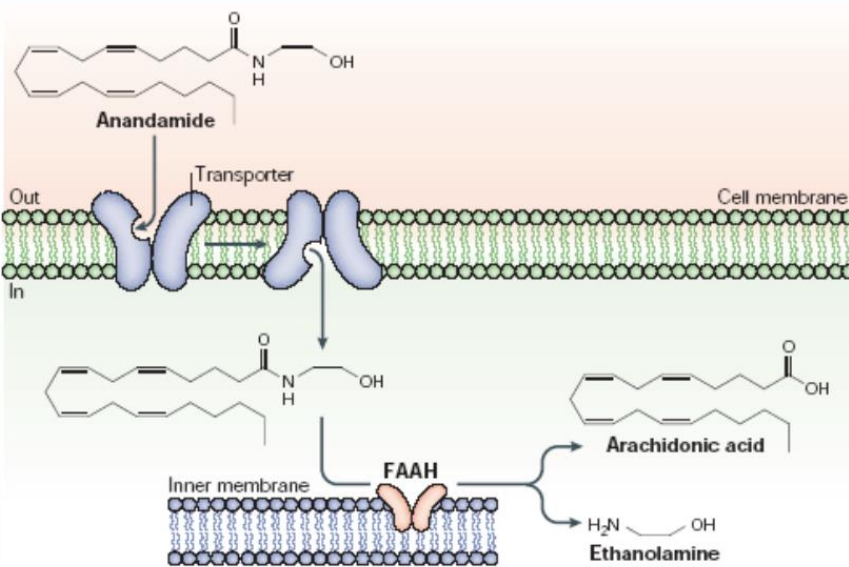
- Il corpo umano possiede specifici siti di legame per i cannabinoidi sulla superficie di cellule nel SNC (encefalo e midollo spinale) ed in molti organi e tessuti periferici.
- il nostro organismo produce diversi endocannabinoidi, che nell'encefalo agiscono come neuromodulatori.

Endocannabinoidi (Agonisti endogeni)

- sono derivati di acidi grassi polinsaturi, differenziandosi così nella struttura chimica dai fitocannabinoidi
- Anandamide (N-arachidonoiletanamide, AEA)
- N-arachidonoil-dopamina (NADA)
- Anandamide e NADA non si legano solo ai recettori cannabinoidi ma condividono con la capsaicina, la capacità di stimolare i recettori vanilloidi (TRPV1).

Endocannabinoidi

- prodotti “on demand” (solo quando necessario) dai loro precursori e quindi rilasciati dalle cellule
- il meccanismo d’azione è esercitato tramite inibizione retrograda (diffusione dal neurone postsinaptico al recettore presinaptico)
- Dopo il rilascio sono rapidamente disattivati per reuptake nelle cellule e quindi metabolizzati (rapida degradazione idrolitica).



