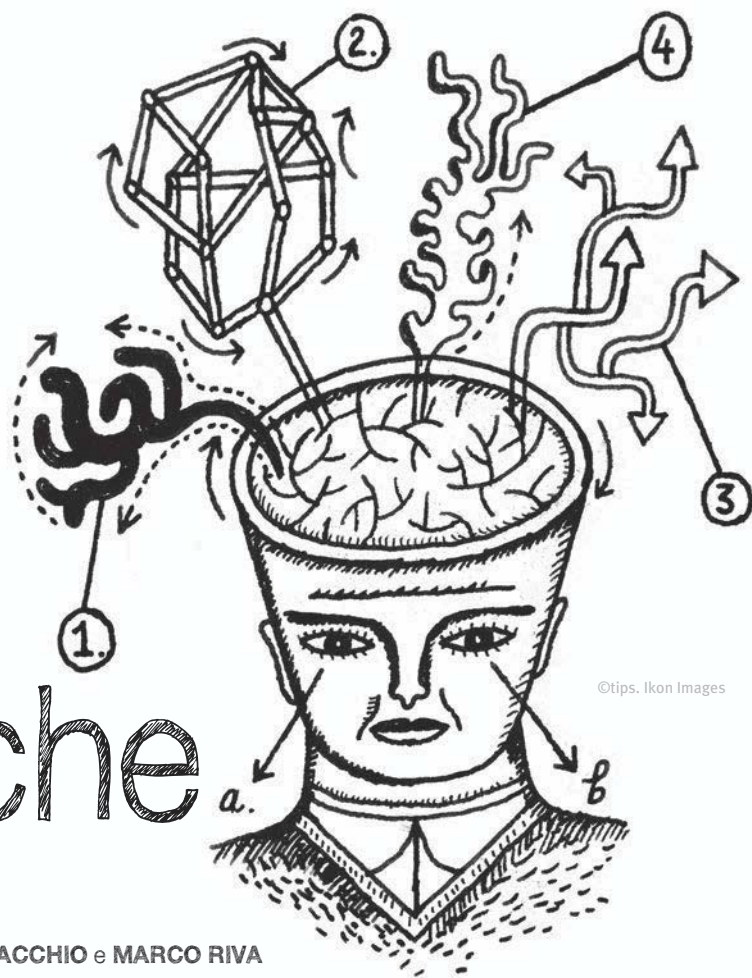


I ponti tra SM e malattie psichiatriche



testo di **GIUSEPPE GAZZOLA** da un'intervista con **MARIA PIA ABBRACCHIO** e **MARCO RIVA**

C'È UN **COLLEGAMENTO TRA PATOLOGIE** COME DEPRESSIONE E SCHIZOFRENIA E MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO? E LE TERAPIE PER LE PRIME POSSONO RIVELARCI QUALCOSA DI UTILE PER LA CURA DELLE SECONDE? ECCO **COSA HA SCOPERTO LA RICERCA**



©Alberto Rebori

**LA MENTE È COME UN PARACADUTE:
FUNZIONA SOLO SE SI APRE**

«La mente è come un paracadute: funziona solo se si apre», diceva Einstein. E noi vorremmo qui «aprire» una nuova finestra proprio sul cervello - di cui ci siamo occupati nel precedente inserto di SM Italia -, indagando se esistono connessioni tra malattie del sistema nervoso come la sclerosi multipla e malattie psichiatriche come depressione e schizofrenia. Quali sono, eventualmente, i «ponti» che

le collegano? La ricerca cosa sta scoprendo al riguardo? Questa sarà la prima parte del nostro approfondimento. In secondo luogo cercheremo di passare «dalla teoria alla pratica» e di scoprire se si possa eventualmente imparare qualcosa sulla cura della SM dagli studi sulle terapie per le malattie psichiatriche oppure se, viceversa, le ricerche di nuove cure sulla SM potrebbero avere un più ampio utilizzo anche nel campo psichiatrico.

