UNIVERSITÀ DI SIENA 1240

USiena air

Le buone azioni della Cannabis

This is the peer reviewed version of the following article:

Original:

Miraldi, E., Magnano, A.R., Biagi, M. (2016). Le buone azioni della Cannabis. ELISIR DI SALUTE, 9, 56-60.

Availability:

This version is availablehttp://hdl.handle.net/11365/1048122 since 2018-04-24T11:44:39Z

Terms of use:

Open Access

The terms and conditions for the reuse of this version of the manuscript are specified in the publishing policy. Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license.

For all terms of use and more information see the publisher's website.

(Article begins on next page)

28 April 2024

La cannabis in terapia

Elisabetta Miraldi, Anna Rosa Magnano, Marco Biagi

Cannabis sativa L. è una delle piante medicinali utilizzate da più tempo e l'inizio del suo uso è difficile da individuare cronologicamente. Alcuni studi archeologici sostengono che essendo una pianta originaria dell'Asia Centrale era conosciuta in Cina dal periodo neolitico, intorno al 4000 a.C..

La specie è stata reintrodotta in Farmacopea Ufficiale Italiana XII (FUI XII) dalla legge n. 79 del 16/05/2014 che norma le sostanze stupefacenti integrando e modificando la precedente normativa 2013 e il caposaldo legislativo 309/90. Più parti della pianta di *Cannabis sativa* L. possono essere utilizzate a fini medici: tutte le parti aeree essiccate, le sole infiorescenze femminili, più ricche in fitocannabinoidi, o la resina ricavata dalle infiorescenze femminili, che concentra ancora di più i principi attivi.

La cannabis ad uso medicinale è caratterizzata da valori di Δ^9-tetraidrocannabinolo (THC) superiori a quelli presenti nella canapa da fibra. Il THC è il costituente della cannabis più noto e più studiato ed è il fitocannabinoide dotato del maggior effetto psicotropo. Tuttavia la cannabis contiene oltre 400 diversi fitocostituenti e sempre più chiaramente sta emergendo il ruolo biologico di altri fitocannabinoidi diversi dal THC e di altri metaboliti secondari privi di effetti psicotropi, come ad esempio i terpeni e i flavonoidi.

Le azioni biologiche dei cannabinoidi di *Cannabis sativa* L. sono pleiotropiche, ma molte di esse derivano dalla loro interazione con il sistema cannabinoide.

Il sistema endocannabinoide è un complesso sistema endogeno di comunicazione tra cellule. Esso è composto da recettori endocannabinoidi (CB_1 e CB_2), loro ligandi endogeni (tra cui anandamide e 2-archidonoilglicerolo), e proteine coinvolte nel metabolismo e nel trasporto degli endocannabinoidi. L'importanza fisiologica del sistema endocannabinoide è avvalorata dalla vasta diffusione dei suoi recettori e mediatori nei vari distretti dell'organismo. Tra i principali processi che coinvolgono il sistema endocannabinoide, infatti, si ritrovano: il controllo motorio, la memoria e l'apprendimento, la regolazione dell'equilibrio energetico, la percezione del dolore e i

comportamenti relativi all'assunzione di cibo. I recettori CB_1 sono localizzati prevalentemente nel sistema nervoso centrale, in particolare nelle regioni deputate al controllo della coordinazione motoria e del movimento (ad esempio il cervelletto, i gangli della base, *substantia nigra*), dell'attenzione e delle funzioni cognitive complesse (ad esempio corteccia cerebrale), dell'apprendimento, della memoria e delle emozioni (ad esempio amigdala e ippocampo). A differenza dei recettori CB_1, i recettori CB_2 si ritrovano principalmente a livello periferico e, in particolare, nelle cellule immunocompetenti, dove svolgono il ruolo di regolare il rilascio di mediatori chimici coinvolti nel processo immunitario ed infiammatorio.

L'attività terapeutica della cannabis è stata per lungo tempo sovrapposta a quella del suo principale cannabinoide psicotropo, il THC. Oggi è tuttavia noto che tutto il fitocomplesso interviene nella farmacodinamica della cannabis e il THC sintetico o i suoi derivati di semisintesi stanno lasciando il posto alle preparazioni di cannabis più ricche chimicamente di tutti i costituenti fitocannabinoidi e non. Le proprietà antinocicettive del THC e dei principi attivi della cannabis sono le più note e importanti e sono quelle che hanno consentito di reintegrare questa pianta medicinale nella moderna medicina. Tali proprietà sono state dimostrate in modelli animali di dolore acuto, per esempio usando stimoli termici, chimici, meccanici, e viscerali; sono state studiate inoltre lesioni da legatura cronica, la legatura parziale dello sciatico, la legatura dei nervi spinali e altre forme di lesione sperimentale. I principi attivi della cannabis si sono inoltre dimostrati efficaci anche nel dolore cronico sia infiammatorio che neuropatico. Le aree del SNC deputate al controllo del dolore sono molto ricche di recettori CB_1 per i cannabinoidi e la stimolazione di questi recettori, in particolare da parte del THC, attiva un circuito che riduce il dolore. Il sistema endocannabinoide è coinvolto anche nell'analgesia da stress. In più, sistema cannabinoide e oppioide mostrano un sinergismo mediato dai recettori a livello spinale e sovra spinale. THC e altri fitocannabinoidi sono altresì coinvolti nel sistema delle risposte immunitarie e possono agire sulla infiammazione neurogena inibendo la secrezione della sostanza P e attivando il recettore vanilloide (VP1) dei terminali delle fibre afferenti sia centrali che periferiche.

