

TERAPIE

# A ciascuno la sua cura

di Christian Wolf

**I pazienti psichiatrici reagiscono ai farmaci in modo molto diverso. E proprio per mettere a punto terapie individuali mirate i ricercatori danno la caccia ai cosiddetti biomarcatori**

**L**a nostra società è profondamente individualista. C'è solo un ambito, peraltro straordinariamente importante, in cui lasciamo che sia fatta di tutta l'erba un fascio: quello che riguarda le malattie. Ricorriamo a farmaci standard che dovrebbero fare effetto su tutti, ma che a volte non permettono di ottenere il risultato sperato. Questo capita perché nessuna persona è esattamente identica all'altra, soprattutto nel caso di pazienti colpiti da disturbi psichiatrici, le cui situazioni psicologiche di emergenza possono avere origini diverse nonostante sembrino simili e nonostante vengano classificate sotto lo stesso tipo di disturbo.

Se è certo che il 99,9 per cento del patrimonio genetico di due individui è identico, il restante 0,1 per cento, che rappresenta le presunte minuscole differenze individuali, può essere decisivo nello stabilire se l'organismo reagisce o meno a una terapia. La cosiddetta medicina personalizzata cerca di tenere conto di questa realtà con un piano ambizioso: differenziare diagnosi e terapie a seconda dei singoli gruppi di pazienti.

In oncologia sono già stati ottenuti risultati interessanti. Per esempio il trastuzumab - nome commerciale Herceptin - impiegato per il trattamento del carcinoma mammario, viene usato in modo mirato in alcuni gruppi di pazienti le cui cellule producono eccessive quantità di una specifica proteina, come dimostrato tramite un semplice test. Questa sostanza, infatti, ha effetto solo su questo specifico sottogruppo di pazienti.

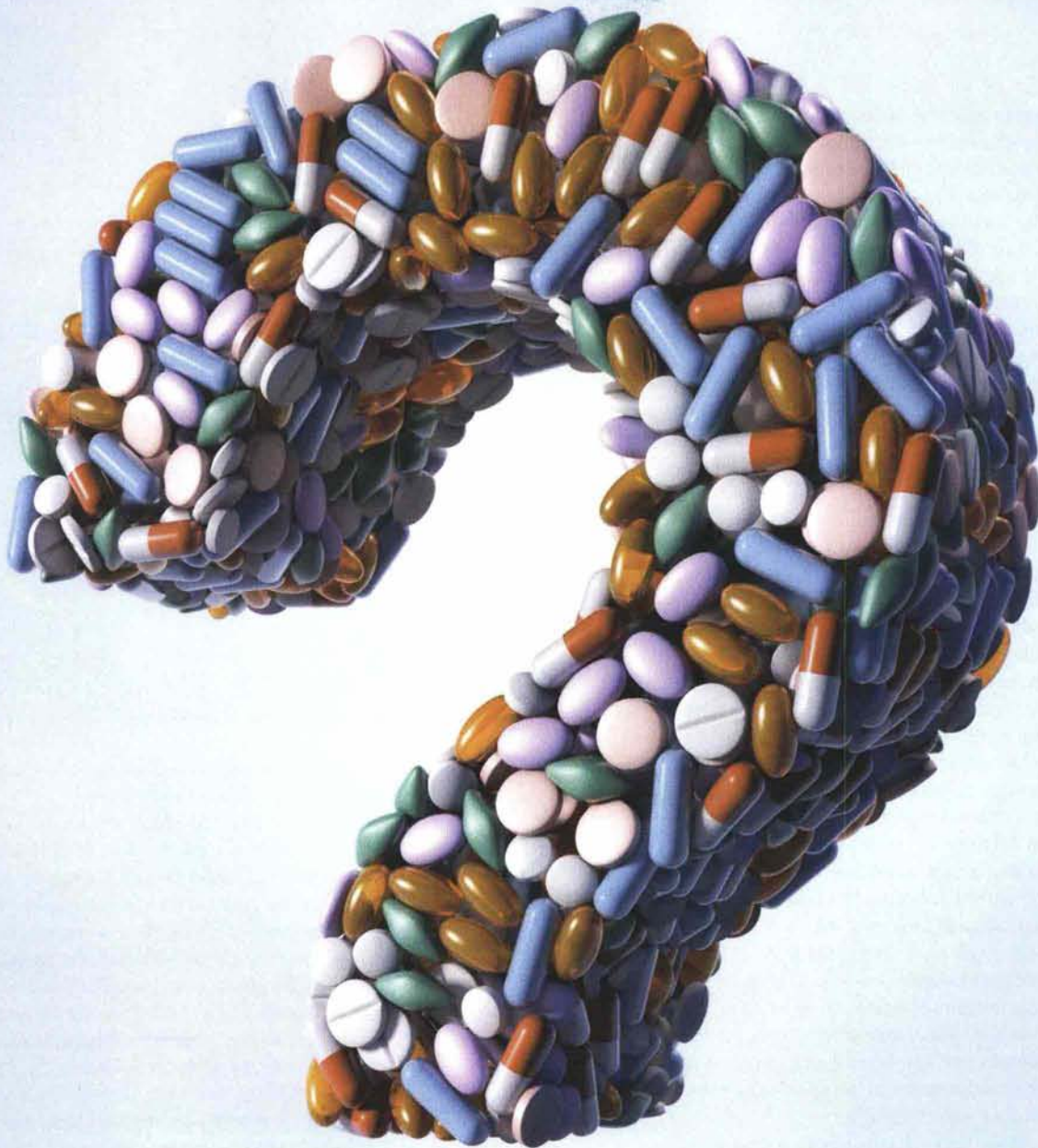
Non si potrebbe applicare una simile differenziazione anche per il trattamento dei disturbi psichici? In realtà negli ultimi anni anche la ricerca psichiatrica ha fatto qualche passo avanti in questa direzione. Uno dei protagonisti del settore è lo psichiatra e chimico Florian Holsboer, direttore del Max-Planck-Institut für Psychiatrie di Monaco. «Con l'aiuto di test genetici e biomarcatori vogliamo definire sottogruppi di pazienti confrontabili per quanto riguarda il meccanismo di insorgenza della malattia», ha spiegato lo psichiatra. Holsboer prevede inoltre che per singoli sottogruppi di pazienti affetti da depressione gli specialisti in biomedicina svilupperanno principi attivi più specifici oppure diverse combinazioni di farmaci già noti.

