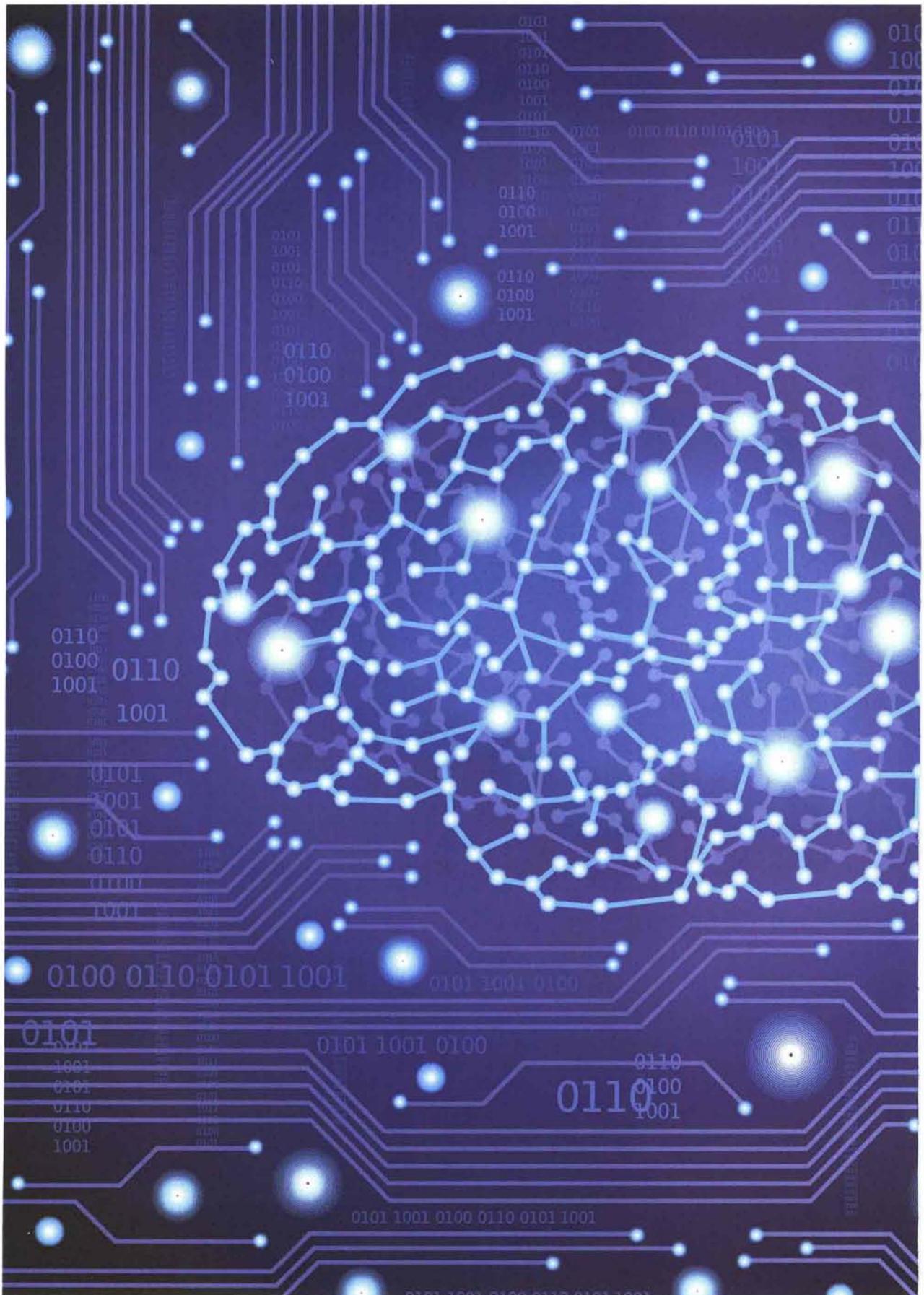


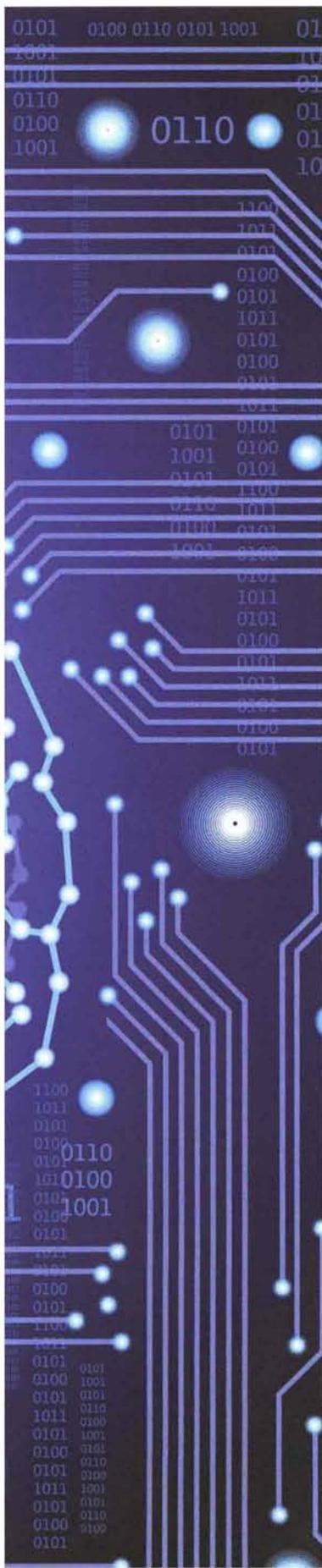
RICERCA



VLADGRIN/Shutterstock (tutte le foto del servizio)

www.ecostampa.it

097156



Oltre i farmaci

Mentre le cure psichiatriche e la ricerca farmacologica sono in stallo, gli scienziati indagano i circuiti neurali per trovare nuove vie terapeutiche

di Giovanni Sabato

“Il futuro della ricerca psichiatrica: geni e circuiti neurali». A sostenere questa drastica teoria sono Eric Kandel, James Watson e altri nomi di spicco nei campi delle neuroscienze e della genetica.

Le terapie psichiatriche languono, ricordava l'analisi sulle pagine di «Science», e la ricerca farmacologica è pressoché in stallo (si veda *La mente senza farmaci*, in «Mente & Cervello» n. 100, aprile 2013). Occorre battere strade più sofisticate, che non si limitino a irrorare il cervello di qualche molecola, ma individuino le radici biologiche delle malattie, svelando i malfunzionamenti che si presentano con sintomi simili ricadendo sotto una stessa diagnosi. E una delle due vie maestre, accanto a quella genetica, è la dissezione dei circuiti neurali responsabili delle funzioni del cervello, i cui guasti portano alle malattie. L'appello su «Science» è di quattro anni fa, e la concezione del cervello come rete di circuiti ben più antica. Ma ora si riesce a percorrerla come via di ricerca, grazie agli strumenti che permettono di individuare i circuiti coinvolti, studiarne le azioni e, a volte, modificarle.

La nuova logica è venuta alla ribalta la primavera scorsa, quando la American Psychiatric Association stava per pubblicare la quinta edizione del DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), uno dei testi di riferimento per la classificazione e la diagnosi delle malattie mentali. Nel cli-

ma agitato dalle immancabili polemiche che accompagnano la pubblicazione, ha sollevato un vespaio un comunicato di Thomas Insel, direttore del National Institute of Mental Health (NIMH), l'istituto nazionale statunitense per la salute mentale. Stando alle interpretazioni che circolavano, era in arrivo una svolta radicale: l'NIMH stava per abbandonare il DSM e adottare nuovi criteri di classificazione nell'assegnare i suoi finanziamenti.

