Rendiconti
Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL
Memorie di Scienze Fisiche e Naturali
136° (2018), Vol. XLII, Parte II, Tomo I, pp. 7-18

GIOVANNI APPENDINO *

La canapa: da problema ad opportunità**

Riassunto – Di canapa si parla soprattutto a ragione dei suoi usi ludici e ricreativi, in un dibattito in cui la voce della ricerca è troppo spesso coperta dal rumore mediatico. La pianta ha invece il potenziale di contribuire alla risoluzione di importanti problemi medici ed ambientali, e di contribuire al miglioramento delle nostre conoscenze in campi importanti della ricerca biomedica.

Parole chiave: *Cannabis sativa* L.; fitocannabinoidi; drug discovery; tossicodipendenze; epilessia; endocannabinoidi

Introduzione

Il dizionario Zanichelli definisce l'ignoranza come «*la condizione di chi non sa, non conosce, o non ha avuto notizia di determinati fatti e avvenimenti*» [1]. Questa definizione, ed il concetto stesso di ignoranza come mancanza di informazione, sono diventati obsoleti con l'avvento di Internet, che ha reso possibile l'accesso ad un'enorme mole di dati con un semplice click sul computer. La criticità si è quindi spostata dalla *quantità* alla *qualità* dell'informazione, e la più diffusa forma di ignoranza è diventata oggi la disinformazione, cioè la pseudo-conoscenza basata su informazioni non corrette, tendenziose o del tutto false. La disinformazione è stata ribattezzata neo-ignoranza, e si è passati, anche nei curricula accademici, dall'epistemologia (lo studio di come conosciamo) all'agnotologia ed alla cognitronica, rispettivamente lo studio degli impedimenti alla conoscenza, e del modo in cui i media possono distorcere i processi conoscitivi [2]. La neo-ignoranza è alimentata da un flusso costante di notize false o tendenzione (bufale, fake news) diffuse attraverso canali auto-referenziati come blogs e tweets, e la canapa (*Cannabis sativa* L.)

* Socio dell'Accademia dei XL. Dipartimento di Scienze del Farmaco, Largo Donegani 2 - 28100 Novara. E.mail: giovanni.appendino@uniupo.it

** Prolusione tenutasi durante l'Inaugurazione del 236° Anno Accademico, Roma 10 maggio 2018, Biblioteca dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL, Scuderie Vecchie di Villa Torlonia.

è un caso esemplare di argomento agnotologico, sul quale esiste cioè disinformazione diffusa causata da fonti non attendibili. La disinformazione sulla canapa è tale che alcuni anni fa la NORML (National Organization for the Reform of the Marijuana Law), una delle più potenti ed accreditate associazione per la decriminalizzazione della canapa, promosse negli Stati Uniti una campagna per la sua legalizzazione basata sull'informazione, priva di qualsiasi fondamento, che la Regina Vittoria (1819-1901) fosse stata curata per la dismenorrea con una tintura a base di canapa [3]. La Regina Vittoria soffrì in effetti di dismenorrea per tutta la sua età fertile, ma quando John Russel Reynold, uno dei più famosi clinici inglesi dell'Ottocento, pubblicò nel 1890 il suo studio sugli effetti benefici di una tintura di canapa per la dismenorrea, la Regina Vittoria aveva 71 anni, ed era in menopausa da tempo [3]. Reynold non fu mai medico personale della Regina Vittoria, e, in ogni caso, fu, onorificamente, associato alla corte inglese solo nel 1878, quando la regina Vittoria, nata nel 1819, aveva ormai 59 anni.

L'associazione canapa-Regina Vittoria divenne tuttavia così stretta, che nel 2013 uno storico della medicina si sentì in dovere di pubblicare un articolo per sfatarla [3]. Sorprendetemente, se si cerca la voce «cannabis Queen Victoria» su Google, compaiono ancora centinaia di siti che riportano con saccenza e dovizia di particolari come la regina traesse conforto per i suoi dolori mestruali da una tintura di canapa. La NORML è una potente associazione americana fondata e finanziata dalla Playboy Foundation (*pecunia non olet*), e a cui aderiscono importanti uomini politici. Nel 2009 fu responsabile del boicottaggio della Kellog, rea di aver revocato il contratto pubblicitario al nuotatore Michael Phelp, vincitore di 23 ori olimpici, perché si era fatto fotografare mentre fumava una sigaretta di marijuana. Se anche le associazioni specialistiche incorrono in questa serie grossolana di infortuni, solo una piccola frazione dei 188 milioni di riferimenti di Google associati alla voce Cannabis contengono in realtà informazioni attendibili. Questo piccolo elemento di verità, un ago nel pagliaio della disinformazione, è stato tuttavia alla base della scoperta di una dei più interessanti utilizzi medici di un costituente della canapa, quello per il trattamento di alcune epilessie infantili di origine genetica (*vide infra*).