Per lo psichiatra è chiaro che non esiste una sola depressione. «Due pazienti possono avere una sintomatologia clinica simile, ma possono nascondere dietro di essa cause completamente diverse». Secondo il ricercatore, non per niente capita spesso che una persona reagisca meglio al farmaco A, mentre un'altra trovi sollievo nel farmaco B. Eppure la scelta del farmaco, il dosaggio e la durata del trattamento sono finora affidati all'intuizione del medico curante.

## ► Un mistero da risolvere

I meccanismi d'azione di molti antidepressivi sono ormai chiari; ciò che rimane ancora incomprensibile è quel che alla fine risulta efficace nei pazienti, o al contrario il motivo per cui in altri pazienti la

Matthias Kuhar/Corbis



stessa efficacia tarda ad arrivare. Un tipico antidepressivo del gruppo degli SSRI – inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina – provoca già dopo circa un'ora dall'assunzione un aumento di serotonina nel cervello. Di conseguenza questa sostanza, spesso chiamata «ormone della felicità», risulta presente in maggiore concentrazione nelle sinapsi, cioè nei punti di collegamento tra le cellule nervose. Eppure la maggior parte dei pazienti riferisce solo dopo settimane o addirittura mesi dall'inizio della somministrazione della terapia un miglioramento dei sintomi e, nel migliore dei casi, il 60 per cento di questi pazienti riferisce di non essere più afflitto dai sintomi.

Alla luce di questa scarsa percentuale di successi, alcuni esperti si chiedono se, e in che misura, un effetto clinicamente osservabile di una sostanza sia in qualche modo collegato al ridotto riassorbimento di questo messaggero chimico nel cervello. Probabilmente ci sono pazienti in cui questo fattore biochimico incide meno rispetto ad altri.

Ma veniamo al problema: oggi per formulare una diagnosi di disturbi psichici ci si basa esclusivamente sui sintomi percepiti e riferiti dai pazienti, che ricevono di conseguenza medicinali che sicuramente influenzano positivamente i disturbi del sonno, le paure o la mancanza di forza, ma che talvolta non intaccano affatto le radici del male. Holsboer spiega che «non è possibile valutare in ogni singolo caso se un farmaco va ad agire effettivamente sull'origine del disturbo». Per farlo bisognerebbe conoscere il meccanismo all'origine della malattia, ma questo oggi non è ancora sempre possibile.

Nella ricerca di possibili biomarcatori, ossia di segni distintivi individuati con test di laboratorio, che potrebbero rappresentare indizi per una migliore differenziazione, lo psichiatra si accosta al sistema neurobiologico di reazione allo stress. Già negli anni ottanta Holsboer, assieme ai colleghi, aveva fornito la prova che spesso l'ormone dello stress CRH – dall'inglese *Corticotropin-Releasing Hormone*, ormone di liberazione della corticotropina – svolge un ruolo cruciale nella depressione. Questo ormone, infatti, si collega a speciali recettori nella membrana dei neuroni e scatena una reazione a catena che contribuisce alle tipiche reazioni



del corpo in situazioni di stress, come battito cardiaco accelerato e sudorazione.