Comprendere i collegamenti

Depressive syndrome in neurological disorders

Prendiamo a prestito il titolo di uno studio di Hellman-Regen pubblicato a fine 2013 [1] per tracciare un primo perimetro: esistono numerosi sintomi «comuni» alle sindromi psichiatriche, come la depressione, e a malattie neurologiche come sclerosi multipla, morbo di Parkinson, epilessia.



I SINTOMI DEPRESSIVI HANNO UN FORTE IMPATTO SIA SULLA QUALITÀ DELLA VITA SIA SUGLI ESITI DELLA MALATTIA NEUROLOGICA PRINCIPALE

In tutte queste patologie «i sintomi depressivi hanno un forte impatto sia sulla qualità della vita sia sugli esiti della malattia neurologica principale». In particolare, le neuroscienze riconoscono oggi come nelle malattie neurologiche siano presenti, con le stesse caratteristiche, i sintomi che caratterizzano la depressione maggiore come l'apatia, il disinteresse, l'anedonia, ossia l'appiattimento affettivo ed emotivo, così come le psicosi che caratterizzano la patologia schizofrenica.

La forte presenza di una significativa varietà di sintomi psichiatrici si riscontra già anche nella SM pediatrica.

Uno studio recente effettuato a cura di Weisbrot [2], su un gruppo di 45 bambini con SM, ha riscontrato la presenza di disturbi dell'ansia in 15 bambini. In 12 è presente l'ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), sigla che indica disordini di iperattività associati a deficit dell'attenzione; in 11 si evidenziano disturbi depressivi. 20 bambini sui 25 che avevano avuto una diagnosi di disturbo psichiatrico denotano



anche deficit cognitivi.

L'incidenza di problematiche legate alla depressione è rilevante anche negli adulti con SM. Moore, per esempio, in uno studio intitolato «Major Depression and Multiple Sclerosis - A Case Report» [3], ricorda che «la depressione maggiore è la comorbidità neuropsichiatrica più comune della sclerosi multipla, con un tasso di prevalenza di circa il 50%» [4]. Del resto, già nel 2002 il «Capitolo» newyorkese della Multiple Sclerosis Society degli Stati Uniti aveva convocato un gruppo di esperti per esaminare la questione dei disturbi depressivi nella sclerosi multipla. Quella «Consensus Conference» aveva esaminato studi epidemiologici, neurologici e terapeutici sulla presenza di depressione in pazienti con SM e concluso i propri lavori

- 1 Hellmann-Regen J, Piber D, Hinkelmann K, Gold SM, Heesen C, Spitzer C, Endres M, Otte C. Depressive syndromes in neurological disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Nov;263 Suppl 2:S123-36.
- 2 Weisbrot D, Charvet L, Serafin D, Milazzo M, Preston T, Cleary R, Moadel T, Seibert M, Belman A, Krupp L. Psychiatric diagnoses and cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Sep 26. [Epub ahead of print]
- 3 S Moore. Major Depression and Multiple Sclerosis - A Case Report, *J Med Life*. 2013 September 15; 6(3): 290-291.
- 4 Paparrigopoulos T, Ferentinos P. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22:14.
- 5 Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11:328-337.
- 6 Haji N, Mandolesi G, Gentile A, Sacchetti L, Freseigna D, Rossi S, Musella A, Sepman H, Motta C, Studer V, De Chiara V, Bernardi G, Strata P, Centonze D. TNF- α -mediated anxiety in a mouse model of multiple sclerosis. *Exp Neurol*. 2012 Oct;237(2):296-303. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.07.010. Epub 2012 Jul 24.
- 7 Bianca Marchetti-Maria P. Abbraccio, To be or not to be (inflamed) – is that the question in anti inflammatory drug therapy of neurodegenerative disorders?, *TRENDS in Pharmacological Sciences* Vol.26 No.10 October 2005
- 8 Riccio P, Rossano R, Liuzzi GM. May diet and dietary supplements improve the wellness of Multiple Sclerosis? A molecular approach, *Autoimmune Disease*, 2010 art. 249824; Published on line 2011, feb 24
Riccio P, The molecular basis of nutritional intervention in multiple sclerosis: a narrative review. *Complement Ther Med*. 2011 Aug; 19(4): 228-37.

