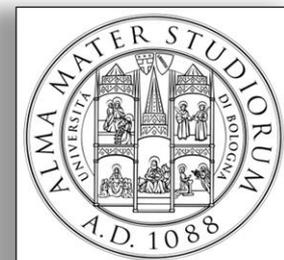




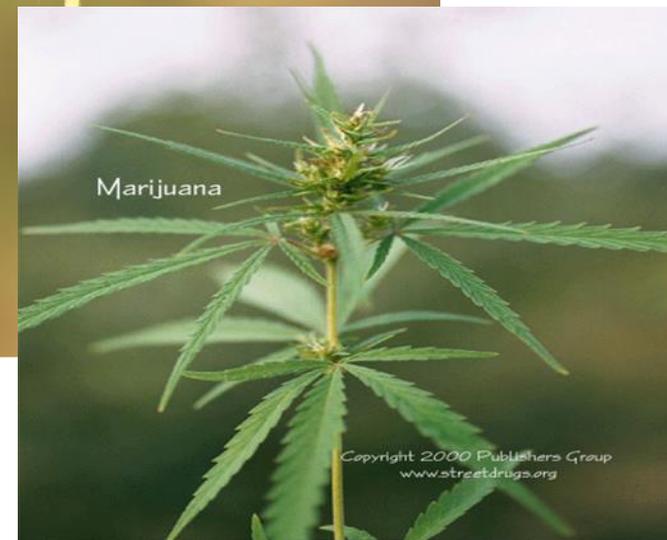
Cannabis terapeutica: la farmacologia e il meccanismo d'azione

Patrizia Romualdi, PhD

*FaBiT – Alma Mater Studiorum Università di
Bologna*



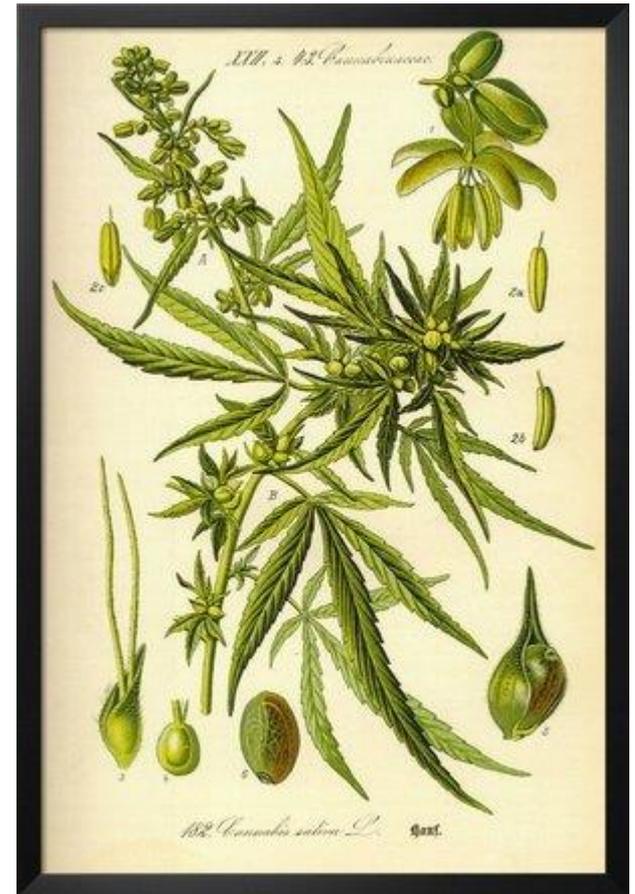
- La Cannabis è un fitocomplesso in cui, a differenza di farmaci classici dotati di un singolo principio attivo, agiscono circa 500 tra cannabinoidi, terpeni, clorofille e alcaloidi, alcuni dei quali presentano attività che non sono ancora del tutto chiare.
- E' l'interazione di tutti gli elementi, e non solo l'azione di THC e CBD, a conferire alla cannabis la sua efficacia terapeutica complessiva.



***Cannabis sativa* is one of the oldest herbal plants in the history of medicine**

It was used in various therapeutic applications from pain to epilepsy, but its psychotropic effect has reduced its usage in recent medical practice

Renewed interest has been fueled by major discoveries revealing that cannabis-derived compounds act through a signaling pathway in the human body

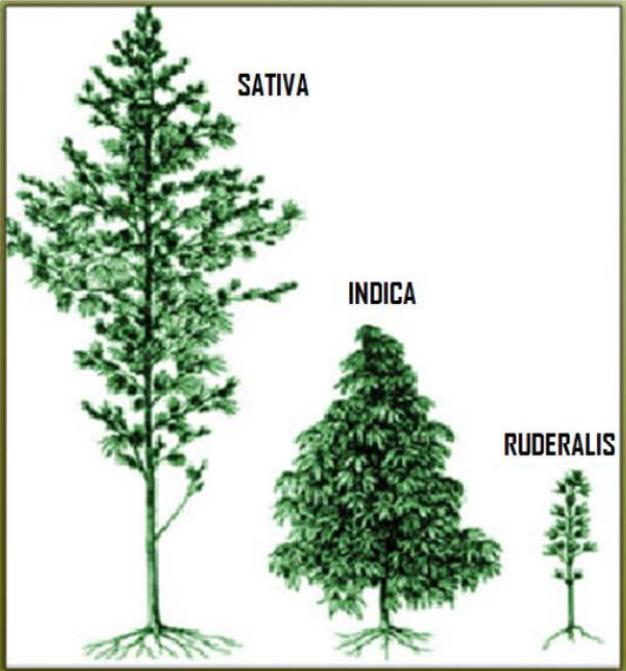


***Cannabis sativa* o canapa indiana (marijuana)**

- pianta coltivata da millenni per le fibre
- possiede effetti inebrianti che inducono uno stato definito “high”, in cui la persona appare rilassata e mediamente euforica, ma con alterazioni percettive che possono includere distorsioni temporali, uditive e visive e un rallentamento delle funzioni cognitive
- induce incremento del battito cardiaco, vasodilatazione, bocca secca e stimolazione dell'appetito

Il nome fu coniato da Linneo

Tipi di *Cannabis*



ig. 5. *Cannabis sativa* Linnaeus from Franz Eugen Köhler's *Medizinal-Pflanzen*, 387, Germany.



Fig. 2. Depiction of Emperor Chen Nung and in the upper left corner, the evolution of the Chinese characters of the word "Cannabis sativa".

Cina, 5000 AC

Mondo greco-romano. Erodoto, Diodoro Siculo, Galeno

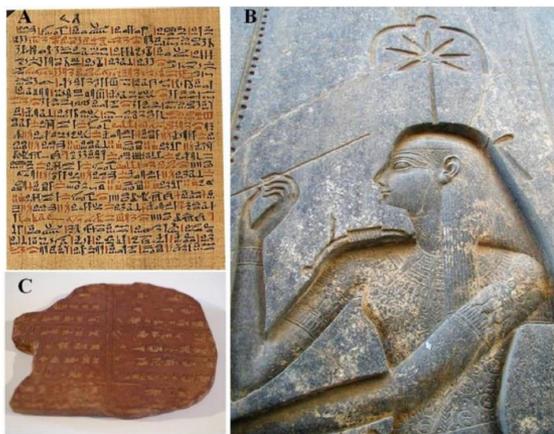
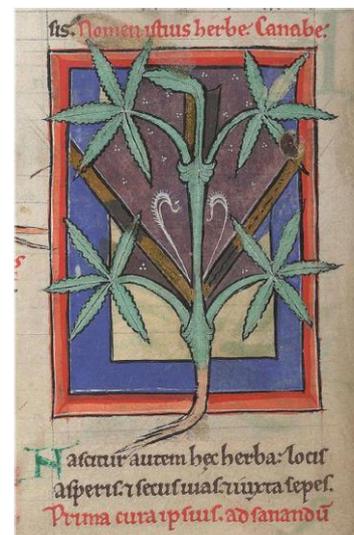


Fig. 3. Egyptian Ebers Papyrus (A), ancient Egyptian goddess Seshat (Goddess of wisdom, knowledge, writing, and architecture) is depicted with perhaps a hemp leaf in her headdress (B), and a detail of Assyrian clay tablets (C).

Assiri 1500AC
Egitto, 1500 AC



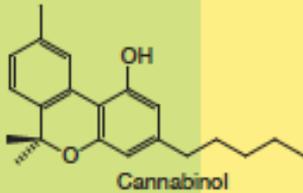
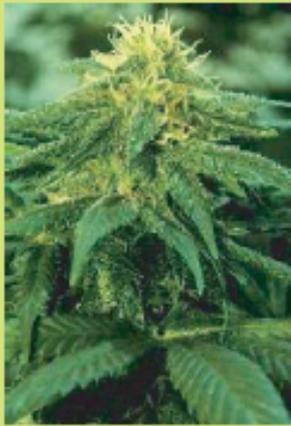
XII secolo

- 1932: rimossa dalla Pharmacopeia Britannica e bandito il suo uso terapeutico
- 1937 Marijuana Tax Act: bandita dagli Stati Uniti

- 1964 THC

- 1990-1993 Recettori

- 1993 Endocannabinoidi



Todd *et al.* (and Adams *et al.* in the USA) fully elucidate and synthesize cannabinol 1940

Wood *et al.* isolate cannabinol from cannabis resin 1899

200 The therapeutic properties of cannabis are described in Chinese pharmacopoeia

1838–1840 Sir W.B. O'Shaughnessy assesses methodically the medicinal properties of cannabis

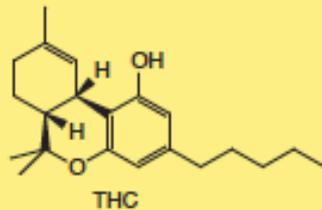
1932 Cahn elucidates part of the structure of cannabinol



Cannabis research

Cannabinoid pharmacology is thoroughly investigated 1970–1990

1964 Gaoni and Mechoulam elucidate the structure of THC

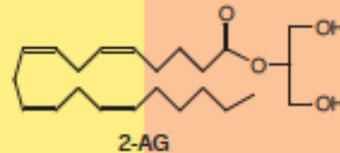
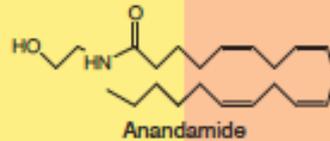


Cannabinoid research

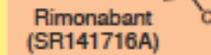
Matsuda *et al.* clone the CB₁ receptor 1990

1988 Howlett's group identifies specific THC binding sites in the brain

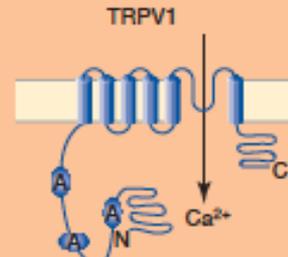
1992 Mechoulam's group in collaboration with Pertwee's group identify the first endocannabinoid, anandamide



Rinaldi-Carmona *et al.* at Sanofi develop the first CB₁ receptor antagonist 1994



1995 Mechoulam's group and Waku's group identify the second endocannabinoid, 2-AG



Cravatt *et al.* clone the first endocannabinoid-degrading enzyme, FAAH 1996

1998 House of Lord's report on medical cannabis; Di Marzo *et al.* propose the existence of interactions between endocannabinoids and vanilloid receptors

Zygmunt *et al.* and Smart *et al.* show that anandamide activates vanilloid receptors 1999–2000

Endocannabinoid research

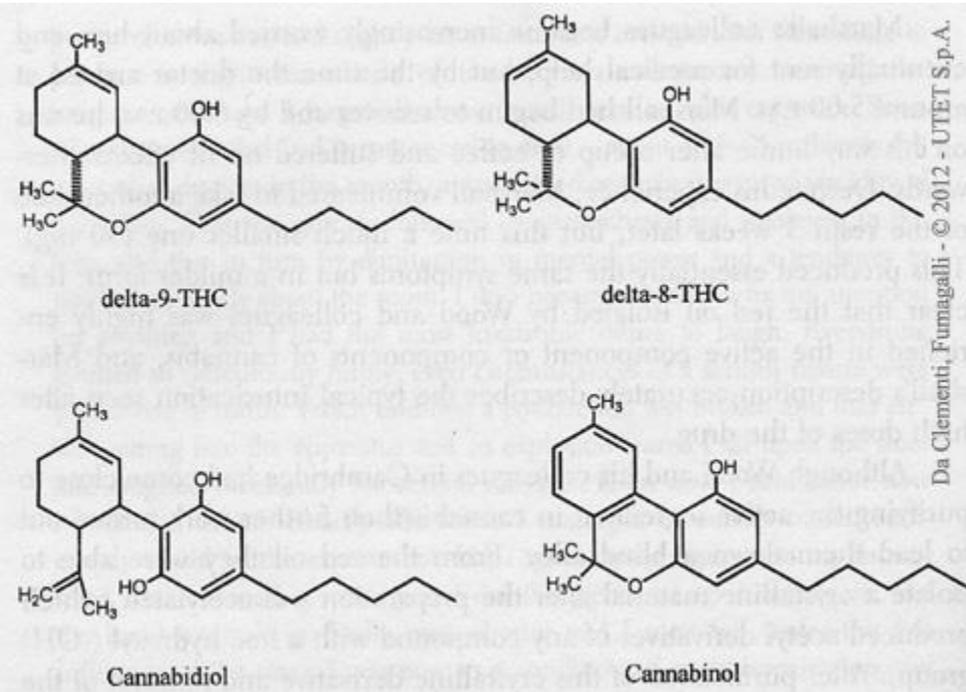


Sativex® approved for sale in Canada; regulatory approval is filed to sell rimonabant in the USA; the Aberdeen group discovers an allosteric site on CB₁ receptors 2005

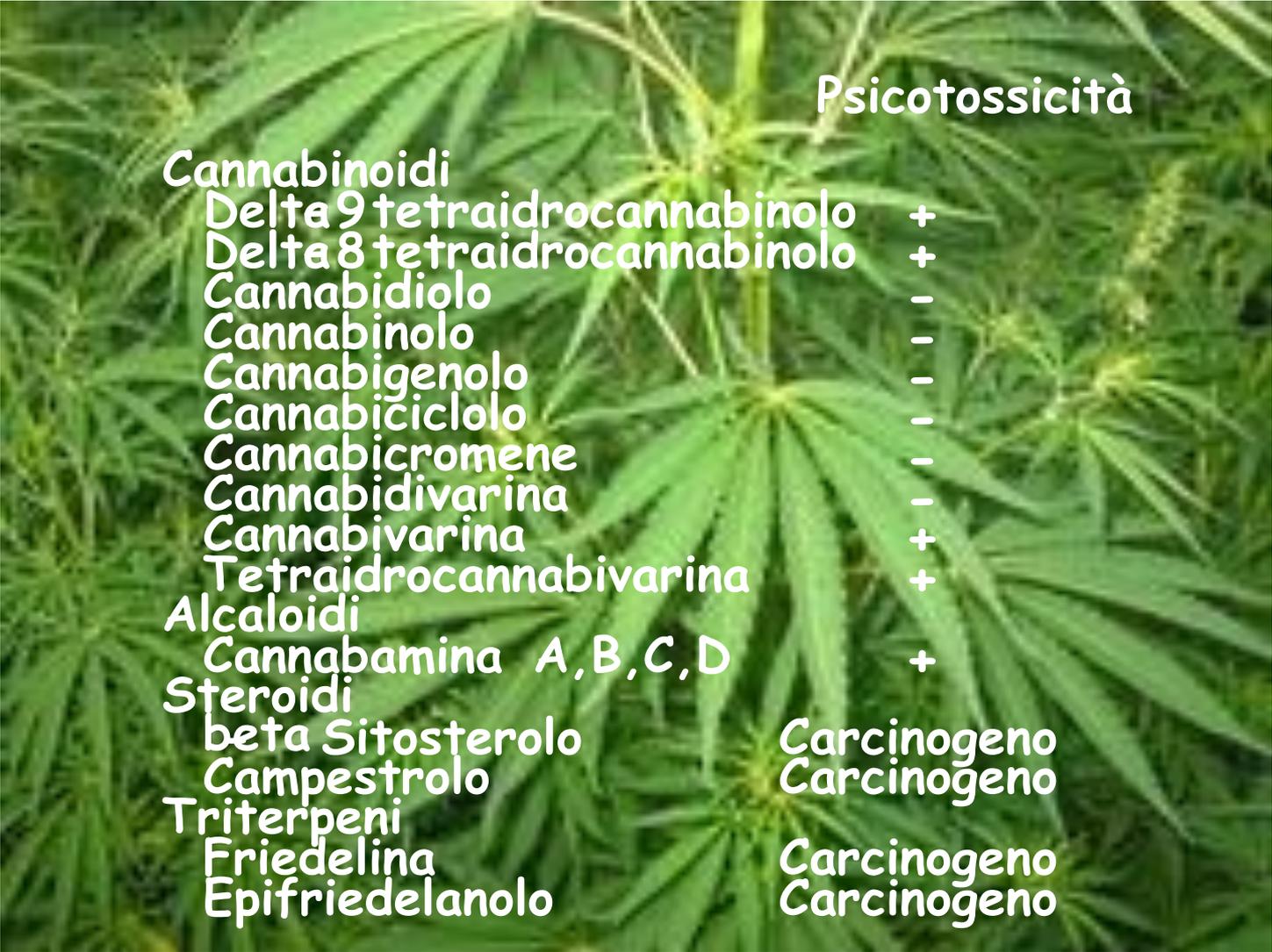
2003 Bisogno *et al.* clone the first endocannabinoid-biosynthesizing enzymes

???? Cloning of new cannabinoid receptors; identification of other endocannabinoid enzymes; cloning of the endocannabinoid transporter; more endocannabinoid-based therapies

Cannabis sativa



- La marijuana contiene più di 500 sostanze tra cui ~ 100 terpenofenoli detti cannabinoidi. I più abbondanti sono il cannabinolo, il cannabidiolo e alcuni isomeri del tetraidrocannabinolo
- L'isomero responsabile della maggior parte degli effetti psicoattivi della marijuana è il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC)
- Nel 2015 circa 178 milioni di persone facevano uso di marijuana



Psicotossicità

Cannabinoidi

Delta 9 tetraidrocannabinolo +

Delta 8 tetraidrocannabinolo +

Cannabidiolo -

Cannabinolo -

Cannabigenolo -

Cannabiciclogo -

Cannabicromene -

Cannabidivarina -

Cannabivarina +

Tetraidrocannabivarina +

Alcaloidi

Cannabamina A,B,C,D +

Steroidi

beta Sitosterolo Carcinogeno

Campestrolo Carcinogeno

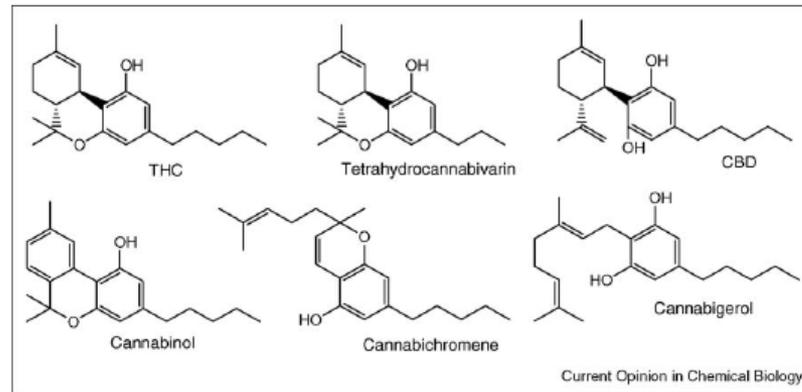
Triterpeni

Friedelina Carcinogeno

Epifriedelanolo Carcinogeno

Cannabinoidi presenti nella pianta

Figure 1



Chemical structures of some pharmacologically active plant cannabinoids (phytocannabinoids). Only THC and, to a lesser extent, cannabinol, activate cannabinoid receptors, whereas tetrahydrocannabivarin acts as a cannabinoid receptor antagonist. Cannabidiol and cannabigerol activate TRPV1 receptors, and cannabichromene and cannabidiol TRPA1 receptors. Cannabigerol and cannabidiol antagonise TRPM8 receptors. Contradictory evidence exists for the activity of some of these compounds at GPR55.

