

La genetica e il vaccino anti-nicotina possono prevenire il tabagismo e le patologie ad esso correlate?

Wayne D. Hall *

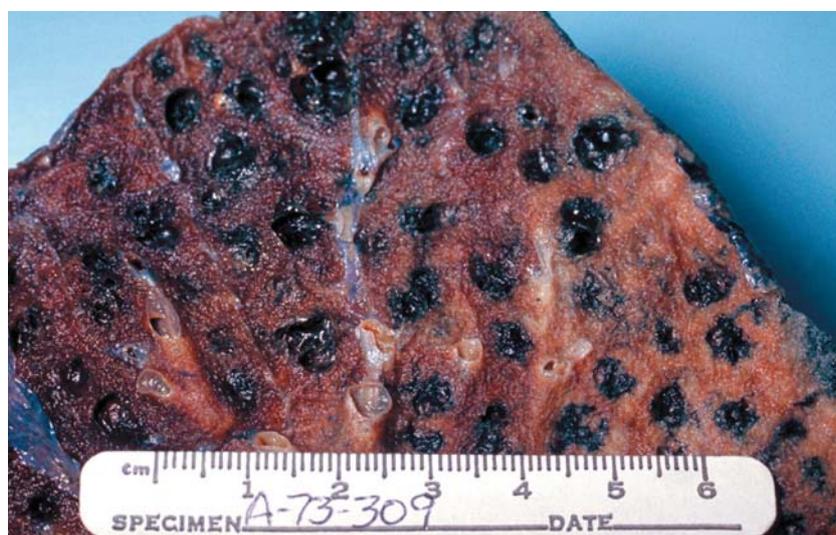
* Office of Public Policy and Ethics, Institute for Molecular Bioscience, University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia

Le biotecnologie finalizzate a prevenire il tabagismo e le patologie ad esso correlate possono risultare come sottoprodotti non intenzionali della ricerca sulla genetica della dipendenza da nicotina e l'efficacia dei vaccini per smettere di fumare. Per molti fautori del controllo del tabagismo, qualsiasi argomentazione genetica sul tabagismo rappresenta un anatema a causa dell'uso, da parte dell'industria del tabacco, delle ipotesi genetiche di Fisher [1] per dimostrare che fumare sigarette non provoca il cancro ai polmoni [2,3]. I sostenitori del controllo del tabagismo affermano che l'obiettivo della politica anti-fumo dovrebbe essere quello di eliminare il tabagismo imponendo alte tasse sui prodotti del tabacco, impedendo all'industria del tabacco di pubblicizzare i propri prodotti, riducendo l'accesso al tabacco e le possibilità di fumare, riducendo l'esposizione dei non fumatori al fumo passivo [4]. Queste politiche hanno ridotto sostanzialmente la prevalenza dei fumatori nei paesi sviluppati che le hanno adottate.

Anche se si concorda con queste politiche, sarebbe sconsiderato ignorare le prove che i fattori genetici esercitano un ruolo nell'insorgenza e nella persistenza del tabagismo, o le spiegazioni neurobiologiche del perché alcuni fumatori trovano così difficile smettere di fumare. Infatti, l'uso scorretto fatto nel passato delle ricerche genetiche sulla nicotina e la possibile incomprendimento pubblica del ruolo del vaccino anti-nicotina, hanno reso ancora più importante per i medici generici e i ricercatori di genetica e neurobiologia prestare molta attenzione alle modalità affascinanti ma sbagliate con cui queste conoscenze potrebbe essere impiegate.

Titolo originale:
 "Will nicotine genetics and nicotine vaccine prevent cigarette smoking and smoking-related diseases?" -
 PLoS Med 2(9): e266.

Traduzione a cura di:
 Addiction & Neuroscience Verona Group.



In questo articolo, verrà spiegato perché sarebbe sconsigliato usare le conoscenze genetiche e neurobiologiche per prevenire il tabagismo e le patologie ad esso correlate. Tuttavia potrebbe sembrare non plausibile a coloro che sono bene informati sui meccanismi genetici del tabagismo o sulle politiche di controllo del fumo, poiché è l'uso preventivo di nozioni genetiche e dei vaccini anti-nicotina che più stimolano l'interesse dei media e del pubblico. I maggiori cambiamenti che questi approcci affrontano necessitano di essere ampiamente compresi se vogliamo evitare che l'utilizzo controverso di questi strumenti metta a repentaglio l'efficacia delle politiche di controllo e lo sviluppo di metodi migliori per aiutare i fumatori a smettere di fumare.