con una pubblicazione del 2005, in cui si affermava che «le sindromi depressive hanno un notevole impatto sulla qualità di vita delle persone con SM» [5]. Quello che a oggi ancora manca è un quadro globale, uno studio epidemiologico statisticamente probante che, in sottogruppi omogenei, individui l'incidenza dei vari tipi e sintomi della depressione nelle varie forme di SM e successivamente valuti se e quali trattamenti antidepressivi possano incidere anche sull'andamento di malattia. Ci sono tante tessere, manca ancora l'immagine completa del puzzle.

Disturbi dell'umore, depressione e sclerosi multipla: chi "arriva" prima?

Una prima questione da affrontare in questo quadro è se nelle persone «arrivi» prima la sclerosi multipla o prima la depressione. Nell'interpretazione più comune, quando una persona riceve la diagnosi di una malattia cronica e potenzialmente invalidante come la sclerosi multipla è del tutto plausibile che poi sviluppi anche problematiche legate all'ansia e alla depressione. Uno studio pubblicato a fine 2012 dal gruppo del professor Diego Centonze dell'Università Tor Vergata di Roma, pubblicato su *Experimental Neurology*, [6] ha aperto però anche nuove vie di interpretazione. In un modello animale di sclerosi multipla, i sintomi di tipo psichiatrico (ansia) sembrano piuttosto collegati alla forte presenza di TNF α , una delle principali citochine infiammatorie, responsabile di un'alterazione della trasmissione sinaptica nei circuiti cerebrali coinvolti nella regolazione dello stato emotivo. Viene anche dimostrato che la somministrazione di un farmaco anti-infiammatorio, che inibisce

la segnalazione di TNF α , ha effetti risolutivi sul sintomo ansia. Ma soprattutto, si dimostra che la comparsa di ansia precede chiaramente la comparsa dei sintomi motori tipici della malattia, suggerendo che i sintomi psichiatrici possano precedere le disabilità neurologiche della malattia.

Un percorso analogo stanno effettuando gli studi clinici effettuati in ambito psichiatrico. Tenzionalmente si è sempre ritenuto che in un paziente oncologico o reduce da un infarto l'eventuale depressione fosse una conseguenza della malattia 'principale'. In realtà si sta ora capendo come la depressione sia una malattia presente anche indipendentemente o addirittura predisponente la comparsa della malattia organica vera e propria. E uno dei sistemi maggiormente presi in considerazione come 'causativi' della depressione è quello dell'infiammazione.

L'infiammazione, un territorio comune

Ecco, allora, un primo territorio comune: nelle malattie psichiatriche come in quelle neurologiche si osserva la presenza di un alto livello di infiammazione. Per quanto riguarda la sclerosi multipla non c'è bisogno di ricordare che è una «malattia infiammatoria». Ma anche in campo psichiatrico, già agli inizi degli anni 2000 diversi studi hanno ipotizzato che l'infiammazione possa contribuire allo sviluppo della depressione, anche se non è ancora chiarito al 100% quali sintomi depressivi siano correlati con la componente infiammatoria. Quello che è noto da anni è che i pazienti con disturbo depressivo e alti livelli di citochine infiammatorie nel plasma sono anche quelli che meno rispondono ai trattamenti antidepressivi.



