

Evoluzionismo e psicofarmacologia

Stefano Canali e Luca Pani.

In Canali S. e Corbellini G. *Medicina Darwiniana*, Apeiron, Bologna, 2004.

Negli ultimi dieci anni, l'approccio darwiniano ed evoluzionistico si è progressivamente innestato nel dibattito sui metodi e sugli strumenti concettuali della ricerca biomedica, interessando altresì la riflessione sugli obiettivi e i criteri che istruiscono la prassi dell'azione sanitaria, l'intervento terapeutico e la formazione dei medici e del personale sanitario.

Pur variamente presente nel dibattito medico sin dall'epoca di Darwin¹, l'approccio evoluzionistico alla comprensione delle malattie è diventato un tema di specifica riflessione e ricerca all'inizio degli anni Novanta per merito soprattutto dei lavori dello psichiatra Randolph Nesse e del biologo George Williams² e ormai sistematizzato in alcune grandi raccolte di saggi³, alcuni in particolare per la psichiatria⁴.

Il postulato che fa da sfondo al ragionamento evoluzionistico in medicina è che ogni individuo è espressione di un programma genetico e che tale programma rappresenta un prodotto storico e unico dell'evoluzione, plasmato dai meccanismi della filogenesi: variazione genetica e selezione naturale. Secondo la medicina evoluzionistica dunque i fenomeni epidemiologici, la specifica vulnerabilità individuale alle malattie, i modi e i tempi con cui ogni individuo risponde a un agente patogeno, si ammala o recupera la salute dipenderebbero anche da processi storici, filogenetici. Tale prospettiva, suggerisce che una spiegazione adeguata delle malattie non può arrestarsi all'esame delle cause prossime che innescano il processo patogenetico ma deve considerare l'azione di cause remote cioè far ricorso a categorie esplicative e argomentazioni di tipo evoluzionistico. Ciò non solo secondo una prospettiva biologica quanto piuttosto in ambito culturale in cui i fenomeni storici, il loro estrinsecarsi e mutarsi nel mondo divengano influenti ai fini della trasmissione genica e quindi anch'essi – indirettamente – geneticamente rilevanti. Si pensi ad esempio all'influenza culturale sulle modalità dell'endogamia in alcune popolazioni del sud-est asiatico e degli isolati genetici dell'Islanda o delle regioni interne della Sardegna. Si consideri la concomitante azione della deriva genetica e – in centinaia di anni – il consolidarsi di un effetto fondatore e dell'"identità per discendenza" che caratterizza il patrimonio genetico di tali popolazioni. Il mutare delle strategie culturali e l'abbattimento delle barriere sociali (o anche semplicemente geografiche) fa sì che improvvisamente – variazioni che avvengono in pochi anni – le condizioni ambientali che hanno pesantemente influenzato la trasmissione del patrimonio genetico per molte centinaia di anni vengano a cessare.

Più recentemente, l'approccio evoluzionistico è stato usato anche nell'analisi dell'impiego dei farmaci e anche per la messa a punto e la previsione dell'efficacia di

¹ Sulla storia della medicina evoluzionistica si veda G. Corbellini, *Le radici storico-critiche della medicina evoluzionistica*, in *La medicina di Darwin*, a cura di P. Donghi, Bari-Roma, Laterza, pp. 85-127 e dello stesso autore il saggio in questo volume.

² R. M. Nesse e G. C. Williams, *The dawn of darwinian medicine*, in "Quarterly Review of Biology", 66, 1991, pp. 1-22; R. M. Nesse e G. C. Williams, *Why we get sick*, Random House, New York Times books, 1995.

³ P. Donghi (a cura di), *La Medicina di Darwin*, Bari-Roma, Laterza, 1998; C. Stearns (a cura di), *Evolution in health & disease*, Oxford-New York-Tokyo, Oxford University Press, 1999; W. R. Trevathan, E. O. Smith e J. J. McKenna (a cura di), *Evolutionary Medicine*, Oxford-New York-Tokyo, Oxford University Press, 1999.

⁴ A. Stevens e J. Price, *Evolutionary Psychiatry*, London-New York, Routledge, 1996; M. McGuire e A. Troisi, *Darwinian Psychiatry*, Oxford-New York-Tokyo, Oxford University Press, 1998; S. Canali (a cura di) *Drug-abuse, evolution, medicine*, numero monografico di "Medicina delle Tossicodipendenze – Italian Journal of Addiction", 9, 2001.

sostanze a uso terapeutico, in particolare per gli antibiotici, gli antivirali, i trattamenti chemioterapici in oncologia⁵. Poche, al contrario, le riflessioni in ambito psicofarmacologico, a dispetto del primato nell'utilizzo del paradigma darwiniano che la psichiatria sembra attualmente vantare rispetto alle altre specialità della medicina.

Spiegazioni evoluzionistiche in psichiatria

Nesse e Williams⁶, hanno proposto sette categorie di spiegazione evoluzionistica delle malattie. Di seguito riportiamo i modelli proposti dai due studiosi, aggiungendo, caso per caso, alcune considerazioni ed esemplificazioni di spiegazioni evoluzionistiche in ambito psichiatrico.

- 1) *Adattamento e difesa*. Certe patologie o debolezze organiche in realtà costituiscono dei fini meccanismi di difesa e adattamento. Esempi in campo psichiatrico sono quelli della reazione di allarme e dell'ansia. Esse sono condizioni primariamente legate all'adattamento, volte a preparare l'individuo ad affrontare stimoli rilevanti per la sua sopravvivenza e per quella della specie. Anche la depressione può essere intesa come un meccanismo difensivo, teso a favorire l'elaborazione di un distacco o di una perdita e la ricostruzione di un nuovo adattamento⁷. Un'altra interpretazione potrebbe far pensare che le forme depressive bipolari la cui frequenza sembra in continuo aumento nella popolazione occidentale conferiscano un vantaggio secondario, che l'ambiente ipertecnologico del mondo occidentale moderno contribuisce ad evidenziare. In questo senso si profila la possibilità affascinante ancorché speculativa che non il patrimonio genetico in quanto tale (non cioè la sequenza primaria del DNA), ma la sua espressione fenotipica (il controllo quindi dei livelli e della stabilità dell'espressione genica) siano continuamente sottoposti ad una ben altra selezione da parte dell'ambiente circostante. Da un lato l'ambiente produce le variazioni responsabili dei mutamenti nell'espressione genica, dall'altro lo stesso ambiente nelle sue continue e talvolta impercettibili alterazioni, è responsabile di quella medesima selezione che ha prodotto e che continua a produrre. Questa "evoluzione dinamica" a volte rapida o ultrarapida in risposta a variazioni ambientali è, a un tempo, la forza della capacità di adattamento del Sistema Nervoso centrale e la più intrinseca debolezza. Se ad esempio, l'alterazione delle abitudini alimentari e la progressiva riduzione dell'attività fisica sono in grado – come dimostrato – di influenzare l'espressione di geni neurotrofici (BDNF, Bcl2 etc.) ciò si tradurrà in una variazione nella plasticità neuronale a sua volta controllata da geni specifici di tipo strutturale. Si evince che la mutazione ambientale è in grado di influenzare gli effetti dell'espressione genica al pari di una mutazione nella sequenza stessa del DNA.
- 2) *Conflitto con altri elementi in evoluzione*, ad esempio cospecifici oppure organismi patogeni. Un caso è quello del conflitto tra genitori e figli, a partire dal potenziale

⁵ B. H. Normark e S. Normark, *Evolution and spread of antibiotic resistance*, in "J Intern Med" 252, 2002, pp.91-106; J. Davies, *Origins and evolution of antibiotic resistance*, in "Microbiologia", 12, 1996, 9-16; B. C. Levin e R. M. Anderson, *The population of anti-infective chemotherapy and the evolution of drug resistance: more questions than answers*, in *Evolution in health and disease*, a cura di S. C. Stearns, cit.

⁶ R. M. Nesse e G. C. Williams, *Why we get sick*, cit.; R. M. Nesse e G. C. Williams, *Research designs that address evolutionary questions about medical disorders*, in *Evolution in health & disease*, a cura di Stephen C. Stearns, cit.