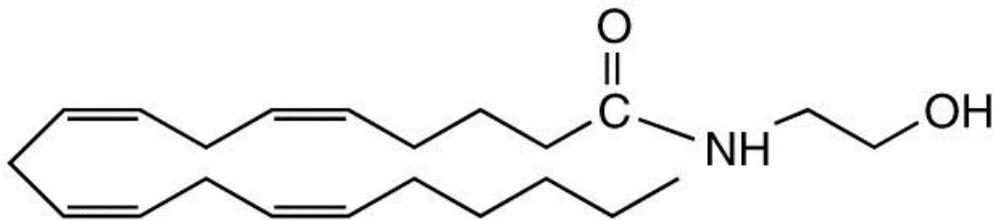
Il responsabile degli effetti psicoattivi è il delta-9-tetraidrocannabinolo, alcuni effetti li riproduce anche il delta-8-THC, che è presente in piccolissima quantità nella marijuana.

Gli altri non hanno effetti psicoattivi ma possono interagire con THC aumentandone o diminuendone la potenza.

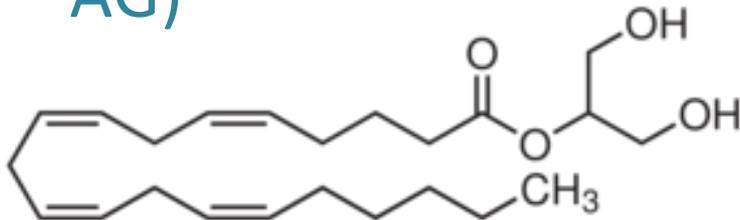
Sistema endocannabinoide

Ligandi:

Anandamide (AEA)



2-arachidonoilglicerolo (2-AG)



Recettori:

CB1

CB2

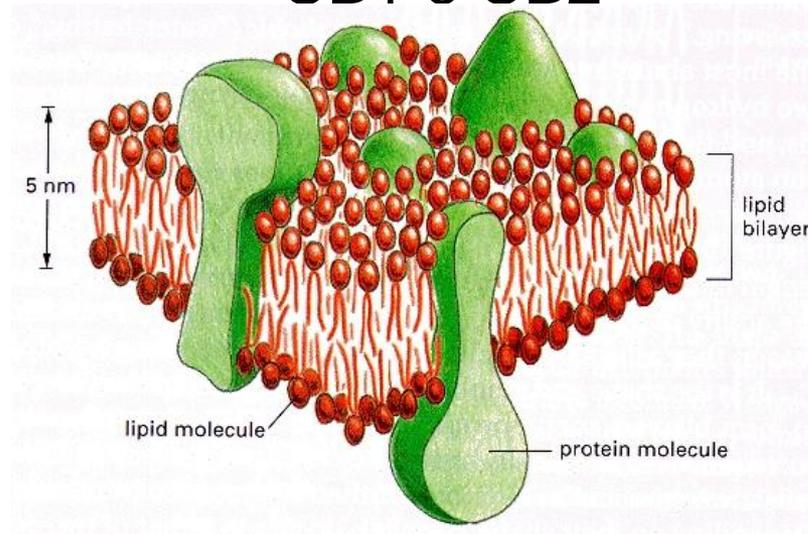
GPR55

TRPV1

PPAR α e γ

MECCANISMO D'AZIONE (lipofilia)

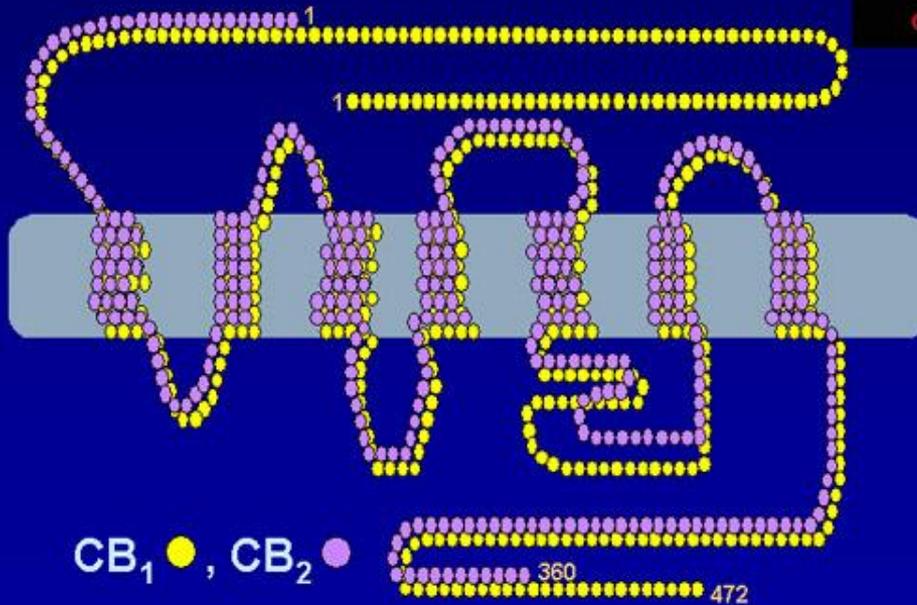
Facendo uno screening di recettori orfani, cioè clonati e senza ligando si sono trovati I recettori per I cannabinoidi: CB1 e CB2



Cannabinoid receptors



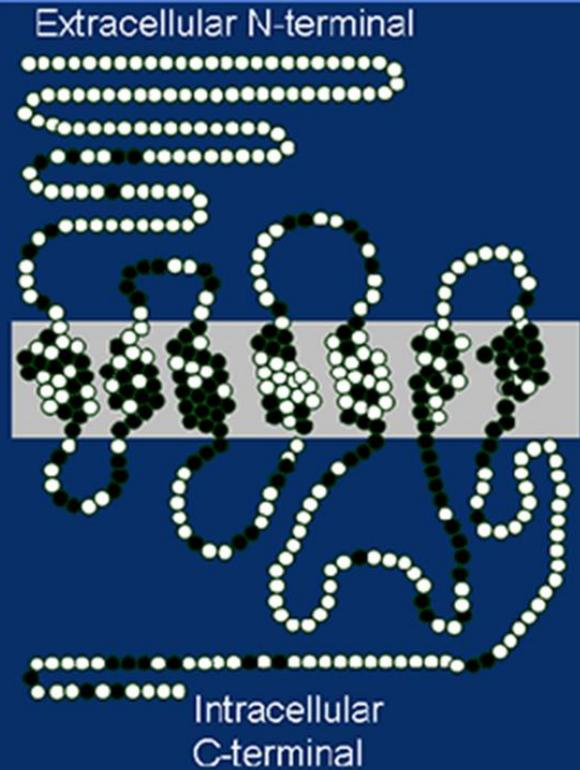
Gi/o protein-coupled



- Hippocampus
- Basal ganglia
- Cortex
- Cerebellum
- Hypothalamus
- Limbic structure
- Brainstem
- GI Tract

- Immune cells and tissues

Human CB₁ Receptor



Recettori CB1

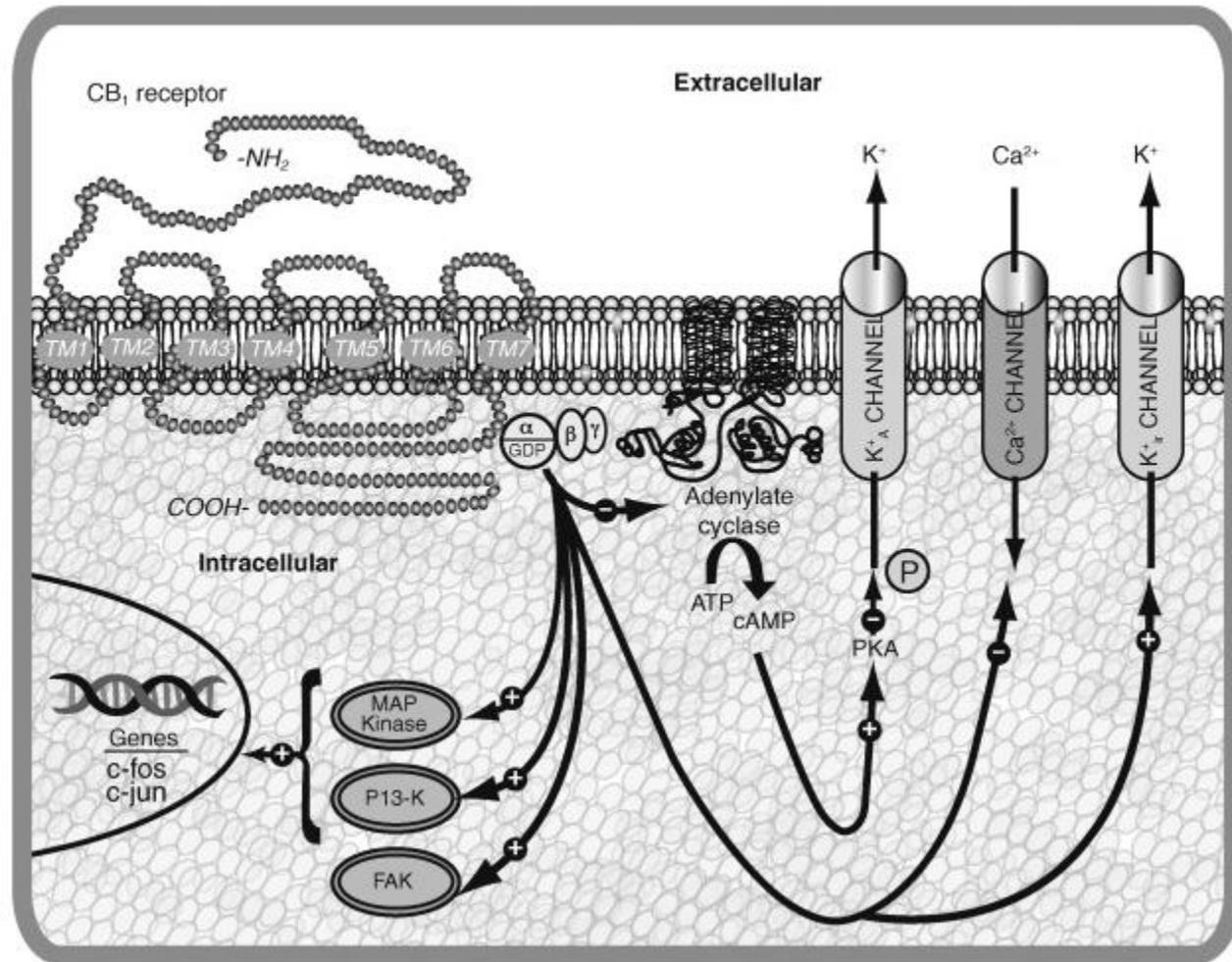
Inibizione adenilato ciclastasi

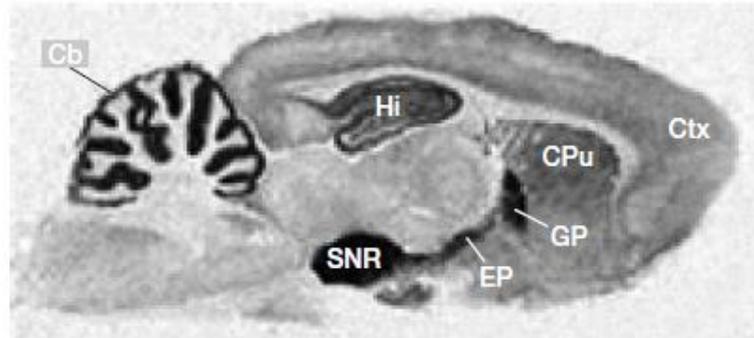
Inibizione canali del calcio voltaggio dipendenti

Attivazione canali del K⁺ (inward rectifying)

Stimolazione chinasi

Liberazione NO





DENSITA' RECETTORI CB1

FIGURA 42.1 Immagine autoradiografica della distribuzione dei recettori CB1 in sezioni sagittali di cervello di ratto. Aree con una elevata densità sono i gangli della base (substantia nigra, globo pallido, nucleo entopeduncolare e caudato-putamen laterale), il cervelletto, l'ippocampo e la corteccia. Cb: cervelletto; CPu: caudato-putamen; Ctx: corteccia cerebrale; EP: nucleo entopeduncolare; GP: globo pallido; Hi: ippocampo; SNR: sostanza nigra reticolata

Localizzazione dei recettori per i cannabinoidi

Alte densità:

- Ippocampo (memoria)
- Corteccia cerebrale (capacità di concentrazione e percezione)
- Cervelletto (coordinazione motoria)

Basse densità:

- Tronco cerebrale (dove sono localizzati i centri regolatori delle funzioni cardiaca e respiratoria, sui quali i cannabinoidi hanno effetti modesti)

PRESINAPSI

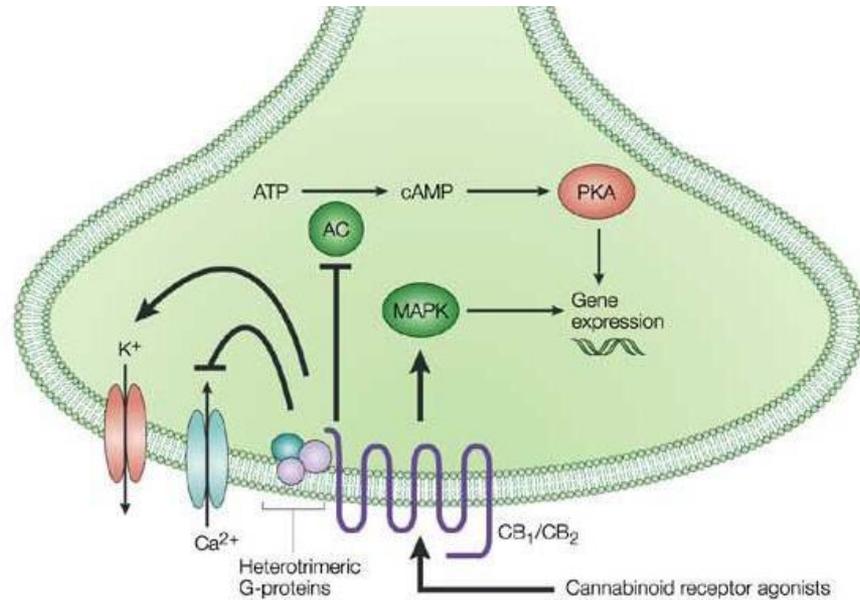
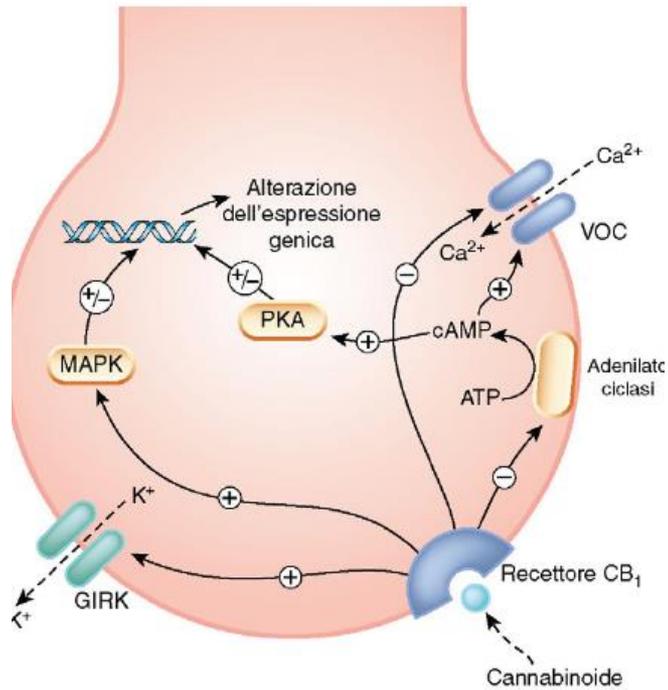


Figura 18.2 Azioni cellulari dei cannabinoidi.

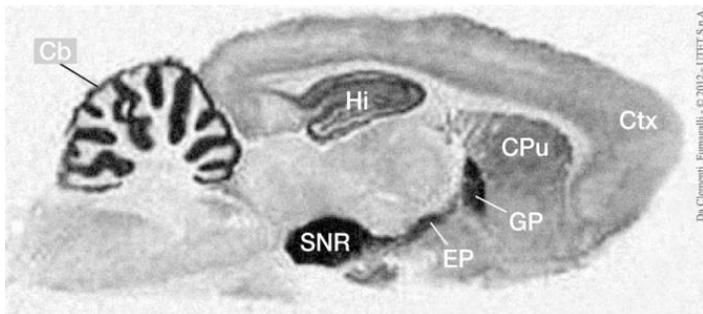
L'attivazione dei recettori CB₁ inibisce il rilascio dei neurotrasmettitori attraverso l'inibizione dell'ingresso di Ca²⁺ e l'iperpolarizzazione dovuta all'attivazione dei canali del potassio. Anche l'espressione genica viene modificata.

GIRK = canali accoppiati alle proteine G per le correnti rettificanti entranti del potassio; MAPK = proteina chinasi attivata da mitogeni; PKA = proteina chinasi A; VOC = canale del calcio regolato dal voltaggio. (Ridisegnata da: Devane et al., 1992.)

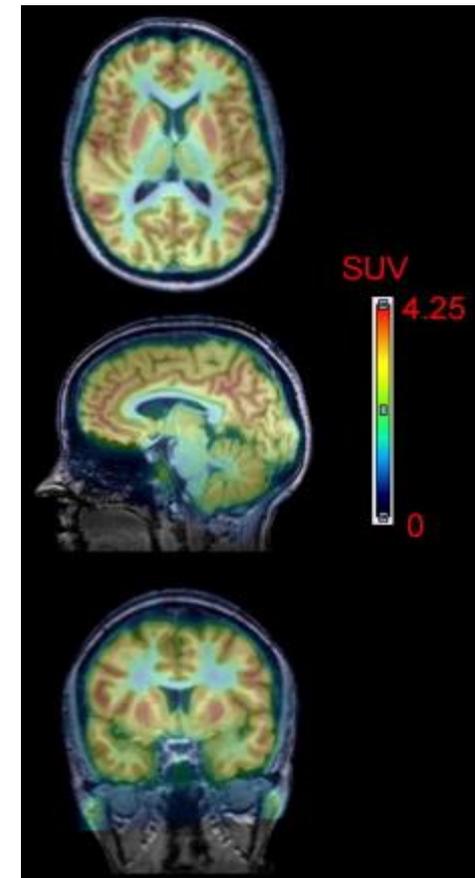
Nature Reviews | Drug Discovery

Di Marzo, 2004

Recettori CB1

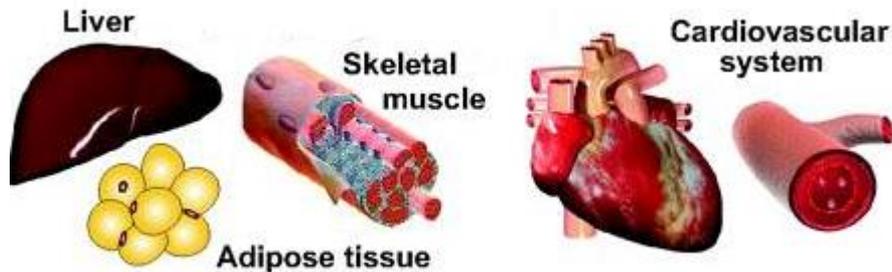


- **CERVELLO:**
- CORTECCIA
- IPPOCAMPO
- CERVELLETTO
- GANGLI DELLA BASE
- Nucleus accumbens
- Amigdala
- Ipotalamo
- Mesencefalo
- Midollo spinale



