

“La ricerca scientifica in tabaccologia”

## Premio SITAB “Giovanni Invernizzi”



### Studio farmacogenetico di sette polimorfismi in tre subunità del recettore nicotinic dell'acetilcolina nella terapia di disassuefazione dal fumo di sigaretta: prospettive future verso un approccio terapeutico sempre più personalizzato

G. Pintarelli<sup>1</sup>, A. Galvan<sup>2</sup>, P. Pozzi<sup>3,4</sup>, S. Noci<sup>1</sup>, G. Pasetti<sup>2</sup>, F. Sala<sup>2</sup>, U. Pastorino<sup>5</sup>, R. Boffi<sup>3</sup>, F. Colombo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Ricerca, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Predittiva e per la Prevenzione, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; <sup>3</sup>Centro Antifumo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; <sup>4</sup>Unità di riabilitazione cardiopolmonare, Azienda Sociosanitaria Territoriale Lariana, Ospedale Sant'Antonio Abate, Cantù (CO); <sup>5</sup>Dipartimento di Chirurgia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

#### Introduzione

Il fumo di sigaretta è, in tutto il mondo, la principale causa evitabile di mortalità. Tuttavia, smettere di fumare è difficile a causa della dipendenza dalla nicotina che si sviluppa nei fumatori. Diversi studi genetici hanno dimostrato che la dipendenza dalla nicotina è geneticamente determinata. Tra i diversi loci cromosomici che sono stati associati a questo fenotipo, alcuni contengono i geni codificanti per le subunità dei recettori nicotinici dell'acetilcolina. Alcuni polimorfismi in questi geni sono stati associati anche alla risposta alle terapie antifumo.

#### Materiali e metodi

In questo studio, abbiamo genotipizzato sette polimorfismi in 3 subunità dei recettori nicotinici (*CHRNA4*, *CHRNA5*, *CHRNA2*) in 337 fumatori adulti, sottoposti a terapia antitabagica. Abbiamo valutato la possibile associazione tra queste varianti genetiche e la dipendenza dalla nicotina (misurata in termini di numero di sigarette fumate quotidianamente o di livelli di monossido di carbonio espirato) o la risposta alla terapia farmacologica.

#### Risultati

Quattro polimorfismi nel locus del gene *CHRNA5* (rs503464, rs55853698, rs55781567 e rs16969968) sono risultati significativamente associati a entrambi i fenotipi di dipendenza dalla nicotina e rs503464, in particolare, è risultato associato anche alla risposta alla terapia. I nostri risultati supportano il ruolo della costituzione genetica individuale nella capacità di smettere di fumare.

#### Conclusioni

Ulteriori studi che coinvolgano un più ampio numero di soggetti sono necessari per validare i risultati ottenuti. Questi studi permetteranno di dimostrare l'utilità clinica della genotipizzazione del polimorfismo rs503464, nell'ottica di una terapia personalizzata di disassuefazione dal fumo, in cui si potrà scegliere il trattamento farmacologico migliore in base alla costituzione genetica dell'individuo.



Vincenzo Zagà e Francesca Colombo.



## Spegnila e respira: la prevenzione respiratoria in Farmacia

C. Veronese, A.C. Ogliari, E. Munarini, S. Trussardo, G. Angellotti, R. Boffi

Centro Antifumo, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

### Introduzione

Nonostante in Italia il numero di fumatori sia 11,7 milioni è sempre una minoranza quella che si rivolge ai 360 CAF esistenti. Obiettivo di questo progetto è stato quello di informare i cittadini sulle patologie respiratorie, sullo stato di salute dei loro polmoni e di favorire l'accessibilità ai percorsi di disassuefazione da fumo attraverso il coinvolgimento di 60 Farmacie di Milano e provincia.

### Materiali e metodi

I farmacisti sono stati formati attraverso corsi ECM e FAD sulla prevenzione delle patologie respiratorie e sulla disassuefazione dal fumo.

Le farmacie aderenti hanno poi ospitato i professionisti dell'INT in due giornate. La prima giornata era dedicata a tutti i pazienti che volessero essere informati sulla propria funzionalità respiratoria (spirometria e consulenza pneumologica). La seconda giornata era dedicata esclusivamente a pazienti fumatori che manifestassero il desiderio di essere aiutati a smettere di fumare.

### Risultati

656 spirometrie:

- 92 pazienti con deficit respiratorio (46 ostruiti, 46 ristretti)
- di questi 92, 44 non erano in terapia.

Nei secondi incontri sono stati valutati 389 soggetti:

- 350 fumatori, 25 ex-fumatori, 14 fumatori passivi
- fumatori - 54 anni, 17 sig/die per 33 anni, P/Y 29
- 115 fumatori sono stati rimandati ai CAF, 83 hanno accettato la NRT e 46 hanno manifestato la volontà di provare e-cig

Tra il 2016 e il 2018 sono stati formati più di 130 farmacisti.

### Conclusioni

È emersa una risposta favorevole del pubblico alla proposta di individuare le farmacie quali punti di primo livello per la sensibilizzazione delle patologie respiratorie e per la disassuefazione dal fumo.



