



# La ricerca: attualità e prospettive

## Research: current and future perspectives

**Christian Chiamulera**

Fumare induce una serie di modifiche dell'umore, dell'attenzione, dell'emotività. Questi effetti psicobiologici piacevoli determinano l'instaurarsi ed il mantenimento di un comportamento compulsivo protratto nel tempo. Fumare è comunque assunzione – regolata e cronica – di nicotina. Il comportamento del fumare è regolato accuratamente - sia come frequenza che come intensità - in modo tale da mantenere stabili i livelli plasmatici della nicotina stessa. La riduzione dei livelli di nicotina induce la comparsa dei sintomi d'astinenza. Questo stato negativo viene evitato mantenendo il fumare e garantendo l'assunzione continua di nicotina. Gli effetti piacevoli del fumare avvengono in un contesto ambientale ricco di stimoli che acquisiscono così proprietà condizionate positive efficaci nel rinforzare il condizionamento dalla sigaretta. Analogamente, situazioni e stimoli aversivi associati all'astinenza sono in grado di causare la ricaduta. Entrambe queste classi di fattori ambientali possono indurre il craving, ovvero il forte desiderio incontrollabile di fumare una sigaretta. La maggior parte della ricerca farmacologica applicata si sta concentrando sulla modulazione in senso terapeutico della dipendenza nicotina: I), la sua disassuefazione con farmaci specifici e selettivi, come l'agonista parziale varenicline, II), l'azione di farmaci che agiscono sui meccanismi motivazionali alterati dalla nicotina, come il bupropione, III), il blocco dell'assorbimento cerebrale di nicotina con il vaccino, IV), lo sviluppo di nuove formulazioni a base di nicotina con proprietà farmacocinetiche caratterizzate da migliore efficacia e tollerabilità. La ricerca di base sta invece esplorando ulteriori modulazioni del recettore nicotinico, sulla scia di varenicline, caratterizzate da selettività d'azione molecolare. Inoltre, numerose ricerche si stanno concentrando sulla modulazione di altri neurotrasmettitori, come la noradrenalina e l'acetilcolina. La ricerca genetica sta dimostrando come i polimorfismi - forme di varianza genetica – possono non solo caratterizzare determinate tipologie di tabagisti, ma possono anche permettere un modo diverso di rispondere al trattamento integrato. Infine, l'uso di tecniche di visualizzazione cerebrale non invasiva sta permettendo di individuare le basi neurali della reattività agli stimoli e situazioni ambientali.

La conoscenza più approfondita di queste interazioni non deve prescindere da un approccio multidisciplinare di ricerca: lo scopo è quello di poter delineare una topografia dei fattori che concorrono all'instaurarsi ed al mantenimento del tabagismo: nicotina, fumatore, ambiente. ■



Smoking exerts a series of changes in mood, attention and emotionality. These pleasurable psychobiological effects are determinants to initiation and maintenance of a protracted and compulsive behaviour. Indeed, smoking is a self-titrated and chronic administration of nicotine. Smoking behaviour is accurately controlled in terms of frequency and intensity in order to maintain a steady state of nicotine plasma levels. The decline of nicotine plasma levels are associated to onset of withdrawal symptoms. This negative state is avoided by maintaining smoking behaviour which guarantees a continuous nicotine intake. The pleasurable effects of nicotine take place in a stimuli-rich environment that acquires positive conditioned value and reinforcing properties. Similarly, aversive states and stimuli are able to trigger relapse. Both these class of environmental stimuli may induce craving, that is the potent subjective desire to smoke a cigarette. Mostly of applied pharmacological research is focused on the therapeutic modulation of nicotine dependence: I), smoking cessation with specific and selective drugs, such as partial nicotinic agonist varenicline, II), the action of drugs that act on the motivational mechanisms altered by nicotine, such as bupropion, III), nicotine brain penetration blockade by immunization, IV), the development of novel nicotine replacement formulations with pharmacokinetic properties improving efficacy and tolerability. Basic research is investigating further modulations of the nicotinic receptors, as follow-up of varenicline, with improved molecular selectivity.

Moreover, several research programme are studying other neurotransmitter systems such as cholinergic and noradrenergic. Genetic research shows that polymorphisms – genetic variance – could help to identify specific types of smokers and a different response to drug therapy. Finally, neuroimaging techniques allow to identify the neural circuits involved in cue reactivity and relapse. A better insight into the brain-behaviour mechanisms of tobacco addiction must be in agreement with a multidisciplinary approach: the aim is to define a topography of factors that contribute to initiation and maintenance of tobacco addiction: nicotine, smoker, environment. ■

**Christian Chiamulera**  
Università di Verona

SANT Conference co-Chair - Programme Committee e Chair