



# **Canapa Ricreazionale e Canapa Medicinale**

*Giovanni Appendino  
Dipartimento di Scienze del  
Farmaco  
Università del Piemonte  
Orientale, Novara  
appendino@pharm.unipmn.it*

# *La marijuana fra ingrassare. O no..?*

CLINICAL RESEARCH STUDY

THE AMERICAN  
JOURNAL *of*  
MEDICINE®

## The Impact of Marijuana Use on Glucose, Insulin, and Insulin Resistance among US Adults

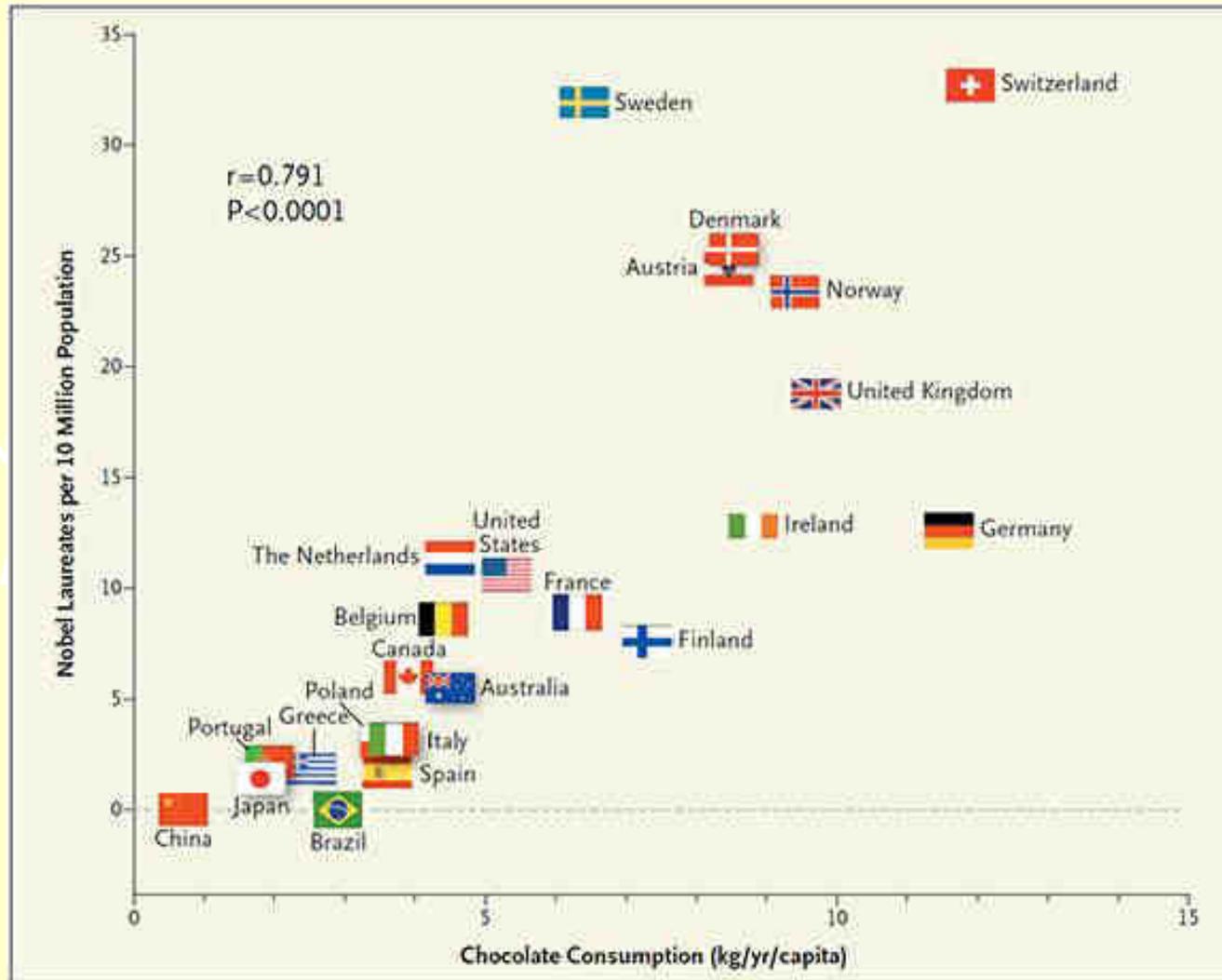
Elizabeth A. Penner, BS,<sup>a,b</sup> Hannah Buettner, BA,<sup>c</sup> Murray A. Mittleman, MD, DrPH<sup>b,c</sup>

**ASSUMERE LA CANNABIS PER COMBATTERE OBESITA' E DIABETE**

**COMBATTERE OBESITA' E DIABETE CON LA MARIJUANA**

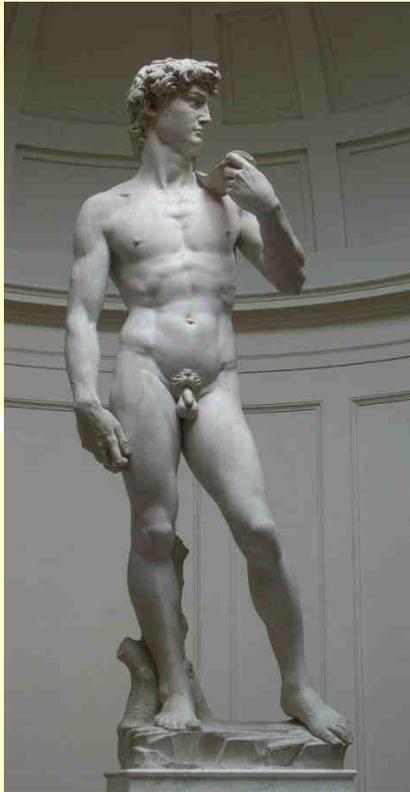
**LA MARIJUANA SALVA LA LINEA E RIDUCE IL RISCHIO DI DIABETE**

# Correlazione vs relazione causa-effetto: mangiare cioccolato fa vincere il Nobel?

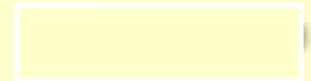
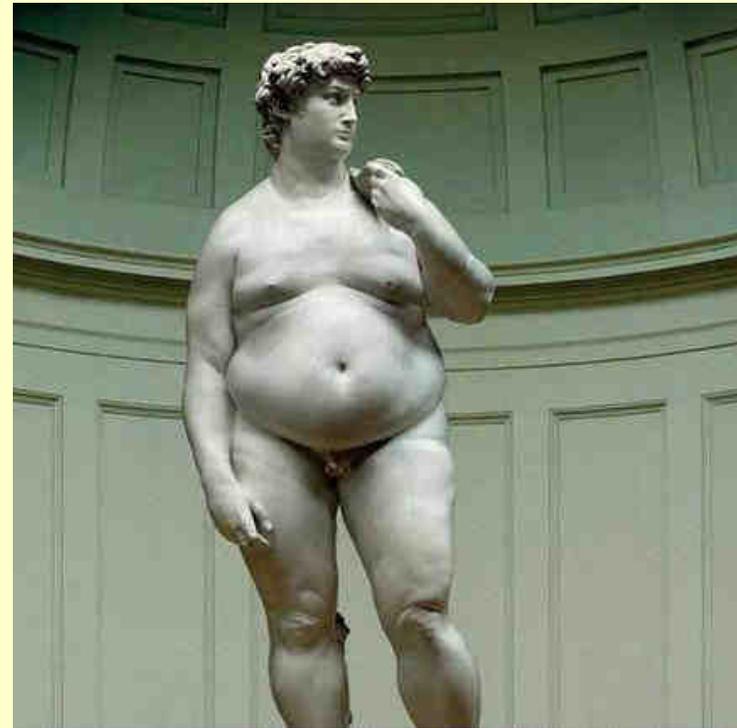


*New Eng. J. Med.* 2012, 367, 1562-64

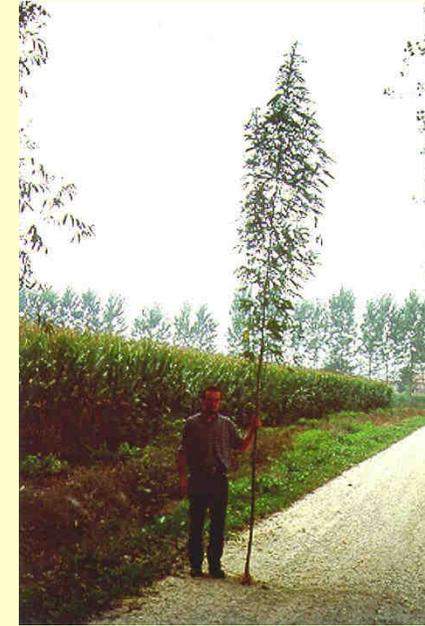
## Questione di buon senso?



*Gene P*



# *Come ci sono tanti peperoncini, cosl' ci sono tante canape*



## *Cosa vuol dire “mancanza di coordinazione motoria”?*



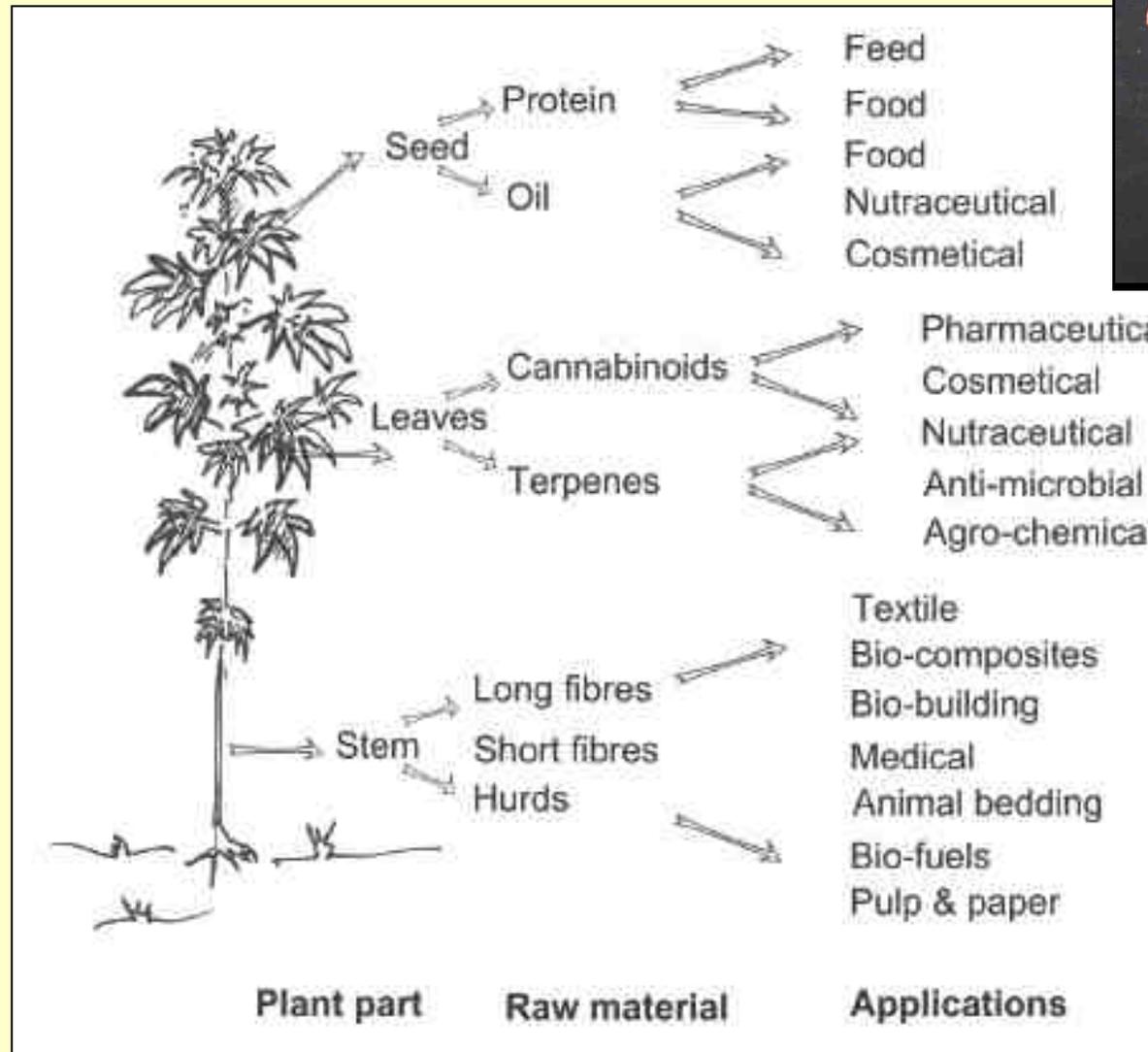
*La canapa è originaria dell'Asia Centrale*