La canapa non è un vuoto conoscitivo. Ogni anno vengono pubblicati su riviste indicizzate oltre 1000 articoli su questo argomento e depositati circa 200 brevetti sullo sfruttamento per uso alimentare, medicinale e tecnologico della pianta e dei prodotti che se ne ottengono (fibra, metaboliti secondari, semi, farina) [4]. È tuttavia opinione diffusa che la canapa rappresenti ancora una sorta di *terra incognita* dal punto di vista del suo sfruttamento salutistico, pronta ad ospitare tutti gli improvvisati «coloni» che vogliono stabilirvici. Forti di un'acculturazione basata essenzialmente su internet, sulla pretesa del diritto all'opinione quale parte della centralità dell'individuo, e sulla presunzione di saperne di più degli «esperti» del campo, i neo-ignoranti di canapa somigliano sempre di più ai «no vax», ai negazionismi del riscaldamento globale, ed ai tanti rumorosi movimenti anti-scientifici che attirano attenzione dai media. Non ho la presunzione di essere un esperto di un argomento così complesso come la canapa, ma ho lavorato sui costituenti di questa pianta per

quasi vent'anni, e vorrei provare, metaforicamente, a descrivere la montagna «canapa» come la si vede dal fondovalle della ricerca di base. Come dice Macchiavelli nel Principe, la punta delle montagne si vede talvolta meglio dal fondovalle che da una cima vicina, e, partendo dalla descrizione di come siamo riusciti a conoscere quello che conosciamo sulla canapa, cercherò di presentare anche le tante cose che ancora non conosciamo su questa pianta, in modo da evidenziare le aree di ricerca che, presumibilmente, si evolveranno di più nei prossimi anni.

La canapa ricreativa (marijuana, hashish)

La canapa è la droga ricreativa più consumata al mondo. Si usa sotto forma di sommità femminili fiorite (marijuana) o di resina (hashish) variamente formulate, in genere per inalazione (spinello, vaporizzatori, sigarette elettroniche). Diversamente da altre droghe vegetali, il suo consumo è infatti compatibile con la vita, almeno per le varietà ricreazionali classiche e per via inalatoria, per cui, diversamente dalla dipendenza da eroina o cocaina, il cannabismo può essere cronico. Non si rimane eroinomane a lungo, ma si può restare dipendenti dalla canapa «a vita». Inoltre, diversamente da altre droghe, che hanno una filiera di produzione indipendente dal consumatore (nessuno coltiva papavero per estrarre la morfina e poi trasformarla in eroina), la produzione della canapa ricreativo è sovente fatta in ambito casalingo con l'utilizzo di speciali lampade che regolano il fotoperiodismo della pianta e ottimizzano la produzione di resina. Questa pratica è molto diffusa in Nord America, ed è stato calcolato che addirittura l'1% del consumo globale di energia degli Stati Uniti, la maggiore voragine energetica a livello mondiale, sia legata alla produzione indoor di canapa ricreativa [5]. Più che risolvere problemi energetici, ecologici e salutistici, per cui la canapa ha effettivamente un grande potenziale, attualmente la pianta contribuisce invece, paradossalmente, al loro aggravamento.

La letteratura sul cannabismo è molto controversa, e forse i soli argomenti su cui c'è concordanza di opinione sono l'effetto dannoso sugli adolescenti, in cui può indurre psicosi molto gravi, la capacità di indurre dipendenza, almeno per le varietà da strada ad alto titolo di principio narcotico che dominano il mercato illegale, e la potenziale letaliltà del consumo orale. La sorprendente tossicità orale è legata al lento assorbimento del principio narcotico (Δ^9-THC). Il suo assorbimento per via inalatoria è infatti immediato, mentre quello per via orale richiede alcune ore, generando inoltre un metabolita con migliore penetrazione nel sistema nervoso centrale. Il consumatore inesperto si «spazientisce» del ritardo dell'effetto narcotico, e consuma così dosi eccessive di «*edible marijuana*» (in genere cioccolatini e dolcini) [6]. Anche negli stati dove la canapa ricreativa è legale, il consumo è riservato agli adulti, ed è richiesta un'età superiore ai 21 anni (raramente 18) per l'acquisto di prodotti a base di canapa narcotica, mentre negli USA il numero di persone che cercano ausilio medico per la dipendenza da canapa ricreativa (il 40% dei consumatori abituali vanno in astinenza per cessazione d'uso) è ormai più che doppio rispetto a quelli che cercano di disintossicarsi da eroina o da cocaina [7].

