

## Review sulle differenze psicobiologiche tra Tetraidrocannabinolo, Cannabinolo, Cannabidiolo e Cannabigerolo

Giusy Messina\*, Franco Rovelli and Paolo Lissoni

International Institute of PNEI, Milanp, Italia.

**\*Referente:**

Giusy Messina, International Institute of PNEI, Milan, Italy.

Ricevuto: 11 Giu 2022; Accettato: 20 Lug 2022; Pubblicato: 25 Lug 2022

Giusy Messina, Franco Rovelli, Paolo Lissoni. Review sulle differenze psicobiologiche tra tetraidrocannabinolo, cannabinolo, cannabidiolo e cannabigerolo. Clin Rev Cases. 2022; 4(2): 1-4.

### ABSTRACT

*Il sistema endocannabinoide svolge un naturale ruolo fisiologico antinfiammatorio antitumorale e gli effetti farmacologici dei cannabinoidi della pianta di Cannabis riflettono semplicemente l'azione di quelli endogeni. Pertanto, da un punto di vista terapeutico, la pianta di cannabis non può essere analizzata e studiata senza prendere in considerazione il ruolo fisiopatologico del sistema endocannabinoide. Nonostante il gran numero di molecole potenzialmente terapeutiche che ci offre la pianta di Cannabis, esse possono essere raggruppate in quattro molecole archetipiche, che consistono in tetra-idro-cannabinolo (THC), cannabinolo (CBN), cannabigerolo (CBG) e cannabidiolo (CBD). Tutte le molecole svolgono un'attività antitumorale simile, mentre i loro effetti psicologici sono differenti. Il THC è l'unico cannabinoide psichedelico psicotropo, mentre gli altri tre cannabinoidi non hanno effetti psicotropi, ma esercitano un'importante attività ansiolitica. Inoltre, solo il THC agisce come enzima diretto responsabile della degradazione dei cannabinoidi, aumentando così il contenuto endogeno di cannabinoidi. Purtroppo, nonostante il gran numero di studi sperimentali, l'uso clinico dei cannabinoidi nel trattamento delle malattie sistemiche umane è ancora agli inizi.*

### Parole chiave

Cannabidiolo, Cannabigerolo, Cannabinolo, Pianta di cannabis, Terapia della cannabis, Tetraidrocannabinolo.

### Introduzione

È stato dimostrato che la pianta di cannabis contiene più di 100 potenziali principi attivi che possono avere sia effetti psicologici che biologici. Inoltre, le principali piante di Cannabis sono rappresentate dalla *Cannabis Sativa* e dalla *Cannabis Indica*, che si differenziano in quanto hanno diverse concentrazioni di ogni singolo principio attivo. Tuttavia, nonostante il gran numero di composti alcaloidi, è possibile identificare all'interno della pianta di Cannabis quattro principali principi archetipici costituiti da tetraidrocannabinolo (THC), cannabinolo (CBN), cannabidiolo (CBD) e cannabigerolo (CBG) [1,2], che si differenziano per i loro effetti neuropsicologici sull'ansia, l'umore, l'appetito, la concentrazione mentale, la coordinazione motoria e principalmente l'attività psichedelica relativamente di amplificazione sensoriale e del piacere e di maggiore consapevolezza.

Al contrario, gli effetti biologici sono simili tra loro, inclusi gli effetti antinfiammatori, neuroprotettivi, antalgici, e in particolare l'attività antitumorale, che è dovuta sia all'azione citotossica diretta che agli effetti

antiangiogenici [1,2], e al momento sono disponibili solo pochissimi dati su una possibile diversa azione antitumorale giocata dai vari cannabinoidi [3-6]. D'altra parte, da un punto di vista farmacocinetico, le maggiori differenze esistenti tra i diversi cannabinoidi della pianta di Cannabis riguardano i meccanismi di azione, che sono sostanzialmente rappresentati da un'azione stimolatoria diretta sul recettore dei cannabinoidi (CB), o dall'inibizione dell'idrolasi dell'ammide degli acidi grassi (FAAH), l'enzima responsabile della degradazione dei cannabinoidi, con un conseguente aumento del contenuto endogeno di cannabinoidi. Attualmente sono noti due principali recettori CB, ovvero CB1 e CB2. Il recettore CB1 è responsabile degli effetti psichedelici psicotropi della Cannabis, ed è ampiamente espresso dalla maggior parte dei tipi cellulari, mentre il recettore CB2 è espresso solo dalle diverse cellule del sistema immunitario, poiché è coinvolto nei processi neuro-immuno-modulatori [1,2].

