

Biologia del tabagismo: un continuum dalle molecole ai processi psico-comportamentali

Christian Chiamulera

La sigaretta è economica, legale e facilmente ottenibile; viene assunta in un contesto ricco di segnali stimolanti (ruoli sociali, modelli familiari, gruppo, pubblicità, ecc.) con l'aspettativa di azioni piacevoli e positive rapidamente e facilmente ottenibili ad ogni boccata. Nella multidimensionalità del tabagismo la nicotina gioca un ruolo importante essendo la sostanza psicoattiva (la meglio nota ad oggi) contenuta nel tabacco della sigaretta. A sua volta, la nicotina esercita effetti neurobiologici ulteriormente complessi, direttamente associabili ai fenomeni psicologici e comportamentali tipici del tabagismo. Descrivendo gli effetti psico-comportamentali del fumare tabacco, si è visto come molti di questi hanno un'origine comune a livello delle azioni molecolari e cellulari della nicotina. Analogamente, lo smettere di fumare si manifesta con una sindrome d'astinenza espressione di un neuroadattamento, vale a dire di una compensazione delle funzioni cerebrali, in risposta agli effetti cronici a livello neurobiologico della nicotina.

Tuttavia, ricerca della gratificazione ed evitamento del malessere, come Tesi ed Antitesi, necessitano hegelianamente di una Sintesi che includa il ruolo fondamentale di un contesto ambientale con una forte valenza condizionata, associato sia al piacere sia all'avversione. Per questo motivo, categorizzazioni come dipendenza fisica e dipendenza psichica si dimostrano limitate per una visione della complessità del tabagismo corrispondente alle conoscenze ottenute negli

ultimi anni. Si preferisce quindi parlare di un *continuum* che dalle molecole al comportamento, passando per i meccanismi cellulari, permetta di comprendere meglio – anche se sommersi da una aumentata complessità di dati – i diversi fenomeni e gli aspetti individuali che caratterizzano il fumatore.

Le proprietà di un livello d'analisi sono intrinsecamente derivate dal livello sottostante. Descrivere ciascun livello in termini di principi, leggi e componenti del livello sottostante comporta una serie di rischi che sfociano nell'interpretazione riduzionistica. Analogamente restrittivo è limitarsi a descrizioni fenomeniche che non rivelano gli intimi meccanismi e lasciano irrisolte questioni sulla natura degli eventi e dei fenomeni. In questo articolo, quindi, si discuteranno i dati scientifici passando da un livello d'analisi all'altro, cercando di predire relazioni, operazioni, regole e costrutti di un livello, come l'insieme delle possibilità al livello superiore.

Gratificazione del fumare tabacco

Gli effetti positivi del fumare tabacco sono ascrivibili ad una serie di modifiche dell'umore, dell'attenzione, dell'emotività. Dalle descrizioni soggettive dei fumatori, ma anche dalle misure oggettive effettuate sperimentalmente, fumare tabacco porta ad un aumento della sensazione di energia e vigore, di aumento dell'allerta, dell'attenzione, delle capacità di concentrazione e della performance psicomotoria. Aumenta anche l'euforia, migliora l'umore e nel contempo si riduce l'ansia e la tensione. Legata ad azioni anche periferiche è la diminuzione dell'appetito. Tutti questi

sono effetti positivi grazie alla loro capacità di indurre benessere psichico, così come di rimuovere uno stato di malessere (1). Gli effetti piacevoli del fumare diventano un *rinforzo comportamentale*, aumentano cioè la probabilità del continuare a fumare permettendo il mantenersi di un comportamento compulsivo protratto nel tempo (2).