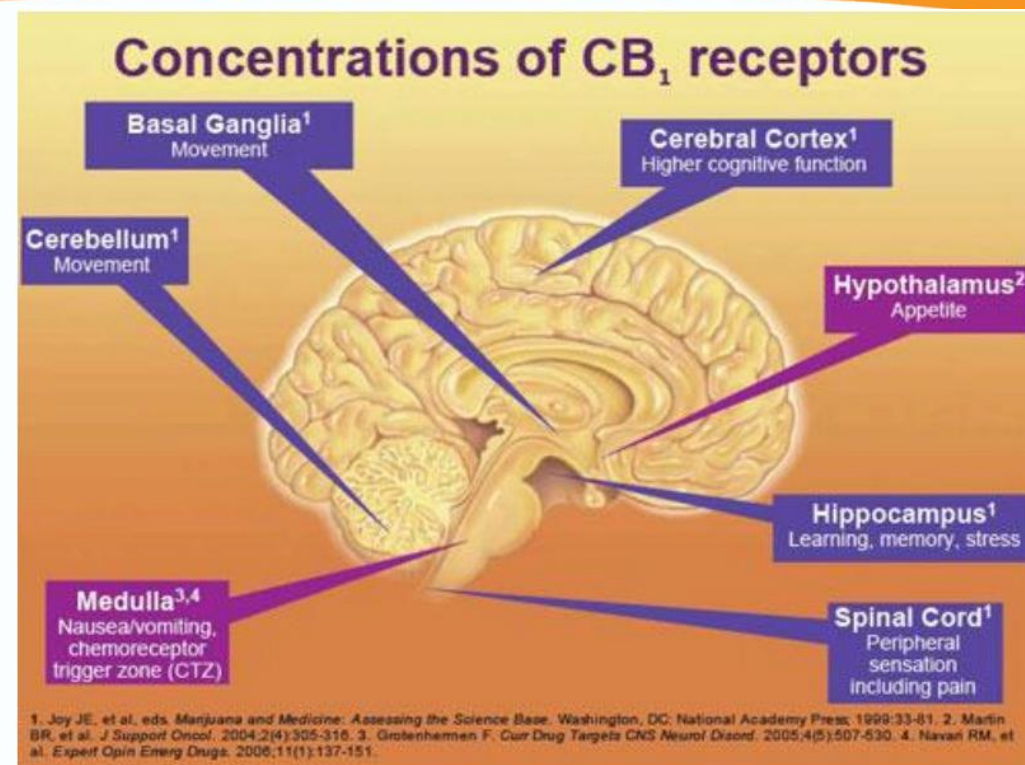
I recettori CB1

sono espressi particolarmente nelle regioni dell'encefalo che sono responsabili del movimento

(gangli basali, cervelletto), dei processi mnesici (ippocampo,

corteccia cerebrale) e della modulazione del dolore (alcune zone del midollo spinale, la sostanza grigia periacquiduttale)

la loro espressione a livello del tronco encefalico è bassa, il che può spiegare la mancanza di mortalità acuta cannabis-correlata.



Il legame dei cannabinoidi ai recettori CB1 causa una inibizione presinaptica del rilascio di vari neurotrasmettitori (in particolare dopamina e glutammato), e una stimolazione delle aree della sostanza grigia periacqueduttale (PAG) e del midollo rostrale ventromediale (RVM), che a loro volta inibiscono le vie nervose ascendenti del dolore.

I recettori CB2

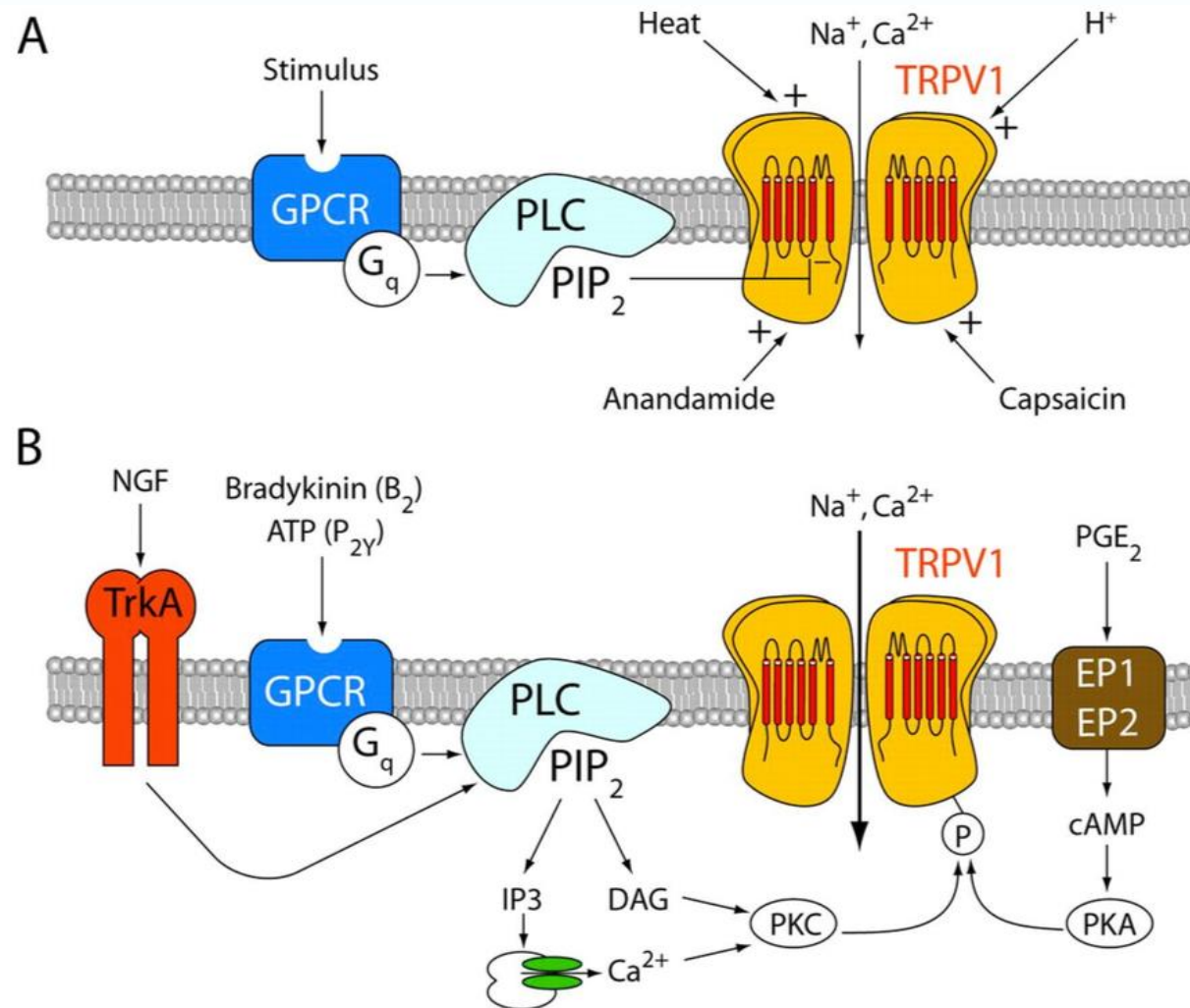
- Presenti principalmente nelle cellule immunocompetenti(i leucociti, la milza e le tonsille)
- Una delle funzioni dei recettori CB nel sistema immunitario è la modulazione del rilascio di citochine, che sono responsabili delle risposte infiammatorie e della regolazione del sistema immunitario