⁷ R. M. Nesse, *Is Depression an Adaptation?*, in "Arch. Gen Psychiatry", 57, 2000, pp. 14-20; M. T. McGuire, A. Troisi e M. M. Raleigh *Depression in evolutionary context*, in *The Maladapted Mind*, a cura di Baron-Cohen S, Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum Associates, 1997, pp. 255-82.

patogeno che lo sviluppo del feto ha sull'organismo e sugli equilibri neurochimici della madre per arrivare al carico di elementi con eventuali valenze patologiche implicite nella cura dei figli e nelle relazioni con essi. Anche l'ambiente sociale attraverso la competizione tra individui e l'evoluzione dei vari sistemi che lo costituiscono pone una serie di conflitti potenzialmente patogeni. Le più recenti acquisizioni sulle modalità del neurosviluppo portano a ritenere che una serie di fatti concomitanti e conseguenti che avvengono nella primissima infanzia e nella pre-adolescenza possano influenzare la sintesi ed il rilascio nello spazio sinaptico di molecole con azione antiapoptotica, neurotrofica e neuromodulatrice. Così come la carenza o l'assenza di attenzioni materne durante la primissima infanzia produce una alterazione dei segnali ipocampali che regolano memoria e apprendimento, non è irragionevole pensare che l'uso da parte della madre di molecole psicoattive durante la gravidanza o l'allattamento possa influire sul normale sviluppo neurologico dei circuiti cerebrali del feto e del neonato. A tale proposito l'evoluzione strutturale di molecole attive sul sistema nervoso centrale può oggi contare sui risultati generati dalle macchine di sintesi computazionale in grado di sintetizzare e selezionare milioni di composti alla settimana. Una tale disponibilità di farmaci impone all'organismo delle capacità adattative a strutture molecolari che sempre meno assomigliano a quelle contenute nelle fonti naturali alle quali l'organismo dell'uomo si è adattato durante l'evoluzione. Eppure lo studio sistematico ed organico delle conseguenze dell'impiego di farmaci psicotropi di nuova sintesi durante lo sviluppo embrionale non è mai stato affrontato se non sul piano tossicologico ma non neurofisiologico.

- 3) *Mismatch evolutivo*. Il nostro corpo e i nostri schemi di reazione comportamentale, evoluti lentamente nell'ambiente ancestrale della savana, non sono più adatti ai contesti ambientali e sociali dell'epoca moderna⁸. Un caso esemplare è quello dei comportamenti d'abuso. L'epidemia di tossicodipendenza legata all'età contemporanea può interpretarsi come l'effetto dell'esposizione a principi psicoattivi puri verso i quali il sistema nervoso umano, nella sua totalità di specie, non presenta, per il momento, modalità adattative⁹. Inoltre, se le emozioni sono strumenti adattativi per fronteggiare situazioni importanti per la sopravvivenza, è possibile che vengano evocate da valutazioni erranee degli stimoli e che la loro soglia di espressione, definita attraverso i lenti processi selettivi, non risulti più adeguata alle trasformazioni prodotte dall'uomo sul suo ambiente, dall'insieme praticamente infinito degli stimoli di natura cognitiva o alle norme sociali di comportamento. È il caso ad esempio della reazione di lotta, provocata da moltissime situazioni stressanti o frustranti nella civiltà contemporanea e che ormai si realizza quasi sempre soltanto sul versante fisiologico, in quanto per ragioni socio-culturali non è dato di norma esprimerla sul piano comportamentale¹⁰. Non è probabilmente un caso che i disturbi del comportamento alimentare possano essere inquadrati in questa categoria di spiegazioni evuzionistiche¹¹. Secondo la

⁸ S. B. Eaton, M. Konner e M. Shostak, *Stone angers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective*, in "Am J Med", 84, 1988, pp. 739-49.

⁹ R. M. Nesse e K. C. Berridge, *Psychoactive Drug Use in Evolutionary Perspective*, in "Science", 278, 1997, pp. 63-6.

¹⁰ R. M. Nesse e E. A. Young, *The Evolutionary Origins and Functions of the Stress Response*, in *Encyclopedia of Stress*, a cura di G. Fink, San Diego, Academic Press, 2000; I. M. Marks e R. M. Nesse, *Fear and fitness: an evolutionary analysis of anxiety disorders*, in "Ethol Sociobiol", 15, 1994, pp. 247-61.

¹¹ J. V. Neel, A. B. Weder e S. Julius, *Type II diabetes, essential hypertension, and obesity as 'Syndromes of impaired genetic homeostasis': the 'Thrifty genotype' hypothesis enters the 21st century*, in "Perspectives in Biology and Medicine", 42, 1998, pp. 44-74.

nostra visione i disturbi alimentari hanno tutti, per definizione, una importante etiologia psicogena. Non è altresì casuale che le massime condizioni di mismatch evolutivistico si rilevino nelle popolazioni dei paesi industrializzati e in quelli in via sviluppo in cui il concetto stesso di fame è una nozione culturale riferibile alle generazioni precedenti (ed ancora viventi) mentre la presenza di fonti di cibo ad alto potere calorico ma non nutrizionale (e.g. zucchero raffinato) impongono al Sistema Nervoso uno sforzo continuo – praticamente ad ogni pasto – per dissociare le calorie assunte dal loro reale potere nutritivo e limitare l'introito alimentare. Tale comportamento è accompagnato da una parallela riduzione dell'attività fisica con una conseguenza riduzione del consumo calorico ed una ulteriore difficoltà che è quella di regolare il senso della fame sulle necessità derivanti dal lavoro effettivamente svolto.

- 4) *Compromessi evolutivi a livello genetico.* Certi stati patologici sono conseguenza di determinati adattamenti genetici a un ambiente. Un gene può conferire certi vantaggi in specifici contesti ambientali ma aumentare la suscettibilità a sviluppare alcune patologie. L'esempio più evidente in campo psichiatrico sembra essere quella del disturbo bipolare, la malattia maniaco-depressiva. Questo disturbo sembra avere una elevata ereditarietà, si pensa sino al 50%. Il mantenimento di un gene che causa un disturbo a volte gravemente invalidante come questo può essere spiegato con eventuali vantaggi dovuti alla sua presenza in grado di bilanciare o superare gli effetti negativi. Alcuni studi suggeriscono che i soggetti sofferenti di malattia maniaco-depressiva potrebbero essere più creativi della media, più intraprendenti e capaci nell'affermazione sociale. Tali individui sarebbero cioè portatori di tratti comportamentali che possono conferire un vantaggio riproduttivo e quindi mantenere elevata la frequenza del gene o della combinazione di geni alla base del disturbo psichico di cui sono affetti¹². Un altro aspetto estremamente pertinente a tale proposito è quello fornito dall'esempio di geni o combinazioni di geni (cluster anche intercromosomici) che conferiscono resistenza alle malattie. È interessante speculare che dal punto di vista evolutivistico, nel caso di disturbi psichici con varie sottoclassi (si pensi ai quattro tipi fondamentali della schizofrenia: paranoidea, catatonica, indifferenziata e residuale) alcuni possano essere il prodotto dell'espressione di geni che conferiscono suscettibilità alla malattia in quanto tale ed altri invece il risultato della mancata espressione di geni che aumentano la resistenza ad ammalarsi. Ciò che probabilmente rappresenta un sottile sofismo nosografico impone una riflessione diagnostica e terapeutica molto articolata.
- 5) *Compromessi evolutivi a livello dei tratti fenotipici complessi.* Ogni tratto, somatico o comportamentale, di un individuo è l'espressione di un complesso equilibrio genetico e epigenetico tra strutture somatiche e funzioni psicologiche. Certi geni fanno parte allo stesso tempo di sistemi biochimici che controllano processi diversi, ad esempio lo sviluppo di un organo, la sintesi di un ormone, una particolare reazione enzimatica. Così, una mutazione genetica che aumenta l'efficienza di una funzione può compromettere l'efficacia di un'altra attività biologica o di un programma comportamentale ed esporre l'organismo all'insorgenza di particolari malattie. Usiamo un caso di disturbo psicosomatico. La grande reattività del sistema cardiovascolare agli stimoli emotivi può aumentare la vulnerabilità verso i disturbi di questo apparato. D'altra parte, una minore sensibilità dell'apparato cardiovascolare a stimoli in grado di innescare reazioni affettive e quindi rilevanti per la sopravvivenza dell'individuo e della specie, abbasserebbe le capacità di far

¹² F. K. Goodwin e K. R. Jamison, *Manic-depressive disease*, New York, Oxford University Press, 1990.

fronte a situazioni di di confronto e di impegno insite nei vari stadi del processo riproduttivo: corteggiamento, accoppiamento, parto, allattamento e richieste della prole. Le risposte cardiovascolari sono anche uno dei primi archi riflessi con cui l'individuo impara a gestire le sue reazioni emotive. Alcune recenti ipotesi teorizzano che alterazioni nella capacità di riconoscere in modo congruo le risposte somatiche a stimoli esterni rappresenti il fondamento per lo sviluppo di più gravi patologie della sfera affettiva e cognitiva (vedi oltre).

