

4. settembre

La marijuana liberata

*La libertà è condizione ineliminabile della legalità;
dove non vi è libertà non può esservi legalità.*

Piero Calamandrei

Il 6 ottobre 2022 il presidente degli Stati Uniti Biden dalla sala conferenze della Casa Bianca solennemente dichiarava :



Come ho spesso affermato durante la mia campagna presidenziale, nessuno dovrebbe essere in prigione solo per aver usato o posseduto marijuana. Mandare persone in prigione per possesso di marijuana ha sconvolto troppe vite e incarcerato persone per comportamenti che molti stati non proibiscono più. I precedenti penali per possesso di marijuana hanno anche imposto inutili barriere all'occupazione, all'alloggio e alle opportunità educative. E mentre i bianchi e i neri e i bruni usano la marijuana a tassi simili, i neri e i bruni sono stati arrestati, perseguiti e condannati a tassi sproporzionati. Oggi annuncio tre passi che sto intraprendendo per porre fine a questo approccio fallito.

Innanzitutto, annuncio la grazia per tutti i precedenti reati federali di semplice possesso di marijuana. Ho incaricato il Procuratore Generale di sviluppare un processo amministrativo per il rilascio di certificati di grazia agli individui aventi diritto. Ci sono migliaia di persone che hanno precedenti condanne federali per possesso di marijuana, a cui di conseguenza potrebbero essere negati il lavoro, l'alloggio o le opportunità educative. La mia azione contribuirà ad alleviare le conseguenze collaterali derivanti da queste condanne.

In secondo luogo, invito tutti i governatori a fare lo stesso per quanto riguarda i reati statali. Proprio come nessuno dovrebbe trovarsi in una prigione federale esclusivamente a causa del possesso di marijuana, nessuno dovrebbe nemmeno trovarsi in una prigione locale o statale per questo motivo.

In terzo luogo, chiedo al Segretario della Salute e dei Servizi Umani e al Procuratore Generale di avviare il processo amministrativo per rivedere rapidamente le modalità con cui la marijuana viene classificata secondo la legge federale. La legge federale attualmente classifica la marijuana nella Tabella I del Controlled Substances Act, la classificazione destinata alle sostanze più pericolose.

Questo è lo stesso schema utilizzato per l'eroina e l'LSD, e persino superiore a quello del fentanil e della metanfetamina, i farmaci che stanno guidando la nostra epidemia di overdose. Infine, anche se la regolamentazione federale e statale sulla marijuana cambia, dovrebbero rimanere in vigore importanti limitazioni al traffico, al marketing e alla vendita ai minorenni.

il Dipartimento americano della salute e dei servizi umani (HHS) questa settimana ha raccomandato alla DEA di riclassificare la marijuana dalla sua categoria **Tabella I**, che comprende farmaci considerati ad alto potenziale di abuso e non accettati come terapeutici. valore, come l'eroina e l'LSD, alla **Tabella III a basso rischio**.

Se attuato, il cambiamento di politica potrebbe allentare le lunghe procedure di licenza e le restrizioni di gestione che, secondo gli scienziati, hanno ostacolato la ricerca tanto necessaria.



Ziva Cooper, direttrice del Centro per la cannabis e i cannabinoidi dell'Università della California (UC), valuta questa come una soluzione senza precedenti . Attualmente quasi la metà degli Stati Americani hanno legalizzato la "marijuana ricreativa" e in molti altri l'uso medicinale è consentito



Ora, dopo decenni di resistenza alle richieste di scienziati e attivisti di riprogrammare il farmaco, la DEA deve affrontare nuove pressioni per farlo.

La raccomandazione dell'HHS, inviata alla DEA in una lettera riportata per la prima volta da Blomberg News , collocherebbe la marijuana nella stessa categoria della **ketamina** e degli **steroidi anabolizzanti**, che vengono utilizzati in ambito sanitario e possono essere ottenuti con prescrizione medica.

