



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI  
**Dipartimento Politiche Antidroga**

## **Progress Report Piano Progetti 2010**

### **I Workshop di presentazione e valutazione dei risultati**

**Impatto a breve e lungo termine dell'assunzione di marijuana in età adolescenziale sulla funzionalità immunitaria. Studio traslazionale nell'animale da esperimento e nell'uomo**

**MeSI**

**Responsabile scientifico: PAOLA SACERDOTE**

**Centro Collaborativo: Università degli Studio di Milano-  
Dipartimento di Farmacologia Chemioterapia e Tossicologia Medica**

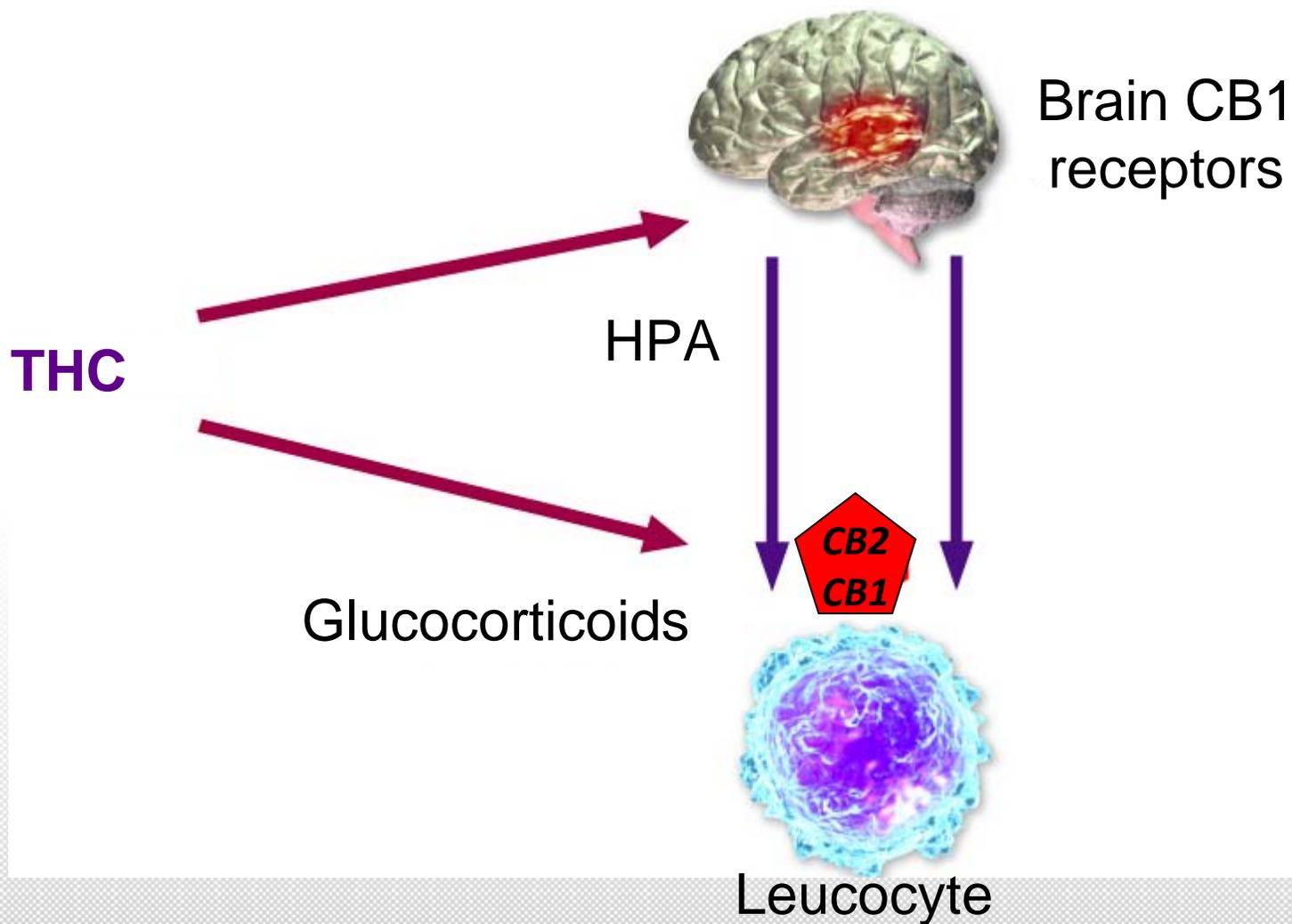
**Giovedì 11 e Venerdì 12 Novembre 2010  
Sala Mercede della Camera dei Deputati**

