

Oppioidi, MDMA, marijuana e l'immunosoppressione: quale rilevanza clinica?

Paola Sacerdote, Silvia Franchi, Sarah Moretti, Alberto E. Panerai

Dipartimento di Farmacologia Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università degli studi di Milano

O *biettivi:* Lo scopo di questa breve rassegna è di riassumere i dati disponibili in letteratura sulle interazioni tra alcune sostanze d'abuso, quali le amfetamine e i loro derivati, la marijuana e gli oppioidi, e la funzione immune. L'importanza di questi aspetti nella medicina dell'addiction non è ancora chiara.

Metodi: Sono state prese in considerazione le pubblicazioni più significative presenti in Medline, identificate con opportune parole chiave e scelte secondo l'esperienza degli autori sull'argomento.

Risultati: Gli effetti sul sistema immune possono essere indiretti, attraverso l'interazioni dei farmaci con recettori o trasportatori presenti nel sistema nervoso centrale o attraverso l'attivazione di recettori espressi dalle cellule immuni. In particolare per la marijuana e gli oppioidi sono stati chiaramente identificati i recettori specifici su tutte le popolazioni di cellule immuni. Un aspetto comune della immunomodulazione di tutte le sostanze d'abuso sembra essere quello di perturbare l'equilibrio omeostatico tra i linfociti Thelper1, pro infiammatori, in favore dei Thelper 2, di tipo antinfiammatori. Esiste quindi oggi un'ampia letteratura che dimostra come le sostanze d'abuso alterino la funzione immune nell'animale da esperimento e in vitro anche in cellule umane. Nell'animale da esperimento inoltre è sempre più chiara l'esistenza di una correlazione tra l'effetto immunosoppressivo e l'incidenza di infezioni. L'elevata incidenza di patologie infettive nei soggetti che abusano di sostanze è ben nota, ma molto pochi sono ancora gli studi nell'uomo che cercano di correlare gli effetti immunosoppressivi con la maggior suscettibilità alle infezioni.

Conclusioni: L'effetto immunosoppressivo dei farmaci d'abuso è stato ben documentato. Nell'uomo però non è possibile al momento dimostrare l'esistenza di una relazione di causa effetto tra questi effetti ed un aumentato rischio di infezioni. Ulteriori studi saranno necessari per meglio comprendere questo aspetto.

Opoids, MDMA, marijuana and immunosuppression: which clinical relevance?

Objectives: The aim of this short review is to summarize the data available in the literature about the effects that frequently used drugs of abuse, such as amphetamines, marijuana and opiates have on immune function. The relevance of this aspect in addiction medicine is not yet clear.

Methods: Key articles were identified by a MEDLINE search using appropriate keywords, which was then refined by browsing the list of retrieved articles and by adding other relevant papers according to the authors' knowledge of the field.

Results: Effects on the immune system might be either indirect, due to the interaction with receptors or transporters present in the CNS, or direct via the activation of receptors expressed by immune cells. In particular opioid and marijuana functional receptors have been identified in all immune cell type populations. A common mode by which all drugs of abuse can affect the immune response appears to be by perturbing the balance of Thelper 1 proinflammatory cytokines towards Thelper 2 antiinflammatory cytokines.

A wide literature has shown the impact of these substances on immunity on human and rodent cells in vitro, and in experimental animal models. It is well known that drug abusers have a higher risk of developing infectious diseases, however there is still only a limited number of controlled longitudinal clinical studies that definitively correlate immunosuppression with incidence of infections or immune disorders in humans.

Conclusions: In order to reach an adequate knowledge of the many factors leading to the high incidence of infectious diseases, such as immunosuppression, lifestyle practices and drug paraphernalia, in drug abusers, further studies are needed, that may help to prevent and treat at best these patients.

Parole chiave: *citochine, immunità, infezioni, marijuana, MDMA, oppioidi, sostanze d'abuso.*

Keywords: *cytokines, drug of abuse, immunity, infection, marijuana, MDMA, opioids.*

Date: *inviato: 07/04/2011 - accettato: 11/07/2011*

Contatti: *Prof.ssa Paola Sacerdote*

*Dipartimento di Farmacologia Chemioterapia e Tossicologia Medica,
Università degli Studi di Milano,
via Vanvitelli 32, 20129 Milano.
e-mail: paola.sacerdote@unimi.it*

Introduzione

L'amfetamina e i suoi derivati, la marijuana e gli oppiacei sono sostanze d'abuso molto utilizzate, che inducono una larga serie di effetti. Queste sostanze hanno bersagli cellulari diversi, modificano la funzionalità di organi e sistemi diversi, e i meccanismi d'azione alla base dei loro effetti differiscono. Un aspetto comune è però il fatto che tutte hanno tra i loro bersagli il sistema immunitario^{1,2,3,4,5}.

