



FOCUS ON

Nicotina come “gateway drug” Nicotine as a “gateway drug”

Daniel L Amram, Vincenzo Zagà

Introduzione

Il concetto di “gateway drug” è stato coniato per primo negli Stati Uniti non da scienziati e studiosi della materia ma dalla *Federal Bureau of Narcotics* come campagna anti-cannabis. Il concetto di “*gateway drug*” successivamente prese piede estendendosi anche alle cosiddette “droghe legali” come alcol e tabacco.

Negli anni ottanta fu alla base di una campagna di inasprimento della lotta contro la cannabis dall’amministrazione Reagan che dichiarò la famosa “*war on drugs*” [1]. Attualmente, coloro che sostengono l’infondatezza del concetto di “*gateway drug*” muovono delle critiche basate sull’assenza per la cannabis di un nesso farmacologico tra il suo uso e quello successivo di eroina o cocaina tanto che il Comitato Speciale del Senato Canadese ha recentemente concluso che “*la cannabis di per sé non è causa di uso di altre droghe. In questo senso respingiamo il concetto di gateway drug*” [2]. Ma per il tabacco la pratica clinica e l’osservazione epidemiologica lasciavano trasparire tutta un’altra storia.

Dal “gateway hypothesis” al “gateway drug”

Noi siamo dell’avviso che occorra restituire al tema del “*gateway drug*” l’importanza scientifica che merita in quanto da numerosi studi scientifici epidemiologici viene fuori la cosiddetta “*gateway hypothesis*” per il tabacco, nel senso che difficilmente un individuo passa alle cosiddette droghe pesanti senza essere transitato dal tabacco e/o dall’alcol. Non sono pochi infatti i lavori scientifici sulle dipendenze da sostanze psicotrope ma anche da comportamento che sottolineano, spesso nell’introduzione, il concetto di “*gateway drug*”. Fino ad oggi però questa *gateway hypothesis* si è basata strettamente su dati epidemiologici.

Infatti molti studi epidemiologici hanno mostrato che il consumo del tabacco, insieme all’alcol, possono essere predittivi per il futuro consumo di altre droghe come cannabis e cocaina nelle popolazioni. Negli adulti da 18 a 34 anni negli Stati Uniti, che dichiararono di avere usato almeno una volta cocaina, l’87,9% aveva fumato sigarette di tabacco prima, il 5,7% aveva iniziato ad usare sigarette e cocaina insieme, il

Introduction

The concept of “gateway drug” was used for the first time in the United States not by scientists and scholars of the subject but by the Federal Bureau of Narcotics in occasion of their anti-cannabis campaign. The concept of “gateway drug” later on caught on also for the so-called “legal drugs” such as alcohol and tobacco.

In the Eighties the concept was the essence of a harshening campaign against cannabis by the Reagan Administration which declared the so-called “war on drugs” [1]. Actually, those who withstand the groundlessness of the “gateway drug” concept criticise it on the base of the absence of a pharmacological bond between its use and a later use of heroin or cocaine, so that the Special Committee of the Canadian Senate recently concluded that “*cannabis per se is not the cause of other drug use. In this sense, we reject the concept of gateway drug*” [2]. But as far as tobacco is concerned, clinical practice and epidemiological observations had shown a completely different picture.

From “gateway hypothesis” to “gateway drug”

In our opinion, it should be important to attribute to the argument “gateway drug” its due scientific importance because, reviewing many epidemiological studies, the “gateway hypothesis” comes out. That is, very seldom a person could begin to use the so called “hard drugs” without having previously used tobacco and/or alcohol. There are many scientific papers on addiction for psychotropic substances, but also dealing with addictive behaviour which underline, often in the introduction, the “gateway drug” concept. Until today, however, this “gateway hypothesis” was based mainly upon epidemiological data. In fact, many epidemiological studies were able to prove that the use of tobacco and alcohol could be predictive of a future use of other drugs such as cannabis and cocaine in some populations. In adults from age 18 to 34, in the U.S., who had declared to have used at least once lifetime cocaine, 87,9% had smoked tobacco before hand, 5,7% started cocaine and tobacco at the same time, 3,9% started cocaine before tobacco and only 2,9% had nev-



