

CANNABINOIDI SINTETICI

introduzione

I recettori dei cannabinoidi sono strutture dedicate alla trasmissione di segnali elettro-chimici a livello **paracrino** (tra cellule contigue) o **autocrino** (sulla stessa cellula).

Sono distribuiti sia nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) che in distretti periferici dell'organismo.

CANNABINOIDI SINTETICI

introduzione

Nel SNC una delle funzioni espletate è la **retro-modulazione** di recettori dopaminergici nelle aree della **corteccia prefrontale** e del nucleo baso-laterale dell'**amigdala**.

L'attività di questi recettori è coinvolta in diversi processi fisiologici come il movimento e l'equilibrio, l'appetito, la sensibilità al dolore, l'umore, la memoria.

CANNABINOIDI SINTETICI *endocannabinoidi*

Gli **endo-cannabinoidi** sono molecole di natura lipidica sintetizzate dall'organismo, derivanti da un acido grasso polinsaturo, l'**acido arachidonico**, sono prodotti a partire da precursori biosintetici di tipo fosfolipidico.

La sintesi degli endocannabinoidi è attivata fisiologicamente dall'aumento della concentrazione del **calcio intracellulare**, elemento la cui concentrazione tende ad aumentare quando la cellula entra in contatto con **fattori cito-tossici, algogeni o irritanti**.

CANNABINOIDI SINTETICI

recettori

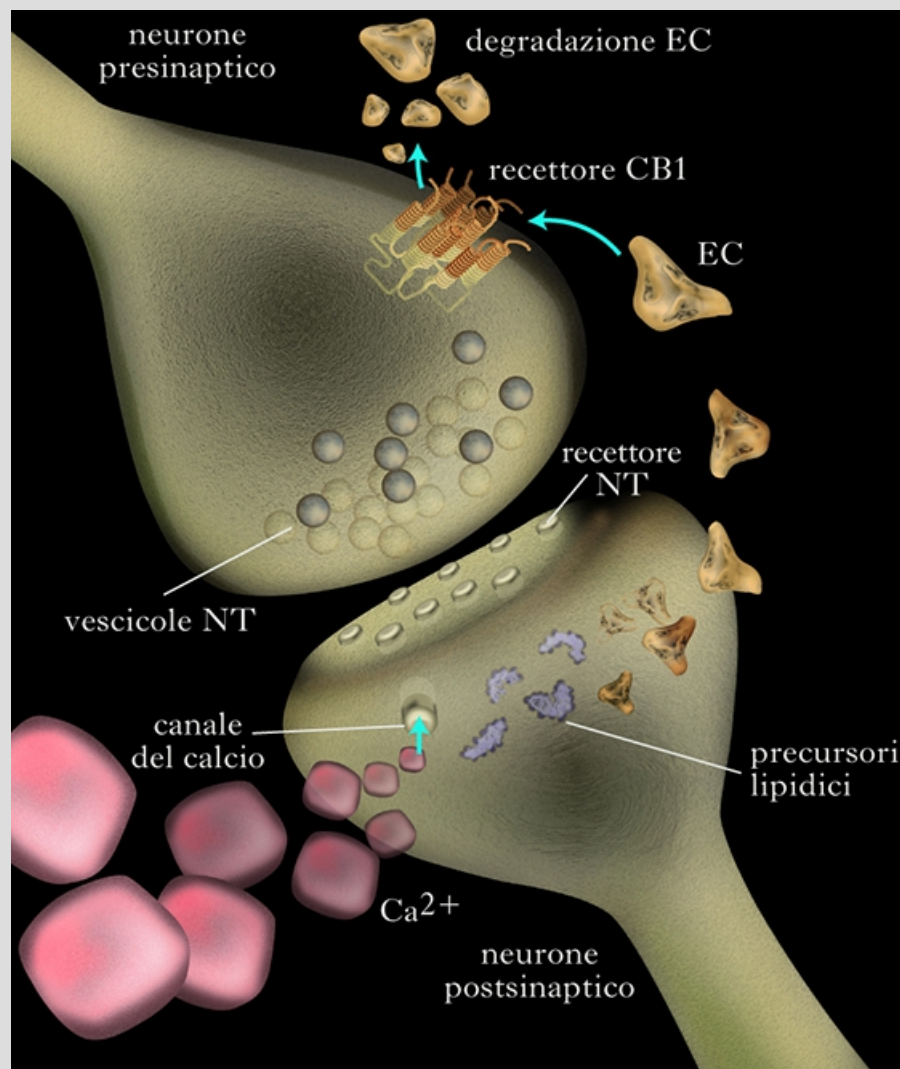
I recettori per i cannabinoidi sono attivati da tre principali gruppi di ligandi distinti in base all'origine (**endogena, vegetale, sintetica**) delle molecole.

Si può immaginare un recettore come una struttura che funge da **serratura** se attivata da una **chiave**: il neuromediatore o ligando.

