

Gli studi genetici e la loro rilevanza per la psichiatria sociale

Relevance of recent genetic studies for social psychiatry

ENRICO SMERALDI E FABIO MACCIARDI

INTRODUZIONE

Lo studio della componente genetica delle patologie psichiatriche è caratterizzato da alcuni elementi di particolare complessità, che rendono ragione della differenza esistente con le «tradizionali» malattie a base genetica come la fenilchetonuria o come la fibrosi cistica. A differenza di queste patologie, caratterizzate da un chiaro fenotipo clinico che è l'espressione di un meccanismo genetico costituito da un Singolo Locus Maggiore (SLM), e da una bassa prevalenza nella popolazione, le malattie psichiatriche sono infatti contraddistinte da una definizione del fenotipo quantomeno imprecisa e dalla parallela mancanza di chiarezza dell'ipotetico modello di trasmissione genetica della malattia. Questi aspetti — definizione imprecisa del fenotipo e modello di trasmissione genetica non identificato — non sono esclusivi delle patologie psichiatriche, ma contraddistinguono tutte quelle malattie di frequente riscontro nella popolazione generale e che sono definite come «caratteri complessi».

Nonostante queste limitazioni, resta ancora possibile indagare le componenti genetiche delle malattie psichiatriche, adattando opportunamente le attuali metodologie di indagine genetica a disposizione dei ricercatori (Risch & Merikangas, 1996; Smeraldi & Macciardi, 1995).

METODOLOGIA DEGLI STUDI GENETICI IN PSICHIATRIA

Le metodologie disponibili per la ricerca di un gene responsabile per un tratto complesso sono essen-

zialmente costituite da studi di *linkage* ed associazione. La tumultuosa evoluzione delle tecniche di genetica molecolare degli ultimi 10-15 anni ha portato ad una vera e propria esplosione della produzione di dati DNA, come anche alla comprensione di molte peculiarità della struttura/funzione di parecchi geni. Oggi la nostra conoscenza della fisiopatologia del DNA è infatti molto avanzata rispetto a quanto si sapeva ancora negli anni '70, anche se tuttora lungi dall'essere completa. Anche quando è però possibile identificare un probabile meccanismo molecolare verosimilmente legato ad una patologia clinica (*gene candidato*) oppure quando vengono prodotte informazioni DNA con una ricerca «casuale» all'interno dell'intero genoma umano (*random search*), resta infine il problema di verificare con attendibilità se (o quale) gene sia effettivamente coinvolto nella determinazione del tratto/carattere considerato.

Le indagini di *linkage* indagano la probabile localizzazione cromosomica del gene (o dei geni) responsabile per il tratto in indagine, valutandone la probabilità di cosegragazione non indipendente con altri geni cosiddetti «marcatori» in famiglie dove il tratto/malattia sia presente in diversi soggetti e, possibilmente, anche in diverse generazioni. I geni marcatori vengono tipizzati in tutti i componenti delle famiglie studiate e si osserva poi se la loro trasmissione da una generazione alla successiva sia legata alla trasmissione del tratto/malattia. Se la risposta è positiva, se ne deduce che il gene marcatore (noto) e l'ipotetico gene di suscettibilità (ancora ignoto) responsabile del tratto/malattia giacciono vicini l'uno all'altro sulla stessa area cromosomica. Il *linkage* è una strategia genetica molto potente per malattie monogeniche e monofattoriali, ma la sua applicazione resta molto difficile a tratti complessi, caratterizzati da eterogeneità fenotipica (vale a dire clinica) e/o genetica, da una eziologia verosimilmente oligogenica e dalla possibilità che non ci sia nessun gene ad effetto «maggiore». Negli ultimi anni sono state sviluppati

Indirizzo per la corrispondenza: Professor E. Smeraldi, Dipartimento di Scienze Neuropsichiche, Istituto Scientifico H San Raffaele, Cattedra di Psichiatria III, Università degli Studi di Milano, Via L. Prinetti 29, 20127 Milano.

Fax +39 02-2643.3265.

e-mail: macciard@dsnp.hsr.it

modelli di *linkage* in grado di valutare sperimentalmente anche ipotesi più complesse del Singolo Locus Maggiore (SLM), o perlomeno di essere indipendenti da una rigida ipotesi a priori sulla possibile origine del tratto/malattia in studio. Tali modelli, soprattutto quando sono stati accoppiati a definizioni fenotipiche che tenessero in debito conto le problematiche di eterogeneità delle malattie psichiatriche, hanno permesso la preliminare identificazione di probabili geni di suscettibilità per alcune «malattie» di interesse psichiatrico.