I PAZIENTI CON SINDROMI DEPRESSIVE E ALTI LIVELLI DI CITOCHINE INFIAMMATORIE NEL PLASMA SONO ANCHE QUELLI CHE MENO RISPONDONO AI TRATTAMENTI ANTIDEPRESSIVI

L'infiammazione fa invecchiare prima il cervello

Claudio Franceschi, Professore di Immunologia presso il Dipartimento di Patologia Sperimentale dell'Università di Bologna, da anni parla di 'inflammaging'. Il termine intende l'invecchiamento (in generale, e quello cerebrale, in particolare) legato allo stato infiammatorio: più c'è infiammazione nel cervello e più rapidamente il cervello invecchia, peggiorando il proprio funzionamento. Una «revisione» effettuata nel 2005 [7] su diversi studi individuava un'ulteriore correlazione tra stili di vita legati all'attività fisica e all'alimentazione, la successiva comparsa di flogosi periferica negli arti o nelle articolazioni e infine la presenza di infiammazione cerebrale, con aumentata suscettibilità a sviluppare l'invecchiamento cerebrale. Proprio riguardo al ruolo dell'alimentazione nell'infiammazione, possiamo ricordare uno studio finanziato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla e condotto da Paolo Riccio [8], Professore di Biochimica Generale all'Università di Potenza. Individuando un vero e proprio network biochimico, i ricercatori collegano l'azione diretta o indiretta di diverse molecole della dieta con l'attività infiammatoria presente nel nostro organismo. Mentre un'alimentazione ricca di grassi aumenta il livello infiammatorio,

©Alberto Rebori



UNA DIETA A BASE DI PESCE, VERDURE, LEGUMI, FRUTTA E CARBOIDRATI INTEGRALI, ABBINATA A UN MODERATO ESERCIZIO FISICO, PUÒ CONSENTIRE ALLE PERSONE CON SM DI TENERE SOTTO CONTROLLO LO STATO INFIAMMATORIO DOVUTO ALL'ALIMENTAZIONE

una dieta di circa 1700 calorie giornaliere a base di pesce, verdure, legumi, frutta e carboidrati integrali, abbinata a un moderato esercizio fisico, può consentire alle persone con SM di tenere sotto controllo lo stato infiammatorio dovuto all'alimentazione, di rispondere meglio anche alle terapie antinfiammatorie utilizzate per la cura della malattia e, in sostanza, di migliorare la qualità della vita [vedi SM ITALIA 2-2012].

©tips.BlendImages RF



La plasticità sinaptica e la produzione di fattori trofici

Un secondo sistema che si pone come «ponte» tra patologie psichiatriche e neurologiche può essere quello dei meccanismi di neuroplasticità deputati alla produzione di proteine neurotrofiche, quelle che favoriscono la crescita neuronale. Le ricerche condotte in questi anni mostrano come questi meccanismi siano deficitari o alterati tanto in patologie psichiatriche come depressione, schizofrenia, disturbo bipolare [9], quanto in quelle neurodegenerative.

Nel caso della SM, per esempio, a gennaio 2013 il gruppo di ricercatori che fa capo a Diego Centonze ha pubblicato uno studio curato da Robert Nisticò [10], che componeva una sorta di tritico con altri due studi finanziati ancora da FISM (vedi su: www.aism.it) [11]. Secondo queste ricerche, si può chiaramente individuare nel modello animale di SM, l'encefalomielite acuta disseminata (EAE), un collegamento tra la presenza della citochina pro-infiammatoria chiamata «Interleuchina 1B» e l'iperattivazione di un meccanismo di pla-