- 6) *Vincoli storici e dipendenza da traiettorie evolutive.* L'evoluzione procede usando e coadattando il "vecchio" materiale biologico e psicologico della specie. Il migliore accomodamento tra i materiali e le funzioni biologiche preesistenti difficilmente coincide con la migliore e più efficace soluzione pensabile per una struttura funzionale. Un esempio in tal senso potrebbe essere quello del condizionamento che la dimensione emotiva esercita sulla sfera cognitiva, un'azione che talora è realmente patogena. Ciò dipende dal fatto che l'evoluzione delle funzioni cognitive è intervenuta su un patrimonio assestato di schemi emotivi. È certo interessante rilevare come anche da un punto di vista neuroanatomico le aree della corteccia prefrontale e della corteccia cingolata nell'uomo che sottendono alle elaborazioni cognitive ed emotive degli eventi ambientali sono strettamente adiacenti ancorché separate tra loro. Ciò consente di supporre che non solo la connotazione affettiva di una esperienza sensoriale possa modificare la sua rilevanza cognitiva ma anche modificazioni della struttura cognitiva-comportamentale ottenuta tramite farmaci e supporti terapeutici adeguati possano modificare la valutazione affettiva e le strategie emozionali in risposta ad eventi successivi. Un altro esempio riguarda la psicosomatica. Le malattie *ex emotione* dipendono soprattutto dalla larga coincidenza delle strutture deputate al controllo e alla regolazione fisiologica con le basi anatomico-funzionali dei processi affettivi, alla sovrapposizione degli elementi funzionali tra sistemi regolativi, endocrino e nervoso. Tuttavia, una storia evolutiva diversa, con percorsi filogenetici separati per i due sistemi funzionali, nelle tappe intermedie avrebbe con tutta probabilità messo capo ad apparati meno efficaci
- 7) *Fattori casuali.* Il processo evolutivo non segue un disegno preordinato di schemi di sviluppo tesi alla massima efficienza. Esso utilizza, adatta e rimodella apparati funzionali ed elementi anatomici già presenti (una sorta di *bricolage* biologico) e si svolge largamente per l'intervento di fattori casuali, variazioni genetiche, modificazioni ambientali, cambiamenti dei rapporti etologici e così via. La casualità evolutiva da sola basterebbe a spiegare gran parte delle patologie umane. In questo senso la "casualità prescrittiva" aggiunge una ulteriore variabile di contesto, di estremo interesse. Si tratta, nel caso degli psicofarmaci, di differenti scelte prescritzionali da parte di diversi terapeuti o da parte dello stesso terapeuta in un breve lasso di tempo. In questo senso il rapido cambiamento da una molecola a un'altra impone, al di là delle logiche conseguenze dovute a possibili sintomi d'astinenza, un altrettanto improvviso mutamento e necessario adattamento delle interazioni recettoriali, della trasduzione del segnale, persino della trascrizione genica. La variazione casuale comporta la lettura di programmi genetici non casuali, selezionati per altri scopi, evoluti nei millenni per rispondere a stimoli differenti. Una nosografia non unitaria (sia dimensionale che categoriale) accentua l'impatto di scelte terapeutiche non univoche, non dettate cioè da ipotesi di lavoro e modelli del *continuum* salute/malattia omogenei tra loro (si pensi ai differenti percorsi terapeutici: dinamico, comportamentale, sociale, familiare o biologico) che ancora troppo sporadici tentativi di unificazione non riescono a integrare in modo soddisfacente.

L'evoluzione del consumo di psicofarmaci: una prova in favore del mismatch evolutivo?

Dati recenti dimostrano come le modalità di prescrizione dei farmaci psicotropici stiano mutando negli Stati Uniti¹³ e in Italia¹⁴. Negli Stati Uniti, nella decade tra il 1985 e il 1994 il numero di visite generali in cui venne prescritto un farmaco psicotropico è passato da 33 a 46 milioni. Negli ultimi anni, i farmaci ansiolitici/ipnotici, sino a quel momento i più prescritti, sono stati sorpassati dagli antidepressivi che sono raddoppiati superando le 20 milioni di unità negli ultimi cinque anni, mentre l'uso di stimolanti e "ricostituenti" è aumentato del 500% nello stesso periodo.

Queste tendenze sono in accordo con le rilevazioni nel nostro paese (Tabella I), dove le vendite del mercato italiano suddiviso per tre grandi categorie: ansiolitici, antidepressivi e antipsicotici, confermano una tendenza significativa verso l'aumento per gli antidepressivi (+69%) e gli antipsicotici (+13%), ma non per gli ansiolitici (+4%) rispetto a solo cinque anni prima.

Tabella I

Il Mercato Italiano dei Farmaci Psicotropi
(In milioni di pezzi venduti per anno)

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Antipsicotici	11,675	12,432	12,468	12,940	13,428	13,114	13,267
Antidepressivi	16,750	18,275	19,413	20,524	22,493	24,435	28,380
Ansiolitici	61,107	64,051	63,464	63,292	63,497	63,267	63,608

Sembra quindi che nei paesi industrializzati dove diverse aree di "novità" evolutiva, che possono essere considerate eziologicamente rilevanti, il numero di soggetti che richiedono un intervento psichiatrico vada continuamente aumentando. Nonostante ciò il decorso delle malattie psichiche appare decisamente peggiore rispetto a quanto avviene nelle nazioni in via di sviluppo¹⁵). Tali tendenze sono quanto meno singolari. Il numero di individui affetti cioè da disturbi psicotici che appartengono alla dimensione schizofrenica è infatti più o meno sempre uguale. Non è tantomeno immaginabile che una patologia i cui criteri diagnostici fondamentali ancorché adattati a dei logici aggiustamenti culturali sono rimasti pressoché invariati negli ultimi trecento anni sia rapidamente divenuta endemica negli ultimi decenni. Vi è invece il ragionevole sospetto che gli antipsicotici vengano regolarmente prescritti per delle condizioni psicotiche non schizofreniche (disturbi bipolari, abuso di sostanze, stress, astinenza da farmaci etc.) e c'è da domandarsi se vi sia una qualche relazione tra la crescita progressiva nelle prescrizioni degli antidepressivi, in grado a loro volta di aggravare alcune forme dei disturbi bipolari (stati misti; rapida ciclicità), e la parallela necessità di antipsicotici. Tale ragionamento provocatorio pone davanti al clinico psichiatra evolutivista degli elementi allorquando un regime prescrittivo possa produrre una patologia iatrogena. Non si tratta in questi casi di eventi avversi non è la presenza di effetti

¹³ H. A. Pincus, T. L. Tanielian, S. C. Marcus, M. Olfson, D. A. Zarin, J. Thompson e J. Magno Zito, *Prescribing trends in psychotropic medications: primary care, psychiatry, and other medical specialties*, in "JAMA", 279, 1998, pp. 526-31.

¹⁴ L. Pani, *Is there an evolutionary mismatch between the normal physiology of the human dopaminergic system and current environmental conditions in industrialized countries?*, in "Mol Psychiatry", 5, 2000, pp. 467-75.

¹⁵ A. S. Brown, V. K. Varma, S. Malhotra, R. C. Jiloha, S. A. Conover e E. S. Susser, *Course of acute affective disorders in a developing country setting*, in "J Nerv Ment Dis", 186, 1998, pp. 207-13.

tossici o collaterali , ma della capacità di un farmaco di incidere sul decorso naturale, sull'evoluzione propria della patologia. Un'evoluzione che certamente il patrimonio genetico di quel particolare paziente avrebbe potuto compiere ma forse solo in un contesto ambientale estremo, sottoposto probabilmente d intensi e ripetuti livelli di stress. La capacità degli antidepressivi di modificare il decorso della malattia maniaco depressiva ha meritato anche un apposita classificazione sigla (BP-III) che era una variante della forma naturale all'interno della classificazione delle forme naturali della malattia (BP-I e BP-II).

