



ORDINE
MEDICI CHIRURGI
E ODONTOIATRI
DELLA PROVINCIA
DI BRESCIA

COMMISSIONE CULTURA
Coordinatore: Dott. Germano Bettoncelli
COMMISSIONE DI BIOETICA
Coordinatore: Dott. Angelo Bianchetti
COMMISSIONE MEDICINE COMPLEMENTARI
Coordinatore: Dott. Cesare Spedini

Convegno

USO MEDICO DELLA CANNABIS: REALTÀ E PROSPETTIVE

25 novembre 2017 - ore 8.00

Sala Conferenze Ordine Medici ed Odontoiatri - Via Lamarmora n. 167 (Palazzo il Diamante) - Brescia

Le proprietà farmacologiche della cannabis terapeutica



Sandra Sigala



Sezione di Farmacologia
Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale
Università degli Studi di Brescia



Centro DIFF di Documentazione Informazione e Formazione sul Farmaco
Università degli Studi di Brescia



- ✓ Principi attivi
- ✓ La farmacologia della cannabis terapeutica
- ✓ Il sistema endocannabinoide
- ✓ Rischio di abuso e dipendenza
- ✓ *Cannabis light (cannabis legale)*





NIH Public Access

Author Manuscript

Chem Biodivers. Author manuscript; available in PMC 2009 June 2.

Published in final edited form as:

Chem Biodivers. 2007 August ; 4(8): 1770–1804. doi:10.1002/cbdv.200790152.

Human Cannabinoid Pharmacokinetics

Marilyn A. Huestis

Chemistry and Drug Metabolism, Intramural Research Program, National Institute on Drug Abuse, NIH, 5500 Nathan Shock Drive, Baltimore, MD 21146, USA

La *Cannabis sativa* contiene oltre 420 composti chimici diversi, tra cui oltre 60 cannabinoidi.

La chimica delle piante di Cannabis è molto più complessa di quella del THC puro e si possono prevedere effetti diversi a causa della presenza di cannabinoidi aggiuntivi e di altre sostanze chimiche.

Per esempio, circa 20 diverse classi di sostanze chimiche, tra cui composti azotati, amminoacidi, idrocarburi, carboidrati, terpeni e acidi semplici e grassi, contribuiscono alle proprietà farmacologiche e tossicologiche della cannabis.

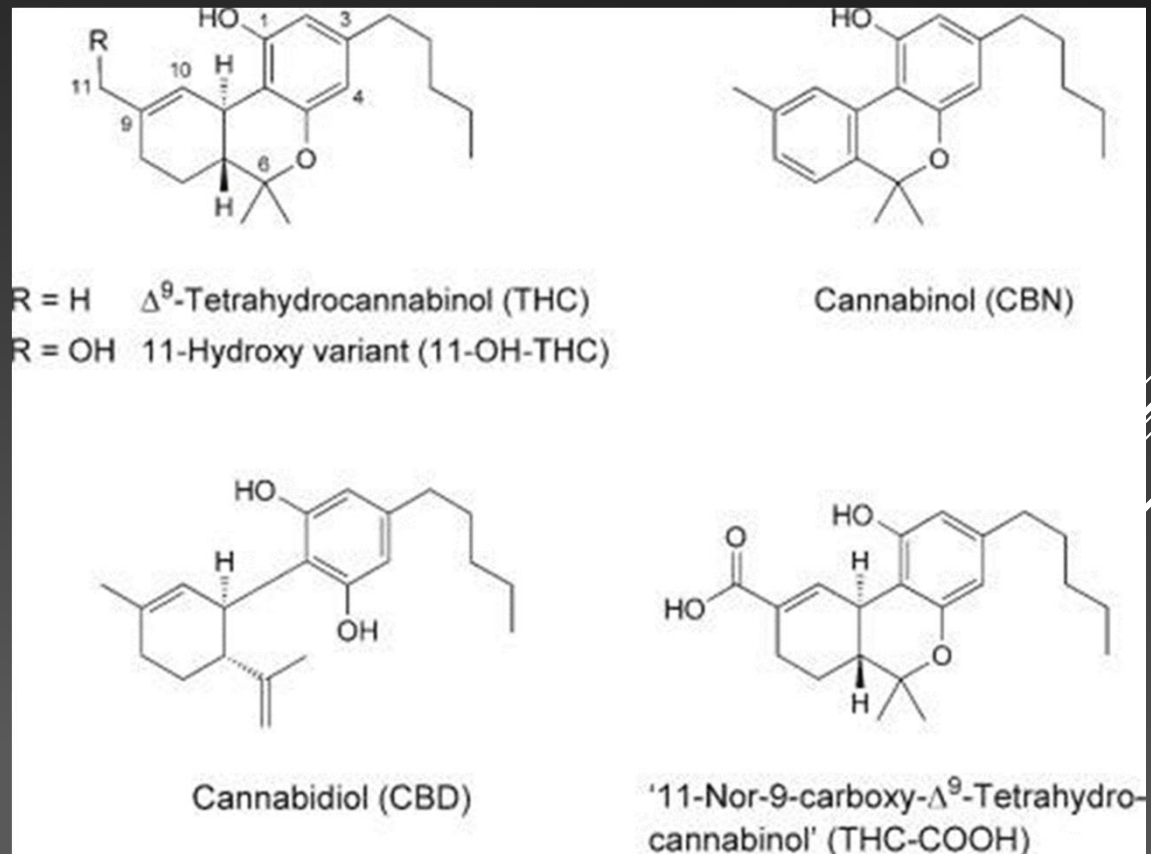
Il **THC** è solitamente una miscela di acidi monocarbossilici (THCA), che vengono rapidamente ed efficientemente decarbossilati con il calore, formando il THC.

Il THC si decompone se esposto all'aria, al calore o alla luce; l'esposizione all'acido può ossidare il composto al **cannabinolo CBN**, un cannabinoide molto meno potente.

Il metabolita **11-OH-THC** è equipotente rispetto a THC. Prodotto soprattutto a livello epatico, anche se sembra possa essere prodotto anche in altri distretti (es. SNC)

Il **cannabidiolo CBD** è un cannabinoide molto meno potente di THC, senza le cosiddette proprietà psicoattive.

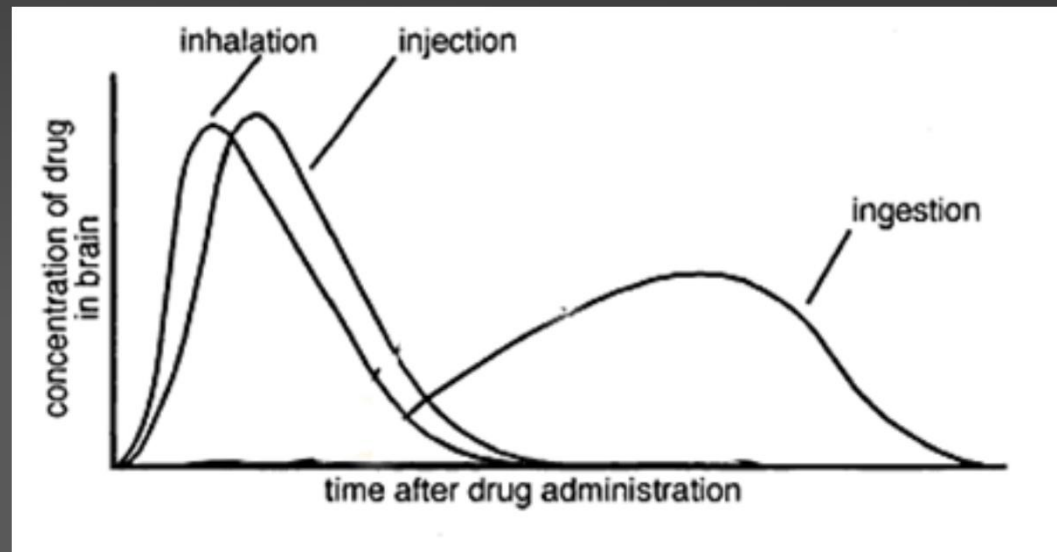
Dronabinolo: variante stereo-chimica di THC, di sintesi

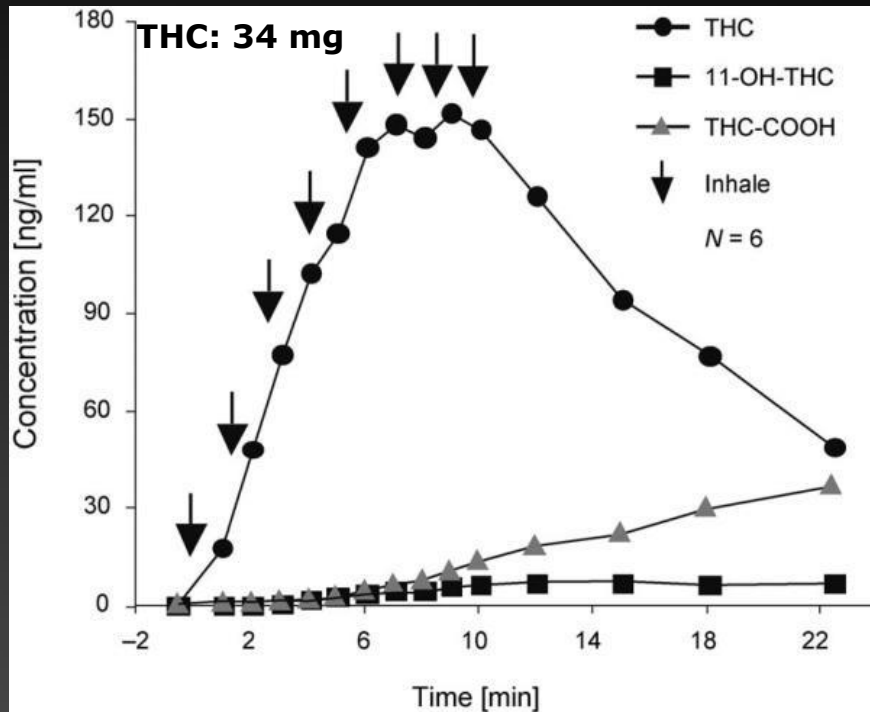


THC-COOH è il metabolita inattivo

La via di somministrazione e la formulazione scelta determinano la percentuale di assorbimento

- ✓ la **via inalatoria comporta** un rapido assorbimento dei principi attivi ed una rapida comparsa dell'effetto (circa in 5 minuti). I picchi ematici sono elevati e l'eliminazione rapida.
- ✓ la **via orale tramite tisana (decotto)**, comporta una comparsa degli effetti dopo 30-90 minuti raggiungendo il picco massimo dopo due o tre ore. L'effetto si prolunga per altre 4-6 ore e l'eliminazione è graduale.
- ✓ la **via orale tramite olio**, comporta una comparsa degli effetti dopo 90-110 minuti raggiungendo il picco massimo dopo due o tre ore. L'effetto si prolunga per altre 6-8 ore e l'eliminazione è graduale.





La biodisponibilità per via inalatoria presenta una variabilità molto alta: 2-56%, a causa della variabilità intra- e inter-soggettiva nella dinamica del fumo.