Il recettore vanilloide TRPV1

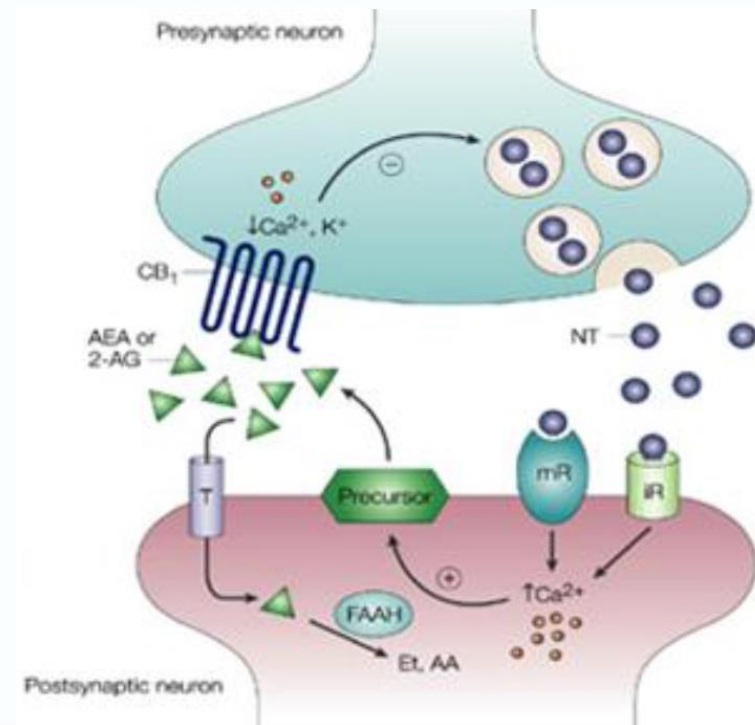
• Agonisti:

1. Capsaicina

2. Anandamide



- L'attivazione dei recettori cannabinoidi causa inibizione dell'adenilciclastasi e quindi inibizione della conversione di ATP ad AMP ciclico (cAMP).
- Sono stati osservati anche altri meccanismi, interazione con alcuni canali ionici

