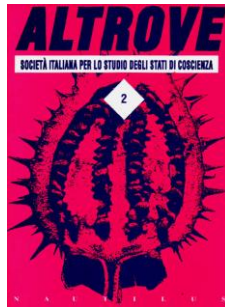


# ALTROVE 2



## Indice

JONATHAN OTT: ayahuasca e analoghi dell'ayahuasca. Enteogeni universali per il prossimo millennio.

Psiconauti del 2000

BERNARDO PARRELLA: l'uomo e la cannabis.

DANIELE PIOMELLI: la cannabis di dentro.

VALERIE CORRAL: la marijuana come medicina.

SILVIO PAGANI: l'addomesticamento della molecola selvaggia.

GIORGIO SAMORINI: bibliografia italiana sulla cannabis.

BIANCA BRAGGIO: danza e stati modificati di coscienza.

PIERANGELO GARZIA: possessione, trance e vita quotidiana.

Ecstasy

GILBERTO CAMILLA: le erbe del diavolo: aspetti antropologici.

FRANCESCO FESTI: le erbe del diavolo: botanica, chimica e farmacologia.

FRANCESCO FESTI: bibliografia sulle solanacee allucinogene.

# LA CANAPA DI DENTRO

PIOMELLI DANIELE

Chi prenderà dell'hashish dopo la mescalina lascia un'auto da corsa per un poney.

Sostituiamo pure mescalina con morfina, o cocaina, o acido lisergico, o harmalina o ibogaina: la metafora di Henri Michaux resta perfetta. Auto da corsa tutte: diverse per velocità cilindrata o carrozzeria, ma pur sempre auto da corsa, rispetto alla natura gentile del poney/Cannabis. Una gentilezza che prende forme diverse. Gentilezza di effetti, prima di tutto. Un'euforia leggera - che niente ha a che vedere con l'high da cocaina o il trip da acido lisergico si accompagna ad una piacevole smemoratezza, alla sensazione che il tempo scorra diverso (si sospetta più lentamente, ma come si fa ad esserne sicuri?), ad un appetito che è anche più netto quasi tattile godere del gusto. Un'iperestesia senza eccessi. E poi, lentamente e naturalmente, una sonnolenza che diventa sonno profondo, riposo vero kif, uno dei nomi Arabi della Cannabis, significa semplicemente "riposo"- non il dormiveglia carico di sogni nervosi e il risveglio sbornioso della cocaina e dell'alcool. Perché, con la cocaina e l'alcool, la Cannabis non ha niente, ma veramente niente, in comune.

La Cannabis, infatti, è gentile: anni di ricerca tossicologica e decine di studi su volontari sani non sono stati in grado di dimostrare alcun effetto collaterale dell'hashish o della marijuana che possa paragonarsi, non dico a quelli della cocaina e dell'alcool (che sarebbe facile), ma perfino a quelli del tabacco. E neppure uno straccio di prova farmacologica esiste che la Cannabis provochi dipendenza fisica. La dipendenza psicologica di cui parla talora la letteratura medica resta un concetto vago, dai contorni mal distinti: in mancanza di una sindrome vera propria e di sintomi biologici oggettivi, come avviene invece per la cocaina, la sua unica definizione possibile è un truismo: l'hashish e la marijuana si fumano e si tornano a fumare perché piacciono. Bella scoperta. Ma anche il crack (che è cocaina base, non salificata) si fuma da principio perché piace. Ma se poi si torna a fumare è perché non se ne può più fare a meno, perché superata una certa variabile soglia di consumo, diventa sofferenza fisica l'astenersi.

Il lettore malizioso che, leggendo più sopra la descrizione degli effetti della Cannabis l'abbia pensata frutto di personali ricordi, si ricreda. E' invece una traduzione abbastanza fedele di una pagina pubblicata, non da Timothy Leary, ma dal farmacologo inglese Robert Christison, e non in una rivista alternativa, ma in un commento tecnico alle Farmacopee Britannica e Statunitense, pubblicato a Filadelfia nel 1848.

Né Christison era solo, tra gli uomini di scienza della sua generazione, ad interessarsi alle proprietà mediche dell'hashish ed alle sue potenzialità terapeutiche. Al contrario:

basti pensare al medico francese Moreau de Tours ed alla sua monografia, bellissima ed ormai introvabile, *Le Hachich et l'Aliénation Mentale*. Infatti, che la Cannabis avesse azioni potenti e caratteristiche, distinte da quelle di ogni altra pianta psicotropa, era nell'Ottocento cosa assodata da un pezzo.