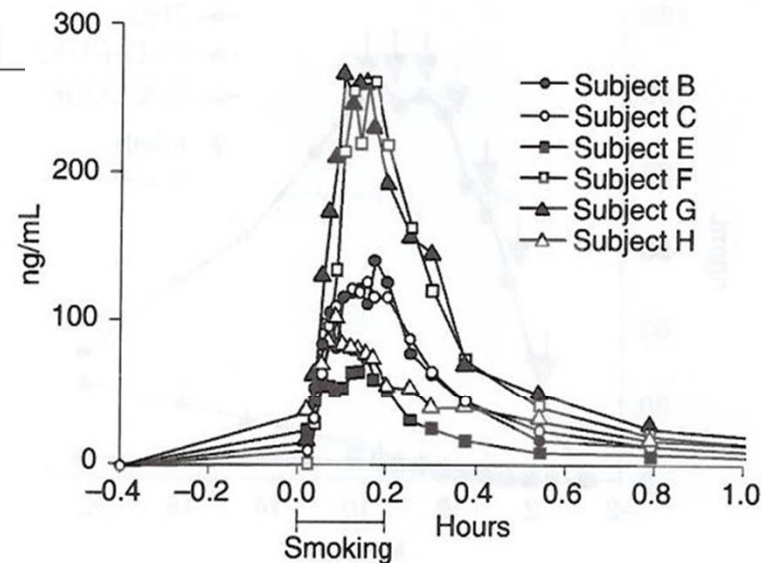
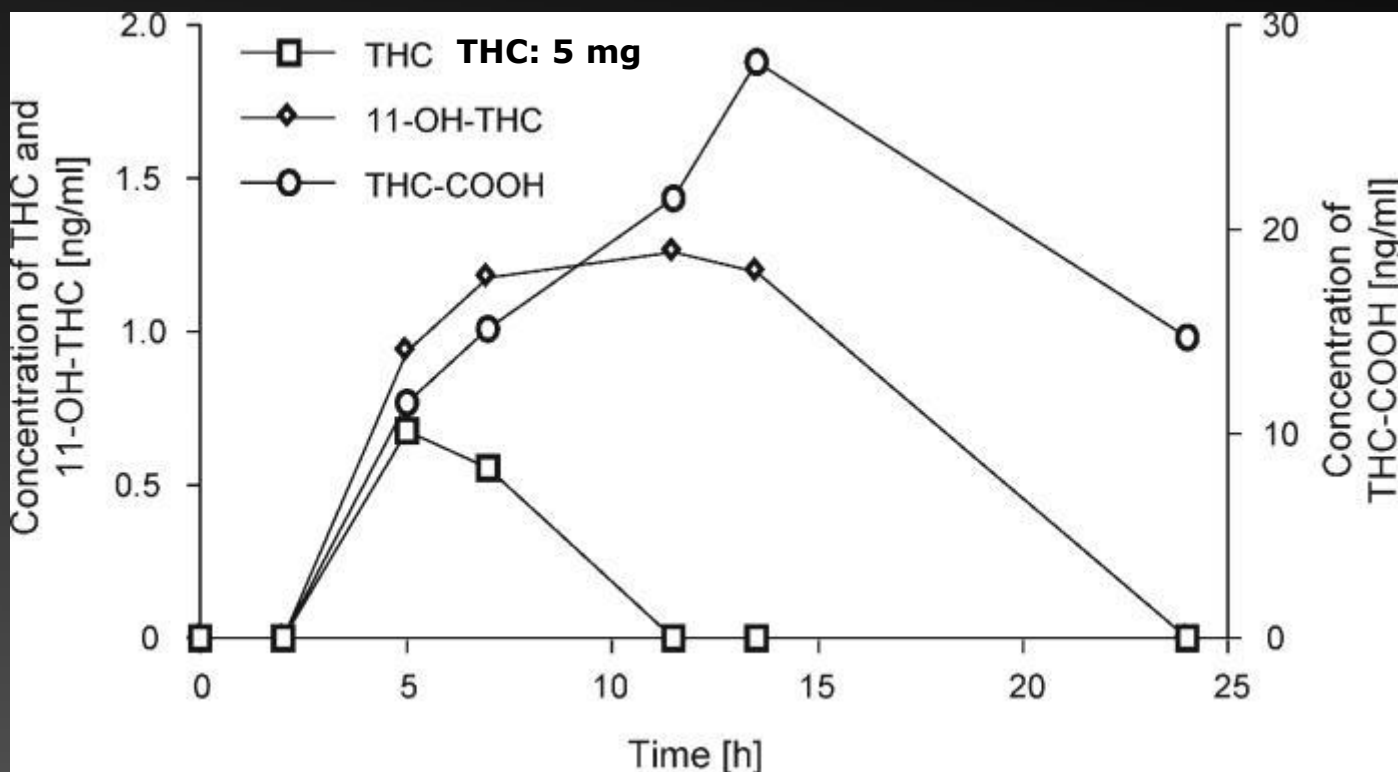


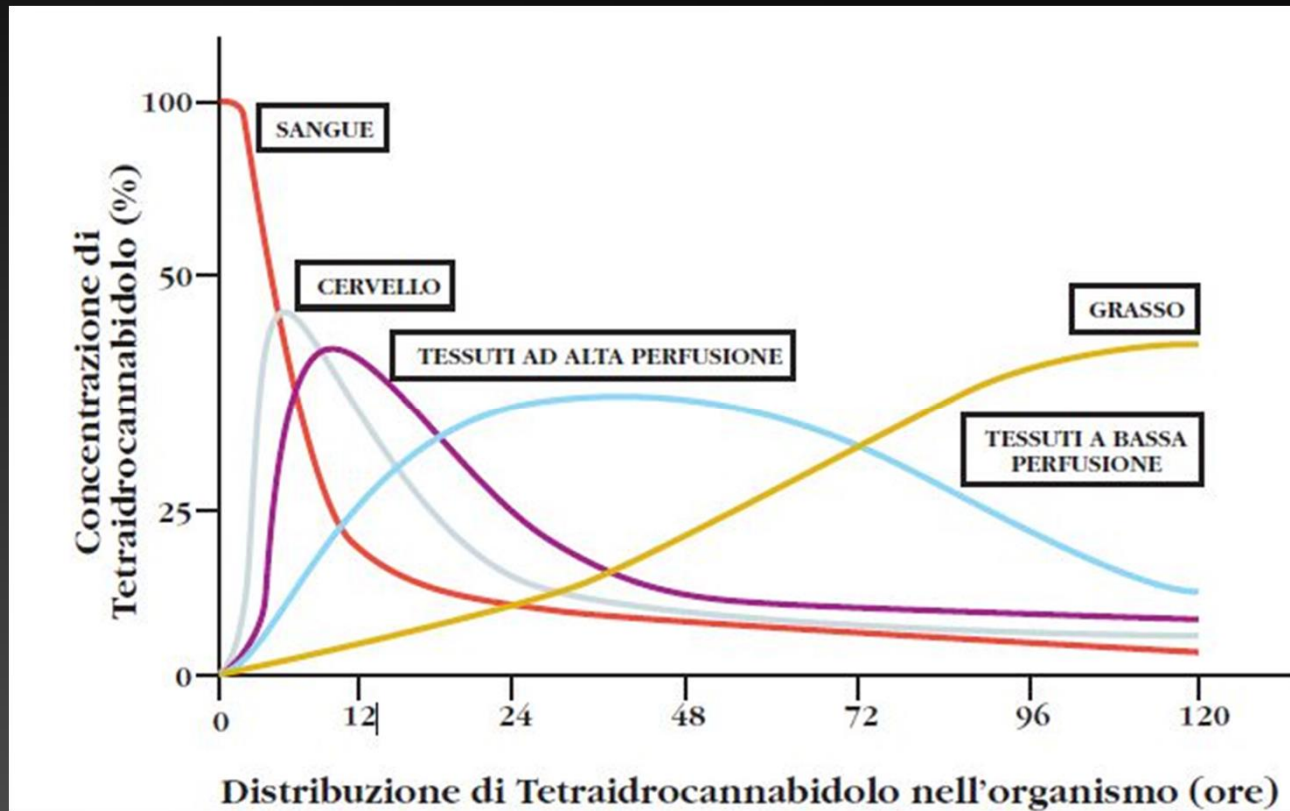
Figure 13-2 Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) concentrations in 6 individuals during and shortly after smoking a single 3.55% THC cigarette, demonstrating the large inter-subject variability despite computer-paced smoking controlling the length of inhalation, hold time, exhalation time, and time between puffs. Individuals titrate their dose by controlling the depth of inhalation.



L'assorbimento è più lento quando il THC viene somministrato per os, con il picco di concentrazione più basso e più ritardato.

La dose, gli eccipienti e fattori fisiologici come l'assorbimento e la velocità del metabolismo e dell'escrezione possono influenzare le concentrazioni di farmaci in circolo.

Spesso si può osservare una curva bifasica, dovuta al circolo enteroepatico



Le concentrazioni di THC diminuiscono rapidamente dopo la fine dell'assunzione per via inalatoria, a causa della sua rapida distribuzione dal sangue, nei tessuti e per il metabolismo epatico.

Il THC è altamente lipofilo e inizialmente assorbito da tessuti molto perfusi, come il polmone, il cuore, il cervello e il fegato. Successivamente, si distribuisce ai tessuti meno perfusi.

Il tessuto adiposo è poco perfuso, ma THC ha un'alta affinità per questo tessuto, dove quindi si accumula e viene rilasciato poi lentamente in circolo

IL RIASSUNTO

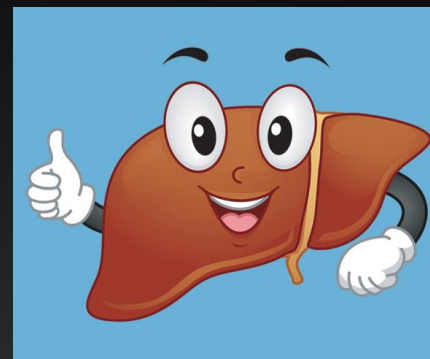


- ✓ Biodisponibilità di circa il 20% dopo assunzione per via inalatoria, 6% per via orale (effetto di primo passaggio)
- ✓ Per via inalatoria: emivita circa 30 min.
- ✓ Per via orale: emivita 3-6 ore (a seconda del tipo di preparazione)
- ✓ Dopo singola somministrazione, può rimanere in circolo per molte ore sia come THC che come metaboliti
- ✓ 97% legato alle proteine plasmatiche
- ✓ Metabolismo epatico: CYP3A4, CYP2C19, idrossilazione - glucuronidazione
- ✓ Metaboliti glucuronati riassorbiti a livello intestinale (circolo entero-epatico)

- Entro 5 giorni, in totale dall'80 al 90% di una dose di THC viene escreto, principalmente come metabolita idrossilato e carbossilato. Più del 20% viene escreto nelle feci, con circa il 20% eliminato nelle urine.
- Numerosi metaboliti acidi si trovano nelle urine; molti sono coniugati con acido glucuronico per aumentare la solubilità in acqua. Il **metabolita urinario primario** è il coniugato di glucuronide di **THC-COOH legato all'acido**, mentre l'**11-OH-THC predomina nelle feci**.
- ***Il lento rilascio di THC dal tessuto adiposo ed circolo enteroepatico contribuiscono alla lunga emivita del THC, anche maggiore di 4 giorni negli utilizzatori cronici di cannabis***



ATTENZIONE ALLE INTERAZIONI FARMACOMETABOLICHE



Il THC viene metabolizzato prevalentemente da CYP3A4, CYP2C9
Il CBD viene metabolizzato prevalentemente da CYP3A4 e CYP2C19

Inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, claritromicina) aumentano i valori di C_{max} e AUC del THC, del suo metabolita 11-OH-THC e del CBD.

Induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, Erba di San Giovanni) riducono i valori di C_{max} e AUC del THC, del suo metabolita 11-OH-THC e del CBD.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- ✓ per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da spasticità da moderata a grave dovuta alla sclerosi multipla (SM),
- ✓ nell'inappetenza, vomito e nausea da chemioterapia o HIV
- ✓ nel glaucoma
- ✓ nel trattamento del dolore oncologico, neuropatico e non ***in pazienti che non hanno manifestato una risposta adeguata alla terapia convenzionale***

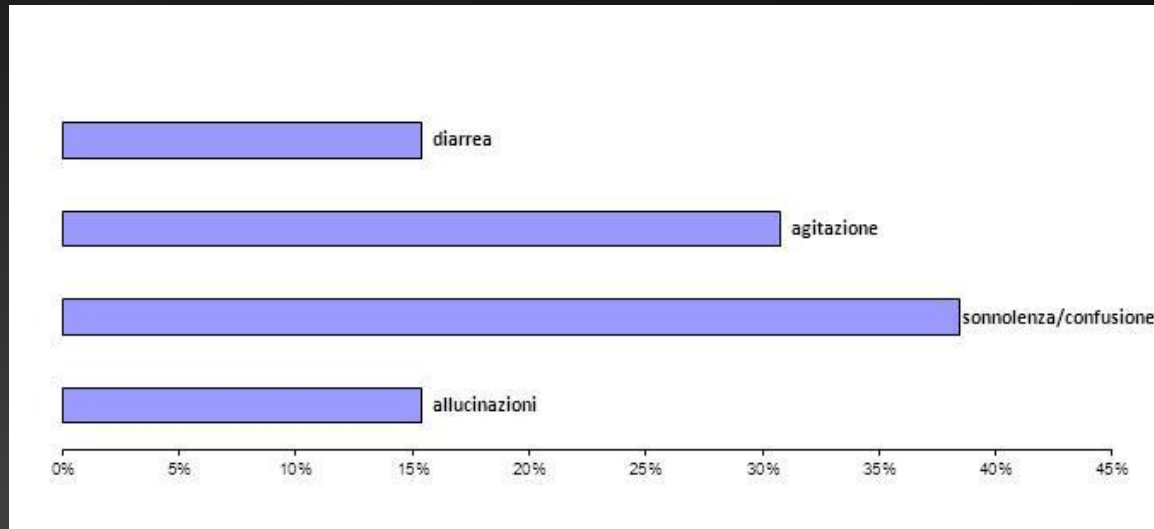


Sir William Brooke
O'Shaughnessy

O'Shaughnessy conducted the first clinical trials of cannabis preparations, first with safety experiments on mice, dogs, rabbits and cats, then by giving extracts and tinctures (of his own devising, based on native recipes) to some of his patients. O'Shaughnessy presented concise case studies of patients suffering from rheumatism, hydrophobia, cholera, and tetanus, as well as a 40-day-old baby with convulsions, who responded well to cannabis therapy, leaping from near death to "the enjoyment of robust health" in a few days.

O'Shaughnessy appended a paper by his cousin Richard on a case of tetanus cured by a cannabis preparation. He also warned that a peculiar form of delirium may be "occasioned by continual Hemp inebriation," and cautioned doctors to start with low doses. O'Shaughnessy concludes that these clinical studies have "led me to the belief that in Hemp the profession has gained an anti-convulsive remedy of the greatest value." (O'Shaughnessy 1839a).

EFFETTI COLLATERALI COMUNI



- ✓ Perdita di contatto con la realtà
- ✓ Amnesia
- ✓ Difficoltà di concentrazione
- ✓ Vista offuscata
- ✓ Alterazione dell'appetito, con modificazioni del senso del gusto o bocca secca
- ✓ Astenia e malessere generale
- ✓ Instabilità posturale e alterazione della coordinazione motoria
- ✓ Reazione di ipersensibilità



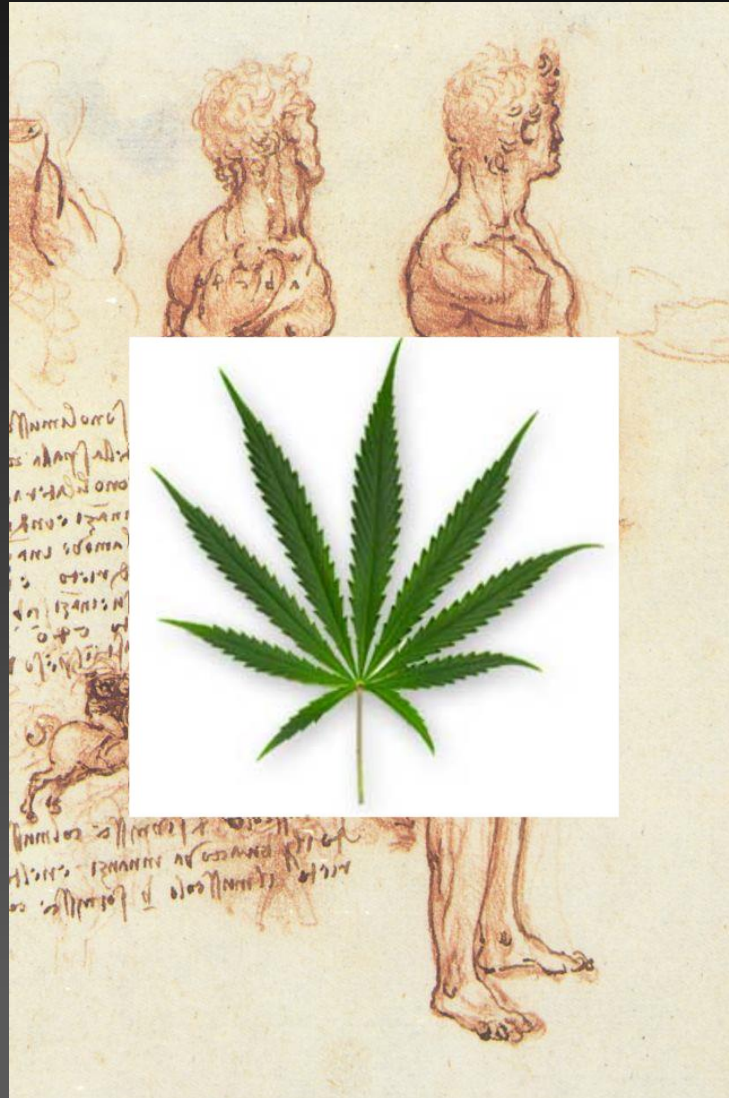
Segnalazioni di sospette reazioni avverse a preparazioni magistrali di cannabis per uso medico

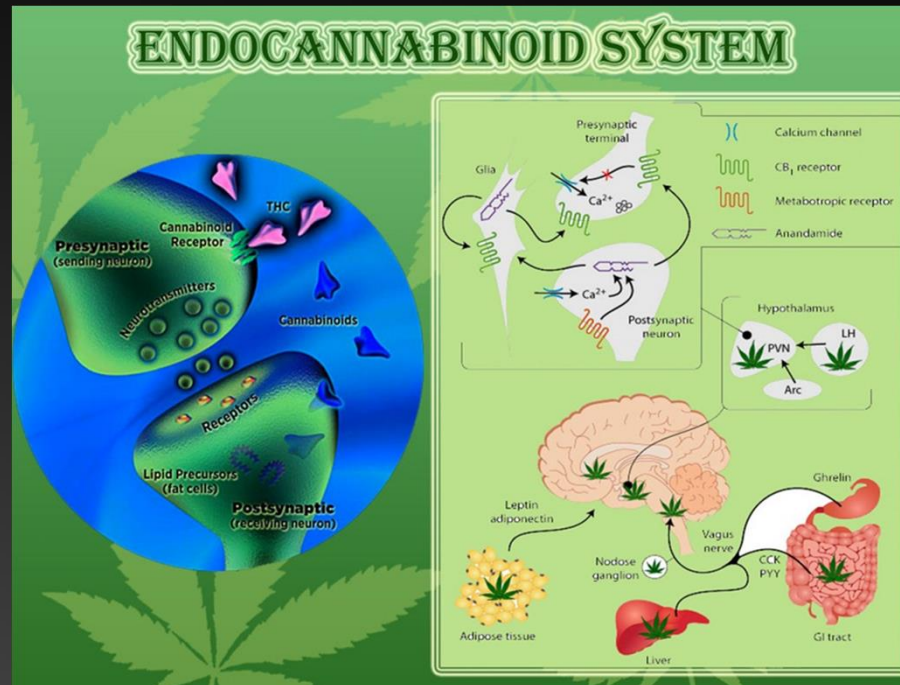
(Relazione semestrale gennaio-giugno 2017)

Al 30 giugno 2017 nel sistema di fitosorveglianza sono state registrate 42 segnalazioni di sospette reazioni avverse associate a uso medico di cannabis, di cui 16 pervenute nel periodo 1.1.2017-30.06.2017.

L'età mediana dei pazienti era di 61 anni (range: 22-84), **le donne rappresentavano il 74% del totale delle segnalazioni.** La maggior parte delle segnalazioni (70%) sono state inviate da operatori sanitari

Il motivo d'uso prevalente era il dolore neuropatico, seguito da: terapia di supporto e palliativa; inappetenza e dolore oncologico, cefalea. In 29 casi (69%) era indicato l'uso concomitante di farmaci. Sono state riportate reazioni di tipo psichiatrico (disforia, crisi di panico, allucinazioni visive, stordimento, sopore, depressione maggiore, confusione mentale, ecc.); sintomi dermatologici e/o allergici (prurito, rossore e gonfiore delle palpebre e del volto, laringospasmo); inefficacia. In 7 segnalazioni le reazioni sono state definite gravi. Tutte le segnalazioni sono state valutate, secondo le



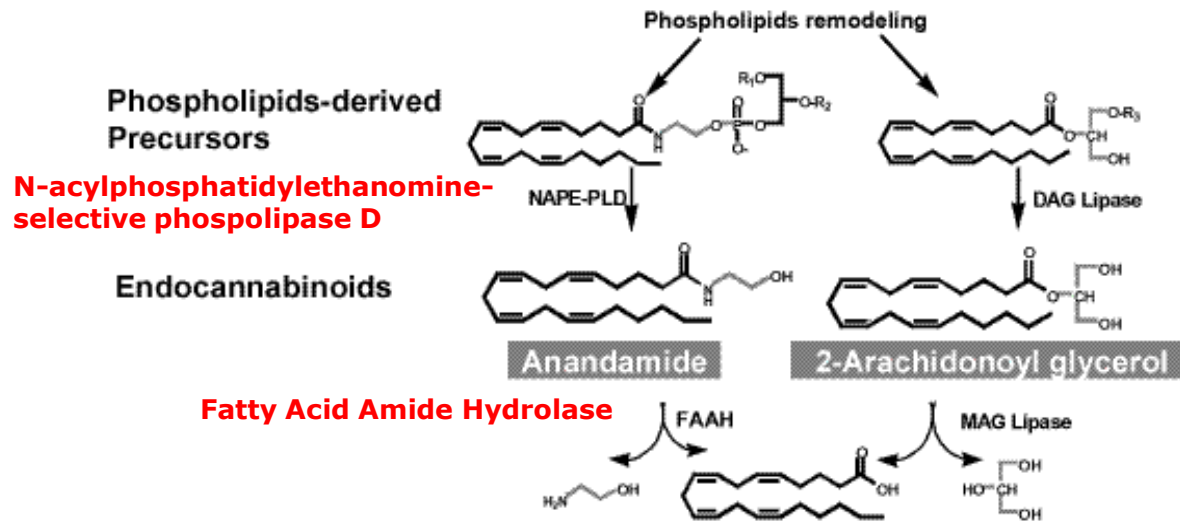


Il sistema fisiologico dei cannabinoidi è coinvolto in molti, se non tutti, gli aspetti della fisiologia e patologia dei mammiferi.

E' composto da:

- ✓ endocannabinoidi (anandamide, 2-AG,...)
- ✓ da enzimi deputati alla sintesi degli endocannabinoidi
- ✓ da enzimi deputati al catabolismo degli endocannabinoidi
- ✓ recettori per i cannabinoidi CB1 e CB2
- ✓ altri recettori ai quali si legano i cannabinoidi

Endocannabinoids Formation and Inactivation




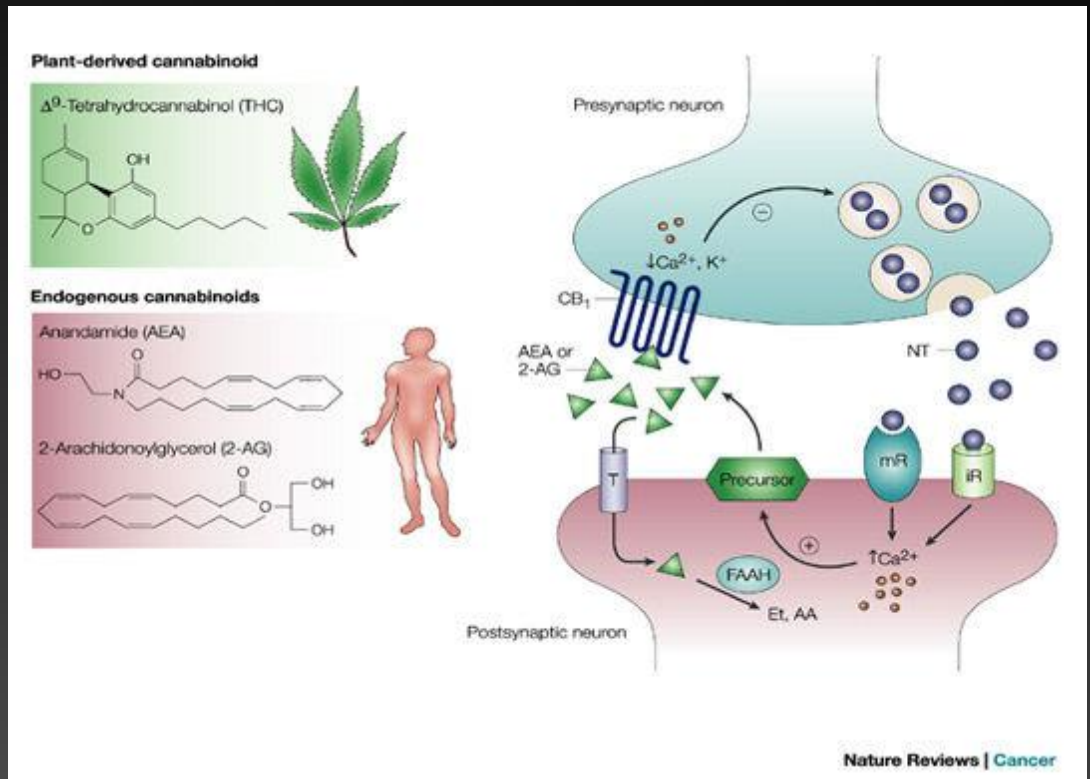
आनन्द

Presso la religione induista, **Ānanda** è un termine sanscrito che letteralmente significa "beatitudine"; esso indica un tipo di beatitudine spirituale e trascendente, non paragonabile alle gioie transitorie del mondo fenomenico.