3,5% usarono cocaina prima e solo il 2,9% non aveva mai fumato [3]. Anche in uno studio italiano di Canzian e collaboratori nel 2007 tramite questionario somministrato a studenti di 14-19 anni sul consumo di droghe hanno risposto alla domanda: "Ti è mai capitato di provare una sostanza stupefacente? Se sì quale?" nel seguente modo: per cannabis 31% di fumatori e 10% di non fumatori; ecstasy 4,3% fumatori e 1,4% non fumatori; LSD 6,9% fumatori e 1,6% non fumatori; cocaina 7% fumatori e 1,2% non fumatori; alcol 29,6% fumatori e 18% non fumatori. Per le droghe in generale 34,3% dei fumatori e il 19,8% dei non fumatori [4].

La conclusione di questa (e di numerose indagini simili) è quella alla quale Mangiaracina giunse nell'editoriale di Tabaccologia all'indomani di una sua visita a S. Patrignano, comunità terapeutica tra le più conosciute in Italia: "La nostra convinzione è che combattere fumo e alcol equivalga a mettere la dinamite alla base del sistema delle dipendenze. Vale la pena quantomeno ricordare agli esperti in materia che non c'è Droga senza Fumo. Con la consapevolezza, l'esperienza, e le conoscenze scientifiche che abbiamo, sarebbe ancora più deprimente assistere alla fornitura ragionata di sigarette "terapeutiche" ai ragazzi, vittime di sostanze killer, che cercano una via d'uscita" [5].

Occorre sottolineare come, sempre da studi epidemiologici, il fumo di tabacco, che ha sicuramente contribuito a favorire l'esordio del consumo di altre sostanze psicotrope (e anche comportamenti patologici compulsivi come il gioco d'azzardo), in realtà è presente nel corso di tutta la storia tossicomana del soggetto e spesso ne diventa vera causa del decesso precoce. I dati ci indicano che fra tabacco e alcol c'è una correlazione che è dose dipendente. Più si fuma più si beve e più si beve, più si fuma. In uno studio di follow-up a 10-20 anni, il tabacco è stato il motivo di decesso del 51% di pazienti alcolisti contro il 34% riconducibile a cause etanoliche [6].

Tra tabacco e oppiacei: Il 95% dei tossicodipendenti da eroina fuma, con una probabilità di morire precocemente di 4 volte superiore rispetto a quelli con problemi di droga che non fumano [7]. Anche i cocainomani presentano un profilo di dipendenza maggiore dal tabacco: fanno meno tentativi di smettere e ottengono un punteggio al test di Fagerstrom più alto di tutti gli altri pazienti con addiction [8].

Lo studio di Eric e Denise Kandel

Ora un lavoro sperimentale, di recente pubblicato sul *New England Journal of Medicine* da parte dei coniugi Eric, già premio Nobel, e Denise Kandel del Department of Neuroscience, College of Physicians and Surgeons, Columbia University NY, supporta scien-



Eric Kandel e sua moglie Denise.

er smoked [3]. In an Italian study by Canzian and coll., in 2007, by means of a questionnaire on drug use administered to 14-19 year old students, who answered to the question: "did you ever try a drug? If yes, which one?" they answered in the following manner: for cannabis 31% among smokers and 10% among non smokers; ecstasy 4,3% among smokers and 1,4% among non smokers; LSD 6,9% among smokers and 1,6% among non smokers; cocaine 7% among smokers and 1,2% among non smokers; alcohol 29,6% among smokers and 18% among non smokers. For any drug in general, 34,3% among smokers and 19,8% among non smokers [4]. The conclusion of this and of many other surveys is that of Prof. Mangiaracina in the recent editorial he wrote the day after his visit to the community of S. Patrignano, one of the most renowned therapeutical communities in Italy: "we are convinced that by contrasting tobacco smoke and alcohol drinking, we undermine the whole addiction system. Its worthy to remind the experts in the field of addiction that there is no drug using without tobacco and alcohol use. With the awareness, the experience and the scientific knowledge we have, it would be even more a pity to behold the "reasonable" supply of cigarettes and alcohol to the guests, victims of killer substances, who seek a way out of all this" [5].