E che questi effetti fossero opera di una sostanza, di un "principio attivo ospitato nelle foglie e nelle infiorescenze dall'odore viroso, tutti lo sospettavano. Ma nessuno era riuscito a dimostrarlo. Ancora nel secondo dopoguerra, un repertorio di medicinali ad uso del farmacista Italiano, elencava, sotto la voce "Canape" questi componenti chimici: "cannabina, ossicannabina, cannabinina, tetanocannabina (sostanze poco bene definite), cannabinone, cannabinolo, olio

essenziale (0.3%). A quest'ultimo si attribuisce l'attività farmacologica della droga.”(si noti che il termine “droga”qui indica la parte farmacologicamente utile della pianta).

Cosa ci fosse di preciso in quest'olio essenziale continuò a rimanere poco chiaro fino a quando, nel 1964, il giovane chimico israeliano Raphael Mechoulam, annunciò d'essere riuscito ad isolarne il principio attivo: in una breve nota pubblicata sul *Journal of the American Chemical Society*, Mechoulam identificò questo principio in un nuovo derivato idrogenato del cannabinolo, il  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo ( $\Delta^9$ -THC), capace di produrre nell'uomo effetti non dissimili a quelli dell'hashish o della marijuana.

Niente, ho detto prima, ha in comune la Cannabis con la coca o con l'oppio: e questa diversità comincia già dalla struttura chimica del  $\Delta^9$ -THC. I principi attivi contenuti

nella coca (cocaina) e nell'oppio (morfina e codeina soprattutto) sono, seguendo la terminologia chimica, degli alcaloidi. Come gli alcali inorganici, cioè, possiedono sulla loro molecola una debolissima carica elettrica che conferisce loro una certa affinità per l'acqua, che è a sua volta un dipolo elettrico. Perciò la cocaina e la morfina si sciolgono facilmente nel sangue e nelle altre soluzioni acquose che bagnano in nostri organi interni, compreso il cervello. Il  $\Delta^9$ -THC, invece no: non è un alcaloide e non è per nulla carico elettricamente. Anzi, è sostanza “lipofila”, che non è una rara turba sessuale bensì una preferenza a sciogliersi nei grassi. E di grassi sono fatte le membrane che separano tutte le nostre cellule dal resto del mondo: sacchetti lipidici in cui galleggiano decine di migliaia di proteine dalle forme e dalle funzioni più diverse, come i recettori, che captano messaggi chimici lanciati da una cellula all'altra, e gli enzimi, che rendono veloci una frazione di secondo reazioni che altrimenti metterebbero secoli ad avvenire. Che importanza può avere mai il fatto che il  $\Delta^9$ -THC sia sostanza lipofila? Storicamente, enorme. E per comprenderla dobbiamo fare una breve deviazione d'itinerario, e ricordare al paziente Lettore attraverso quali meccanismi operano le sostanze psicoattive. Prendiamo l'esempio della morfina. Iniettata endovena, questa penetra lentamente attraverso la barriera di cellule che separa il sangue dal sistema nervoso, e raggiunge il cervello. Lì, benché entri in contatto con praticamente tutte le cellule cerebrali, essa interagisce soltanto ad una popolazione molto limitata di cellule: quelle che portano sulla superficie esterna della propria membrana dei recettori che “riconoscono”specificamente la morfina, come una serratura “riconosce”la propria chiave. Tutte, ma proprio tutte, le azioni della morfina (dall'euforia alla stitichezza) sono una conseguenza di questo temporaneo legarsi a degli specifici recettori di membrana. Legame che cambia la forma dei recettori (non parlo metaforicamente: è proprio quello che succede), li fa urtare con degli enzimi che si trovano accanto e li costringe, con stupefacente rapidità e selettività, ad avviare una serie di reazioni chimiche che finiscono col modificare l'eccitabilità delle cellule nervose, cioè la loro capacità di sentire gli stimoli lanciati dalle cellule vicine e di rispondervi.

