

# La pillola di Darwin

Stefano Canali\* e Luca Pani\*\*

\* docente di storia della medicina e bioetica all'Università degli Studi di Cassino

\*\* dirigente di ricerca presso l'Istituto di Neurogenetica e Neurofarmacologia del CNR - Cagliari; Presidente Neuroscienze Pharnaness scarl

**Mente & Cervello, gennaio 2005**

*In un futuro lontano, intravedo delle grandi prospettive per ricerche ben più importanti. La Psicologia si fonderà su una nuova certezza, quella della necessaria acquisizione di tutte le capacità mentali attraverso una evoluzione lenta e progressiva.*

Sir Charles Darwin, 1859

La visione evolucionistica nella comprensione delle malattie ed in particolare di quelle psichiche è diventato un tema di specifica riflessione e ricerca per merito soprattutto dei lavori dello psichiatra Randolph Nesse e del biologo George Williams ed è ormai intergrata in alcune grandi raccolte di saggi. Secondo la medicina evolucionistica i fenomeni epidemiologici, la specifica vulnerabilità individuale alle malattie, i modi in cui ogni individuo risponde a un agente patogeno, i tempi in cui si ammala o recupera la salute dipenderebbero anche da processi storici, filogenetici. Secondo tale prospettiva, 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 evolucionistico.

Più recentemente, l'approccio evolucionistico è stato usato anche nell'analisi dell'impiego dei farmaci e per la messa a punto e la previsione dell'efficacia di sostanze a uso terapeutico, in particolare per gli antibiotici, gli antivirali, i trattamenti chemioterapici in oncologia. 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.

## L'evoluzione del consumo di psicofarmaci

Dati recenti dimostrano come le modalità di prescrizione dei farmaci psicotropici stiano mutando negli Stati Uniti e in Italia. 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 i 20 milioni 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 un netto aumento per gli antidepressivi, in misura minore per gli antipsicotici, e in forma ancora più lieve per gli ansiolitici.

### Tabella I

Il Mercato Italiano dei Farmaci Psicotropi

(In milioni di pezzi venduti per anno)

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
<b>Antipsicotici</b>	11,675	12,432	12,468	12,940	13,428	13,114	13,267
<b>Antidepressivi</b>	16,750	18,275	19,413	20,524	22,493	24,435	28,380
<b>Ansiolitici</b>	61,107	64,051	63,464	63,292	63,497	63,267	63.608

## Psicofarmaci e dimensioni adattative dei sintomi psichiatrici

L'approccio evoluzionistico suggerisce che l'intervento farmacologico debba tener conto della dimensione filogenetica e adattativa di taluni sintomi psichiatrici (vedi Riquadro 1). In questo senso, l'uso improprio, ma purtroppo sempre più diffuso, di ansiolitici e antidepressivi per condizioni subcliniche, per intervenire sulla penombra dei disturbi dell'umore può compromettere la funzione adattativa di talune condizioni emotive.

### Riquadro 1

Modelli evoluzionistici di spiegazione dei disturbi psichiatrici:

- 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.
- 2) *Conflitto con altri elementi in evoluzione.* Caso emblematico è quello del conflitto tra genitori e figli, ma anche l'ambiente sociale attraverso la competizione tra individui e l'evoluzione dei vari sistemi che lo costituiscono pone una serie di conflitti con potenziale patogeno.
- 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 moderna. Un caso esemplare è quello dei farmaci d'abuso e di alcuni psicofarmaci. Anche i disturbi del comportamento alimentare possono essere inquadrati in questa categoria di spiegazioni evoluzionistiche.
- 4) *Compromessi evolutivi a livello genetico.* Un patrimonio genetico 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 quello dei disturbi bipolari.
- 5) *Compromessi evolutivi a livello dei tratti fenotipici complessi.* 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. Ad esempio la grande reattività del sistema cardiovascolare agli stimoli percepiti come ansiogeni può aumentare la vulnerabilità verso i disturbi di questo apparato.
- 6) *Vincoli storici e dipendenza da traiettorie evolutive.* L'evoluzione procede usando e coadattando il "vecchio" materiale biologico e psicologico della specie. Un esempio in tal senso potrebbe essere quello del condizionamento che la dimensione affettiva esercita sulla sfera cognitiva, un'azione che talora è realmente patogena.
- 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.

### 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 stata maturata.

Anche taluni sintomi depressivi hanno 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 dar corso ai 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.

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 degli individui intorno al paziente, di induzione di prossimità e aiuto. 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 portano 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 estetica.