La **marijuana** si è dimostrata promettente [nell'alleviare il dolore cronico](#)
Abrams DI et al. **Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial.** Neurology. 2007 Feb 13;68(7):515-21.

e viene esplorata come possibile trattamento per **il cancro** ,
Shangguan F et al **A Novel Mechanism of Cannabidiol in Suppressing Hepatocellular Carcinoma by Inducing GSDME Dependent Pyroptosis.** Front Cell Dev Biol. 2021 Jul 19;9:697832.

il disturbo da stress post-traumatico e altre condizioni.

Bonn-Miller MO et al **The short-term impact of 3 smoked cannabis preparations versus placebo on PTSD symptoms: A randomized cross-over clinical trial.** PLoS One. 2021 Mar 17;16(3):e0246990.



Igor Grant, direttore del Centro per la ricerca sulla cannabis medicinale presso l'UC di San Diego vede la cannabis meglio inserita nella Tabella III

Gli scienziati che studiano la marijuana sono da tempo "irritati" dalle politiche della DEA.



Staci Gruber, una neuroscienziata che conduce sperimentazioni sulla cannabis presso il McLean Hospital nel Massachusetts sottolinea che anche se

legge del 2022 ha aumentato l'accesso alla marijuana per scopi di ricerca medica, tuttavia i ricercatori devono comunque richiedere una licenza DEA, un processo che richiede mesi di pratiche burocratiche e deve essere ripetuto per ogni nuovo studio. La riprogrammazione semplificherebbe il processo. Ad esempio, un manuale di ricerca pubblicato dalla DEA indica che i ricercatori che lavorano con sostanze della Tabella III non sono tenuti a presentare in anticipo i loro protocolli di studio all'agenzia.

Se la cannabis verrà riprogrammata, i ricercatori si aspettano anche un allentamento delle rigide regole di sicurezza per lo stoccaggio e la manipolazione, che attualmente richiedono l'uso di cassette di sicurezza ad alta tecnologia e l'installazione di costose telecamere di sicurezza.

La modifica proposta potrebbe aumentare l'offerta di cannabis per la ricerca. Attualmente la DEA consente solo a poche università e aziende di produrre l'impianto. Ottenere un permesso significa investire in un complicato sistema di sicurezza e assumere guardie addestrate, afferma George Hodgin, amministratore delegato della Biopharmaceutical Research Company, che fornisce cannabis ai ricercatori.



La riprogrammazione non produrrebbe “un cambiamento epocale da un giorno all'altro”, dice. Ma prevede che ciò potrebbe allentare i requisiti abbastanza da portare più fornitori sul campo. Non è ancora chiaro se la DEA approverà la raccomandazione dell'HHS. Nel frattempo, i ricercatori hanno una serie di domande a cui rispondere riguardo alla cannabis. *"Siamo ancora lontani dall'aver dati empiricamente validi" per sostenere i suoi benefici terapeutici, dice Gruber.*

E la crescente disponibilità di marijuana ha reso la ricerca più urgente. Secondo i Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie, nel 2019 un americano su cinque ha utilizzato la droga e nuovi prodotti a base di cannabis alcuni con un alto contenuto di tetraidrocannabinolo, stanno inondando il mercato. *"Abbiamo la responsabilità di cercare di capire i modi in cui [le persone] possono usarlo in modo più responsabile", afferma Gruber.*



Cannabis rischi invisibili potenziali e reali La lezione di Yasmin Hurd



a domani 5 settembre...

Percezione multimodale e processi decisionali cellulari

Questo report è consigliato a chi è interessato al differenziamento di cellule staminali in relazione all'uso di fattori di crescita

Il **processo decisionale contestuale** da parte delle cellule in un collettivo è una prerogativa distintiva sistemi multicellulari

Serra D et al Self-organization and symmetry breaking in intestinal organoid development. Nature. 2019 May;569(7754):66-72.