Cosa ha tutto ciò a che vedere con il  $\Delta^9$ -THC la sua lipofilia? Questo: che per ventiquattro anni, dal 1964 al 1988, l'opinione prevalente tra farmacologi e neurobiologi era che una sostanza lipofila come il  $\Delta^9$ -THC non potesse agire come la morfina (sostanza invece idrofila) ma piuttosto che si sciogliesse nella matrice lipidica della membrana e ne modificasse in maniera non selettiva le proprietà biochimiche. A questa teoria del  $\Delta^9$ -THC come “sapone neuronale”alcuni scienziati più avveduti opponevano un'obiezione dettata dal semplice spirito d'osservazione e dal buon senso (che fanno difetto tra gli scienziati come tra ogni altra categoria professionale): se il meccanismo d'azione del  $\Delta^9$ -THC è così aspecifico, arguivano questi, perché i suoi effetti sono invece così smaccatamente diversi da ogni altra sostanza psicoattiva, perché così caratteristici ed irripetibili? Questa pattuglia di anticonformisti non era composta da eretici, ma da gente sensata che ragionando

per analogia si domandava: e se il  $\Delta^9$ -THC avesse, come la morfina, un suo recettore specifico? Ipotesi plausibile che, senza prove sperimentali, suscitava però solo qualche scettica alzata di spalle.

La prima prova irrefutabile che un recettore per il  $\Delta^9$ -THC esiste davvero arrivò inaspettatamente e, come spesso accade, del tutto per caso. Successe quando un gruppo di ricercatori del National Institute of Health di Bethesda, USA, stava “andando per recettori”. Già, perché oggi si può andare per recettori come si va per funghi, che si aspetta la stagione, si va nel tal bosco, sotto quel tale albero, eccetera. Ad andar per recettori non ci vuole il barboncino come per i tartufi, ma basta avere un po' di fondi per la ricerca ed un'idea di quello che si vuole. Vediamo come.

I recettori sono delle proteine, e come tutte le proteine, sono modellati su uno “stampo”

fatto di acido ribonucleico (RNA) “messaggero che a sua volta è modellato su uno stampo di acido deossiribonucleico (DNA). Siccome i recettori fanno in fondo un po' tutti lo stesso

mestiere, che è di riconoscere un messaggio chimico extracellulare e trasmetterlo all'interno della cellula, giocoforza si somigliano un po' tutti (analogia: pipistrello, passero e pterodattilo sono animali assai diversi, ma hanno in comune un elemento di base necessario a volare, le ali).

Le omologie tra recettori diversi non sono grandi, diciamo il 10-20%, ma bastano al biologo molecolare per giocare d'astuzia. Questi fabbrica dei frammenti di DNA che contengono le sequenze omologhe, e li aggiunge a degli estratti in cui sono presenti tutti gli RNA cellulari (svariati milioni). Per ragioni di affinità chimica, il DNA artificiale va a legarsi ai vari RNA a cui corrisponde e solo a quelli. Basta aggiungere a questo punto all'estratto certi enzimi che, trovando l'RNA del recettore legato al DNA artificiale, lo usano come stampo per fabbricare il DNA completo del recettore, e non contenti, producono questo DNA in milioni di copie. Che è poi lo scopo desiderato: il DNA del recettore è adesso in quantità tale da poter essere isolato (“donato”) ed analizzato come si deve.

Adesso che sappiamo come si dona un recettore, possiamo ritornare al nostro gruppo di ricercatori Americani: ora abbiamo capito che loro “andavano per recettori” nel senso che non cercavano un recettore in particolare, ma che gettavano l'amo nell'acqua senza stare a porsi troppi problemi. E gli è andata bene, come ci raccontano in un breve articolo (gli articoli scientifici lo sono quasi tutti, altrimenti nessuno li legge) comparso sulla rivista Britannica Nature. Dopo aver isolato, come abbiamo visto sopra, il DNA di un recettore ignoto, i Nostri l'hanno depositato nel nucleo di un fibroblasto (un tipo di cellula che resiste ai più infami maltrattamenti genetici rimanendo, malgrado tutto, disperatamente normale). Il fibroblasto ha scambiato questo DNA estraneo per uno dei suoi e si è messo a produrre il recettore che vi era codificato come se fosse stata una delle proprie proteine. E nel frattempo si è riprodotto, formando milioni e milioni di fibroblasti, che esprimevano tutti l'ignoto recettore. A questo punto, per scoprire quale sostanza vi si legasse, i Nostri hanno dovuto provare uno per uno una lunga serie di composti, fino a trovare quello giusto, il  $\Delta^9$ -THC appunto.