It should be underlined that, according to epidemiological studies, tobacco smoking, which surely contributes to foster the outset of the use of other psychotropic substances (and also pathological compulsive behaviours such as pathological gambling), is also continuously and heavily consumed during the entire history of the patient's addiction, and often becomes the main reason of his or her early death. Data show us that there is a dose-dependent correlation between alcohol and tobacco use. The more one drinks alcohol, the more he or she smokes; the more one smokes, the more one has the chance to be a habitual drinker. In a 10-20 year follow-up study, tobacco was found to be the mortality cause of 51% of alcoholic patients, whereas only 34% died because of ethanol [6]. Between tobacco and opioids, the correlation data were: 95% of heroin addicts smoked regularly, and smokers had a probability of early death 4 times more than those with heroin addiction who did not smoke [7]. Cocaine addicts show high addiction features for tobacco: they show much less smoking cessation attempts and score higher

Fagerstrom test scores than other patients with dependence [8].

The Study presented by Eric and Denise Kandel

An experimental study, recently published on the *New England Journal of Medicine* by Eric and Denise Kandel of the Department of Neuroscience, Columbia Universi-



tificamente questa teoria fornendoci le basi molecolari della stessa. In questa ricerca gli autori illustrano in un lavoro di studio comportamentale e biomolecolare in modello animale, passo per passo l'esistenza scientificamente dimostrata di proprietà "gateway" della nicotina nei confronti di altre droghe, come la cocaina. Gli autori, in questo lavoro concludono che *"l'effetto di potenziamento non avveniva quando la nicotina era somministrata ai topolini solo 24 ore prima della somministrazione di cocaina. L'effetto di una droga incide sul circuito cerebrale in modo da potenziare gli effetti della droga somministrata in seguito. L'effetto di potenziamento della nicotina ha luogo soltanto quando ai topolini, precedentemente trattati con una precedente ed importante somministrazione di nicotina, veniva somministrato in contemporanea cocaina e nicotina, il che suggerisce che l'inibizione del istone deacetilasi (HDAC)* da parte della nicotina dipende dalla sua consumazione continuativa. Questi dati forniscono una base biologica ed un meccanismo molecolare per la sequenza del consumo di droga osservata dalle persone"* [9].

In un altro studio, gli stessi autori principali illustrarono, in modo molto chiaro, i marker biomolecolari della dipendenza usando un paradigma di somministrazione sequenziale della droga per esaminare tre marker biologici cellulari e molecolari dell'effetto di iniziazione della nicotina sulla cocaina e della cocaina sulla nicotina: plasticità sinaptica, trascrizione di FosB e il reclutamento dell'acetilazione dell'istone. Gli autori si sono focalizzati sullo striato, che è dove l'abuso di droghe esercita il loro effetto di dipendenza [10].