# Impatto a breve e lungo termine dell'assunzione di marijuana in età adolescenziale sulla funzionalità immunitaria. Studio traslazionale nell'animale da esperimento e nell'uomo MeSI



Paola Sacerdote  
Alberto Panerai  
Silvia Franchi  
**Sarah Moretti**  
Mara Castelli  
Emanuela Cofano  
Francesca Bizzaro

## Mechanisms of THC-induced immunosuppression



# Effetto di THC sull'equilibrio Th1/Th2

IMMUNOLOGY TODAY

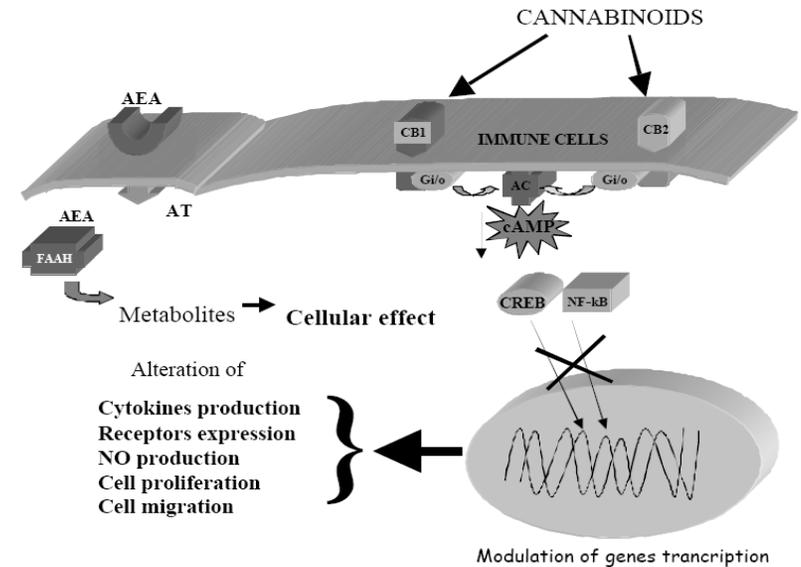
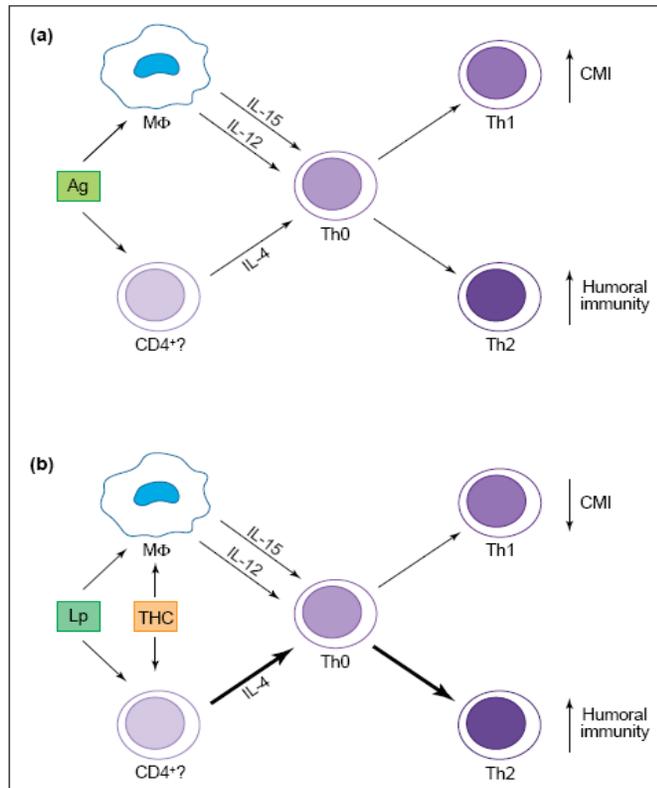


Fig. (2). The putative signalling pathway associated with cannabinoid receptor in immune cells.