L'interazione avviene in modo specifico in base a siti di **affinità elettro-chimica e spaziale** tra strutture chimiche del recettore e del ligando.

CANNABINOIDI SINTETICI

recettori



CANNABINOIDI SINTETICI

recettori

Nel sistema nervoso centrale gli endocannabinoidi svolgono una funzione **neuro-modulatoria**, molto spesso di tipo retrogrado-inibitorio.

Ricoprono un ruolo importante in vari tipi di **plasticità sinaptica** e nei processi cognitivi, motori, sensoriali e affettivi a essi correlati.

CANNABINOIDI SINTETICI

recettori

In alcune condizioni patologiche, acute o croniche, dell'SNC, come durante l'epilessia o nelle malattie neuro-infiammatorie e neuro-degenerative, gli endocannabinoidi, attivando recettori sia CB1 sia CB2, possono svolgere un ruolo **pro-omeostatico e neuroprotettivo**.

Come tutti i segnali chimici, anche gli endocannabinoidi sono soggetti a mancata regolazione, così da contribuire all'eziologia o ai sintomi di alcune patologie

CANNABINOIDI SINTETICI

recettori

A partire dal 1990 sono stati identificati diversi **sottotipi recettoriali** per i cannabinoidi, i più conosciuti sono il CB1 e il CB2.

Il sottotipo recettoriale **CB1** è diffuso prevalentemente nel CNS, ma anche in polmoni, fegato e reni.

Il recettore **CB2** è espresso principalmente negli organi del sistema immunitario, nelle cellule ematopoietiche.

Sono state identificate le differenze funzionali tra i due sottotipi recettoriali, queste riguardano la reversibilità di legame e la stereoselettività con cui i recettori legano le molecole dei diversi cannabinoidi.

CANNABINOIDI SINTETICI

recettori

Nel 2007 è stata definita un'altra struttura del sistema dei cannabinoidi: il **Transient Receptor Potential V1** (o recettore Vanilloide 1) un canale cationico a potenziale transitorio del recettore, attivato con intensità diverse dagli endocannabinoidi.

La struttura è diffusa sia a livello centrale che periferico, attualmente è in fase di studio per quanto riguarda il suo coinvolgimento nella modulazione del dolore infiammatorio.

CANNABINOIDI SINTETICI

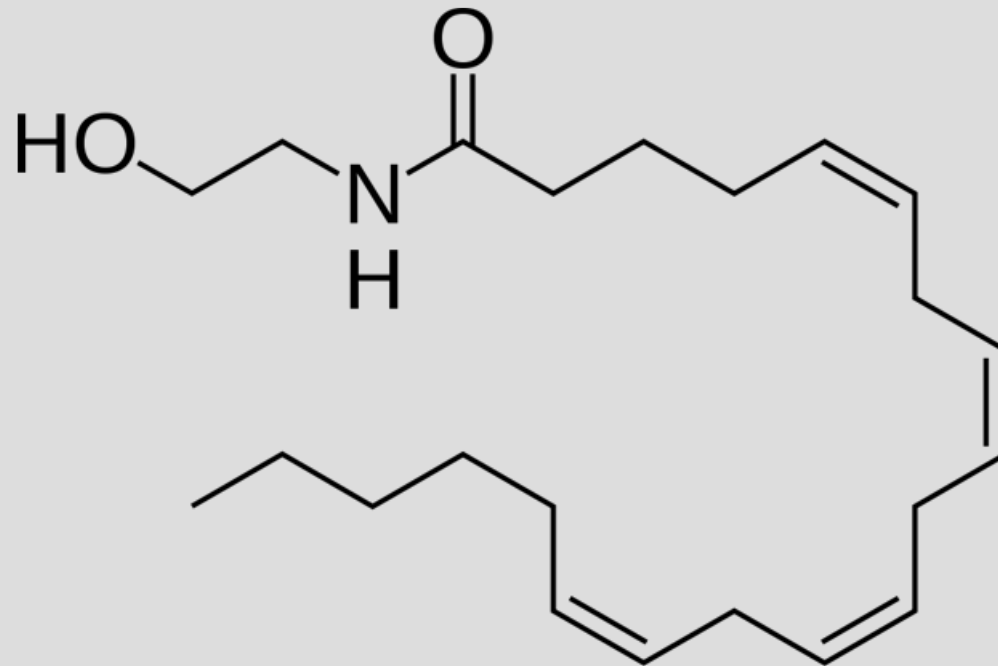
campi di applicazione

L'interesse delle case farmaceutiche (la Pfizer è leader nella ricerca ed identificazione dei recettori) per eventuali farmaci dotati di azione selettiva su uno o l'altro dei sottotipi, ha spinto la ricerca a produrre migliaia di molecole non ancora sperimentate clinicamente, di possibile impiego nella terapia del dolore, dell'obesità, dei disordini motori, di cui ad oggi si conoscono solo dati tecnici come la classe di solubilità, l'affinità recettoriale, il punto di fusione.