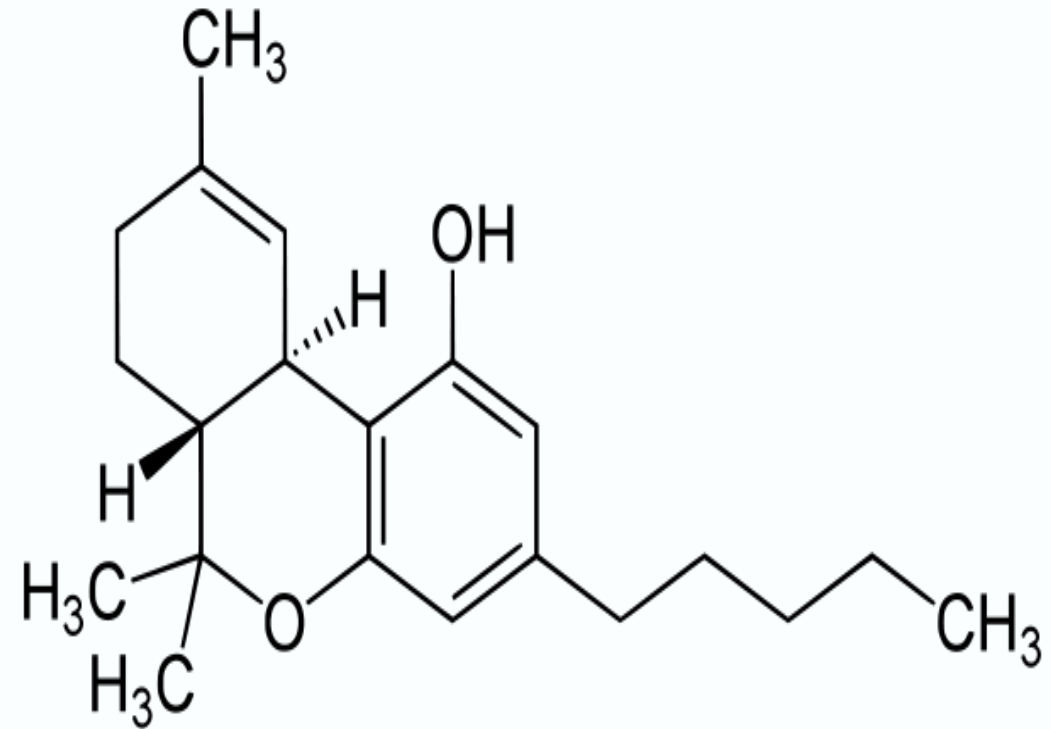
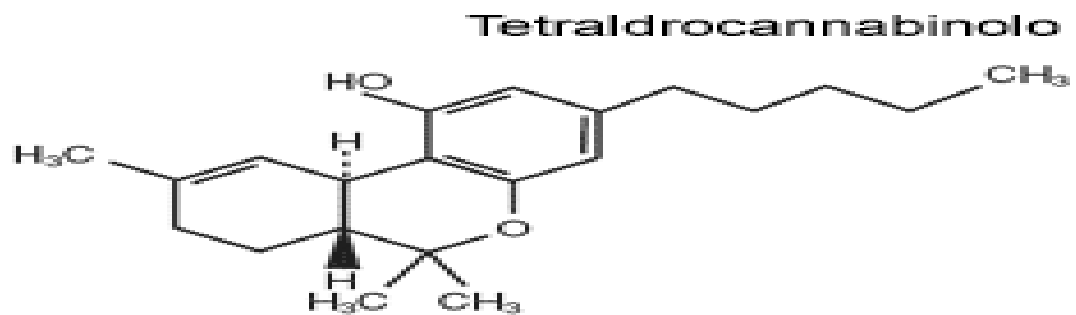
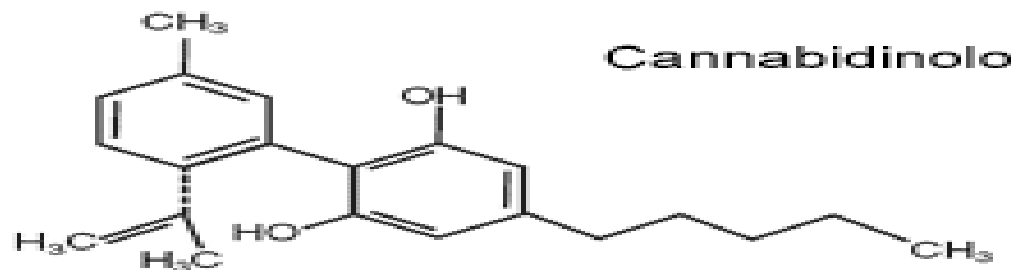
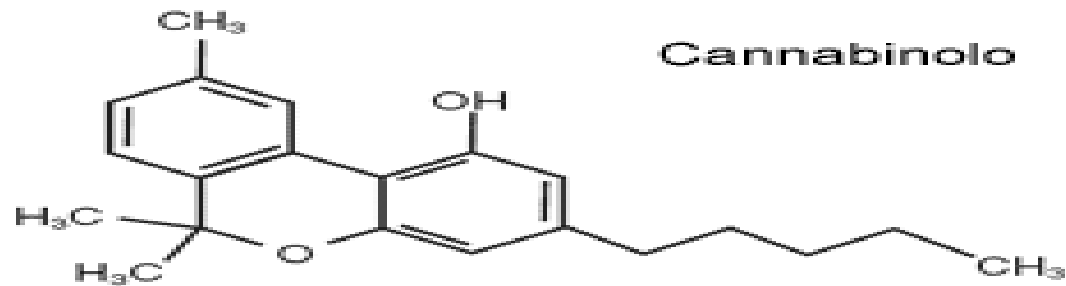