Una sempre più ampia letteratura ha iniziato a caratterizzare queste interazioni, studiandole in modelli sperimentali sia in vitro sia in vivo nell'animale da esperimento e nell'uomo, e cercando di identificarne il reale significato clinico e l'impatto sulla salute^{1,2,6}.

Le sostanze esogene introdotte possono agire indirettamente sulle cellule immuni, esercitando i loro effetti specifici sui neuroni del sistema nervoso centrale (CNS) e alterando di conseguenza gli assi neuroendocrini o la neurotrasmissione^{1,2,4,7}. Ci sono però anche molte evidenze di come i farmaci d'abuso possano agire direttamente sulle cellule del sistema immunitario e modularne la funzionalità^{2,4,8}.

La maggior parte dei farmaci d'abuso agisce stimolando o mimando molecole regolatrici endogene, e quindi anche per il sistema immunitario, indipendentemente dal meccanismo diretto o indiretto, possiamo pensare che i loro effetti si sovrappongono al normale controllo esercitato dalle rispettive molecole di segnale endogene e interferiscono con la omeostasi fisiologica^{5,9,10,11}.

Così le sostanze d'abuso possono ad esempio perturbare l'equilibrio omeostatico tra le citochine Thelper 1 con ruolo proinfiammatorio e Thelper 2, con ruolo antinfiammatorio, modificare la produzione di chemiochine o interferire con la capacità proliferativa dei linfociti^{1,2}. Non è quindi sorprendente che le sostanze d'abuso siano state chiamate in causa come cofattori nella maggior suscettibilità alle infezioni e alla progressione verso uno stato patologico nell'uomo³. Queste osservazioni acquistano un significato particolare in conseguenza dell'epidemia mondiale dell'infezione da virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV), un virus che ha come bersaglio proprio il sistema immunitario e rende gli individui altamente suscettibili alle infezioni opportunistiche.

Inoltre molti individui, compresi quelli con l'infezione da HIV, utilizzano oggi più sostanze contemporaneamente, suggerendo un potenziale effetto additivo o sinergico sulla funzionalità immunitaria¹²⁻¹⁶. Il legame tra uso di sostanze e predisposizioni alle infezioni è ben conosciuto per quanto riguarda la possibilità di trasmissione di vari patogeni mediante la via iniettiva, la trasmissione sessuale o la via respiratoria. Un

collegamento diretto tra l'alterazione del sistema immunitario indotta dalle sostanze stupefacenti ed una maggior suscettibilità è però stato ben dimostrato in numerosi studi condotti nell'animale da esperimento³. Nell'uomo un'associazione diretta tra le malattie infettive e l'immunosoppressione indotta dalle sostanze illecite è stato suggerito, ma il nesso causale tra il loro uso e la maggior suscettibilità alle infezioni rimane ancora in parte elusivo. In questa breve rassegna, prenderemo in considerazione gli effetti sul sistema immunitario di tre classi di sostanze frequentemente abusate: oppioidi, metilene-diossimetamfetamina (MDMA) e marijuana, cercando di correlarli alla suscettibilità alle infezioni. Utilizzando i dati disponibili in letteratura cercheremo di trarre delle conclusioni riguardo alla possibilità che la maggior suscettibilità alle infezioni nell'uomo non sia limitata solo al fatto che le sostanze possono costituire un veicolo di trasmissione dei patogeni attraverso l'uso di aghi o altri oggetti contaminati, ma che le sostanze d'abuso modifichino direttamente o indirettamente la risposta immunitaria.

Bisogna però ricordare che anche altre sostanze che si possono ottenere con grande facilità, quali alcool e nicotina, sia assunte da sole sia, come spesso accade, assieme ad altre droghe illegali, possono influire sulla funzione immunitaria.^{17,18}

Oppioidi

Tra tutte le sostanze d'abuso che influiscono sulla funzione immunitaria, sicuramente gli oppioidi sono i più studiati e quelli per i quali si hanno le maggiori informazioni. Il particolare interesse deriva naturalmente dal fatto che questi farmaci, a differenza delle altre principali classi di droghe, oltre ad essere comuni sostanze d'abuso, rappresentano i principali presidi terapeutici utilizzati per il trattamento del dolore. Quindi l'importanza di capire il loro potenziale effetto immunosoppressivo riveste grande importanza sia per i soggetti che ne fanno un uso non terapeutico sia per i pazienti con dolore.

