XXII CONGRESSO NAZIONALE SOCIETÀ ITALIANA DI TABACCOLOGIA

SITAB
SOCIETÁ ITALIANA DI TABACCOLOGIA



15-16 OTTOBRE 2026 - LECCE

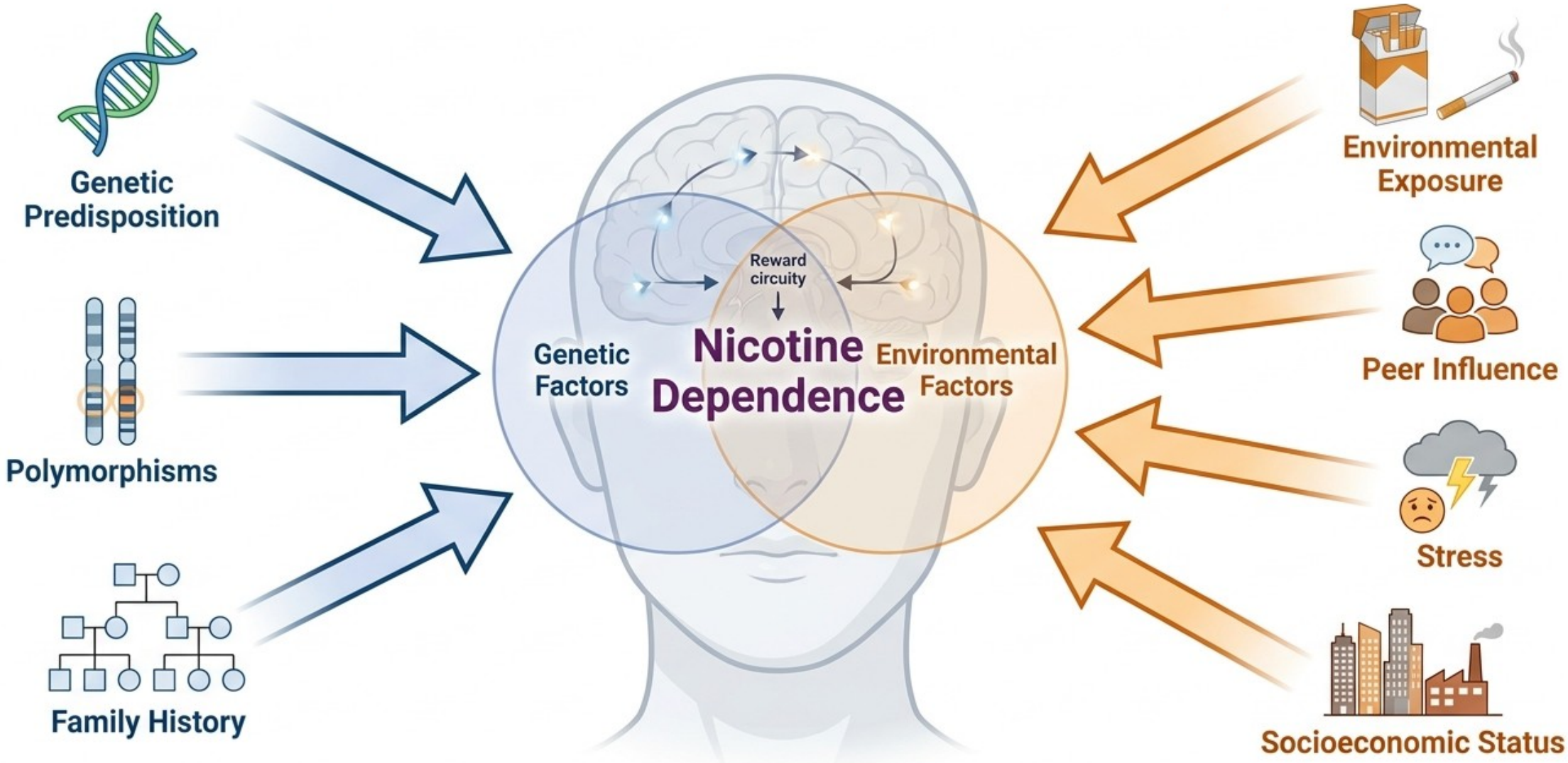
Consiglio Nazionale delle Ricerche

Genetica ed epigenetica del tabagismo

Dr. Francesca Colombo
CNR - Istituto di Tecnologie Biomediche (Segrate, MI)

16 ottobre 2026

La dipendenza dalla nicotina: un fenotipo complesso



generata in FigureLabs

Epidemiologia genetica della dipendenza dalla nicotina

studi nei gemelli → studi di linkage in famiglie → genome-wide association studies (GWAS) → multiancestry GWAS e studi post-GWAS

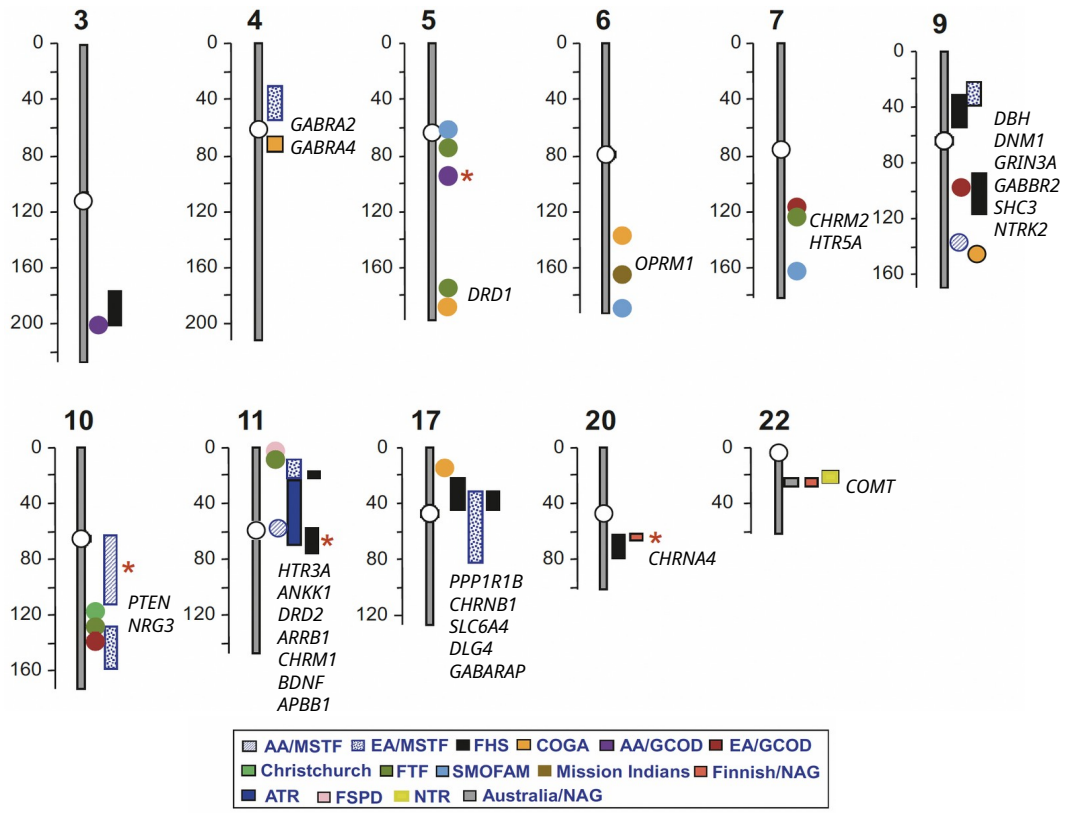
ereditabilità smoking initiation e smoking cessation **>50%**

10.1046/j.1360-0443.2003.00295.x

Ereditabilità (h^2): misura della variazione fenotipica che può essere spiegata dalle differenze genetiche tra gli individui che compongono una popolazione
varianza fenotipica totale = *fattori genetici + fattori ambientali*

Epidemiologia genetica della dipendenza dalla nicotina

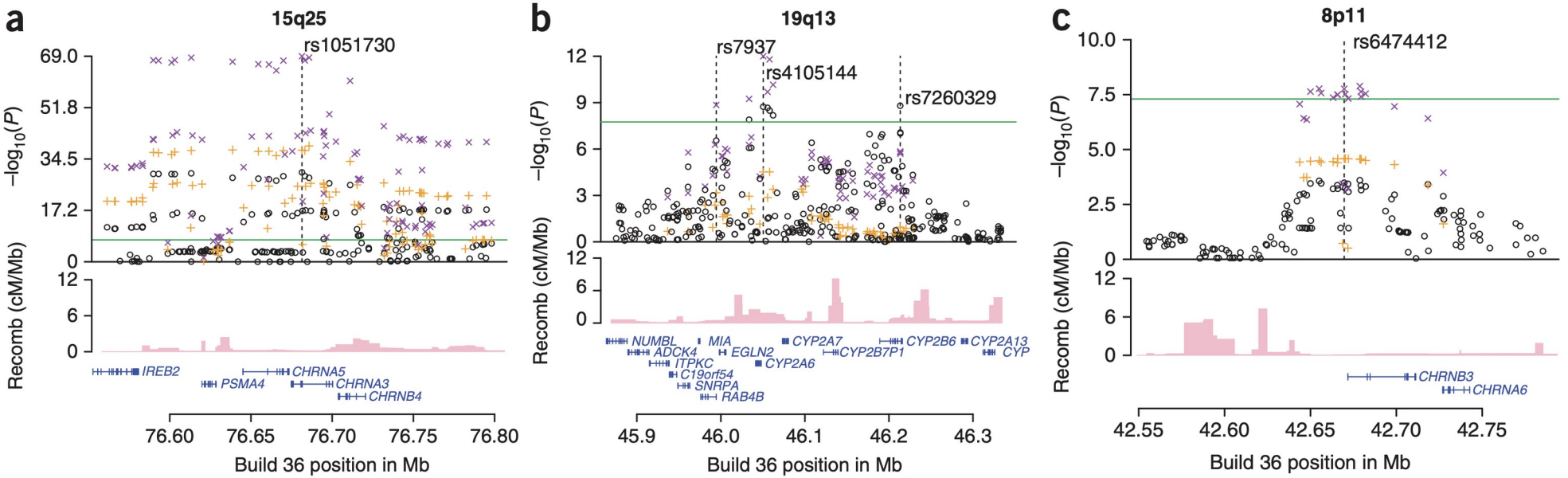
studi nei gemelli → studi di linkage in famiglie → genome-wide association studies (GWAS) → multiancestry GWAS e studi post-GWAS