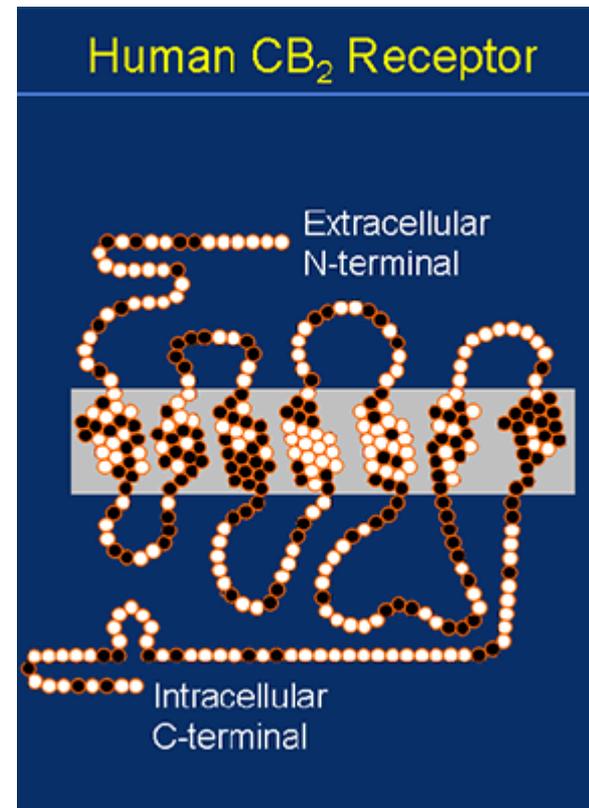
Recettori CB1

- Tessuto adiposo
- Fegato
- Cuore
- Tessuto vascolare
- Organi riproduttivi
- Tessuto osseo
- Intestino



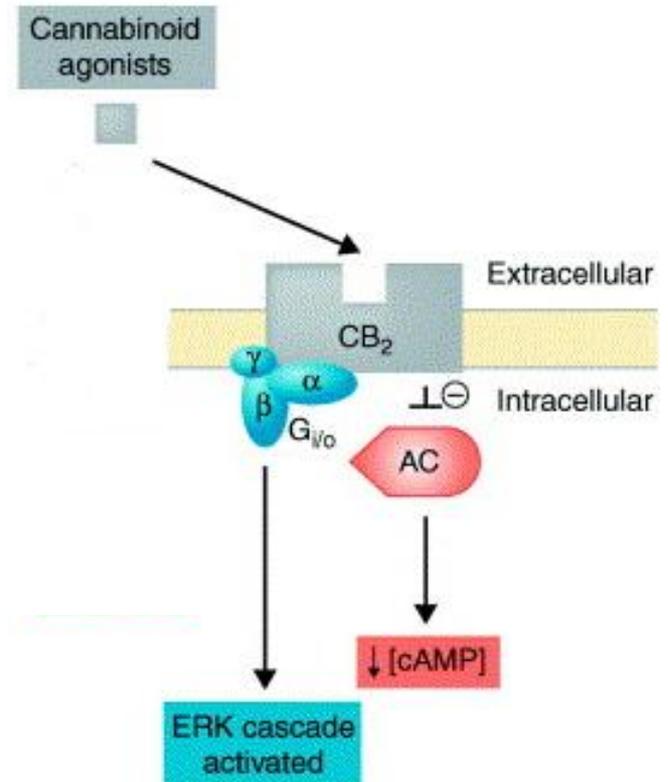
Recettori CB2

- Sistema immunitario
 - Milza
 - Fegato
 - Polmoni
 - Intestino
 - Adipociti
 - Tessuto cardiaco
 - Tessuto osseo
 - Microglia
- Omologia del 48% con CB1



Recettori CB2

- Recettori 7TM, accoppiati a proteine G i/o
- Inibizione adenilato ciclasi
- Attivazione MAPK
- Liberazione NO



Altri recettori

- **GPR55**

- Recettore associato a proteine G_q e $G_{12/13}$, attiva fosfolipasi C e piccole GTPasi

- **TRPV1**

- Recettore vanilloide, canale per cationi di tipo eccitatorio espresso in neuroni afferenti primari nocicettivi (calore, H^+ , capsaicina)

- GPR55 (G_q / $G_{12/13}$)

- GPR18

- TRPV1: anandamide

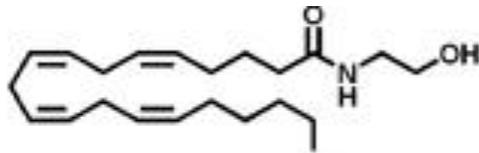
- PPAR gamma

- **PPAR**

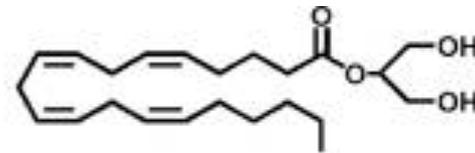
- Recettori nucleari
regolazione
metabolismo glucidico e
lipidico
- Risposte infiammatorie

Endocannabinoidi

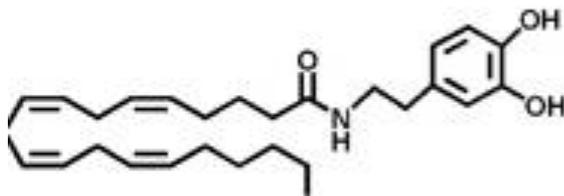
- Derivano dall'acido arachidonico
- Prodotti da fosfolipidi
- Attivazione attività-dipendente di specifiche fosfolipasi



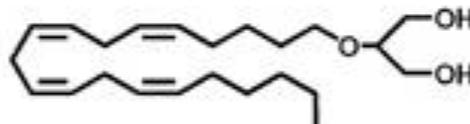
N-Arachidonylethanolamine
(Anandamide, AEA)



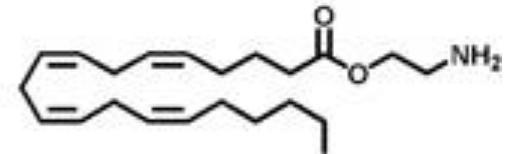
2-Arachidonoylglycerol
(2-AG)



N-Arachidonoyldopamine
(NADA)



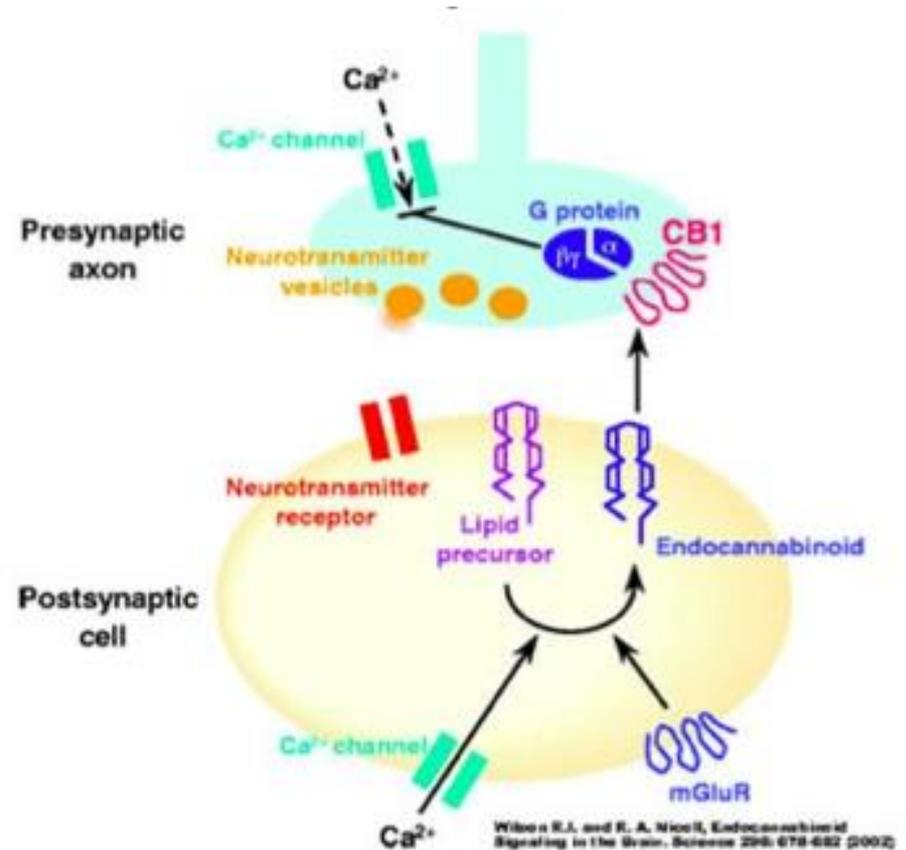
2-Arachidonoylglycerylether
(Noladin ether)

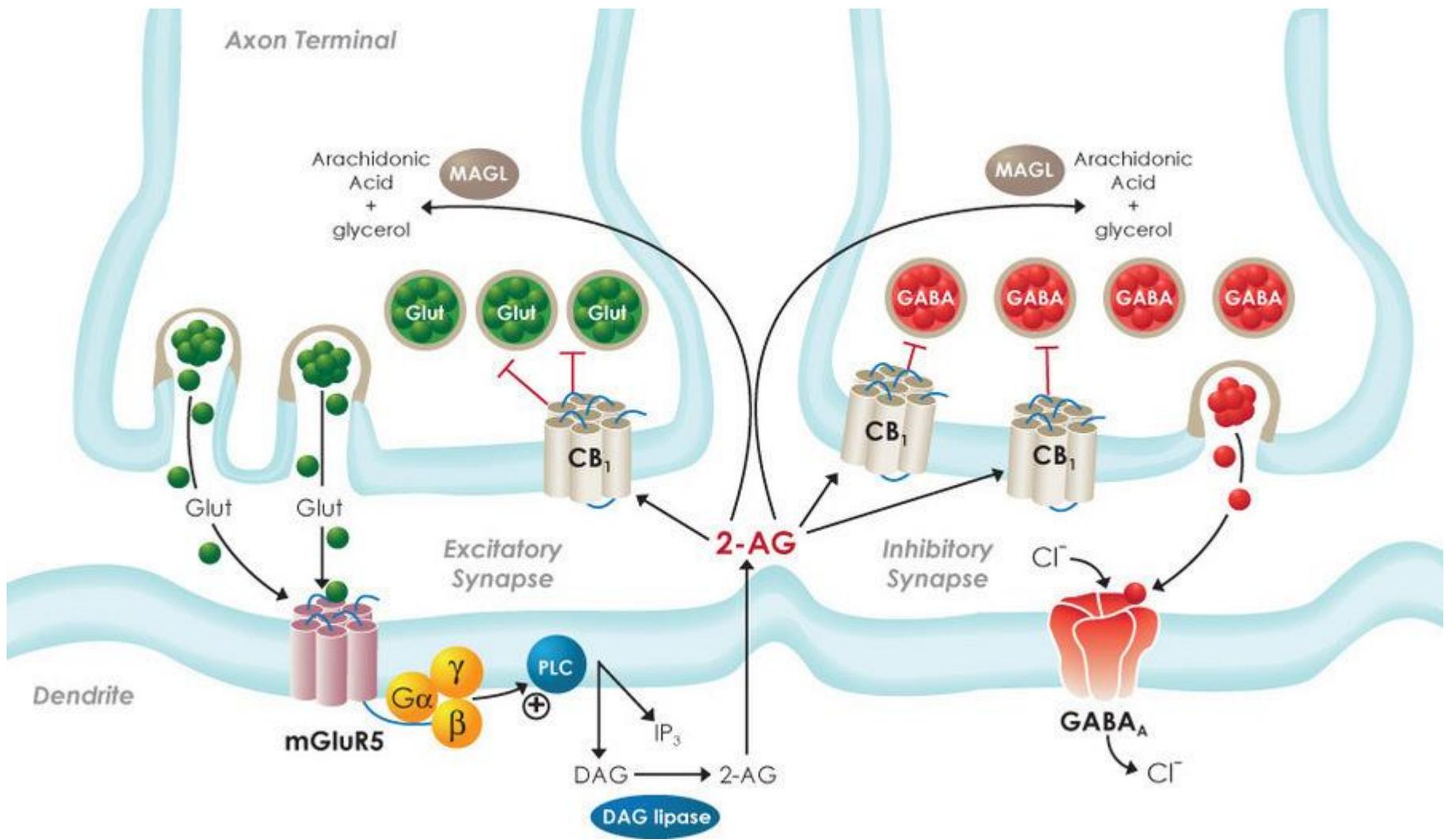


O-Arachidonylethanolamine
(Virodhamine)

Endocannabinoidi

- Rilasciati su richiesta dalle cellule post-sinaptiche
- Attraversano la sinapsi come messaggeri retrogradi
- Si legano ai CB1 presinaptici
- Riducono il rilascio di neurotrasmettitori
- Plasticità sinaptica





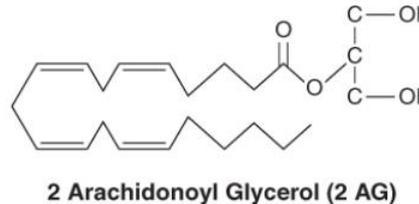
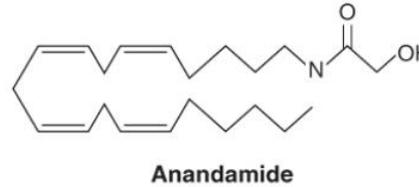
fatty acid amide hydrolase (FAAH) and monoacylglycerol lipase (MAGL)

Endocannabinoidi

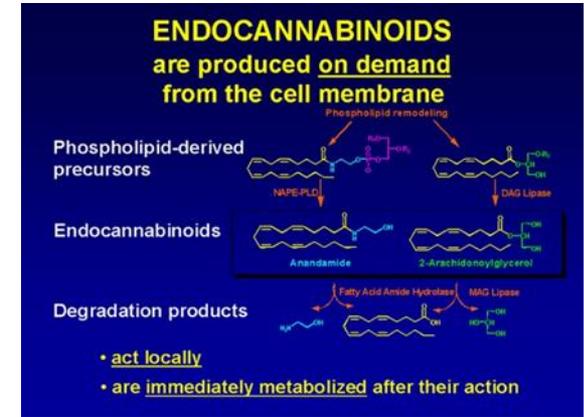
endocannabinoidi

L'anandamide nel 1992:

Il 2-arachidonoil glicerolo (2-AG) nel 1997:



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com



Sono prodotti e rilasciati su richiesta (on demand) a partire dalle membrane cellulari della cellula postsinaptica, attraversano lo spazio sinaptico e si legano ai recettori CB1 della presinapsi, dove inibiscono il rilascio di neurotrasmettitori:

MEDIATORI RETROGRADI

Sono distrutti rapidamente attraverso un complesso sistema metabolico. Si è ipotizzato anche un trasportatore

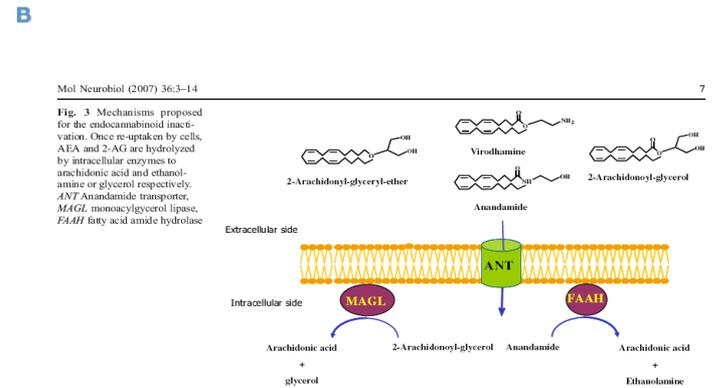
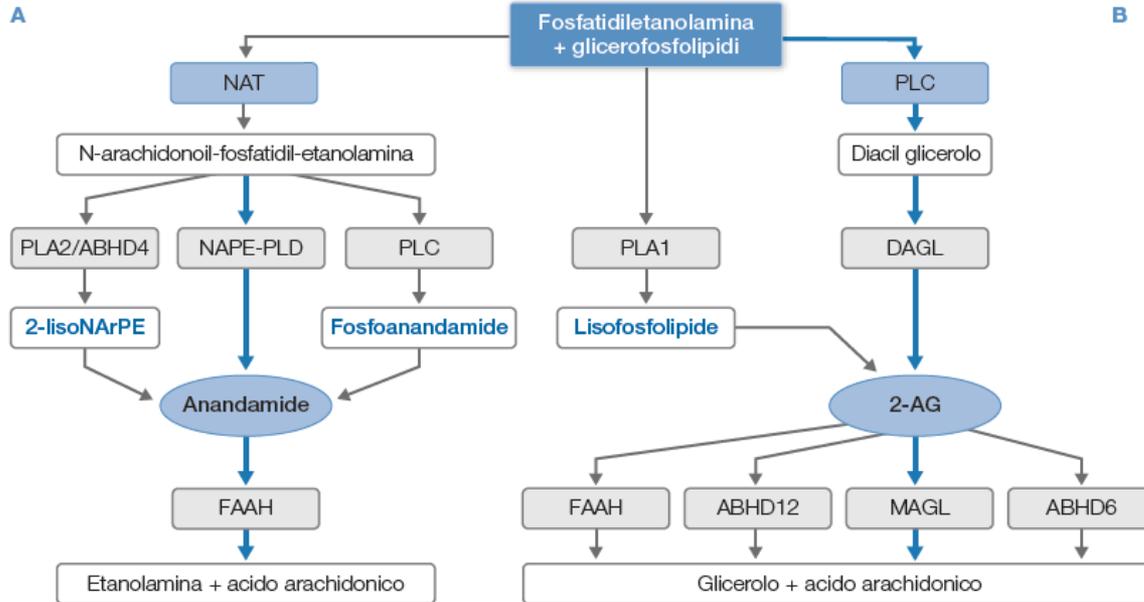


FIGURA 42.2 Principali vie di biosintesi e degradazione dell'anandamide (**A**) e del 2-arachidonoil glicerolo (2-AG) (**B**). Esistono diverse vie per la sintesi e il catabolismo dell'anandamide e del 2-AG. L'anandamide origina da un precursore fosfolipidico, l'*N*-arachidonoil-fosfatidil-etanolamina, che viene poi trasformata in anandamide attraverso quattro possibili vie alternative, la più diretta delle quali (conversione diretta) è catalizzata dalla NAPE-PLD. Il 2-AG, quando si comporta da endocannabinoide, viene prodotto quasi esclusivamente per idrolisi del diacilglicerolo attraverso specifiche diacilglicerolo lipasi. Dopo il loro reuptake cellulare, l'anandamide è metabolizzata da una amide idrolasi degli acidi grassi (FAAH), mentre il 2-AG da una monoacilglicerolo lipasi (MAGL). Il 2-AG può essere metabolizzato anche da altre lipasi recentemente identificate, quali l'ABHD6 e ABHD12, così come dalla FAAH stessa. NAPE-PLD: fosfodiesterasi selettiva per le *N*-acil-fosfatidiletanolamine; PLC: fosfolipasi C; PLA2: fosfolipasi A2; 2-liso NArPE: 2-liso *N*-arachidonoil-fosfatidil-etanolamina; FAAH: amide idrolasi degli acidi grassi; DAGL: diacilglicerolo; PLA1: fosfolipasi A1; DAGL: diacilglicerolo lipasi; MAGL: monogliceride lipasi; ABHD4: $\alpha\beta$ idrolasi 4; ABHD6: $\alpha\beta$ idrolasi 6; ABHD12: $\alpha\beta$ idrolasi 12.

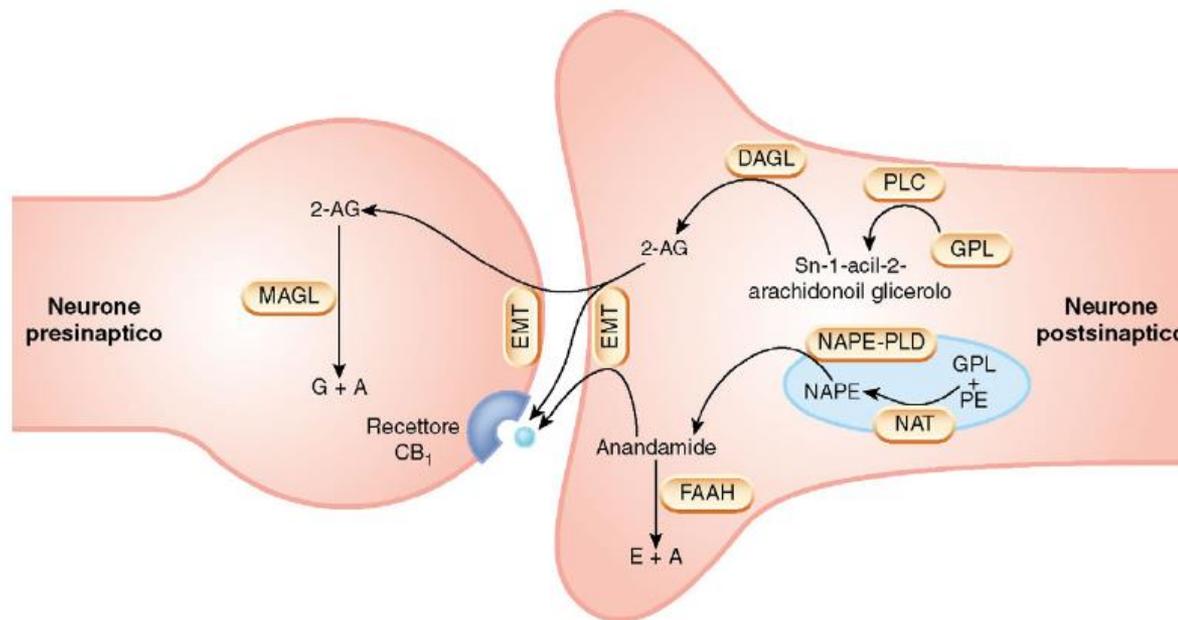


Figura 18.4 Biosintesi e inattivazione degli endocannabinoidi.