In molti pazienti affetti da depressione, anche se non in tutti, il valore di CRH risulta elevato per lunghi periodi di tempo. L'asse dell'ormone dello stress, chiamato anche asse ipotalamo-ipofisi-surrene a seconda delle strutture cerebrali coinvolte, risulta quindi iperattivo in un certo gruppo di pazienti.

Sulla base di questa conoscenza alcuni ricercatori del Max-Planck-Institut di Monaco hanno sviluppato un test dello stress individuale. Nel cosiddetto test «Dex-CRH» ai volontari viene iniettato l'ormone dello stress sintetico desametasone, che simula le proprietà del cortisolo, l'ormone dello stress prodotto dal nostro organismo. In seguito a questa somministrazione, negli individui sani la produzione di cortisolo diminuisce, mentre in molti pazienti depressi il livello di cortisolo risulta ancora elevato.

Se a questo punto viene iniettato ancora CRH, i valori aumentano eccessivamente, indicando un andamento fuori controllo dell'asse dell'ormone dello stress. Come dimostrato dagli studi effettuati, in

base ai risultati del test «Dex-CRH»





è possibile individuare alcuni sottogruppi di pazienti affetti dalla stessa patologia.

Nel 2007 il team diretto dallo psicologo Marcus Ising ha studiato pazienti depressi che, dopo un primo test condotto all'inizio dello studio, hanno mostrato un'iperattività dell'asse dell'ormone dello stress rispetto agli individui sani. Alcune settimane dopo, durante un secondo test, in alcuni di questi pazienti i valori ormonali si erano normalizzati dopo il trattamento con antidepressivi. Si trattava proprio di quei pazienti che anche dopo altre settimane di trattamento reagivano meglio alla terapia farmacologica.

«Se il sistema dell'ormone dello stress rimane iperattivo, la prognosi è infausta», spiega Holsboer. «Possiamo quindi attribuire al biomarcatore un certo grado di responsabilità nel successo della terapia individuale». Secondo il ricercatore, in futuro questi processi potrebbero contribuire a decidere quale gruppo di pazienti trae beneficio più rapidamente da un certo tipo di terapia.

### ► Alterazione della fase REM

Secondo i ricercatori del Max-Planck, nel laboratorio del sonno è possibile dedurre ulteriori indizi importanti dai modelli di flusso cerebrale tipici dei pazienti. In molte persone affette da depressione le fasi del sonno accompagnate dai sogni, ovvero le cosiddette fasi REM – *Rapid Eye Movement*, caratteriz-

zate da movimenti oculari rapidi – sono particolarmente intense. Allo stesso tempo, invece, risultano rare le onde cerebrali lente misurate con l'elettroencefalogramma che indicano il sonno profondo. Anche nei topi che producono troppo CRH il sonno accompagnato da attività onirica risulta alterato.

Nel 2004 il team diretto da Katja Held, sempre del Max-Planck di Monaco, ha analizzato pazienti affetti da depressione che erano stati curati con un antagonista del recettore CRH1. Nel laboratorio del sonno i ricercatori hanno registrato le onde cerebrali dei pazienti tramite un'elettroencefalografia (EEG) all'inizio del trattamento, dopo la prima settimana e alla fine della farmacoterapia.

Risultato: con il passare del tempo il sonno profondo, indicato da onde cerebrali lente, è aumentato in modo significativo. Al tempo stesso, nei pazienti depressi sono diminuite le fasi iperattive di sonno REM. Più a lungo i pazienti cadevano in episodi di sonno profondo, più bassi erano i livelli di depressione.

Una nuova analisi dei dati dell'EEG durante il sonno, presentata da Florian Holsboer assieme a Marcus Ising in uno studio generale del 2010, ha dimostrato l'utilità pratica di questa conoscenza: i pazienti con la maggiore anomalia del sonno REM prima dell'inizio della cura erano anche quelli che hanno beneficiato maggiormente dalla terapia con gli antagonisti del recettore CRH. Secondo il ri-

*I clinici dovrebbero riflettere su quali test e quali terapie siano sensate in ogni singolo caso invece di prescrivere cure standard*

Greg Siegle, medico dell'Università di Pittsburgh

## Strategia di ricerca della medicina personalizzata

### Modelli animali

L'importanza di tenere in considerazione le differenze individuali nello sviluppo dei medicinali è stata studiata dai ricercatori finora soprattutto in modelli animali. Così i ricercatori di Monaco che fanno parte del team di Florian Holsboer hanno creato un ceppo di topi a cui, a causa di un'alterazione genetica, mancava il recettore per l'ormone dello stress CRH. Risultato: i roditori privi dell'ormone dello stress sono straordinariamente coraggiosi. Un bloccante del recettore del CRH creato artificialmente potrebbe dunque aiutare quei pazienti affetti da depressione che

presentano un'elevata concentrazione di CRH.