## Fumo, ergo gioco e bevo: pregiudizio o dato di realtà? Relazione tra fumo di sigaretta, gioco d'azzardo e consumo di alcolici nella popolazione adolescenziale

R. Giordano, S. Carli, L. Zamboni

Medicina delle Dipendenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona

### Introduzione

L'esposizione alla nicotina può essere un fattore di rischio rispetto allo sviluppo di altre dipendenze da sostanze; per tale ragione, il seguente studio è volto a indagare la prevalenza degli adolescenti fumatori e a valutare la relazione tra tabacco, alcool e gioco d'azzardo e l'influenza della prossimità di sale slot, bar e tabacchi sul consumo di tabacco e alcool e sulla presenza di studenti che giocano d'azzardo.

### Materiali e metodi

Costituiscono il campione 708 studenti frequentanti le terze, quarte e quinte classi di 4 Istituti Superiori veronesi e 9 mantovani, 379 maschi (54%) e 329 femmine (46%) con

età media di 17,41 anni (DS  $\pm$  1,15). È stata loro richiesta la compilazione di un questionario creato ad hoc e di questionari standardizzati per la valutazione di variabili psicologiche.

### Risultati

164 studenti fumano quotidianamente sigarette (23,16%) con una media di 7 sigarette/die (DS  $\pm$  6); di questi, il 98,1% consuma alcolici. Giocano d'azzardo 223 adolescenti (31,5%) su 707, il 37,21% dei quali fuma quotidianamente. 623 degli studenti coinvolti (88%) consumano alcolici, compreso l'86,85% dei minori. 117 ragazzi su 155 (75,48%) hanno riferito di avere una sala slot o un bar, tabacchi a meno di 500 m da scuola.

### Conclusioni

La maggior parte dei ragazzi che fumano quotidianamente, gioca d'azzardo (50,9%) e beve alcolici (98,1%). È stata rilevata una significatività ( $p < 0,05$ ) tra il fumo di sigarette e: il consumo di bevande alcoliche, la messa in atto di comportamenti di gioco d'azzardo e la presenza di sale slot, tabacchi e bar a meno di 500 m dalla scuola.

## Impatto del fumo passivo nei bambini

G. Carreras

Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze

### Introduzione

L'esposizione a fumo passivo (FP) durante la gravidanza e l'infanzia causa una considerevole morbosità e mortalità infantile. In Italia, l'esposizione a FP negli ultimi anni è diminuita notevolmente. L'obiettivo di questo studio è stimare il numero di anni di vita vissuti con disabilità (DALY) per le patologie attribuibili all'esposizione a FP nei bambini negli anni 2006-2014 in Italia.

### Materiali e metodi

Sono state selezionate le seguenti patologie: basso peso alla nascita (BPN), SIDS, infezioni delle basse

vie respiratorie (IBVR), insorgenza di asma e otite media (OM).

Per ciascuna malattia i DALY (decessi per la SIDS) attribuibili all'esposizione a FP sono ottenuti calcolando la frazione attribuibile (FA) di popolazione. Il numero di DALY (decessi per la SIDS) attribuibili a FP è stato stimato moltiplicando i DALY per ogni malattia per la FA.

### Risultati

Per tutte le patologie eccetto l'OM si osserva un andamento decrescente nei DALY attribuibili a FP. Si osservano infatti riduzioni relative 2006-2014 del 52,5%, 97,2%, 71,2% e 65,3% rispettivamente per l'inci-

denza di asma, IBVR, OM e BPN. Le FA a FP nel 2014 non sono però ancora trascurabili, con percentuali che variano dal 1,5% per l'OM al 5,9% per il BPN.

### Conclusioni

Questo studio permette per la prima volta una quantificazione dell'impatto del FP su tutte le patologie pediatriche. I risultati mostrano un notevole effetto delle leggi antifumo nella riduzione delle patologie FP-correlate. Ciò nonostante, il numero di DALY attribuibili a FP è ancora non trascurabile ed è possibile ridurlo ulteriormente eliminando l'esposizione al fattore di rischio.

## Sigarette Scalda-Tabacco in Italia

X. Liu

Laboratorio di Epidemiologia degli Stili di Vita, Dipartimento di Ambiente e Salute, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS, Milano

### Introduzione

Le sigarette scalda-tabacco (*heated tobacco products*, HTP) sono prodotti di tabacco di nuova generazione, dove un dispositivo elettronico riscalda una sigaretta confezionata, senza raggiungere la combustione per generare un aerosol contenente nicotina. IQOS, uno di questi prodotti, lanciato nel 2014 da Philip Morris International in Italia come paese pilota per il mercato europeo, è l'HTP principale in Italia.

### Materiali e metodi

Uno studio trasversale sul fumo e sull'uso di sigarette elettroniche viene condotto annualmente in Italia. Questa indagine "faccia a faccia" coinvolge circa 3000 soggetti ogni anno, rappresentativi della popolazione generale italiana  $\geq 15$  anni (52,4 milioni), in termini di sesso, età, area geografica e caratteristiche socioeconomiche. Nel 2017 e

nel 2018, una sezione del questionario era dedicata alla consapevolezza e all'uso di IQOS.