A = acido arachidonico; DAGL 2-AG = 2-arachidonil glicerolo; = lipasi del diacilglicerolo; E = etanolamina; EMT = trasportatore di membrana degli endocannabinoidi; FAAH = idrolasi dell'amide degli acidi grassi; G = glicerolo; GPL = glicerofosfolipide; MAGL = lipasi del monoacilglicerolo; NAPE = *N*-acil-fosfatidiletanolamina; NAPE-PLD = fosfolipasi D specifica per l'*N*-acil-fosfatidiletanolamina; NAT = *N*-acetiltransferasi; PE = fosfatidiletanolamina; PLC = fosfolipasi C.

SISTEMA FONDAMENTALE PER IL RIPRISTINO DELLA OMEOSTASI CELLULARE

The EC system is a general stress-recovery system and is overall “silent”; it becomes transiently activated to:

Relax

reduction of pain and anxiety; modulation of body temperature, hormone production, smooth muscle tone, and blood pressure

Rest

inhibition of motor behaviour and sedation

Forget

extinction of aversive memories

Protect

at both the cellular and emotional levels

Eat

appetite-inducing and reward-reinforcing effects

PLASTICITA' SINAPTICA

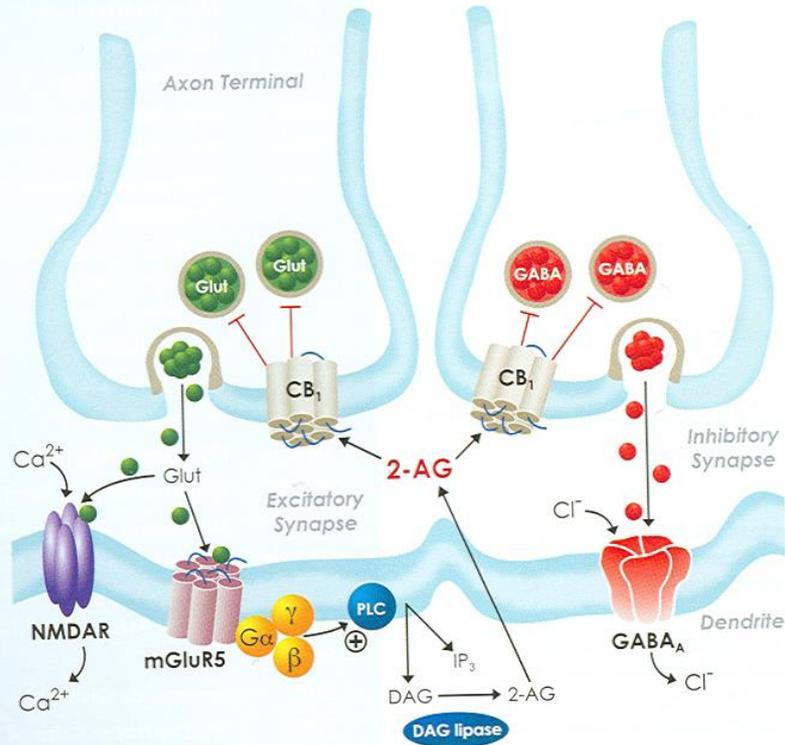


Figure 1. Synthesis and retrograde action of endoCBs. Produced in stimulated neurons, endoCBs are secreted and activate specific receptors on presynaptic axons. The effects of endoCBs, like 2-AG, are suppressive, including the inhibition of neurotransmitter release.

Plasticita' sinaptica a breve termine

DSI *Depolarization-induced Suppression of Inhibition*

(soppressione del segnale inibitorio, es. GABAergico)

DSE *Depolarization-induced Suppression of Excitation*

(soppressione del segnale eccitatorio, es. Glutammatergico)

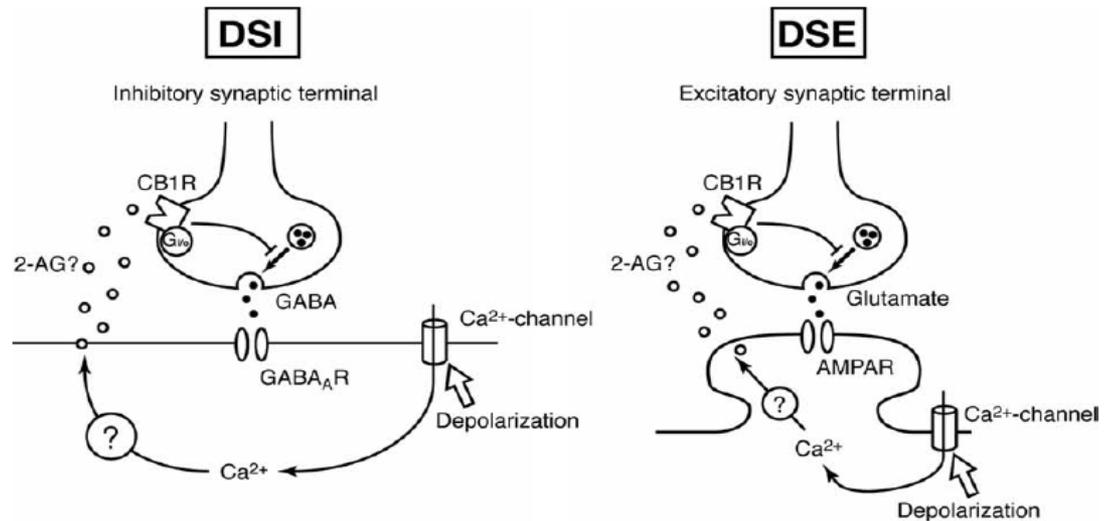
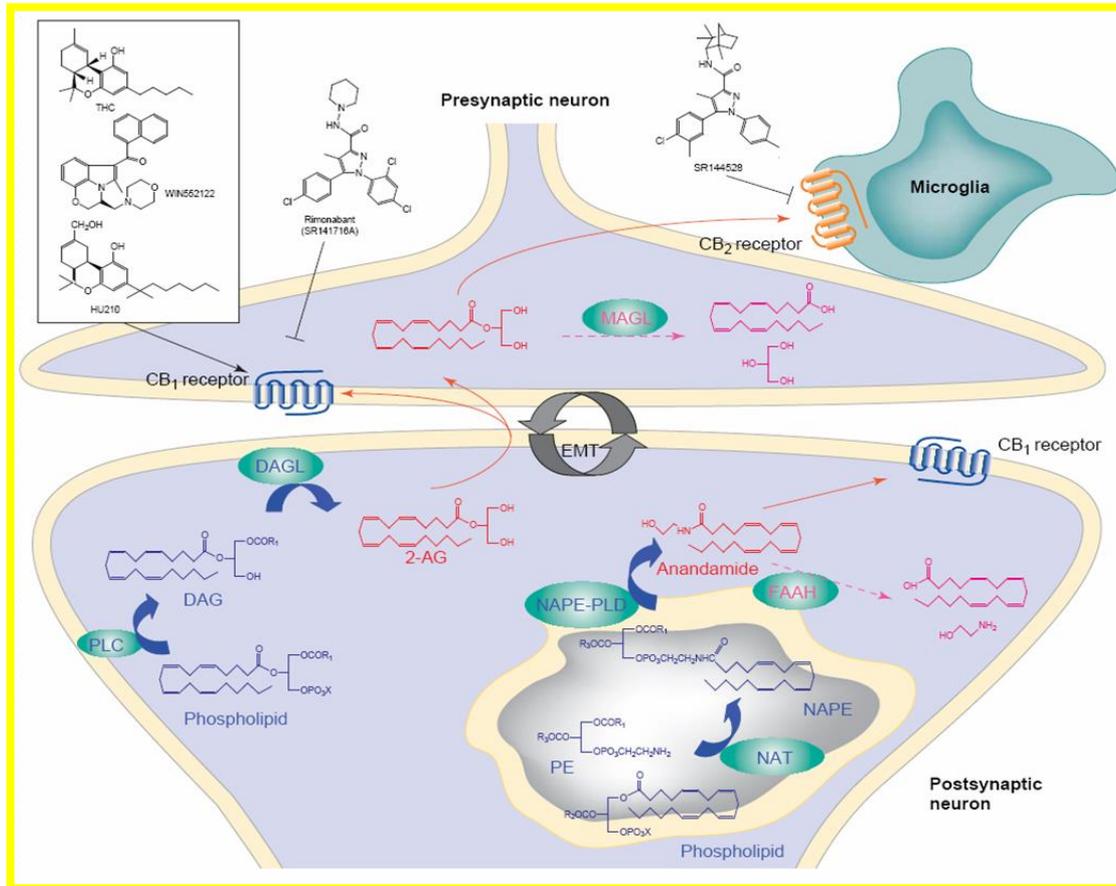
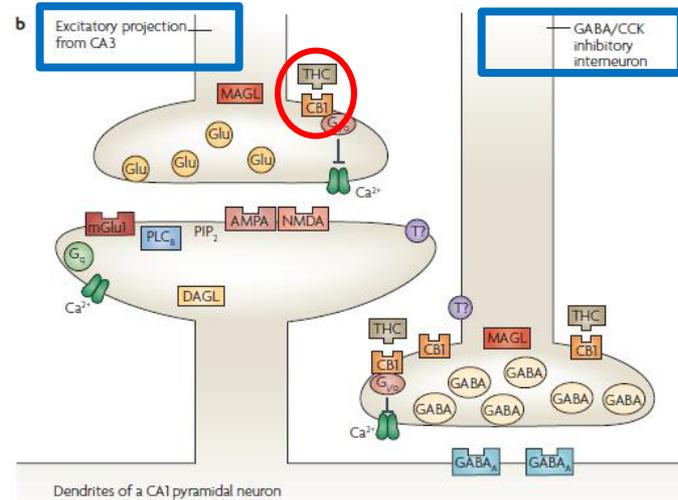
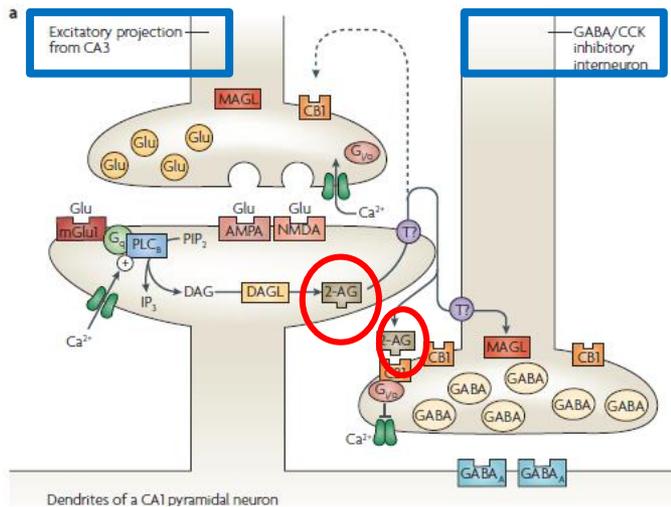


Fig. 3. Current models for the mechanisms of depolarization-induced suppression of inhibition (DSI) and depolarization-induced suppression of excitation (DSE). Postsynaptic depolarization induces Ca²⁺ influx through voltage-gated Ca²⁺ channels. Elevation of intracellular Ca²⁺ concentration triggers biosynthesis of endocannabinoids. Endocannabinoids are then released from postsynaptic neurons, activate presynaptic CB1 receptors, and suppress GABA (DSI, *left*) or glutamate (DSE, *right*) release.

IL sistema endocannabinoide



Di Marzo, 2006



Endocannabinoids and THC affect neurotransmission in the hippocampus

a | Endocannabinoids ‘fine-tune’ neurotransmission.

Synthesis of 2-arachidonoylglycerol (2-AG) is driven by the metabotropic glutamate receptor mGlu1, or by Ca²⁺

Consistent with a retrograde mode of action for 2-AG, endocannabinoid-dependent plasticity is expressed presynaptically as a **transient (5–30 second) or prolonged (longer than 1 hour) reduction in neurotransmitter release.**

Inhibitory GABA (γ-aminobutyric acid) terminals in the hippocampus express more CB1 receptors than do excitatory terminals, and consequently they are more sensitive to cannabinoids (solid arrows). **In the CA1 area, locally released 2-AG depresses GABA inhibitory tone, thereby facilitating long-term potentiation (LTP)**

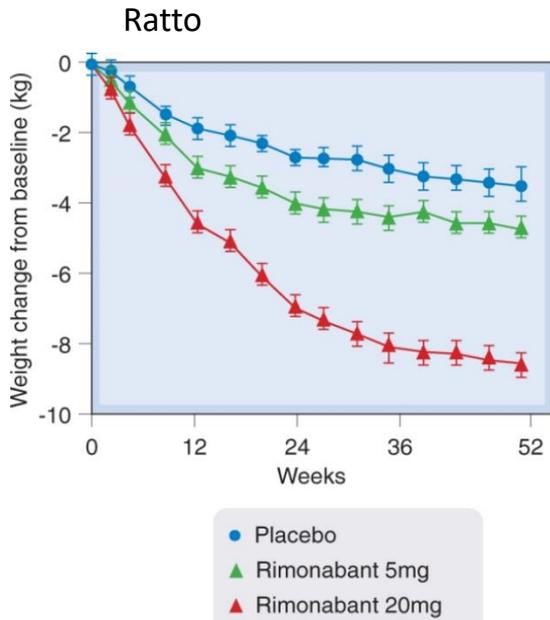
b | Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) disrupts neuromodulation in the hippocampus.

Exogenous cannabinoids, such as THC, disrupt rather than mimic the subtleties of the endocannabinoid system in the hippocampus.

THC inhibits the long-term-potentiation of CA3–CA1 synapses by activating CB1 receptors on glutamatergic terminals, inhibiting Ca²⁺ influx and suppressing glutamate release. This mechanism appears to underlie **the detrimental effect of THC on hippocampus-dependent learning and memory.**

EFFETTI DEGLI ENDOCANNABINOIDI SULL'ASSUNZIONE DI CIBO: aumento dell'assunzione di cibo
Aumento della motivazione verso il cibo

ANTAGONISTA CB1: RIMONABANT



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com



EFFETTI AVVERSI DI NATURA CENTRALE: ANSIA;
DEPRESSIONE; SUICIDI

**SOSPENSIONE DI RIMONABANT IN
EUROPA**

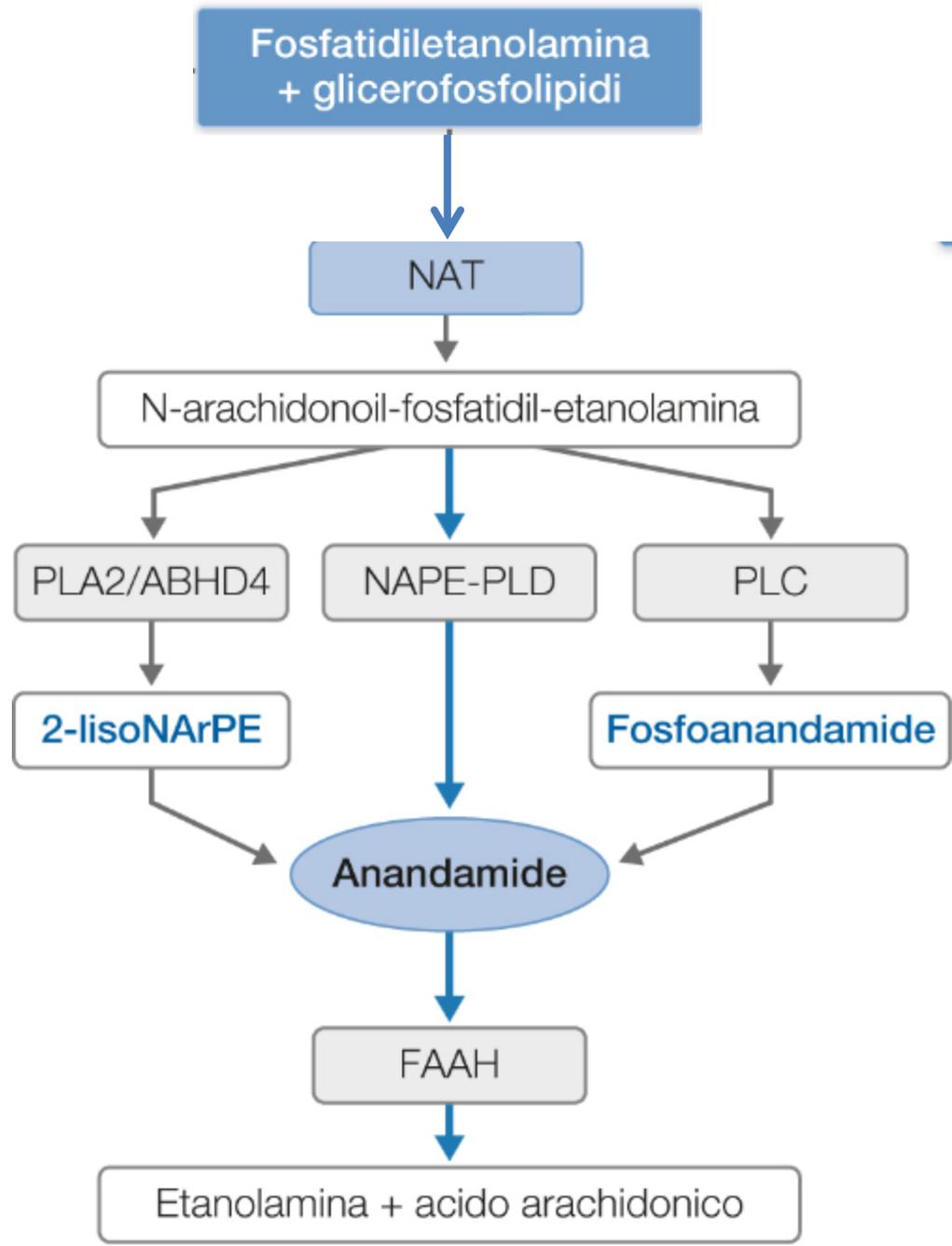
Fonte: EMEA. 23 ottobre 2008

anandamide

Affinità CB1>CB2>TPVR1

L'anandamide origina dal precursore fosfolipidico N-arachidonoil-fosfatidil-etanolamina, che viene poi trasformata in anandamide attraverso più possibili vie alternative, la più diretta delle quali è catalizzata dalla NAPE-PLD

Dopo il reuptake cellulare, l'anandamide è metabolizzata da una amide idrolasi degli acidi grassi (FAAH)