I peptidi oppioidi endogeni, quali endorfina, encefalina e dinorfina, sono dei fini modulatori della risposta immunitaria, e gli effetti immunitari degli oppioidi esogeni si sovrappongono e si aggiungono a questi^{1,11}.

I recettori oppioidi μ (MOR), κ (KOR) e δ (DOR) sono presenti sulle cellule del sistema immunitario e sono accoppiati a sistemi di trasduzione attivi⁸. I recettori oppioidi sono stati ben identificati sia nell'animale da esperimento sia nell'uomo sui linfociti T, B, su macrofagi e cellule dendritiche così come su precursori ematopoietici.

Gli oppioidi possono quindi modulare le risposte immunita-

rie attraverso il legame diretto sulle cellule immuni, ma anche attraverso il loro legame ai recettori MOR presenti nel sistema nervoso centrale attraverso il quale attivano l'asse ipotalamo-ipofisi – surrene (HPA) e il sistema nervoso simpatico^{7,10}. La produzione in periferia di glucocorticoidi immunosoppressivi è certamente responsabile di alcuni degli effetti immunomodulatori di morfina. Inoltre gli organi linfoidei primari e secondari sono innervati da fibre simpatiche che rilasciano catecolamine in prossimità delle cellule immuni, regolandone in senso negativo la funzionalità¹⁰.

Come noto la morfina è il “golden standard” per gli studi sui farmaci oppioidi, ed anche per gli studi condotti per valutare l'impatto sul sistema immune rimane quello più utilizzato. D'altra parte l'eroina, che è una diacetil morfina, esercita i suoi effetti in quanto viene metabolizzata direttamente nel SNC a morfina. La morfina diminuisce la produzione di IFN-gamma interagendo con numerosi fattori di trascrizione quali il fattore nucleare kB (NFkB) e il fattore nucleare attivatore dei linfociti T (NFAT)^{1,2}. Anche la sintesi di IL-2 viene inibita dalla morfina che agisce sia a livello di trascrizione sia epigenetico. Diminuendo la produzione di queste due citochine la morfina esercita una rilevante inibizione della immunità cellulo-mediata e dei linfociti Thelper 1. Anche l'immunità innata è modulata dagli oppioidi. Il macrofago appare infatti un importante bersaglio per la morfina, che ne compromette molte funzioni^{19,20}. L'attività chemiotattica, la capacità di produrre citochine sia pro sia antiinfiammatorie viene infatti modulata in senso negativo dagli oppioidi^{19,20}.

Un'ulteriore popolazione dell'immunità innata bersaglio degli oppioidi è rappresentata dalle cellule natural killer (NK), che hanno un ruolo importante nella resistenza a batteri, virus, certi parassiti e cellule tumorali. Sia la somministrazione acuta sia quella cronica di morfina diminuisce la funzionalità di queste cellule nel roditore, nelle scimmie e nell'uomo^{2,21}. Gli effetti di morfina sulla funzione immune sono riportati nella Tabella 1.

Un aspetto particolarmente interessante dell'immunofarmacologia degli oppioidi è quello che non tutti i farmaci oppioidi condividono le stesse proprietà immunosoppressive di morfina. In particolare la buprenorfina emerge da numerosi studi nell'animale da esperimento come un oppioide relativamente meno dannoso per la funzionalità immune. Questi effetti sono da imputare sia alla sua complessa azione farmacologica, che non vede solo il legame al recettore MOR sia al fatto che i suoi effetti di stimolazione dell'asse HPA sono deboli, inducendo una scarsa produzione di glucocorticoidi immunosoppressivi^{22,23}. Ancora controverso è il profilo immunofarmacologico del metadone, che pur non essendo privo di effetti immunosoppressivi, sembra avere un minor impatto sulla funzionalità del sistema immunitario rispetto a morfina¹. Rimane da definire se queste modificazioni di parametri immuni hanno un reale impatto sull'incidenza di infezioni, alterando quindi la morbilità. I molti studi di infezioni sperimentali hanno dimostrato che il trattamento con oppioidi causa un aumento della suscettibilità e della mortalità a va-

rie infezioni batteriche, tra cui la *S. pneumoniae*, *K pneumoniae*, *Toxoplasma Gondii*, *Salmonella typhimurium*, *Candida albicans*, *Acinetobacter spp.*, *S aureus* e *Lysteria monocytogenes*²⁰.