Per ottenere un comportamento consapevole del contesto, le singole cellule devono integrare l'input che ricevono dai **fattori di crescita** con informazioni complesse sul loro **stato fisico-chimico**.

Le cellule percepiscono queste informazioni attraverso l'attivazione di **reti di segnalazione intracellulari**; tuttavia, si ritiene che i singoli nodi di segnalazione in tali reti abbiano una bassa capacità di elaborare le informazioni a causa delle risposte altamente variabili dei fattori di crescita nelle singole cellule

La stocasticità inerente alle reazioni biochimiche (rumore intrinseco) e la variabilità negli stati cellulari (rumore estrinseco) degradano le informazioni trasmesse attraverso le reti di segnalazione presenti all'interno delle cellule.

Ad esempio

Nelle vie extracellulari della chinasi segnale-regolata (ERK), del calcio (Ca²⁺) e del fattore nucleare kappa-B (NF-κB), la dinamica della risposta ha portato a capacità di trasmissione di informazioni significativamente maggiori rispetto alle risposte non dinamiche.

Inoltre *l'analisi teorica* ha dimostrato che la dinamica della segnalazione ha un ruolo chiave nel superare il rumore estrinseco.

Le **dinamiche di segnalazione** mitigano, e possono potenzialmente eliminare la perdita di informazioni indotta dal rumore estrinseco. Frenando gli effetti di degradazione delle informazioni della variabilità da cellula a cellula, le risposte dinamiche aumentano sostanzialmente la precisione delle reti di segnalazione biochimica.

Selimkhanov J et al. Systems biology. Accurate information transmission through dynamic biochemical signaling networks. Science. 2014 Dec 12;346(6215):1370-3.

Numerosi studi hanno dimostrato che **le risposte delle singole cellule ai fattori di crescita sono variabili**, sollevando la questione se le cellule rilevino più informazioni rispetto alla semplice presenza o assenza del fattore di crescita. Inoltre è in gran parte sconosciuto se e come le singole cellule possano elaborare una grande quantità di informazioni in *modalità contestuale*



Bernard Kramer fisico teorico del Department of Molecular Life Sciences, University of Zurich,

Alcuni giorni fa ha pubblicato *su Science* il report

Kramer BA, Sarabia Del Castillo J, Pelkmans L.

Multimodal perception links cellular state to decision-making in single cells.

Science. 2022 Aug 5;377(6606):642-648.

In cui ha monitorato la risposta delle cellule a **varie concentrazioni di fattore di crescita** epidermico. Ha così scoperto che **le risposte sono effettivamente variabili**, apparentemente perché i nodi di segnalazione immagazzinano altre informazioni sullo stato della cellula e quindi rispondono in modo diverso alla stessa concentrazione di fattore di crescita.

Pertanto, le cellule hanno un modo per elaborare le informazioni nel contesto dell'ambiente circostante e dello stato cellulare attuale.

Nell' **elaborazione adattiva delle informazioni**, la risposta di un nodo di segnalazione in una singola cellula viene adattata allo stato fisico-chimico della cellula e dell'ambiente circostante (stato cellulare), attraverso meccanismi mediante i quali **lo stato cellulare controlla le attività dei nodi di segnalazione**

Ciò implica che le risposte di segnalazione non solo catturano informazioni sulla quantità di fattore di crescita a cui è esposta una cellula, ma ottengono anche, e forse principalmente, informazioni sul suo stato cellulare. Se l'attivazione di diversi nodi di segnalazione in una rete dipendesse da diverse proprietà dello stato cellulare, ciascun nodo trasporterebbe informazioni parzialmente non ridondanti.

Nel complesso, la rete potrebbe quindi generare una percezione multimodale in grado di catturare un quadro completo del contesto multicellulare e dello stato interno di una cellula, facilitando un processo decisionale accurato e contestuale.

Kramer ha dimostrato che l'eterogeneità nelle risposte acute di segnalazione delle singole cellule contiene informazioni parzialmente non ridondanti sullo stato cellulare che influenza la risposta del fattore di crescita.