Le limitazioni degli studi di *linkage* sono però ancora notevoli ed oggi sono sicuramente privilegiati gli studi di associazione. In tale prospettiva il gene coinvolto nell'eziologia di un tratto/carattere non è più considerato l'unica «causa» (necessaria e sufficiente) della malattia, ma diventa uno dei fattori di rischio che concorrono ad aumentare la probabilità di contrarla o svilupparla. Nel caso di uno studio di associazione genetica devono essere tenuti in considerazione alcuni elementi che possono compromettere i risultati conseguiti. È allora fondamentale che il gene analizzato sia un gene «candidato», qualunque sia la metodologia molecolare che ne ha permesso l'identificazione preliminare, il cui polimorfismo (cioè, la caratteristica di presentare almeno 2 alleli differenti) sia attribuibile ad una variazione della sequenza del DNA in zona codificante. Solo in questo contesto sarà possibile attribuire ad un'ipotetica base biologica l'eventuale associazione significativa riscontrata. Se, invece, venissero utilizzati i cosiddetti «geni/frammenti anonimi», cioè quelle porzioni di DNA che si comportano come se fossero dei geni polimorfici, ma la cui funzione biologica è ignota, non sarebbe possibile risalire a nessun meccanismo patogenetico, nemmeno in via ipotetica. Tale rischio non è affatto trascurabile, se si pensa che a tutt'oggi sono stati clonati circa 4000 geni a funzione nota, ma almeno 20-30.000 «frammenti» anonimi.

IL PROBLEMA DEL FENOTIPO

L'ostacolo maggiore è determinato dall'inattendibilità biologica del fenotipo clinicamente definito. Quando, per esempio, ci troviamo dinanzi ad una situazione definita come «depressione» la diagnosi posta non ha gli stessi caratteri di validità scientifica di una diagnosi internistica, come il diabete o l'epatite, perché manca di una identificazione del suo determinante eziologico, ma soprattutto perché la diagnosi psichiatrica viene posta sulla base di elementi di ordi-

ne eminentemente formale — i sintomi psicopatologici rilevati dal colloquio diagnostico —, senza il conforto di un esame diagnostico strumentale o di laboratorio. La nosografia psichiatrica contemporanea ha cercato di ovviare a queste limitazioni proponendo dei «criteri» diagnostici di riferimento che hanno sicuramente migliorato la riproducibilità della diagnosi, ma non hanno risolto il problema della sua validazione. Questa situazione non rende priva di significato la diagnosi di una patologia psichiatrica, che resta fondamentale per una corretta indicazione terapeutica e per una valutazione prognostica del paziente, ma certamente pone non pochi problemi per l'indagine dell'eziologia.

Il fenotipo da indagare non deve, tuttavia, necessariamente identificarsi con la definizione clinica di una malattia, ma può estendersi a considerare altri tratti geneticamente controllati. D'estremo interesse, per esempio, sta diventando il campo della Psicofarmacogenetica, indirizzato allo studio dei determinanti genetici che controllano la risposta/mancata risposta, o la produzione di effetti collaterali, in seguito all'assunzione di farmaci psicotropi. Del pari, l'indagine genetica è stata estesa allo studio dei probabili meccanismi che controllano, almeno in via ipotetica, sistemi cerebrali funzionali coinvolti nella genesi di sintomi psicopatologici, indagando per esempio la possibile esistenza di una relazione tra l'esperienza delirante ed il sistema dopaminergico (Serretti *et al.*, 1997).

GENI ED AMBIENTE

Appare evidente come l'ambito degli studi di genetica del comportamento si sia esteso a considerare aspetti più complessi che non la «semplice» relazione gene-malattia. Di particolare interesse per la psichiatria sociale sono i primi iniziali tentativi di valutare la complessità dell'interazione tra gene (G) ed ambiente (E) nella prospettiva di un modello integrato, che possa più realisticamente descrivere la dimensione eziologica di una patologia psichiatrica (Kendler & Eaves, 1986).

È sempre più evidente anche dall'analisi della letteratura specialistica recente che l'eziologia dei disturbi psichiatrici complessi, come la schizofrenia o la patologia bipolare, è verosimilmente di origine multifattoriale. Questa ipotesi presuppone che sia la componente genetica sia quella ambientale possano avere un ruolo determinante come fattori di rischio eziologico nella origine della malattia.