La mancanza di modelli animali affidabili per l'infezione da HIV, ha reso piuttosto difficile studiare la relazione tra immunosoppressione da oppioidi e AIDS. Alcuni studi condotti in vivo nei primati non umani utilizzando il Simian Immunodeficiency Virus (SIV), sembrano confermare la presenza di livelli di viremia più elevati con una maggior replicazione virale e perdita di linfociti CD4 positivi in animali trattati cronicamente con morfina^{2,24}.

Per quanto riguarda la popolazione tossicodipendente da oppiacei, è ben dimostrato l'elevato tasso di incidenza di patologie infettive. Certamente è molto difficile in questa popolazione enucleare l'effetto immunosoppressivo di eroina/morfina dagli altri fattori di rischio presenti. È stato ad esempio anche dimostrato come non solo il trattamento cronico con eroina abbia un effetto immunosoppressore, ma come anche lo stress presente nei periodi di crisi d'astinenza da eroina, contribuisca ad abbattere ulteriormente le difese immunitarie^{1,25}. Nel soggetto tossicodipendente concorrono quindi molti fattori che portano ad una potenziale immunosoppressione e ad un aumento di rischio di infezioni: l'eroina, le microcrisi di astinenza che spesso sono presenti, l'aumentato rischio di trasmissione tramite lo scambio di oggetti contaminati. Alcuni studi degli ultimi anni stanno quindi cercando di analizzare questi fattori concomitanti, valutandone il ruolo nell'immunosoppressione e nell'aumentata incidenza dei processi infettivi. Questi studi, sebbene preliminari, suggeriscono come la profonda alterazione della funzionalità immune che è presente nei soggetti che abusano eroina, venga almeno in parte recuperata nei tossicodipendenti che siano in trattamento di mantenimento con metadone e soprattutto con buprenorfina da almeno 6 mesi^{25,26}.

In conclusione, gli studi condotti in vitro ed in vivo nell'animale da esperimento chiaramente dimostrano che la morfina compromette il sistema immunitario e questo effetto è strettamente correlato ad una maggior suscettibilità alle infezioni. Per quanto riguarda invece un collegamento diretto tra immunosoppressione da eroina, e aumentata incidenza di infezione nei tossicodipendenti sono sicuramente necessari ulteriori studi.

MDMA

La MDMA (metilen-diossimetamfetamina o “ecstasy”) è un droga sintetica simile strutturalmente alla amfetamina, e nelle ultime tre decadi è stata tra le sostanze ricreative stupefacenti più utilizzate.

Il suo meccanismo d'azione nel sistema nervoso è ormai ben definito: essa aumenta la disponibilità sinaptica di serotonina e dopamina in numerose aree cerebrali, interagendo con i trasportatori di questi neurotrasmettitori²⁷. Queste azioni sono alla base degli effetti comportamentali recepiti soggetti-

vamente come positivi, che portano ad un continuo aumento della sua assunzione anche per la presenza di uno sviluppo rapido di tolleranza agli effetti comportamentali. Oltre agli effetti psicoattivi MDMA produce molte azioni fisiologiche come ipertermia, effetti simpatico mimetici, tachicardia, aumento della pressione e attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che risulta in un aumento dei glucocorticoidi circolanti^{27,28}.

Studi condotti negli ultimi anni hanno dimostrato come anche il sistema immunitario sia un bersaglio di MDMA^{2,29}. È stato riportato come MDMA inibisca alcuni aspetti dell'immunità innata e di quella acquisita sia nell'animale sia nell'uomo. Per quanto riguarda gli studi preclinici si è osservato che la somministrazione di MDMA modula in senso negativo la proliferazione dei linfociti T, diminuisce il numero delle cellule circolanti e abbassa la produzione di citochine IL-2 e IFN-gamma, quindi dei linfociti T helper 1^{2, 29,30}. Questi effetti compaiono dopo somministrazione acuta della sostanza e perdurano anche durante un trattamento cronico senza sviluppo di tolleranza. Al contrario MDMA aumenta la produzione di citochine Thelper 2, quali IL-4 e IL10, che possono essere le responsabili della diminuita immunità cellulo-mediata^{2,29}. In modo analogo anche la produzione delle citochine proinfiammatorie TNF e IL-1 è diminuita a fronte di un aumento delle citochine antinfiammatorie IL-10 e TGF-beta³⁰. Particolarmente sensibili alle azioni di MDMA sono i polimorfonucleati neutrofilo, le cui funzionalità sono tutte compromesse². I dati dell'animale da esperimento sono stati in gran parte confermati nell'uomo in una serie di lavori del gruppo di Pacifici^{31,32,33}. La somministrazione di MDMA a volontari in uno studio ben controllato ha dimostrato la diminuzione della attività cellulo mediata, con uno spostamento dell'equilibrio tra le citochine Thelper 1 e Thelper 2 verso Thelper 2. Quando i soggetti assumevano una seconda dose di MDMA nell'arco delle 24 ore, gli effetti immunosoppressivi apparivano ulteriormente potenziati. Anche analizzando soggetti che abusavano cronicamente di MDMA lo stesso gruppo di ricerca ha osservato una ridotta risposta dei linfociti T in confronto a soggetti di pari età che non abusavano di MDMA.