A differenza degli altri neurotrasmettitori, gli endocannabinoidi, essendo molto lipofili, **non vengono racchiusi in vescicole poiché attraverserebbero facilmente la membrana fosfolipidica, ma vengono prodotti e rilasciati quando è necessario a partire dai precursori fosfolipidici di membrana.**

Il meccanismo di biosintesi è indotto da un aumento dei livelli intracellulari degli ioni calcio che causa la depolarizzazione della membrana cellulare.

A decorative graphic consisting of several parallel white lines of varying lengths, slanted diagonally from the bottom right towards the top right, set against a dark grey background.

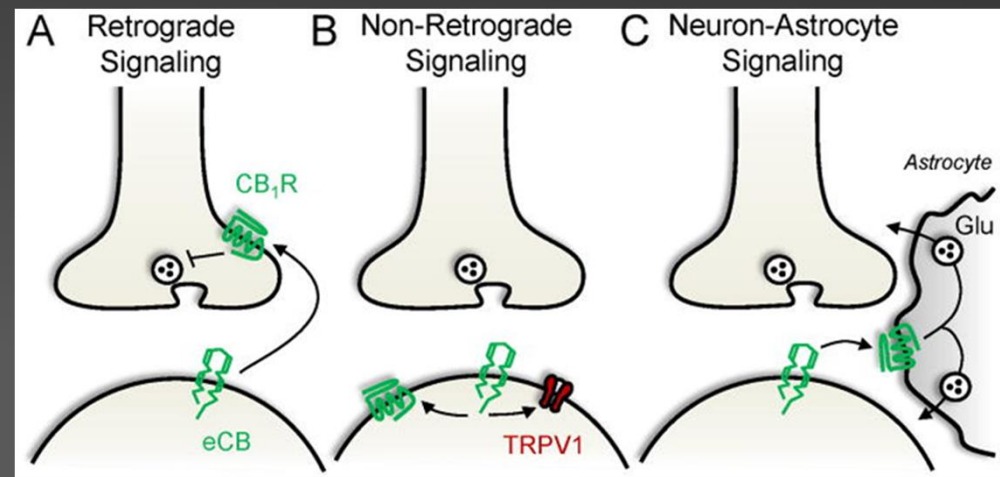


Il principale ruolo degli endocannabinoidi è di fungere da **messaggero retrogrado**, rilasciato dalle cellule postsinaptiche.

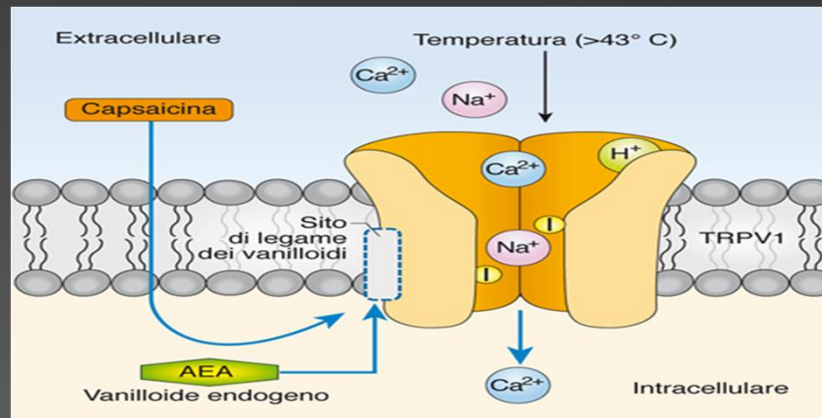
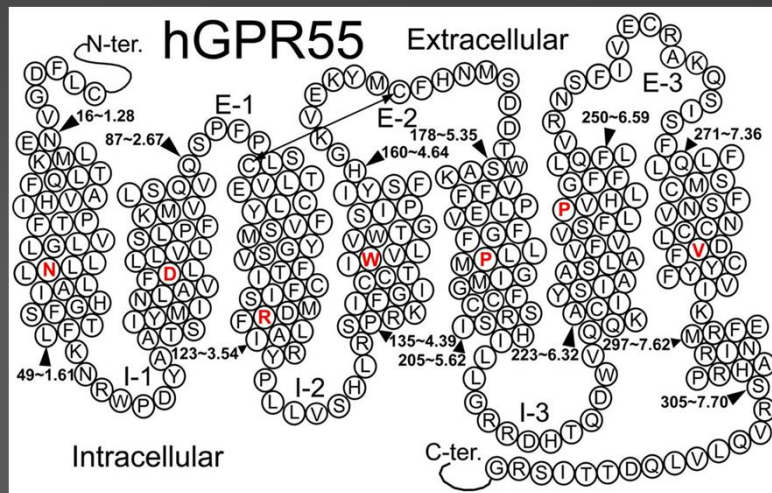
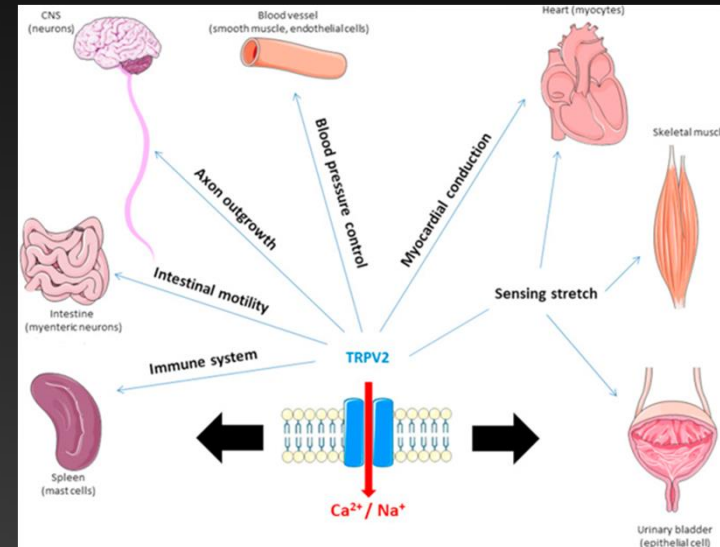
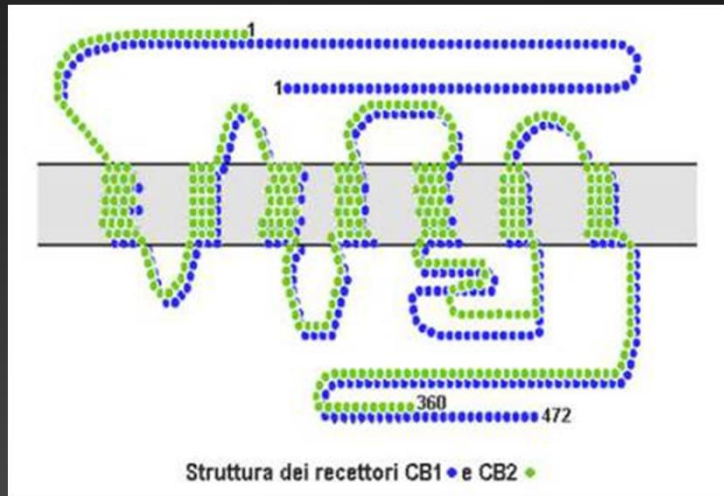
Gli endocannabinoidi attraversano lo spazio sinaptico e si legano ai recettori CB1 sui terminali nervosi e inibiscono il rilascio dei neurotrasmettitori da questi terminali nervosi.

Possono presentare anche un segnale membrana presinaptica-membrana postsinaptica oppure essere attivati in seguito a cross-talk neurone-glia

Neuron. 2012 Oct 4; 76(1): 70-81.



A QUALI RECETTORI SI LEGANO GLI ENDOCANNABINOIDI?

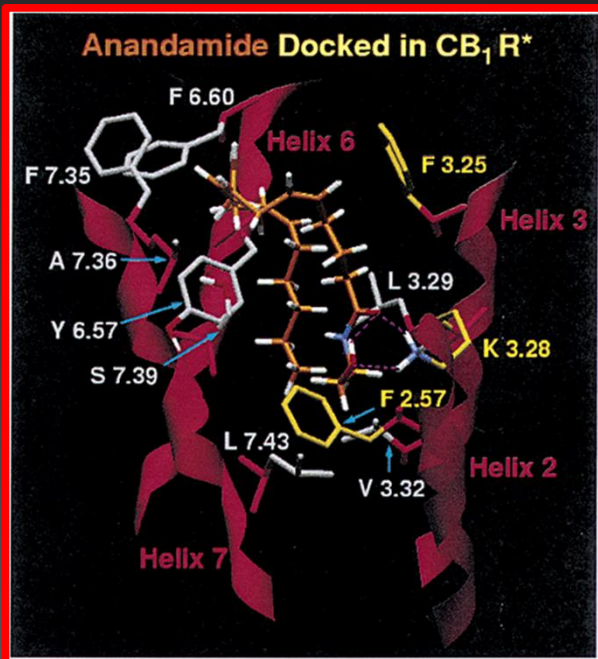


...E NON SOLO...

