

Meccanismi neurobiologici della dipendenza da nicotina

Christian Chiamulera

Centro Ricerche, GlaxoSmithKline Group, Glaxo Wellcome SpA, Verona

(Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 1): 30-33)

© 2001 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Christian Chiamulera

Centro Ricerche
GlaxoSmithKline Group
Glaxo Wellcome SpA
Via Fleming, 4
37100 Verona
E-mail: cc9934@
Glaxowellcome.co.uk

Negli ultimi anni sono stati introdotti in terapia nuovi trattamenti farmacologici contro il tabagismo e per la disassuefazione dal fumo. Questi includono principalmente farmaci di sostituzione della nicotina (NRT) basati sulla somministrazione di nicotina attraverso varie forme farmaceutiche, ed altri più recenti con azione specifica a livello di meccanismi neurobiologici¹. È proprio la natura di queste strategie farmacologiche che ci ricorda, assieme ad altri fenomeni peculiari del tabagismo, il ruolo centrale della nicotina, che viene oggi riconosciuta al pari di alcool, allucinogeni, oppiacei, ecc., fra le sostanze psicoattive capaci di indurre dipendenza (classificazione n. 305.10 del DSM III R)².

La nicotina può essere definita una sostanza neurotrofica che agisce a livello del sistema nervoso sia centrale che periferico (in particolare a livello del sistema nervoso autonomo): gli effetti sono diversi e possono essere sia oggettivi (per esempio aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa) che soggettivi. Questi ultimi sono alla base dell'iniziazione e dell'assuefazione e dipendono dalle modifiche, acute e croniche, della funzionalità cerebrale prodotte dal fumo. La nicotina infatti induce un miglioramento dei processi cognitivi, delle capacità di concentrazione, dell'attenzione e della performance psicomotoria; sono note inoltre le sue proprietà ansiolitiche e di miglioramento dell'umore. Gli effetti "piacevoli" del fumare consistono pertanto nella capacità di indurre uno stato di "benessere" psichico e/o di rimuovere uno stato avverso di malessere³.

Da un punto di vista biochimico, la nicotina esercita la sua azione legandosi a recettori colinergici localizzati in diverse aree cerebrali (corteccia cerebrale, talamo, ipo-

talamo, ippocampo, gangli della base). I recettori colinergici sono una famiglia di recettori che normalmente rispondono all'acetilcolina e sono coinvolti in differenti processi fisiologici ed effetti farmacologici⁴. Consistono in strutture pentameriche, costituite da cinque subunità proteiche, appartenenti a due classi, α e β , di cui esistono diversi sottotipi ($\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\beta 2$, $\beta 3$) (Fig. 1). Due unità di tipo α e tre unità di tipo β sono disposte intorno ad un canale centrale attraverso il quale passano gli ioni: il legame con l'agonista modifica il flusso di cationi (Na^+ , K^+ , Ca^{++}) attraverso la membrana, induce una depolarizzazione e determina in ultima analisi una risposta eccitatoria.

Il legame della nicotina con i suoi specifici recettori cerebrali innesca una serie di eventi mediati da diversi neurotrasmettito-

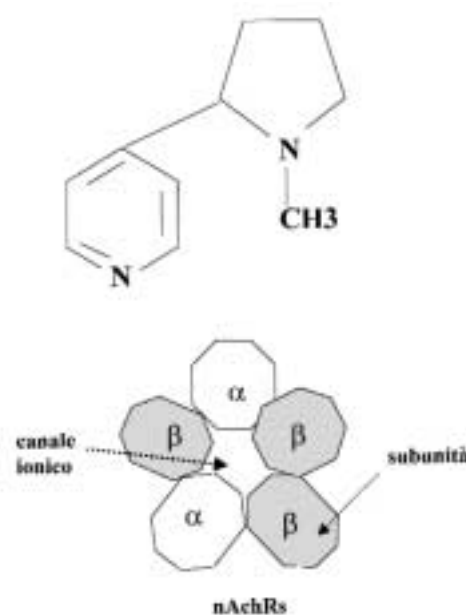


Figura 1. Schema della struttura molecolare della nicotina e dei suoi recettori colinergici (nAChRs).

ri, in particolare dopamina e noradrenalina, e attiva i processi cerebrali responsabili degli effetti descritti dai fumatori. Le principali aree cerebrali per le quali sono noti gli effetti della nicotina sono il sistema mesolimbico e il locus coeruleus (Fig. 2).