Diversi studi hanno indicato come la nicotina sia essa stessa provvista di proprietà di rinforzo, analogamente a quanto descritto per gli oppiacei e gli psicostimolanti (3). Un'altra caratteristica comune tra la nicotina e le sostanze che inducono dipendenza è quello di raggiungere velocemente il cervello entro pochi secondi dall'inalazione (4). Questo è possibile in quanto le caratteristiche di manifattura e di combustione della sigaretta rendono disponibile la nicotina in una forma che penetra rapidamente le membrane che proteggono il cervello. La stretta associazione temporale – si definisce *contingenza* – tra l'atto di aspirare e gli effetti piacevoli è l'elemento fondamentale per lo stabilirsi di un comportamento compulsivo di uso ed abuso di una droga. Infatti, anche se il trattamento di sostituzione con nicotina (nicotine replacement therapy, NRT, come cerotti, gomme, inalatori ecc.) non curi in teoria la dipendenza da nicotina, in pratica riduce il comportamento dipendente del fumare la sigaretta. Il lento assorbimento tramite gli NRT non permette la contingenza tra gli effetti della nicotina e la sua assunzione evitando così che si instauri l'abuso di NRT. Quando la nicotina viene assunta tramite i NRT permette in ogni caso quantitativi in circolo che nel corso della giornata, approssimativamente, corrispondono a quelli fumati.

Il comportamento del fumare è regolato accuratamente sia come frequenza che come intensità in un modo tale da mantenere stabili i livelli plasmatici della nicotina (5). Questi crescono durante la mattinata fino a raggiungere un valore stabile nel corso della giornata. Durante la notte i livelli plasmatici di nicotina si riducono a zero (l'emivita di eliminazione della nicotina è di circa due ore) portando a quella che viene definita *l'astinenza notturna* (4). Molti altri studi hanno ulteriormente confermato il ruolo importan-

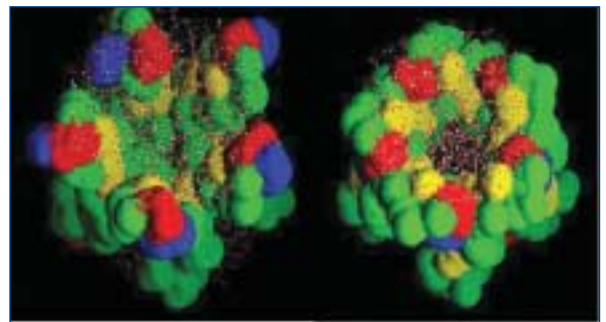
te giocato dalla nicotina nel comportamento del fumare (6).

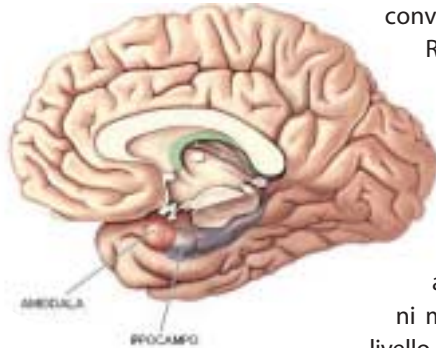
Effetti neurobiologici della nicotina

A livello molecolare, la nicotina che entra nel cervello esercita i suoi effetti diretti legandosi ad un tipo di recettori *colinergici* detti *nicotinici*. I recettori nicotinici sono una famiglia di recettori che rispondono al neurotrasmettitore endogeno *acetilcolina* e sono coinvolti in differenti processi fisiologici (7). Presentano una struttura costituita da cinque subunità proteiche, che formano diverse composizioni con diverse funzioni a seconda delle zone del cervello in cui sono localizzati. Le subunità proteiche sono disposte intorno ad un canale centrale attraverso il quale passano gli ioni Na^+ e Ca^{++} : il legame della nicotina con il recettore nicotinico modifica il flusso di ioni attraverso le membrane neuronali, induce una depolarizzazione e determina l'eccitazione della cellula neuronale. L'attivazione dei recettori nicotinici ad opera della nicotina porta alla regolazione del rilascio di altri diversi neurotrasmettitori.