Psicofarmaci e dimensioni adattative dei sintomi psichiatrici: alcune ipotesi

L'approccio evolucionistico suggerisce che l'intervento farmacologico debba contemplare l'eventuale dimensione adattativa di taluni sintomi psichiatrici¹⁶ . Vincoli storici e dipendenze da traiettorie evolucionistiche infatti fanno sì che l'elaborazione cognitiva degli stimoli esterni e la valutazione della condizione personale in relazione al contesto siano largamente fondate su processi di natura emotiva, condizionate dalla dimensione affettiva¹⁷ . In questo senso, l'uso improprio di ansiolitici e antidepressivi per condizioni subcliniche, per interventi sotto soglia, per intervenire sulla penombra dei disturbi dell'umore potrebbe compromettere la funzione adattativa di talune condizioni emotive. L'elaborazione cognitiva degli stimoli esterni e la valutazione della condizione personale in relazione al contesto sono infatti largamente fondate su processi di natura emotiva, condizionate dalla dimensione affettiva.

Informazione emotiva e spinta motivazionale

Un certo grado d'ansia è fisiologico in quanto in grado di segnalare un pericolo o una minaccia non ancora elaborata e percepita a livello consapevole ovvero rafforzare la motivazione ad agire funzionalmente laddove questa consapevolezza sia già maturata¹⁸ .

Anche taluni sintomi depressivi possono avere un valore adattativo analogo: informativo e motivazionale. Essi possono comunicare che c'è una discrepanza in atto tra aspettative o investimenti e risultati, oppure segnalare una dissonanza profonda tra la personalità e la condizione in cui il soggetto vive. Possono indurre il soggetto a interrompere l'investimento, ad abbandonare la situazione ad arrestarsi per recuperare ed elaborare una nuova strategia.

L'intervento sotto soglia di conseguenza può interrompere il flusso di informazioni dai livelli profondi del cervello a quelli corticali e ostacolare o impedire l'elaborazione cognitiva del problema, la ricerca di una soluzione adeguata. Allo stesso modo un uso improprio dei farmaci può inibire le risposte funzionali e le spinte motivazionali a elicitare i comportamenti più appropriati e contribuire così al mantenimento degli stimoli e della situazione patogena.

A ciò si lega un ulteriore problema dagli importanti risvolti psicologici e sociali. L'abuso di terapia può infatti forzare l'accomodamento degli individui a situazioni e contesti esistenziali oggettivamente penosi o comunque discrepanti rispetto ai profili caratteriali. Questa accettazione o acquiescenza indotta può avere gravi ripercussioni sull'individuo e sulla società. Sul primo continueranno ad agire cronicamente i fattori patogeni; mentre nella società verranno verosimilmente mantenute e riprodotte condizioni altrimenti inaccettabili.

¹⁶ M. McGuire e A. Troisi, *Darwinian Psychiatry*, cit.

¹⁷ A. R. Damasio, *Descartes' error. Emotion, reason and the human brain*, New York, Putnam Book, 1994; J. Le Doux, *Il cervello emotivo, alle origini delle emozioni*, Milano, Baldini&Castoldi, 1999.

¹⁸ R. M., *Nesse Proximate and evolutionary studies of anxiety, stress and depression: synergy at the interface*, in "Neuroscience and Biobehavioral Reviews", 23, 1999, pp. 895-903.

La rapida inibizione dell'espressione delle emozioni legata alla somministrazione di alcuni farmaci per il trattamento dei disturbi dell'umore può far venir meno un importante strumento di interazione e di modificazione dell'ambiente esterno e del comportamento di altri individui che interagiscono con il paziente, di induzione di prossimità e aiuto¹⁹. In questo senso il trattamento potrebbe modificare o rendere meno efficaci alcuni dei fattori relazionali e sociali che normalmente sono di sostegno al recupero o alla promozione di una ricostruzione in senso funzionale dei rapporti affettivi e sociali.

Medicalizzazione del carattere e generalizzazione del temperamento

Ragionamenti analoghi possono farsi per l'uso sempre più diffuso degli antidepressivi per modulare l'umore, per correggere gli "inestetismi del carattere" che porta a un tentativo di medicalizzare il carattere per adattarlo a un modello di riferimento, non diverso dal modello fisico di riferimento e dal conseguente fiorire della chirurgia estetica²⁰.

I rischi di generalizzazione del temperamento e di appiattimento delle differenze individuali legati alla crescita degli interventi per i sintomi sotto soglia, a fronte di disagi subclinici, sono associati ad altre incognite. Il temperamento come espressione genetica della personalità è fortemente predeterminato e quindi la sua alterazione *ex farmaco* produce delle potenti dissonanze tra il patrimonio genetico e il fenotipo che viene modificato chimicamente, in assenza, si badi bene, di malattia in atto. Questo prelude ad altre problematiche nella ereditarietà di determinati tratti di carattere.

Immaginiamo un individuo che trasmette alla sua progenie un patrimonio genetico predisposto alla paura (una vulnerabilità fobica), ma mostra, perché in trattamento cronico con farmaci antipánico, agli stessi figli un fenotipo non fobico. Ancorché desiderabile non siamo in grado di prevedere gli effetti di questo apparentemente insanabile contrasto tra una ereditarietà darwiniana (genotipica) e una lamarckiana (fenotipica). I figli saranno costretti a medicalizzarsi a loro volta o l'esempio genitoriale sarà stato sufficiente a non far esprimere le potenzialità fobiche del loro genoma? E se così fosse ciò non dimostrerebbe, paradossalmente, che variabili non biologiche sono in grado di influenzare l'espressione del patrimonio genetico e che, quindi, le terapie di desensibilizzazione comportamentale sarebbero, in casi del genere, da preferire agli psicofarmaci? Si tratta di un dibattito molto acceso. Questa incapacità della medicina di contemplare la parziale sovrapposizione e la reciproca influenza nell'uomo tra eredità biologica ed eredità culturale è all'origine di talune difficoltà nella concettualizzazione e nel trattamento della malattia psichiatrica. L'approccio evolucionistico consente tuttavia di poter utilizzare degli strumenti culturali aggiuntivi. Consente, ad esempio, di integrare l'interpretazione dei disturbi psichici anche alla luce dei rapporti ambientali tra ospite ed agente patogeno, laddove come agente patogeno si intendono gli insiemi delle variabili di contingenza che producono un ambiente sempre in via di sviluppo con frequenze attese di ricombinazione tra gli eventi precedenti tali da giungere in un tempo relativamente breve a distanze ragguardevoli (in termini ad esempio di prestazioni psichiche, resistenza allo stress e richieste all'individuo) da dove si era partiti. L'esempio più pertinente a tale proposito è rappresentato dalla mancanza cronica di sonno che sembra interessare i paesi industrializzati. Nel volgere di pochi secoli (un'inezia considerati i tempi evolutivi) si è passati da un tempo medio di sonno/riposo di poco inferiore alle 9 ore giornaliere a meno di 8 ore con una perdita stimabile di quasi il 17% che non è solo statisticamente significativa ma sufficiente per produrre delle conseguenze. La perdita di sonno continuativa è infatti considerata responsabile di molti

¹⁹ A. J. Lewis, *Melancholia: a clinical survey of depressive states*, in "J Mental Sci.", 80, 1934, pp.1-43.

²⁰ P. D. Kramer, *Listening to Prozac*, New York, Viking Penguin, 1993; D. Healy, *The antidepressant era*, Cambridge, MA, London, Harvard University Press, 1997; B. Knutson *et al.*, *Selective Alteration of Personality and Social Behaviour by Serotonergic Intervention*, in "Am J Psychiatry", 155, 1998, pp. 373-79.

altri disturbi psichici che vanno dal precipitare crisi maniacali, alle crisi di panico o al peggioramento dello stessa insonnia primaria in un circolo vizioso di automantenimento.

Oltre il mito dell'adattamento

Il dibattito scaturito dall'applicazione del paradigma evoluzionistico in psichiatria è stato e continua colpevolmente ad essere monopolizzato da un programma teorico di tipo adattamentistico, col quale si tenta cioè di interpretare i disturbi psichiatrici nei termini quasi esclusivi dell'adattamento. In questo senso, la psichiatria evoluzionistica o darwiniana si è dimostrata non solo manchevole ma anche talora eccessivamente speculativa e controversa. Il concetto di adattamento è infatti uno dei più discussi, vaghi e problematici termini della teoria evoluzionistica, per taluni addirittura un elemento teorico superfluo, non contemplabile da approcci scientifici, in quanto contaminato da residui finalistici propri dell'evoluzionismo lamarckiano o della metafisica evoluzionistica di Herbert Spencer, il filosofo statunitense contemporaneo di Darwin cui dobbiamo tra le altre la fortunata ma tautologicamente vuota espressione "sopravvivenza del più adatto".