Il lettore che ha avuto la benevolenza di seguirmi fin qui, avrà forse anche l'astuzia di pormi a questo punto una domanda. Se i recettori servono a captare i messaggi chimici che le cellule si lanciano l'un l'altra, che ci fa nel nostro corpo il recettore per una sostanza prodotta da una pianta? Ancora si trattasse di un composto odorante o di un feromone, si capirebbe; ma una sostanza psicoattiva? Perché?

Esclusa la possibilità che l'Evoluzione abbia previsto la beat generation, resta quella che il recettore riconosca il  $\Delta^9$ -THC per errore, perché lo scambia per un'altra sostanza. Una sostanza endogena che, liberata dalle cellule nervose, potrebbe produrre quell'insieme di sensazioni

psichiche e di effetti fisiologici che sono caratteristici della Cannabis. Ma se questa sostanza cannabinoide endogena esiste, come si può fare per provarlo?

In teoria, è facile come seguire una ricetta di cucina. Si prende un cervello (preferibilmente abbastanza grande, per esempio di bue), se ne fa un estratto (che è come preparare un omogeneizzato) e se ne separano le sue varie componenti chimiche (qui già la cosa si fa più difficile). Poi si determina se una di queste componenti si lega specificamente al recettore del  $\Delta^9$ -THC. Trovatala, se ne stabilisce la struttura chimica: *quod erat demonstrandum*.

Fin qui tutto bene. Eccetto che, tra proteine peptidi lipidi semplici e complessi carboidrati e chi più ne ha più ne metta, nel cervello di un mammifero risiedono svariati milioni di molecole, tra cui quella che ci interessa, la sostanza cannabinoide endogena. La quale, come se non bastasse, rappresenta molto probabilmente solo una frazione infinitesimale delle sostanze presenti nel nostro estratto di partenza: il proverbiale ago nel pagliaio.

E allora? Allora ci vuole astuzia, molta, fortuna, quanto basta, ed olio di gomito, moltissimo. Chi ha l'idea giusta, ci crede, ed è disposto a lavorarci sopra, è in genere quello che alla fine

vince il piatto. Nel nostro caso l'idea giusta l'ha avuta ancora una volta Raphael Mechoulam, che dopo aver identificato il  $\Delta^9$ -THC vi ha dedicato tutta la propria carriera scientifica. Da buon chimico, e ragionando per analogia, Mechoulam si è detto: il recettore cannabinoide riconosce il  $\Delta^9$ -THC che è sostanza di natura lipofila. Sembra possibile, allora, che anche il cannabinoide endogeno sia lipofilo. Se vero, questo faciliterebbe parecchio le cose: un estratto dei soli lipidi contiene ovviamente un numero molto minore di composti chimici che un estratto totale, ed è perciò molto più semplice da analizzare. Un'idea semplificatrice, una buona idea dunque. Ma anche un'idea giusta. Infatti, due anni dopo averla avuta, e dopo aver omogeneizzato ed estratto molti cervelli di maiale, Mechoulam annunciava alla comunità scientifica internazionale, sulle pagine della rivista *American Science*, la purificazione e l'identificazione chimica di una molecola endogena dotata di attività biologiche simili al  $\Delta^9$ -THC.

La sua ipotesi di partenza era corretta: si trattava in effetti di una sostanza lipofila, come il  $\Delta^9$ -THC, ma dalla struttura chimica molto diversa da quest'ultimo e sorprendentemente più semplice. Niente anelli del furano, niente catene laterali, niente stereochimica complessa. Un acido grasso polinsaturo (come quelli che si trovano nell'olio d'oliva), condensato all'etanolammina (una piccola molecola che funge da precursore per fosfolipidi come la cefalina). L'acido grasso si chiama "acido arachidonico": il nome chimico della sostanza cannabinoide endogena è dunque *arachidonil-etanolammide*. Ma Mechoulam, che ha un debole per la cultura indiana, preferisce battezzarla *anandammide*, dal sanscrito *ananda* "gioia profonda". (Chi ha letto di cose Indiane ricorderà la formula *SSat-Chit-Ananda*, "Essere, Coscienza, Gioia".)

La scoperta dell'anandammide è del Dicembre 1992. Nel periodo di poco più di un anno che ha seguito la sua apparizione su *Science*, diversi laboratori hanno confermato ed esteso il lavoro di Mechoulam e dei suoi collaboratori, dimostrando come la somministrazione di anandammide provochi un insieme di sintomi psicofisici molto simili a quelli causati dal consumo di hashish o di marijuana.