CANNABINOIDI SINTETICI

endocannabinoidi

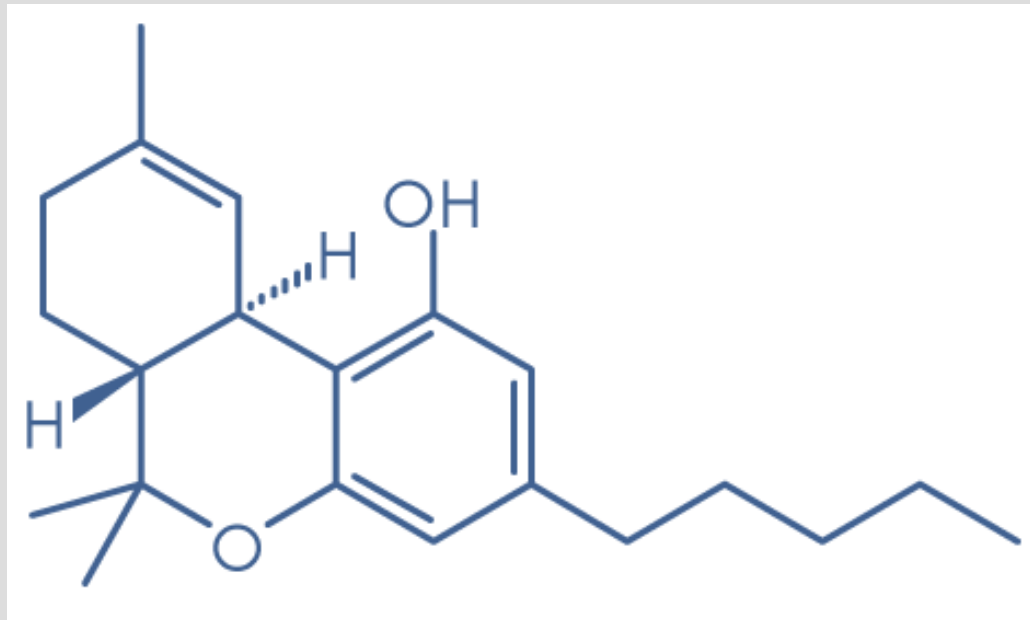
L'anandamide (in figura) o **AEA**, N-arachidonil-etanolamina e il **2-AG** (2-arachidonil glicerolo) sono i neuromediatori per i recettori dei cannabinoidi, prodotti a livello centrale principalmente nel corpo mammillare dell'encefalo.



CANNABINOIDI SINTETICI

cannabinoidi di origine vegetale

THC



CANNABINOIDI SINTETICI

generalità

Alla fine del 2008 diversi cannabinoidi sintetici sono stati rintracciati come **additivi a miscele di erbe** vendute come incensi o profumatori di ambienti. Bonzai, Spice Gold, Spice Silver, Yucatan Fire, sono i nomi di diversi prodotti comparsi sul mercato web e negli smart shop, altri prodotti sono comparsi successivamente.

CANNABINOIDI SINTETICI

chimica

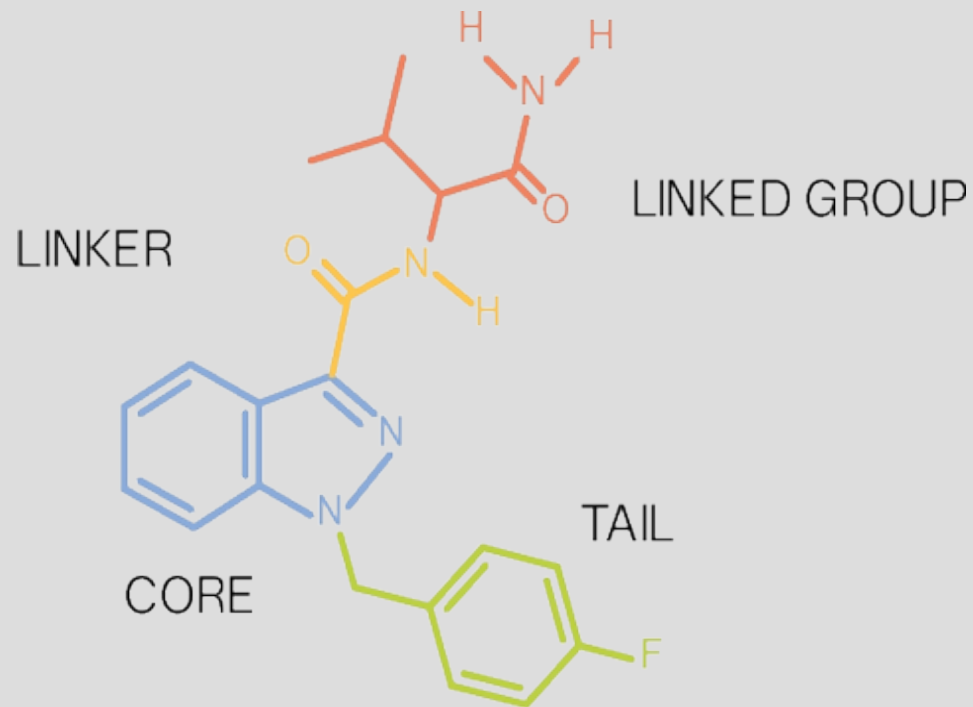
Molte delle sostanze di questa famiglia non sono affatto correlate strutturalmente ai cannabinoidi classici: la struttura molecolare del THC è basata su un particolare sistema di anelli, il dibenzo-pirano struttura assente nella maggior parte dei cannabinoidi sintetici.