LA GENETICA DEL TABAGISMO

Studi condotti su gemelli [5,6] hanno stimato un tasso di ereditarietà del 50% per l'insorgenza e del 70% per la persistenza del tabagismo [5,7,8]. Esiste un numero plausibile di "geni candidati" predittori di un maggiore rischio di dipendenza da nicotina [5,8]. Questi includono il polimorfismo dei geni che interessa il metabolismo della nicotina, codificando le proteine-recettore della dopamina e i trasportatori che mediano la ricompensa nel Nucleo Accumbens [9]. L'ipotesi più plausibile è che geni multipli siano coinvolti nell'insorgenza e persistenza del tabagismo [5,7,10,11], ciascuno dei quali (considerato singolarmente) aumenta modestamente il rischio di sviluppare dipendenza. I rischi relativi agli alleli che sono stati più consistentemente associati all'insorgenza, all'adozione, alla persistenza e alla cessazione del tabagismo, sono tipicamente inferiori a 1.30 [5], conformi al grado di associazione tra polimorfismi ed altre patologie umane compreso tra 1.2 – 1.5 [12].

TEST GENETICI PREDITTIVI DEI RISCHI DI DIPENDENZA DA NICOTINA

I test genetici predittivi dei rischi di dipendenza sono uno dei primi aspetti che spesso i giornalisti indicano a proposito della ricerca genetica sulla dipendenza da nicotina. In questo scenario, la popolazione potrebbe essere sottoposta a test sugli alleli di predisposizione genetica, con lo scopo di fornire interventi comportamentali e farmacologici preventivi a quegli individui che mostrano una particolare predisposizione genetica al fumo [13]. Emerge un'ovvia obiezione a questa proposta, ossia non è una buona politica di sanità pubblica incoraggiare le persone a fumare tabacco, a prescindere dai rischi genetici di dipendenza [7].

Una spiegazione razionale alternativa è che lo screening permetterebbe agli individui con alta predisposizione genetica alla dipendenza da nicotina di prendere



decisioni consapevoli per evitare di fumare tabacco. Anche se abbiamo la massima considerazione dell'autonomia individuale, i test genetici sulla dipendenza da nicotina non possono rappresentare una buona politica per le seguenti ragioni [14].

Primo: quando i geni multipli predispongono a una condizione, gli alleli di predisposizione individuale predicono un modesto aumento del rischio di dipendenza [15]. Esaminare alleli multipli potrebbe migliorare la capacità predittiva solo se i risultati dei test multipli coincidessero [16,17], ma maggiore è il numero di geni coinvolti nella predisposizione alle malattie, minore è l'utilità che la maggior parte degli individui trarranno dalle informazioni sul loro genotipo. Questo perché all'aumentare del numero di alleli il rischio tende a distribuirsi seguendo la legge della distribuzione normale [17], una distribuzione in cui il numero di persone con un alto rischio di combinazioni di geni multipli è molto piccolo e la maggioranza sarà ad un livello di rischio genetico medio [7,16].

Secondo: quanto sopra significa che un gran numero di persone avrebbero bisogno di essere esaminate per identificare una minoranza esposta ad alto rischio [18,19]. Per esempio, Yang et Al. [20] hanno simulato di sottoporre ad esame 5 alleli di predisposizione, ciascuno con un tasso di rischio relativo (RR) che oscilla tra 1.5 e

3.5 e una prevalenza nella popolazione compresa tra 0.10 e 0.25 (tutti compresi nel campo di variazione dei dati empirici). Si supponeva che uno di questi alleli interagisse con l'esposizione a variabili ambientali con una prevalenza pari al 15% e un RR di 2.0. La simulazione dimostrò che coloro che risultavano positivi su tutti i 5 geni avevano una probabilità dell'81% di sviluppare patologie, che cresceva all'89% se erano stati esposti anche ai fattori di rischio ambientale. Tuttavia, l'incidenza di questi rischi era pari a 4 persone ogni 100.000, e solo 79 individui su 100.000 avrebbero corso un rischio maggiore del 50%.

Terzo: i test genetici predittivi potrebbero avere effetti contrari indesiderati. Questo potrebbe essere il caso, ad esempio, se esaminando degli adolescenti per la predisposizione alla dipendenza da nicotina aumentasse la loro volontà di iniziare a fumare – come potrebbe capitare, ad esempio, se fossero indotti a verificare l'accuratezza delle previsioni genetiche fumando [7].

Quarto: lo screening è eticamente giustificabile solo se esiste un effettivo intervento per prevenire la malattia in coloro che sono esposti ad un alto rischio genetico [15,21]. “Evitare di fumare” è un buon consiglio, incurante della predisposizione genetica di ciascuno. La prospettiva di accostare i test genetici ad alcuni interventi di prevenzione appare come un'opzione più interessante, specialmente quando un intervento del genere – un vaccino anti-nicotina – viene sviluppato e sperimentato da tre società farmaceutiche per smettere di fumare [22].