Modified from *https://doi.org/10.1007/978-981-10-7530-8*

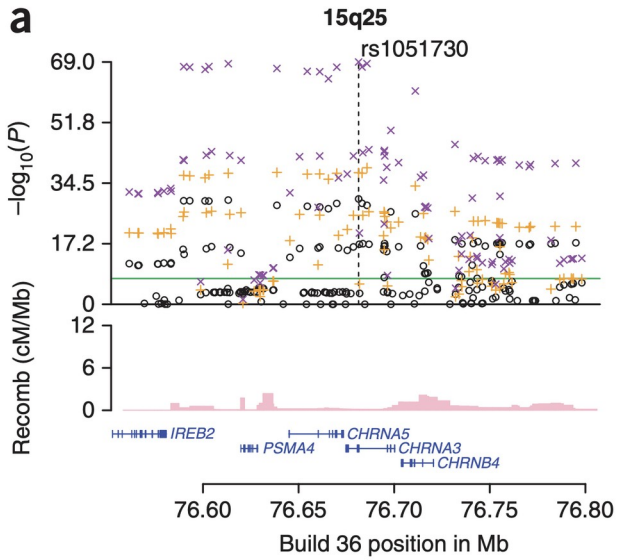
Epidemiologia genetica della dipendenza dalla nicotina

studi nei gemelli → studi di linkage in famiglie → genome-wide association studies (GWAS) → multiancestry GWAS e studi post-GWAS

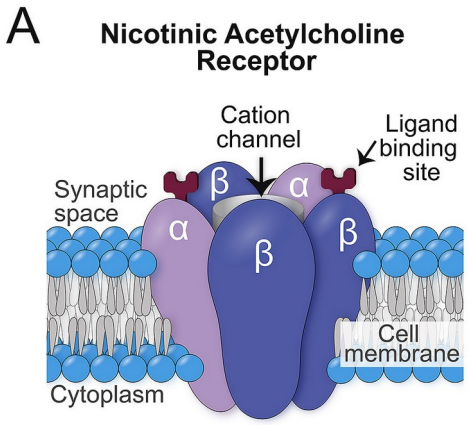


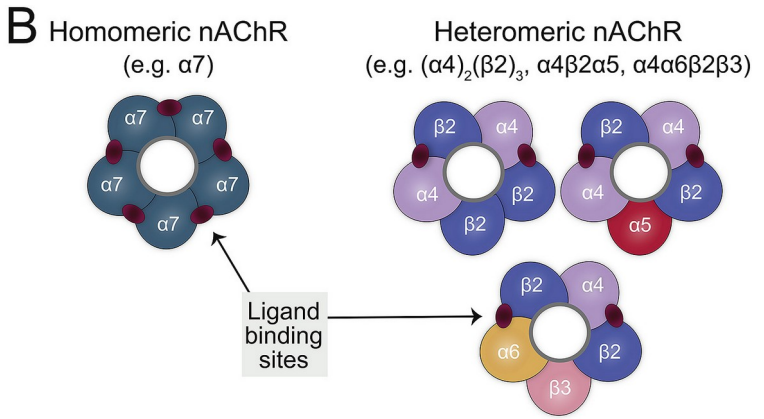
https://doi.org/10.1038/ng.573

SNP nei geni codificanti subunità del recettore nicotinico dell'acetilcolina (cromosoma 15)



https://doi.org/10.1038/ng.573



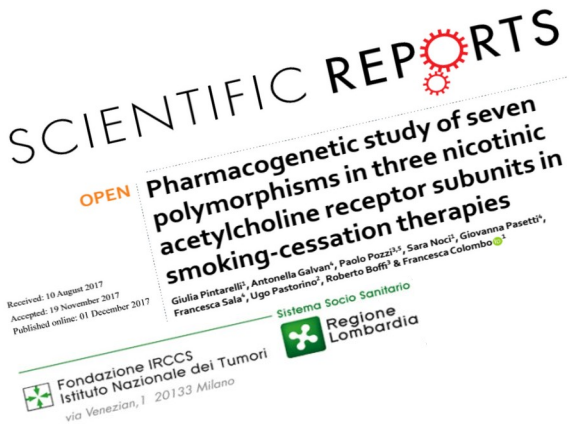


10.1016/j.neuropharm.2020.108256

rs16969968: variante missenso (D398N) nell'esone 5 di *CHRNA5* → ridotta permeabilità al Ca^{2+}

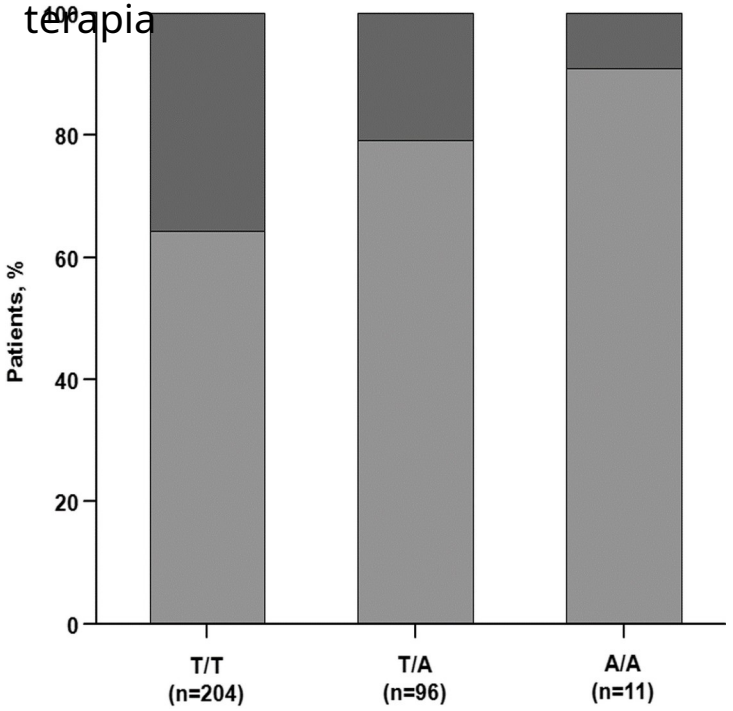
altre varianti in regioni non codificanti di *CHRNA5* → ridotta espressione genica

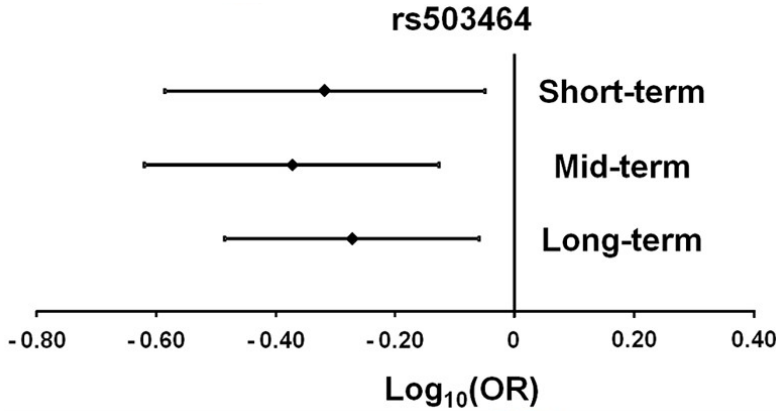
Lo SNP rs503464 nel 5'-UTR di *CHRNA5* è associato alla disassuefazione dal fumo



A 3 mesi, il numero di pazienti che non fumavano più ( ) era aumentato proporzionalmente al numero di alleli minori dello SNP rs503464

