



L'ERBA MEDICA

(L'USO TERAPEUTICO DELLA CANAPA - CANNABIS - MARIJUANA)

CENNI STORICI

Gli usi medici della Canapa (*d'ora in poi Cannabis*) si perdono nella notte dei tempi. Il *Pen T'sao Ching*, che è il più antico testo cinese sulle piante medicinali (3000 a.C.), la consiglia nelle situazioni caratterizzate da una diminuzione di *yin*, la parte femminile di tutte le cose (*irregolarità mestruali, gotta, reumatismo, malaria, stipsi, debolezza mentale*). Successivamente le indicazioni terapeutiche si estendono, sempre in **Cina**, alla *riduzione della febbre e dell'ansia, la cicatrizzazione delle ferite, l'eliminazione del pus*.

In **India** (vedi il testo sacro *Atharvaveda del 1000 a.C.*) è usata dalla medicina tradizionale, anche oggi, per varie patologie (*dissenteria, inappetenza, per facilitare la digestione, per rendere corpo e mente più pronti e vivaci*).

Citata in testi **assiri, egizi, persiani**, è ben conosciuta dalla medicina **greco-romana** (la "*Materia medica*" di *Dioscoride*, l'erbario più importante dell'antichità scritto nel 70 d.C., contiene la prima raffigurazione della pianta e la raccomandazione per l'uso in caso di *mal d'orecchi, edemi, itterizia*). E così consigliava anche *Galeno* (100 d.C.).

In **Europa** la Cannabis arriva probabilmente 2500 anni fa e viene usata sulla base di ricette derivate dalla tradizione e dalla medicina popolare sino circa al 1800, quando si risveglia l'interesse dei medici a seguito della "riscoperta" francese della Cannabis dopo l'occupazione napoleonica in Egitto (1798). Due i binari della sua diffusione: ambienti medici (*Silvestre de Sacy, Rouyer, Moreau de Tours, William O'Shaughnessy, L. Aubert-Roche...*) da un lato, intellettuali, artistici e letterari d'avanguardia (*Théophile Gautier, Charles Baudelaire ecc...*) dall'altro. In **Italia** è l'ambiente medico (*Giovanni Polli, Francesco Viganò, Pietro Mordaret, Carlo e Cesare Erba, Andrea Verga, Cesare Lombroso, Raffaele Valieri, Paolo Mantegazza, Pietro Mascherpa...*) che sperimenta con successo il suo uso sia come *analgesico* che per *angina, asma, blenorragia, catarro, colera, corea, convulsioni infantili, dismenorrea, dissenteria, emicrania, epilessia, idrofobia, impotenza, insonnia, malattie mentali, meningite, metrorragia, prostatite, reumatismi, tosse, ulcera, tetano*.

L'interesse medico tra il 1840 e il 1900 è comprovato da più di cento articoli comparsi in Europa ed Usa (*H.C.J. Wood in 'Treatise on Therapeutics', William Osler, J.R. Reynolds su 'Lancet' i più importanti*)

Gradualmente l'uso della Cannabis conosce una sempre maggior diffusione sino al 1937, quando, negli Stati Uniti, viene, però, inserita nella lista degli stupefacenti e il suo uso, anche medico, diventa illegale. I paesi europei si allineano alle norme americane e il suo utilizzo come farmaco conosce un crollo notevolissimo. Una delle conseguenze immediate di tale proibizionismo è la quasi totale scomparsa delle pubblicazioni scientifiche dedicate all'argomento nei decenni successivi. Così la Cannabis che, dalla metà del XVII secolo, compariva nelle farmacie europee ed americane ed era inserita nella *Farmacopea Ufficiale*, "scompare" (vedi al proposito il *Comunicato Andromeda N. 107/05*).