### Analisi del genoma umano

Un problema per la medicina personalizzata è rappresentato dalla complessa interazione tra patrimonio genetico e ambiente. I circa 22.000 diversi geni dell'uomo agiscono all'interno delle cellule del nostro corpo come guide per la produzione di più di un milione di diverse proteine. Inoltre, questi processi sono dinamici perché i singoli geni vengono continuamente attivati o disattivati e possono essere modificati

da influssi ambientali. I dettagli di questo meccanismo cellulare vengono attualmente studiati in modo intensivo.

### Diagnostica per immagini

In base a modelli di eccitazione nervosa che si possono registrare tramite risonanza magnetica funzionale (fMRT), i ricercatori sperano di riuscire a distinguere alcune particolarità nei pazienti con disturbi psichici. In questo modo nel cervello si può stabilire con relativa sicurezza la presenza di un minor controllo delle emozioni. In futuro dovrebbe essere possibile

cercatore, la fase REM del sonno alterata potrebbe quindi contribuire a individuare quei pazienti che traggono beneficio prima di altri dalla terapia con i bloccanti.

Accanto a specifici segni distintivi, all'interno dei modelli di flusso cerebrale i ricercatori hanno trovato anche marcatori genetici. Determinati geni contengono il progetto di costruzione per le proteine che controllano l'attività dell'ormone dello stress del nostro corpo. Nel 2004 un gruppo di ricercatori guidati da Elisabeth Binder ha analizzato attentamente alcuni di questi geni.

Gli scienziati hanno osservato alcune variazioni del patrimonio genetico che potrebbero rappresentare una piccola ma netta differenza. I cosiddetti polimorfismi a singolo nucleotide - in breve SNP, dall'inglese *Single Nucleotide Polymorphism* - sono variazioni minime della sequenza di base del patrimonio genetico che si differenziano in un punto ben preciso.

In circa 450 pazienti affetti da depressione e in più di 300 individui sani di un gruppo di controllo, i ricercatori hanno isolato una serie di geni per SNP di questo tipo, che potrebbero avere a che fare con il controllo dell'asse dell'ormone dello stress. I ricercatori hanno inoltre verificato l'eventuale presenza di una correlazione tra le varianti genetiche e la relativa reazione ai diversi antidepressivi. Tramite appositi questionari, i volontari hanno fornito ogni settimana informazioni sulla gravità dei sintomi da loro percepiti e si sono resi disponibili per un prelievo del sangue.

In particolare, alla fine dell'analisi dei dati, è stato rilevato uno SNP del gene *FKBP5* che contiene il progetto di sintesi di una proteina che ha il compito di influenzare la sensibilità del recettore del cortisolo e quindi la sensibilità del sistema di reazione allo stress del nostro corpo. Secondo il parere dei ricercatori, probabilmente le persone coinvolte reagiscono prima al trattamento con gli antidepressivi.

### ► La barriera emato-encefalica

Affinché questi farmaci manifestino in qualche modo il loro effetto è necessario che raggiungano il cervello. Per farlo devono oltrepassare la barriera ematoencefalica, posta tra il tessuto cerebrale e i vasi sanguigni, che protegge l'organo del pensiero da agenti patogeni o sostanze estranee. Nel 2008 il team diretto da Manfred Uhr si è imbattuto in un gene chiamato *ABCB1*, che codifica per una proteina di trasporto che funziona in modo simile a una pompa e che presumibilmente tiene lontano dal cervello anche i principi attivi di molti antidepressivi.

Questo fattore ereditario è presente negli individui in diverse varianti. Peraltro gli scienziati hanno ricercato i polimorfismi a singolo nucleotide del gene nei pazienti affetti da depressione e hanno quindi analizzato come queste differenze siano in relazione con il successo del trattamento. Per farlo hanno suddiviso i partecipanti in due gruppi: uno ha assunto antidepressivi citalopram o venlafaxina, che vengono intercettati dalla

### Uno stereotipo ormai superato?

Nella ricerca delle situazioni problematiche individuali la psichiatria personalizzata mette in discussione anche alcuni vecchi quadri clinici, come la differenza tra la schizofrenia e il disturbo bipolare. Le ricerche genetiche hanno dimostrato che i pazienti maniaco-depressivi e i pazienti psicotici sono dotati di varianti di geni pressoché identiche.

prevedere sempre meglio il successo delle terapie analizzando i dati neurofisiologici. Certamente non si potranno però mai sostituire le informazioni fornite dal paziente sul proprio stato di salute soggettivo.

