

Perspectives & Research

I geni del fumo di tabacco *The genes of tobacco smoke*

M. Antonietta Demola, M. Francesca Notarangelo, Francesco Mantovani, Diego Ardissino

Riassunto

Il comportamento tabagico sarebbe geneticamente determinato. Questa è la sensazionale scoperta dei ricercatori del Tobacco and Genetics Consortium (TAG), una collaborazione di 19 gruppi internazionali di ricerca, che hanno recentemente identificato varianti genetiche associate non solo alla predisposizione a iniziare e a smettere di fumare, ma anche alla quantità di sigarette fumate. Questi dati sono stati pubblicati sulla rivista internazionale "Nature Genetics" e confermati da altri due studi indipendenti. Mediante la metodica di analisi genetica "genomewide", confrontando il DNA di oltre 140.000 soggetti fumatori e non fumatori, i ricercatori hanno individuato le varianti genetiche associate alla decisione di iniziare a fumare (localizzate nel cromosoma 11), smettere di fumare (nel cromosoma 9) e al numero di sigarette fumate ogni giorno (localizzate nel cromosoma 15, 10 e 9). Al momento non è nota l'esatta funzione di queste varianti genetiche, nè come si estrinsechi la loro influenza sull'attitudine al fumo. Ulteriori studi di sequenziamento genetico diretto saranno necessari per individuare i geni causativi e comprendere in maniera completa e sicuramente innovativa il complesso fenotipo della dipendenza tabagica. ■

Parole chiave: fumo, varianti genetiche, studi di associazione "genomewide".

Da sempre i fumatori sono stati esposti al biasimo della collettività; le cause, le motivazioni e le emozioni che sostengono il "vizio" del fumo e lo alimentano sono sempre stati interpretati, sottolineando l'importanza della scelta e della responsabilità individuali, focalizzando solo sulla sfera psichica e motivazionale tutti i tentativi finalizzati alla cessazione di questa dipendenza. In realtà, secondo i dati ottenuti dai ricercatori del *Tobacco and Genetics Consortium*, recentemente pubblicati sulla rivista internazionale "Nature Genetics", il "vizio" del fumo sarebbe geneticamente determinato [1]. Si tratta di una scoperta rivoluzionaria in quanto pone le basi per una nuova e più completa

Summary

The smoking behaviour has genetic determinants. A large analysis by the Tobacco and Genetic Consortium (TAG) -the largest genetic study of smoking, in cooperation with scientists from 19 large world-wide genetic studies- using data from genome-wide association studies, identified genetic variants associated with key smoking behaviours that have a significant impact on health. The scientists compared the DNA marker profiles between smokers and non-smokers (n>140,000) in order to investigate the association between ~2.5 million imputed markers and four smoking phenotypes, including smoking initiation (ever vs. never smokers), age at onset of smoking, average number of cigarettes smoked per day (CPD) and smoking cessation (current vs. former smokers). In a paper recently published in the journal *Nature Genetics*, the team reported that three genetic regions were associated with the number of cigarettes smoked per day (chromosomes 15, 10, 9), one region was associated with smoking initiation (chromosome 11) and one variant was associated with smoking cessation (chromosome 9). Further fine mapping studies are required in order to identify the exact genes and the specific molecular mechanisms involved. ■

Keywords: smoking behaviour, genetic variants, genome-wide association studies.

comprensione della dipendenza tabagica e delle patologie d'abuso più in generale. In tutto il mondo ogni giorno si fumano più di 15 miliardi di sigarette e, secondo le ultime stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), i fumatori di tabacco sarebbero circa 1,3 miliardi. Il fumo uccide ogni giorno più di 14.500 persone ed è responsabile di circa il 50% delle morti evitabili per ogni età [2,3]. La sensazionale scoperta dei ricercatori del Tobacco and Genetics Consortium, una collaborazione di 19 gruppi di ricerca internazionale, tra cui i ricercatori italiani del gruppo Aterosclerosi, Trombosi e Biologia Vascolare coordinato dal dott. Diego Ardissino dell'Azienda Ospedaliero-Universita-

M. Antonietta Demola, M. Francesca Notarangelo, Francesco Mantovani, Diego Ardissino (dardissino@ao.pr.it)
Unità Operativa di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma, Italy

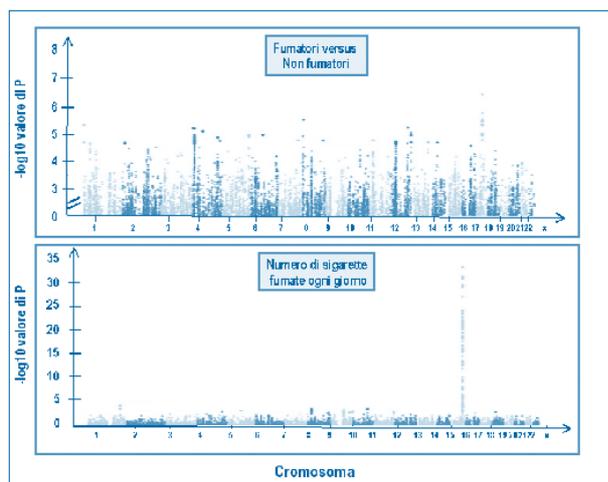


Figura 1. Risultati dell'analisi genetica "genomewide". Il Manhattan plot descrive graficamente l'associazione tra le varianti genetiche studiate e l'attitudine al fumo. In particolare, sull'asse x sono riportate le varianti genetiche ordinate in base alla loro posizione sui cromosomi e sull'asse y - riportato come logaritmo negativo in base 10 del valore della P - l'associazione con l'attitudine al fumo, rilevata come confronto "fumatori" versus "non fumatori" e numero di sigarette fumate ogni giorno.