Il THC è l'unico agonista del recettore CB1-CB2 della Cannabis. Il CBN è un agonista parziale del recettore CB [7], così come il CBG [8], anche se apparentemente in maniera minore, mentre il CBD agirebbe solo come inibitore di FAAH, e come agonista del recettore vanilloide per la sua attività antalgica. Quindi, il CBN può essere considerato come una molecola intermedia tra il THC

agonista del recettore CB e gli inibitori FAAH, come il CBD. La caratteristica principale della Cannabis Indica rispetto alla specie Sativa consiste nelle sue maggiori concentrazioni di THC, generalmente superiori al 20%. Inoltre, è importante da un punto di vista fisiopatologico correlare i cannabinoidi della Cannabis A quelli prodotti dal cervello e dal corpo umano. I principali agonisti endogeni dei cannabinoidi sono rappresentati dall'arachidonil-etanolo-ammide (AEA), detta anche anandamide per i suoi effetti psichedelici, e dal 2-arachidonil-glicerolo (2-AG), che vengono prodotti rispettivamente durante le fasi di buio e di luce del giorno [8]. D'altra parte, l'agente endogeno non-cannabinoide più noto, che agisce come inibitore di FAAH, è il palmitoil-etanolo-ammide (PEA) [9]. Da un punto di vista clinico, la valutazione dello stato funzionale del sistema CB può essere realizzata semplicemente rilevando le concentrazioni ematiche di FAAH, e là dove i livelli di FAAH risultano elevati in maniera eccessiva sono indice di un deficit di endocannabinoidi a causa della degradazione indotta da FAAH degli agenti cannabinoidi.

### Aspetti psicologici dei diversi cannabinoidi

Un evidente effetto psichedelico in termini di maggiore consapevolezza e di tutte le percezioni sensoriali è esercitato dall'unico THC della pianta di Cannabis, così come dai loro equivalenti endogeni AEA e 2-AG [1]. Inoltre, ci sono alcune differenze tra gli effetti psichici di AEA e 2-AG. In effetti, è stato dimostrato che l'AEA svolge un ruolo importante nella modulazione del consolidamento della memoria, mentre il 2-AG non è coinvolto nei processi di mnemonici [10]. È interessante osservare che l'azione del THC riguarda due condizioni generalmente opposte dal punto di vista della cultura attuale, consistenti nel potenziamento della sensibilità spirituale e delle fantasie sessuali, realizzando effetti simultanei afrodisiaci e spirituali. Gli effetti indesiderati del THC sono rappresentati dalla sua attività ansiogena e dai suoi effetti tachicardici, che sono dovuti ad un'azione inibitoria del recettore colinergico muscarinico [1]. L'11 idrossi-THC sarebbe più psicoattivo del THC stesso [1]. Il CBN svolge un modesto effetto ansiolitico, che però è inferiore a quello svolto sia dal CBD che dal CBG. Infine, per quanto riguarda l'influenza sull'appetito, il THC è il più stimolante, il CBN ha un'azione più bassa, mentre il CBD tende a ridurre l'appetito principalmente quando è legato all'ansia. Il CBG sarebbe anche una molecola intermedia tra THC e CBD. Inoltre, il CBG sarebbe l'unico agente cannabinoide che interagisce con gli alfa2-adrenergici e i recettori della serotonina-1A [11].

