

# **CANNABIS: approfondimenti**

**Gerra G., Zaimovic A.**

## Il sistema recettoriale della anandamide

Da alcuni anni è noto che la cannabis, trasformata dall'organismo in tetra-idro-cannabinolo (THC), si lega a specifici recettori a livello cerebrale e tale sistema recettoriale corrisponde a sostanze naturali presenti nel sistema nervoso, una sorta di "cannabinoidi endogeni" (Welch, 1997) con funzioni estremamente delicate, complesse e in gran parte ancora inesplorate.

Gli agonisti endogeni dei recettori della cannabis sino ad oggi individuati comprendono una amide e un derivato dell'acido arachidonico: il primo è stato chiamato anandamide, una amide prodotta dai nostri neuroni che, come la dea "Ananda" nelle religioni orientali, sarebbe deputata alla percezione della euforia, della felicità e in particolare di quello stato d'animo che associa insieme una condizione di benessere euforizzante con una condizione rilassante e tranquillizzante. Il secondo sarebbe l'arachidonil-glicerolo, una molecola di natura lipidica, anch'essa capace di legarsi ai recettori della cannabis (Piomelli, 2001). Dunque tali cannabinoidi endogeni sarebbero deputati alla percezione non della euforia che si accompagna ai momenti di arousal, all'affrontare uno stress, a un conflitto o a una prova, non l'euforia del fighting, ma il ritorno alla serenità rilassata dopo aver affrontato con successo un impegno o una difficoltà.

Di qui l'importanza del sistema cannabinoide-endogeno in relazione alla percezione del piacere ottenuto attraverso l'impegno nelle normali attività, e il suo ruolo nella motivazione ad investire in ambito progettuale, sotto lo stimolo dell'euforia e dell'appagamento che sono stati raggiunti.

I cannabinoidi endogeni, a differenza di altri neurotrasmettitori e peptidi del cervello, non sarebbero immagazzinati in depositi contenuti in micro-vescicole, ma prodotti “a domanda”, da specifici neuroni e rilasciati nello spazio extracellulare. Sia la stimolazione dei recettori dopaminergici D2, sia la stimolazione dei recettori NMDA da parte dell'acido glutammico, appaiono capaci di indurre il release di cannabinoidi endogeni (Giuffrida et al., 1999; Stella and Pomelli, 2001), con l'instaurarsi di delicati equilibri tra sistemi recettoriali.

Una mappatura dei recettori dell'anandamide, ovvero dei recettori per i cannabinoidi endogeni su cui la cannabis svolge la sua azione, ha mostrato una particolare disposizione proprio nelle aree del sistema della gratificazione, il lobo limbico, l'amigdala, l'ippocampo e il nucleo accumbens (Gatley et al., 1998; Piumelli, 2001), e in quelle aree del cervello preposte alla percezione e comunicazione delle emozioni, al controllo degli impulsi e dell'aggressività, alla espressione degli aspetti più delicati delle relazioni interpersonali, infine al sistema motivazionale (Mathews et al., 2000).

Una azione documentata sempre con gli studi di “brain imaging” riguarda la capacità della cannabis di aumentare il metabolismo del glucosio nel nucleo orbito-frontale, che, in connessione con i meccanismi della gratificazione, funziona proprio da centro decisionale per l'individuo (Volkow et al., 1996). Tale azione è stata messa in evidenza solo nei soggetti che abusano di cannabis, suggerendo che il cervello dei soggetti vulnerabili possa presentare alterazioni che predispongono a sviluppare la dipendenza, anche nel caso della cannabis.

Il sistema dei cannabinoidi endogeni comprende 2 tipi di recettori, i CB1 e i CB2: i primi (CB1) sono situati nel sistema nervoso centrale, nell'ippocampo, nei gangli della base, nel cervelletto e nella corteccia, mentre gli altri sono collocati su cellule periferiche dell'organismo (ad esempio milza, tonsille) e sulle cellule del sistema immunitario (Calignano et al., 2000).