Dopo tre mesi dall'inizio della terapia

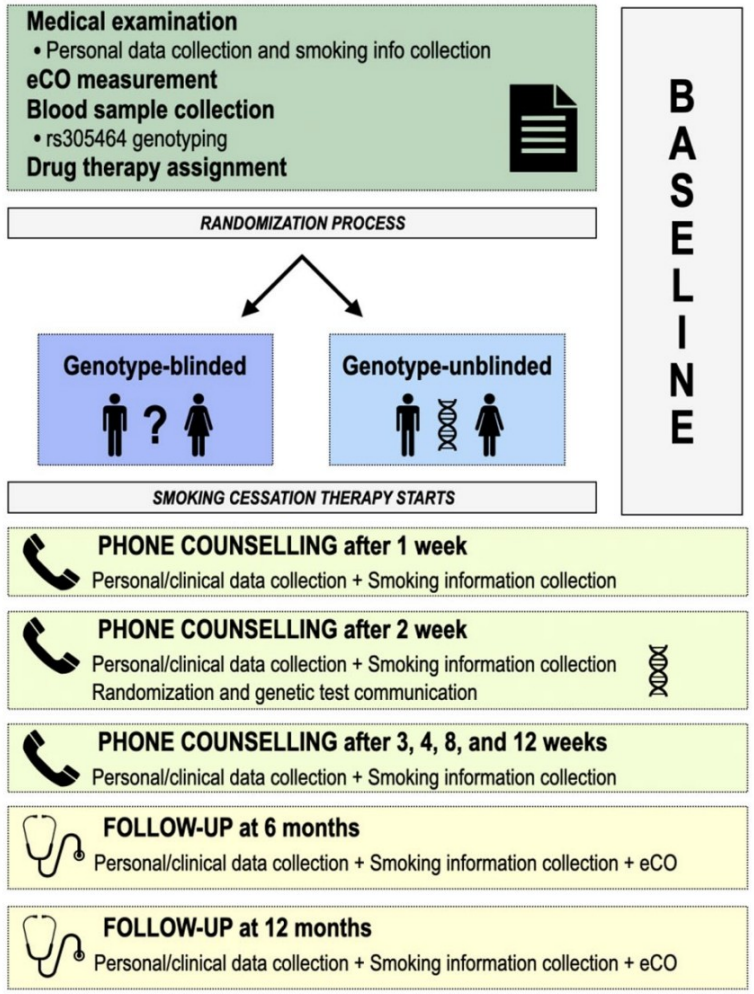


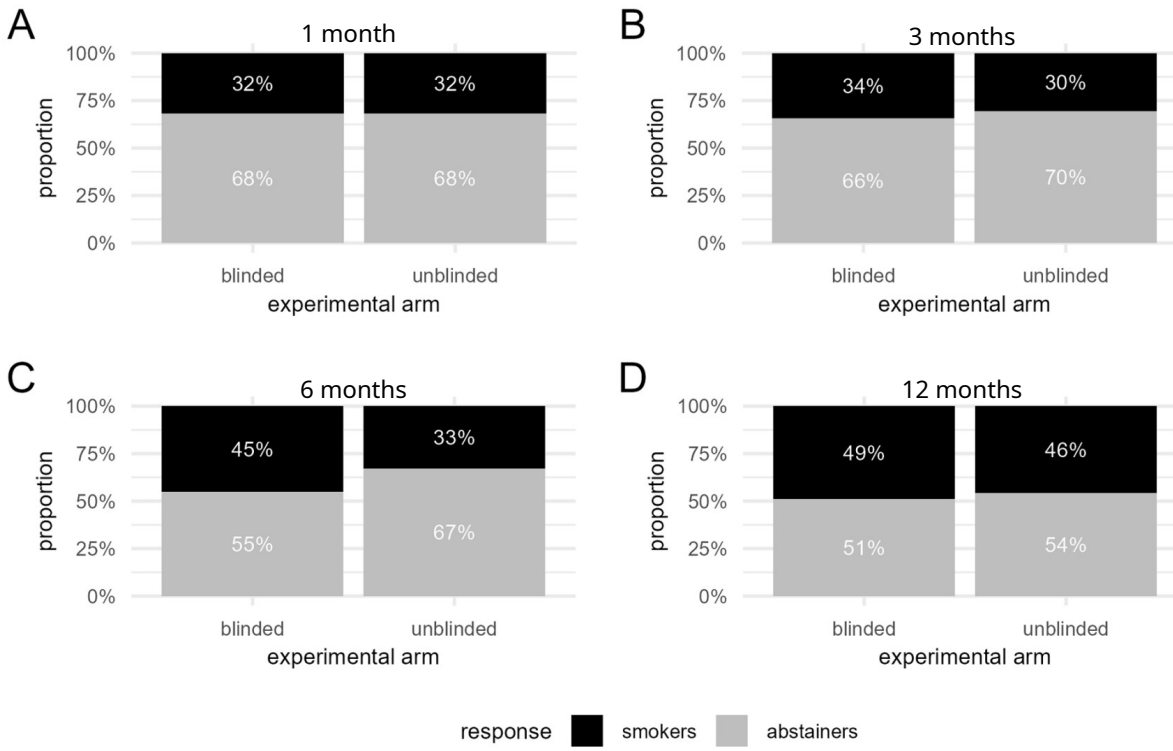


Gli individui portatori di almeno un allele minore hanno una minore probabilità di continuare a fumare rispetto ai soggetti omozigoti per l'allele maggiore

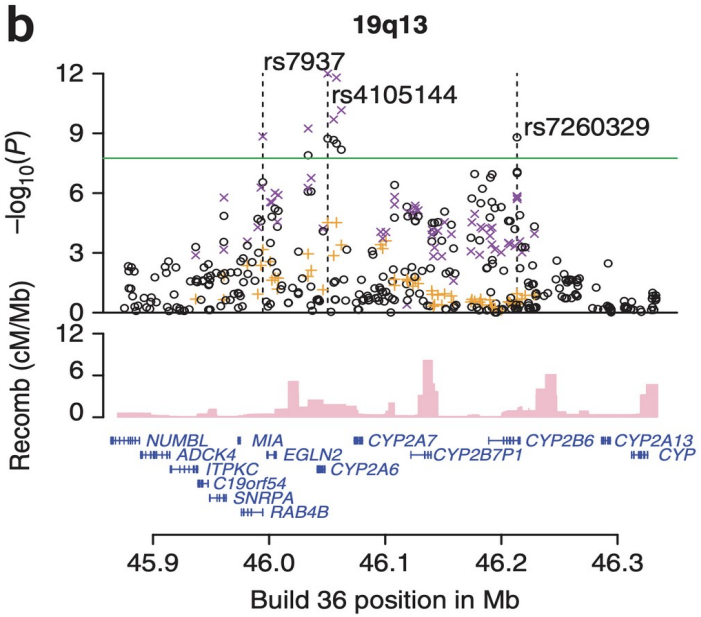
Uno studio per valutare l'utilità clinica di conoscere il proprio genotipo dello SNP



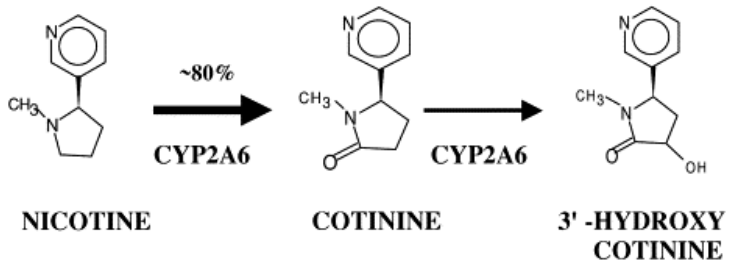




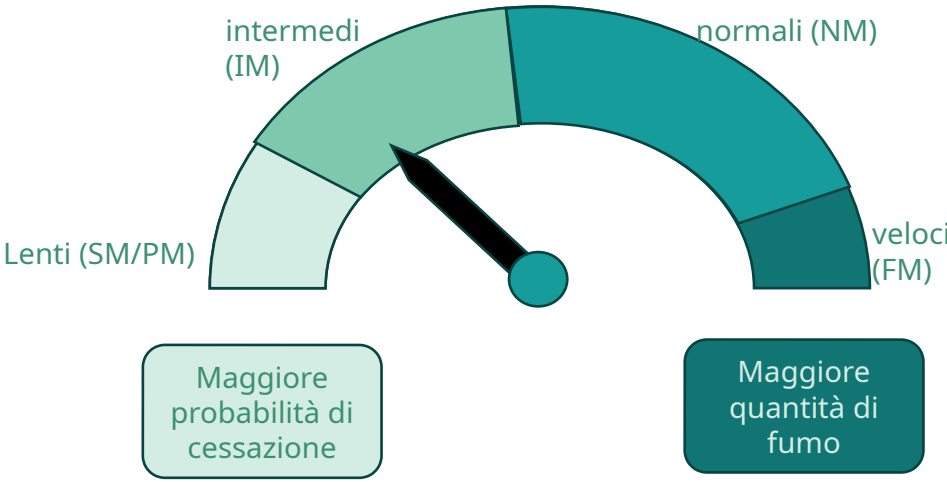
Varianti nel gene che metabolizza la nicotina (*CYP2A6*)



https://doi.org/10.1038/ng.573



https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00065-0



Varianti nel gene che metabolizza la nicotina (*CYP2A6*)

(a) European: no treatment

Study	Treatment	Duration follow-up	Comparison	OR (95% CI)
Chenoweth (2013)	none	52 weeks	SM vs. NM	2.30 (1.10 - 4.80)
			IM vs. NM	1.30 (0.70 - 2.20)
Styn (2013)	none	52 weeks	PM/SM/IM vs. NM	2.20 (0.90 - 5.37)
			PM vs. NM	8.16 (1.51 - 44.1)
Chen (2014)	placebo	12-weeks (EOT)	PM vs. NM	5.20 (1.78 - 15.2)
Bergen (2015)	placebo	26 weeks	IM vs. NM	1.13 (0.79 - 1.62)
Summary OR			**All results***	**2.05 (1.23 - 3.42)**
			IM vs. NM	**1.25 (0.93 - 1.68)**
			PM/SM vs. NM	**2.26 (1.28 - 3.99)**
			PM vs. NM	**5.92 (2.40 - 14.6)**