### Il ruolo anticancro dei cannabinoidi

Il sistema CB endogeno rappresenta una struttura antitumorale fondamentale all'interno del corpo umano [3-6]. Tutti gli istotipi tumorali possono essere potenzialmente inibiti dai cannabinoidi, inclusi cancro al seno, cancro ai polmoni e tumori gastrointestinali [3-6]. Quindi, è stato suggerito che la progressione del cancro possa dipendere almeno in parte da una carenza di endocannabinoidi [1]. Questa scoperta non sorprende, poiché è già stato

dimostrato che la progressione del cancro è associata ad un progressivo declino della funzione pineale e della secrezione notturna del suo più noto ormone, derivato dell'indolo, la melatonina (MLT) [12]. A causa della ormai nota connessione tra ghiandola pineale e sistema CB [13], il deficit pineale potrebbe consentire una concomitante diminuzione della funzione del sistema CB. Infatti, è stato dimostrato che la progressione del cancro è caratterizzata da bassi livelli di AEA in associazione con valori aumentati di 2-AG, e questa evidenza rifletterebbe un'alterata funzione del sistema CB endogeno [14]. Per quanto riguarda la potenza antitumorale dei diversi cannabinoidi, gli agonisti dei recettori CB sarebbero superiori rispetto agli inibitori FAAH [1], in particolare in presenza di tumori che "esprimono" i recettori CB [15], anche se nessuno studio sperimentale randomizzato è stato eseguito per confrontare l'attività antitumorale dei vari agenti cannabinoidi. Inoltre, l'attività antitumorale del CBN sarebbe superiore a quella del CBD [16]. Altri studi, tuttavia, hanno mostrato risultati diversi, e in particolare è stato osservato che CBD e CBG sono più attivi del THC nel trattamento dei tumori cerebrali, incluso il glioblastoma [17]. Un'altra questione riguarda l'efficacia dell'associazione dei cannabinoidi rispetto all'efficacia di ogni singolo cannabinoide. Risultati preliminari suggerirebbero che l'associazione dei cannabinoidi può consentire risultati migliori rispetto al singolo cannabinoide [17]. Sfortunatamente, nonostante il gran numero di studi sperimentali che confermano l'attività antitumorale dei cannabinoidi, la terapia con cannabinoidi per il cancro è ancora all'inizio [18-20]. Infatti, attualmente l'uso terapeutico dei cannabinoidi è generalmente limitato al trattamento di Pai e di altri sintomi correlati al cancro, nonché agli effetti collaterali indotti dalla chemioterapia. Inoltre, insieme ai cannabinoidi, la pianta di cannabis contiene molti altri agenti potenzialmente antitumorali, inclusi flavonoidi e terpeni. Infine, va osservato che al momento non è ancora chiaro se l'azione antitumorale dei cannabinoidi possa essere un fenomeno dose-dipendente [18-20].

### Gli effetti sul sistema immunitario dei cannabinoidi

Gli effetti immunomodulatori dei cannabinoidi sono ancora controversi, poiché sono il risultato dei diversi effetti sul sistema dei macrofagi e sulle diverse classi di linfociti. Tutti gli studi concordano nel confermare l'azione inibitoria dei cannabinoidi sull'attività infiammatoria dei macrofagi, con la conseguente inibizione della secrezione delle loro citochine infiammatorie, tra cui IL-6, IL-1 beta e TNF-alfa, i principali responsabili dell'insorgenza di cachessia nelle malattie sistemiche [1,2]. I risultati più controversi riguardano l'azione dei cannabinoidi sui linfociti TH1, poiché la loro azione inibitoria sulla proliferazione linfocitaria [21] non è stata confermata da altri studi [22]. Al contrario, tutti gli autori confermano l'azione inibitoria dei cannabinoidi sul rilascio di IL-17 dai linfociti TH17 [23,24]. Quindi, l'azione inibitoria dei cannabinoidi sulla secrezione di IL-17 costituirebbe il principale meccanismo responsabile dell'azione antinfiammatoria dei cannabinoidi, inclusi i CB-agonisti e gli inibitori di FAAH [1,2,23].

