

## Mini-review

# Cannabinoidi e Sistema Endocannabinoide

**Franjo Grotenhermen**

nova-Institut, Goldenbergstraße 2, D-50354 Hürth, Germany

## Sommario

Il corpo umano possiede specifici siti di legame per i cannabinoidi sulla superficie di molti tipi cellulari e il nostro organismo produce diversi endocannabinoidi, derivati degli acidi grassi, che si legano ai recettori cannabinoidi (CB), attivandoli. I recettori CB e gli endocannabinoidi costituiscono il sistema cannabinoide endogeno. Alcuni fitocannabinoidi, cannabinoidi della pianta di Cannabis, e una moltitudine di cannabinoidi sintetici prodotti in laboratorio mimano gli effetti degli endocannabinoidi. Il  $\Delta^9$ -THC (dronabinol), il fitocannabinoide farmacologicamente più attivo, si lega ad entrambi i tipi di recettori finora identificati, i recettori CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. Questi recettori sono stati trovati nel sistema nervoso centrale (encefalo e midollo spinale) ed in molti organi e tessuti periferici. A seconda del tipo cellulare, della dose e dello stato dell'organismo, la attivazione dei recettori CB può causare una moltitudine di effetti che includono euforia, ansietà, secchezza delle fauci, rilassamento muscolare, fame e riduzione del dolore. Oltre alla attivazione dei recettori CB sono allo studio parecchi altri approcci che possono influenzare il sistema cannabinoide a scopo terapeutico, incluso il blocco dei recettori CB (antagonismo) e la modulazione delle concentrazioni degli endocannabinoidi, tramite la inibizione della loro degradazione. In atto vengono usati a scopo terapeutico parecchi preparati che stimolano i recettori cannabinoidi (dronabinol, nabilone e cannabis) ed un composto che blocca i recettori CB<sub>1</sub> (rimonabant).

**Parole Chiave:** Cannabis, THC, cannabinoidi, recettori cannabinoidi, endocannabinoidi, uso terapeutico.

Questo articolo può essere scaricato, stampato e liberamente distribuito per scopi non commerciali, purché il lavoro originale sia correttamente citato (vedi sotto per informazioni sul copyright). Disponibile online su [www.cannabis-med.org](http://www.cannabis-med.org)

**Indirizzo dell'autore:** Franjo Grotenhermen, [franjo-grotenhermen@nova-institut.de](mailto:franjo-grotenhermen@nova-institut.de)

## Introduzione

Il  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo (THC) è considerato il cannabinoide farmacologicamente più attivo della pianta di Cannabis e dei suoi derivati, marijuana (infiorescenze) 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, al contrario di azione antagonista che implica blocco degli effetti dei recettori.

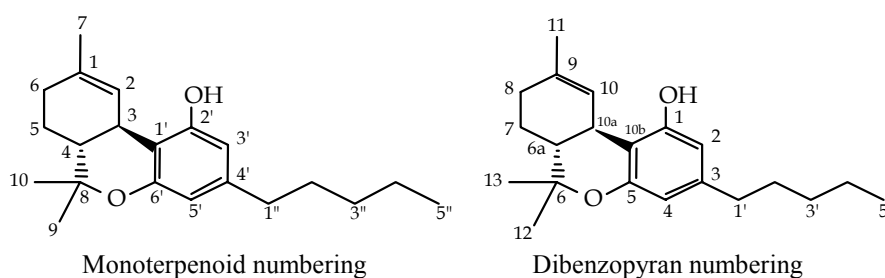
I recettori cannabinoidi e gli endocannabinoidi, composti prodotti dall'organismo che si legano ai recettori, costituiscono il sistema endocannabinoide (o sistema cannabinoide endogeno). Questo sistema è di grande importanza per il normale funzionamento dell'organismo ed è vecchio milioni di anni. E' stato identificato nei mammiferi, negli uccelli, negli anfibi, nei pesci, nei ricci di mare, nei molluschi e nelle sanguisughe.

Il meccanismo di azione dei cannabinoidi è ben noto per quanto riguarda il THC ed altri cannabinoidi che si legano ai recettori cannabinoidi noti, mentre è meno noto per altri cannabinoidi di interesse terapeutico tra i quali il cannabidiolo (CBD).