Il sistema mesolimbico comprende una popolazione di neuroni dopaminergici che proiettano principalmente alla parte anteriore del cervello. Recettori nicotinici sono presenti sia nei corpi cellulari (area tegmentale ventrale) che sui terminali (nucleo Accumbens). Il sistema mesolimbico dopaminergico è ritenuto il centro cerebrale del piacere e della gratificazione. Numerose sono le evidenze sperimentali che dimostrano come l'esposizione alla nicotina induca, tramite l'attivazione di queste vie neuroanatomiche, il rilascio di dopamina ed il conseguente effetto euforizzante e piacevole⁵. Questo effetto è alla base del comportamento di autosomministrazione, dimostrato non solo nell'uomo ma anche negli animali da esperimento, e della tendenza alla ripetizione del comportamento stesso. Quest'ultimo fenomeno è definito "proprietà di rinforzo". La stimolazione del sistema mesolimbico da parte della nicotina è analoga al meccanismo d'azione delle altre sostanze d'abuso e rappresenta il meccanismo biologico alla base di tutte le tossicodipendenze⁶.

Un'altra proprietà comune alle sostanze che inducono dipendenza psicologica e comportamento d'abuso è la rapidità di raggiungere il cervello dopo la somministrazione. Da questo punto di vista la sigaretta è uno strumento perfetto a tale scopo: grazie a diverse caratteristiche come la temperatura di combustione, l'intensità ed il numero di inalazioni insieme a fattori di assorbimento alveolare, la nicotina è in grado di raggiungere il cervello entro circa 10 s dall'inalazione⁷.

Il locus coeruleus del Ponte (centro della vigilanza) è il centro principale della cosiddetta reazione d'allar-

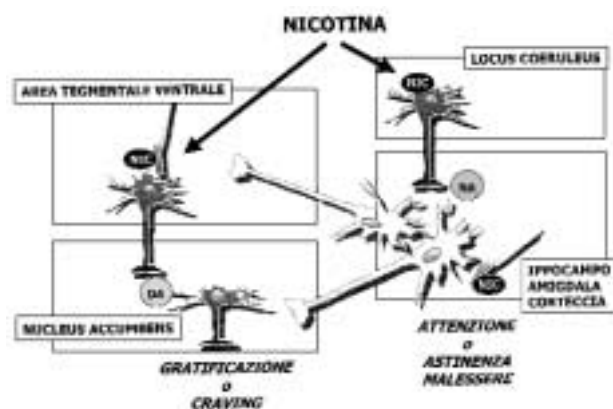


Figura 2. Rappresentazione schematica dei circuiti neuroanatomici su cui agisce la nicotina (NIC, recettori nicotinici). Il sistema mesolimbico del "piacere" consiste principalmente di neuroni dopaminergici che originano nell'area tegmentale ventrale e proiettano nel nucleus Accumbens liberando dopamina (DA) ed inducendo gratificazione. Il sistema noradrenergico parte dal locus coeruleus e proietta in aree come l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia liberando noradrenalina (NA). Questo è il sistema che media gli effetti della nicotina sull'attenzione e la performance. Durante l'astinenza, ambedue i sistemi funzionano in modo anomalo, mediando rispettivamente il craving e la sindrome da astinenza.

me: la stimolazione comporta un'attivazione del sistema noradrenergico con aumento dello stato di vigilanza ed effetti positivi sulle capacità intellettive e cognitive, sui meccanismi dell'apprendimento e della memoria⁸.

Secondo alcuni, l'attivazione di questo centro potrebbe essere mediata, durante il fumo di sigaretta anche da riflessi a partenza dalle vie respiratorie (fibre efferenti C): l'anestetizzazione delle vie aeree riduce gli effetti favorevoli indotti dal fumare. Il meccanismo riflesso rende la risposta rapida e potrebbe essere importante come base per l'autosomministrazione.

L'attivazione di questo centro fa sì che, a differenza di quanto si verifica con altre droghe che hanno su di esso un effetto momentaneo, la nicotina non generi turbe psichiche e comportamentali né disadattamento sociale.

Altri sistemi neurotrasmettitori sono influenzati dal fumo di sigaretta: una riduzione della concentrazione di serotonina a livello dell'ippocampo potrebbe contribuire all'effetto ansiolitico mentre un'inattivazione delle mono-amino-ossidasi, peraltro indipendente dalla nicotina, potrebbe essere implicata negli effetti sull'umore.