Al contrario di quanto avveniva per gli oppioidi, i cui effetti erano in gran parte dovuti ad una interazione diretta con i recettori presenti sulle cellule immuni, gli effetti immunomodulatori di MDMA sono in gran parte indiretti. Sebbene recentemente i trasportatori per serotonina e dopamina, bersaglio di MDMA, siano stati scoperti anche sulle cellule immuni³⁴, i dati a disposizione indicherebbero come sia soprattutto l'alterazione dei livelli neurotrasmettitoriali nel cervello ad alterare l'immunità attraverso modificazioni del sistema neuroendocrino e dell'attività del sistema nervoso simpatico. Studi recenti hanno implicato proprio i recettori β adrenergici negli effetti immunosoppressivi della MDMA²⁹.

A tutt'oggi sono ancora molto pochi gli studi che dimostrino un collegamento diretto tra l'immunosoppressione da MDMA e l'incidenza di infezioni^{6,35}. Un lavoro nel topo ha

mostrato che la somministrazione di MDMA per 5 giorni aumenta la suscettibilità al virus herpes -2 (HSV2), dopo inoculazione vaginale, suggerendo che questa sostanza stupefacente possa favorire le infezioni trasmesse per via sessuale³⁵. Per quanto riguarda la popolazione che fa uso continuativo di "ecstasy", analisi epidemiologiche tramite questionari strutturati hanno evidenziato una elevata incidenza di patologie respiratorie e una stretta relazione temporale tra l'assunzione di MDMA e la comparsa di meningiti meningococcali²⁹.

Come già sottolineato per gli oppioidi, bisogna comunque ricordare che anche altri fattori, oltre all'immunosoppressione, possono essere responsabili dell'aumentata incidenza di infezioni. Basti pensare al fatto che questa sostanza stupefacente è spesso assunta da teenagers che affollano discoteche o altri luoghi chiusi (rave), in situazioni di affollamento che facilitano la trasmissione di patogeni delle vie aeree.

Un ulteriore concetto da ricordare è il fatto che molto frequentemente MDMA è assunto in associazione con cannabis e alcool a loro volta caratterizzati da proprietà immunosoppressive.

Marijuana

Nella cannabis sativa sono state identificate più di 400 sostanze, di cui circa 60 sono cannabinoidi. Tra questi il Δ^9 -tetraidrocannabinolo (THC) è il maggior componente psicoattivo. I cannabinoidi esplicano le loro funzioni biologiche legandosi a due recettori CB1 e CB2. I CB1 sono espressi principalmente a livello dei neuroni, mentre i CB2 sono periferici e presenti in grande quantità sulle cellule del sistema immunitario, tra cui linfociti B e T, monociti, macrofagi, neutrofilo e mastociti.

Dopo l'identificazione dei recettori, si sono rapidamente scoperti i ligandi endogeni, endocannabinoidi, di cui l'anandamide e il 2 arachidoylglicerolo (2AG) sono i principali².

In analogia con quanto descritto per gli oppioidi endogeni, anche gli endocannabinoidi sono dei potenti immunomodulatori, e quindi l'assunzione di cannabinoidi esogeni ha un impatto rilevante sulla funzionalità immune⁵. Bisogna sottolineare come oltre al loro consumo come sostanze stupefacenti, ci sia oggi molta ricerca diretta ad un loro utilizzo terapeutico: la conoscenza dei loro effetti immunitari riveste quindi una duplice importanza³⁶. Queste sostanze alterano la funzionalità dei linfociti B, dei linfociti T, dei macrofagi, delle cellule NK in vitro ed in vivo^{5, 37,38}. La maggior parte di questi effetti sono immunosoppressivi. In modo simile a quanto già descritto per le altre sostanze, anche il THC altera il corretto equilibrio tra le citochine Thelper 1 (IL-2 e IFN-gamma) e le citochine Thelper 2 (IL-10 e IL-4), spostandolo verso Thelper 2 e diminuendo quindi la risposta cellulo mediata^{2,5,38}. Questa ridotta capacità ha sicuramente un impatto sulla suscettibilità alle infezioni, come dimostrato da numerosi lavori sull'animale da esperimento^{2,38,39}. Questi effetti immunomodulatori sembrerebbero da attribuire soprattutto alla stimolazione del