Parte della controversia sugli effetti del cannabismo potrebbe essere legata alla diversa natura dei prodotti a base di canapa consumati a scopo ricreativo, ed alla loro modalità di assunzione [8]. Ad esempio, la marijuana è fumata in purezza in Nord America, mentre in Europa è in genere mescolata al tabacco per aumentare la temperatura di combustione e velocizzare la generazione del principio narcotico (Δ^9-THC) dal suo precursore (THCA) e la sua volatilizzazione [8]. Il tabacco facilita infatti la diffusione dell'ossigeno nella matrice resinosa delle sommità fiorite della pianta, e la temperatura raggiunta da uno spinello non è molto diversa da quella di una sigaretta, cioè intorno ai 1000 °C, mentre la combustione della marijuana in purezza avviene a temperature inferiori di alcune centinaia di gradi [8]. Ovviamente, il profilo di prodotti di combustione della marijuana fumata in purezza e mescolata al tabacco è diverso, e diversi sono gli effetti sulle vie aeree dei cancerogeni contenuti. Un altro aspetto da tenere in considerazione è la differenza fra la marijuana degli hippies, diluita e mediamente con un contentuo del principio narcotico del 2%, con quella attuale, in cui il titolo raggiunge facilmente il 20% [8]. Esiste inoltre una preocccupante correlazione fra il cannabismo e lo sviluppo di tumori testicolari, forse legato all'elevata presenza di recettori dei cannabinoidi nei tessuti spermatici [9]. Sugli aspetti sociologici della legalizzazione del cannabismo non ho competenze, ma, avendo già problemi con la dipendenza da alcol e tabacco, il buon senso direbbe di evitare di aggiungerne un'altra, vista la capacità della marijuana a creare dipendenza, almeno nell'attuale forma concentrata in cui si trova nel mercato illegale e che ormai è quella che il «consumatore» si aspetta di assumere.

I principi attivi della canapa

La storia degli studi sulla canapa ed i suoi composti è complicata, come sembra essere tutto quello che riguarda questa pianta [10]. Ne tratterò in particolare gli inizi, cercando di chiarire la paternità della scoperta del suo costituente narcotico (Δ^9-THC), un argomento controverso. Le parti aeree della canapa contengono composti unici dal punto di vista strutturale, i cannabinoidi. Il primo cannabinoide ad essere isolato in forma pura fu il cannabinolo (CBN), ottenuto come derivato cristallino (acetato) da un gruppo di tre chimici inglesi già nel 1897 [11]. L'inizio non fu solo confuso, ma anche tragico. Il cannabinolo non è infatti un costituente della canapa, ma un artefatto di degradazione dei suoi composti nativi, e, diversamente da quanto originariamente riportato, non ha proprietà narcotiche. In studi sulla struttura del cannabinolo, uno (secondo alcune fonti due) dei tre ricercatori morirono in seguito ad incidenti di laboratorio, e un terzo soffrì danni molto gravi, apparentemente quando decise di sperimentare su se stesso l'attività del CBN [11].

La struttura del cannabinolo fu chiarita quarant'anni dopo il suo isolamento da studi effettuati da due dei maggiori chimici del secolo scorso, Roger Adams all'università dell'Illinois, e Alexander Todd, premio Nobel per la chimica del 1957, a Manchester. Adams era il più famoso chimico organico americano dei suoi tempi, mentre

Todd era l'astro nascente della chimica organica britannica. Adams si risentì del fatto di avere un rivale, dispiacendosi che l'eccellenza dei suoi risultati non gli avesse meritato una specie di esclusiva sull'argomento, rammaricandosi, a proposito della scoperta della formazione di tetraidrocannabinoli narcotici dal cannabidiolo, che altri ricercatori fossero entrati nel campo (*It was assumed that the discovery and publication especially of this last observation would allow us a certain priority in the study of synthetic analogs and homologs of the tetrahydrocannabinols without competition*) [12]. Nessuno dei due rivali riuscì, tuttavia, ad isolare il composto narcotico della canapa, anche se entrambi, ed in particolare Adams, fecero alcune osservazioni interessanti che permisero di ipotizzare la struttura di questo composto. Tutti e due i ricercatori isolarono un cannabinoide cristallino e non narcotico, il cannabidiolo (CBD), e notarono che per trattamento con acidi ciclizzava dando una miscela di composti dotati di proprietà narcotiche. Due forme isomeriche di questo principio, denominato tetraidrocannabinolo (THC) furono caratterizzate, tutte e due levogire ma con diverso potere rotatorio, e si ipotizzò che fossero presenti anche nelle preparazioni narcotiche a base della pianta. Adams mise a punto una sintesi totale di una versione meno attiva ma pur sempre narcotica del THC ($\Delta^{6a,10a}$THC, nor-synhexyl), e ne studiò le relazioni struttura-attività, scoprendo che la sostituzione del residuo *n*-pentilico con uno α,α-dimetileptilico aumentava di un ordine di grandezza la potenza del composto. Trent'anni dopo, questa osservazione fu di importanza capitale per la caratterizzazione dei recettori del THC [10].

