



Presidenza del Consiglio dei Ministri

COMITATO NAZIONALE PER
LA BIOSICUREZZA, LE
BIOTECNOLOGIE E LE
SCIENZE DELLA VITA

Il Presidente

Oggetto: Aggiornamento della mozione del dicembre 2020 sull'uso «non medico» dei prodotti della Cannabis.

Il CNBBSV esprime in modo unanime preoccupazione per l'uso NON medico dei prodotti della Cannabis, inclusi i prodotti della cosiddetta Cannabis light, sulla scorta delle seguenti osservazioni.

Premessa Scientifica

1) Le infiorescenze e la resina della Cannabis sativa contengono numerosi prodotti psicoattivi in grado di modificare la trasmissione sinaptica ed i meccanismi di plasticità neuronale nel Sistema Nervoso Centrale. Più di 1800 pubblicazioni su riviste internazionali esaminano in modo critico la possibile relazione causale tra uso di Cannabis e schizofrenia. La schizofrenia è la più devastante tra le patologie psichiatriche e l'uso di Cannabis ne rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio (in particolare in età preadolescenziale). Il rischio è legato, per larga parte, agli effetti esercitati dal $\Delta 9$ - tetraidrocannabinolo (THC), il più studiato tra i composti psicoattivi presenti nella Cannabis, a carico del Sistema Nervoso Centrale.

2) L'assunzione di Cannabis induce una serie di effetti acuti che variano nella loro intensità e durata in base alla quantità di THC ed includono, ad esempio, manifestazioni ansiose, attacchi di panico, paranoia, incoordinazione motoria, aritmie cardiache e compromissione della capacità di guida (Gorelick et al., New Engl. J. Med., 2023). Alti dosaggi di THC (presenti, ad esempio, nell'hashish o in alcune varietà di Cannabis) possono causare sintomi psicotici acuti, quali disturbi della sfera percettiva (illusioni, allucinazioni) (Gorelick et al., New Eng. J. Med., 2023). La vera insidia tuttavia è rappresentata dalla possibilità che un consumo prolungato di Cannabis possa slatentizzare la schizofrenia in soggetti predisposti. La predisposizione può dipendere da fattori genetici o ambientali, non facilmente identificabili, che rendono il cervello vulnerabile agli effetti del THC (Pasman et al., Nature Neuroscience, 21:1161–117; 2018). Non è possibile a tutt'oggi stabilire una dose soglia di THC in grado di slatentizzare la schizofrenia, anche se è intuibile che il rischio sia proporzionale al grado di esposizione del Sistema Nervoso Centrale al THC. Inoltre, una metanalisi di 11 studi comprendenti >23000 individui ha stabilito che l'uso di Cannabis in età adolescenziale aumenta in modo significativo il rischio di sviluppare depressione (del 36%) ed ideazione suicidaria (del 245%) in giovani adulti (Gobbi et al., JAMA Psychiatry, 76:426-434; 2019). Un recente articolo di Nora Volkow e Carlos Blanco (World Psychiatry, 2023) riporta i dati più aggiornati sull'associazione tra consumo di Cannabis e patologie psichiatriche. Nora Volkow è il Direttore del National Institute of Drug Abuse (NIDA), che è parte dell'NIH (National Institute of Health) degli USA; Carlos Blanco è il Direttore della Division of Epidemiology, Services, and Prevention Research del NIDA. L'articolo riporta che più di 200 milioni di persone nel mondo fanno uso di cannabis (United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report – drug market trends: cannabis and opioids. New York: United Nations, 2021). Il rischio di disturbi psicotici è influenzato dall'età d'esordio del consumo di Cannabis, dalla frequenza del consumo, e dalla percentuale di THC nella Cannabis utilizzata. Una metanalisi del 2022 dimostra che il consumo settimanale di Cannabis aumenta il rischio di sviluppare disturbi psicotici del 35%, mentre il consumo giornaliero aumenta il rischio del 76%

(Robinson et al., Psychol. Med., 2022).

Sono dati allarmanti che collocano la *Cannabis* al primo posto tra le droghe che aumentano il rischio di patologie psichiatriche.

3) Gli effetti della *Cannabis* vengono amplificati dalla contemporanea assunzione di etanolo o di altre sostanze che deprimono la trasmissione sinaptica nel Sistema Nervoso Centrale.

4) Un atteggiamento permissivo nasce dall'uso medico di alcuni preparati a base di *Cannabis* per diverse patologie (ad esempio, sclerosi multipla ed epilessia farmaco-resistente) e per la recente approvazione del cannabidiolo (CBD), un altro composto psicoattivo presente nella *Cannabis sativa* e considerato "innocuo", per il trattamento di alcune forme rare di epilessia encefalopatica (sindrome di Lennox-Gastaut e sindrome di Dravet) (Wise, BMJ, 2018; 2019). Non bisogna però in alcun modo confondere i benefici inerenti ad una prescrizione medica controllata dei derivati della *Cannabis* con i rischi legati all'uso ricreazionale di *Cannabis*.

