

“Rassegna Clinica del Tabagismo”

Anno I, n. 2

MISSION n. 74

Comitato scientifico - Componenti del settore tematico nazionale di FeDerSerD: Alessandro Agus (Trieste), Giulia Audino (Catanzaro), Maurizio Campana (Bergamo), Gennaro Crispo (Napoli), Sabrina Flores (Torino), Sabrina German (Taranto), Concettina Varango (Pavia), Vincenzo Verrardi (Taranto).

Board editoriale e redazione: Giulia Audino (Catanzaro), Liliana Praticò (Bergamo), Concettina Varango (Pavia).

Direttore: Alfio Lucchini (Bergamo/Milano)

Redazione Mission: Centro studi e ricerche Consumi e Dipendenze – CeRCo, Milano

Inviare richieste e contributi scientifici a:
alfiolucchini@gmail.com

Il Tabagismo come problema di sanità pubblica e come complesso Disturbo Neurobiologico e Sistemico

Marco Riglietta*, Linda Daffini**, Alfio Lucchini***

Il tabagismo continua a rappresentare la principale causa di morbidità e mortalità prevenibile a livello globale, imponendo un onere significativo sia sulla salute individuale che sui sistemi sanitari pubblici (Prochaska, 2024).

Il DUT (Disturbo Uso Tabacco) è responsabile di oltre 90.000 morti ogni anno in Italia e i costi sanitari correlati al fumo, tra spesa pubblica e perdita di produttività, superano i 26 miliardi di euro l'anno.

Il DUT rappresenta una delle principali cause prevenibili di morte e disabilità a livello globale. Nonostante le strategie di prevenzione e i trattamenti ad oggi disponibili, la cessazione del fumo rimane una sfida clinica e di sanità pubblica.

Aumentare l'accesso ai trattamenti efficaci per il DUT è una misura ad elevato impatto di costo-efficacia oltre che preventiva e strategica.

La concettualizzazione contemporanea del fumo di tabacco non lo considera più una semplice abitudine, bensì lo inquadra all'interno della categoria diagnostica del *Disturbo da Uso di Tabacco* (Tobacco Use Disorder, TUD), come definito dal Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali nella sua quinta edizione (APA, 2013).

Tale disturbo è riconosciuto come una patologia cronica, complessa e multifattoriale, la cui eziologia è radicata in un intreccio dinamico di fattori neurobiologici – come le alterazioni dei circuiti dopaminergici della ricompensa – componenti psicolo-

giche, tra cui vulnerabilità individuali e meccanismi di coping disfunzionali, e variabili ambientali, quali esposizione sociale, accessibilità al prodotto e norme culturali.

La cronicità del disturbo e la difficoltà significativa nel raggiungere e mantenere l'astinenza emergono con particolare evidenza dai dati epidemiologici: in assenza di interventi terapeutici strutturati e basati sull'evidenza, i tentativi di cessazione autonoma presentano un tasso di successo limitato, che si aggira attorno al 20%.

Questo dato sottolinea la necessità di approcci terapeutici integrati, che combinino interventi farmacologici, supporto psicologico e strategie di prevenzione delle ricadute, al fine di aumentare le probabilità di un'astinenza stabile nel tempo.

La nicotina è la principale molecola psicoattiva presente nel tabacco e il suo effetto si manifesta a livello centrale entro pochi secondi dall'inalazione (Amran, 2022).

Una volta assorbita, raggiunge il cervello e si lega selettivamente ai recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChRs) (Amran, 2022).

L'interazione della nicotina con i nAChRs attiva il sistema dopaminergico mesolimbico, in particolare nelle aree cerebrali associate al piacere e alla ricompensa, come il nucleo accumbens e l'area tegmentale ventrale.

Il conseguente rilascio di dopamina genera una sensazione di gratificazione, creando un potente rinforzo positivo che spinge all'uso continuativo e compulsivo, un fenomeno noto come “disturbo da auto-somministrazione” (Amran, 2022).

La dipendenza è ulteriormente rafforzata dall'azione della nicotina di inibire gli enzimi monoamino ossidasi (MAO-A e MAO-B), che sono responsabili della degradazione della dopamina.

* Vicepresidente vicario di FeDerSerD, direttore UOC Dipendenze, ASST PG 23, Bergamo.

** Medico Ser.D., ASST PG 23, Bergamo.

*** Direttore Centro Studi Consumi e Dipendenze, Milano.
FeDerSerD Informa, n. 39 A, 2026.

L'inibizione di questi enzimi mantiene elevate le concentrazioni di dopamina nello spazio sinaptico, consolidando il ciclo della dipendenza (Raj Kumar Tiwari, 2020).

I meccanismi che sostengono il tabagismo vanno oltre il solo rinforzo positivo.

La nicotina agisce anche come sostanza "nootropica," migliorando la performance cognitiva, la memoria e l'attenzione.

Questa proprietà può fungere da rinforzo positivo secondario, in particolare in individui con deficit cognitivi preesistenti.

Al contempo, il mantenimento della dipendenza è fortemente legato al rinforzo negativo, ovvero l'alleviamento dei fastidiosi sintomi dell'astinenza che si manifestano quando l'uso cessa.

Questi sintomi includono irritabilità, ansia, umore depresso, difficoltà di concentrazione e un aumento dell'appetito.

Il "craving", l'intenso desiderio di fumare, è una risultante complessa di fattori emotivi, cognitivi e fisici che spingono l'individuo a riprendere l'uso per ritrovare sollievo.