Nel dopoguerra, le ricerche sui costituenti sulla canapa cessarono quasi del tutto nei paesi occidentali, dove, dopo l'incentivazione alla coltivazione della canapa per ragioni belliche, ne venne inasprito il proibizionismo. Gli studi continuarono, tuttavia, nei paesi del blocco comunista, in particolare in Cecoslovacchia. Negli anni cinquanta, i paesi del blocco sovietico avevano problemi di disponibilità di antibiotici, tutti brevettati da industrie occidentali, e effettuarono studi sistematici sui principi antibatterici di origine vegetale. Nel 1955 il chimico cecoslovacco Šantavý scoprì che i cannabinoidi sono artefatti di isolamento, ed esistono nella pianta in forma carbossilata (pre-cannabinoidi) [10]. Nove anni dopo, basandosi esclusiamente su misure di dipersione ottica rotatoria, lo stesso Šantavý chiarì la struttura del tetraidrocannabinolo di Adams, pubblicando però le sue conclusioni su una rivista a diffusione molto limitata, gli atti dell'Accademia di Medicina di Omolouc [13]. Nello stesso anno, Raphael Mechoulam a Gerusalemme isolò il principio narcotico dell'hashish, che risultò essere l'isomero meno levogiro ottenuto da Adams. Mechoulam assegnò una struttura sbagliata dal punto di vista della configurazione assoluta al Δ^9-THC, che venne poi però prontamente corretta [10].

A questo punto, risulta davvero difficile assegnare la paternità della scoperta del Δ^9-THC. Adams fu il primo ad ottenere in forma pura questo composto, la cui struttura fu poi chiarita da Šantavý. Tuttavia, il Δ^9-THC fu isolato per la prima volta dall'hashish da Mechoulam, che ritengo sia da considerare il vero scopritore del composto, pur nella sua «anticipazione» nel corso degli studi di Adams e Šantavý,

anche per il ruolo chiave che questo ricercatore ebbe per tutti gli sviluppi successivi delle ricerche sui cannabinoidi.

I bersagli molecolari dei cannabinoidi

L'interesse per le proprietà biologiche dei cannabinoidi aumentò a cavallo degli anni settanta, in quanto la canapa divenne il simbolo della ribellione contro il sistema, e se ne diffuse il consumo ricreativo [14]. In questi anni, i cannabinoidi furono anche studiati come agenti incapacitanti non letali per uso bellico, identificando nel cannabinoide sintetico DMHP (dimethylheptylpyran) un candidato molto promettente. Alla dose di 2 mg/persona questo composto era in grado di inibire per 2-3 giorni quasiasi attività coordinata, senza una significativa tossicità [14], ma queste ricerche terminarono alla fine degli anni settanta quando gli USA aderirono alla moratoria sullo sviluppo delle armi chimiche. La presenza di un recettore specifico per il Δ^9-THC fu a lungo osteggiata per l'incapacità di identificare un legame specifico del THC ai tessuti neuronali [15]. Diversamente da tutti gli altri agenti narcotici di origine naturali, il Δ^9-THC è infatti lipofilo, e si fissa anche in modo non specifico al rivestimento lipidico dei neuroni. A proposito di potenza, è interessante notare che la dose narcotica di Δ^9-THC per inalazione (circa 3-5 mg in un individuo non dipendente) è molto più piccola di quella dell'eroina intravena (circa 80 mg) [7]. Rifacendosi agli studi di Adams ed alla sua scoperta dell'effetto sconcertante di amplificazione della potenza da parte del residuo α,α-dimetileptilico, i ricercatori della Pfizer progettarono degli analoghi più potenti e meno lipofili del Δ^9-THC. Utilizzando una versione marcata di uno di questi composti (CP-55940), fu finalmente possibile identificare un primo recettore dei cannabinoidi (CB1) nel 1988, e cinque anni dopo una seconda versione di questo recettore (CB2), a distribuzione soprattutto periferica [15]. Queste ricerche culminarono nella scoperta di due analoghi biologici endogeni del Δ^9-THC, denominati endocannabinoidi [16]. Gli endocannabinoidi sono derivati dell'acido arachidonico (o del suo alcol), e, nonostante la loro ampia distribuzione tessutale, non vengono accumulati come gli altri neurotrasmettitori, ma bensì prodotti al bisogno. A ragione della bassissima concentrazione ed instabilità metabolica e chimica dei suoi modulatori endogeni, il sistema endocannabinoide aveva eluso a lungo la ricerca farmacologica, nonostante la sua lunghissima storia evolutiva, dimostrata dalla sua presenza in tutti gli animali con l'eccezione degli insetti [17].

La canapa come medicina

L'identificazione di recettori e di analoghi endogeni fornì un'arma formidabile per sfruttare il potenziale terapeutico dei cannabinoidi che, tuttavia, non ha finora dato i frutti sperati [17]. Un agonista inverso del CB1 (rimonabant) ha raggiunto gli scaffali delle farmacie di alcuni paesi della EU, ma è stato poi ritirato dopo pochi