Revisioni approfondite sull'argomento presentato in questo breve articolo sono disponibili in [2,4,5,7,9]. Informazioni aggiuntive e aggiornate si possono avere tramite il bollettino IACM [8].

## Cannabinoidi

Il termine cannabinoidi si riferiva in passato al gruppo di composti con tipica struttura C<sub>21</sub> presenti nella Cannabis sativa L. La moderna definizione, basata con maggiore enfasi sulla chimica sintetica e sulla farmacologia, comprende strutture affini, o ogni altro composto che interagisca con i recettori cannabinoidi.



**Figura 1.** Struttura chimica del THC (dronabinol), il principale cannabinoide nella pianta di cannabis, I base al sistema monoterpenoide ( $\Delta^1$ -THC) e al sistema dibenzopirano ( $\Delta^9$ -THC).

Ciò ha creato parecchie sottocategorie chimiche che tengono in considerazione le varie forme di composti naturali e sintetici.

E' stato proposto di utilizzare il termine fitocannabinoidi per i composti naturali vegetali ed endocannabinoidi per i composti naturali umani, i ligandi endogeni dei recettori cannabinoidi. Gli agonisti sintetici di questi recettori sono stati classificati in base al loro grado di parentela verso i fitocannabinoidi (p.es "classici" vs "non-classici").

I fitocannabinoidi naturali 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. In passato si pensava che i fitocannabinoidi fossero presenti esclusivamente nella pianta di cannabis (*Cannabis sativa* L.), ma recentemente alcuni bibenzili simili ai cannabinoidi sono stati trovati in alcune briofite (*Radula perrottetii* e *Radula marginata*).

Oltre 60 cannabinoidi sono stati individuati nella cannabis, la maggior parte di quali appartenenti ad una delle 10 sottoclassi del tipo [3], di cui il tipo cannabigerolo (CBG), il tipo cannabichromene (CBC), il tipo cannabidiolo (CBD), il tipo  $\Delta^9$ -THC ed il tipo cannabinolo (CBN) sono i più rappresentati. La distribuzione dei cannabinoidi varia nei differenti ceppi di cannabis ed in genere solo tre o quattro cannabinoidi si trovano in una pianta in concentrazioni superiori allo 0.1%. Il  $\Delta^9$ -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.

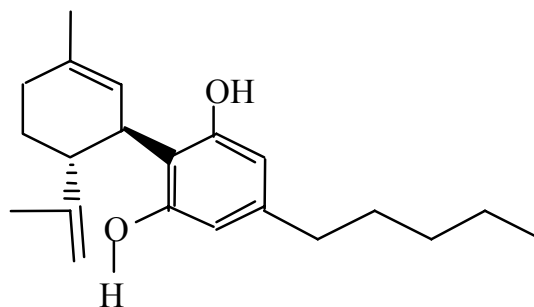
### Recettori cannabinoidi

A tutt'oggi sono stati identificati due tipi di recettori cannabinoidi, recettori CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>. Hanno differenti meccanismi di signaling e distribuzione tissutale. La attivazione dei recettori cannabinoidi causa inibizione dell'adenilciclasi e quindi inibizione della conversione di ATP ad AMP ciclico (cAMP). Sono stati osservati anche altri meccanismi, p.es. interazione con alcuni canali ionici.

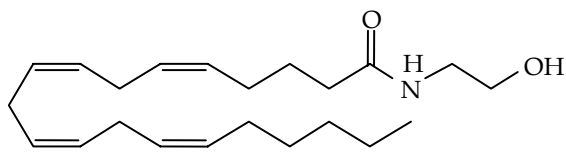
Entrambi i recettori appartengono alla ampia famiglia dei recettori accoppiati alla proteina G (GPCR). I GPCR sono i recettori più comuni, nei vertebrati se ne conoscono 1000-2000 tipi. I recettori cannabinoidi CB<sub>1</sub> sono tra i più abbondanti e più ampiamente distribuiti GPCR nell'encefalo.