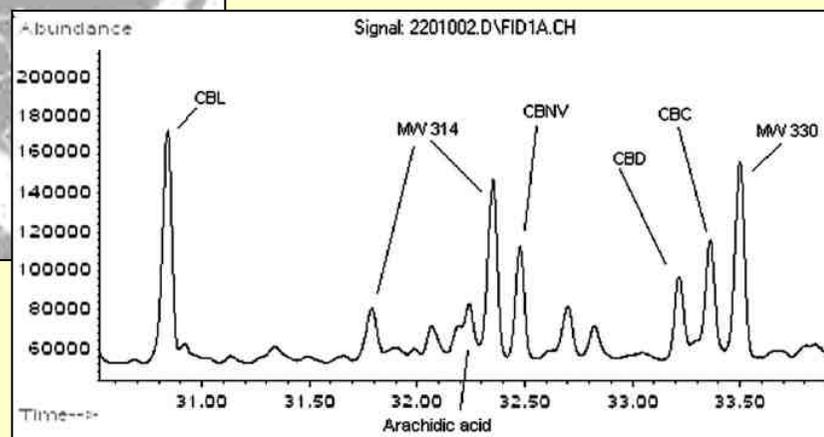
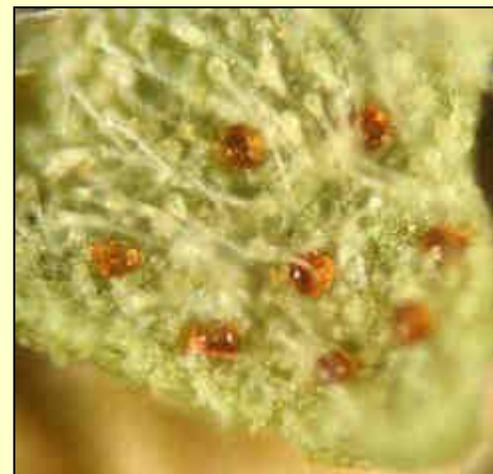
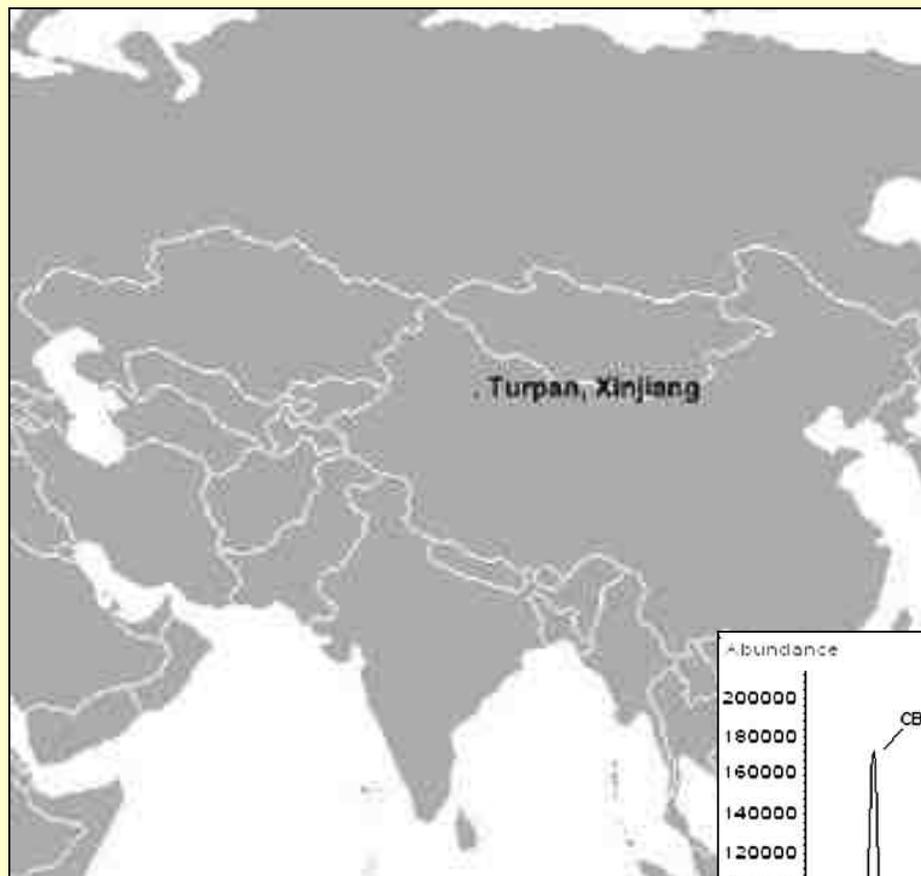
大麻



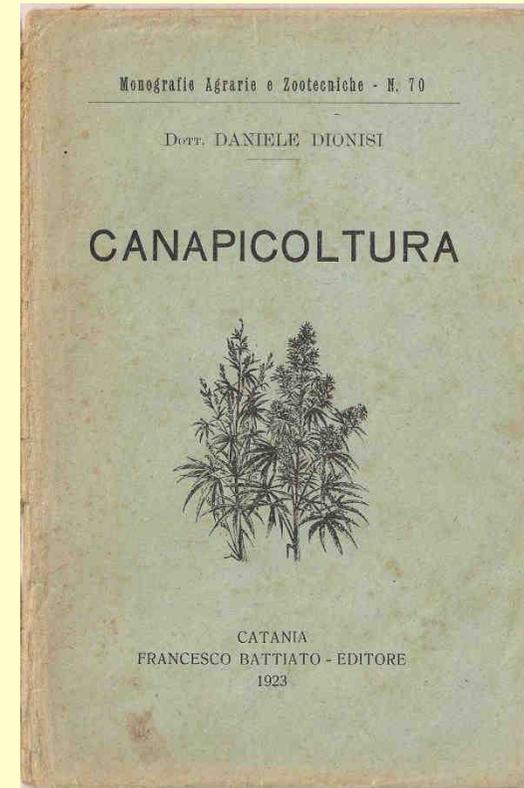
# La canapa come pianta “supermercato”



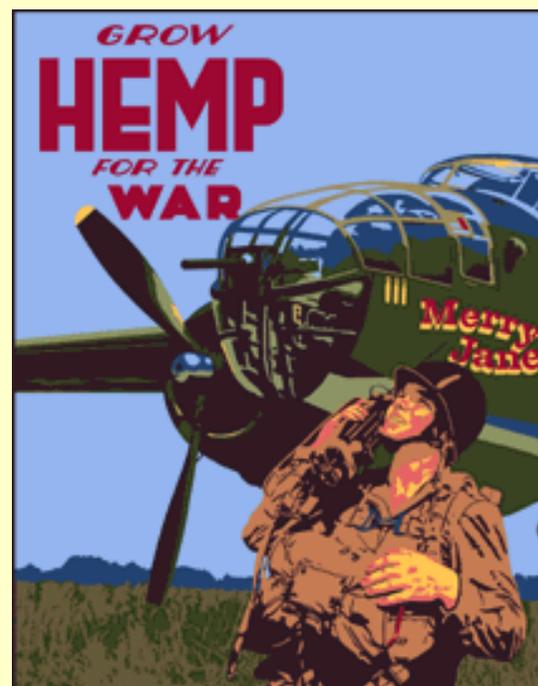
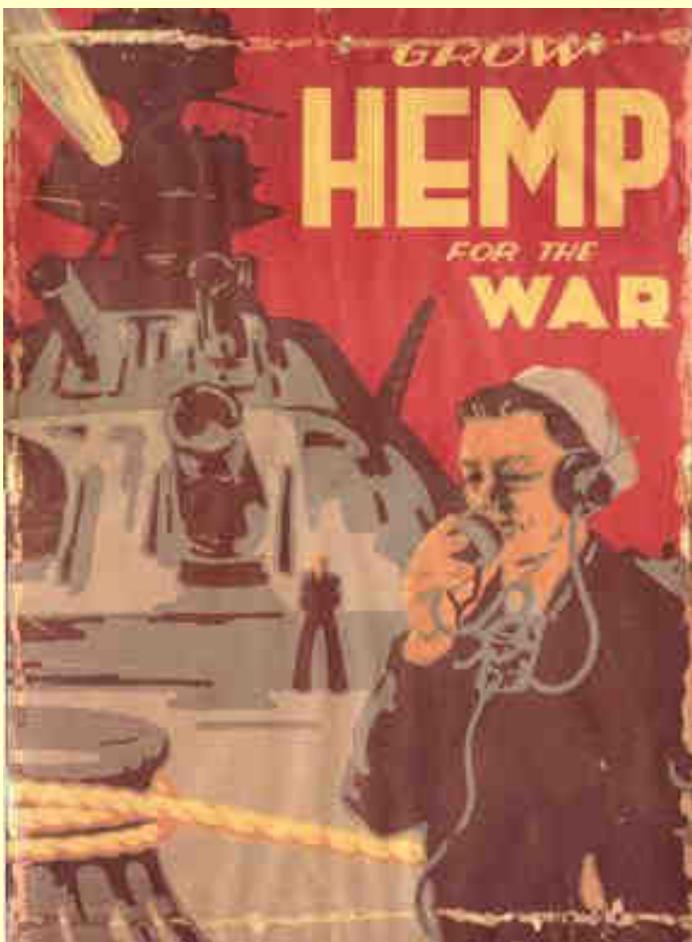
# Un insolito ritrovamento archeologico



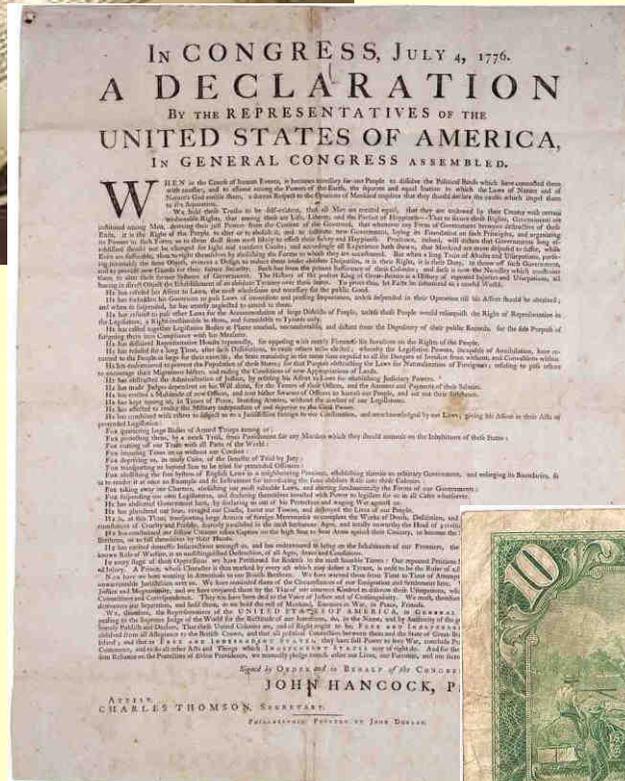
# La canapa come pianta “supermercato”



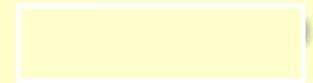
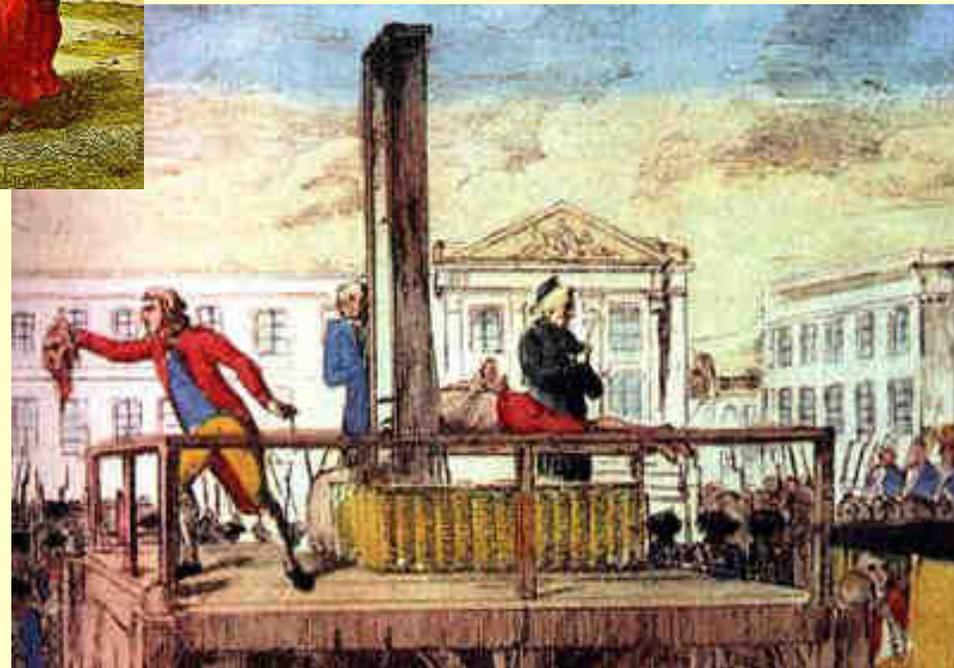
## *La canapa come risorsa strategica*



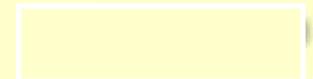
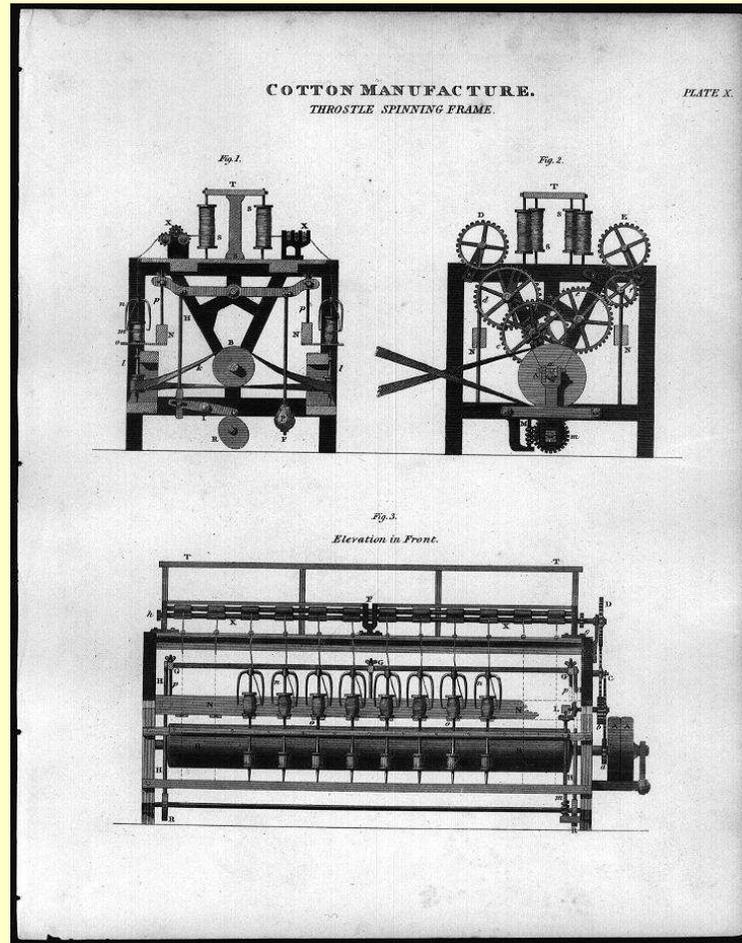
# La canapa nella storia: carta



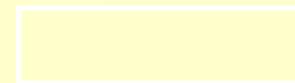
# La canapa nella storia: cordame e vele