Fitocannabinoidi

- cannabinoidi della pianta di Cannabis, e una moltitudine di cannabinoidi sintetici prodotti in laboratorio che mimano gli effetti degli endocannabinoidi.
- Δ 9-THC (dronabinol), il fitocannabinoido farmacologicamente più attivo, si lega ad entrambi i tipi di recettori finora identificati recettori CB1 e CB2

Struttura chimica

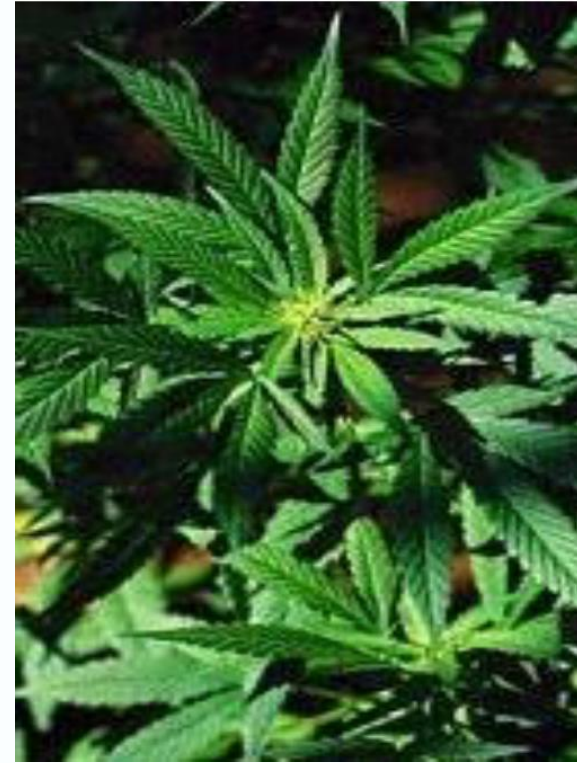


Effetti attivazione

L'attivazione dei recettori CB può causare :

- Euforia, distorsioni percettive, disturbi della memoria e della coordinazione motoria
- Ansietà
- Secchezza delle fauci
- Rilassamento muscolare
- Fame
- Riduzione del dolore.