Endocannabinoid Receptors



Timeline of Key Discoveries



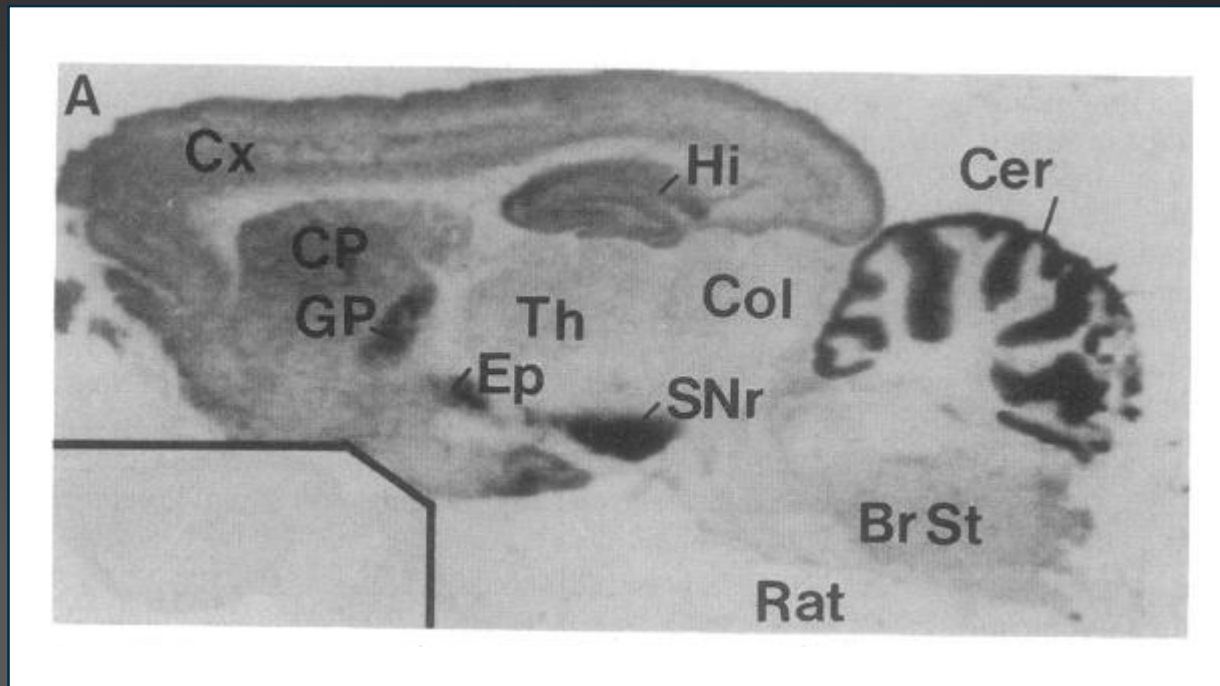
- 1988 ● Specific cannabinoid binding sites exist
- 1990 ● **CB1** is a cannabinoid receptor
- 1992 ● **Anandamide** is an endogenous CB1 ligand
- 1993 ● **CB2** is a second cannabinoid receptor
- 1995 ● **2-AG** is a second endogenous CB ligand
- 1997 ● **GPR18** discovered
- 1999 ● **TRPV1** activated by endocannabinoids
- 1999 ● **GPR55** discovered
- 2002 ● **5-HT3** directly modulated by endocannabinoids
- 2003 ● **GPR119** discovered
- 2003 ● **PPARs** directly activated by endocannabinoids
- 2005 ● **GlyRs** directly modulated by endocannabinoids
- 2006 ● **GPR18/GPR119** activated by endocannabinoids
- 2007 ● **GPR55** activated by endocannabinoids

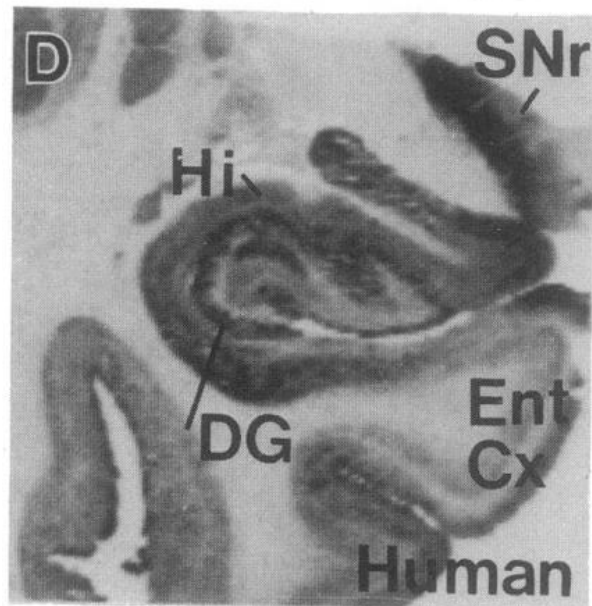
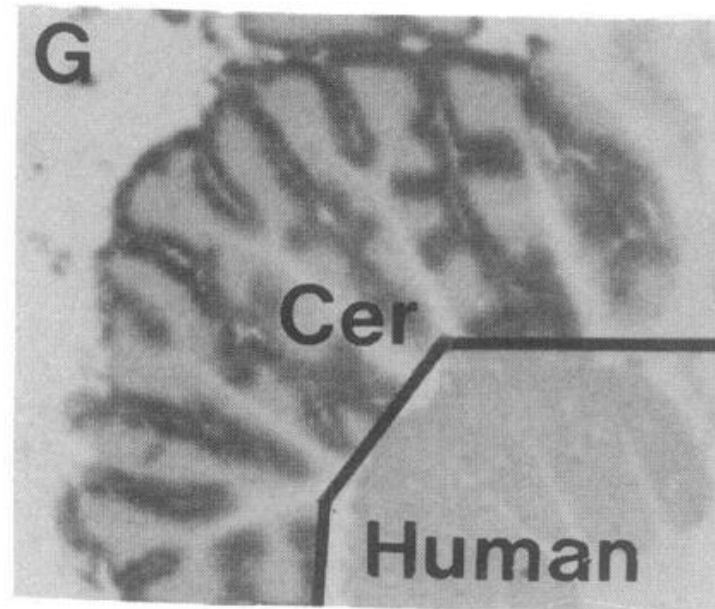
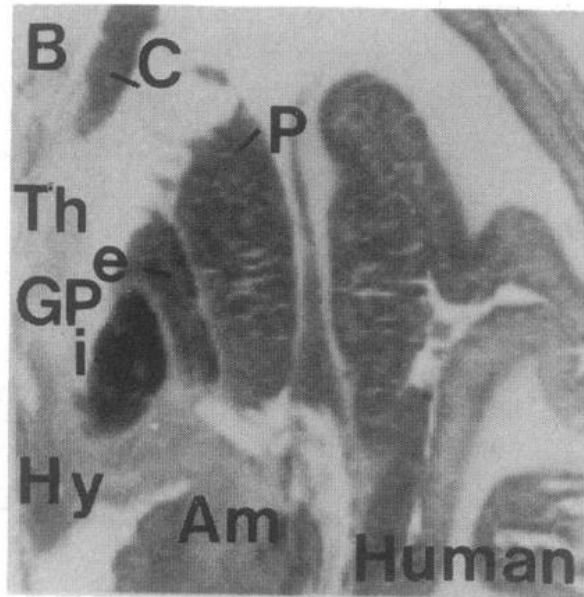
Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 87, pp. 1932-1936, March 1990
Neurobiology

Cannabinoid receptor localization in brain

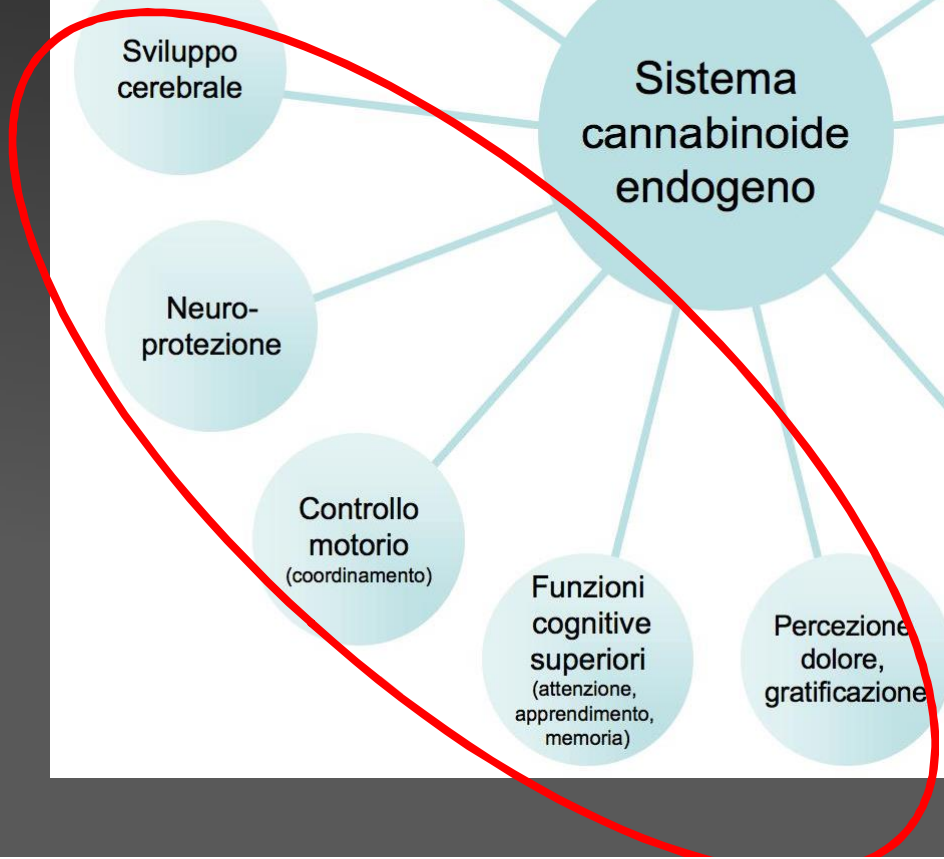
(tetrahydrocannabinol/autoradiography/basal ganglia/hippocampus/cerebellum)

MILES HERKENHAM*[†], ALLISON B. LYNN*, MARK D. LITTLE*, M. ROSS JOHNSON[‡], LAWRENCE S. MELVIN[§],
BRIAN R. DE COSTA[¶], AND KENNER C. RICE[¶]