Pur diffuse in ogni disciplina delle scienze del vivente, quelle che Lewontin ha definito "le inutili darwinizzazioni"²¹ imperversano purtroppo soprattutto tra gli psichiatri che tentano di utilizzare il paradigma evoluzionistico. Partendo dal punto di vista funzionale è piuttosto facile ipotizzare significati adattativi per le varie caratteristiche degli organismi viventi e del loro comportamento. Tuttavia, molto spesso, il significato adattativo che viene immaginato è illusorio o legato ad altri meccanismi dell'evoluzione biologica. Ad esempio, si è a lungo sostenuto che le scaglie dei rettili fossero un sistema adattativo finalizzato in parte a limitare la perdita d'acqua attraverso la pelle sino a quando non si è osservato un serpente aberrante senza scaglie ma resistente all'essiccamento come gli altri membri normali della sua popolazione²². La spiegazione adattativa della regola di Bergmann, (gli omeotermi sono più grandi nelle regioni più fredde), afferma che la taglia maggiore con un minore rapporto superficie/volume, riduce la dispersione termica. L'aumento della dimensione del corpo potrebbe più banalmente dipendere dalla competizione interspecifica.

La complessità e la casualità del processo evolutivo fa sì che le caratteristiche biologiche e comportamentali non siano necessariamente adattative, anzi è verosimile che molti caratteri e funzioni siano prodotti parziali, effetti collaterali, tratti privi di significato funzionale di percorsi evolutivi.

Se è difficile la dimostrazione delle ipotesi adattamentistiche per le funzioni normali, ancor più complessa in linea di principio risulta la conferma delle teorie sul significato adattativo degli stati patologici, in particolare per i disturbi psichiatrici. In tal senso le innumerevoli spiegazioni adattamentistiche di condizioni psichiatriche come la depressione, l'ansia, il disturbo bipolare e così via che sono oggi rintracciabili in letteratura²³, vanno considerate con estrema cautela, quando non assimilate a pura invenzione retorica. Incidentalmente facciamo peraltro notare che questo approccio

²¹ R.C. Lewontin, *Sociobiology. A caricature of darwinism*, PSA 2 Philosophy of Science Association

²² P. Licht, A.F. Bennet, A scaleless snake: tests of the role of reptilian scales in water loss and heat transfer, *Copeia*, 1972: 702-7.

²³ A. Stevens e J. Price, *Evolutionary Psychiatry*, London-New York, Routledge, 1996; M. McGuire e A. Troisi, *Darwinian Psychiatry*, Oxford-New York-Tokyo, Oxford University Press, 1998; I.M. Marks, R.M. Nesse, Fear and fitness: an evolutionary analysis of anxiety disorders. *Ethology and Sociobiology*, 1994, 15: 247-61; R.M. Nesse, Is depression an adaptation? *Archives of General Psychiatry*, 2000, 57: 14-20; R.M. Nesse, Proximate and evolutionary studies of anxiety, stress and depression: synergy at the interface, *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 1999, 23: 895-903; R. J. Sullivan, E. H. Hagen, Psychotropic substance-seeking: evolutionary pathology or adaptation?, *Addiction*, 2002, 97: 389-400.

assunto acriticamente delegittima sostanzialmente l'intervento farmacologico nel trattamento delle condizioni psichiatriche.

La migliore prova che un carattere fenotipico sia il risultato della selezione naturale si può ottenere con uno studio particolareggiato dei polimorfismi in relazioni a specifiche variabili eco-etologiche. Allo stesso modo, le ipotesi sulle funzioni adattative possono talora essere corroborate ma non definitivamente dimostrate con particolari manipolazioni sperimentali ovvero con analisi di tipo funzionale, in particolar modo per le funzioni schematizzabili in ragionamenti di tipo ingegneristico, come la resistenza delle ossa, la forma delle ali negli uccelli, gli aspetti idrodinamici del corpo dei pesci, ecc.. È evidente che nessuna di queste condizioni si presenta quando si cerca di analizzare il comportamento umano dal punto di vista evoluzionistico.

È auspicabile quindi un'estensione dei termini e dei ragionamenti della biologia evoluzionistica in psichiatria; un'articolazione dei programmi di ricerca ispirati dall'evoluzionismo in psichiatria capace di andare oltre l'applicazione del discutibile concetto di adattamento.

Occorre a nostro avviso, anche per la rilevanza che tale considerazione ha nella clinica e nell'intervento farmacologico in psichiatria, valutare più in profondità le implicazioni delle dimensioni della variazione, della variabilità genetica, nei suoi diversi aspetti, dai meccanismi della variazione genetica, della sua amplificazione nella ricombinazione, ai polimorfismi; dalla variazione nelle popolazioni alle variazioni criptiche; dalla variabilità dei prodotti genici, delle proteine, sino all'organizzazione della variabilità genetica nelle popolazioni.

Al di là del concetto di adattamento, altro elemento teorico di grande interesse per la psicofarmacologia è la risposta alla selezione, la base dei cambiamenti evolutivi, delle cause remote nella medicina evoluzionistica.

L'omeostasi di sviluppo

Un importante fattore nella modulazione della risposta alla selezione è l'omeostasi dello sviluppo. Con tale concetto si intende la capacità di un determinato genotipo di mantenere la normalità e la corretta direzione dello sviluppo anche di fronte agli ostacoli chimici, biologici ed ecologici che si presentano nel corso dell'epigenesi. Lo sviluppo di un fenotipo normale è infatti indirizzato in determinati canali e si oppone alle deviazioni verso altre direzioni.

L'omeostasi di sviluppo dipende dal livello di eterozigosi e dall'azione correlata dei geni, dal loro reciproco coadattamento, dall'integrazione dell'azione di più geni finalizzata alla produzione di un modello di sviluppo ben organizzato. Il genotipo e il fenotipo costituiscono dimensioni non discontinue, tra le quali esiste uno spazio denso di regolazioni mutue e retroazioni, all'interno del quale le istruzioni del genoma interagiscono e si accomodano reciprocamente e si regolano in funzione delle variabili ambientali in cui avviene lo sviluppo.

L'omeostasi di sviluppo, la canalizzazione epigenetica sono elementi importanti da valutare nel caso di intervento farmacologico in età pediatrica. Se sufficientemente lunghi, e se effettuati su un genotipo scarsamente canalizzato, il trattamento psicofarmacologico e anche taluni interventi farmacologici per disturbi somatici – su tutti quelli effettuati con i cortisonici – sono in grado di interferire con i meccanismi di regolazione genetica delle cellule nervose (alla base della sintesi e trasporto di un mediatore nervoso, della sua inattivazione, della crescita neuritica, della determinazione del numero dei recettori, della loro sensibilità ecc.) e quindi con l'epigenesi, con la persistente strutturazione del sistema nervoso, delle sue funzioni e dei suoi stessi processi omeostatici, di contribuire così alla determinazione ovvero all'accentuazione di specifiche vulnerabilità verso disturbi psichiatrici.

Il ragionamento fatto per l'età evolutiva in effetti può essere esteso a tutto l'arco della vita. Stimoli interni ed esterni quali gli stadi dello sviluppo, le concentrazioni di ormoni e di mediatori chimici, lo stress, l'apprendimento, l'interazione sociale, i trattamenti farmacologici influenzano la formazione e il comportamento dei fattori di trascrizione genica, modulando sensibilmente l'espressione dei geni, ciò che si indica col termine di regolazione epigenetica. Detto altrimenti. Come una combinazione di geni dà forma al comportamento, incluso il comportamento sociale, così il comportamento, i fattori sociali, la modulazione farmacologica delle funzioni nervose - attraverso la loro azione sull'organismo e sul sistema nervoso centrale - modificano l'espressione dei geni e conseguentemente le funzioni delle cellule nervose, modulando di nuovo, allora, circolarmente, il comportamento e la proiezione dell'individuo nella dimensione psico-sociale²⁴.