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 la trasmissione di caratteri genetici e la riproduzione di tratti fenotipici. I figli saranno costretti a medicalizzarsi a loro volta o l'esempio 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.

### **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. 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.

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 psichiatria.

Uno dei più noti è quello legato ai polimorfismi degli elementi del sistema enzimatico epatico dei Citocromi P450, altri importanti polimorfismi farmacogenetici in psicofarmacologia sono quelli dei recettori, le pompe di ricattura o gli enzimi delle vie metaboliche sui cui interagiscono gli psicofarmaci.

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

### **Psicofarmaci e aspetti integrativi delle funzioni biologiche e adattative**

Anche per questi motivi 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.

Questo approccio ancorché innovativo potrebbe non essere sufficientemente 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 su un solo recettore: quel recettore 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.

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. Da un punto di vista teorico non è dato prevedere se le reazioni di "riadattamento" a una farmaco saranno maggiori o minori in relazione al suo profilo recettoriale. È ragionevole attendersi che gli effetti collaterali saranno tanto maggiori quanto più numerosi sono i siti d'azione del farmaco, il che non è tuttavia predittivo dell'efficacia terapeutica della molecola. Il limite intrinseco della farmacogenomica risiede nella possibilità di confondere le acquisizioni sulla "*safety*" con quelle sulla "*efficacy*" degli psicofarmaci, due ambiti della loro azione sull'organismo molto diversi tra loro (vedi Riquadro 2).

## Riquadro 2

### Psicofarmaci e Effetti disgenici

Altro argomento degno di riflessione è quello sui possibili effetti disgenici della diffusione delle terapie psicofarmacologiche. Dal punto di vista evuzionistico, 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. 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 evuzionistico 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 alla prospettiva funzionale, il punto di vista più coerente con i meccanismi e la logica evolutiva. 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 a 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.

## Lecture di approfondimento

Brown A. S., 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.

Canali S. (a cura di) *Drug-abuse, evolution, medicine*, numero monografico di "Medicina delle Tossicodipendenze – Italian Journal of Addiction", 9, 2001.

Corbellini G., *Le radici storico-critiche della medicina evuzionistica*, in *La medicina di Darwin*, a cura di P. Donghi, Bari-Roma, Laterza, pp. 85-127

Damasio A. R., *Descartes' error. Emotion, reason and the human brain*, New York, Putnam Book, 1994;

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

Healy D., *The antidepressant era*, Cambridge, MA, London, Harvard University Press, 1997;

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

Ingelman-Sundberg M., 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.

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

Kramer P. D., *Listening to Prozac*, New York, Viking Penguin, 1993;

- Masellis M., V. S. Basile, V. Ozdemir *et al.*, *Pharmacogenetics of antipsychotic treatment: lessons learned from clozapine*, in "Biol Psychiatry", 47, 2000, pp. 252-66.
- McGuire M. e A. Troisi, *Darwinian Psychiatry*, Oxford-New York-Tokyo, Oxford University Press, 1998; trad. Italiana *Psichiatria darwiniana*, Giovanni Fioriti editore, Roma, 2003;
- McGuire M. T., A. Troisi e M. M. Raleigh *Depression in evolutionary context*, in *The Maladapted Mind*, a cura di Baron-Cohen S, Hillsdale, NJ, Lawrence A Erlbaum Associates, 1997, pp. 255-82.
- Nesse R. M. e G. C. Williams, *Why we get sick*, Random House, New York Times books, 1995.
- Nesse R. M. e K. C. Berridge, *Psychoactive Drug Use in Evolutionary Perspective*, in "Science", 278, 1997, pp. 63-6.
- Nesse R. M., *Is Depression an Adaptation?*, in "Arch. Gen Psychiatry", 57, 2000, pp. 14-20;
- Nesse R. M., *Proximate and evolutionary studies of anxiety, stress and depression: synergy at the interface*, in "Neuroscience and Biobehavioral Reviews", 23, 1999, pp. 895-903.
- Pani L., *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.
- Pincus H. A., 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.
- Stearns C. (a cura di), *Evolution in health & disease*, Oxford-New York-Tokyo, Oxford University Press, 1999;
- Stevens A.e J. Price, *Evolutionary Psychiatry*, London-New York, Routledge, 1996;
- Trevathan W. R., E. O. Smith e J. J. McKenna (a cura di), *Evolutionary Medicine*, Oxford-New York-Tokyo, Oxford University Press, 1999.
- Zdemir V. O., 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.