# Obiettivi

## ■ TOPO

- Valutare l'effetto della somministrazione ripetuta di THC su diverse cellule del sistema immune in topi adolescenti
- Valutare se la somministrazione ripetuta di THC durante l'età giovanile ha un impatto sulla funzione immune nell'animale adulto.

## ■ UOMO

- Monitorare lo stato immunitario di soggetti che assumono marijuana da tempi diversi
- Correlare lo stato di funzionamento del sistema immune con indicatori di "buona salute" tramite un questionario strutturato

# Schema sperimentale

- **Topi di 22 gg:**  
**THC ( 25 mg/Kg s.c.) per 10 gg**

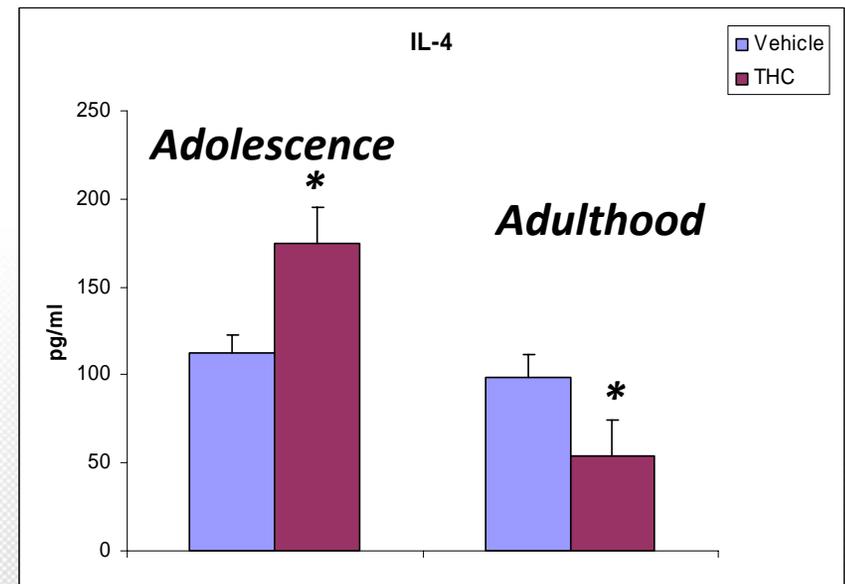
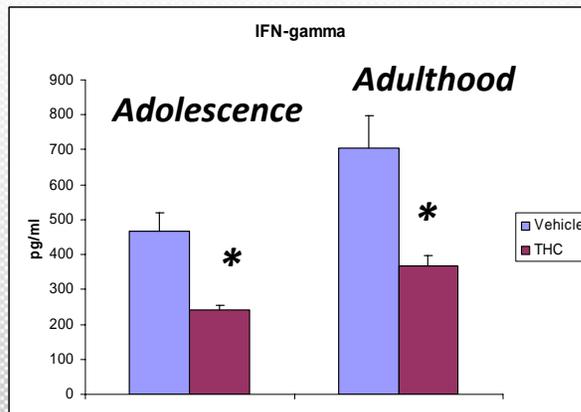
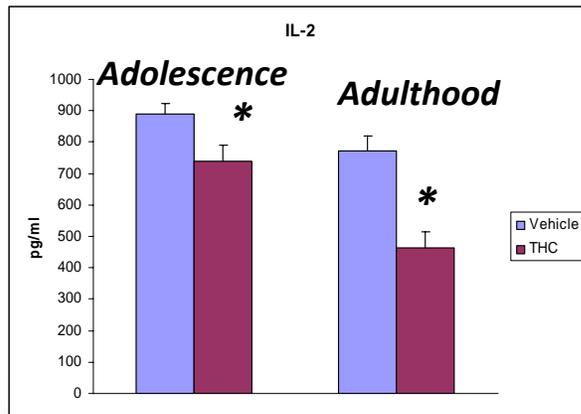
***Immunizzazione:  
Valutazione di citochine  
Titoli anticorpali***