Da decenni il DSM stabilisce i criteri per diagnosticare le malattie mentali, basati sulle osservazioni cliniche dei sanitari e sui sintomi riferiti dal paziente tramite questionari strutturati. All'epoca non c'era scelta: i comportamenti, osservati o riferiti, erano pressoché l'unico elemento disponibile. Oggi non è più così, ma anche nell'ultima edizione il DSM continua a non considerare i tanti progressi nella comprensione della mente sul piano biologico, neuroscientifico e psicologico. «A differenza delle diagnosi di cardiopatia ischemica o di linfoma, quelle del DSM si basano su insiemi di sintomi clinici e non su misure di laboratorio obiettive. È come se in altre branche della medicina creassimo sistemi diagnostici basati sulla natura del dolore al petto o della febbre», scriveva Insel il 29 aprile nel suo blog sul sito del NIMH.

In realtà, ha rassicurato Insel in un comunicato congiunto con l'American Psychiatric Association, non c'è nessuna rivoluzione al-

I circuiti cerebrali coinvolti nelle malattie mentali

Come per la depressione, sono stati delineati, almeno a grandi linee, i circuiti coinvolti in altre malattie mentali.

- Il disturbo ossessivo-compulsivo viene spesso avvertito come un equivalente mentale dei tic nervosi: le persone sono colte da pensieri e pulsioni a compiere un'azione che non scaturiscono dalla loro volontà. Uno dei centri attivi in questo disturbo è infatti il nucleo caudato, uno dei gangli della base, coinvolti nel coordinamento dei movimenti e all'origine dei tic. Insieme al nucleo caudato, nel disturbo ossessivo-compulsivo è iperattiva un'area della corteccia cerebrale cruciale nelle decisioni e nei giudizi morali (quella orbitofrontale), ed è coinvolto il talamo, che elabora l'informazione sensoriale.
- Il disturbo post-traumatico da stress è un disturbo d'ansia in cui i segnali che richiamano il forte trauma subito, anche inconsapevolmente e in via indiretta, provocano forti reazioni

di paura. È infatti coinvolta l'amigdala, un centro della paura attivo anche nelle fobie, iperattivata dall'azione di una regione della corteccia prefrontale che la modula (quella ventromediale).

- In generale nei vari circuiti di interesse psichiatrico è ampiamente coinvolto qualche centro della corteccia prefrontale, una delle aree più peculiari della nostra specie, legata a funzioni superiori come motivazione, valutazione, decisione e controllo generale delle attività del cervello.
- A dicembre Bart Boets, dell'Università Cattolica di Lovanio, in Belgio, ha mostrato su «Science» che la dislessia negli adulti non dipende da problemi nella rappresentazione fonetica del linguaggio nei centri uditivi, ma dal cattivo collegamento fra questi e i centri del linguaggio, che quindi non riescono ad accedere alle rappresentazioni dei suoni e a usarle per interpretare ciò che viene letto.

le porte: l'NIMH propugna questa visione già da anni, ma non vuole stravolgere il modo in cui psicologi e psichiatri diagnosticano le malattie. Vuole invece cambiare l'approccio con cui le si studia.

