

66° CONGRESSO DI STORIA DELLA FARMACIA
Chiostro del Convento Agostiniano di Santo Spirito (Firenze)
28-29 MAGGIO 2016

❧

STORIA E NUOVE PROPRIETÀ
FARMACOTOSSICOLOGICHE DELLA NICOTINA

Alessandro Bartolini

Fin dalla notte dei tempi l'uomo ha assunto sostanze voluttuarie inalando fumo (oppio, marijuana, ecc.). Il fumo di tabacco, tuttavia, si è diffuso in Europa solo dopo la scoperta dell'America (1492) per il semplice fatto che la pianta del tabacco è originaria del nuovo mondo ed era usata, specialmente per i riti religiosi (calumet della pace ecc.), dai Pellirosse. Cristoforo Colombo conobbe la pianta del tabacco presso gli indigeni dell'isola Hispaniola (Haiti). Il tabacco, pertanto, similmente alla patata e al pomodoro, tutte e tre piante solanacee, fu introdotto in Europa dal 1500. Nel 1560 Jean Nicot de Villemain portò i semi e le foglie della pianta del tabacco, descritta come panacea miracolosa, alla corte francese. Linneo la classificò nel 1753 col nome di *Nicotiana tabacum* in onore di Nicot de Villemain. La pianta contiene un alcaloide velenoso: la nicotina (*Fig. 1*).

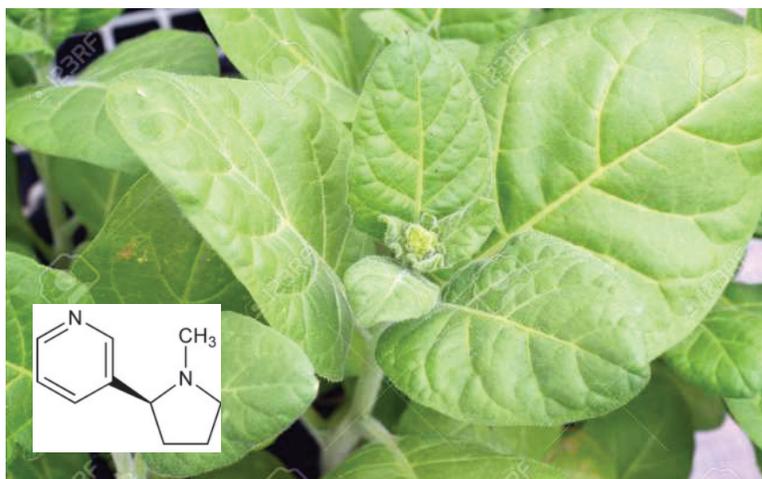


Fig. 1 – Pianta di tabacco e formula della nicotina.

Neonicotinoids	<u>Acetamiprid</u> · <u>Clothianidin</u> · <u>Dinotefuran</u> · <u>Imidacloprid</u> (CONFIDOR o WARRANT) · <u>Nitenpyram</u> · <u>Nithiazine</u> · <u>Thiacloprid</u> · <u>Thiamethoxam</u>
Pyrethroids	<u>Allethrins</u> · <u>Bifenthrin</u> · <u>Bioallethrin</u> · <u>Cyfluthrin</u> (ZAPI) · <u>Cyhalothrin</u> · <u>Cypermethrin</u> · <u>Cyphenothrin</u> · <u>Deltamethrin</u> (DECIS) · <u>Empenthrin</u> · <u>Etofenprox</u> (TREBON) · <u>Fenvalerate</u> · <u>Imiprothrin</u> · <u>Metofluthrin</u> · <u>Permethrin</u> · <u>Phenothrin</u> · <u>Prallethrin</u> · <u>Pyrethrin</u> (I, II; <u>chrysanthemic acid</u>) · <u>Pyrethrum</u> · <u>Resmethrin</u> · <u>Silafluofen</u> · <u>Tefluthrin</u> · <u>Tetramethrin</u> · <u>Tralomethrin</u> · <u>Transfluthrin</u>

Fig. 2 – Alcuni insetticidi largamente usati in agricoltura.