## Esposizione alla cannabis e tolleranza crociata

La esposizione alla marijuana, e quindi alla cannabis, ha mostrato nell'animale da esperimento una consistente riduzione del binding recettoriale della stessa, con lo sviluppo di una condizione di tolleranza, ma tale riduzione appare comprendere, in modo crociato, anche l'intensità di legame con l'anandamide, cioè con i cannabinoidi naturali (Fride, 1995). Dunque si andrebbe riducendo la sensibilità recettoriale non solo per l'agonista esogeno, il THC, ma anche per l'agonista naturalmente presente nel cervello (Welch, 1997), ponendo le basi biochimiche per una possibile disfunzione della percezione dell'euforia e delle motivazioni, o almeno per un cambiamento della soglia a cui gli stati emozionali sono apprezzabili. Anche se occorre cautela nel trarre considerazioni sull'uomo rispetto a questi studi, si può facilmente immaginare che l'alterazione della capacità di legame dei recettori per l'anandamide possa fornire il substrato a quella che è stata definita la sindrome amotivazionale connessa al fumo di marijuana: una sorta di anedonia, apatia e difficoltà al coinvolgimento in tutte le condizioni che possono impegnare l'individuo nel raggiungimento delle gratificazioni quotidiane.

## Cannabis e sistema della gratificazione

Recenti studi hanno dimostrato anche per la cannabis una specifica capacità di agire sul sistema della gratificazione, con l'induzione di release di dopamina a livello del nucleo accumbens (Tanda et al., 1997; Di Chiara et al., 1993). Tale condizione, dimostrata da Di Chiara in particolare a livello dello shell, del "guscio" dell'accumbens, comporta che anche la cannabis può essere considerata per il suo ruolo addittivo e quindi la sua capacità di indurre dipendenza, come avviene per diverse altre sostanze d'abuso (Rosenberg and Anthony, 2001).

Si è visto che a livello ventro-tegmentale l'azione del THC, mediata verosimilmente dai recettori cannabinoidi endogeni, ottiene di attivare la cascata del piacere coinvolgendo anche i peptidi oppioidi endogeni (Ambrosio et al., 1999), lasciando una traccia persistente sul sistema che provocherebbe il comportamento addittivo, anche indipendentemente dall'espressione di una vera e propria dipendenza fisica (Copeland et al., 2001). A questo proposito una forma spesso indecifrabile di dipendenza psicologica, conduce il consumatore di cannabis, in particolare i soggetti affetti da una preesistente vulnerabilità, a provare un indistinto stato di malessere che si traduce nella induzione a reiterare l'assunzione di cannabinoidi. Tale quadro è caratterizzato da una condizione di distress, irritabilità e ansia, nel quale il craving per la cannabis appare sostenuto proprio da una ricerca di sollievo rispetto all'incapacità di adattarsi ai fattori stressanti, e questo come espressione di reazioni biologiche oggi sempre meglio conosciute (Copeland et al., 2001; Kobayashi et al., 1999). A seconda delle caratteristiche individuali il paziente lamenterà disforia, apatia, ansia o maggiore suscettibilità alla noia, in altri casi irritabilità e senso di vuoto, oppure una forma di inadeguatezza alle relazioni, tutte condizioni psichiche tali da provocare un nuovo ricorso alla cannabis, anche a distanza di diverse settimane dall'ultima assunzione.

Tra gli elementi neuroendocrini che caratterizzerebbero una vera e propria astinenza da cannabis è stato dimostrato, alla sospensione della stessa, un incremento del release del Cortico Releasing Factor (CRF), con la conseguenza di una possibile attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Rodriguez de Fonseca et al., 1997; Rubio et al., 1995). Tale stato è ben noto, nell'ambito psicobiologico, come un correlato delle condizioni di disforia, maladattamento allo stress e del tratto depressivo (Gregg et al., 1976). Potrebbe essere genericamente questa alterazione del tono dell'umore a far percepire il craving per la cannabis, in associazione a una inappropriata attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

## Cannabis, anandamide e gli altri neurotrasmettitori

L'azione della cannabis è estremamente articolata e complessa, estesa ad influenzare non soltanto il sistema dell'anandamide ma, attraverso i recettori cannabinoidi endogeni, una varietà di altri equilibri neuroendocrini.

Interazioni importanti sono state descritte tra i recettori presinaptici CB1 per l'anandamide e il release di GABA (Katona et al., 1999): il sistema della euforia e dell'adattamento allo stress appare ben connesso con il "tranquillizzante naturale" del nostro cervello, l'acido gamma-amino-butyrico, e appaiono in questo senso possibili forme di sinergismo tra l'alcool e i cannabinoidi, essendo l'alcool in sè capace di aumentare il tono gabaergico.

Le relazioni tra sistema dei cannabinoidi e peptidi oppioidi endogeni possono aiutare a interpretare sia gli effetti gratificanti della cannabis cui si è accennato in precedenza, sia le interferazioni nell'influenzare la soglia del dolore (Costentin, 2000).