► Circuiti difettosi

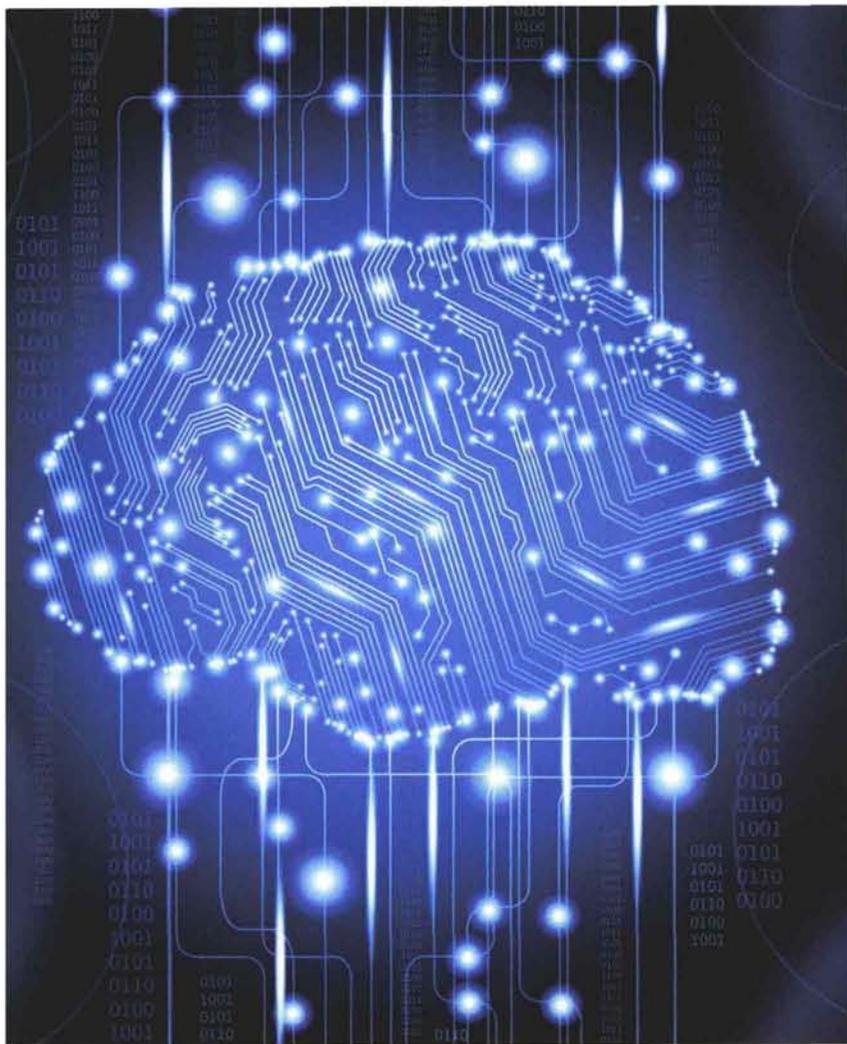
Questa visione viene da lontano. Negli anni novanta l'allora direttore del NIMH, Steven Hyman, constatando i magri esiti delle ricerche che finanziava, confessava un profondo disagio: «I fondi spesi in questi studi sono uno spreco di denaro pubblico. La logica del DSM imprigiona i ricercatori in gabbie diagnostiche fittizie», che impediscono di riconoscere la complessità e la varietà dei disturbi. Perciò ridusse i fondi per la ricerca traslazionale, orientata a tradurre le conoscenze acquisite in applicazioni cliniche, e li dirottò sulla ricerca di base in neuroscienze e in genetica, gettando le basi per la svolta del suo successore Insel. Che aveva già provato un'iniziativa analoga nel 2001, ma senza successo: i ricercatori non sembravano pronti a inquadrare le loro ricerche in termini nuovi.

Nel 2009 Insel ha pensato che i tempi fossero maturi per un nuovo progetto, il Research Domain Criteria Project (RDOC), mirato a indagare e classificare le malattie mentali in termini dei meccanismi sottostanti e non dei sintomi, e ha chiamato a dirigerlo Bruce Cuthbert, nominato direttore della ricerca traslazionale sugli adulti al NIMH. Cuthbert aveva dedicato anni a delineare uno dei primi circuiti pensati in questi termini, quello

della paura. Dagli anni ottanta gli esperimenti sui ratti avevano rivelato che nei mammiferi le reazioni di paura coinvolgono un circuito neurale ben definito, incentrato sulla regione dell'amigdala. Ed era subito divenuto chiaro che molte fobie specifiche – disturbi d'ansia che il DSM codificava come malattie distinte – coinvolgono invariabilmente l'amigdala. Esiste, insomma, un circuito definito per la paura, coinvolto nella sue manifestazioni normali come nei disturbi ascrivibili a sue manifestazioni improprie.