Considerazioni sull'uso non medico dei prodotti della Cannabis light

5) In questo contesto si inserisce la coltivazione e la vendita dei prodotti della *Cannabis light*, che contiene livelli bassi (di solito inferiori allo 0.2%) di THC e livelli molto più alti di CBD (fino al 16%). La coltivazione della *Cannabis light* è permessa dal DL 242/2016 che ha prodotto una "liberalizzazione involontaria" dei prodotti contenenti bassi livelli di THC a scopo ricreativo. Su questo tema sono intervenuti sia il Consiglio Superiore di Sanità (2018) sia una recente sentenza della Cassazione a sezioni riunite penali (30/5/2019), vietando espressamente ogni forma di commercializzazione della *Cannabis sativa light* "salvo che tali prodotti siano in concreto privi di efficacia drogante". È sulla dimostrazione di questa mancata efficacia drogante che si centra il dibattito, che non include né esclude effetti psicotropi o tossici a breve e lungo termine e che è peraltro stigmatizzata anche dall' European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) ("*It is not yet known how this last phrase will be interpreted*").

6) A differenza del THC, il CBD non attiva i recettori cannabinoidi (CB1 e CB2), ed ha un potenziale terapeutico più favorevole (Castillo-Arellano et al., Molecules, 2023). Tuttavia, non è corretto definire il CBD privo di attività psicotropa. Il CBD infatti interagisce con numerosi canali ionici, recettori di membrana, e recettori intracellulari localizzati nelle cellule nervose (Castillo- Arellano et al., Molecules, 2023). Inoltre, il CBD è un potente inibitore di diverse isoforme del citocromo- P450 (il principale enzima coinvolto nel farmacometabolismo) ed in particolare del CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 e CYP1A2, aumentando, nell'uomo, l'esposizione (e gli effetti avversi) di >65% dei farmaci presenti in commercio (Bansai et al., Clin. Pharmacol. Ther., 2023). Ciò rende il consumo di *Cannabis light* particolarmente rischioso se il consumatore è in trattamento con farmaci che hanno un basso profilo di sicurezza e tollerabilità.

7) Il CBD determina un marcato aumento dei livelli plasmatici di THC, metabolizzato e detossificato nell'organismo dal CYP2C9 (Bansai et al., Clin. Pharmacol. Ther., 2023). Questo dato è di grande importanza e suggerisce che il consumo di *Cannabis light* può causare un progressivo accumulo di THC nell'organismo conseguente all'inibizione del metabolismo del THC da parte del CBD. A questo si aggiunge la presenza di varianti genetiche nella popolazione (CYP2C9*2 e *3) che riducono in modo marcato l'attività farmacometabolica dell'enzima determinando l'accumulo del THC nell'organismo indipendentemente dalla quantità di CBD presente nella *Cannabis light*. La vendita indiscriminata di prodotti a base di *Cannabis light* potrebbe dunque determinare un progressivo accumulo di THC nel Sistema Nervoso Centrale e nel grasso corporeo, dove il composto persiste anche quando non vi è più traccia nel sangue.

8) E' inoltre auspicabile che la *Cannabis light* non venga mai utilizzata in gravidanza e durante l'allattamento perché il THC penetra facilmente attraverso la placenta e rimane a lungo nei tessuti del feto. Inoltre, il THC si

distribuisce nel latte materno e quindi potrebbe raggiungere concentrazioni intossicanti nel neonato. L'accumulo progressivo di THC può alterare la traiettoria di sviluppo del Sistema Nervoso Centrale, predisponendo il bambino a disturbi psichiatrici incluso il disordine da uso di sostanze.

Conclusioni

In sintesi, alla luce delle attuali conoscenze scientifiche, il CNBBSV ritiene di potere concludere che:

- . a) il THC si accumula progressivamente nel Sistema Nervoso Centrale e nel grasso corporeo dove persiste anche quando non vi è più traccia nel sangue.
- . b) Esiste una variazione interindividuale del metabolismo del THC ed alcuni individui potrebbero metabolizzare molto lentamente il composto favorendone l'accumulo nell'organismo.
- . c) Il CBD, presente in quantità elevate e non controllate nella *Cannabis light*, inibisce il metabolismo del THC.
- . d) Gli effetti della *Cannabis light* in gravidanza, durante l'allattamento, e in corso di patologie intercorrenti sono sconosciuti. Il THC penetra facilmente attraverso la placenta e rimane a lungo nei tessuti del feto. Inoltre, il THC si distribuisce nel latte materno e quindi potrebbe raggiungere concentrazioni intossicanti nel neonato.

Alla luce di queste considerazioni, il CNBBSV esprime, in modo unanime, la propria preoccupazione per l'uso ricreativo e non controllato di *Cannabis light*, in quanto, nella valutazione del fenomeno della cosiddetta «liberalizzazione involontaria» avvenuto in Italia dal 2016-17, occorre pesarne con attenzione le conseguenze dai vari punti di vista, compreso quello delle conoscenze scientifiche. Queste, infatti, aprono interrogativi di natura farmaco-tossicologica e, di conseguenza, su un potenziale impatto di natura sanitaria e sociale.

04 dicembre 2023

Andrea Lenzi