Gli agonisti dei recettori CB1 e CB2 sono molecole liposolubili e apolari costituite da 22 a 26 atomi di carbonio, per questo volatilizzano facilmente se fumate.

CANNABINOIDI SINTETICI

relazione attività struttura

Una caratteristica strutturale comune all'interno di questo gruppo di sostanze è una catena laterale che per un'attività ottimale deve essere costituita da 4 a 9 atomi di carbonio saturi.

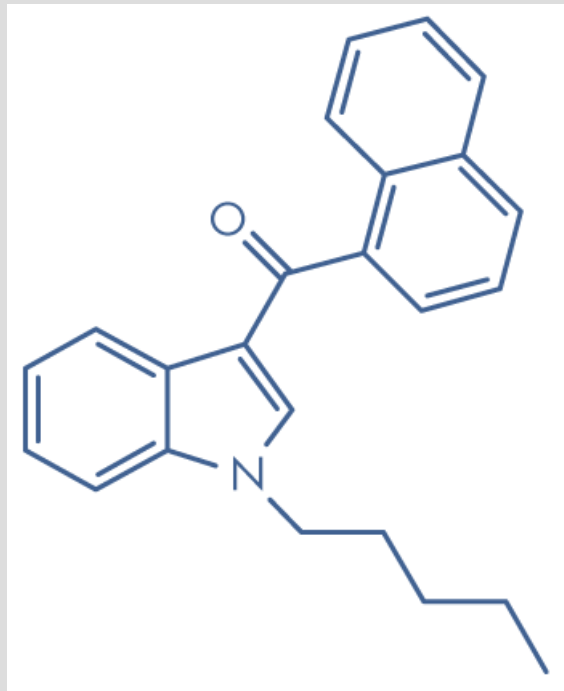


CANNABINOIDI SINTETICI

chimica

I cannabinoidi sintetici sono classificati in base alla struttura in sette principali gruppi.

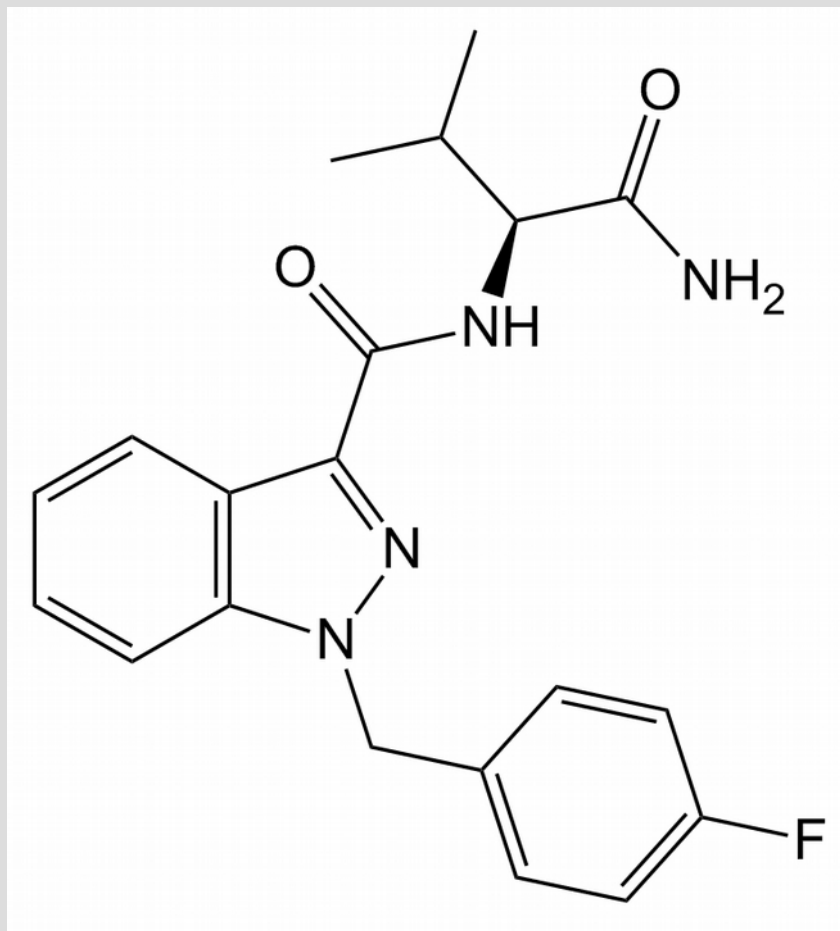
Naftoil-indoli (JWH-018, JWH-073, JWH-398)