Questi risultati confermano l'attività cannabinoide dell'anandammide, ma lasciano irrisolto un problema essenziale: perché il nostro cervello la produce? In quale momento del nostro tran-tran di animali sociali o della nostra vita interiore ne abbiamo bisogno? Forse quando ci viene improvvisamente svelata la comicità nascosta in un comportamento o in un oggetto, che ci era sfuggita fino ad allora? O quando c'è il sole, e siamo euforici e non sappiamo perché? O quando

scriviamo una poesia, tracciamo un disegno, pensiamo una melodia? O semplicemente quando abbiamo voglia di mangiare un pezzo di cioccolata?

Dietro tutte queste domande, che sono senza risposta e lo resteranno ancora per un bel pezzo, ce ne sono altre, più terra terra in apparenza. In quali cellule del sistema nervoso centrale si produce l'anandamide? Quali stimoli ne causano la produzione? Dove agisce, e come? Il neurobiologo è convinto che, a queste domande almeno, delle risposte sperimentali siano possibili, e che queste possano illuminare le funzioni che l'anandamide svolge nel nostro comportamento quotidiano.

Da Galileo in poi, fare un esperimento vuoi dire innanzitutto immaginare un pezzo di realtà possibile, che le manipolazioni sperimentali ed i loro risultati ci permettono o meno di considerare oltre che possibile, probabile. Allora, se apriamo il nostro *Libro de los Seres Imaginarios*, che cosa troviamo al paragrafo "Anandamide"?

Vi troviamo innanzitutto una cellula nervosa che, stimolata, produce anandamide e la secerne nel liquido extracellulare. Lì l'anandamide entra in contatto con altre cellule e si lega temporaneamente a quelle che possiedono sulla loro superficie esterna il recettore cannabinoide. Il recettore trasmette la notizia che questo legame è avvenuto cambiando forma e costringendo proteine ed enzimi che gli sono vicino a fare lo stesso. Il messaggio è passato all'interno della cellula, che può allora aumentare o diminuire di eccitabilità secondo le caratteristiche che le sono proprie (le cellule nervose, si sa, non sono come quelle del fegato, e l'una non vale l'altra). Finito il suo compito, l'anandamide viene risucchiata via dal liquido extracellulare, ed i suoi effetti poco alla volta scompaiono.

In che regione del cervello possono aver luogo questi eventi? Nell'ippocampo, per esempio. Una piccola regione a forma di cavalluccio di mare situata giusto sotto la corteccia cerebrale, attraverso cui passano i *cogitata et visa*, per andare a formare memorie stabili o a perdersi per sempre. L'ippocampo è ricco di recettori cannabinoidi, la cui attivazione potrebbe causare la smemoratezza del fumatore di hashish. Oppure nell'ipotalamo. Una struttura alla base del cervello che regola molti di quei processi vitali che funzionano benissimo senza di noi, e sui quali la nostra coscienza, a meno di essere un guru, non ha alcun controllo: la fame, la sete, la temperatura corporea, gli stati emozionali. Anche l'ipotalamo, come l'ippocampo, contiene dei recettori cannabinoidi. Anche lì dunque la loro attivazione può avere degli effetti importanti, per esempio quello di aumentare l'appetito - un "classico" del consumo di Cannabis. (In alcuni Paesi quest'effetto viene anche sfruttato in terapia, per alleviare la grave inappetenza causata da certi farmaci).

Chiudiamo il *Libro de los Seres Imaginarios*, e ritorniamo a noi. Abbiamo visto che aldilà dei suoi effetti farmacologici, la Cannabis ci ha aiutato a svelare un nuovo sistema di neurotrasmissione, che pur restando ancora in buona parte sconosciuto, promette di insegnarci molto sul funzionamento del cervello e della coscienza. Questa scoperta, che si colloca a fianco a quella dei peptidi endogeni ad azione morfina-simile, va a rafforzare una convinzione che fu già di Aldous Huxley e che è oggi condivisa da un numero già più vasto di persone. Cioè, che il desiderio di trascendere il proprio stato normale, non foss'altro che per pochi istanti, è un profondo bisogno della coscienza umana, talmente radicato nella nostra natura biologica che nessun tentativo di sradicarlo, sia esso legale o educativo, potrà sperare realisticamente di ottenere un successo duraturo.