I neurotrasmettitori classici costituiscono fattori di regolazione della trascrizione genica dei neuropeptidi e dei recettori per queste sostanze, ne controllano quindi l'espressione genica e l'intero ciclo funzionale. Ad esempio i vari recettori per la dopamina, in particolare quelli localizzati nel sistema limbico, sono in grado di regolare l'espressione di encefalina, sostanza P e neurotensina; il GABA inibisce il rilascio di CCK, la serotonina modula l'espressione genica del VIP e così via. In questo senso, vista la centralità dei neuropeptidi nella regolazione endocrina e metabolica, la regolazione genica mediata dai neurotrasmettitori si riflette sulle tutte le funzioni fisiologiche, concertando l'integrazione organica e comportamentale finalizzata all'omeostasi e all'adattamento individuale, fissandola in schemi d'azione appresi, di natura funzionale o patogenetici.

Allo stesso modo, viceversa, i neuropeptidi controllano e regolano l'espressione genica delle cellule dei sistemi neurotrasmettitoriali classici e ne modulano le funzioni. Il CCK stimola il rilascio del GABA; il CRF attiva le funzioni noradrenergiche, la galanina sembra inibire il rilascio di acetilcolina, solo per fare alcuni esempi. Questa via costituisce uno dei tramiti principali per la modulazione della trascrizione genica nel cervello a partire dalle condizioni fisiologiche periferiche, dalle dinamiche omeostatiche dell'organismo e quindi dalla rappresentazione nell'ambiente interno degli stimoli esterni.

Ma i neuropeptidi fanno altro ancora. Alcuni di essi, soprattutto quelli coinvolti nella risposta allo stress, si sono dimostrati in grado di influenzare la crescita delle fibre nervose, la plasticità sinaptica, sia direttamente (ad esempio la melanocortina e altri analoghi dell'ACTH), sia indirettamente, modulando l'espressione genica e il funzionamento dei fattori di crescita. Altri ancora sembrano essere in grado di modificare il ciclo vitale dei neuroni, intervenendo sul corso dei processi che precedono la loro morte cellulare programmata, l'apoptosi. Queste peculiarità potrebbero costituire una delle basi attraverso cui l'esperienza ed eventualmente l'esposizione ad agenti psicotropi scolpisce le forme della connettività del sistema nervoso centrale e periferico e distilla il bagno chimico in cui avvengono i processi fisiologici. Così l'intervento psicofarmacologico va visto attraverso questo ulteriore elemento di spiegazione degli effetti dell'interazione con l'ambiente esterno sull'individuo. Un farmaco capace di agire sul sistema nervoso centrale può interferire con la costruzione di schemi d'azione biologica integrata centrale e periferica e quindi con l'adattamento individuale e così contribuire eventualmente al progressivo depositarsi di eventi e processi con potenziale patogenetico sino all'esordio di una malattia conclamata.

²⁴ Andreasen, N.C., 1997. «Linking brain and mind in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology», *Science*, 275, pp. 1586-1593; Kandel, E.R., 1998. «A new intellectual framework for psychiatry», *American Journal of Psychiatry*, 155, pp. 457-469; Gabbard, G.O., 2000. «A neurobiologically informed perspective on psychotherapy», *British Journal of Psychiatry*, 177, pp. 117-122.

I concetti di omeostasi dello sviluppo, di canalizzazione, di coadattamento genomico, di plasticità fenotipica rimandano ad una visione integrazionistica della struttura, delle funzioni genomiche, così come dei processi epigenetici e di adattamento individuale lungo tutto l'arco della vita. Ciò conseguentemente si riflette in una concezione sistemica della malattia, come alterazione delle regolazioni su uno o più livelli o tra diversi livelli dei processi omeostatici, dal livello genetico a quello comportamentale. Questa concezione a sua volta solleva importanti questioni nella concettualizzazione, nella descrizione nosologica, nella comprensione della patogenesi e nel trattamento della malattia.

Soprattutto in ambito psichiatrico, laddove il numero dei livelli causali, dei determinismi e dei processi regolativi coinvolti è maggiore, questa concezione implicherebbe la possibilità che sintomi simili dipendano da processi patogenetici diversi. Ed in effetti le spiegazioni dei disturbi psichiatrici sono spesso molteplici, in quanto riferite a dimensioni diverse del processo patogenetico a differenti fattori etiologici. E si complicano ulteriormente quando si giunge alla scoperta dell'efficacia di uno o più farmaci sul disturbo. Il caso più eclatante è quello della depressione in cui, per limitarci al livello di spiegazione psicofarmacologico troviamo teorie monoaminergiche, ipotesi neurorecettoriali, ipotesi monoaminergiche dell'espressione genica, ipotesi della disfunzione emotiva da neurochinine

Occorre considerare infine che la selezione naturale tende a favorire la riproduzione, che la selezione è riproduzione differenziale. Diversamente la psicofarmacologia è finalizzata all'intervento su meccanismi alla base di disfunzioni comportamentali, in parte definite entro dimensioni culturali e specificate da norme e prescrizioni sociali. Non è inusuale, così, che la terapia psicofarmacologica sia indirizzata all'intervento su comportamenti evolutivamente funzionali, con conseguenti scarsi risultati, si pensi all'espansione delle cure per i disturbi sessuali e la sex addiction.

Evoluzionismo, farmacogenetica e farmacogenomica

La variabilità genetica, materia prima della filogenesi, si esprime ovviamente anche nella specificità con cui ogni individuo risponde ai farmaci. Uno degli aspetti della variabilità genetica a livello popolazionale è rappresentato dai polimorfismi genetici ovvero dalle mutazioni. Quale fonte di variabilità, i polimorfismi sono vagliati dalla selezione naturale e quindi sono funzionali all'adattamento, alle modificazioni ambientali ed etologiche ovvero neutri ma comunque essenziali per la trasformazione filogenetica. Con il termine farmacogenetica si intendono quelle mutazioni del codice genetico in grado di influenzare la cinetica e la dinamica di un farmaco. Il termine farmacogenomica dovrebbe essere riservato agli effetti dei farmaci sul genoma (cosiddetta farmacologia trascrizionale e post-trascrizionale) ed a quella branca della farmacologia applicata alla ricerca ed allo sviluppo di nuovi farmaci derivabili dalla scoperta delle sequenze del genoma umano.

A livello farmacogenetico, i polimorfismi sono importanti per la flessibilità genetica che ha reso possibile e permette agli organismi di far fronte all'incontro con nuove sostanze, rappresentando probabilmente una delle espressioni più complesse della coevoluzione tra regno animale e vegetale. Sono oggi conosciuti numerosi polimorfismi genetici di interesse psicofarmacologico e conseguentemente clinicamente rilevanti in psichiatria²⁵.

Uno dei più noti è quello legato al polimorfismo di un elemento dei sistemi enzimatici noti come Citocromi P450, il CYP2D6, identificato per la prima volta come responsabile

²⁵ W. Kalow, *Pharmacogenetics, pharmacogenomics and pharmacobiology*, in "Clin. Pharmacol. Ther.", 70, 2001, pp. 1-4

per la variazione nel metabolismo della debrisoquina (un antipertensivo). Decine di mutazioni genetiche sono associate a questo polimorfismo, che presenta ai margini della variabilità i metabolizzatori deboli e i metabolizzatori iperveloci. Il CYP2D6 è uno dei più importanti enzimi coinvolti nel metabolismo ossidativo dei farmaci, catalizza l'ossidazione di alcune decine di farmaci, circa il 20% di tutte le sostanze comunemente prescritte. L'elenco dei substrati per CYP2D6 è cospicuo e include tutti gli antidepressivi triciclici; alcuni inibitori della ricattura della serotonina come la fluoxetina e la paroxetina, e molti antipsicotici come l'aloiperidolo, la perfenazina, e il risperidone²⁶. Per tutti questi farmaci negli individui a metabolizzazione debole si raggiungono concentrazioni dalle 2 alle 5 volte superiori ai metabolizzatori normali e ciò implica che nei fenotipi più gravi le dosi consigliate possano portare a concentrazioni tossiche²⁷.

Rilevante in clinica psichiatrica e per la psicofarmacologia è anche il polimorfismo di un altro elemento del sistema enzimatico epatico Citocromo P450, il CYP2C19, che riguarda circa il 3% degli individui di razza bianca. Il CYP2C19 metabolizza vari farmaci d'uso psichiatrico come l'imipramina, il diazepam, il citalopram, l'amitriptilina, che conseguentemente sono interessati a questo polimorfismo.