La paura non era un caso isolato. Sulla scorta di questi studi è emerso un florilegio di altri circuiti, e si è consolidata la visione delle malattie mentali come disfunzioni circuitali. Insel stesso ne ha tracciato una panoramica su «Le Scienze» (*Circuiti cerebrali difettosi*, giugno 2010). La depressione per esempio è legata all'iperattività di una «centralina dell'umore», l'area 25 di Brodmann, nel profondo della corteccia prefrontale. Le terapie psicologiche o farmacologiche, quando hanno successo, riducono questa iperattività; l'area è ricca di serotonina, il neurotrasmettitore su cui agiscono molti antidepressivi; e alcune varianti geniche che favoriscono la depressione provocano un'area 25 più piccola e con collegamenti anomali ad altre regioni.

L'area 25 è al centro di una rete di connessioni con aree importanti nelle manifestazioni depressive: ipotalamo e tronco encefalico che regolano l'appetito, il sonno e l'energia, l'amigdala che influisce su paura e umore, l'ippocampo per la memoria e l'attenzione, e al-



tre aree della corteccia frontale per funzioni superiori come l'intuizione e l'autostima. L'area è la centralina di questo vasto circuito, che viene in qualche modo paralizzato dalla sua iperattività in modi diversi nelle varie persone, portando alle tante manifestazioni depressive. Circuiti analoghi sono emersi anche per altri disturbi (si veda il box a fronte).

Anche la genetica nel frattempo mostrava l'insufficienza della visione tradizionale. Spesso i geni coinvolti nelle malattie mentali non rispettano i confini diagnostici: schizofrenia e disturbo bipolare hanno mostrato fattori di rischio comuni, e lo stesso è emerso per altri disturbi, dall'autismo all'ADHD.

Il nuovo programma di ricerca è partito dunque nel 2009. Le funzioni mentali sono state classificate in cinque grandi domini: uno per i processi sociali, uno per memorizzare e usare l'informazione, uno per procacciarsi ricompense come cibo e sesso, uno per

evitare i pericoli e uno per la regolazione delle funzioni generali, come i ritmi circadiani e i cicli sonno/veglia. Ciascun dominio è composto da una serie di sottosistemi responsabili di un certo comportamento o un certo circuito; il circuito della paura, per esempio, è parte del dominio per evitare i pericoli, mentre la «produzione della comunicazione facciale» è inclusa nel dominio sociale.

In quest'ottica, una malattia come la depressione scaturisce dal malfunzionamento di vari meccanismi: possono esserci problemi nella regolazione delle emozioni, nell'azione di certi neurotrasmettitori, nel perseguimento delle ricompense, o nei processi cognitivi con cui interpretiamo ciò che accade, e nei vari pazienti si avranno combinazioni diverse di questi fenomeni. Nel programma RDOC i ricercatori possono chiedere fondi per studiare questi meccanismi, ancora poco compresi, e come interagiscono generando le malattie.

Ciascun dominio viene esplorato a vari livelli, dai geni ai neuroni ai circuiti via via fino ai comportamenti e ai sintomi. Non si tratta quindi – come ha sottolineato Cuthbert in risposta ad alcune critiche – di una visione riduzionista, ma di un programma più completo, che aiuta a definire la normalità oltre alla malattia, e integra i livelli di analisi tradizionali in un quadro più ampio che tiene conto di tutte le altre dimensioni. Ed è un sistema pronto a evolversi al progredire delle conoscenze. «I cinque domini e i sottodomini sono un punto di partenza, non sono scolpiti nella pietra», ha rimarcato con enfasi.

I ricercatori possono quindi chiedere un finanziamento riferito a uno o più domini/sottodomini e livelli di analisi, senza preoccuparsi che ricada entro le categorie DSM: per studiare un circuito che può influenzare le emozioni negative non sono costretti a scegliere a priori se includerlo nel cassetto della depressione, del disturbo bipolare e così via.

