

# Genetica & Tabagismo

## Genetic & Tobacco Addiction

**Numerose ricerche dimostrano che il tabagismo è possibile grazie ad una base biologica genetica, ma sono numerose e determinanti anche le influenze ambientali e psicologiche...**

C. Chiamulera

### Riassunto

Studi recenti hanno evidenziato il ruolo dei meccanismi biologici nell'insorgenza e nel mantenimento del tabagismo. In particolare, studi di genetica comportamentale in gemelli e correlazioni con i tratti di personalità suggeriscono un effetto significativo della componente genetica a fianco di quella dei fattori ambientali. Nuove metodologie di genetica molecolare aiutano ad identificare geni candidati responsabili di questa influenza genetica, tra cui geni implicati nel metabolismo della nicotina e della sua dipendenza. Sviluppi futuri della genetica e della genomica forniranno nuovi approcci per la prevenzione e per la terapia mirata del tabagismo.

**Parole chiave: tabagismo, nicotina, genetica, fattori ambientali.**

### Summary

Recent studies have shown the role of biological mechanisms in the onset and maintenance of tobacco addiction. In particular, behavioural genetics studies in twins and correlations with personality traits suggest a significant effect of a genetic component besides environmental factors. New molecular genetic methodologies help to identify candidate genes for such as potential genetic factors, including genes involved in nicotine metabolism and dependence. Future developments of genetic and genomic will offer novel approaches to prevention and tailored therapy for tobacco addiction.

**Key words: tobacco addiction, nicotine, genetic, environmental factors.**



### Introduzione

Studi recenti hanno ormai ampiamente dimostrato il ruolo della nicotina come sostanza che determina la dipendenza dalla sigaretta, il tabagismo. Queste evidenze, confermate da numerose ricerche, ci dicono che, analogamente ad altri tipi di tossicomanie, anche il tabagismo possiede una base biologica a livello cerebrale. Gli effetti acuti sono osservabili e descritti nei fumatori come una serie di modifiche dell'umore, dell'attenzione, dell'emotività. Questi effetti piacevoli aumentano la probabilità di continuare a fumare ovvero determinano il comportamento, ripetitivo e

Christian Chiamulera ([chchiamulera@genie.it](mailto:chchiamulera@genie.it))

Farmacologo ricercatore, Consigliere Nazionale SITAB, Member Soc. Research on Nicotine & Tobacco, Redazione di Tabaccologia

spesso compulsivo, del fumare. Ne consegue quindi un'esposizione continua alla nicotina che determina modifiche croniche a livello delle stesse funzioni cerebrali che abbiamo visto attivate durante l'esposizione acuta. Il neuroadattamento che ne consegue è un'ulteriore serie di effetti che porta al mantenimento della dipendenza tabagica: il bisogno impellente di fumare una sigaretta appena svegli al mattino, oppure lo stato di disagio e nervosismo che si prova quando si cerca di smettere, sono espressioni di queste alterazioni a livello neurobiologico.

Appare oggi, passando dal livello molecolare al complesso di comportamenti e stati psichici che definiscono il tabagismo, che in realtà i meccanismi coinvolti sono numerosi e complessi. È simbolico, a questo riguardo, il ruolo della predisposizione genetica sul fatto di diventare, e rimanere, fumatore. Studi in gemelli (genetica comportamentale) offrono una stima di quanto può influire la componente ereditaria. Studi di genetica molecolare stanno inoltre identificando geni candidati, vale a dire porzioni di genoma che codificano per una determinata proteina. Tuttavia, la sofisticata genetica moderna ci sta indicando come il tabagismo, analogamente ad altri disturbi del comportamento, è poligenetico, cioè può dipendere da molti geni. Ma vediamo nel dettaglio in cosa consiste la genetica polimorfa del tabagismo e la sua influenza sulle molecole ed il comportamento, passando per i tratti di personalità.