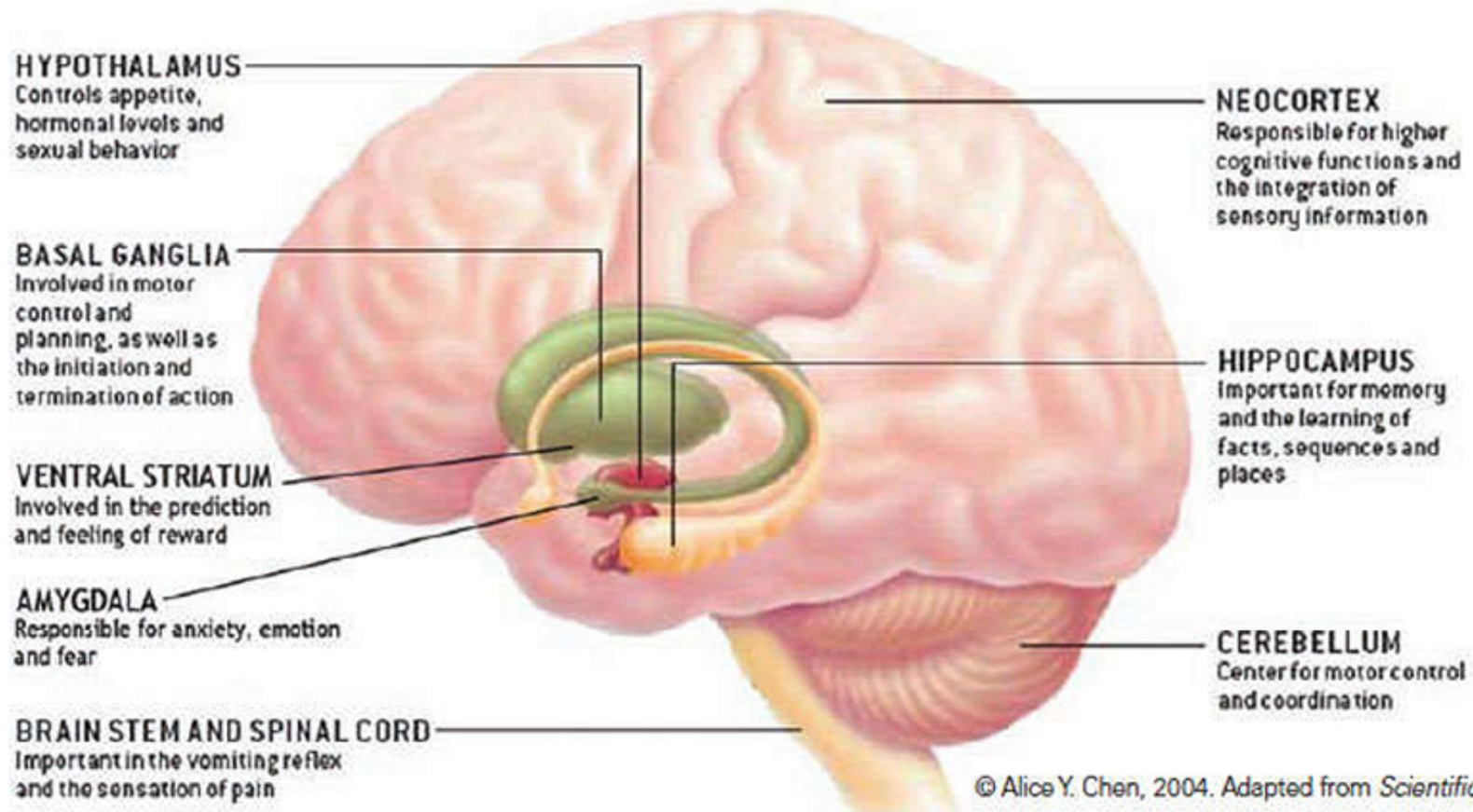




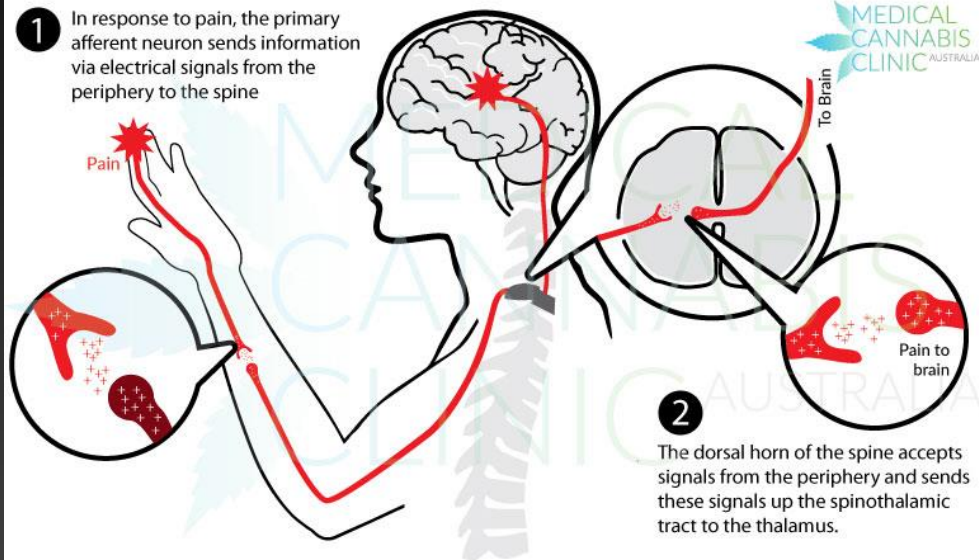
Am, amygdala; Br St, brainstem; Cer, cerebellum; CG, central gray; C, caudate; Col, colliculi; CP, caudate-putamen; Cx, cerebral cortex; DG, dentate gyrus; DH, dorsal horn of spinal cord; Ent Cx, entorhinal cortex; Ep, entopeduncular nucleus (homolog of GPi); GP, globus pallidus (e, external; i, internal); Hi, hippocampus; Hy, hypothalamus; NTS, nucleus of solitary tract; P, putamen; Th, thalamus; VH, ventral horn of spinal cord.



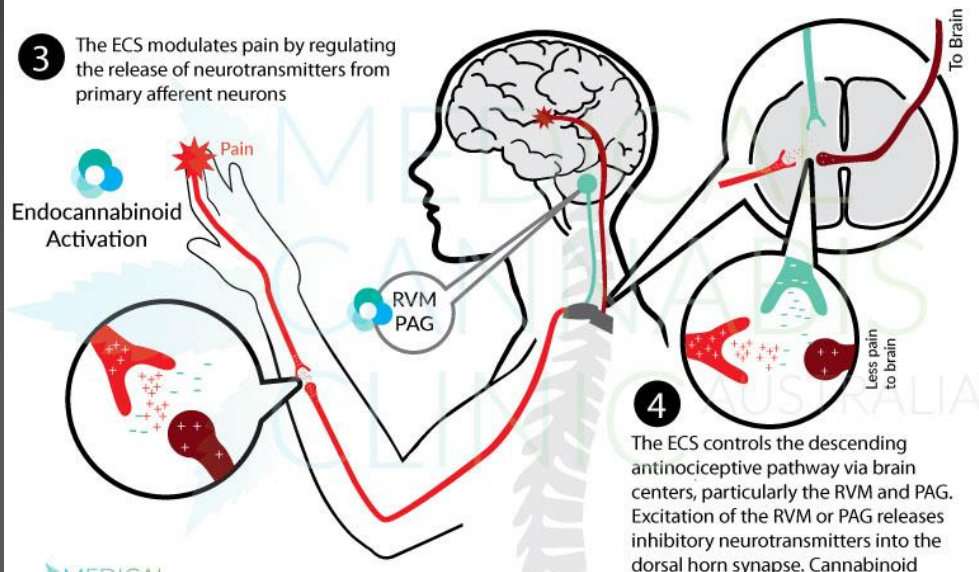
Marijuana's Effects on the Brain



When marijuana is smoked, its active ingredient, THC, travels throughout the body, including the brain, to produce its many effects. THC attaches to sites called cannabinoid receptors on nerve cells in the brain, affecting the way those cells work. Cannabinoid receptors are abundant in parts of the brain that regulate movement, coordination, learning and memory, higher cognitive functions such as judgment, and pleasure.



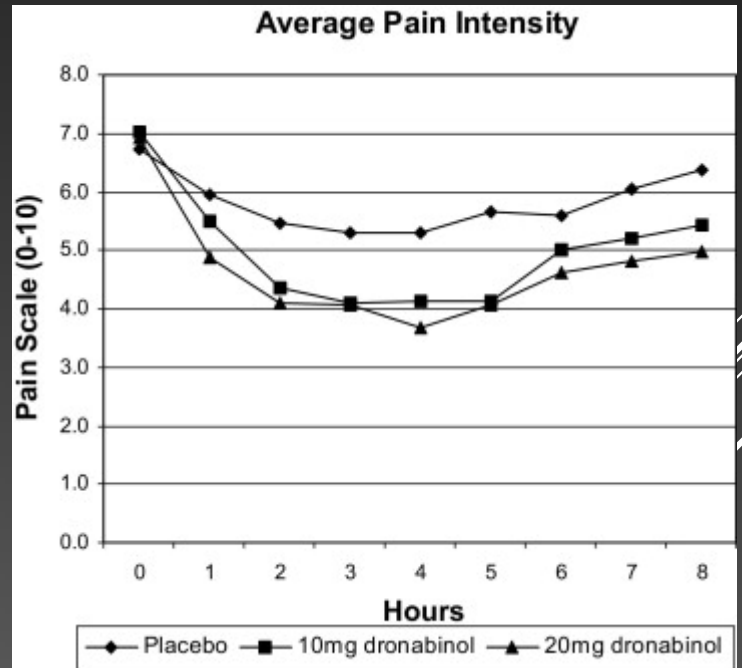
2 The dorsal horn of the spine accepts signals from the periphery and sends these signals up the spinothalamic tract to the thalamus.



4 The ECS controls the descending antinociceptive pathway via brain centers, particularly the RVM and PAG. Excitation of the RVM or PAG releases inhibitory neurotransmitters into the dorsal horn synapse. Cannabinoid receptors are densely populated throughout the RVM and PAG suggesting the ECS is paramount in controlling pain.

ECS = Endocannabinoid System

Efficacy of Dronabinol as an Adjuvant Treatment for Chronic Pain Patients on Opioid Therapy
The Journal of Pain 9, 254-264, 2008



RUOLO DEL SISTEMA DEGLI ENDOCANNABINOIDI NELLE FUNZIONI FISILOGICHE -1-

organo	tessuto/ cellule	CB1	CB2	differenze AEA/2-AG	funzione fisiologica
SNC	Astroцити Oligodendrociti	Neuromodulazione Regolazione della plasticità sinaptica	Regolazione del release citochine Regolazione del fenotipo microgliale	2-AG prevalente	- Funzione sinaptica - Invecchiamento
	Microglia	«Pruning» delle spine dendritiche			
Sistema immunitario	Cellule staminali emopoietiche		Induzione dell'emopoiesi	2-AG prevalente	Differenziamento cellule ematiche
	Linfociti T e B		Riduzione della risposta Th1 Aumento della risposta Th2	2-AG prevalente	Modulazione della risposta immunitaria
Sistema CV		Riduzione FC Riduzione PA		AEA	Controllo dell'emodinamica
Cute		Aumento melanogenesi Differenziamento cheratinociti Allungamento capelli	Aumento lipogenesi nei sebociti	AEA	Controllo della barriera cutanea

RUOLO DEL SISTEMA DEGLI ENDOCANNABINOIDI NELLE FUNZIONI FISILOGICHE -2-

organo	tessuto/ cellule	CB1	CB2	differenze AEA/2-AG	funzione fisiologica
Apparato GI	stomaco	Riduzione svuotamento		----	Sensazione di sazietà Digestione
	Intestino tenue	Riduzione motilità Riduzione secrezioni Aumento permeabilità		AEA	Food-intake Digestione Assorbimento nutrienti Funzioni mediate dal microbioma
	colon	Riduzione motilità	Riduzione motilità (in corso di infiammazione)	AEA	Digestione
	pancreas	Aumento del rilascio di insulina Aumento del differenziamento delle isole di Langherans			Regolazione glicemia Regolazione dell'insulina
Tessuto adiposo		Aumento della adipogenesi e del metabolismo lipidico nel grasso bianco Riduzione della termogenesi nel grasso bruno		2-AG	Metabolismo energetico

Endocannabinoids in the Gut

Nicholas V. DiPatrizio*

Fatty food intake is driven by gut-brain endocannabinoid signaling. Tasting dietary fat increases endocannabinoid levels within the rat jejunum.

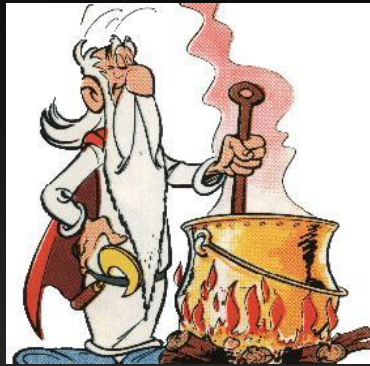
Inhibiting local endocannabinoid signaling at jejunal CB1Rs reduces fat intake and preferences for unsaturated dietary fats.

A rat prefers to eat fat-rich potato chips rather than a standard laboratory chow, which contains far lower quantities of dietary fat than chips.



RUOLO DEL SISTEMA DEGLI ENDOCANNABINOIDI NELLE FUNZIONI FISIologiche -3-

organo	tessuto/ cellule	CB1	CB2	differenze AEA/2-AG	funzione fisiologica
Apparato Muscolo- scheletrico	osso	differenziamento	differenziamento	----	Struttura ossea
	muscolo	Riduzione della sensibilità all'insulina Riduzione del differenziamento		2-AG prevalente	Metabolismo Spessore delle fibre muscolari
Apparato riproduttivo	maschio	Riduzione di: motilità spermatica capacitazione reazione acrosomiale	Aumento della spermatogenesi	----	Controllo della riproduzione
	femmina	Aumento della maturazione degli oociti Riduzione di: impianto dell'embrione decidualizzazione	Aumento della maturazione degli oociti	AEA	Controllo della riproduzione



We are updating the design of this site. [Learn more.](#)
Try the new test version at <https://clinicaltrials.gov/beta/> Show less ▲

NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov Find Studies ▾ About Studies ▾ Submit Studies ▾ Resources ▾ About Site ▾

[Home](#) > Search Results Saved Studies (52)

Search (all fields optional) ☐

Condition / Disease: X

Other Terms: THC X

Country: X

[Advanced Search](#)

[Help](#) [How to Use Search Results](#) [Glossary](#)