► Elettrodi nel cervello

Il progetto è dunque incentrato sulla ricerca. Qualche terapia improntata a questi concetti però c'è già. Prima fra tutte la stimolazione cerebrale profonda: conoscendo i circuiti coinvolti in un determinato disturbo, si impiantano elettrodi nei centri interessati per somministrare continui impulsi elettrici che li eccitano o li inibiscono, grazie a un generatore a batteria impiantato sottopelle.

Il metodo è stato sperimentato negli anni sessanta contro dolori cronici indomabili con-

seguenti a ictus o lesioni spinali, o ancora al fenomeno dell'arto fantasma, agendo direttamente su circuiti della sensibilità dolorifica o su altri centri che li regolano. Oggi è applicato a oltre 100.000 pazienti, anche in Italia, soprattutto per il Parkinson e altri disturbi del movimento come tremore essenziale e distonia, un disturbo in cui contrazioni muscolari involontarie portano a posture innaturali.

La tecnica ha il vantaggio di essere reversibile e modulabile, dato che gli impulsi possono essere regolati in base alla risposta del paziente e adattati all'evolvere della malattia, e ha buone percentuali di successo, ma è riservata a una piccola frazione dei malati, in genere resistenti ad altre terapie, perché è comunque un intervento invasivo.

È inoltre in sperimentazione per molte altre condizioni, dall'anoressia alle dipendenze al disturbo ossessivo-compulsivo e all'Alzheimer. Con esiti a volte positivi, ma spesso altalenanti. Per esempio, agendo sull'area 25, la centralina dell'umore, si è visto che in molti casi si riesce a frenarne l'iperattività, a correggere altri disturbi cerebrali legati alla depressione e a migliorare il tono dell'umore. I benefici però, ammette la leader delle ricerche Helen Mayberg, della Emory University di Atlanta, sono consistenti per un 30-40 per cento dei malati, e minori o nulli per gli altri.

Altre sperimentazioni hanno piantato elettrodi in altre regioni coinvolte nell'una o nell'altra manifestazione depressiva, anche qui con esiti alterni. E un recente trial di fase 3 - la sperimentazione su scala relativamente grande che confronta pazienti trattati e non, preludio all'approvazione della terapia - non ha dato gli esiti sperati, almeno a breve termine. Il guaio, ha spiegato Mayberg, è che da un lato non abbiamo ancora mappe abbastanza dettagliate dei circuiti coinvolti, né sappiamo quali manipolare in certi malati e quali in altri, e dall'altro, comunque, la tecnica è imprecisa. Gli elettrodi, per quanto fini, stimolano popolazioni numerose e variegiate di neuroni in una regione estesa, e per quanto li si collochi con precisione può bastare un millimetro di differenza perché raggiungano circuiti diversi, tanto più alla luce della normale variabilità morfologica individuale.

La tecnica, d'altra parte, permettendo di accendere e spegnere i circuiti nel profondo del cervello umano, dà un'opportunità unica per studiarli. Rivelando a volte nessi inattesi. Stimolando alcuni centri motori nei malati di Parkinson, per esempio, si sono osservati

Tecniche sperimentali

Negli ultimi anni sono emerse varie tecniche per studiare determinati circuiti neurali, individuando e manipolando le reti di neuroni che agiscono di concerto in una data funzione. Negli animali si sta affermando l'optogenetica, che nel 2010 la rivista «Nature Methods» ha dichiarato «il metodo dell'anno», ma si impiegano anche proteine in grado di legarsi a specifiche popolazioni di neuroni e accenderli o spegnerli. Inoltre, man mano che si iniziano a scoprire geni che hanno un ruolo nelle malattie psichiatriche, sarà possibile produrre animali con le varianti geniche in questione e studiare come queste alterano la formazione o il funzionamento dei circuiti.