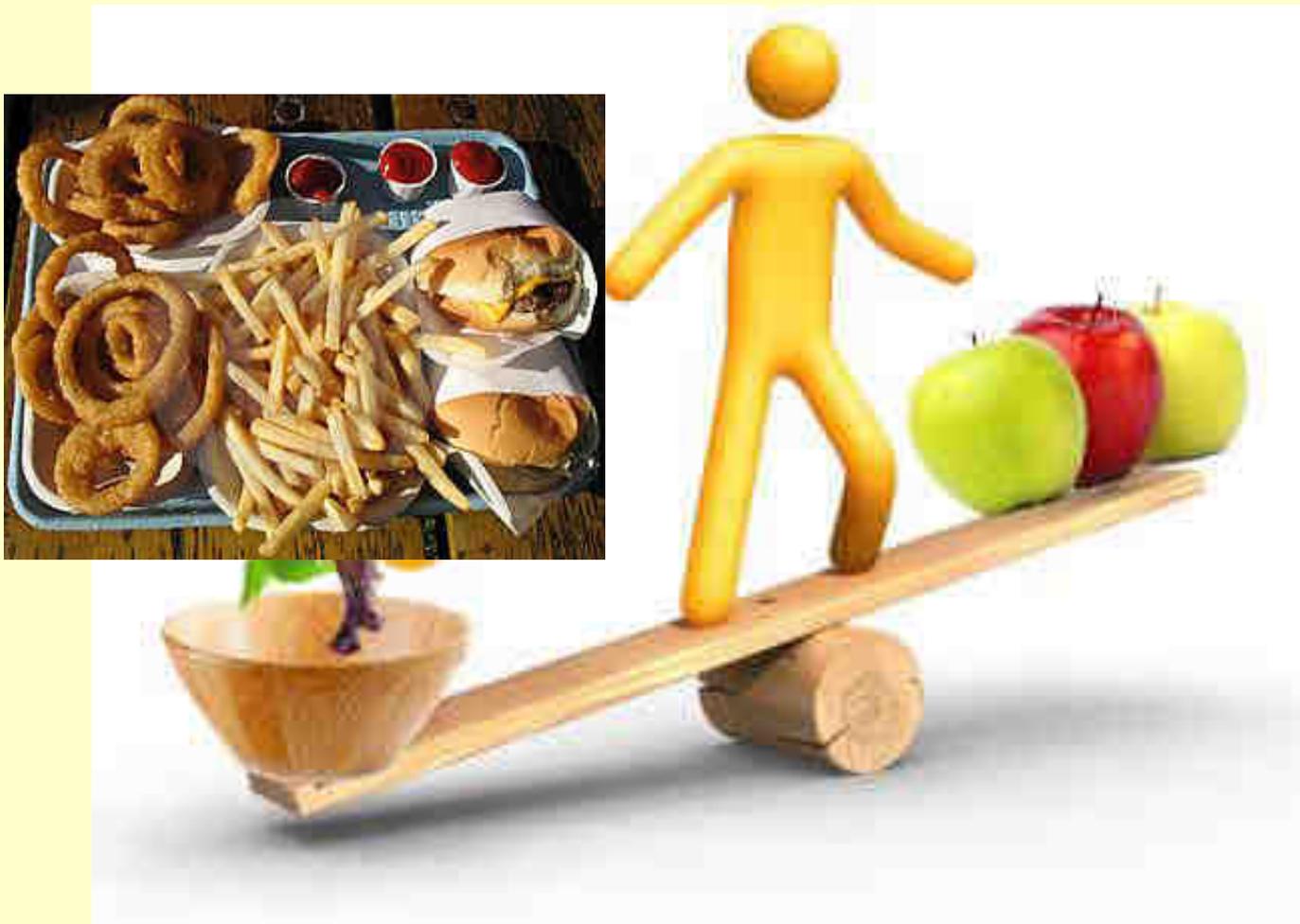
# La canapa nella storia: vestiti



## *La canapa nella storia: alimentazione*

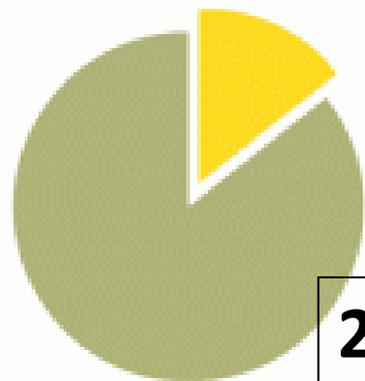
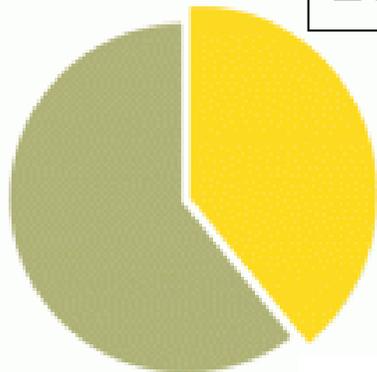


## *Una dieta sbilanciata in termini di acidi grassi essenziali*



## Rapporto fra omega 6 e omega 3 nella dieta

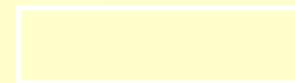
**1840 : circa 6:4**



OMEGA-3

OMEGA-6

**2012: circa 15-20:1**



# Uno sbilanciamento paradossale

Dark green vegetables, walnuts, freshly ground flax seeds and other plant foods.



**ALA**

**Converts back and forth**

**DHA**



**EPA**



Converts to



Converts to

Intermediate Molecules.

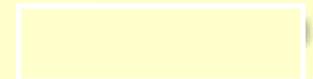
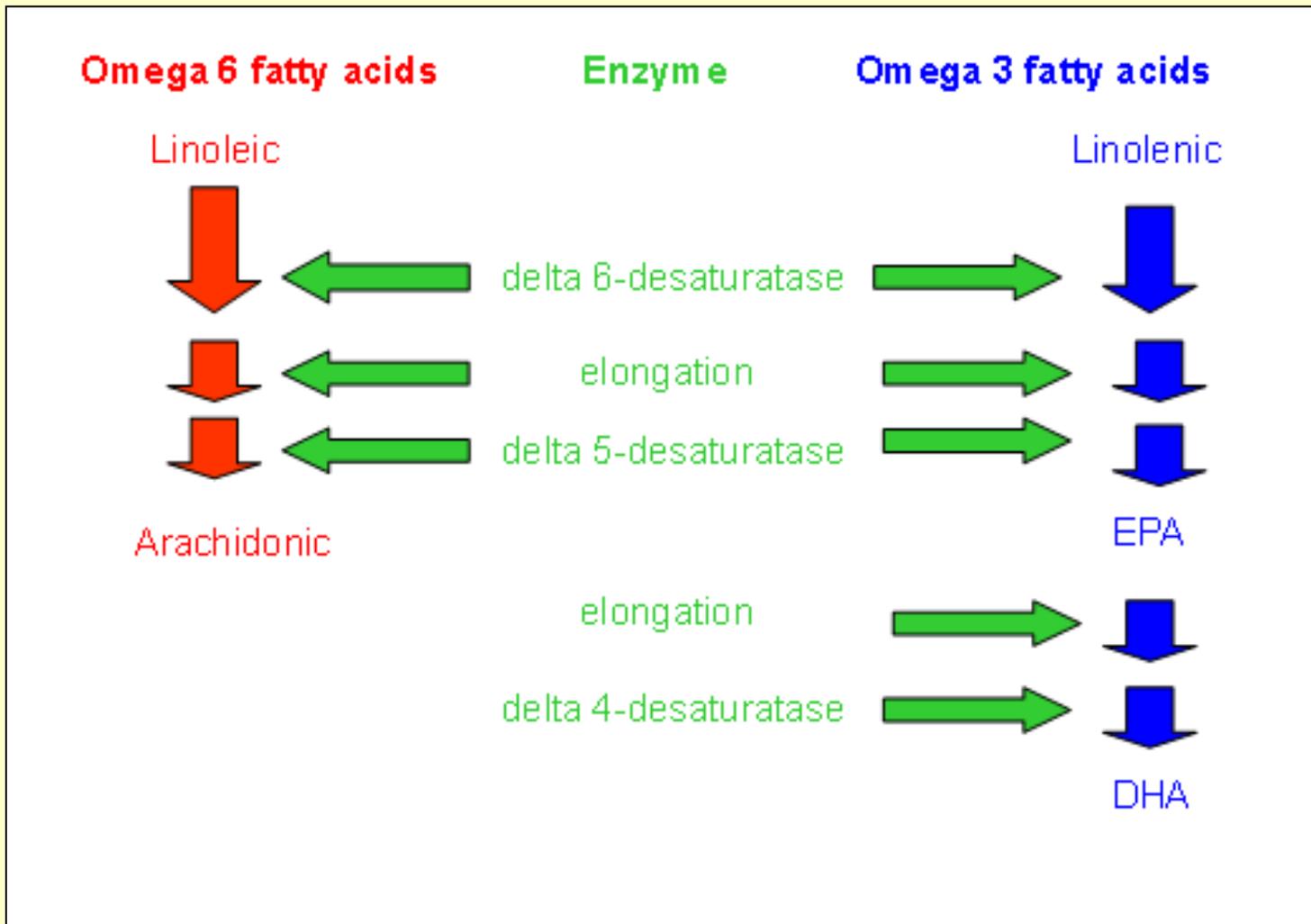
Supplies

Supplies

Cold water fish, fish oil, fresh seaweed, clean animal foods like free range chicken, eggs, and grass fed beef.



# La nostra dieta è pro-infiammatoria



## La saggezza degli uccelli

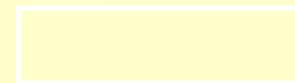
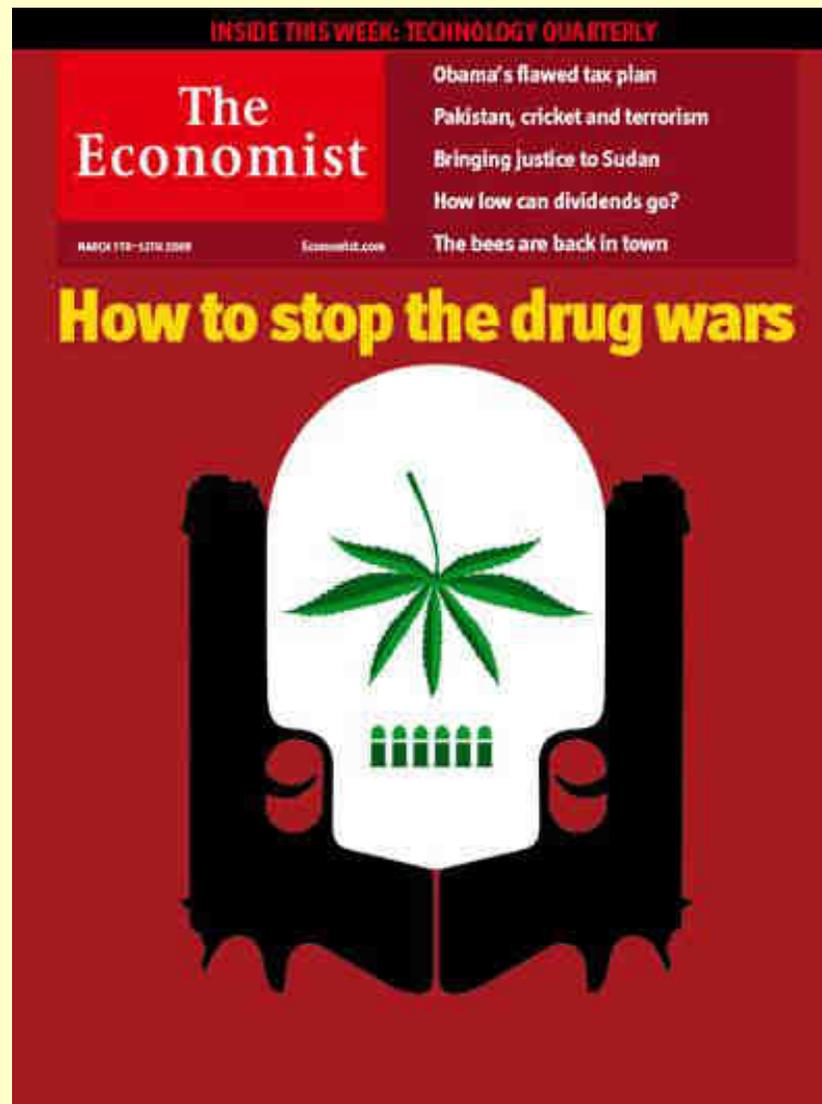
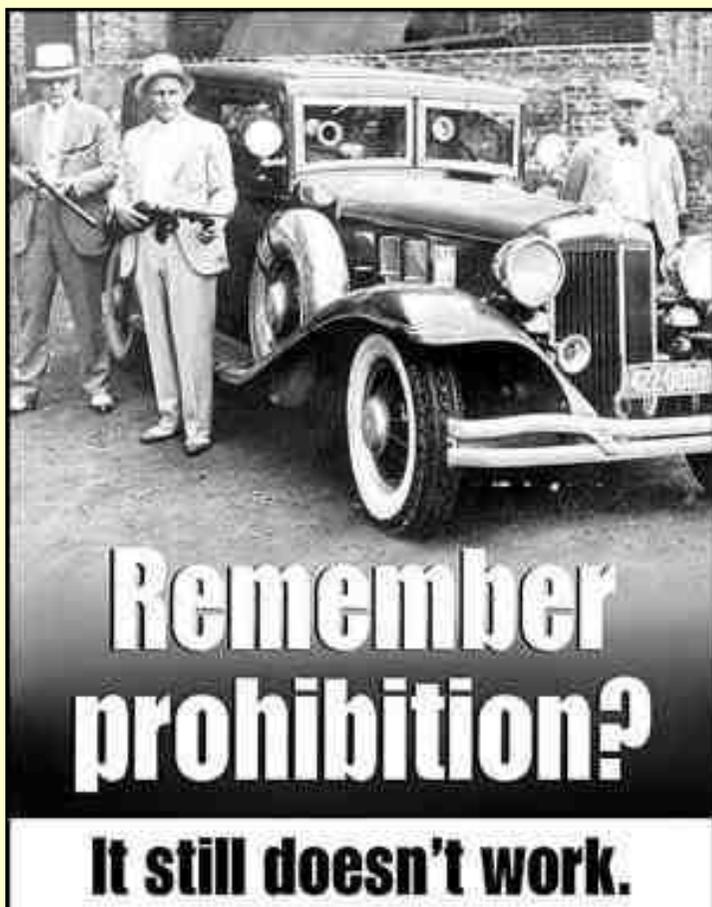


Accadde che un contadino stesse seminando alcuni semi di canapa in un campo dove una rondine e alcuni altri uccelli si davano da fare per raccogliere il loro cibo.