L'USO DEL VACCINO ANTI-NICOTINA A SCOPO PREVENTIVO

Il “vaccino anti-nicotina” induce il sistema immunitario a produrre anticorpi che si fissano alla nicotina per impedirle di attraversare la barriera ematoencefalica per agire sui recettori nel cervello [23,25]. Gli studi condotti su cavie hanno dimostrato che fissare la nicotina a proteine antigene adeguate produce anticorpi che hanno un'alta affinità per la nicotina [23,24,25]. La vaccinazione degli animali attenua gli effetti della nicotina [24], abolisce l'auto somministrazione di nicotina [23] e sopprime il rilascio della dopamina nel Nucleo Accumbens [26].

La vaccinazione attiva contro la nicotina potrebbe ridurre le ricadute nei fumatori astinenti, attenuando gli effetti farmacologici della nicotina durante i primi mesi dopo la cessazione, quando la maggior parte dei fumatori ricade [25]. Il vaccino anti-nicotina potrebbe essere eluso aumentando le dosi di nicotina, ma, attenuandosi gli effetti di ricompensa della nicotina, potrebbe, ciononostante, essere sufficiente a ridurre il tasso di recidiva nei fumatori rendendo meno probabile una ricaduta che conduce a tornare a fumare quotidianamente [22,25]. Questa promettente tecnologia immunologica per mi-

gliorare la probabilità di successo nello smettere di fumare è attualmente in fase di sperimentazione [22,25].

Il termine “vaccino” inevitabilmente spinge i giornalisti a chiedere notizie in merito al possibile uso preventivo. L'equivoco secondo cui un vaccino produrrà un'immunità durevole per tutta la vita contro la nicotina può spingere i genitori a vaccinare i propri figli [27]. In quanto minori, i bambini non sarebbero in grado da un punto di vista legale di acconsentire al vaccino, ma dal momento che i genitori già operano delle scelte per i loro figli su altri vaccini ed interventi che condizionano la loro vita (ad esempio la dieta e l'educazione), alcuni hanno sostenuto che la vaccinazione contro la nicotina e altre droghe rappresenta semplicemente un'altra decisione che i genitori dovrebbero essere in grado di fare per conto dei loro figli [27]. Questa argomentazione è probabile che sia contestata dai fautori delle libertà civili e dagli adolescenti che non concordano con il volere dei genitori. Ci si può aspettare che l'industria del tabacco amplifichi questi pareri discordanti.

Anche se mettiamo da parte le questioni etiche, ci sono molti ostacoli di ordine pratico all'uso preventivo del vaccino anti-nicotina nei bambini. Primo, il periodo di copertura limitato degli attuali vaccini richiederebbe ulteriori richiami, forse ogni due o tre mesi durante l'adolescenza [28]. In secondo luogo, il fatto che il vaccino potrebbe essere aggirato usando alte dosi di nicotina significa che il vaccino potrebbe essere controproducente se gli adolescenti fossero spinti a verificarne la relativa efficacia. In terzo luogo, sarebbe troppo costoso vaccinare tutti i bambini con un vaccino anti-nicotina che avrebbe, probabilmente, un'efficacia preventiva modesta. Questi ostacoli (e le difficoltà che ci si potrebbe aspettare quando il vaccino è utilizzato a scopo preventivo nei bambini) rendono improbabile che la vaccinazione universale possa essere finanziata con fondi pubblici.

“Vaccinazione consigliata” o “Alto rischio” potrebbero essere delle opzioni più plausibili perché sarebbe meno costoso vaccinare i giovani individuati ad “alto rischio genetico” per il tabagismo. Anche la fattibilità di questo approccio è piuttosto dubbiosa, dato il probabile basso valore predittivo dei test genetici per il rischio di tabagismo (sottolineato prima), la dubbiosa efficacia preventiva di un vaccino anti-nicotina, e i possibili effetti nocivi del vaccino, così come la stigmatizzazione di coloro che risultano positivi agli esami e la discriminazione nei loro confronti da parte di terze persone, quali le società di assicurazione per la vita o la salute.

L'uso *off-label*¹ del vaccino anti-nicotina da parte di un medico, su richiesta di un genitore, rappresenta la modalità più probabile con cui il vaccino verrà usato a scopo preventivo. Diventa difficile prevedere come que-

¹ Off-label: detto di farmaco che viene assunto in circostanze non previste o non consigliate dal produttore.

sto possa essere evitato se il vaccino anti-nicotina viene approvato per scopo terapeutico, all'infuori della conoscenza dei medici e dei genitori dei limiti di questo approccio.