CANNABINOIDI SINTETICI

chimica

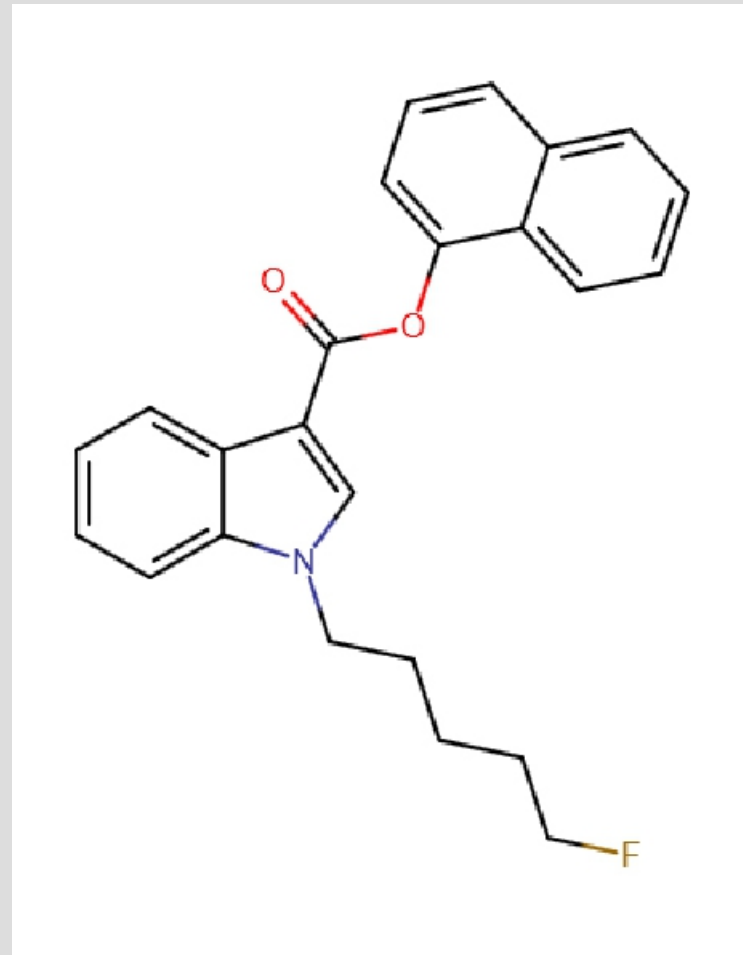
Naftil-metil-indoli (AB fubinaca)



CANNABINOIDI SINTETICI

chimica

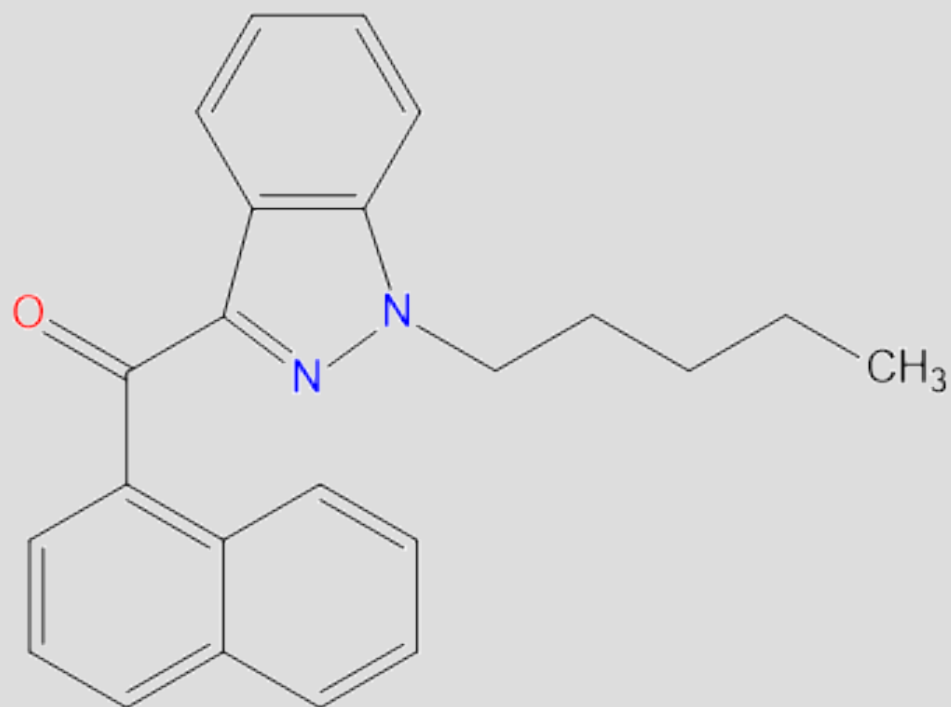
Naftoil-pirroli (NM-2201)