Esaminando la plasticità sinaptica, gli autori trovarono che la nicotina promuove i cambiamenti in potenziamento a lungo termine (LTP) indotta da cocaina, ma la cocaina aveva nessun effetto sull'azione della nicotina sul LTP. Successivamente è stato esplorato l'espressione di FosB e scoperto che nel Nucleo Accumbens (NACc) l'espressione di FosB indotta dalla cocaina è aumentata da pre-trattamento con nicotina mentre l'espressione FosB indotta da nicotina non è aumentata con pre-trattamento con cocaina. Infine hanno esplorato l'acetilazione dell'istone e l'espressione genica. La cromatina è una combinazione del DNA e le bobine (nucleosomi) intorno alle quali il DNA è avvolto. Il nucleosoma è costituito da due copie di 4 diversi tipi di proteine istoniche H1, H2, H3, e H4, intorno alle quali il DNA si avvolge. Quindi la struttura cromatinica uguaglia l'espressione genica. La cascata dell'espressione genica è iniziata dall'acetilazione delle code istoniche dalla proteina che lega il CREB (CBP). Questo neutralizza i residui di lisina caricati positivamente che interagiscono con il DNA, aprendo un promotore e reclutando le attrezzature per la trascrizione: la proteina box-binding TATA e la polimerasi II. Questo, a sua volta, permette la concretizzazione della trascrizione di delta-FosB. Abbiamo trovato che la cocaina acetila il sito di promotore FosB solo sull'istone H4, mentre la nicotina acetila sia gli istoni H3 che H4 e lo fa a un livello che la cocaina non possa ulteriormente aumentare. Inoltre, anche se la cocaina

ty NY, now scientifically supports this theory, providing us molecular based evidence for the gateway theory [9]. In this research, the authors illustrate in a behaviour and biological animal model study, step by step, the scientifically proven existence of "gateway properties" of nicotine in respect to other drugs, such as cocaine. The scientist, former Nobel prize winner, and his colleagues, in this study concluded that the reinforce effect did not occur when nicotine was administered to mice only 24 hours before the administration of cocaine. The reinforcing effect of nicotine takes place only when, to pre-treated mice for at least 7 days with heavy doses of nicotine, a contemporaneous administration of cocaine and nicotine was administered, and this suggested that the nicotine induced histone deacetylase (HDAC) activity inhibition depending on its continuous intake (see below).

In another study, the same main authors illustrated very clearly the biomolecular markers of addiction using a sequential drug administration paradigm to examine the priming effect of nicotine on cocaine: synaptic plasticity, transcription of FosB and the recruitment of histone acetylation, focusing on the striatum, considered where most drugs of abuse exert their addictive effect [10]. In examining synaptic plasticity, it was found that nicotine enhances the changes in long-term potentiation (LTP) induced by cocaine, but cocaine has no effect on the action of nicotine on LTP.

As far as the expression of FosB is concerned, the authors found that in the Nucleus Accumbens, the expression of FosB induced by cocaine is enhanced by pre-treatment with nicotine, but FosB expression induced by nicotine is not enhanced with pre-treatment with cocaine. Finally, they explored histone acetylation and gene expression. Chromatin is a combination of DNA and the protein spools (nucleosomes) around which the DNA is wrapped. The nucleosomes are made up of two copies of four different types of histone proteins, H1, H2, H3 and H4, around which the DNA winds. Thus, chromatin structure equals gene expression. The cascade of gene expression is initiated by the acetylation of histone tails by the CREB binding protein (CBP). This neutralises the positively charged lysine residues on the histone tails that interact with DNA, thereby decreasing the affinity of histones for DNA, opening up the promoter and recruiting the machinery for the transcription of Delta-FosB. Cocaine acetylates the FosB promoter site only on histone H4, whereas nicotine acetylates both histones H3 and H4 and does so to a degree that cocaine cannot enhance it further.