recettore CB2, quindi con una predominanza di effetti diretti sulle cellule immuni. Per completezza bisogna però ricordare che a seconda della dose, e del tempo di trattamento con i cannabinoidi, è stata riportata anche una stimolazione di alcune funzioni immuni, quali una disregolata produzione di citochine pro infiammatorie ad opera della stimolazione di recettori CB1^{5,36}.

La letteratura che documenta gli effetti immunitari del THC e di altri cannabinoidi in vitro ed in vivo nell'animale è molto ampia, mentre sono sicuramente ancora molto pochi gli studi che affrontano questo problema nell'uomo. Mancano cioè studi che analizzino in modo adeguato l'effetto della somministrazione ricreazionale del THC sulla funzione immune. Uno dei pochi studi condotti conferma comunque quanto ripetutamente osservato negli animali d'esperienza, cioè una diminuzione dell'immunità cellulo-mediata (Thelper 1) con un aumento di citochine immunosoppressive e antinfiammatorie (Thelper 2)⁴⁰.

È interessante ricordare come proprio queste attività ne abbiano spinto lo sviluppo come potenziali farmaci antinfiammatori e antidolorifici. Considerando però le molte condizioni in cui viene oggi prospettato l'utilizzo di derivati della cannabis come farmaci, emergono alcune perplessità su un potenziale uso di queste molecole in pazienti con un sistema immune già compromesso, come ad esempio nei pazienti con AIDS, per i quali i cannabinoidi sono proposti per stimolare l'appetito.

Quindi ulteriori studi sono necessari per meglio identificare gli effetti di marijuana sul sistema immune sia in soggetti che ne abusano attraverso il fumo, sia in una prospettiva terapeutica³⁶.

Conclusione

Le sostanze d'abuso da noi prese in considerazione, indipendentemente dai diversi meccanismi d'azione con cui esercitano i loro effetti, hanno in comune la capacità di modulare in modo significativo la funzionalità immune ed in particolare la produzione di citochine. Un aspetto comune sembra essere quello di intervenire sull'equilibrio tra linfociti Thelper 1 e Thelper 2, rispettivamente collegati a citochine pro ed antinfiammatorie, spostandolo verso un fenotipo antinfiammatorio ed ad una diminuzione della immunità cellulo-mediata. Uno squilibrio tra queste componenti fondamentali della risposta immune può essere alla base di un' aumentata suscettibilità a certe infezioni batteriche o virali. Nell'animale da esperimento è stato possibile identificare un nesso causale tra gli effetti immunomodulatori delle sostanze d'abuso e una maggior suscettibilità alle infezioni. Come già ripetuto in precedenza, l'aumentato rischio di contrarre infezioni è ben documentato nei soggetti che abusano di sostanze. Nell'uomo però un collegamento diretto tra effetti immunomodulatori delle sostanze e infezioni non è ancora stato dimostrato in modo diretto. La consapevolezza che oltre alle pratiche

collegate all'uso di droghe anche l'immunosoppressione può partecipare all'aumentato rischio di infezioni è sicuramente importante per aiutare a prevenire, trattare ed affrontare nel modo più adeguato questo aspetto della tossicodipendenza^{41,42}.