mesi perché, pur dimostrando efficacia clinica nel controllo del peso e della sindrome metabolica, ha anche causato in alcuni pazienti depressione molto grave e tendenze suicida [18]. Che il farmaco fosse efficace per il controllo del peso, è dimostrato dalla nascita di un fiorente mercato illegale appena il rimonabat fu ritirato dal commercio. Per via delle conseguenze legali, la tossicità, anche se sporadica, è un deterrente formidabile per l'industria farmaceutica, ed il ritiro di un farmaco viene talvolta fatto in modo «emotivo», senza un'attenta analisi dei benefici e dei rischi associati al composto. Un farmaco sperimentale per la modulazione della produzione degli endocannabinoidi è stato poi responsabile della «tragedia di Reims», in cui un volontario morì e altri quattro subirono danni cerebrali in uno studio clinico di fase I su un inibitore della degradazione degli endocannabinoidi [19]. Fu chiarito in seguito che la tossicità non era associata all'effetto sulla produzione di endocannabinoidi, ma ad un'azione «off target», ma l'incidente è stato tuttavia un monito per tutti i progetti di drug discovery nel campo della modulazione del sistema endocannabinoide. Esistono attualmente quattro farmaci basati sui cannabinoidi, ed il loro utilizzo clinico rappresenta un caso interessante di «farmacologia inversa». Normalmente i farmaci nascono nei laboratori e poi arrivano al paziente. In questo caso, il processo si è invece invertito. I pazienti hanno scoperto il beneficio clinico del prodotto, e il laboratorio l'ha poi concretizzato in un farmaco ufficiale. Il Marinol è il Δ^9-THC semisintetico, più facile da ottenere dal CBD che per isolamento, ed è utilizzato per il controllo di nausea e vomito associati alla chemioterapia antitumorale. Questo effetto fu scoperto da un professore di Harvard in seguito alla segnalazione del figlio, ammalato di cancro e sotto chemioterapia, di un effetto benefico della marijuana sugli effetti collaterali del trattamento farmacologico [14]. L'efficacia del Δ^9-THC per il trattamento del glaucoma fu scoperta in modo rocambolesco. Il Dipartimento di Polizia di Los Angeles commissionò uno studio per studiare gli effetti della marijuana sul diametro della pupilla. Alcune droghe ricreative causano infatti effetti vistosi sulla pupilla (ma non la marijuana), e si pensava di poter quindi riconoscere gli utilizzatori della marijuana da un'analisi del loro diametro oculare. Uno dei volontari soffriva di glaucoma, e si notò che la marijuana era in grado di abbassare la pressione oculare. Il Δ^9-THC non è il farmaco di elezione per il trattamento del glaucoma, ed è molto scomodo da utilizzare per via della sua breve durata d'azione, che richiede più somministrazioni al giorno. Tuttavia, alcuni rari casi di glaucoma rispondono meglio al Δ^9-THC rispetto agli altri farmaci per questa indicazione. Questo fu alla base di una celebre causa intenta da un paziente di glaucoma (Robert C. Randall) al governo degli Stati Uniti. Questo paziente riuscì a dimostrare che il Δ^9-THC era indispensabile per la sua patologia, e gli fu permesso (unica persona in tutti gli USA) di coltivare canapa narcotica in casa per il trattamento della sua condizione [20].

Anche gli effetti del Δ^9-THC sulla cachessia e la mancanza di appetito associate alla chemioterapia oncologica e all'HIV furono scoperti da pazienti che fumavano marijuana per «stare meglio», e fu in seguito sviluppato anche un analogo sintetico

del Δ^9-THC per il trattamento di queste condizioni (Nabilone) [14]. In tempi più recenti, una combinazione di due estratti di canapa, uno narcotico a base di Δ^9-THC, ed uno non narcotico a base di CBD (nabiximols, Sativex) è stata sviluppata per il trattamento sintomatico della spasticità da sclerosi multipla [17]. Ma forse l'impiego più sorprendente di un cannabinoide è quello del CBD ad alto dosaggio (circa 500 mg/die) per il trattamento di rare forme genetiche di epilessia infantile che non rispondono in modo soddisfacente ai farmaci epilettici [21]. Queste forme di epilessia sono dovute ad una modificazione del canale del sodio e sono molto gravi, visto che i malati subiscono anche decine di gravi crisi al giorno. Una famiglia del Colorado la cui figlia Charlotte soffriva di questa forma di epilessia iniziò a trattarla con estratti di canapa da fibra ricchi di CBD. I risultati furono quasi miracolosi, ed attirarono l'attenzione della medicina «ufficiale», che confermò l'efficacia del prodotto per questa condizione, approvato ufficialmente in USA nei mesi scorsi, e commercializzato con il nome di nabiximol. Perché i genitori di Charlotte pensarono di trattarla con il CBD, usando la loro figlia come vera e propria «cavia umana»? Prima di tutto per la drammaticità della condizione della loro figlia, soggetta ad anche due-tre crisi epilettiche maggiori ogni ora del giorno, incontrollabili con i farmaci epilettici. Cercando informazioni in rete, si imbatterono in resoconti di pazienti epilettici che sostenevano di aver osservato un miglioramento della loro condizione con per trattamento con CBD. Le connessioni fra canapa, CBD ed epilessia sono in realtà fondate [22]. Già nel 1843 il medico scozzese O'Shaughnessy aveva infatti riportato, in quello che è considerato il primo lavoro moderno sulla farmacologia della canapa, l'utilizzo in India dell'hashish per il trattamento dell'epilessia dei bambini [11], mentre l'azione anti-epilettica del CBD era già stata studiata da Mechoulam negli anni ottanta in modelli animali. Esistevano inoltre anche dati clinici sul cannabinoide sintetico DMHP, utilizzato con successo in uno studio clinico su bambini epilettici alla fine degli anni quaranta [23].