#### Proteomica/metabolomica

L'analisi delle proteine e dei metaboliti del corpo potrebbero dare spiegazioni riguardo ai processi biochimici compromessi. Dopo il sequenziamento del genoma umano, i ricercatori di tutto il mondo stanno cominciando a catalogare anche l'arsenale delle albumine e altri efficaci collegamenti biologici. Le molteplici interazioni tra essi e i possibili effetti sulla psiche umana sono comunque ancora completamente oscuri.

proteina di trasporto, mentre l'altro ha assunto mirtazapina, che può oltrepassare la barriera ematoencefalica.

Nei pazienti trattati con citalopram o venlafaxina le differenze genetiche hanno dimostrato tutto il loro peso. I soggetti con un determinato SNP hanno tratto beneficio dalla cura molto prima rispetto a quelli senza tratti genetici distintivi. I pazienti con una variante del gene *ABCB1*, che ha ridotto la funzione di pompa della proteina di trasporto ottenuta, hanno beneficiato maggiormente del trattamento. In uno studio ancora in corso dovrebbero essere controllati i risultati su gruppi di pazienti precedentemente selezionati.

Secondo Florian Holsboer, l'accertamento del rispettivo genotipo potrebbe contribuire a prendere un'importante decisione: «Se dopo due o tre settimane un paziente non reagisce positivamente a un preparato in un dosaggio normale e se quel paziente ha un genotipo che ostacola l'ingresso del preparato nel cervello, allora è necessario aumentare la dose». Qualora invece sia presente la variante genetica favorevole, ma il paziente non percepisce alcun sollievo nonostante l'assunzione, è necessario sostituire il farmaco.

Accanto agli psicofarmaci, in presenza di depressione viene proposta di solito la psicoterapia cognitivo-comportamentale. Anche in questo caso, circa una persona su due trae benefici scarsi o addirittura nulli dal trattamento. «Gli psichiatri e gli psicologi prescrivono terapie che funzionano per la maggior parte delle persone, ma che for-



se non sono la scelta migliore per la persona interessata», spiega Greg Siegle, dell'Università di Pittsburgh, in Pennsylvania, impegnato nella ricerca di biomarcatori che possano prevedere il successo delle terapie nei diversi pazienti depressi.

La psicoterapia cognitivo-comportamentale mira, tra le altre cose, a rafforzare il controllo consapevole delle emozioni, in modo che i pazienti imparino a rimuginare meno. Per questo motivo nel 2006, durante un test, Siegle e i suoi colleghi hanno analizzato alcune regioni cerebrali di pazienti affetti da depressione e di individui sani di un gruppo di controllo usando la risonanza magnetica funzionale (fMRI). Stando sdraiati sotto lo scanner per la risonanza, ai volontari venivano indicati specifici termini con significato positivo, negativo o neutro e i partecipanti dovevano indicare, premendo un pulsante, se quelle parole erano piacevoli o meno.

In media i pazienti hanno reagito bene alla successiva psicoterapia cognitivo-comportamentale, come rivelato da un confronto dei valori di depressione prima e dopo la fase di trattamento di 12 settimane. La particolarità è che sulla base dei modelli di attività cerebrale misurati con il test delle parole è possibile prevedere in maniera certa il successo della terapia. La terapia ha infatti aiutato di più quei pazienti in cui, ai termini con significato negativo, l'amigdala aveva reagito in maniera più forte e la corteccia cingolata in maniera più debole.

## Prodotti di nicchia più economici

Sviluppare nuovi farmaci è costoso. La maggior parte del denaro speso è destinato agli studi clinici, cruciali per provare l'efficacia e la tollerabilità dei nuovi prodotti da lanciare sul mercato. Se si sviluppa un farmaco unitario aspecifico (*blockbuster*) e lo si testa su un gruppo eterogeneo di pazienti, allora è necessario un controllo a campione molto ampio. I farmaci personalizzati, creati su misura per sottogruppi di pazienti, potrebbero essere invece sviluppati in modo molto più conveniente. Questi farmaci sarebbero però adatti, ovviamente, solo per alcuni pazienti.