Lo stato cellulare ha un effetto più forte su queste risposte rispetto ai cambiamenti nella concentrazione dei fattori di crescita e quindi rappresenta un'importante fonte di informazioni per prevedere queste risposte.

Collettivamente, come percezione multimodale, ciò consente alle singole cellule di percepire con precisione una gamma di concentrazioni di fattori di crescita e di integrarle con il loro stato cellulare per prendere decisioni dipendenti dallo stato cellulare.

Lo stato cellulare è quindi rilevante almeno quanto la concentrazione del fattore di crescita nel determinare le risposte cellulari.

Ciò suggerisce che uno degli scopi delle strutture cellulari è quello di controllare l'attivazione dei nodi di segnalazione consiste nell'inserire informazioni sullo stato cellulare nel processo decisionale. E' possibile così spiegare perché le risposte di segnalazione sono eterogenee e le reti di segnalazione hanno una certa complessità.

Sebbene gli elementi ridondanti nella complessità della rete possano contrastare l'incertezza nelle risposte individuali

Cheong R, Rhee A, Wang CJ, Nemenman I, Levchenko A. Information transduction capacity of noisy biochemical signaling networks. *Science*. 2011 Oct 21;334(6054):354-8. doi: 10.1126/science.1204553. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21921160; PMCID: PMC3895446.

gli elementi non ridondanti e sinergici possono consentire alle risposte adattive di più nodi di agire come un sistema multimodale che cattura una grande quantità di informazioni sullo stato cellulare.

Cheong R et al Information transduction capacity of noisy biochemical signaling networks. Science. 2011 Oct 21;334(6054):354-8.

Ciò spiega perché un collettivo di cellule genera ripetutamente lo stesso spettro di risposte di singola cellula generando lo stesso panorama di stati cellulari. Ciò potrebbe essere importante durante lo sviluppo ed il differenziamento di cellule staminali in cui gli effetti spaziali e l'auto-organizzazione potrebbero guidare la solida formazione di tali paesaggi, fornendo il contesto appropriato affinché i morfogeni inducano una serie di decisioni cellulari anche in assenza di gradienti ben definiti

Il fatto che lo stato cellulare determini la risposta eterogenea dei nodi di segnalazione agli inibitori clinicamente testati, con conseguenti decisioni diverse e talvolta indesiderate dipendenti dallo stato, può essere rilevante anche **per il trattamento di malattie come il cancro.**

Ad esempio : *L'analisi su larga scala della risposta cellulare ai farmaci antitumorali si concentra tipicamente sulla variazione di potenza (concentrazione inibitoria a metà massima, IC50)), presupponendo che sia la differenza più importante tra farmaci efficaci e inefficaci o cellule sensibili e resistenti. Adottando un approccio multiparametrico che prevede l'analisi della pendenza della curva dose-risposta, dell'area sotto la curva e dell'effetto massimo (Emax).*

E' stato dimostrato che alcuni di questi parametri variano sistematicamente con la linea cellulare e altri con la classe del farmaco. Per gli inibitori del ciclo cellulare, l'Emax spesso, ma non sempre, era correlato al tasso di proliferazione cellulare. Per i farmaci che prendono di mira la via Akt/PI3K/mTOR, le curve dose-risposta erano insolitamente superficiali.

Fallahi-Sichani M et al. Metrics other than potency reveal systematic variation in responses to cancer drugs. Nat Chem Biol. 2013 Nov;9(11):708-14.

La farmacologia classica non ha una spiegazione pronta per questo fenomeno, ma l'analisi di una singola cellula ha mostrato che era correlata con una variabilità significativa ed ereditaria da cellula a cellula nell'entità dell'inibizione del bersaglio.

Pertanto parametri diversi dalla potenza dovrebbero essere considerati nell'analisi comparativa della risposta al farmaco, in particolare a concentrazioni clinicamente rilevanti vicine e superiori all'IC50.