### Genetica comportamentale

Studi con gemelli separati o no, ha permesso di identificare l'influenza relativa della componente genetica. Le conoscenze attuali indicano la varianza genetica, vale a dire la variabilità osservata nelle caratteristiche del fumare dovute al fattore genetico, è tra il 25 ed il 85% (Gilbert & Gilbert, 1995).

È importante tuttavia distinguere tra iniziazione e mantenimento della dipendenza tabagica. L'ipotesi prevalente è che alcuni fattori genetici influenzino l'iniziazione ed altri il mantenimento, oltre alla combinazione su ambedue le fasi del tabagismo ed, ovviamente, al ruolo giocato dall'ambiente.

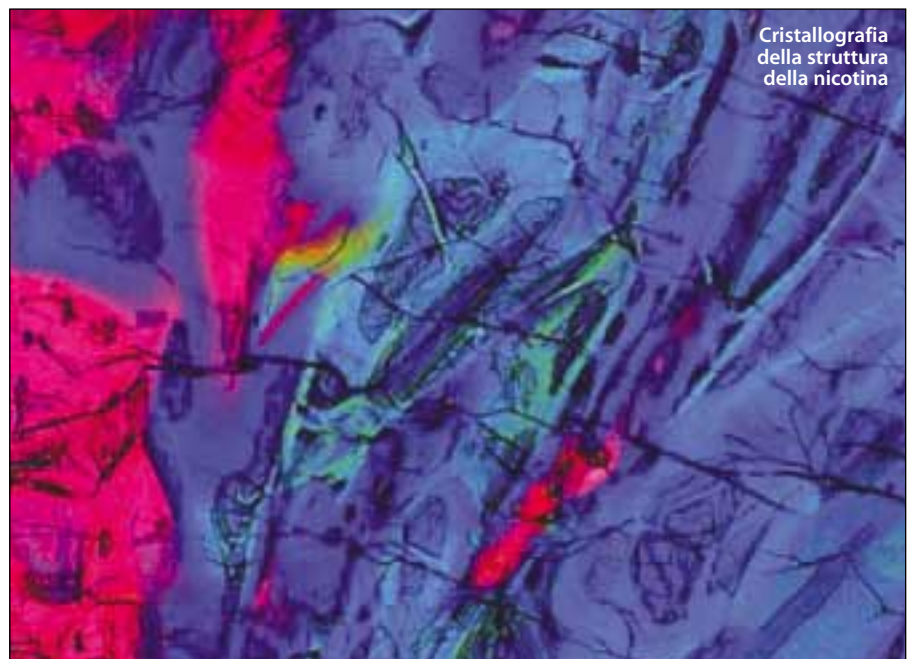
### Iniziare a fumare: è ereditario?

In uno studio effettuato sugli svedesi nati tra il 1926 ed il 1958, si osservò un coefficiente di ereditarietà tra il 44 ed il 55%. Si osservò inoltre l'esistenza di fattori ambientali i quali tuttavia non presentavano un effetto esclusivo ed unico (Heath & Madden, 1995). Altri studi riportarono una alta variabilità nella varianza genetica all'iniziazione, tra il 30 e l'80%, dimostrando però una inconsistenza dell'influenza ambientale (Heath et al., 1993; True et al., 1997, 1999; Kendler et al., 1999). In generale, tutti gli studi effettuati hanno esibito un'alta variabilità sia per quanto riguarda l'influenza genetica che quella ambientale. Interessante notare come studi fatti con gemelli arruolati nelle forze armate USA durante la guerra del Vietnam ed in uno studio effettuato in Cina (quindi in situazioni

in cui la variabilità ambientale era limitata in quanto alta era l'incidenza di fumatori) il coefficiente di ereditarietà per l'iniziazione al fumo era alto (True et al., 1997; Niu et al., 2000).