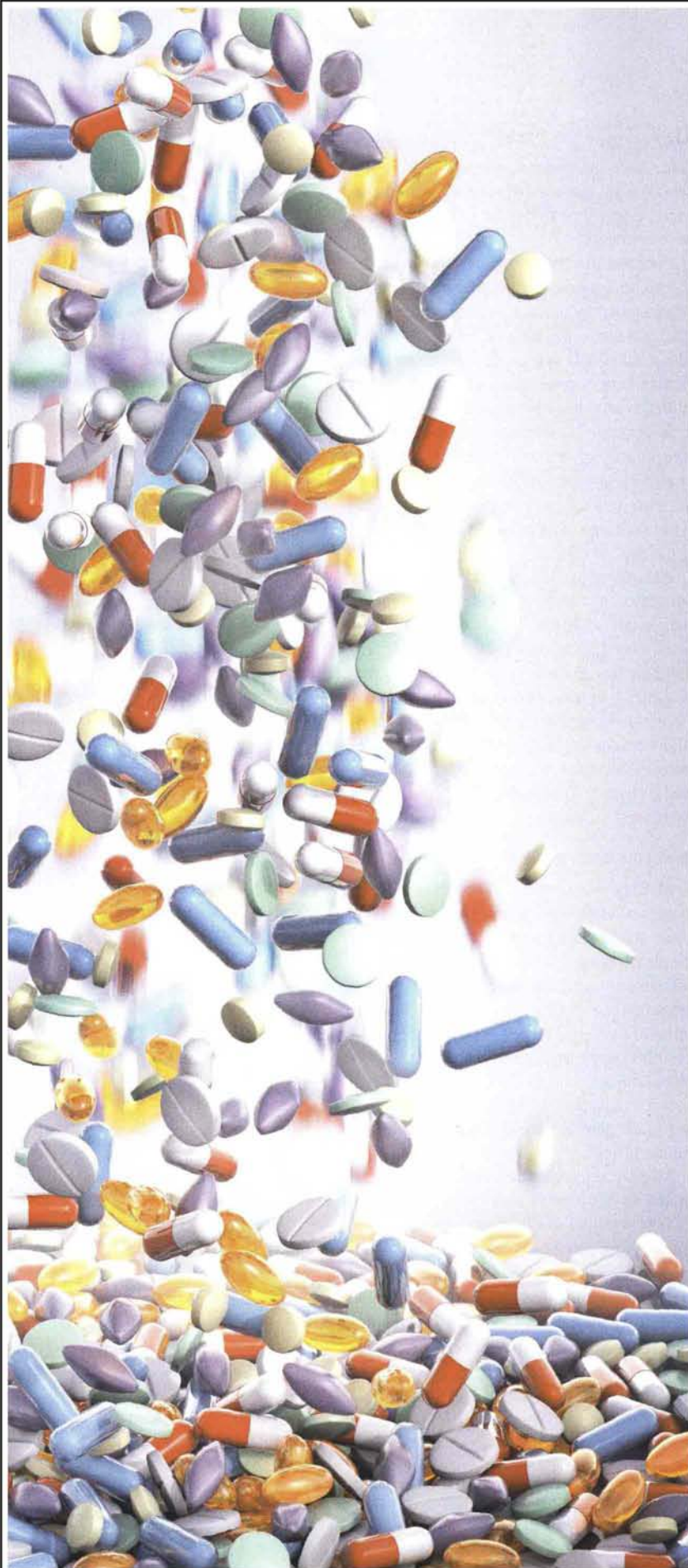
### ► Tenere a freno le emozioni

L'amigdala viene spesso descritta come il centro neuronale della paura, e la sua attività è controllata anche dalla corteccia cingolata. Secondo Siegle e i suoi colleghi, la terapia comportamentale aiuta soprattutto quei pazienti a cui manca prima di tutto la capacità di tenere a freno le emozioni; una capacità che può essere rafforzata proprio attraverso la terapia comportamentale cognitiva.

Se questi risultati venissero confermati da ulteriori ricerche effettuate per mezzo di controlli a campione su un maggior numero di pazienti, le caratteristiche dell'attività cerebrale quotidiana potrebbero contribuire a decidere se per i pazienti interessati è più adatta la terapia comportamentale cognitiva oppure un'altra forma di trattamento. Tuttavia, finora, è ancora troppo costoso analizzare simili tratti distintivi dei pazienti usando una procedura basata su tecniche di imaging. Ed



Matthias Kulka/Corbis



è dunque poco probabile, secondo Siegle, che questo tipo di analisi faccia il proprio ingresso nella pratica clinica nell'immediato futuro.

Queste relativizzazioni alimentano le convinzioni di tutti quegli scettici che mettono in dubbio il valore dei biomarcatori per il trattamento di disturbi psichiatrici. Per George Browman, dell'Università della British Columbia a Vancouver, in Canada, le interazioni tra i geni, il cervello e l'ambiente sono troppo complesse per poter sperare in nuove potenti terapie dalla pura ricerca biomedica. Lo stesso Browman considera il termine «medicina personalizzata» una strumentalizzazione, perché in questo caso, a differenza di quanto si possa presumere, non si tratta di un nuovo modo di valutare singolarmente ogni paziente, ma di uno slogan per ottenere finanziamenti per la ricerca. Secondo Browman, usando soltanto test genetici e medicinali non si potrebbero gestire disturbi complessi come la depressione o la schizofrenia.