Tuttavia, grazie alle pressioni di alcuni studiosi, primo tra tutti *Lester Grispsoon*, psichiatra di Harvard, col suo libro *Marijuana reconsidered* (1971) e di alcuni pazienti, testardi e coraggiosi, le possibilità terapeutiche della Cannabis vengono rivalutate e nel 1985 viene sintetizzato e poi commercializzato negli Usa un canabinoide, *dronabinol* [*delta-9 tetraidrocannabinolo (THC)*], il componente psicoattivo della Cannabis, cui segue l'equivalente *nabilone* in Gran Bretagna. Nello stesso periodo nascono un po' in tutto il mondo associazioni di malati che chiedono a gran voce la possibilità di potersi curare con la Cannabis, senza essere criminalizzati e perseguiti dalla legge. In Italia questa funzione è svolta con passione e competenza dall'Associazione Cannabis Terapeutica (ACT) che riunisce malati, familiari di malati, agronomi, farmacologi e medici con diverse specializzazioni.

CANNABINOIDI ESOGENI E CANNABINOIDI ENDOGENI

La *Cannabis (sativa e indica secondo una distinzione oggi non più accettata)* è una pianta erbacea a ciclo annuale costituita, tra l'altro, da più di 60 cannabinoidi, il più noto dei quali è il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), il componente psicoattivo della *Cannabis (o marijuana)* cui si attribuisce la maggior parte degli effetti terapeutici. Un altro cannabinoide naturale, meno studiato del precedente, ma anch'esso con attività terapeutica probabile è il cannabidiolo (CBD), privo di attività psicoattiva, ma con azione modulante quella del THC (*ne riduce gli effetti ansiogeni cui si va incontro se si assume THC soltanto sotto forma di cannabinoide sintetico*).

Nel 1990 accade un fatto importante per le scienze mediche che sconvolge i benpensanti pregiudizialmente contrari all'uso medico della *Cannabis*: **viene individuato nel cervello del suino e, successivamente, in quello dell'uomo, un recettore cellulare, denominato CB1, cui si lega, attivandolo, il THC**. Due anni dopo si identifica il *ligando (sostanza che si lega e attiva il recettore)* endogeno di tale recettore, con struttura chimica analoga al THC, denominato *anandamide*, dal sanscrito *ananda (beatitudine)*. Negli anni immediatamente a seguire vengono scoperti un secondo recettore, il **CB2**, presente quasi esclusivamente nelle cellule a funzione immunitaria, e un secondo *ligando* endogeno, il *2-arachidonil-glicerolo (2-AG)*, che ha una discreta affinità con i recettori CB1 e CB2.

L'identificazione di recettori specifici per il THC e l'esistenza di endocannabinoidi dimostrano l'esistenza di un sistema cannabinoide endogeno che sottende gli effetti farmacologici attribuiti alla Cannabis, sistema che ha un ruolo preciso, anche se non completamente compreso, nella fisiologia e patologia umana.

Un sistema endogeno è costituito da *recettori (strutture proteiche poste sulla membrana cellulare)*, e da composti che si legano ad essi per un'affinità chimica (*ligandi*), attivandone la funzione. Ogni farmaco agisce proprio perché trova *recettori* ai quali si può legare e indurne l'attività che si suppone sia di beneficio per la patologia che si vuole curare. Un sistema endogeno noto anche tra i non addetti ai lavori è quello delle **endorfine**, sostanze simili, per composizione chimica e funzione, alla **morfina**. La sua scoperta ha portato alla fabbricazione di farmaci antidolorifici molto potenti: gli **analgesici oppiacei**.

Torniamo ora al sistema cannabinoide endogeno. Data l'abbondanza di recettori CB1 in alcune zone cerebrali con funzioni specifiche, molto probabilmente il sistema è coinvolto nei processi di apprendimento e memoria, nel controllo motorio, nella regolazione dell'assunzione del cibo con azione sull'asse ipotalamo/ipofisi/surrene.

È di questi ultimi anni l'ipotesi che possa essere un sistema collegato al recupero dallo stress, che si accende quando l'organismo ha necessità di cibo, di riposo, di contatti sessuali, e si spegne quando tali bisogni sono stati soddisfatti. Se pensiamo agli effetti della *Cannabis* nell'uomo, l'aumento dell'appetito, la leggera euforia, la sedazione e infine l'induzione del sonno, tale ipotesi sembra molto probabile.