ria di Parma, dimostra che non solo la decisione di iniziare a fumare, ma anche quella di smettere di fumare e il numero di sigarette accese ogni giorno, misura della dipendenza dal tabacco, sono geneticamente determinati. Lo studio ha confrontato il DNA di soggetti fumatori e non fumatori per identificare le varianti genetiche che influenzano l'attitudine al fumo. In questo modo è stato possibile individuare sul cromosoma 11 la variante genetica associata alla decisione di iniziare a fumare, sul cromosoma 9 quella legata alla decisione di smettere e sui cromosomi 9, 10 e 15 quella che si correla al numero di sigarette fumate ogni giorno. In particolare i ricercatori, mediante l'analisi di quattro fenotipi, ovvero inizio dell'abitudine al fumo, età d'inizio, quantità di sigarette fumate e cessazione dell'abitudine, hanno identificato quattro varianti genetiche associate con il numero di sigarette fumate giornalmente: una variante genetica nella regione cromosomica 15q25, localizzata vicino al gene *CHRNA3* per il recettore della nicotina, due varianti genetiche localizzate nella regione cromosomica 10q25 e una variante nella regione cromosomica 9q13, localizzata vicino al gene *EGLN2*. Inoltre sono state individuate otto varianti genetiche, tra cui la più rappresentativa localizzata sul cromosoma 11, associata con l'inizio precoce dell'abitudine al fumo e una variante genetica, localizzata sul cromosoma 9, associata con la capacità di smettere di fumare [1]. Questi dati sono stati confermati da altri due studi indipendenti, pubblicati sullo stesso nu-

mero della rivista "Nature Genetics". I tre studi, coordinati rispettivamente da Helena Furberg, coordinatrice del Tag Consortium, da Kari Stefansson della deCode di Reykjavik (Islanda) e da Clyde Francks della Oxford University, con il fondamentale contributo apportato dai ricercatori italiani del gruppo Aterosclerosi, Trombosi e Biologia Vascolare, mediante la nuova metodica di analisi genetica "genomewide" hanno confrontato il DNA di un vasto gruppo di soggetti fumatori e non fumatori, costituenti una vasta popolazione di circa 143.000 persone [4,5]. (Figura 1) Al momento non si sa quale sia la funzione delle varianti genetiche identificate dal gruppo del *Tobacco and Genetics Consortium*, nè come si estrinsechi la loro influenza sull'attitudine al fumo. L'unico dato noto è che le varianti genetiche sul cromosoma 15 sono localizzate in una regione che contiene i geni dei recettori della nicotina, associati alla dipendenza da questa sostanza, e al cancro al polmone. In effetti la metodica di analisi "genomewide", pur essendo un nuovo potente strumento risultato indubbiamente utile nell'identificazione di geni implicati in malattie di interesse comune, come la cardiopatia ischemica, il diabete mellito, il morbo di Chron, l'artrite reumatoide ha delle limitazioni insite negli assunti di base della metodica. Essa consente di identificare polimorfismi genetici comuni fortemente associati ad una determinata patologia o fenotipo d'interesse, ma che non necessariamente coincidono con il gene causativo [6,7]. Saranno quindi necessari ulteriori studi di *fine mapping e sequenziamento diretto* delle regioni cromosomiche individuate per identificare i geni specifici coinvolti. Nelle regioni cromosomiche identificate dall'analisi "genomewide", infatti, sono localizzati alcuni geni la cui funzione confermerebbe la plausibilità biologica delle associazioni statistiche riscontrate con la dipendenza del fumo e con la capacità di smettere di fumare. Ad esempio, il gene *CYP2A6* è coinvolto nell'inattivazione della nicotina a cotinina, e alcune varianti polimorfiche sembrano determinare un catabolismo più lento della nicotina, causando una minore necessità di fumare un elevato numero di sigarette al giorno. Altro gene candidato è il *BDNF*, che potrebbe essere coinvolto nel tabagismo attraverso circuiti dopaminergici che promuovono gli effetti cognitivi positivi della nicotina, e quindi la dipendenza dal fumo di sigaretta. Nel complesso, quindi, l'individuazione dei singoli geni coinvolti dovrebbe poter mettere in chiaro i precisi meccanismi molecolari della dipendenza da fumo di tabacco, e quindi potenzialmente individuare nuovi approcci personalizzati utili a modificare tale "abitudine". ■

BIBLIOGRAFIA

1. The Tobacco and Genetics Consortium. Genome-wide meta-analysis identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat Genet* 2010; 42: 441-447.
2. Glynn T, Seffrin JR, Brawley OW, et al. The globalization of tobacco use: 21 challenges for the 21st century. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 50-51.
3. Bartecchi C, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use. *N Engl J Med* 1994; 330: 907-912.
4. Liu JZ, Tozzi F, Waterworth DM, et al. Meta-analysis and imputation refines the association of 15q25 with smoking quantity. *Nat Genet* 2010;42:436-40
5. Thorgeirsson TE, Gudbjartsson DF, Surakka I, et al. Sequence variants at *CHRN3-CHRNA6* and *CYP2A6* affect smoking behavior. *Nat Genet* 2010;42:448-53.
6. Christen K, Murray JC. What genome-wide association studies can do for medicine. *N Eng J Med*; 2007; 356(11): 1094-1097.
7. Pearson T, Manolio TA How to Interpret a Genome-wide Association Study *JAMA* 2008; 299(11): 1335-1344.