CANNABINOIDI SINTETICI

chimica

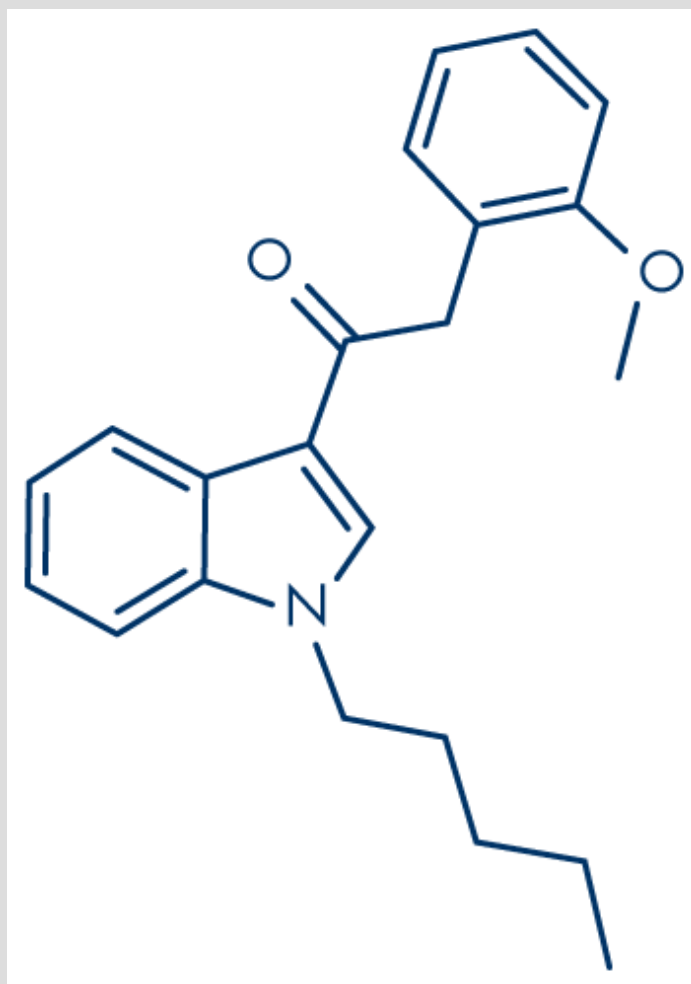
Naftil-metil-indeni (THJ-018)



CANNABINOIDI SINTETICI

chimica

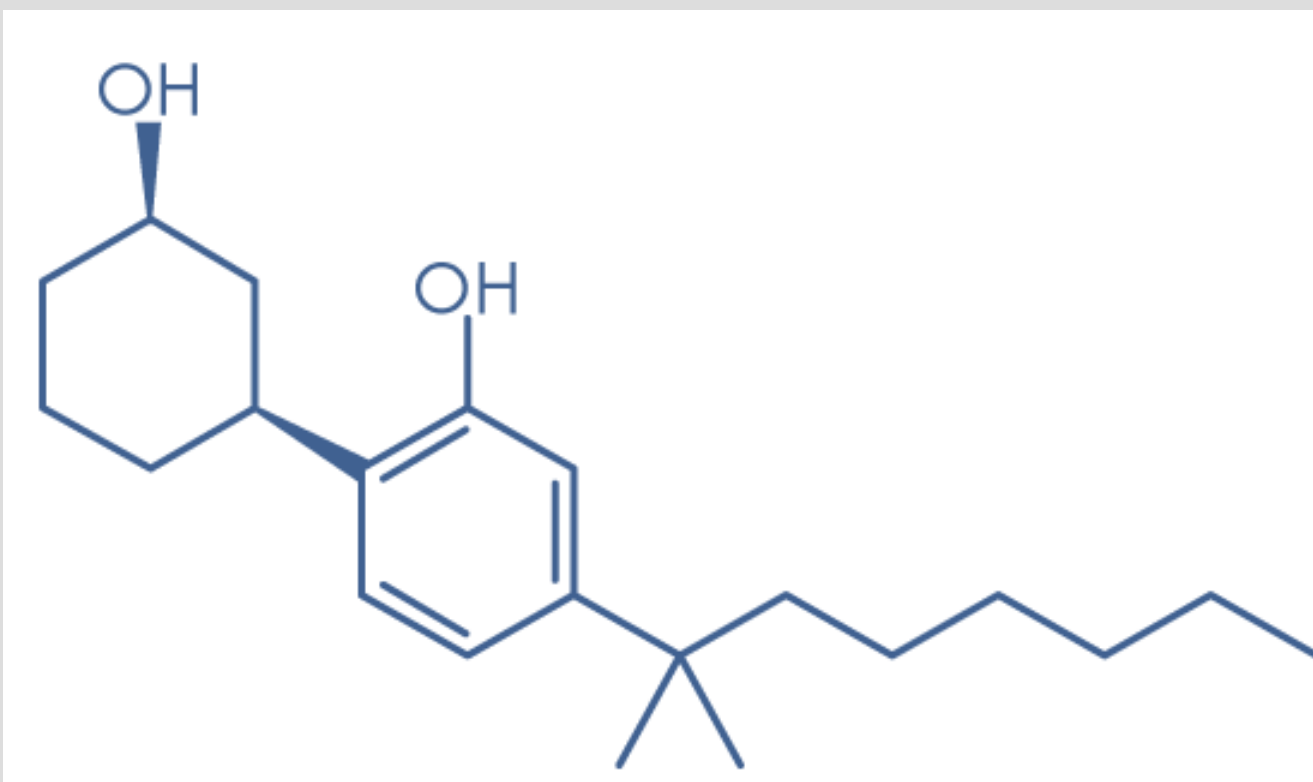
Fenil-acetil-indoli (benzoil-indoli, JWH-250)