TEST PER LA PREDISPOSIZIONE GENETICA ALLE PATOLOGIE TABACCO-CORRELATE

I fattori genetici sembrano svolgere un ruolo nella predisposizione a molte forme di cancro non ereditarie, sebbene ci sia disaccordo riguardo al peso di questo ruolo [29-32]. È stato dimostrato che i polimorfismi, che interessano il metabolismo degli agenti cancerogeni nel fumo di tabacco e la riparazione dei danni del DNA, possono aumentare il rischio nei fumatori di sviluppare il cancro polmonare [33-35]. Ci sono inoltre indicazioni che i polimorfismi incidano sulla probabilità nei fumatori di sviluppare cardiopatia [36] ed affezione polmonare ostruttiva [37].

Molti fumatori indecisi possono essere attratti dall'idea, solo superficialmente plausibile, di poter continuare a fumare senza conseguenze nocive se non hanno alcun allele che li predispone ad un rischio per le patologie tabacco-correlate [38]. Tuttavia, questo tipo di esame è ben lontano dal funzionare, per ragioni che dovrebbero essere ampiamente comprese dalla comunità.

Primo se, come sembra probabile, geni multipli sono coinvolti nella predisposizione alle patologie tabacco-correlate, allora la possibilità di predire il rischio di tali patologie tramite i test genetici non può essere migliorata dalla capacità predittiva del rischio di malattia basata sullo stato di chi fuma.

In secondo luogo, il fumo di sigaretta è causa di diverse patologie, le più frequenti sono il cancro ai pol-

moni e altre forme tumorali, cardiopatia ed affezione polmonare ostruttiva. Ciò significa che soltanto predire il rischio genetico delle malattie tabacco-correlate più comuni implicherebbe verificare tantissimi polimorfismi.

In terzo luogo, affinché gli alleli multipli di predisposizione vengano esaminati per svariate patologie, la maggior parte dei fumatori sarebbe esposta ad un maggior rischio genetico di sviluppare almeno una patologia tabacco-correlata [38]. Per esempio, se selezionassimo sei differenti alleli di predisposizione (ciascuno con un RR di 1.5, una prevalenza del 10%, e rischi moltiplicativi) per ciascuna delle cinque maggiori malattie tabacco-correlate (cancro polmonare, malattia coronarica, affezione polmonare cronica, altri cancri e ictus cerebrale), allora soltanto il 3% della popolazione selezionata non sarebbe esposta al rischio di sviluppare una di queste patologie. Per contro, il 97% dei fumatori sarebbe esposto al rischio di sviluppare almeno una di queste malattie se continuasse a fumare.

CONCLUSIONI

L'uso a scopo preventivo della genetica e del vaccino anti-nicotina – lo screening della popolazione per la predisposizione genetica alla dipendenza da nicotina, vaccinare i bambini che non fumano contro gli effetti della nicotina, lo screening dei fumatori per i polimorfismi predittori di un'augmentata predisposizione genetica alle patologie tabacco-correlate – rappresentano opzioni della politica contro il fumo di dubbia efficacia, redditività e moralità. Dobbiamo accertarci che l'uso speculativo di queste tecnologie non insidi l'efficacia delle politiche contro il fumo e lo sviluppo di modalità più efficaci di assistenza ai fumatori per smettere di fumare.