La attivazione dei recettori CB<sub>1</sub> produce effetti sulla circolazione e la psiche simili a quelli causati dalla ingestione di cannabis, cosa che non avviene con la stimolazione dei recettori CB<sub>2</sub>. I recettori CB<sub>1</sub> si trovano principalmente sulle cellule nervose di encefalo, midollo spinale e sistema nervoso periferico ma sono presenti anche in alcuni organi e tessuti periferici tra cui ghiandole endocrine, ghiandole salivari, leucociti, milza, cuore e parte dell'apparato riproduttivo, urinario e gastrointestinale. Molti recettori CB<sub>1</sub> sono espressi sulle terminazioni nervose centrali e periferiche ed inibiscono il rilascio di altri neurotrasmettitori. Così la attivazione dei recettori CB<sub>1</sub> protegge il sistema nervoso centrale da sovrastimolazione o sovrainibizione da parte di neurotrasmettitori. I recettori CB<sub>1</sub> sono espressi particolarmente nelle regioni dell'encefalo che sono responsabili del movimento (gangli basali, cervelletto), dei processi mnestici (ippocampo, corteccia cerebrale) e della modulazione del dolore (alcune zone del midollo spinale, la sostanza grigia periacquiduttale) mentre la loro espressione a livello del tronco encefalico è bassa, il che può spiegare la mancanza di mortalità acuta cannabis-correlata. Il bulbo spinale controlla, tra le altre cose, la respirazione e la circolazione.

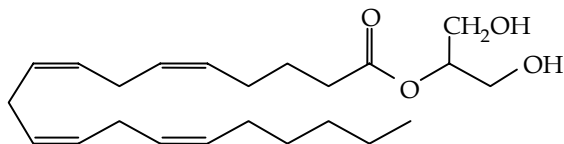
I recettori CB<sub>2</sub> sono presenti principalmente nelle cellule immunocompetenti, tra cui i leucociti, la milza e le tonsille. Una delle funzioni dei recettori CB nel sistema immunitario è la modulazione del rilascio di citochine, che sono responsabili delle risposte infiammatorie e



**Figura 2.** Cannabidiolo



**Figura 3.** Arachidonoylethanolamide (AEA, anandamide)



**Figura 4.** 2-Arachidonoilglycerolo (2-AG)

della regolazione del sistema immunitario. Dal momento che i composti che attivano selettivamente i recettori  $CB_2$  (agonisti dei recettori  $CB_2$ ) non esplicano effetti psicologici, essi sono diventati oggetto di studi sempre più numerosi per l'uso terapeutico dei cannabinoidi, in particolare per quanto riguarda gli effetti analgesici, antinfiammatori e antitumorali.

Ci sono crescenti evidenze sulla esistenza di ulteriori recettori cannabinoidi sia a livello centrale che periferico. Uno di questi recettori potrebbe essere il recettore "orfano" accoppiato alla proteina G GPR55(1). Altri recettori possono essere correlati solo funzionalmente ai recettori cannabinoidi noti più che avere una struttura simile a  $CB_1$  e  $CB_2$ .

## Endocannabinoidi

La identificazione dei recettori cannabinoidi fu seguita dalla scoperta di ligandi endogeni per questi recettori, denominati endocannabinoidi. Nell'encefalo gli endocannabinoidi agiscono come neuromodulatori. Tutti gli endocannabinoidi sono derivati di acidi grassi polinsaturi, differenziandosi così nella struttura chimica dai fitocannabinoidi [della pianta di cannabis]. Tra gli endocannabinoidi sino ad ora identificati ci sono l'anandamide (N-arachidonoyletanolamide, AEA), il 2-arachidonoilglicerolo (2-AG), il 2-arachidonilgliceril etere (noladin etere), la O-arachidonoil-etanolamina (virodamina), e la N-arachidonoil-dopamina (NADA). Anandamide e NADA non si legano solo ai recettori cannabinoidi ma condividono con la capsaicina, un principio attivo contenuto nel peperoncino, la capacità di stimolare i recettori vanilloidi (TRPV1).

I primi due endocannabinoidi isolati, anandamide e 2-AG, sono stati i più studiati. Al contrario di altri mediatori chimici cerebrali non sono prodotti e immagazzinati nelle cellule nervose ma prodotti "on demand" (solo quando necessario) dai loro precursori e quindi rilasciati dalle cellule. Dopo il rilascio sono rapidamente disattivati per reuptake nelle cellule e quindi metabolizzati. Il metabolismo di anandamide e 2-AG avviene principalmente per idrolisi enzimatica da parte della idrolasamide degli acidi grassi (FAAH) e della monoacilglicerol-lipasi (solo il 2-AG).