- Il $\Delta 9$ -tetraidrocannabinolo (THC) è considerato il cannabinoide farmacologicamente più attivo della pianta di Cannabis e dei suoi derivati, marijuana (foglie ed infiorescenze femminili) e hashish (resina).
- La maggior parte degli effetti del THC sono mediati da azione agonista sui recettori cannabinoidi. Azione agonista significa che i recettori vengono attivati



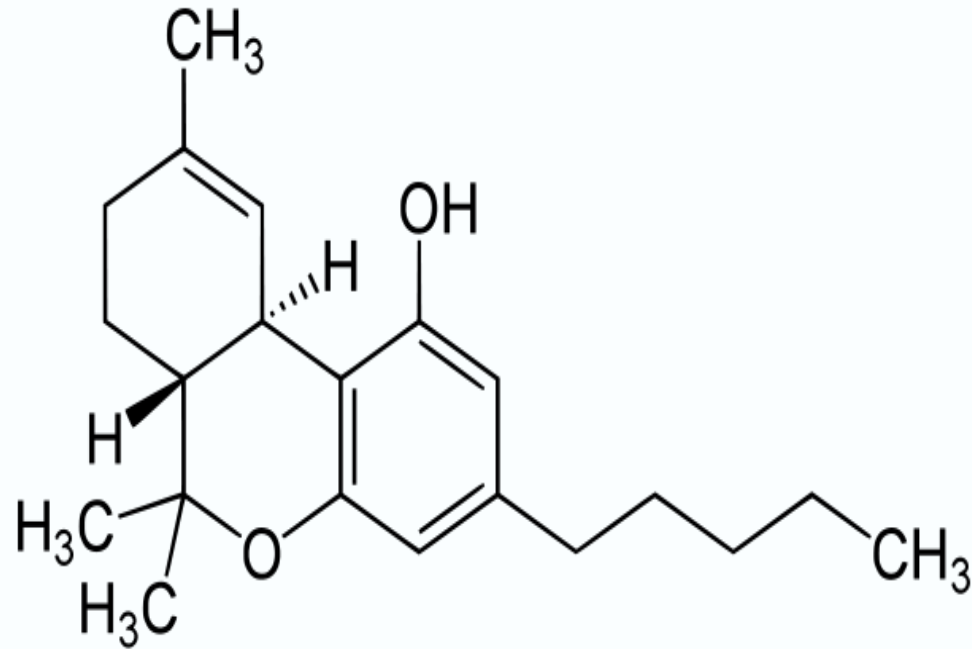
Δ 9-THC è in larga parte responsabile degli effetti farmacologici della cannabis, incluse le sue proprietà psicoattive, sebbene altri composti della pianta contribuiscano a taluno di questi effetti, in particolar modo il CBD, un fitocannabinoide non psicoattivo, comune in alcuni ceppi di cannabis, che ha effetti anti-infiammatori, analgesici, ansiolitici e antipsicotici.

Sono disponibili per l'uso medico:

- due agonisti dei recettori cannabinoidi, dronabinol e nabilone,
- un estratto di cannabis (Sativex®),
- un antagonista dei recettori cannabinoidi (rimonabant).
- In aggiunta nelle farmacie dei Paesi bassi sono disponibili infiorescenze di cannabis