Di particolare interesse per quanto riguarda il tabagismo sono le numerose evidenze sperimentali che mostrano come la nicotina moduli i livelli dei neurotrasmettitori *dopamina* e *noradrenalina* in alcune aree del cervello coinvolte nella

mediazione e nel controllo delle motivazioni e delle emozioni. Si è recentemente evidenziato come i processi di motivazione e gratificazione che vengono attivati prima e durante azioni come il cibarsi o l'accoppiarsi, siano sotto il controllo della dopamina. La dopamina viene rilasciata in risposta alla presentazione di stimoli motivanti e durante processi emozionali, permettendo l'instaurarsi dei comportamenti condizionati. La zona neuroanatomica che è stata individuata come bersaglio delle droghe è il *sistema mesolimbico*, detto anche *circuito del piacere*. Il sistema mesolimbico è formato da neuroni mesencefalici (area del tegmento ventrale) che sintetizzano





dopamina (*dopaminergici*) e che inviano le loro proiezioni nervose ad aree anteriori (corteccia prefrontale) e ventrali (nucleus accumbens) del cervello, definite genericamente come *limbiche* per il loro coinvolgimento nei processi affettivi.

Recenti studi di risonanza magnetica funzionale hanno indicato come la nicotina induca un'attivazione metabolica di queste aree cerebrali nei fumatori (8). Studi preclinici hanno indicato come recettori nicotinici del tipo $\alpha 4\beta 2$, siano localizzati sia nei neuroni mesencefalici dopaminergici che a livello del nucleo accumbens e della corteccia prefrontale. Numerose ricerche hanno dimostrato come l'esposizione alla nicotina induca, tramite l'attivazione di questo sistema neuroanatomico, un aumento dei livelli di dopamina ed il conseguente effetto euforizzante e piacevole con l'instaurarsi del rinforzo comportamentale (9). Questa associazione dopamina-rinforzo è stata dimostrata, nell'uomo e negli animali da esperimento, come base del comportamento di autosomministrazione di sostanze d'abuso (10).

Gli studi di autosomministrazione nell'animale da laboratorio hanno permesso di studiare il comportamento compulsivo di assunzione della nicotina con protocolli che mimano le diverse condizioni osservate nei fumatori. Per esempio, si è visto come cavie addestrate ad autosomministrarsi nicotina acquisiscano un comportamento ripetitivo e protratto per mesi. Utilizzando questi modelli si è potuta effettuare la mappatura delle aree cerebrali attivate durante il comportamento compulsivo dell'autosomministrazione di nicotina. Come markers sono stati studiati delle molecole associate all'espressione genica, quindi alla regolazione dei processi di nuova sintesi di proteine ed enzimi. Le cavie che si assumevano la nicotina analogamente ai fumatori hanno mostrato una specifica espressione di questi markers in aree del sistema mesolimbico, indicando una elevata probabilità che processi di neuroadattamento possano aver preso luogo (11).

Neuroadattamento ed astinenza

Il neuroadattamento si manifesta in

modo patologico quando vengono tolte le condizioni che ne avevano indotto l'espressione. Lo smettere di fumare smaschera i processi neuroadattativi messi in atto dopo anni di fumo. I fenomeni osservabili sono diversi, ma tra questi il più studiato è quello della tolleranza. Diversi sono i meccanismi attraverso i quali si instaura la tolleranza alla nicotina, in particolare quella che deriva dalla desensibilizzazione rapida dei recettori nicotinici subito dopo il legame della nicotina al recettore stesso. La desensibilizzazione è una riduzione del tempo di attivazione del recettore, una sorta di *servofreno*. L'attivazione del recettore ad opera della nicotina che entra rapidamente nel cervello è quindi di durata molto rapida. L'esposizione protratta alla nicotina, invece, può indurre per alcuni sottotipi di recettori nicotinici una desensibilizzazione, quindi uno stato di inattività. L'organismo contrappone una compensazione che consiste nella *up-regulation* dei recettori nicotinici, vale a dire con l'aumento del numero dei recettori stessi. Nel cervello dei fumatori i recettori nicotinici sono da 100 a 300 volte più numerosi rispetto ai non fumatori (12). Si ipotizza che la *up-regulation* dei recettori nicotinici sia alla base delle azioni negative descritte alla cessazione del fumo ad opera dell'eccessiva attività del neurotrasmettitore endogeno, l'acetilcolina, su questi recettori in sovrannumero. L'aumentata attività colinergica indurrebbe lo stato di malessere generalizzato, le alterazioni dell'umore, l'ansia, l'irritabilità, l'agitazione e i disturbi del sonno che caratterizzano la sindrome da astinenza (13). Si è visto che l'area cerebrale particolarmente attivata è il *locus coeruleus*, il centro principale della reazione d'allerta e dell'aumento della vigilanza. Le cellule del locus coeruleus che sintetizzano noradrenalina, e su cui sono espressi recettori nicotinici, presenterebbero una attività aumentata ed anormale durante l'astinenza inducendo un'alterata attivazione cerebrale, con una serie di sintomi che abbiamo visto caratterizzare la sindrome d'astinenza dal fumo. Sempre ipoteticamente, le ricerche effettuate suggeriscono che il fumatore assuma nicotina per desensibilizzare - inattivare funzionalmente - i propri recettori

