



### Bibliografia

Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB Jr, Gong J, Williams KE, Reeves KR. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from a randomised, open-label trial. *Thorax* published online 8 Feb 2008  
Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an  $\alpha_5\beta_2$  nicotinic acetylcholine receptor

partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 ;296 (1):47-55  
Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of Varenicline, an  $\alpha_5\beta_2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation. *JAMA* 2006; 296 (11):56-63

Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation. *JAMA* 2006 ;296 (1): 64-71  
Lancaster T, Stead L, Cahill K. An update on therapeutic for tobacco dependence. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(1): 15-22

## La genetica nella dipendenza nicotinic

### Alleli per le subunità $\alpha$ -5/ $\alpha$ -3 del recettore nicotinic aumentano il rischio della dipendenza da fumo

Berrettini W, Yuan X, Tozzi F, Song K, Francks C, Chilcoat H, Waterworth D, Muglia P, Mooser V.  $\alpha$ -5/ $\alpha$ -3 nicotinic receptor subunit alleles increase risk for heavy smoking. *Mol Psychiatry* advance online publication, January 29, 2008; doi:10.1038/sj.mp.4002154

Recenti evidenze emerse in particolare da studi condotti su gemelli suggeriscono che diversi fattori genetici potrebbero concorrere alla dipendenza dalla nicotina.<sup>1,2,3</sup>

Al fine di ricercare la presenza di alleli direttamente legati alla dipendenza da nicotina (ND), due popolazioni europee, per un totale di 7500 individui, sono state analizzate in relazione al numero di sigarette fumate al giorno (CPD) e alla presenza di determinati polimorfismi nucleotidici (cioè singole mutazioni in singoli nucleotidi – SNP) eventualmente individuabili nei soggetti fumatori.

In base ad un'analisi di genotipizzazione, tra più di un centinaio di geni risultati potenzialmente interessanti, una posizione di prim'ordine è stata assunta dal gene CHRNA3 che codifica per la subunità  $\alpha$ 3 del recettore nicotinic.

Una terza popolazione europea di altri 7500 è stata utilizzata per determinare se ci fossero polimorfismi di questo gene che fossero in linkage disequilibrium con CPD. In tale setting, ci fu solo un singolo allele polimorfico nella regione CHRNA3 che fu genotipizzato e che si dimostrò fortemente associato a CPD.

Questi risultati, ottenuti su tre popolazioni indipendenti di origine europea, per un totale di 15000 soggetti, in aggiunta ad altri lavori,<sup>4</sup> non hanno

evidenziato la presenza di uno specifico allele polimorfico del gene CHRNA3 in comune, né si conosce quale sia la differenza funzionale che tali polimorfismi determinino a livello strutturale. Tuttavia gli alleli evidenziati come "alleli-rischio" costituiscono uno stesso aplotipo, cioè una combinazione di diversi stati allelici di un set di marcatori polimorfici che si trovano fisicamente associati sulla stessa molecola di DNA, per esempio una regione cromosomica, e che vengono trasmessi insieme.

L'aplotipo identificato come associato alla dipendenza da nicotina avrebbe una frequenza allelica del 38% e si localizzerebbe nel cluster genico CHRNA3-CHRNA5, codificando per le subunità  $\alpha$ 3 e  $\alpha$ 5 del recettore nicotinic.

Entrambi questi geni sono espressi in aree cerebrali centrali nella dipendenza come il nucleo accumbens, l'amigdala e la corteccia entorinale. Sebbene le subunità  $\alpha$ 3 e  $\alpha$ 5 siano subunità recettoriali accessorie e non possano da sole formare un recettore nicotinic funzionale, quando una subunità  $\alpha$ 5 viene espressa in un recettore che già possiede una subunità  $\alpha$ 3, si verifica un rapido cambiamento della permeabilità allo ione calcio e dell'affinità recettoriale.

In conclusione, questo studio ha permesso di identificare la presenza di

alcuni polimorfismi di singoli nucleotidi che danno luogo ad alleli diversi che sono in relazione più o meno stretta con il numero di sigarette fumate al giorno.

Ciò non consente ancora di parlare di alleli primariamente responsabili della dipendenza da fumo, ma evidenzia come la regione genetica che codifica per una struttura recettoriale già identificata in precedenza come centrale nella dipendenza, sia il sito in cui essi, con alta probabilità, allignano. ■

Massimo Baraldo (Udine)

### Bibliografia

Lessov CN, Martin NG. Defining nicotine dependence for genetic research: evidence from Australia Twins. *Psychol Med* 2004; 34:865-579.  
Lessov-Schlaggar CN, Pang Z. Heritability of cigarette smoking and alcohol use in Chinese male twins: the Qingdao twin registry. *Int J Epidemiol* 2006; 35:1278-1285.  
Maes HH, Sullivan PF. A twin study of genetic and environmental influences on tobacco initiation, regular tobacco use and nicotine dependence. *Psychol Med* 2004; 34:1251-1261.  
Saccone SF, Hinrichs AL. Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Hum Mol Genet* 2007; 16:36-49.