Moreover, cocaine acetylates H4 as much as nicotine does but only locally at the FosB promoter. In contrast, nicotine leads to more widespread acetylation of H3 and H4 throughout the whole striatum. Nicotine accomplishes this increase in widespread histone acetylation by inhibiting histone deacetylase (HDAC), the enzyme that removes the acetylation, thereby creating an environment primed for the induction of gene expression (FosB). As a result of the inhibition of HDAC, cocaine can now allow transcription to



acetila H4 quanto la nicotina, lo fa solo localmente sul promotore FosB. Invece la nicotina porta a un'acetilazione più ampia inibendo l'istone deacetilasi, l'enzima che rimuove l'acetilazione (HDACs), creando quindi un ambiente inattivato per l'induzione dell'espressione genica (FosB). Come risultato dell'inibizione dell'HDAC, la cocaina permetterà adesso la trascrizione a lunga durata. La cromatina acetilata indotta dall'esposizione alla nicotina quindi permette una espressione genica FosB maggiore in risposta ad un'iniezione di cocaina rispetto alla sola cocaina.

Lo studio di Nora Volkow

Le conclusioni dello studio su modello animale dei coniugi Kandel sembrano sottolineare come in realtà la nicotina non sia "solo" una "droga portale" in quanto, per ottenere l'effetto di potenziamento sulla cocaina, occorre una precedente importante somministrazione di nicotina e soprattutto una contemporanea somministrazione di nicotina e cocaina insieme. Questa è in effetti la situazione che troviamo nella popolazione umana affetta da dipendenza per le "droghe pesanti": quasi sempre, il tabagismo è già presente e strutturato al momento dell'iniziazione (la fase di intossicazione secondo il modello di GF Koob e ND Volkow [11]), non si attenua nemmeno tra i pazienti in cura per la dipendenza da oppiacei [12], e diventa la principale causa di morte precoce per molti dei pazienti consumatori delle cosiddette "droghe pesanti" [6-7-8].

Questo è il tono del lavoro, peraltro antecedente rispetto a quello dei Kandel, della professoressa Volkow dal titolo emblematico *"epigenetics of nicotine: another nail in the coughing"* [13].

Secondo la Direttrice del "National Institute on Drug Abuse" (NIDA), il concetto di gateway drug è ancora più complesso e deve tenere conto anche di alcuni fattori ambientali. Secondo l'autrice, l'acceso dibattito politico sulla cannabis come gateway drug ha distolto l'attenzione degli scienziati dall'indagare sul tabacco (e quindi la nicotina) e l'alcol come effettive droghe "gateway" anche nei confronti della stessa cannabis. Anche se i dati epidemiologici cumulativi che indicano tale ipotesi sono avvalorati da questi dati sperimentali, *"altri approcci sono necessari per caratterizzare i meccanismi che stanno alla base della capacità di iniziazione della nicotina. Per esempio, una sequenza di consumo di droga ben specifica potrebbe riflettere una vulnerabilità genetica in comune per abuso di sostanze in generale che si venga ad esprimere principalmente grazie alle sostanze che i giovani possono procurarsi con facilità (e cioè droghe legali e cannabis)"* [14].

Alternativamente, ci possono essere delle droghe per le quali gli effetti farmacologici esitano in cambiamenti duraturi nel circuito della ricompensa cerebrale che favoriscono la sensibilità per altre droghe, quindi incrementando la vulnerabilità per il loro abuso e dipendenza [15]. Il lavoro condotto per esempio da Levine e collaboratori affronta questo problema ed offre nuove vedute secondo le quali la nicotina innesca nel cervello l'incremento degli effetti di gratificazione della

go on for a long time. The acetylated chromatin induced by nicotine exposure then allows greater FosB gene expression in response to cocaine injection than cocaine alone. These findings give a biological basis and a molecular mechanism for the drug consuming sequences in humans [7].

The study of Nora Volkow

The conclusion of the animal model study of Kandel and colleagues seem to underline how nicotine is not "only" a "portal drug" because, in order to obtain the booster effect on cocaine, a previous and important administration of nicotine is needed and, above all, a simultaneous administration of cocaine and nicotine together. This is, in fact, the situation that we find in humans affected by "hard drug" addiction: almost always, tobacco addiction is already established in the moment of initiation (the intoxication phase, according to the model proposed by GF Koob and ND Volkow [11]), does not attenuate even among patients in treatment for opioid addiction [12], and becomes the main early death cause for many "hard drug" consumers [6,7,8].