L'esposizione al THC nei ratti riduce il release di tirosina idrossilasi, con un significativo cambiamento nella concentrazione dei recettori dopaminergici (Rodriguez de Fonseca et al., 1991). Inoltre l'incremento dei livelli di catecolamine e cambiamenti nel contenuto di serotonina sono stati segnalati molti anni orsono dopo l'abuso di cannabis (Hollister et al., 1970).

La cannabis riesce verosimilmente a influenzare i recettori serotoninergici, in quanto sono state individuate specifiche interazioni tra anandamide e questi recettori (Kimura et al., 1998). Gli agonisti per i siti recettoriali dei cannabinoidi attivano la funzione dei recettori 5-HT<sub>2</sub> in vivo (Cheer et al., 1999) e inibiscono la funzione 5-HT<sub>3</sub> nell'animale da esperimento (Fan, 1995).

La stimolazione dei recettori CB1 da parte della cannabis è stata osservata ridurre i livelli di PRL ed LH, verosimilmente attraverso la mediazione del GABA (de Miguel et al., 1998).

## Cannabis e anandamide: considerazioni di psichiatria biologica

Reiterate segnalazioni suggeriscono che il sistema della anandamide sia coinvolto nel controllo degli impulsi, nell'identità della persona e nella percezione dell'io. Un gruppo di ricercatori ipotizza che la disregolazione del sistema dell'anandamide possa avere un ruolo fondamentale nell'esordio di una tipologia di schizofrenia (Emrich et al., 1997; Leweke et al., 1999). I disturbi psicotici, presenti in qualche caso nei consumatori di cannabis, non sarebbero indotti dalla cannabis in modo diretto ma slatentizzati in soggetti predisposti a causa della desensibilizzazione del sistema della anandamide. Individui nei quali il disturbo sarebbe rimasto permanentemente ad uno stadio sub-clinico della malattia mostrano invece gravi forme con allucinazioni, isolamento sociale e pensiero paranoide strutturato.

## Cannabis e disturbi psichiatrici

Se i casi clinici estremi, con gravi disturbi psichiatrici, riguardano una minoranza dei consumatori, al contrario le paranoie, il risentimento, una sorta di vischiosità del pensiero, una subdola forma di depersonalizzazione, con ostilità e irritabilità non presenti nei tratti caratteristici del paziente, emergono durante gli anni di esposizione alla cannabis in un gran numero di casi: in un recente studio che utilizza tecniche di brain imaging il THC è stato dimostrato capace di aumentare il flusso cerebrale, in particolare a livello dell'emisfero destro, nel lobo frontale e nella parte anteriore del cingolo, e questo in correlazione con i livelli di depersonalizzazione (Mathew et al., 1999).

Un quadro di progressivo isolamento rispetto ai coetanei, un disinteresse alle relazioni affettive e sessuali, un abbandono dell'attività sportiva o ricreazionale spesso si presentano proprio nei soggetti che hanno assunto la sostanza al fine di ottenere una maggiore socializzazione e una maggior capacità di coinvolgimento.

L'associarsi di disturbi psichiatrici al consumo di cannabis richiede ovviamente una accurata discriminazione diagnostica tra sintomi prodotti dall'abuso della marijuana e possibili caratteristiche del soggetto preesistenti all'incontro con la sostanza, che anzi potrebbero aver condizionato il ricorso alla stessa. Se infatti la cannabis è capace di produrre una sindrome amotivazionale, per le ragioni biochimiche che si sono dette, allo stesso tempo la disponibilità a fumare marijuana, e il rischio di rimanere impigliati nella stessa, è spesso tipico degli adolescenti affetti da una condizione amotivazionale precedente l'assunzione di droga (Miyamoto et al., 1995).

In questa direzione, lasciano qualche dubbio i dati riportati riguardo alle modificazioni morfologiche del cervello che sarebbero state osservate in soggetti con storia di esposizione precoce alla marijuana (Wilson et al., 2000). Da un lato infatti queste evidenze sottolineano la possibilità che l'esposizione ai cannabinoidi durante l'adolescenza possa avere effetti neurotossici più consistenti rispetto al danno che si riscontra nell'adulto, dall'altro la riduzione delle dimensioni dell'intero cervello, rilevata da questi Autori, potrebbe associarsi alla disponibilità del soggetto a fumare cannabis e preesistere all'incontro con la droga.