nicotinici in sovrannumero e ridurre così gli effetti negativi dell'aumentata attività colinergica (14). È noto che la sigaretta più desiderata della giornata è la prima del mattino, al risveglio, quando l'effetto della *up-regulation* dei recettori nicotinici è più manifesta a causa dell'astinenza notturna. Si suppone che questo possa essere anche il meccanismo d'azione per quegli NRT caratterizzati da livelli plasmatici protratti nel tempo, come i cerotti e le gomme in grado quindi di "spegnere" i recettori in sovrannumero.

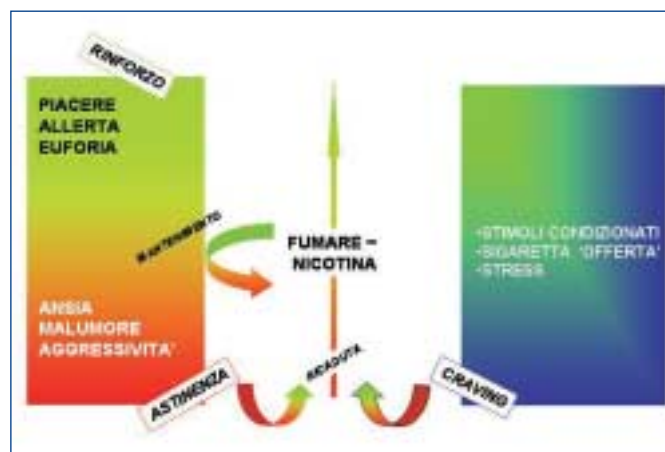
Conseguenze psico-comportamentali

L'esposizione cronica alla sigaretta porta anche a modifiche della funzionalità dopaminergica e serotoninergica (15). Queste alterazioni neurochimiche si suppone siano alla base di alcuni sintomi dell'astinenza come la disforia, l'anedonia ed i disturbi dell'appetito (anche se per quest'ultimi è complessa l'interazione tra effetti cerebrali e periferici). L'astinenza da nicotina induce una riduzione generalizzata della trasmissione della dopamina tale da essere chiamata *deplezione dopaminergica*: si riduce il rilascio di dopamina ed il suo processo di sintesi, l'attività metabolica dei neuroni bersaglio della dopamina si riduce, i recettori dopaminergici cambiano di numero oppure si modifica l'attività dei meccanismi di trasduzione (15). Si suppone che il meccanismo d'azione del farmaco per smettere di fumare, bupropione, sia proprio quello di normalizzare la trasmissione dopaminergica (16). Il bupropione, agendo sul trasportatore della dopamina, permetterebbe di ridurre la ricaptazione all'interno delle cellule e ne innalzerebbe i livelli extracellulari. Si ipotizza che il bupropione abbia effetto analogo anche sul trasportatore della noradrenalina riducendo con meccanismo di inibizione retroattiva l'iperattività delle cellule noradrenergiche del locus coeruleus. L'efficacia clinica del bupropione apre delle nuove prospettive al trattamento farmacologico della disassuefazione dal fumo mediante l'uso di antidepressivi. Dati clinici incoraggianti si sono ottenuti anche con la nortriptilina, antidepressivo ad azione di tipo noradrenergico (6). Studi clinici sono in corso nei