## Affinità per i recettori cannabinoidi

I cannabinoidi mostrano differente attività per i recettori  $CB_1$  e  $CB_2$ . Sono stati sviluppati cannabinoidi sintetici che agiscono come agonisti o antagonisti altamente selettivi per l'uno o l'altro di questi tipi di recettori. Il  $\Delta^9$ -THC ha approssimamente eguale affinità per i recettori  $CB_1$  e  $CB_2$ , mentre l'anandamide ha una selettività marginale per i recettori  $CB_1$ . Comunque l'efficacia del THC e dell'anandamide è minore nei confronti del recettore  $CB_2$  rispetto al  $CB_1$ .

## Attività tonica del Sistema Endocannabinoide

Quando somministrati da soli gli antagonisti dei recettori cannabinoidi possono agire come agonisti inversi in numerosi sistemi di bioassay. Ciò significa che non solo bloccano gli effetti degli endocannabinoidi ma producono effetti opposti a quelli prodotti dagli agonisti, p.es. causano un aumento della sensibilità al dolore o alla nausea, suggerendo che il sistema cannabinoide è tonicamente attivo. Questa attività tonica può essere dovuta ad un rilascio costante di endocannabinoidi da parte di una porzione del recettore che si trova in uno stato costantemente attivo.

La attività tonica del sistema cannabinoide è stata dimostrata in parecchie condizioni.

E' stato dimostrato un aumento dei livelli di endocannabinoidi in uno dei circuiti cerebrali del dolore (sostanza grigia periacqueduttale) in seguito a stimoli dolorosi. Un controllo tonico della spasticità da parte del sistema endocannabinoide è stato osservato nella encefalomyelite autoimmune sperimentale cronica relapsing (CREAE) del topo, un modello sperimentale di sclerosi multipla. Un aumento dei recettori cannabinoidi in seguito a danno dei nervi è stato dimostrato in un modello animale di dolore neuropatico ed in un modello murino di infiammazione intestinale. Ciò può aumentare la potenza degli agonisti cannabinoidi utilizzati nel trattamento di queste condizioni. Una attività tonica è stata dimostrata anche per quanto riguarda il controllo dell'appetito ed in rapporto alla attività dei circuiti cerebrali del vomito.

## Prospettive terapeutiche

I meccanismi di azione dei cannabinoidi sono complessi, e comportano non solo la attivazione e la interazione con i recettori cannabinoidi, ma anche la attivazione dei recettori vanilloidi, un aumento delle concentrazioni degli endocannabinoidi, una attività antiossidante, interazioni metaboliche con altri composti, e molto altro. Gli antagonisti (bloccanti) dei recettori  $CB$  sono entrati nell'uso clinico per il trattamento della obesità e sono in sperimentazione per il trattamento delle dipendenze da nicotina ed altro.

Oltre ai fitocannabinoidi e ai derivati della cannabis, gli analoghi dei cannabinoidi che non si legano o si legano

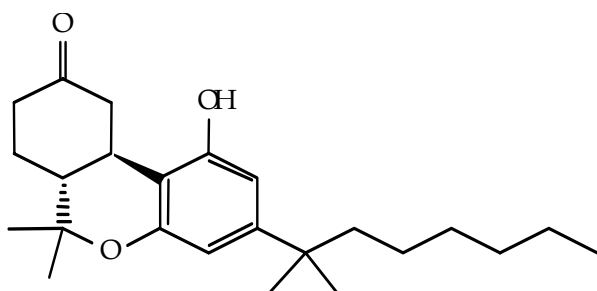


Figura 5. Nabilone

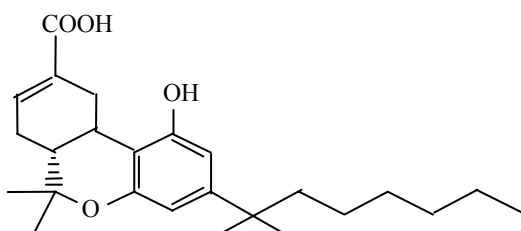


Figura 6. CT3 (acido ajulemico, IP751)