### Cannabis e oppiacei

Per ciò che concerne il passaggio dall'impiego di cannabinoidi all'assunzione di oppiacei, non obbligatorio, ma estremamente frequente, se le ragioni di questo elevato rischio possono ricondursi a motivazioni di ordine clinico, non possono oggi essere ignorate le evidenze farmacologiche in questo ambito. Infatti il paziente consumatore di cannabis ricorre all'eroina in diversi casi semplicemente per medicare in modo più intensivo i propri disturbi psicologici e comportamentali, in altri per medicare lo stato disforico e i disturbi indotti dalla cannabis stessa, ma i dati più recenti indicano una vera e propria interazione farmacologica tra il sistema oppioide e

il sistema dei cannabinoidi. Nell'animale da esperimento l'esposizione cronica ai cannabinoidi ottiene una facilitazione della discriminazione per l'eroina, come una sorta di sensibilizzazione (Lamarque et al., 2001), suggerendo una possibile incrementata vulnerabilità per la progressione verso la dipendenza da oppiacei. La somministrazione di cannabinoidi provocherebbe una up-regolazione della risposta agli oppiacei, e dunque una forma di sensibilizzazione all'eroina (Cadoni et al., 2001), e per converso durante la dipendenza da morfina sarebbe stata evidenziata una up-regolazione dei recettori CB1 per i cannabinoidi endogeni (Yamaguchi et al., 2001).

Il naloxone, antagonista dei recettori oppioidi mu, si è mostrato capace di antagonizzare non solo la risposta dopaminergica all'eroina, ma anche quella alla cannabis, indicando condizioni di possibile sinergismo e di reattività crociata che lasciano ipotizzare uno scenario nuovo riguardo all'utilizzo di queste due tipologie di sostanze (Tanda et al., 1997).

## BIBLIOGRAFIA

- Ambrosio E, Martin S, Garcia-Lecumberri C, Crespo JA. The neurobiology of cannabinoid dependence: sex differences and potential interactions between cannabinoid and opioid systems. *Life Sci* 1999; 65 (6-7): 687-94;
- Cadoni C, Pisanu A, Solinas M, Acquas E, Di Ciara G. Behavioural sensitization after repeated exposure to delta9-tetrahydrocannabinol and cross-sensitization with morphine. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 Nov; 158 (3):259-266;
- Calignano A, Katona I, Desarnaud F, Giuffrida A, La Rana G, Mackie K, Freund TF, Piomelli D. Bidirectional control of airway responsiveness by endogenous cannabinoids. *Nature* 2000 Nov 2;408(6808):96-101;
- Cheer JF, Cadogan AK, Marsden CA, Fone KC, Kendall DA Modification of 5-HT2 receptor mediated behaviour in the rat by oleamide and the role of cannabinoid receptors. *Neuropharmacology* 1999 Apr;38(4):533-41
- Copeland J, Swift W, Rees V. Clinical profile of participants in a brief intervention program for cannabis use disorder. *J Subst Abuse Treat* 2001 Jan;20(1): 45-52;
- Costentin J. Pain and its main transmitters. *Ann Pharm Fr* 2000 Mar; 58 (2): 77-83;
- de Miguel R, Romero J, Munoz RM, Garcia-Gil L, Gonzalez S, Villanua MA, Makriyannis A, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ Effects of cannabinoids on prolactin and gonadotrophin secretion: involvement of changes in hypothalamic gamma-aminobutyric acid (GABA) inputs. *Biochem Pharmacol* 1998 Nov 15;56(10):1331-8
- Di Chiara G, Acquas E, Tanda G, Cadoni C. Drugs of abuse: biochemical surrogates of specific aspects of natural reward? *Biochem Soc Symp* 1993;59:65-81;
- Emrich HM, Leweke FM, Schneider U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav* 1997 Apr;56(4):803-7