This is the tone of the study, antecedent to Kandel's publication, of Professor Volkow, which bears an emblematic title *"epigenetics of nicotine: another nail in the coughing"* [13]. According to the Director of the National Institute of Drug Abuse (NIDA), the gateway concept is even more complicated and has to deal with many environmental factors. The lit up political climate on cannabis as a gateway drug, diverted scientific attention from the investigation on tobacco (and thus nicotine) and alcohol as effective gateway drugs, even for cannabis itself. Even if global epidemiological data which point out to the direction of the hypothesis are verified by these experimental findings, "other approaches are necessary to characterise the mechanisms which underlie the reinforcing capacity of nicotine. For example, a specific sequence of drug consumption may reflect a genetic vulnerability shared by general substance abuse which, at the end, is expressed mainly thanks to the drugs that youngsters may easily obtain (that is legal drugs and cannabis) [14]. Alternatively, there may be some drugs for which the pharmacological effects result in long lasting changes in the brain reward circuit that fosters the sensitivity for other drugs, in this way, increasing the vulnerability for their abuse and addiction" [15]. The work carried out for example by Levine and coll. tackles this problem and offers new insights, according to which nicotine may enhance in the brain augmented reward effects due to cocaine. In accordance with early researches on long lasting molecular changes which underlie memory formation, the authors used a rodent model, in which it was easy to control the sequential drug administrations, to research if a chronic nicotine pre-exposition to the mice could enhance persistent changes of that kind, in the reward circuit, which in turn could modify the successive reactions of the animals to cocaine administration. Levin and coll. found that mice pre-treated with a 7 day nicotine administration prior to the provocative administration with cocaine



cocaina. In ricordo di ricerca pionieristica sulle alterazioni molecolari a lunga durata che sono alla base della formazione della memoria, gli autori usarono un modello murino, nel quale potevano facilmente controllare le sequenze delle droghe somministrate, per indagare se una pre-esposizione cronica dei topi alla nicotina potesse indurre cambiamenti persistenti simili, nel circuito della gratificazione che potessero modificare le conseguenti risposte degli animali alla somministrazione di cocaina. Levine e collaboratori hanno trovato che i topi pretrattati con la somministrazione di nicotina per 7 giorni prima della somministrazione di provocazione con cocaina dimostrarono una preferenza del posto condizionato aumentato del 78% se paragonato ai topi non trattati con nicotina prima della provocazione con cocaina.

Gli autori mostrarono anche che il pre-trattamento causava un incremento del 95% della sensibilizzazione locomotoria indotta da cocaina rispetto ad animali che avevano ricevuto cocaina ma senza il pre-trattamento con nicotina. Questa risposta è un paradigma sperimentale consolidato per studiare i cambiamenti neuroplastici legati alla dipendenza. Essa è dovuta a un mancato effetto modulatore del sistema di segnali dei recettori glutamatergici della dopamina al livello del nucleo accumbens ad esposizioni ripetute a droghe e a stimoli condizionati droga-correlati [16]. Infine, a livello cellulare, gli autori trovarono che 7 giorni di pre-trattamento con nicotina scatenava un incremento in espressione del gene FosB dopo trattamento con cocaina del 61% paragonato a topolini che ricevevano cocaina ma non pre-trattati con nicotina. Questa *up-regulation* dell'espressione genica FosB determina un ruolo pivotale ancora più importante nel condurre i cambiamenti neuroplastici persistenti che sono associati alla dipendenza da droghe e ad altre condizioni psichiatriche [16]. Da notare che rovesciare l'ordine della somministrazione delle droghe (pre-trattamento con cocaina prima della provocazione con nicotina) risultava inefficace, indicando un effetto di "potenziamento" specifico della nicotina. In sintesi, la somministrazione cronica della nicotina accelerava le tappe comportamentali, elettrofisiologiche, e di espressione genica viste nella transizione da risposte acute a croniche della cocaina che sono legate al processo di dipendenza.