La canapa: una pianta alla moda su cui resta tanto da conoscere

La liberalizzazione della canapa medicinale (o addirittura ricreativo in Uruguay, Canada e alcuni stati degli USA), e l'introduzione in clinica di farmaci a base di cannabinoidi hanno fatto crescere a dismisura le testimonianze di proprietà medicinali della pianta, sovente per indicazioni terapeutiche opposte. Allo stesso tempo, i risultati di studi clinici controllati per nuove indicazioni, soprattutto nel campo della terapia antalgica, hanno fornito risultati inferiori a quelli sperati [17]. Una possibile, anche se provocativa razionalizzazione, potrebbe essere quella che i cannabinoidi siano degli attivatori dell'effetto placebo, agendo sulle vie neurali attraverso le quali questo effetto così misterioso si esplica. Negli ultimi mesi abbiamo anche assistito in Italia alla proliferazione di negozi specializzati dove vengono venduti prodotti a base di canapa il cui titolo in principio narcotico è molto basso. La legalità di questi prodotti, inclusi i liquidi per sigarette elettroniche, non è chiara. Stenta invece a

decollare il consumo alimentare dei semi di canapa, che sono fra i pochissimi alimenti di origine vegetale completi, cioè in grado di sostenere la vita in quanto ricchi di tutti gli elementi essenziali, dagli ammino acidi ai lipidi. Diversamente dai semi di lino, di sapore non particolarmente grato, i semi di canapa sanno invece di nocciola, e possono essere utilizzati in una gamma molto varia di prodotti, anche se la conservabilità rimane bassa per via del tenore elevato di acidi grassi poli-insaturi.

Riguardo alle tante cose che non conosciamo sulla canapa, una lacuna importante è rappresentata dalla sua origine e dalla *raison-d'être* dei fitocannabinoidi. Si pensa che la pianta si sia evoluta in Asia Centrale dal luppolo (l'unico suo parente nel regno vegetale) circa 30 milioni di anni fa, ma non è chiaro se la specie si sia differenziata nei due chemiotipi, narcotico e da fibra, in modo naturale o per selezione da parte dell'uomo [24]. La distinzione fra canapa da fibra e canapa ricreativa dipende dalla legislazione vigente in uno stato, e fa riferimento al contenuto in Δ^9-THC. In Canada il limite è 0.3%, mentre in Italia è più basso (0.2%). Il genoma della canapa è conosciuto in modo molto approssimativo, ed il modello di eredità dei geni deputati alla produzione dei cannabinoidi ha richiesto 12 anni per il suo chiarimento, paradossalmente, più tempo di quello che servì a Mendel per elaborare, lavorando sui piselli, le leggi dell'ereditarietà nella seconda metà dell'Ottocento [25].

Non sono state finora create varietà transgeniche di canapa, una pianta che possiede una plasticità intrinseca nella produzione di metaboliti secondari, e che quindi si adatta molto bene alle procedure di ibridazione classica. Nei laboratori clandestini sono state invece sviluppate centinaia di varietà. Nella mancanza di un registro ufficiale come quello esistente per le varietà da fibra, non è chiaro quanto siano davvero originali e che grado di sovrapposizione esista fra le varietà proposte dagli ibridatori clandestini. Uno degli effetti più sorprendenti di questa ibridazione è stata la generazione di canapa ad alto titolo di Δ^9-THC dall'odore fecale (skunk), alterando profondamente il profumo grato dei monoterpeni della pianta. Non abbiamo inoltre molte idee sulla *raison d'être* dei fitocannabinoidi, del perché cioè la pianta li produca. Sono tossici per gli insetti, tutti potenziali nemici per la canapa, una pianta ad impollinazione anemofila, e potrebbero quindi essere prodotti come arma di difesa. Tuttavia, gli insetti non hanno il sistema endocannabinoide, ed i meccanismi molecolari implicati nella tossicità nei fitocannabinoidi sono del tutto sconosciuti, come sconosciuto è anche il bersaglio.

Una seconda area di intensa ricerca in cui le nostre conoscenze sono ancora lacunose è quella del potenziale medicinale dei fitocannabinoidi e della modulazione del sistema endocannabinoide [17]. I fitocannabinoidi hanno un comportamento farmacologico promiscuo, e sono in grado di modulare l'attività di tre classi di recettori: recettori accoppiati a proteine G, cui appartengono CB1 e CB2, canali ionici del tipo TRP sensibili alla temperatura (TRPV1-4, TRPM8, TRPA1) e fattori di trascrizione (PPAR-γ, HIF). Più che ad una nota, il profilo farmacologico dei fitocannabinoidi è quindi simile ad un accordo, e più che alla chiave di una serratura singola, questi composti sono assimilabili dal punto di vista farmacologico ad un

pass-partout che apre molte serrature. Questa promiscuità complica il loro studio a tutti i livelli, dal molecolare al clinico. Se il sistema immunitario ci protegge dall'attacco biologico (batteri, virus, cellule tumorali), il sistema endocannabinoide potrebbe avere un ruolo simile per quanto riguarda la perturbazione dell'equilibrio sinaptico, proteggendoci da un eccesso di attività neurale in processi quali il controllo del movimento muscolare (epilessia, spasmi) e del dolore, ed i due sistemi avrebbero un quindi ruolo complementare per il mantenimento della nostra omeostasi.