(b) European: Pharmacotherapy

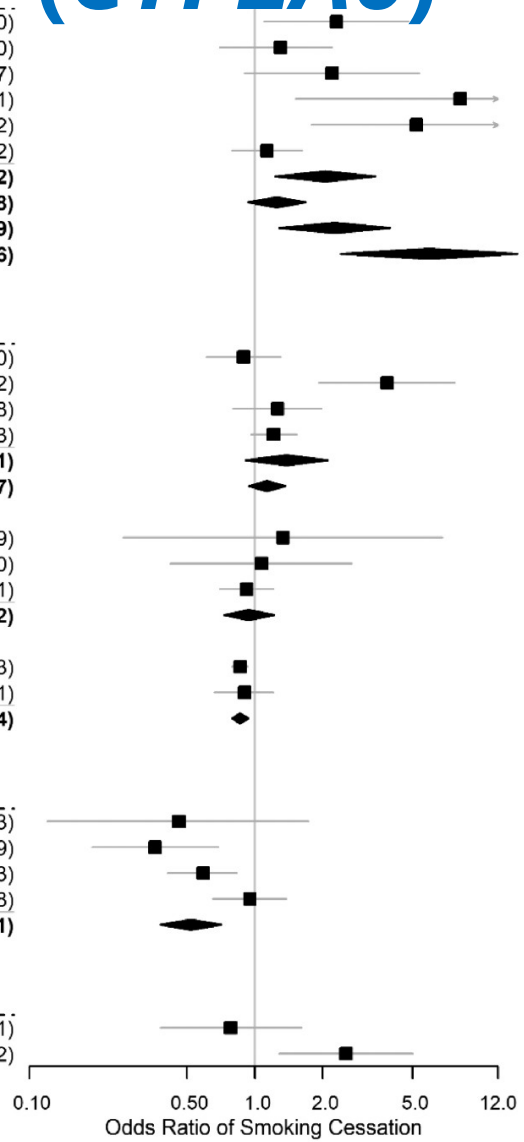
Study	Treatment	Duration follow-up	Comparison	OR (95% CI)
Chen (2014)	NRT	12 weeks (EOT)	PM vs. NM	0.89 (0.61 - 1.30)
Verde (2014)	NRT	52 weeks	SM/IM vs. NM	3.86 (1.93 - 7.72)
Lerman (2010)	NRT	8 weeks (EOT)	PM/SM/IM vs. NM	1.26 (0.80 - 1.98)
Bergen (2015)	NRT	8-12 weeks (EOT)	IM vs. NM	1.21 (0.96 - 1.53)
Summary OR			**All results***	**1.38 (0.91 - 2.11)**
Summary OR			**EOT**	**1.13 (0.94 - 1.37)**
Tomaz (2019)	varenicline	26 weeks	SM vs. NM	1.33 (0.26 - 6.79)
	varenicline	26 weeks	SM/IM vs. NM	1.07 (0.42 - 2.70)
Bergen (2015)	varenicline	26 weeks	IM vs. NM	0.92 (0.70 - 1.21)
Summary OR			**IM/SM vs. NM**	**0.94 (0.73 - 1.22)**
Verde (2014)	bupropion	52 weeks	SM/IM vs. NM	0.86 (0.79 - 0.93)
Bergen (2015)	bupropion	26 weeks	IM vs. NM	0.90 (0.66 - 1.21)
Summary OR			**IM/SM vs. NM**	**0.86 (0.79 - 0.94)**

(c) Asian ancestry

Study	Treatment	Duration follow-up	Comparison	OR (95% CI)
Ohmoto (2014)	none	cross-sectional	SM vs. NM	0.46 (0.12 - 1.73)
Minematsu (2003)	none	cross-sectional	SM vs. NM	0.36 (0.19 - 0.69)
Liu (2011)	none	cross-sectional	SM vs. NM	0.59 (0.41 - 0.83)
			IM vs. NM	0.95 (0.65 - 1.38)
Summary OR			**SM vs. NM**	**0.52 (0.38 - 0.71)**

(d) African ancestry

Study	Treatment	Duration follow-up	Comparison	OR (95% CI)
Ho (2009)	Placebo	8 weeks (EOT)	PM/SM vs IM/NM	0.78 (0.38 - 1.61)
	NRT	8 weeks (EOT)	PM/SM vs IM/NM	2.54 (1.28 - 5.02)



- metabolismo lento → > probabilità di smettere di fumare
- associazione non confermata se farmacoterapia
- popolazioni diverse da quella europea non confermano (ma pochi studi)

https://doi.org/10.1093/ntr/ntab175

Estensione dell'architettura genetica della dipendenza dalla nicotina

studi nei gemelli → studi di linkage in famiglie → genome-wide association studies (GWAS) → multiancestry GWAS e studi post-GWAS

nature COMMUNICATIONS

ARTICLE

https://doi.org/10.1038/s41467-020-19265-z OPEN

Check for updates

Expanding the genetic architecture of nicotine dependence and its shared genetics with multiple traits

Bryan C. Quach et al.#

NATURE COMMUNICATIONS | (2020) 11:5562 | https://doi.org/10.1038/s41467-020-19265-z

nature genetics

LETTERS

https://doi.org/10.1038/s41588-018-0307-5

Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use

Nature Genetics | VOL 51 | FEBRUARY 2019 | 237–244 | www.nature.com/naturegenetics

Article

Genetic diversity fuels gene discovery for tobacco and alcohol use

| Nature | Vol 612 | 22/29 December 2022

https://doi.org/10.1038/s41586-022-05477-4

nature human behaviour

Article

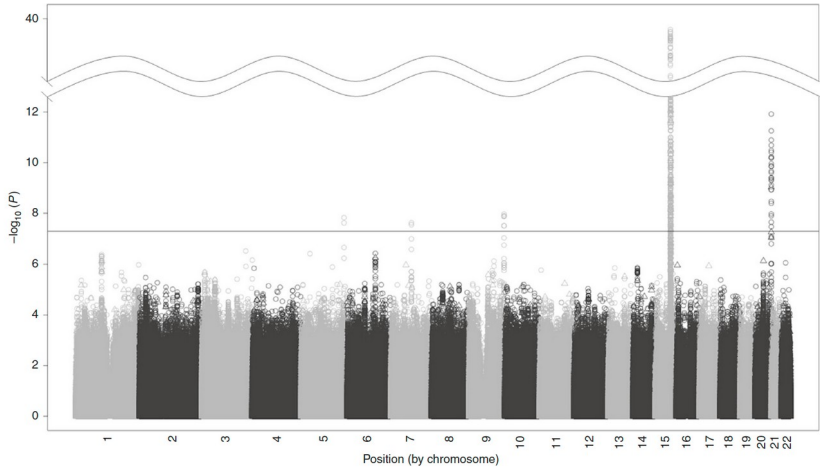
https://doi.org/10.1038/s41562-024-01851-6

Multi-ancestry meta-analysis of tobacco use disorder identifies 461 potential risk genes and reveals associations with multiple health outcomes

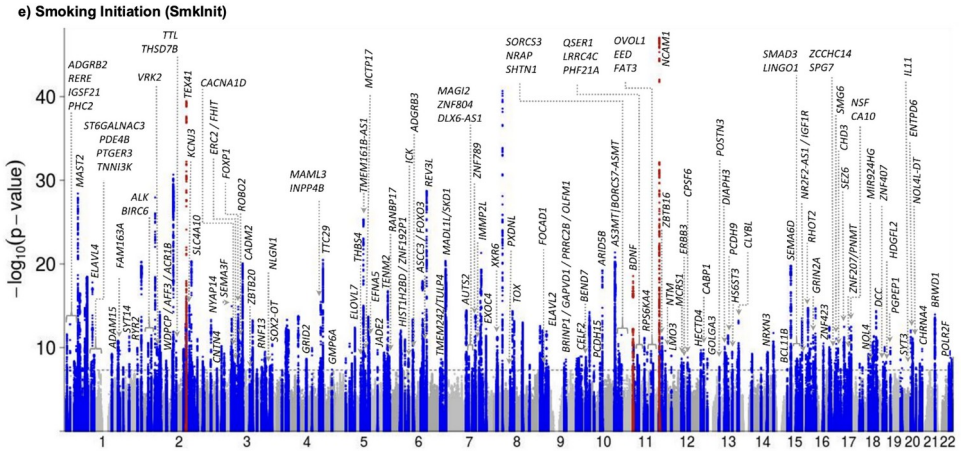
Nat Hum Behav. 2024 June ; 8(6): 1177–1193

Estensione dell'architettura genetica della dipendenza dalla nicotina

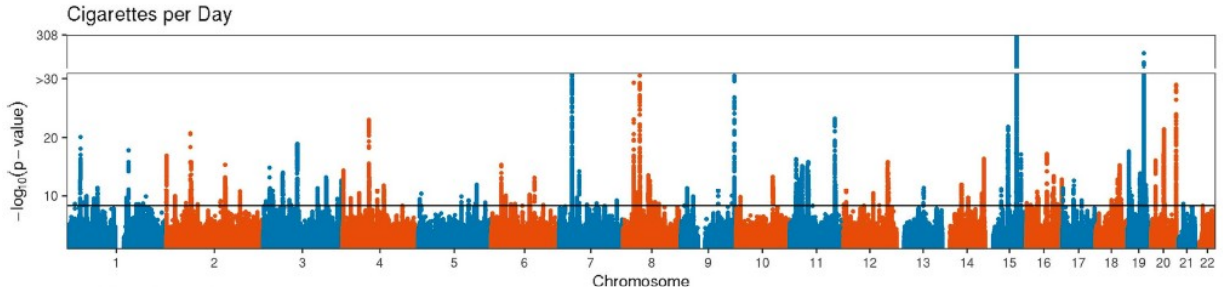
studi nei gemelli → studi di linkage in famiglie → genome-wide association studies (GWAS) → multiancestry GWAS e studi post-GWAS