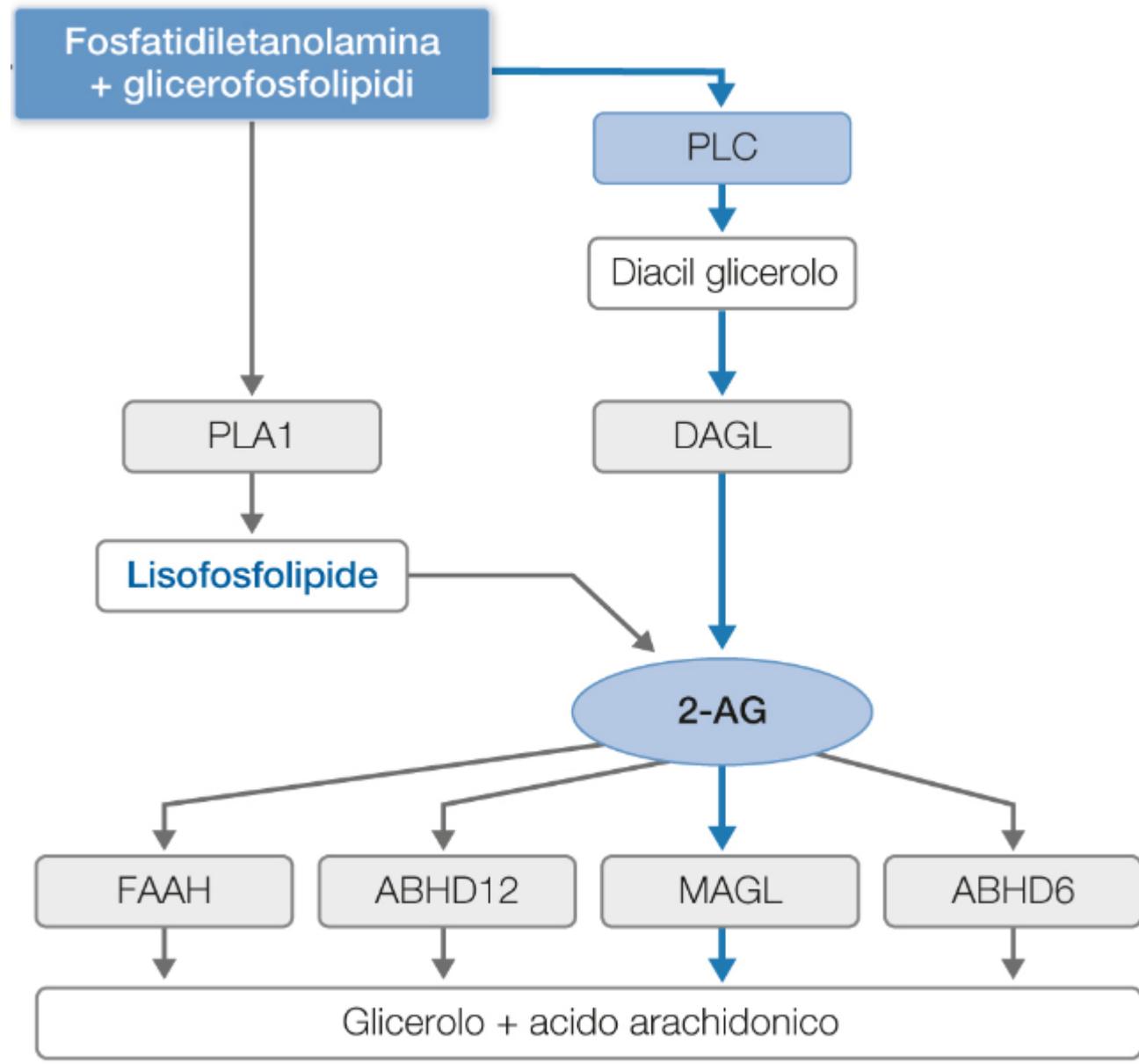


2-AG

CB1 e CB2: minore affinità di AEA ma più efficace

Il 2-AG viene prodotto quasi esclusivamente per idrolisi del diacilglicerolo attraverso specifiche diacilglicerolo lipasi

Il 2-AG viene metabolizzato da una monoacilglicerolo lipasi (MAGL), ma può essere metabolizzato anche da altre lipasi quali l'ABHD6 e ABHD12, così come dalla FAAH



CB2: Nel sistema immunitario: generale effetto antinfiammatorio e immunosoppressivo

Table 1. Cannabinoid effects on immunity in humans

Studies in	Cell type	Function	Effect	Refs
Human subjects	T cells	Proliferation	Decrease	19, 20
			No effect	21, 22
		Rosette formation	Decrease	20, 23
		CD4:CD8 ratio	Increase	24
	B cells	IgE	Increase	32
		IgG	Decrease	31
		Macrophages	Phagocytosis	No effect
	NK cells	Cytolysis	No effect	49
Human cell culture	T cells	Proliferation	Decrease	25
	B cells	Proliferation	Increase	39
	Macrophages	NO release	Increase	48
		TNF- α	Decrease	60
	NK cells	Cytolysis	Decrease	50

Abbreviations: NK, natural killer; NO, nitric oxide; TNF- α , tumor necrosis factor α .

Table 2. Cannabinoid effects on immunity in animals

Studies in	Cell type	Function	Effect	Refs	
Animal subjects	T cells	Cytolysis	Decrease	30	
		Th1-cell activity	Decrease	64	
	B cells	Antibody formation	Decrease	33, 34, 38	
		Macrophages	Protein production	Decrease	43
		IL-1, IL-6, TNF- α	Increase	59	
			Cytolysis	Decrease	44
		NK cells	Cytolysis	Decrease	51, 52
Animal cell culture	T cells	Proliferation	Decrease	26, 27	
		Cytolysis	Decrease	30	
		Th1-cell activity	Decrease	64	
		Th2-cell activity	Increase	64	
		IL-2	Varies	56	
	B cells	Antibody formation	Decrease	35-38	
		Proliferation	Decrease	26, 29	
	Macrophages	Phagocytosis	Decrease	42	
		Antigen presentation	Decrease	45	
		Arachidonic acid and anandamide release	Increase	46, 72	
			IL-1	Increase	58
			TNF- α	Decrease	60, 61
			NO release	Decrease	47
NK cells	LAK-cell activity	Decrease	53		
	IL-2 receptor	Varies	57		
	Cytolysis	Decrease	51, 52		

Abbreviations: IL-1, interleukin 1; LAK, lymphokine-activated killer; NK, natural killer; NO, nitric oxide; Th, T helper; TNF- α , tumor necrosis factor α .

**LONG TERM EFFECTS OF DELTA
 9-TETRAHYDROCANNABINOL EXPOSURE
 IN ADOLESCENCE ON PERIPHERAL
 AND CENTRAL CYTOKINES**

Paola Sacerdote^{1,}, Sarah Moretti²,
 Silvia Franchi¹ and Giorgia Moschetti¹*

¹Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences,
 University of Milano, Milano, Italy

²CNR Institute of Bioimaging and Molecular Physiology,
 Segrate, Milano, Italy

Table 1. Modulation of macrophage and splenocyte cytokine production exerted by THC Treatment in mice of different ages

Peripheral Cytokines				
Macrophage cytokines ^a	Adolescent mice at the end of 10 day THC treatment	Adult mice at the end of 10 day THC treatment	Adolescent mice 47 days after the end of THC treatment	Adult mice 47 days after the end of THC treatment
IL-1	↓	↓	↑	—
TNF	↓	↓	↑	—
IL-10	↑	↑	↓	—
Splenocyte cytokines ^a				
IFN-g	↓	↓	↓	—
IL-4	↓	↓	↓	—
IL-10	↑	↑	↓	—

Effect of chronic THC administration (5 mg/kg for 3 days, 10 mg/kg for 3 days, and 15 mg/kg for 4 days) on cytokines of adult and adolescent mice, measured immediately at the end of treatment or 47 days after the last THC administration.

Peritoneal macrophages and splenocytes were collected when indicated and stimulated in vitro for cytokine production.

Arrows indicate the presence of a statistically significant difference in comparison with animals of the same age treated with vehicle as controls.

^a pg cytokine/ml culture medium.

Modulazione farmacologica del sistema cannabico

- Fitocannabinoidi
- Agonisti sintetici per i recettori CB1 e/o CB2 (più o meno selettivi)
- Antagonisti per i recettori CB (CB1 o CB2 o non specifici)
- Agonisti inversi

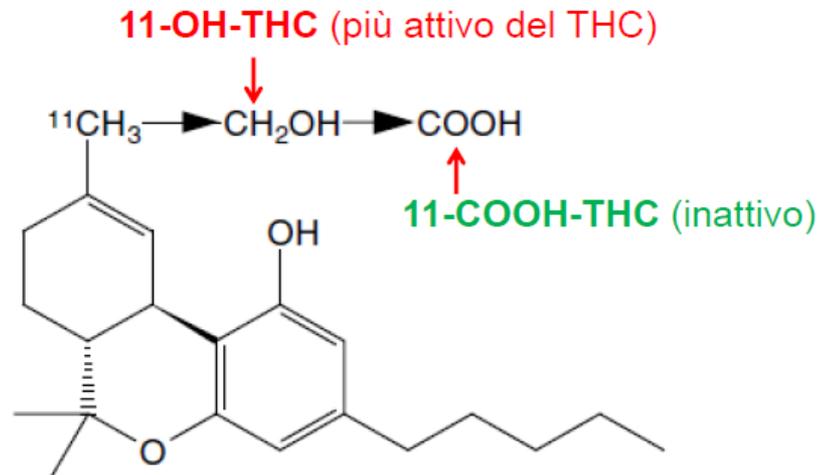
- Agonisti indiretti: modulazione del sistema endocannabinoide
- Bloccanti della ricaptazione
- Inibitori della FAAH (enzima di degradazione)

SAPPIAMO MOLTO POCO DELLA FARMACOCINETICA DI QUESTE MOLECOLE

Assorbimento erratico

Metabolizzazione: molto diversa se assunte per via orale o inalate

Metaboliti attivi circolanti del THC
(formati da: *CYP2C9*, *CYP3A4*)



Systems/Circuits

Acetaminophen Relieves Inflammatory Pain through CB₁ Cannabinoid Receptors in the Rostral Ventromedial Medulla

 Pascal P. Klinger-Gratz,^{1*}  William T. Ralvenius,^{1*}  Elena Neumann,¹  Ako Kato,¹  Rita Nyilas,²  Zsolt Lele,²
 István Katona,² and  Hanns Ulrich Zeilhofer^{1,3}

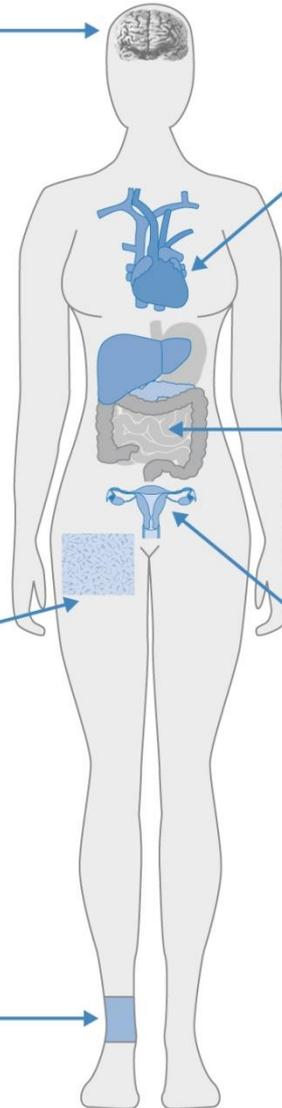
¹Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Zurich, CH-8057 Zurich, Switzerland, ²Institute of Experimental Medicine, Hungarian Academy of Sciences, H-1083 Budapest, Hungary, and ³Institute of Pharmaceutical Sciences, Swiss Federal Institute of Technology Zurich, CH-8093 Zürich, Switzerland

Funzioni

Sviluppo neuronale

Trasmissione sinaptica

- Interferenza con la trasmissione dopaminergica
- Inibizione della trasmissione GABAergica
- Inibizione della trasmissione glutammatergica
- Inibizione di LTP
- Induzione di LTD
- Controllo del dolore
- Controllo del ciclo sonno/veglia
- Controllo dell'appetito
- Alterazioni nella memoria di lavoro
- Alterazioni nel consolidamento della memoria
- Controllo dell'omeostasi energetica
- Controllo dello stress e dell'emotività



Funzione cardiovascolare

- Ipotensione
- Bradicardia
- Modulazione dell'infiammazione
- Attivazione dell'aggregazione piastrinica
- Controllo della produzione di citochine
- Stimolazione della crescita delle cellule staminali ematopoietiche
- Inibizione della chemotassi

nagalli - © 2012 - UT

Infiammazione

- Inibizione della peristalsi

Da

- Regolazione del metabolismo lipidico

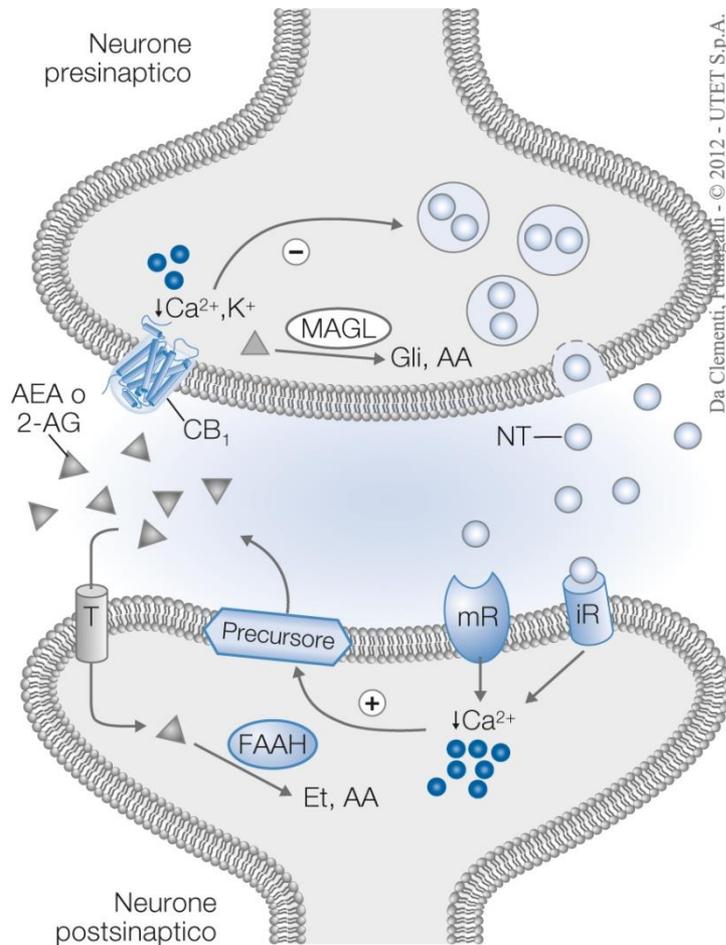
Metabolismo energetico

- Controllo del trasporto nell'ovidotto
- Inibizione dell'impianto della blastocisti
- Controllo del differenziamento e della crescita del trofoblasto

Funzione riproduttiva

- Arresto della differenziazione dei cheratinociti

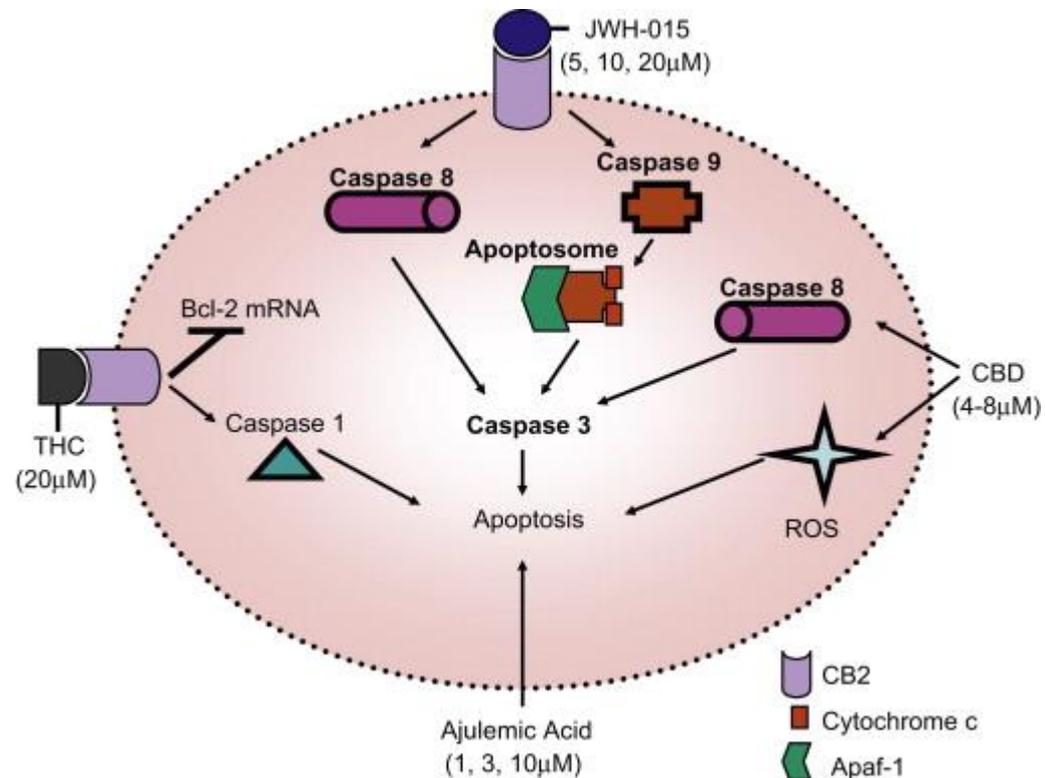
Plasticità



- Neuromodulazione mediata dagli endocannabinoidi:
- I neuroni post-sinaptici, a seguito dell'incremento della concentrazione di calcio citosolico, producono endocannabinoidi a partire da precursori lipidici di membrana
- Gli endocannabinoidi vengono rilasciati nello spazio sinaptico dove agiscono come messaggeri retrogradi legando i recettori CB1 presenti sui neuroni presinaptici
- L'attivazione dei recettori CB1 presinaptici inibisce l'apertura dei canali del Ca²⁺ voltaggio-dipendenti e l'attivazione dei canali del K⁺, così inibendo il rilascio dei neurotrasmettitori (NT) quali il GABA e il glutammato
- Il segnale viene spento tramite la ricaptazione intracellulare degli endocannabinoidi, effettuata da un ipotetico e non ancora identificato trasportatore, e dalla loro successiva degradazione a opera di specifici enzimi quali la FAAH e la MAG lipasi
- Plasticità:
 - depolarization-induced suppression of inhibition;
 - depolarization-induced suppression of excitation; LTD/LTP
- Risposte adattative a stress cronico
- Eccitotossicità
- Neuroinfiammazione

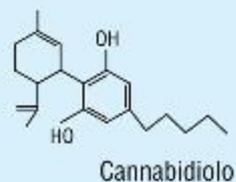
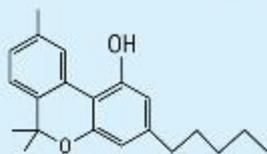
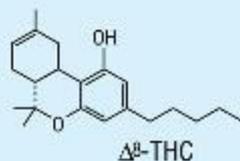
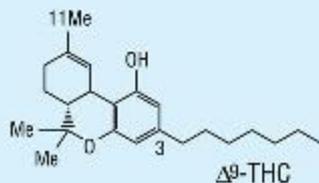
Sistema immunitario

- **Soprattutto CB2**
- Inibizione dell'attivazione cellulare
- Blocco della sintesi di citochine pro-infiammatorie
- Apoptosi mediata da NFkappaB
- Modulazione delle risposte Th1 e Th2
- Anche nel sistema nervoso

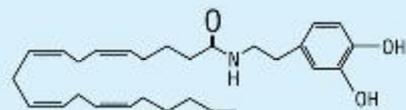
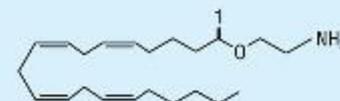
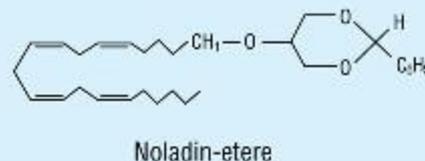
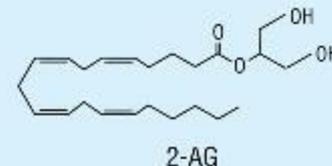
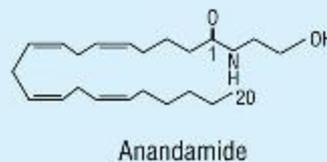


CANNABINOIDI

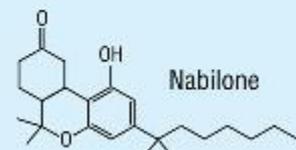
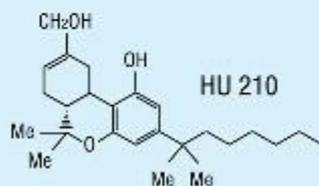
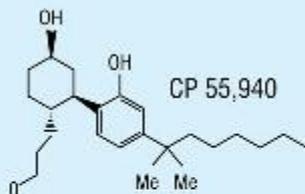
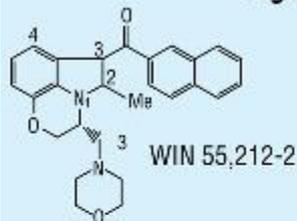
Cannabinoidi naturali



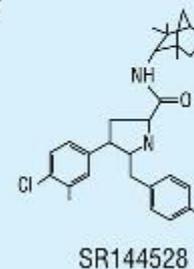
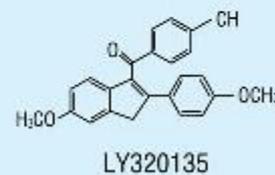
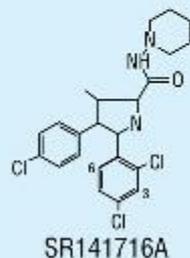
Cannabinoidi endogeni



Agonisti sintetici



Antagonisti sintetici



CANNABINOIDI

Marinol (dronabinolo:THC sintetico)

Cesamet (dronabinolo modificato)

Sativex (THC/CBD=1/1)

Bedrocan (fiorescenze naturali con 18%
THC)

Bedrobinol (fiorescenze naturali con
11%THC)

Bediol (fiorescenze naturali con 6% THC e
7,5% CBD)

Acomplia (rimonabant) Ritirato

Cannabis terapeutiche vendute in Italia

Percentuale di thc e cbd nei prodotti, in %

VARIETÀ	THC	CBD
Bedrocan	22	<1
Bediol	6	8
Bedica	14	<1
Bedrobinol	12	<1
Bedrolite	0,4	9
Fm2	5-8	7,5-12



Questo è il fortino dove viene prodotta la cannabis terapeutica di Stato.