Inoltre, l'azione inibitoria dei cannabinoidi sulla secrezione di IL-17 giustificerebbe già l'impiego dei cannabinoidi nel trattamento sia del cancro che delle malattie autoimmuni, poiché è stato dimostrato che l'IL-17 stimola direttamente la proliferazione delle cellule tumorali e l'angiogenesi [25], e per inibire i linfociti T regolatori (T reg), con conseguente predisposizione allo sviluppo di processi autoimmuni [26]. Ulteriori studi, tuttavia, saranno necessari per differenziare gli effetti di ciascun agente cannabinoide sulla rete di citochine e sulla secrezione di citochine. Sembra che il CBD inibisca la secrezione della citochina immunosoppressiva IL-10 e stimoli quella di IL-12 [27]. È stato dimostrato che il CBD stimola la secrezione di IL-37 [28], che rappresenterebbe una delle tre principali citochine antitumorali nell'uomo [29] in associazione con IL-2 [30] e IL-12 [31].

### **La neuroinfiammazione nelle malattie neurodegenerative**

Il sistema endocannabinoide svolge un ruolo fondamentale nel controllo inibitorio della neuroinfiammazione, che rappresenta i meccanismi comuni responsabili delle diverse malattie neurodegenerative [32], tra cui il morbo di Alzheimer e il morbo di Parkinson [33-36]. Quindi, i cannabinoidi potrebbero essere efficaci nel trattamento delle patologie neurodegenerative. Contrariamente alle malattie neoplastiche, per le quali non è ancora chiaro se l'azione antitumorale dei cannabinoidi possa essere un fenomeno dose-dipendente, così come se la combinazione di cannabinoidi possa potenziare l'efficacia del singolo agente cannabinoide, nel caso di malattie neurodegenerative sembra che l'efficacia dei cannabinoidi possa essere un fenomeno dose-dipendente [33-36] e che la combinazione di cannabinoidi possa consentire migliori risultati terapeutici [28].

### **Terapia cannabinoide in psichiatria**

Nonostante l'evidenza degli effetti psicotropi dei cannabinoidi in termini di modificazione sia della presa di coscienza che della percezione sensoriale, nonché per la loro influenza sull'umore e sull'ansia, sono disponibili pochissimi dati clinici sul coinvolgimento patologico del sistema endocannabinoide nei disturbi psichiatrici, e il possibile uso terapeutico dei cannabinoidi nel trattamento di ansia, depressione e schizofrenia. Recentemente, uno dei primi meccanismi responsabili della malattia depressiva consisterebbe in una maggiore produzione di IL-17 a livello cerebrale [37] come conseguenza di una ridotta attività dell'asse cerebrale ACE2-angiotensina 1-7 [38], che svolge un ruolo fondamentale nella modulazione dell'umore e del senso di forza. D'altra parte, la schizofrenia sembra essere caratterizzata da una maggiore produzione endogena di cannabinoidi [39], che potrebbe essere contrastata dalla somministrazione di antagonisti dei cannabinoidi. Al momento, gli unici studi preliminari riguardano l'uso terapeutico del CBD, che si è dimostrato efficace nel trattamento dell'ansia e della depressione [40,41]. Inoltre, è stato dimostrato che riduce le esperienze di allucinazioni nei pazienti con schizofrenia [41]. Infine, alcune patologie

umane poco chiare con disturbi sia somatici che psichici, come la fibromialgia, possono ottenere dei benefici dalla terapia con CBD [42].

### **Spiritualità, Sessualità e Cannabinoidi**

CBD, CBN, CBG dalla pianta di Cannabis e PEA dal corpo umano non hanno attività psicotrope, ma al contrario possono essere efficaci nel trattamento dell'ansia e almeno in parte della depressione. Al contrario, YJC della Cannabis e AEA e 2-AG del corpo umano possono esercitare effetti psicotropi, consistenti nell'amplificazione sia dei piaceri, inclusi appetito e sesso, sia degli stati di coscienza. Tuttavia, l'uso di agenti psicotropi cannabinoidi richiederebbe una preparazione mentale e l'eventuale associazione con pratiche spirituali, come lo yoga e altre forme di meditazione e devozione spirituale, poiché la modulazione degli effetti degli agenti psicotropi cannabinoidi non è automatica ma necessita di un'adeguata preparazione ed educazione psico-spirituale.