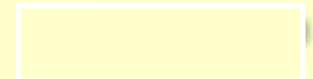
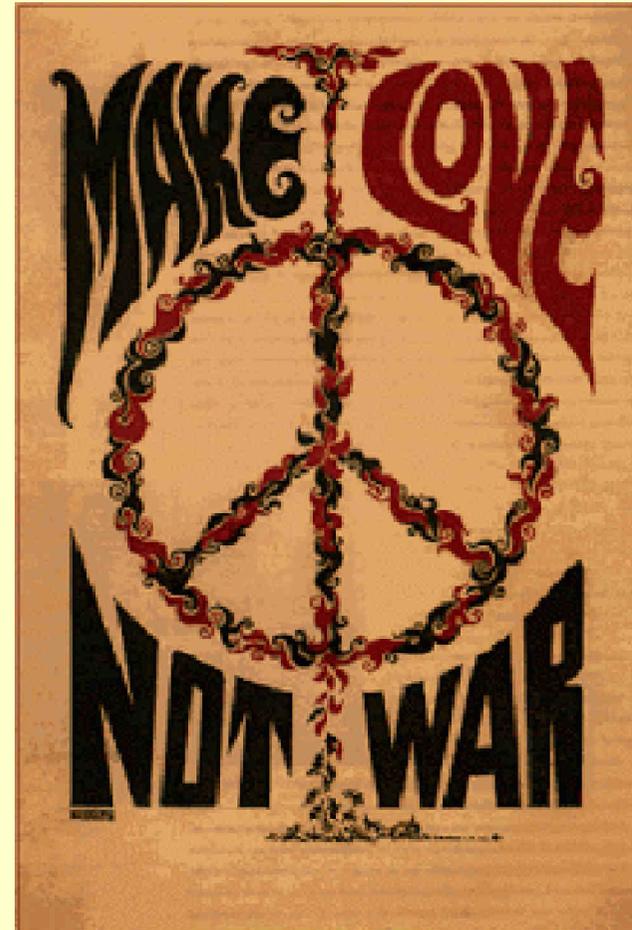
“State attenti a quell’uomo” disse la rondine. ” Perché, cosa sta facendo?” chiesero gli altri. “Egli sta seminando il seme di canapa; fate attenzione a raccogliere ognuno di quei semi o altrimenti ve ne pentirete.”

Gli uccelli non diedero ascolto alle parole della Rondine, e col passare del tempo, la canapa crebbe e fu tessuta in corda e dalla corda furono fatte reti e molti degli uccelli che avevano disprezzato le parole della rondine furono catturati nelle reti ricavate da quella stessa canapa.

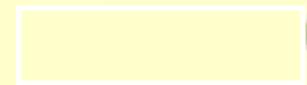
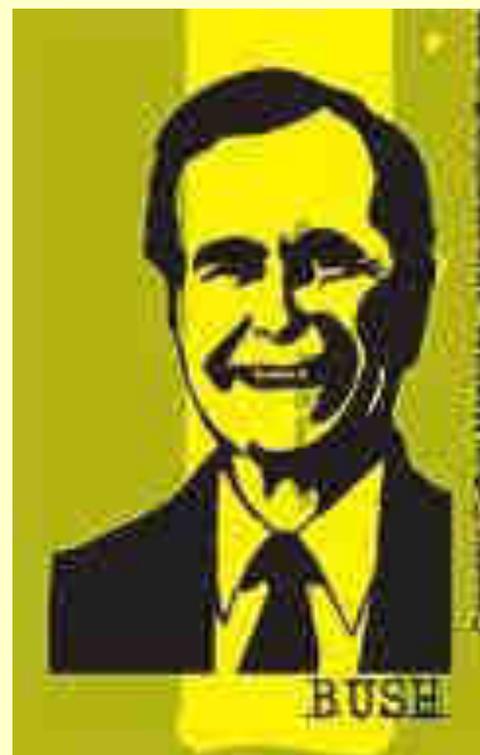
## *Il proibizionismo della canapa nasce in USA nel 1937...*



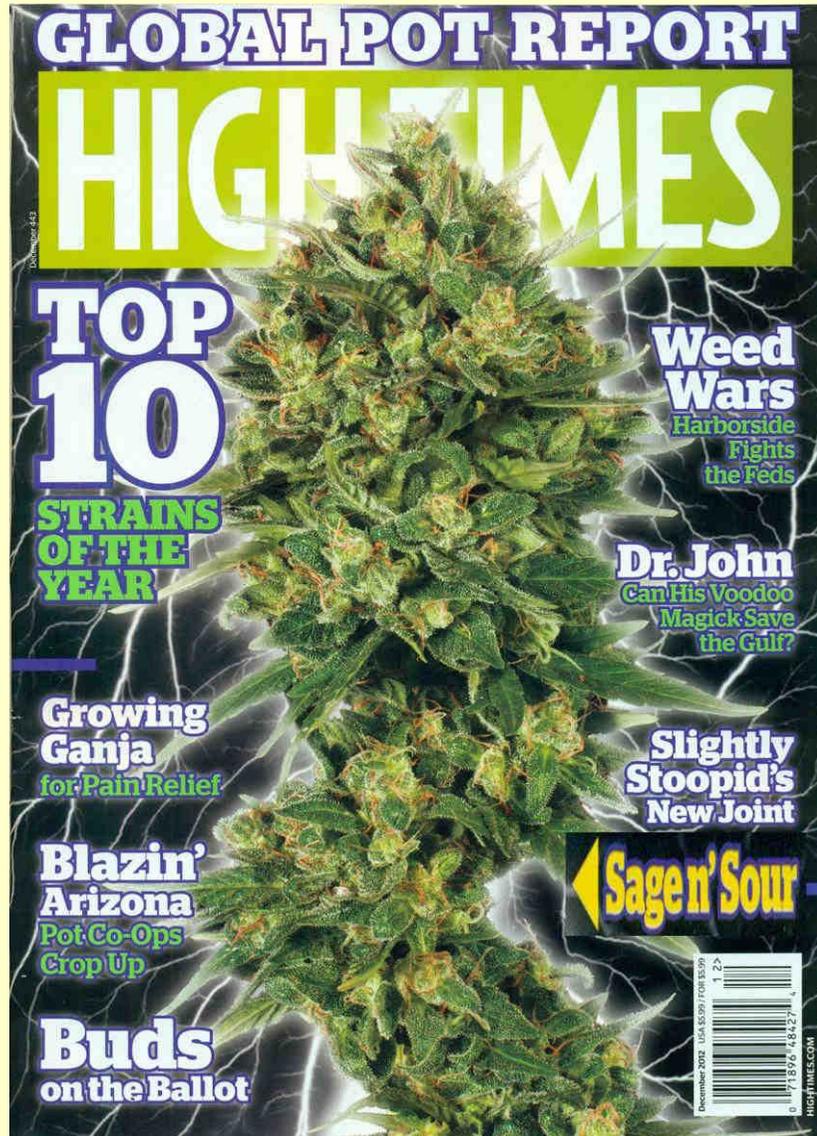
## Si attenua negli anni sessanta....



*Ma si inasprisce negli anni 70 e 80*



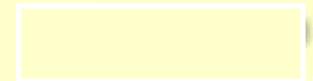
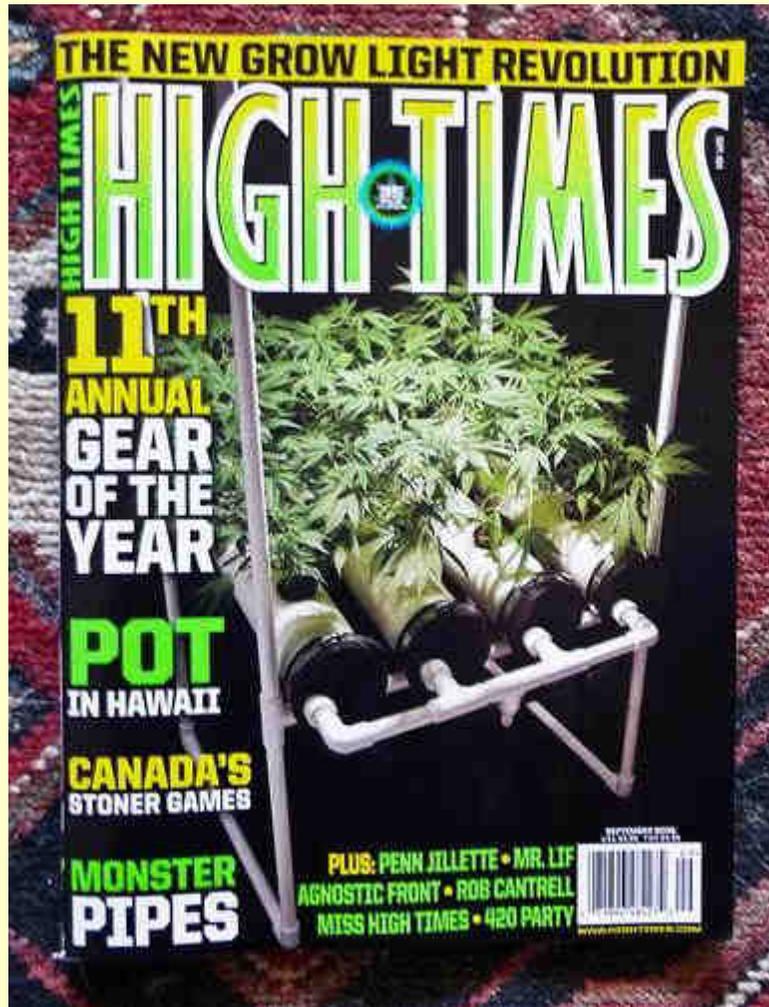
# La diaspora americana e la creazione di nuove varietà



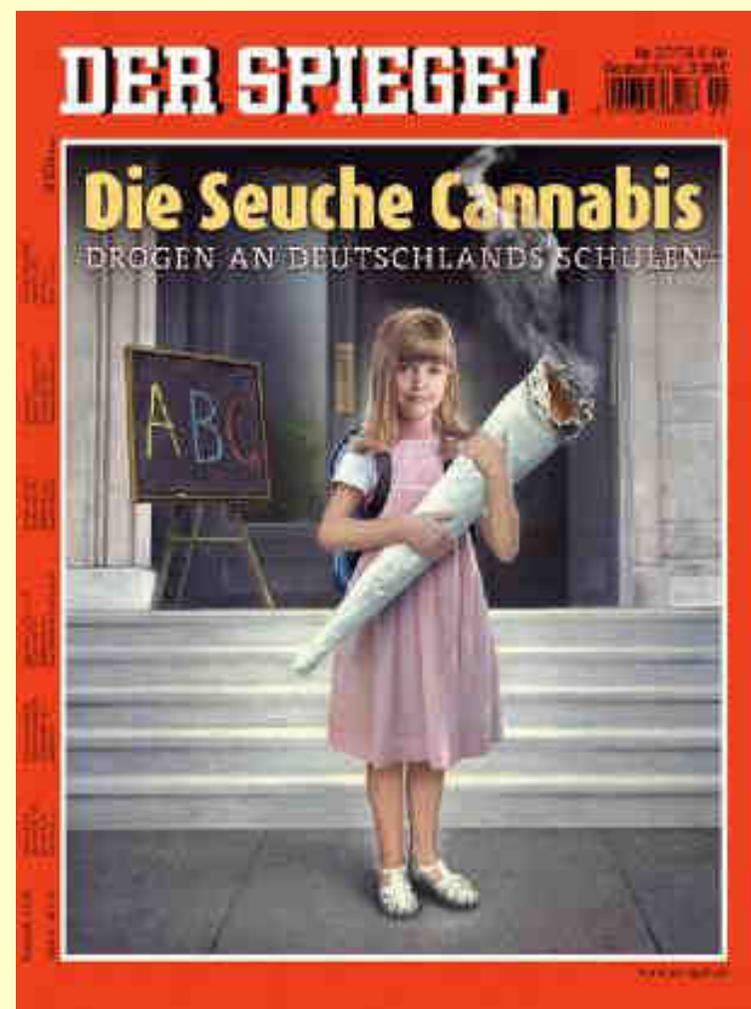
Principali *progressi* tecnici:

1. Creazione di sementi femminilizzati (sansemillia)
2. Coltivazione indoor con ottimizzazione del fotoperiodismo
3. Creazione di ibridi

## Le moderne varietà di canapa



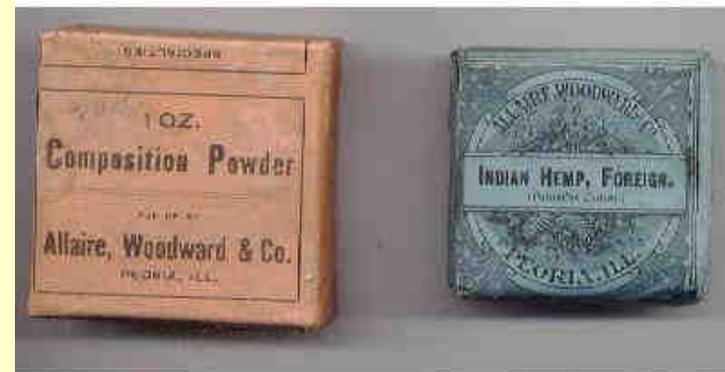
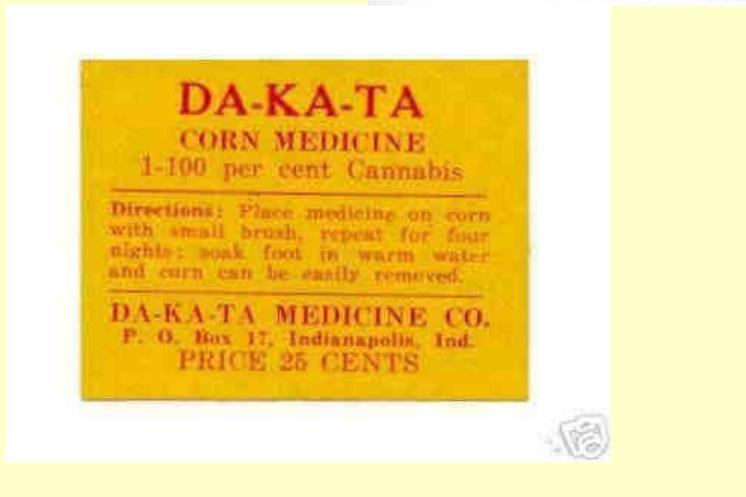
## La legalizzazione della canapa ricreazionale