Tuttavia, lo studio della relazione tra i fattori di rischio genetico e quelli ambientali è un compito difficile che richiede una conoscenza approfondita e specifica delle metodologie coinvolte, genetica ed epidemiologia. I progressi conseguiti dalla genetica molecolare negli ultimi 10 anni ci hanno permesso di studiare se e come un certo numero di geni potessero effettivamente rappresentare una potenziale componente eziologica nella genesi delle malattie psichiatriche. Insieme con lo sviluppo delle nuove tecniche molecolari, anche l'epidemiologia genetica si è grandemente sviluppata generando nuovi e più sofisticati modelli interpretativi, ma, ciononostante, a tutt'oggi non è ancora noto con sicurezza alcun *locus* genico che possa essere inequivocabilmente identificabile come un meccanismo eziologico per tali patologie.

In modo simile, le indagini epidemiologiche indirizzate allo studio delle variabili non biologiche hanno permesso di identificare fattori di rischio ambientale, che sembrano essere in parte responsabili dell'eziologia di alcune patologie psichiatriche, in special modo dei disturbi dell'umore, ma ancora una volta è stato difficile poter ottenere un'evidenza certa che il fattore evidenziato rappresentasse veramente un momento eziologico.

Per affrontare in modo più integrato, e quindi potenzialmente più risolutivo, il problema delle «cause» delle malattie mentali è allora fondamentale studiare contemporaneamente le due componenti, genetica ed ambientale. La maggior parte degli studi relativi alla interazione tra geni ed ambiente (G-E), sinora pubblicati, dimostrano, infatti, che entrambe le componenti sono essenziali per spiegare l'origine delle malattie psichiatriche. La difficoltà maggiore di tali ricerche risiede tuttavia nel fatto che le metodologie applicate hanno fatto riferimento a strategie d'indagine puramente formali e non hanno mai preso in considerazione dati di ordine biologico molecolare, tentando almeno in via preliminare di correlare tra loro genotipi specifici e fattori ambientali ben identificati. La mancanza di un simile modello giustifica parzialmente il perché gli attuali studi di interazione Gene-Ambiente (G-E) si occupino preferenzialmente degli aspetti teorici di tale relazione, ma non siano stati efficacemente in grado di provare o smentire una qualche particolare relazione di dipendenza che avesse un significato d'ordine eziopatogenetico.

Qualora fossimo, invece, in grado di valutare l'ipotesi G-E fondandoci su un diverso accertamento della componente genetica, per esempio, prendendo per base una significativa associazione tra un dato

gene candidato ed una malattia psichiatrica, sarebbe certamente possibile valutare in modo più preciso l'effetto che differenti fattori di rischio ambientale hanno nell'incrementare il rischio di malattia in soggetti che, a loro volta, possiedono o meno il particolare corredo genico di rischio per la malattia.

Modelli sperimentali per l'interazione Gene-Ambiente

Tradizionalmente sono stati proposti alcuni modelli semplici di interazione G-E: (1) un modello additivo, (2) un modello di predisposizione genetica alla sensibilità all'ambiente e (3) un modello di predisposizione genetica all'esposizione ambientale. Queste ipotesi vengono tuttavia considerate semplicistiche, rispetto alla problematica inerente alle patologie psichiatriche, e modellizzazioni più adeguate prevedono differenti combinazioni dei modelli semplici. Per esempio, una componente genetica potrebbe interagire additivamente con l'ambiente nell'aumentare il rischio per la malattia e contemporaneamente influenzare la suscettibilità all'ambiente stesso.

Sulla base di questi assunti è possibile costruire un modello teorico G-E che indaghi l'eziologia dei disturbi dell'umore e che possieda alcune caratteristiche essenziali, derivate o derivabili dall'attuale livello di conoscenza:

A) La componente genetica controlla lo sviluppo della malattia, disturbo unipolare o bipolare, e simultaneamente controlla l'esposizione all'ambiente tramite la modulazione dimensionale del grado di autostima e delle caratteristiche di personalità. In particolare, la componente genetica è rappresentata da genotipi od alleli di particolare geni candidati, che sono positivamente associati od in *linkage* con la malattia.

B) La dimensione «ambientale» è evidenziata da alcune caratteristiche psicosociali dei pazienti (struttura di personalità, livello di autostima, grado di adattamento socio-lavorativo), in grado di rappresentare fattori di rischio altamente predisponenti allo sviluppo della malattia. La struttura di personalità ed il livello di autostima, che influenzano altamente lo stile di vita di un individuo, possono agire come strutture intermedie che collegano genotipi ed ambiente e ben rappresentano quindi la dimensione «controllo genetico dell'ambiente».