Bibliografia

1. Sacerdote P. Opioid induced immunosuppression, *Curr. Opin. Supp. Palliative Care* 2008, 2:14-18
2. Cabral G.A. Drugs of abuse, Immune modulation and AIDS, *J. Neuroimm. Pharmacol.* 2006, 1:280-295
3. Friedman H., Newron C., Klein T.W. Microbial infections, immunomodulation, and drug of abuse, *Clin. Microbiol. Rev.* 2003, 16:209-219
4. Boyle N.T., Connor T.J. MDMA ('Ecstasy') suppresses the innate IFN-gamma response in vivo: a critical role for the anti-inflammatory cytokine IL-10, *Eur. J. Pharmacol.* 2007, 572:228-238.
5. Massi P., Vaccani A., Parolaro D., Cannabinoids, Immune System and Cytokine Network, *Curr. Pharmaceut. Design* 2006, 12: 60-66
6. Martinez L.R., Milhu M.R., Gacser, A., Santambroho, L., Nosanchuk J.D. Methamphetamine enhances histoplasmosis by immunosuppression of the host, *J. Infect. Dis.* 2009, 200:131-141
7. Wang J., Charboneau S., Balasubramanian S., et al. The immunosuppressive effects of chronic morphine treatment are partially dependent on corticosterone and mediated by the mu-opioid receptor, *J. Leukoc. Biol.* 2002, 71: 782-90
8. Sharp B.M. Multiple opioid receptors on immune cells modulate intracellular signaling, *Brain Behav. Imm.* 2006, 20:9-14
9. Dantzer R., Kelley K.W. Stress and immunity: an integrated view of relationships between the brain and the immune system, *Life Sci.* 1989, 44: 1995-2008.
10. Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P., Vizi E.S. The sympathetic nerve - an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system, *Pharmacol. Rev.* 2000 52: 595-638.
11. Sacerdote P., Manfredi B., Gaspani L., Panerai A.E. The opioid antagonist naloxone induces a shift from type 2 to type 1 cytokine pattern in BALB/c mice, *Blood* 2000, 95:2031-6.
12. Schulz S. MDMA and cannabis: a mini review of cognitive, behavioural and neurobiological effects of co-consumption, *Curr. Drug Abuse Rev* 2011, PMID: 21696342
13. Gouzolis-Mayfrank E., Daumann J. The confounding problem of polydrug use in recreational ecstasy/MDMA users: a brief overview, *J. Psychopharmacol.* 2006 20:188-193
14. Petry N.M., Bickel W.K. Polydrug abuse in heroin addicts: a behavioural economic analysis, *Addiction*, 1998 93:321-335
15. Rusch M.L., Lozada R., Pollini R.A., Vera A., Patterson T.L., Case P., Strathdee S.A. Polydrug use among IDUs in Tijuana, Mexico: correlates of methamphetamine use and route of administration by gender, *J. Urban Health* 2009 86:760-775
16. Martin E.M., Pitrack D.L., Rains N., Grbesic S., Pursell K., Nunnally G., Bechara A., Delayed nonmatch-to-sample performance in HIV seropositive and HIV-seronegative polydrug abusers, *Neuropsychology*, 2003 17:283-288
17. Szabo G. Consequences of alcohol consumption on host defence, *Alcohol and alcoholism*, 1999, 34: 830-8415
18. Franchi S., Sacerdote P., Moretti S., et al., The effects of alcoholism pharmacotherapy on immune responses in alcohol dependent patients, *Intern. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010, 3:847-855
19. Martucci C., Franchi S., Lattuada D. et al. Differential involvement of RelB in morphine-induced modulation of chemotaxis, NO, and cytokine production in murine macrophages and lymphocyte, *J. Leukoc. Biol.* 2007, 81:344-54
20. Wang J., Barke A.R., Ma J., Charboneau R., Roy S. Opiate abuse innate immunity and bacterial infectious diseases, *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2008, 56:299-309
21. Yeager M.P., Colacchio T.A., Yu C.T. et al, Morphine inhibits sponta-