Si parte con la lavorazione su infiorescenze fatte arrivare da Rovigo.

Poi si passa alla coltivazione diretta in serre sorvegliate e isolate:

prima in uno spazio di circa 50 metri quadrati che può produrre fino a 15 chili di cannabis, poi di 600.

Secondo le stime, i pazienti che potrebbero accedere all'utilizzo terapeutico

della cannabis in Italia sarebbero potenzialmente centomila. le confezioni di marijuana curativa hanno iniziato ad arrivare nelle farmacie a metà del 2017.



Usi medici della cannabis

Decreto del Ministero della Salute del 9 novembre 2015

- Dolore cronico e/o associato a sclerosi multipla e a
- lesioni del midollo spinale;
- -Nausea e vomito causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV;
- -Stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa;
- -Effetto ipotensivo nel glaucoma;
- -Riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette.

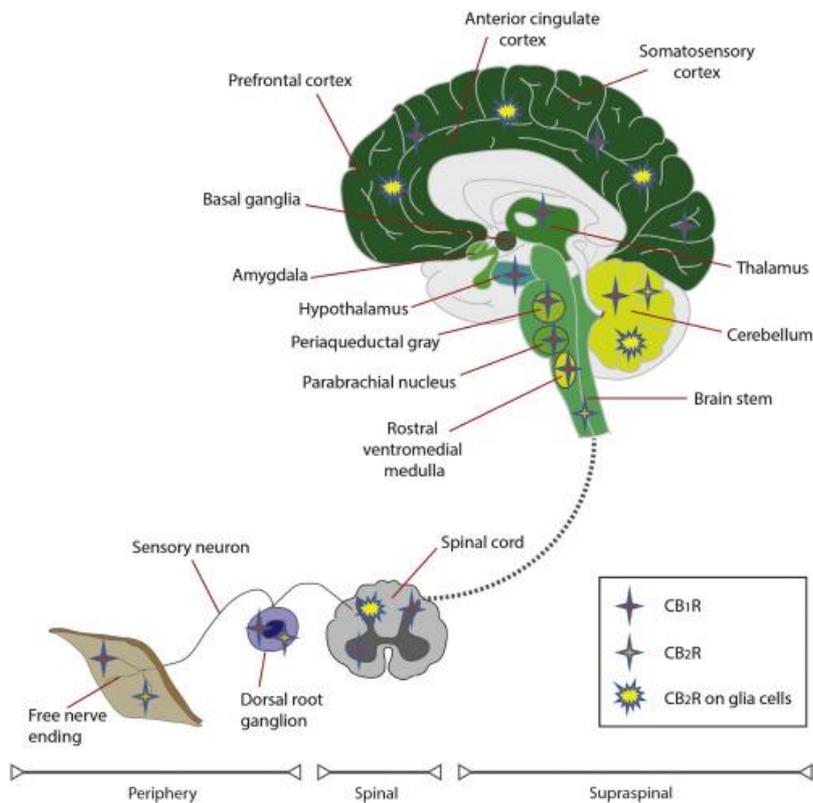
IMPIEGHI MEDICI della CANNABIS (DM 9 novembre 2015):
Studi non conclusivi sull'efficacia, di qualità scarsa o moderata

“...l'uso medico della *cannabis* può essere considerato un trattamento sintomatico di supporto ai trattamenti standard, quando questi non hanno prodotto gli effetti desiderati o hanno provocato effetti secondari non tollerabili o necessitano di incrementi posologici che potrebbero determinare la comparsa di effetti collaterali”

1. Patologie neurologiche associate a spasticità muscolare dolorosa.
(sclerosi multipla o lesioni midollo spinale)
2. Analgesia nel dolore cronico, in particolare neuropatico.
3. Nausea, vomito da chemio- o radioterapia.
4. Anoressia e cachessia in pazienti oncologici, affetti da HIV o anoressia nervosa.
5. Glaucoma cronico.
6. Sindrome di Gilles de la Tourette (riduzione movimenti involontari).

Azioni farmacologiche proposte per cui non ci sono sufficienti dati

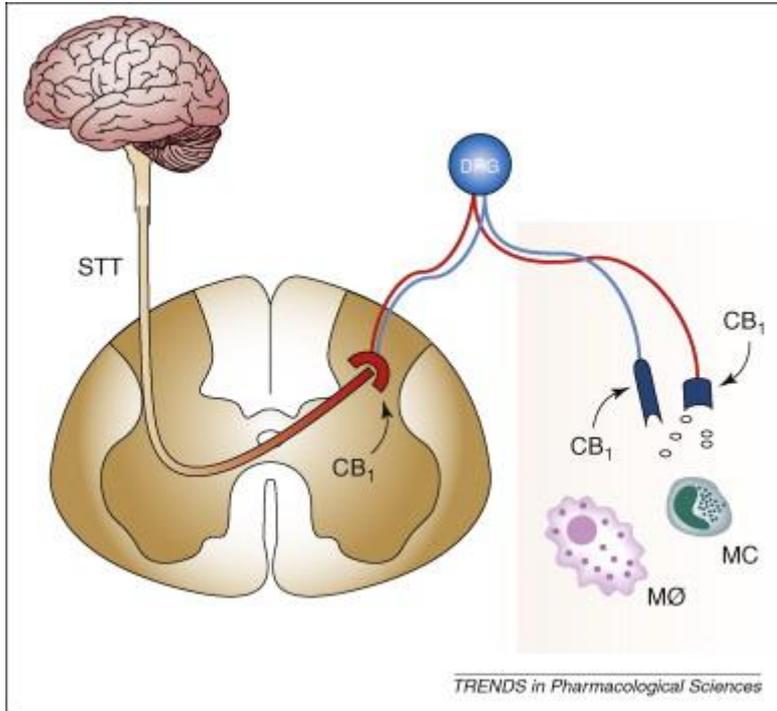
- Terapia del cancro (glioma)
- Anoressia nervosa
- Sindrome del colon irritabile
- Epilessia
- Sclerosi laterale amiotrofica
- Malattia di Huntington
- Malattia di Parkinson
- Dipendenza
- Psicosi
 - Demenza



ENDOCANNABINOIDI E DOLORE: EFFETTO SU MOLTI BERSAGLI E A MOLTI LIVELLI:

- Nocicettori (fibre C e Adelta): iperpolarizzazione
- Gangli della radice dorsale: iperpolarizzazione e diminuito rilascio di neurotrasmettitori
- Midollo spinale (sulla prima sinapsi): diminuito rilascio di neurotrasmettitori –effetto sulla sensitizzazione centrale
- Azione centrale: componente emotiva e stimolaiione vie discendenti inibitorie
- Effetto antinfiamamtorio

Dolore neuropatico

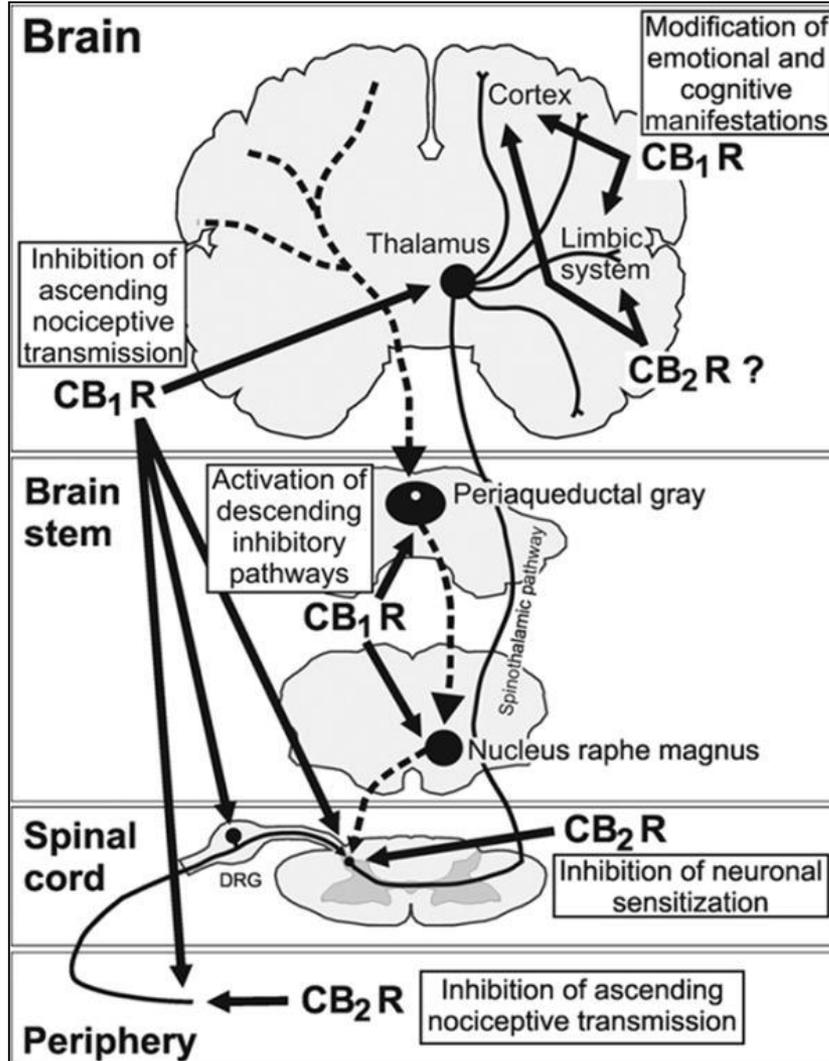


STt, spinothalamic tract;
DRG, dorsal root ganglion;
MC, mast cell;
MØ, macrophage

Meccanismo periferico dell'analgesia mediata da CB_1 nel dolore neuropatico

- I recettori CB_1 nei neuroni del DRG vengono trasportati attraverso l'assone ai terminali periferici dei nervi sensitivi (fibre C)
- La loro attivazione da parte degli endocannabinoidi rilasciati localmente (o di agonisti CB_1 esogeni) contrasta il dolore neuropatico

Dolore neuropatico



Meccanismo centrale dell'analgesia mediata da CB₁ nel dolore neuropatico

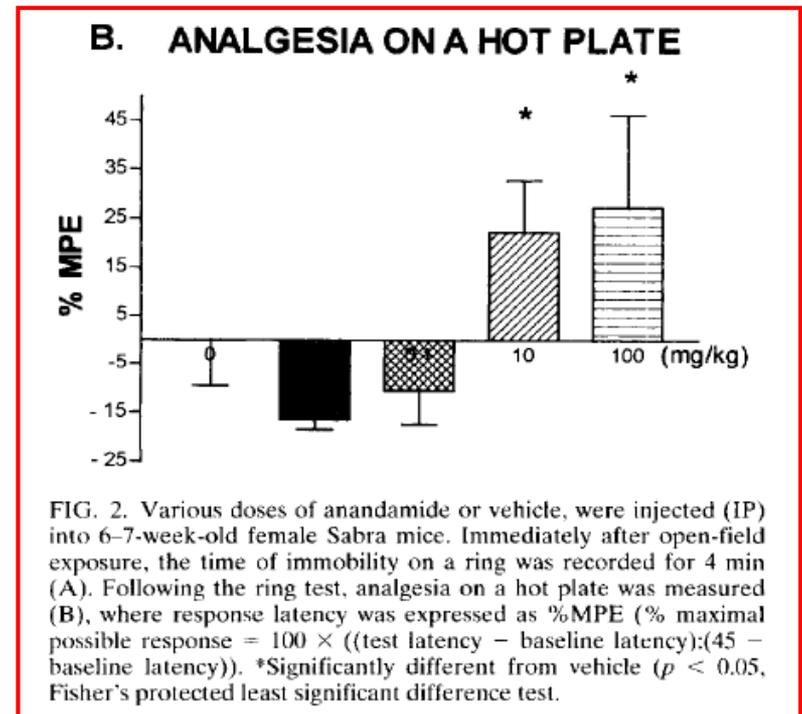
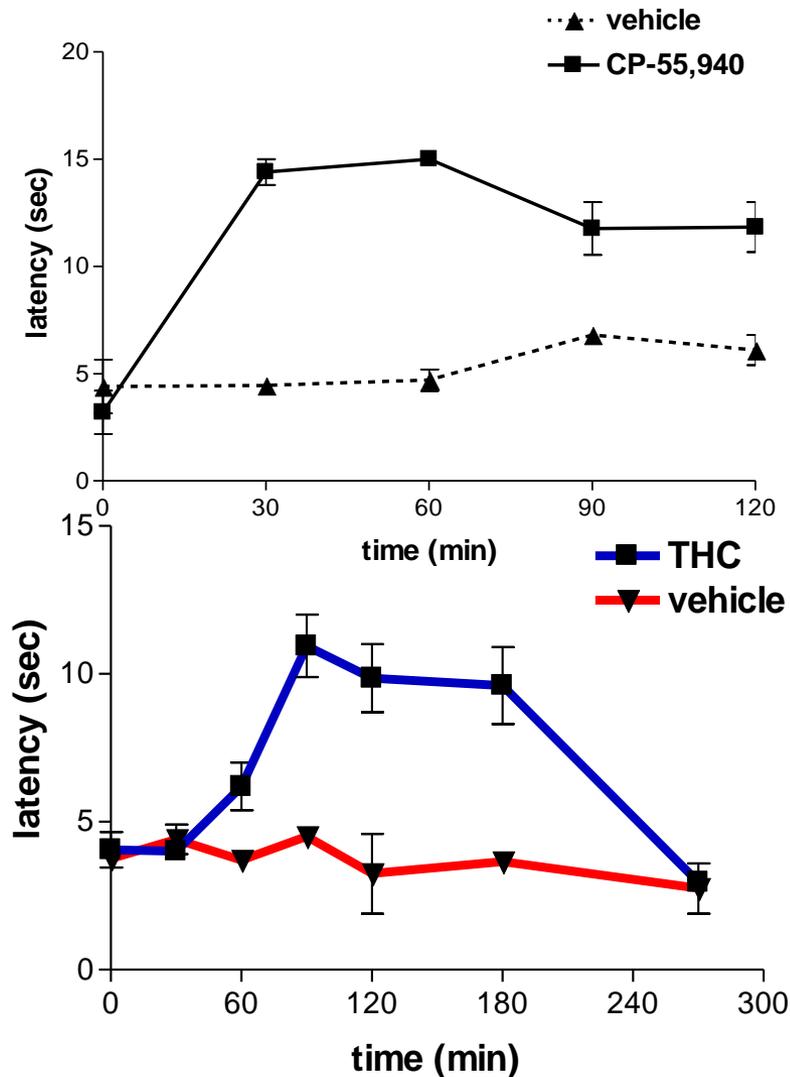
- il recettore CB₁ inibisce la trasmissione nocicettiva ascendente prevalentemente a livello del talamo
- modifica la componente emozionale del dolore per azione sul sistema limbico e le aree corticali
- attiva le vie inibitorie discendenti tramite inibizione del rilascio di GABA nella periacqueduttale grigia e nel midollo ventrale rostrale

- Cannabis, Sativex (nabiximols: delta-9-tetraidrocannabinolo e cannabidiolo), Dronabinolo, Nabilone:
 - dolore neuropatico
 - dolore da sclerosi multipla
 - dolore da cancro
- Investigato per emicrania
- Studi su agonisti CB1/inibitori della FAAH

Effetti collaterali:

- ❖ vertigini
- ❖ rallentamento del pensiero
- ❖ alterazioni della percezione spazio-tempo
- ❖ ansia e attacchi di panico