FARMACI SINTETIZZATI DAI PRINCIPI ATTIVI DELLA CANNABIS

Come già detto nella sezione **cenni storici** in alcuni paesi sono in commercio cannabinoidi di sintesi correntemente prescritti in alcune patologie. Negli USA, Germania, Olanda e

Israele il *dronabinol*, THC sintetico commercializzato col nome di *Marinol*, è somministrato per contrastare la **nausea** e il **vomito** di cui soffrono alcuni pazienti in **chemioterapia**. Stesse indicazioni terapeutiche ha il *nabilone (Cesamet)* in commercio in Gran Bretagna e Canada. Attualmente anche in Belgio e Svizzera sono reperibili tali farmaci. L'effetto antiemetico dei cannabinoidi trova una spiegazione nel fatto che il sistema cannabinoide endogeno ha un ruolo di primaria importanza nel controllare le aree cerebrali deputate appunto al vomito. Entrambi i cannabinoidi sintetici vengono assunti per via orale. Tale via di somministrazione crea però qualche inconveniente, sia per la presenza dei sintomi gastrici, che talora non permettono di trattenere il farmaco per un tempo sufficiente all'assorbimento, sia per la maggior lentezza d'azione rispetto ai derivati naturali assunti per inalazione, obbligando ad ingerire quantità maggiori di THC che, inevitabilmente, comportano una maggior incidenza di effetti collaterali spiacevoli. L'assenza di **CBD (cannabidiolo)** nei cannabinoidi sintetici, inoltre, elimina l'azione modulante che nel prodotto naturale tale cannabinoide ha sul THC (*che può avere un notevole effetto ansiogeno se assunto isolato*).

Un'altra indicazione ufficialmente accettata nei paesi sopraelencati è quella di **stimolazione dell'appetito** nella **sindrome da deperimento organico** correlata all'**AIDS**. L'aumento dell'appetito è un effetto ben noto a chi consuma marijuana a scopo ricreativo. Il ruolo dei cannabinoidi nell'assunzione del cibo è fondamentale a tal punto che esiste una razza di topi che, se privata con manipolazione genetica dei recettori per gli endocannabinoidi, dà origine ad una prole destinata inevitabilmente alla morte per l'ostinato rifiuto del cibo. Analogo ruolo nella regolazione dell'apporto di cibo è stato dimostrato anche nell'uomo. Tale effetto è stato sfruttato per creare un nuovo farmaco, il *rimonabant*, di prossima commercializzazione, che è un antagonista sintetico del THC e si è dimostrato efficace nel trattamento dell'obesità.

Oltre queste due indicazioni terapeutiche legalmente accettate nei paesi sopracitati, esiste una serie di patologie, soprattutto di ordine neurologico, per le quali il presupposto razionale di efficacia clinica trova ampio riscontro negli studi sull'animale ed è corroborato, almeno in parte, da casi aneddotici riportati nella letteratura specialistica e da recenti indagini condotte col metodo caso-controllo studiate in doppio cieco.

TERAPIE IN CAMPO NEUROLOGICO

Epilessia

L'epilessia è una malattia cronica caratterizzata dal ripetersi di attacchi improvvisi di alterazione della coscienza, convulsioni, o altri fenomeni motori - le crisi epilettiche - dovuti all'eccitamento di un esteso gruppo di cellule del cervello. Le cause di tale aumentata eccitabilità dei neuroni (*le cellule cerebrali*) sono numerose e includono, tra le altre, sia lesioni del cervello prodotte, ad esempio, da un trauma cranico o da un ictus, sia mutamenti chimici derivanti da difetti genetici o del metabolismo. Le proprietà anticonvulsivanti nel ratto dell'*anandamide*, l'analogo endogeno del THC, fanno presupporre un'efficacia terapeutica della *Cannabis* nell'**epilessia** umana. Tale supposizione trova un più che valido sostegno nel fatto che i recettori CB1, attivati da *anandamide*, THC e CBD, modulano il rilascio di *GABA* e *glutammato*, due neurotrasmettitori (*composti che permettono il passaggio dell'eccitamento da una cellula all'altra nel cervello*) che rivestono un ruolo centrale nello sviluppo delle crisi epilettiche. La *Cannabis* e suoi derivati potrebbero pertanto costituire una valida alternativa o aggiunta ai farmaci antiepilettici attualmente disponibili per i pazienti che non traggono sufficiente beneficio dalla loro assunzione o non ne sopportano gli effetti collaterali, a volte estremamente disturbanti.