# Reperti storici di prodotti a base di *Cannabis* per impieghi medici



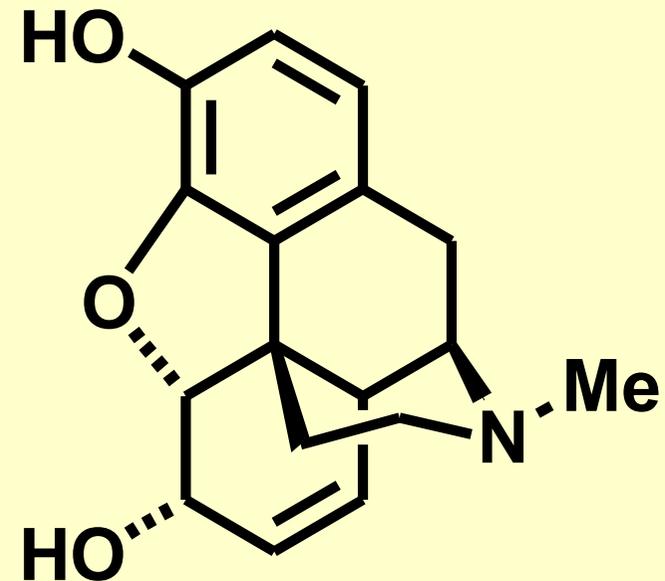
***Cannabin. tannicum Merck***  
ist nunmehr wieder vorrätig.  
**Darmstadt. [9488 E. Merck.**



## La canapa come farmaco

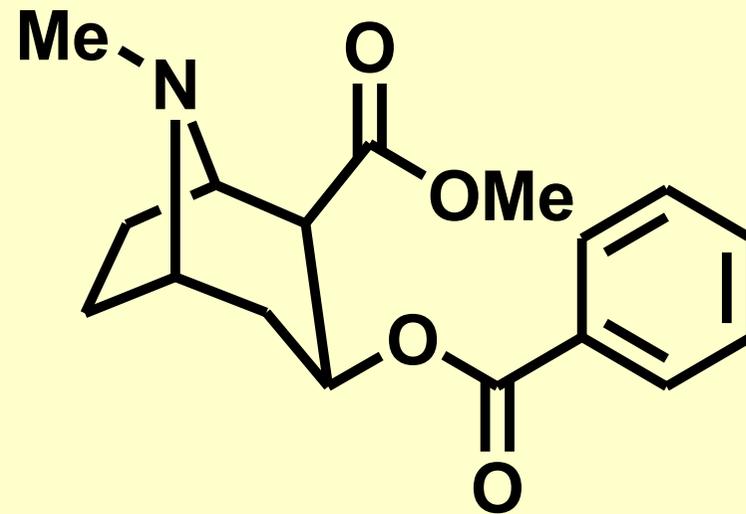
- Piante con potenzialità di uso ricreazionale/stupefacente o voluttuario hanno avuto un ruolo importante nella ricerca farmaceutica, fornendo farmaci essenziali o leads farmaceutici per la loro scoperta
- Nonostante l'uso millenario come pianta medicinale, questo non è successo per la Cannabis

# Piante medicinali ad uso stupefacente: Papavero da oppio



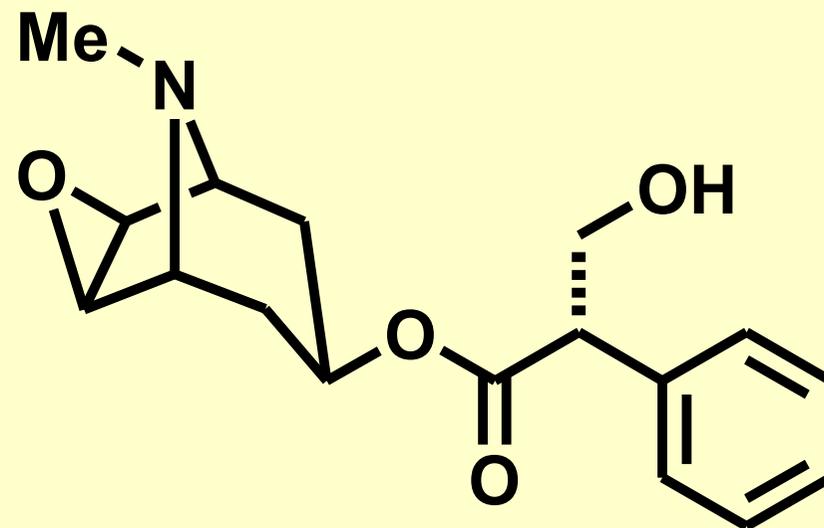
**Morfina**

# Piante medicinali ad uso stupefacente: Coca



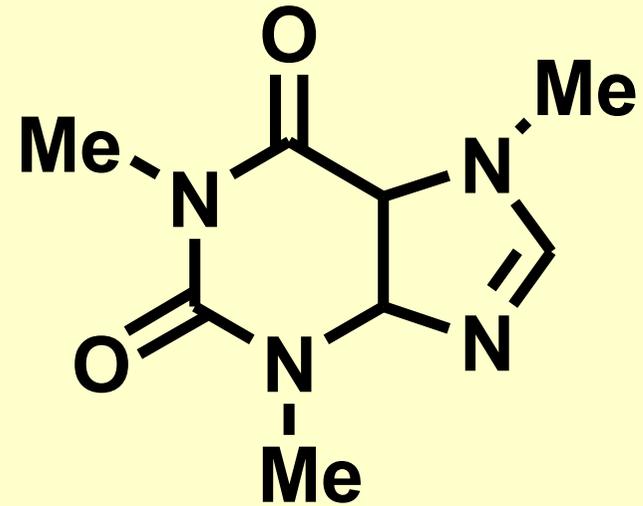
**Cocaina**

# Piante medicinali ad uso stupefacente: Stramonio



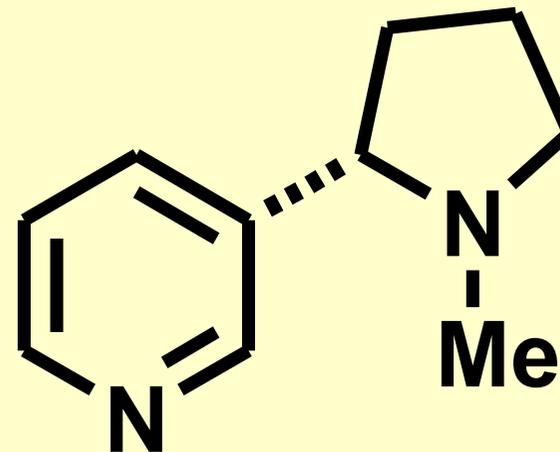
**Scopolamina**

# Piante medicinali ad uso voluttuario: Caffè



**Caffeina**

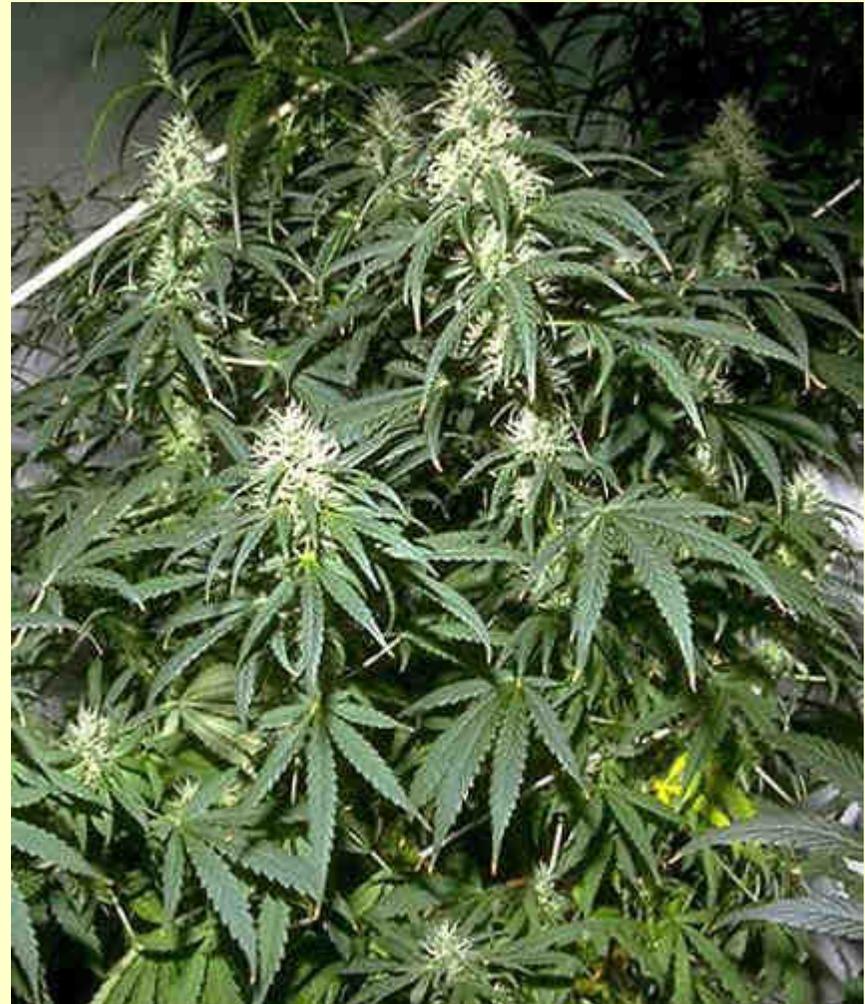
# Piante medicinali ad uso voluttuario: Tabacco



**Nicotina**

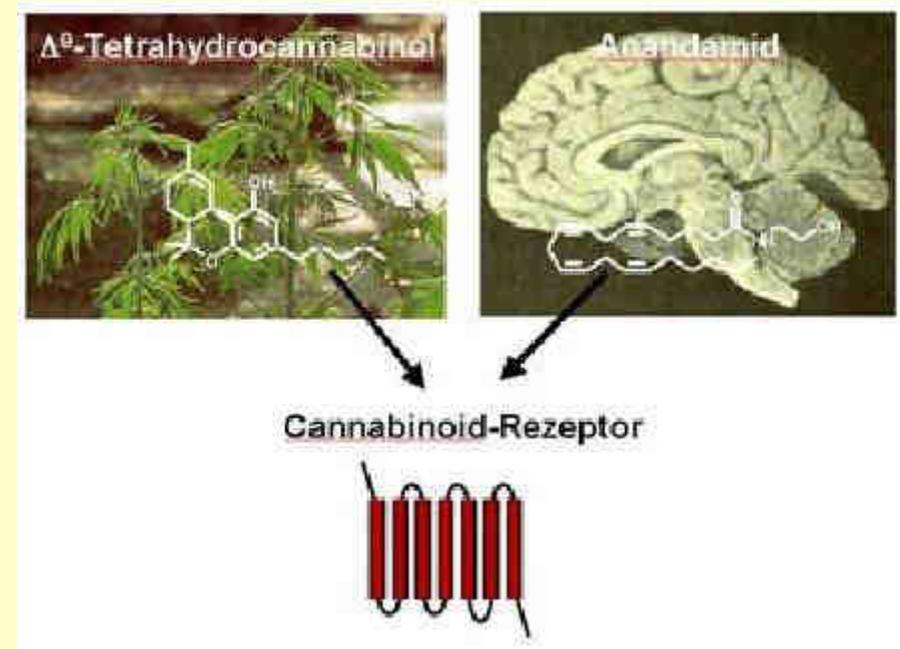
# La Cannabis come **sistema complesso**

- Nella Cannabis non esiste un singolo principio attivo, ma un fitocomplesso, la cui proprietà biologiche non sono riconducibili ad un costituente singolo
- La Cannabis ha un metabolismo “plastico”, caratterizzato da estrema varietà di espressione. Non esiste una singola Cannabis, ma tante Cannabis, a profilo chimico diverso

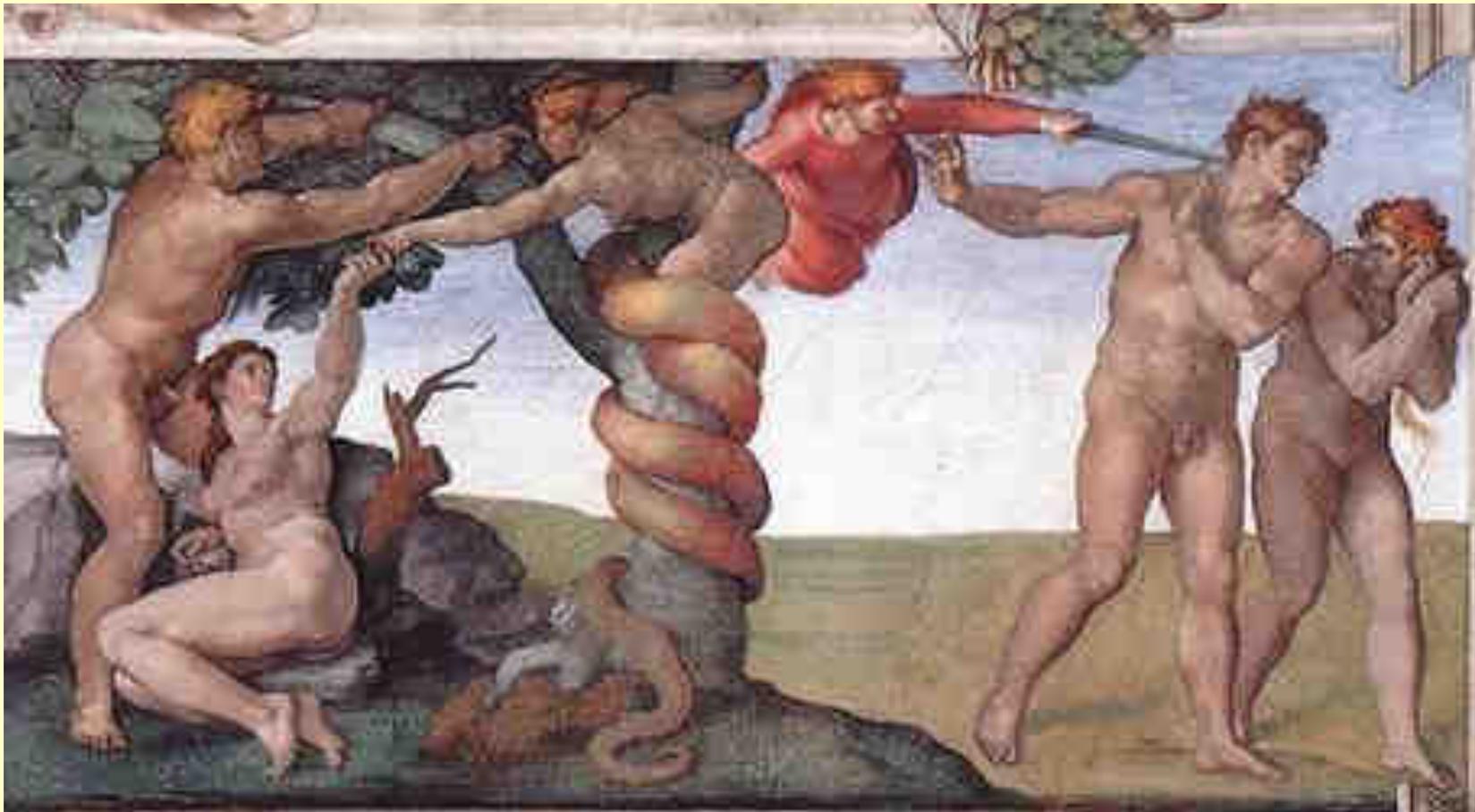


# I recettori dei fitocannabinoidi come **sistema complesso**

- I composti attivi della Cannabis si comportano da agonisti solo parziali (attivano ma non troppo)
- Il sistema cannabinoide è “diffuso” e coordina le risposte di altri sistemi, con azione più **regolatrice** che **effettrice**