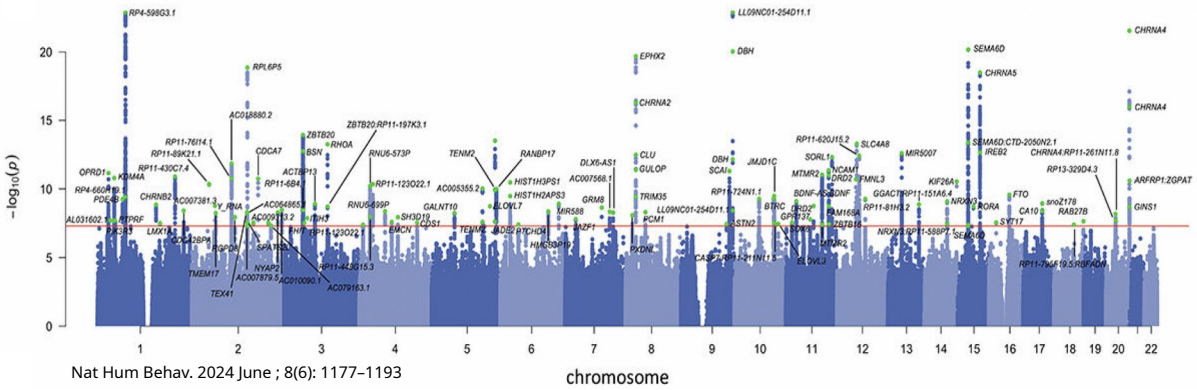
NATURE COMMUNICATIONS | (2020) 11:5562 | https://doi.org/10.1038/s41467-020-19265-z



Nature Genetics | VOL 51 | FEBRUARY 2019 | 237–244 | www.nature.com/naturegenetics



https://doi.org/10.1038/s41586-022-05477-4



Nat Hum Behav. 2024 June ; 8(6): 1177–1193

Estensione dell'architettura genetica della dipendenza dalla nicotina

studi nei gemelli → studi di linkage in famiglie → genome-wide association studies (GWAS) → multiancestry GWAS e studi post-GWAS

Milioni di individui studiati (consorzi internazionali, biobanche) anche di **popolazioni diverse** da quella europea

Definizione sempre più fine dell'architettura genetica alla base del tabagismo

Centinaia/migliaia di varianti identificate

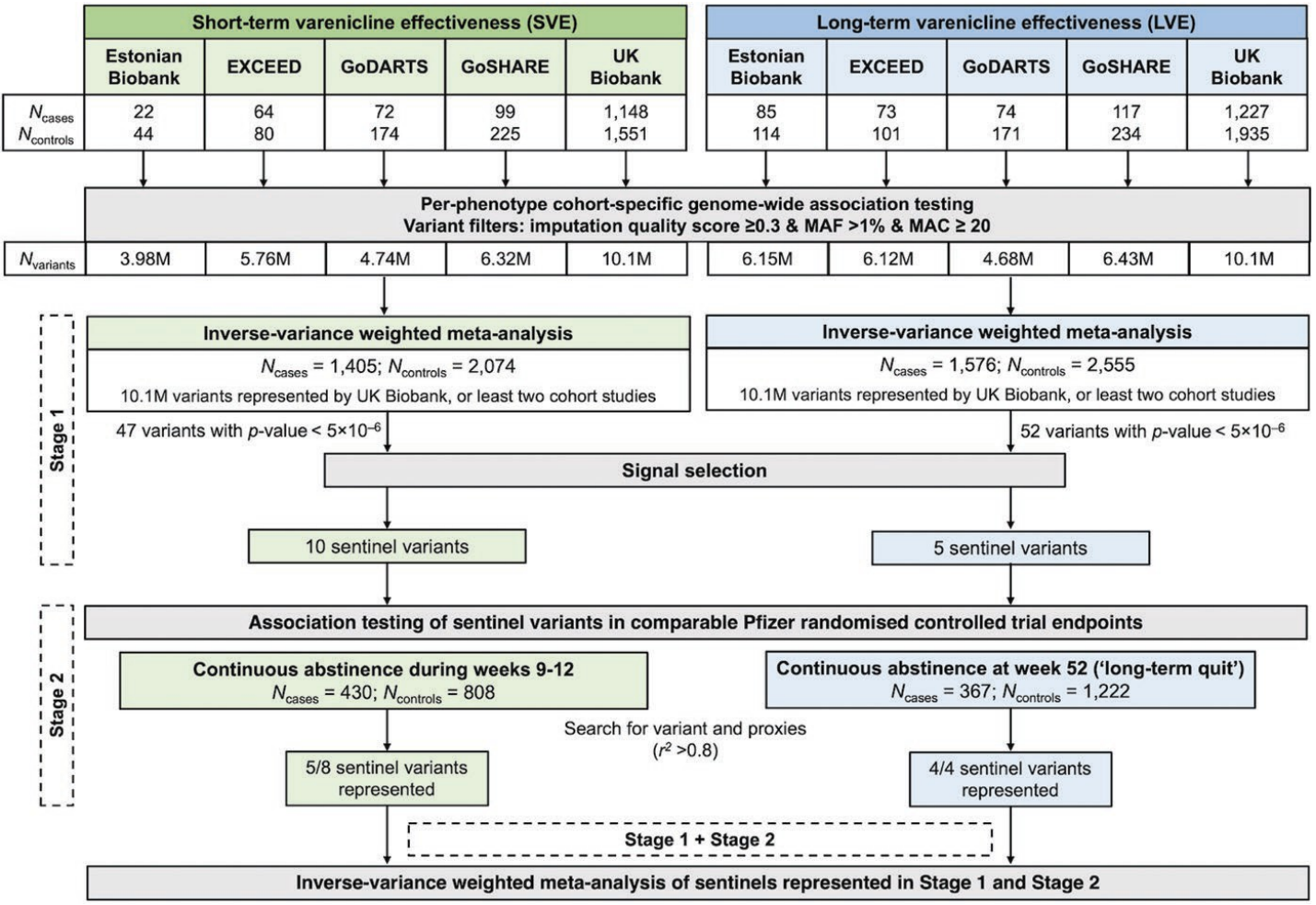
Geni coinvolti nella **trasmissione dei segnali neuronali** (recettori, canali, etc…), nel **metabolismo** e nei **processi infiammatori**

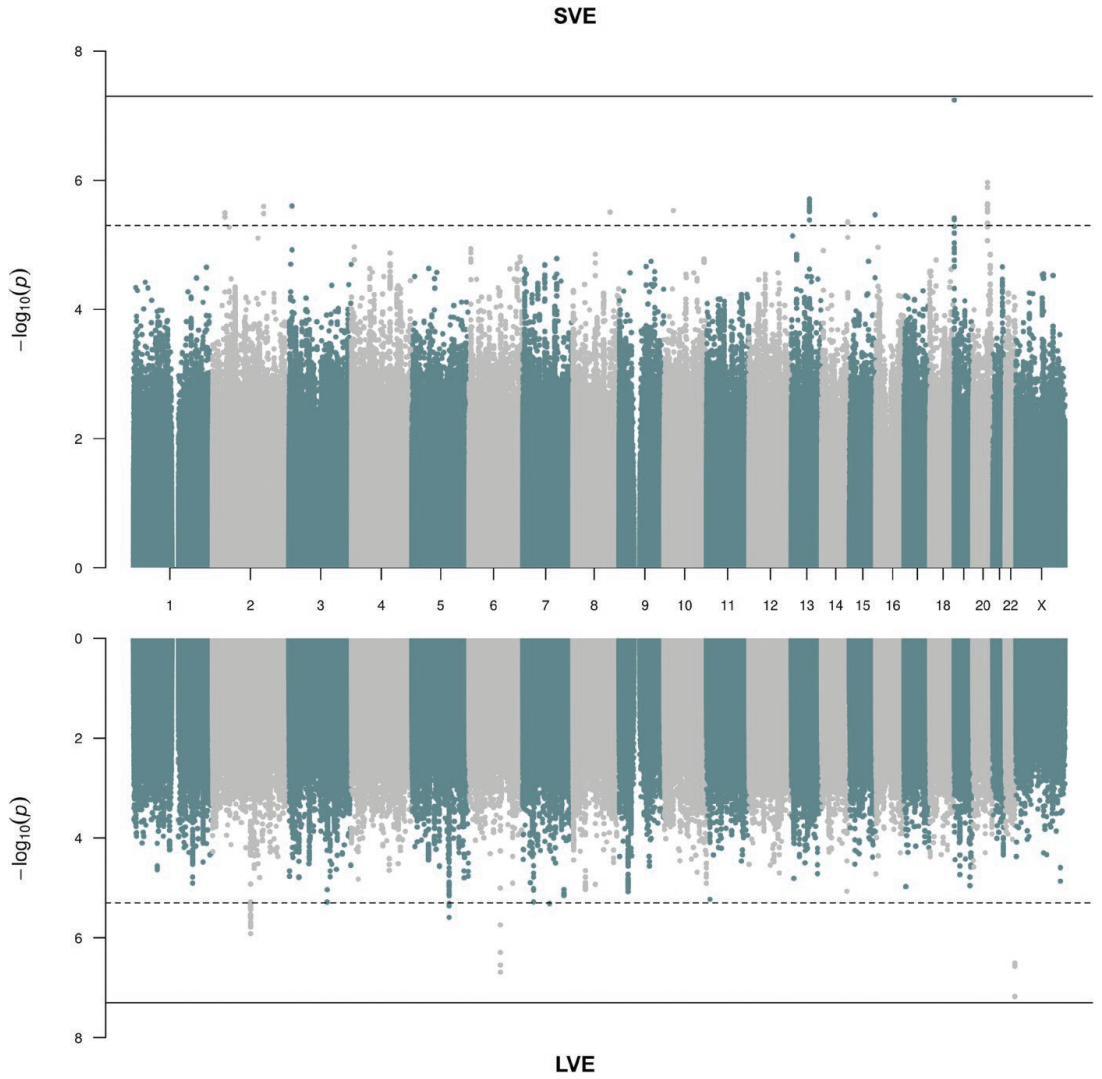
ancestry bias

missing heritability (SNP h^2 = 8-15%)

