

## Editoriale

# L'epigenetica nella terapia dei disturbi psichiatrici

ANGELA IANNITELLI, MASSIMO BIONDI

Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Sapienza Università di Roma

E-mail: a.iannitelli@tiscalinet.it

Il termine “epigenetica” è stato coniato per la prima volta da C. H. Waddington nella metà degli anni '50 per indicare lo studio delle interazioni tra fattori genetici e sviluppo embrionale. Attualmente, la disciplina si occupa di studiare le alterazioni stabili nella potenziale espressione genica durante la proliferazione e lo sviluppo cellulare. Recentemente si è visto che i processi epigenetici non avvengono solo durante lo sviluppo e la differenziazione cellulare della vita embrionale, ma coprono un ruolo estremamente importante anche durante la vita adulta, sia come espressione casuale sia per effetto dell'ambiente<sup>1</sup>.

L'interesse dell'epigenetica in psichiatria nasce da studi che hanno dimostrato che meccanismi epigenetici influenzano i normali pattern del neurosviluppo e delle funzioni cerebrali e, conseguentemente, dei meccanismi che intervengono nel “maldevelopment” implicato in alcuni disturbi psichiatrici. A sostegno di questa ipotesi vi sono, inoltre, dati a favore di una implicazione dei meccanismi epigenetici nella neurogenesi, nella differenziazione neuronale, nella specificazione della differenziazione cellulare e nello sviluppo dei dendriti. Sotto il profilo epigenetico è ormai dimostrato che lo sviluppo embrionale è influenzato, in numerose specie, da fattori ambientali quali la temperatura e la presenza di predatori e, nell'uomo e nei ratti, dallo stato nutrizionale e dallo stress materno.

Gli studi sono in febbrile avvicinarsi e siamo ancora molto lontani dalla conoscenza puntuale di processi di grande complessità. Ad oggi, possiamo affermare che i meccanismi epigenetici influenzano la trascrizione del DNA, attraverso vie modificate alla sequenza di DNA, e che la vulnerabilità allo sviluppo di alcuni disturbi psichiatrici, quali la schizofrenia e la depressione, è modulata da impairment che avvengono a questo livello.

Le modificazioni epigenetiche avvenute durante la vita uterina rimangono stabili per tutta la vita, tuttavia è ormai chiaro che questi meccanismi sono dinamicamente regolati e che rimodellamenti epigenetici possono avvenire durante la vita adulta sotto l'influenza di fattori ambientali, quali la nutrizione, i farmaci, sostanze chimiche e fisiche, fattori psicosociali, e con la psicoterapia. La plasticità dei tratti epigenetici e la loro suscettibilità alle influenze ambientali ne fanno un potenziale target per gli interventi terapeutici, sia psicofarmacologici che psicoterapeutici.

Due sono i meccanismi epigenetici che regolano l'espressione genica nel Sistema Nervoso: le modificazioni post-traslazionali degli istoni e la metilazione del DNA. A questi va aggiunto l'RNA non codificante che regola l'espressione genica e il rimodellamento cromatinico mediato dal gruppo delle proteine Polycomb, importanti mediatori dei meccanismi di plasticità durante il neurosviluppo.

Il recente interesse per il ruolo giocato dai meccanismi epi-

genetici nel cervello ha portato a esplorare la possibilità che gli psicofarmaci possano modificare i processi epigenetici coinvolti nei disturbi psichiatrici. Ad oggi, i farmaci che agiscono producendo cambiamenti epigenetici sono numerosi. Tra gli antidepressivi, evidenze sono state raccolte per l'imipramina (acetilazione degli istoni), amitriptilina (acetilazione degli istoni e metilazione del DNA), fluoxetina (acetilazione e trimetilazione degli istoni), escitalopram (metilazione del DNA), IMAO (mono e dimetilazione degli istoni). Nella classe degli antipsicotici, evidenze sono state riscontrate per l'aloiperidolo (acetilazione, fosforilazione e fosfoacetilazione degli istoni e metilazione del DNA), clozapina (acetilazione e trimetilazione degli istoni e metilazione del DNA), sulpiride e amisulpiride (acetilazione degli istoni e metilazione del DNA), risperidone (fosfoacetilazione degli istoni). Nella classe degli stabilizzanti dell'umore, evidenze sono state trovate per l'acido valproico (acetilazione e dimetilazione degli istoni e metilazione del DNA). A questi dati, vanno aggiunte evidenze relative a sostanze in sperimentazione come possibili psicofarmaci, quali il sodio butirato e la tricostatina A<sup>2</sup>.

Su un altro versante, numerose evidenze sono a favore di un'azione epigenetica svolta dalla psicoanalisi e dalle psicoterapie, tanto da essersi meritare l'appellativo di “epigenetic drug”<sup>3</sup>. È noto che le psicoterapie modificano i circuiti cerebrali al pari degli psicofarmaci, ottenendo effetti terapeutici attraverso il miglioramento dell'efficacia dei processi di informazione a carico di quei circuiti cerebrali malfunzionanti. I sintomi sarebbero, dunque, l'espressione fenotipica di alterazioni molecolari su cui la terapia farmacologica e la “talking therapy” agiscono, separatamente o, in un futuro auspicabile, in maniera integrata, più di quanto non si stia già facendo. Per contro, da un vertice più strettamente epistemologico, l'epigenetica rappresenta un link tra versante strettamente farmacologico e versante puramente mentale, permettendo una integrazione necessaria al metodo conoscitivo dei disturbi mentali e all'applicazione clinica.

## BIBLIOGRAFIA MINIMA

1. Basso M, Sleiman S, Ratan RR. Looking above but not beyond the genome for therapeutics in neurology and psychiatry: epigenetic proteins and RNAs find a new focus. *Neurotherapeutics* 2013; 10: 551-5.
2. Boks MP, de Jong NM, Kas MJH, et al. Current status and future prospects for epigenetic psychopharmacology. *Epigenetics* 2012; 7: 20-8.
3. Stahl SM. Psychotherapy as an epigenetic “drug”: psychiatric therapeutics target symptoms linked to malfunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 249-53.