# A cosa serve il sistema (endo)cannabinoide?



## L'opinione degli scopritori

- Tollerare la condizione umana, sopportare e dimenticare selettivamente le “frecciate” che la vita ci infligge, e ricominciare tutto da capo ogni giorno (*Allyn Howlett*)



- Tradurre la realtà oggettiva in emozioni soggettive (*Raphael Mechoulam*)



## **..e quella dei cattivi maestri**

*The anxiety, fear and paranoid from marijuana are traceable to the effects on consciousness not of the narcotic but of the law*

Allen Ginsberg



University of Virginia, "AMERICAN LITERATURE SINCE 1865," "Index: Gallery of writers,"  
<<http://etext.lib.virginia.edu/railton/enam312/writindx.html>>

## **Effetti cronici dell'uso della Cannabis ricreazionale (in ordine di comparsa)**

- Disturbi di memoria e apprendimento
- Obesità (fame chimica)
- Infertilità
- Impotenza
- Psicosi e schizofrenia
- Infezioni delle vie aeree
- Tumore al polmone

**La manipolazione del sistema  
cannabinoide in individui sani può avere  
effetti catastrofici**

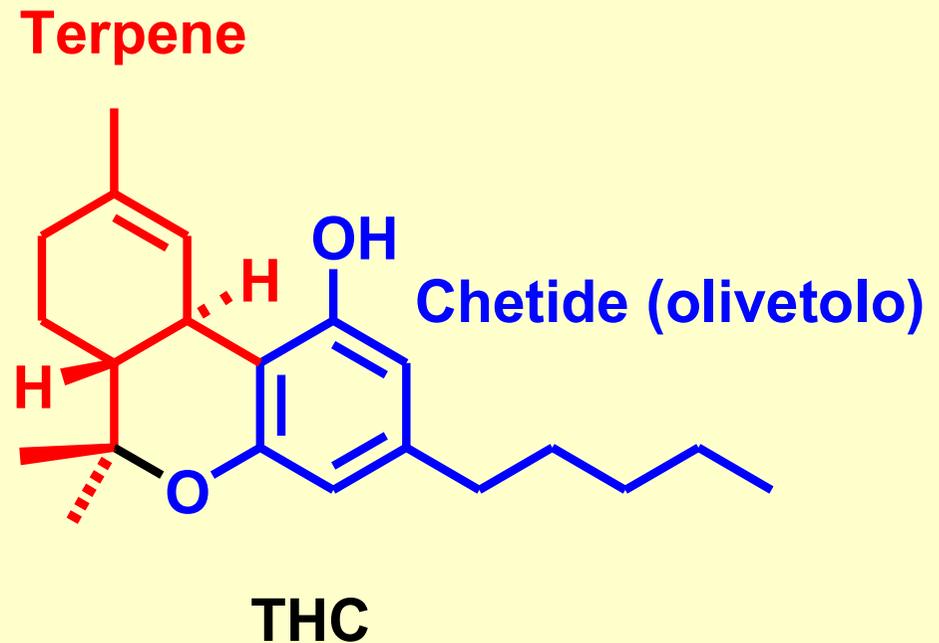


## **Una radice comune per gli effetti sulla psiche**

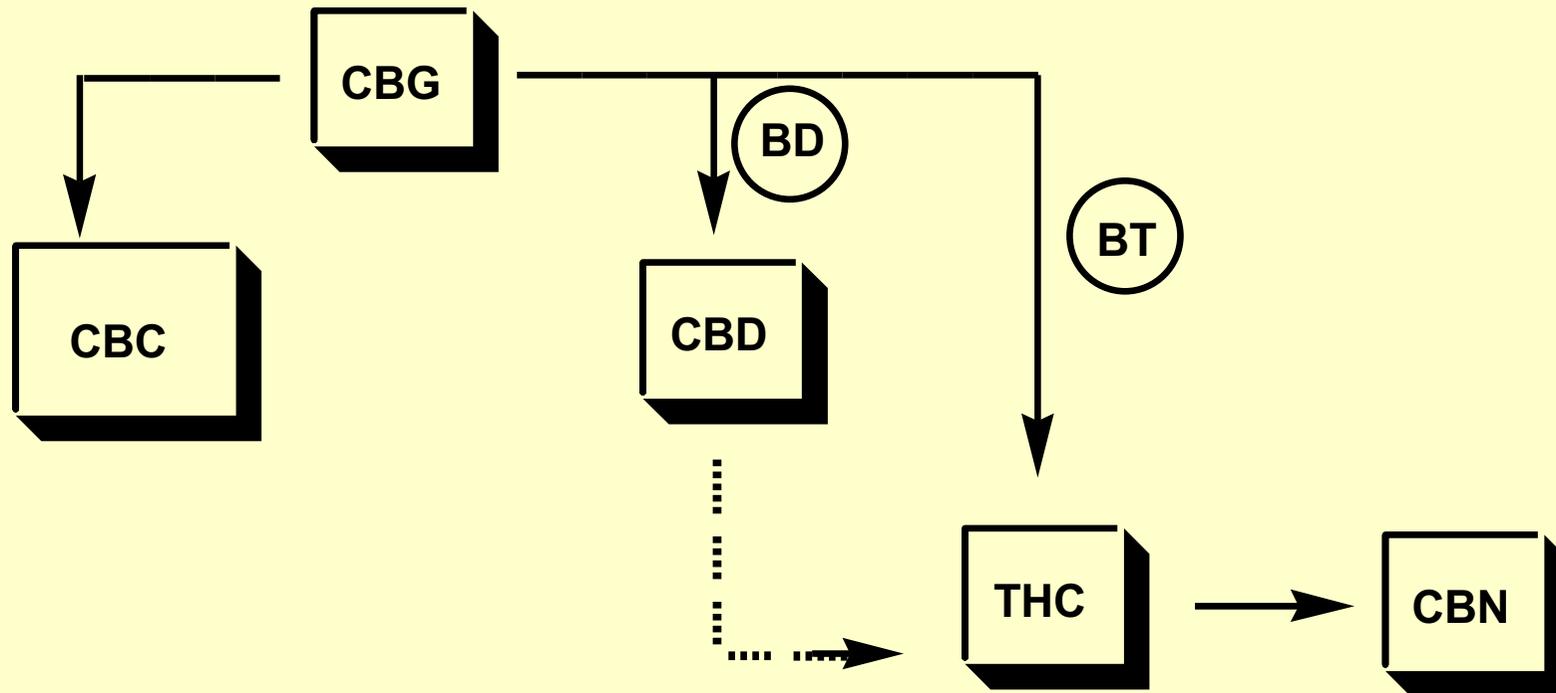
- Il THC stimola in modo non-fisiologico il sistema di “dimenticanza” (sottrazione di sensazioni)
- La coscienza è una specie di lente attraverso la quale vediamo il mondo, ed il cui restringimento di campo rende più vivido tutto quello che rimane percepibile
- La memoria è nemica dello stupore, che dipende dal dimenticare, un’attività sottrattiva

# I (Fito)Cannabinoidi

- I principi attivi della Cannabis sono dei meroterpeni detti (fito)cannabinoidi
- I (fito)cannabinoidi derivano dalla combinazione di un elemento terpenico ad un fenolo di tipo chetidico, l'olivetolo



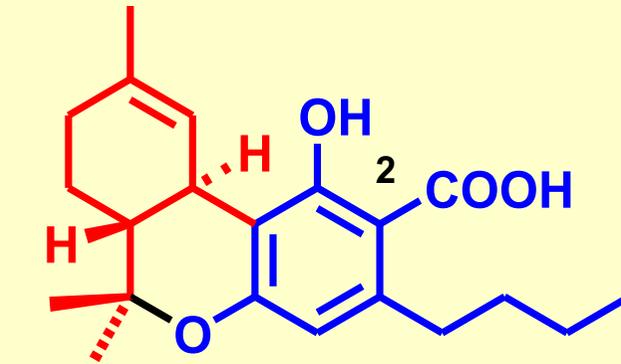
# Relazioni biogenetiche dei fitocannabinoidi



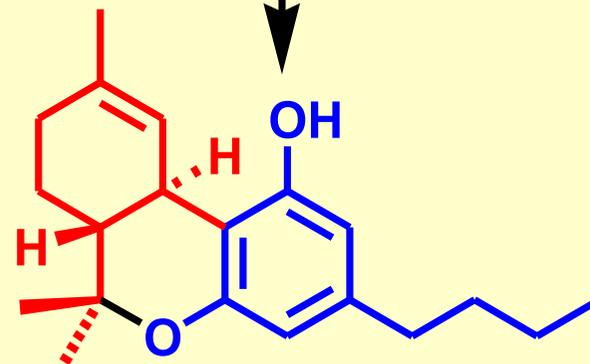
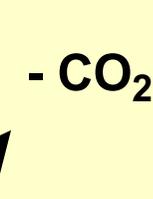
- La ciclizzazione di GBG a CBD o THC dipende da isoforme diverse di uno stesso enzima, corrispondenti a due alleli,  $B_D$  e  $B_T$ .
- La frequenza dei due alleli porta a piante che contengono prevalentemente CBD, THC od una miscela dei due composti

# Una complicazione in più...

- I composti presenti originariamente nella Cannabis hanno un carbonio carbossilico sulla componente olivetolica (posizione 2).
- Il carbonio addizionale è perso per riscaldamento
- THC, CBD, CBC..... non sono composti naturali, ma artefatti di estrazione!!



THC-acido



THC

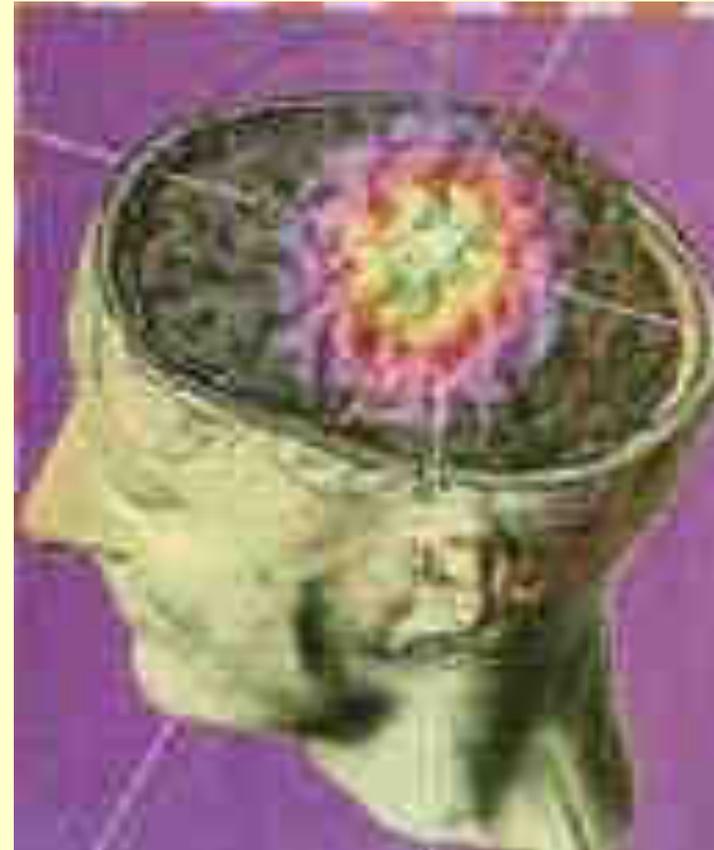
# Cannabis ricreazionale e Cannabis medicinale hanno diverso profilo cannabinoidi

- La Cannabis ricreazionale è “ottimizzata” in THC, il suo costituente psicotropico
- La Cannabis medicinale contiene miscele di cannabinoidi, che modificano l’azione del THC, attenuandone gli effetti psicotropici ed ampliandone il campo di azione biologica



# I bersagli biologici dei (fito)cannabinoidi

- I (fito)cannabinoidi interagiscono con recettori ed enzimi specifici, modificando in modo reciproco la loro azione, sia a livello farmacodinamico che farmacocinetico