Conclusioni

Gli studi sopra citati dimostrano scientificamente, anche con l'ausilio di modelli animali, l'esistenza dell'azione di "gateway drug" della nicotina nei confronti della cocaina e altre droghe, e che quindi la "gate theory" per il fumo di tabacco non va più considerato come un concetto solo politico-normativo privo di fondamento scientifico. Questi dati pertanto dovrebbero essere sempre più utilizzati per una azione antifumo più serrata e importante nell'ottica di una politica antidroga nazionale a 360°, certi che, e oggi lo possiamo affermare, se combattiamo precocemente ed adeguatamente il fumo di tabacco potremmo ridurre nel tempo gli utilizzatori delle cosiddette droghe pesanti. Particolare at-

showed a preference in the conditioned place test (CPP, which is a consolidated measurement of drug-induced conditioning, in this case cocaine, in animals), augmented by 78% with respect to non nicotine pre-treated mice prior to the provocative dose with cocaine. The authors showed that pre-treatment caused a 95% increment of the locomotor sensitivity induced by cocaine with respect to animals who had received cocaine but without nicotine pre-treatment. This effect is a consolidated experimental paradigm to study neuro-adaptive changes due to addiction. It is caused by the lack of a modulatory effect of the signal system of glutamatergic receptors of dopamine in the nucleus accumbens and repetitive exposition to drugs and to drug correlated cues [16]. Finally, at a cellular level, the authors found that 7 days of pre-treatment with nicotine provoked an increase in expression of FosB gene after treatment with cocaine in 61% of the mice, compared to mice receiving cocaine without any nicotine pre-treatment. FosB encodes transcriptional FosB protein regulation and its variant delta-FosB. This result is particularly enlightening and proves the existence of an up-regulation of the FosB gene regulation (and increment of delta-FosB) which plays a pivotal role in guiding persistent neuro-adaptations associated with drug addiction and other psychiatric conditions [16]. One must note that reversing the sequence of administration of the drugs (pre-treating with cocaine prior to provocative administration of nicotine) was ineffective, indicating a specific reinforcing capacity of nicotine. In summary, chronic administration of nicotine accelerated the behavioural as well as electrophysiological stages, gene expression seen in the transition from acute to chronic responses to cocaine, which are bound to the process of addiction".

Conclusions

The mentioned studies give scientific evidence, also by means of animal studies, of the existence of the "gateway drug" action of nicotine towards cocaine and other drugs, and that it is not only a political and normative concept lacking scientific base, for tobacco smoke. These data should then be more and more used in an efficient 360 grade national anti drug politics, being assured – and today we can state all this – that if we fight wholly and early enough against tobacco smoking, we would reduce in turn heavy drug abusers. Particular attention must be given to indications of use as a treatment, especially long lasting, not especially for slow releasing nicotine products such as nicotine replacement therapies (NRT), rather than for other nicotine releasing products, still to be regulated, at a treatment level for patients with multi-substance abuse such as e-cigarettes, which induce high and rapid plasmatic levels of nicotine in daily consumers, comparable to those of tobacco cigarettes, with the possibility to preserve the role nicotine has as a reinforcer of addiction, and also its important psycho-cognitive actions in smokers [17]. In this case, monitoring the intake must be particularly meticulous both by the patient and by the physician.



tenzione deve essere posta anche sulle indicazioni di utilizzo come trattamento, specie a lungo termine, non tanto della terapia sostitutiva nicotinic inserita in un percorso strutturato di *smoking cessation*, quanto per altri prodotti ancora da regolamentare e sistematizzare come la sigaretta elettronica con nicotina nel trattamento di pazienti con poliabuso, con il rischio di conservare il ruolo della nicotina sia come rinforzo della dipendenza (10) che nella sua importante azione psicotropico-cognitiva per le altre droghe [17]. ■