- neous and cytokine enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers, *Anesthesiol.* 1995, 83: 500–508
22. Martucci C., Panerai A.E., Sacerdote P. Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses, *Pain* 2004, 110: 385–92
23. Franchi S., Panerai A.E., Sacerdote P. Buprenorphine ameliorates the effect of surgery on hypothalamus pituitary adrenal axis, natural killer cell activity and metastatic colonization in rats in comparison with morphine or fentanyl treatment, *Brain Behav.Immun.* 2007, 21:767-774
24. Donahoe R.M., Vlahov D. Opiates as potential cofactors in progression of HIV-1 infections to AIDS, *J. Neuroimmunol.* 1998, 83:77–87
25. Sacerdote, P. Franchi, S., Gerra G, Leccese V, Panerai AE, Somaini L Buprenorphine and methadone maintenance treatment of heroin addicts preserves immune function, *Brain Behav. Immun.* 2008, 22:606-613
26. Neri S., Bruno C.M., Malaguarnera M., et al, Randomized clinical trial to compare the effects of methadone and buprenorphine on the immune system in drug abusers, *Psychopharmacol.* 2005, 179: 700-704
27. Green A.R., Mechan A.O., Elliott J.M., O’Shea E., Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, ‘Ecstasy’), *Pharmacol. Rev.* 2003, 55:463–508
28. Nash J.F. Jr, Meltzer H.Y., Gudelsky G.A. Elevation of serum prolactin and corticosterone concentrations in the rat after the administration of 3,4-methylenedioxyamphetamine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988, 245: 873–879
29. Boyle N.T., Connor T.J. Methylenedioxyamphetamine (‘Ecstasy’)-induced immunosuppression: a cause for concern?, *Br. J. Pharmacol.* 2010, 161:17–32
30. Connor T.J., Kelly J.P., McGee M., Leonard B.E. Ethylenedioxyamphetamine (MDMA; Ecstasy) suppresses IL-1beta and TNF-alpha secretion following an in vivo lipopolysaccharide challenge, *Life Sci.* 2000, 67:1601–1612.21
31. Pacifici R., Zuccaro P., Farre M., et al. Effects of repeated doses of MDMA (‘Ecstasy’) on cell-mediated immune response in humans. *Life Sci.* 2001, 69: 2931–2941.
32. Pacifici R., Zuccaro P., Hernandez Lopez C, et al. Acute effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine alone and in combination with ethanol on the immune system in humans, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 296: 207–215
33. Pacifici R., Zuccaro P., Farre M., et al. Cell-mediated immune response in MDMA users after repeated dose administration: studies in controlled versus noncontrolled settings, *Ann. N Y Acad. Sci.* 2002 965:421–433
34. Gordon J., Barnes N.M. Lymphocytes transport serotonin and dopamine: agony or ecstasy? *Trends Immunol.* 2003, 24: 438–443
35. Pennock J.W., Stegall R., Bubar M.J., Milligan G., Cunningham K.A., Bourne N. 3,4-Methylenedioxyamphetamine increases susceptibility to genital herpes simplex virus infection in mice, *J. Infect. Dis.* 2009, 200:1247–1250.
36. Greineisen W.E., Turner H., Immunoactive effects of cannabinoids: Considerations for the therapeutic use of cannabinoid receptor agonists and antagonists, *Intern. Immunopharmacol.* 2010, 10: 547–555
37. Massi P., Sacerdote P., Ponti W., et al. Immune function alterations in mice tolerant to D9-tetrahydrocannabinol: functional and biochemical parameters, *J Neuroimmunol* 1998, 92:60-66
38. Massi P., Fuzio D., Viganò D., Sacerdote P., Parolaro D. Relative involvement of cannabinoid CB1 and CB2 receptors in the D9-tetrahydrocannabinol-induced inhibition of natural killer activity, *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 387:343-347
39. Roth M.D., Baldwin G.C., Taskin D.P. Effects of delta9tetrahydrocannabinol on human immune function and host defense, *Chem. Phys. Lipid* 2002, 121:229-239
40. Pacifici R., Zuccaro P., Pichini S., et al., Modulation of the Immune System in Cannabis Users, *JAMA* 2003, 289:1929-1931
41. Kaushik S.K., Kapila K., Praharaj A.K., Shooting up: the interface of microbial infections and drug abuse, *J. Medical Microbiol* 2011, 60: 08–422
42. Kapadia F., Vlahov D., Donahoe R.M., Friedland G., The role of substance of abuse in HIV disease progression: reconciling differences from laboratory and epidemiologic investigations, *Clin. Infect. Dis.* 2004, 41:1027-1034

Effetto della morfina sull’immunità innata

Cellula	parametro studiato	trattamento	effetto
Fagociti/neutrofilii	migrazione dei neutrofilii	in vitro/in vivo	diminuita
	fagocitosi	in vitro	diminuita
	espressione CXCR2	in vitro	diminuita
	NF-KB	in vitro	diminuita
Macrofagi	chemiotassi	in vitro/in vivo	diminuita
	fagocitosi	in vitro	diminuita
	produzione di IL-1/IL-6/TNF	in vitro/in vivo	diminuita
	produzione NO	in vitro/in vivo	aumentata
	attività NFKB	in vitro/in vivo	diminuita
NK	citotossicità		diminuita

Effetto della morfina sull’immunità acquisita

Cellula	parametro studiato	trattamento	effetto
Linfociti T	proliferazione	in vivo	diminuita
	produzione di citochine Th1	in vivo	diminuita
	produzione di citochine Th2	in vivo	aumentata
	citotossicità		diminuita
Linfociti B	produzione anticorpale	in vitro/in vivo	diminuita

Tabella 1