molte **varianti** in regioni **non-coding**, con **funzione non nota**

Farmacogenomica della terapia antitabagica – GWAS efficacia della vareniclina

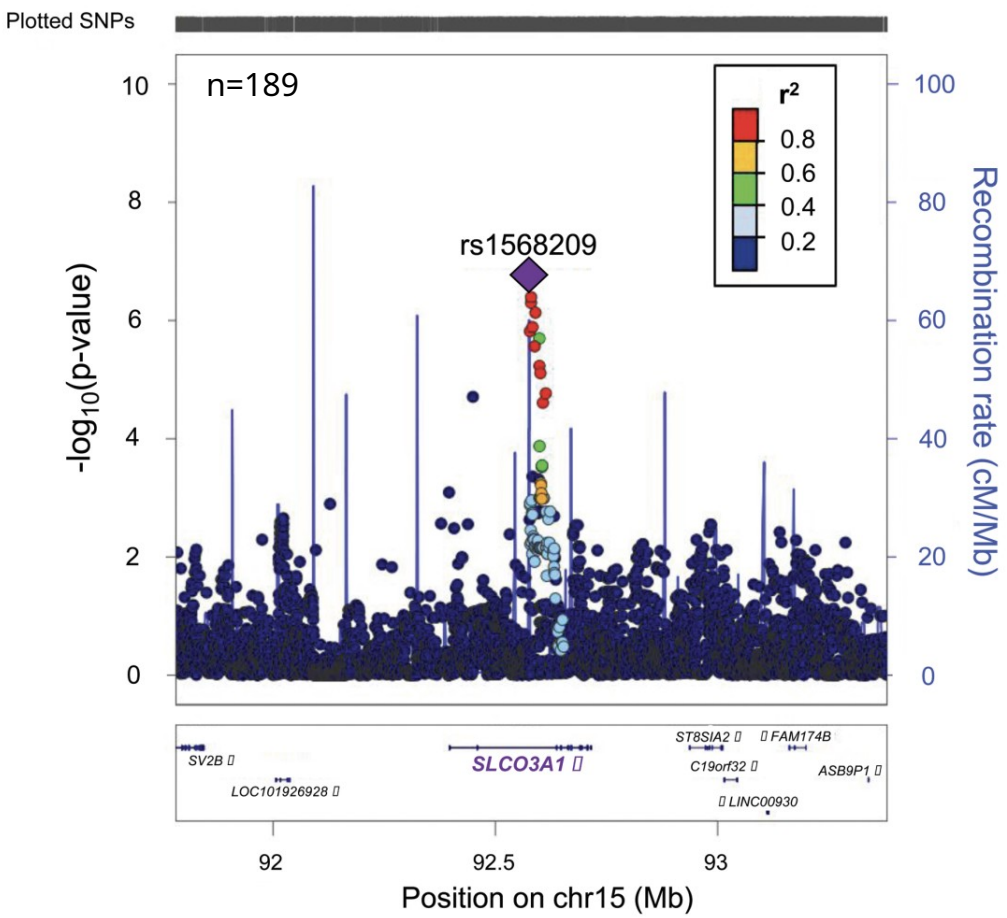




https://doi.org/10.1093/ntr/ntaf009

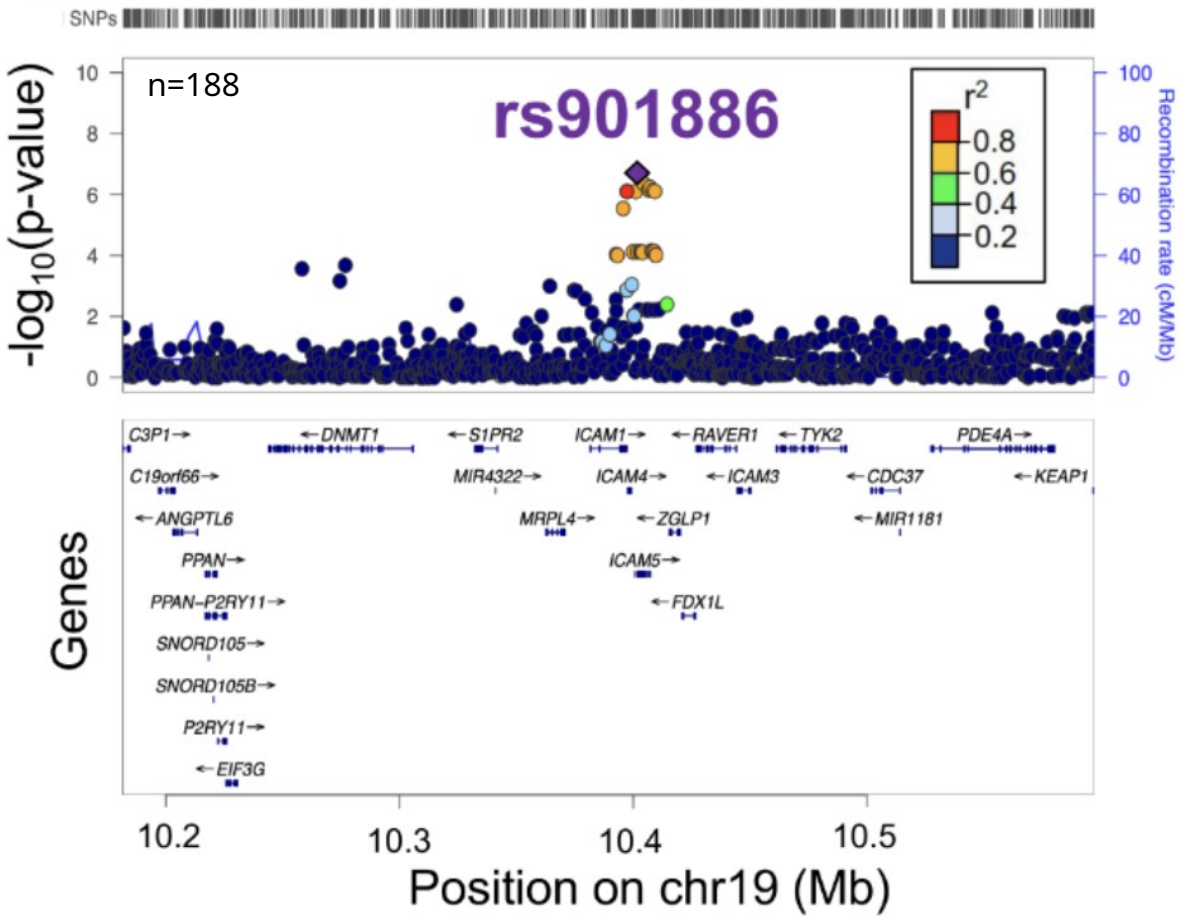
Farmacogenomica della terapia antitabagica – GWAS effetti collaterali (studi pilota)

Nausea dopo 1 settimana di trattamento



doi:10.1093/ntr/ntab044

Sogni anomali dopo 2 settimane di trattamento



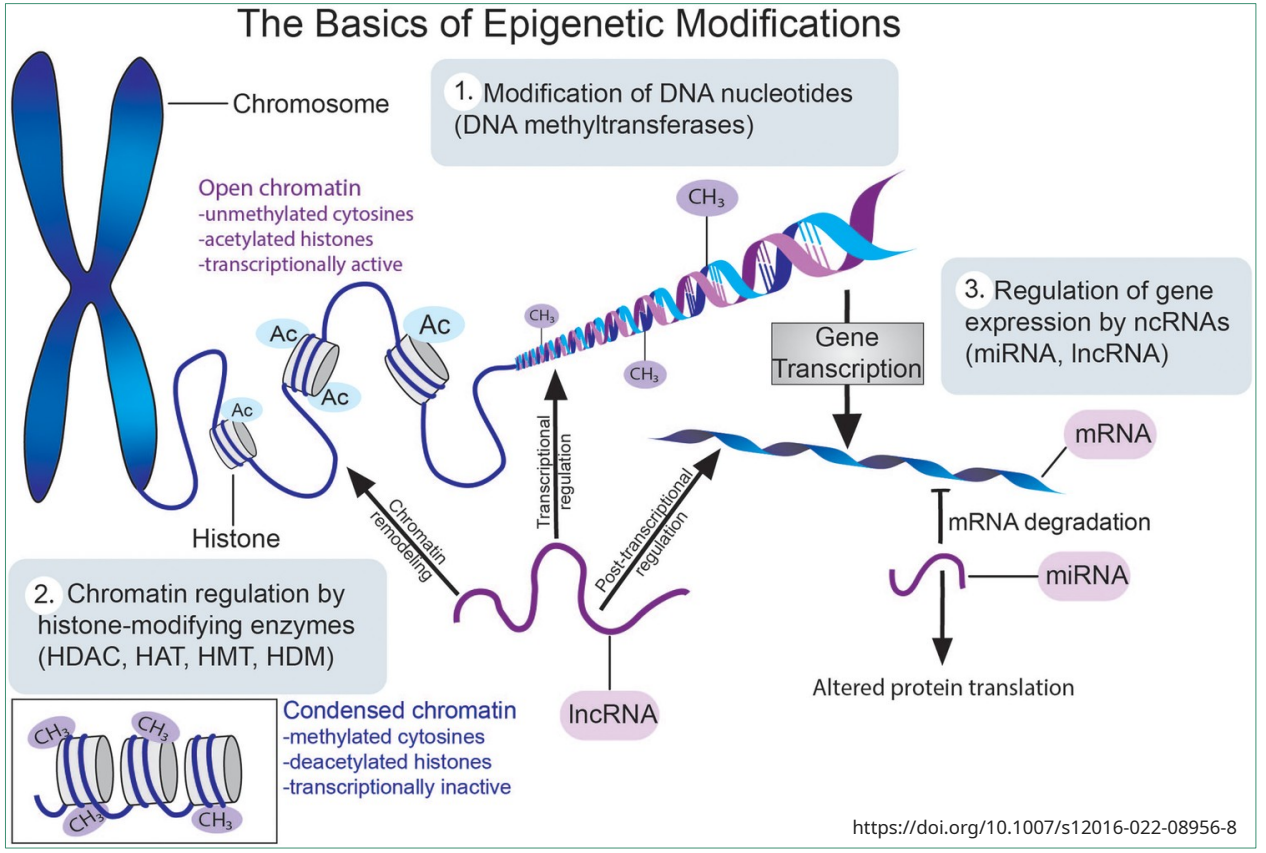
doi:10.1002/cpt.3210

Epigenetica

Disciplina che studia come l'esposizione a fattori ambientali può modificare l'espressione dei geni pur senza modificare la sequenza del DNA

