

Effetti comportamentali e neurochimici prodotti nel ratto dalla esposizione perinatale e in fase adolescenziale a cannabinoidi

Tommaso Cassano¹, Tiziana Rubino², Luca Ferraro³

¹*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Foggia, Foggia, Italia*

²*Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita, Università degli Studi dell'Insubria, Busto Arsizio, Italia*

³*Dipartimento di Scienze della vita e biotecnologie, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara, Italia*

Studi epidemiologici dimostrano che un crescente numero di donne fa uso di cannabinoidi durante la gravidanza. I cannabinoidi possono alterare lo sviluppo del sistema nervoso centrale (SNC) in quanto sono in grado sia di attraversare la barriera placentare che di concentrarsi nel latte materno. Inoltre, la presenza di recettori specifici per i cannabinoidi nel cervello e la capacità di quest'ultimo di sintetizzare sostanze endogene che con essi interagiscono rafforza l'ipotesi che i cannabinoidi possano influenzare lo sviluppo del SNC.

Inoltre, anche in Italia, così come a livello globale, la Cannabis si conferma la sostanza più diffusa sul mercato illegale soprattutto tra gli adolescenti e va progressivamente riducendosi l'età della prima assunzione. Questo dato assume una rilevanza notevole se si considera che durante l'adolescenza il cervello sta sviluppando e maturando importanti connessioni sinaptiche e potrebbe avere danni permanenti a seguito dell'esposizione ai cannabinoidi. L'uso di Cannabis in adolescenza, infatti, è stato associato a dipendenza dalla sostanza, abuso di altre sostanze illecite e sviluppo di sintomi e disturbi psicotici. Le attuali conoscenze non consentono definitive conclusioni sugli effetti a lungo termine che l'esposizione perinatale ed in età adolescenziale a dosi moderate di tale sostanza provoca sullo sviluppo del SNC. Ciò dipende, in parte, da difficoltà interpretative derivanti dalle molteplici variabili confondenti intrinseche agli studi clinico-epidemiologici. Pertanto, gli studi condotti su modelli animali rappresentano un utile strumento di indagine per valutare le possibili conseguenze a lungo termine dell'esposizione sia in fasi ontogenetiche precoci che in fase adolescenziale ai costituenti della Cannabis.

Scopo del nostro programma di ricerche è stato quello di studiare nella progenie giovane-adulta (circa 80 giorni di vita) gli effetti dell'esposizione perinatale e in fase adolescenziale a Delta9-tetraidrocannabinolo (THC) sulle funzioni cognitive, sulla reattività emozionale e sulla trasmissione corticale glutammatergica.

Il THC (5 mg/kg die, o.s.) è stato somministrato a ratte gravide dal 15° al 9° giorno di gestazione. Questa dose rappresenta il valore corrispondente, corretto per differenze derivanti dalla via di somministrazione e dall'area della superficie corporea, alle quantità comunemente usate nell'esposizione moderata a THC in uomo ed, inoltre, non influenza il peso corporeo delle madri

e dei neonati, l'assunzione materna di cibo e acqua, la durata della gravidanza ed il numero di nati/nidiata.

L'esposizione perinatale a THC ha indotto in animali giovani-adulti un'alterazione dei processi cognitivi nei test di "inhibitory avoidance" e di "social discrimination"; inoltre, i livelli extracellulari di glutammato e noradrenalina sono risultati essere inferiori nel gruppo di animali esposti perinatalmente a THC rispetto al relativo gruppo di controllo.

Per quanto riguarda il trattamento in fase adolescenziale, i ratti sono stati trattati a partire dal 35° fino al 45° giorno di vita a dosi crescenti di THC due volte al giorno (i.p.), secondo il seguente schema di trattamento: 2.5 mg/kg dal 35° al 37° giorno; 5 mg/kg dal 38° al 41° giorno; 10 mg/kg dal 42° al 45° giorno. L'esposizione cronica al THC ha indotto in entrambi i sessi significative alterazioni della memoria spaziale nel "radial maze tasks". Infine, l'esposizione a THC ha provocato alterazioni della reattività emozionale, come evidenziato dalla presenza di un comportamento depressivo-simile e anedonico.

Nel complesso, i nostri risultati dimostrano come l'esposizione perinatale ed in fase adolescenziale a THC induca in animali giovani-adulti deficit cognitivi a lungo termine associati a un'alterata neurotrasmissione corticale. Inoltre, in accordo con recenti evidenze cliniche, dai nostri studi è emerso che il trattamento con THC provocherebbe alterazioni a lungo termine della reattività emozionale.