- 9 Vedi ad esempio: Coyle JT, Duman RS. Finding the intracellular signalling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron* 2003; 38: 157-160.; Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *ArchGenPsychiatry* 1997; 54: 597-606.
- 10 Nisticò R, Mori F, Feligioni M, Nicoletti F, Centonze D. Synaptic plasticity in multiple sclerosis and in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013 Dec 2;369(1633):20130162. doi: 10.1098/rstb.2013.0162. Print 2014 Jan 5.
- 11 Mori F, Kusayanagi H, Nicoletti CG, Weiss S, Marciani MG, Centonze D., Cortical plasticity predicts recovery from relapse in multiple sclerosis. *MultScler.* 2013 Nov 21.
- 12 Mori F, Rossi S, Piccinin S, Motta C, Mango D, Kusayanagi H, Bergami A, Studer V, Nicoletti CG, Buttari F, Barbieri F, Mercuri NB, Martino G, Furlan R, Nisticò R, Centonze D., Synaptic Plasticity and PDGF Signaling Defects Underlie Clinical Progression in Multiple Sclerosis, *JNeurosci.* 2013 Dec 4;33(49):19112-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2536-13.2013.
- 13 Su BDNF e farmaci antidepressivi vedi ad esempio: Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 597-606; sui farmaci antipsicotici vedi: Bai O, Chlan-Fourney J, Bowen R, et al. Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs. *J Neurosci Res* 2003; 71: 127-131.
- 14 Gold SM, Kern KC, O'Connor MF, Montag MJ, Kim A, Yoo YS, Giesser BS, Sicotte NL. Smaller cornu ammonis 2-3/dentate gyrus volumes and elevated cortisol in multiple sclerosis patients with depressive symptoms. *Biol Psychiatry.* 2010 Sep 15;68(6):553-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.04.025. Epub 2010 Jun 19.
Gold SM, Irwin MR, Depression and immunity: inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009 May;29(2):309-20.
- 15 Gold SM, O'Connor MF, Gill R, Kern KC, Shi Y, Henry RG, Pelletier D, Mohr DC, Sicotte NL. Detection of altered hippocampal morphology in multiple sclerosis-associated depression using automated surface mesh modeling. *Hum Brain Mapp.* 2014 Jan;35(1):30-7. doi: 10.1002/hbm.22154. Epub 2012 Jul 30.

sticità della trasmissione sinaptica presente nella zona ippocampale del cervello e chiamato «Long Term Potentiation», ossia «Potenziamento a Lungo Termine». Negli stessi animali studiati si osserva anche un'ipoattivazione di un altro meccanismo di plasticità, che si chiama Long Term Depression. I ricercatori ipotizzano che questa alterazione del normale funzionamento di due meccanismi responsabili della plasticità della trasmissione nervosa da parte delle sinapsi sia un tentativo di reazione o di adattamento del cervello all'insulto infiammatorio. Però, questo tentativo di recupero funzionale aumenta anche il rilascio di mediatori potenzialmente eccito-tossici ed espone il cervello dell'animale con EAE alla neuro degenerazione. Lo studio, dunque, evidenzia un collegamento tra infiammazione, alterazione del funzionamento della plasticità sinaptica nell'ippocampo e neuro degenerazione. Nel campo della depressione, diversi studi hanno dimostrato come trattamenti con farmaci antidepressivi o antipsicotici di seconda generazione aumentino l'espressione dei fattori neurotrofici in diverse aree cerebrali [12]. Molti studi dimostrano in particolare come nel soggetto depresso si riscontrino ridotti livelli plasmatici di una importante neurotrofina, il BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) [13]. I pazienti che però rispondono in maniera efficace alla terapia farmacologica, recuperano livelli normali di questo fattore neurotrofico. Se consideriamo il potenziale collegamento fra depressione e comparsa di SM, e se, come indicato dagli ultimi studi, il sintomo "depressione" precede le disabilità neurologiche, risulta chiaro come "curare" la depressione in modo appropriato sia importantissimo, in quanto, abbassando i livelli di infiammazione cerebrale e normalizzando quelli dei fattori neurotrofici, il trattamento antidepressivo



©tips.Mirko Iannace

può mantenere più a lungo l'integrità cerebrale e ritardare la comparsa dei sintomi neurologici.

Come vedremo più avanti, ne possono conseguire importanti implicazioni nella ricerca di nuove terapie, soprattutto riguardo alle malattie neurologiche.