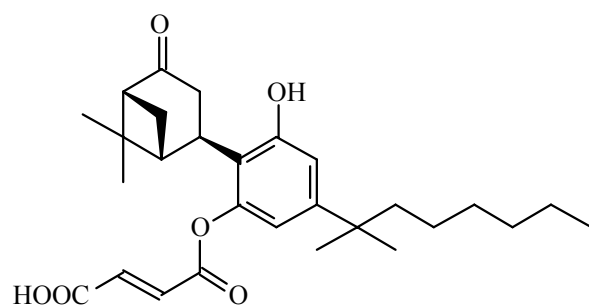


Figura 7. Cannabinor

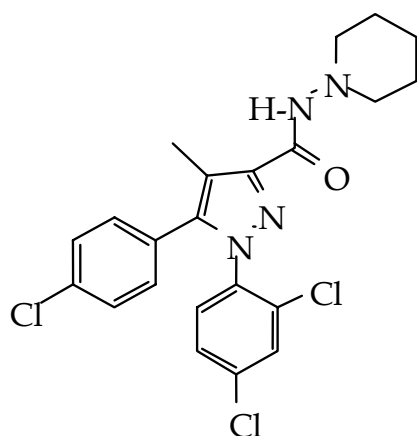


Figura 8. Rimonabant (SR 141716A), Aclompia®

solo debolmente ai recettori CB<sub>1</sub> sono composti che stimolano la ricerca clinica. Idee addizionali per la separazione dei desiderati effetti terapeutici dalla azione psicotropa sono la somministrazione concomitante di THC e CBD, lo sviluppo di agonisti dei recettori CB<sub>1</sub> che non superino la barriera emato-encefalica, e lo sviluppo di composti che influenzino i livelli di endocannabinoidi tramite la inibizione del loro trasporto di

membrana (inibitori del trasporto) o dell'idrolisi (p.es. inibitori delle FAAH). Per esempio i bloccanti della idrolisi dell'anandamide si sono rivelati in grado, in test su animali, di ridurre, tra l'altro, l'ansietà, il dolore, la crescita tumorale e la colite. Farmaci che potenzino la risposta dei recettori CB<sub>1</sub> agli endocannabinoidi legandosi ai cosiddetti siti allosterici di questo recettore potrebbero essere più selettivi di composti che attivino il recettore direttamente [10].

### Modulatori del sistema cannabinoide di uso clinico o in sperimentazione

In atto sono disponibili per l'uso medico due agonisti dei recettori cannabinoide, dronabinol e nabilone, un estratto di cannabis (Sativex®), ed un antagonista dei recettori cannabinoide (rimonabant). In aggiunta nelle farmacie dei Paesi bassi sono disponibili infiorescenze di cannabis prodotte nel rispetto di standard farmaceutici sotto la supervisione dell' Office of Medicinal Cannabis del Ministero della salute olandese [4]. In alcuni paesi il possesso di piccole quantità di cannabis per uso ricreativo o terapeutico è consentito o tollerato, come in Olanda, Spagna, Belgio e alcune regioni della Svizzera. Undici stati degli USA (Alaska, California, Colorado, Hawaii, Maine, Montana, Nevada, Oregon, Rhode Island, Vermont, Washington) hanno legalizzato l'uso medico della cannabis sotto la legislazione statale, mentre esso resta illegale per la legge federale. In Canada è possibile fare richiesta di un certificato di esenzione per l'uso, altrimenti illegale, di cannabis a scopi medici e il Ministro della Salute (Health Canada) vende cannabis a questi pazienti, qualora non vogliono coltivarcela da sé stessi.

Dronabinol è la denominazione internazionale non-proprietaria (INN) del Δ<sup>9</sup>-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 o 10 mg), per il trattamento di nausea e vomito associati alla chemioterapia tumorale che non rispondono adeguatamente ai trattamenti antiemetici convenzionali. Marinol® è prodotto dalla Unimed Pharmaceuticals, una sussidiaria della Solvay Pharmaceuticals. Marinol® è disponibile sul mercato statunitense dal 1987. Nel 1992 la FDA ha approvato il Marinol® per il trattamento della anoressia associata con perdita di peso nei pazienti con AIDS. Marinol è anche disponibile su prescrizione in parecchi altri paesi incluso Canada e in numerosi paesi Europei. In Germania e Austria il dronabinol, che è prodotto dalle due compagnie tedesche THC Pharm e Delta 9 Pharma, può essere acquistato dalle farmacie per produrre capsule o soluzioni di dronabinol.