### ► A me gli occhi

Greg Siegle replica spiegando che i clinici dovrebbero riflettere più a fondo su quali test e quali terapie siano sensate in ogni singolo caso invece di prescrivere una cura standard. Nel 2011 il suo team ha verificato che forse potrebbe essere d'aiuto anche solo uno sguardo attento negli occhi del paziente. Secondo il ricercatore, infatti, in caso di conduzione di stimoli emotivi in pazienti depressi, in media le pupille di questi ultimi si dilatano maggiormente rispetto agli individui sani, forse come effetto secondario del minore controllo sui sentimenti.

Nel suo studio Siegle ha dimostrato che nelle persone che avevano reagito positivamente a una terapia comportamentale in seguito le pupille si dilatavano meno durante un test sull'emotività. Questo comportamento viene considerato da Siegle come un segno del miglioramento del controllo dei sentimenti grazie alla terapia perché ciò si riscontra anche nell'aumento dell'attività della corteccia prefrontale, l'organo di controllo delle emozioni nel cervello.

I numerosi accenni a un rapporto tra i marcatori genetici o biologici da un lato e la reazione a una terapia dall'altro devono ancora essere approfonditi in ulteriori studi. Tuttavia, almeno nel campo della ricerca sulla depressione, la medicina personalizzata sembra essere sulla buona strada. Risultano invece più scarsi i risultati per un altro tipo



di disturbo che interessa almeno l'1 per cento della popolazione: la schizofrenia. Le basi di questa malattia potrebbero essere ancora più eterogenee rispetto a quelle implicate nella depressione perché gli psicotici sono turbati dai cosiddetti sintomi positivi, come allucinazioni acustiche, ma anche da sintomi negativi come disturbi del sistema motorio o problemi di memoria.

### ► Errata regolazione dei messaggeri

I neurolettici rappresentano una parte importante della terapia per la schizofrenia. Ma anche a questi farmaci i pazienti reagiscono in modo molto diverso sia dal punto di vista dell'efficacia sia da quello dei possibili effetti collaterali. Fino al 40 per cento dei pazienti riscontrano effetti tutt'altro che positivi dall'assunzione di questi medicinali.

Allo stato delle conoscenze attuali, nei casi di schizofrenia i messaggeri quali dopamina e serotonina vengono regolati in modo sbagliato. Da un lato i farmaci utilizzati agiscono sul funzionamento dei neurotrasmettitori, dall'altro però gli effetti sono diversi fra loro a seconda dei vari messaggeri. I neurolettici possono così avere effetto su una moltitudine di recettori sulle cellule nervose. E, come se non bastasse, da individuo a individuo esistono diverse varianti genetiche che codificano per questi recettori.

In uno studio condotto nel 2011 Maria Arranz, psichiatra del King's College di Londra, e la sua collega Janet Munro hanno spiegato che non c'è da meravigliarsi se i recettori dei pazienti risultano così imprevedibili. Nella sua ricerca, Arranz si è concentrata su un gene chiamato *5HTT*, che codifica per un trasportatore della serotonina. Questo gene riporta nella cellula trasmittente le molecole messaggere precedentemente liberate nello spazio sinaptico tra i neuroni e riduce così il raggio d'azione del neurotrasmettitore.

Nel 2010 Arranz ha analizzato insieme ai suoi colleghi circa 150 pazienti dopo il loro primo episodio psicotico. I ricercatori hanno fatto ricorso in questo caso a dati provenienti da uno studio di lunga durata durante il quale i pazienti avevano assunto un neurolettico per un periodo di tempo di sei settimane.

Come dimostrato dall'analisi dei dati, la disposizione genetica dei soggetti era cruciale per la riuscita del trattamento: chi recava una variante lunga o breve del gene che trasporta la serotonina reagiva prima al farmaco, per lo meno per quanto riguardava i sin-

tomi negativi che in media poi miglioravano. Il farmaco olanzapina, che agisce in modo specifico sul sistema della serotonina del cervello, è risultato in questo caso particolarmente efficace.

Prendere in considerazione solo alcuni geni nasconde comunque dei problemi, come ha spiegato dettagliatamente Maria Arranz nello studio citato in precedenza. Secondo Arranz, allo stato attuale della conoscenza, che risulta ancora in generale piuttosto scarsa, è però difficile individuare geni candidati adatti.

In generale le ricerche psicogenetiche non hanno ancora portato a nessun marcatore particolarmente affidabile per la reazione ai neurolettici. I test attualmente disponibili porterebbero dunque con sé pochi vantaggi per la pratica clinica.