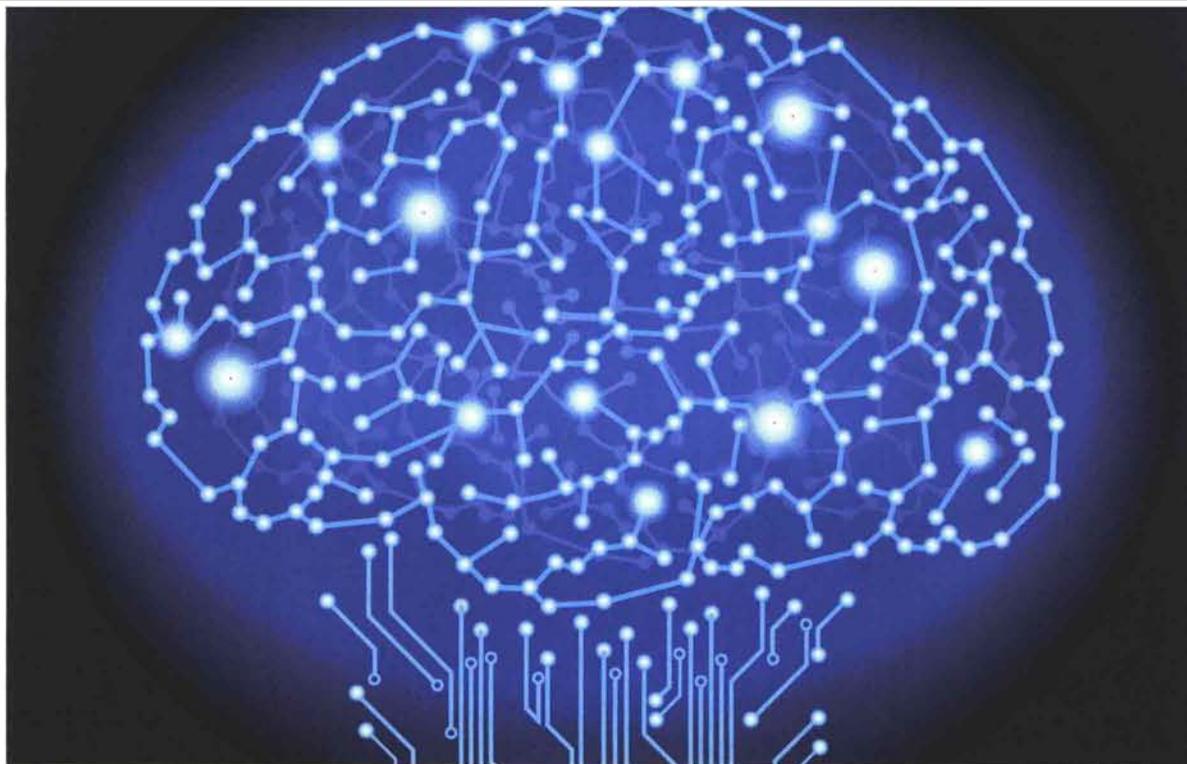
Nell'uomo, non essendo possibili manipolazioni simili, hanno un notevole ruolo le tecniche d'immagine. Oltre alla risonanza magnetica funzionale, che visualizza le aree attive in un compito, fra le più utili c'è l'imaging con tensore di diffusione, che permette di visualizzare un fascio di fibre nervose lungo tutta la sua lunghezza per individuare le connessioni fra i neuroni. Altre informazioni vengono dagli studi dell'espressione genica e delle modifiche epigenetiche nel cervello, e da tecniche non invasive per modificare l'attività dei circuiti come la stimolazione magnetica transcranica.

effetti sul linguaggio, così che - anche se sul piano clinico la cosa può essere una complicazione indesiderata - è quanto mai utile ai ricercatori interessati a questa funzione.