Il primo ad avvelenare il fratellastro con un estratto di *Nicotiana tabacum* fu, nel XIX secolo, il conte belga Hippolyte Visart de Bocarmé.

Com'è noto, i vegetali spesso si difendono dalla voracità degli animali con molti mezzi (spine, odori o sapori nauseabondi, proprietà orticanti e principalmente attraverso sostanze velenose contraddicendo pertanto la credenza popolare che tutto quello che è di origine naturale sia benefico). Anche tra le piante solanacee ce ne sono alcune molto velenose come per esempio, oltre la *Nicotiana tabacum*, l'*Atropa belladonna* (*Atropa* era, nella mitologia greca, una delle tre Parche che dava la morte tagliando il filo della vita). Come ci ricorda il Prof. Cipriani, nelle sue meravigliose lezioni, fa eccezione, oltre al pomodoro, la patata, quest'ultima ora usatissima, ma che per molti anni (circa 100) fu impiegata solo per nutrire i maiali essendo erroneamente ritenuta velenosa al pari di altre solanacee (*Atropa belladonna*, *Datura stramonium*, *Hyoscyamus niger*). In particolare si riteneva che causasse la lebbra e la scrofolo.

Molti insetticidi largamente usati in agricoltura derivano o direttamente dal tabacco (estratto oleoso) o da derivati chimici (analoghi strutturali) della nicotina. Due importantissime categorie d'insetticidi appartengono, infatti, a prodotti chimici derivati da veleni vegetali: i neonicotinoidi e i piretroidi (Fig. 2). Ai neonicotinoidi appartiene, per esempio, uno degli insetticidi più usati in agricoltura: l'Imidacloprid più noto con i nomi commerciali di Confidor o di Warrant.

La nicotina quindi, in funzione della dose assunta, può essere o un veleno mortale o uno psicostimolante o, infine, un liberatore di fattori di crescita e pertanto utile sia per accelerare la guarigione di ferite tanto patologiche (colite ulcerosa, dolore neuropatico) che accidentali (traumi). Deve essere quindi ben chiaro che la nicotina, proprio in virtù della capacità di liberare alcuni fattori di crescita, come per esempio l'artemina, può indurre o comunque accelerare la crescita di tumori.

A questo punto delle conoscenze, riterrei che gli effetti negativi della nicotina prevalgano su quelli positivi. Vediamo ora come la nicotina esercita le sue azioni farmacotossicologiche. È a tutti ben noto che l'acetilcolina (ACh) è un neurotrasmettitore importantissimo sia a livello periferico (sistema parasimpatico, trasmissione neuromu-

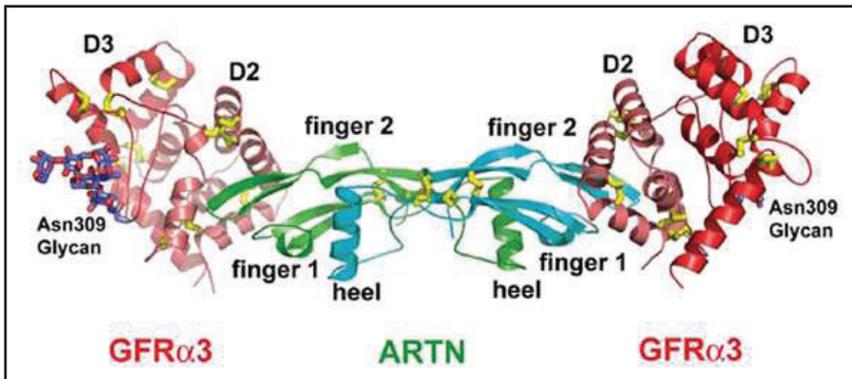


Fig. 3 – Struttura dell'artemina complessata con il suo recettore.