Analgesia da cannabinoidi: durata, simile alla morfina

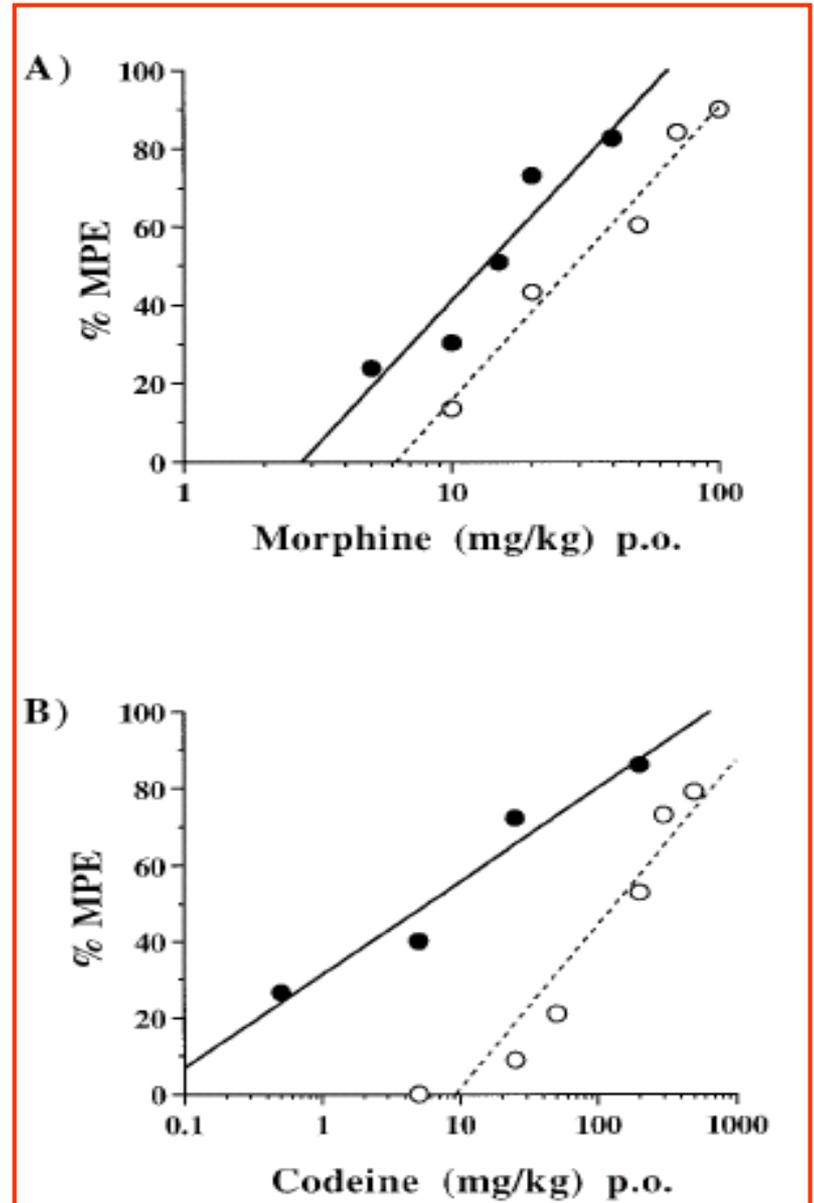


Anandamide

Fride, Brain Res 697 1995

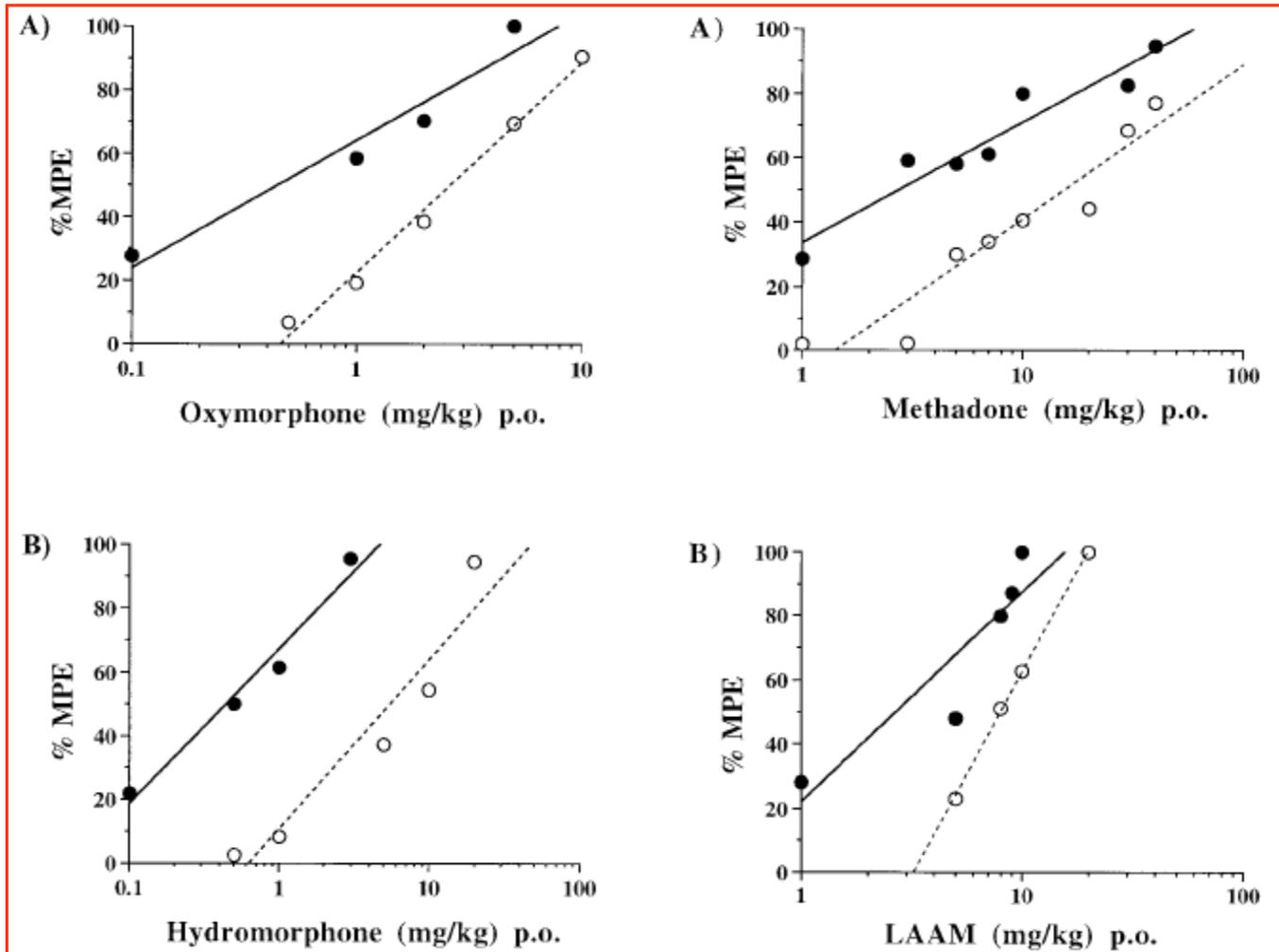
CANNABINOIDI

L'effetto analgesico della morfina o della codeina sono potenziati dall'associazione con THC a dosi di per sé inefficaci



CANNABINOIDI

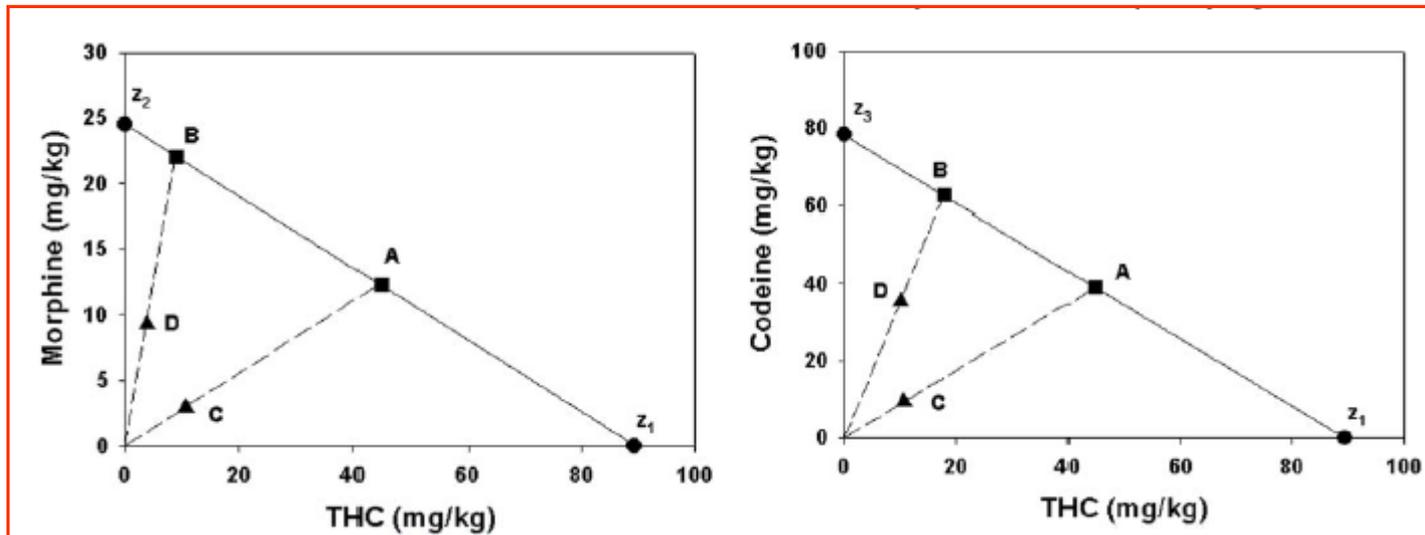
Anche l'effetto analgesico di altri oppiacei μ è potenziato dal THC



Cichewitz et al 1999

CANNABINOIDI

L'interazione morfina-THC è sinergica cioè l'effetto prodotto è maggiore della somma degli effetti provocati dai singoli farmaci



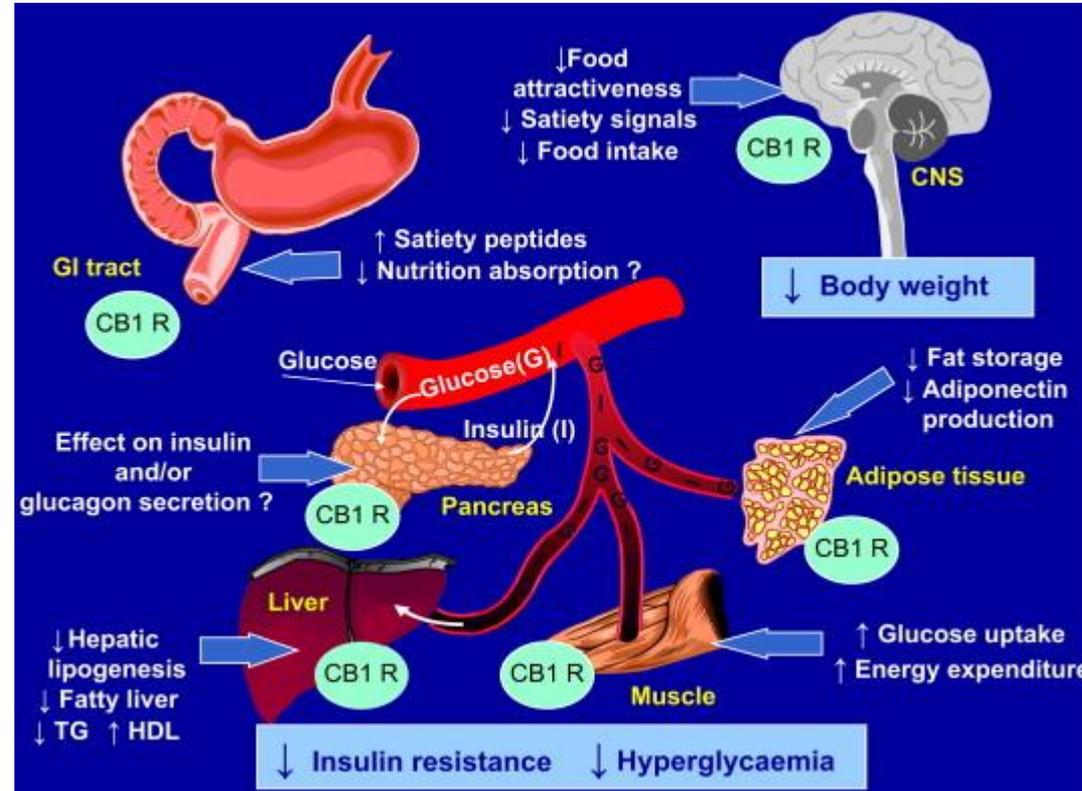
Cichewitz et al 2004

Terapie farmacologiche basate sul sistema cannabinoide

Disturbi alimentari

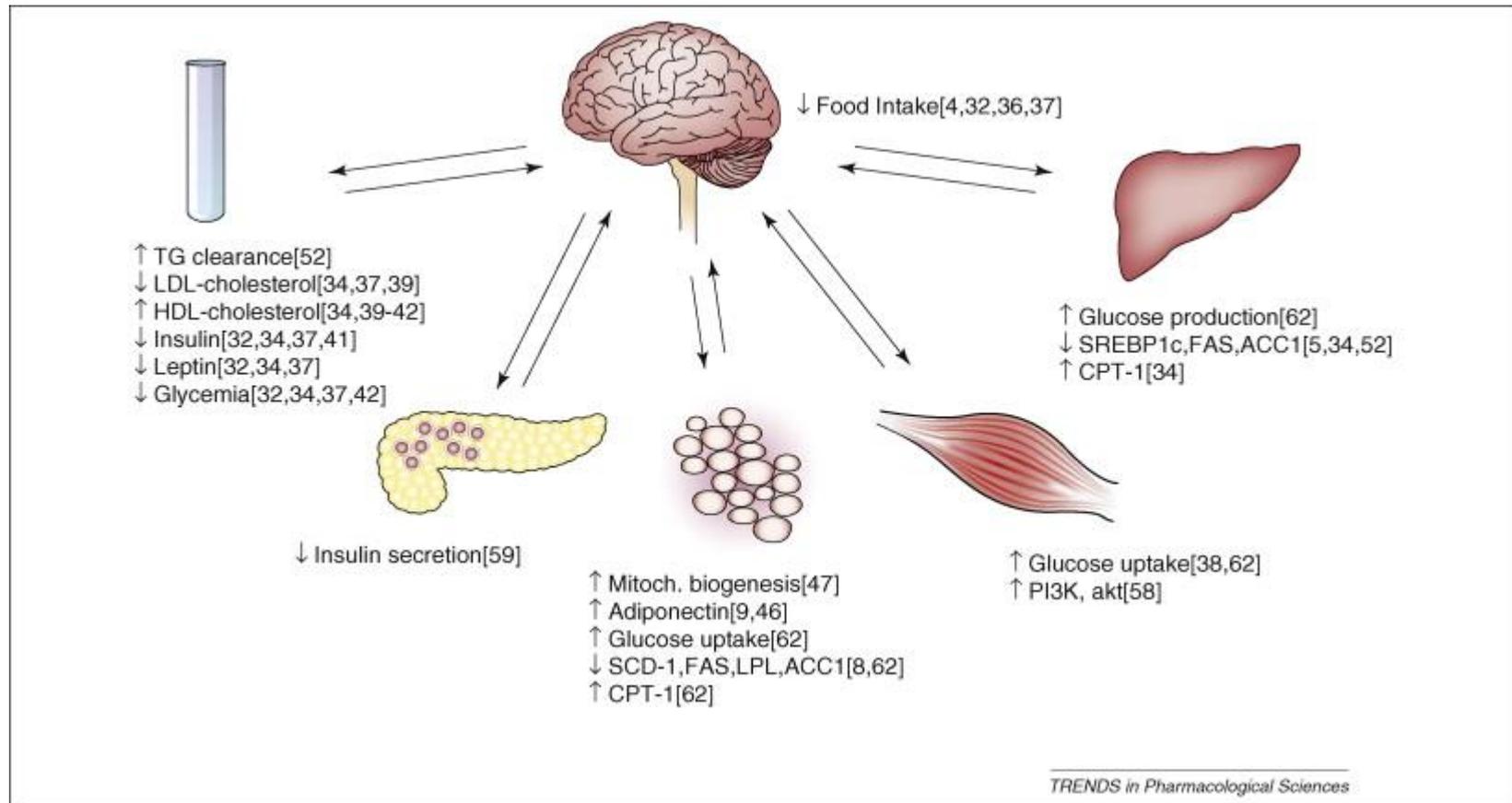
Attivazione di CB1 centrali e periferici:

- Modulazione del bilancio energetico verso l'immagazzinamento di energia e l'accumulo di lipidi
- Aumento di segnali oreessigeni, diminuzione segnali di sazietà ipotalamici
- Lipogenesi, secrezione insulina e glucagone



Ma alti livelli di cannabinoidi in anoressia nervosa

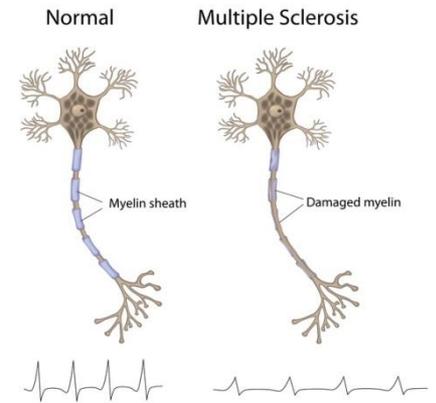
Effetti metabolici e ormonali del blocco dei recettori CB₁ a livello centrale e periferico



- **Dronabinolo/nabilone** (THC sintetico):
 - terapia per nausea e vomito da chemioterapia
 - terapia per deperimento da AIDS
- Rimonabant (agonista inverso): terapia per la riduzione peso corporeo, ritirato per eventi avversi
- Antagonisti CB1 a ristretto accesso nel sistema nervoso centrale dovrebbero risultare efficaci nel trattamento di steatosi epatica, dislipidemie e resistenza a insulina

Sclerosi multipla

- Malattia infiammatoria autoimmune caratterizzata da demielinizzazione
- Disfunzione della BEE con infiltrazione di leucociti / macrofagi che distruggono la mielina
- Danno neuronale, perdita di assoni, disfunzioni della neurotrasmissione



- Il danno neurodegenerativo dovuto alla neuroinfiammazione dipende da eccitotossicità dovuta ad eccessiva trasmissione glutammatergica
- Il recettore CB1 regola la neurotrasmissione glutammatergica riducendo il rilascio di glutammato dalle vescicole

Sclerosi multipla

- Sativex nella spasticità da sclerosi multipla
- Efficacia anche sul dolore



Sativex

Sativex® is an oromucosal spray of a formulated extract of the cannabis sativa plant that contains the principal cannabinoids THC and CBD as well as specific minor cannabinoids and other non-cannabinoid components. We developed Sativex to be administered as an oral spray, whereby the active ingredients are absorbed in the lining of the mouth, either under the tongue or inside the cheek. GW's licensing partners are commercializing Sativex for MS spasticity in 16 countries outside the United States. We have also received regulatory approval in an additional 12 countries, and we anticipate commercial launches in several of these countries in the next 12 months. Two additional countries have recommended approval for Sativex and regulatory filings are ongoing in 12 other countries, principally in the Middle East and Latin America where we expect approvals over the next 12 months.

NABIXIMOLS Tetranabinex + Nabidiolex

- Delta-9-tetrahydrocannabinol [Tetranabinex] •Cannabidiol [Nabidiolex]

NABIXIMOLS Forma farmaceutica: Spray per mucosa orale

Composizione

Principio attivo: 38-44 mg e 35-42 mg di due estratti della *Cannabis sativa* L., folium cum flore (foglie e fiori di cannabis) corrispondenti per ogni ml di prodotto

a

27 mg di THC e 25 mg di CBD

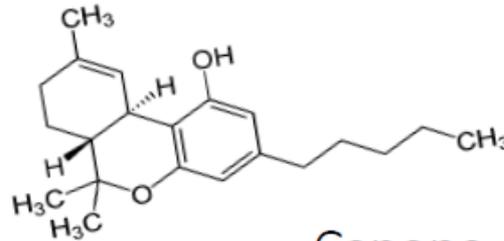
Indicazioni terapeutiche:

Indicato come trattamento per alleviare i sintomi in **pazienti adulti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla (SM)** che non hanno manifestato una risposta adeguata ad altri medicinali antispastici e che hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo dei sintomi associati alla spasticità nel corso di un periodo di prova iniziale della terapia.

Legge n. 242 del 2 dicembre 2016 (in vigore dal 14/01/2017)

La canapa si differenzia in base al
contenuto in $\Delta 9$ -THC

Canapa da fibra
 $\Delta 9$ -THC < 0,2 %



Canapa da droga
 $\Delta 9$ -THC > 0,6%

???

5. Qualora all'esito del controllo il contenuto complessivo di THC della coltivazione risulti superiore allo 0,2 per cento ed entro il limite dello 0,6 per cento, nessuna responsabilita' e' posta a carico dell'agricoltore che ha rispettato le prescrizioni di cui alla presente legge.