Risposta allo stress nella depressione e nella SM

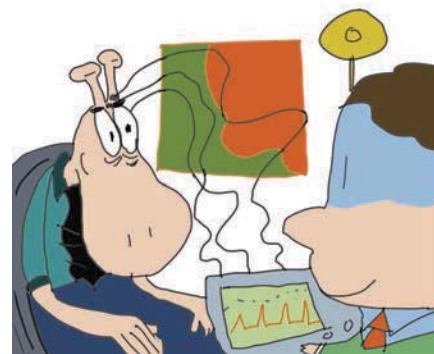
Un terzo fattore comune tra patologie psichiatriche e neurodegenerative può essere ritrovato nelle modalità di risposta ad eventi stressanti. Una persona sana, risponde ad un evento che produce paura, ansia e stress producendo cortisolo, un ormone corticosteroidale che serve ad affrontare al meglio la situazione stressante. Responsabile del funzionamento di questo meccanismo è quella zona del cervello che si chiama ipotalamo in asse con ipofisi e corteccia surrenale (HPA).

Nelle persone che soffrono di depressione il cortisolo viene prodotto in quantità eccessiva e, soprattutto, cronica. Questo eccesso finisce per ridurre la capacità di risposta allo stress e per inibire anche l'attività anti-infiammatoria

del cortisolo, incrementando la presenza di mediatori dell'infiammazione. Non solo, si è dimostrato come alti livelli cronici di cortisolo riducano la capacità di neurogenesi, ossia di generazione di neuroni nell'ippocampo, la zona del cervello deputata al controllo delle emozioni e alla memorizzazione delle esperienze che è anche il luogo cerebrale dove viene generata la gran parte dei nuovi neuroni in un cervello adulto proprio in concomitanza con i processi di apprendimento.

Non a caso, è dimostrato che proprio le persone con depressione e atrofia dell'ippocampo a distanza di anni sviluppano in alta percentuale atrofia ippocampale, deficit cognitivi e malattia di Alzheimer. Ecco, dunque, un ulteriore livello di connessione tra ambito psichiatrico e ambito neurodegenerativo.

Una delle ipotesi all'attenzione dei ricercatori è che, quindi, anche il rischio di sviluppare la sclerosi multipla aumenti nelle persone che soffrono di depressione. Per citare un esempio al riguardo, uno studio curato da Gold mette in evidenza una correlazione SM-depressione, [14] dimostrando che elevati



©Alberto Rebori

LE PERSONE CON DEPRESSIONE E ATROFIA DELL'IPPOCAMPO A DISTANZA DI ANNI SVILUPPANO IN ALTA PERCENTUALE LA MALATTIA DI ALZHEIMER



Gli autori

Il testo di questo inserto nasce da un'intervista con Maria Pia Abbraccio e Marco A. Riva.

Maria Pia Abbraccio è professore ordinario di Farmacologia dell'Università degli Studi di Milano, responsabile del Laboratorio di Farmacologia Molecolare e Cellulare della Trasmissione Purinergica. Svolge intensa attività di ricerca sperimentale nel campo della neurodegenerazione e neuroriparazione in malattie del sistema nervoso centrale acute (trauma, ictus) e croniche (Alzheimer, sclerosi multipla). È responsabile del progetto di ricerca finanziato da FISM "Strategie rimielinizzanti innovative per la sclerosi multipla: focus su GPR17, nuovo recettore coinvolto nel differenziamento oligodendrocitario".

Marco A. Riva è Professore associato di Farmacologia all'Università di Milano, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari. Si occupa di neuropsicofarmacologia, con particolare interesse allo sviluppo e caratterizzazione di modelli animali di patologie psichiatriche legati al neuro sviluppo, di analisi degli effetti molecolari e funzionali dello stress e della loro interazioni con geni di suscettibilità per le patologie psichiatriche, della caratterizzazione dei meccanismi di plasticità cellulare regolati da farmaci psicotropi (antipsicotici ed antidepressivi)



©tips.ImageSource

livelli di cortisolo in pazienti con SM e sintomi depressivi mostrano un ridotto volume in una parte dell'ippocampo (cornu ammonis). Lo stesso Gold [15] ha pubblicato a gennaio 2014 uno studio secondo cui nelle persone con SM associata alla depressione si evidenziano alterazioni morfologiche proprio nell'ippocampo.