### **Conclusioni**

A causa del coinvolgimento del sistema endocannabinoide nella regolazione del sistema biologico e delle sue patologie, una vera medicina sistemica e olistica non può escludere l'impiego dei cannabinoidi nel trattamento di malattie sistemiche umane, tra cui cancro, malattie autoimmuni e malattie neuropsichiatriche, ovviamente non solo in un uso palliativo, ma anche per influenzare la fisiopatologia delle malattie umane dopo un'indagine più completa sul ruolo patologico del sistema endocannabinoide.

### **Bibliografia**

1. Grotenhermen F. Pharmacology of cannabinoids. *Neuroendocrinol Lett.* 2004; 25: 14-23.
2. Nagarkatti P, Pandey R, Rieder SA, et al. Cannabinoids as novel anti-inflammation drugs. *Front Med Chem.* 2009; 1: 1333-1349.
3. Bogdanovic V, Mrdjanovic J, Borisev I. A review of the therapeutic antitumor potential of cannabinoids. *J Altern Complement Med.* 2017; 23: 831-836.
4. Hinz B, Ramer R. Anti-tumour actions of cannabinoids. *Br J Pharmacol.* 2019; 176: 1384-1394.
5. Seltzer ES, Watters AK, MacKenzie D, et al. Cannabidiol (CBD) as a promising anti-cancer drugs. *Cancers.* 2020; 12: 3203-3207.
6. Tomko AM, Whynot E, Ellis LD, et al. Anticancer potential of cannabinoids, terpenes and flavonoids present in Cannabis. *Cancers.* 2020; 12: 1985-1991.
7. Karniol IG, Shirakawa I, Takahashi RN, et al. Effects of delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabinol in man. *Pharmacology.* 1975; 13: 502-512.
8. Valenti M, Viganò D, Casico MG, et al. Zifferential diurnal variation of anandamide and 2-archidonyl-glycerol levels in rat brain. *Cell mol life Sci.* 2004; 61: 945-950.
9. Di Marzo V, Melck D, Orlando P, et al. Palmitoylethanolamide inhibits the expression of fatty acid amide hydrolase and enhances the anti-proliferative effect of anandamide in human breast cancer cells.