La canapa è stata a lungo considerata esclusivamente come pianta industriale, in quanto la sua fibra possiede proprietà uniche, essendo molto più lunga e robusta di quella di altre fonti vegetali. Il basso contenuto in lignina la rende poi ideale per la fabbricazione di carta. La carta di canapa è infatti anche chiamata *Bible paper*, perché, a ragione della sua robustezza, può essere lavorata a fogli molto sottili, adatti per libri molto spessi da rilegare in un unico volume voluminoso, come appunto la Sacra Bibbia. È carta «verde», perché il basso tenore in lignina comporta un minor impiego di composti chimici nella fase di sbiancamento, e non è un caso se la versione cartacea della Bibbia di Gutenberg è stampata proprio su carta di canapa (di provenienza italiana) [26]. La coltivazione della canapa richiede un minor trattamento chimico rispetto a quella del cotone, che potrebbe sostituire nel campo dell'abigliamento, per non parlare poi dell'utilizzo della fibra di canapa come isolante nei i materiali di costruzione. Già Leon Battista Alberti aveva notato che l'aggiunta della fibra di canapa alle malte ne migliorava le proprietà, e la fibra di canapa è anche utilizzabile nel settore automobilistico per fibroresine, plastiche e imbottiture [27].

Conclusioni

La canapa è stata definita la pianta «supermercato» perché potenzialmente in grado di entrare nella composizione di tutto quanto vi viene venduto, dagli oggetti in plastica agli alimenti ed i vestiti [27]. Se la canapa non può, realisticamente, risolvere da sola i problemi dell'umanità, tuttavia esistono una miriade di problemi che ci affliggono, e non soltanto di salute, che potrebbero trarre beneficio dalla re-introduzione della sua coltivazione. La filiera della canapa da fibra ha delle criticità, legate anche al fatto che la sua coltivazione è stata per decenni proibita, ma, come i difetti di un aereo non sono una prova dell'esistenza dei tappeti volanti, così queste criticità non devono essere considerate a priori una prova dell'impossibilità della loro risoluzione.

La possibile liberalizzazione di preparazioni stupefacenti della canapa (spinello, hashish e le loro versioni più tecnologiche) è un classico argomento di «distrazione di massa» sui quali i media amano discutere e far discutere le persone, nell'ottica di arrivare vicino alla verità sostituendo il parere di un gruppo di esperti con quello di una moltitudine di inesperti. Non si tratta soltanto di giudicare se faccia meno male del tabacco o dell'alcol, ma di avvalorare il principio che sensazioni ed emozioni siano dissociabili dalla vita e delegabili alla chimica. I ratti privi geneticamente del CB1 vivono e si riproducono, ma sono aggressivi, ansiosi, depressi, timoroso del

futuro e anedonici [28], proprio come lo sono tante persone nella nostra società. Gli uomini non sono ratti giganti, e pensare di risolvere problemi legati a concezione e stili di vita con una miracolosa pillola della felicità, magari identificata proprio nella canapa, è un'utopia irrealizzabile, oltre ad essere fondamentalmente immorale.

Parlando di canapa, sarebbe meglio dimenticare il fumo confuso che avvolgeva Kerouac e la beat generation, e pensare piuttosto allo sguardo di Charlotte Figi, la bambina di 6 anni che aveva due crisi epilettiche maggiori all'ora e che, grazie ad un composto non-narcotico presente nella canapa, ha ora una vita quasi normale [29], a Gutenberg che sceglie la carta di canapa per il primo libro stampato [26], o a Herny Ford che si fa fotografare orgoglioso a martellare senza scalfirla la sua eco-automobile in canapa e resina per dimostrare quanto sia versatile la fibra di questa pianta [30].

BIBLIOGRAFIA

[1] *Lo Zingarelli 2015* (Zanichelli, Bologna), p. 1068.

[2] Proctor, R.N., L. Schiebinger (ed.), 2008. *Agnotology. The Making and Unmaking of Ignorance*. Stanford University Press, Stanford, USA.

[3] Berrige, V. 2003. Queen Victoria's cannabis use: or, how history does and does not get used in drug policy making. Addition Research Theory, 11, 213-215.

[4] Bonini S.A., M. Premoli, S. Tamburo, A. Kumar, G. Maccarinelli, M. Memo, A. Mastinu, 2018. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. Journal of Ethnopharmacology, 227, 300-315.