Un'applicazione sperimentale di tale modello ha trovato luogo nel contesto di un progetto Europeo dedicato alla Genetica dei Disturbi dell'Umore (il progetto BIOMED 1 *European Collaborative Study*

For Affective Disorders). Secondo quanto sinora detto l'ipotesi da verificare era che entrambi le componenti genetica ed ambientale fossero necessarie per spiegare l'eziopatogenesi dei disturbi dell'umore. È stato allora ipotizzato un modello teorico di interazione gene-ambiente (G-E), dove la componente genetica era descritta da geni «candidati» codificanti per recettori od enzimi coinvolti nella regolazione e funzione dei sistemi monoaminergici cerebrali (i geni per i recettori dopaminergici D2, D3 e D4), per il recettore Gabaergico A1 (GABRA1) ed il gene per la tirosina idrossilasi, mentre la componente ambientale era rappresentata da variabili psicosociali correlate ad un «ambiente» soggettivo: l'adattamento sociale di un individuo, il suo grado di autostima e la sua struttura di personalità. Il modello così fatto descrive allora relazioni specifiche:

— una o due componenti genetiche incrementano direttamente l'aumento di rischio per la malattia bipolare ed influenzano la struttura di personalità;

— una struttura di personalità maleadattativa conduce un individuo ad uno scarso adattamento sociale e ad un basso livello di autostima, che a loro volta influenzano il rischio di patologia affettiva.

Una rigorosa analisi genetica epidemiologica e statistica (Neale & Cardon, 1992; Neale *et al.*, 1989) ha permesso di validare un simile modello, dimostrando che un meccanismo genetico complesso rappresentato da genotipi a rischio per i geni GABRA1 e TH interagiscono additivamente con fattori non genetici (bassa autostima e scarso adattamento sociale) nell'aumentare il rischio di malattia.

Questo risultato non costituisce, di per sé, una «prova» della verità del modello, con un valore simile a quello di un'analisi statistica tradizionale, quanto piuttosto deve essere considerato come il migliore tra i modelli possibili che siano in grado di descrivere verosimilmente le interazioni genético-ambientali che possono portare allo sviluppo di una patologia come il disturbo bipolare, dato che le singole variabili che costituiscono il modello stesso (i geni TH e GABRA1, le misure di adattamento sociale e di autostima) sono, comunque, risultate significative nell'in-

crementare il rischio di malattia in analisi statistiche indipendenti.

Se l'implicazione di fattori genetici nel disturbo bipolare è allo stato attuale della ricerca un dato ormai acquisito, grazie alle numerose e autorevoli ricerche condotte con metodologia rigorosamente sperimentale comprovanti tale risultato, tuttavia uno dei maggiori contributi dello studio genetico nei disturbi affettivi è proprio l'evidenziazione dell'importanza del fattore ambientale. Infatti, gli studi su gemelli e su adottivi mostrano la presenza di una buona percentuale di varianza nel disturbo non spiegata dal fattore genetico, che pertanto non può essere da solo sufficiente a spiegare la patologia: è indiscutibile che un ruolo almeno altrettanto importante sia svolto da fattori di origine psicosociale ed ambientale che agiscono in stretta relazione con il fattore genetico. Di qui la necessità di approfondire la ricerca proprio in questa direzione cercando di non scindere artificialmente due elementi che come si è detto, sono invece fra loro strettamente interagenti al punto che, alla classica disputa su «natura-cultura», sembra più corretto sostituire un approccio integrato alla interazione genotipo-ambiente.

BIBLIOGRAFIA

- Kendler K.S. & Eaves L. (1986). Models for the joint effect of genotype and environment on liability to psychiatric illness. *American Journal of Psychiatry* 143, 279-289.
- Neale M.C. & Cardon L.R. (1992). *Methodology for Genetic Studies of Twins and Families*. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, Netherlands.
- Neale M.C., Heath A.C., Hewitt J.K., Eaves L.J. & Fulker D.W. (1989). Fitting genetic models with LISREL: hypothesis testing. *Behavior Genetics* 19, 37-50.
- Risch N. & Merikangas K. (1996). The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 273, 1516-1517.
- Serretti A., Macciardi F. & Smeraldi E. (1997). Identification of symptomatological patterns common to major psychoses: proposal for a phenotype definition. *American Journal of Medical Genetic (Neuropsychiatric Genetics)* 67, 393-400.
- Smeraldi E. & Macciardi F. (1995). Association and linkage studies in mental illness. *Clinical Psychiatry* 1, 97-110.