La predisposizione alla dipendenza da nicotina è considerata una condizione ad alta ereditabilità (Cardonna, 2006).

La ricerca post-2020 ha rafforzato la comprensione del ruolo che la genetica gioca nel determinare il rischio e la gravità del tabagismo.

Uno dei geni più studiati è il *CYP2A6*, che codifica per un enzima del citocromo P450 responsabile del metabolismo del 70-80% della nicotina (Loukola, 2014).

I polimorfismi genetici di questo enzima influenzano la velocità con cui la nicotina viene metabolizzata.

Gli individui con alleli che conferiscono un'elevata attività metabolica (come il *CYP2A6*1*) eliminano la nicotina più velocemente, costringendoli a fumare un maggior numero di sigarette per mantenere i livelli ematici desiderati e, di conseguenza, sviluppano una dipendenza più grave.

Al contrario, le persone con alleli a bassa attività metabolica (come il *CYP2A6*2*) fumano meno per mantenere lo stesso livello di nicotina nel corpo, risultando in una dipendenza minore (Loukola, 2014).

Le analisi su larga scala (GWAS) hanno confermato che il più forte contributo genetico al tabagismo deriva da variazioni nel cluster genico *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* sul cromosoma 15q25.1 (Tobacco and Genetics Consortium, 2010).

Questo cluster codifica per le subunità $\alpha 5$, $\alpha 3$ e $\beta 4$ dei nAChRs, che mediano gli effetti fisiologici della nicotina (Sharma, 2008).

Le variazioni in questa regione sono fortemente correlate alla quantità di sigarette fumate al giorno. Nel complesso, la ricerca ha identificato oltre 3.500 variazioni del DNA associate ai comportamenti di fumo e di consumo di alcol.

La predisposizione genetica non agisce in modo isolato, ma si intreccia con i fattori ambientali e socio-economici (Pasman, 2021).

Individui con una vulnerabilità genetica più alta possono reagire in modo più marcato a fattori ambientali che facilitano l'iniziazione al fumo, come l'esposizione al fumo passivo in famiglia, la pubblicità o un contesto socio-economico svantaggiato.

Questo crea un circolo vizioso in cui il comportamento (fumo) rinforza le alterazioni biologiche (dipendenza neurobiologica e genetica), le quali a loro volta rendono l'individuo ancora più suscettibile agli stimoli esterni, cementando un ciclo cronico e resistente al cambiamento.

La dipendenza, quindi, non è un fenomeno lineare, ma la risultante di una sinergia dinamica tra predisposizione genetica, vulnerabilità neurobiologica e contesto psicologico e sociale.

Nel percorso di cessazione dal fumo, il supporto farmacologico rappresenta un elemento determinante, soprattutto nelle fasi in cui la neurobiologia della dipendenza continua a esercitare la sua forza.

Tra le molecole oggi più studiate e utilizzate, la *citisina* occupa una posizione di particolare interesse, grazie alla sua efficacia documentata e al profilo rischiobeneficio favorevole.

Il suo meccanismo d'azione è affascinante perché si inserisce direttamente nei circuiti neurochimici che sostengono la dipendenza nicotinic.

La citisina presenta infatti una marcata affinità per i recettori nicotinici $\alpha 4\beta 2$, i principali mediatori degli effetti centrali della nicotina.

Una volta assunta, si lega a questi recettori comportandosi come un agonista parziale: attiva il sistema della ricompensa in modo controllato, stimolando un rilascio moderato di dopamina.

Questo livello di attivazione, pur inferiore a quello indotto dalla nicotina, è sufficiente per ridurre il craving e attenuare i sintomi di astinenza, due dei principali ostacoli nei tentativi di smettere.

Parallelamente, la citisina svolge anche una funzione di antagonista parziale.

Occupando i recettori, impedisce alla nicotina di legarsi e di esercitare il suo tipico effetto gratificante. Se una persona fuma durante il trattamento, la sigaretta non produce più la consueta sensazione di piacere: la "ricompensa" viene neutralizzata.

Questo duplice meccanismo – attenuazione dell'astinenza e blocco della gratificazione – contribuisce a indebolire progressivamente il rinforzo comportamentale che sostiene la dipendenza.

Riferimenti bibliografici

- American Psychiatric Association DSM-5 Task Force (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™* (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc. Doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
- Amram D.L., Zagà V., & Vegliach A. (2022). Una review narrativa sulle complesse proprietà di rinforzo della nicotina. *Tabaccologia*, XX(4): 8-26.
- Loukola A. et al. (2014). *Genetics and smoking - Curr Addict Reports*, March 1, 1(1): 75-82. Doi: 10.1007/s40429-013-0006-3.
- Pasman J.A. et al. (2022). Genetic Risk for Smoking: Disentangling Interplay Between Genes and Socioeconomic Status. *Behavior Genetics*. Doi: 10.1007/s10519-021-10094-4.
- Prochaska J.J. (2024). *Manuali MSD Edizione Professionisti*, luglio. <https://www.msdmanuals.com/it/professionale/argomenti-speciali/uso-di-tabacco/fumo-e-altri-usi-del-tabacco>.
- Sharma G., & Vijayaraghavan S. (2008). Nicotinic Receptors: Role in Addiction and Other Disorders of the Brain. *Subst Abuse*, Nov 11, 1: 81-95.
- Tobacco and Genetics Consortium (2010). Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behaviour. *Nat Genet*, May, 42(5): 441-7. Doi: 10.1038/ng.571.