L'effetto rinforzante della nicotina è stato studiato anche nella cavia, dove è stata investigata in modo approfondito la modulazione del comportamento di assunzione della nicotina in particolar modo le caratteristiche di "autotitolazione" dei livelli plasmatici della sostanza⁹. Diversi studi hanno dimostrato come sia negli animali da esperimento che nell'uomo l'autosomministrazione sia regolata, in termini di frequenza e di intensità, in modo da raggiungere e mantenere stabili livelli plasmatici di nicotina che garantiscano la persistenza degli effetti euforizzanti e piacevoli. Per questo motivo, il fumare sigarette a basso contenuto di nicotina non si è dimostrato un sistema per smettere o ridurre di fumare: spesso il fumatore compensa il contenuto ridotto di nicotina aumentando il numero e l'intensità delle boccate od anche il numero di sigarette, mantenendo di conseguenza la stessa esposizione al fumo di tabacco.

Tra i fenomeni che la nicotina condivide con le altre sostanze d'abuso, è compresa la tolleranza¹⁰: l'uso protratto porta nel tempo ad una ridotta efficacia nell'indurre uno o più dei suoi effetti. Nella dipendenza da nicotina si sono notati due tipi di tolleranza di cui uno a livello molecolare ed uno a livello neurofisiologico. Quest'ultimo consiste in una riduzione degli effetti spiacevoli ed avversivi comunemente descritti alle prime esperienze con le sigarette (nausea, vomito, tosse, capogiro, ecc.). Gli effetti periferici della nicotina (a livello delle strutture periferiche del sistema autonomo) giocano un ruolo importante nell'indurre questi disturbi e pare che l'instaurarsi di rapida tolleranza a questi effetti faciliti la ripetizione dell'assunzione.

La tolleranza di tipo molecolare consiste invece in una desensibilizzazione dei recettori nicotinici cerebrali caratterizzata dall'assunzione di una conforma-

zione con maggiore affinità all'agonista ma con canale cationico chiuso. L'organismo attua allora una compensazione funzionale con una risultante *up-regulation* dei recettori nicotinici, in altre parole con un aumento del numero ed attività dei recettori stessi. Nel cervello dei fumatori i recettori nicotinici sono da 100 a 300 volte più numerosi rispetto ai non fumatori. Sebbene il fenomeno dell'*up-regulation* non sia ancora completamente chiarito, si ritiene, anche in base agli esperimenti su animali, che l'omeostasi sia mantenuta attraverso un bilancio tra le alterazioni funzionali ed il numero di recettori. Tali modificazioni sarebbero implicate non solo nell'instaurarsi della tolleranza ma anche nelle manifestazioni dell'astinenza. La comparsa di questi effetti avversi centrali e periferici durante l'astinenza potrebbe essere spiegata dall'eccessiva stimolazione colinergica di questi recettori. L'aumentata attività di aree cerebrali a trasmissione colinergica e le anomalie della secrezione di neuromediatori, dopamina e noradrenalina, genererebbero 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 (Tab. I). La comparsa di effetti avversi centrali e periferici durante l'astinenza suggerisce, secondo un'ipotesi recente, che in realtà il fumatore si "automedichi" con nicotina non per stimolare ma per disattivare i recettori nicotinici e ridurre gli effetti negativi dell'aumentata attività colinergica. È noto che la sigaretta migliore 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 notturna¹¹. Modifiche dei livelli di dopamina appaiono essere importanti nel *craving* e nella ricaduta.

Naturalmente, non bisogna dimenticare come questi eventi a livello neurobiologico siano spesso indotti anche da fattori ambientali. Nel fumatore è descritta una potente "reattività agli stimoli" intesa come suscettibilità a stimoli ambientali associati al fumare (per esempio dopo un lauto pranzo) oppure a stati psicologici

Tabella I. Sindrome da astinenza da nicotina.