Le recenti indagini su costituenti di cannabis diversi dal THC hanno aperto un nuovo e, se possibile, più affascinante mondo che accompagna questa pianta medicinale. Se, infatti, la farmacologia del THC ha permesso di comprendere il ruolo della cannabis per il trattamento del dolore acuto e cronico, lo studio dei costituenti della canapa non psicotropa eleva la cannabis a pianta medicinale dotata di un profilo d'azione antinfiammatorio davvero particolare.

Il CBD è il costituente principale non psicotropo di *Cannabis sativa* L., molto presente sia nelle varietà da droga che da fibra. Quest'ultima contiene però una maggiore concentrazione di flavonoidi e fenoli.

Nella neuroprotezione e nelle malattie neurodegenerative, il CBD esplica importanti azioni farmacologiche per la sua attività antiossidante, che potrebbe essere rilevante nel trattamento delle malattie neurodegenerative, incluso l'Alzheimer, il Parkinson e la malattia di Huntington. Il CBD sembra provocare effetti benefici nel prevenire i segnali apoptotici nei neuroni attraverso il ristabilimento dell'omeostasi degli ioni Ca^{2+}. Per quanto riguarda l'infiammazione e la risposta immunitaria, il CBD esercita una significativa azione, superiore a quella degli altri fitocannabinoidi. Il CBD ha mostrato di essere efficace nei modelli sperimentali di dolore neuropatico e infiammatorio. Per quanto riguarda l'attività terapeutica dei costituenti non cannabinoidi, i flavonoidi, come apigenina e luteolina, presentano diverse proprietà. Tra queste si ricorda: l'attività antiossidante grazie alla capacità che hanno queste sostanze nell'eliminazione dei radicali; l'attività come antineoplastici grazie agli effetti antiproliferativi; l'attività immunomodulatoria; e soprattutto l'attività antinfiammatoria.

Un altro gruppo di costituenti non cannabinoidi contenuti in *Cannabis sativa* L., in particolare nelle infiorescenze, sono i terpeni. Questi metaboliti secondari sono caratterizzati dalla presenza di unità isopreniche. I terpeni contenuti in *Cannabis sativa* L. sono in grado di modulare l'attività del recettore del THC o modularne la farmacocinetica. Inoltre, i terpeni sono stati descritti avere diverse azioni, come attività analgesica, anticonvulsivante e cardiovascolare.

La normativa sull'utilizzo di cannabis e cannabinoidi, sotto forma di specialità medicinali, è un argomento che ricopre notevole interesse oggi in Italia sia per quanto riguarda il profilo legato alla ricerca sia per quello legato prettamente al suo utilizzo in patologie mediche.

Ad oggi la droga di *Cannabis sativa* L., rappresentata da infiorescenze femminili con titolo noto in THC e CBD, è presente nel mercato farmaceutico italiano come prodotti dell'azienda olandese Bedrocan BV. Cannabis può essere utilizzata per prescrizione magistrale secondo la legge 94/98, *i.e.* legge Di Bella, per la terapia del dolore, come antiemetico in terapia antineoplastica e per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità nella sclerosi multipla. I farmacisti che allestiscono preparazioni magistrali a base di cannabis dovranno attenersi alle Norme di Buona Preparazione (NBP). Solo in alcune regioni italiane, tra cui Toscana, Puglia, Liguria e Veneto,

Lombardia e Valle d'Aosta, i farmaci a base di cannabis sono rimborsabili, mentre in altre Regioni, la preparazione è a carico del paziente. Purtroppo questo aspetto, insieme ad una residua e non trascurabile resistenza culturale all'utilizzo di cannabis, frenano molto le sue promettenti possibilità terapeutiche, ma vogliamo vedere il bicchiere molto più che mezzo pieno e considerare l'utilizzo della cannabis come elemento presente e futuro di progresso farmacoterapico per il trattamento di gravi condizioni patologiche.