- Biochem J. 2001; 358: 249-255.
10. Busquets-Garcia A, Puighearnan E, Pastor A, et al. Differential role of anandamide and 2-arachidonylethanolamide in memory and anxiety-like response. *Biol Psychiatry*. 2011; 70: 479-486.
  11. Nachnani R, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. The pharmacological case of cannabigerol. *J Pharmacol Exp Ther*. 2021; 376: 204-212.
  12. Bartsch C, Bartsch H. Melatonin in cancer patients and in tumor-bearing animals. *Adv Exp Med Biol*. 1999; 467: 247-264.
  13. Lissoni P, Resentini M, Mauri R, et al. Effects of tetrahydrocannabinol on melatonin secretion in man. *Horm Metab Res*. 1986; 18: 77-78.
  14. Sailler S, Schmitz K, Jager E, et al. Regulation of circulating endocannabinoids associated with cancer and metastases in mice and humans. *Oncoscience*. 2014; 1: 272-282.
  15. Zhang J, Zhang S, Liu Y, et al. Combined CD2 receptor agonist and photodynamic therapy synergistically inhibit tumor growth in triple negative breast cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018; 24: 185-191.
  16. Farrimond JA, Whalley BJ, Williams CM. Cannabinol and cannabidiol exert opposite effects on rat feeding patterns. *Psychopharmacology*. 2012; 223: 117-129.
  17. Lah TT, Novak M, Pena Almidon MA, et al. Cannabigerol is a potential therapeutic agent in a novel combined therapy for glioblastoma. *Cells*. 2021; 10: 340-345.
  18. Guindon J, Hohomann AG. The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. *Br J Pharmacol*. 2011; 163: 1447-1463.
  19. Ramer R, Hinz B. Cannabinoids as anticancer drugs. *Adv Pharmacol*. 2017; 80: 397-436.
  20. Ramer R, Schwarz R, Hinz B. Modulation of the endocannabinoid system as a potential anticancer strategy. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 430-436.
  21. Braile M, Marcella S, Maron G, et al. The interplay between the immune and the endocannabinoid systems in cancer. *Cells*. 2021; 10: 1282-1287.
  22. Lissoni P, Tintori A, Fumagalli L, et al. The endocannabinoid anandamide neither impairs in vitro T cell function or induces regulatory T cell generation. *Anticancer Res*. 2008; 28: 3743-3748.
  23. Hasseldam H, Johansen FF. Neuroprotection without immunomodulation is not sufficient to reduce first relapse severity in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroimmunomodulation*. 2010; 17: 252-264.
  24. Cencioni MT, Chiurkui V, Catanzaro G, et al. Anandamide suppresses proliferation and cytokine release from primary human T lymphocytes mainly via CB receptors. *Plos One*. 2010; 5: e8688.
  25. Murugaiyan G, Saha B. Protumor vs antitumor functions of IL-17. *J Immunol*. 2009; 183: 4169-4175.
  26. Tesar BM, Du W, Shirali AC, et al. Aging augments IL-17 T cell alloimmune responses. *Am J transplant*. 2008; 9: 54-63.
  27. Sacerdote P, Martucci C, Vaccani A, et al. the non-psychoactive component of marijuana cannabidiol modulates chemotaxis and IL-10 and IL-12 production of murine macrophages both in vivo and in vitro. *J Neuroimmunol*. 2005; 159: 97-105.
  28. Mammana S, Cavalli E, Gugliandolo A, et al. Could the combination of two non-psychotropic cannabinoids counteract neuroinflammation? Effectiveness of cannabidiol associated with cannabigerol. *Medicina*. 2019; 55: 747-751.
  29. Lissoni P, Messina G, Pelizzoni F, et al. the fascination of cytokine immunological science. *J infectology*. 2020; 3: 18- 28.
  30. Grimm EA, Mazumder A, Zhang HZ, et al. Lymphokineactivated killer cell phenomenon. *J Exp Med*. 1982; 155: 1823-1841.
  31. Banks RE, Patel PM, Selby PJ. Interleukin-12: a new clinical player in cytokine therapy. *Br J Cancer*. 1995; 71: 655-659.
  32. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (review). *Mol Med Rep*. 2016; 23: 3391-3396.
  33. Garcia-Arencibia M, Garcia C, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoids and Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009; 8: 432-439.
  34. Aso E, Ferrer I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Front Pharmacol*. 2014; 5: 37-41.
  35. Cao C, Li Y, Liu H, et al. The potential therapeutic effects of THC on Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014; 42: 973-984.
  36. Rieder CR. Cannabidiol in Parkinson's disease. *Braz J Psychiatry*. 2020; 42: 126-127.
  37. Beurel E, Lowell JA. TH17 cells in depression. *Brain Behav Immun*. 2017; 69: 28-34.
  38. Vian J, Pereira C, Chavarria V, et al. The renin-angiotensin system: a possible new target for depression. *BMC Med*. 2017; 15: 144-150.
  39. De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, et al. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis*. 2003; 2: 5-9.
  40. De Mello Schier AR, de Oliveira Riberio N, Coutinho DS, et al. Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol, a chemical compound from *Cannabis sativa*. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2004; 13: 953-960.
  41. Obermarnscheidt T, Miller NS. The impact of cannabidiol on psychiatric and medical conditions. *J Clin Med Res*. 2020; 12: 303-403.
  42. Berger AA, Keefe J, Winnick A, et al. Cannabis and cannabidiol (CBD) for the treatment of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Anaesthes*. 2020; 34: 617-631.