Modificazioni epigenetiche

- **Metilazione del DNA:** aggiunta di gruppi metile a citosine in dinucleotidi CpG
- **Modificazioni istoniche:** acetilazione/metilazione degli istoni alterano la cromatina e l'accessibilità del DNA
- **ncRNA:** miRNA e lncRNA regolano l'espressione genica post-trascrizionale



Epigenomica - metilazione

Il fumo induce modificazioni nella **metilazione del DNA** (prevalentemente ipometilazione) e nell'espressione genica nel sangue dei fumatori (riportati >1700 geni; 261 replicati in almeno 4 studi)

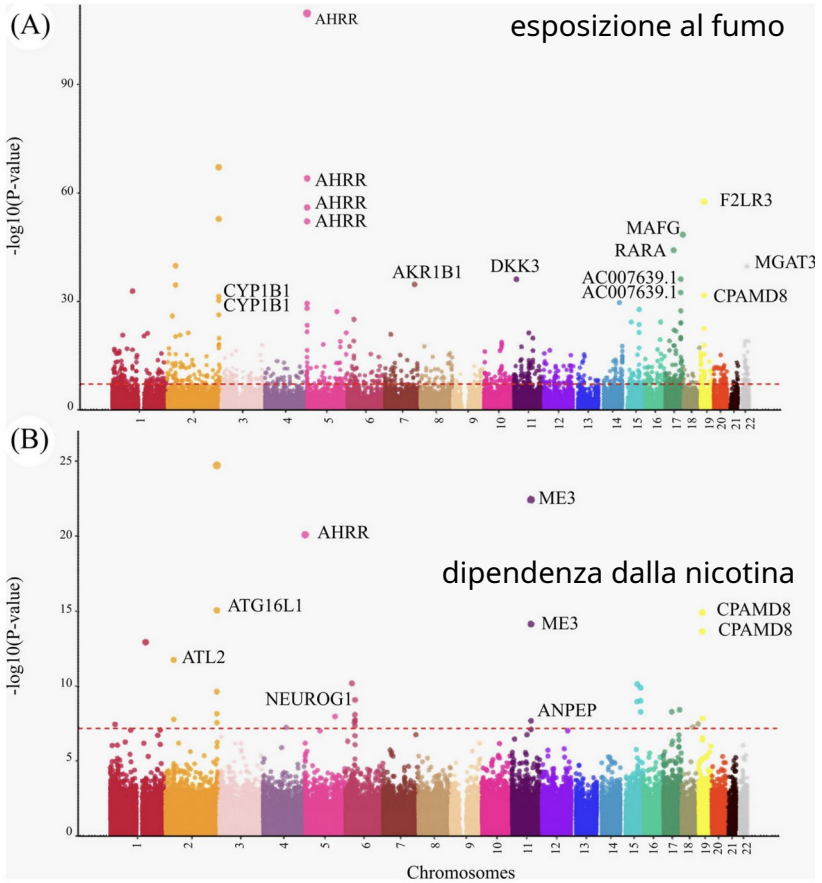
I geni più frequentemente coinvolti sono ***AHRR***, *GPR15*, *GFI1*, and *RARA* (almeno in 10 studi)

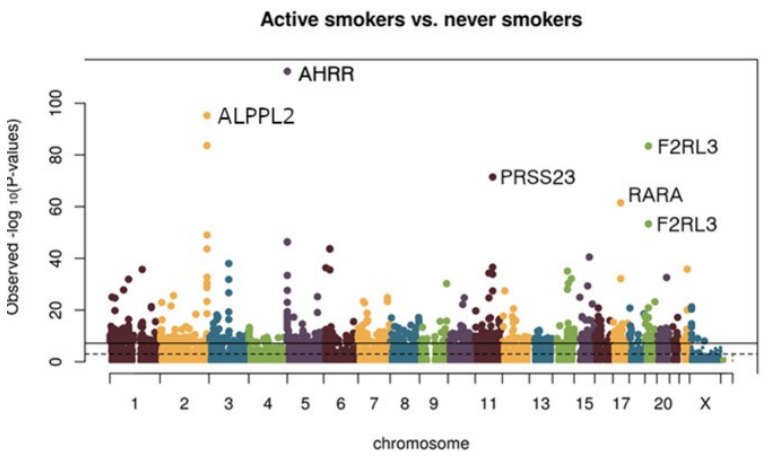
Differenti profili epigenetici nei diversi tessuti

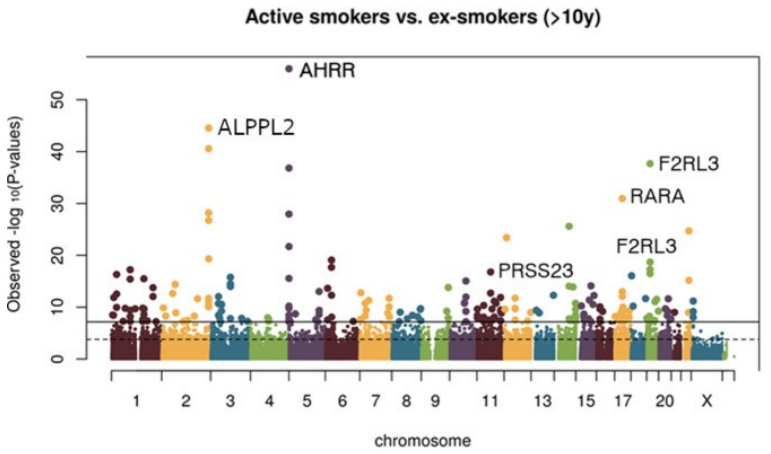
Alcuni siti di metilazione diversi per esposizione al fumo vs. dipendenza da nicotina

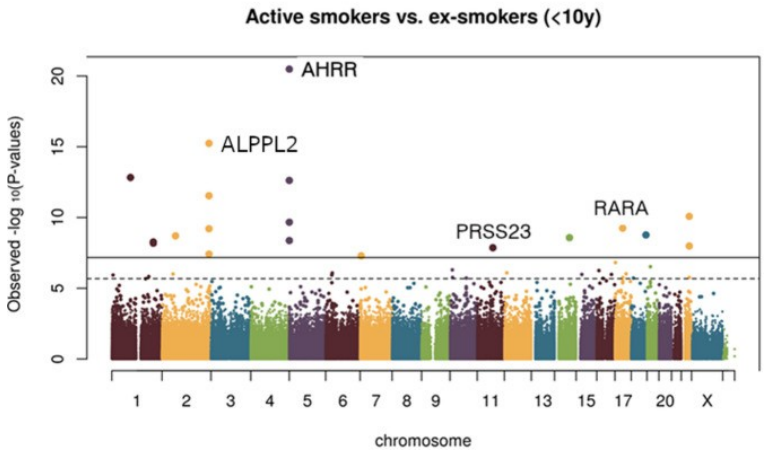
Marcatore reversibile dello stato di fumatore (la reversibilità è dipendente da anni di fumo e sigarette/giorno prima della cessazione)