scolare) che centrale (memoria, tremore, ecc.). La nicotina mima l'azione dell'ACh interagendo con i recettori nicotinici colinergici sia a livello centrale che periferico. Una parte dei recettori colinergici ha preso pertanto il nome di recettori nicotinici proprio per la proprietà della nicotina di attivarli o, in alcuni casi, di inibirli. Sono già stati scoperti innumerevoli sottotipi di recettore nicotinico e, probabilmente, altri saranno trovati in futuro. Ad oggi, sono noti vari sottotipi di recettore sia neuronali sia muscolari. Tra i più importanti, ricordo: l' $\alpha 3\beta 4$, l' $\alpha 4\beta 2$, l' $\alpha 9\alpha 10$ e l' $\alpha 7$. L' $\alpha 3\beta 4$ è il recettore dei gangli simpatici e parasimpatici mentre l' $\alpha 4\beta 2$ è un recettore importante a livello del sistema nervoso centrale che, insieme al recettore alfa7, è ritenuto responsabile del miglioramento dell'attenzione, dell'apprendimento e della memoria di lungo termine. Infine il blocco del recettore $\alpha 9\alpha 10$ previene il dolore neuropatico sperimentalmente indotto⁽¹⁾ aprendo così la possibilità dello sviluppo di nuovi farmaci analgesici.

Nel 2009/2011 abbiamo riportato^(2,3) che, attivando cronicamente i recettori nicotinici del sistema nervoso centrale, si aumentano i livelli di artemina. L'artemina è un fattore di crescita appartenente alla famiglia dei fattori neurotrofici gliali (GDFLs) (Fig. 3). Possiede quindi notevoli proprietà di indurre la crescita e la sopravvivenza di neuroni

⁽¹⁾ ROMERO H.K., CHRISTENSEN S.B., DI CESARE MANNELLI L., GAJEWIAK J., RAMACHANDRA R., ELMSLIE K.S., VETTER D.E., GHELARDINI C., IADONATO S.P., MERCADO J.L., OLIVERA B.M., MCINTOSH J.M., *Inhibition of $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptors prevents chemotherapy-induced neuropathic pain*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Feb 21. pii: 201621433. doi: 10.1073/pnas.1621433114.

⁽²⁾ DI CESARE MANNELLI L., GHELARDINI C., MENOTTI CALVANI L., NICOLAIR., MOSCONI L., TOSCANO A., PACINI A., BARTOLINI A., *Neuroprotective Effects of Acetyl-L-carnitine on Neuropathic Pain and Apoptosis: A Role for the Nicotinic Receptor*, Journal of Neuroscience Research 87: 200-207 (2009).

⁽³⁾ BARTOLINI A., DI CESARE MANNELLI L., GHELARDINI C., *Analgesic and antineuropathic drugs acting through central cholinergic mechanisms*, in Recent Pat CNS Drug Discov. 2011 May 1; 6(2): 119-40.

danneggiati. È tuttavia molto probabile e verosimile che i fattori di crescita liberati dalla somministrazione cronica di nicotina facilitino la crescita di varie neoplasie e tumori. Viene attualmente falsamente ritenuto che la pericolosità del fumo sia dovuta principalmente ai catrami sviluppati durante la combustione del tabacco (benzopireni, idrocarburi policiclici aromatici, ecc.) e per questo vengono vendute sigarette elettroniche contenenti solo nicotina ed acqua. Questa abitudine è molto pericolosa e pertanto è necessario sfatare la convinzione che la nicotina non induca od acceleri la crescita di tumori.

Alessandro Bartolini

alessandro.bartolini@unifi.it

Ordinario in pensione del Dipartimento di Farmacologia (NEUROFARBA)
della Università di Firenze

HISTORY AND NOVEL PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF NICOTINE

ABSTRACT

Among the several activities of nicotine, we report the ability of this alkaloid to release glial derived neurotrophic factors (GDNFs), explicitly artemin, which promotes the grow and the healing of injured neuronal cells. Nevertheless, nicotine by having this good effect, is, at the same time, seriously responsible to the real risk to facilitate the grow of tumours. This risk is not bypassed by the use of electronic cigarettes since nicotine is usually used also in such kind of device.