CANNABINOIDI SINTETICI

chimica

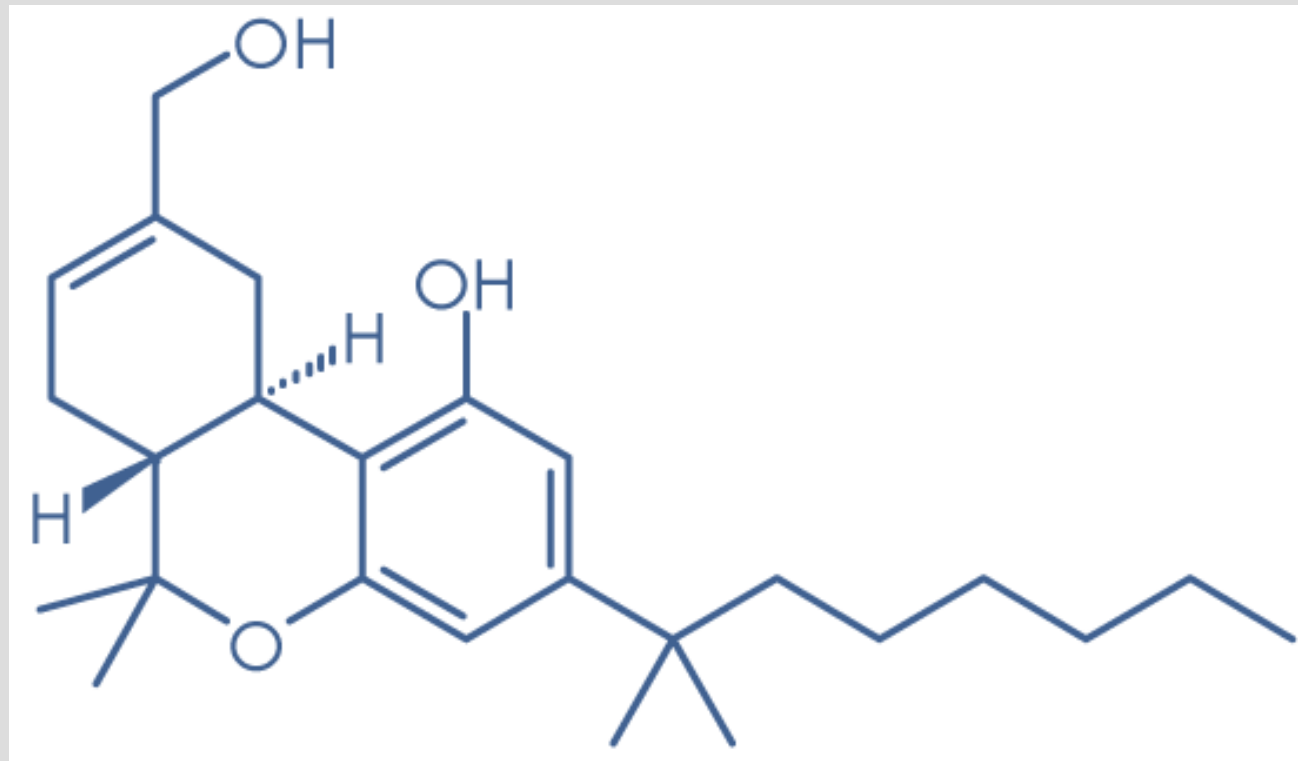
Ciclo-esil-fenoli (CP 47,497)



CANNABINOIDI SINTETICI

chimica

Cannabinoidi classici (HU-210)



CANNABINOIDI SINTETICI

farmacologia

Gli agonisti del recettore dei cannabinoidi mimano gli effetti del THC e dell'anandamide interagendo con i recettori CB1 e CB2.

Studi in vitro hanno dimostrato che alcune molecole sintetiche si legano al recettore con molta più forza rispetto al THC, come risulta dalla misurazione della costante di affinità K_i .