### Risultati

Sia la conoscenza che la sperimentazione di IQOS sono aumentate significativamente dal 19,5% nel 2017 al 28,6% nel 2018 e dall'1,4% all'1,7%, rispettivamente. L'1,4% degli uomini e l'1,7% delle donne aveva già provato IQOS. I fumatori l'avevano provato più frequentemente (4,1%) rispetto agli ex-fumatori (1,1%) e ai non fumatori (0,7%). Gli svapatori (6,3%) e gli ex-svapatori (8,8%) l'avevano provato più frequentemente rispetto a chi non aveva mai usato le sigarette elettroniche (1,2%).

### Conclusioni

I nostri dati indicano che quasi 810.000 adulti hanno già provato IQOS, tra cui 250.000 persone che

non hanno mai fumato. 1.500.000 adulti, compresi quasi 650.000 non fumatori, hanno intenzione di provare IQOS in futuro. I nostri dati dovrebbero fare riflettere sul rapporto beneficio-rischio di questi nuovi prodotti, che sembra essere fortemente negativo.

## Studio pilota per la valutazione dell'impatto del fumo di tabacco su risposta ed effetti collaterali dei farmaci immunoterapici nelle neoplasie fumo-correlate

C. Veronese, R. Boffi

*Pneumologia, Istituto Nazionale dei Tumori di Milano*

### Introduzione

Scopo di questo studio è stato quello di fare una prima analisi di un campione di pazienti affetti da tumori fumo correlati trattati con farmaci immunoterapici al fine di valutare:

- possibile interazione tra status di fumatore e risposta alla terapia immunologica
- possibile interazione tra status di fumatore e insorgenza degli effetti collaterali e della loro gravità.

### Materiali e metodi

Abbiamo analizzato le cartelle di 149 pazienti oncologici con tumori metastatici trattati esclusivamente con agenti immunoterapici. È stato creato un database avente come informazioni:

- età e sesso del paziente
- status tabagico (fumatore, ex-fumatore, non fumatore)
- tipo di tumore (uro-vescicale, renale, NSCLC, microcitoma)
- agente immunoterapico (anti PD-1, anti PD-L1, anti CTLA-4)
- tipo di immunoterapia (agente singolo o combinazione di due agenti)
- risposta all'immunoterapia (completa, parziale, stabile o progressione)
- effetti collaterali (da G1 a G5)
- effetti collaterali gravi (grado G3-G4-G5).

### Risultati

I dati raccolti sono stati analizzati valutando tutte le descrittive del campione e applicando il test esatto

di Fisher. Nonostante le categorizzazioni non si evince nessuna significatività (tranne in un caso dove è presumibilmente dovuta al caso, non essendo confermato da altre prove).

### Conclusioni

Tale analisi non ha mostrato evidenze statistiche che individuino delle forti associazioni, sia per quanto riguarda la risposta alla terapia immunologica sia per quanto riguarda l'insorgenza e l'aggravamento degli effetti collaterali. Poiché tale risultato potrebbe essere dovuto alla ristretta numerosità del campione rispetto al numero delle categorie sarà necessario ampliare la casistica e utilizzare modelli multivariati.

## Scuole superiori, fumo di sigaretta e ADHD. Una triade da non sottovalutare

L. Zamboni

*Psy, Medicina delle Dipendenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona*

### Introduzione

Il legame tra dipendenza e deficit d'attenzione e iperattività (ADHD) ha trovato negli anni sempre più riscontri scientifici, una meta-analisi riporta come il rischio di sviluppare una *addiction* in età adulta aumenti nei bambini con ADHD. Se si aggiunge un ambiente familiare dove la dipendenza da sostanze non è estranea, il rischio di sviluppare una dipendenza aumenta. La dipendenza tabagica non è estranea a questo rischio.

### Metodi

14 scuole medie secondarie (trienni) in una raccolta dati di 708 soggetti ritenuti validi. Compilazione di un

questionario *self-report* della durata di circa 40 minuti.

Il questionario ASRS v 1.1. (utilizzato nello studio) non è diagnostico, bensì di *screening*, i soggetti risultati positivi non possono essere definiti affetti da ADHD. Vengono valutati gli stati umorali dei soggetti presi in esame utilizzando il questionario SCL-90-R.

### Risultati

La percentuale di positività al questionario ASRS nei fumatori è risultata maggiore e significativa, rispetto ai non fumatori (21,34% vs 13,20%). Emergono inoltre maggiori problematiche ansioso-depressive e del sonno nei soggetti positivi al ASRS.

### Conclusioni

Un pz con problematiche di ADHD o comunque difficoltà nella gestione degli impulsi, è un soggetto più complesso da trattare per la dipendenza tabagica. Questo perché la modalità di fumare è più compulsiva e comporta un aumento del numero di sigarette consumate giornalmente. Inoltre a queste problematiche di gestione degli impulsi, emerge l'accompagnarsi di sintomatologia ansioso depressiva e problematiche del sonno. Il trattamento del tabagista non può a nostro avviso non tenere in considerazione questi aspetti per offrire un pacchetto di cessazione della dipendenza completo e flessibile.