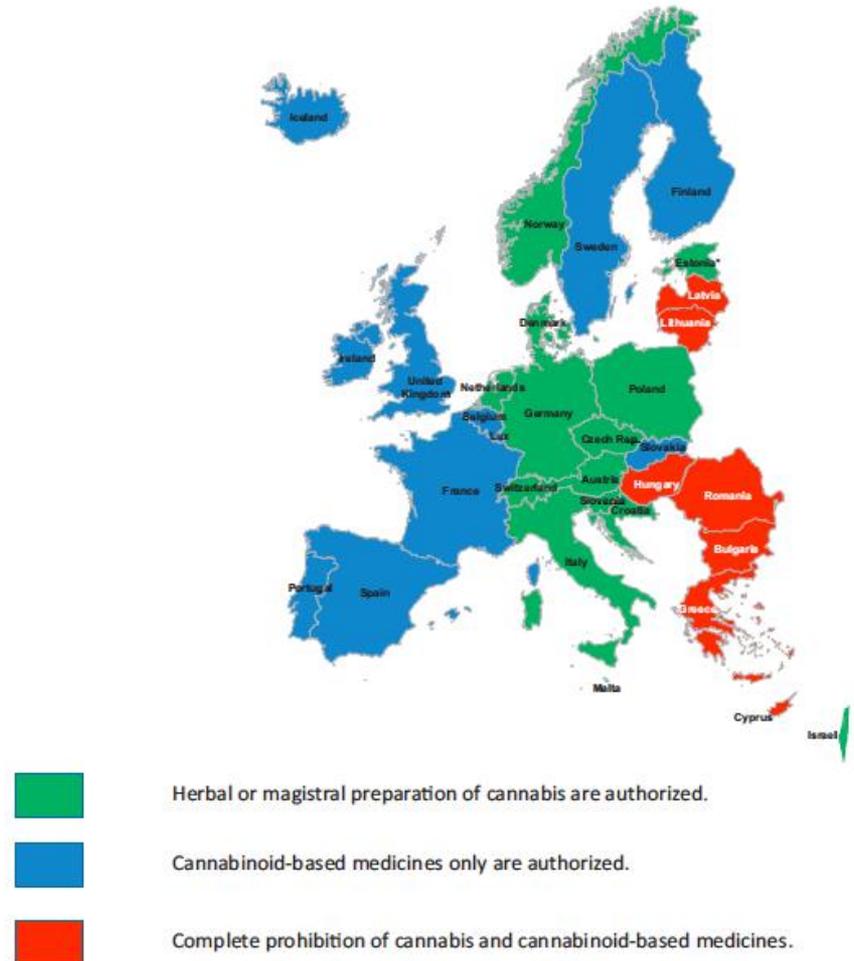
0,2% < $\Delta 9$ -THC < 0,6%

Uso medico della Cannabis Aspetti regolatori

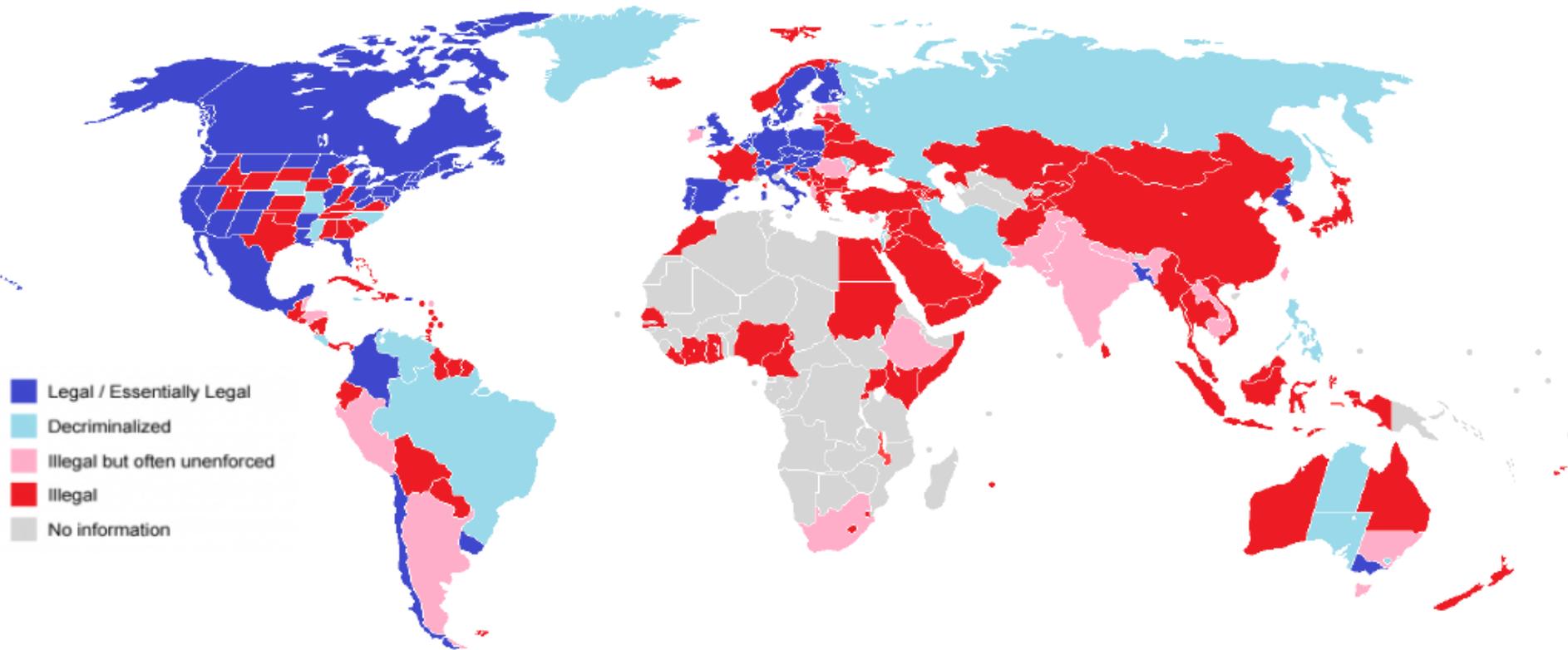
- -USA: 23 stati + Washington DC
- -FDA: nessuna indicazione medica
- -EMA: dolore da spasmi muscolari nella sclerosi multipla

R. Alshazim et al.

European Journal of Internal Medicine 49 (2018) 2-6



Status legale della cannabis per uso terapeutico nel mondo (2017)



Cannabis FM2

- Preparazioni magistrali a base di *Cannabis* FM2 possono essere prescritte da qualsiasi medico abilitato e iscritto all'Ordine dei Medici mediante prescrizione magistrale non ripetibile (RNR) redatta secondo l'articolo 5 della Legge 94/98 (cosiddetta Di Bella).
- La *Cannabis* FM2 è costituita da infiorescenze femminili contenenti precursori acidi del delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) corrispondenti ad una percentuale di THC compresa tra il 5 e l'8% e ad una percentuale di cannabidiolo (CBD) compresa tra il 7,5 e 12%. Inoltre, sono presenti, in percentuale inferiore all' 1%, cannabigerolo, cannabicromene e tetraidrocannabivarina.

Normativa nazionale

Il percorso prevede che le preparazioni magistrali a base di cannabis possano essere prescritte per la somministrazione per via orale o per via inalatoria e che il farmacista allestisca in farmacia le preparazioni magistrali a base di cannabis ripartendo la sostanza attiva in dose e forma di medicamento.

Il Decreto Ministeriale del 9 novembre 2015 cita anche preparazioni vegetali definite “olio” o “soluzione oleosa” di cannabis che consistono in estratti di cannabis in olio e/o altri solventi riguardo alle quali non esistono studi su eventuali effetti collaterali o tossicità acuta.

Se tuttavia il prescrittore decidesse di ricorrere a tali preparazioni magistrali il farmacista dovrebbe effettuare, a garanzia della loro qualità, la titolazione del/i principio/i attivo/i, per ciascuna di esse, con metodologie sensibili e specifiche quali la cromatografia liquida o gassosa accoppiate alla spettrometria di massa.

Normativa ER

La regione Emilia Romagna nel luglio 2014 ha adottato la Legge regionale n.11 “Disposizioni organizzative per l'erogazione di farmaci a base di cannabinoidi per finalità terapeutiche, a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR)”

La delibera 1250 del 2016 fornisce indicazioni sul percorso regionale di prescrizione e di gestione dei preparati vegetali a base di cannabis in ER. Nello stesso atto sono identificate le condizioni cliniche a carico del SSR.

- Riduzione del dolore associato a spasticità con resistenza alle terapie convenzionali o intolleranti ad altri cannabinoidi in pazienti affetti da sclerosi multipla con punteggio scala NRS ≥ 5
- Riduzione del dolore neuropatico cronico in pazienti con resistenza a trattamenti convenzionali e punteggio scala NRS ≥ 5

Normativa regionale



Linee di indirizzo regionali per la diagnosi ed il trattamento della fibromialgia.

La Regione Emilia Romagna a tal proposito nella propria “Delibera di attuazione della Legge regionale n° 11 del 17 luglio 2014 e del Decreto Ministeriale 9 novembre 2015 inerenti l'uso medico dei preparati vegetali a base di Cannabis sativa” (DGR n. 1250 del 2016) ha stabilito, su proposta della propria Commissione regionale del Farmaco, di porre a carico del SSR gli usi medici dei preparati vegetali a base di cannabis per i quali al momento sono disponibili prove di efficacia clinica derivate da RCT almeno di fase II, ovvero:

- la riduzione del dolore associato a spasticità con resistenza alle terapie convenzionali o intolleranza ad altri cannabinoidi in pazienti affetti da sclerosi multipla con punteggio sulla scala NRS ≥ 5 ;
- la riduzione del dolore neuropatico cronico in pazienti con resistenza a trattamenti convenzionali e punteggio sulla scala NRS ≥ 5 .

Tutte le altre indicazioni terapeutiche indicate nel Decreto restano a carico del cittadino.

Avvertenze particolari

- Medici informati di altri farmaci che il paziente sta assumendo e monitorare attentamente i pazienti in trattamento con altri farmaci.
- Valutare sempre le possibili interazioni farmacologiche prima di prescrivere preparati magistrali a base di *Cannabis*.
- Segnalare sospette reazioni avverse al Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale coordinato dall'ISS.

Rischio: Variabilità delle preparazioni

- Il dosaggio controllato è fondamentale per ottenere un effetto terapeutico.
- L'effetto finale non è dato solo dalla coltivazione, ma anche dal tipo di preparazione galenica.
- Le proprietà farmacocinetiche variano in funzione della dose assunta e della modalità di assunzione.

Rischio: Interazioni con altri farmaci

- 9-THC è ossidato dai CYP2C9, 2C19, e 3A4
- Rischio di **umentata biodisponibilità** e di possibile manifestazione di effetti collaterali con inibitori enzimatici :
 - antidepressivi (fluoxetina, fluvoxamina, nefazodone)
 - inibitori della pompa protonica (cimetidina e omeprazolo)
 - macrolidi (claritromicina, eritromicina)
 - antimicotici (itraconazolo, fluconazolo, ketoconazolo)
 - calcio antagonisti (diltiazem, verapamil)
 - inibitori della proteasi HIV (ritonavir)
- Rischio di ridotta **biodisponibilità ed efficacia** con farmaci induttori enzimatici:
 - rifampicina,
 - carbamazepina,
 - fenobarbital
 - fenitoina,
 - primidone,
 - troglitazone
 - erba di SanGiovanni (*Hypericum perforatum* L.)
- THC, CBD e CBN sono noti per **inibire** gli isoenzimi CYP1A1, CYP1A2 e CYP1B1.
 - La cannabis può **umentare la biodisponibilità** di :
 - amitriptilina
 - fenacetina
 - teofillina
 - dacarbazina
 - flutamide

Tossicità

- Non cambia incidenza di cancro al polmone e testa/collo
- Qualche prova di associazione con tumore testicolare/pochi studi su altri tumori
- Aumento rischio cardiovascolare
- Ridotto rischio metabolico
- Aumentati disturbi respiratori
- Effetto avverso su risposte immunitarie
- Aumentato rischio di incidenti stradali
- Ridotto peso alla nascita di feto esposto/complicazioni
- Deterioramento cognitivo
- Associazione con incremento di malattie psichiatriche
- Poliabuso

Attenzione ai minori...e non solo

Cronaca

Milano, bimbo di sette anni in ospedale con cannabis nel sangue: "Ha preso lo sciroppo"

Il piccolo era in uno stato di "forte e continuata agitazione psico motoria". La storia

Regala una torta alla cannabis ai genitori: intossicati

Ventiduenne di rientro da Amsterdam aveva portato il dessert a mamma e papà: ricoverati in stato confusionale e lui denunciato

Cronaca / San Vittore Olona

Bimba di un anno intossicata dall'hashish mentre è ai giardinetti con i genitori: è grave

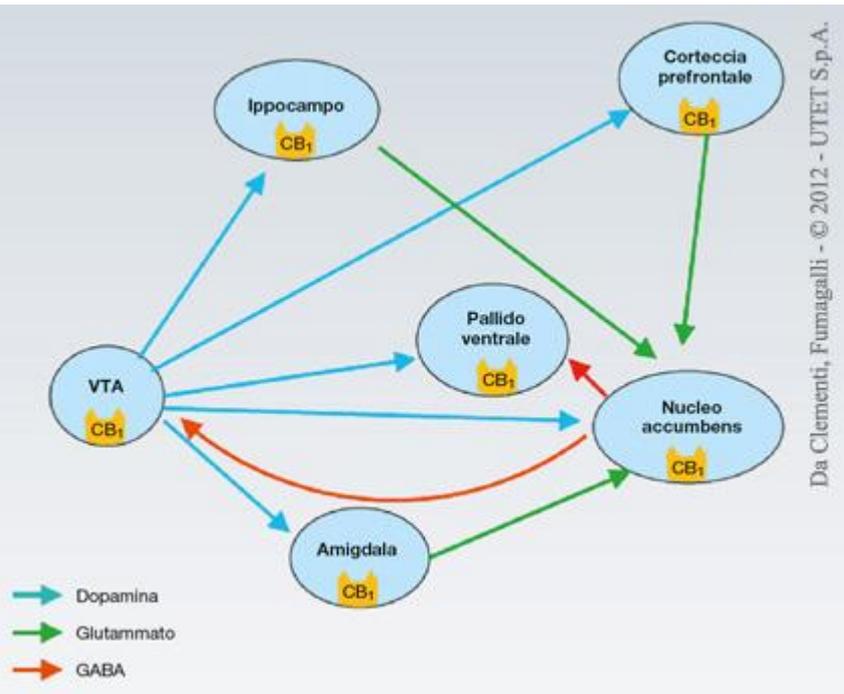
La piccola era ai giardinetti di San Vittore Olona coi genitori. È in prognosi riservata

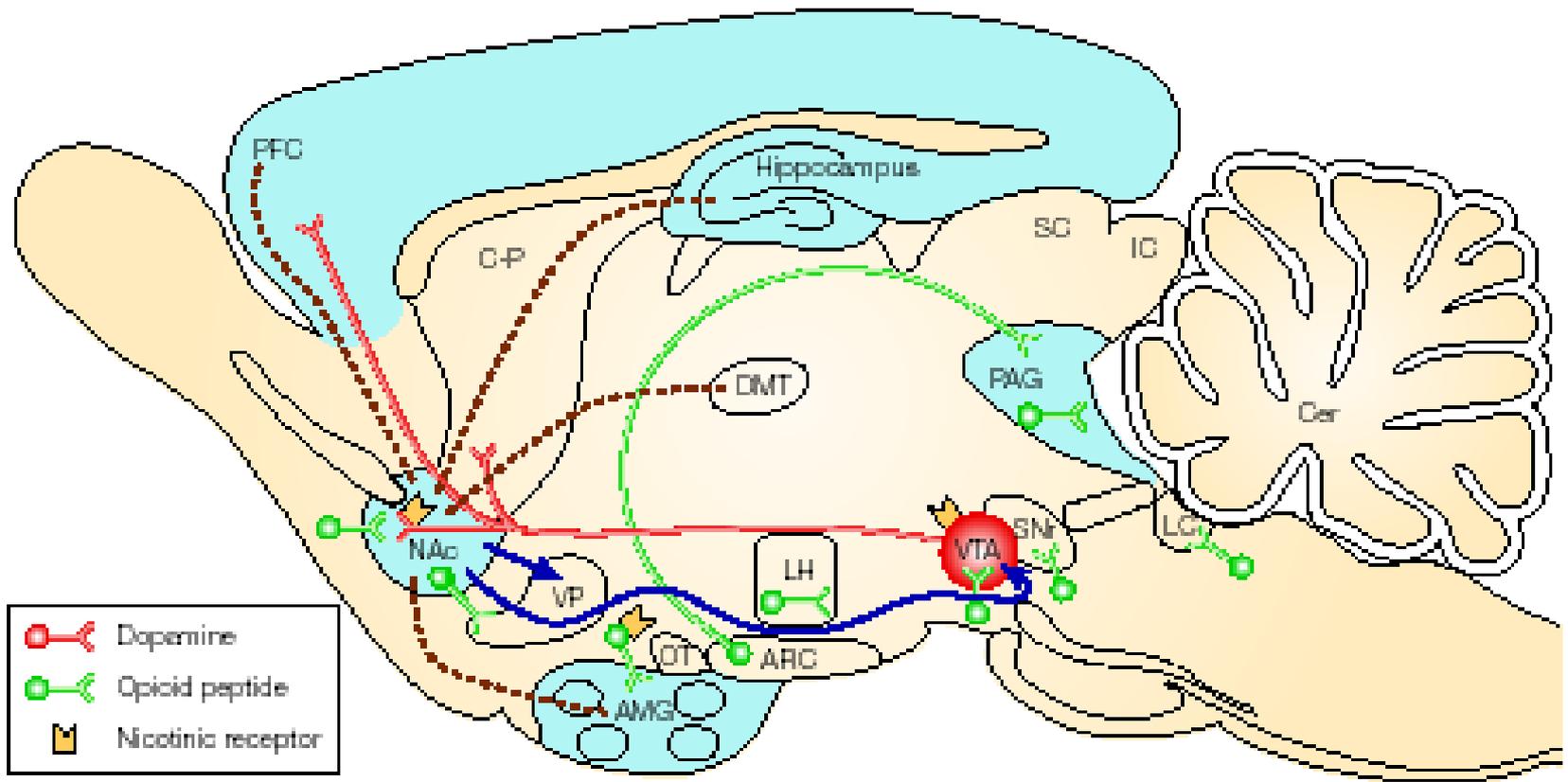
Milano, bambino di venti mesi ingerisce un pezzo di hashish: è gravissimo in ospedale

Il piccolo è all'ospedale Buzzi in prognosi riservata. Si indaga sulla mamma e il padre

dipendenza

- I recettori CB1 sono densamente localizzati nel circuito mesolimbico della gratificazione e la loro attivazione ne influenza gli input eccitatori e/o inibitori
- Recettori CB1 sono presenti anche in altre aree coinvolte nel reward e nella motivazione (ad esempio, nell'amigdala basolaterale e nell'ippocampo) e gli endocannabinoidi partecipano alla plasticità sinaptica coinvolta nei processi di memoria relativi al comportamento di dipendenza





çã: Nestler EJ, Nature Rev. Neurosci.,
2, 119-128, 2001

dipendenza

- Il sistema endocannabinoide è il target primario della dipendenza ai cannabinoidi
- Il sistema endocannabinoide è anche implicato nella modulazione degli effetti gratificanti di molte altre sostanze d'abuso
- Nei modelli animali la somministrazione cronica di THC induce tolleranza e sindrome astinenziale
- La sindrome astinenziale nell'uomo è caratterizzata da ansia, irritabilità, umore depresso, riduzione dell'appetito, difficoltà nel sonno e desiderio di riassumere la sostanza, condizioni che favoriscono la ricaduta nell'uso
- Gli effetti sono tanto maggiori quanto maggiore è il quantitativo di THC assunto

relazione con malattie psichiatriche

- E' dimostrato un nesso tra **abuso di *Cannabis*** in adolescenza e comparsa di **patologie psichiatriche** (psicosi, deficit cognitivi, depressione)
- Gli effetti dipendono dalla **quantità** di *Cannabis* abusata dall'**età** di inizio dell'abuso
- La specifica vulnerabilità del cervello **adolescente** è probabilmente dovuta al ruolo modulatorio che il sistema endocannabinoide svolge un importante nello sviluppo cerebrale, influenzando la plasticità sinaptica, lo sviluppo neuronale e il rilascio dei neurotrasmettitori. Il THC potrebbe sbilanciare i fini processi di maturazione cerebrale e portare così a sottili ma durature alterazioni
- L'uso durante la **gravidanza** può danneggiare lo sviluppo cerebrale fetale e predisporre a malattie neurologiche dello sviluppo

deterioramento cognitivo

- Alterazione dell'apprendimento verbale, della memoria e dell'attenzione
- Alterazioni delle funzioni psicomotorie durante l'assunzione che possono persistere dopo la sospensione dell'uso in utilizzatori cronici
- Particolarmente frequenti in utilizzatori più giovani
- Poca tolleranza agli effetti acuti

Le novità sul mercato: Il Cannavaping

Illegal cannabinoid-vapable liquids contain synthetic cannabinoids are marketed.



Article

Drug Vaping: From the Dangers of Misuse to New Therapeutic Devices

V. Varlet

Forensic Toxicology and Chemistry Unit, University Centre of Legal Medicine Lausanne—Geneva,
Lausanne CH-1011, Switzerland; Vincent.varlet@chuv.ch



SANITÀ PUBBLICA | REDAZIONE DOTNET | 05/04/2018 20:27

Le e-cig, ovvero le sigarette elettroniche, spopolano tra gli adolescenti nelle scuole degli Stati Uniti. Il timore è di danni alla salute e che i giovani passino poi alle sigarette vere, oltre al fatto che **la 'penna' per fumare può essere usata anche per la marijuana.**

THM

Come per tutti farmaci,
occorre che il medico
faccia attenzione a:

Difficoltà di titolazione

Effetti collaterali

Precedente storia di abuso

Rischio di misuso e

Diversione

Preparati a maggior efficacia (olio)

rispetto al decotto

La FM2 non va utilizzata come fumo

Rischio di dipendenza

Utilizzo da parte di terzi

