

*Identificato enzima chiave da cui dipende il successo delle cure. Il ruolo dei fattori genetici e ambientali nel rischio di patologie psicotiche nei giovani. Studio SPOKE 5 di MNESYS dedicato a “Umore e Psicosi”, coordinato dall’Università degli Studi di Ferrara*



(foto: Pixabay)

Napoli, 24 giugno 2024 - Il 20% degli italiani soffre di almeno un disturbo mentale: sono mezzo milione gli individui che presentano schizofrenia e disturbi bipolari e 3 milioni le persone nel nostro Paese che sono affetti da depressione, una malattia che nella sua forma più grave, definita depressione maggiore, ha un impatto estremamente significativo sulla qualità della vita ed è considerata dall’Organizzazione Mondiale della Sanità al primo posto come onere sociale tra tutte le patologie, prima ancora delle malattie cardiovascolari.

Sono questi alcuni degli aspetti esplorati all’interno dello Spoke 5 di MNESYS dedicato a “Umore e Psicosi” che concentra la propria ricerca sulle malattie psicotiche e affettive, patologie che si stanno svelando sempre più capaci di colpire l’individuo non solo dal punto di vista mentale, ma anche fisico.

“La depressione non va considerata unicamente una patologia mentale - sottolineano Luigi Grassi, ordinario di Psichiatria presso l’Università di Ferrara e coordinatore dello Spoke 5, e Alessio Maria Monteleone dell’Università Vanvitelli di Napoli e co-principal investigator - ma un disturbo che coinvolge molti organi e apparati, che determina un incremento degli ormoni dello stress e una riduzione dell’attività immunitaria attraverso molti meccanismi biologici, inclusi fenomeni infiammatori a livello cerebrale. Per questo è dimostrato, nelle persone con patologie mentali severe, un aumento del rischio di sviluppare malattie fisiche, incluse quelle oncologiche”.

“La mortalità per cancro in persone affette da schizofrenia, disturbi bipolari o depressione grave è più elevata rispetto alla popolazione generale. Lo abbiamo confermato - puntualizza Grassi - sia in uno studio condotto su oltre 12.000 persone con schizofrenia o disturbo bipolare sia in un altro in via di pubblicazione, “Major depression and mortality from cancer: a 10-year Italian study”, su oltre 13.000 persone con depressione maggiore, seguite in 10 anni dai dipartimenti di salute mentale in Emilia-Romagna e messe a confronto con il tasso di decesso della popolazione regionale. Esaminando la mortalità causata dal cancro, questa è risultata dell'86% più alta nei pazienti affetti da depressione grave rispetto alla popolazione della regione”.

Fondamentale è quindi personalizzare al massimo il rischio di ammalarsi di un disturbo psichico e il tipo di intervento possibile tanto a livello farmacologico quanto psicosociale. In quest'ottica è di primaria importanza l'identificazione di variabili biologiche e genetiche che possano incidere sulla neuroinfiammazione e di conseguenza favorire l'insorgenza delle malattie psichiche e fisiche, ma anche comprendere se caratteristiche che variano da paziente a paziente possano inficiare l'efficacia della terapia prescritta.

A tal proposito, i ricercatori dello Spoke 5 sottolineano che uno dei geni che regola la produzione di un enzima chiave, il CYP2C19, coinvolto nel metabolismo di diversi farmaci, compresi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), la cura attualmente più utilizzata per la depressione maggiore, se carente comporta una alterata attività metabolica e una ridotta efficacia degli SSRI.

“Come riportato nello studio “The Effects of CYP2C19 Genotype on Proxies of SSRI Antidepressant Response in the UK Biobank”, pubblicato su *Pharmaceuticals* a settembre 2023, ciò implica che il genotipo di CYP2C19 può influenzare la risposta terapeutica e gli esiti clinici - aggiunge Chiara Fabbri, ricercatrice dell'Università di Bologna e coautrice dello studio - Abbiamo analizzato i dati relativi a oltre 40mila individui a cui erano stati prescritti gli SSRI citalopram, escitalopram o sertralina e abbiamo rilevato che i pazienti con una bassa produzione dell'enzima non rispondevano al trattamento, con conseguente maggiore probabilità di cambiare antidepressivo e di avere effetti collaterali dopo la prima prescrizione rispetto a individui senza variazioni del gene studiato”.

L'attenzione dello Spoke 5 è rivolta anche alle patologie psicotiche, disturbi che si manifestano soprattutto a partire dalla giovane età, con un picco di prevalenza nella adolescenza, ma il cui esordio spesso non viene colto, se non a distanza di mesi o anni, con un ritardo che influenza negativamente la prognosi e la stessa efficacia dei trattamenti.

“Come emerso in un nostro studio, “What is the duration of untreated psychosis worldwide? A meta-analysis of pooled mean and median time and regional trends and other correlates across 369 studies”, pubblicato su *Psychological Medicine* a dicembre 2023, la durata di malattia non trattata, cioè il tempo che intercorre tra l’insorgenza della psicosi e l’intervento terapeutico è globalmente di 42,6 settimane e, a livello europeo pari a 38,6 settimane, equivalenti a più di 9 mesi”, evidenzia Paolo Fusar Poli, professore di Psichiatria dell’Università di Pavia.

“Cogliere tali disturbi al più presto permette di migliorare gli interventi che non si devono limitare a ridurre i sintomi psichiatrici, come allucinazioni o delirio, ma a permettere alla persona di riprendere il proprio “funzionamento” e condurre una vita produttiva e soddisfacente. Per questo all’interno del nostro Spoke si sta cercando di implementare l’utilizzo, nel contesto clinico, di metodi per valutare precocemente il rischio di patologia psicotica attraverso l’analisi dei molteplici fattori che si intersecano tra loro”, prosegue Fusar Poli, citando quanto i ricercatori dello Spoke 5 hanno sottolineato nella review “Exploring causal mechanisms of psychosis risk” pubblicata su *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* nel 2024.

È emerso, inoltre, come precisato nello studio “Atlas of the Meta-Analytical Evidence of Early-Onset Psychosis”, appena uscito sul *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, che i sintomi indicativi di difficoltà cognitive sono particolarmente più evidenti nelle patologie psicotiche che si manifestano precocemente nella vita. Tali dati confermano come, all’interno del cervello, vi siano alterazioni significative delle connessioni tra aree cerebrali, che incrementano, in persone predisposte geneticamente, il rischio di sviluppare psicosi.

“Abbiamo verificato ciò in diversi studi attraverso la risonanza magnetica cerebrale funzionale - affermano Alessandro Bertolino e Giulio Pergola dell’Università di Bari che fanno riferimento ai dati pubblicati nel 2023 dal loro gruppo di ricerca, “Changes in patterns of age-related network connectivity are associated with risk for schizophrenia” su *Proceedings of the National Academy of Sciences* - Proprio durante la delicata fase di maturazione del cervello in età adolescenziale queste alterazioni dei circuiti e delle connessioni di alcune aree dello stesso cervello si correlano con il rischio genetico di sviluppare la malattia schizofrenica”.

Inoltre, in un ulteriore studio, “Dopamine signaling enriched striatal gene set predicts striatal dopamine synthesis and physiological activity in vivo”, pubblicato su *Nature Communications* nel 2024, lo stesso gruppo di ricerca ha riportato come parte delle variazioni genetiche legate alla neurotrasmissione della dopamina manifesti un effetto nel funzionamento e nella neurochimica di particolari aree cerebrali studiate in vivo nell’uomo.