fumatori con farmaci MAO inibitori i quali, inibendo questo enzima metabolico della dopamina, ne innalzerebbero i livelli cerebrali. Nonostante ancora molti studi ed esperienze di pratica clinica siano necessari per meglio conoscere le potenzialità e la tollerabilità degli antidepressivi nei fumatori, i risultati delle ricerche di base indicano delle interessanti prospettive nella modulazione di quei sistemi neurochimici che già si conoscono coinvolti in psicologia. Dopamina, noradrenalina e serotonina sono i neurotrasmettitori chiave nella regolazione dei processi affettivi. Numerosi sono i farmaci che agendo a questo livello permettono di normalizzare, con diversi gradi di efficacia, disturbi dell'umore e d'ansia. Il fumatore non si può definire eccetto quando è presente comorbidità (17) e nonostante la dipendenza da nicotina sia nel DSM-IV (18), un paziente psichiatrico. È tuttavia evidente come il tabagismo si caratterizzi come un disturbo del comportamento, e che durante l'astinenza si instaurino degli stati psicopatologici di alterazione dell'umore e di ansia (19).

Neuroscienze ambientali del tabagismo

Un tipico fenomeno di natura psicologica, e comune anche alle altre dipendenze, è il *craving*. Descritto soggettivamente come una forte desiderio incontrollabile per fumare, il craving è stato oggetto di diversi dibattiti sulla sua natura, descrizione e definizione operativa. Vi è generale concordanza nel ritenere che il craving sia il principale determinante della ricaduta all'uso della droga, incluso il fallimento della disassuefazione dal fumo (20). La gravità del fenomeno è che si può manifestare anche dopo lunghi periodi di astinenza. Sia la ricerca che la pratica clinica hanno identificato le situazioni in cui viene indotto il craving per la



sigaretta. Ricca è la letteratura scientifica riguardo la potente reattività agli stimoli condizionati dei fumatori (*cue reactivity*), intesa come suscettibilità agli stimoli associati al fumare nell'indurre il craving (21). La *cue reactivity* è stata recentemente indagata mediante l'utilizzo di tecniche di visualizzazione cerebrale (22), con risultati che suggeriscono degli specifici correlati neuroanatomici e molecolari come il coinvolgimento di zone della corteccia prefrontale, dell'amigdala, dei gangli della base. Queste aree sono deputate all'integrazione di ricordi ed emozioni.

Numerose sono le evidenze sperimentali che indicano come diversi circuiti nervosi siano coinvolti nel processo di elaborazione delle informazioni provenienti dall'ambiente in modo da attivare le relative risposte condizionate. Una recente ipotesi sulla *cue reactivity* (il modello "*multiple action*") (23) indica tra gli altri l'interazione tra sistema dopami-

nergico e colinergico come il meccanismo sottostante al bias attenzionale per gli stimoli condizionati associati alla sigaretta. Si ipotizza un neuroadattamento in questi circuiti stabilendo così nel tempo una diversa modalità di funzionamento. Ripetute associazioni tra fumare e assumere nicotina non solo inducono gratificazione in diverse situazioni ambientali, ma anche ne creano e ne rafforzano il ricordo. La nicotina, e forse anche altri mediatori, favoriscono la formazione di questi ricordi piacevoli.

Quale ricerca futura?

Analogamente ad altri tipi di dipendenze, anche il tabagismo presenta meccanismi di base neurobiologici che emergono a livello superiore come fenomeni d'alterazione dei processi psicologici e di disturbo comportamentale. La ricerca biologica ha però dimostrato come le proprietà della nicotina diventino rilevanti nel fumatore solo se all'interno di

un contesto complesso di fattori individuali ed ambientali. Il contesto ambientale è fortemente radicato ed influente all'interno di ogni livello della memoria individuale e sociale del tabagismo. Questa vastità di stimoli contestuali associata agli effetti neurobiologici, porta alla formazione di uno schema cognitivo dove le variabili ambientali interagiscono reciprocamente ed intimamente con quelle biologiche (24). La conoscenza più approfondita delle *neuroscienze ambientali* del tabagismo non deve prescindere da un approccio multidisciplinare di ricerca: lo scopo è quello di poter delineare una topografia dei fattori determinanti nelle varie tipologie di fumatori, senza escludere ovviamente le rilevanti componenti della variabilità individuale e genetica.