- Fan P Cannabinoid agonists inhibit the activation of 5-HT<sub>3</sub> receptors in rat nodose ganglion neurons. *J Neurophysiol* 1995 Feb;73(2):907-10
- Fride E. Anandamides: tolerance and cross-tolerance to delta 9-tetrahydrocannabinol. *Brain Res* 1995 Oct 30; 697(1-2): 83-90;
- Gatley SJ, Lan R, Volkow ND, Pappas N, King P, Wong CT, Gifford AN, Pyatt B, Dewey SL, Makriyannis A. Imaging the brain marijuana receptor: development of a radioligand that binds to cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors in vivo. *J Neurochem* 1998 Jan; 70 (1):417-23;
- Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM, Rodriguez de Fonseca F, Navarro M, Piomelli D. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nat Neurosci* 1999 Apr;2(4):358-63 Comment in: *Nat Neurosci*. 1999 Apr;2(4):303-4;
- Gregg JM, Small EW, Moore R, Raft D, Toomey TC. Emotional response to intravenous delta9tetrahydrocannabinol during oral surgery. *J Oral Surg* 1976 Apr;34(4):301-13
- Hollister LE, Moore F, Kanter S, Noble E1 -tetrahydrocannabinol, synhexyl and marijuana extract administered orally in man: catecholamine excretion, plasma cortisol levels and platelet serotonin content. *Psychopharmacologia* 1970;17(4):354-60
- Katona I, Sperlagh B, Sik A, Kafalvi A, Vizi ES, Mackie K, Freund TF. Presynaptically located CB<sub>1</sub> cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. *J Neurosci* 1999 Jun 1;19(11):4544-58;
- Kimura T, Ohta T, Watanabe K, Yoshimura H, Yamamoto I Anandamide, an endogenous cannabinoid receptor ligand, also interacts with 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor. *Biol Pharm Bull* 1998 Mar;21(3):224-6
- Kobayashi H, Suzuki T, Kamata R, Saito S, Sato I, Tsuda S, Matsusaka N Recent progress in the neurotoxicology of natural drugs associated with dependence or addiction, their endogenous agonists and receptors. *J Toxicol Sci* 1999 Feb;24(1):1-16;
- Lamarque S, Taghzouti K, Simon H. Chronic treatment with Delta (9)-tetrahydrocannabinol enhances the locomotor response to amphetamine and heroin.

- Implications for vulnerability to drug addiction. *Neuropharmacology* 2001 Jul; 41(1):118-29;
- Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999 Jun 3;10(8):1665-9
  - Mathew RJ, Wilson WH, Chiu NY, Turkington TG, Degrado TR, Coleman RE. Regional cerebral blood flow and depersonalization after tetrahydrocannabinol administration. *Acta Psychiatr Scand* 1999 Jul; 100 (1):67-75;
  - Mathews WB, Scheffel U, Finley P, Ravert HT, Frank RA, Rinaldi-Carmona M, Barth F, Dannals RF. Biodistribution of [18F] SR144385 and [18F] SR147963: selective radioligands for positron emission tomographic studies of brain cannabinoid receptors. *Nucl Med Biol* 2000 Nov; 27 (8): 757-62;
  - Miyamoto A, Yamamoto T, Watanabe S. Effect of repeated administration of delta 9-tetrahydrocannabinol on delayed matching-to-sample performance in rats. *Neurosci Lett* 1995 Dec 8;201(2):139-42
  - Piomelli D. Cannabinoid activity curtails cocaine craving. *Nat Med*, 2001 Oct 7: 1099-1100;
  - Rodriguez de Fonseca F, Carrera MR, Navarro M, Koob GF, Weiss F. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 1997 Jun 27;276(5321):2050-4
  - Rodriguez de Fonseca F, Cebeira M, Fernandez-Ruiz JJ, Navarro M, Ramos JA Effects of pre- and perinatal exposure to hashish extracts on the ontogeny of brain dopaminergic neurons. *Neuroscience* 1991;43(2-3):713-23
  - Rosenberg MF, Anthony JC. Early clinical manifestations of cannabis dependence in a community sample. *Drug Alcohol Depend* 2001 Oct 1; 64(2):123-31;
  - Rubio P, Rodriguez de Fonseca F, Munoz RM, Ariznavarreta C, Martin-Calderon JL, Navarro M. Long-term behavioral effects of perinatal exposure to delta 9-

tetrahydrocannabinol in rats: possible role of pituitary-adrenal axis. *Life Sci* 1995;56(23-24):2169-76

- Stella N, Piomelli D. Receptor-dependent formation of endogenous cannabinoids in cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 2001 Aug 17;425(3):189-96;
- Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu 1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997 Jun 27; 276 (5321):2048-50;
- Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, Hollister L. Brain glucose metabolism in chronic marijuana intoxication. *Psychiatry Res* 1996 May 31; 67(1): 29-38;
- Welch SP. Characterization of anandamide-induced tolerance: comparison to delta 9-THC-induced interactions with dynorphinergic systems. *Drug Alcohol Depend* 1997 Apr 14; 45(1-2):39-45;
- Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis* 2000; 19 (1): 1-22;
- Yamaguchi T, Hagiwara Y, Tanaka H, Sugiura T, Waku K, Shoyama Y, Watanabe S, Yamamoto T. Endogenous cannabinoid, 2-arachidonoylglycerol, attenuates naloxone-precipitated. *Brain Res*, 2001 Aug 3; 909 (1-2):121-6;