CANNABINOIDI SINTETICI

farmacologia

K_i = COSTANTE DI AFFINITA'

La valutazione di questo parametro può fornire l'indice di pericolosità di una sostanza: la costante di affinità è un valore misurato in vitro ed indica la concentrazione minima di una determinata sostanza (in nanomoli, nM) che legandosi a un recettore è in grado di innescare una scarica neurale.

La *K_i* indica l'affinità della molecola per il recettore.

Maggiore sarà l'attività farmacologica di una data molecola su un dato recettore, minore sarà la quantità di sostanza in grado di attivarlo.

CANNABINOIDI SINTETICI

farmacologia

BASSI VALORI K_i / ALTA ATTIVITA' FARMACOLOGICA

Tutti i cannabinoidi identificati nelle miscele da fumo hanno alta affinità per il recettore CB1.

La sostanza HU-210 ha un valore di K_i particolarmente basso (0.06nM) e si lega al recettore con un affinità 100 volte maggiore rispetto al THC ($K_i = 10.2\text{nM}$).

CANNABINOIDI SINTETICI

rischi

Rispetto ai rischi in caso di abuso, va sottolineato che, a parte l'elevata potenza, alcune molecole potrebbero avere un'**emivita particolarmente lunga**.

La durata di eventuali effetti psicotropi, farmacologici o tossici potrebbe essere prolungata oltre i limiti di gestione dell'esperienza.

Non si conoscono le **interazioni con farmaci** o droghe d'abuso.

Non omogeneità in composizione ed in concentrazione delle miscele da fumo in commercio: molecole diverse e quantità diverse delle stesse variano da prodotto a prodotto.

Basso margine terapeutico per alti **rischi di sovradosaggio**.

CANNABINOIDI SINTETICI

modalità d'uso

Come la cannabis le miscele vegetali contenenti cannabinoidi sono per lo più fumate. Alcuni utilizzatori hanno riferito l'ingestione orale in forma di infuso.

CANNABINOIDI SINTETICI *prodotti*

Alcuni nomi di prodotti commerciali sono:

Jungle Mystic Incense, Orange Alesya New, Forest Green, n-Joy, Spice Artic Synergy, Spice Silver, Spice Diamond, Sence, Chill X, Smoke, Genie, Bonzai Algerian Blend.

Attualmente il commercio avviene attraverso il circuito degli smart shop, fisici ed on-line e siti che si presentano come rivenditori di sostanze chimiche per ricercatori che desiderino misurare il punto di fusione o la solubilità di dette molecole e dare così il proprio contributo alla scienza.

<http://buy-jwh.com/?/EN/jwh/>

CANNABINOIDI SINTETICI

prodotti

Dato che i cannabinoidi sintetici sono attivi in dosi tra i 5 e i 30mg, recentemente sono stati commercializzati prodotti in **pellet** da 2,5mg che consentono una maggior sicurezza dei dosaggi di somministrazione.

Non esistono studi sistematici sulle quantità di cannabinoidi sintetici (spesso non riportati in etichetta) presenti nelle miscele da fumo.

CANNABINOIDI SINTETICI

analisi

I cannabinoidi sintetici si identificano facilmente usando la **gas cromatografia**, ci sono problemi per l'identificazione e per l'analisi quantitativa a causa della **scarsa disponibilità di campioni** standard di riferimento.

Non ci sono pratiche di test sul campo per la maggior parte delle molecole in questione.

In alcuni laboratori sono stati sviluppati metodi per la determinazione di cannabinoidi sintetici nel **circolo sanguigno** usate per analisi forense in Inghilterra e negli USA.

In Italia il progetto Smart finder propone l'uso della spettrometria di massa sul **capello** come metodo di analisi rapida.

CANNABINOIDI SINTETICI

legislazione

I cannabinoidi sintetici in Italia sono stati inseriti in tabella VII F.U. a partire dal **2010**.

Il commercio del prodotto Spice e di alcuni cannabinoidi sintetici è vietato in: Danimarca, Germania, Estonia, Francia, Irlanda, Italia, Latvia, Lithuania, Lussemburgo, Austria, Polonia, Romania, Svezia, UK, USA.

CANNABINOIDI SINTETICI

prevalenza

Tra il 2009 e il 2011 in Italia si sono registrati 19 casi di ricovero al pronto soccorso per intossicazione da cannabinoidi sintetici. Non sembra che l'uso ludico dei cannabinoidi sintetici si stia sostituendo all'uso di cannabinoidi naturali.

Una ricerca condotta su un campione di 1463 studenti nell'area di Francoforte, dopo l'emergenza Spice del 2010, ha rivelato che il 6% degli intervistati aveva fatto uso del prodotto almeno una volta.

CANNABINOIDI SINTETICI

uso medico

A parte il THC (Dronabinol), l'unico cannabinoide sintetico impiegato a livello clinico è il nabilone (Cesamet), usato come antinausea nella chemioterapia.