Nel 1985 la FDA ha anche approvato le capsule di Cesamet® per il trattamento di nausea e vomito associate a chemioterapia. Il Cesamet® prodotto dalla Eli Lilly and Company contiene nabilone, un derivato sintetico del dronabinol. Il farmaco non è in realtà mai

stato commercializzato negli USA e la Lilly ne ha cessato la produzione nel 1989. Il Cesamet® è disponibile nel Regno Unito commercializzato dai Cambridge Laboratories ed in parecchi altri paesi europei. Nel 2006 il nabilone (Cesamet®) ha ottenuto una nuova approvazione dap arte della FDA per il trattamento di nausea e vomito associati con chemioterapia. E' distribuito dalla Valeant Pharmaceuticals International, che ha comprato il farmaco dalla Eli Lilly nel 2004 e che lo vende anche in Canada.

Nel 2005 il ha ricevuto una approvazione in Canada per il trattamento sintomatico del dolore neuropatico nella sclerosi multipla. Sativex® è prodotto dalla azienda inglese GW Pharmaceuticals e commercializzato in Canada dalla Bayer Health Care. Sativex® è un estratto di cannabis che si assume per spray ad assorbimento oromucosale e contiene circa le stesse quantità di dronabinol (THC) e cannabidiolo (CBD). Un accesso limitato al Sativex® è consentito nel Regno Unito ed in Spagna. Il Sativex è attualmente in attesa di approvazione quale medicamentio per il trattamento della spasticità nella sclerosi multipla nel Regno Unito, in Spagna, Danimarca e Paesi Bassi.

L'antagonista dei recettori cannabinoidi rimonabant ha ricevuto una raccomandazione positiva per l'approvazione da parte della European Medicines Agency nel 2006. E' disponibile nel Regno Unito, per il trattamento della obesità, con il nome commerciale di Acomplia®. Le compresse di Acomplia® contengono 20 mg di rimonabant. Il farmaco è prodotto dalla Sanofi Aventis.

Preparazioni sotto sperimentazione in studi clinici di fase II o III includono l'estratto di cannabis capsulato Cannador®, che contiene dronabinol e altri cannabinoidi in rapporto di 2 a 1 e che viene studiato dall'Institute for Clinical Research di Berlino e dalla azienda Weleda, l'acido ajulemico, un derivato sintetico del THC-COOH, noto anche come CT3 o IP751 e che viene studiato dalla Indevus Pharmaceuticals, e il cannabinor, un cannabinoide sin-tetico che si lega selettivamente ai recettori CB<sub>2</sub> e che è oggetto di studi da parte della Pharms Corporation.

## Bibliografia

1. Baker D, Pryce G, Davies WL, Hiley CR. In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27(1):1-4.
2. Di Marzo V, De Petrocellis L. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med* 2006;57:553-74.
3. ElSohly M. Chemical constituents of cannabis. In: Grotenhermen F, Russo E, editors. *Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential*. Binghamton/New York: Haworth Press, 2002. p. 27-36.
4. Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005;4(5):507-530.
5. Grotenhermen F. Clinical pharmacodynamics of cannabinoids. In: Russo E, Grotenhermen F, editors. *The Handbook of Cannabis Therapeutics: From Bench to Bedside*. Binghamton/New York: Haworth Press, 2006. p. 117-170.
6. Hazekamp A. An evaluation of the quality of medicinal grade cannabis in the Netherlands. *Cannabinoids* 2006;1(1):1-9.
7. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54(2):161-202.
8. IACM-Bulletin. Bulletin of the International Association for Cannabis as Medicine. Available from: <http://www.cannabis-med.org/english/bulletin/iacm.php>.
9. Pertwee R. Receptors and pharmacodynamics: natural and synthetic cannabinoids and endocannabinoids. In: Guy GW, Whittle B, Robson P, editors. *The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*. London, Chicago: Pharmaceutical Press; 2004. p. 103-139.
10. Price MR, Baillie GL, Thomas A, Stevenson LA, Easson M, Goodwin R, McLean A, McIntosh L, Goodwin G, Walker G, Westwood P, Marrs J, Thomson F, Cowley P, Christopoulos A, Pertwee RG, Ross RA. Allosteric modulation of the cannabinoid CB1 receptor. *Mol Pharmacol* 2005;68(5):1484-95.