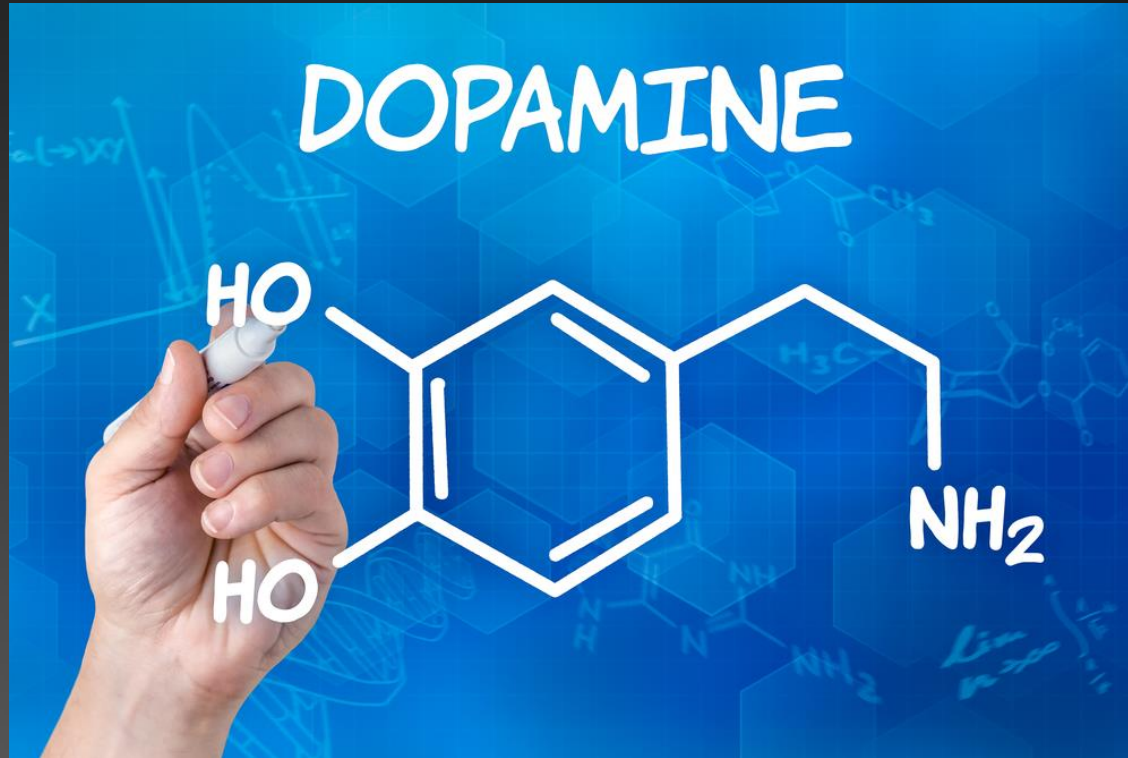
282 Studies found for:
THC

Also searched for **Tetrahydrocannabinol, Dronabinol, and Marinol.** [See Search Details](#)

1794
3/11/2017

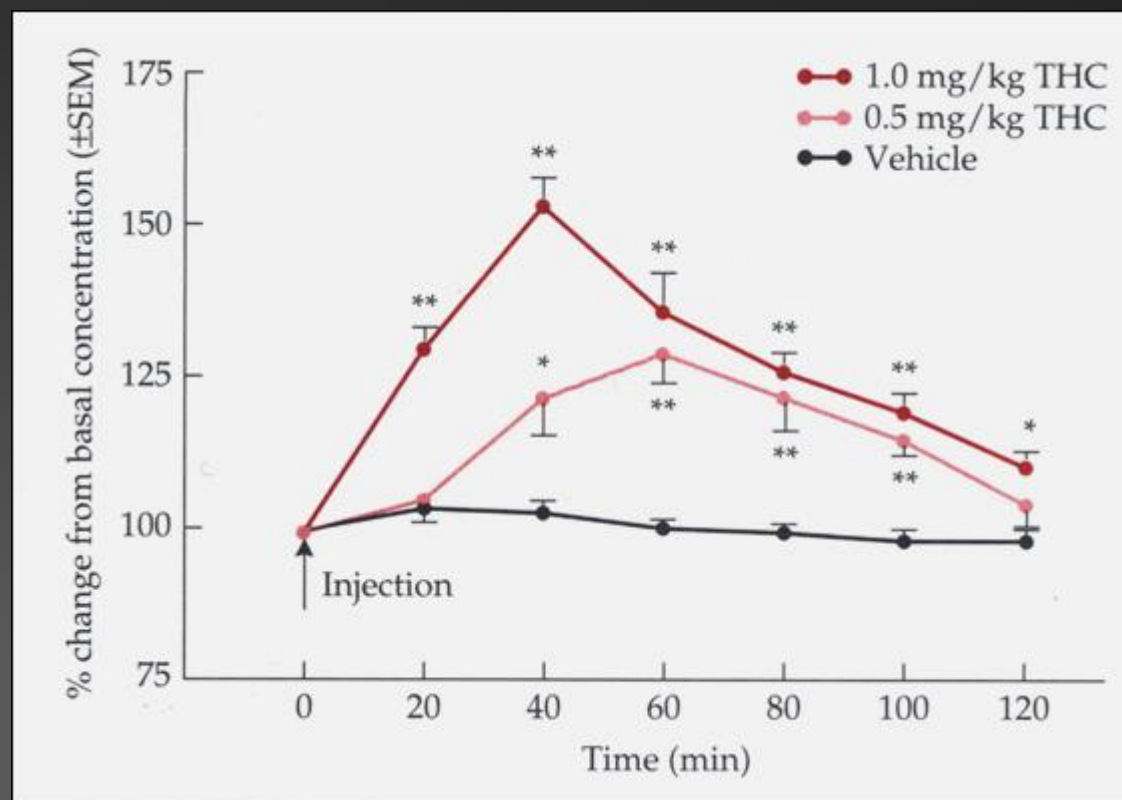
- 4 studi per il trattamento dei disturbi comportamentali nel morbo di Alzheimer
- 22 studi per il trattamento del dolore neuropatico, soprattutto in pazienti con sclerosi multipla
- 21 studi per valutare l'efficacia di THC e derivati nel dolore, infiammazione e qualità di vita nei pazienti con cancro
- 1 studio di fase 3 per valutare l'efficacia terapeutica di THC/CBD «pump action oromucosal spray» nella vescica iperattiva
- 4 studi per il trattamento di disturbi ossessivo-compulsivi
- 1 studio per l'utilizzo di THC/CBD spray nella medicazione pre-anestetica. Braccio di controllo: associazione paracetamolo/midazolam

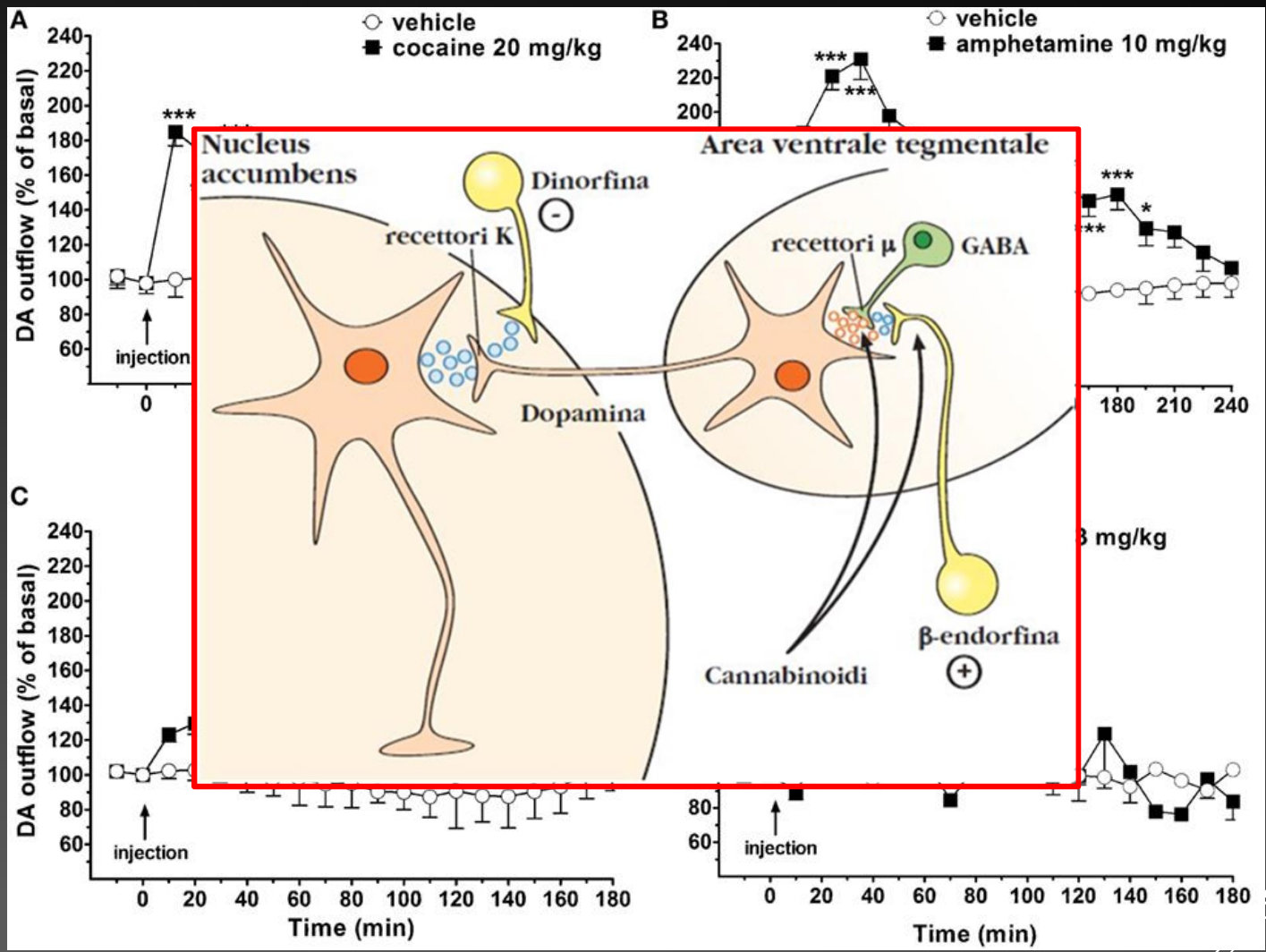
DOPAMINE



«In circostanze normali, GABA "abbassa" il flusso di dopamina nel cervello. Tuttavia, quando i cannabinoidi e il THC inibiscono il GABA, il cervello rilascia più dopamina come risultato. Questo aumento della dopamina induce le persone a sentirsi più calmi, concentrati e persino a potenziare la loro creatività complessiva»

<http://www.ancientherbalsjamaica.com>





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N ENGL J MED 374;4 NEJM.ORG JANUARY 28, 2016

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction

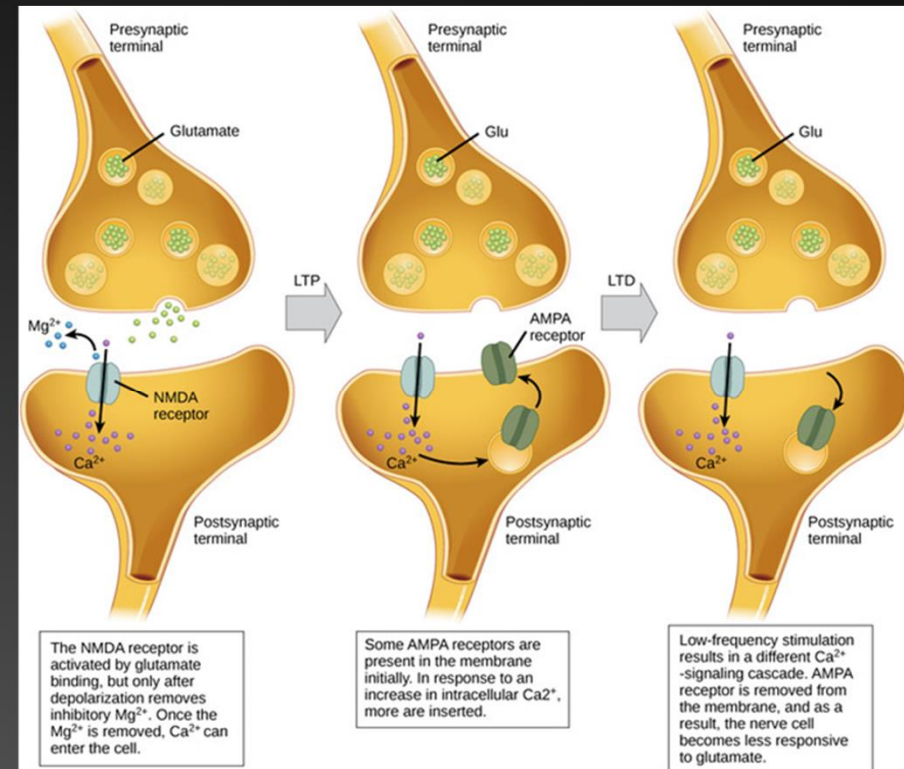
Nora D. Volkow, M.D., George F. Koob, Ph.D., and A. Thomas McLellan, Ph.D.