***2 mesi***

***Topi di 3 mesi***

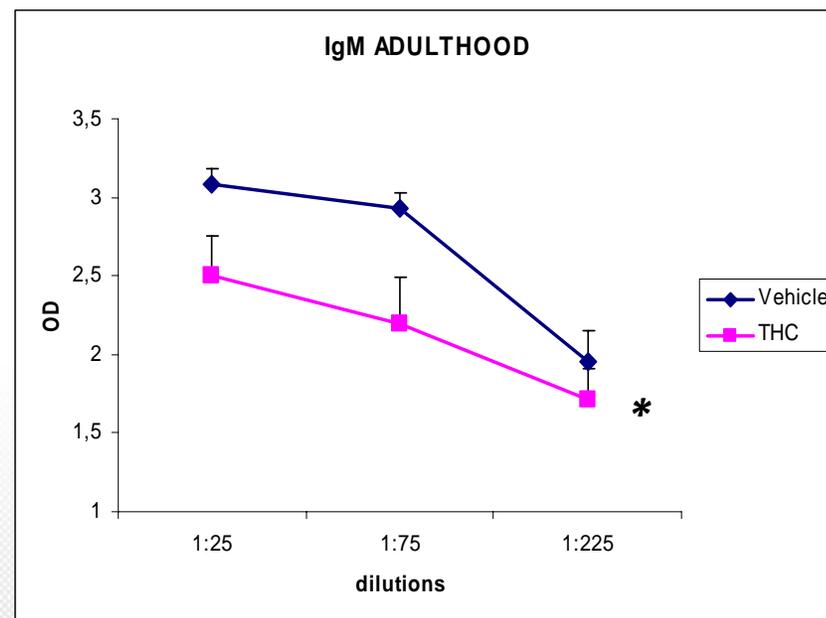
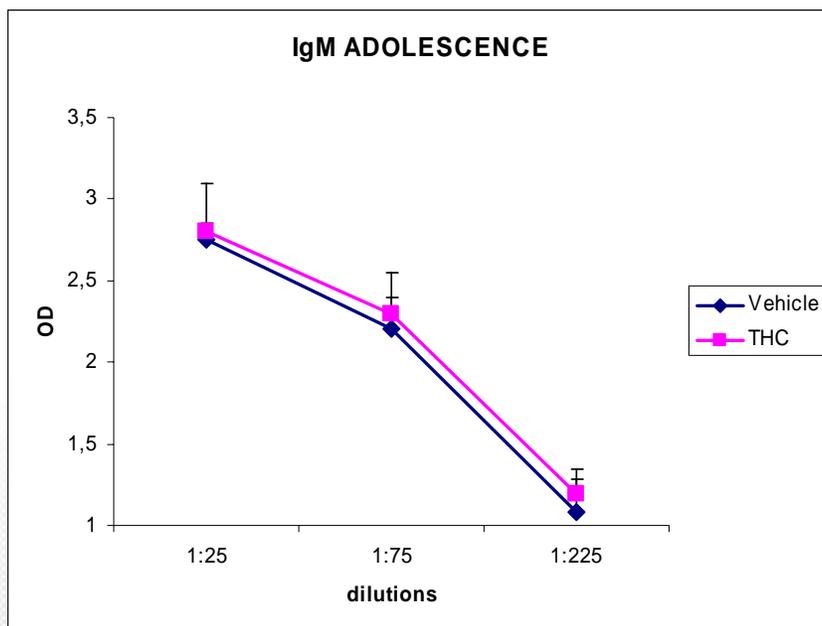
***Immunizzazione:  
Valutazione di citochine  
Titoli anticorpali***

# Il trattamento con THC in età giovanile riduce le citochine Th1. L'effetto persiste in età adulta. THC modula IL-4 in modo diverso nel topo giovane o vecchio



\*  $p < 0.01$  vs veicolo

# Il trattamento con THC in età giovanile diminuisce la capacità di montare una risposta anticorpale contro un antigene sperimentale ( klh) in età adulta





# Conclusione preliminare

- **Nel topo giovane :**  
**THC sbilancia Th1/Th2 verso Th2:**  
**diminuzione della immunità cellulo-mediata**
  - > suscettibilità alle infezioni
  - > rischio di sviluppare patologie allergiche
- **Nel topo adulto ( trattato con THC da giovane):**  
**immunosoppressione generalizzata**
  - < protezione ai vaccini
  - > suscettibilità alle infezioni