Alcune alterazioni persistono anche dopo aver smesso di fumare da 30 anni









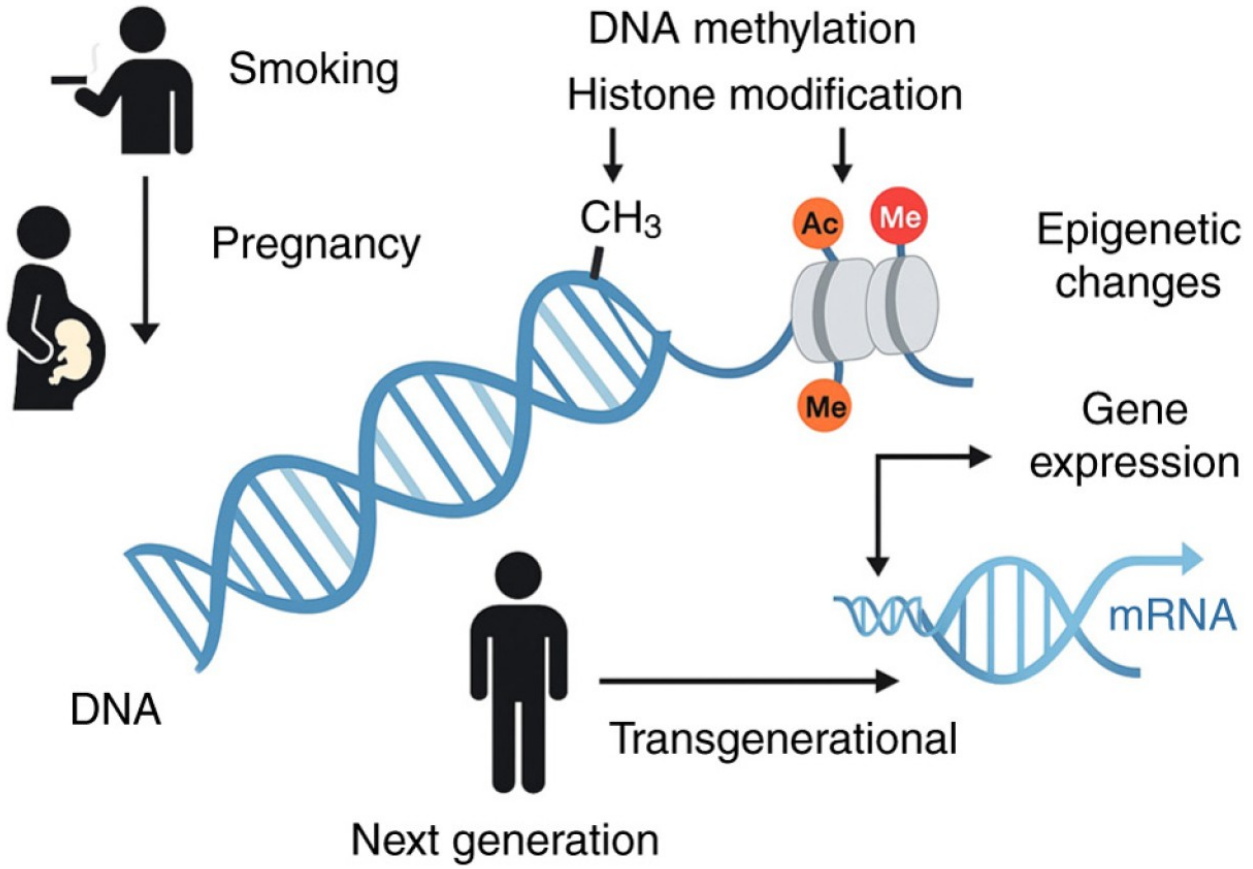
10.1037/pha0000382
10.1111/adb.13259
10.1016/j.ebiom.2018.10.051
10.1161/CIRCGENETICS.116.001506
10.1186/s13148-026-02118-9

Epigenetica – trasmissione intergenerazionale

Fumo in gravidanza: associato a cambiamenti di metilazione nel sangue del cordone ombelicale e nel neonato che persistono nell'infanzia e adolescenza — rischio aumentato di asma, basso peso alla nascita, disturbi metabolici e neurosviluppo

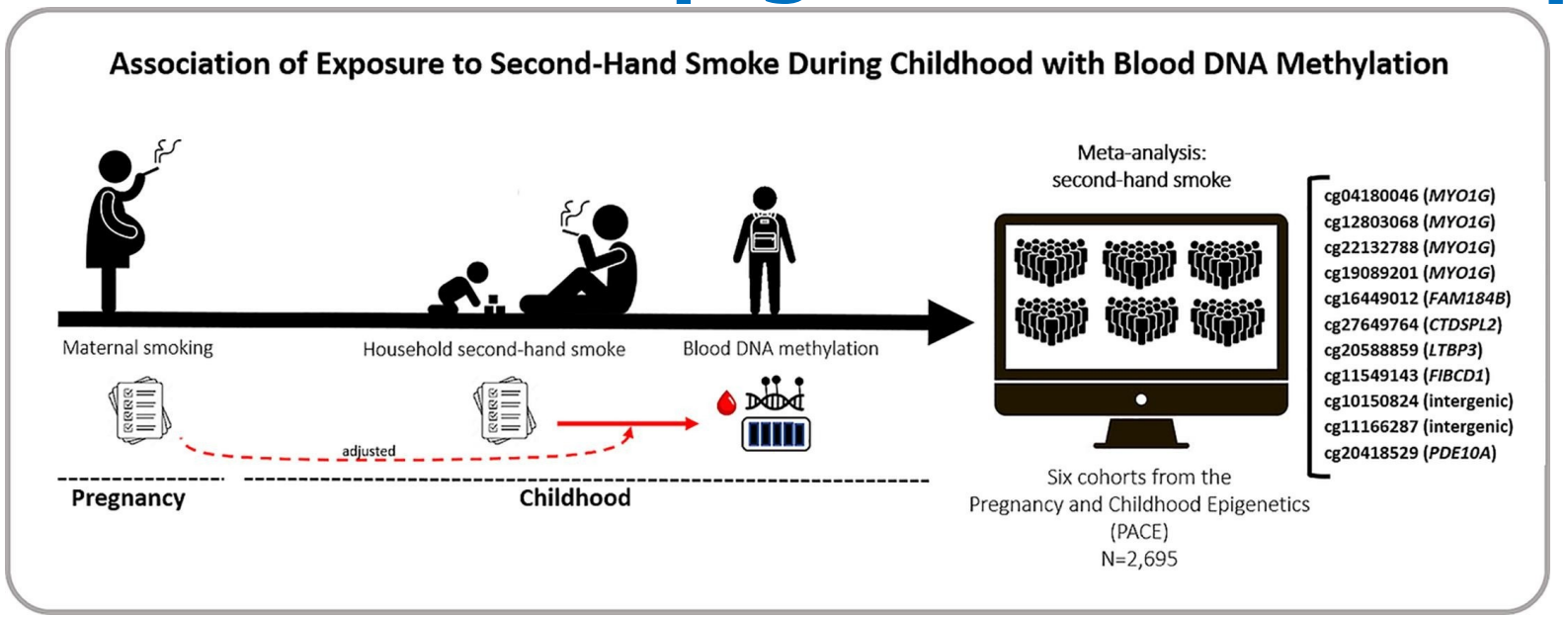
Fumo paterno (pre-concepimento): alterazioni epigenetiche nelle cellule germinali associate a disregolazione metabolica e problemi respiratori nei figli

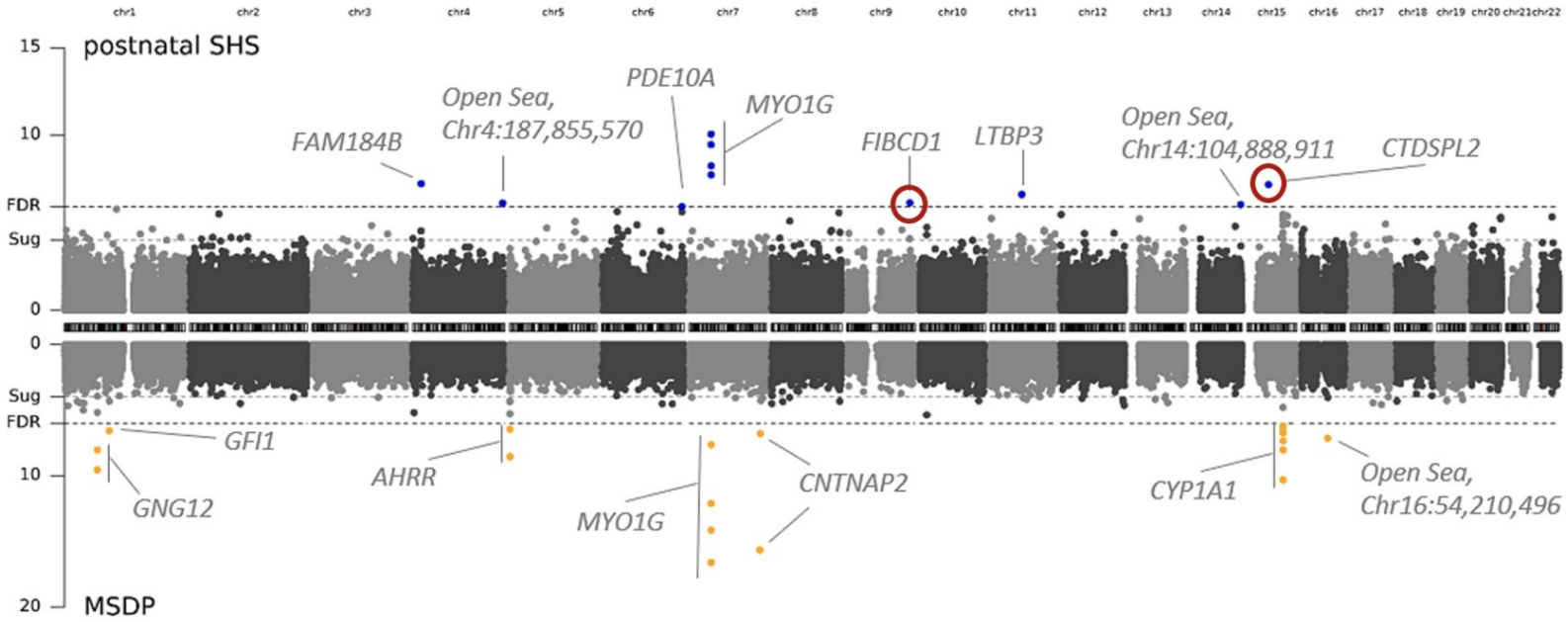
Trasmissione transgenerazionale: fumo dei nonni (durante la gravidanza, per la nonna materna e in adolescenza, per i nonni) causa alterazioni epigenetiche ereditabili nei nipoti



10.3892/br.2025.2024

Epigenetica – fumo passivo



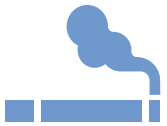


https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.109204

Conclusioni

- La componente genetica della dipendenza da nicotina è ormai indiscutibile
- Il fumo lascia firme epigenetiche robuste, misurabili e in parte persistenti
- Oggi queste conoscenze sono estremamente utili per comprendere la biologia della dipendenza, ma il loro impatto clinico è ancora limitato

La sfida dei prossimi anni sarà integrare genetica, epigenetica e dati clinici per costruire strumenti realmente utili alla medicina di precisione nella




THANK YOU