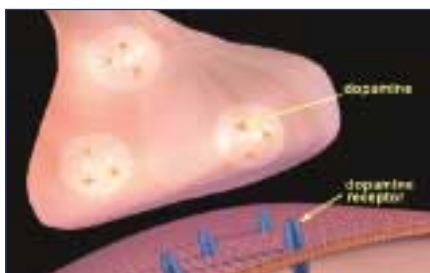
### Molti provano, ma non tutti diventano fumatori

La predisposizione a diventare fumatori ci può indicare i fattori eziologici del fumo, ma la persistenza del fumare fornisce la misura della dipendenza, delle conseguenze sulla salute e delle patologie fumo correlate. Valutare l'entità della pressione genetica nella persistenza del fumare è complesso in quanto alcuni fattori che influenzano l'iniziazione possono essere tali anche per la persistenza stessa (Heath & Martin, 1993). In questo senso, gli studiosi hanno confrontato non solo fumatori contro non-fumatori, ma hanno incluso anche ex-fumatori. Questi ultimi, a loro volta sono stati divisi in due categorie principali: coloro che hanno smesso di fumare presto (quindi con una bassa vulnerabilità all'iniziazione), e coloro che invece, dopo aver fumato per un certo periodo, sono riusciti a smettere con successo (quindi con una bassa vulnerabilità alla persistenza). Le evidenze speri-



Cristallografia della struttura della nicotina

mentali suggeriscono che mentre il rischio di diventare fumatore è dovuto al sovrapporsi di fattori sia ambientali che genetici, la persistenza ha una forte componente quasi esclusivamente genetica (True et al., 1997). Gli stessi studi su riportati addirittura indicano un grado di rischio condiviso tra la predisposizione al tabagismo e quella all'alcolismo, presumibilmente dovuto ai comuni e noti meccanismi neurobiologici tra la maggior parte delle sostanze d'abuso.



### Genetica molecolare

Quando si parla di fattore genetico ci si riferisce ad una o più informazioni accuratamente custodite nel genoma, il complesso bagaglio di semplici unità di memoria biologica, assemblato e tramandato grazie ad un sofisticato linguaggio. I geni presenti nel nostro DNA possono essere espressi o no a seconda della presentazione di condizioni specifiche, come stimoli endogeni, esogeni, reti neurali e dei neurotrasmettitori. Le neuroscienze ci hanno raccontato cose fino a poco tempo fa incredibili, mostrandoci come certi stati psicologici erano in realtà dovuti alla liberazione di alcune semplici molecole neurotrasmettitorie. Per esempio, si è scoperto come i processi di motivazione e gratificazione che vengono attivati prima e durante azioni come il cibarsi o l'accoppiarsi, siano sotto il controllo di una molecola chiamata dopamina. La dopamina viene rilasciata in zone specifiche del cervello in risposta alla presentazione di stimoli motivanti, durante i processi di condizionamento e di memoria emotiva. Si è dimostrato anche come le sostanze d'abuso, inclusa la nicotina, liberino dopamina nel cervello e nel

lungo termine ne alterino la funzionalità. In realtà le basi molecolari dell'azione della nicotina sono molto complesse, ma molta luce si sta facendo grazie all'identificazione di eventi molecolari correlati alle varie fasi del ciclo del tabagismo. Un grosso impulso si è avuto dalla genetica clinica e dallo studio dei polimorfismi genetici. Polimorfismo vuol dire variazione in un singolo gene che codifica per una determinata proteina. Chiaramente gli studi si sono focalizzati sui polimorfismi dei geni che codificano le proteine-recettore (denominati geni candidati) delle molecole coinvolte nei processi di dipendenza. Gli studi di polimorfismo, grazie a tecniche di genetica molecolare che evidenzia le variazioni nel gene di interesse, permettono di identificare la proporzione di popolazione che possiede tale variante. Ogni classe di popolazione, viene poi correlata con vari tratti e caratteristiche associate al fumo, come il numero di sigarette fumate, il grado di dipendenza o la difficoltà a smettere, oltre ovviamente alla incidenza di fumatori.