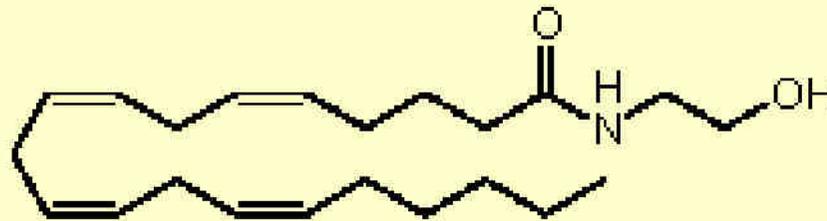


## **I bersagli biologici dei (fito)cannabinoidi sono diversi**

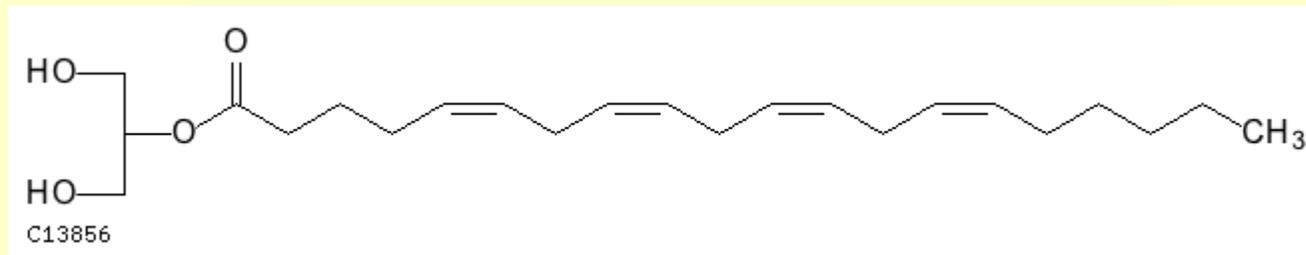
- **Recettori metabotropici** (la loro azione è mediata da secondi messaggeri): CB1, CB2, CB3(?)
- **Recettori ionotropici** (la loro azione è mediata da ioni): TRPV1, TRPA1
- **Enzimi del sistema endocannabinoide:**  
FAAH

# Gli endocannabinoidi

- Gli endocannabinoidi sono dei composti endogeni che mimano l'azione del THC su recettori specifici.
- Gli endocannabinoidi sono dei derivati dell'acido arachidonico (ammidi o esteri)

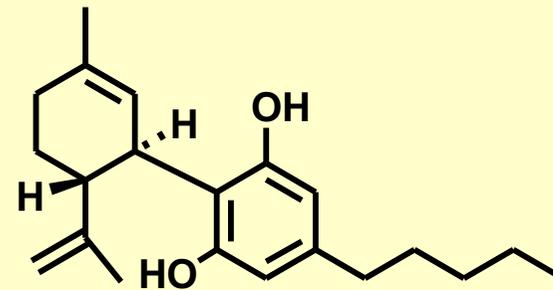


Anandamide



# Effetti entourage dei (fito)cannabinoidi

- THC attiva CB1 e CB2
- La sua azione è potenziata dall'ossidazione metabolica a 11-idrossiderivato
- CBD inibisce il potenziamento metabolico bloccando l'ossidazione di THC a 11-OH THC
- CBD "modera" l'azione psicotropa di THC, anche perché è un agonista inverso del CB1.



CBD



THC

## Graduatoria degli effetti terapeutici dei cannabinoidi (naturali e sintetici)

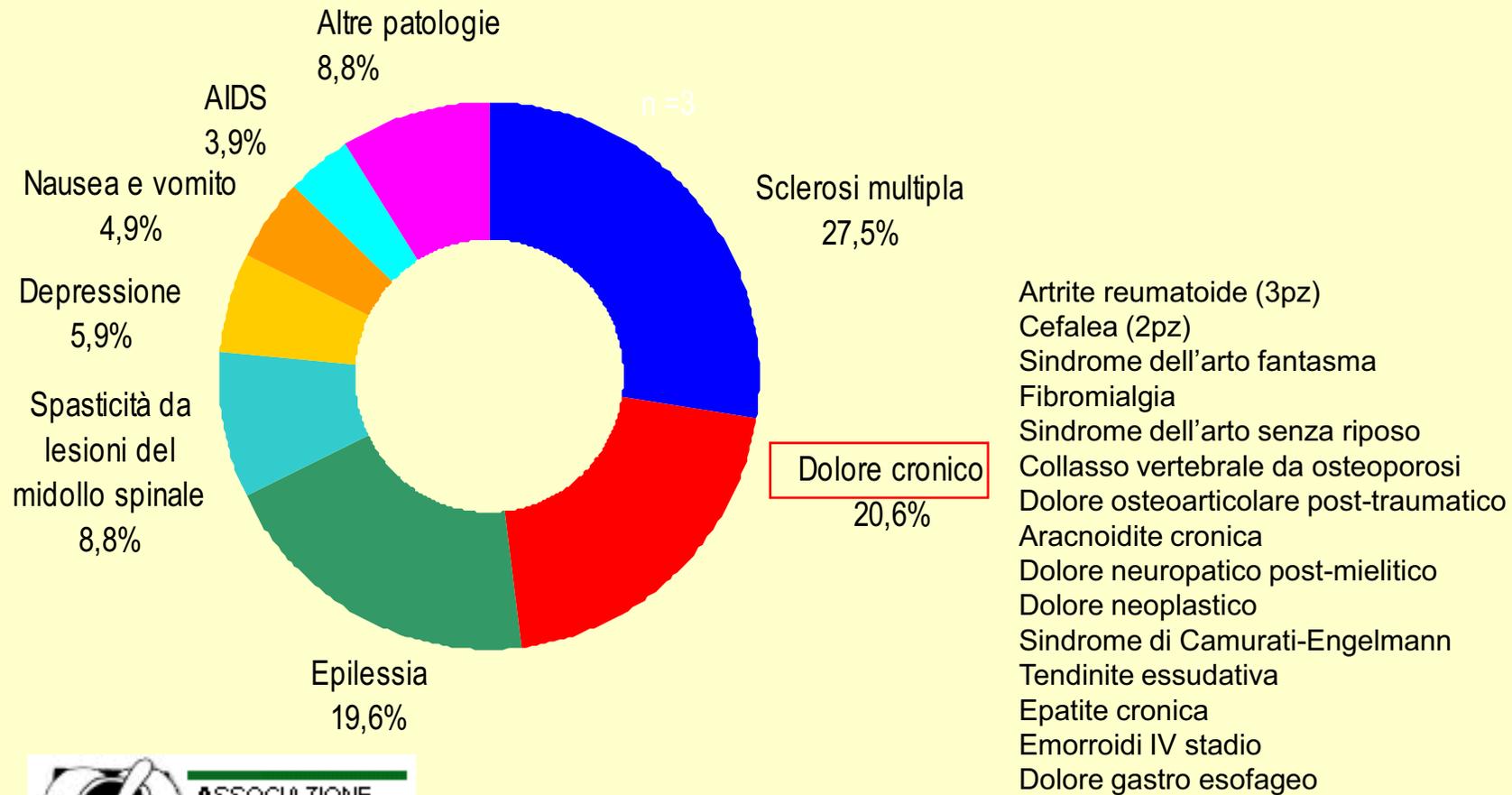
1° *Effetti accertati*: nausea e vomito, anoressia e perdita di peso.

2° *Effetti relativamente ben accertati*: spasticità, condizioni dolorose, problemi di movimento, asma, glaucoma dolori neurogenici.

3° *Effetti meno accertati*: allergie, flogosi, epilessia, depressione, ansietà, dipendenze da droghe, infezioni batteriche.

4° *Effetti oggetto di ricerca di base*: malattie autoimmuni, cancro, neuroprotezione, problemi di pressione arteriosa, febbre.

# INDAGINE SULL'USO TERAPEUTICO DELLA CANNABIS IN ITALIA PATOLOGIE DEI PAZIENTI (102 pz)



## **Medicinali a base cannabinoidi naturali**

### **CANNADOR®**

Capsule contenenti estratti della pianta di Cannabis, a contenuto standardizzato di principio attivo. Il contenuto di ogni capsula equivale a 2.5mg di THC.

Le piante da cui si ricavano gli estratti provengono da coltivazioni autorizzate dal Governo svizzero. Le capsule vengono prodotte in Germania presso l'European Institute for Oncological and Immunological Research di Berlino.

### **SATIVEX®**

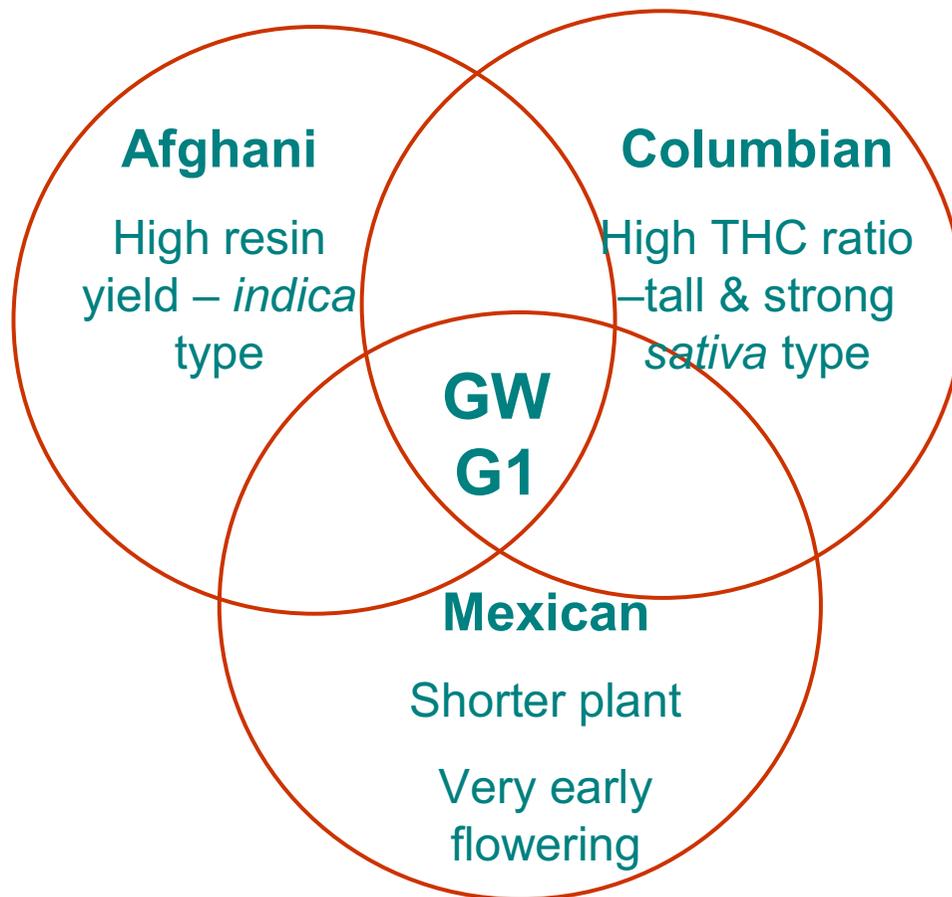
Spray sublinguale contenente estratti della pianta di Cannabis, a contenuto standardizzato di THC e CBD.

Le piante da cui si ricavano gli estratti provengono da una coltivazione autorizzata dal Governo inglese. Gli spray sono prodotti dalla GW Pharmaceuticals (UK) e saranno commercializzati dalla Bayer in Europa.

# Sativex

- **Sativex® contains two purified, standardised extracts of specific varieties (chemovars) of Cannabis, as Active Pharmaceutical Ingredients**
  - High THC extract - G1
  - High CBD extract - G5
- **Grown as separate crops, processed in parallel**
- Growing two crops , each containing a different cannabinoid gives maximum flexibility in clinical research.
- THC for many years considered to be **the** active constituent
- CBD was considered to be inactive
- CBD is a good analgesic, A/I, immunomodulator and is not psychotropic.
- It complements the activity of THC
- The ratio of THC:CBD in Sativex ® is similar to that in street cannabis in Europe
- Other ratios have different therapeutic applications

# Provenance & Pedigree



- Skunk #1 is a high THC chemovar grown in Holland (1984)
- GW derived an improved strain as its high THC variety
- (Afghani x Columbian) x Mexican
- Stabilised hybrid

# Cannabinoidi sintetici attualmente in commercio

## **DRONABINOL (Marinol®)**

capsule da 2.5 - 5 - 10 mg di THC "puro".

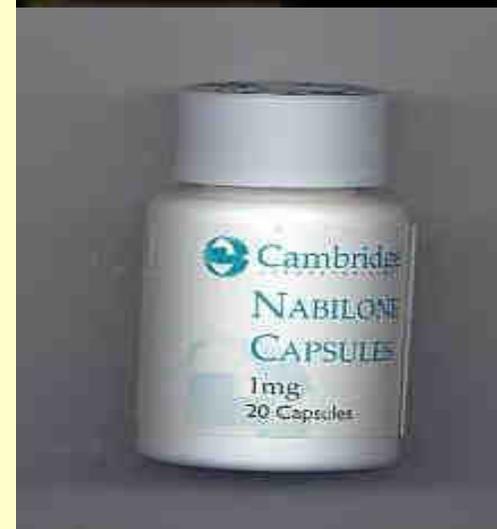
Prodotto dalla Unimed Pharmaceuticals (USA).  
Indicazioni registrate (1987): trattamento della  
nausea in pazienti in chemioterapia e stimolazione  
dell'appetito in pazienti con AIDS.