Altri importanti polimorfismi farmacogenetici in psicofarmacologia sono quelli dei recettori con cui interagiscono gli psicofarmaci²⁸. Ma prima di giungere ad un recettore da cui sappiamo attivarsi la cascata dei fenomeni che determinano finalmente l'azione terapeutica, un farmaco deve interagire con una lunga serie di proteine, ovvero prodotti di altrettanti geni e soggetti pertanto a numerose, potenziali, mutazioni. Vi sono proteine (geni) che controllano l'assorbimento di un farmaco, il suo trasporto ematico, il passaggio della barriera ematoencefalica, la distribuzione tissutale, il metabolismo primario e secondario, le modalità di escrezione e così via.

La farmacogenetica sta, in tal senso, corroborando con evidenze molecolari l'idea della necessità di un approccio individualizzato alla terapia²⁹ che il ragionamento evoluzionistico in medicina aveva invocato partendo dal principio della irriducibile natura individuale degli organismi, dal pensiero popolazionale su cui Darwin aveva fondato la sua dottrina.

Il problema delle interazioni farmacologiche e la prospettiva evoluzionistica

In senso più ampio, la farmacogenetica sta portando ad interessanti acquisizioni sulle interazioni farmacologiche. E queste ultime sono un'altra delle questioni psicofarmacologiche per cui la l'approccio evoluzionistico può dare nuove prospettive di indagine e preziose indicazioni per il trattamento.

Tra le specialità mediche, la psichiatria è quella forse maggiormente interessata dal problema delle interazioni farmacologiche, considerato che il trattamento dei disturbi del

²⁶ L. Bertilsson, *Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP)2D6 and 2C19*, in "Clin Pharmacokinet", 29, 1995, pp.192-209; W. Kalow, *Interethnic variation of drug metabolism*, in "Trends Pharmacol Sci", 12, 1991, pp. 102-7; M. Ingelman-Sundberg, M. Oscarson e R. A. McLellan, *Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment*, in "Trends Pharmacol Sci", 20, 1999, pp. 342-9.

²⁷ Bertilsson L and Dahl ML (1996) Polymorphic Drug Oxidation: relevance to treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs* 5: 200-223

²⁸ M. Masellis, V. S. Basile, V. Ozdemir *et al.*, *Pharmacogenetics of antipsychotic treatment: lessons learned from clozapine*, in "Biol Psychiatry", 47, 2000, pp. 252-66

²⁹ J. Brockmoller, *Pharmacogenomics – science fiction come true*, in "Int J Clin Pharmacol Ther", 37, 1999, pp. 317-18; V. O. Zdemir, V. S. Basile, M. Masellis, P. Muglia e J. L. Kennedy, *Pharmacogenomics and Personalized Therapeutics in psychiatry*, in *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle e C. Nemeroff (a cura di), New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

comportamento realizzato attraverso l'uso di un solo farmaco sta diventando una pratica che riguarda un numero sempre minore di pazienti.

Il ruolo della polifarmacia nell'induzione di interazioni farmacologiche ed effetti indesiderati non si limita ad una semplice competizione per uno specifico CYP. L'evoluzione dei sistemi di metabolizzazione delle sostanze ha fatto sì che un farmaco o un suo metabolita possano essere substrati per o inibitori dello stesso CYP. Inoltre un farmaco o i suoi metaboliti possono essere inibitori di uno specifico CYP senza essere un substrato. Infine una sostanza può indurre la sintesi di taluni CYP e in questo modo la concomitante somministrazione di altri farmaci può modificare il livello degli altri substrato di questi stessi CYP.

L'inibizione e l'induzione enzimatica costituiscono i fenomeni che si possono presentare in caso di interazioni tra sostanze a livello metabolico. L'inibizione dell'attività di un particolare isoenzima P450 può innescarsi per effetto diretto di una inibizione di un CYP particolare da parte di una sostanza oppure riguardare la metabolizzazione di uno di due farmaci somministrati contemporaneamente e substrati per uno stesso enzima. Il primo caso ad esempio è illustrato con grande evidenza dalla potente inibizione del CYP1A2 prodotta dalla fluvoxamina; un effetto che deve portare a monitorare accuratamente la concentrazione plasmatica di eventuali sostanze metabolizzate dallo stesso enzima. Nel secondo caso invece siamo di fronte ad un processo di immediata interazione farmacologia, ad un fenomeno di competizione per il legame enzimatico tale da abbassare il metabolismo per il farmaco con minore affinità o comunque modificare la farmacocinetica dei farmaci somministrati rispetto a quella espressa quando assunti individualmente. Ad esempio l'eritromicina inibisce il metabolismo della carbamazepina³⁰, la fluvoxamina inibisce il metabolismo dell'imipramina³¹, la fluoxetina inibisce il metabolismo dell'alprazolam e così via.

L'induzione enzimatica invece rappresenta una risposta adattativa volta ad aumentare la protezione delle cellule contro agenti tossici potenziando la capacità detossificante. Questo obiettivo è raggiunto attraverso un aumento della trascrizione genica e conseguentemente della sintesi enzimatica e della capacità di metabolizzazione. È quindi un processo evidentemente più lento dell'inibizione, dipendente da molti fattori, come il turn-over enzimatico e l'emivita del farmaco. L'induzione enzimatica può abbassare anche considerevolmente l'azione del farmaco somministrato in concomitanza. Ad esempio l'induzione del metabolismo dell'acido valproico da parte della fenitoina può determinarne una riduzione della concentrazione plasmatica di acido valproico tale da attenuarne significativamente gli effetti terapeutici.

Pur volta a sviluppare una migliore metabolizzazione delle sostanze, l'induzione enzimatica può talora portare ad un aumento della tossicità, per effetto dell'innalzamento della formazione di metaboliti reattivi. Questo fenomeno è ad esempio ben dimostrato nel caso del ketoconazolo che interferisce sul metabolismo dell'astemizolo e della terfenadina aumenta in entrambi i casi l'accumulo di metaboliti tossici dei substrati provocando così una tossicità inattesa alle normali dosi terapeutiche dei due farmaci.

³⁰ Hedrick R, Williams F, Morini R, Lamb WA and Cate JC, Carbamazepine-erythromycin interaction leading to carbamazepine toxicity in four epileptic children. *Ther Drug Monit* 1983, **5**: 405-407; Pessayre D, Effects of macrolide antibiotics on drug metabolism in rats and humans. *Int J Clin Pharmacol Res* 1983, **111**: 449-458.

³¹ Spina E, Campo GM, Avenoso A, Pollicino MA and Caputi AP Interaction between fluvoxamine and imipramine/desipramine in four patients. *Ther Drug Monit*, 1992, **14**: 194-196

La prospettiva evuzionistica suggerisce di cercare le interazioni per sostanze implicate in processi funzionalmente legati oppure che rappresentano una successione di stadi evolutivi. Viceversa, la presenza di interazioni farmacologiche potrebbe indicare l'esistenza di elementi filogenetici comuni nei sistemi funzionali implicati più o meno direttamente nella metabolizzazione delle sostanze in interazione. L'individuazione di questi elementi comuni a sua volta potrebbe contribuire alla spiegazione della patogenesi di alcuni disturbi psichiatrici e quindi al miglioramento degli interventi terapeutici.

Specificità d'azione dei farmaci e aspetti integrativi delle funzioni biologiche e adattative

La ricerca sugli psicofarmaci e il loro uso terapeutico si stanno sempre più orientando verso sostanze caratterizzate da elevata specificità d'azione. Principi farmacologici in grado di agire selettivamente su singoli sistemi neuronali, meglio ancora se capaci di modulare il funzionamento di recettori specifici di uno stesso sistema neuronale. Interessanti prospettive a tale proposito si aprono dalle derivazioni delle ricerche sulle cellule staminali e dei fattori di trascrizione tissutali specifici. Tali geni denominati "master regulator" hanno la capacità di determinare in modo univoco il destino di una linea cellulare e per fare in modo che ciò avvenga inducono una serie di geni a loro volta espressi solo ed esclusivamente in un determinato tessuto. Ciò consente di ipotizzare che farmaci veicolati a determinati tessuti mediante la loro interazione con tali geni tissutali specifici possano colpire in modo estremamente selettivo solo alcuni gruppi cellulari e non altri con una netta riduzione degli effetti indesiderati e con una selettività d'azione attualmente non immaginabile.