### Geni candidati

Correlazioni tra il polimorfismo per il trasportatore della serotonina (l'enzima che riporta il neurotrasmettitore serotonina all'interno dei neuroni) e l'età di iniziazione del fumare si sono dimostrate altamente significative (Ishikawa et al., 1999; Sabol et al., 1999). Studi simili sono stati fatti anche con il polimorfismo del gene che codifica il recettore dopamina-2, il recettore coinvolto nel mediare le proprietà della dopamina. Questo polimorfismo merita un approfondimento in quanto particolarmente indagato in diversi studi ma anche molto dibattuto. Esistono nella popolazione delle variazioni nella porzione di gene che codifica il recettore dopamina-2, il DRD2. La variazione si chiama allele A1 e si visto che questa variazione è due volte più frequente nei fumatori che nei non fumatori (Noble et al., 1994; Comings

et al., 1997; Lerman et al., 1999). Questa incidenza maggiore è stata evidenziata anche in soggetti che avevano fumato rispetto a soggetti che non avevano mai fumato, suggerendo quindi anche un ruolo del DRD2 allele A1 nella iniziazione (Noble et al., 1994).

### Gli studi di personalità

Dal punto di vista meccanicistico questi dati confermano quanto già suggerito a livello di studi neurochimici. Ma la rilevanza risiede in altri aspetti vale a dire a livello dei processi psicologici che permettono di collegare questi intimi meccanismi all'iniziazione ed alla persistenza del comportamento di fumare. Sicuramente viene facile la correlazione tra le basi molecolari della dipendenza alla nicotina, comune ad altre sostanze d'abuso, ed il comportamento del fumare. Ma l'elemento che appare fondamentale è il tratto della personalità. Il concetto di personalità dipendente è ben diffuso più a livello speculativo che scientifico in quanto non è mai stata dimostrata l'esistenza di una singola dimensione di personalità associata al comportamento d'abuso (Munafò et al., 2001). In realtà le dimensioni di personalità che derivano dalle teorie dei tratti di personalità possono essere associate ad alcuni aspetti tipici della dipendenza e del comportamento del fumatore (Patton et al., 1997). Un modello paradigmatico della personalità che assume differenze individuali nel comportamento, ipotizza dimensioni di personalità che a loro volta sono riconducibili a differenze di funzioni cerebrali. In questo caso è possibile correlare in modo causale personalità e tratti comportamentali del fumare. L'associazione maggiormente dimostrata è quella con la personalità detta del 'sensation seeker' la personalità in cerca di sensazioni forti, predisposto a sport estremi, assumere droghe, comportamenti a rischio (Netter et al., 1996). In un altro paradigma, questi tratti sono stati associati al neuroticismo ed all'estro-



versione (Patton et al., 1997; Papakryzi, 1998). L'ipotesi è quindi che i soggetti con una personalità estroversa e neurotica tenderà a provare maggiormente gli effetti piacevoli indotti dalla nicotina. I tratti di personalità associati con il fumo appaiono quindi ereditabili e di conseguenza si ipotizza che il fattore genetico che con alta probabilità predispone all'iniziazione al tabagismo è proprio la personalità. Un ulteriore collegamento viene dagli studi che dimostrano come il polimorfismo DRD4 (polimorfismo per il gene del recettore dopamina-4) sia associato alla personalità del 'sensation seeker' (Papakryzi et al., 1998).

### Metabolizzare lentamente la nicotina

La presenza di varianti di alcuni enzimi implicati nel metabolismo della nicotina determinerebbero il comportamento del fumare (Pianezza et al.,

1998); nei soggetti con varianti meno attive si avrebbero livelli plasmatici più elevati, con prevalenza di effetti avversi e quindi con protezione dall'instaurarsi della dipendenza. All'estremo opposto dello spettro, soggetti con rapido metabolismo risentirebbero meno degli effetti sfavorevoli ed anzi tenderebbero a fumare un maggior numero di sigarette per poter mantenere i livelli plasmatici di nicotina richiesti. Poiché gli stessi enzimi sono implicati nel metabolismo di cancerogeni presenti nel fumo, il rischio nei "metabolizzatori rapidi" è significativamente maggiore in quanto non solo fumano di più ma sono anche maggiormente esposti ai danni organici.