Le fasi fetali e infantili del neurosviluppo fino all'adolescenza

Un ultimo possibile «link» tra malattie psichiatriche e patologie neurodegenerative si centra sull'importanza cruciale delle prime fasi dello sviluppo neurologico. Secondo questa ipotesi scientifica, corroborata da diversi studi presenti in letteratura, le esperienze precoci di infezioni o esposizione a stress in utero, i traumi infantili subiti fino all'adolescenza lascerebbero una sorta di traccia permanente sul cervello «in formazione», rendendo quel soggetto più propenso a

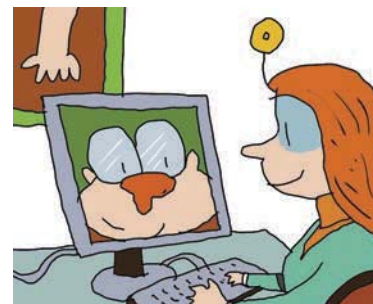
sviluppare una patologia neuropsichiatrica, soprattutto se è geneticamente più vulnerabile o se venga esposto successivamente ad un altro fattore ambientale che, sommato al primo «imprinting», finisce per scatenare la patologia.

Nel campo della depressione si può ricordare, al riguardo, un recente studio effettuato da un gruppo di ricercatori del Physiology and Behavior Laboratory di Zurigo in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari dell'Università di Milano [16]: Pubblicato su Science dell'1 marzo 2013, lo studio dimostra come l'esposizione ad una infezione, pur in forma non pesante, durante la gravidanza se associata ad altri eventi stressanti durante l'adolescenza finisca con l'innescare una risposta infiammatoria che determina disturbi comportamentali permanenti assimilabili ad un quadro psicotico.

Nel 2012, uno studio intitolato «Childhood trauma in Multiple Sclerosis»[17], affermava dal canto proprio che esiste

un'associazione tra sclerosi multipla e traumi infantili emotivi, fisici o legati ad abuso sessuale. Questo sguardo retrospettivo sui traumi subiti dalle persone durante le fasi iniziali del proprio sviluppo nervoso rende determinante quella che si chiama «anamnesi», ossia la «ricostruzione della storia» del paziente cui viene diagnosticata una patologia psichiatrica o neurologica. Un'anamnesi accurata che ricostruisca eventuali eventi stressanti intervenuti nelle fasi iniziali di vita, potrebbe anche aiutare a comprendere meglio perché certi trattamenti sembrano non essere efficaci: quanto più l'origine della malattia risale a traumi iniziali e tanto più, almeno in campo psichiatrico, la patologia risulta complessa da affrontare e curare farmacologicamente.

©Alberto Rebori



UNO STUDIO DIMOSTRA CHE CERTI STRESS SUBITI IN GRAVIDANZA, SE ASSOCIATI AD ALTRI EVENTI STRESSANTI DURANTE L'ADOLESCENZA POSSONO INNESCARE COMPORTAMENTI DEPRESSIVI

Dalla comprensione alla cura: alcune prospettive

Curare la depressione nella SM

Sulla base di tutte queste conoscenze ormai appurate, risulta anzitutto fondamentale curare specificamente la depressione quando si presenti insieme alla sclerosi multipla. Al riguardo, uno studio di Feinstein [18] pubblicato su Multiple Sclerosis ha mostrato come anche nella SM sia l'utilizzo di farmaci antidepressivi di prima generazione (inibitori della monoaminossidasi- IMAO e antidepressivi triciclici -TCA), sia quelli definiti SSRI ("Inibitori Selettivi della Ricaptazione della serotonina", come la fluoxetina), migliori significativamente i sintomi della depressione.