Questo approccio ancorché innovativo potrebbe non essere altrettanto efficace, a meno che la molecola selezionata non possieda un'ottima affinità e un'estrema specificità per un singolo bersaglio di cui è nota la fisiologia ed è soprattutto comprovato il ruolo nel processo patologico che si intende trattare. Un illuminante esempio delle difficoltà in questo senso della psicofarmacologia moderna è illustrato dalle attuali terapie della schizofrenia. Molecole con un meccanismo d'azione radicalmente diverso sono oggi a disposizione del clinico psichiatra. Tra di esse se ne trovano alcune (i.e. Clozapina) che hanno un profilo d'azione multirecettoriale, attivo cioè su molti bersagli molecolari, mentre altre (i.e. Amisulpride) agiscono in prevalenza su un solo recettore: quello D2 della dopamina per il quale è stato dimostrato, negli ultimi 50 anni, un ruolo nella fisiopatologia della schizofrenia. Manca tuttavia una teoria unificante che spieghi in modo convincente come entrambi questi farmaci agiscano nel trattamento della stessa patologia.

Più recentemente la ricerca si è mossa all'identificazione e alla messa a punto di sostanze dotate di attività a livello dei geni o dei *network* genetici che specificano e modulano le funzioni dei vari apparati funzionali del sistema nervoso.

Tuttavia il profilo terapeutico finale sul paziente dipende da molti fattori addizionali: l'individualità farmacogenetica – vista sopra -, ma anche peculiarità della costituzione individuale e relativa a fattori genetici e metabolici complessi e non riferibili soltanto alle parti del genoma direttamente correlabili alle funzioni del sistema nervoso ma comunque in grado di influenzare la farmacodinamica e farmacocinetica del farmaco³². E occorre tenere presente che anche tali fattori genetici e metabolici sono un prodotto evolutivo, il risultato di un coadattamento reciproco su cui possono gravare compromessi filogenetici vari e che può essere condizionato da traiettorie evolutive.

³² K. G. Hofbauer e C. Huppertz, *Pharmacotherapy and evolution*, in "TRENDS in Ecology & Evolution", 17, 2002, pp. 328-34.

Allo stesso modo, l'approccio evoluzionistico sottolinea il carattere integrato degli apparati funzionali dell'organismo, il loro mutuo aggiustamento. In tal senso, un fattore importante, ma solitamente sottovalutato, nel determinare il profilo d'azione a lungo termine di un farmaco è la reazione dei sistemi regolatori dell'organismo all'azione stessa della sostanza. Una risposta compensatoria che tende a ripristinare lo stato di equilibrio – funzionale o patologico –, l'omeostasi preesistente all'azione del farmaco e che quindi si risolve generalmente nella riduzione o nella soppressione dei possibili effetti terapeutici e talora nell'induzione di effetti avversi.

In ambito psicofarmacologico questa situazione è ulteriormente complicata dal fatto che lo stesso comportamento del paziente, le funzioni emotive e l'attività ideativa sono centrali nella risposta controregolatoria dell'organismo.

Lo studio di trattamenti farmacologici cronici sull'adattamento omeostatico dell'organismo non è mai stato perseguito in modo completo ed articolato. Ciò significa che le nostre conoscenze sull'argomento terapie prolungate e brusche sospensioni (una eventualità piuttosto frequente nella pratica clinica) sono invece parziale ed assolutamente frammentarie. A ciò si aggiunga che pochissimi sono i dati a disposizione sugli effetti delle differenti astinenze (improvvisi, o gradualmente) sia sui meccanismi recettoriali che sulla trasduzione del segnale ed ancora meno sul patrimonio genetico. Da un punto di vista teorico non è dato prevedere se le reazioni di "riadattamento" a un farmaco saranno maggiori o minori in relazione al suo profilo recettoriale. È piuttosto ragionevole attendersi che gli effetti collaterali saranno tanto maggiori quanto più numerosi sono i siti d'azione del farmaco, il che non equivale agli effetti terapeutici. Il limite intrinseco della farmacogenomica risiede nella possibilità di confondere le acquisizioni sulla "safety" con quelle sulla "efficacy" degli psicofarmaci, due ambiti d'azione sull'organismo molto diversi tra loro.

Per tutto ciò, l'uso razionale di una sostanza in psichiatria e la messa a punto di nuovi farmaci per il sistema nervoso e i disturbi del comportamento devono tenere presenti i seguenti aspetti³³: 1) è verosimile che un farmaco sia tanto più efficace e tollerabile quante meno reazioni omeostatiche inneschi; 2) in linea di principio è preferibile l'intervento farmacologico su sistemi regolatori piuttosto che sui meccanismi effettori, dato che questi ultimi (strutture cellulari che esplicano una precisa funzione biologica, come enzimi, canali di trasporto) tendono a reazioni compensatorie più forti; 3) l'effettiva disponibilità di un sistema regolatorio come obiettivo dell'azione psicofarmacologica è funzione della sua storia evolutiva e della sua funzionalità relativamente agli altri sistemi funzionali correlati e al contesto ambientale e culturale presente.

Effetti disgenici?

Altro argomento degno di riflessione è quello sui possibili effetti disgenici della diffusione delle terapie psicofarmacologiche. Dal punto di vista evoluzionistico, una delle più importanti conseguenze dell'efficacia delle cure farmacologiche nei disturbi psichiatrici è quella di rendere equiparabili i tassi riproduttivi dei soggetti affetti da patologie del comportamento con gli individui sani. Naturalmente, questi quozienti tendono a essere diversi e a differire anche in relazione al tipo di patologia psichiatrica. Ad esempio una tendenza depressiva o ansiosa può associarsi a un tasso riproduttivo relativamente basso, mentre al contrario un temperamento ipertimico può esprimersi anche in un'elevata fertilità.

³³ Si veda anche K. G. Hofbauer e C. Huppertz, *Pharmacotherapy and evolution*, in "TRENDS in Ecology & Evolution", 17, 2002, pp. 328-34.

In ogni caso, l'intervento sul fenotipo malato tende a diffondere nella popolazione il genotipo associato al disturbo psichiatrico e quindi potrebbe portare all'aumento nel tempo dell'incidenza del disturbo stesso. A questo proposito, sarebbe interessante provare a studiare l'evoluzione dell'incidenza di alcune malattie psichiatriche tentando di isolare la relazione tra andamento epidemiologico e numero dei trattamenti eseguiti per quelle specifiche malattie.

Conclusioni

L'approccio evolucionistico enfatizza la dimensione individuale della malattia e conseguentemente la necessità di interventi terapeutici personalizzati. Allo stesso modo esso suggerisce di finalizzare il trattamento alla realizzazione degli obiettivi del paziente, alla massimizzazione delle capacità funzionali all'interno di un contesto dato.

I farmaci vengono prescritti in base a una diagnosi, prevalentemente in accordo con dei criteri nosologici elencati nel DSM-IV e nell'ICD-10. La *ratio* classificatoria che sottende a tale sistemazione non corrisponde affatto alle logiche e ai meccanismi evolutivi, in primo luogo alla prospettiva funzionale, anzi non contempla di fatto le cause remote nella patogenesi dei disturbi psichiatrici, trascurando in tal modo la dimensione originaria in cui si innestano i processi e i percorsi individuali che portano eventualmente alla malattia. Gli studi di valutazione su coorti di individui normali o malati, nel tentativo di rendere omogenei i tassi di risposta e la valutazione prognostica impediscono l'identificazione di variabili individuali che invece determinano le deviazioni standard e, nella maggioranza dei casi, gli effetti terapeutici o collaterali di uno psicofarmaco. Una migliore conoscenza delle recenti acquisizioni della medicina darwiniana potrebbe condurre ad un nuovo paradigma terapeutico in cui il trattamento farmacologico se necessario deve essere necessariamente integrato nel contesto e nello stile di vita dell'individuo malato. Tutto ciò nel tentativo, sempre più fondamentale, di ripristinare la congruenza tra l'individualità biologica, psicologica del paziente e gli aspetti dell'ambiente in cui vive, da quelli fisici a quelli culturali; tenendo conto della storia e della logica dell'evoluzione, facendo leva sui principi e le indicazioni che essi stano disgelando nell'intervento psicofarmacologico, nella ricerca di nuovi farmaci per i disturbi psichiatrici.