Christian Chiamulera

Sezione di Farmacologia - Università di Verona
Consiglio Direttivo - Società Italiana di Tabaccologia
European Board - Society for Research on Nicotine & Tobacco SRNT

Bibliografia:

- Waters AJ & Sutton SR (2000) Direct and indirect effects of nicotine/smoking on cognition in humans. *Addictive Behaviors* 25:29-43.
- Heishman SJ, Taylor RC, Henningfield JE (1994) Nicotine and smoking: a review of effects on human performance. *Experimental Clinical Psychopharmacology* 2: 345-395.
- Perkins, K (1999) Nicotine self-administration. *Nicotine & Tobacco Research* 1: S133-S138.
- Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob III P (1988) Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 44: 23-28.
- Corrigall WA (1999) Nicotine self-administration in animals as a dependence model. *Nicotine & Tobacco Research* 1: 11-20.
- USDHHS (2000) Treating tobacco use and dependence, *Clinical Practice Guideline* (ISBN 1-58763-007-9).
- Picciotto MR (1998) Common aspects of the action of nicotine and other drugs of abuse. *Drug and Alcohol Dependence* 51: 165-172.
- Stein, EA, Pankiewicz, J, Harsch, HH, et al. (1998) Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: A functional MRI study. *American Journal of Psychiatry* 155(8):1009-1015.
- Di Chiara G (2000) Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *European Journal of Pharmacology* 393: 295-314.
- Merlo Pich E, Chiamulera C, Carboni L (1999) Molecular mechanisms of the positive reinforcing effect of nicotine. *Behavioural Pharmacology* 10: 587-596.
- Merlo Pich, E., Pagliusi, S.R., Tessari, M., Hooft, R., Van Huijsduijnen, Chiamulera, C. Common anatomical targets for nicotine and cocaine self-administration identified by mapping inducible Fos-related proteins. *Science*, 275: 83-86, 1997.
- Perry DC, Davila-Garcia MI, Stockmeier CA, Keller KJ. Increased nicotinic receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies. *JPET* 1999; 289: 1545-52.
- Hughes, JR, Higgins, ST, Hatsukami, D (1990) Effects of abstinence from tobacco: a critical review. In: Koslowski LT, Annis HM, Cappell HD, Glaser FB, Goodstadt MS, Israel Y, Kalant H, Sellers EM, Vingilis ER eds. *Research advances in alcohol and drug problems*, vol. 10. New York: Plenum, pp.317-398.
- Watkins SS, Koob GF, Markou A (2000) Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine & Tobacco Research* 2: 19-37.
- Altman, J, Everitt, BJ, Glautier, S, Markou, A, Nutt, D, Oretti R, Phillips, GD, Robbins, TW (1996) The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology* 125: 285-345.
- Balfour DJK (2001) The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *International Journal of Clinical Practice* 55: 53-57.
- McNeill, A (2001) Smoking and mental health. a review of the literature. www.ash.org.uk/html/policy/menlitrev.htm
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition. American Psychiatric Association, Washington DC.
- WHO (1992) *International Classification of Diseases* 10th edition. World Health Organization, Geneva.
- Ò'Brien, CP, Childress, AR, Ehrman, R, Robbins, S, McLellan, AT (1992) Conditioning mechanisms in drug dependence. *Clinical Neuropharmacology* 15: 66A-67A.
- Niaura RS, Rohsenow DJ, Binkoff JA, Monti PM, Pedraza M, Abrams DB (1988) Relevance of cue reactivity to understanding alcohol and smoking relapse. *Journal of Abnormal Psychology* 97: 133-152.
- Domino EF, Minoshima S, Guthrie S, Ni L, Ohl LE, Koeppe AR, Zubieta JK (2000). Nicotine Effects on Regional Cerebral Blood Flow in Awake, Resting Tobacco Smokers. *Synapse* 38:313-321.
- Chiamulera C. Cue reactivity in nicotine and tobacco dependence: a "multiple-action" model of nicotine as a primary reinforcement and as an enhancer of the effects of smoking-associated stimuli *Brain Research Reviews*, 48(1): 74-97.
- Abrams DB (1999). Nicotine addiction: paradigms for research in the 21st century. *Nicotine & Tobacco Research* 1:S211-S215.