BIBLIOGRAFIA

1. Fisher RA. Cigarettes, cancer and statistics. *Centen Rev.* 1958;2:151–166.
2. Kozlowski LT. Rehabilitating a genetic perspective in the study of tobacco and alcohol use. *Br J Addict.* 1991;86:517–520.
3. Stolley PD. When genius errs: R.A. Fisher and the lung cancer controversy. *Am J Epidemiol.* 1991;133:416–425.
4. Rabin RL, Sugarman SD., editors. *Regulating tobacco.* Oxford: Oxford University Press; 2001. 299 pp.
5. Lerman C, Berrettini W. Elucidating the role of genetic factors in smoking behavior and nicotine dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003;118:48–54.
6. True WR, Heath AC, Scherrer JF, Waterman B, Goldberg J, et al. Genetic and environmental contributions to smoking. *Addiction.* 1997;92:1277–1287.
7. Hall WD, Madden P, Lynskey M. The genetics of tobacco use: Methods, findings and policy implications. *Tob Control.* 2002;11:119–124.
8. Munafo M, Clark T, Johnstone E, Murphy M, Walton R. The genetic basis for smoking behavior: A systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2004;6:583–597.
9. Munafo M, Johnstone E, Murphy M, Walton R. New directions in the genetic mechanisms underlying nicotine addiction. *Addict Biol.* 2001;6:109–117.
10. Crabbe JC. Genetic contributions to addiction. *Annu Rev Psychol.* 2002;53:435–462.
11. Uhl GR, Liu QR, Naiman D. Substance abuse vulnerability loci: Converging genome scanning data. *Trends Genet.* 2002;18:420–425.
12. Ioannidis JPA, Trikalinos TA, Ntzani EE, Contopoulos-Ioannidis DG. Genetic associations in large versus small studies: An empirical assessment. *Lancet.* 2003;361:567–571.
13. Collins FS. Shattuck lecture—Medical and societal consequences of the Human Genome Project. *N Engl J Med.* 1999;341:28–37.
14. Holtzman NA, Marteau TM. Will genetics revolutionize medicine? *N Engl J Med.* 2000;343:141–144.
15. Evans JP, Skrzynia C, Burke W. The complexities of predictive genetic testing. *BMJ.* 2001;322:1052–1056.
16. Khoury MJ, Yang Q, Gwinn M, Little J, Dana Flanders W. An epidemiologic assessment of genomic profiling for measuring susceptibility to common diseases and targeting interventions. *Genet Med.* 2004;6:38–47.
17. Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, et al. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet.* 2002;31:33–36.
18. Holtzman NA, Shapiro D. Genetic testing and public policy. *BMJ.* 1998;316:852–856.
19. Vineis P, Schulte P, McMichael AJ. Misconceptions about the use of genetic tests in populations. *Lancet.* 2001;357:709–712.
20. Yang Q, Khoury MJ, Botto L, Friedman JM, Flanders WD. Improving the prediction of complex diseases by testing for multiple disease-susceptibility genes. *Am J Med Genet.* 2003;72:636–649.
21. Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ER. Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med.* 2003;348:50–58.
22. Hall WD. The prospects for immunotherapy in smoking cessation. *Lancet.* 2002;360:1089–1091.
23. Lindblom N, de Villiers SH, Kalayanov G, Gordon S, Johansson AM, et al. Active immunization against nicotine prevents reinstatement of nicotine-seeking behavior in rats. *Respiration.* 2002;69:254–260.
24. Pentel P, Malin D. A vaccine for nicotine dependence: Targeting the drug rather than the brain. *Respiration.* 2002;69:193–197.
25. Vocci FJ, Chiang CN. Vaccines against nicotine: How effective are they likely to be in preventing smoking? *CNS Drugs.* 2001;15:505–514.
26. de Villiers SH, Lindblom N, Kalayanov G, Gordon S, Malmerfelt A, et al. Active immunization against nicotine suppresses nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens shell. *Respiration.* 2002;69:247–253.
27. Cohen PJ. Immunization for prevention and treatment of cocaine abuse: Legal and ethical implications. *Drug Alcohol Depend.* 1997;48:167–174.
28. Kosten TR, Rosen M, Bond J, Settles M, Roberts JS, et al. Human therapeutic cocaine vaccine: Safety and immunogenicity. *Vaccine.* 2002;20:1196–1204.
29. Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer.* 2002;99:260–266.
30. Hemminki K, Lonnstedt I, Vaitinen P, Lichtenstein P. Estimation of genetic and environmental components in colorectal and lung cancer and melanoma. *Genet Epidemiol.* 2001;20:107–116.
31. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343:78–85.
32. Risch N. The genetic epidemiology of cancer: Interpreting family and twin studies and their implications for molecular genetic approaches. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:733–741.
33. Bouchardy C, Benhamou S, Jourenkova N, Dayer P, Hirvonen A. Metabolic genetic polymorphisms and susceptibility to lung cancer. *Lung Cancer.* 2001;32:109–112.
34. Nasca PC. Tobacco and cancer. In: Nasca PC, Pestides H., editors. *Fundamentals of cancer epidemiology.* Gaithersburg (Maryland): Aspen; 2001. pp. 139–174.
35. Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility to lung cancer: A review. *Cancer Metastasis Rev.* 1997;16:295–307.
36. Humphries SE, Talmud PJ, Hawe E, Bolla M, Day IN, et al. Apolipoprotein E4 and coronary heart disease in middle-aged men who smoke: A prospective study. *Lancet.* 2001;358:115–119.
37. Lomas DA, Silverman EK. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2001;2:20–26.
38. Wang XL, Mahaney MC. Genotype-specific effects of smoking on risk of CHD. *Lancet.* 2001;358:87–88.