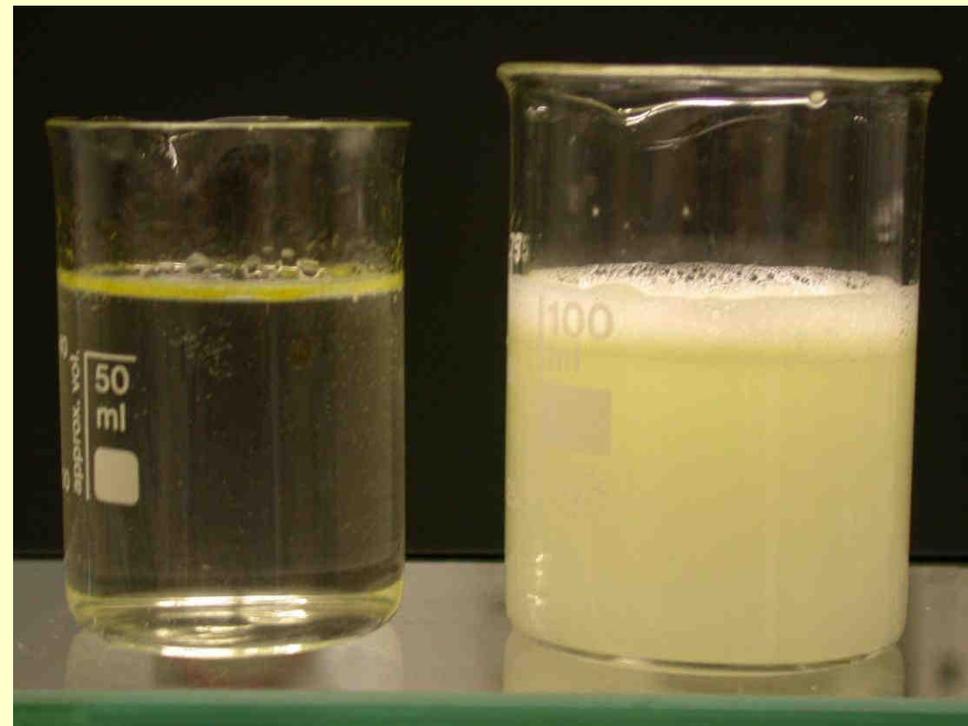
## **NABILONE (Cesamet®)**

capsule da 1 mg

Prodotto dalla Cambridge Laboratories Ltd (UK).  
Indicazioni registrate: vedi sopra)

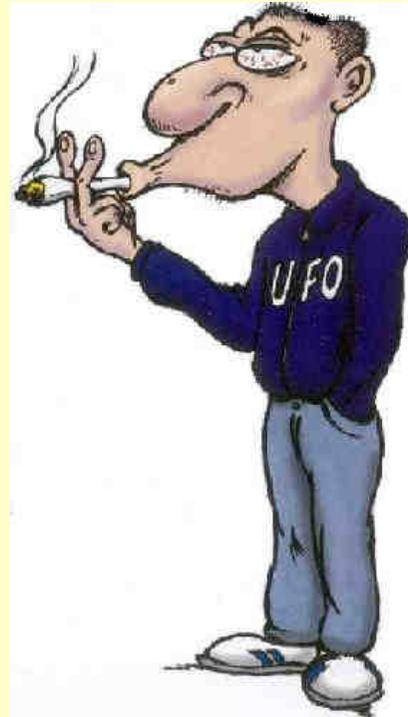


## Diverse modalità di somministrazione dei derivati di *Cannabis*



# La Cannabis medicinale come sfida scientifica e tecnologica

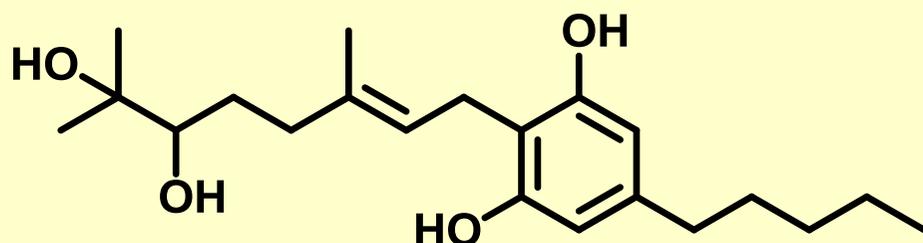
- Ottimizzazione del profilo fitochimico della pianta
- Produzione industriale della pianta
- Ottimizzazione della via di somministrazione (il fumo di Cannabis è irritante e ricco di catrame!)
- Formulazione degli estratti



# Conclusioni

- La cannabis e la sua azione biologica sono sistemi complessi, non riconducibili a singoli costituenti od singoli recettori biologici.
- Rispetto alla cannabis ricreazionale, quella medicinale ha composizione più complessa, ed è caratterizzato da:
  - Attenuazione degli effetti psicotropi di THC
  - Profilo farmacologico più ampio

# Carmagerolo, un cananbinoide dedicato a Carmagnola

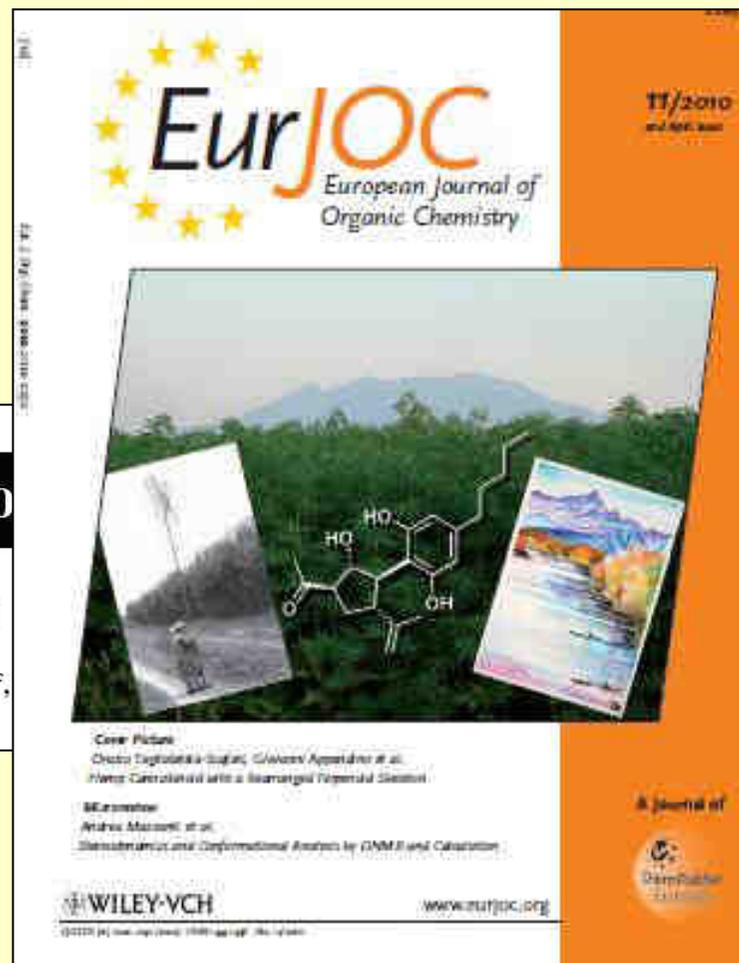


**NPC**

**Natural Product Communication**

A Polar Cannabinoid from *Cannabis sativa* var. *Carma*

Giovanni Appendino<sup>a,†</sup>, Anna Giana<sup>a</sup>, Simon Gibbons<sup>b</sup>, Massimo Maffei<sup>c</sup>, Giorgio Gnani<sup>c</sup>, Gianpaolo Grassi<sup>d</sup> and Olov Sterner<sup>e,\*</sup>

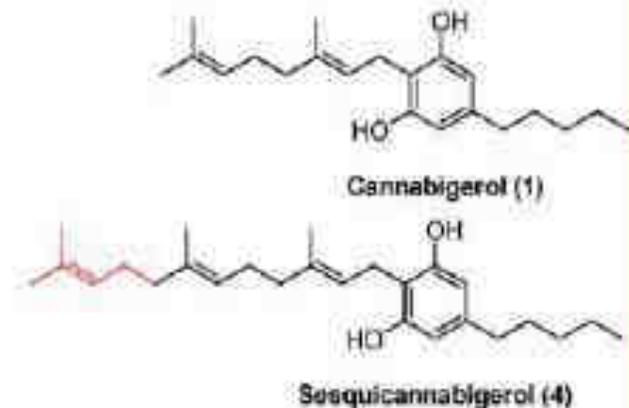


# Sesquicannabigerolo: un nuovo tipo di cannabinoidi scoperto a Novara

JOURNAL OF  
**NATURAL  
PRODUCTS**

Bioactive Prenylogous Cannabinoid from Fiber Hemp  
(*Cannabis sativa*)

Federica Pollastro,<sup>†</sup> Orazio Tagliatela-Scafati,<sup>†</sup> Marco Allarà,<sup>§</sup> Eduardo Muñoz,<sup>⊥</sup> Vincenzo D  
Luciano De Petrocellis,<sup>\*||,§</sup> and Giovanni Appendino<sup>\*†</sup>



# Da 5 anni nella classifica dei lavori più scaricati dal sito del JNatProd (con un grazie al NYT)

J. Nat. Prod. 2008, 71, 1427–1430

1427

## Antibacterial Cannabinoids from *Cannabis sativa*: A Structure–Activity Study

Giovanni Appendino,<sup>\*,†,‡</sup> Simon Gibbons,<sup>\*,†</sup> Anna Giana,<sup>†,‡</sup> Alberto Pagani,<sup>†,‡</sup> Gianpaolo Grassi,<sup>§</sup> Michael Stavri,<sup>‡</sup> Eileen Smith,<sup>‡</sup> and M. Mukhlesur Rahman<sup>‡</sup>

Dipartimento di Scienze Chimiche, Alimentari, Farmaceutiche e Farmaco  
28100 Novara, Italy, Consorzio per lo Studio dei Metaboliti Secondari (C  
Pharmacognosy and Phytotherapy, The School of Pharmacy, University of  
CRA-CIN Centro di Ricerca per le Colture Industriali, Sede distaccata d

# The New York Times

NEW YORK, SATURDAY, JULY 4, 2009

## Maximum Wage Law Succeeds

### Salary Caps Will Help Stabilize Economy

By J.K. MALONE

WASHINGTON — After long and often bitter debate, Congress has passed legislation, fiercely fought for by labor and progressive groups, that will limit top salaries to fifteen times the minimum wage. Tying the bill to a plan of overall reform of the U.S. economy, the bill echoes a similar effort enacted by President Franklin Roosevelt in 1942, which was followed by the longest period of growth for the middle class in U.S. history.

"When C.E.O. salaries remain stable thanks to high taxation of high salaries, there's little incentive to take big risks with shareholders' money, and the economy remains in a steady growth mode," said Senator Barney Frank, one of the bill's co-sponsors. "But when C.E.O. salaries can fly through the roof, there's a very strong incentive for C.E.O.s

## New Wage Cap Will Stabilize Economy

From Page A1

to take in massive dividends, often at the cost of the company's, and the country's, stability."  
The first time the U.S. implemented a maximum wage was in 1942, when President Roosevelt said that "no American citizen ought to have an income, after he has paid his taxes, of more than \$25,000 a year," the equivalent of \$315,000 today.

Some version of a maximum wage law was in effect until 1980. Before 1964, income over \$400,000 in today's dollars faced a 91 percent federal tax rate, and the top-bracket tax rate never dipped below 70%. Under Reagan, the top tax rate slid down to 28 percent — a shift that is now understood to have been one of the prime contributors to the mortgage meltdown and other market failures.

The current minimum wage is \$5.85 (\$12,168 annually) making the new maximum wage \$182,520 a year. Any amount over that will be taxed at a rate of 100 percent.

The Center on Executive Compen-

sation is an industry-backed group based in Washington whose goal is to tell corporate America's side of the executive pay story. Richard Floersch, the center's chairman and the chief human resources officer at McDonald's, defended high salaries. Most companies, he said, are "dedicated to a very strong executive compensation program with very strong principles around pay for performance."

In the two days since Mr. Floersch made these comments to a reporter, the Center on Executive Compensation has dissolved. A statement on their website now reads: "We have decided that in light of recent changes in economic policy, and the failure of hedge fund managers and banks to prevent massive losses despite their astronomical pay, our Center has lost its relevance." The statement also acknowledges the problems caused by Fannie Mae and Freddie Mae executives falsifying profits of \$9 billion so their firms would appear attractive to investors and then, instead of being fired, receiv-

ing retirement packages upwards of \$10 million.

House Speaker Nancy Pelosi celebrated the bill's passage with an impassioned speech. "The struggle on behalf of human dignity continues. We need investment in productive enterprises and public services. The era is over of C.E.O.s who receive millions in bonuses as their employees go without health care and the company fails."

In her speech, Ms. Pelosi extensively quoted Treasury Undersecretary E. Merrick Dodds, who stated, shortly after passage of the first maximum wage under Roosevelt: "The modern period has been one in which a new impulse towards regulation has gathered strength as a result of our experience of the evils to which unlimited freedom of contract gives rise in a post-industrial society characterized by extreme inequalities of wealth and bargaining power and by sudden oscillations between booms and depressions."

Don Cortland contributed reporting.

«Previste nuove strutture complesse»

Sanità Ricerca della facoltà di Farmacia: tutta la comunità scientifica internazionale guarda a Novara

## Gli effetti miracolosi della canapa

Isolati cannabinoidi capaci di distruggere i super batteri che resistono agli antibiotici

NOVARA (ep) Il più grande nemico dei batteri si nasconde nelle piante di canapa: l'uso dei cannabinoidi naturali (in Piemonte, a Carmagnola, è presente una delle varietà migliori al mondo) riduce la diffusione dei batteri che infestano le corsie degli ospedali di tutto il mondo. «La gente non lo sa», spiega Giovanni Appendino, docente di chimica della Facoltà di Farmacia di Novara che ha curato gran parte delle ricerche - ma negli ospedali la presenza di batteri, che sono diventati resistenti anche agli antibiotici, causa più morti dell'Aids: creano infezioni altrimenti incurabili. Il progetto ha coinvolto tre soggetti: la Facoltà di Farmacia dell'Amedeo Avogadro, un



La canapa, derivata dalla marijuana è più spesso protagonista di sequestri da parte delle forze dell'ordine piuttosto che di scoperte mediche

centro specializzato di Rovigo che ha coltivato la pianta e un centro londinese. Lo scopo era creare delle sostanze antibiotiche isolate da piante naturali. La canapa era usata, ancora prima degli antibiotici come sidiinfettante: noi abbiamo solo seguito quella

strada. Ora siamo al punto di partenza: dovremo lavorare sui polifenoli. Vorremmo rivalutare la canapa piemontese, da sempre considerata una delle migliori». Il progetto è stato pubblicato sulla rivista della Società chimica americana e classi-

ficato come "articolo caldo", ovvero di interesse: tutto il mondo scientifico (e non) guarda ora a Novara e ai suoi risultati. Il progetto è iniziato tre anni fa grazie ad un finanziamento europeo: ci lavorano, oltre ad Appendino, due dottorandi di ricerca e alcuni studenti. Come potrà immaginare l'uso della canapa ricorda più gli spinelli che la medicina... «Su questo voglio essere chiaro: fumare la canapa facilita le infezioni, a differenza di quanto scoperto con il nostro progetto di ricerca - replica - Fumare è dannoso, non solo perché il Tbc è un immunodepressore. Detto questo, c'è un spazio per l'uso medico della canapa industriale come antibatterico».

p.r.

POLITICA