7. Durante gli ultimi 3 mesi ha sofferto di iperpiressia ( febbre)

- Mai
- A volte
- Spesso
- Molto spesso
- Non so

8. Durante gli ultimi 3 mesi ha sofferto di infezioni alle vie respiratorie ( t laringiti. "mal di gola"

- Mai
- A volte
- Spesso
- Molto spesso
- Non so

9. Durante gli ultimi 3 mesi ha sofferto di infezioni alle vie urinarie (cistiti)

- Mai
- A volte
- Spesso
- Molto spesso
- Non so

10. Durante gli ultimi 3 mesi ha sofferto di infezioni gastrointestinali

- Mai
- A volte
- Spesso
- Molto spesso
- Non so

11. Durante gli ultimi 3 mesi ha avuto sintomi di infezione da herpes ( ad "febbre alle labbra)?

- Mai
- A volte
- Spesso
- Molto spesso
- Non so

mo

12. Durante gli ultimi 3 mesi ha sofferto di attacchi d'asma?

- Mai
- A volte
- Spesso
- Molto spesso
- Non so

13. Durante gli ultimi 3 mesi ha sofferto di mal di testa, emicrania?

- Mai
- A volte
- Spesso
- Molto spesso
- Non so

14. Durante gli ultimi 3 mesi ha sofferto di dolori articolari o muscolari?

- Mai
- A volte
- Spesso
- Molto spesso
- Non so

15. In generale come giudica il suo livello di stress negli ultimi 3 mesi:

- Assente
- Basso
- Medio
- Alto
- Molto alto
- Non so



N°	OBIETTIVI SPECIFICI PREDICHIARATI *	INDICATORI PREDICHIARATI *	RISULTATO RAGGIUNTO	NOTE AGGIUNTIVE
1	Valutazione dell'effetto della somministrazione acuta o ripetuta di THC a topi in età adolescenziale sulle risposte di tipi Th1 Th2 e sulle risposte macrofagiche nel topo adulto	ci si aspetta di identificare effetti significativi in almeno 2 dei parametri immunitari studiati	La somministrazione prolungata di THC a topi adolescenti modifica la produzione di citochine Th1 e Th2. Questo effetto permane anche quando il topo è adulto	A causa del ritardo nella consegna del THC, la parte inerente la funzionalità macrofagica è in via di svolgimento
2	Valutazione dell'effetto della somministrazione acuta o ripetuta di THC a topi in età adolescenziale sulla capacità di montare una risposta immunitaria ad una vaccinazione in età adulta	ci si aspetta di identificare effetti significativi in almeno 2 dei parametri immunitari studiati	In seguito ad una immunizzazione sperimentale la produzione di anticorpi IGM è alterata dalla somministrazione cronica di THC. Questo effetto è particolarmente evidente nei topi immunizzati in età adulta. Non si osserva un effetto sui livelli di IgG	Le valutazioni dei sottotipi di Anticorpi sono in corso
3	Valutazione dell'effetto della somministrazione acuta o ripetuta di THC a topi in età adolescenziale sulla capacità di combattere una infezione sperimentale in età adulta	ci si aspetta di identificare effetti significativi in almeno 2 dei parametri immunitari studiati		Questi esperimenti saranno condotti nei prossimi mesi, dopo aver terminato la ricerca ai punti 1 e 2
4	Tipizzazione delle risposte immuni in soggetti umani che abusano di cannabis: studio longitudinale in soggetti che consumano cannabis in modo occasionale o regolare	reclutamento di almeno 60 soggetti con misurazione 0,6,12 mesi	E' iniziata presso l'ASL di Biella l'identificazione dei soggetti che assumono cannabis , con le caratteristiche richieste	Stiamo coinvolgendo altri centri nello studio
5	Identificazione dell'incidenza di patologie infettive attraverso l'utilizzo di questionari strutturati ai soggetti	180 questionari somministrati	E' stato messo a punto il questionario da proporre ai soggetti identificati al punto 4	
6	Identificazione di eventuali correlazioni presenti tra le risposte immuni e l'incidenza di patologie infettive nei gruppi di soggetti studiati	valutazione di molti parametri immuni . Identificazione della sottopopolazione immunitaria più vulnerabile alla cannabis		Queste attività verranno condotte al termine dello studio nell'uomo