Daniel L Amram

✉ daniellowrence.amram@gmail.com

Dirigente medico I livello Azienda ASL5 di Pisa, Ambulatorio Tabaccologico Zona Valdera - Pontedera (PI)

Vincenzo Zagà

✉ vincenzo.zaga@fastwebnet.it

Pneumologo e Coordinatore Centri Antifumo AUSL di Bologna

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

BIBLIOGRAFIA

1. http://en.wikipedia.org/wiki/War_on_Drugs
2. <http://www.parl.gc.ca/Content/SEN/Committee/371/ille/presentation/fischer-e.htm>
3. Wagner FA, Anthony JC. Into the world of illegal drug use: exposure opportunity and other mechanisms linking the use of alcohol, tobacco, marijuana, and cocaine. *Am J Epidemiol* 2002;155:918-25.
4. Canzian G. Evoluzione dei consumi (1998-2005) e correlazione con altri comportamenti di abuso. *Tabaccologia* 2007; 1: 25-31.
5. Mangiaracina G. Non c'è droga senza fumo. Editoriale *Tabaccologia* 3/2007.
6. Aubin H.G.: relation entre les dépendances à l'alcool et au tabac. *Cours DIU Tabacologie - Université Paris Sud* 2007.
7. Pajusco B. Tobacco Addiction and Smoking Status in Heroin Addicts under Methadone vs. Buprenorphine Therapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2012 March; 9 (3): 932-42.
8. Tinghino B, Rossin L. Correlazione tra dipendenza da tabacco e uso di sostanze stupefacenti. *Tabaccologia* 2006; 1: 23-25
9. Kandel ER, Kandel DB. A Molecular Basis for Nicotine as a Gateway Drug. *N Engl J Med* 2014;371:932-43. DOI: 10.1056/NEJMsa1405092.
10. Kandel D, Kandel E. The Gateway Hypothesis of substance abuse: developmental, biological and societal perspectives. *Acta Paediatrica*,104, pp. 130-137 2015.
11. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. Jan 2010; 35(1): 217-238
12. Prochaska JJ. Failure to treat tobacco use in mental health and addiction treatment settings: *Drug and Alcohol Dependence* 110 (2010) 177-182
13. Volkow ND. Epigenetics of Nicotine: Another Nail in the Coughing Sci *Transl Med*. 2011 November 2; 3(107): 107ps43. doi:10.1126/scitranslmed.3003278.
14. Degenhardt L, Dierker L, et al. Evaluating the drug use "gateway" theory using cross-national data: Consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug Alcohol Depend*. 2010; 108:84-97. [PubMed: 20060657]
15. Hall WD, Lynskey M. Is cannabis a gateway drug? Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and the use of other illicit drugs. *Drug Alcohol Rev*. 2005; 24:39-48. [PubMed: 16191720]
16. Levine A, Huang Y, Drisaldi B, Griffin EA Jr, Pollak DD, Xu S, Yin D, Schaffran C, Kandel DB, Kandel ER. Molecular mechanism for a gateway drug: Epigenetic changes initiated by nicotine prime gene expression by cocaine. *Sci Transl Med*. 2011; 3:107ra109.
17. Jasinska AJ, Zorick T, Brody AL Elliot A, Stein EA Dual role of nicotine in addiction and cognition: A review of neuroimaging studies in humans. *Neuropharmacology* 84 (2014) 111-122

Qualità e Sostenibilità: le sfide per la Pneumologia



XLIII AIPO
ASSOCIAZIONE ITALIANA
CONGRESSO NAZIONALE
PNEUMOLOGI OSPEDALISTI

FIP
Federazione Italiana
della Pneumologia

NAPOLI
Mostra d'Oltremare

11-14 Novembre **2015**

www.fip2015.it

Organized by
AIPO
RICERCHI
hp2015.org/aiपोancerche.it