Operazioni molto più precise sono possibili con una tecnica più recente, l'optogenetica, in cui le cellule cerebrali sono modificate geneticamente per renderle sensibili alla luce. Con fibre ottiche inserite nel cervello si può così accendere o spegnere selettivamente solo lo specifico tipo di neuroni desiderato, con un controllo molto fine e su animali liberi che svolgono la loro vita ordinaria. Per ora la tecnica è utilizzabile solo negli animali, a scopo di ricerca, ma c'è chi prevede la sua futura applicazione all'uomo per cure mirate con estrema precisione. A parte i dubbi sulle manipolazioni genetiche del cervello umano, gli scettici sottolineano che il grande limite per ora resta sempre lo stesso: per quanto precisa possa essere, la manipolazione serve a poco finché non si sa bene che cosa andare a manipolare.

► Manipolare senza invadere

Sul versante opposto ci sono tecniche per manipolare l'attività del cervello in modi molto meno precisi ma semplici e non invasivi, ampiamente applicate all'uomo. Le due principali sono la stimolazione magnetica transcranica (TMS) e la stimolazione transcranica con correnti continue (tDCS). «La prima usa campi magnetici, applicati tramite dispositivi poggiati sulla testa, per attiva-



re i neuroni della corteccia. Quindi è applicabile direttamente solo ad aree superficiali, della corteccia», spiega Carlo Miniussi, neuroscienziato all'Università e all'IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli di Brescia. L'area stimolata però attiva a sua volta altri neuroni, e così la catena di stimoli si trasmette lungo il circuito fino a raggiungere i centri desiderati, anche in profondità.

«Rispetto alla stimolazione profonda con gli elettrodi è meno precisa, ma ha il vantaggio di non essere invasiva. All'inizio è stata usata per studiare le aree motorie. Poi per caso, in una paziente depressa, si è visto che migliorava l'umore, e sono partiti gli studi sulla depressione. Poi sono seguiti quelli sul Parkinson, sul disturbo ossessivo-compulsivo e per altri usi psichiatrici: dalla letteratura, o con studi appositi, individuo quali circuiti sono ipofunzionali nella malattia e li stimolo».

La tecnica si usa soprattutto a scopi diagnostici, per verificare se alcuni circuiti funzionano a dovere, mentre le terapie sono ancora sperimentali. «All'inizio sembrava una panacea che avrebbe risolto tutto, ma gli studi rigorosi l'hanno un po' ridimensionata, pur mostrano indizi interessanti», osserva Miniussi. Nei depressi, per esempio, funziona meglio in quelli che rispondono anche ai farmaci, il che ne limita un po' la rilevanza, anche se si sta pensando a strategie per accelerare o potenziare l'azione dei farmaci stessi. In Israele, Canada e Stati Uniti è approvata per la depressione, ma per molti altri usi sia-

mo ancora ai trial clinici. «Abbiamo iniziato a sperimentarla anche per l'Alzheimer, con esiti interessanti. Non puntiamo a ottenere miglioramenti, ma a fermare la progressione dei sintomi. Sono in corso varie sperimentazioni anche per la riabilitazione motoria o cognitiva dopo un ictus: la stimolazione favorisce la plasticità delle aree trattate, aiutando a recuperare le funzioni perse o ad acquisire strategie diverse», spiega Miniussi.

La seconda tecnica, la stimolazione elettrica, è più versatile perché oltre a stimolare i neuroni può anche inibirli, ed è più economica, ma meno precisa. I principi di massima sono simili, e si usa soprattutto nella riabilitazione, pur essendo in sperimentazione per altre patologie. «Certo, è utile a stimolare la plasticità entro un protocollo riabilitativo che funziona, altrimenti non serve a molto: sarebbe come dare a un corridore un farmaco che potenzia i muscoli e poi non farlo correre» precisa Miniussi.

Terapie a parte, queste tecniche sono molto usate nella ricerca, per studiare il funzionamento dei circuiti neurali. «Il cosiddetto connettoma, la rete dei collegamenti nel cervello, si studia con tecniche come la risonanza magnetica funzionale. Ma ci sono informazioni che queste tecniche non danno, e che ricaviamo usando la stimolazione magnetica transcranica associata ad altre tecniche come l'elettroencefalogramma. I vari metodi sono quindi complementari, e l'approccio multimodale è il futuro di queste ricerche». ■