### Conclusione

Nonostante sia prematuro poter trarre beneficio dalle scoperte della genetica del tabagismo, sicuramente è possi-

bile fare delle valutazioni e delle doverose considerazioni di carattere etico. La genetica molecolare suggerisce e conferma il ruolo di recettori ed enzimi che potrebbero diventare bersagli di nuovi trattamenti farmacologici efficaci e tollerati, garantendo così una maggiore probabilità di conseguire la disassuefazione dal tabagismo. Un grosso aiuto in questa direzione, potrebbe essere offerto da inibitori del metabolismo della nicotina, i quali potrebbero far così diventare i fumatori dei 'metabolizzatori lenti', facilitati nella riduzione e nella cessazione del fumare. Fumatori diagnosticati come 'metabolizzatori veloci' potrebbero invece essere precocemente assistiti con approcci terapeutici multifattoriali ed integrati. Genetica e diagnosi, per esempio negli adolescenti, potrebbe offrire teoricamente un valido strumento di prevenzione ma aprendo nel contempo delle problematiche di carattere etico che richiedono un oggettivo dibattito nella società.

### Bibliografia

1. Comings DE, Ferry L, Bradshaw-Robinson S, Burchette R, Chiu C, Muhleman D. The dopamine D2 receptor (DRD2) gene: a genetic risk factor in smoking. *Pharmacogenetics*, 1997; 6: 73-79.
2. Gilbert DG, Gilbert BO. Personality, psychopathology and nicotine response as mediators of the genetics of smoking. *Behav Genet* 1995; 25: 133-147.
3. Heath AC, Cates RC, Martin NG, et al. Genetic contribution to risk of smoking initiation: comparison across birth cohorts and across cultures. *J Subst Abuse* 1993; 29: 221-246.
4. Heath AC, Madden PAF. Genetic influences on smoking behaviour. In: Turner JR, Cardon LR, Hewitt JK, eds. *Behaviour genetic approaches in behavioral medicine*. New York, Plenum Press, 1995; pp. 45-66.
5. Heath AC, Martin NG. Genetic models for the natural history of smoking: evidence for a genetic influence on smoking persistence. *Addict Behav* 1993; 18: 19-34.
6. Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 831-833.
7. Kendler KS, Neale MC, Sullivan P, Corey LA, Grdner CO, Prescott CA. A population-based twin study in women of smoking initiation and nicotine dependence. *Psychol Med* 1999; 29: 299-308.
8. Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, et al. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psychol* 1999; 18: 14-20.
9. Munafò M, Johnstone E, Murphy M, Walton R. New directions in the genetic mechanisms underlying nicotine addiction. *Addiction Medicine* 2001; 6: 109-117.
10. Netter P, Hennig J, Roed IS. Serotonin and dopamine as mediators of sensation seeking. *Neuropsychobiology* 1996; 34: 155-165.
11. Niu T, Chen C, Ni J, et al. Nicotine dependence and its familial aggregation in Chinese. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 248-252.
12. Noble EP, StJeor ST, Ritchie T, et al. D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? *Med Hypotheses* 1994; 42: 257-260.
13. Papakryzi E, Joseph S. Individual differences in personality among smokers and their association with smoking motivation, social skills deficit, and self-efficacy to quit. *Pers Individ Diff* 1998; 25: 621-626.
14. Patton D, Barnes GE, Murray RP. A personality typology of smokers. *Addict Behav* 1997; 22: 269-273.
15. Pianezza ML, Sellers EM, Tyndale RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature* 1998; 393: 750.
16. Sabol SZ, Nelson ML, Fisher C, et al. A genetic association for cigarette smoking behavior. *Health Psychol* 1999; 18: 7-13.
17. True WR, Heath AC, Scherrer JF et al. Genetic and environmental contributions to smoking. *Addiction* 1997; 92: 1277-1287.
18. True WR, Xian H, Scherrer JF, et al. Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 655-661.