Tutte le sostanze attualmente conosciute che possono dare dipendenza attivano le aree della ricompensa, determinando **un aumento del rilascio di dopamina**

A livello recettoriale, questo determina l'attivazione di un segnale di ricompensa che innesca un meccanismo di apprendimento associative o condizionamento. In questo sistema di apprendimento di tipo pavloviano, le esperienze ripetute di piacere vengono associate allo stimolo ambientale che le precede.

In seguito a trattamento prolungato, I neuroni dopaminergici riducono drasticamente la risposta allo stimolo vero ed invece si depolarizzano in risposta allo stimolo condizionato ("cues") che precede l'arrivo vero e proprio del *reward*

Questo processo coinvolge gli stessi meccanismi molecolari che attivano e stabilizzano le connessioni sinaptiche durante l'apprendimento e la memoria (LTP)

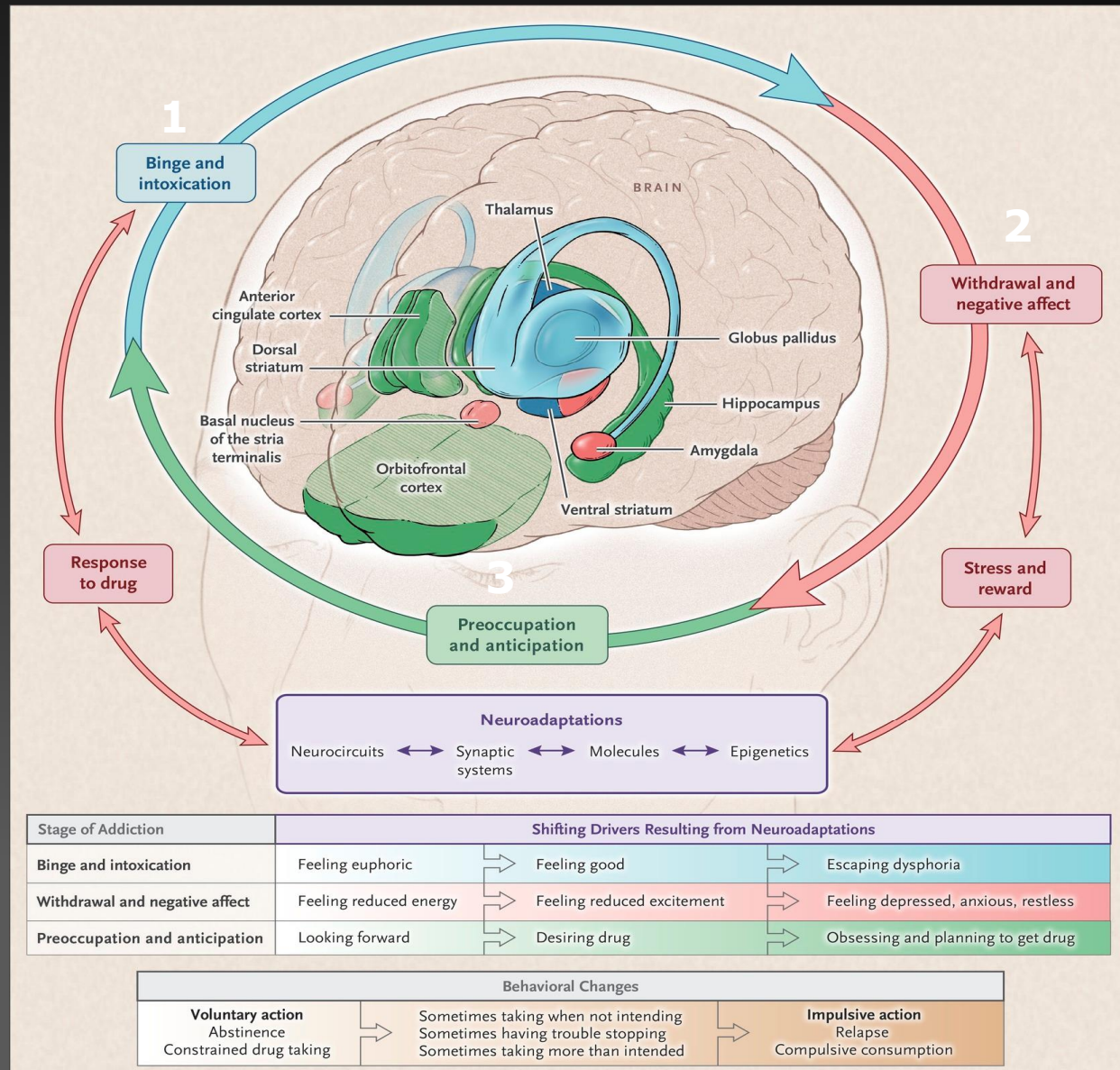


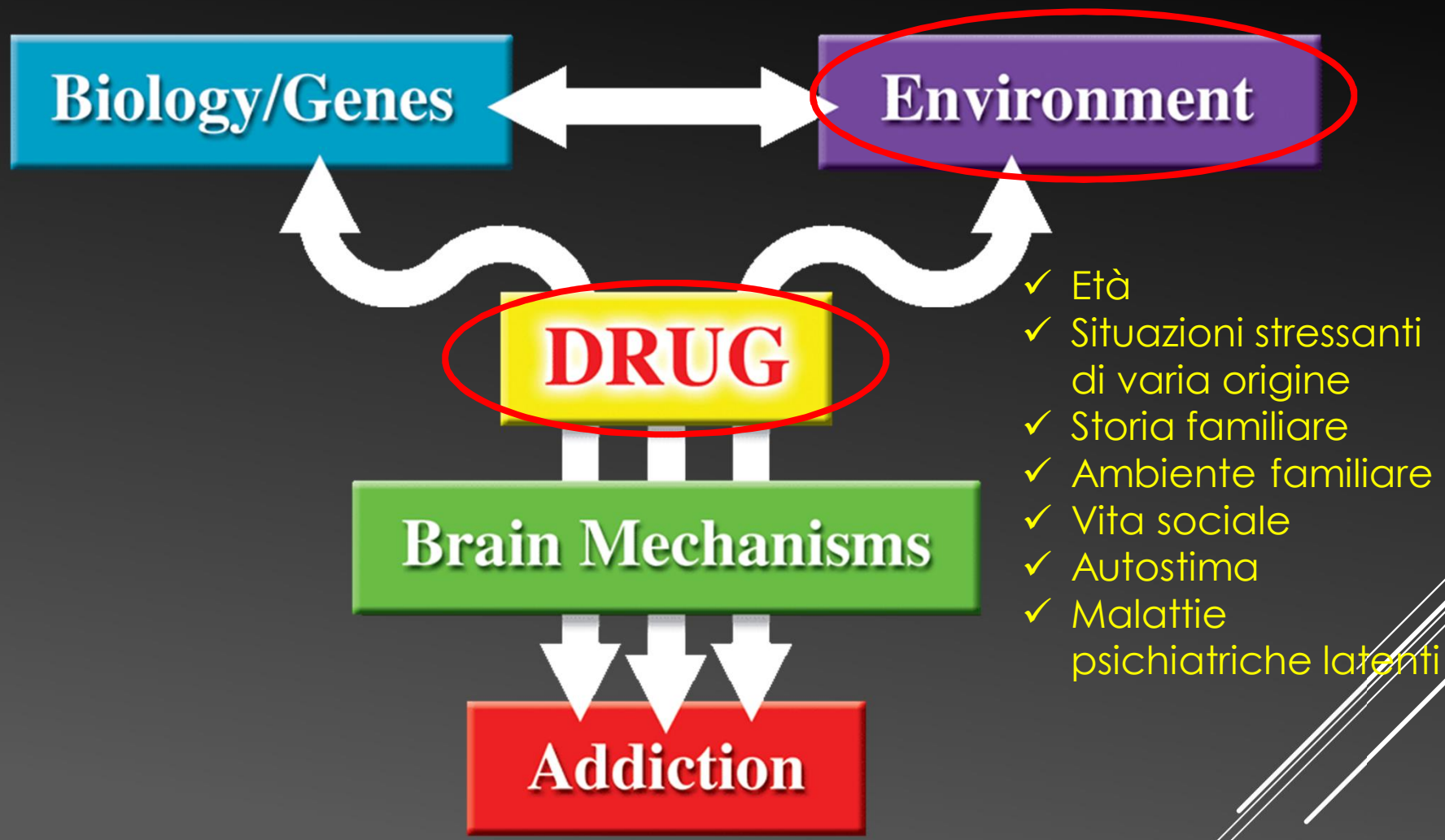
LA DIPENDENZA COME MALATTIA ACQUISITA DEL CERVELLO

1. desensibilizzazione dei circuiti di ricompensa, che attenuano la capacità di provare piacere e le motivazioni per svolgere le attività quotidiane
2. la crescente intensità delle risposte condizionate e la reattività allo stress, che comporta un aumentata ricerca (*craving*) per sostanze d'abuso e le emozioni negative che si originano quando queste non sono saziare
3. l'indebolimento delle regioni del cervello coinvolte in funzioni esecutive come il processo decisionale, il controllo inibitorio e l'auto-regolazione, che conduce a ricadute ripetute.



Each stage is associated with the activation of specific neurobiologic circuits and the consequential clinical and behavioral characteristics







Dai siti on-line:

- ***La marijuana diventa legale anche in Italia: da oggi si potrà comprare e consumare senza nessun vincolo, tranne per il fatto che sarà nella versione***
LEGGE 2 dicembre 2016, n. 242
- ***Disposizioni per la promozione della coltivazione e della filiera agroindustriale della canapa. (16G00258)***
(GU n.304 del 30-12-2016)
- ***Vigente al: 14-1-2017***
terapeutico e da combustione
- ***Non viene effettuata la vendita ai minorenni***

A rendere legale la sostanza è un contenuto di THC <0,6% stabilito per la coltivazione, «controbilanciato» da alti livelli di CBD (fino al 4%), un **«cannabinoide legale con importanti effetti ansiolitici e sedativi. Ha un effetto antiossidante utile a chi soffre di malattie degenerative. La si può usare come tisana o in sostituzione del tabacco».**

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Promulga

la seguente legge:

Art. 1

Finalita'

1. La presente legge reca norme per il sostegno e la promozione della coltivazione e della filiera della canapa (*Cannabis sativa* L.), quale coltura in grado di contribuire alla riduzione dell'impatto ambientale in agricoltura, alla riduzione del consumo dei suoli e della desertificazione e alla perdita di biodiversita', nonche' come coltura da impiegare quale possibile sostituto di colture eccedentarie e come coltura da rotazione.

7. Il sequestro o la distruzione delle coltivazioni di canapa impiantate nel rispetto delle disposizioni stabilite dalla presente legge possono essere disposti dall'autorita' giudiziaria solo qualora, a seguito di un accertamento effettuato secondo il metodo di cui al comma 3, risulti che il contenuto di THC nella coltivazione e' superiore allo 0,6 per cento. Nel caso di cui al presente comma e'

CANNABIDILOLO: MULTITARGET DRUG



CBD	CB₂	Weak agonist/antagonist	GPR55	Antagonist	
		Weak agonist/antagonist	GPR18	Antagonist	
	Negative Allosteric Modulator	Inhibitor		5-HT_{1A}	Agonist
				5-HT_{2A}	Partial agonist
				5-HT_{3A}	Antagonist
				A_{1A}	Agonist
				μ- and δ-OPR	Allosteric Modulator
				PPAR_γ	Agonist
	AEA uptake	Inhibitor	GlyR	α₁	Positive Allosteric Modulator
				α₂	ND
α₃				Positive Allosteric Modulator	
GABA_A			Positive Allosteric Modulator		
		TRP channels	TRPV1, 2, 3 Agonist		

Sono a pezzi,
e nemmeno combaciano