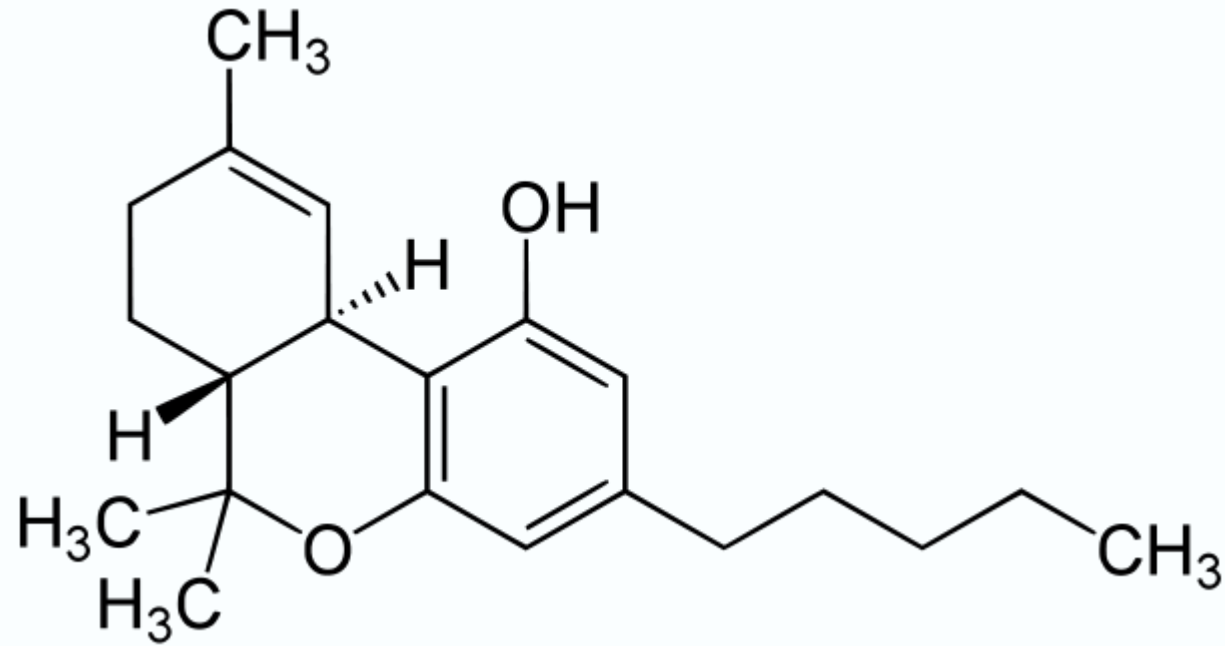


Dronabinol è la denominazione internazionale non proprietaria (INN) del Δ^9 -THC, il principale principio psicoattivo della cannabis.



- Nel 1985 la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha approvato la commercializzazione delle capsule di Marinol[®], che contengono dronabinol (2.5 mg, 5 mg or 10 mg), per il trattamento di nausea e vomito associati alla chemioterapia tumorale che non rispondono adeguatamente ai trattamenti antiemetici convenzionali.
- 1992 la FDA ha approvato il Marinol[®] per il trattamento della anoressia associata con perdita di peso nei pazienti con AIDS.
- 2006 il nabilone (Cesamet[®]) ha ottenuto una nuova approvazione da parte della FDA per il trattamento di nausea e vomito associati con chemioterapia.

Tetrahydrocannabinol; THC; Marinol



Il THC stimola il rilascio di dopamina dal nucleus accumbens(sistema di neuroni situato nella porzione ventrale dello striato).
può provocare nella persona sensazioni di euforia, rilassamento, percezione spazio-temporale alterata; alterazioni uditive, olfattive e visive, ansia, disorientamento, stanchezza, e stimolazione dell'appetito

Il meccanismo per la stimolazione dell'appetito si crede sia il risultato di attività del THC nell'asse ipotalamico-gastroenterico. L'attività del CB₁ nei centri della fame dell'ipotalamo aumenta l'appetibilità del cibo quando i livelli dell'ormone della fame grelina aumentano in seguito all'entrata di cibo nello stomaco.

- A livello del midollo spinale il legame dei cannabinoidi ai recettori CB1 causa una inibizione delle fibre afferenti a livello del corno dorsale, e a livello periferico il legame dei cannabinoidi con i recettori CB1 e CB2 causa una riduzione della secrezione di vari prostanoidi e citochine proinfiammatorie, l'inibizione della sostanza P e pertanto del segnale doloroso.

Tossicità cronica SNC , Tolleranza, Crisi di Astinenza e Dipendenza

Tossicità Cronica SNC:

- effetti non dose dipendenti
- alterazioni cognitive e deficit della memoria
(dovute a \downarrow glutammato e acetilcolina e ad apoptosi neuroni ippocampo, presentano una graduale ripresa con astinenza)

Tolleranza:

- si verifica per internalizzazione dei recettori ed alterazione proteine G

Crisi di Astinenza:

- sono poco rilevanti (in parte per la lunga emivita dei cannabinoidi) caratterizzate da insonnia crampi, irritabilità e vampate di calore (solo dopo uso cronico)

Dipendenza:

- polimorfismi FAAH (più frequente nei lenti metabolizzatori)

Cannabis: una opzione terapeutica ora utilizzabile

Dr. Alessandro Bonci

Mini-review

Cannabinoidi e Sistema Endocannabinoide

Franjo Grotenhermen

nova-Institut, Goldenbergstraße 2, D-50354

Hürth, Germany

