

**“Epigenetica della malattie psichiatriche” è stato il titolo del corso ECM (Educazione Continua in Medicina) che l’Associazione onlus VEDERE OLTRE, in collaborazione con la Scuola Medica Ospedaliera e con il Centro Regionale S. Alessio-Margherita di Savoia per i ciechi di Roma, ha realizzato il 27 maggio scorso presso l’aula magna dello stesso Centro.**

Cercherò di ricapitolare gli argomenti più rilevanti trattati nel corso, aiutandomi con delle premesse esplicative.

#### Premesse

In modo molto sintetico è possibile dire che le nostre malattie riconoscono le seguenti diverse cause: esistono quelle genetiche propriamente dette che sono causate da alterazioni del nostro DNA (mutazioni in senso stretto di uno o più geni) come la maggior parte delle forme di disabilità intellettiva tra cui la sindrome di Down o la sindrome della X fragile; quelle “ambientali” (non genetiche) come le malattie causate da traumi o altri eventi accidentali; e quelle di gran lunga più numerose, dette multifattoriali, causate da un’interazione tra predisposizione genetica, determinata a sua volta da una serie di modeste mutazioni del nostro DNA, ciascuna per sé incapace di generare una malattia, e fattori ambientali nocivi. Tra queste possiamo includere la grande maggioranza delle malattie psichiatriche, molte malattie degenerative quali il cancro o numerose patologie cardiovascolari, le forme più comuni di diabete e tante altre ancora. Alcuni fattori ambientali sono nocivi per tutti gli esseri umani (basti pensare alle sostanze inquinanti, alle radiazioni), altre solo per chi ne è “predisposto”, come è il caso del glutine per la celiachia. Tuttavia molti fattori esterni considerati genericamente nocivi per tutti, come il fumo di sigaretta o gli agenti infettivi, sortiscono effetti dannosi diversi in funzione delle individuali capacità, geneticamente determinate, di eliminare le sostanze cancerogene o di resistere ad un determinato agente infettivo. Lo stesso vale per tutti quei fattori ambientali nocivi che è noto esercitano un effetto negativo sulla salute psichica.

#### L’epigenetica

L’ “epigenetica”, termine coniato negli anni ’40 del secolo scorso, solo recentemente si è resa protagonista di studi approfonditi riguardanti le malattie dell’uomo.

Cos’è l’epigenetica? In breve è lo studio di quell’insieme di meccanismi biologici cellulari che regolano, solitamente in modo reversibile, il funzionamento dei geni senza però determinarne mutazioni. Si tratta cioè di complessi processi biochimici che, pur consentendo alle cellule di mantenere inalterato il proprio DNA, sono in grado di “attivare” o “silenziare” i diversi i geni che esso contiene, in relazione alle funzioni che ciascuna cellula è chiamata a svolgere in un determinato tessuto in un determinato momento e così di rendere ogni cellula di un tessuto funzionalmente diversa da quelle degli altri tessuti. La così detta “impronta chimica” generata sul DNA dai meccanismi epigenetici della cellula che attiva o silenzia i suoi geni prende nome di epigenoma.

Per spiegare meglio gli effetti della regolazione epigenetica basti pensare a ciò che avviene fisiologicamente durante lo sviluppo dell’embrione. Ognuno di noi è generato dalla fusione di un ovocita materno con uno spermatozoo paterno (fecondazione). La cellula che ne deriva, lo zigote, contiene un patrimonio genetico per metà materno e per metà paterno (circa 24.000 + 24.000 geni). Ad ogni divisione cellulare (mitosi) a partire dallo zigote e per tutti le miliardi di mitosi che si succederanno nella vita pre- e postnatale le cellule duplicano il proprio DNA (i propri geni) e lo distribuiscono in parti uguali nelle due cellule figlie che ne derivano. In tal modo tutte le cellule di una persona, fino alla fine della sua vita, avranno lo stesso contenuto di geni della prima cellula da cui derivano, lo zigote. Tuttavia, già dalle primissime fasi di sviluppo dell’embrione inizia la differenziazione cellulare, ovvero quella serie di complesse modificazioni che porteranno ciascuna cellula ad assumere le specifiche funzioni del tessuto a cui è destinata. Ad esempio, le cellule del midollo osseo che daranno origine ai globuli rossi sono in grado di produrre l’emoglobina in quanto i meccanismi epigenetici rendono funzionanti i geni della globina ma silenziano quelli della cheratina o dell’albumina. Viceversa le cellule epidermiche specializzate nella produzione della

cheratina non saranno a loro volta in grado di produrre la globina del midollo osseo o l'albumina delle cellule epatiche e così via. Anche il sistema nervoso acquisisce funzioni estremamente complesse (basti pensare ai neuroni) che sono invece sconosciute agli altri tipi cellulari, ma non sarà a sua volta in grado di svolgere le funzioni tipiche delle cellule del fegato o del midollo osseo o della pelle.