Arranz e Munro si aspettavano maggior successo dai cosiddetti studi di associazione *genome-wide* che non si concentrano solo su singoli geni. Tuttavia simili studi non sono ancora molto numerosi e a molti di essi manca il numero necessario di partecipanti richiesti. Sono proprio di questo tipo gli studi del gruppo di lavoro organizzato dai genetisti Edwin van den Oord e Joseph McClay della Virginia Commonwealth University di Richmond, in Virginia.

### ► Forme diverse della stessa malattia

McClay spiega così il suo interesse per la ricerca: «Perché tutti gli antipsicotici funzionano solo per una parte dei pazienti?». Secondo McClay, alla base di disturbi con manifestazioni simili si potrebbero nascondere forme diverse di schizofrenia. «Ci possono facilmente volere parecchie settimane prima che uno psichiatra capisca che un determinato trattamento non ha effetto», spiega il ricercatore. In questo periodo di tempo il paziente rimane però in una situazione psicologica molto difficile.

McClay sta cercando i marcatori genetici che dovrebbero fornire informazioni circa le probabilità di successo e i rischi individuali di una terapia a base di neurolettici. Nel corso della terapia i pazienti devono combattere in continuazione con i disturbi motori. In uno studio del 2010 van den Oord e McClay hanno studiato, insieme ad altri colleghi, le variazioni del patrimonio genetico che dovrebbe contribuire a prevedere questo tipo di effetti collaterali indesiderati. I ricercatori hanno estrapolato i loro dati da uno studio a lungo termine che aveva osservato l'effe-



Analizzare le varianti individuali nel patrimonio genetico potrebbe aiutare a contrastare gli effetti collaterali di alcuni farmaci

Ocean/Corbis



to del trattamento a base di diversi neurolettici in più di 700 pazienti affetti da schizofrenia in un arco di tempo di 18 mesi.

### ► Genetica degli effetti collaterali

I medici si sono imbattuti in uno SNP del gene *ZNF202V* che, tra le altre cose, controlla un ulteriore fattore genetico che è in rapporto con la malattia di Pelizaeus-Merzbacher, una sindrome caratterizzata da movimenti involontari. Spesso la probabilità che un medicinale provochi disturbi motori in persone affette da schizofrenia dipende anche dal tipo di variante in cui si presenta questo gene.

Nel 2011, per altri due studi, i ricercatori hanno fatto ricorso ai dati provenienti da uno studio a lunga durata. Questa volta volevano scoprire in che modo le varianti genetiche individuali influenzano l'effetto dei diversi neurolettici sui sintomi della malattia e sui deficit cognitivi del soggetto.

I ricercatori hanno individuato uno SNP del gene *ANKK1B* in base al quale, a secon-

da dell'intensità, l'olanzapina e la quetiapina hanno avuto un effetto diverso. Secondo McClay, «*ANKK1B* è la scoperta più promettente fatta finora». Secondo il ricercatore, dal momento che questo stesso gene non è codificante, vale a dire non contiene al suo interno le informazioni per la sintesi di una determinata proteina, i suoi esatti principi funzionali non sono ancora chiari. «Il meccanismo di base si può esplorare solo tramite ulteriori sequenziamenti».

Inoltre, i fattori genetici finora individuati hanno rivelato effetti di dimensione modesta. Di conseguenza McClay si è prefissato come compito principale per il futuro quello di individuare molti di questi geni nella speranza che vengano alla luce i fattori che stimolano la reazione ai neurolettici. Se questi fattori fossero conosciuti in modo più approfondito, sarebbe infatti possibile adattare meglio la terapia a ogni singolo caso. E in questo campo i ricercatori hanno ancora molta strada da percorrere. ■

### IN PIÙ

ARRANZ M.J. e MUNRO J.C., *Toward Understanding Genetic Risk for Differential Antipsychotic Response in Individuals with Schizophrenia*, in «*Clinical Pharmacology*», n. 4, pp. 389-405, 2011.

McCLAY J. e altri, *Genome-Wide Pharmacogenomic Analysis of Response to Treatment with Antipsychotics*, in «*Molecular Psychiatry*», n. 16, pp. 76-85, 2011.

SIEGLE G.J. e altri, *Remission Prognosis for Cognitive Therapy for Recurrent Depression Using the Pupil: Utility and Neural Correlates*, in «*Biological Psychiatry*», n. 69, pp. 726-733, 2011.

SIEGLE G.J. e altri, *Remission Prognosis for Cognitive Therapy for Recurrent Depression Using the Pupil: Utility and Neural Correlates*, in «*Biological Psychiatry*», n. 69, pp. 726-733, 2011.

HOLSBOER F. e ISING M., *Stress Hormone Regulation: Biological Role and Translation into Therapy*, in «*Annual Review of Psychology*», n. 61, pp. 81-109, 2010.