[5] Mills E., 2012. The carbon footprint of indoor cannabis production. Energy Policy, 46, 58-67.

[6] https://www.uptodate.com/contents/cannabis-marijuana-acute-intoxication

[7] Meier E., D.K. Hatsukami, 2016. A review of the additive health risk of cannabis and tobacco co-use. Drug Alcohol Dependence, 166, 6-123.

[8] Giroud C., M. de Cesare, A. Berthet, V. Varlet, N. Concha-Lozano, B. Favrat, 2015. E-Cigarettes: A review of new trends in Cannabis use. International Journal of Environmental Research and Public Health, 12, 9988-10008.

[9] Callaghan R.C., P. Allebeck, O. Akre, K.A. McGlynn, A. Sidorchuk, 2017. Cannabis use and incidence of testicular cancer: A 42-year follow-up of swedish men between 1970 and 2011. Cancer Epidemiology and Biomarkers of Prevention, 26, 1644-1652.

[10] Mechoulam R., L. Hanuš, 2000. A historical overview of chemical research on cannabinoids. Chemistry and Physics of Lipids, 108, 1-13.

[11] Mills J., H., 2003. *Cannabis Britannica. Empire, Trade and Prohibition 1800-1928*. Oxford University Press, Oxoford, UK.

[12] Adams R., M. Harfenist, S. Loewe, 1949. New analogs of tetrahydrocannabinol. XIX. Journal of the American Chemical Society, 71, 1624-1628.

[13] Šantavý, F. 1964. Notes on the structure of cannabidiol compounds. Acta Universitatis Palackianae Olomucensis. Tom. 35 Facultatis medicae, 5-9.

[14] Lee, M. A. 2013. *Smoke Signals: A Social History of Marijuana - Medical, Recreational and Scientific.* Scribner, New York, USA.

[15] Pertwee, R. G., 2006. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. British Journal of Pharmacology, 147 (Suppl. 1), S163-S171.

[16] Di Marzo V., 2008. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? Nature Review Drug Discovery, 7, 438-455.
[17] Di Marzo V., 2018. New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. Nature Review Drug Discovery, 17, 623-639.
[18] Sam A.H., V. Salem, M.A. Ghatei, 2011. Rimonabant: From RIO to Ban. Journal of Obesity, 43260. doi: 10.1155/2011/432607.
[19] van Esbroeck A.C.M., A.P.A. Janssen, A.B. Cognetta, D. Ogasawara, G. Shpak, M. van der Kroeg, V. Kantae, M.P. Baggelaar, F.M.S. de Vrij, H. Deng, M. Allarà, F. Fezza, Z. Lin, T. van der Wel, M. Soethoudt, E.D. Mock, H. den Dulk, I.L. Baak, B.I. Florea, G. Hendriks, L. De Petrocellis, H.S. Overkleeft, T. Hankemeier, C.I. De Zeeuw, V. Di Marzo, M. Maccarrone, B. F. Cravatt, S.A. Kushner, M. van der Stelt, 2017. Activity-based protein profiling reveals off-target proteins of the FAAH inhibitor BIA 10-2474. Science, 356, 1084-1087.
[20] Stolick, M. *Otherwise law-abiding citizens. A scientific and moral assessment of Cannabis use*. Lexinton Books 2009, Plymouth, UK.
[21] Devinsky O., A.D. Patel, K.E. VanLandingham, 2018. Cannabidiol in the Lennox-Gastaut Syndrome. New England Journal of Medicine, 379, 794.
[22] Perucca, E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? J. Epilepsy Res. 2017 Dec; 7(2): 61-76. doi: 10.1056/NEJMc1807878
[23] Davis, J.P., H.H. Ramsey, 1949. Antiepileptic action of marijuana active substances. Federal Procedures, 8, 284.
[24] Lucas, L., 2015. The cultivation of weed. Nature, 525, S4-5.
[25] Dolgin, E., 2018. What legal weed in Canada means for science. Nature, 562, 327-330.
[26] https://www.vocetempo.it/la-bibbia-di-gutenberg-nata-nella-cartiera-di-caselle/
[27] Rowan, R., 1996. *The Great Book of Hemp: The Complete Guide to the Environmental, Commercial, and Medicinal Uses of the World's Most Extraordinary Plant*. Inner Traditions International, One Park Street, Rochester, Vermont 05767, USA.
[28] Marint, M., C. Ledent, M. Parmentier, R. Maldonado, O. Valverde, 2002. Involvement of CB1 cannabinoid receptors in emotional behaviour. Psychopharmacology, 159, 379-387.
[29] https://www.google.com/search?q=Charlotte+Fiji&rlz=1C2GGRV_enIT790IT815&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjIjv6LgOXeAhUIK1AKHWqmBtgQ_AUIDygC&biw=1280&bih=579#imgrc=wPV1AXHmsFp1SM
[30] https://www.researchgate.net/figure/Henry-Ford-demonstrated-his-hemp-car-on-impact-Ford-1940_fig1_314138191