Questa differenziazione è resa possibile dall'attivazione e dal silenziamento di geni di volta in volta diversi a seconda del destino di ogni singola cellula: saranno accesi quelli di cui è necessario il funzionamento e spenti tutti gli altri. Eppure il DNA (i geni) di tutti questi diversi tipi cellulari è sempre uguale. Tant'è che se si esegue un esame genetico sui villi coriali o sulle cellule del liquido amniotico o sul sangue o sulla pelle della stessa persona si ottiene sempre il medesimo risultato.

Bene, oggi sappiamo che la regolazione epigenetica che consente la differenziazione ed il corretto funzionamento delle nostre cellule può essere disturbata da fattori ambientali nocivi con il risultato di un silenziamento o di un'attivazione inappropriata dei suoi geni.

Attualmente, per numerose malattie, di cui non conosciamo la causa e che presumiamo riconoscano solo in parte un'origine genetica (quelle così dette multifattoriali), mediante le più recenti tecniche di analisi molecolare è possibile studiare in modo sempre più approfondito e mirato l'epigenoma e valutare le differenze di questo tra persone che hanno e persone di confronto che non hanno la malattia in questione. Le osservazioni più evidenti ci provengono dall'oncologia: le cellule tumorali, che pure presentano rilevanti alterazioni del DNA, contemporaneamente mostrano un quadro di estese alterazioni epigenomiche che le rende enormemente diverse dalle cellule sane.

#### Epigenetica e Malattie psichiatriche

Analoghi studi sono stati condotti su altre malattie tra cui quelle psichiatriche, sia del bambino (in particolare disturbi dello spettro autistico e ADHD), sia dell'adulto (in particolare schizofrenia e disturbo bipolare). In tutte queste condizioni appaiono significative molte differenze epigenomiche tra cellule di persone con la malattia e cellule di persone senza la malattia. Queste differenze, lungi dall'essere considerate con certezza causa o concausa dei disturbi psichiatrici studiati, si associano comunque in maniera statisticamente significativa al noto disfunzionamento di taluni circuiti nervosi compromessi in queste condizioni e mediato, in alcuni casi, da modificazioni neuro ormonali indotte dallo stressor ambientale.

Infatti si stanno acquisendo evidenze sempre più consolidate che confermano molti e già noti fattori ambientali come causa del disturbo epigenetico, sia sul versante psicologico (per es. deprivazioni affettive, violenze subite in età infantile o adolescenziale), sia sul versante ecologico (per es. contaminazioni dell'ecosistema di varia natura: metalli pesanti, polluzioni aeree, ecc.), sia sul versante nutrizionale (assunzioni di sostanze tossiche o carenze alimentari quali-quantitative, specie quelle materne in gravidanza). Questi fattori sono in grado di generare conseguenze patologiche sia che agiscano in epoca postnatale, sia, soprattutto, che agiscano in epoca prenatale e talora preconcezionale, esplicando in quest'ultimo caso un'azione diretta sui gameti. Infatti sono sempre più numerosi i dati che indicano che taluni fattori esterni non solo sono in grado di produrre effetti epigenetici negativi sui soggetti direttamente esposti, ma eventualmente anche sui membri della generazione successiva per un'azione diretta sulle cellule germinali degli esposti.

Sebbene, dunque, gli studi di epigenetica non ci svelino novità sui fattori ambientali responsabili di molti disturbi psichiatrici, e quindi non modifichino gli obiettivi della prevenzione primaria, tuttavia ci illuminano su come questi fattori possano agire (patogenesi) e sulle eventuali strade che la ricerca farmacologica debba seguire per migliorare e personalizzare la loro terapia (ad es. riattivare il funzionamento di geni silenziati da meccanismi epigenetici abnormi scatenati da uno stress cronico o da una prolungata carenza alimentare della madre durante la gravidanza).

Siamo ancora agli inizi di un cammino probabilmente lungo verso la terapia di malattie associate a disturbi epigenetici. Sono però sempre più chiari alcuni obiettivi della ricerca fino a non molto tempo fa del tutto sconosciuti.