Entro 24 ore dalla brusca cessazione del fumo o dopo una drastica riduzione del numero di sigarette si possono manifestare:

<i>Sintomi fisici</i>	<i>Sintomi psichici</i>
Cefalea	Bisogno impellente di fumare (<i>craving</i>)
Astenia	Depressione
Vertigini	Irritabilità, ansia
Tremori	Collera
Dolore ai bulbi oculari	Difficoltà di concentrazione
Alterazioni dell'alvo	Insomnia/incubi
Crampi muscolari	Sonnolenza
Dolori lombari	Aumento dell'appetito/bulimia

L'intensità e la durata sono variabili ma alcuni sintomi, come il *craving* e l'aumento dell'appetito possono persistere per settimane o mesi

(per esempio uno stato di stress) in grado di causare *craving* per la sigaretta e ricaduta¹². Il fenomeno della reattività agli stimoli, ampiamente descritto a livello clinico, è stato recentemente indagato anche a livello neurobiologico con risultati che indicano degli specifici correlati neuroanatomici e molecolari come il coinvolgimento di zone della corteccia prefrontale e di recettori per la dopamina e per gli aminoacidi eccitatori. Queste ricerche stanno fornendo una piattaforma empirica ad un modello in cui il tabagismo può essere concettualizzato come la risultante dell'interazione tra l'ambiente, il fumatore e la nicotina. Oggetto della ricerca neurobiologica sono principalmente gli ultimi due, dove gli effetti acuti e cronici dell'esposizione alla sostanza che causa dipendenza (la nicotina) non derivino solo dal comportamento di assunzione del fumatore ma anche dal suo tratto e stato di personalità, nonché da una possibile predisposizione genetica a livello metabolico e neuronale. Particolarmente importanti sia nell'iniziazione che nel mantenimento del tabagismo sembrano, per esempio, le variazioni genetiche del metabolismo epatico della nicotina. La presenza di varianti di alcuni enzimi implicati nella degradazione della sostanza con diversa attività metabolica condizionerebbe il comportamento: nei soggetti con varianti meno attive i livelli plasmatici sarebbero più elevati, con prevalenza degli effetti avversi e protezione dall'instaurarsi dell'abitudine tabagica, mentre all'estremo opposto dello spettro, soggetti con rapido metabolismo risentono meno degli effetti sfavorevoli ed anzi tendono a fumare un maggior numero di sigarette per poter mantenere i livelli plasmatici richiesti di nicotina. Anche il legame tra pasti e fumo sarebbe correlato a variazioni del metabolismo epatico della nicotina. Inoltre poiché gli stessi enzimi sono implicati nel metabolismo di cancerogeni presenti nel fumo il rischio nei "metabolizzatori rapidi" è significativamente maggiore in quanto non solo fumano di più ma sono anche maggiormente esposti ai danni organici¹³.

È appunto in questa direzione, insieme con una maggiore integrazione tra i vari interventi terapeutici, che si sta muovendo la ricerca farmacologica con lo scopo di identificare e sviluppare nuovi trattamenti di aiuto nella disassuefazione dal fumo. Una ricerca con questi scopi non può prescindere da un approccio di tipo multidisciplinare che garantisca non solo l'innovazione e l'efficacia dei nuovi possibili farmaci, ma che contribuisca anche ad una migliore comprensione di quelli che sono i meccanismi neurobiologici del tabagismo.

Bibliografia

1. Benowitz NL, Peng MW. Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. *CNS Drugs* 2000; 13: 265-85.
2. Stolerman IP, Jarvis MJ. The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology* 1995; 117: 2-10.
3. Waters AJ, Sutton SR. Direct and indirect effects of nico-

- tine/smoking on cognition in humans. *Addict Behav* 2000; 25: 29-43.
4. Picciotto MR. Common aspects of the action of nicotine and other drugs of abuse. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51: 165-72.
 5. Di Chiara G. Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol* 2000; 393: 295-314.
 6. Merlo Pich E, Chiamulera C, Carboni L. Molecular mechanisms of the positive reinforcing effect of nicotine. *Behav Pharmacol* 1999; 10: 587-96.
 7. Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob P III. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 23-8.
 8. Watkins SS, Koob GF, Markou A. Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine Tob Res* 2000; 2: 19-37.
 9. Corrigan WA. Nicotine self-administration in animals as a dependence model. *Nicotine Tob Res* 1999; 1: 11-20.
 10. Pomerleau OF. Individual differences in sensitivity to nicotine: implications for genetic research on nicotine dependence. *Behav Genet* 1995; 25: 161-77.
 11. Dani JA, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* 1996; 16: 905-8.
 12. Niaura RS, Rohsenow DJ, Binkoff JA, Monti PM, Pedraza M, Abrams DB. Relevance of cue reactivity to understanding alcohol and smoking relapse. *J Abnorm Psychol* 1988; 97: 133-52.
 13. Pianezza ML, Sellers EM, Tyndale RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking. (letter) *Nature* 1998; 393: 750.