Anche le terapie non farmacologiche come la 'talk therapy' (il dialogo con lo psicologo) oppure una terapia di tipo cognitivo comportamentale migliorano gli stati depressivi e potenziano i benefici dei trattamenti farmacologici.

Verso nuovi trattamenti rimielinizzanti

Come accennavamo sopra, inoltre, nelle patologie psichiatriche come in quelle neurologiche si riscontra un'alterazione della capacità di produrre sostanze nutritive per i neuroni. Uno dei produttori delle sostanze che nutrono continuamente

l'assone è la mielina. Quando dunque nella SM viene a mancare la mielina non solo viene interrotta la trasmissione del segnale nervoso, ma c'è un rischio altrettanto importante che l'assone non più nutrito vada incontro a progressiva atrofia e degenerazione, fino a causare la morte del neurone di cui è il prolungamento. Si ritiene che sia proprio l'innescarsi di questo processo irreversibile di degenerazione neuronale a segnare il passaggio dalla forma recidivante/intermittente alla forma progressiva della malattia. Ecco perché diventa essenziale la prevenzione: bisogna cioè fornire fattori rimielinizzanti prima che il neurone sia danneggiato in maniera irreparabile.

Al momento non esistono terapie «progettate» per rimielinizzare l'assone. Un percorso in questa direzione è stato avviato attraverso una collaborazione tra Università di Milano e FISM, a partire dalla scoperta del recettore GPR17 [21], presente soprattutto sulle cellule cerebrali che poi generano la guaina mielinica, come possibile bersaglio di una nuova terapia che lo stimoli ad attivarsi per mettere in atto processi di rimielinizzazione.

Un'altra strada promettente sembra essere quella verso l'utilizzo delle cellule staminali neurali adulte intrapresa dal



©Alberto Rebori

LA PREVENZIONE È ESSENZIALE: BISOGNA CIOÈ FORNIRE FATTORI RIMIELINIZZANTI PRIMA CHE IL NEURONE MUOIA DEL TUTTO

gruppo del professor Gianvito Martino all'Ospedale San Raffaele di Milano. Di recente Martino e il suo gruppo hanno dimostrato come le staminali neurali endogene, presenti nel cervello di ogni persona, siano in grado di generare nei modelli animali di SM quello che si chiama 'stand by effect'. Significa che queste cellule vengono reclutate, si avvicinano al sito dove sta avvenendo l'insulto infiammatorio e in quel punto preciso rilasciano nuovi fattori di crescita [19]. Per arrivare a una terapia nell'uomo occorre ancora un lungo percorso, ma queste ricerche aprono una prospettiva decisamente interessante.

smitalia

- 16 Sandra Giovanoli, Harald Engler, Andrea Engler, Juliet Richetto, Mareike Voget, Roman Willi, Christine Winter, Marco A. Riva, Preben B. Mortensen, Manfred Schedlowski, Urs Meyer, Stress in Puberty Unmasks Latent Neuropathological Consequences of Prenatal Immune Activation in Mice, *Science* 339, 1095 (2013).
- 17 Spitzer C, Bouchain M, Winkler LY, Wingenfeld K, Gold SM, Grabe HJ, Barnow S, Otte C, Heesen C. Childhood trauma in multiple sclerosis: a case-control study. *Psychosom Med.* 2012 Apr;74(3):312-8. Epub 2012 Mar 9.
- 18 Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *MultScler.* 2011;17:1276-1281.
- 19 C. Laterza, A. Merlini, D. De Feo, F. Ruffini 1, RameshMenon 1, Marco Onorati 3, Evelien Fredrickx 4, Luca Muzio 1, Angelo Lombardo 5, Giancarlo Comi 2, Angelo Quattrini 6, Carla Taveggia 4, Cinthia Farina 1, Elena Cattaneo 3 & Gianvito Martino 1 iPSC-derivedneuralprecursorexerts a neuroprotective role in immune-mediated demyelination via the secretion of L1fnture Communications – ottobre 2013.